

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل
Université Mohammed Seddik Ben Yahia-Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**

Option : **Biochimie et Santé**

Thème

Effet protecteur et gluco-régulateur du picolinate de chrome chez le rat insulino-résistant

Membres de Jury:

Présidente : M^m. RAZZAGUI Abir

Examineur : Dr. KEBIECHE Mohammed

Encadreur: Dr. DERAÏ El-hedjla

Présenté par :

KAHLESSENANE Lemya

BEN BEKHMA Nafissa

LITIM Nedjla

Session : juin 2017

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

❧ Remerciement ❧

*Nos sincères remerciements s'adressent avant tout à **ALLAH***

Le tout puissant qui nous a donné le courage, la force, la volonté et la patience durant notre cursus universitaire

*Nous exprimons d'abord les grands remerciements et notre profonde reconnaissance à Dr **DERAI El-hedjla**, qui a encadré et dirigé ce travail depuis les premiers instants. Nous la remercions pour son sérieux et ses efforts Afin de nous aider, de nous orienter, et de nous apporter une attention tout au long de ce travail.*

*Nous exprimons nos vifs remerciements à Dr **KEBIECHE Mohamed** pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'examiner le jury de ce mémoire. Aussi, nous tenons à exprimer également notre profonde reconnaissance à **RAZZAGUI Abir**, pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury.*

*Nous tenons à remercier profondément et particulièrement **Mm BOUHAFS Laila**, pour l'attention qu'elle a portée à ce travail, son support et ses encouragements.*

*Nos remerciements vont également à tous les enseignants et tous les responsables de la faculté de sciences de la nature et la vie. Nos remerciements s'adressent à **M^{lle} Chouit Zineb** pour son gentilles et leur aide lors de la réalisation pratique de notre travail.*

notre sincères remerciements vont à nos amis, à nos familles ; à nos parents et à nos frères et sœurs. Merci d'avoir soutenues dans cette voie, merci de votre présence, de vos conseils, de vos encouragements, de vos attentions constantes

Enfin nous remercions gracieusement toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

N L N

Sommaire

Liste des abréviations	i
Liste des figures	ii
Liste des tableaux	iii
Introduction	1

PREMIERE PARTIE: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : L'insulino-résistance

1. Physiologie de la sécrétion de l'insuline et rôles métaboliques	2
1.1. Structure et synthèse de l'insuline	2
1.2. Sécrétion de l'insuline	3
1.3. Récepteur de l'insuline	4
1.4. Signalisation de l'insuline	5
1.5. Contrôle négatif du signal de l'insuline	6
1-6. Rôles métaboliques de l'insuline	6
1.6.1. Action de l'insuline sur le transport du glucose	6
1.6.2. Action de l'insuline sur le métabolisme glucidique	7
1.6.3. Action de l'insuline sur le métabolisme lipidique	7
1.6.4. Action de l'insuline sur le métabolisme protéique	8
1.6.5. Autres actions	8
2. Fructose et insulino-résistance	8
2.1. Insulino-résistance	8
2.1.1. Définition et tissu concernés	8
2.1.2. Effets métabolique de l'insulino-résistance	9
2.2. Le fructose	10
2.2.1. Métabolisme	10
2.2.2. Altérations métaboliques liées à l'excès du fructose	12
2.2.3. Le fructose : un facteur déclenchant l'insulinorésistance	12
2.2.4. Mécanismes moléculaires de l'insulino-résistance induit par le fructose	12
2.2.4.1. Résistance à l'insuline: rôle des phosphorylations en Ser/Thre	13
2.2.4.2. L'insulino-résistance, perte d'action de l'insuline sur les tissus cibles	14
3. La relation fructose, insulino-résistance et stress oxydant	14
3.1. Fructose et stress oxydant	14
3.2. L'insulino-résistance et stress oxydant	15

Chapitre II : Le chrome et l'insulino-résistance

1. Généralités sur le chrome	17
1.1. Sources, besoins et apport alimentaire	17
1.2. Métabolisme du chrome	17
1.3. Le chrome dans les suppléments alimentaires	18
2. Rôle de chrome dans la réduction de l'insulinorésistance	18
2.1. Action du chrome sur la signalisation de l'insuline	18
2.2. Action du chrome via la chromoduline	20
2.3. Action de chrome dans le métabolisme des lipides	21
3. Chrome et stress oxydant	21

DEUXIEME PARTIE: ETUDES EXPERIMENTALE

Chapitre III: Matériel et méthodes

1. Matériel biologique et conditions d'élevage	21
1.1. Produits utilisés	21
1.2. Traitement des animaux	21
2. Prélèvement des échantillons	21
2.1. Prélèvement sanguin	21
2.2. Prélèvement des organes	21
3. Dosage des paramètres biochimiques	23
3.1. La glycémie	23
3.2. Test de tolérance au glucose	23
3.3 L'insuline	23
3.4. Le glycogène	24
3.5. Le cholestérol total	24
3.6. Les triglycérides	25
3.7. L'aspartate aminotransférase (ASAT/ TGO)	25
3.8. L'alanine aminotransférase (ALAT/ TGP)	26
4. Dosage des paramètres du stress oxydatif.....	26
4.1. Dosage de malondialdéhyde (MDA).....	26
4.2. Dosage du glutathion réduit (GSH).....	27
4.3. Mesure de l'activité des enzymes antioxydants	27
4.3.1. Préparation de la fraction cytosolique hépatique et pancréatique	27
4.3.2. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase cytosolique.....	27
4.3.3. Dosage de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase(GPx).....	28
4.3.4. Dosage de Superoxyde dismutase(SOD)	28
4. Dosage des protéines tissulaires	29
5. Analyses statistiques	29

Chapitre IV: Résultats et interprétation

1. L'influence Du traitement sur l'évolution pondérale des animaux.....	30
2. Evaluation de la consommation alimentaire	31
3. Influence du traitement sur le métabolisme glucidique	32
3.1. La glycémie a jeun	32
3.2. Test de tolérance au glucose.....	32
3.3. L'insulinémie	34
3.4. L'indice HOMA	34
3.5. Le taux de glycogène hépatique, musculaire et cérébral.....	35
4. Influence du traitement sur le profile lipidique	37
5. Influence du traitement sur l'activité du bilane hépatique	38
6. Effet de traitement sur les paramètres du stress oxydatif.....	39
Discussion	44
Conclusion	49
Références bibliographiques	50
Annexes	

ADA : American Diabètes Association	HTA : Hypertension artérielle
ADN : Acide désoxyribonucléique	IFN : Interféron
ADP : Adénine diphosphates	IRS : Insulin receptor substrate
AG : Acides gras	IRS-1 : Insulin receptor substrate-1
AGL : Acides gras libres	JNK : c-jun N-terminal kinase
Akt : Sérine-thréonine kinase	LDL : Low density lipoprotein
ANC : Apport nutritionnel conseillé	LMWCr : Low-molecular-weight-chromium-binding substance
AMP : Adénosine monophosphate	MDA : Malonedialdéhyde (aldéhyde malonique)
ATP : Adénosine triphosphate	MT : Transmembranaires
CAT : Catalase cytosolique	NADPH,H+/NADP+ : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit/oxydé
Cr : Chrome	OGTT : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
CrIII : Chrome trivalent	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
CrVI : Chrome hexavalent	PDK1 : 3-phosphoinositide-dependent protéin kinase 1
Cr-Pic : Le picolinate de chrome	PI 3 : Phosphoinositide
ERO : Espèces réactif oxygénés	PI 3 Kinase : Phosphoinositide 3-kinase
ERA : Espèces réactive de d'azote	P13K : Phosphoinositide 3-kinase
FK : Fructokinase	PKC : Protein kinase C
GTF : Glucose tolerance factor	RI : Récepteur à l'insuline
GLUT-1 : Transporteur membranaire du glucose-1	ROS : Espèces réactives oxygénées
GLUT-2 : Transporteur membranaire du glucose-2	SHP2 : Domain protein tyrosine phosphatase-2 Ser/Thr: Serine/Thréonine
GLUT-4 : Transporteur membranaire du glucose-4	SOS : Son of sevenless
GLUT-5 : Transporteur membranaire du glucose-5	SOD : Superoxyde dismutase
GLUT-7 : Transporteur membranaire du glucose-7	TNF-α : Facteur de nécrose tumorale alpha
G6P : Glucose-6-phospahte	TG : Triglycerides
GP6ase : Glucose-6-phosphatase	TGO : transaminase glutamique oxaloacétique
Grb2 : Growth factor receptor-bound protein 2	TGP : transaminase glutamique pyruvate
GSH : Glutathion réduit	Tyr : Tyrosines
GSH-Px : glutathion peroxydase	VLDL : Very Low Density Lipoprotein
H2O2 : Peroxyde d'hydrogène	
HK : Hexokinase	

Figure 1: Structure de l'insuline.....	2
Figure 2: Activation du préproinsuline en insuline	3
Figure 3: Sécrétion d'insuline en réponse du glucose.....	4
Figure 4: Récepteur d'insuline.....	5
Figure 5: Voies de signalisation d'insuline.....	6
Figure 6: Stimulation de l'enrichissement de la membrane plasmique en GLUT 4 par l'insuline	7
Figure 7: Effets pléiotropes de l'insuline	8
Figure 8 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans l'insulino-résistance	9
Figure 9: Résumé du métabolisme du fructose	11
Figure 10 : Mécanisme de l'insulino-résistance induit par le fructose	13
Figure 11 : Action des acides gras libre, l'insuline et le TNF sur la signalisation de l'insuline	13
Figure 12 : schéma des différentes forme des ROS	14
Figure 13 : Relations entre excès de fructose l'insulino-résistance et stress oxydant	15
Figure 84: Structure chimique de picolinate de chrome.....	17
Figure 15: Action de chrome sur la signalisation insulinique	18
Figure 16: La régulation de la translocation de GLUT4 par le chrome	18
Figure 17: Action de chrome via la chromoduline.....	19
Figure 18 : Schémas représentatif du protocole expérimental	22
Figure 19: Variation du poids corporelle chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr) pendant 6 semaines	30
Figure 20 : La variation de la consommation journalière de nourriture chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr)	31
Figure 21: Variation de la glycémie à jeûne (g/l) chez les rats groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr). Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type.....	32

Figure 22: Evolution de la tolérance au glucose chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr). Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type	33
Figure 23: Variation des concentrations plasmatiques en insuline chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr). Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type	34
Figure 24: Indice de résistance à l'insuline des groupes expérimentaux. Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type.....	35
Figure 25: Variation de la quantité du glycogène dans le foie, muscles et cerveau chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr)	36
Figure 26: Variation de la concentration sérique des paramètres lipidiques des groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr) après 6 semaines d'expérimentation	37
Figure 27: Variation de l'activité de TGO et TGP des groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr) après 6 semaines d'expérimentation	38
Figure 28: Effet de picolinate de chrome sur le taux de MDA hépatique et pancréatique chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr)	39
Figure 29 : Effet de picolinate de chrome sur le taux de GSH chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr)	40
Figure 30: Effet de picolinate de chrome sur l'activité enzymatique de la GPx hépatique et pancréatique chez groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).....	41
Figure 31 : Effet de picolinate de chrome sur l'activité enzymatique de la catalase hépatique et pancréatique chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr)	42
Figure 32 : Effet de picolinate de chrome sur l'activité enzymatique de la Superoxyde Dismutase chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).....	43

INTRODUCTION

Le diabète sucré est une pathologie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique accompagnée d'une perturbation des métabolismes, glucidique, lipidique et protéique, et résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline, de son activité ou de ces deux défauts associés, donc c'est un état de carence relative ou absolue de la sécrétion insulinaire endogène, couple ou non à un état d'insulino-résistance (Monnier, 2014).

La résistance à l'insuline se définit comme la détérioration de la réponse des tissus-cibles de l'insuline à son action (Barquissau et Morio, 2011), elle est très fréquente et est impliquée dans de nombreux problèmes de santé, principalement les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2.

La prévalence de l'insulino-résistance est augmentée de façon spectaculaire dans le monde en raison d'un style de vie moderne et à une augmentation de consommation des régimes riches en sucre en particulier en fructose. Plusieurs études montrent le développement d'une résistance à l'insuline après une suralimentation en fructose (Król et Krejpcio, 2010 ; Król et Krejpcio, 2013).

Dans ce cas, La prévention nutritionnelle d'insulino-résistance est, en conséquence, est une objective de santé publique important, et l'identification de facteurs nutritionnels susceptibles de combattre cette dernière est un enjeu socio-économique. Parmi les micronutriments également d'intérêt, le chrome trivalent, oligoélément essentiel largement décrit pour son rôle potentialisateur de l'insuline, il joue un rôle clé dans l'homéostasie glucidique via cet effet, grâce à leur action sur les réactions de phosphorylation /déphosphorylation du récepteur de l'insuline. Or, récemment, il a été suggéré qu'il pouvait avoir aussi des propriétés anti-oxydantes (Roussel, 2009). Plusieurs études ont montré l'action insulino-sensibilisateur et antioxydant du chrome trivalent (Sahin *et al.*, 2007; Król et Krejpcio, 2010; Alanazi, 2016), mais malgré l'évidence de leur intérêt potentiel dans la prévention de l'insulino-résistance, jusqu'à présent aucune étude en Algérie a été faite sur le rôle du chrome trivalent dans le développement des maladies métaboliques (L'obésité, le diabète type 2 et le syndrome métabolique.....) et comment ce dernier peut empêcher l'évolution de la première étape (prédiabétique ou insulino-résistance) vers la survenue ou l'apparition du diabète type 2

Au vu de ces données, on s'est intéressé au chrome trivalent dont l'objectif est d'évaluer l'effet protecteur et gluco-régulateur du picolinate de chrome sur l'insulino-résistance provoquée par un régime riche en fructose chez des rats de souche *wistar*.

Analyse bibliographique

Chapitre I : L'insulino-résistance

1. La physiologie de la sécrétion de l'insuline et les rôles métaboliques

Dans les cellules de mammifères, l'insuline est impliquée dans une grande variété de réponses biologiques (Hajdуч, 2001). L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante (Delattre *et al.*, 2003), elle est produite par les cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques (Larger *et al.*, 2016) et sécrétée lors d'une élévation de la glycémie (Delattre *et al.*, 2003). L'insuline sécrétée circule sous la forme d'une molécule isolée appelée « monomère », qui est la forme active de la molécule. À concentration plus élevée et en présence de zinc, les monomères se condensent en dimères, puis en hexamères de six molécules. Cette forme est la forme de stockage de l'hormone dans les granules des cellules β (Mghari *et al.*, 2014).

1.1. La structure et la synthèse de l'insuline

L'insuline est une petite protéine globulaire de 5808 Da (Cacan, 2008), composée d'une chaîne α de 21 acides aminés et d'une chaîne β de 30 acides aminés reliées entre-elles par deux ponts disulfures (figure 1) (Delattre *et al.*, 2003), un pont disulfure supplémentaire est présent à l'intérieur de la chaîne α (Bouglé et Annane, 2009). La chaîne α contient deux hélices α tandis que la chaîne β contient une hélice α et un feuillet β .

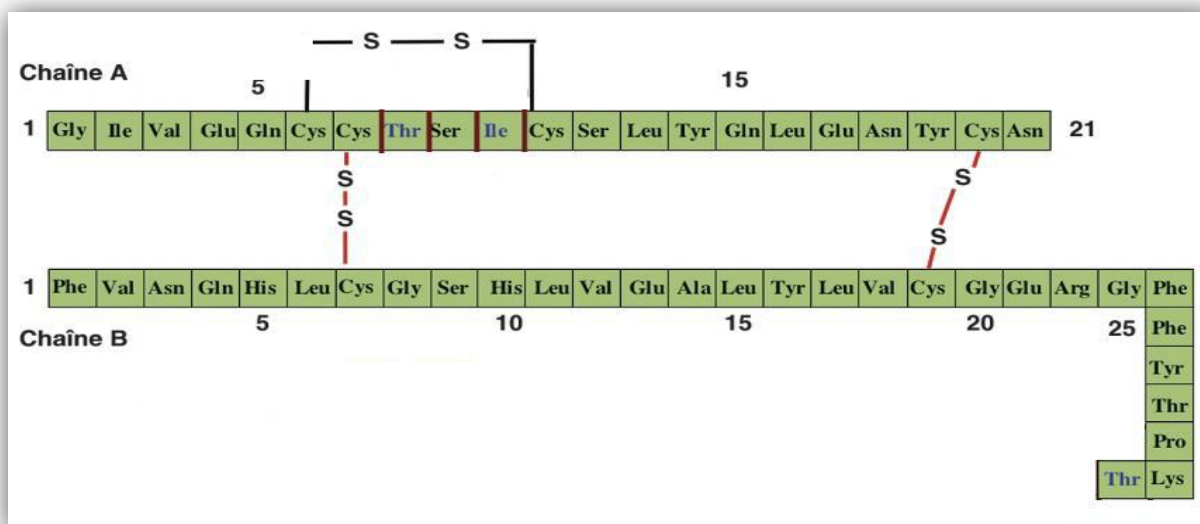


Figure 1: La structure de l'insuline (Magnan et Ktorza, 2005)

Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11 (Magnan et Ktorza, 2005). La traduction de l'ARNm du gène de l'insuline aboutit à la formation de la pré-proinsuline (Suckale et Solimena, 2010). La pré-proinsuline ségrége dans la lumière du réticulum endoplasmique perd tout d'abord le peptide signal donnant la proinsuline. Celle-ci est alors

transportée dans l'appareil de Golgi où les proconvertases 2 et 3 ainsi que la carboxypeptidase permettant l'élimination du peptide C (figure2).

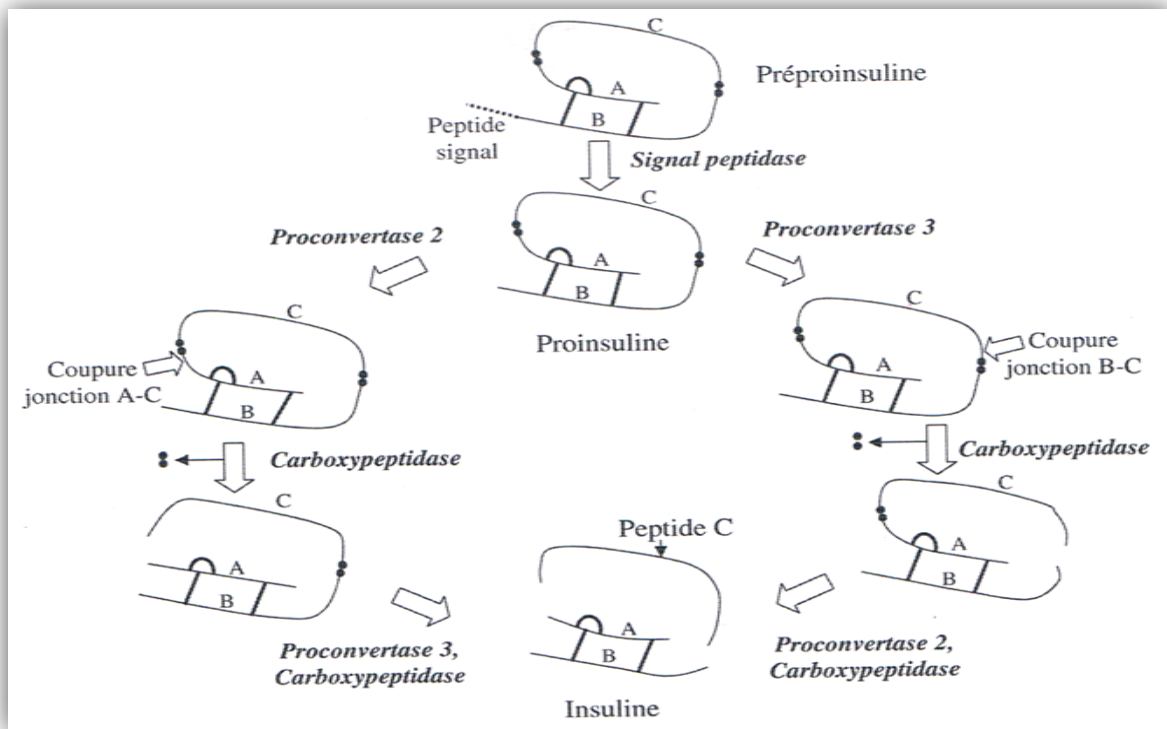


Figure 2: L'activation du préproinsuline en insuline (Cacan, 2008)

1.2. La sécrétion de l'insuline

Physiologiquement, le glucose est le seul stimulus provoquant la sécrétion de l'insuline. Cette sécrétion est rapidement et étroitement régulée en fonction de l'importance de l'hyperglycémie. Cependant, de nombreux autres facteurs métaboliques viennent moduler la réponse sécrétoire, soit en l'amplifiant par des hormones (glucagon, des hormones gastro-intestinales), nutriments (fructose, certains acides aminés et acides gras) corps cétoniques et certains neuromédiateurs (acétylcholine), soit en la diminuant (catécholamine, somatostatine) (Delattre *et al.*, 2003) tandis que la leptine inhibe la synthèse et la sécrétion d'insuline (Magnan et Ktorza, 2005).

La sécrétion d'insuline résulte d'une cascade de réactions engendrées par le métabolisme intracellulaire du glucose (Delattre *et al.*, 2003), Le glucose entre par le transporteur GLUT2 dans la cellule bêta, pour être transformé en Glucose -6-Phosphate qui est converti en ATP par la mitochondrie grâce au cycle de Krebs et à la phosphorylation oxydative de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'ATP ainsi produit accroît le rapport ATP/ADP (Rorsman et Braun, 2013) qui élève le degré de fermeture de canaux ioniques membranaires à potassium (K^+), déclenchant une dépolarisation de la membrane qui induit, à son tour, une ouverture des canaux calciques voltage-

:dépendants (figure 3). L'entrée consécutive de calcium ionisé (Ca^{+2}) déclenche alors l'extrusion des gains de sécrétion d'insuline et donc la sécrétion d'hormone (Bataille, 2002) par les cellules β du pancréas directement dans la veine porte (Girard, 2008). En moyenne, une dépolarisation induit l'exocytose de 700 vésicules par seconde (Magnan et Ktorza, 2005).

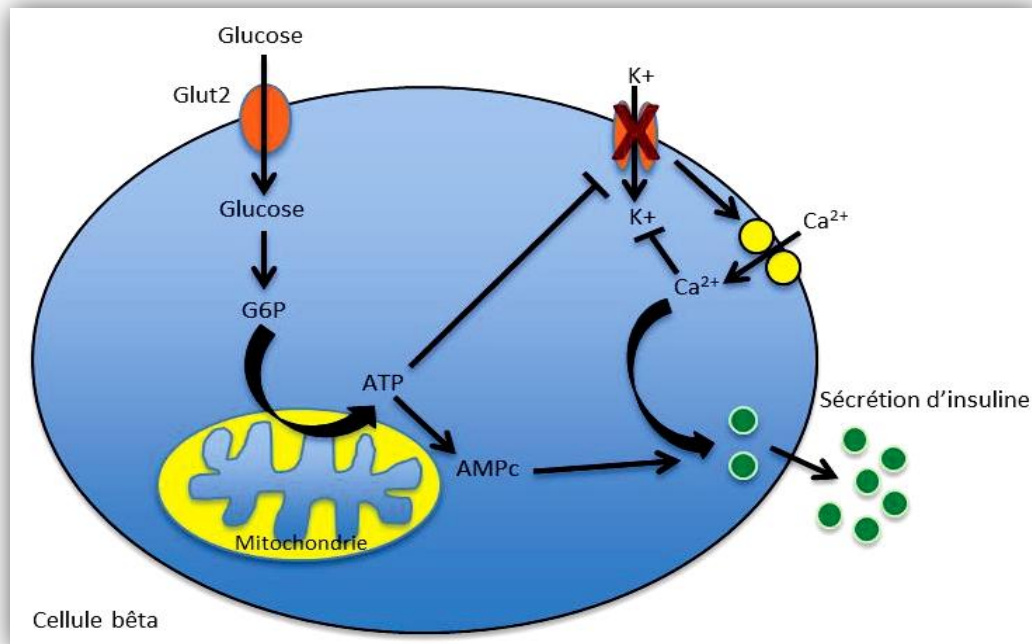


Figure 3: la sécrétion d'insuline en réponse du glucose (Rorsman et Braun, 2013)

L'insuline elle-même, une fois sécrétée, en se liant à son récepteur présent sur les cellules β , stimule par un effet autocrine sa propre production en activant la transcription de son gène (Delattre *et al.*, 2003).

