

Sigles et abréviations

GLUT4	:	Glucose transporter
GPx	:	Glutathion peroxydase
GSH	:	Glutathion
GSSG	:	Glutathione disulfide
HbA1C	:	Hémoglobine glyquée
HDL	:	High density lipoprotein
HGPO	:	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	:	Hypertension artérielle
HTG	:	Hypertriglycémiémie
IAA	:	Anticorps anti insuline
ICA	:	Anticorps anti îlots langerhans
IDL	:	intermédiaire density lipoprotein
IG	:	Index glycémique
IMC	:	Indice de masse corporelle
LCAT	:	Lecithin Cholesterol Acyl Transferase
LDL	:	Low density lipoprotein
MDA	:	Malon dialdéhyde
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
RD	:	Rétinopathie diabétique
RE	:	Réticulum endoplasmique
ERO	:	Espèces réactives d'oxygène
SOD	:	superoxyde de dismutase
PAS	:	Pression artérielle diastolique
PAD	:	Pression artérielle systolique
PAM	:	pression artérielle moyenne
TBARs	:	Thiobarbituric acid reactive substances

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nombre estimé de personnes atteintes de diabète au niveau mondial et par région en 2017 et 2045 (20-79 ans).....	6
Figure 2 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 2.....	8
Figure 3 : Physiopathologie de la néphropathie diabétique.....	12
Figure 4: Régulation des ERO par les antioxydants.....	19
Figure 5: Spectrophotomètre UV-visible BTS 350.....	26
Figure 6 : Automate bio-Systems analyzer A15	26
Figure 7: Répartitions des diabétiques et témoins selon le taux de zinc, du cuivre et de rapport Cu/Zn.....	32
Figure 8: représentation de la courbe de corrélation.	32
Figure 9: représentation de la courbe de corrélation.	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : principales espèces réactives dans le système biologique	15
Tableau II: La répartition de la population selon les paramètres anthropométriques.	29
Tableau III: Répartition de la population selon les valeurs des pressions artérielles	29
Tableau IV: PROFIL LIPIDIQUE ET EQUILIBRE GLYCEMIQUE DE DEUX GROUPES.	30
Tableau V: Répartition des diabétiques et témoins selon la concentration moyenne du taux des paramètres d'évaluation de la fonction rénale.....	31
Tableau VI: Répartition des diabétiques et témoins selon les concentrations moyennes des taux des antioxydants.....	31

TABLE DE MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	3
1 Rappels sur le diabète sucré	4
1.1 Généralités sur le diabète sucré.....	4
1.1.1 Définition de diabète sucré	4
1.1.1.1 Diabète de type 1	4
1.1.1.2 Le diabète de type 2	5
1.1.2 Epidémiologie du diabète.....	5
1.1.2.1 Diabète dans le monde.....	5
1.1.2.2 Diabète en Afrique	6
1.1.2.3 Diabète au Sénégal.....	7
1.1.3 Physiopathologie de diabète de type 2.....	7
• Mécanisme de l'insulinorésistance.....	8
1.1.4 Complications du diabète de type 2.....	11
1.1.4.1 Micro angiopathie	11
1.1.4.2 Macro angiopathie	12
2 Système oxydant et antioxydant	14
2.1 Elément de définition du stress oxydant.....	14
2.2 Entités oxydantes	15
2.2.1 Caractéristiques.....	15
2.2.1.1 Production cellulaire	16
2.2.1.2 Rôles physiologiques	16
2.2.1.3 Cibles Biologiques.....	16
2.2.1.4 Lipides.....	16
2.2.1.5 Acides nucléiques	17
2.2.1.6 Protéines.....	17
2.2.1.7 Sucres	17
2.3 Relation stress oxydant et diabète de type 2.....	17
2.3.1 Glutotoxicité	18
2.3.2 Hyperinsulinisme.....	18
2.4 Défenses anti oxydantes	18
2.4.1 Systèmes de défense enzymatique	19
2.4.2 Systèmes antioxydants non enzymatiques	20

2.4.3	Les oligoéléments.....	22
DEUXIÈME PARTIE NOTRE TRAVAIL.....		23
1	Cadre d'étude	24
1.1	Type et période d'étude.....	24
1.2	Matériels et méthodes.....	24
1.2.1	Matériels.....	24
1.2.1.1	Population d'étude.....	24
Notre étude portait 48 individus répartis comme suit :.....		24
1.2.1.2	Critères d'inclusion.....	25
1.2.1.3	Critères de non inclusion.....	25
1.2.1.4	Matériels.....	25
1.3	Méthodes	27
1.3.1	Protocole	27
1.3.1.1	Déroulement de protocole.....	27
1.4	Traitement des données et analyses statistique.....	28
1.5	Considérations éthiques.....	28
2	RESULTATS	29
2.1	Données épidémiologiques.....	29
2.1.1	Données anthropométriques	29
2.2	Données cliniques	29
2.2.1	Les pressions artérielles (PA).....	29
2.3	Données para cliniques	30
2.3.1	Paramètres biochimiques.....	30
2.3.1.1	Exploration de la fonction rénale	31
2.3.1.2	Evaluation du statut antioxydant	31
2.4	ETUDE DES CORRELATIONS.....	32
3	DISCUSSION	34
❖	Diabète de type 2 et capital antioxydant.....	34
RecommAndations.....		39
REFERENCES		40
Régulation des ERO par les antioxydants ; Nutrition Clinique et Métabolisme Volume 16, Issue 4, December 2002, Pages 233-239.....		45

INTRODUCTION

INTROCUCTION

Le diabète sucré est un état d'hyperglycémie chronique lié à une carence absolue ou relative en insuline, en rapport avec des facteurs génétiques et ou environnementaux agissant souvent de concert. C'est une affection chronique, considéré aujourd'hui comme une véritable pandémie.

D'après la Fédération Internationale du Diabète (FID), le nombre d'adultes atteints de diabète dans le monde est estimé à 366,2 millions. Parmi ceux-ci, 14,7 millions vivent en Afrique. Les experts de la FID prévoient 552 millions d'adultes atteints de diabète en 2030 [1].

En Afrique, la prévalence du diabète est en augmentation. L'Afrique a aussi la plus forte proportion de diabètes non diagnostiqué à travers le monde ; celle-ci est estimée à au moins à 78% [1].

Le diabète de type 1 représente 10% de différentes formes de diabète et il survient généralement de façon brutale dans un tableau d'acidocétose chez un sujet jeune maigre. Le diabète de type 2 représente 90%. Il survient typiquement vers la quarantaine chez un sujet en surpoids avec des antécédents familiaux de diabète [2]. Sa prévalence augmente parallèlement, à l'urbanisation, la sédentarisation de la population et à l'obésité. Il pose un véritable problème de santé publique.

Au Sénégal, une enquête réalisée en 2010 à Saint Louis, région au nord du Sénégal, révélait une prévalence locale du diabète de type 2 était de 10,4% [3]. Une étude faite à Guèoul (Louga-Sénégal) a concerné 1411 individus, la prévalence du diabète de type 2 était de 7,2% dont 5,4% de cas connus et 1,8% de cas nouvellement dépistés [4].

Le diabète de type 2 est une affection métabolique redoutable de par son évolution, le plus souvent insidieuse. Ceci a pour conséquence d'exposer les patients aux complications chroniques dégénératives nécessitant souvent des hospitalisations longues et onéreuses. L'évolution peut être également marquée par la survenue de complications aiguës source d'hospitalisation répétées.

Le mécanisme de l'insulinorésistance était expliqué par les altérations mitochondriales dans le muscle squelettique des patients diabétiques qui est à l'origine de la diminution des capacités oxydatives [5]

Parmi les complications micro-vasculaires du diabète de type 2, la néphropathie est sans doute celle qui engendre le pronostic le plus défavorable puisqu'en plus d'exposer à un risque d'insuffisance rénale terminale, elle s'associe à une hausse importante de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. De plus, l'incidence de cette pathologie est en constante augmentation dans nos pays industrialisés de sorte qu'elle représente un réel problème de santé publique. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette affection et l'identification précoce des

sujets à risque et des actions sensibilisation sur le terrain, devraient permettre d'en optimiser la prévention et d'endiguer ce que certains ont déjà intitulé une véritable "épidémie" [20].

Nous avons initié cette étude, pour étudier la relation entre le capital antioxydant et la fonction rénale chez des diabétiques de type 2 à Dakar.

Rapport-Gratuit.com

PREMIERE PARTIE

1 RAPPELS SUR LE DIABETE SUCRE

1.1 Généralités sur le diabète sucré

1.1.1 Définition de diabète sucré

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique liée à un défaut de sécrétion ou de l'action de l'insuline ; ou des deux. Le diagnostic du diabète sucré repose sur des critères édictés depuis 1998 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) :

- ❖ Glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26g/l à deux reprises. Le jeune étant défini par une absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures.
- ❖ Signes cliniques d'hyperglycémie et découverte au hasard d'une glycémie supérieure ou égale à 2g/l. Les symptômes de l'hyperglycémie sont des signes cardinaux classiques : polyurie, polydipsie et perte de poids inexpliquée souvent associée à une polyphagie [6].
- ❖ Glycémie à la deuxième heure supérieure ou égale à 2g/l. Il s'agit d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).

Selon l'OMS, le diabète [54], est défini par une glycémie à jeun $\geq 1,26\text{g/l}$ de façon permanente ou une glycémie $> 2\text{g/l}$ 2 heures après charge orale de 75 g de glucose.

Habituellement il existe deux grandes formes de diabète sucré ; diabète de type 2 et de type 1

1.1.1.1 Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1), anciennement connu sous le nom de diabète insulino-dépendant (DID), est caractérisé par une absence ou une trop faible production d'insuline par les cellules du pancréas endocrine (**Figure 2**).

C'est une maladie qui apparaît le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence. Dans le monde environ 65 000 enfants âgés de moins de quinze ans développent chaque année, un diabète de type 1 [7].

Le diabète de type 1 représente environ 10% des cas de diabète en France et dans le monde.

L'hypothèse pathogénique retenue actuellement fait intervenir trois facteurs : La prédisposition génétique, l'auto-immunité, et l'environnement.

1.1.1.2 Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) est caractérisé par un défaut d'action de l'insuline (insulino-résistance) qui peut évoluer vers une insulino-pénie, c'est-à-dire une faible production d'insuline par le pancréas, dû à un épuisement des cellules sécrétrice d'insuline. Il en résulte une hyperglycémie chronique (**Figure 3**). C'est la forme la plus fréquente du diabète (90% des cas de diabète traités) [8].

Les causes du diabète du type 2 sont multiples. Il existe en effet plusieurs facteurs de risque responsables de l'apparition du diabète de type 2 : l'obésité, l'inactivité physique, une alimentation mal équilibrée mais aussi des antécédents familiaux [9].

De nombreuses personnes atteintes de diabète de type 2 en sont longtemps inconscientes car plusieurs années peuvent s'écouler avant que les symptômes n'apparaissent ou soient connus [1].

1.1.2 Epidémiologie du diabète

De façon globale, le diabète est un problème majeur de santé publique

1.1.2.1 Diabète dans le monde

L'Organisation mondiale de la santé, évoque une «véritable pandémie mondiale». Le nombre de cas de diabète est passé de 30 millions en 1985 à 135 millions en 1995. Ce chiffre est passé de 177 millions en 2000 à 234 millions en 2003 [9]. En 2013, 382 millions de personnes ont été diagnostiquées diabétiques, en 2017, elles sont 425 millions (**figure 1**) et ce nombre devrait atteindre les 629 millions de personnes en 2045 [7].

Le diabète de type 2 touche principalement 300 millions de personnes soit 6,6% de la population adulte [1]. Ce chiffre augmente de 7 millions chaque année.

Aux Etats-Unis, le diabète sucré est en expansion constante. Quinze millions de personnes, soit 8% de la population sont atteintes avec des différences selon l'ethnie. Aux états unis les afro-américains sont 1,7 fois plus susceptibles de développer le diabète de type 2 dont, 10,8% d'entre eux en sont atteints. Ce taux est de 10,2% chez les hispano-américains, de 12% chez les amérindiens contre 5,7% chez les blancs [1 ; 10].

L'estimation du nombre de diabétiques dans le monde en 2017 selon la FID est illustrée dans la **figure 1** ci-dessous.

