

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N° :



DOMAINE : SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCES ALIMENTAIRES

OPTION : NUTRITION ET SCIENCES DES ALIMENTS

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique**

Par :

ZAITER Imane & YAGOUBI Nor Elhouda

Intitulé

**Surdosage en vitamine C (acide ascorbique) chez
les insulino-résistants et les diabétiques de type 2**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. MEDJEKAL Samir

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Président

Dr. RÉGGAMI Yassine

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Rapporteur

Dr. BOUBEKEUR Hafsa

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Examineur

Année universitaire : 2021/2022

REMERCIEMENT

Avant tout, nous remercions Dieu Tout-Puissant de nous avoir donné la force, le courage et la patience de surmonter toutes les adversités qui se présentent à nous pour faire cet humble travail.

Nous tenons également à remercier notre encadrant ; **Dr. RÉGGAMI Yassine**, pour sa présence et sa compétence et d'avoir accepté de nous guider, ainsi que de son soutien et de sa confiance en nous pour travailler sur ce riche sujet.

Nous tenon à exprimer notre considération à **Dr. MEDJEKAL Samir**, d'avoir accepté d'examiner ce travail et d'assurer la présidence du jury de Mémoire.

Notre reconnaissance va tout spécialement à **Dr. BOUBEKEUR Hafsa**, qui nous a fait l'honneur en acceptant de participer à ce jury et de consacrer du temps à la lecture de ce manuscrit.

Nous tenons à remercier chacun de nos estimés enseignants tout au long de notre parcours académique, en particulier au niveau universitaire, car nous avons bénéficié et acquis de nombreuses compétences et connaissances grâce à leur dévouement à l'enseignement et au mentorat.

Un grand merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DEDICACE

Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers ;

*A mon cher père **Ferhat** et à ma mère bien-aimée **Fatima**, ils sont la source de mes efforts, la bonté de mon cœur et ma morale. Nous demandons à Dieu de leur accorder santé et longue vie. A mon grand-père **Moussa**, que Dieu ait pitié de lui, pardonne son péché, mon idéal éternel, et mon soutien moral, qui a souhaité me voir réussir, que cet acte reflète ma gratitude et mon affection.*

*Pour mes chers **frères** et **sœurs** que Dieu les garde et leurs enfants, La source de joie et de bonheur à ma chère collègue **Yagoubi Nor Elhouda** pour les grands efforts qu'elle a déployés auprès de moi pour accomplir cet humble travail*

*À mes **amies proches** et, à tous mes **collègues** de la promotion 2021/2022.*

IMANE

DEDICACE

Je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers ;

*À celui qui m'a donné tout ce qu'il avait pour réaliser ses espoirs, à l'homme qui a possédé l'humanité de toutes ses forces, à celui qui a veillé sur mon éducation avec de grands sacrifices traduit dans son respect pour la science, à ma première école dans la vie, Mon cher père, **ZAOUAOUI**.*

*À celle qui a été patiente avec tout, qui a pris soin de moi. Elle était mon soutien dans l'adversité, et sa prétention à moi était le succès, elle m'a suivi pas à pas dans mon travail ma mère **MARZAKA**.*

*À mes chères **sœurs** et à mes chers **frères**.*

*À mon adorable binôme **ZAITER Imane** qu'était toujours à côté de moi, pour son amitié et tous les bons moments passés et à venir.*

*À toute la promotion de Master en Nutrition et Sciences des Aliments **2021-2022**.*

NOR ELHOUDA

Résumé

Le diabète de type 2 est l'une des maladies chroniques les plus répandues dans le monde. Elle se caractérise par une résistance précoce à l'insuline. L'insulinorésistance est définie lorsque des niveaux d'insuline normaux ou élevés produisent une réponse biologique diminuée. L'acide ascorbique, également connu sous le nom de vitamine C, est un antioxydant hydrosoluble efficace. Il a un effet important sur le corps humain, car il agit sur la synthèse du collagène et aide à renforcer le système immunitaire en stimulant les défenses de l'organisme contre les infections bactériennes. Ces fonctions ont contribué à son utilisation pour la prévention de nombreuses maladies. Des études ont montré que la supplémentation en acide ascorbique peut abaisser la glycémie, augmenter la synthèse et la sécrétion d'insuline, améliorer la résistance à l'insuline et réduire l'incidence et le développement des complications du diabète de type 2. La vitamine C est relativement sûre, mais il faut faire preuve de prudence en cas de surdosage. Un risque lithogénique associé à la supplémentation en vitamine C notamment avec des doses >1000 mg/jour a été rapporté chez les personnes présentant une insuffisance rénale ou des antécédents de calculs rénaux. Une hémolyse a été rapportée chez des patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase recevant de fortes doses d'acide ascorbique. Le surdosage en acide ascorbique peut également jouer le rôle de pro-oxydant, favorisant les dommages oxydatifs de l'ADN. Finalement, Il peut interférer avec la mesure du glucose dans le sang et l'urine. Étant donné que les structures moléculaires de la vitamine C et du glucose sont quelque peu similaires, ces mesures doivent ainsi être traitées avec prudence.

Mots clés: Acide ascorbique, Antioxydants, Diabète de type 2, Insulinorésistance, Surdosage.

ملخص

يعد مرض السكري من النوع 2 أحد أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً في العالم. يتميز بمقاومة الأنسولين المبكرة. يتم تحديد مقاومة الأنسولين عندما تنتج مستويات الأنسولين الطبيعية أو المرتفعة استجابة بيولوجية متناقصة. حمض الأسكوربيك، المعروف أيضاً باسم فيتامين ج، هو أحد مضادات الأكسدة الفعالة القابلة للذوبان في الماء. له تأثير مهم على جسم الإنسان، حيث يعمل على تخليق الكولاجين ويساعد على تقوية جهاز المناعة عن طريق تحفيز دفاعات الجسم ضد الالتهابات البكتيرية. ساهمت هذه الوظائف في استخدامه للوقاية من العديد من الأمراض. أظهرت الدراسات أن مكملات حمض الأسكوربيك يمكن أن تخفض نسبة السكر في الدم، وتزيد من تخليق الأنسولين وإفرازه، وتحسن مقاومة الأنسولين، وتقليل حدوث وتطور مضاعفات مرض السكري من النوع 2. فيتامين ج آمن نسبياً، ولكن يجب توخي الحذر في حالة الجرعة الزائدة. حيث تم الإبلاغ عن خطر تكون حصوات الكلى مرتبطة بمكملات فيتامين ج، خاصة مع الجرعات > 1000 ملغ / يوم، لدى الأشخاص الذين يعانون من قصور كلوي أو تاريخ من حصوات الكلى. تم الإبلاغ كذلك عن انحلال الدم في المرضى الذين يعانون من نقص في انزيم الجلوكوز-6-فوسفات ديهيدروجينيز الذين يتلقون جرعات عالية من حمض الأسكوربيك. يمكن أن تعمل الجرعة الزائدة من حمض الأسكوربيك أيضاً كمؤيد للأكسدة، مما يعزز التلف التأكسدي للحمض النووي. أخيراً، يمكن أن يتداخل مع قياس الجلوكوز في الدم والبول. نظراً لأن التركيبات الجزيئية لفيتامين C والجلوكوز متشابهة إلى حد ما، فيجب معالجة هذه القياسات بحذر.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع 2، مقاومة الأنسولين، حمض الأسكوربيك، مضادات الأكسدة، جرعة زائدة.

Abstract

Type 2 diabetes is one of the most common chronic diseases in the world. It is characterized by early insulin resistance. Insulin resistance is defined when normal or elevated insulin levels produce a diminished biological response. Ascorbic acid, also known as vitamin C, is an effective water-soluble antioxidant. It has an important effect on the human body, as it works on the synthesis of collagen and helps strengthen the immune system by stimulating the body's defenses against bacterial infections. These functions contributed to its use for the prevention of many diseases. Studies have shown that ascorbic acid supplementation can lower blood sugar, increase insulin synthesis and secretion, improve insulin resistance, and reduce the incidence and development of complications of type 2 diabetes. Vitamin C is relatively safe, but caution should be exercised in case of overdose. A lithogenic risk associated with vitamin C supplementation, particularly with doses >1000 mg/day, has been reported in people with renal insufficiency or a history of renal stones. Hemolysis has been reported in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency receiving high doses of ascorbic acid. Ascorbic acid overdose can also act as a pro-oxidant, promoting oxidative DNA damage. Finally, it can interfere with the measurement of glucose in blood and urine. Since the molecular structures of vitamin C and glucose are somewhat similar, these measurements should thus be treated with caution.

Key Words: Ascorbic acid, Antioxidants, Type 2 diabetes mellitus, Insulin resistance, High dose.

Liste des abréviations

DHA: Acide déhydroascobique.

DT2: Diabète type 2.

EBV: Virus Epstein Barr.

GLUT: *Glucose transporters.*

HBA1C: Hémoglobine glyquée.

Ig: Immunoglobulines.

MCV: Maladies cardiovasculaires.

NAFLD: *Nonalcoholic Fatty Liver Disease.*

NASH: *Nonalcoholic Steato-Hepatitis.*

OGTT: *Oral glucose tolerance test.*

SVCT1: Transporteur de vitamine C dépendant du sodium 1.

SVCT2: Transporteur de vitamine C dépendant du sodium 2.

TNF: *Tumor necrosis factor.*

TZD: Thiazolidinediones.

Liste des figures

Figure 1. Structure primaire de l'insuline.....	3
Figure 2. La pyramide de l'index glycémique de D. ludwig.....	6
Figure 3. Les 5 principales anomalies dues au diabète de type 2.....	8
Figure 4. Mécanismes de survenue du diabète de type 2.....	11
Figure 5. Schéma des mécanismes qui conduisent au développement des différentes de diabètes de type 2	12
Figure 6. Structure de l'acide ascorbique et de l'acide déhydroascorbique.....	16
Figure 7. Mécanismes de transport de la vitamine C entre les cellules des entérocyte, les cellules rénales et le plasma	20

Liste des tableaux

Tableau 1. Valeurs de diagnostic du prédiabète et du diabète de type 2.....	9
Tableau 2. Objectif de la thérapie ambulatoire de réduction du risque multifactoriel dans le diabète type 2.....	10
Tableau 3. Traitement médicamenteux du diabète de type 2.....	13
Tableau 4. Principales sources alimentaires en vitamine C	19
Tableau 5. Apports quotidiens conseillés en vitamine C.....	20
Tableau 6. Gestion des maladies avec la vitamine C.....	24