1.2. Le récepteur de l'insuline

Le récepteur de l'insuline appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance qui possèdent une activité tyrosine kinase (Capeau, 2003), il est composé de deux sous-unités α extracellulaires, qui vont permettre la fixation de l'insuline, et de deux sous-unités β transmembranaires, qui possèdent les résidus tyrosines (Tyr) impliqués dans les cascades de signalisation à l'insuline (Youngren, 2007). Les unités sont liées entre elles par des ponts disulfures (figure 4) (Cacan, 2008). Ce récepteur est exprimé en priorité sur trois tissus cibles, le foie, le muscle, et le tissu adipeux. Cependant, une seule molécule d'insuline, en se liant avec une haute affinité sur les deux sous-unités α , va permettre d'activer complètement le récepteur (Capeau, 2003).

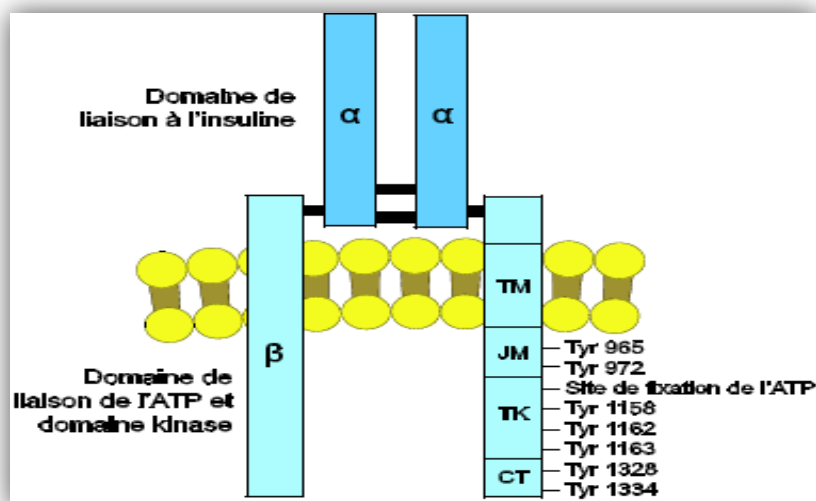


Figure 4: Le récepteur d'insuline (Youngren, 2007)

TM : transmembranaires ; JM : Domaine juxtamembranaire ; TK : Domaine tyrosine kinase ;
CT : Domaine C-terminal

1.4. La signalisation de l'insuline

La liaison de l'insuline à son récepteur de surface cellulaire déclenche une cascade d'événements intracellulaires (Shulman, 2002) sous forme de phosphorylations de substrats par des tyrosines kinases (Bouglé *et al.*, 2009). Le récepteur à l'insuline s'autophosphoryle sur les tyrosines de la chaîne β lors de la fixation de l'insuline sur les chaînes α . Ce mécanisme permet l'activation d'une activité tyrosine kinase de la chaîne β . Cette activité tyrosine kinase induite également la phosphorylation de substrats tels que Insulin Receptor Substrates (IRS). Il s'en suit deux voies principales d'activation :

L'une des voies est le recrutement de la protéine Sos (Son of sevenless) via la protéine d'adaptation Grb2 (Growth factor receptor-bound protein 2). SOS active alors Ras qui est aussi dépendant de l'activation de SHP2 (domain protein tyrosine phosphatase-2). SHP2 a été phosphorylé par l'IRS. L'activation de Ras permet l'activation de la voie des MAPKines (Mitogen activating protein (MAP) kinase) dont les effets nucléaires favorisent la prolifération cellulaire (Kasuga, 2006) et l'apoptose (Bouglé *et al.*, 2009).

L'autre voie induite par la phosphorylation de l'IRS active la phosphorylation de la PI3Kinase. Par réaction en cascade, elle active la PDK1 puis la phosphorylation de la protéine Akt (sérine-thréonine kinase) (Kasuga, 2006). Cette voie a été appelée la voie du signal métabolique, pour son rôle dans le contrôle des métabolismes protidiques, glucidiques et lipidiques (figure5) (Bouglé *et al.*, 2009).

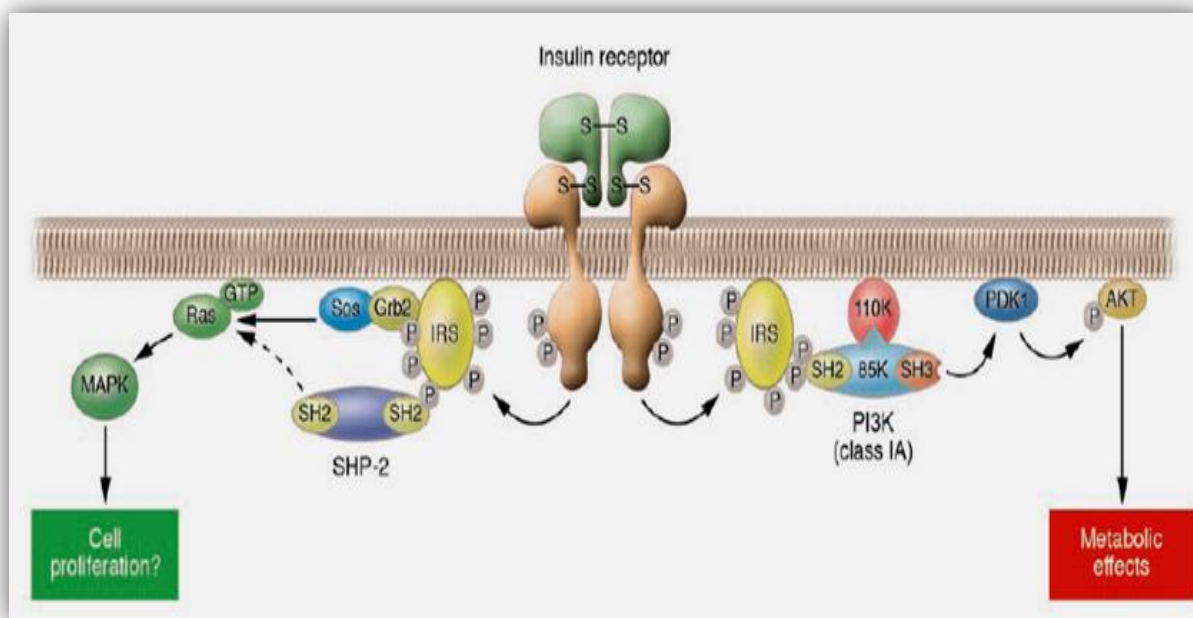


Figure 5: Voies de signalisation d'insuline (Kasuga, 2006)

1.5. Le contrôle négatif du signal de l'insuline

La fin du signal insuline implique la dégradation de l'hormone après l'internalisation des complexes insuline-récepteurs dans les endosomes (Kasuga, 2006). La majorité des récepteurs sont recyclés au niveau de la membrane, tandis que d'autres sont dégradés. Dans les conditions physiologiques, les récepteurs nouvellement synthétisés permettent de restaurer un nombre normal de récepteurs sur la cellule (Capeau, 2003).

1.6. Les rôles métaboliques de l'insuline

L'insuline est la principale hormone anabolique de l'organisme (Yazigi et Andreelli, 2007). Elle agit sur le métabolisme des glucides, lipides et protides. Cet effet est visible au niveau de trois types de cellules cibles: les hépatocytes, les adipocytes et les muscles squelettiques (Cacan, 2008).

1.6.1. L'action de l'insuline sur le transport du glucose

Le transport du glucose du sang vers les majeures parties des tissus (à l'exception du foie et des érythrocytes) dépend également de l'insuline. Les transporteurs de glucose sont de deux types de : un transport dépendant du Na⁺ (Bouglé *et al.*, 2009) Capable de réabsorber le glucose contre un gradient de concentration (Jeannet et Eanrenaud, 1989), et un transport indépendant du Na⁺. Les transporteurs indépendants du glucose existent sous sept différentes isoformes, GLUT1 à GLUT7, GLUT4 est le transporteur dont la concentration est la plus importante dans les tissus sensibles à l'insuline (Bouglé *et al.*, 2009).

Dans les cellules musculaires et adipeuses, l'hormone stimule le captage du glucose en provoquant la redistribution rapide et réversible du transporteur GLUT4 d'un compartiment intracellulaire de stockage vers la membrane plasmique (figure6) (Hajduch, 2001).

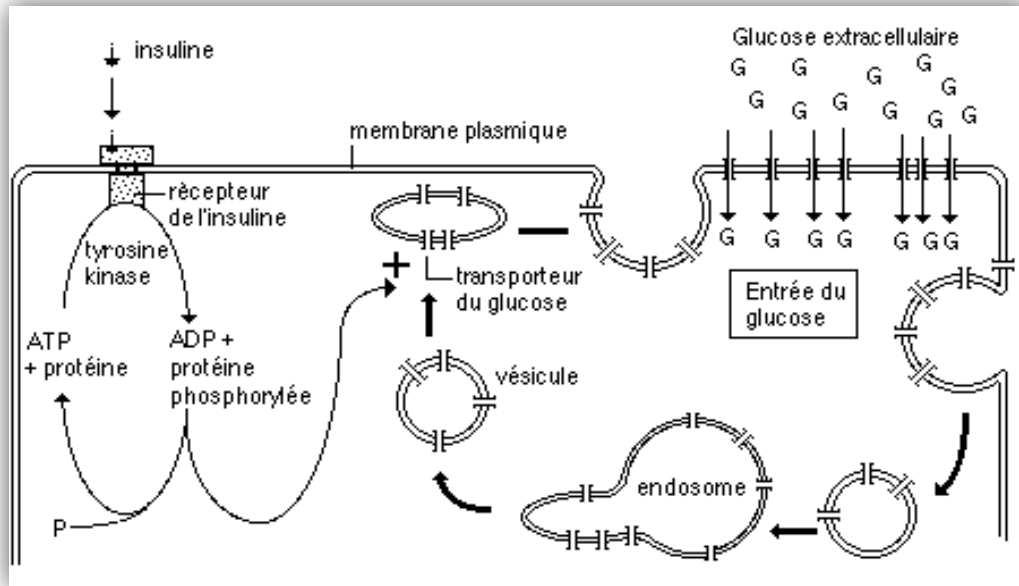


Figure 6: La Stimulation de l'enrichissement de la membrane plasmique en GLUT 4 par l'insuline (Kahn, 1992)

1.6.2. L'Action de l'insuline sur le métabolisme glucidique

L'insuline a un rôle essentiel dans la mise en réserve et l'oxydation du glucose absorbé au niveau de l'intestin après les repas. Elle favorise la synthèse de glycogène dans le foie et les muscles, et inhibe la production hépatique du glucose (Capeau, 1996) par inhibition des effets du glucagon grâce à la réduction de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse. Ainsi, elle augmente la captation et de l'utilisation périphérique du glucose (glycolyse et synthèse de glycogène musculaire) (Yazigi et Andreelli, 2007).

1.6.3. L'Action de l'insuline sur le métabolisme lipidique

Physiologiquement, l'insuline réduit le taux des acides gras libres dans la circulation et la production hépatique des VLDL, favorise ainsi le catabolisme des triglycérides en stimulant l'activité de la lipoprotéine lipase, et augmente l'expression des récepteurs LDL à la surface des cellules (Vergès, 2008). L'insuline est une hormone anabolique qui favorise la synthèse des lipides à partir du glucose et inhibe la dégradation des acides gras (Bouglé *et al.*, 2009).

1.6.4. L'action de l'insuline sur le métabolisme protéique

L'insuline exerce également un effet anabolisant sur le métabolisme protéique (Capeau, 1996), elle augmente la captation intracellulaire des acides aminés et la synthèse protéique en stimulant la transcription et la traduction via la stimulation de la P13K (Proud, 2006).

1.6.5. D'autres actions

Il faut ajouter à ces effets métaboliques que l'insuline contrôle l'apoptose et la croissance cellulaire (figure7) (Cacan, 2008).

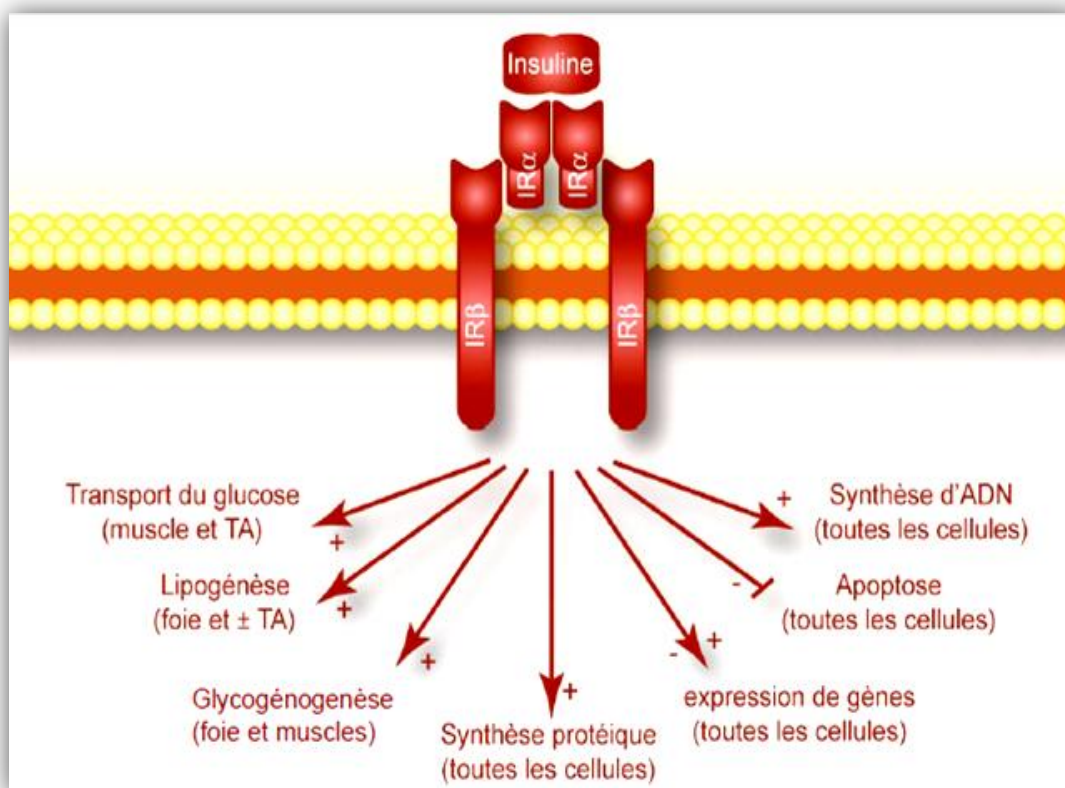


Figure 7: Les effets pléiotropes de l'insuline (Capeau, 2008)

2. Fructose et insulino-résistance

2.1. Insulino-résistance

2.1.1 Définition et tissu concernés

L'insulino-résistance est définie par une diminution de l'action biologique de l'insuline portant sur le métabolisme glucidique, mais elle a des répercussions également sur le métabolisme lipidique et protéique (Costa *et al.*, 2004), faisant apparaître la nécessité d'un excès d'insuline pour obtenir une réponse à l'hormone quantitativement normale (Figure 8) (Barquissau et Morio, 2011). Elle touche tous les tissus cibles de l'insuline, les muscles, le foie, la cellule β pancréatique et les adipocytes, ces derniers ayant pris une importance particulière dans ce syndrome (Delattre *et al.*, 2003).

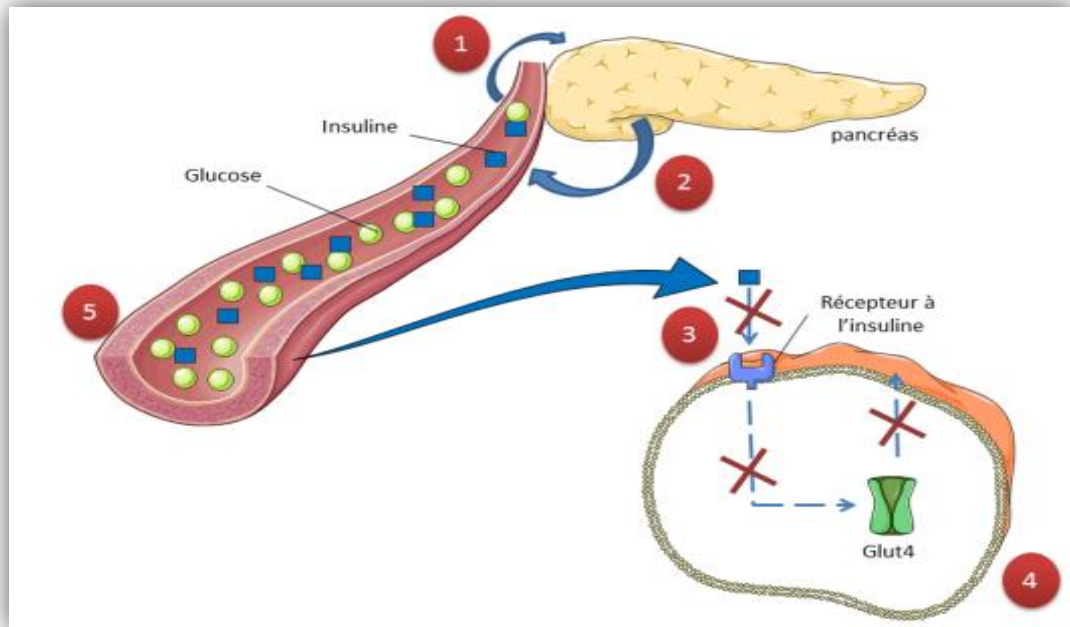


Figure 8 : Le mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans l'insulino-résistance (Boyer, 2015)

- 1) La présence de glucose va stimuler les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline.
- 2) La production d'insuline par les cellules β -pancréatiques.
- 3) et 4) L'insuline ne fonctionne pas correctement et on a une défaillance de la transduction du signal induite 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 lisses, les adipocytes ou le foie.
- 5) Accumulation de glucose dans le sang.

L'insulino-résistance est observée dans des situations physiologiques, telles la grossesse et la puberté, mais également dans plusieurs états pathologiques : obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, syndrome des ovaires polykystiques, infections, etc (Costa *et al.*, 2004). L'insulino-résistance peut être causée par des facteurs génétiques et environnementaux, tels que l'alimentation, l'activité physique, l'âge, le tabac et les médicaments (Zhu *et al.*, 2004).

2.1.2. les effets métaboliques de l'insulino-résistance :

Au niveau tissulaire, la perte d'efficacité de l'insuline se traduit notamment par une moindre inhibition de la production hépatique de glucose, par une moindre inhibition de la lipolyse dans le tissu adipeux et par une diminution de la captation de glucose par le muscle squelettique (Barquissau et Morio, 2011).

Tableau 1: Voies du métabolisme de glucose altérées en situation d'insulino-résistance (Barquissau et Morio, 2011)

	Altérations en situation d'insulino-résistance
Voie de signalisation de l'insuline	-Réduction de la phosphorylation en tyrosine du récepteur à l'insuline -Diminution de la phosphorylation en tyrosine d'IRS-1 -Diminution de l'activation de P13-Kinase
Transport de glucose	-Altération de la translocation de GLUT4 -Altération de la translocation de GLUT1-2
Métabolisme du glucose	-Diminution de la phosphorylation du glucose -Diminution du flux glycolytique et de l'oxydation du glucose -Altération de la synthèse de glycogène

2.2. Le fructose

Le fructose est un glucide simple que l'on retrouve dans des aliments naturels à la fois sous forme libre et sous forme de saccharose, molécule dans laquelle il est lié au glucose. C'est un hexose, de même formule chimique brute que le glucose : $C_6H_{12}O_6$. L'apport alimentaire en fructose libre provenait surtout des fruits et du miel, alors que le fructose industriel provenait presque exclusivement du saccharose dont, depuis le début du XIX^{ème} siècle, la production industrielle à partir de la betterave et de la canne à sucre a fortement augmenté (Busserolles, 2003 ; Madani, 2012). Le fructose doit être métabolisé dans le foie avant de se retrouver dans la circulation générale sous forme de glucose. Ce cheminement confère au fructose la qualité d'un glucide faiblement hyperglycémiant (Rossi, 1998).

2.2.1. Le métabolisme

L'absorption du fructose se déroule essentiellement dans le jéjunum à pH 6. Elle entre dans la cellule intestinale grâce à des transporteurs spécifiques présents dans la membrane cellulaire apicale, au niveau de la bordure en brosse. Le fructose est capté par le transporteur GLUT5 puis rélargie dans le sang par le transporteur GLUT2. Il s'agit pour les deux transporteurs de diffusion facilitée (dans le sens du gradient de concentration) (Dadoun, 2012).

Après son absorption intestinale, le fructose est dirigé vers le foie par la veine porte et métabolisé dans l'hépatocyte (figure 9), via une voie métabolique distincte de celle du glucose (Dadoun, 2012). Aux stades initiaux, tout le processus est totalement insulino-indépendant et ne s'accompagne d'aucune élévation de la glycémie. Ceci est dû à plusieurs faits : une partie du fructose est directement métabolisée dans l'entérocyte, converti en lactate et en glucose. Mais le

plus gros du fructose absorbé est converti dans le foie en Fructose-1P et triose-phosphate qui entrent également dans le cycle de Krebs. Une part importante de ces trioses phosphates va servir à la synthèse de glycogène dans le foie et une petite portion va être transformée en acides gras par les voies de la lipogénèse de novo (Halimi *et al.*, 2012).

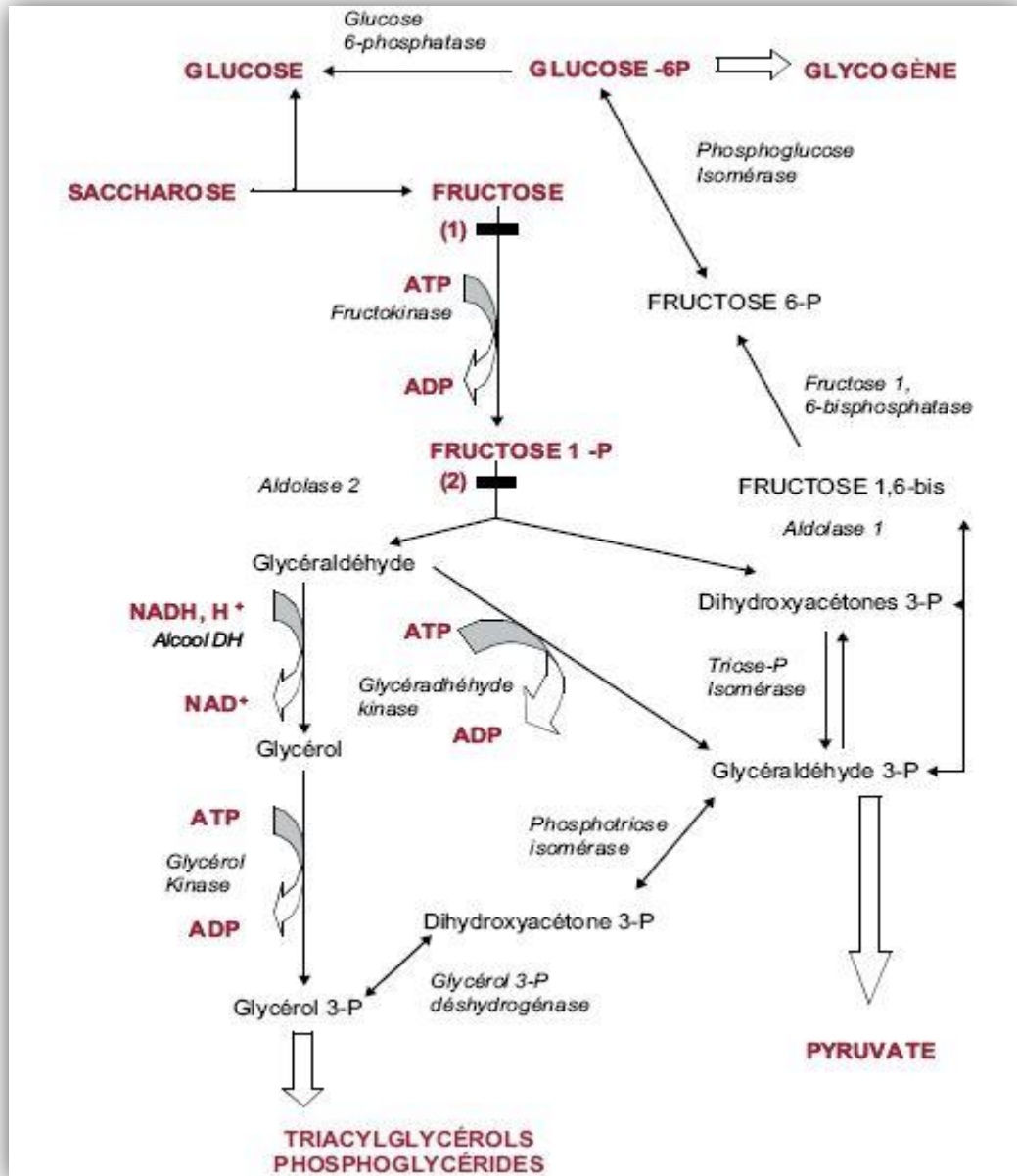


Figure 9: Le résumé du métabolisme du fructose (Halimi *et al.*, 2010)

2.2.2. Altérations métaboliques liées à l'excès du fructose

Les régimes riches en fructose développent de divers troubles du métabolisme (Halimi *et al.*, 2010). Ils sont associés à l'obésité, à l'élévation des triglycérides, à l'insulino-résistance hépatique puis musculaire, à l'intolérance au glucose, au diabète, à la stéatose hépatique, voire à l'hypertension artérielle. De plus, un stress oxydant et une hyperuricémie (Halimi *et al.*, 2012).

