

REPUBLIQUE ALGERINNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET

DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

07  
02



جامعة محمد السادس بن يحيى  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
المكتبة  
رقم الجرد : 1374

Bc.06109

Université de JIJEL

Faculté des Sciences Exactes et Sciences de Vie et de la Nature

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme des Etudes Supérieures en

Biologie

Option : Biochimie

## THEME

*L'effet de quelques antioxydants sur la glycosylation  
d'hémoglobine chez les rats Wistar albinos atteint d'un diabète  
expérimental provoqué par la streptozotocine*

*Membres de Jury :*

- ✓ Encadreur: Mr HENDIS Med Essadek
- ✓ Examineur: Mr BAHRI Elaid



*Réalisé par :*

- ✓ BENAYACHE Fahima
- ✓ HANK Farida
- ✓ SAÏDI Malika

Promotion Juillet 2009

## *Remerciements*

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu, le Tout- Puissant, qui nous a aidé à réaliser ce travail.*

*Nous remercions très sincèrement Mr HENDIS M<sup>ed</sup> Essadek d'avoir accepté de diriger ce travail. Nous sommes très reconnaissantes en vers lui pour son aide, ses conseils, sa compétence et sa présence en tout moment.*

*Nous remercions également notre examinateur Mr BAHRI ELaid qui a bien accepté de juger notre travail.*

*Nous remercions aussi Mr LAOUEL pour son aide et ses conseils sans oublier les techniciens du laboratoire de la biochimie.*

*Nous tenons aussi à remercier l'ensemble des enseignants ayant participés à notre promotion de biochimie.*

*Enfin, nous remercions profondément nos précieuses familles et nos chères amies à la fois pour leur soutien infatigable, leur patience admirable et leur affection continuelle.*

# GLOSSAIRE

**Diabète sucré :** Maladie chronique causée par l'incapacité du corps de produire suffisamment d'insuline ou de l'utiliser comme il se doit.

**Diabète Insulino-Dépendant (DID) ou Diabète de type I :** Diabète dû à une carence en insuline, consécutive à la destruction des îlots bêta du pancréas par un processus auto-immun.

**Diabète Non Insulino-Dépendant (DNID) ou Diabète de type II :** N'est pas dû à une carence en insuline, par opposition au diabète Insulino-dépendant.

**Diabète gestationnel :** Episode de diabète survenant durant la grossesse et disparaissant après l'accouchement.

**Rétinopathie :** Terme désigne toutes les affections de la rétine.

**Néphropathie :** Terme générique désignant les maladies du rein.

**Insuline :** Seule hormone hypoglycémiant de l'organisme, sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Son action abaisse le taux de la glycémie et favorise l'utilisation du glucose par les cellules et les tissus.

**Pancréas :** Glande de l'abdomen qui sécrète d'une part le suc pancréatique contenant des enzymes digestives, et d'autre part des hormones comme l'insuline.

**Pancréatectomie :** Ablation chirurgicale partielle ou totale du pancréas.

**Cholestérol :** Variété de substance grasse (stérol), présent dans des tissus et des humeurs de l'organisme. Son origine est mixte : exogène (alimentaire) et endogène (synthèse dans le foie).

**Cholestérol HDL :** Cholestérol contenu dans des lipoprotéines lourdes (High Density Lipoprotein).

**Cholestérol LDL :** Cholestérol contenu dans des lipoprotéines lourdes (Low Density Lipoprotein).

**Triglycéride :** L'une des deux principales formes de lipides présents dans l'organisme l'autre étant le cholestérol.

**Glycémie :** Taux de sucre libre dans le sang.

**Hyperglycémie :** Taux de sucre dans le sang au dessus de la normale.

**Antioxydant :** Molécule qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques.

**Stress oxydant (ou stress oxydatif) :** Type d'agression des constituants de la cellule dû aux espèces réactives oxygénées.