Sommaire

Introduction	1
---------------------------	---

CHAPITRE I

Insuline, Insulinorésistance et Diabète de type 2

I.1. Insuline et insulinorésistance.....	3
I.1.1. Insuline.....	3
I.1.1.1. Définition.....	3
I.1.1.2. Rôles de l'insuline.....	4
I.1.2. Insulinorésistance.....	4
I.1.2.1. Définition.....	4
I.1.2.2. Prévalence.....	4
I.1.2.3. Mécanismes de l'insulinorésistance.....	4
I.1.2.4. Reconnaître le syndrome métabolique (ou de l'insulinorésistance).....	5
I.1.2.5. Traitement du syndrome métabolique	5
I.1.2.5.1. Perte de poids et mesures nutritionnelles.....	5
I.1.2.5.2. Activité physique régulière.....	6
I.1.2.5.3. Traitements avec des médicaments.....	6
I.2. Diabète type 2.....	7
I.2.1. Définition	7
I.2.2. Épidémiologie.....	8
I.2.3. Signes et symptômes.....	9
I.2.4. Diagnostic.....	9
I.2.5. Physiopathologie de diabète de type 2.....	11
I.2.6. Facteurs de risque.....	11
I.2.7. Traitement du diabète de type 2.....	12

Chapitre II

Vitamine C ; Généralités, Utilisation thérapeutique et Surdosage

II.1. Généralités sur la vitamine C.....	15
II.1.1. Définition	15
II.1.2. Propriétés	15
II.1.3. Composition et formulation chimiques.....	15

II.1.4. Métabolisme.....	16
II.1.5. Transport.....	17
II.1.5.1. Acide ascorbique.....	17
II.1.5.2. Acide déhydroascorbique.....	18
II.1.5.3. Transfert d'électrons à travers la membrane.....	18
II.1.6. Sources de vitamine C.....	19
II.1.7. Besoins en vitamine C.....	20
II.1.8. Carence en vitamine C.....	20
II.1.9. Fonctions biologiques.....	21
II.2. Utilisation thérapeutique de la vitamine C.....	22
II.2.1. Cancer	22
II.2.2. Le sepsis.....	22
II.2.3. Les infection.....	23
II.2.4. Autres utilisations.....	23
II.3. Surdosage en vitamine C chez les insulino-résistants et les diabétiques de type 2.....	25
Conclusion.....	29
Références bibliographiques	

Introduction

Le diabète sucré de type 2 (DT2) ou diabète non insulino-dépendant (DNID) est une maladie chronique non transmissible influencé par des facteurs génétiques et environnementaux. Elle se caractérise par une hyperglycémie chronique, une altération de la sécrétion d'insuline et une résistance à l'insuline. Le DT2 représente au moins 90 % de tous les cas de diabète. Le DT2 est associé à une morbidité et une mortalité accrues dues à des complications micro vasculaires (par exemple, rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macro vasculaires (par exemple, infarctus du myocarde, maladie vasculaire périphérique et accident vasculaire cérébral).

La résistance à l'insuline est l'un des troubles métaboliques les plus importants dans lesquels l'action de l'insuline dans les tissus cibles est altérée. L'insulinorésistance est définie comme une diminution de la sensibilité de l'organisme à l'insuline qui, de ce fait, perd de son efficacité. Des études ont montré que le stress oxydatif provoqué par un excès de radicaux libres dans le corps est étroitement lié à la résistance à l'insuline et au dysfonctionnement des cellules des îlots, un facteur important conduisant à l'apparition et au développement du diabète.

La vitamine C également appelée acide ascorbique est un nutriment essentiel que l'homme ne peut pas synthétiser en raison de la perte d'une enzyme clé dans la voie de biosynthèse. La vitamine C est une vitamine hydrosoluble et remplit un certain nombre de fonctions biochimiques et physiologiques, principalement en tant que coenzyme et antioxydant. En effet, de nombreuses actions de type pharmacologique ont été attribuées à la vitamine C sur l'immunité, le statut plasmatique et les antioxydants cellulaires ; Plusieurs études ont récemment soutenu l'utilisation de la vitamine C pour prévenir de nombreuses maladies, notamment le cancer, le rhume, les maladies cardiaques, les infections, le DT2...) ([Misset, 2019](#) ; [Shi et al., 2020](#)).

L'objectif de ce travail était de reconnaître les effets du surdosage en vitamine C (acide ascorbique) chez les insulinorésistants et les diabétiques de type 2.

Le premier chapitre de ce travail présente des généralités sur l'insulinorésistance et le DT2. Tandis que le second chapitre porte sur l'utilisation thérapeutique de la vitamine C ainsi que le surdosage en acide ascorbique chez les insulinorésistants et les diabétiques type 2.

CHAPITRE I

Insuline, Insulinorésistance et Diabète de type 2

I.1. Insuline et insulinorésistance

I.1.1. Insuline

I.1.1.1. Définition

L'insuline est une hormone peptidique sécrétée par les cellules β des îlots pancréatiques de Langerhans, composé de deux chaînes polypeptidique une chaîne A (21 acides aminés) et chaîne B (30 acides aminés) (**Fig. 1**). Reliées par deux ponts disulfures. Elle est sécrétée en réponse à une augmentation de la glycémie et aussi stimulée par différentes hormones digestives, cette hormone maintient une glycémie normale en facilitant l'absorption cellulaire du glucose, en régulant le métabolisme des glucides, des graisses et des protéines. L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante. Elle exerce son activité principalement dans le foie, les muscles et le tissu adipeux. Les effets de l'insuline conduisent à la formation de réserves d'énergie ([Wilcox, 2005](#)).

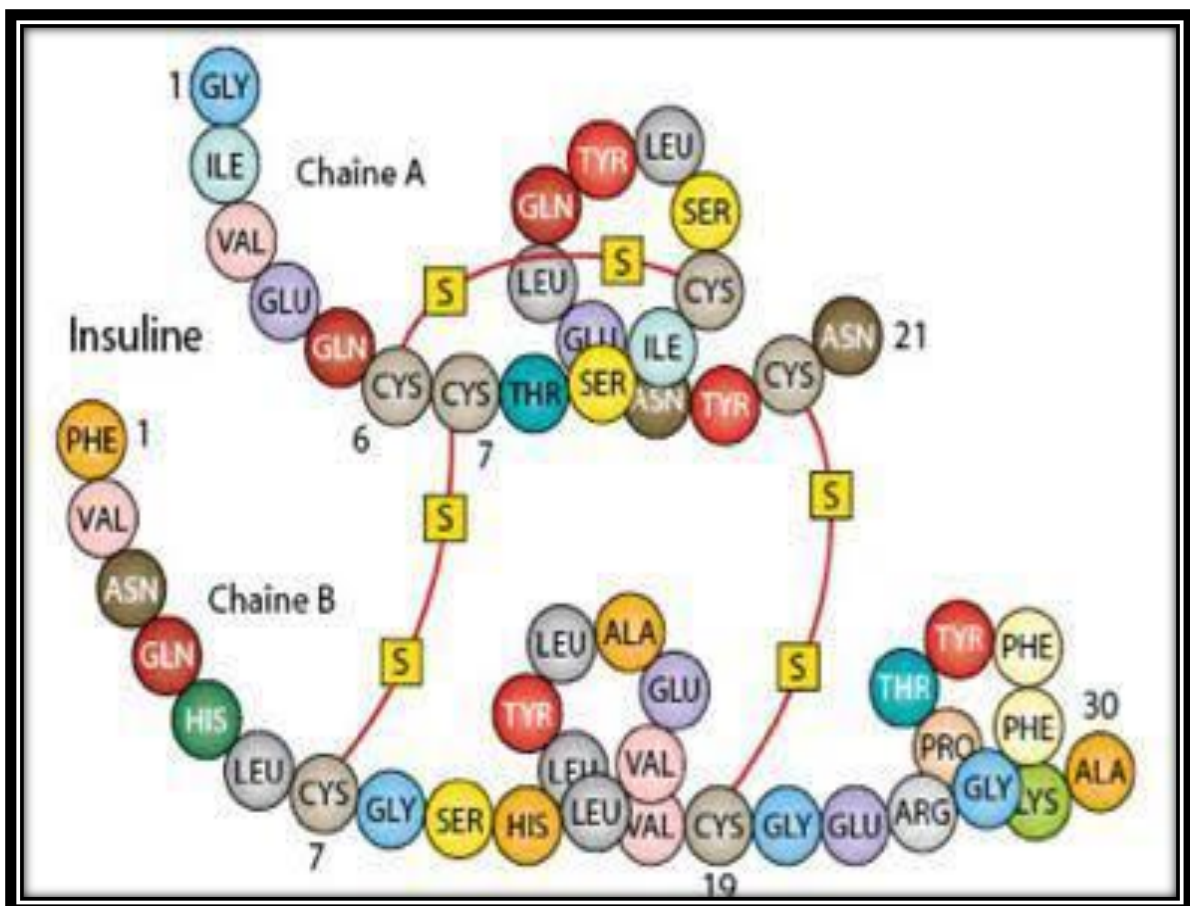


Figure 1. Structure primaire de l'insuline ([Couaillet, 2015](#)).

I.1.1.2. Rôles de l'insuline

- L'insuline est l'hormone clé qui régule l'apport énergétique cellulaire et l'équilibre des macronutriments.
- L'insuline augmente la captation du glucose au niveau des tissus sensibles à l'insuline.
- L'insuline stimule le transport du glucose dans le muscle et dans le tissu adipeux.
- L'insuline favorise la lipogenèse et inhibe la lipolyse et la glycogénolyse.
- L'insuline stimule la synthèse du glycogène hépatique musculaire.
- L'insuline augmente la captation des acides aminés au niveau des muscles et favorise la synthèse des protéines ([Wilcox, 2005](#)).

I.1.2. Insulinorésistance

I.1.2.1. Définition

L'insulinorésistance peut être définie comme une réponse diminuée aux effets biologiques de l'insuline, caractérisée par une hyper-insulinémie significative et une réponse glycémique altérée à l'insuline endogène et exogène. L'insulinorésistance qui caractérise le syndrome métabolique, précède le plus souvent le DT2. L'insulinorésistance est héréditaire et étroitement liée à l'obésité puisque la grande majorité des personnes résistantes à l'insuline sont en surpoids ou obèses. Il est également bien connu que la résistance à l'insuline est associée à d'autres conditions telles que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et tous les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires ([Angelidi et al., 2021](#)).

I.1.2.2. Prévalence

Il est difficile de déterminer la prévalence de la résistance à l'insuline en raison de la difficulté de trouver une méthode unanimement acceptée pour la mesurer. Malgré cela, une étude mondiale menée en 2007 a estimé qu'environ 197 millions de personnes souffraient d'intolérance au glucose, qui est l'un des indicateurs des effets indirects de la résistance à l'insuline. L'insulinorésistance devrait augmenter dans les années à venir et les personnes intolérantes au glucose pourraient atteindre 420 millions d'ici 2025 ([Hossain, 2007](#)).

I.1.2.3. Mécanismes de l'insulinorésistance

La résistance à l'insuline entraîne d'abord une réduction de l'absorption du glucose dans les tissus cibles, en particulier les muscles. La diminution de la sensibilité à l'insuline entraîne une augmentation de la production de glucose. Au niveau de l'adipocyte, la résistance à l'insuline est difficile à définir et doit se traduire par une accélération de la lipolyse non évidente en raison

d'une hyperinsulinémie compensatoire. Cette dernière ralentit à son tour la dégradation des graisses. Cette élévation de l'insuline sérique, lorsqu'elle est importante, peut favoriser la diffusion en le niveau du derme sous forme d'*acanthosis nigricans* et de papillomes bénins fréquemment observés chez les sujets obèses. L'hyperinsulinémie chez la femme peut augmenter et favoriser la sécrétion d'androgènes ovariens. Effet biologique permettant d'obtenir un syndrome des ovaires microkystiques avec hyperovulation et hyperandrogénie (Bringer *et al.*, 2003).