En raison de son métabolisme particulier, il est accusé d'augmenter la triglycéridémie et de favoriser l'obésité et l'insulino-résistance (Dadoun, 2012). Différents régimes ont été testés et ils semblent bien que ce sont les régimes riches en fructose qui soient à l'origine de l'insulino-résistance et l'intolérance au glucose. Un régime riche en fructose augmente aussi de manière significative les concentrations de triglycérides intra-hépatique et intramusculaire. De telles augmentations de lipides dits « ectopiques », c'est-à-dire stockés dans des cellules non adipocytaires, sont fréquemment associées à la présence d'une résistance à l'insuline (Tappy *et al.*, 2012). En effet, une alimentation riche en fructose, comparée à une alimentation riche en glucose, se caractérise par une stimulation de la lipogenèse de novo, une glycémie et une insulémie moins élevés, mais aussi une moindre augmentation de la leptine (hormone satiétogène) et une moindre inhibition de la ghréline (hormone oréxigène), ceci contribuerait à atténuer l'effet satiétogène des aliments riches en fructose (Dadoun, 2012).

2.2.3. Le fructose : un facteur déclenchant l'insulino-résistance ?

La prévalence de l'insulino-résistance a augmenté de façon spectaculaire dans le monde en raison d'un style de vie moderne et à une augmentation de consommation des régimes riches en sucre en particulier en fructose. Plusieurs études montrent le développement d'une résistance à l'insuline après une suralimentation en fructose (Król et Krejpcio, 2010 ; Król et Krejpcio, 2013 ; Nandhini *et al.*, 2005).

2.2.4. Les mécanismes moléculaires de l'insulino-résistance induites par le fructose

Bien que l'effet de l'insuline sur les cellules cibles soit multiple, le terme d'insulino-résistance se réfère presque exclusivement à l'effet de l'insuline sur le maintien de l'homéostasie du glucose. Au début, la résistance est compensée par une hyperinsulinisme, ce qui permet de préserver la tolérance au glucose. La détérioration de la tolérance au glucose intervient quand la résistance à l'insuline augmente, ou que la réponse compensatoire de la sécrétion diminue, ou bien quand les deux phénomènes se produisent simultanément (Damti et Bashan, 2005). L'arrêt du signal insuline ou la résistance à l'hormone mettent en jeu plusieurs mécanismes.

Le fructose entraîne une diminution de la voie de signalisation d'insuline : réduction de la phosphorylation d'IRS, de la PI 3 Kinase (phosphoinositide 3-kinase) et d'Akt (figure10). Il a été suggéré qu'en présence d'un apport excessif de fructose, il y a une activation de la protéine kinase JNK (c-jun N-terminal kinase) et que celle-ci phosphoryle IRS sur des résidus sérine. Ce qui réduit son interaction avec la PI 3 Kinase et la signalisation de l'insuline (Madani, 2012).

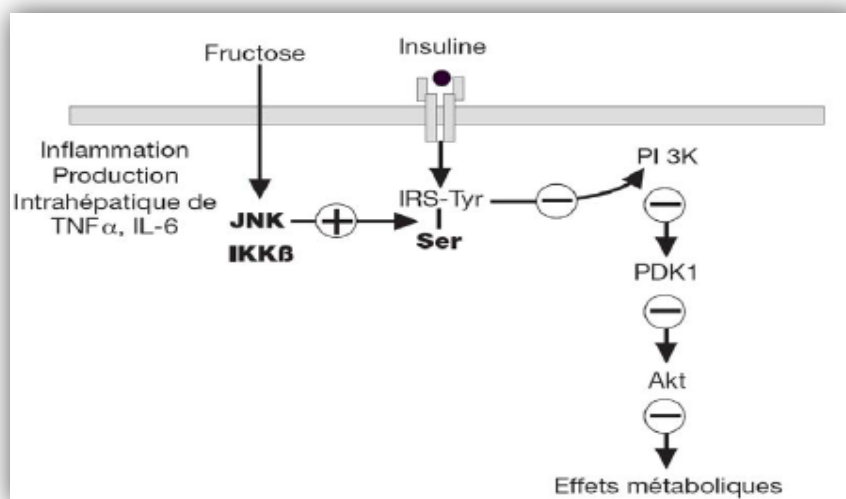


Figure 10 : Le mécanisme de l'insulino-résistance induit par le fructose (Madani, 2012)

2.2.4.1. La résistance à l'insuline: rôle des phosphorylations en Ser/Thre

La phosphorylation des résidus sérine ou thréonine semble jouer, vis-à-vis du récepteur et des protéines IRS, un rôle antagoniste de celui de la phosphorylation des seuls résidus tyrosines intervenant probablement de façon majeure dans les mécanismes de résistance à l'insuline (Capeau, 2003). Cette phosphorylation met fin à l'activation physiologique du récepteur en bloquant la transmission du signal insuline en particulier vers la voie métabolique PI3 kinase. Plusieurs molécules métaboliques ou de signalisation sont capables d'induire cette phosphorylation, telles les acides gras libres et le glucose, mais également des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF (tumor necrosis factor) ou l'IL (interleukine) ou même l'insuline, tous agents responsables de résistance à l'insuline (figure11) (Capeau *et al.*, 2006).

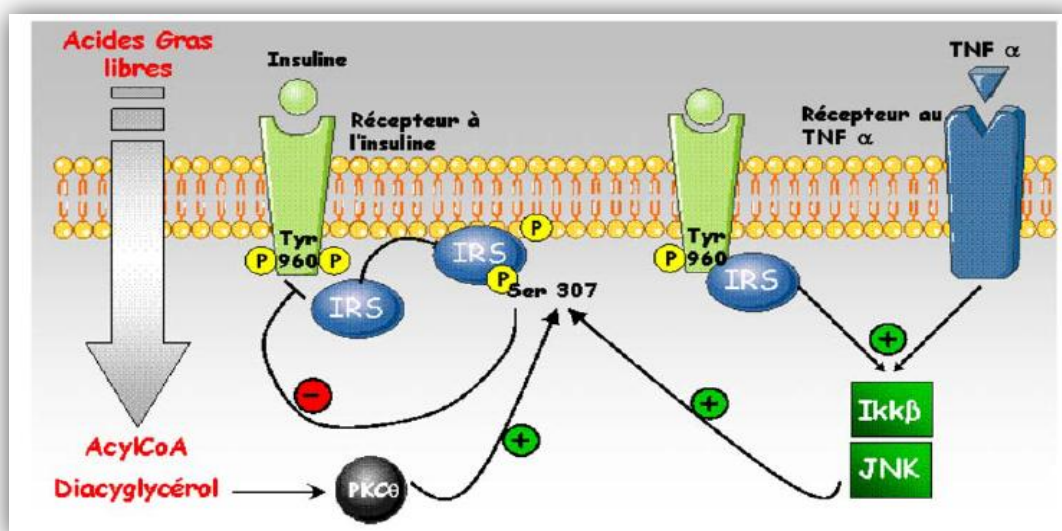


Figure 11 : L'action des acides gras libre, l'insuline et le TNF sur la signalisation de l'insuline (Madani, 2012)

2.2.4.2. L'insulino-résistance, perte d'action de l'insuline sur les tissus cibles

Des altérations dans la voie de signalisation de l'insuline, du récepteur aux effecteurs moléculaires, participent à la perte de sensibilité à cette hormone dans ces organes cibles : le foie, les muscles et le tissu adipeux. Les effets bloqués de l'insuline sur le foie favorisent l'installation d'une hyperglycémie et d'une hyperlipidémie. La délétion du récepteur à l'insuline spécifiquement dans le muscle n'induit pas d'intolérance au glucose de l'organisme bien qu'il soit observé une augmentation de la sécrétion d'insuline et une hyperlipidémie. Le tissu adipeux est le tissu qui permet de stocker l'excès d'énergie par hypertrophie et hyperphagie des adipocytes. Ainsi, il serait un tissu tampon à l'installation de l'insulino-résistance puisque l'excès d'acides gras et de glucose peut y être stocké. Face à cette perte progressive de sensibilité à l'insuline par les tissus cibles, les cellules β du pancréas compenseraient par une hypersécrétion d'insuline via une augmentation du nombre de cellule β par des mécanismes d'origine nerveuses, endocriniennes et métaboliques, ce qui permettrait de maintenir la glycémie à une valeur physiologique (Masseboeuf, 2010).

3. La relation fructose, insulino-résistance et stress oxydant

3.1. Le Fructose et le stress oxydant

Le stress oxydant est communément défini comme un déséquilibre entre les systèmes oxydants qui induites soit par une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou de l'azote (ERA) (figure12), et les capacités anti-oxydantes d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire. Dans l'état normale, Lorsque des ERO commencent à s'accumuler dans la cellule, ils peuvent être neutralisés par des molécules de défense anti-oxydantes présentes dans la cellule comme le glutathion, les vitamines E et C, la bilirubine, l'acide lipoïque, et des enzymes comme la catalase, la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase (Barouki, 2006).

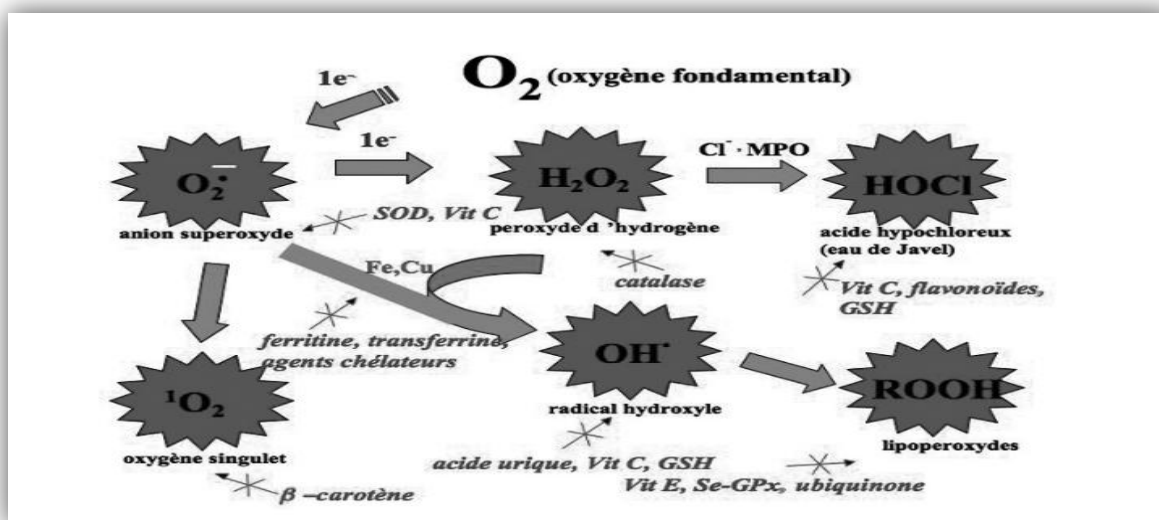


Figure 12 : schéma des différentes formes des ROS (Haleng et al., 2007).

L'administration de sucres simples, comme le fructose, présente un stress oxydatif pour l'organisme, accompagné d'une production importante des radicaux libres indépendamment d'une élévation de la glycémie (Le, 2008). Dès la première semaine d'un régime riche en saccharose ou fructose, différents marqueurs reflètent une aggravation du stress oxydant, et ce à travers une diminution du contenu en glutathion réduit (GSH) et des enzymes antioxydants (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase) (Garait, 2006).

3.2. L'insulino-résistance et le stress oxydant

Une augmentation de la concentration en insuline, en acide gras libre et/ou en glucide augmente la production des espèces réactive de l'oxygène, induit un stress oxydant, ce qui en retour aggrave à la fois l'action et la sécrétion d'insuline, et, de ce fait, accélère l'installation du diabète de type 2. Enfin, l'attaque radicalaire modifie la transcription des transporteurs du glucose, et le taux de GLUT-1 est augmenté alors que le GLUT-4 est réduit (Danti et Bashan, 2005). L'activation de la Protéine Kinase C (PKC) par des ERO pourrait aussi être impliquée dans l'insulino-résistance. L'activation de la PKC entraîne une phosphorylation des résidus sérine/thréonine des IRS, qui conduisent à l'inactivation des récepteurs hormonaux, inhibant ainsi la transmission du signal insulinique et la capture cellulaire du glucose qui en découle (Berti *et al.*, 1994 ; Kahn, 1992 ; Shulman, 2000 ; Yu *et al.*, 2002).

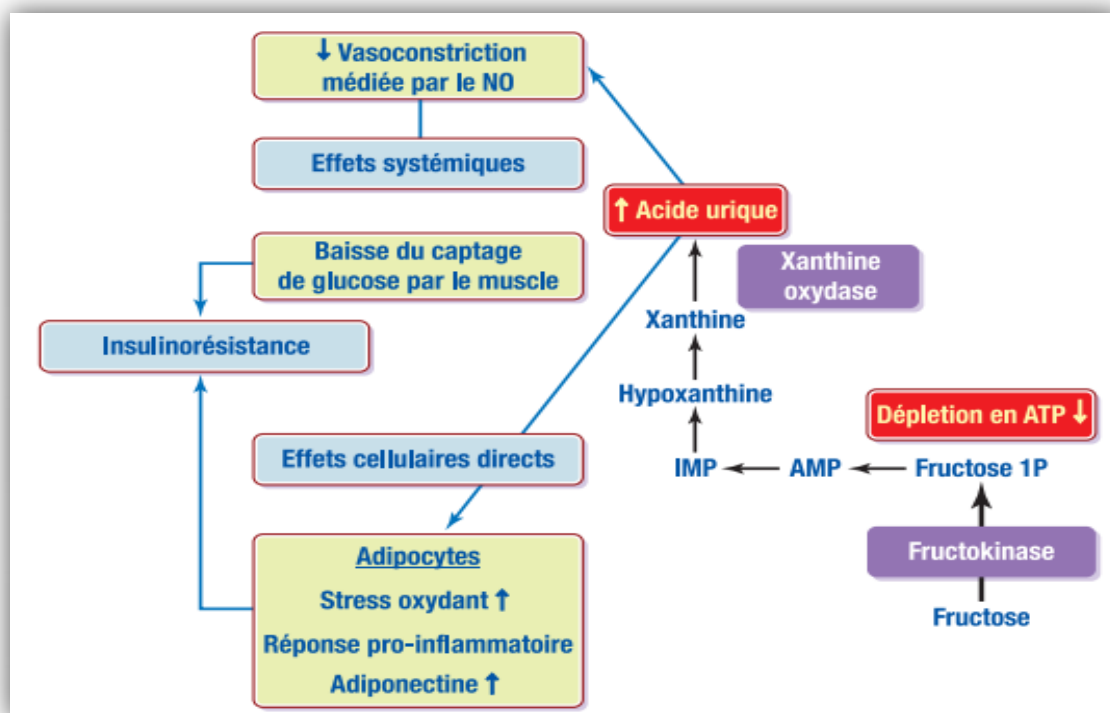


Figure 13 : Les relations entre excès de fructose l'insulino-résistance et le stress oxydant

(Halimi *et al.*, 2012)

Chapitre II : Le Picolinate de chrome et l'insulino-résistance

1/Généralités sur le chrome

Le chrome est le 21^{ème} minéral abondant dans la croûte de la terre (Pechova et Pavlata, 2007). Il est de symbole Cr, de numéro atomique 24 et de masse atomique 52 (Viala, 1998). Le chrome présente de nombreux degrés d'oxydation. Il existe sous forme de nombreuses espèces chimiques dont deux sont majoritaires: le chrome hexavalent VI, toxique mutagène, présent en particulier en milieu industriel, Il est considéré comme la forme la plus toxique du chrome car il pénètre facilement dans les membranes cellulaires et le chrome trivalent III, oligoélément essentiel et nutriment. Le chrome trivalent peut être trouvé dans de nombreux types de nourriture et utilisés comme produits pharmaceutiques et suppléments alimentaires par exemple, le picolinate de chrome, le polynicotinate de chrome, le chlorure de chrome (Anderson, 1998 ; Matey *et al.*, 2000 ; Roussel et Hininger, 2009).

1.1.Les Sources, besoins et apport alimentaire

Les aliments les plus riches en chrome sont la levure de bière, le foie, le jaune d'œufs, les épices, les noix, café, brocoli et les produits à grains entiers. L'absorption du chrome alimentaire est facilitée par certains acides aminés et par l'amidon. En revanche, une consommation importante de sucres à l'index glycémique élevé comme le fructose, ou de fer diminue l'absorption du chrome et facilite leur fuite urinaire (Cefalu *et al.*, 2004 ; Roussel et Hininger, 2009). L'apport alimentaire estimé de chrome pour les adultes est de 50 à 200 µg / jour (Anderson, 1997 ; Siddiqui *et al.*, 2014).

1.2. Le métabolisme du chrome

Le chrome est très peu absorbé dans l'intestin, ce dernier absorbant moins de 2% du chrome ingéré. Dans le sang la protéine transporteur principal pour le chrome est transferrine (Cefalu et Hu, 2004) aussi, L'albumine peut tout fois le transporter lorsque le taux de saturation de la transferrine est élevé. Le chrome tend à se concentrer dans le foie, les tissus mous, la rate et l'os. Le chrome peut être stocké pendant deux semaines dans les muscles et le tissu adipeux, et jusqu'à un an dans le foie et la rate (Roussel *et al.*, 2009). Il est principalement excrété par le rein avec une petite partie passe dans la bile, la sueur, cheveux (Krejpcio, 2001). L'excrétion urinaire peut être amplifiée par l'apport de sucres d'absorption rapide, le stress ou l'exercice (Roussel *et al.*, 2009).

1.3. Le chrome dans les suppléments alimentaires

Le Chrome trivalent est trouvé également dans de nombreux suppléments multivitaminés / minéraux (Cefalu et Hu, 2004) et dans des suppléments spécifiques comme le nicotinate de chrome, levure de haut-chrome et le citrate de chrome, picolinate de chrome (Landman *et al.*, 2014) .

Le picolinate de chrome est un complément nutritionnel qui contient du Chrome trivalent chélaté avec trois molécules d'acide picolinique (figure14), leur formule chimique est $Cr(C_6H_4NO_2)_3$, ce complément a été formulé dans le but d'augmenter l'absorption de Cr trivalent (Mozaffari *et al.*, 2009; Stout *et al.*, 2009). L'effet bénéfique d'apports en picolinate de chrome, permettant de restaurer le statut et d'améliorer la sensibilité à l'insuline, a été rapporté par de nombreuses études (Cefalu *et al.*, 2002 ; Kim *et al.*, 2004 ; Wang *et al.*, 2005 ; Martin *et al.*, 2006 ; Sahin *et al.*, 2007 ; Król et Krejpcio, 2010 ; Alanazi, 2016).

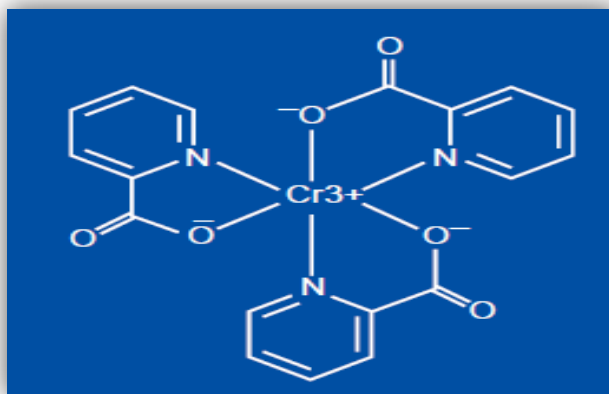


Figure 84:La Structure chimique de picolinate de chrome (Lamson et Plaza, 2002).

2- Le rôle de chrome dans la réduction de l'insulino-résistance

le chrome trivalent est un nutriment essentiel qui joue un rôle important dans le métabolisme du glucose, des protéines et des lipides en potentialisant l'action de l'insuline (Oliveira *et al.*, 2010).

2.1.L' action du chrome sur la signalisation de l'insuline

Le rôle du chrome dans le métabolisme du glucose a été souligné dès 1955 avec l'identification du facteur de tolérance au glucose (glucose tolerance factor: GTF), dont le principal constituant est le Chrome trivalent (Sreekanth *et al.*, 2008). Le GTF est une structure moléculaire complexe qui contient deux molécules d'acide nicotinique par atome de Cr et trois acides aminés : la glycine, la cystéine et l'acide glutamique. Ce facteur joue le rôle de co-hormone de l'insuline et permet un transport vers les récepteurs cellulaires et la fixation de l'insuline sur les membranes par des ponts disulfures (Burdin, 2014).

Le chrome trivalent joue un rôle clé dans l'homéostasie glucidique via un effet potentialisateur de l'insuline car il agit sur les réactions de phosphorylation /déphosphorylation du récepteur de l'insuline. La liaison de l'insuline à la sous-unité alpha du récepteur est induite par une cascade de réactions de phosphorylation dues à la tyrosine kinase qui est activée par le chrome. Le chrome, parallèlement, inhibe la phosphotyrosine phosphatase qui, elle, inactive le récepteur de

l'insuline (Roussel, 2009) afin d'augmenter la sensibilité à l'insuline (figure15) (Cefalu *et al.*, 2004).