**Radical libre :** Espèce chimique possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche externe.

**Streptozotocine :** Agent chimique utilisé dans certaines chimiothérapies.

# Liste des Abréviations

<b>AA</b>	: Acide Aminé.
<b>4AAP</b>	: Amino-4-Antipyrine.
<b>ACTH</b>	: Adrenocorticotrophic Hormone (Corticotrophine).
<b>ADH</b>	: Hormone Antidiurétique.
<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribonucléique.
<b>ADO</b>	: Antidiabétique Orale.
<b>AG</b>	: Acide gras.
<b>ALAT</b>	: Alanine-Aminotransaminase.
<b>ATP</b>	: Adenosine Triphosphate.
<b>CAT</b>	: Catalase.
<b>CC</b>	: Centimètre Cube.
<b>CHT</b>	: Cholestérol Total.
<b>CLBP</b>	: Chromatographie Liquide Basse Pression.
<b>CLHP</b>	: Chromatographie Liquide Haute Performance.
<b>CM</b>	: Chylomicrons.
<b>Cu</b>	: Cuivre.
<b>DHAP</b>	: Dihydroxyacétone-Phosphate.
<b>DID</b>	: Diabète Insulino-Dépendant.
<b>DNID</b>	: Diabète Non Insulino-Dépendant.
<b>DO</b>	: densité Optique.
<b>EDTA</b>	: Ethylène Diamine Tétra Acétique.
<b>EOA</b>	: Espèces Oxygénées Activées.
<b>Fe</b>	: Fer.
<b>GH</b>	: Growth Hormone "Hormone de croissance."
<b>GK</b>	: Glycérol Kinase.
<b>GPO</b>	: Glycérol-3-Phosphate-Oxydase.
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Peroxyde d'hydrogène.
<b>Hb</b>	: Hémoglobine.
<b>HbA</b>	: Hémoglobine Adulte.
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	: Hémoglobine glyquée.
<b>HbF</b>	: Hémoglobine Fœtale.
<b>HbF</b>	: Hémoglobine Fœtale.
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein

<b>HGPO</b>	:	hyperglycémie Provoquée Orale
<b>KDA</b>	:	Kilo Dalton.
<b>LDH</b>	:	Lactate Desydrégénase
<b>LDL</b>	:	Low Density Lipoprotein.
<b>LPL</b>	:	Lipoprotéine Lipase.
<b>Mg</b>	:	Magnésium.
<b>MM</b>	:	Masse Moléculaire.
<b>Mn</b>	:	Manganèse
<b>Mn-SOD</b>	:	Superoxyde Dismutase a Manganèse.
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	:	Anion superoxyde.
<b>OMS</b>	:	Organisation Mondiale de la Santé.
<b>POD</b>	:	Peroxydase.
<b>ROO°</b>	:	Radical peroxy
<b>ROOH</b>	:	Hydroperoxyde.
<b>SOD</b>	:	Superoxyde Dismutase
<b>STZ</b>	:	Streptozotocine.
<b>TCA</b>	:	Trichloroacétique
<b>TG</b>	:	Triglyceride
<b>TGP</b>	:	Glutamate Pyruvate Transaminase
<b>VLDL</b>	:	Very Low Density Lipoprotein.
<b>Zn</b>	:	Zinc.
<b>[ ]</b>	:	Concentration

# Liste des Tableaux

- Tableau I** : Les différentes formes d'hémoglobine glyquée.
- Tableau II** : Les variations des poids corporels des rats témoins pendant la période d'adaptation.
- Tableau III** : Les variations des poids corporels des rats traités par la streptozotocine pendant la période d'adaptation.
- Tableau IV** : Les variations des poids corporels des rats traités par la streptozotocine et l'acide gallique pendant la période d'adaptation.
- Tableau V** : Les variations des poids corporels des rats témoins à chaque prélèvement.
- Tableau VI** : Les variations des poids corporels des rats traités par la streptozotocine à chaque prélèvement
- Tableau VII** : Les variations des poids corporels des rats traités par la streptozotocine et l'acide gallique à chaque prélèvement.
- Tableau VIII** : Les variations de la glycémie chez les rats témoins à chaque prélèvement.
- Tableau IX** : Les variations de la glycémie chez les rats traités par la streptozotocine à chaque prélèvement
- Tableau X** : Les variations de la glycémie chez les rats traités par la streptozotocine et l'acide gallique à chaque prélèvement.
- Tableau XI** : Les variations de l'hémoglobine glyquée chez les rats
- Tableau XII** : Les variations du glycogène chez les rats.
- Tableau XIII** : Les variations du glucose dans les urines chez les rats témoins pendant a période expérimentale.
- Tableau XIV** : Les variations du glucose dans les urines chez les rats traités par la streptozotocine pendant la période expérimentale.
- Tableau XV** : Les variations du glucose dans les urines chez les rats traités par la streptozotocine et l'acide gallique pendant la période expérimentale.
- Tableau XVI** : Les variations de la cholestérolémie chez les rats témoins à chaque prélèvement
- Tableau XVII** : Les variations de la cholestérolémie chez les rats traités par streptozotocine à chaque prélèvement.