I.1.2.4. Reconnaître le syndrome métabolique (ou de l'insulinorésistance)

Le syndrome métabolique (ou de l'insulinorésistance) peut être diagnostiqué par plusieurs caractéristiques métaboliques variables et diverses manifestations cliniques, dont les suivantes :

- La graisse du ventre, qui est l'un des signes les plus importants de la résistance à l'insuline où est le rapport de la circonférence de la taille sur celle de la hanche (Rapport T/H) supérieur à 0,85 chez la femme et à 0,95 chez l'homme ou la mesure du tour de taille (supérieur à 95 cm chez la femme et à 100 cm chez l'homme).
- L'*acanthosis nigricans* (AN) est un signe précoce et une manifestation cutanée courante de la résistance à l'insuline, qui est un épaissement hyperpigmenté velouté de la peau.
- Dyslipidémie, taux élevé de triglycérides et diminution du HDL-cholestérol.
- Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et hyperandrogénie ovarienne.
- Stéatose hépatique non alcoolique.
- Perte de tissu adipeux et topographie adipeuse (Bringer *et al.*, 2003; Angelidi *et al.*, 2021).

I.1.2.5. Traitement du syndrome métabolique

Pour lutter contre le syndrome métabolique et ses implications et la prévention de ses conséquences passe par une combinaison de mesures diététiques pour perdre du poids, d'une activité physique régulière et de l'usage de certains médicaments si nécessaire (Bringer *et al.*, 2003).

I.1.2.5.1. Perte de poids et mesures nutritionnelles

Toute perte de poids, aussi petite soit-elle, se fait principalement aux dépens du tissu adipeux autour des viscères, qui est plus sensible à la lipolyse que d'autres zones. Ainsi une perte de poids de quelques kilogrammes est suffisante pour améliorer la sensibilité à l'insuline, les facteurs de risque vasculaires et la thrombose, de sorte que l'efficacité en termes de prévention l'emporte sur le changement esthétique moins évident. Cela doit être signalé au patient. En effet,

mieux vaut limiter les sucres et les graisses rapides, privilégier les glucides lents, ainsi que les poissons et viandes maigres, les fibres alimentaires, les légumes et fruits verts, et limiter la consommation d'alcool. Pour atteindre une perte de poids permanente, un régime hypocalorique, basé sur la perte d'un grand nombre de calories chaque jour, est plus efficace et plus sain (Bringer *et al.*, 2003).



Figure 2. La pyramide de l'index glycémique de D. Ludwig (Couailliet, 2015).

I.1.2.5.2. Activité physique régulière

La préservation de la masse musculaire active est marquée par une augmentation du flux sanguin musculaire et des défenses musculaires. Les fibres musculaires sensibles à l'insuline contribuent à la stabilité du poids obtenue grâce à l'alimentation. Le glucose est mieux transporté et les acides gras libres sont plus facilement absorbés par les fibres musculaires pendant et après l'effort. Faire de l'exercice 3 à 5 fois par semaine pendant 30 minutes. Selon les capacités de chacun, il peut réduire considérablement le syndrome métabolique et ses complications (Bringer *et al.*, 2003).

I.1.2.5.3. Traitements avec des médicaments

Il n'y a pas de médicaments approuvés pour la mise sur le marché (AMM) dans le syndrome métabolique multiple. Cependant, dans des essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo, la metformine a réduit les taux d'insuline et de sucre dans le sang. La sibutramine, l'orlistat et la metformine provoquent une perte de poids et réduisent la résistance à l'insuline chez les femmes obèses. La sibutramine a réduit l'indice de masse corporelle par rapport au

placebo de 13,5 % et 9 % ont été observés avec l'orlistat et la metformine. La résistance à l'insuline a diminué de 32 % à 40 % avec ces prescriptions, et il a également été démontré que le benfluorex augmente l'utilisation périphérique du glucose et améliore ainsi la sensibilité à l'insuline dans les études sur l'hyperglycémie. La leptine abaisse les niveaux de lipides dans certains tissus, comme le foie. Il inhibe également certains gènes, dont l'enzyme stéaroyl-CoA-désaturase-1, et semble être essentiel à la synthèse des triglycérides à partir des acides gras hépatiques. Les inhibiteurs de SCD-1, dont la leptine, pourraient représenter une nouvelle approche thérapeutique pour la stéatose hépatique (Bringer *et al.*, 2003).

I.2. Diabète de type 2

I.2.1. Définition

Le diabète est une maladie métabolique chronique, telle que définie par l'Organisation mondiale de la santé, lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsqu'il ne est pas utilisé correctement par le corps (Couaillet, 2015). Le comité d'expert de L'Association canadienne du diabète (2013) définit le diabète comme « un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie due à la présence d'un défaut de sécrétion d'insuline et/ou d'action de l'insuline » (Cimon, 2014). L'incapacité du corps à répondre correctement à l'action de l'insuline provoque une augmentation chronique de la glycémie (hyperglycémie) associée à deux anomalies interdépendantes, la résistance à l'insuline et la carence en insuline (Benberkane & Sahnoune, 2013). Le diabète sucré de type 2 (DT2) ou diabète non insulino-dépendant (DNID) est une maladie chronique non transmissible influencé par des facteurs génétiques et environnementaux. Elle se caractérise par une hyperglycémie chronique, une altération de la sécrétion d'insuline et une résistance à l'insuline. Le DT2 représente au moins 90 % de tous les cas de diabète. Le DT2 n'était observé que chez les adultes, mais on le trouve maintenant aussi chez les enfants (Organisation mondiale de la santé, 2016). Il existe plusieurs anomalies engendrées par le DT2, dont les plus importantes sont présentées à la figure suivante (Fig. 3).

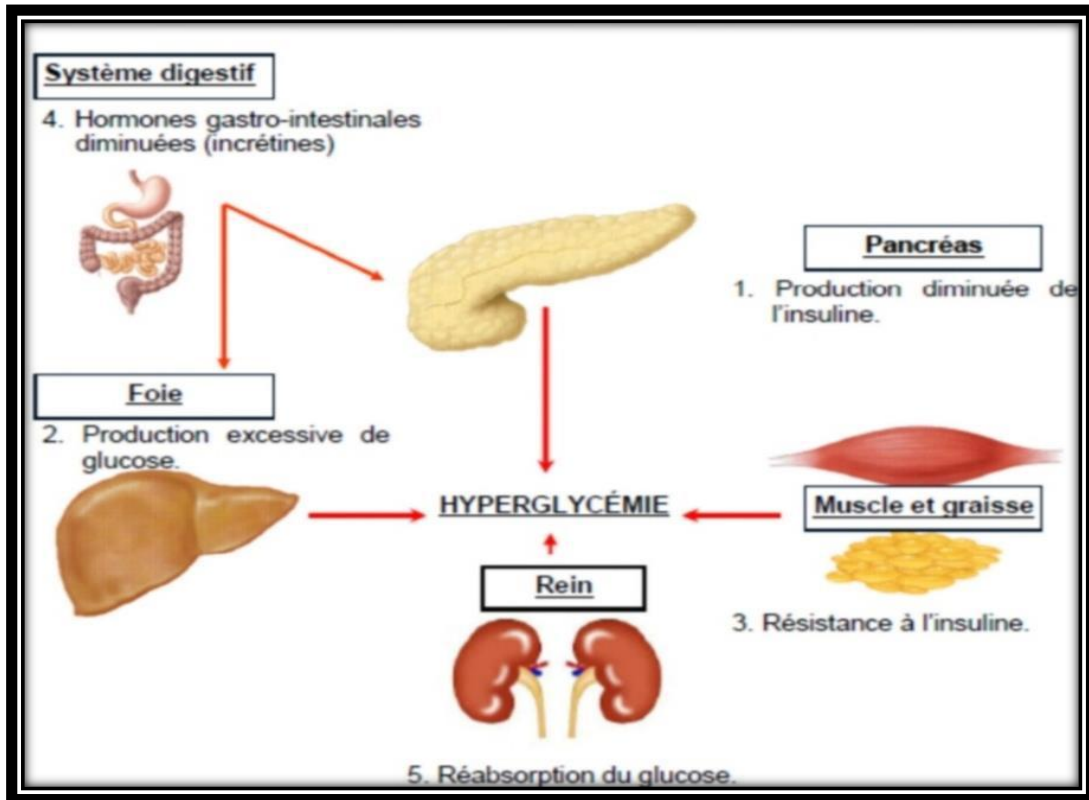


Figure 3. Les 5 principales anomalies dues au diabète de type 2 (Metidji & Zekoum, 2017).

I.2.2. Epidémiologie

En 2007, le nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde était estimé à 246 millions, soit 5,9 % de la population âgée de 20 à 80 ans (Metidji & Zekoum, 2017). C'était l'une des maladies majeures du 19^{ème} siècle, causant 3,8 millions de décès par an, un nombre similaire au nombre de décès provoqués par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (2,8 - 3,5 millions), avec une surmorbidity et une surmortalité dues aux maladies cardiovasculaires, et coûts médicaux élevés (Benberkane & Sahnoune, 2013).

En Algérie, le DT2 se classe au quatrième rang des maladies non transmissibles. La première enquête sur le diabète chez les personnes âgées en Algérie, réalisée en 2012, A Sidi Bel-Abbes (Algérie), 393 sujets âgés de 65 ans et plus vivant à domicile ont été concernés. La prévalence du diabète peut être estimée à $26,7 \pm 0,01\%$, Principalement des sujets atteints de DT2 (Chami et al., 2015). La dernière étude nationale, basée sur l'approche STEPwise de l'Organisation mondiale de la santé, a établi la prévalence du DT2 2 à 7,3 % et a été menée avec le soutien du ministère de la Santé, de la prévention et du Conseil national du diabète pour en évaluer et combattre les facteurs de risque majeurs (Benberkane & Sahnoune, 2013).

I.2.3. Signes et symptômes

Les signes et symptômes du DT2 apparaissent généralement en quelques semaines ou mois lors du développement de la pathologie, tels que :

- Des glycémies élevées
- Des problèmes rénaux, frénésie alimentaire, polyurie, faiblesse, perte de poids ou obésité, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma fatal.
- Polydipsie intense, fatigue permanente et besoin fréquent d'uriner.

Les symptômes peuvent être les même que ceux du diabète type 1, mais plus tout doucement. De plus, il peut se manifester des manières suivantes: Les blessures ou les plaies et l'impuissance guérissent lentement. Douce haleine et picotements dans les bras et les jambes. Vision floue, douleurs abdominales et nausées ([Guenoune & Lecheheb, 2010](#)).