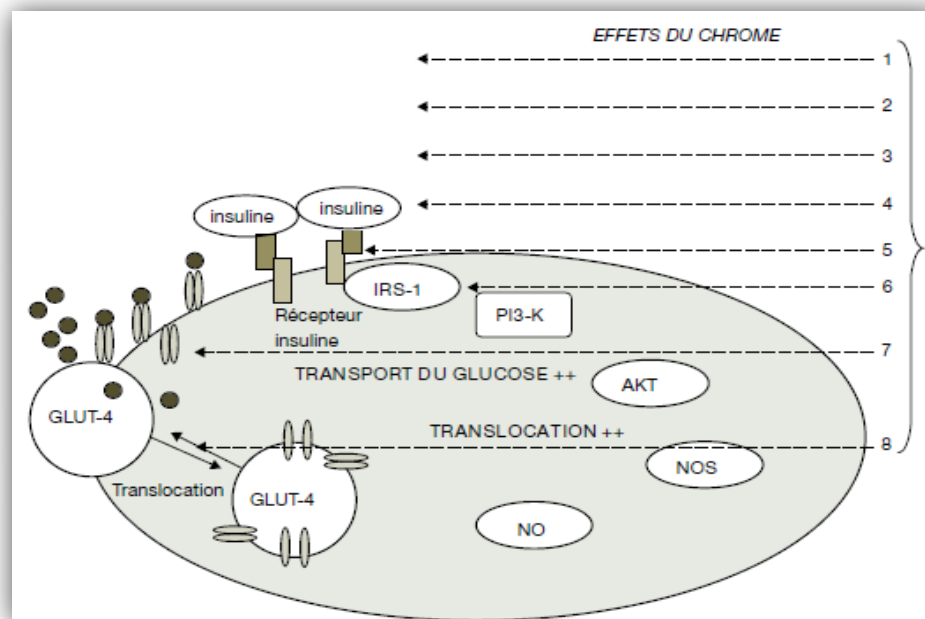


Figure 15: L'action de chrome sur la signalisation insulinaire (Roussel, 2009)

- 1** : L'activation de la tyrosine kinase ; **2** : L'inhibition IR Phosphatase ; **3** : l'augmentation de l'insuline Binding ;
4 : L'augmentation de nombre des récepteurs à l'insuline ; **5** : L'augmentation de la phosphorylation des IR ;
6 : L'augmentation de la phosphorylation IRS-1 ; **7** : l'activation du transport du glucose ;
8 : L'activation de la translocation des GLUT-4.

La régulation de la translocation de GLUT4 par le chrome peut être indépendante des protéines de signalisation insuline telles que l'IR, IRS-1, PI3-kinase, ou Akt (figure16). Au lieu de cela, le chrome augmente la fluidité de la membrane en diminuant le taux de cholestérol membranaire (Hua *et al.*, 2012).

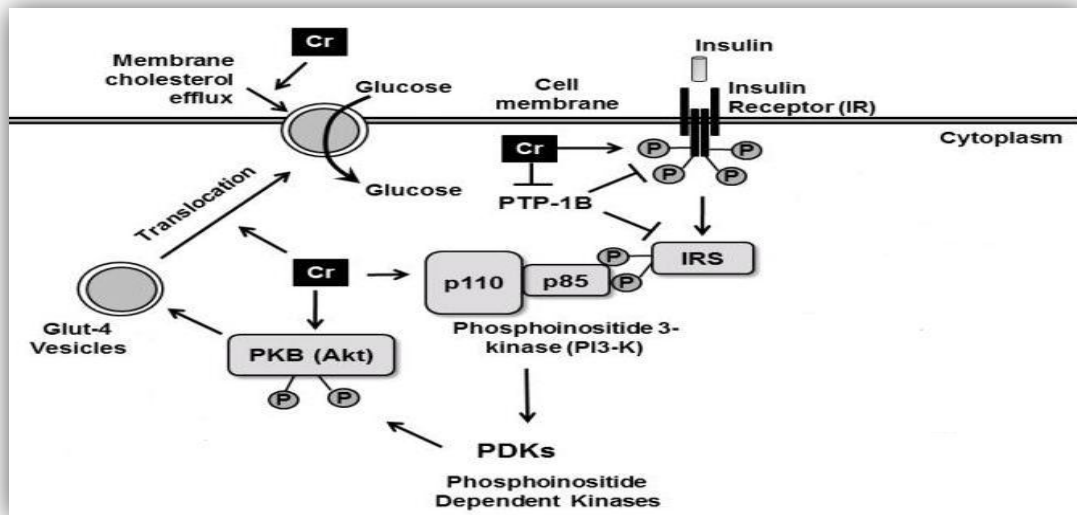


Figure 16 : La régulation de la translocation de GLUT4 par le chrome (Hua *et al.*, 2012)

2.2. L'action du chrome via la chromoduline

Le chrome fait partie d'un Système de glucose / insuline qui maintient le Contrôle de l'homéostasie glycémique dans l'organisme (Lamson et Plaza, 2002). Il peut fonctionner comme une partie de l'oligopeptide à faible poids moléculaire LMWCr (low-molecular-weight-chromium-binding substance ou chromoduline) d'environ 1500 Da qui lie quatre ions de chrome, cette dernière est composée de glycine, cystéine, acide glutamique, et l'acide aspartique (Cefalu *et al.*, 2004 ; Davis et Vincent, 1997).

La chromoduline est stockée dans son apo-forme dans le cytosol et noyau des cellules sensibles à l'insuline. L'activation de récepteurs de l'insuline par la liaison à son hormone déclenche le flux de chrome de puis le sang vers les cellules insulinosensibles (Vincent, 2000). La liaison de l'apo-forme avec le chrome le convertit vers son holo- forme, ou la forme active. Le résultat de ce processus c'est l'activation du l'insuline récepteur kinase et la potentialisation des actions d'insuline (figue17). Fait important, la chromoduline sans chrome ou en présence d'autres ions métalliques est inefficace en activation de récepteur d'insuline (Cefalu *et al.*, 2004).

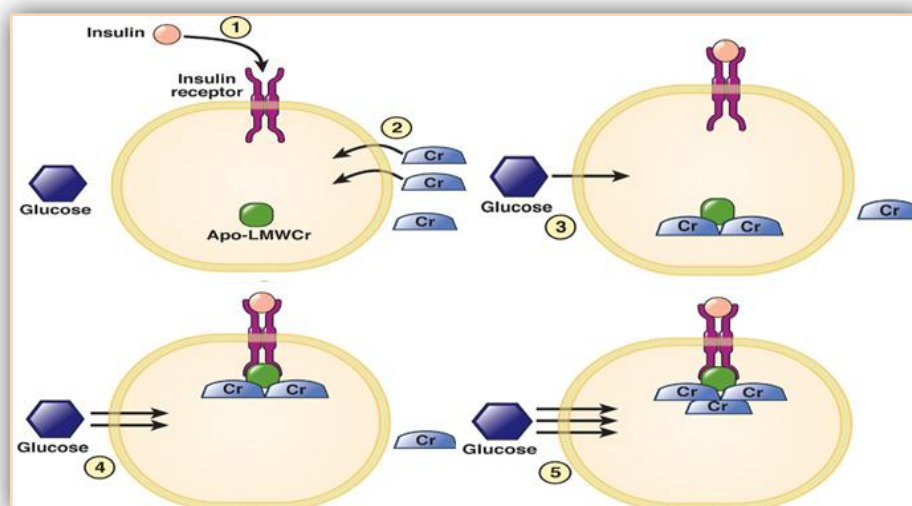


Figure 17: L'action de chrome via la chromoduline (Moukarzel, 2009)

2.2.3 L'action de chrome sur le métabolisme des lipides

Plusieurs études ont démontré que le chrome trivalent abaissant le taux de cholestérol chez les humains et les animaux (Lamson et Plaza, 2002), en augmentant les taux sanguins de cholestérol HDL, et en abaissant ceux de triglycérides (Roussel, 2014) très probablement en inhibant l'enzyme hépatique 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA réductase (HMG CoA réductase) (Paiva *et al.*, 2015). Le chrome diminue aussi l'accumulation de graisses dans les tissus adipeux, foie, la graisse sous-cutanée et la graisse viscérale grâce à une régulation négative du gène codant par l'enzyme l'acétyl CoA carboxylase 1, principale enzyme impliquée dans la biosynthèse des acides gras chez les mammifères. De même, l'expression de certains gènes impliqués dans l'immunité et le métabolisme des acides gras se sont révélés être affectés par chrome (Sadeghi *et al.*, 2012).

3. Le chrome et le stress oxydant

Paradoxalement, bien que la résistance à l'insuline soit une des principales causes de stress oxydant, le lien entre stress oxydant et résistance à l'insuline est peu pris en compte. Le chrome agissant comme potentialisateur de l'insuline et comme antioxydant pourrait être un élément clé de cette relation (Roussel, 2009). Plusieurs études d'intervention ont de plus rapporté un effet antioxydant de la supplémentation en chrome. Ces résultats suggèrent un effet antioxydant indirect qui passerait par la régulation des cytokines pro-inflammatoires et par celle de l'insulinémie, marqueurs biologiques dont l'élévation dans le sang est associée à l'élévation du stress oxydant (Roussel et Hininger, 2009). De plus, il a été trouvé que le chrome inhibe la glycosylation des protéines et la pyroxydation des lipides dans les érythrocytes exposés à des niveaux de glucose (Hua *et al.*, 2012).

Etude expérimentale

- Chapitre III -

Matériels et méthodes

1. Matériel biologique et conditions d'élevage

Les rats utilisés dans cette expérimentation sont des rats femelles adultes de souche *Wistar albinos*, pesant entre 140-193 g, fournis par l'Institut Pasteur (Algérie). Les rats sont maintenus à l'animalerie de l'Université de Jijel dans les conditions standard ; à une température ambiante de 20-25°C et une photopériode de 12h/12h. Avant le début des expérimentations les rats sont nourris *ad libitum* avec un régime standard.

1.1 Produits utilisés

Dans notre travail, nous avons utilisé le **fructose (20%)** sous forme cristallisé dissout dans l'eau potable pour induire une insulino-résistance et le **picolinate de chrome** ; un supplément alimentaire sous forme de comprimé 100 µg/kg à été utilisé comme traitement.

1.2. Traitement des animaux

Les rats ont été répartis en trois groupes :

- ❖ **Groupe 1** : Témoin(T), 6 rats soumis à un régime alimentaire normal.
- ❖ **Groupe 2** : Fructose(Fr), 6 rats soumis à un régime riche en **fructose (20%)** dans l'eau potable pendant 6 semaines (Cancelas *et al.*, 2008).
- ❖ **Groupe 3** : Fructose +chrome (Fr+Cr), 6 rats soumis à un régime riche en **fructose (20%)** dans l'eau potable et supplémentés par une dose de **100 µg/kg/j de picolinate de chrome** par gavage pendant 6 semaines (Sahin *et al.*, 2011).

La prise du poids est notée trois fois par semaine alors que le taux de consommation alimentaire est évalué chaque jour. La glycémie à jeun est mesurée avant le début du traitement et chaque semaine pendant la période d'expérimentation.

2. Prélèvement des échantillons

2.1. Prélèvement sanguin

Le sang est prélevé au niveau de l'œil par ponction dans le sinus retro-orbital sur des rats à jeun (18 heures). Le sang est mis dans des tubes secs, centrifugé à 3000 tours/minute pendant 10 minutes. Le sérum est recueilli dans des tubes Eppendorfs, et conservé à -20°C en vue d'analyse des paramètres biochimiques sériques.

2.2. Prélèvement des organes

Après prélèvement sanguin, le **foie**, le **pancréas**, le **cerveau** et les **muscles** sont soigneusement prélevés, rincés dans l'eau physiologique (0,9%), puis pesés. Les tissus destinés aux dosages des protéines, glycogène, MDA, glutathion réduit et les enzymes anti-oxydantes (la catalase, la superoxydedismutase et la glutathion peroxydase) ont été maintenus immédiatement à -20°C jusqu'à les moments des dosages.

La figure 17 représente les différentes étapes du protocole expérimental suivi.

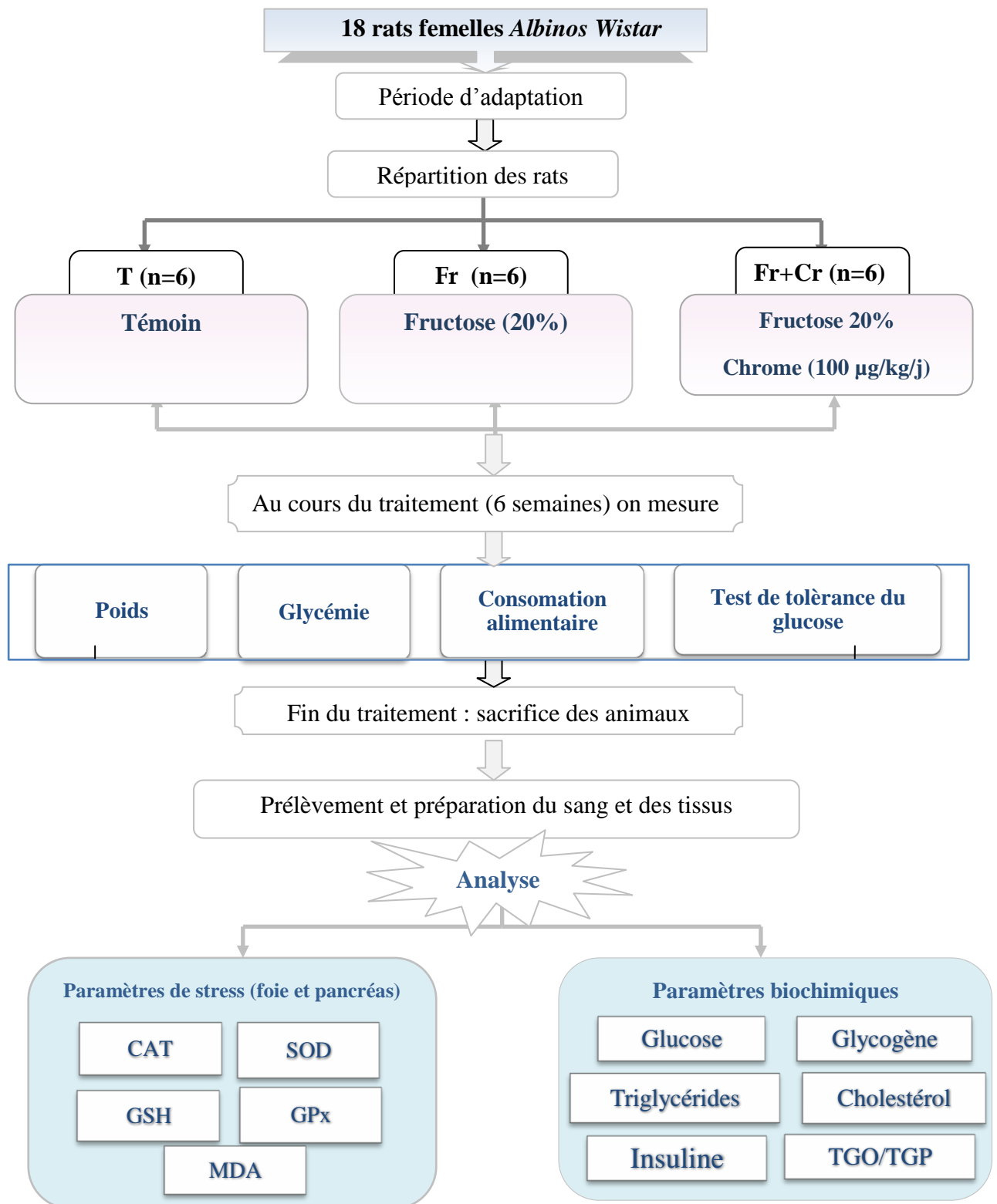


Figure 18 : Schémas représentatif du protocole expérimental

3. Dosage des paramètres biochimiques

3.1. La glycémie

La glycémie est mesurée à l'aide d'un lecteur glucomètre à bandelettes réactives (glucomètre Accu-Chek Go à bandelettes réactives) sur une goutte de sang prélevée à partir de l'extrémité caudale des animaux (sang veineux).

Généralement les glucomètres sont constitués d'une couche absorbante sur laquelle la goutte du sang est déposée, finement poreuse ou recouverte d'une membrane sur sa face interne, elle retient les globules rouges et ne laisse diffuser que le plasma vers les couches inférieures où se trouve le réactif essentiellement la glucose-oxydase (éventuellement l'héxokinase) associée à un chromogène. La coloration obtenue est mesurée par réflectométrie dans le lecteur de glycémie.

3.2. Test de tolérance au glucose

Après 6 semaines, la nourriture et l'eau contenant le fructose sont enlevées et les animaux sont mis à jeûne pendant 18 h. Une solution de glucose de 4 g/kg dans 4 ml de l'eau distillé est gavée à l'aide d'une sonde intra gastrique provoquant ainsi chez les rats une hyperglycémie temporaire.

Les prélèvements sanguins sont effectués au niveau de la veine caudale à des temps réguliers : 0, 30min, 60min, 90 min, 120min et 150 min. La glycémie est mesurée à l'aide d'un lecteur du glucose (glucomètre Accu-Chek Go à bandelettes réactives) (N'doua *et al.*, 2015).

3.3. L'insuline

Le dosage de l'insuline a été réalisé selon la fiche technique (Menarini Diagnostics). Le kit insuline (Zenit) est un dosage immunoenzymatique direct en phase solide pour la détermination quantitative de l'insuline dans le sérum ou le plasma.

Le test Elisa insuline est basé sur la capture simultanée de l'insuline humaine de la part de deux anticorps monoclonaux, un immobilisé dans la microplaque, l'autre conjugué avec la peroxydase. Après une période d'incubation déterminée, la séparation libre-lié s'obtient à travers un simple lavage de la phase solide. L'enzyme présente dans la partie liée catalyse la réaction entre le substrat (H_2O_2) et le substrat TMB, en développant une coloration bleue qui vire au jaune après ajout de la Solution d'arrêt (H_2SO_4). La concentration de l'insuline dans l'échantillon est calculée sur la base d'une série standard. L'intensité de la couleur développée est proportionnelle à la concentration d'insuline présente dans l'échantillon.

➤ **Indice HOMA-IR**

Le HOMA (Homeostasis Model Assessment) est l'index le plus utilisé pour caractériser les anomalies de la sensibilité à l'insuline et de la sécrétion d'insuline. Il est obtenu à l'aide de prélèvements à jeun. Il s'agit d'un modèle mathématique basé sur les réponses quantitatives des principaux organes impliqués dans l'homéostasie du glucose. Cette méthode permet de caractériser, avec deux formules différentes, les anomalies de la sensibilité et de la sécrétion insulinaire à partir des concentrations à jeun de glucose et d'insuline. Elle correspond à la construction par modélisation mathématique d'un abaque montrant la correspondance entre insuline et glycémie de base, pour différents degrés d'insulinorésistance et de déficience des cellules bêta pancréatiques (Terrier et Mottet, 2013). L'index HOMA est donné par la formule suivante :

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insuline à jeun } (\mu\text{IU/ml}) \cdot \text{glycémie à jeun } (\text{mmol/l})] / 22.5 \quad (\text{Ali et al., 2014}).$$

3.4. Le glycogène

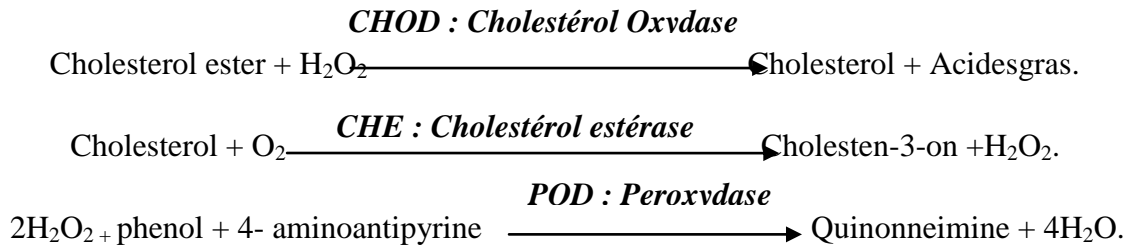
Le dosage du glycogène consiste en premier lieu à extraire le glycogène du foie puis dans un deuxième temps réaliser le dosage de l'échantillon obtenu par rapport à une gamme étalon. Un gramme de foie (1g de muscle ou de cerveau) frais sont coupés en petits morceaux et bouillis ensuite dans 10ml d'eau distillée pendant 2 minutes. Les fragments de foie sont égouttés à l'aide d'une passoire et broyés avec un mortier. 5 ml d'eau distillée sont ajoutés au broyat et la suspension obtenue est bouillie pendant 5 minutes. Le bouillon est centrifugé à 5000 tours/minute pendant 5 minutes puis le filtrat est récupéré avec 3 gouttes d'HCl (pour précipiter les protéines) et est centrifugé à nouveau à 5000 tours/minute pendant 5 minutes. Le filtrat est traité par 4 fois de son volume d'alcool 95% puis centrifugé, le filtrat final est repris avec 2 ml d'eau distillée.

Pour doser le glycogène, 3 ml d'eau distillée et une goutte de l'eau iodée sont ajoutés à 1 ml d'extrait de glycogène obtenu et la densité optique de la coloration brune acajou est lue à 470 nm. La concentration du glycogène est déduite à partir d'une gamme étalon établie avec du glycogène pure comme standard (Annexe 1) (Dedier, 1994).

3.5. Le cholestérol total

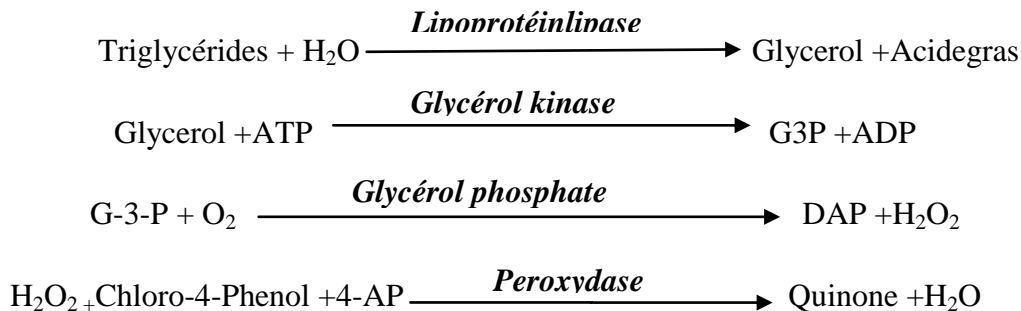
Le dosage du cholestérol a été réalisé par la méthode enzymatique colorimétrique selon la fiche technique (Spinreact).

Le cholestérol présent dans l'échantillon forme un complexe coloré selon la réaction suivante :



3.6. Les triglycérides

Les triglycérides sont enzymatiquement hydrolysés en glycérol et en acides gras libres par la lipoprotéine-lipase (LPL). Le glycérol sous l'effet du glycérol kinase forme le glycérol -3-phosphate (G3P) qui est oxydé en H_2O_2 . Ce dernier forme avec le 4-aminophénozone et le p-chlorophénol en présence de peroxydase un complexe rouge, selon les quatre réactions suivantes:



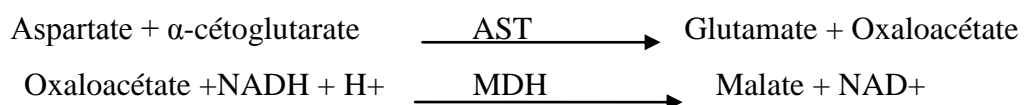
La concentration des triglycérides est calculée par la formule suivante :

$$\text{Triglycérides (mg/dL)} = (\text{A}) \text{ Echantillon} / (\text{A}) \text{ Etalon} \times 200 \quad (\text{Concentration du calibrateur})$$

Facteur de conversion: $\text{mg/dL} \times 0,0113 = \text{mmol/L}$.

3.7.L'aspartate aminotransférase (ASAT)

Le dosage de l'aspartate aminotransférase a été réalisé par la méthode cinétique selon la fiche technique du Kit Spinréact (Espagne). L'aspartate aminotransférase catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au α -cétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le $\text{NADH} + \text{H}^+$ selon les réactions suivantes :



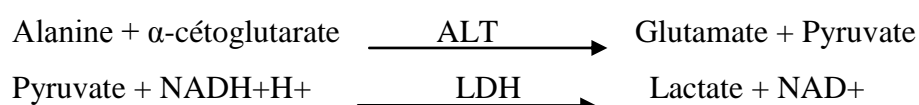
Le taux de la diminution de la concentration en $\text{NADH} + \text{H}^+$, mesuré par photométrie, est proportionnel à l'activité catalytique de l'aspartate aminotransférase (Murray, 1984).