- Tableau XVIII** : Les variations de la cholestérolémie chez les rats traités par la streptozotocine et l'acide gallique à chaque prélèvement.
- Tableau XIX** : Les variations de la triglycéridémie chez les rats témoins à chaque prélèvement.
- Tableau XX** : Les variations de la triglycéridémie chez les rats traités par la streptozotocine à chaque prélèvement.
- Tableau XXI** : Les variations de la triglycéridémie chez les rats traités par la streptozotocine et l'acide gallique à chaque prélèvement.
- Tableau XXII** : Les variations de la cholestérol-HDL-émie chez les rats témoins à chaque prélèvement.
- Tableau XXIII** : Les variations de la cholestérol-HDL-émie chez les rats traités par la streptozotocine à chaque prélèvement.
- Tableau XXIV** : Les variations de la cholestérol-HDL-émie chez les rats traités par la streptozotocine et l'acide gallique à chaque prélèvement.
- Tableau XXV** : Les variations de la cholestérol-LDL-émie chez les rats témoins à chaque prélèvement.
- Tableau XXVI** : Les variations de la cholestérol-LDL-émie chez les rats traités par la streptozotocine à chaque prélèvement.
- Tableau XXVII** : Les variations de la cholestérol-LDL-émie chez les rats traités par la streptozotocine et l'acide gallique à chaque prélèvement.
- Tableau XXVIII** : Les variations de TGP chez les rats.

# Liste des figures

## Etude bibliographique

- Figure I** : Structure de l'insuline.
- Figure II** : Biosynthèse de l'insuline
- Figure III** : Les effets de l'insuline.
- Figure IV** : Structure de l'hémoglobine
- Figure V** : Formation d'hémoglobine A<sub>1c</sub> par l'addition non enzymatique de glucose
- Figure VI** : Déséquilibre de la balance entre antioxydants et pro-oxydants
- Figure VII** : Mécanisme de la peroxydation lipidique.
- Figure VIII** : Quelques antioxydants et leur localisation
- Figure IX** : Structure de quelques antioxydants
- Figure X** : Structure de l'alloxane
- Figure XI** : Structure de la streptozotocine

## Partie pratique

- Figure XII** : Méthodes d'administration.
- Figure XIII** : Méthodes de prélèvement du sang.
- Figure XIV** : Variation des poids corporels chez les rats pendant la période d'adaptation.
- Figure XV** : Représentation graphique des pourcentages de la variation du poids chez les rats pendant la période d'adaptation.
- Figure XVI** : Variation des poids corporels chez les rats à chaque prélèvement
- Figure XVI** : Représentation graphique des pourcentages de la variation du poids chez les rats pendant la période d'adaptation.
- Figure XVII** : Représentation graphique des pourcentages de la variation du poids chez les rats pendant la période expérimentale



- Figure XVIII** : Représentation graphique des pourcentages de la variation du poids chez les rats traités pendant la période d'adaptation et expérimentale.
- Figure XIX** : Variation de la glycémie chez les rats à chaque prélèvement
- Figure XX** : Variation de la cholestérolémie chez les rats à chaque prélèvement
- Figure XXI** : Variation de la triglycéridémie chez les rats à chaque prélèvement
- :
- Figure XXII** : Variation de la cholestérol-HDL-émie chez les rats à chaque prélèvement.
- Figure XXIII** : Variation de la cholestérol-LDL-émie chez les rats à chaque prélèvement