I.2.4. Diagnostic

Les critères de diagnostic du diabète sont portés traditionnellement sur la glycémie. Ces derniers temps, L'HbA1c a été récemment ajoutée (**Table. 1**) en tant que mesure intégrée de la glycémie à long terme (durée de vie des globules rouges est approximativement 120 jours). Cependant, l'hémolyse, qui raccourcit la durée de vie des globules rouges, rend l'HbA1c inefficace. De plus, l'âge avancé, l'appartenance ethnique non blanche, l'apport élevé en graisses alimentaires, alcool, tabagisme, maladie du foie, maladies rénales et carence en fer affectent l'HbA1c indépendamment de la glycémie. Bien que la plupart des cliniciens conviennent que le diabète devrait défini par une glycémie élevée associée à un risque de complications. La norme actuelle est Basé sur le maintien de la glycémie à jeun, de la glycémie postprandiale et l'HbA1c sous les seuils associés à un risque accru de développer la rétinopathie diabétique ([Defronzo et al., 2015](#)).

Tableau 1. Valeurs de diagnostic du prédiabète et du diabète de type 2 ([Defronzo et al., 2015](#)).

Paramètres	Normal*	Prédiabète	DT2
Hémoglobine A1c	<5.7% <6.0%	5.7–6.4% 6.0–6.4%	≥6.5%
Glycémie à jeun	<100 mg par dl <110 mg par dl	100–125 mg par dl 110–125 mg par dl	≥126 mg par dl
OGTT, plasmatique de deux heures	<140 mg par dl	140–199 mg par dl	≥200 mg par dl

Le diagnostic de DT2 peut être basé sur les éléments suivants:

- Test de glycémie aléatoire élevé (≥ 200 mg/dl) associé aux symptômes typiques de l'hyperglycémie.
- Glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl (8 heures de jeûne).
- Glycémie ≥ 200 mg/dl après 2 heures de charge en 75 g de glucose par voie orale ou HbA1c $\geq 6,5$ % confirmé par des tests répétés, sauf indication explicite élevée (**Table. 1**) (DeFronzo et al., 2015).

Tableau 2. Objectif de la thérapie ambulatoire de réduction du risque multifactoriel dans le diabète type 2 (DeFronzo et al., 2015).

Paramètre	ADA	AACE	FID(WDF)
Glucose			
Glycémie à jeun (mg par dl)	70–130	<110	115
Glycémie postprandiale à 2 Heures	<180	<140	<160
Hémoglobine A1c (%)	<7	≤ 6.5	<7.0
Lipides			
Cholestérol LDL (mg par dl)	<70	70	<70
Cholestérol non HDL (mg par dl)	RN	<130 <100	<97
Cholestérol HDL (mg par dl)	>40 chez les hommes >50 chez les femmes	>40 chez les hommes >50 chez les femmes	>39
Triglycérides (mg par dl)	<150	<150	<200
Pression sanguine			
Pression systolique/diastolique (mm Hg)	<140/80	<130/80	$\leq 130/80$

I.2.5. Physiopathologie de diabète type 2

Le DT2 est une maladie hétérogène caractérisée par deux types d'anomalies majeures :

- Sécrétion incohérente des hormones pancréatiques (insuline et glucagon) (Lebon, 2003) ; Diminution de la quantité et de la qualité de la sécrétion d'insuline et une augmentation de la sécrétion de glucagon (Grimaldi, 2001).
- Associée à une insulinorésistance ; diminution de la réponse à tout effet physiologique de l'insuline, principalement sur le métabolisme du glucose ou des lipides (Grimaldi, 2001).

A ces deux anomalies se surajoute, après quelques années, l'augmentation de la production de glucose dans le foie exacerbe l'hyperglycémie (Bories, 2012).

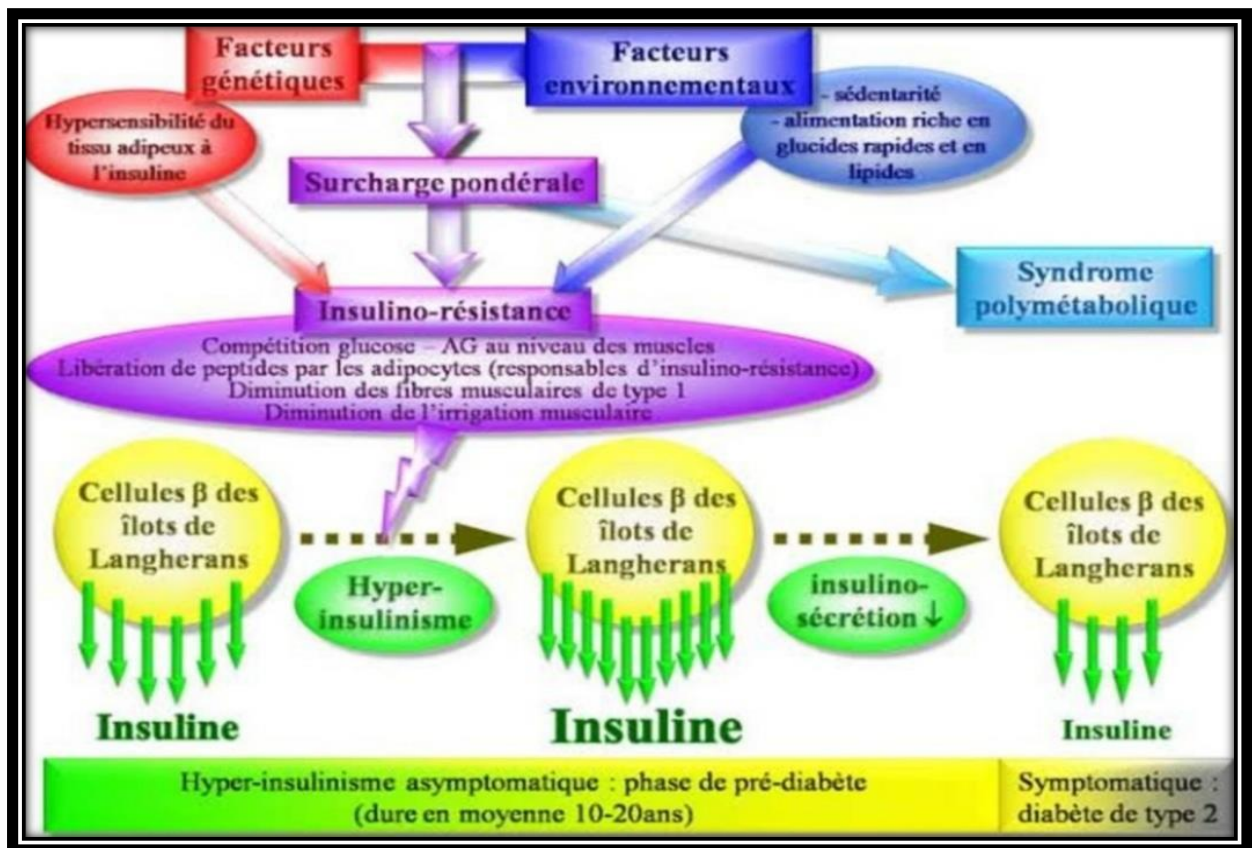


Figure 4. Mécanismes de survenue du diabète de type 2 (Couaillet, 2015).

I.2.6. Facteurs de risque

Le DT2 a de nombreuses causes et dans de nombreux cas, il est une combinaison de facteurs qui déclenchent l'apparition de la maladie. Il y'a quelques exemples:

- L'obésité: dans 80 % de cas, le diabète est associé au surpoids, voire à l'obésité.
- L'hérédité: le DT2 est également une maladie génétique, en plus de la présence de facteurs sociaux ou environnementaux.

- L'âge: Le risque augmente avec l'âge plus de 40 ans.
- La grossesse.
- Pour les femmes qui ont donné naissance à un bébé pesant plus de 4,1 kg.
- L'hypertension artérielle.
- Le stress et la sédentarité (Grimaldi, 2004).

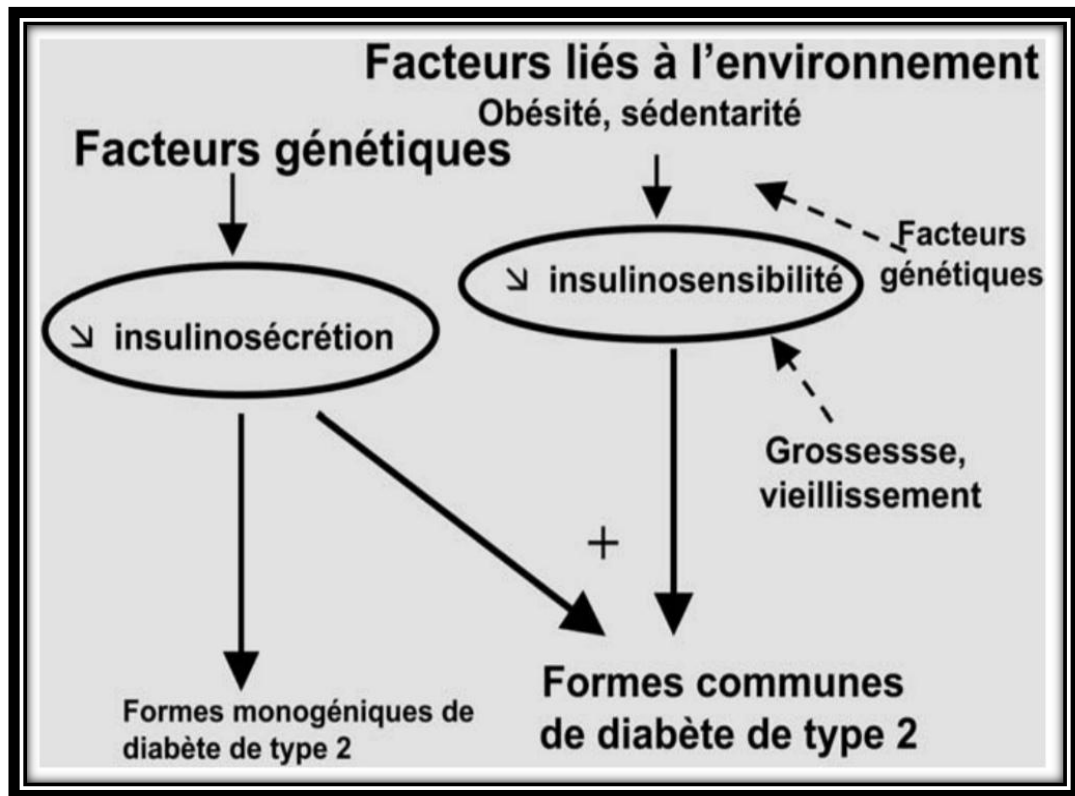
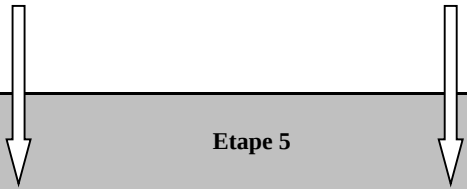


Figure 5. Schéma des mécanismes qui conduisent au développement des différentes formes de diabètes de type 2 (Guillausseau & Laloi-Michelin, 2003).