L'activité catalytique de l'ASAT est calculée par la formule suivante :

$$\text{Activité de ASAT (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times 1750$$

3.8.L'alanine aminotransférase (ALAT)

Le dosage de l'alanine aminotransférase a été réalisé par la méthode cinétique selon la fiche technique du Kit Spinréact (Espagne). L'alanine aminotransférase catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au α -cétoglutarate formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate est réduit au lactate par la lactate-déshydrogénase (LDH) et le NADH selon les réactions suivantes :



L'activité catalytique de l'ALAT est calculée par la formule suivante :

$$\text{Activité de ALAT (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times 1750.$$

4. Dosage des paramètres du stress oxydatif

4.1.Dosage de malondialdéhyde (MDA)

Le MDA (Malonyldi aldéhyde) est un produit de l'oxydation des lipides membranaire par les ERO, Dans notre étude, la quantité du MDA hépatique et pancréatique sont évalués selon la méthode de Sastre *et al.* (2000). Le dosage repose sur la formation en milieu acide et chaud (100 °C) d'un pigment coloré en rose entre le MDA et l'acide thiobarbiturique (TBA), absorbant à 532 nm et extractible par les solvants organiques comme le butanol.

Pour réaliser ce dosage, 1g de foie (0,5 g pancréas) est broyé avec 3ml de la solution KCl (1,15 %) à l'aide d'un broyeur électrique. 250 μ l de TCA (20%) et 500 μ l de TBA (0.67 %) sont ajoutés à 250 μ l de l'homogénat. Ensuite, le mélange est chauffé à 100°C pendant 15 min, refroidis puis additionné 4 ml de n-butanol. Après centrifugation de 15 minutes à 3000 rpm, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 532 nm. Le MDA est exprimé en nmol de MDA libéré par de tissu de l'organe étudié. La concentration de MDA est calculée selon la loi de Beer Lambert en utilisant le coefficient d'extinction molaire, du complexe MDA-TBA.

La concentration du malondialdéhyde (MDA) est calculée par la formule suivante :

$$[\text{MDA}] \text{ (mmol/g tissu)} = \text{DO échantillon} / l \times \epsilon$$

$L=1 \text{ cm}$; ϵ = Coefficient d'extinction (MDA-TBA), $\epsilon= 155 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (Buege et Aust, 1978).

4.2 .Dosage du glutathion réduit (GSH)

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est réalisé selon la méthode d'Ellman (1959). Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance à 412 de l'acide 2-nitro-5-mercapturique qui résulte de la réduction de l'acide 5,5 dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion.

Un gramme de foie (0,4g de pancréas) est découpé, homogénéisé avec trois volumes de l'acide trichloracétique (TCA) (5 %) à l'aide d'un broyeur de DOUNCE, puis centrifugé à 2 000 rpm. Une aliquote de 50 μl du surnageant est ensuite diluée dans 10 ml de tampon phosphate (0,1 M, pH = 8). À 3 ml du mélange de dilution, nous avons additionné 20 μl DTNB (acide 5, 5'-dithiobis- 2-nitrobenzoic) (0,1 M). Après 15 minutes d'incubation, la lecture de la densité optique est effectuée à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA (5 %).

Les concentrations ont été exprimées en millimoles de glutathion par gramme de foie. Elles sont déduites à partir d'une gamme étalon de glutathion préparée dans les mêmes conditions que le dosage (Annexe 1).

4.3. Dosage de l'activité des enzymes antioxydants

4.3.1. Préparation de la fraction cytosolique hépatique et pancréatique

Un gramme de foie (0,5g de pancréas) a été prélevé et directement plongé dans trois volumes de tampon phosphate (0,1 M à pH 7,4) contenant du KCl 1,17 %. Après avoir découpé en morceaux fins et homogénéisation à l'aide du broyeur de DOUNCE, l'homogénat est centrifugé à 800 rpm pendant 15 minutes à 4 °C pour éliminer les débris nucléaires; le surnageant est ensuite centrifugé à 9 600 tour/min pendant 45 minutes à 4 °C. Le surnageant final est utilisé comme source d'enzymes cytosoliques (Iqbal et al., 2003).

4.3.2. Dosage de l'activité de la catalase cytosolique

L'activité de la catalase cytosolique est déterminée selon la méthode de Clairborne (1985).Le principe repose sur la disparition de l' H_2O_2 à 25°C par la présence de la source enzymatique dans la fraction cytosolique.

Dans une cuve de mesure en quartz nous allons préparer une solution substrat composée de 1 ml de tampon phosphate (KH_2PO_4 0.1M, pH : 7.4), 0,950 ml de H_2O_2 (0,019 M), 0,025 ml de la

source enzymatique (fraction cytosolique). La réaction est suivie par l'enregistrement de l'absorbance à 560 nm chaque minute pendant deux minutes. L'activité enzymatique est exprimée en UI .mg⁻¹ de protéine.

L'activité de l'enzyme est exprimée en Unité/mg de protéine tissulaire.

$$K = 2.3033 / T \times \text{Log } A1/A2$$

K : Constant de vitesse de la réaction

T : Intervalle de temps

A1 : Absorbance dans le temps zéro

A2 : Absorbance après une minute L'activité de l'enzyme est calculée selon l'équation suivante :

$$U/g = \kappa / n$$

- n: mg de protéines en g présentent dans le volume de l'échantillon utilisé.
- UI/mg de Pro : µmole d'H₂O₂ consommé/min/mg de protéines.

4.3. 3. Dosage de l'activité de la glutathion peroxydase

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GSH-Px) a été mesurée par la méthode de Floheand Gunzler (1984). Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en présence du glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de GSH-Px. 0.4 ml de GSH (0.1 mM) est ajouté à 0.2 ml de l'homogénat, puis nous avons additionné 0.2 ml de solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4), après 5min d'incubation 0.2 ml de H₂O₂ (1.3 mM) sont ajouté pour initier la réaction, après 120 min, 1 ml de TCA (1%) est additionné pour l'arrêter. Le mélange est mis dans un bain de glace pendant 30 minutes, puis centrifuger durant 10 minutes à 3000rpm. 2.2 ml de solution tampon TBS sont additionné à 0.48 ml de surnageant et 0.32 ml de DTNB (1.0 mM), après avoir mélangé 5 min la lecture de la densité optique est effectuée à 412 nm.

La détermination de l'activité enzymatique de la GSH-Px se fait à l'aide de la formule suivante :

$$\text{GSH-Px } (\mu\text{mol GSH/ mg protéine}) = [(\text{DO échantillon} \times \text{DO blanc})/0.04] / \text{DO blanc}$$

4.3.4. Dosage de Superoxyde dismutase (SOD)

La mesure de l'activité de Superoxyde dismutase SOD est basée sur la capacité de l'enzyme d'inhiber l'auto-oxydation de pyrogallol. Cette mesure est basée sur la méthode (Marklund et Marklund, 1974). Dans une cuve de mesure en quartz nous allons préparer une solution substrat

composée de 850µL de tampon tris Hcl (50mM, Ph=8,2) ,10 à 20µl d'échantillon, 100µl EDTA (10mM) et 50µl pyrogallol (2,5Mm dans Hcl 10mM). La réaction est suivie par l'enregistrement de l'absorbance à 420 nm chaque minute pendant 5 minutes.

La détermination de l'activité enzymatique de la SOD se fait à l'aide de la formule suivante :

$$\text{UI de SOD / mg proteïne} = \text{inhibition totale} / n \times 50$$

Inhibition totale = DO blan-DO echantillon / DO blan x 100

n: mg de proteïne présenté dans le volume d'echantillon utilisé

5. Dosage des protéines tissulaires

La concentration des protéines est déterminée selon la méthode de Bradford (1976) qui utilise le bleu de Coomassie comme réactif. Ce dernier réagit avec les groupements amines (-NH₂) des protéines pour former un complexe de couleur bleu. (L'apparition de la couleur bleue reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines). 4 ml du bleu de Coomassie est ajouté à 0.1 ml de l'homogénat, puis nous avons fait une agitation. Après 5 min de repos, la lecture de la densité optique est effectuée à 595 nm contre le blanc. Les résultats sont exprimés en équivalent-albumine [Sérum Albumine Bovine SAB (1mg/ml)].

La réalisation de ce dosage nécessite l'élaboration d'une gamme étalon de protéine standard la SAB (Annexe1).

6. Analyses statistiques

Les données ont été exprimées en moyenne ± écart-type (SD). La signification statistique des données a été évaluée par le test de Student. Une valeur de $P < 0,05$ a été considérée comme indiquant une différence significative entre les groupes.

Etude expérimentale

-Chapitre IV-

Résultats et interprétations

1. Influence du traitement sur l'évolution pondérale des animaux

La figure 19 représente l'évolution de la masse corporelle des rats durant 6 semaines du traitement.

Au début de l'expérimentation, les animaux pèsent en moyenne ($180 \pm 3,82$ g). Les résultats obtenus dans notre étude ont montré une augmentation significative ($p < 0,05$) du poids corporel chez les rats de groupe (T) ($181,5 \pm 9,6$ à $201,1 \pm 8,03$ g) et de groupe (Fr) ($182,8 \pm 4,5$ à $195,5 \pm 3,8$ g). Par ailleurs, les rats traités par le picolinate de chrome présentent une augmentation significative ($p < 0,05$) du poids dans les premières semaines de l'expérimentation ($175,7 \pm 5,17$ à $188,9 \pm 4,8$ g) à partir de la cinquième semaine une diminution du gain du poids corporel a été constaté ($188,9 \pm 5,02$ à $186,6 \pm 4,9$ g).

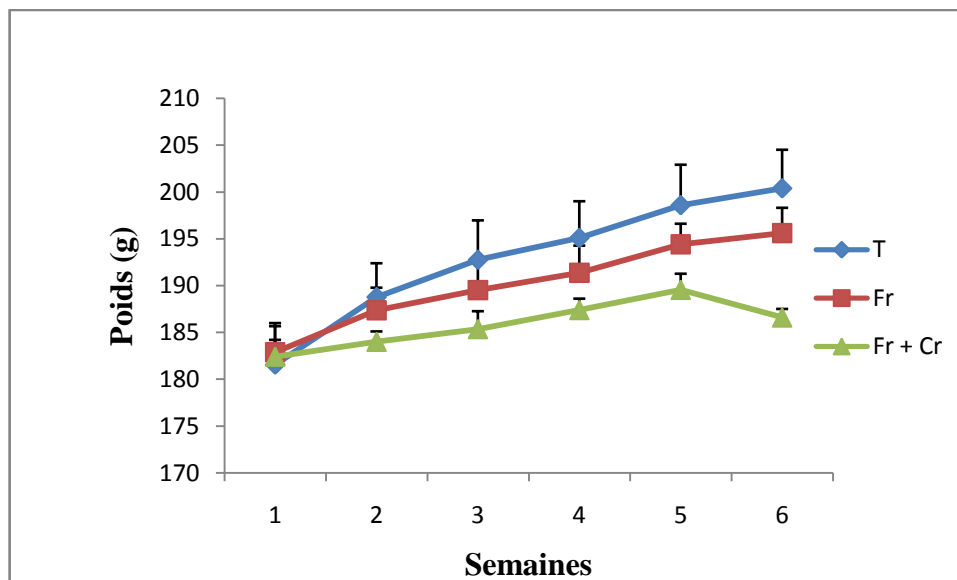


Figure 19 : Variation du poids corporel chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr) pendant 6 semaines du traitement.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type.

2. Evaluation de la consommation alimentaire

La figure 20 montre la variation de la consommation journalière de la nourriture chez les rats témoins, insuluno-résistants, insuluno-résistants traités par le picolinate de chrome.

Les résultats obtenus ont montré une diminution hautement significative ($p < 0.01$) de la consommation d'aliment chez le groupe (Fr) par rapport au groupe (T) (43.3 ± 2.4 vs 77.7 ± 4.1 g) a été enregistrée. Chez les rats traités par le picolinate de chrome, une diminution significative ($p < 0,05$) du taux de consommation d'aliment a été constatée en comparaison avec le groupe témoins ($42,06 \pm 3,73$ vs 43.3 ± 1.8 g).

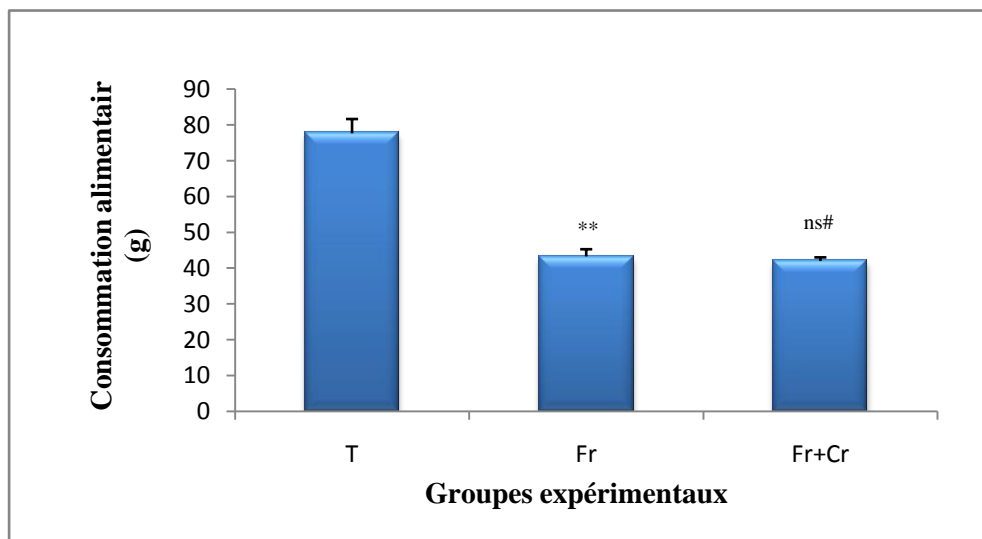


Figure 20 : Variation de la consommation journalière de la nourriture chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr)

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type. Test de Student : comparaison entre groupes (T) et (Fr): $**p < 0.01$; comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (Fr) : $nsp > 0,05$; comparaison entre groupes (T) et (Fr+ Cr) : $\#p < 0.01$.

3. Influence du traitement sur le métabolisme glucidique

3.1. La glycémie à jeun

La figure 21 présente les moyennes de la glycémie à jeun (g/l) chez les trois groupes expérimentaux.

Dans la première semaine nous avons remarqué une augmentation significative ($p < 0.05$) de la glycémie chez le groupe Fr ($0,97 \pm 0,08\text{g/l}$) par rapport au groupe Fr+Cr ($0,95 \pm 0,06\text{g/l}$) et le groupe T ($0,91 \pm 0,05\text{g/l}$), après cette semaine une diminution a été observé chez les trois groupes jusqu'à la sixième semaine ($0,82 \pm 0,07\text{g/l}$; $0,83 \pm 0,09\text{g/l}$; $0,83 \pm 0,08\text{g/l}$) mais les valeurs restent dans les normes.

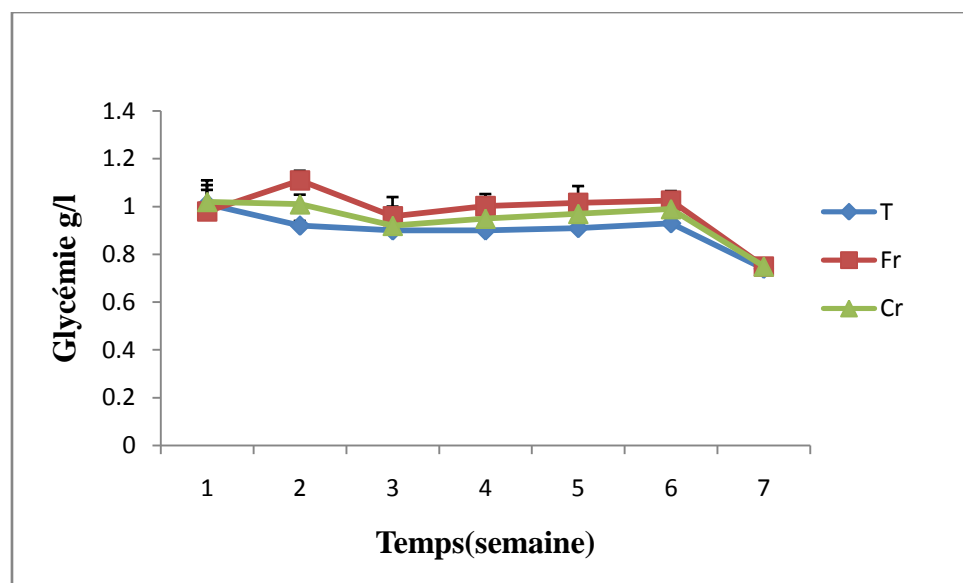


Figure 21 : Variation de la glycémie à jeun (g/l) chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type.

3.2. Test de tolérance au glucose (HGPO)

Les résultats de la régulation glucidique en situation dynamique (test de tolérance au glucose) chez les animaux sont illustrés dans la figure 22

Chez les trois lots, l'administration de glucose entraîne une hyperglycémie temporaire avec un pic qui apparaît au bout de 30 min.

Chez le groupe témoin, le glucose administré entraîne une augmentation non significative de la glycémie ($p > 0.05$), avec un pic d'hyperglycémie qui est de l'ordre de 1,34 g/l. Deux heures et 30 minutes après le gavage, nous avons constaté une correction de l'hyperglycémie par rapport à la glycémie basale.

Par ailleurs le groupe insulino-resistant enregistre une hyperglycémie non significative ($p > 0.05$), en outre un plateau a été constaté dans l'intervalle de 90 et 120 min dans lequel la glycémie était d'environ $1,22 \pm 0,19$ g/l, puis diminuera progressivement à un rythme beaucoup plus lent que le groupe T (90 min contre 120 min respectivement) et le retour à la glycémie initiale apparaît après 2 heures 30 min du gavage.

En outre chez les rats traités par le picolinate de chrome, une augmentation non significative ($p > 0.05$) de la glycémie a été observée, en effet l'hyperglycémie qui apparaît 30 minutes après l'administration du glucose est $1,34$ g/l. Par la suite, l'hyperglycémie est progressivement réduite et la glycémie basale est retrouvée.

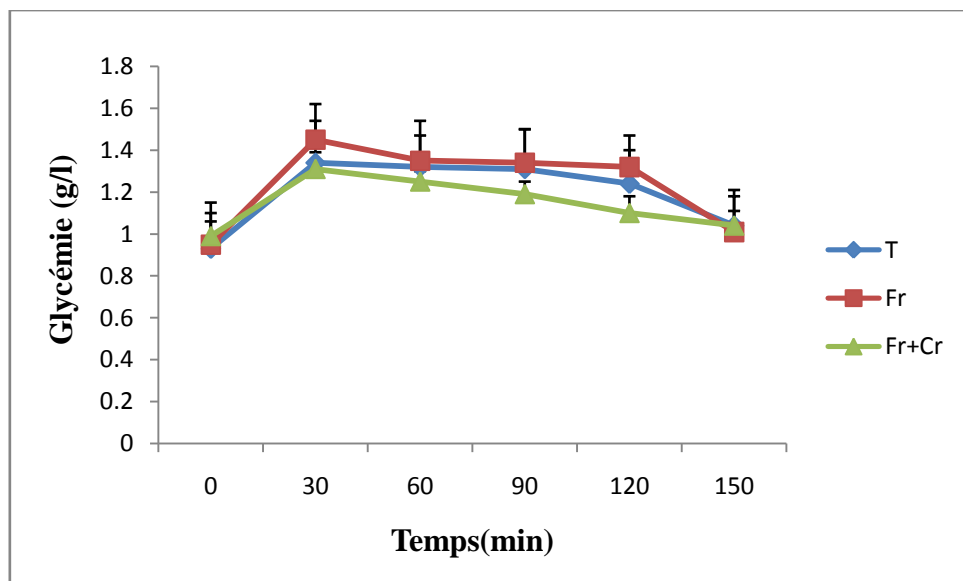


Figure 22 : Evolution de la tolérance au glucose chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type.

3.3. L'Insulinémie

La figure 23 montre l'évaluation de l'insulinémie à jeun après six semaines du traitement.

La concentration sérique de l'insuline a été augmentée de façon hautement significative ($p < 0.01$) chez les rats du groupe (Fr) par rapport au groupe (T) ($6,29 \pm 0,57$ vs $4,71 \pm 0,44$ $\mu\text{UI/ml}$). Par ailleurs, l'insulinémie a été réduite de manière hautement significative ($p < 0.01$) chez les rats de groupe (Fr+Cr) par rapport au groupe (Fr) ($4,32 \pm 0,24$ vs $6,29 \pm 0,57$ $\mu\text{UI/ml}$).

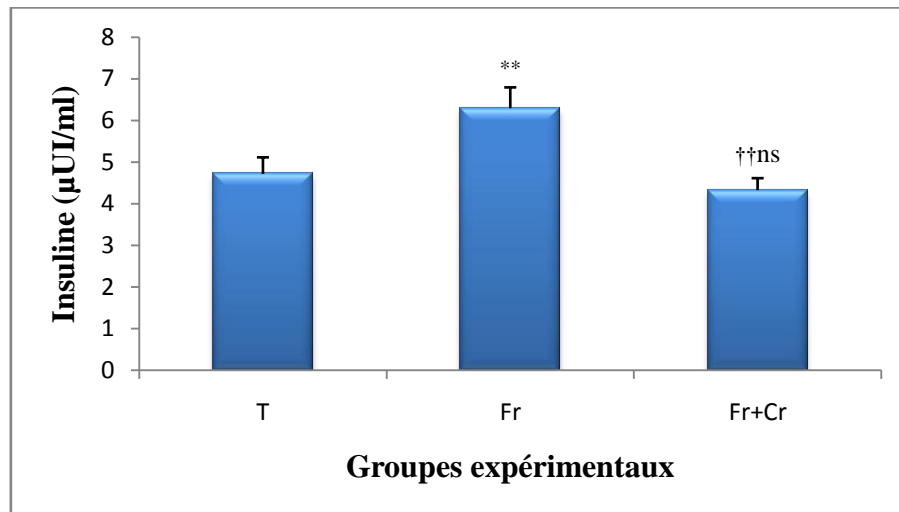


Figure 23: Variation des concentrations plasmatiques en insuline chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type. Test de Student: comparaison entre groupes (T) et (Fr) : ** $p < 0.01$; comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (Fr) : †† $p < 0.01$; comparaison entre groupes (T) et (Fr+ Cr): nsp > 0.05 .

3.4. L'Indice HOMA

La figure 24 présente les résultats de l'indice d'insulino-résistance HOMA.

Une augmentation hautement significative ($p < 0.01$) de l'indice HOMA a été remarquée chez le groupe (Fr) ($1,85 \pm 0,21$) et (Fr+Cr) ($1,75 \pm 0,02$) par rapport au groupe (T) ($1,08 \pm 0,06$).

L'administration du picolinate de chrome (Fr+Cr) diminue l'indice HOMA de manière significative ($p < 0.05$) par rapport au groupe (Fr) ($1,75 \pm 0,02$ vs $1,85 \pm 0,21$).

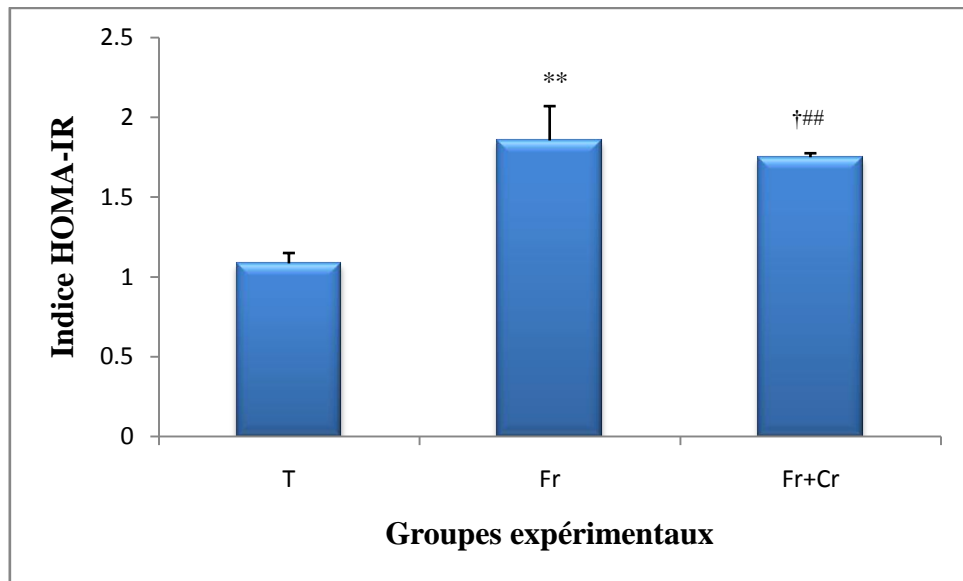


Figure 24: Indice de résistance à l'insuline (HOMA) des groupes expérimentaux.