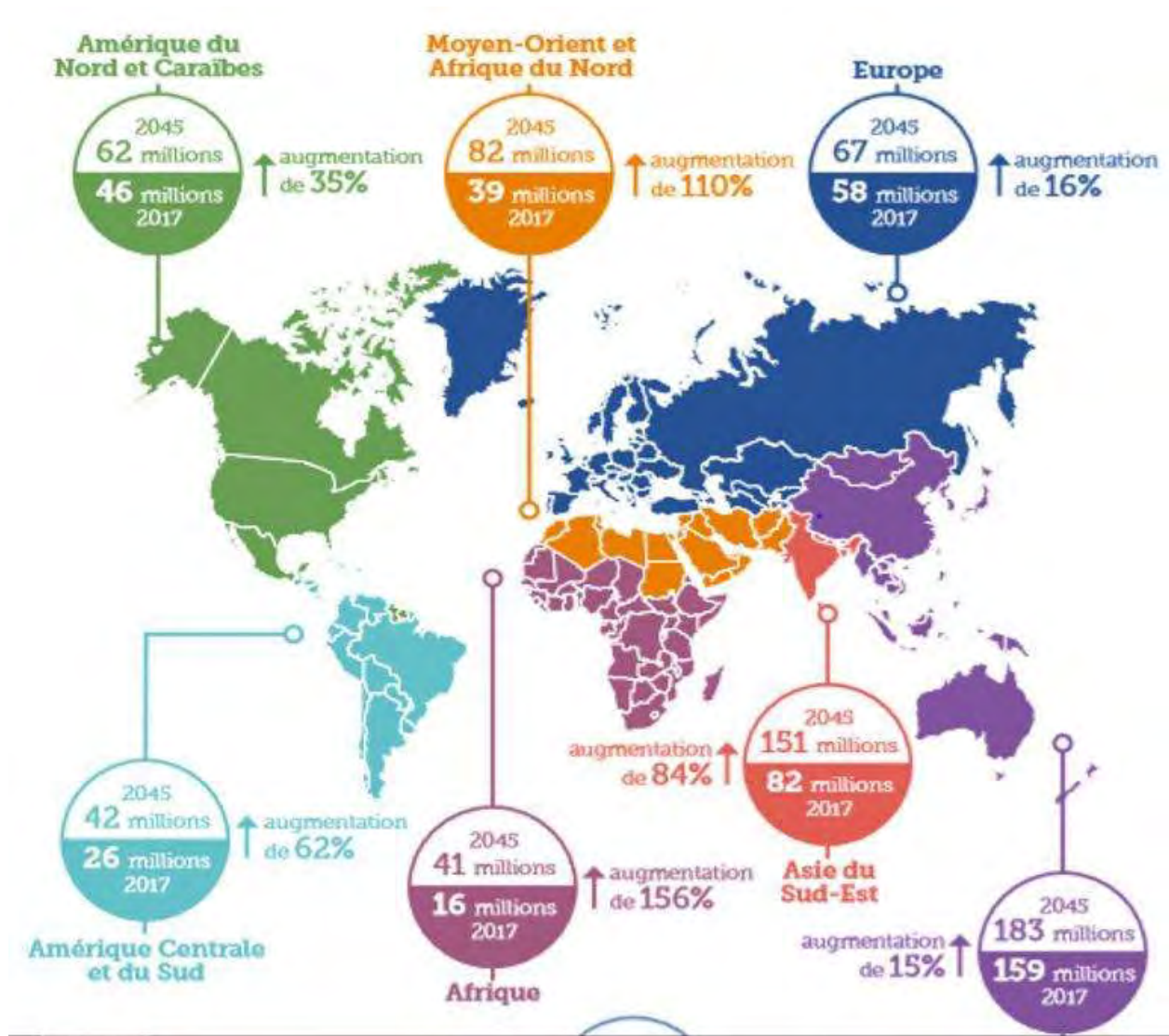


Figure 1 : Nombre estimé de personnes atteintes de diabète au niveau mondial et par région en 2017 et 2045 (20-79 ans) [7]

1.1.2.2 Diabète en Afrique

L'Afrique n'est pas épargnée par cette augmentation de l'incidence du diabète sucré. On parle de pandémie galopante pour le diabète de type 2. En 1901, Albert Cock, médecin missionnaire en Ouganda rapportait que « Le diabète est assez rare et très mortel... ». Ce n'est qu'au début des années 60 que son existence a été affirmée en Afrique. Par la suite, diverses études dans différents pays d'Afrique l'ont confirmé. Les données étaient basées sur des statistiques hospitalières et les fréquences oscillaient entre 2 à 6% en milieu urbain africain [11].

En Afrique du nord, selon FID édition 2012, un adulte sur 9 est atteint de diabète sucré avec une prévalence de 10,9% dont 52,9% des personnes diabétiques ne seraient pas diagnostiquées.

En Afrique sub-Saharienne, le diabète était longtemps considéré comme une maladie rare. Pour les 20 prochaines années, l'Afrique sub-saharienne devrait enregistrer la plus forte augmentation mondiale du nombre de cas de diabète.

Les prévalences actuellement observées en Afrique sub-Saharienne laissent penser que la seule évolution démographique générera 9,5 millions de cas de diabète supplémentaires entre 2010 et 2030 [22]. En 2010, 12,1 millions d'adultes étaient diabétiques dont 15% seulement ont été diagnostiqués. D'ici 2030, l'Afrique sub-Saharienne devrait recenser 23,9 millions d'adultes atteints de diabète [12].

1.1.2.3 Diabète au Sénégal

Jusqu'en 2018, nous disposons que de résultats parcellaires provenant de données hospitalières ou d'enquêtes parcellaires.

Dès 1960 Payet et coll. trouvaient déjà une fréquence hospitalière de 1,1% à Dakar [13].

Une enquête sur les facteurs de risques cardiovasculaires chez 1424 sujets résidants à Saint-Louis au Sénégal, rapportait en 2010 une prévalence du diabète sucré de 10,4% ; bien loin des 1,73% retrouvés par Baylet et coll. [11] en zone urbaine c'est-à-dire à Dakar. En 2012, à Darou Mousty (Sénégal) en milieu rural une étude retrouvait une prévalence du diabète de 2,8% dont 0,5% de cas nouvellement dépistés [14].

1.1.3 Physiopathologie de diabète de type 2.

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit [7]. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie)

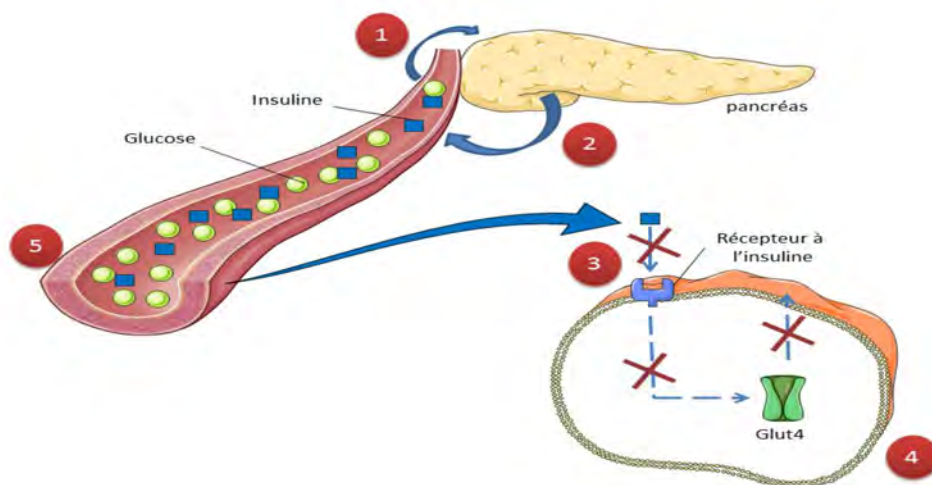


Figure 2 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 2 [1 ; 5].

La présence du glucose va stimuler les cellules β -pancréatiques pour libérer de l'insuline. Dans le cas du diabète de type 2, l'insuline produite par le pancréas endocrine ne fonctionne pas correctement. En effet, le diabète de type 2 est caractérisé par une défaillance de la transduction du signal induit par l'insuline et un défaut de la translocation du transporteur de glucose (GLUT4), ce qui conduit à une mauvaise captation du glucose par les cellules musculaires ou ; les adipocytes. Ceci aboutit essentiellement à un état d'hyperglycémie résultant d'une accumulation de glucose dans le sang.

Globalement, la physiopathologie du diabète de type 2, serait liée à deux phénomènes c'est-à-dire l'insulinorésistance et l'insulinopénie

- **Mécanisme de l'insulinorésistance**

Il s'agit d'une insulinorésistance essentiellement musculaire portant principalement sur la synthèse du glycogène.

Cette insulinorésistance survient sur un terrain génétique puisqu'on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulino-dépendants. Toutefois, on ne connaît pas encore les gènes impliqués [15].

Sur le plan métabolique, l'insulinorésistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition

entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé : les acides gras libres sont oxydés en priorité, entraînant une production accrue d'acetyl CoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour la glycogène synthase.

En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogenèse. Tout ceci concourt à augmenter la glycémie [15]. Les principaux facteurs cliniques d'insulinorésistance sont : **L'obésité**, appréciée par l'index de poids corporel (poids en kilos sur carré de la taille en mètre). L'obésité est définie par un index supérieur à 30.

La répartition abdominale, sous-cutanée et plus encore viscérale des graisses. On distingue trois types de tissus adipeux de topographie différente : le tissu adipeux gynoïde (de type féminin) qui prédomine à la partie inférieure du corps au niveau des cuisses et des fesses, le tissu adipeux androïde sous-cutané et viscéral. Ce tissu adipeux androïde (de type masculin) se localise au contraire à la partie supérieure du corps. Il est caractérisé par une hypertrophie adipocytaire et une sensibilité lipolytique importante. Cette répartition androïde des graisses comporte un risque élevé d'apparition de diabète de type 2 en comparaison à une population de poids identique avec une répartition des graisses différentes [15].

La sédentarité, multiplie le risque de diabète par 2.

Un facteur génétique : l'insulinorésistance pourrait s'expliquer par une augmentation des fibres musculaires à contraction rapide plus insulino-résistantes que les fibres à contraction lente. En effet, les fibres à contraction lente dites de type 1 sont richement vascularisées à métabolisme oxydatif, et sont très sensibles à l'insuline. Elles sont sollicitées par les efforts d'endurance et leur nombre est accru chez les sportifs entraînés. Au contraire, les fibres à contraction rapide dites de type 2 sont insulino-résistantes.

La répartition topographique du tissu adipeux et la variation typologique du tissu musculaire dépendrait de facteurs hormonaux et environnementaux : le stress, l'alcool, le tabagisme, favorisent la topographie androïde des graisses alors que la sédentarité et le vieillissement entraînent une élévation des fibres musculaires de type 2 par rapport aux fibres musculaires de type 1 [15].

L'âge : le sujet âgé cumule plusieurs facteurs d'insulinorésistance. L'hypertension artérielle essentielle, l'augmentation des triglycérides et la baisse du HDL cholestérol, apparaissent comme des conséquences de l'insulinorésistance, ce qui rendrait compte de la fréquence de leur association avec le diabète de type 2.

- **Mécanisme d'insulinopénie**

L'insulinopénie est liée à des anomalies quantitatives et qualitatives.

Anomalies cinétiques et quantitatives : Le glucose stimule la sécrétion d'insuline par un effet direct sur la cellule bêta pancréatique. La réponse insulinaire à une stimulation glucosée intraveineuse s'effectue en deux phases : - une phase immédiate appelée pic précoce d'insulinosécrétion dans les premières minutes suivant le stimulus - une phase secondaire d'insulinosécrétion qui dure 60 à 120 minutes. Au cours du diabète de type 2, le pic précoce est altéré très précocement. Par ailleurs, la réponse tardive et l'insulinémie qui en résulte restent dans tous les cas insuffisantes par rapport à l'hyperglycémie contemporaine. En effet, la capacité sécrétoire maximale de la cellule bêta est toujours insuffisante en réponse à des stimuli glucidiques ou autre (Arginine par exemple). D'autre part, dans le diabète de type 2, il existe de façon constante une hyperglucagonémie relative (inappropriée dans le contexte d'hyperglycémie) qui participe à l'entretien de l'hyperglycémie [16].

Anomalies qualitatives : La maturation de l'insuline s'effectue dans la cellule bêta pancréatique à partir d'une prohormone nommée proinsuline. Celle-ci subit plusieurs scissions enzymatiques aboutissant à la sécrétion d'une molécule d'insuline mature et d'une molécule de peptide C. Chez le sujet normoglycémique, l'insuline mature représente plus de 95% de l'ensemble des produits insuliniques et les précurseurs (proinsuline et molécules intermédiaires) moins de 5%. Il existe chez tous les patients diabétiques de type 2 des anomalies de la maturation de l'insuline ayant deux conséquences principales : - la diminution proportionnelle de la quantité d'insuline mature, biologiquement active sécrétée (< 85%) - l'augmentation quantitative et proportionnelle de la sécrétion des précurseurs insuliniques (> 15%) [16].

Le diabétique de type 2 présente donc de façon constante une insulinopénie relative qui participe au développement de l'hyperglycémie.

1.1.4 Complications du diabète de type 2

L'évolution du diabète sucré se poursuit insidieusement, sur de nombreuses années et est émaillée par l'apparition de complications qui sont principalement dégénératives.

1.1.4.1 Micro angiopathie

La micro angiopathie regroupe la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétique. La survenue et l'évolutivité des complications sont étroitement corrélées à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique.

- **Rétinopathie diabétique (RD)**

La rétinopathie diabétique demeure la cause la plus fréquente de cécité acquise dans le groupe d'âge des 25 à 75 ans. Dans le DT1, la RD ne survient en général pas avant 7 ans d'évolution. Sa prévalence varie de 47 à 75%. Dans le DT2, 20% des diabétiques ont une RD dès la découverte de leur diabète [17].