# SOMMAIRE

## *Introduction*

### *Etude bibliographique*

#### Chapitre I / Le diabète sucré

<i>I-1- Définition</i> .....	2
<i>I-2- Les causes</i> .....	2
<i>I-3- Classification de diabète</i>	
<i>I-3-1- Diabète de type I</i> .....	3
1- Définition .....	3
2- Symptôme .....	3
3- L'insuline .....	3
A- Définition .....	3
B- La structure de l'insuline .....	3
C- La biosynthèse .....	4
D- La régulation de la sécrétion de l'insuline .....	5
E – Action cellulaire de l'insuline .....	5
F- Les effets de l'insuline .....	6
<i>I-3-2- Diabète de type II</i> .....	8
<i>I-3-3- Les autres types</i>	
<i>I-3-3-1- Diabète insipide</i> .....	8
<i>I-3-3-2- Diabète rénale</i> .....	8
<i>I-3-3-3- Diabète gestationnel</i> .....	8
<i>I-4- Diagnostic</i> .....	8
<i>I-4-1- Les tests statiques</i>	
1- Glycémie .....	8
2- Glycosurie .....	8
3- Cétonurie .....	9
4- Insulinémie .....	9
5- Peptide C .....	9
6- Hémoglobine glycosylée .....	9
6-1- Structure des hémoglobines .....	9
6-2- Le phénomène de glycation .....	11
6-3- Méthode du dosage .....	12
6-3-1- Méthodes dosant spécifiquement l'HbA <sub>1C</sub> .....	12
6-3-2- Méthodes dosant l'hémoglobine glyquée total .....	13
7- Test de fructosamie .....	14
<i>I-4-2- Les tests dynamiques</i>	
1- Hyperglycémie provoquée orale (HGPO) .....	14
2- Administration du glucose par intraveineuse .....	14
3- Test de tolérance au tolbutamide .....	14
<i>I-5- Les complications du diabète</i>	

I-5-1- Les complications aiguës .....	14
I-5-2- Les complications chroniques .....	15
I-5-3- Les complications infectieuses .....	16
I-6- Le traitement .....	16

## Chapitre II / Le stress oxydatif et les antioxydants

### II-1- Le stress oxydant

II-1-1- Définition .....	17
II-1-2- L'origine du stress oxydatif .....	17
II-1-3- Cibles et conséquences du stress oxydatif .....	18
II-1-3-1- Les lipides .....	18
II-1-3-2- Les protéine .....	19
II-1-3-3- L'acide désoxyribonucléique .....	19
II-1-3-4- Les glucides .....	19

### II-2- Le système antioxydant

II-2-1- Les défenses enzymatiques	
II-2-1-1- Les superoxydes dismutase (SOD) .....	20
II-2-1-2- Les catalases .....	20
II-2-1-3- La glutathion peroxydase .....	21
II-2-2- Les défenses non enzymatiques	
II-2-2-1- L'albumine .....	21
II-2-2-2- Les transferrines .....	21
II-2-3- Les antioxydants d'origine nutritionnelle .....	21
II-2-3-1- Les vitamines	
A- Vitamine E .....	21
B- Vitamine C .....	21
C- Les caroténoïdes .....	22
II-2-3-2- Les oligo-éléments .....	22
A- Le zinc .....	22
B- Le sélénium .....	22
C- Le manganèse .....	22
II-2-4- Les autres antioxydants	
- Les flavonoïdes .....	22
- L'acide gallique .....	23

## Chapitre III / Diabète expérimental

III-1- L'ablation du pancréas .....	24
III-2- Les médicaments diabétogènes	
III-2-1- L'alloxane	
1- Définition .....	25
2- La toxicité de l'alloxane .....	25
III-2-2- La streptozotocine .....	25
1- Définition .....	26
2- L'origine .....	26
3- Les propriétés de la streptozotocine	