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type. Test de Student: comparaison entre groupes (T) et (Fr): ** $p > 0.001$; comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (Fr) : ††† $p > 0.001$; comparaison entre groupes (T) et (Fr+ Cr): ns $p > 0.05$.

3.5. Le taux de glycogène hépatique, musculaire et cérébral

La figure 25 montre l'effet du picolinate de chrome sur le taux de glycogène dans le foie, les muscles et le cerveau.

Nous avons constaté une diminution significative ($p < 0.05$) du taux du glycogène hépatique, musculaire et cérébral chez le groupe (Fr) (le foie : $1,62 \pm 0,95$ g/ml ; les muscles: $1,37 \pm 0,88$ g/ml et le cerveau: $1,23 \pm 0,31$ g/ml) par rapport au groupe (T) (foie : $4,24 \pm 0,95$ g/ml ; muscles : $3,22 \pm 0,36$ g/ml et le cerveau : $1,99 \pm 0,53$ g/ml), par contre, la supplémentation du chrome augmente le réserve en glycogène de manière significative ($p < 0,05$) dans le foie et les muscles (foie : $4,60 \pm 0,33$ g/ml ; muscle : $3,13 \pm 0,21$ g/ml) et de façon hautement significative ($p < 0,01$) dans le cerveau ($2,27 \pm 0,23$ g/ml) par rapport au groupe (Fr).

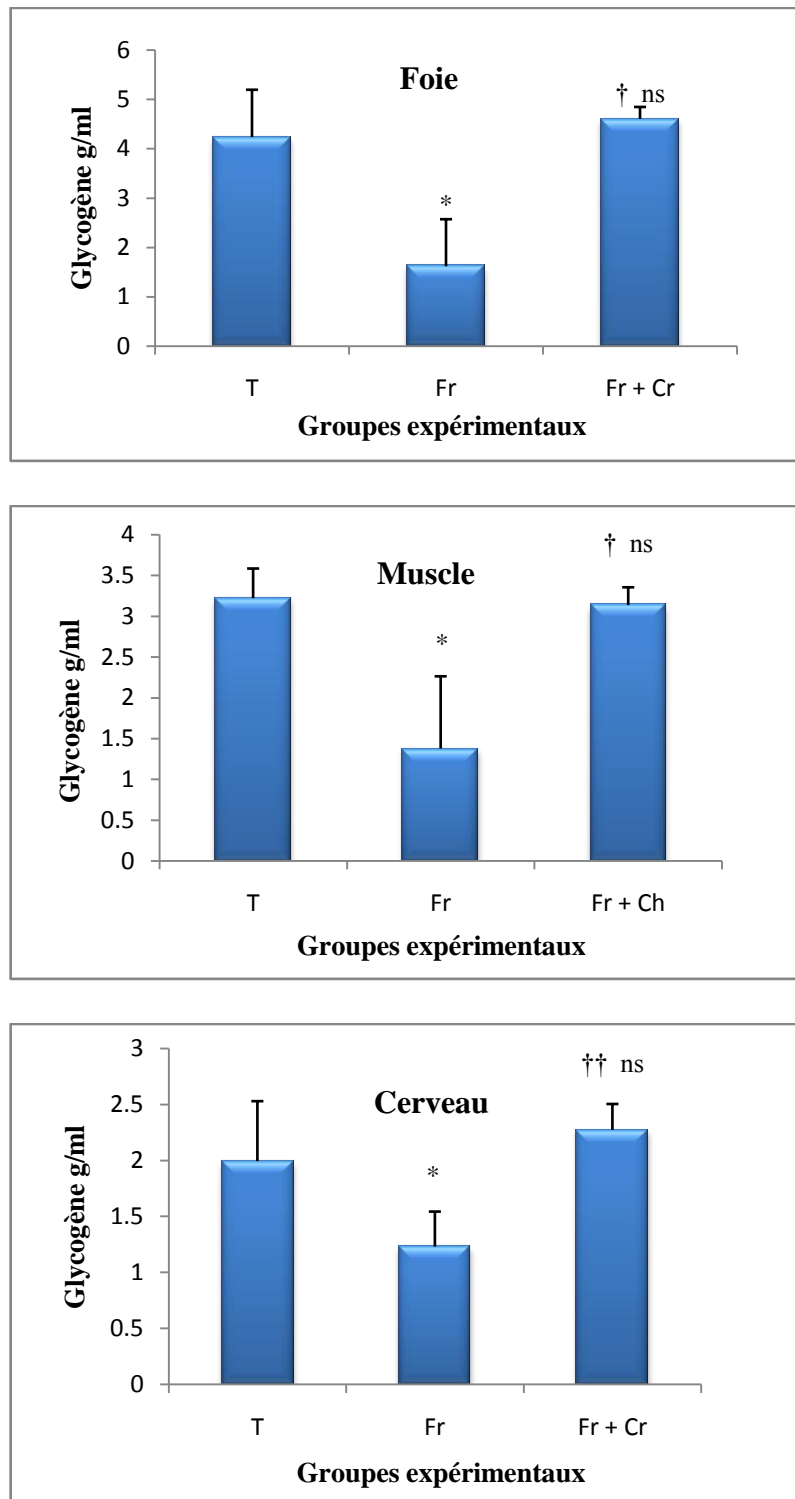


Figure 25 : Variation de la concentration du glycogène dans le foie, les muscles et le cerveau chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type. Test de Student : comparaison entre groupes (T) et (Fr):

* $p < 0.05$; comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (Fr) : † $p < 0,05$, †† $p < 0,01$; Comparaison entre groupes (T) et (Fr + Cr) : nsp >0.05 .

4. Influence du traitement sur le profil lipidique

Les résultats de la variation des concentrations sériques des paramètres lipidiques sont rassemblés dans la figure 26.

Nous avons remarqués une augmentation très hautement significative ($p < 0.001$) du taux des triglycérides et du cholestérol chez le groupe Fr par rapport au groupe témoin (triglycérides : 271 ± 3.16 mg/dl vs 98.02 ± 7.9 mg/dl ; cholestérol : 66.7 ± 10.5 mg/dl vs 38.9 ± 6.7 mg/dl). Cette augmentation est significative chez les rats du groupe (Fr+Cr) (triglycérides : 114.3 ± 10.4 mg/dl ; cholestérol : 49.7 ± 4.5 mg/dl) en comparaison avec le groupe (T)

L'administration journalière de picolinate de chrome à une dose de $100 \mu\text{g/kg}$ diminue la concentration sérique des triglycérides de manière hautement significative et du cholestérol de manière significative ($p < 0.01$) par rapport au groupe Fr (triglycérides : 114.3 ± 10.4 mg/dl vs 271 ± 3.16 mg/dl ; cholestérol : 49.7 ± 4.5 mg/dl vs 66.7 ± 10.5 mg/dl).

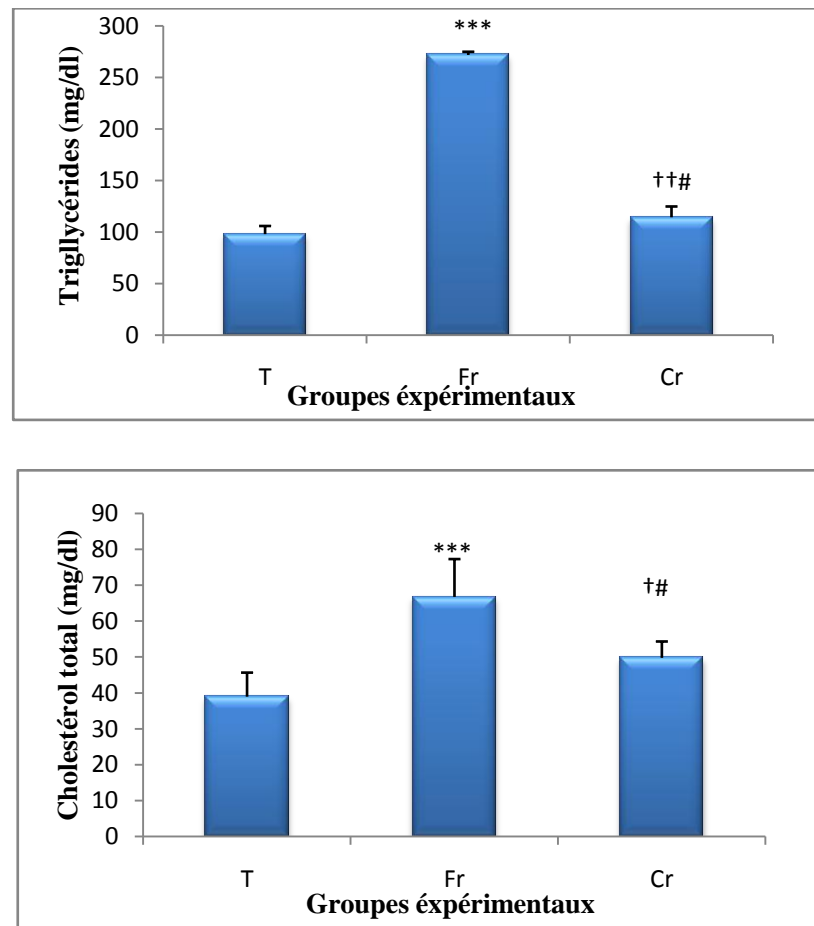


Figure 26 : Variation de la concentration des triglycérides et du cholestérol total des groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type. Test de Student : comparaison entre groupes T et Fr: ** $p < 0.001$, comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (Fr) : † $p < 0,05$. Comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (T) : †† $p > 0.05$.

5. Influence du traitement sur l'activité du bilane hépatique

Les résultats de la variation de l'activité enzymatique des transaminases (ASAT et ALAT) sont rassemblés dans la figure 27.

Nous avons remarqué une augmentation significative ($p < 0.05$) de l'activité des transaminases (ASAT et ALAT) chez les rats de groupe Fr par rapport au groupe T (ASAT : 60.8 ± 3.03 U/l vs 45.5 ± 2.6 U/l, ALAT : 36.4 ± 4.03 U/l vs 28.5 ± 2.6 U/l).

La supplémentation de picolinate de chrome diminue l'activité enzymatique des transaminases (ASAT et ALAT) de manière significative ($p < 0.05$) par rapport au groupe Fr (ASAT : 48.1 ± 5.1 U/l vs 60.8 ± 3.03 U/l, ALAT : 34.4 ± 2.6 U/l vs 36.4 ± 4.03 U/l).

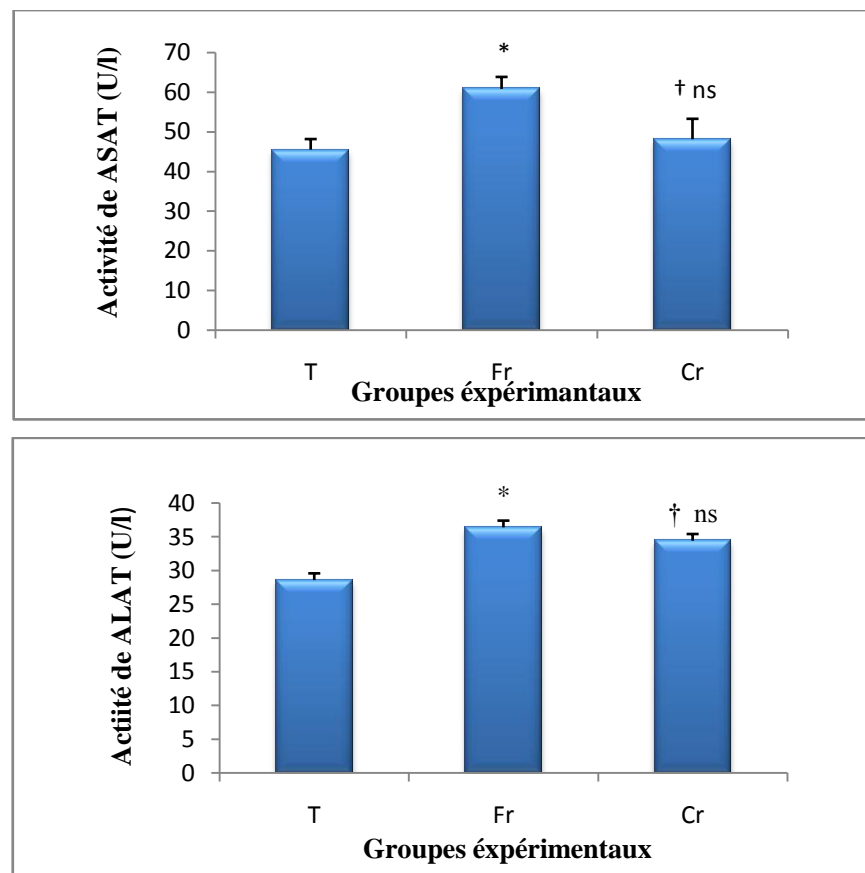


Figure 27 : Variation de l'activité enzymatique de ASAT et ALAT des groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type. Test de Student : comparaison entre groupes T et Fr : ** $p < 0.001$; comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (Fr) : † $p < 0,05$; Comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (T) : ^{ns} $p > 0.05$.

6. Effet de traitement sur les paramètres du stress oxydatif

6.1. Sur le taux de malendialdéhyde (MDA)

La Figure 28 représente l'effet de picolinate de chrome sur le taux de malondialdéhyde (MDA) au niveau du foie et pancréas.

Après six semaines d'expérimentation, une augmentation hautement significative ($p < 0.01$) de MDA hépatique et pancréatique a été marquée chez le groupe (Fr) (foie : 13.3 ± 0.97 nmol/g ; pancréas : $8,88 \pm 0.66$ nmol/g) par rapport aux groupes (T) (foie : 8.94 ± 0.61 nmol/g ; pancréas : $4,73 \pm 0.59$ nmol/g).

L'administration journalière du picolinate de chrome diminue le taux de MDA hépatique et pancréatique (foie : $9,28 \pm 1,34$ nmol/g ; pancréas : $4,87 \pm 0.20$ nmol/g) de manière hautement significative ($p < 0.01$) par rapport au groupe (Fr).

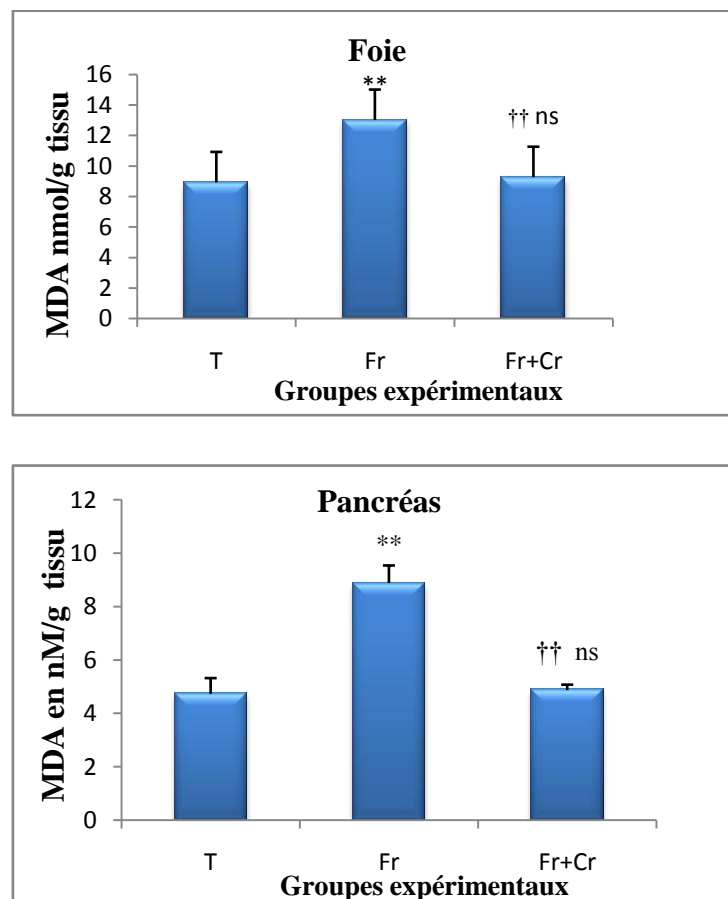


Figure 28: Effet de picolinate de chrome sur le taux de MDA hépatique et pancréatique chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type. Comparaison entre le groupe (T) et (Fr) $**p < 0.01$, comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (Fr) : $††p < 0.01$, comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (T) : $nsp > 0.05$.

6.2. Sur le niveau du GSH réduit

La Figure 29 représente l'effet du picolinate de chrome sur le taux de GSH au niveau du foie et pancréas.

Nous avons remarqué une diminution significative ($p < 0.05$) du taux de GSH hépatique chez le groupe (Fr) (3.6 ± 0.1 mM /g tissu) par rapport au témoin ($3,8 \pm 0.09$ mM /g tissu). Cette diminution est hautement significative ($p < 0.01$) au niveau du pancréas des rats insulino-résistants (0.035 ± 0.001 mM/g tissu vs $0,058 \pm 0.001$ mM/g tissu). La supplémentation du chrome augmente le taux de GSH pancréatique de manière hautement significative ($p < 0.001$) (0.046 ± 0.001 mM /g tissu) mais n'a aucun effet sur la teneur en GSH hépatique ($p > 0.05$) (3.7 ± 0.1 mM /g tissu) par rapport au groupe (Fr).

En comparaison avec le groupe témoin, le chrome augmente significativement ($p < 0.05$) le taux de GSH pancréatique mais aucune variation significative n'a été enregistrée au niveau du foie.

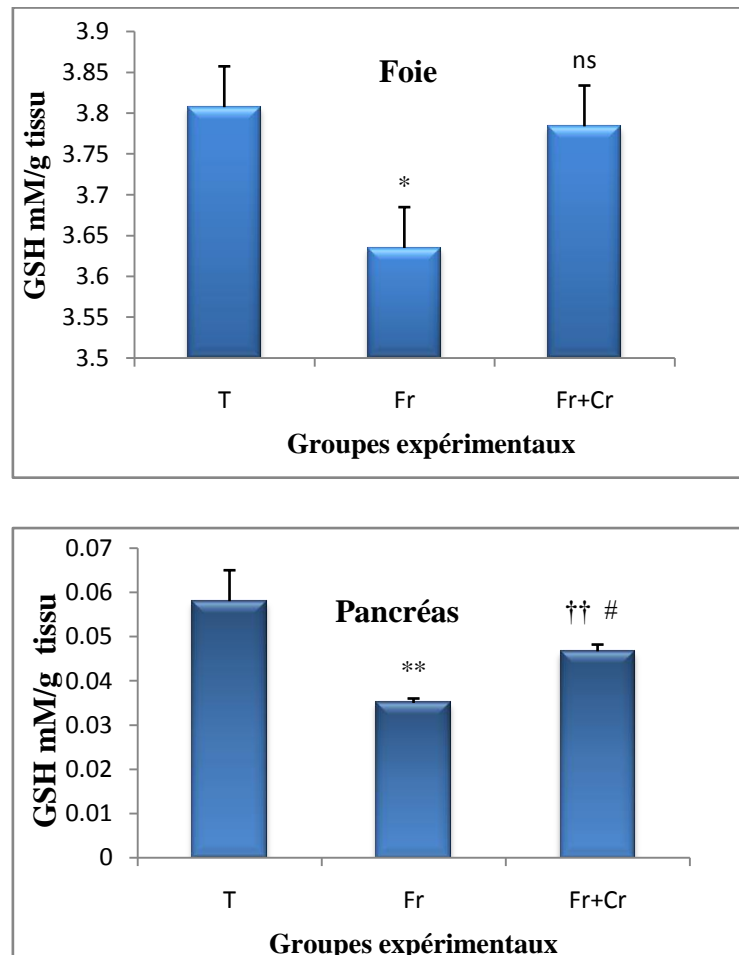


Figure 29 : Effet de picolinate de chrome sur le taux de GSH chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type. Comparaison entre le groupe (T) et (Fr) * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (Fr)^{ns} $p > 0.05$, ** $p < 0.01$; (Fr+ Cr) et (T) : ^{ns} $p > 0.05$, * $p < 0.05$.

6.3. Sur l'activité des enzymes antioxydants

6.3.1. Sur l'activité de la glutathion peroxydase (GPx)

La Figure 30 présente l'effet de picolinate de chrome sur l'activité enzymatique de GPx. Nos résultats montrent une diminution significative ($p < 0.05$) de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase hépatique et pancréatique chez le groupe (Fr) (foie : $0.25 \pm 0.19 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protéine ; pancréas : $0.98 \pm 0.38 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protéine) par rapport au groupe (T) (foie : $1.255 \pm 0.51 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protéine ; pancréas : $1.89 \pm 0.24 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protéine).

L'administration journalière de picolinate de chrome augmente l'activité enzymatique de la GPx pancréatique ($1,73 \pm 0,23 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protéine) de manière hautement significative ($p < 0.01$) et de la GPx hépatique ($0.89 \pm 0.11 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protéine) de façon significative ($p < 0.05$) par rapport au groupe insulino-résistant (Fr).

En comparaison avec le groupe témoin, le chrome augmente significativement ($p < 0.05$) l'activité de la GPx hépatique mais aucune variation significative n'a été enregistrée au niveau du pancréas ($p > 0.05$ ns).

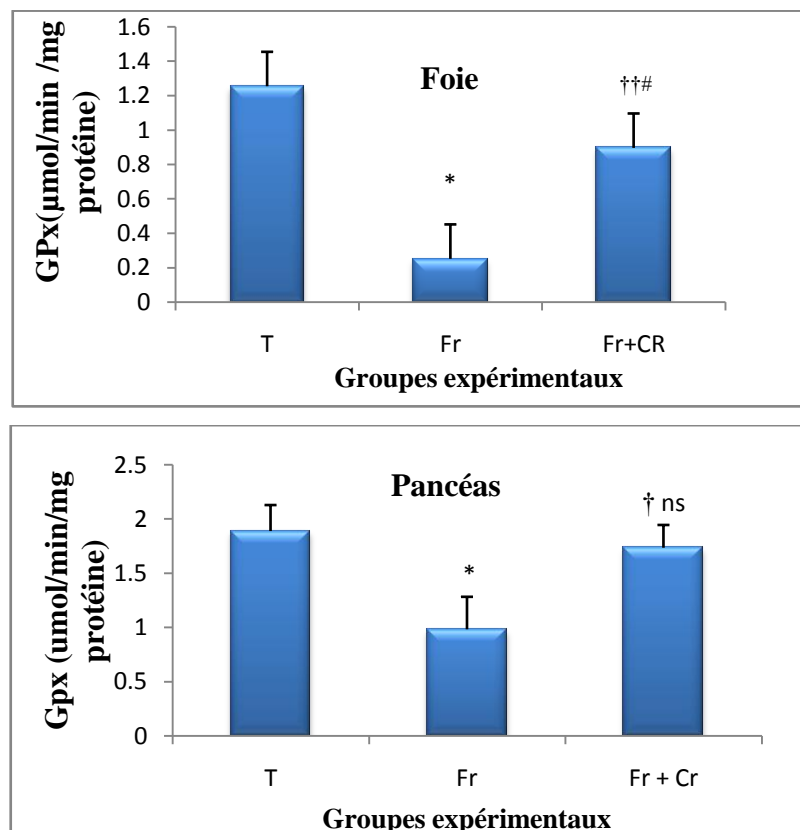


Figure 30: Effet de picolinate de chrome sur l'activité enzymatique de la GPx hépatique et pancréatique chez groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type. Comparaison entre le groupe (T) et (Fr) * $p < 0.05$; comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (Fr) : †† $p < 0.01$, † $p < 0.05$; comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (T) : # $p < 0.05$, ns $p > 0.05$.