- **Néphropathie diabétique (ND)**

Il s'agit d'une glomerulopathie attribuable à l'hyperglycémie chronique. 20 à 30% des patients diabétiques de type 2 développent une micro albuminurie, 20 à 40% de ceux-ci évoluent vers une maladie rénale avérée assortie d'une micro-albuminurie (18).

Physiopathologie : La physiopathologie de la néphropathie diabétique (ND) peut schématiquement être subdivisée en deux grands axes portant respectivement sur les rôles de la glucotoxicité et du stress oxydatif et sur les modifications de l'hémodynamique intra-rénale (figure 3) [19].

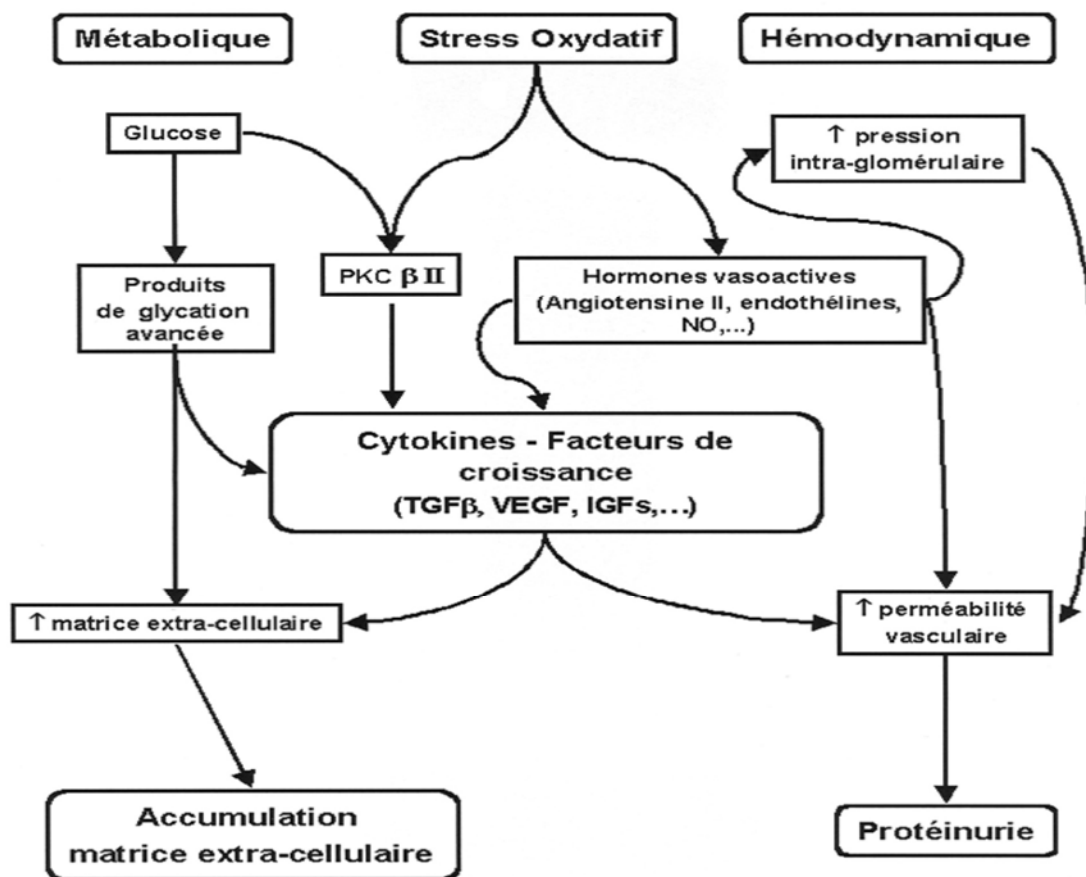


Figure 3 : Physiopathologie de la néphropathie diabétique : IGF : Insulin-like growth factor ou somatomédine-C ; NO : monoxyde d'azote ; PKC β II : Protéine kinase beta II ; TGF β : Transforming growth factor beta ; VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Hémodynamique intra-rénale : Les modifications de l'hémodynamique intrarénale, tout particulièrement l'augmentation de la pression intraglomérulaire, jouent également un rôle important dans la physiopathologie de la ND. L'hypertension intraglomérulaire est présente aux différents stades d'évolution de la ND. Au stade initial, l'hyperglycémie conduit à une vasodilatation préférentielle de l'artériole afférente (en partie par un mécanisme NO dépendant) qui, cliniquement, se traduit par une hyperfiltration glomérulaire [19 ; 20].

1.1.4.2 Macro angiopathie

La macro angiopathie diabétique associe deux maladies artérielles distinctes :

- D'une part, l'athérosclérose plus précoce chez les diabétiques.
 - D'autre part, l'artériosclérose, caractérisée par une prolifération endothéliale et une dégénérescence du media aboutissant à la médiacalcosse.
- **Accidents vasculaires cérébraux (AVC)**

Ils sont plus rarement hémorragiques en dépit de l'augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle. Par contre, les micros infarctus responsables de lacunes semblent plus fréquents en particulier en cas d'association diabète et d'hypertension artérielle [21 ; 22].

- **Pied diabétique**

Le pied diabétique peut se définir comme l'ensemble des complications trophiques et infectieuses résultant des atteintes artérielles et neurogènes liées au diabète et siégeant au niveau du pied. Ces lésions du pied conduisent à des amputations dans 5 à 15% des cas et 20% à 25% des diabétiques consultent au moins une fois dans leur vie pour une lésion du pied. Une étude descriptive du pied diabétique au centre du diabète Marc Sankalé à propos de 105 cas a rapporté un recours à la chirurgie dans 38 cas : le geste chirurgical était une amputation majeure dans 15%, mineure dans 13%, un débridement dans 9% et une revascularisation dans seulement 1% [23]

2 SYSTEME OXYDANT ET ANTIOXYDANT

La production d'espèces réactives de l'oxygène(ERO) ou de radicaux libres est normale et ne constitue pas une situation pathologique en soi. En effet, elle jouerait un rôle dans certaines voies de signalisation, en activant notamment la voie Nf- κ b [70; 71]. De plus, il existe divers systèmes permettant d'éliminer les ERO et de rétablir la balance oxydative. Ces systèmes peuvent être des enzymes (SOD, catalase par exemple) ou de simples molécules (vitamine e par exemple).

2.1 Elément de définition du stress oxydant

Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre production des espèces réactives d'oxygène et les espèces anti-oxydantes en faveur la première [24].

L'énergie nécessaire au fonctionnement d'une cellule eucaryote normale, en aérobiose, par des réactions d'oxydoréduction. Elles font intervenir des réducteurs ou donneurs d'électrons et des oxydants ou accepteurs d'électrons. Ces réactions se déroulent dans la chaîne respiratoire de la mitochondrie, organite fournissant 90% de l'énergie nécessaire à la cellule [25]. Lors de la réduction de l'oxygène pour donner de l'eau, l'ATP (adénosine triphosphate), molécule à haut potentiel énergétique, est générée [26]. Cependant, 2 à 3% de l'oxygène ne sont pas réduits en eau; ils sont déviés pour former des radicaux libres (RL) ou des espèces dérivées de l'oxygène très réactives (ERO) [27].

Tableau I : principales espèces réactives dans le système biologique [28]

Espèces réactives	Réaction de formation	Propriétés
L'Anion Superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)	Formé par la réduction mono électronique de l'oxygène: addition d'un seul électron $O_2 + 1 e^- \longrightarrow O_2^{\cdot-}$	C'est le radical le moins réactif mais le précurseur des autres ERO [Koechlin-Ramonatxo, C, 2006].
Le Peroxyde d'Hydrogène (H_2O_2)	Produit à partir de l'anion superoxyde, réaction catalysée par la <i>superoxyde dismutase</i> . [Raccach, D. 2004]. $O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} \xrightarrow{SOD, 2 H^+} H_2O_2 + O_2$	La majeure partie de la toxicité de l'eau oxygénée provient de sa capacité à générer le radical hydroxyle (OH^\cdot) [Gardès-Albert, M et al, 2003].
Le Radical Hydroxyle (OH^\cdot)	formé par la réaction de <i>Fenton</i> à partir d' H_2O_2 en présence de métaux de transition: L'ion ferreux réagit avec le peroxyde d'hydrogène [Goudable, J et al, 1997]. $H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow OH^\cdot + Fe^{3+} + OH^-$	Le radical hydroxyle (OH^\cdot) est le radical le plus avide d'électron et le plus dangereux pour l'organisme [Gardès-Albert M, 2003].
Le Monoxyde d'Azote (NO)	Le NO est formé à partir de l'un des deux atomes d'azote terminal du groupement guanidine de la L-arginine, d'une part, et de l'oxygène moléculaire (O_2) d'autre part en présence de cofacteur: NADH, H^+ , réaction catalysée par les NO synthase (Nos) [Sabry, S et al, 1996].	Le NO est un radical libre qui est surtout réputé pour ses propriétés physiologiques (agit sur le tonus vasculaire) [Barouki, R, 2006].
Le Peroxynitrite ($ONOO^-$)	En l'absence d'une quantité suffisante de cofacteurs ou de substrat (arginine), les NOS produisent de l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) plutôt que du NO^\cdot . L' $O_2^{\cdot-}$ produit lie le NO^\cdot pour former du <i>Peroxynitrite</i> [Massion, P et al, 2002]	Très réactif et sans doute responsable d'un stress oxydant. Il engendre des oxydations irréversibles et des nitrations diverses (surtout des résidus tyrosines) [Massion, P et al, 2002]

2.2 Entités oxydantes

Les entités oxydantes sont souvent des radicaux libres, c'est-à-dire des espèces chimiques qui possèdent un électron célibataire ou non apparié sur la dernière couche électronique. Cet électron célibataire n'est pas compensé, ce qui provoque des dérèglements dans leur champ magnétique rendant ainsi ces espèces très instables.

2.2.1 Caractéristiques

Les entités oxydantes vont tenter de récupérer des électrons sur d'autres molécules comme les substrats biologiques en les oxydant. Il existe majoritairement trois grandes familles d'espèces réactives [29]:

- Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

- Espèces réactives de l'azote ou Reactive Nitrogen Species (RNS)
- Espèces réactives du chlore ou Reactive Chlorine Species (RCS)

2.2.1.1 Production cellulaire

Un radical libre est un atome, une molécule ou une espèce chimique contenant un ou plusieurs électrons non appariés [30]. Généralement transitoire, ce déséquilibre structural est comblé par l'acceptation d'électrons venant d'une autre molécule ou par le transfert des électrons non appariés vers une autre molécule. Les électrons libres augmentent grandement la réactivité des molécules et les rendent instables. Les réactions d'acceptation et de transfert d'électrons dépendent de l'instabilité du radical libre considéré : lorsqu'elle est modérée, l'instabilité favorisera l'acceptation d'électrons alors que le transfert d'électrons se produira en cas de grande instabilité [31 ; 32].

2.2.1.2 Rôles physiologiques

De façon physiologique, les espèces réactives radicalaires (OH-) ou non (H₂O₂) existent dans les cellules et dans les tissus à des concentrations faibles mais mesurables [33-35]. Elles protègent, régulent la cellule et permettent de maintenir une certaine homéostasie de l'état redox de l'organisme. Lorsqu'elles sont produites dans un compartiment cellulaire spécifique, elles peuvent participer au fonctionnement de certaines enzymes, intervenir dans la défense immunitaire, agir en tant que second messager cellulaire, intervenir dans les voies de transduction du signal et ainsi réguler les fonctions cellulaires [36,37].

2.2.1.3 Cibles Biologiques

Les entités oxydantes réagissent avec les premières molécules qu'elles rencontrent. Elles ont comme cibles les lipides, les acides nucléiques, les protéines et les sucres [38].

2.2.1.4 Lipides

Les cibles des ERO sont principalement les acides gras polyinsaturés, en raison de la présence de nombreuses doubles liaisons comme l'acide linoléique ou l'acide eicosapenténoïque. Les réactions radicalaires sont à l'origine de la peroxydation lipidique qui se traduit in vitro par le rancissement. Le mécanisme radicalaire comporte trois étapes: l'initiation, la propagation et la terminaison [39].

La phase d'initiation débute par une cassure homolytique d'une liaison sous l'arrachement d'un hydrogène. Pour réaliser cette cassure, il faut un initiateur qui peut être une molécule oxydée sous forme radicalaire.

2.2.1.5 Acides nucléiques

Les dommages médié par le stress oxydant au niveau de l'ADN sont de cinq types: l'oxydation des bases, la formation de sites abasiques, les adduits intra-caténares, les cassures des brins et les pontages ADN-protéines [40 ; 41].

2.2.1.6 Protéines

Les protéines subissent des modifications au cours du stress oxydant, soit sous l'action des radicaux libres oxygénés, soit en présence de métaux de transition [39]. Il s'ensuit plusieurs types de modifications : fragmentation de la protéine, oxydation des chaînes latérales des acides aminés et formation de liaisons croisées entre deux protéines [35].