4- La pharmacocinétique .....	27
5- L'effet indésirable .....	27

## *Partie pratique*

### Chapitre IV / Matériels et méthodes

<i>IV -1- Matériels</i>	
<i>IV -1-1- Matériels biologiques</i>	
<i>IV -1-1-1- Les animaux expérimental .....</i>	<i>28</i>
<i>IV -1-1-2- Répartition des animaux .....</i>	<i>28</i>
<i>IV -1-2- Matériels expérimentales .....</i>	<i>28</i>
<i>IV -2- Méthodes de travail .....</i>	<i>28</i>
<i>IV -2-1- Période d'adaptation .....</i>	<i>28</i>
<i>IV -2-2- Période expérimental .....</i>	<i>28</i>
<i>A- La dose .....</i>	<i>29</i>
<i>B- Méthode d'administration .....</i>	<i>29</i>
<i>C- Prélèvement du sang .....</i>	<i>30</i>
<i>IV -2-3- Lieu du dosage .....</i>	<i>30</i>
<i>IV -2-4- Les méthodes</i>	
<i>1-Dosage de la glycémie .....</i>	<i>31</i>
<i>2- Dosage de l'hémoglobine glycosylée .....</i>	<i>32</i>
<i>3- Extraction du glycogène .....</i>	<i>34</i>
<i>4- Test de la glycosurie .....</i>	<i>35</i>
<i>5- Dosage de la cholestérolémie .....</i>	<i>35</i>
<i>6- Dosage des triglycéridémie .....</i>	<i>37</i>
<i>7- Dosage de la cholestérol-HDL-émie .....</i>	<i>39</i>
<i>8- Dosage de la cholestérol-LDL-émie .....</i>	<i>40</i>
<i>9- Dosage de TGP .....</i>	<i>40</i>

### Chapitre V / Résultats et interprétations

<i>V -1- La période d'adaptation .....</i>	<i>42</i>
<i>V -2- La période expérimentale .....</i>	<i>44</i>
<i>V -3- Dosage de la glycémie .....</i>	<i>47</i>
<i>V -4- Dosage de l'hémoglobine glycosylée .....</i>	<i>48</i>
<i>V -5- Extraction du glycogène .....</i>	<i>49</i>
<i>V -6- Test de la glycosurie .....</i>	<i>49</i>
<i>V -7- Dosage de la cholestérolémie .....</i>	<i>50</i>
<i>V -8- Dosage des triglycéridémie .....</i>	<i>52</i>
<i>V -9- Dosage de la cholestérol-HDL-émie .....</i>	<i>54</i>
<i>V -10- Dosage de la cholestérol-LDL-émie .....</i>	<i>56</i>
<i>V -11- Dosage de TGP .....</i>	<i>57</i>
<i>Discussion .....</i>	<i>59</i>
<i>Conclusion .....</i>	<i>63</i>
<i>Références bibliographiques</i>	

# INTRODUCTION

## *Introduction*

Le diabète sucré est une maladie chronique affectant principalement le métabolisme des glucides, des lipides ainsi que celui des protéines, et par conséquent d'autres systèmes dans l'organisme sont directement atteints tel les systèmes immunitaires et hématologiques. Cette pathologie est caractérisée par un état d'hyperglycémie chronique résultant d'un déficit de la sécrétion de l'insuline et / ou d'une résistance à l'action de celle-ci au niveau des organes cibles (foie et pancréas) (1, 2, 3).

Cette maladie est provoquée par différents diabétogènes, faisant des dommages cellulaires dans le pancréas. Parmi lesquelles on peut citer des substances pharmaceutiques comme la streptozotocine, d'ailleurs ce dernier peut être utilisé dans l'induction du diabète expérimental chez les animaux de laboratoire, l'alloxane, cyclophosphamide. Le diabète est induit aussi par certains toxiques ou un médicament tels que les thiazidiques, bêta et alpha bloquants, asparginase, interféron alpha et pentamidine (4, 5, 6).

Au cours du diabète, le stress oxydant joue un rôle majeur dans l'apparition des complications et dans les repenses insuliniques. Les patients diabétiques présentent un état de stress oxydant, c'est-à-dire de déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène et les défenses antioxydants. Ce stress oxydant semble être à l'origine du diabète de type I et de l'insulino-résistance du type II « Le stress oxydant peut diminuer la synthèse et le renouvellement du récepteur à l'insuline » (7).

Dans le but de mettre en évidence l'activité antidiabétogène des polyphénols et étant donné que l'acide gallique paraît représentatif de ces substances du fait de son potentiel antiradicalaire avéré, nous nous sommes proposés ce travail qui s'inscrit dans l'optique d'étudier la possibilité de prévenir du diabète, par l'administration d'un diabétogène reconnu à savoir la streptozotocine. Ce présent travail accompagné d'une étude expérimentale effectuée sur des rats de laboratoire.