6.3.2. Sur l'activité de la catalase (CAT)

La figure 31 illustre l'effet de picolinate de chrome sur l'activité de la catalase (CAT) chez les trois groupes.

Nous avons enregistré une diminution de l'activité de la CAT hépatique de manière hautement significative ($p < 0.01$) et pancréatique de façon significative ($p < 0.05$) Fr (foie : 0.10 ± 0.04 UI/ mg protéine ; pancréas : 0.18 ± 0.22 UI/ mg protéine) par rapport au groupe témoin (foie : 0.36 ± 0.01 UI/ mg protéine ; pancréas : 0.96 ± 0.97 UI/ mg protéine).

La supplémentation du chrome augmente l'activité de la CAT hépatique de manière significative ($p < 0.05$) (foie : 0.33 ± 0.04 UI/ mg protéine) et pancréatique de façon hautement significative ($p < 0.01$) (pancréas : 0.85 ± 0.18 UI/ mg protéine) en comparaison avec le groupe insulino-résistant (Fr).

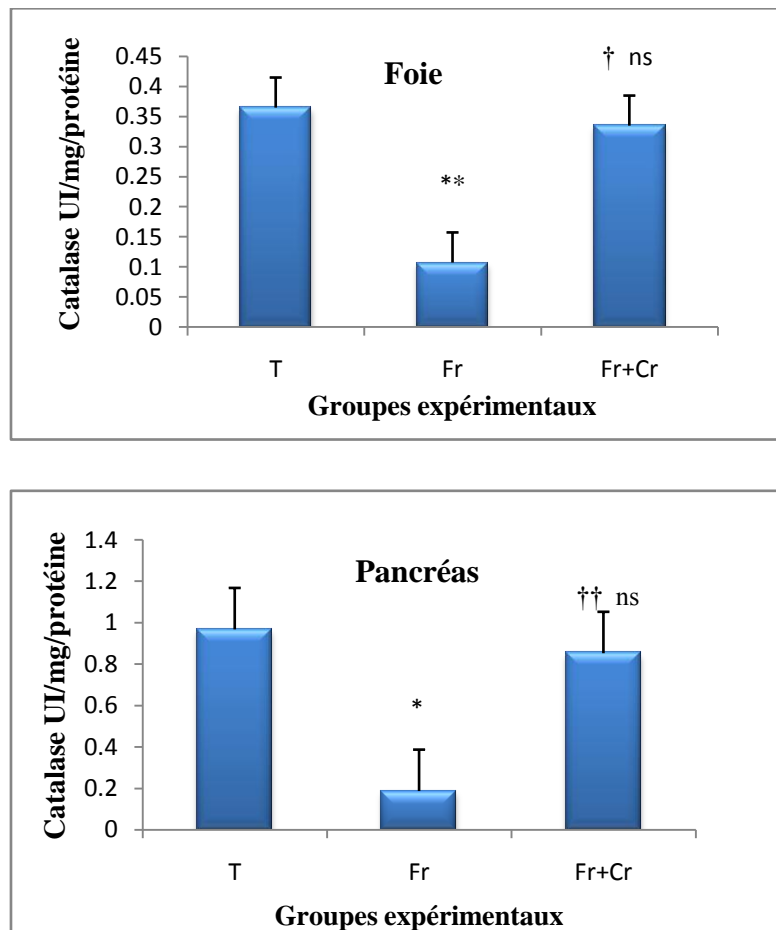


Figure 31 : Effet de picolinate de chrome sur l'activité enzymatique de la catalase hépatique et pancréatique chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type. Test de Student: comparaison entre groupes (T) et (Fr) :

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$,; comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (Fr) : † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$; comparaison entre groupes (T) et (Fr+ Cr): nsp >0.05 .

6.3.3. Sur l'activité du superoxyde dismutase (SOD)

La figure 32 représente la variation de l'activité enzymatique de la Superoxyde Dismutase chez les trois groupes.

Une diminution hautement significative ($p < 0.01$) de l'activité enzymatique de la Superoxyde Dismutase dans le foie et pancréas chez le groupe (Fr) (foie : 2.3 ± 0.56 UI/mg protéine ; pancréas : 12.74 ± 0.78 UI/mg protéine) par rapport au groupe (T) (foie : 3.84 ± 0.64 UI/mg protéine) (pancréas : $15,85 \pm 0.68$ UI/mg protéine).

L'administration journalière de picolinate de chrome augmente l'activité de la SOD hépatique et pancréatique de manière hautement significative ($p < 0.01$) (foie : 3.71 ± 0.54 UI/mg protéine, pancréas : 12.47 ± 0.78 UI/mg protéine)

En comparaison avec le groupe témoin, une diminution significative de l'activité de la SOD pancréatique a été marquée chez le groupe (Fr+Cr), mais aucune variation significative n'a été observée au niveau du foie.

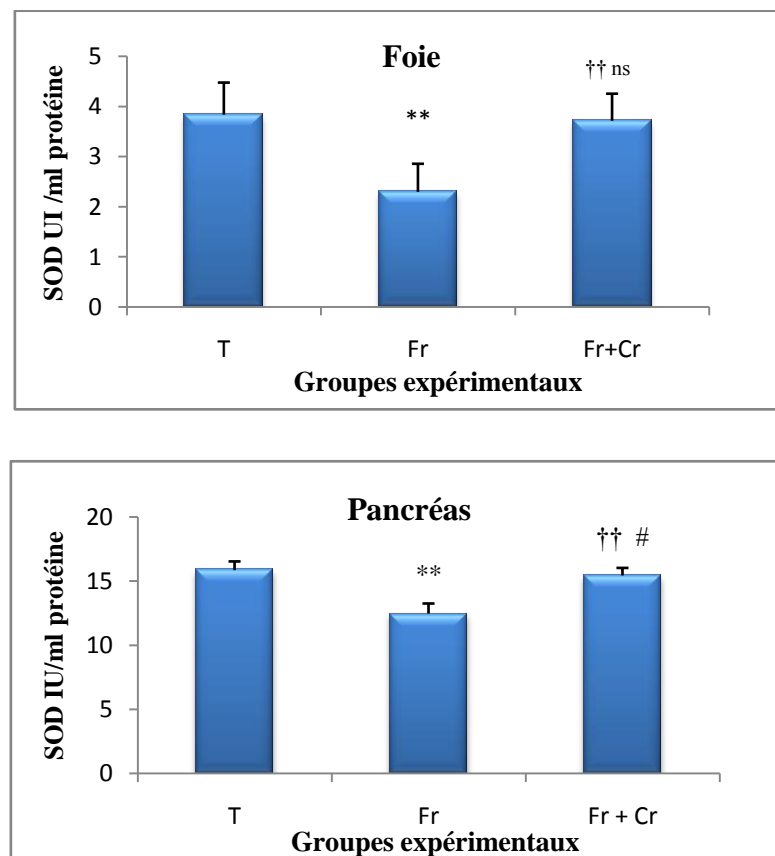


Figure 32 : Effet de picolinate de chrome sur l'activité enzymatique de la Superoxy de Dismutase chez les groupes (T), (Fr) et (Fr+Cr).

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart type. Test de Student: comparaison entre groupes (T) et (Fr) :

** $p < 0.01$; comparaison entre groupes (Fr+ Cr) et (Fr) : $\dagger\dagger p < 0.01$; comparaison entre groupes (T) et (Fr+ Cr): $nsp > 0.05$, # $p < 0.05$.

Etude expérimentale

Discussion

La résistance à l'insuline se définit comme la détérioration de la réponse des tissus-cibles de l'insuline à son action (Barquissau et Morio, 2011), elle est très fréquente et est impliquée dans de nombreux problèmes de santé, principalement le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. La prévalence de ce dernière a augmenté de façon spectaculaire dans le monde en raison d'un style de vie moderne et à une augmentation de consommation des régimes riches en sucre en particulier en fructose. Plusieurs études montrent le développement d'une résistance à l'insuline après une suralimentation en fructose, ces résultats sont en accord avec ceux de Król et Krejpcio(2010), Król et Krejpcio (2013). Plusieurs études ont porté sur la question de la supplémentation en picolinate de chrome, afin de lutter contre l'insulinorésistance, de réduire et de ralentir sa progression. (Sahin *et al.*, 2007 ; Król et Krejpcio, 2010 ; Alanazi, 2016).

Le but de cette étude est de mettre en évidence l'effet protecteur et gluco-régulateur de picolinate de chrome sur certains paramètres glucidiques, lipidiques et hépatiques d'une part, et le statut redox d'autre part, chez des rats soumis à un régime riche en fructose (20%) pendant six semaines d'expérimentations.

La masse corporelle des rats a été évaluée tout au long du traitement. L'ensemble de nos résultats montrent qu'après une durée d'intervention de 6 semaines, les rats exposés au régime riche en fructose présentent un gain de poids comparativement aux rats témoins pendant tout la durée de l'expérimentation. D'autre part, la supplémentation du piolate de chrome illustre les mêmes résultats précédents avec une diminution du poids à partir la 5^{ème} semaine du traitement. Les mêmes résultats sont obtenus par Król et Krejpcio, (2011) qui ont montré une augmentation des poids corporel des rats avec une réduction à partir la 5^{ème} semaines dans les lots traité avec le chrome. Nos résultats sont en accord avec ceux de Prasad, (2016) et de Cefalu et Hua, (2004). Les résultats de prise alimentaire des animaux montrent une réduction de consommation de la nourriture chez le groupe fructose par rapport au témoin. Des mêmes résultats sont obtenus par Mamikutty *et al.*,(2014).

En plus de ses effets sur le glucose, l'insuline et sur le métabolisme des lipides, le chrome a été rapporté pour augmenter la masse maigre et de réduire le pourcentage de graisse corporelle, ce qui peut conduire à la perte de poids chez l'être humain. Les effets du chrome sur la composition corporelle sont sujets à controverse, mais sont pris en charge par des études animales, qui augmentent leur validité (Anderson, 1998). D'après Sadeghi *et al.*, (2012), Le chrome diminue l'accumulation de graisses dans les tissus adipeux, foie, la graisse sous-cutanée et la graisse viscérale grâce à une régulation négative du gène codant par l'enzyme l'acétyle CoA carboxylase 1, principale enzyme impliquée dans la biosynthèse des acides gras chez les mammifères ce qui permet à la réduction de poids.

Nos résultats montrent que le régime riche en fructose 20% induit une insulino-résistance (HOMA-IR $\geq 1,8$) (Labrecque, 2012) caractérisé par une glycémie normale, une hyper-insulinémie avec la diminution du glycogène hépatique musculaire et cérébrale, ceci est en accord avec les résultats de Maiztegui *et al.* (2009) et Bezerra *et al.* (2000).

Le fructose, un sucre simple, son apport en excès entraîne une diminution de la voie de signalisation d'insuline: réduction de la phosphorylation d'IRS, de la PI 3 Kinase et d'Akt. Il a été suggéré qu'en présence d'un apport excessif de fructose, il y a une activation de la protéine kinase JNK et que celle-ci phosphoryle IRS sur des résidus sérine (Madani, 2012). La phosphorylation des résidus sérine ou thréonine semble jouer, vis-à-vis du récepteur et des protéines IRS, un rôle antagoniste de celui de la phosphorylation des seuls résidus tyrosines intervenant probablement de façon majeure dans les mécanismes de résistance à l'insuline (Capeau, 2003). Aussi, plusieurs molécules métaboliques ou de signalisation sont capables d'induire cette phosphorylation, telles les acides gras libres et le glucose, ou même l'insuline, tous agents responsables de résistance à l'insuline (Capeau *et al.*, 2006). Aussi, en présence d'une hyperinsulinisme persistant, peuvent aboutir à une diminution du nombre de récepteurs de l'insuline à la surface des cellules (Capeau, 2003).

Les résultats montrent que l'administration de picolinate de Chrome permettant de restaurer le statut et d'améliorer la sensibilité à l'insuline par apport au groupe témoin. Cela est rapporté par de nombreuses études (Cefalu *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2005; Martin *et al.*, 2006; Sahin *et al.*, 2007; Król et Krejpcio, 2010; Alanazi, 2016).

Le chrome trivalent joue un rôle clé dans l'homéostasie glucidique via un effet potentialisateur de l'insuline car il agit sur les réactions de phosphorylation /déphosphorylation du récepteur de l'insuline. La liaison de l'insuline à la sous-unité alpha du récepteur est induite par une cascade de réactions de phosphorylation dues à la tyrosine kinase qui est activée par le chrome. Il stimule la voie de P13-kinase, l'activité Akt, l'expression de GLUT 4, et l'augmentation du nombre des récepteurs à l'insuline à la surface des cellules. Le chrome, parallèlement, stimule la régulation négative de l'activité de protéine kinase JNK en inhibant la phosphotyrosine phosphatase qui, elle, inactive le récepteur de l'insuline afin d'augmenter la sensibilité à l'insuline (Roussel, 2009; Tuzcu, 2011; Prasad, 2016; Cefalu *et al.*, 2004).

Dans la présente étude, l'élévation de la tolérance des tissus au glucose provoquée par la supplémentation du chrome, pourrait expliquer l'élévation significative de la teneur hépatique, musculaire et cérébrale en glycogène chez les animaux prétraités par le chrome par rapport aux groupes fructose.

Le glycogène est la forme de stockage intracellulaire primaire de glucose et ses niveaux dans divers tissus sont une réflexion directe de l'activité de l'insuline car cette hormone favorise le dépôt intracellulaire de glycogène en stimulant le glycogène synthétase et, en inhibant le glycogène phosphorylase (Valdiguie, 2000).

Dans notre étude, la consommation massive du fructose induit une diminution significative du teneur de glycogène hépatique, musculaire et cérébrale des rats insulino-résistants. Cette diminution pourrait être due à une inhibition de l'activité enzymatique du glycogène synthase et/ou hyper activité du glycogène phosphorylase (Luke *et al.*, 1993).

Comme cofacteur de l'insuline, le chrome intervient également dans le métabolisme lipidique (Roussel, 2009). De nombreuses études ont montré qu'un régime riche en fructose pouvait aboutir à une hyperlipidémie (Moura *et al.*, 2009 ; Prasad, 2016). Dans notre étude, on a enregistré une augmentation très hautement significative de la triglycéridémie et de Cholestérolémie chez les rats du groupe fructose par rapport au groupe témoin. Ces résultats sont en accord avec ceux publiés par Faure *et al.* (1997), Axelsen *et al.* (2010) et Kruse *et al.* (2012).

Physiologiquement, l'insuline réduit le taux des acides gras libres dans la circulation et la production hépatique des VLDL, favorise ainsi le catabolisme des triglycérides (Bruno, 2008). En raison de son métabolisme particulier, le fructose est accusé d'augmenter la triglycéridémie et l'insulino-résistance (Dadoun, 2012). (Bacsiano *et al.*, 2005). Ils ont suggéré que cette hypertriglycéridémie est liée à une formation élevée de glycerol-3-phosphate menant à la synthèse de VLDL par le foie (Bacsiano *et al.*, 2005).

Les résultats obtenus montrent que la supplémentation de picolinate de chrome aux rats sous un régime riche en fructose provoque une diminution significative de la concentration sérique des triglycérides et du cholestérol par rapport à celles trouvées chez les rats insulino-résistants, ces résultats sont en accord avec ceux de Prasad, (2016) et de Król et Krejpcio, (2010). Plusieurs études ont démontré que le chrome trivalent abaissant le taux de cholestérol chez les humains et les animaux (Lamson et Plaza, 2002) très probablement en inhibant l'enzyme hépatique 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA réductase (HMG COA réductase) (Paiva *et al.*, 2015).

Les transaminases sont les biomarqueurs les plus sensibles, directement impliqués dans l'étendue des dommages cellulaires et de la toxicité, car ils sont cytoplasmiques et libérés dans la circulation après l'atteinte cellulaire (Soudani *et al.*, 2011). Nos résultats ont révélé une augmentation de l'activité enzymatique de l'ALAT, l'ASAT, chez les rats traités par le fructose (20%). L'augmentation de l'activité des enzymes hépatiques dans le sang peut être due pratiquement à des lésions tissulaires dans le foie, en raison de modifications de la perméabilité de la membrane cellulaire ou également une augmentation de la synthèse ou une diminution du

catabolisme des amino-transférases (Farag *et al.*, 2010). La perméabilité membranaire et la fonction de transport sont altérées par les hépatocytes endommagés, ce qui conduit à la fuite des enzymes des cellules donc à la diminution des taux d'ALAT et d'ASAT à l'intérieure des cellules et à l'augmentation de ces taux dans le sérum (Mohan *et al.*, 2011). Dans notre étude on constate que la supplémentation en picolinate de chrome à une dose de 100 µg/ kg/j amélioré de manière significative le taux des transaminases, nos résultats concordent aussi à ceux trouvé par Jain *et al.* (2007). D'après Król et Krejpcio, (2010), le chrome protégeant le tissu du foie et du pancréas chez les rats traités par ce supplément.

L'administration des sucres simples, comme le fructose, présente un stress oxydatif pour l'organisme, accompagné d'une production importante des radicaux libres indépendamment d'une élévation de la glycémie (Le, 2008).

Par rapport aux autres cellules de l'organisme, les cellules bêta sont plus sensibles au stress oxydatif pour trois raisons : une activité métabolique élevée ; une activité anti-oxydante faiblement exprimée (faible concentration en Cu/Zn superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase) et un faible contenu en glutathion réduit (Sundaram , 2013). Dans le foie, l'infiltration lipidique observée chez les animaux recevant un régime riche en fructose, pourrait également perturber le fonctionnement des organelles impliquées dans le métabolisme cellulaire hépatique et être à l'origine d'une production accrue de radicaux libres (Busserolles, 2003).

Le glutathion est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine). C'est le thiol (-SH) majoritaire au niveau intracellulaire où il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH) (Haleng *et al.*, 2007). Il régule le statut redox par la protection des cellules contre le dommage oxydatif (Sundaram ,2013). Dans cette étude, on trouve que le GSH hépatique et pancréatique est altéré chez les rats insulino-résistants. L'administration de picolinate de chrome provoque une augmentation du taux du GSH. Sandaram *et al.* (2012) ont observés que la supplémentation de picolinate de chrome augmente l'activité de glucose-6-phosphate déhydrogénase, ce dernier augmente le taux de NADPH qui peut probablement aide à la restauration de taux de GSH (Sandaram, 2013).

La peroxydation lipidique représente un marqueur clé du stress oxydant et elle est déterminée principalement par la mesure du MDA. L'augmentation du taux de MDA est le résultat de l'augmentation des ROS qui attaquent les acides gras polyinsaturés de la membrane cellulaire et provoque la peroxydation lipidique. Cette augmentation des ROS pourrait être due, soit à l'augmentation de leur production, soit à la réduction de leur élimination suit à l'épuisement des systèmes antioxydants piègeurs (Limaye *et al.*, 2003). Cette étude révèle une augmentation significative des MDA cytosolique au niveau du foie et de pancréas chez les rats insulino-résistants.

La supplémentation par le chrome peut réduire la peroxydation lipidique par la modulation du système glucose/insuline. Quelques études *in vivo* et *in vitro* suggèrent que le chrome diminue la production des ROS et la peroxydation lipidique. Ces résultats sont d'accord avec Prasad qui trouve que la supplémentation par le chrome diminue le taux de MDA (Prasad, 2016).

En effet, différents autres marqueurs reflètent une aggravation du stress oxydant, et ce à travers une diminution de l'activité des enzymes antioxydants (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase) (Garait, 2006). Dans notre étude, nous avons enregistré une diminution hautement significative de l'activité enzymatique de la catalase, GPx et SOD chez les rats insulino-résistants par rapport aux rats témoins.

L'attaque radicalaire modifie la transcription des transporteurs du glucose, et le taux de GLUT-1 est augmenté alors que le GLUT-4 est réduit (Damti et Bashan, 2005). L'activation de la Protéine Kinase C (PKC) par des ERO pourrait aussi être impliquée dans l'insulino-résistance. L'activation de la PKC entraîne une phosphorylation des résidus sérine/thréonine des IRS, qui conduit à l'inactivation des récepteurs hormonaux, inhibant ainsi la transmission du signal insulinique et la capture cellulaire du glucose qui en découle (Berti *et al.*, 1994; Kahn, 1992 ;Shulman, 2000 ;Yu *et al.*, 2002). Par ailleurs, Plusieurs études d'intervention ont, de plus, rapporté un effet antioxydant de la supplémentation en chrome. Ces résultats suggèrent un effet antioxydant indirect qui passerait par la régulation des cytokines pro-inflammatoires et par celle de l'insulinémie, marqueurs biologiques dont l'élévation dans le sang est associée à l'élévation du stress oxydant (Roussel et Hininger, 2009).

CONCLUSION

D'après les résultats de cette étude on peut conclure que l'insulino-résistance induite par l'ingestion de fructose (20%) par voie orale pendant six semaines apporte des effets au néfastes au niveau du métabolisme des carbohydrates et lipides induisant une insulino-résistance chez les rats. Cette dernière caractérisé par : une hyperinsulinémie, une glycémie normale et une diminution de l'absorption du glucose par les tissus périphérique avec une diminution de taux du glycogène hépatique, musculaire et cérébral. une dysfonctionnement du métabolisme des lipides par l'augmentation des concentration des triglycérides et du cholestérol sérique, avec une augmentation de l'activité des transaminases, et l'induction d'un stress oxydatif caractérisé par une diminution du GSH et l'activité des enzymes antioxydants (GPx, catalase et SOD) et l'augmentation de la peroxydation lipidique.

La supplémentation par picolinate de chrome à une dose de 100 µg/ kg/j permet de maintenir l'homéostasie glucidique par l'augmentation de la tolérance au glucose , le stockage du glycogène dans les tissus cibles et l'amélioration du métabolisme lipidique, réduction de peroxydation lipidique et protège des cellules contre le stress oxydant. En vu de nos résultats, L'effet protecteur et gluco-régulateur du chrome trivalent sur l'insulino- résistance induite par un régime riche en fructose apparait par l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la réduction des effets de stress oxydative sur les cellules.

Les résultats obtenus dans ce travail sont intéressants du fait que l'on a montré que le chrome peut être utilisé pour prévenir l'insulino-résistance grâce à sa capacité à améliorer la sensibilité à l'insuline. Bien entendu, il faudrait que cette conclusion soit confirmée par d'autres études complémentaires plus approfondies.

*Références
bibliographiques*

- Alanazi A S. A meta-analysis of chromium picolinate supplementation and efficacy in type II diabetes. *European Journal of Pharmaceutical And Medical Research*, 2016, 3(5): 113-116.
- Ali A, Ma Y, Reynolds J, Wise JP, Inzucchi SE et Katz DL. Chromium Picolinate for the Prevention of type 2 diabetes. *Treat Strategies Diabetes*, 2014, 3(1): 1-13.
- Anderson RA. Effects of chromium on body composition and weight loss. *Nutrition Review*, 1998, 56:266-270.
- Barquissau V, Morio B. Physiopathologie de l'insulino-résistance dans le muscle squelettique et implication des fonctions mitochondriales. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2011, 25 :114-130.
- Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia, *Nutrition clinique et Métabolisme*, 2005, 2: 1-5.
- Berneis K, Keller U. L'augmentation de la consommation de fructose responsable du syndrome métabolique?. *Forum médical suisse*, 2006, 6 :187-189.
- Bezerra RM, Ueno M, SilvaMS, Tavares DQ, Carvalho CR, Saad MJ. A high fructose diet affects the early steps of insulin action in muscle and liver of rats. *Journal of Nutrition*, 2000, 130: 1531-1535.
- Bouglé A, Annane, D. Les effets de l'insuline : de la cellule à l'organisme entier. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2009, 28 :193-199.
- Boyer F. Stress oxydant et pathologie diabétique Impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses [these]. Université de La Réunion. 2016.
- Bradford MM. A rapid and Sensitive Method for the Quantification of Microgram Quantifies of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye bindin. *Analytical Biochemistry*, 1976, 72: 248-254.
- Bruno Vergès. Insuline : effets physiologiques sur les lipides. Que se passe-t-il chez le patient diabétique de type 2 ?. *Médecine des maladies métaboliques*, 2008, 2 :194-197.
- Burdin L. Oligothérapie et personne agee : interet du chrome, du selenium, du zinc et du cuivre. [Thèse]. Université de Toulouse, Toulouse, 2014, p.1-142.