Tous les acides aminés peuvent être oxydés ; ainsi la méthionine peut se transformer en méthionine sulfoxyde et la tyrosine en nitrotyrosine. Les protéines constituées de ces acides aminés oxydés peuvent l'être de façon irréversible ou non. En effet, dans le cas de l'oxydation des méthionines, celles-ci peuvent être régénérées par des enzymes méthionine sulfoxyde réductase [42-45].

2.2.1.7 Sucres

En présence de métaux, l'oxydation du glucose peut libérer des céto-aldéhydes, du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et des anions super oxydes (OH) ; cela peut entraîner la coupure des protéines et leur glycation par attachement du céto-aldéhyde [46] d'où formation d'un dérivé de produit de glycation avancé (AGE, Advanced Glycation End product). Beaucoup d'études ont montré la responsabilité du stress oxydatif dans les complications vasculaires du diabétique. Il s'agit des micro-angiopathies lors de la rétinopathie et du syndrome néphrotique chez le diabétique [47].

2.3 Relation stress oxydant et diabète de type 2

Lors de la pathologie diabétique, l'hyperglycémie constitue un stress oxydant. Elle est responsable de l'augmentation de la glycolyse qui par accroissement du potentiel de la

membrane mitochondriale augmente la formation de radicaux [48]. De plus, elle inhibe la glyceraldéhyde-3 phosphate déshydrogénase ce qui diminue la formation du cofacteur réduit NADPH, H⁺ essentiel à la régulation de l'homéostasie redox [48-50].

2.3.1 Glutotoxicité

Les mécanismes de la toxicité du glucose au niveau des tissus cibles sont responsables des complications multiples du diabète. Le glucose exerce son effet toxique et forme des ERO par différents mécanismes. Il a été montré chez des rats Goto-Kakizaki (GK), diabétiques de type 2, non obèses, une augmentation des marqueurs du stress oxydant suite à une hyperglycémie. Les mécanismes conduisant à la formation de ERO sont notamment le phénomène d'auto-oxydation du glucose, la voie des polyols, la voie de la PKC et la glycation des protéines avec formation des produits avancés de fin de glycation (AGEs) [51-53].

2.3.2 Hyperinsulinisme

L'hyperinsulinisme génère un stress oxydant. L'insuline inhibe la dégradation des protéines oxydées par inhibition du protéasome et la conséquence est une accumulation de protéines oxydées dans la cellule [54].

L'insuline stimule également la production d'H₂O₂ dans les cellules adipeuses en culture [55]. Une autre étude a montré qu'une exposition accrue à l'insuline provoque une augmentation importante d'O₂•⁻ dans les cellules endothéliales [56].

L'inhibition de la catalase et la stimulation de la production d'H₂O₂ permettent de dire que l'insuline et à fortiori l'hyperinsulinisme entraînent une production de ROS dans les tissus.

2.4 Défenses anti oxydantes

Pour se protéger des effets délétères des EOA, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses anti oxydantes (Fig1).

On distingue deux sources d'antioxydants:

- Source exogène constituée par les aliments : fruits et légumes riches en vitamines C et E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, glutathion;
- Source endogène comportant: enzymes (super oxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine), endonucléases, oligoéléments cofacteurs d'enzymes anti oxydantes (sélénium, cuivre, zinc) [57 ; 58].

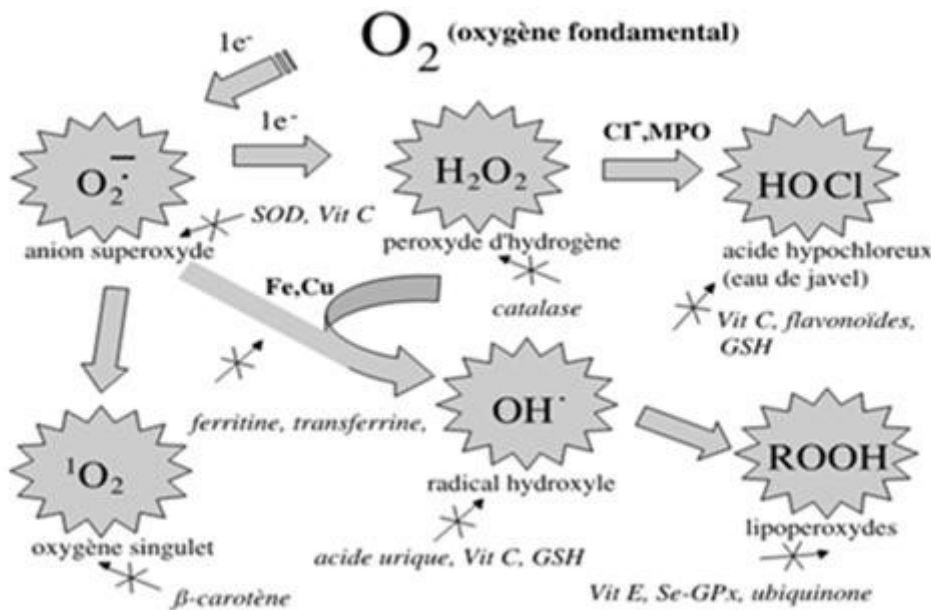


Figure 4: Régulation des ERO par les antioxydants [59]

2.4.1 Systèmes de défense enzymatique

Plusieurs substances constituent ce système de défense enzymatique

Les superoxydes dismutases (SOD)

Les superoxyde dismutases sont des métalloprotéines découvertes en 1969 par Fridovich

Elles constituent la première ligne de défense contre le stress oxydant [60]. On peut distinguer 3 isoformes distinctes : la forme cytosolique (Cu/Zn SOD), la forme mitochondriale (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (Cu/Zn SOD). Les différentes SOD catalysent la même réaction :



La réaction catalysée par les SOD génère du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène est un composé oxydant qui pourra être éliminé par la catalase ou la glutathion peroxydase.

Il semblerait que la MnSOD soit très importante pour la survie. Il a été démontré que des souris dont le gène codant la MnSOD, a été invalidé (Knock Out), ne survivent que 10 à 18 jours en moyenne et présentent de nombreuses pathologies telles que des cardiomyopathies ou une dégénérescence des neurones [61-63].

- Les glutathion peroxydases (PGxs)

Il existe cinq isoformes de la glutathion peroxydase chez les mammifères, localisées dans la mitochondrie, le noyau ou le cytoplasme. Elle possède une sélénocystéine qui est essentielle pour son activité enzymatique [64 ; 65]. Par son activité catalytique la glutathion peroxydase permet

d'éliminer les hydroperoxydes, en particulier le peroxyde d'hydrogène [66]. La glutathion peroxydase catalyse les réactions suivantes :



Il a été observé chez les personnes obèses, une nette diminution de l'activité de la GPx, pouvant jouer un rôle dans le développement de maladies lié à l'obésité [67].

- **La Catalase**

La catalase est particulièrement présente dans les érythrocytes, le foie et parfois les reins plus particulièrement au niveau des peroxysomes [68–70]. La catalase va catalyser la transformation du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène selon la réaction suivante :



La GPx permet la dégradation de faible concentration d'H₂O₂ alors que la catalase joue un rôle important dans la dismutation de fortes concentrations d'H₂O₂ [89]. Une diminution de l'activité de la catalase a été observée chez des patients atteints de diabète de type 1 ou 2 [70].

2.4.2 Systèmes antioxydants non enzymatiques

Les systèmes antioxydants non enzymatiques sont nombreux :

- **Le glutathion et les protéines-thiols**

Le glutathion est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine). Il est le thiol (-SH) majoritaire au niveau intracellulaire (l'albumine étant son équivalent plasmatique) ou il est présent sous forme essentiellement réduite (GSSG). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible. Les propriétés anti oxydantes du GSH sont nombreuses : cofacteur de la GPx, chélateur des métaux de transition, régénérateur final de vitamines E et C, à partir de leur forme radicalaire. L'apport recommandé journalier est environ 300 mg (agrumes) [71-73].

- **La vitamine C**

La plupart des mammifères sont capable de synthétiser la vitamine C dans leur foie ou dans leurs reins. Ce n'est pas le cas de l'homme qui doit assurer un apport journalier d'environ 100 mg via une alimentation riche en fruits. La vitamine C est, avant tout, un excellent piègeur des EOA (HO*ou O₂*-). Elle inhibe également la peroxydation lipidique en régénérant la vitamine E à partir de la forme radicalaire issue de sa réaction avec des radicaux lipidiques. [74 ; 75].

- **La vitamine E**

La vitamine E est une vitamine liposoluble recouvrant un ensemble de huit molécules organiques, quatre tocopherols et quatre tocotrienols. Leur caractère hydrophobe leur permet de s'insérer au sein des membranes riches en acides gras polyinsaturés, où ils jouent un rôle protecteur en réagissant avec les radicaux peroxydes (ROO*) pour former un radical tocophéryle, en empêchant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique. Les apports journaliers d' α -tocophérol sont de l'ordre de 10 mg : il se retrouve en quantité variable dans les huiles (soja, maïs, olive) et dans les noix et noisettes. Le γ -tocophérol est présent essentiellement dans l'huile de sésame [76].

- **L'acide urique**

Produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme, il est à pH physiologique majoritairement ionisé sous forme d'urate, piègeur puissant de radicaux (OH*, ROO*, NOO*...). Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites (notamment par la vitamine C). Les propriétés antioxydantes de l'urate in vivo peuvent être appréciées indirectement par le fait qu'un produit de réaction de l'urate avec les EOA, l'allantoïne, est présent à des taux élevés lors d'un stress oxydant [77 ; 78].

- **La bilirubine**

La bilirubine est un produit terminal de la dégradation de l'hème et résulte essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine par les cellules réticuloendothéliales. Composé non hydrosoluble, elle se lie à l'albumine dans un rapport stœchiométrique 1/1, ce qui empêche sa pénétration dans les tissus riches en lipides tels que le cerveau. La bilirubine est capable de piéger ROO* et l'oxygène singulet. Ainsi, elle protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires [77 ; 78].

- **L'albumine**

L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma. Synthétisée par le foie, cette protéine plasmatique d'un poids moléculaire de 66 kDa représente environ 50 % des protéines plasmatiques (concentration plasmatique de l'ordre de 35-50 g/l chez l'adulte). Les propriétés anti-oxydantes de l'albumine sont liées à trois sites de sa structure: i) la cystéine en position 34 dont l'action anti-oxydante est liée à la capture des radicaux libres de l'O₂ (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle, ...), et par la liaison des radicaux libres de l'azote ; ii) le site I, site de liaison à l'hème et à la bilirubine ; iii) la portion N terminale composée de quatre acides aminés DAHK qui représente un site de liaison pour les métaux pro-oxydants (Cu, Fe, Co,

Ni) et qui, même isolément sous la forme d'un peptide recombinant composé de ces quatre aminoacides, conserve ses propriétés antioxydantes puissantes[79; 80].

2.4.3 Les oligoéléments

- **Le cuivre**

A concentration physiologique, le cuivre est le cofacteur d'enzymes comme la SOD, le cytochrome C oxydase, la dopamine β -hydroxylase. Cependant, en tant que métal de transition, il joue un rôle important dans le déclenchement de réactions de production d'EOA (réactions de Fenton) et peut lorsque sa concentration est élevée devenir pro-oxydant. Les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 2,5 mg. Il est présent dans le son, l'avoine, le seigle, le foie de veau [77,78].

- **Le zinc**

Le zinc joue un rôle de cofacteur pour les nombreuses enzymes et intervient ainsi dans de nombreuses fonctions comme le métabolisme des nucléotides, la synthèse des prostaglandines, le fonctionnement d'anhydrase carbonique. Comme le cuivre, le zinc est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Il protège également les groupements thiols des protéines et il peut inhiber les réactions de formation d'EOA induites par des métaux de transition comme le fer ou le cuivre. Le rapport Cu/Zn, (normalement inférieur à 1,5) sera un excellent indicateur de l'état de stress oxydant d'un individu. Les aliments les plus riches en zinc sont les viandes et les poissons, les céréales complètes et les légumes secs ; les rapports journaliers recommandés sont de l'ordre de 20 mg [77 ; 78 ; 80].

DEUXIÈME PARTIE NOTRE TRAVAIL

OBJECTIF GENERAL

Notre objectif était d'étudier la relation entre le capital antioxydant et la fonction rénale chez des diabétiques de type 2 à Dakar.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Mesurer les valeurs moyennes des pressions artérielles
- Déterminer les concentrations des substances antioxydantes et oxydants.
- Calculer les paramètres de la fonction rénale
- Rechercher la relation entre les différents paramètres étudiés

1 CADRE D'ETUDE

L'étude a été réalisée dans les structures suivantes :

- Laboratoire de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles de la Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odontologie de Dakar
- Le service de Médecine Interne de l'Hôpital Principal de Dakar(HPD) ;
- Le Laboratoire de Biochimie Médicale de l'Hôpital Aristide Le Dantec ;
- Le Laboratoire de Biochimie Médicale de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar.

1.1 Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale de type cas-témoins, menée sur une période de deux mois (2), allant de juin au mois d'Aout 2019.

1.2 Matériels et méthodes

1.2.1 Matériels

1.2.1.1 Population d'étude

Notre étude portait 48 individus répartis comme suit :

- Vingt-quatre diabétiques de type 2 ;
- Vingt-quatre patients non diabétiques.