I.2.7. Traitement du diabète de type 2

Le traitement du DT2 repose sur des règles hygiéno-diététiques (L'adoption d'une meilleure alimentation et la pratique régulière d'une activité physique), qui constituent le traitement de 1ère intention. Si le régime alimentaire et l'exercice ne permettent pas de réduire la glycémie, un traitement médicamenteux antidiabétique doit être instauré (**Table. 3**). Qui ont tous pour effet de diminuer la glycémie ou d'aider à la contrôler (Buysschaert, 2006).

Tableau 3. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Verchere, 2008).

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA1c > 6%	Etape 1 Mesures Hygiéno-diététiques (MHD)	HbA1c < 6%
Si malgré étape 1 HbA1c > 6% (À la phase précoce du diabète) Si malgré étape 1, HbA1c > 6,5%	Etape 2 MONOTHERAPIE+MHD : Metformine voire IAG MONOTHERAPIE au choix +MHD Metformine ou IAG ou SU ou Glinides	Maintenir L'HbA1c < 6,5%
Si malgré étape 2, HbA1c > 6,5 %	Etape3 BITHERAPIE + MHD	Ramener L'HbA1c < 6,5%
Si malgré étape 3, HbA1c > 7 %	Etape4 TRITHERAPIE + MHD ou INSULINE ± ADO +MHD	L'HbA1c < 7 %
Si malgré étape 4, HbA1c > 8 %	 Etape 5 INSULINE ± ADO + MHD INSULINE FRACTIONNEE + MHD	L'HbA1c < 7 %

CHAPITRE II

Vitamine C ; Généralités, Utilisation thérapeutique et Surdosage

II.1. Généralités sur la vitamine C

II.1.1. Définition

Elle est définie comme l'acide hexuronique, l'acide xiloascorbique ou l'acide cevitáminique. Le terme de "vitamine C" est couramment utilisé pour décrire tous ces composés, bien que son représentant soit l'acide ascorbique ([Barrita et Sánchez, 2013](#)). C'est une vitamine indispensable pour l'homme car "le gène de la gulonolactone oxydase, l'enzyme finale de la voie de synthèse de l'acide ascorbique, a subi des mutations qui le rendent non fonctionnel" ([Linster & Van Schaftingen, 2007](#)).

II.1.2. Propriétés

La vitamine C est une poudre cristalline très hydrosoluble sous sa forme oxydée - l'acide déhydroascorbique - qui permet la libération d'électrons et explique sa participation à divers mécanismes redox sous les deux formes (oxydée/réduite) lorsqu'elle est en équilibre avec une forme intermédiaire déséquilibrée et une forme radicalaire de l'acide ascorbique. La vitamine C est la plus fragile et la plus vulnérable des vitamines. S'oxyde facilement au contact de l'eau, de l'air et de la lumière. Il faut donc le cuire brièvement à feu doux pour le conserver, car la moitié de la teneur en vitamine C des aliments est perdue en 24 heures ([Buxeraud & Faure, 2021](#)).

L'acide ascorbique contient plusieurs éléments structuraux qui contribuent à son comportement chimique : une structure lactone et deux groupes hydroxyle d'énol et un groupe alcool primaire et secondaire. La structure des alcènes diols motive leurs propriétés antioxydants car les alcènes diols sont facilement oxydés en dicétones. Par conséquent, un groupe carbonyle adjacent à un énediol est également appelé réduction. L'acide ascorbique forme deux liaisons hydrogène intermoléculaires (indiquées en rouge sur la figure), qui contribuent grandement à la stabilité et aux propriétés chimiques de la structure énediol ([Barrita & Sánchez, 2013](#)).

II.1.3. Composition et formulation chimiques

La formule chimique générale de la vitamine C est $C_6H_8O_6$, c'est un dérivé du D-glucose. Il est constitué d'un groupe fonctionnel cétone, d'un cycle lactone, d'un alcène, fonctions des diols et de deux alcools (**Fig. 6**). L'acide ascorbique se présente sous deux formes optiques : mais uniquement la forme lévogyre, la forme native (acide ascorbique), qui est biologiquement active ([Martini & Seiller, 2006](#)). L'acide ascorbique est la forme énolique d'une alpha-cétolactone, et les solutions d'acide ascorbique sont facilement transformées en une forme dicéto appelée acide

déhydroascorbique, qui peut être facilement convertie en acide oxalique, acide dicétogulonique ou acide thréonique (Barrita & Sánchez, 2013).

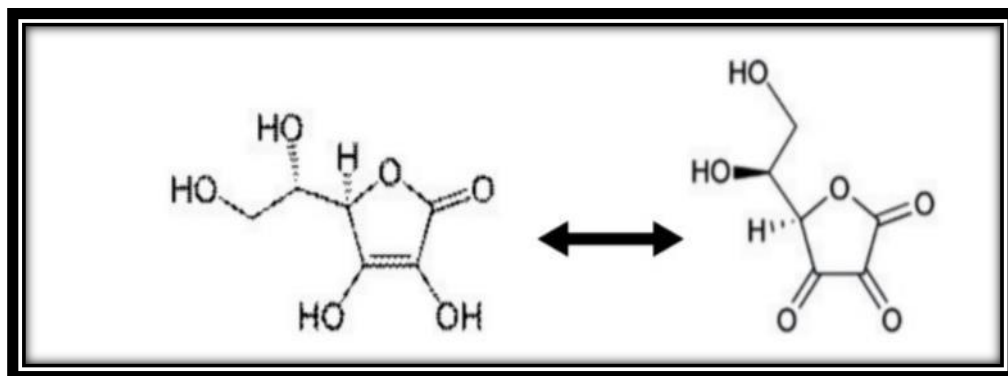


Figure 6. Structure de l'acide ascorbique et de l'acide déhydroascorbique (Barrita & Sánchez, 2013).

II.1.4.Métabolisme

Lorsque la vitamine C est avalée, elle entre en contact avec la muqueuse buccale, la Vitamine C est absorbée par un mécanisme de transport actif, saturable du sodium, qui commence et se poursuit dans la partie supérieure de l'intestin grêle, ainsi 80% de vitamine C est absorbée. Mais si la dose physiologique dépasse 200 mg, il y'a diffusion passive, ce qui n'est pas très efficace car seulement 15 % de la dose est absorbée. La vitamine C plasmatique sous forme libre passe rapidement dans la circulation sanguine, principalement sous une forme liée aux transporteurs: SVCT1 et SVCT2. La quantité totale de l'acide ascorbique présente dans l'organisme est estimée entre 1,5 et 3 g. La concentration optimale d'acide ascorbique dans le plasma est estimée à 1 mg/l. La vitamine C liée à son support pénètre rapidement dans les tissus et les cellules. Les concentrations plasmatiques d'acide ascorbique sont faibles (5-15 mg/l), tandis que celles des leucocytes et les plaquettes sont 10-30 fois plus élevées, reflétant les concentrations tissulaires. Le cerveau, les reins et la rate contiennent ensemble le plus d'acide ascorbique. L'hypophyse et les glandes surrénales ont des concentrations élevées (30-50 µg/g). La principale voie d'élimination est l'urine, où l'acide ascorbique est filtré par le glomérule et réabsorbé dans le tubule proximal. Lorsque 1 g est ingéré, presque tout est excrété dans l'urine, avec peu de stockage. Cependant, lorsque la dose ingérée est inférieure à 100 mg/l), la quasi-totalité n'est pas absorbée dans l'intestin, mais est également réabsorbée dans les reins. A des doses supérieures à 100 mg par jour, les transporteurs de vitamine C sont saturés et le travail des reins est limité (Meunier, 2017).

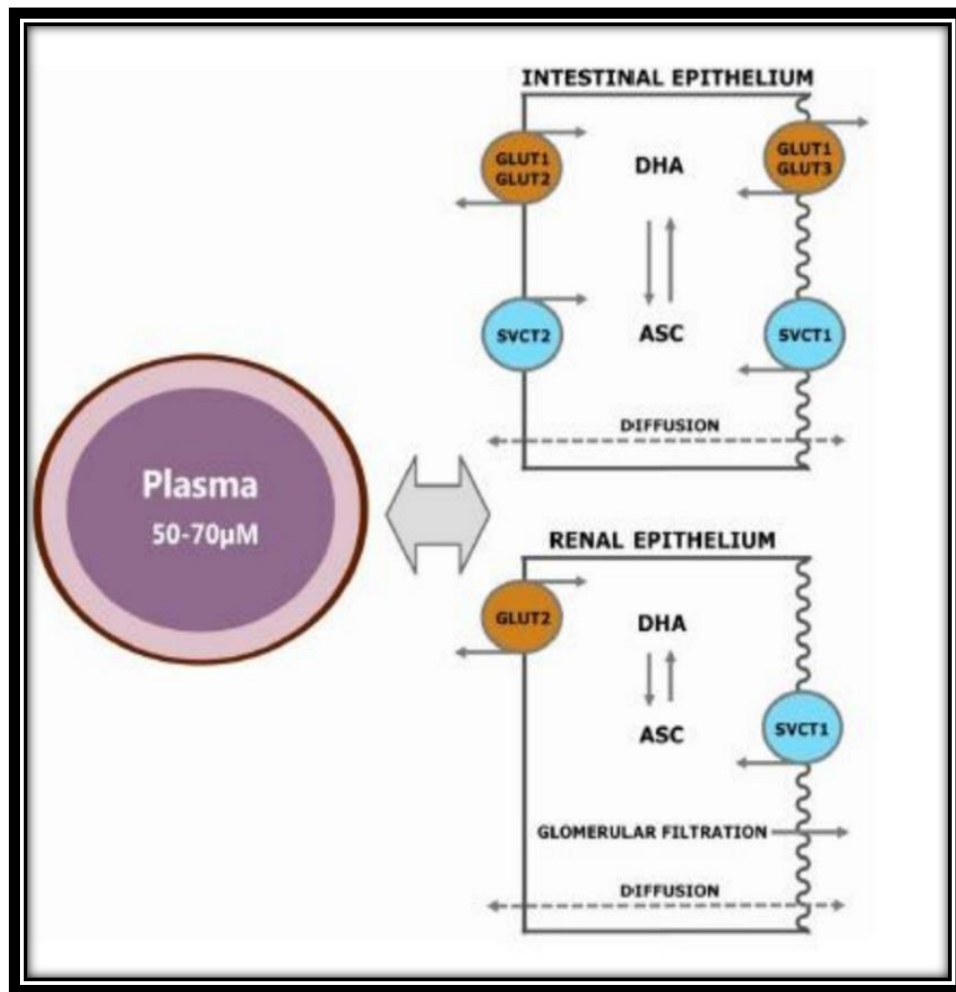


Figure 7. Mécanismes de transport de la vitamine C entre les cellules des entérocytes, les cellules rénales et le plasma (Lindlad et al., 2013).