- Burjonrappa SC , Canan R, Malki M. Role of trace elements in parenteral nutrition support of régulation métabolique : gènes, enzymes, hormones et nutriments. *Eclips*. Paris. 2008. Pages : 150-159.
- Busserolles J, Rock E, Gueux E, Mazur A, Grolier P, Rayssiguier Y. Short-term consumption of a high-sucrose diet has a pro-oxidant effect in rats. *British Journal of Nutrition*, 2002, 87(4): 337-342.
- Capeau J, Bastard J-P, Vigouroux C. Syndrome métabolique et insulino-résistance : physiopathologie. *mt cardiology*, 2006, 2(2) :155-164.
- Capeau J, Desbois-Mouthon C, Magré J, Caron M, Vigouroux C, Lascols O, Gisèle Cherqui. Mécanismes moléculaires et cellulaires de l'action de l'insuline. Application à la physiologie et à la pathologie. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 1996, 10 :231-242.
- Capeau J. Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Médecine/Sciences*, 2003, 19, 8(9): 834-839.
- Cefalu WT, Hu FB. Role of Chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27: 2741-2751.
- Claiborne A. Catalase activity. In *CRC, Handbook of Methods for Oxygen Radical Research* (Ed.RA Greenwald). CRC Press Boca Raton FL, 1985, pages 3-284.
- Costa M, Potvin S, Beauregard G, Rabasa-Lhoret R. Mesurer l'insulino-résistance en pratique quotidienne et en recherche. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2004, 16(9) :455-460.
- Dadoun F. Digestion et métabolisme des glucides. Éd 11. Paris : 2012. Pages 1-19. Collection sucre et santé.
- Davis CM. Vincent JB.. Chromium in carbohydrate and lipid metabolism. *JBIC*, 1997, 2: 675–679.
- Dellatter J, Durand G, Jardillier JC. Biochimie pathologique Flammarion printed. France. Flammarion médecine-sciences. 2003. Page : 181-194. 0763-4374.
- El Mghari G, Baki S, El Ansari N. Histoire de l'insuline : entre le biologique et l'artificiel. *Hegel*, 2014, 4(2):208-211.
- Ellman, GL. Tissue sulfhydryl groups. *Archives Biochemistry and Biophysics*, 1959, 82(1): 70-77.

- Farag AGA, Elhalwagy MEA, Farid HEA. Effect of ginger supplementation on developmental toxicity induced by fenitrothion insecticide and/or lead in albino rats. *Pestic Biochem Physiology*, 2010, 97(3): 267–74.
- Faure P, Rossini E, Lafond JL, Richard MJ, Favier A, Halimi S. Vitamin E Improves the Free Radical Defense System Potential and Insulin Sensitivity of Rats Fed High Fructose Diets. *Journal of Nutrition*, 1997, 127: 103–107.
- Ferland G. Alimentation et vieillissement. Canada: PUM, 2003, p.348.
- Flohe L. Gunzler WA. Analysis of glutathione peroxidase. *Methods in Enzymology*, 1984, 105: 114–121.
- Garait B. Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®. Université Joseph Fourier, Grenoble, 2006: 1-196.
- Girard J. Les actions physiologiques de l'insuline. *Médecine des maladies métaboliques*, 2008, 2 :124-129.
- Hajduch É. Transport de glucose dans les tissus sensibles à l'insuline : implication de la protéine kinase B. *Médecine/Sciences*, 2001,17(10) :1084-1085.
- Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C et Chapelle JP. Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liege*, 2007, 62(10): 628-638.
- Halimi S, Studer N, Faure P . Le fructose : effet des régimes riches en fructose sur l'incidence de l'obésité, du syndrome métabolique, du diabète de type 2 et le risque cardiovasculaire et rénal. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2010, 4(5): 521-528.
- Hua Y, Clark S, Ren J, Sreejayan N. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2012, 23: 313–319.
- Jain SK, Rains JL et Croad JL. Effect of chromium niacinate and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF- α , IL-6, CRP, glycated hemoglobin, triglycerides et cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 2007, 43(8): 1124-1131.
- Jeanrenaud B, Assimacopoulos-Jeannet F. Contrôle du transport du glucose par l'insuline. *Médecine/Sciences*, 1989, 5(1): 33-41.

Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic β cell failure. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116, (7): 1756-1760.

Krejpcio Z. Essentiality of chromium for human nutrition and health. *Polish journal of environmental studies*, 2001, 10: 399-404

Król E, Krejpcio Z. Chromium (III) propionate complex supplementation improves carbohydrate metabolism in insulin-resistance rat model. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, 48: 2791-2796.

Krol E, Krejpcio Z. Evaluation of anti-diabetic potential of chromium(III) propionate complex in high-fat diet fed and STZ injected rats. *Food and Chemical Toxicology*, 2011, 49 : 3217–3223.

LaBrecque D. Stéatose hépatique non alcoolique et stéato-hépatite non alcoolique. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2012 :1-32.

Lamson DW, Plaza SM. The Safety and Efficacy of High-Dose Chromium. *Alternative Medicine Review*, 2002, 7(3): 218-235.

Landman GW, Bilo HJG, Houweling ST et Kleefstra N. Chromium does not belong in the diabetes treatment arsenal: Current evidence and future perspectives. *World Journal of Diabetes*, 2014, 5(2): 160-164.

Larger E, Pascal F. Physiologie du métabolisme énergétique. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2016, 10(6) :560-567.

Le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable. Le chrome dans l'eau potable, 2015,1-87.

Le KA. Consommation de fructose : facteur déclenchant du syndrome métabolique. *Obesity*, 2008, 3: 276-279.

Limaye PV, Raghuram N, Sivakami S, Oxidative stress and gene expression of antioxidant enzymes in the renal cortex of streptozotocine induced diabetic rats. *Moleculair and Cellular Biochemistry*, 2003, 243 : 147-152.

Madani Z. evaluation du potential nutraceutique d'isolats de proteines de sardine chez le rat : application a la prévention du syndrome métabolique. Universités ES-Senia. 2012. Pages : 31-41.

Magnan C, Ktorza A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *Endocrinologie*, 2005, 2: 241–264.

- Maiztegui B, Borelli MI, Raschia MA., Zotto HD et Gagliardino JJ. Islet adaptive changes to fructose-induced insulin resistance: *b*-cell mass, glucokinase, glucose metabolism, and insulin secretion. *Journal of Endocrinology*, 2009, 200: 139–149.
- Mamikutty N, Thent ZC, Sapri S R, Sahrudin NN , Rafizul Mohd Yusof M, Haji Suhaimi F. The Establishment of Metabolic Syndrome Model by Induction of Fructose Drinking Water in Male Wistar Rats. *BioMed Research International*, 2014: 1-8.
- Marklund S, Marklund G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European journal Biochemistry*, 1974, 47: 469–474.
- Martin J, Wang ZQ, Zhang XH, Wachtel D, Volaufova J, Matthews DE et Cefalu TW. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29(8): 1826-1832.
- Masseboeuf M. Role de glucagon like peptide 1 et de la dipeptidyl peptidase 4 dans le contrôle de la glycémie influence des lipides nutritionnels [these]. l'université de Toulouse, 2010, p.1-270.
- Matey P, Allison KP, Sheehan TM, Gowar JP. Chromic acid burns: early aggressive excision is the best method to prevent systemic toxicity. *Journal of Burn Care and research*, 2000, 21(3): 5-241.
- Mehrim AI. Physiological, biochemical and histometric responses of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus* L.) by dietary organic chromium (chromium picolinate) supplementation. *Journal of Advanced Research*, 2014, 5: 303–310.
- Moukarzel A. Chromium in Parenteral Nutrition: Too Little or Too Much?. *Gastroenterologie*, 2009, 137: 18-28.
- Mozaffari MS, AbdelSayed R, Liu JY, Wimborne H, El-Remessy A et El-Marakby A. Effects of chromium picolinate on glycemic control and kidney of the obese Zucker rat. *Nutrition & Metabolism*, 2009, 6(51): 1-11.
- Murray R, Kaplan A. Aspartate aminotransferase. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984: 1112-1116.
- N'doua LAR, Abo KJC, Aoussi S, Gbogbo M, Yapo AP, Ehile EE. Effets hypoglycémique et anti-hyperglycémique de l'extrait éthanolique 70 % de racines de *rauwolfia vomitoria* afzel (apocynaceae). *European Scientific Journal*, 2015, 11(6): 176-190.

Oliveira H, Spanò M, Guevara MA, Santos TM, Santos C, Pereira Mde L. Evaluation of in vivo reproductive toxicity of potassium chromate in male mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2010, 62(4): 404-391.

Oueslati H, Ben Ammar S, Ben Lasfer Z, Messadi E, Benattia M. Effet du chrome niacinate sur la tolérance au glucose chez le rat wistar. *Afrique Science*, 2013, 09(2): 154-165.

Pechova A, Pavlata L. Chromium as an essential nutrient: a review. *Veterinari Medicina*, 2007, 52(1): 1–18.

Peter C. Young, George W. Turiansky, Mark W. Bonner, and Paul M. Benson. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by chromium picolinate. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1999, 41(5):820-823.

Piava AN, De Lima JG, De Medeiros, Figueiredo HAO, De Andrade RL, Ururahy MAG, Rezaende AA, Brandão-Neto J, Almeida MG. Beneficial effects of oral chromium picolinate supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2015, 32: 66-72.

Prasad A. Role of chromium compounds in diabetes. *Indian journal of pharmacy and pharmacology*, 2016, 3(1): 17-23.

Proud CG. Regulation of protein synthesis by insulin. *Biochemical society transactions*, 2006, 34(2): 213-216.

Racek J, Trefil L, Rajdl D, Mudrova V, Hunter D, Senft V. Influence of Chromium-Enriched Yeast on Blood Glucose and Insulin Variables, Blood Lipids, and Markers of Oxidative Stress in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, 2006, 109: 215-230.

Rossi F. Alimentation et insulino-résistance chez le diabétique non-insulino-dépendant. *Diabetes et Metabolism*, 1998, 24 :89-90.

Roussel AM, Hininger-Favier I. Éléments-trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer. *Endocrinologie-Nutrition*, 2009, 10(10) : 1-16.

Roussel AM. Chrome et syndrome métabolique. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2009, 3(5): 484-485.

- Roussel AM. Éléments-trace (zinc, sélénium, chrome, fer), syndrome métabolique et diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2014, 8(5): 489-493.
- Sadeghi M, Najafpanah MJ, Bakhtiarizadeh RM, Emami A. Transcription analysis of genes involved in lipid metabolism reveals the role of chromium in reducing body fat in animal models. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 2013, 27: 1-26.
- Sahin K, Tuzcu M, Orhan C, Agca CA, Sahin N, Guvenc M, Krejpcio Z, Staniek H, Hayirli A. The effects of chromium complex and level on glucose metabolism and memory acquisition in rats fed high-fat diet. *Biological Trace Element Research*, 2011, 143, (2): 1018-1030.
- Sahina K., Ondercib M., Tuzcuc M., Ustundagd B., Cikime G.,İbrahim H. Ozercanf, Sriramojug V., Juturuh V., James R., Komorowskih. Effect of chromium on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetes mellitus: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2007, 56: 1233–1240.
- Sastre J, Pallardo FV, Garcia J, Vina J. Mitochondria oxidative stress and aging. *Free Radical Research*, 2000, 32: 189-198.
- Sathyaprasad C. Burjonrappa, Malki M. Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate. *Journal of Pediatric Surgery*, 2012, 47: 760–771.
- Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 2000, 106(2): 171-176.
- Soudani N, Sefi M, Ben Amara I, Boudawara T, Zeghal N. Protective effects of Selenium (Se) on Chromium (VI) induced nephrotoxicity in adult rats. *Ecotoxicology Environmenal Safety*, 2010, 73(4): 671-8.
- Sreekanth R, Pattabhi V, Rajan SS. Molecular basis of chromium insulin interactions. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 2008, 369(2): 9-725.
- Stout MD, Nyskab A, Collinsa BJ, Witta KL, Kisslinga GE, Malarkeya DE, Hootha MJ. Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies of Chromium Picolinate Monohydrate Administered in Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice for 2 Years. *Food and Chemical Toxicology*, 2009, 47(4): 729-733.
- Suckale J, Solimena SM. The insulin secretory granule as a signaling hub. *Trends in Endocrinology metabolism*, 2010, 21: 599.609.

- Sundaram B, Aggarwal A, Sandhir RJ. Chromium picolinate attenuates hyperglycemia-induced oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biological Trace Element Research*, 2013, 27(2): 117-21.
- Sundaram B. Anti-atherogenic effect of chromium picolinate in streptozotocin-induced experimental diabetes. *Journal of Diabetes*, 2013, 5(1): 43-50.
- Terrier JE, Mottet N. Syndrome métabolique et insulino-résistance chez les patients atteints de cancer de la prostate traités par suppression androgénique hormonale. *SAS*, 2013, 23: 88-95.
- Vaiopoulou E, Gikas P. Effects of chromium on activated sludge and on the performance of wastewater treatment plants: A review. *Water Research*, 2012, 46(3): 70-549.
- Viala A. *Eléments de toxicologie*. Paris: Tec & Doc Lavoisier, 1998.
- Vincent JB. Elucidating a biological role for chromium at a molecular level. *Accounts of chemical research*, 2000, 33, (7): 503-510.
- Virally M, Coupaye M, Laloi-Michelin M, Kevorkian JP, Guillausseau PJ. Diabète de type 2 et insulinothérapie : “nouveaux schémas, nouvelles insulines”. *Correspondances en Risque Cardio-Vasculaire*, 2005, 3(3) :105-111.
- Wang H, Kruszewski A, Brautigam DL. Cellular chromium enhances activation of insulin receptor kinase. *Biochemistry*, 2005, 44: 8167-75.
- William T. Frank B. Role of Chromium in Human Health and in Diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27(11): 2741-2751.
- Yazigi A, Andreelli F. Insuline et prise de poids. *Médecine et nutrition*, 2007, 42(1): 31-35.
- Youngren, JF. Regulation of insulin receptor function. *Cellular Molecular Life of Sciences*, 2007, 64: 873-91.
- Yu C, Chen Y, Cline G W, Zhang D, Zong H, Wang Y, Atcheson B. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(52): 50230-50236.
- Zhu S, St-Onge MP, Heshka S, Heymsfield SB. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism*, 2004, 53(11): 1503-1511.

ANNEXES

Annexes 1 : Courbes d'étalonnages

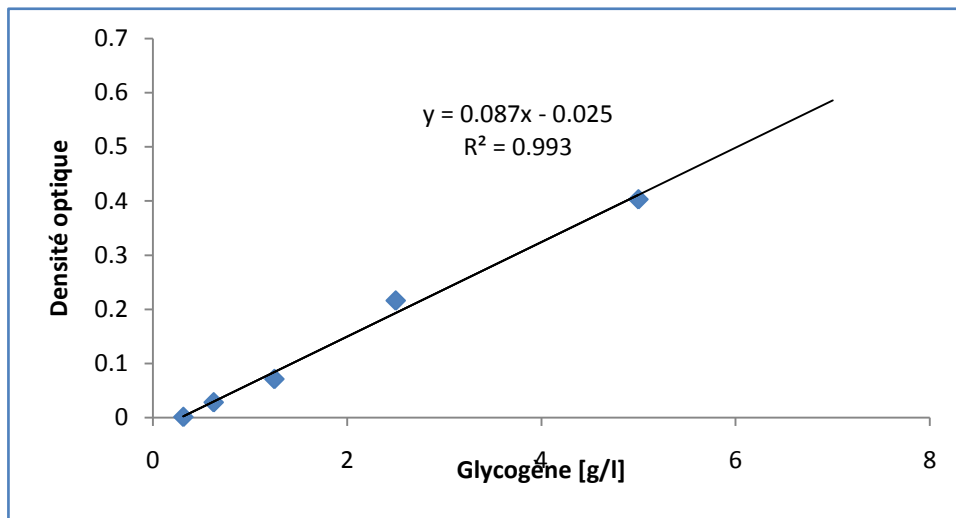


Figure 1: Courbe d'étalonnage de glycogène

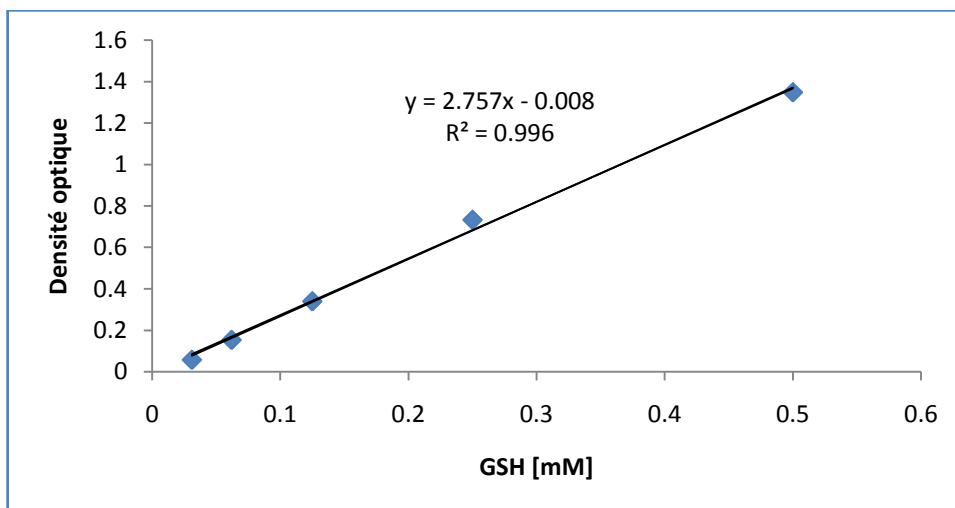


Figure 2: Courbe d'étalonnage de GSH

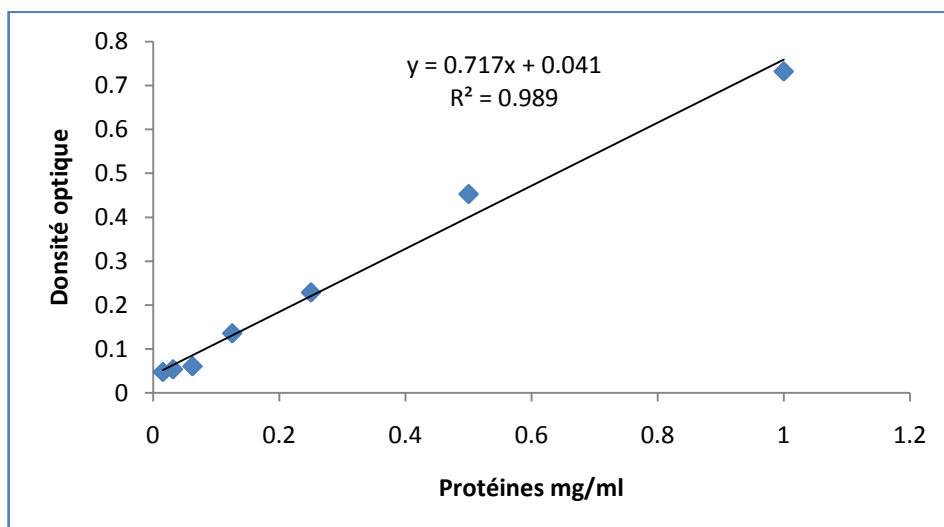


Figure 3: Courbe d'étalonnage de protéine

Résumé

La prévalence de l'insulino-résistance est fortement associée à une augmentation de la consommation du fructose. Cette étude vise à étudier l'effet protecteur et gluco-gégléateur de picolinate de chrome sur l'insulino-résistance induite par le fructose. Trois groupes des rats *Wistar* femelles (n= 6) ont été utilisé ; les rats de premier groupe (témoin) nourris par un régime standard (T), le deuxième groupe reçoit un régime standard plus fructose (20 %) (Fr) et le troisième groupe reçoit un régime riche en fructose (20%) supplémenté par 100 µg/kg de picolinate de chrome (Fr+Cr). Après 6 semaines les marqueurs associés à l'insulino-résistance sont évalués. La consommation du fructose induit une insulino-résistance caractérisée par une augmentation de l'insulinaémie, des taux de triglycérides sérique, de cholestérol, de transaminases et de MDA hépatique et pancréatique avec une réduction de taux de glycogène hépatique, musculaire et cérébrale. Aussi, ce régime réduit l'activité enzymatique de la catalase, SOD, GPx et GSH hépatique et pancréatique. Le traitement par le picolinate de chrome atténue les marqueurs de la maladie avec une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Les résultats de notre travail révèlent les effets bénéfiques de la supplémentation du chrome dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et réduire le stress oxydatif des cellules.

Mots clés : insuline, insulino-résistance, fructose, picolinate de chrome

Abstract

The Prevalence of insulin resistance is strongly associated with an increase in fructose consumption. The aim of this study was to investigate the effect of chromium picolinate on the insulin resistance induced by fructose. Three groups of female *Wistar* rats (n = 6) were used; The first group (control) fed a standard diet (T), the second group received a standard diet enriched with fructose (20%) (Fr) and the third group received a diet enriched with(20%) of fructose and(1µg / kg / j) of chromium picolinate (Fr + Cr). After 6 weeks the markers associated with insulin resistance are evaluated. The consumption of fructose induces insulin resistance characterized by an increase in insulinaemia, Triglycerides, cholesterol, transaminases, and hepatic and pancreatic MDA with a reduction in glycogen levels. This traitement reduces catalase, SOD, GPx activities and the hepatic and pancreatic GSH level. Treatment with chromium picolinate attenuates markers of the disease with an increase in insulin sensitivity. This results of our work reveal the beneficial effects of chromium picolinate supplementation in improving insulin sensitivity and reduce the oxidative stress of the cells.

Keys words : insulin, insulin resistance, fructose, chromium picolinate

ملخص

يرتبط حدوث مقاومة الانسولين بقوة مع زيادة استهلاك الفركتوز. تهدف هذه الدراسة إلى معرفة مدى تأثير الكروم على مقاومة الانسولين الناجمة عن الفركتوز. في دراستنا هذه استخدمنا ثلاث مجموعات من فئران ويستار إناث (ن = 6)، المجموعة الأولى تلقت نظاما غذائيا عاديا، أما المجموعة الثانية تلقت نظاما غذائيا عاديا بالإضافة إلى الفركتوز (20%) في حين تلقت المجموعة الثالثة نظاما غذائيا يحتوي على الفركتوز (20%) مدعما بالكروم (100 ميكروغرام / كغ/ اليوم). بعد 6 أسابيع من التجربة تم تقييم المعايير المرتبطة بمقاومة الانسولين. استهلاك الفركتوز أدى إلى حدوث مقاومة الأنسولين التي تميزت بزيادة في نسبة الأنسولين، معدلات الدهون الثلاثية في الدم، الكولسترول، ناقلات الأمين بيروكسيد الدهون في الكبد والبنكرياس مع تقليل نسبة الجلوكوجين في الكبد العضلة وفي المخ، والغلوتاتيون في الكبد والبنكرياس. النتائج المتحصل عليها بينت أيضا انخفاضاً في النشاط الأنزيمي للكاتالاز، SOD و GPx في الكبد والبنكرياس. الكروم يقلل من علامات المرض مع منع حدوث مقاومة الانسولين. نتائج هذه الدراسة بينت التأثير الإيجابي لبيكوليناتي الكروم في تحسين الحساسية تجاه الانسولين والحد من الاجهاد التأكسدي للخلايا.

الكلمات المفتاحية: الفركتوز، الأنسولين، مقاومة الأنسولين، الكروم بيكوليناتي