Population diabétiques (n=24) :

Les sujets diabétiques ont été recrutés au service de Médecine Interne de l'Hôpital principal de Dakar

Population témoins (n=24)

Les individus témoins ont été recrutés au Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Aristide Le Dantec. Il s'agissait de personnes indemnes de toute pathologie chronique connue.

1.2.1.2 Critères d'inclusion

Etaient inclus tous les patients présentant les critères suivants :

- Patients diabétiques de type 2 vus en consultation au service de médecine interne de l'hôpital principal de Dakar ;
- Patients non diabétiques reçus au laboratoire de biochimie de l'hôpital Aristide Le Dantec dont la glycémie à jeun $<1,26$ g/l

1.2.1.3 Critères de non inclusion

Etaient non inclus les patients présentant les critères suivants :

- Hypertendus connus ;
- Présentant une maladie néoplasique et/ou inflammatoire connue ;
- Présentant une infection sévère en cours
- Présentant un problème rénal connu ou avéré
- Refus volontaires

1.2.1.4 Matériels

- un sphygmomanomètre anéroïde de marque RIESTER pour la mesure des pressions artérielles ;
- un pèse-personne de marque CAMRY pour la mesure de poids corporel ;
- La mesure de la taille a été effectuée à l'aide d'un mètre ruban chez des patients non chaussés et ne portant pas de chapeau ;
- Les tubes : un tube sec pour le dosage des lipides, de bilirubine, d'albumine, du cuivre et du zinc ; un tube EDTA, pour le dosage de l'hémoglobine glyquée et un tube fluorure, pour le dosage de la glycémie à jeûn, de l'urée, de la créatine et de l'acide urique ;
- L'automate BioSystems analyzer A15 a été utilisé pour la réalisation des dosages de la glycémie, de l'hémoglobine glyquée, de l'urée, de la créatinine, de l'acide urique de l'albumine et du bilan lipidique.
- Le spectrophotomètre UV-visible BTS 350 a été utilisé pour la réalisation des dosages de zinc, du cuivre de la bilirubine.



Figure 5: Spectrophotomètre UV-visible BTS 350



Figure 6 : Automate bio-Systems analyzer A15

1.3 Méthodes

1.3.1 Protocole

Une fiche d'enquête a été conçue en fonction des objectifs de l'étude (voir la fiche de collecte des données en annexe).

Une fiche de consentement éclairé a également été conçue (voir la fiche de consentement en annexe).

Les objectifs de l'étude ont été expliqués de manière claire aux patients à la veille.

1.3.1.1 Déroulement de protocole

Les patients étaient convoqués vers 8 heures et à jeun au laboratoire de Biochimie médicale

- **Les paramètres cliniques**

Les pressions artérielles ont été mesurées aux deux bras à l'aide de d'un sphygmomanomètre chez un sujet assis sur une chaise au repos depuis au moins quinze minutes. Nous avons utilisé un sphygmomanomètre anéroïde de marque RIESTER. La pression artérielle moyenne (PAM) a été calculée en utilisant la formule de Lian ($PAM = 2/3PAD + 1/3PAS$)

- La pesée du poids corporel était effectuée grâce à un pèse-personne de marque CAMRY placé sur une surface stable et plane chez une personne légèrement vêtue, non chaussée et le résultat exprimé en kilogrammes.
- La mesure de la taille, en centimètres, a été effectuée à l'aide d'un mètre ruban chez des patients non chaussés et ne portant pas de chapeau.

- **Les prélèvements sanguins**

Les prélèvements sanguins avaient été effectués par une ponction veineuse franche au niveau du pli du coude, après au moins 8 heures de jeun sur trois tubes : un tube sec, un tube EDTA et un tube fluorure. Le plasma a été obtenu après une centrifugation à 4000t/min du sang total pendant 5 minutes ; il a été aliquoté dans des cryotubes. Ensuite les cryotubes ont été congelés à -20°C pour le dosage des paramètres biochimiques, et du statut oxydant/antioxydant.

.

- **Les méthodes de dosage des paramètres biologiques**

Le dosage de la glycémie à jeun a été réalisé par la méthode enzymatique à la glucose oxydase/peroxydase ;

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) ; l'acide urique ; le zinc et le cuivre ont été déterminés par méthode colorimétrique. Quant à l'urée, elle a été dosée par méthode enzymatique basée sur

l'hydrolyse de l'urée en présence d'uréase. La créatinine a été évaluée par la méthode de Jaffé utilisant le picrate en milieu alcalin. Le dosage de la bilirubine totale et directe ont été réalisées en mesurant l'absorbance d'un colorant formant la réaction avec l'acide sulfanilique diazoté (ASD).

L'albumine a été dosée en milieu tamponné à pH 4,2 le vert de bromocrésol se combine à l'albumine pour former un complexe coloré dont l'absorbance mesurée à 630 nm (620-640), elle est proportionnelle à la concentration en albumine.

Le taux de cholestérol total, des triglycérides, du cholestérol-HDL ont été déterminés par la méthode enzymatique avec chromogène phénolique. La détermination du cholestérol-LDL a été effectuée par calcul à partir des autres paramètres lipidiques (formule de Friedewald), LDL- c (g/l) = Cholestérol total – (HDL-cholesterol – triglycérides/5). Cette formule est applicable à condition que le taux des triglycérides < 5 g/l.

L'équation de modification of diet renal disease (MDRD) simplifiée qui utilise la calculette de néphrologie en ligne a été appliquée pour calculer le débit de filtration glomérulaire (DFG) :

$$\text{DFG} = 186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0.94.$$

Le débit de filtration glomérulaire, est considéré normal s'il est $\geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ [81].

1.4 Traitement des données et analyses statistique

Les données recueillies ont été saisies grâce au logiciel Excel 2013. L'analyse des données y compris les tests de comparaison de moyennes et la valeur seuil de significativité ont été réalisés à l'aide de T-test. Les corrélations ont été réalisées grâce au test de corrélation de Pearson. Le seuil de significative a été fixé à $p < 0,05$.

1.5 Considérations éthiques

Tous les patients étaient informés sur les objectifs et le déroulement de l'étude afin d'obtenir leur consentement éclairé (fiche de consentement voir annexes). Les données recueillies ont été traitées et sauvegardées de façon confidentielle. Les résultats individuels ont été partagés avec leurs propriétaires. Les patients présentant des anomalies nécessitant un suivi médical ont été conseillés d'aller voir leur médecins traitants.

2 RESULTATS

2.1 Données épidémiologiques

2.1.1 Données anthropométriques

Tableau II: La répartition de la population selon les paramètres anthropométriques.

Les moyennes de l'ensemble de paramètres anthropométriques ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes à l'exception de valeurs de la taille qui était statistiquement plus élevée chez les diabétiques.

Paramètres	Diabétiques	Témoins	P-value
Age (ans)	51,41 ± 8,09	48,95 ± 8,20	0,402
Poids (Kg)	72,66 ± 8,07	71,08 ± 10,17	0,666
Taille (m)	1,74 ± 0,07	1,69 ± 0,05	0,023
IMC (Kg /m ²)	23,85 ± 2,83	24,78 ± 4,34	0,527
Sex-ratio (H/F)	1,18	0,5	

2.2 Données cliniques

2.2.1 Les pressions artérielles (PA)

Tableau III: Répartition de la population selon les valeurs moyennes des pressions artérielles

Les valeurs moyennes des pressions artérielles étaient sans différence statistiquement significative entre les deux groupes

Paramètres	Diabétiques	Témoins	P-value
PAS (mm Hg)	119,16 ± 6,11	118,33 ± 10	0,337
PAD (mm Hg)	77,16 ± 4,13	77,91 ± 3,95	0,451
PAM (mm Hg)	94,34 ± 4,34	91,38 ± 4,67	0,412

2.3 Données para cliniques

2.3.1 Paramètres biochimiques

Tableau IV: Profil lipidique et équilibre glycémique de la population d'étude.

Les moyennes de valeurs de la glycémie et HBAC1 étaient significatives supérieures chez les Diabétiques, alors que la valeur moyenne de HDL cholestérol était significativement inférieure dans le groupe des diabétiques. On ne notait aucune différence statistiquement significative pour les autres paramètres.

Paramètres	Diabétiques	Témoins	P-value
Chol.T (g/l)	1,85 ± 0,30	1,76 ± 0,21	0,447
HDL (g/l)	0,54 ± 0,08	0,63 ± 0,12	0,016
TG (g/l)	1,18 ± 0,27	1,43 ± 0,46	0,207
LDL (g/l)	1,02 ± 0,26	0,83 ± 0,22	0,325
Glycémie (g/l)	1,70 ± 0,64	1,06 ± 0,11	0,001
HbA1c(%)	5,93 ± 0,96	4,62 ± 0,26	0,002

2.3.1.1 Exploration de la fonction rénale

Tableau V: Répartition des diabétiques et témoins selon la concentration moyenne du taux des paramètres d'évaluation de la fonction rénale.

Les moyennes de l'ensemble de paramètres de la fonction rénale étaient sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. Cependant, nous avons observé que 20% des diabétiques avaient un DFG diminué alors qu'aucun individu dans le groupe des témoins n'avait un DFG altéré : $p < 0,001$; OR (IC95%) : 0,01954(0,001-0,32).

Paramètres	Diabétiques	Témoins	P-value
Urée (g/l)	0,42 ± 0,09	0,53 ± 0,29	0,441
Créatininémie (mg/l)	11,61 ± 2,14	13 ± 5,53	0,616
DFG(ml/min/1.73m ²)	79,54 ± 16,86	86,6 ± 16,44	0,280
DFG ≥ 60ml/mm (%)	80	100	P< 0.001 ; OR (IC 95%) : 0,01954 (0,001- 0,32)

P : degré de signification ; OR : odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance

2.3.1.2 Evaluation du statut antioxydant

Tableau VI: Répartition des diabétiques et témoins selon les concentrations moyennes des taux des antioxydants.

La valeur moyenne de l'albumine était significativement inférieure chez les diabétiques ($p=0,003$), il n'y a aucune différence significative des autres paramètres antioxydants entre les deux groupes.

Paramètres	Diabétiques	Témoins	P-value
AU (g/l)	48,76±10,98	50 ± 13,40	0,178
BiliT (g/l)	0,45 ± 0,18	1,06 ± 0,28	0,244
BiliD (g/l)	0,21 ± 0,15	0,78 ± 0,87	0,236
Alb (g/l)	34,79 ± 2,17	40,83 ± 3,9	0,003

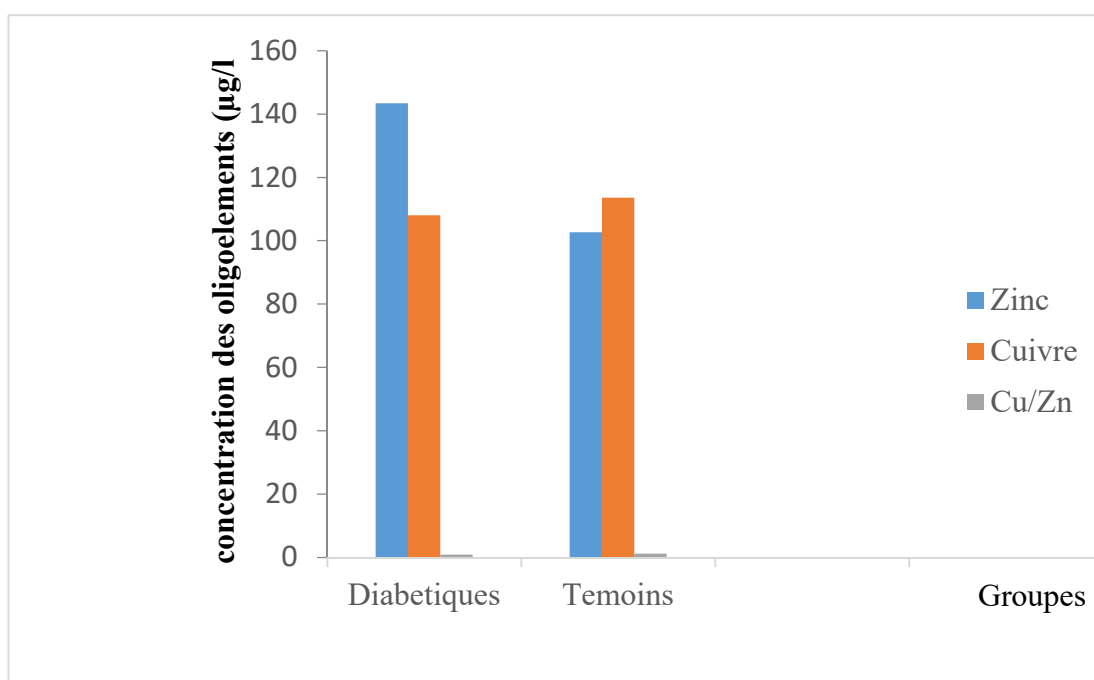


Figure 7: Repartitions des diabétiques et témoins selon le taux de zinc, du cuivre et de rapport Cu/Zn