II.1.5. Transport

II.1.5.1. Acide ascorbique

En raison de son état anionique au pH physiologique, l'acide ascorbique nécessite probablement des transporteurs pour entrer et sortir des cellules. Avant l'identification de transporteurs spécifiques, il a été démontré que l'entrée de l'acide ascorbique dans les cellules dépendait du sodium et de l'énergie, l'acide ascorbique est concentré en interne contre le gradient, et les inhibiteurs de transport chimiquement actifs empêchent l'entrée de l'acide ascorbique. Deux gènes/protéines transporteurs d'ascorbate ont été identifiés : slc23a1 (SVCT1) et slc23a2 (SVCT2). Ces deux protéines transportent l'acide ascorbique dans les cellules. SVCT1 est présent sur les cellules à surfaces apicale et basolatérale: entérocytes de l'intestin grêle, hépatocytes et cellules tubulaires proximales du rein. Pour ces cellules/tissus, SVCT1 est probablement un transporteur apical pour l'entrée/l'afflux d'acide ascorbique. SVCT2 est un transporteur tissulaire présent dans presque tous les autres types de cellules contenant de l'acide

ascorbique. Semble aussi être un vecteur entrée/flux. Ni SVCT1 ni SVCT2 ne semblent fonctionner comme des transporteurs d'efflux, et il peut avoir au moins un transporteur différent. Il peut y avoir au moins un transporteur d'efflux d'ascorbate différent, qui n'a pas encore été identifié. Les deux transporteurs ont été identifiés et pourraient entraîner une réduction de l'activité humaine et des concentrations d'ascorbate plus faibles que prévu dans le corps humain (Levine et al., 2020).

II.1.5.2. Acide déhydroascorbique

Étant donné que l'acide déhydroascorbique sous sa forme hydratée est structurellement similaire au glucose, il a été prédit et trouvé qu'il est transporté par un certain nombre de transporteurs de glucose (GLUT). L'affinité de l'acide déhydroascorbique pour les transporteurs de glucose peut être estimée à partir d'études cinétiques. GLUT1 est le transporteur de glucose cellulaire le plus omniprésent, avec une affinité environ 1000 fois plus élevée pour le déhydroascorbate que pour le glucose. L'Acide déhydroascorbique, une fois expédié, Il est immédiatement réduit en acide ascorbique au niveau intracellulaire. Ainsi, l'acide déhydroascorbique entre dans le système en facilitant le transport et est « piégé » lors de sa réduction sous forme d'acide ascorbique. Il n'y a aucune preuve claire que l'acide déhydroascorbique se trouve dans les cellules, mais des doses spécifiques d'acide déhydroascorbique sont nécessaires pour obtenir l'information exacte (Levine et al., 2020).

II.1.5.3. Transfert d'électrons à travers la membrane

Il n'y a aucune preuve que le radical libre de l'acide ascorbique lui-même soit un substrat de transport. Cependant, le transfert d'électrons transmembranaire est effectué pour réduire les radicaux libres d'acide ascorbique. Le processus est le suivant : l'acide ascorbique d'un côté de la membrane donne un électron à la protéine transmembranaire cytochrome b561. Le cytochrome b561 transporte les électrons à travers la membrane et réduit les radicaux libres d'ascorbate de l'autre côté de la membrane. Cela a été prouvé à utiliser Système *in vitro* et utilisation de vésicules sécrétoires intactes qui contiennent de l'acide ascorbique mais ne le transportent pas. Le cytochrome b561 est situé dans les vésicules sécrétoires de la médullosurrénale (granules chromaffines) et d'autres tissus. Les globules rouges peuvent également être utilisés le transfert d'électrons transmembranaires pour maintenir l'acide ascorbique plasmatique. Le transporteur d'électrons est supposé être lié au cytochrome b559, mais il existe d'autres candidats (Levine et al., 2020).

II.1.6. Sources de vitamine C

Actuellement, on s'intéresse beaucoup à la consommation d'aliments naturels, Cet intérêt est en partie dû à la vitamine C, probablement l'un des nutriments les plus importants qui est davantage utilisé dans la nourriture et l'industrie pharmaceutique (comme supplément) (Barrita & Sánchez, 2013). Le **tableau 4** présente les principales sources alimentaires de la vitamine C.

Tableau 4. Principales sources alimentaires en vitamine C (De Matos, 2016).

Teneur moyenne en vitamine C (mg/100 g)	Fruits, légumes et autres végétaux		Produits Carnés	Produits céréaliers
	Consommés Crus	Consommés cuits		
120	Cassis, persil frais			
160	poivron rouge			
120	poivron vert, jaune			
90 – 100	kiwi, raifort cru			Céréales pour petit déjeuner « équilibre » enrichies en vits et minéraux
70 – 80	Litchi	Poivron rouge, vert, jaune		
60 – 70	Fraise, papaya			
50 – 60	Chou-fleur, cresson, chou rouge, Orange pressée « maison », citron.	Chou de Bruxelles		Céréales, muesli, Pétales de blé, rizs Oufflée, enrichis- en vitamines et minéraux
40 – 50	Oseille, cerfeuil, jus de citron pressé, orange, pamplemousse, groseille		Ris de veau	
30 – 40	Épinards, orange pur jus, mangue, jus d'orange concentré, jus multi fruits, carambole, chou blanc, jus de pamplemousse, fruit de la passion.	Soupe aux légumes, brocolis, chou rouge		
20 – 30	Tomate cerise, céleri, framboise, salade de fruits frais, mûre, courgette, nectarine.	Châtaigne, ratatouille niçoise, compote de fruits, chou vert		
10 – 20	Radis rouge, pur jus de tomate, myrtle, tomate, kaki, ananas, melon.	Chou-fleur, Asperge, pomme de terre.	Foie de Veau	
5 – 10	Cerise, mâche, pastèque, raisin, abricot, grenade, avocat, pêche, banane, pomme, radis noir, poire, laitue	Haricot vert, navet, courgette	Foie de génisse	

II.1.7. Besoins en vitamine C

Il est difficile de quantifier les besoins en vitamine C pour la valeur de l'apport en nutriments. Les recommandations varient selon l'activité, l'âge et de la condition l'état physique individuelle. Il existe une relation entre les consommations et les concentrations plasmatiques de vitamine C (**Table. 5**) ([Guenoune & Lecheheb, 2010](#)).

Tableau 5. Apports quotidiens conseillés en vitamine C ([Guenoune & Lecheheb, 2010](#)).

Période	Age	Concentration en mg	
		Homme	Femme
Enfants	1 à 3 ans	60 mg	60 mg
	4 à 6 ans	75 mg	75 mg
	7 à 9 ans	90 mg	90 mg
	10 à 12	100 mg	100 mg
Adolescents	13-19 ans	110 mg	110 mg
Adultes	13 et plus	110 mg	110 mg
Grossesse	/	/	120 mg
Allaitement	/	/	130 mg
Personnes âgées	> 75 ans	120 mg	120 mg

II. 1.8. Carence en vitamine C

Une carence importante en vitamine C peut entraîner le scorbut, une maladie caractérisée par des saignements répétés de l'œsophage. Le scorbut chez l'adulte se manifeste par de la fatigue, de la faiblesse, de l'irritabilité, de vagues douleurs musculaires, des douleurs articulaires et une perte de poids. Le scorbut est diagnostiqué en testant l'acide ascorbique plasmatique, avec de faibles concentrations indiquant de faibles niveaux dans les tissus. Il est généralement admis que la concentration d'acide ascorbique dans la couche de granules lymphatiques (20-53 µg/10 leucocytes) est l'indicateur le plus fiable de l'état nutritionnel de la vitamine C et de sa concentration dans les tissus. Dans les cas extrêmes, le scorbut survient : déchirure des gencives et de la peau, neuropathie fonctionnelle, œdème des membres inférieurs, troubles mentaux, anémie, etc. Une carence secondaire survient rarement mais peut être observée chez les personnes ayant un régime alimentaire dépourvu de légumes et de fruits, l'alcoolisme, les personnes âgées suivant un régime alimentaire restreint, les patients gravement malades

souffrant de stress chronique et les nourrissons nourris au lait de vache. Il présente de nombreux symptômes pouvant entraîner la mort par manque de collagène, et la dose minimale de vitamine C est entièrement couverte. Les besoins quotidiens pour un homme adulte sont de 90 mg/jour et pour une femme et de 75 mg/jour ([Barrita & Sánchez, 2013](#)).

II.1.9. Fonctions biologiques

D'après [Meunier \(2017\)](#), la vitamine C a de nombreuses fonctions biologiques :

- L'acide ascorbique est impliqué dans le métabolisme énergétique et est un facteur essentiel dans la synthèse du carotène et la génération d'énergie lorsque les acides gras sont transportés vers les mitochondries pour l'oxydation.
- Il a un effet sur le système nerveux car il aide la dopamine hydroxylase, nécessaire à la synthèse des catécholamines.
- Synthèse de collagène : très important pour la synthèse d'acides aminés (hydroxylysine et hydroxyproline).
- La vitamine C agit comme une coenzyme pour convertir la proline et la lysine à l'hydroxyproline et à l'hydroxylysine.
- Il peut reconstituer la vitamine E en la bloquant l'oxydation radicalaire du tocophérol.
- La vitamine C est impliquée dans de multiples réactions partielles. En plus de l'activation des hormones endocrines TRH, CRH.
- Favorise l'absorption et la fixation du calcium dans les os Il a un effet nutritionnel car il joue un rôle dans les réactions d'hydroxyde pour former le quasi-totalité des tissus conjonctifs.
- Il a un effet sur le système immunitaire, car il contribue à le renforcer en stimulant les défenses de l'organisme contre les infections microbiennes.
- Il a un effet antiviral et aura pour effet de bloquer la production d'histamine et de réduire les réactions allergiques comme l'indiquent des études cliniques préliminaires.
- Il participe au métabolisme osseux et est nécessaire à la formation des dents. Il permet également de maintenir le ligament parodontal et la cohésion tissulaire au niveau de la gencive (synthèse du collagène qui est l'élément biochimique dominant dans la membrane basale.
- La vitamine C protège le sperme de l'oxydation et aide à éliminer les toxines de l'organisme et les polluants environnementaux (les hydrocarbures). Améliore la fonction lymphocytaire et réduit l'activité bactérienne.

II.2. Utilisation thérapeutique de la vitamine C

II.2.1. Cancer

De nombreux facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux peuvent contribuer au développement du cancer et agissent à différents stades de la cancérogenèse ([Misset, 2019](#)). Il y a plus de 60 ans, William McCormick a émis l'hypothèse que de fortes doses de vitamine C pourraient être utiles dans le traitement du cancer ([Levine et al., 2020](#)). De nombreuses preuves épidémiologiques récentes montrent que la vitamine C peut protéger contre le cancer, y compris celui du sein, cancers pancréatiques et gastro-intestinaux supérieurs. Par conséquent, l'efficacité de la supplémentation en vitamine C pour réduire le risque de cancer dans la population générale est équivoque ([Johnston, 2020](#)).

Les données pharmacocinétiques chez l'homme sain, couplées à la modélisation, ont montré que la vitamine C administrée par voie intraveineuse permet d'atteindre des concentrations pharmacologiques non observables par la voie orale. Les études sur l'animal rapportent que seules ces concentrations pharmacologiques (entre 1000 et 5000 $\mu\text{mol/L}$) produisent du radical ascorbate et du peroxyde d'hydrogène dans le liquide extracellulaire ([Chenet et al., 2005](#)). Le peroxyde d'hydrogène, ou les espèces oxydantes produites par le peroxyde, endommagent les cellules cancéreuses mais pas les cellules normales.