On notait une élévation de taux de zinc et diminution de taux de cuivre et rapport Cu/Zn chez les diabétiques par rapport aux témoins avec des différences significatives ($p < 0.05$)

2.4 ETUDE DES CORRELATIONS

- **Corrélation entre les paramètres glycémiques et les oligoéléments**

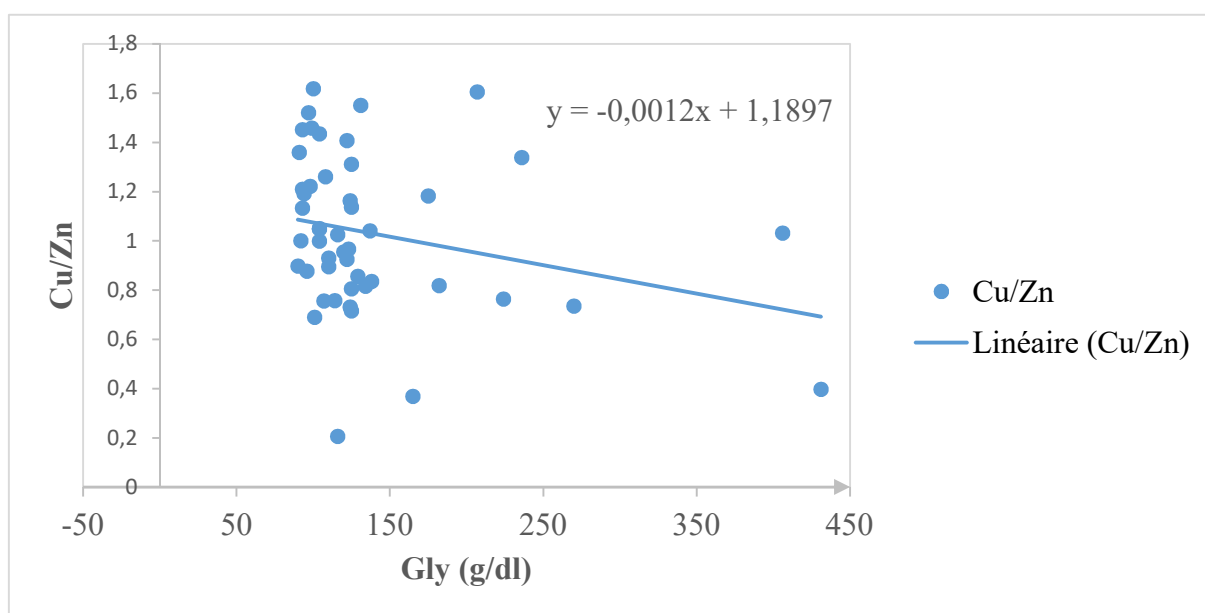


Figure 8: représentation de la courbe de corrélation.

Nous avons observé une corrélation négative entre la glycémie et le rapport Cu/Zn. Cela signifie qu'une augmentation de la glycémie entraîne la diminution du rapport Cu/Zn ($p=0,031$ $r=-0,31$)

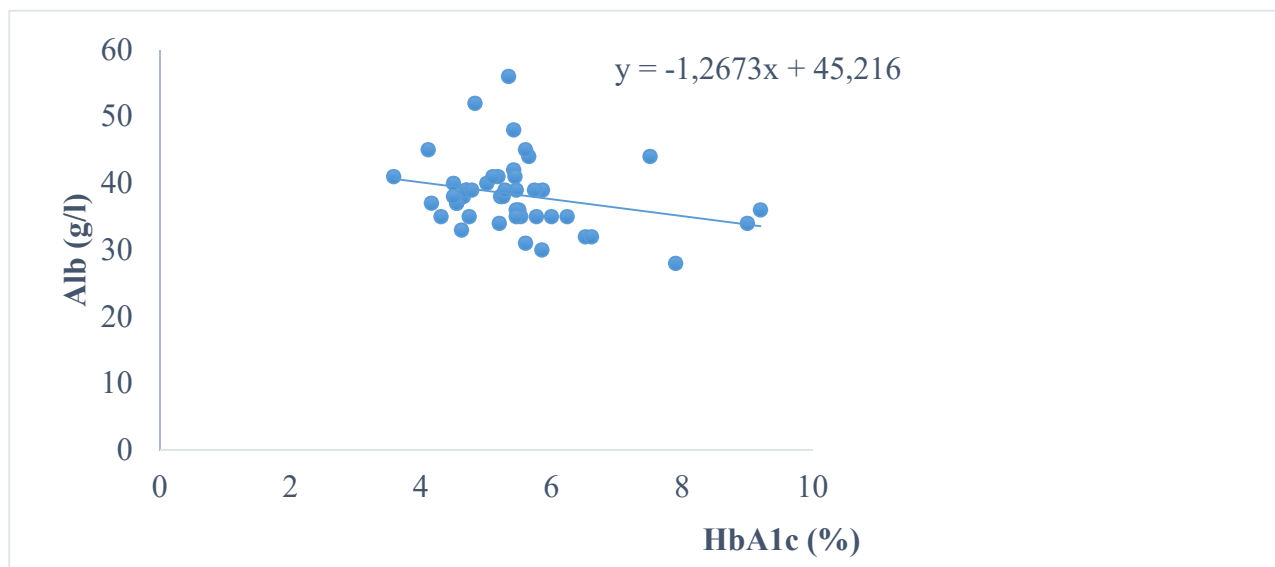


Figure 9: représentation de la courbe de corrélation.

Nous avons observé une corrélation négative entre l'hémoglobine glyquée et l'albumine sérique. Cela signifie qu'une augmentation de l'hémoglobine glyquée entraîne une diminution de l'albumine ($p=0,038$ $r = - 0,3$).

3 DISCUSSION

Nous avons mené une étude transversale cas-témoins, dont l'objectif principal était d'étudier la relation entre le capital antioxydant et la fonction rénale chez des diabétiques de type 2 à Dakar. Au terme de cette étude, les valeurs moyennes de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée étaient significativement plus élevées chez les diabétiques par rapport aux témoins. Une dyslipidémie en faveur d'une diminution de HDL cholestérol a été également notée dans le groupe des diabétiques comparativement aux témoins. Nous avons observé que 20% de nos patients diabétiques avaient un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur 60ml/min.

Ensuite, nous avons noté l'existence d'une corrélation négative entre la glycémie et le rapport Cu/Zn puis entre l'hémoglobine glyquée et l'albumine sérique.

La valeur moyenne de l'albumine était significativement inférieure chez les diabétiques alors qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les valeurs moyennes des autres paramètres antioxydants des deux groupes.

Enfin, nous avons noté chez les diabétiques, une élévation de taux de zinc et une diminution de taux de cuivre et de rapport Cu/Zn.

❖ Diabète de type 2 et capital antioxydant

Dans notre étude, la moyenne de la glycémie était de $1,70 \pm 0,64$ g/L chez les diabétiques et de $1,06 \pm 0,11$ g/L chez les témoins avec une différence statistiquement significative ($p=0,001$). Des valeurs similaires avaient été retrouvées par l'étude de Dramé [82] qui avait retrouvé respectivement $1,84 \pm 0,80$ g/L et $0,77 \pm 0,12$ g/L. L'hyperglycémie chronique a été observée chez 54,2% des diabétiques dans notre étude.

De même, la moyenne de l'hémoglobine glyquée était significativement ($p=0,002$) plus élevée chez les diabétiques ($5,93 \pm 0,96\%$) par rapport aux témoins ($4,62 \pm 0,48\%$). Par contre le travail de Rochdi au Centre Marc Mankale de Dakar [83] avait retrouvé une moyenne légèrement supérieure de 8,48%.

Ce faible taux du déséquilibre diabétique dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que la plupart de nos patients avaient une bonne observance hygiéno-diététique et thérapeutique.

Dans notre étude, nous avons observé également une dyslipidémie en faveur d'une diminution de HDL cholestérol dans le groupe des diabétiques comparativement aux témoins. La diminution de HDL expose les diabétiques au stress oxydant. En effet, notre étude a rapporté des valeurs moyennes de zinc qui étaient plus élevées chez les patients diabétiques ($143,4 \pm 53,67$ µg/l) comparés à celles des témoins ($102,72 \pm 20,62$ µg/l), avec une différence statistiquement significative ($p=0,038$). Notre résultat diffère de celui de travail de N. El Omri et coll. [84] qui

avait retrouvé une hypozincémie chez des diabétiques comparés à des individus non diabétiques. Toutefois, des études ont révélé qu'un défaut ou excès de zinc résulterait d'un état pro-oxydant [85 ; 86]. Ce qui pourrait signifier que le taux élevé de zinc chez notre population diabétique serait en faveur d'un stress oxydant.

Le cuivre tout comme le zinc présente un double visage. En effet, il possède à la fois une action pro-oxydante (hypercuprémie) et des effets antioxydants si leurs taux sont normaux [87]. Dans notre étude la moyenne du taux de cuivre était basse chez les patients diabétiques ($108 \pm 12,89 \mu\text{g/l}$) par rapport aux témoins ($113,63 \pm 11,55 \mu\text{g/l}$) avec une différence statistiquement significative ($p=0,025$). Ces valeurs étaient inférieures à celles de l'étude réalisée en Tunisie par A. Kassah, S. et al. [88] qui avait retrouvé $133\mu\text{g/l}$ chez les diabétiques et $127\mu\text{g/l}$ chez les témoins.

Les fluctuations plasmatiques de cuivre et zinc occupent une place importante en pathologie humaine. De ce fait, un déséquilibre entre les concentrations de ces deux oligo-éléments semble conditionner le niveau de stress oxydant d'un individu [89].

Dans notre étude la moyenne du rapport Cuivre/Zinc (Cu/Zn) était effondrée chez les diabétiques (0,90), alors que celle des témoins était de 1,15.

Nos résultats diffèrent de ceux de l'étude réalisée par A. Kassah, S. et al. [88] qui avait retrouvé 1,46 chez les diabétiques et 1,22 chez les témoins. Cette discordance pourrait s'expliquer par le fait que dans notre étude nous avons retrouvé une moyenne élevée de zinc chez les diabétiques et celle de cuivre abaissée.

Les fluctuations de taux plasmatique de zinc sont inversement proportionnelles à celles du cuivre. En effet, le zinc entre en compétition avec le cuivre pour la fixation sur les sites spécifiques de métalloprotéines [90].

Le taux d'acide urique était modérément élevé chez les témoins par rapport aux patients diabétiques, sans que la différence ne soit significative ($p=0,178$). Des valeurs nettement inférieures ont été observées l'étude réalisée par Drame [82] qui avait retrouvé une moyenne de $29,77 \pm 0,136 \text{ mg/L}$ chez les diabétiques et $39,31 \pm 0,348 \text{ mg/l}$ chez les témoins.

L'acide urique est le produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme, il est à pH physiologique majoritairement ionisé sous forme d'urate, sa fonction de piègeur puissant de radicaux libres a été prouvé par plusieurs études expérimentales [92]. Une élévation modérée du taux d'acide urique est un signe de défense anti-stress oxydant, ce qui témoigne d'une diminution du capital de défense antioxydant de nos patients diabétiques.

La valeur moyenne bilirubine totale chez était élevée chez les témoins par rapport aux diabétiques sans une différence statistiquement significative ($p=0,244$).

La valeur moyenne de la bilirubine totale chez les diabétiques était de $0,45 \pm 0,18$ mg/L et de $1,06 \pm 0,28$ mg/L chez les témoins. Des taux moyens modérément élevés à ceux de notre étude ont été observés par l'étude de Drame [82] qui avait retrouvé $1,15 \pm 0,14$ mg/L chez les diabétiques et $0,87 \pm 0,12$ mg/L chez les témoins.

La bilirubine est capable de piéger le radical peroxy et oxygène singulet. Ainsi, elle protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine contre des agresseurs radicalaires [50].

Le zinc est un oligo-élément impliqué dans la prévention des effets toxiques dus aux radicaux libres.

Dans notre étude les résultats montrent que le taux d'albumine est basse chez les diabétiques par rapport aux témoins de manière statistiquement significative ($p=0,003$). Une hypo-albuminémie a été observée chez 33% des patients diabétiques par contre tous les témoins avaient une albuminémie normale.

Par ailleurs, dans notre population diabétique, nous avons remarqué que la glycémie était corrélée négativement au rapport Cu/Zn. Une corrélation négative a été également observée entre l'hémoglobine glyquée et l'albumine.

Globalement, nos résultats montrent que l'hyperglycémie chronique semble être un facteur d'altération des capacités anti-oxydantes des personnes vivant avec le diabète de type 2. Ainsi une bonne alimentation riche en substances anti-oxydantes serait un apport bénéfique pour cette population pour mieux prévenir les complications cardiovasculaires liées au diabète de type 2.

❖ Diabète de type 2 état oxydant et la fonction rénale.

Lors de la pathologie diabétique, l'hyperglycémie chronique constitue un stress oxydant. Elle est responsable de l'augmentation de la glycolyse qui par accroissement du potentiel de la membrane mitochondriale augmente la formation de radicaux libres [48]. De plus, elle inhibe la glyceraldéhyde-3 phosphate déshydrogénase, ce qui diminue la formation du cofacteur réduit NADPH/H⁺ essentiel à la régulation de l'homéostasie redox [50].

Cette hyperglycémie chronique est à l'origine des complications vasculaires telle la néphropathie qui s'installe par des modifications de l'hémodynamique intra-rénale [19]

La valeur moyenne du taux de DFG chez les diabétiques était de $79,54 \pm 16,86$ ml/min/1,73m² alors que celle des témoins était de $86,64 \pm 16,44$ ml/min/1,73m² sans une différence statistiquement significative ($p=0,280$). Cette valeur corrobore celle de l'étude réalisée par Ndour à Thies [93] qui avait retrouvé une valeur moyenne de $76,23 \pm 19,06$ ml/min/1,73m² chez les diabétiques.

Nous avons remarqué que 20% de nos patients diabétiques avaient un taux DFG inférieur à 60 ml/mn/1,73 m² tandis que tous les témoins avaient un DFG normal. Une étude réalisée par Ndour [93] avait retrouvé seulement 14,29% des patients qui avaient un DFG altéré.

Dans notre étude les résultats montrent que le taux d'albumine est élevé chez les témoins par rapport aux diabétiques de manière statistiquement significative ($p=0,003$). Une hypo-albuminémie a été observée chez 33% des patients diabétiques par contre tous les témoins avaient une albuminémie normale. Nous avons observé aussi que tous les patients diabétiques dont leur DFG altéré avaient une hypo-albuminémie.

Selon certaines études l'augmentation du taux d'albumine et leur glycation dans le diabète ont un rôle important dans la réduction du stress oxydatif plasmatique et diminuent l'amplification de la destruction des globules rouges par les oxydants [77]. Cela suppose qu'une hypo-albuminémie quelques soit la cause, insuffisance d'apport (sous-alimentation) ou augmentation de perte (fuite rénale par glomérulonéphrite diabétique) pourrait contribuer à aggraver le stress oxydatif du patient diabétique [77].

Dans notre étude, nous observons également une dyslipidémie en faveur d'une diminution significative de HDL cholestérol dans le groupe des diabétiques comparativement aux témoins. Des études ont montré qu'une diminution du taux d'albumine est associée à la diminution de taux HDL et l'augmentation des autres paramètres lipidiques [94]. Nos résultats indiquent qu'un état pro-oxydant semble être un facteur déterminant dans les mécanismes physiopathologiques des altérations de la filtration glomérulaire liées au diabète de type 2. Au terme de notre étude, nos résultats indiquent l'ingestion des substances/oligo-éléments antioxydants pourrait être un facteur efficace pour prévenir la néphropathie diabétique qui constitue un grand problème de santé publique dans nos pays.

CONCLUSION

Le diabète de type 2 est un problème de santé publique dans nos pays. En effet, il constitue un facteur de risque cardiovasculaire majeur ; ses complications macro/microangiopathiques sont des causes d'une lourde morbi-mortalité chez cette population. Les mécanismes physiopathologiques des complications cardio-vasculaire liées au diabète de type 2 constituent aujourd'hui un grand champ de recherche clinico-fondamentale. En revanche, dans nos pays les études dont les objectifs étaient d'étudier les aspects fondamentaux des macro/microangiopathies diabétiques sont rares. C'est ainsi que nous avons mené cette étude, et au terme nous résultats montrent que le diabète de type 2 serait à l'origine d'une hyperglycémie chronique associée à un état pro-oxydant. Et ceci pourrait augmenter le risque de survenue des complications liées au diabète comme la néphropathie.

Ainsi, quelques recommandations seraient éventuellement nécessaires pour mieux améliorer la prise en charge des patients atteints de diabète de type 2.

RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes:

- De sensibiliser les populations sur les mesures préventives du diabète de type 2;
- De rendre le bilan rénal accessible pour les diabétiques ;
- D'avoir une considération particulière sur certains marqueurs qui font partie de nos analyses de routine dans le contexte de la prise en charge et le suivi des patients diabétiques
- D'orienter les recherches vers la mise au point de techniques permettant de détecter un état de stress oxydant
- De favoriser les aliments riches en substances antioxydantes

REFERENCES

1. International Diabetes Federation

IDF diabetes Atlas 5th Edition 2012, Update

2. Brown G.

Control of respiration and ATP synthesis in mammalian mitochondria and cells.

Biochem J. 1992;284(1-1).

3. Vergés B.

Hyperlipidémie des diabétiques.

Endocrinologie-nutrition 10-366-J-15

4. Ishida B, Duncan K et al.

High density lipoprotein mediated lipid efflux from retinal pigment epithelial cells in culture.

Br J Ophthalmol 2006; 90 : 616-20.

5. Randoux C, Gillery P et al.

Filtration of native and glycated beta2-microglobulin by charged and neutral dialysis membranes. Kidney Int. 2001;60(4):1571-7. Epub 2001/09/29

6. Diamond Project Group.

Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999.

Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2006 ; 23(8):857–66.

7. International Diabetes Federation

Prévalence du diabète dans les zones urbaines et rurales en 2017 et 2045 (20-79 ans)

8. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.

Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes

Mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183-1197

9. WILD S., ROGGLIC G., GREEN A.

Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and

Projections for 2030. *Diabetes care*, 2004 ; 27 : 1047-53.

10. WINISZEWSKI P, N ARDOU P.

Education podologique du patient diabétique : expérience du centre Hospitalier de Belfort-Monbéliard. *Journal des plaies et cicatrisations*.

TOME XI. 2006 ; 53 : 22-24

11. BAYLET R, CROS J, CANTRELLE M, JOSSELIN J, DAUCHY S.

Enquête statique sur la glycosurie dans un quartier sururbain de Dakar

Med Afrique noire. 2010 tome 16 n°607-610

12. MONABEKA H G, KIBEKE P, NSAKLA K N, NKOREA S L.

Le diabète sucré en milieu hospitalier congolais : étude épidémiologique à Propos de 955 cas.
Med Afrique Noire, 2003 ; 4 : 131-140.

13. MBAYE M, NIANG K, SARR A. et al.

Aspects épidémiologiques du diabète au Sénégal : résultats d'une enquête Sur les facteurs de risque cardio-vasculaires dans la ville de Saint-louis.

Médecine des maladies Métaboliques – Décembre 2011 ; (5) – N°6 : 65966-665

14. NIANG F N.

Prévalence, dépistage et prise en charge des facteurs de risque

Cardiovasculaire dans la communauté rurale de Darou Mousty

(République du Sénégal).

Thèse Med. Dakar.2011, n°79

15. Grimaldi A.

Physiopathologie de diabète type 2 : Diabétologie, question Internat HTML-V2,8 1999-2000

16. physiopathologie d'insulinopénie lors de diabète type 2 ; Dakar le 21/09/2020 à 16h.

<https://www.google.com/search;physiopathologie+d%27insulinopenie+lors+de+diab%C3%A8te+type+2>

17. KLEIN R, MOSS S E, DAVIS M D, DEMETS D L.

The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.

Arch. Ophtalmol. 1984, 102 : 520-526.

18. MASSIN P, ANGIO-DUPERZ K, BACIN F.

Recommandations de l'ALFEDIAM pour le dépistage, la surveillance Et le traitement de la rétinopathie diabétique.

Diabète et Metab, 1996 ; 22 :203-209.

19. ALDER A, STEVENS R J, MANLEY S E.

Développement and progression of nephropathy in type 2 Diabètes : The United Kingdom Prospective Diabètes Study (UKPDS 64).

Kidney Int, 2003 ; 63 :225-32.

20. Harrison R.

Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? Free Radic Biol Med. 2002 Sep 15;33(6):774–97.

- 21. BROWNLEE M, KING G.**
Chronic complications of diabetes.
Endocrinol Metab Clin North Am, 1996 ; vol 25.
- 22. GRIMALDI A, HEURTIER A.**
Epidémiologie des complications cardiovasculaires du diabète.
Diabetes Metab, 1999 ; 25 : 12-20.
- 23. NDOUR MBAYE N, SARR A. et al.**
Etude descriptive du pied diabétique au Sénégal : à propos de 105 cas.
Dakar Médical 2008 ; 53(3) : 205-212
- 24. Baraka-Vidot J, Guerin-Dubourg A et al.**
New insights into deleterious impacts of in vivo glycation on albumin antioxidant activities.
Biochim Biophys Acta (2013)., 3532-41.
- 25. Rolfe DF, Brown GC.**
Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals.
Physiol Rev. 1997;77(3):731-58.
- 26. BROW C.**
Control of respiration and ATP synthesis in mammalian mitochondria and cells. . Biochem J(Printed in Great Britain) 1992;284,(1-13).
- 27. NAUSER T, Willem H et al.**
The kinetics of oxidation of GSH by protein radicals. BiochemJ. 2005; 392:693-701.
- 28. Tableau I principales espèces réactives dans le système biologique.**
- 29. Wang W, Kuo H et al.**
Biphasic Response of Mitochondrial Biogenesis to Oxidative Stress in Visceral Fat of Diet-Induced Obesity Mice. . Antioxid Redox Signal. 2013;20:2572-88.
- 30. Allen R, Tresini M.**
Oxidative stress and gene regulation.
Free Radic Biol Med. 2000;28(3):463-99.
- 31. Mao G, Poznansky M.**
Electron spin resonance study on the permeability of superoxide radicals in lipid bilayers and biological membranes. FEBS letters. 1992;305(3):233-6.
- 32. Drummond G, Cai H et al.**
Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by hydrogen peroxide. Circ Res. 2000;86(3):347-54.

33. MICHAEL E, MURPHY A, SIES H.

Reversible conversion of nitroxyl anion to nitric oxide
by superoxide dismutase. .

Biochemistry. 1991;88:10860-4.

34. Rolfe D, Brand M.

The physiological significance of mitochondrial proton leak in animal cells and tissues.
Bioscience reports. 1997;17(1):9-16.

35. Widder J, Chen W et al.

Regulation of tetrahydrobiopterin biosynthesis by shear stress. Circ Res. 2007;101(8):830-8.

36. Lismont C, Nordgren M et al.

Redox interplay between mitochondria and peroxisomes. Frontiers in cell and developmental
biology. 2015;3:35

37. Beckman KB, Ames BN.

The free radical theory of aging matures. Physiol Rev. 1998;78(2):547-81.

38. Aruoma OI, Halliwell B et al.

The mechanism of initiation of lipid peroxidation. Evidence against a requirement
for an iron(II)-iron(III) complex. Biochem J. 1989;258(2):617-20.

39. Yla-Herttuala S, Palinski W et al.

Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic
lesions of rabbit and man. J Clin Invest. 1989;84(4):1086-95.

40. Grimsrud P, Picklo M et al.

Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance: identification of
adipocyte fatty acid-binding protein as a cellular target of 4-hydroxynonenal.

Molecular & cellular proteomics : MCP. 2007;6(4):624-37

41. Domazou A, Zelenay V et al.

Efficient depletion of ascorbate by amino acid and protein radicals under oxidative
stress. Free Radic Biol Med. 2012;53(8):1565

42. Gebicki J, Nauser T, Domazou A et al

Reduction of protein radicals by GSH and ascorbate: potential biological significance.
Amino acids. 2010;39(5):1131-7.

43. Gebicki J, Bartosz G.

[The role of proteins in propagation of damage induced by reactive oxygen species in
vivo]. Postepy biochemii. 2010;56(2):115-23. Rola bialek jako przekaznikow uszkodzen
indukowanych przez reaktywne formy tlenu in vivo.

44. Sayre L, Lin D et al.

Protein adducts generated from products of lipid oxidation: focus on HNE and one. Drug metabolism reviews. 2006;38(4):651-75

45. Wolff SP, Bascal ZA, Hunt JV. "Autoxidative glycosylation": free radicals and glycation theory. Progress in clinical and biological research. 1989;304:259-75.

46. Meng X, Gong C et al.

Glucose fluctuations in association

with oxidative stress among children with type 1 diabetes mellitus: comparison of different phases. J Clin Endocrinol Metab. 2015;jc20142879. Epub 2015/02/26.

47. Hrudá J, Sramek V, Lerverve X.

High glucose increases susceptibility to oxidative-stress-induced apoptosis and DNA damage in K-562 cells. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. 2010;154(4):315-20.

48. Joshi M, Williams D et al.

Role of mitochondrial dysfunction in hyperglycaemia-induced coronary microvascular dysfunction: Protective role of resveratrol. Diabetes & vascular disease research. 2015;12(3):208-16.

49. Deepa P, Dimri U, et al.

Alteration in clinico-biochemical profile and oxidative stress indices associated with hyperglycaemia with special reference to diabetes in cattle--a pilot study. Trop Anim Health Prod. 2015;47(1):103-9. Epub 2014/12/01.

50. Chappey O, Dosquet C et al.

Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. Eur J Clin Invest. 1997;27(2):97-108.

51. Selvaraj N, Bobby Z, Sathiyapriya V.

Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: an in vitro study on human erythrocytes. Clin Chim Acta. 2006;366(1-2):190-5.

52. Haleng J, Pincemail J et al.

[Oxidative stress]. Rev Med Liege. 2007;62(10):628-38. Le stress oxydant.