Les concentrations pharmaceutiques d'ascorbate ont une activité antitumorale *in vitro* et chez les animaux. L'acide ascorbique pharmacologique semble agir de manière synergique ou additive avec d'autres agents de traitement du cancer dans presque tous les modèles testés et chez l'homme ([Misset, 2019](#)). De nombreux essais cliniques de l'acide ascorbique pharmacologique sont en cours ou prévus. L'utilité de l'acide ascorbique dans le traitement du cancer n'était pas prévue, et constitue un excellent exemple de sérénité dans la science. Ce qui est peut-être le plus important, c'est que les résultats sont le fruit d'une enquête clinique rigoureuse et sans lien avec la science de la nutrition, a utilisé des méthodes analytiques, des données scientifiques et des principes de physiologie et de pharmacocinétique développés avec l'acide ascorbique ([Levine et al., 2020](#)).

II.2.2. Le sepsis

Depuis le début du siècle dernier, les antioxydants protecteurs, et les taux de vitamine C en particulier, sont connus pour être faibles chez les patients gravement malades. Compte tenu du stress oxydatif élevé et de la consommation accrue de vitamine C ainsi que de thiamine dans le sepsis, la thérapie antioxydante a été suggérée comme une approche thérapeutique potentielle.

Chez les animaux exposés au stress, une augmentation de la synthèse endogène d'ascorbate a été trouvée comme mécanisme compensatoire pour le maintien de l'homéostasie. Cependant, pour les patients gravement malades, nous ne connaissons pas la concentration optimale de vitamine C dans le plasma, et nous ne savons pas non plus si des concentrations plasmatiques très élevées sont plus bénéfiques. Cependant, un certain nombre d'études ont montré que l'administration parentérale de vitamine C est plus efficace pour augmenter les taux plasmatiques et diminuer les défaillances de nombreux organes. Lors d'un récent essai de phase I mené auprès de 24 patients en soins intensifs médicaux atteints de sepsis grave, l'administration de fortes doses de vitamine C a permis de réduire l'étendue de la défaillance de plusieurs organes et atténue les niveaux de biomarqueurs circulants des lésions (Kuhn et al., 2018).

II.2.3. Les infections

Il est difficile de conclure que la vitamine C a un effet bénéfique sur les infections respiratoires. En fait, la plupart des études n'ont pas été menées dans des conditions contrôlées et ne tiennent pas compte des variables confusionnelles, telles que la consommation de fruits et légumes, la prise d'antibiotiques, le niveau d'activité physique et le niveau d'apport initial en vitamine C. Bien que les essais bien conçus soient rares, une revue systématique a rapporté que le traitement au vitamine C avait un effet positif sur la durée de la pneumonie dans plusieurs essais et l'utilisation préventive de la vitamine C peut réduire l'incidence de la pneumonie dans les populations à haut risque. Il semble que la vitamine C puisse être utile pour prévenir les infections respiratoires aiguës dans la population carencée en vitamine C et chez les personnes ayant une activité physique intense et fréquente. Étonnamment peu d'études ont évalué le statut en vitamine C pendant le rhume. Considérant qu'une méta-analyse a indiqué qu'une supplémentation quotidienne en vitamine C à des doses de 200 mg ou plus est efficace pour soulager la gravité, la durée et la fréquence des rhumes si vous êtes également exposé à un stress physique (Carr & Maggini, 2017).

II.2.4. Autres utilisations

Bien qu'un apport adéquat en vitamine C puisse aider à maintenir notre santé globale. Il existe également des preuves indiquant des applications cliniques réussies dans la prévention et la gestion des maladies. Des preuves actuelles indiquent des rôles potentiels de la vitamine C dans l'amélioration de la santé vasculaire (Johnston, 2020). Les données de 44 essais cliniques ont soutenu le rôle de la vitamine C dans la réduction de la dysfonction endothéliale, en particulier dans l'insuffisance cardiaque (Ashor et al., 2014). Dans les études prospectives, il a été constaté que « une augmentation de 20 $\mu\text{mol/L}$ de l'acide ascorbique plasmatique était

associée à environ de 20 % de réduction des décès toutes causes confondues, des maladies cardiovasculaires et des cardiopathies ischémiques (Pacier & Martirosyan, 2015).

Tableau 6.Gestion des maladies avec la vitamine C (Pacieret & Martirosyan, 2015).

Étude / EBM*	Les analystes	N	Patients	Durée	Intervention	Résultat
Une étude clinique de patients infectés par l'EBV à la Clinique Riordan traités avec de la vitamine C en intraveineuse (IV) entre 1997- 2006, comparée à une revue systématique des données actuelles sur la vitamine C en infection virale (Mikirova & Hunninghake, 2014).	vitamine C IV	218 au total ; 35 avec données complètes	Patients avec un taux élevé de EBV EA IgG (de 25 à 211 AU)	Variation de variables.	IV vitamine C allant de 7,5 g-50 g, administrée 1 à 20 fois	Amélioration moyenne de 40 % des taux d'IgG de l'EA EBV ; une amélioration de 2,7 % a été observée avec chaque traitement supplémentaire à la vitamine C. Effet positif sur la durée de la maladie et la réduction des anticorps viraux
Une étude pilote non randomisée évaluant les effets de la thérapie antioxydante sur une maladie du foie (Kawanaka et al., 2013).	Vitamine C par voie orale et E	23	Patients avec stéatohépatite non alcoolique (NASH)	12 mois	300 mg/jour de vitamine C et de E	Diminution de 58,2 % du sérum alanine aminotransférase et de 49,4 % de la protéine créatine de haute sensibilité La thérapie combinée de la vitamine C et E minimise les dommages et ralentit la progression de la maladie
Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo évaluant les effets de l'acide ascorbique sur la tension artérielle (Duffy et al., 1999).	Vitamine C par voie orale	45 Initial e; 39 final	Patients Avec hypertension	1 mois	Une dose initiale de 2 g dose, puis 500 mg/jour pendant 30jour	Diminution de la pression artérielle systolique (8,4 %) et de la pression artérielle moyenne (9,1 %)

Il y a des maladies que les médicaments actuels ne peuvent pas les traiter, comme le virus Epstein-Barr (EBV). Après une forte dose (7,5-50 g) de traitement à la vitamine C, les sujets infectés par l'EBV ont montré une réduction de 40 % des anticorps précoces (EA), taux d'immunoglobuline G (IgG) et effet positif sur la durée de la maladie (Table. 6) (Mikirova & Hunninghake, 2014).

Plusieurs études ont évalué le bénéfice de la supplémentation en vitamine C dans l'amélioration de la santé oculaire en prévenant le risque de développer une DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge. L'acide ascorbique et d'autres substances antioxydants retarderaient le processus d'altération cristalline responsable des cataractes (Misset, 2019). Plusieurs études ont montré l'efficacité de la vitamine C contre la lésion du foie *in vivo et in vitro*. Compte tenu de l'effet de la vitamine C sur la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), des essais sur l'homme ont montré que les personnes atteintes de ces maladies ont tendance à avoir de faibles niveaux de vitamine C dans le plasma sanguin et/ou un faible apport de vitamine C dans l'alimentation. Cette revue a également indiqué que le traitement de ces maladies avec de la vitamine C (300-1000 mg) quotidiennement est efficace et peut faciliter l'amélioration des symptômes de la maladie (par exemple, la stéatose) (Ipsen et al., 2014).

Plusieurs études ont montré que la vitamine C contribue à abaisser la tension artérielle. Après avoir pris la vitamine C à une dose initiale de 2 g et des doses quotidiennes suivantes de 500 mg pendant 1 mois, la pression artérielle a diminué de 9,1 % en moyenne chez les participants, ce qui indique qu'un traitement à long terme avec de la vitamine C peut réduire la pression artérielle chez les patients hypertendus (Table .6) (Duffy et al., 1999).

II.3. Surdosage en vitamine C chez les insulino-résistants et les diabétiques de type 2

Les patients diabétiques sont accompagnés d'un état chronique de stress oxydatif, d'un déséquilibre redox et d'une diminution des antioxydants susceptibles d'augmenter la glycémie et d'augmenter la résistance à l'insuline. L'acide ascorbique, également connu sous le nom de vitamine C, est un antioxydant hydrosoluble efficace, qui a un effet de piégeage sur les radicaux libres excessifs dans le corps des patients diabétiques et un effet protecteur sur les dommages tissulaires causés par le stress oxydatif. Des études ont montré que la supplémentation en acide ascorbique peut améliorer la fonction des cellules des îlots pancréatiques chez les patients atteints de DT2, ce qui peut être utilisé pour la prévention précoce du diabète et pour le traitement des complications ultérieures. De plus, certaines études ont montré que la supplémentation en acide ascorbique peut réguler la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et améliorer la résistance à l'insuline (Shi et al., 2020).

Une étude a montré que 70 patients étaient déjà traités pour un DT2 avec la metformine, qui est un médicament de référence et voulaient vérifier l'effet de la vitamine C, dans le contrôle de la glycémie en mesurant la glycémie à jeun et postprandiale ainsi que les niveaux d'HbA1c, une mesure qui permet de connaître la stabilité du taux de glycémie moyen au cours

des trois derniers mois. Les patients diabétiques ont été divisés en deux groupes, l'un recevant 500 mg de vitamine C deux fois par jour et l'autre recevait un placebo pendant 3 mois. Après 3 mois, les chercheurs constatent alors une baisse significative de la glycémie à jeun et postprandiale mais aussi avec une diminution du taux d'HbA1c. Trois indicateurs qui rapportent un meilleur contrôle de la glycémie (Dakhale et al., 2011).

La vitamine C est administrée en doses élevées par les praticiens de la médecine complémentaire et alternative depuis de nombreuses années (Kuhn et al., 2018). *L'institute of medicine* a fixé une limite supérieure pour la supplémentation en vitamine C de ne pas dépasser 2000 mg/jour (Médecine, 2006). Plusieurs effets toxiques potentiels ont été signalés, si la vitamine C est administrée à des doses cliniquement élevées supérieures à 2000 mg/jour, les mesures de la glycémie au point de service peuvent devenir imprécises, car les structures moléculaires de la vitamine C et du glucose sont quelque peu similaires - ces mesures doivent donc être traitées avec prudence (Kuhn et al., 2018 ; Levine et al., 2020).

Des doses de vitamine C supérieures à 1000 mg/jour une fois peuvent provoquer la formation de cristaux d'oxalate dans les reins ; En fait, les reins sont la principale voie par laquelle le corps excrète l'acide ascorbique, et l'acide oxalique est l'un de ses principaux métabolites. Le fait que l'oxalate soit un métabolite du catabolisme de l'acide ascorbique suggère un risque d'hyperoxalurie et de formation de calculs rénaux chez certaines personnes. Ce risque lithogénique associé à la supplémentation en vitamine C notamment avec des doses de vitamine C >1000 mg/jour a été rapporté chez les personnes présentant une hyperoxalurie sous-jacente ou des antécédents de calculs rénaux. Cependant, aucun effet indésirable clinique n'a été observé chez les volontaires sains (Kuhn et al., 2018; Misset, 2019).