53. Facchini F, Hua N et al.

Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? Free Radic Biol Med. 2000;29(12):1302-6.

54. Krieger-Brauer HI, Kather H.

Human fat cells possess a plasma membrane-bound H₂O₂-generating system that is activated by insulin via a mechanism bypassing the receptor kinase. *J Clin Invest.* 1992;89(3):1006-13.

55. Kashiwagi A, Shinozaki K et al.

Endothelium-specific activation of NAD(P)H oxidase in aortas of exogenously hyperinsulinemic rats. *The American journal of physiology.* 1999;277(6 Pt 1):E976-83

56. Hasegawa G, Yamamoto Y et al.

Daily profile of plasma %CoQ10 level, a biomarker of oxidative stress, in patients with diabetes

57. Tupe R, Diwan A et al.

Association of plasma proteins at multiple stages of glycation and antioxidant status erythrocyte oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Br J Biomed Sci.* 2014 ;71(3) :93-9 ; quiz 138. Epub 2014/10/01.

58. Pincemail J, Bonjean K et al.

Régulation des ERO par les antioxydants ; *Nutrition Clinique et Métabolisme* Volume 16, Issue 4, December 2002, Pages 233-239

59. Levine R, Wehr N et al.

Determination of carbonyl groups in oxidized proteins.

Methods Mol Biol Clifton NJ. 2000;99:15–24.

60. Ozata M, Mergen M, et al.

Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity.

Clin Biochem. 2002; 35(8):627–31.

61. Fernández-Sánchez A et al.

Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity.

Int J Mol Sci. 2011; 12(5):3117–32.

62. Li Y, Huang T et al.

Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase.

Nat Genet. 1995 Dec;11(4):376–81.

63. Mattson M.

Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic syndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders.

Exp Gerontol. 2009; 44(10):625–33.

64. Tanito M, Elliott M et al.

Protein modifications by 4-hydroxynonenal and 4-hydroxyhexenal in light-exposed rat retina.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46(10):3859–68.

65. Ding L, Liu Z et al.

Biochemical characterization of selenium-containing catalytic antibody as a cytosolic glutathione peroxidase mimic.

Biochem J. 1998 ; 332 (Pt 1):251–5.

66. Matés J, Sánchez-Jiménez F.

Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes.

Front Biosci J Virtual Libr. 1999; 4:D339–45.

67. Lebovitz R, Zhang H et al.

Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(18):9782–7

68. Indo H, Yen H et al.

A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging.

J Clin Biochem Nutr. 2015; 56(1):1–7.

69. Quan F, Korneluk R, et al

Isolation and characterization of the human catalase gene.

Nucleic Acids Res. 1986; 14(13):5321–35

70. Deisseroth A, Dounce A.

Catalase: Physical and chemical properties, mechanism of catalysis, and physiological role.

Physiol Rev. 1970; 50(3):319–75

71. Kodydková J, Vávrová L et al.

Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases.

Folia Biol (Praha). 2014; 60(4):153–67

72. Balo E, Mossanda et al.

Antioxidant and oxidative stress status in type 2 diabetes and diabetic foot ulcer

S Afr Med J 2008 ; 98(8) :614-617.

73. Calabresse V, Cornelius C et al.

Oxidative stress, glutathione status, sirtuin and cellular stress response in type 2 diabetes.
Biochim Biophys, 2012, Acta 1822(5) : 729-736.

74. Narasimhan, S., Gokulakrishnan K, et al.

(2010). "Oxidative stress is independently associated
With non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in subjects with and without type 2 diabetes.
"
Clin Biochem 43 (10-11) :815-821.

75. Evans M, Anderson A et al.

Effects of insulin lispro and chronic vitamin C therapy On postprandial lipaemia, oxidative
stress and endothelial function i patients with type 2 diabetes mellitus.
Eur J Clin Invest 2003 ; 33(3) :231-238.

76. Pang C, Lee C et al.

Enhanced oxidative damage in human cells harboring A3243G mutation of mitochondrial
DNA : implication of oxidative stress in the pathogenesis of Mitochondrial diabetes.
Diabetes Res Clin Pract 2001 ; 54 Suppl 2 : S45-56.

77. Langsjoen P, Langsjoen M.

The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme
Q10. A review of animal and human publications.
Biofactors 2003 ; 18(1-4) : 101-11.

78. Michael E, Murphy A et al.

Reversible conversion of nitroxyl anion to nitric oxide by superoxide dismutase.
Biochemistry. 1991;88:10860-4.

79. Defraigne J, Pincemail J.

Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités.
Rev Med Liege. 2007;62-4.

80. Tupe R, Diwan A et al.

Association of plasma proteins at multiple stage of Glycation and antioxydant status with
erythrocyte oxidative stress in patients with type 2

81. Physiologie et physiopathologie rénales

http://cuen.fr/lmd/IMG/pdf/_publication_du_cuen_debit_de_filtration_glomerulaire_debit_sa_nguin_renal_maj_mars_2016_.pdf

Dakar, le 28/09/2020 à 17h13

82. Drame B

Le capital antioxydant chez les patients diabétiques de type 2 à Bamako-Mali Thèse,
Université Cheikh Anta Diop de Dakar, année 2016

83. Rochdi H

Prévalence des dyslipidémies, chez les diabétiques au centre Marc Sankale de Dakar entre
janvier et juin 2017.

Thèse, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, année 2018, N°224

84. El Omri N, Mekouar F et al

Quel statut du stress oxydatif chez les diabétiques de type 2 marocains ?

Annales d'endocrinologie 2016 ; 77 (4) : 513

85. Richard A, Anne-Marie R et al

Potential Antioxidant Effects of Zinc and Chromium Supplementation in People with Type 2
Diabetes Mellitus

<https://doi.org/10.1080/07315724.2001.10719034>

Consulté le 20 septembre 2019 à 11H

86. Jesus Cardenas

Zinc- Roles, besoins et sources alimentaires

Révision médicale, 2017

87. Christen Y.

Oxydative stress and Alzheimer disease.

The American Journal of clinical nutrition. 2000 ; 71(2) : 621S-9S.

88. Kassah A, Laradi S et al.

Paramètres du stress oxydant dans le diabète de type 2.

Laboratoire de biochimie et toxicologie ; 2003, Tunisie.

89. Jomova k, Valko M.

Advances in metal-induced oxidative stress and human disease.

Toxicology. 2011 ; 283(2-3) : 65-87. Epub 2011/03/19

90. Prasad S, Oberleas D et al

Studies on zinc deficiency : changes in trace elements and enzyme activities in tissues of zinc-
deficiency rats.

The Journal of clinical investigation. 1967 ; 46(4) : 549-57

91. Yan D, Tu Y et al.

Uric acid is independently associated with diabetic kidney disease : a cross-section study in a chinese population.

PloS One 2015; 10(6) : 0129797.

92. Lima W, Martins-Santos E et al.

Uric acid as modulator of glucose and lipid metabolism.

Biochimie 2015; 116:17-23.

93. Ndour M

Contribution à l'étude du débit de filtration glomerulaire (DFG) au cours du diabète.

These, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, année 2013 N°04

94. Mattock M, Cronin N. et al.

Plasma lipid and urinary excretion rate in diabetes mellitus: Eurodiab IDDM complications study

**QUESTIONNAIRE SUR L'ETUDE DE LA RELATION ENTRE LE CAPITAL
ANTIOXYDANT ET LA FONCTION REANALE CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE
2 A DAKAR**

Structure sanitaire

Paramètres étudiés

-CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Numéro dossier :

Prénom : _____ **Nom :** _____

Age: _____ **Sexe :** _____

Adresse :

Téléphone :

Profession :

Type de diabète et pathologies associées :

Poids : _____ **Kg** **Taille :** _____ **m** **IMC :**

PA :

Diabète : **DT1** **DT2**

-Biologie

Glycémie : _____ **HbA1c :** _____ **Creat+DFG :**

Cholestérol total : _____ **LDL :** _____ **HDL :** _____ **Triglycérides :**

Bilirubine Total : _____ **Acide urique :** _____ **Albumine :**

Zinc: _____ **Cuivre:** _____

FORMUAIRE DE CONSENTEMENT ECL

Je soussigné Mr,
Mme

Atteste que le médecin désigné ci-dessous m'a proposé de participer à l'étude « **ETUDIE DE LA RELATION ENTRE LE CAPITAL ANTIOXYDANT ET LA FONCTION RENALE CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 A DAKAR** »

J'en ai discuté avec ce médecin qui m'a expliqué les avantages de cette étude.

J'ai notamment bien compris que je suis libre d'accepter ou de refuser cette proposition, sans en être inquiété et que je continuerai à bénéficier des mêmes conditions de traitement et de suivi.

J'accepte donc librement de participer à cette étude.

J'autorise que les données confidentielles qui me concernent soient consultées et analysées par ses collaborateurs chercheurs et qui sont tenus au secret médical.

Fait à _____

Le : ____ / ____ /20

Signature

Je soussigné, Dr _____ certifie avoir expliqué à la personne susnommée l'intérêt et les modalités de participation à notre étude. Je m'engage à faire respecter les termes de ce formulaire de consentement, les droits et libertés individuels ainsi que les exigences d'un travail scientifique

Fait à _____

Le : ____ / ____ /20

Signature

ETUDE DE LA RELATION ENTRE LE CAPITAL ANTIOXYDANT ET LA FONCTION RENALE CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 A DAKAR: Eude cas-témoins à propos de 48 cas

RESUME

Contexte : Le diabète de type 2 est un problème de santé publique dans nos pays. En effet, il constitue un facteur de risque cardiovasculaire majeur ; ses complications macro/microangiopathiques sont des causes d'une lourde morbi-mortalité chez cette population. Pour la meilleure compréhension de la physiopathologie de cette affection et l'identification précoce des sujets à risque et des actions sensibilisation sur le terrain, devraient permettre d'en optimiser la prévention et d'endiguer cette pandémie, ceci est l'objectif de ce travail.

Objectifs : Etude de la relation capital antioxydant et la fonction rénale chez les diabétiques de type 2 à Dakar

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude transversale de type cas-témoins, à propos de 48 cas dont 24 diabétiques et 24 non diabétiques, menée sur une période de deux mois(2), allant de mois de juin au mois d'Aout 2019. Les patients étaient convoqués vers 8 heure et à jeun au laboratoire de Biochimie médicale. Les paramètres anthropométriques avaient été mesurés ainsi les pressions artérielles. Ensuite les prélèvements sanguins avaient été effectués pour le dosage des lipides, de la glycémique, de l'hémoglobine glyquée, des oxydants/antioxydants et des paramètres de la fonction rénale.

Résultats : L'âge moyen de notre population d'étude était de $50,18 \pm 8,14$ ans. L'âge moyen des diabétiques était de $51,41 \pm 8,08$ ans et celui des témoins était de $48,95 \pm 8,20$ ans. Le sexe masculin était prédominant chez les diabétiques soit un sex-ratio de 1,18. Chez les témoins le sexe féminin était prédominant soit un sex-ratio de 0,5. La valeur moyenne de la glycémie était significativement ($p < 0,001$) élevée chez les diabétiques par rapport aux témoins. Nous avons observé une corrélation négative entre la glycémie et le rapport Cu/Zn. La valeur moyenne de l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques était de $5,93 \pm 0,96\%$ et $4,62 \pm 0,48\%$ chez les témoins. Nous avons également observé une corrélation négative entre l'hémoglobine glyquée et l'albumine. La valeur moyenne de l'albumine sérique chez les diabétiques était significativement ($p < 0,003$) inférieure par rapport aux témoins. Le taux moyen de zinc était significativement élevé chez les diabétiques par rapport aux témoins. La valeur moyenne de cuivre chez les diabétiques était de $108 \pm 12,89 \mu\text{g/l}$ et $113,63 \pm 11,55 \mu\text{g/l}$ chez les témoins. La moyenne du rapport Cuivre/Zinc était effondrée chez les diabétiques (0,90) et normales chez les témoins (1,15). Valeur élevée de zinc et la baisse du cuivre et du rapport cuivre/zinc serait témoin d'un stress oxydant dans notre population d'étude. La moyenne de valeur de DFG était de $79,54 \pm 16,86 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ chez les diabétiques et $86,64 \pm 16,44 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ chez les témoins. Nous avons remarqué que 20% de nos patients diabétiques avaient un taux DFG inférieur à $60 \text{ ml/mn/1,73 m}^2$, tandis que tous les témoins avaient un DFG normal. La baisse significative les moyennes de l'albumine et de HDL chez les diabétiques et une altération de DFG en rapport avec le lien entre le stress oxydant et la néphropathie diabétique.

Conclusion Le diabète sucré est grave de par ses complications, Parmi les complications nous pouvons citer le micro et macro angiopathies. Ces complications sont accentuées par certaines situations telles que le stress oxydatif. L'étude nous a permis d'évaluer le degré d'exposition des diabétiques de type 2 au stress oxydatif d'altération de la fonction rénale.

Mots clés : Capital Antioxydant, Fonction Rénale, Diabétiques, Dakar

ALI AHMAT ARDJA

E-mail : aliahmatardja@gmail.com