La toxicité du DHA est une complication de l'administration de fortes doses de vitamine C. Ces effets toxiques peuvent être expliqués par sa structure chimique (3 groupes carbonyles adjacents dans un noyau), et sa structure chimique similaire à l'alloxan, qui est une substance diabétogène par destruction des cellules pancréatiques. La toxicité du DHA a également été décrite sur les protéines de transport, dans la membrane de la bordure en brosse rénale (réduction du transport du glucose). Cependant, ces effets sont limités car le DHA est généralement absent du plasma ou présent à de très faibles concentrations dans le milieu extracellulaire. Le stress oxydatif augmente les concentrations de DHA dans le plasma au cours de certains états pathologiques (Misset, 2019).

Le surdosage en acide ascorbique peut également jouer le rôle de pro-oxydant, favorisant les dommages oxydatifs de l'ADN. Certains auteurs rapportent que l'acide ascorbique peut avoir

des effets génotoxiques. Cependant, les données actuelles ne permettent pas d'évaluer définitivement le potentiel génotoxique de la vitamine C à haute dose, notamment sa capacité à induire des mutations génétiques et chromosomiques ([Misset, 2019](#)). Il est à noter que les mécanismes pro-oxydants médiés par la vitamine C sont discutés, ainsi que les effets antioxydants, chez les volontaires humains. Dans l'ensemble, les études humaines antérieures utilisant l'administration pharmacologique d'acide ascorbique n'ont signalé aucun effet indésirable ([Kuhn et al., 2018](#)). Une hémolyse a été rapportée chez des patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase recevant de fortes doses d'Acide ascorbique ([Misset, 2019](#)).

CONCLUSION

La vitamine C est devenue très populaire, principalement en raison de ses puissants effets immunomodulateurs prouvés avec une activité protectrice contre diverses infections, et de ses effets potentiels sur d'autres maladies, notamment les maladies cardiovasculaires, le cancer et d'autres maladies. Ce dernier est traditionnellement associé à ses propriétés antioxydantes. La façon dont la vitamine C est administrée varie d'un patient à l'autre. Par exemple, de fortes doses de vitamine C sont administrées par injection aux patients atteints de cancer, tandis que les rhumes sont administrés par voie orale. La résistance à l'insuline est l'une des principales causes du taux élevé de DT2, qui à son tour est étroitement lié au stress oxydatif. En général, la supplémentation en acide ascorbique est étroitement associée à une amélioration de la glycémie et de la sensibilité à l'insuline chez les diabétiques, bien que la controverse persiste. En conclusion, la vitamine C est en grande partie non toxique, la vitamine C administrée par voie intraveineuse à fortes doses semble avoir un profil de sécurité positif en pharmacologie et est largement utilisée en dehors de la médecine conventionnelle avec un risque minimal mais aucun bénéfice clinique prouvé. Son utilisation mérite une surveillance stricte chez les patients ayant des antécédents de maladie rénale chronique, d'insuffisance rénale et de déficit en glucose - 6 - phosphate déshydrogénase. D'autre part, si la vitamine C est administrée à des doses cliniques élevées, elle peut interférer avec la mesure du glucose dans le sang et l'urine.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Angelidi, A. M., Filippaios, A., Mantzoros, C. S. (2021). Severe insulin resistancesyndromes. The Journal of clinical -investigation, 131(4), e142245. <https://doi.org/10.1172/JCI142245/->.
- Ashor, A.W., Lara, J., Mathers, J., Siervo, M. (2014). Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Atherosclerosis. 235:9e20.
- Barrita, J. L. S., & Sánchez, M. D. S. S. (2013). Antioxidant role of ascorbic acid and his protective effects on chronic diseases: Oxidative Stress Chronic Degener. Dis. Role Antioxid, p450-462.
- Benberkane, I., Sahnoune, Z. (2013). Contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 sous traitement de metformine. Mémoire pour l'option du master. Biochimie appliquée. Université Abderrahmane Mira – Bejaia. P10.
- Bories, T. (2012). Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure. Thèse de doctorat, faculté mixte de médecine et de pharmacie de ROUEN, p116.
- Bringer, J., Raingeard, I., Renard, E. (2003). Déceler et traiter l'insulinorésistance et ses conséquences. Post U FMC HGE (Suppl), p198-202.
- Buxeraud, J., & Faure, S. (2021). La vitamine C. Actualités Pharmaceutiques, 60(604), S24-S26, p24.
- Buysschaert, M. (2006). Diabétologie Clinique.3ème édition (De Boeck Université), p7-138.
- Carr, A. C., Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function: vitamin C and infection. Nutrients, 9 ,1211 ; doi : 10.3390/nu9111211, p 12.
- Chami, M. A., Zemmour, L., Midoun, N., Belhadj, M. (2015). Diabète sucré du sujet âgé : la première enquête algérienne. Médecine des maladies Métaboliques, 9(2), p 210-215.
- Chenet, Q., Espey , M.G., Krishna ,M.C., Mitchell, J.B., Corpe, C.P., Buettner, G.R.(2005). Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. Proc Natl Acad Sci.102 (38):13604-9.
- Cimon, E. (2014). Facteurs influençant l'autogestion du diabète : perceptions des adultes diabétiques de type 2 insulinotraités . Thèse de doctorat .Université du Québec à Chicoutimi, p 9.
- Couaillet, L. (2015). Le stress oxydant au cours du diabète de type 2. Application à la détermination de l'excrétion urinaire de 8-isoprostane chez le patient diabétique, p 25-44.
- Dakhale, G .N ., Chaudhari, H.V., Shrivastava, M. (2011). Supplementation of vitamin C reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. Thèse de doctorat, diplôme en pharmacie, elsevier Masson. France, p15.
- De Fronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. Nature reviews Disease primers, 1(1), 1-22, P 3-9.
- De Matos, S. (2016). Statut vitaminique C chez des sujets hospitalisés dans un service de médecine interne : analyse de fréquence, facteurs de risque et corrélation clinico-biologique, p19-22.
- Duffy, S.J., Gokce, N., Holbrook, M., Huang, A., Frei, B., Keaney, Jr. JF., Vita, J.A. (1999). Treatment of hypertension with ascorbic acid. The Lancet (North American Edition) ,354(9195) :2048-2049.
- Grimaldi, A. (2004). « Diabète de type ». Livre .EMC Référenc.

- Grimaldi, A., (2001). Traitement du diabète de type 2 : place des nouveaux antidiabétiques oraux. Dossier du CNHIM : Revue d'évaluation sur le médicament, p 11-13.
- Guenoune, A., Lecheheb, K., Draï, E. (2010). Rôle protecteur de la vitamine E et la vitamine C dans le diabète sucré. Thèse de doctorat. Université de Jijel, p2
- Guillausseau, P. J., & Laloi-Michelin, M. (2003). Physiopathologie du diabète de type 2. La Revue de Médecine Interne, 24(11), 73 737.9.
- Hossain, P., Kavar, B., El Nahas, M. (2007). Obesity and diabetes in the developing world-a growing challenge. *N Engl J Med*. 356:213-5, p 36.
- Ipsen, D.H., Tveden-Nyborg, P., Lykkesfeldt, J. (2014). Does vitamin C deficiency promote fatty liver disease development? *Nutrients*, 6:5473-5499.
- Johnston, C. S. (2020). Vitamin c. 155-169. Disponible sur Internet : <https://doi.org/10.1016/B978-0-32366162-1.00009-3>.
- Kawanaka, M., Nishino, K., Nakamura, J., Suehiro, M., Goto, D., Urata, N., Oka, T., Kawamoto, H., Nakamura, H., Yodoi, J., Hino, K., Yamada, G.(2013). Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with vitamins E and C: a pilot study. *Hepat*, p 11-16.
- Kuhn, S. O., Meissner, K., Mayes, L. M., Bartels, K. (2018). Vitamin C in sepsis. Current opinion in anaesthesiology, 31(1), p 55–60.
- Lebon, G. (2003). Le diabète de type II : prise en charge actuelle de la maladie et nouvelles perspectives thérapeutique. Thèse de doctorat, faculté de pharmacie, p13.
- Levine, M., Ebeuwa, I., Violet, P. (2020) .Vitamin C. In Essential and Toxic Trace Elements and Vitamins in Human Health Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12805378-2.00018-8>, p 246-251.
- Lindlad, M., Tveden-Nyborg, P., Lykkesfeldt, J. (2013). Regulation of Vitamin C Homeostasis during Deficiency. *Nutrients* ;(5):2860-79 (22).
- Linster, C.L., Van Schaftingen, E. (2007).Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *FEBS J.* ; 274 : p 1–22. [PubMed : 17222174].
- Martini, M.C ., Seiller, M. (2006). Actifs et additifs en cosmétologie. Éditions Tec &Doc, Éditions médicales internationales, Paris : Cachan, p 1-1051.
- Medicine, I.O. (2006). Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. The National Academies Press, Washington, DC.
- Metidji, H., Zekoum I. (2017). Etude rétrospective descriptive des cas du diabète de type 2 hospitalisés au niveau de l'EPH de Bouira au cours de l'année 2016.Memoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme master, eau, santé et environnement. Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira. Algie, p13-14.
- Meunier, C. (2017). Le rôle des vitamines dans la santé orale de l'enfant. Thèse pour l'option du doctorat d'état : Médecine humaine et pathologie. Université Nice –Sofia analapotis .83p. N°42-57-17-06. P 26-30.
- Mikrova, N.A., Hunninghake, R. (2014). Effect of high dose vitamin C on Epstein-Barr viral infection. *Med Sci Monit*, 20, p725-732.

- Misset, B. (2019). Evaluation du statut en vitamine C de patients vus en consultation à l'Unité Transversale de Nutrition du CHU de Limoges et recherche de facteurs associés entre le statut nutritionnel et la carence en vitamine C. Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine, spécialité : Médecine, Université de Limoges, p 44-87.
- Organisation Mondiale de Santé (11-03-2016) la démence. Disponible sur internet : <http://www.who.int/médiacentre/factsheets/Fs362/Fr/>.
- Pacier, C., & Martirosyan, D. M. (2015). Vitamin C: optimal dosages, supplementation and use in disease prevention. *Functional Foods in Health and Disease*, 5(3), p 89-107.
- Shi, L., Du, X., Guo, P., Huang, L., Qi, P., Gong, Q. (2020). Ascorbic acid supplementation in type 2 diabetes mellitus: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(45), e23125. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023125>.
- Verchere, E. (2008). Le régime (LOW_CARB) raison ou déraison, en complément du traitement des patients diabétiques de type 2. Thèse de doctorat, diplôme d'état de doctorat en pharmacie, université de NANTES, 133P.
- Wilcox, G. (2005). "Insulin and insulin resistance." *The Clinical biochemist. Reviews* vol. 26, 2: 19-39. 2^{ème} édition (France) a growing challenge. *N Engl J Med*. 356: p 5-213.