# **PARTIE I**

## ***ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE***

# CHAPITRE I

# LE DIABETE SUCRE



**I-1- Définition :**

Le terme diabète vient d'un mot grec signifiant " Passer à travers " : les urines abondantes et sucrées, passent à travers le filtre rénal (8).

On utilise le terme diabète (sans épithète) pour le diabète sucré (9).

Le diabète sucré est défini par l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) comme « un état d'hyperglycémie chronique, résultant d'un trouble de la sécrétion et de l'action de l'insuline, et relevant de facteurs génétiques et exogènes qui agissent souvent conjointement ». Il se caractérise aussi par un risque de complications métaboliques et vasculaires (10).

**I-2- Les causes :****2-1- La déshydratation :**

La déshydratation entraîne une hyperglycémie qui peut être modérée, surtout chez l'adulte en bonne santé. Ainsi, un nourrisson qui a perdu 10% de son poids, soit 0,5 à 1 litre d'eau ; au cours d'une fièvre ou d'une diarrhée, peut avoir une glycémie oscillant entre 4g et 5g par litre. Une personne âgée déshydratée a une glycémie spontanée autour de 04g par litre (11, 12).

**2-2- L'état de choc :**

L'état de choc, ou collapsus, est un effondrement de la tension artérielle qui peut survenir après des fractures graves, un empoisonnement, une hémorragie interne, une brûlure étendue, un infarctus comme dans la déshydratation. La glycémie s'élève brusquement pour assurer un apport suffisant de glucose au cerveau menacé par la baisse du débit du sang. Le rétablissement d'une circulation normale corrige la glycémie (11).

**2-3- L'accident vasculaire cérébrale :**

Toute accident vasculaire cérébrale peut donner une hyperglycémie surtout si les lésions intéressent la base du cerveau (13).

**2-4- La fièvre :**

Une hyperglycémie s'observe au cours des fièvres élevées, indépendamment d'une éventuellement déshydratation associée (11).

**2-5- Le stress aigu :**

Le stress aigu est une réaction de survie de l'organisme fondée sur la libération intense d'adrénaline. L'un des effets de cette hormone est s'élever la glycémie pour assurer aux muscles l'apport énergétique nécessaire à une fuite rapide, un souvenir biologique de notre passé primitif (11).

## 2-6- La malnutrition :

Paradoxalement, la malnutrition sévère telle qu'on la voit dans le tiers-monde, mais aussi au cours d'une amoxie, d'un cancer évolué ou d'un SIDA, peut provoquer une hyperglycémie (14).

## I -3- La classification

### I -3-1- Diabète de type I

#### 1- Définition :

Le diabète de type I ; diabète **insulino-dépendant** ou **DID** ; est caractérisé par une carence absolue en **insuline**. Il est appelé insulino-dépendant, par ce que son traitement nécessite des injections régulières d'insuline. On l'appelait antérieurement **diabète juvénile**, parce qu'il atteint le plus souvent les jeunes de moins 20 ans ; il dure cependant toute la vie. Le diabète de type I semble être une affection auto-immune qui entraîne la destruction des cellules bêta du pancréas par le système immunitaire. Cette affection touche les personnes qui y sont génétiquement prédisposées (15, 16).

#### 2- Les symptômes :

Les signes révélateurs d'un diabète de type I sont :

- \*La soif intense.
- \*Les urines abondantes.
- \*La fatigue inexplicable.
- \*L'amaigrissement (8, 11).

#### 3- L'insuline :

L'insuline exerce une action sur le métabolisme glucidique, lipidique et protéique. Cette action se manifeste de façon remarquable dans le foie pour les glucides, dans le tissu adipeux pour les lipides et dans le muscle pour les protéines (17).

#### A- Définition :

Les cellules bêta des îlots de langerhans produisent l'hormone **insuline**. La plus grande partie de cette insuline (plus de 80%) est sécrétée au moment de l'absorption alimentaire, mais il existe même au cours du jeûn prolongé une sécrétion basale d'insuline (15, 17).

#### B- La structure de l'insuline

##### ❖ La proinsuline :

La proinsuline est une protéine de poids moléculaire d'environ 9 KDa, elle ne comporte qu'une seule chaîne, commençant à l'extrémité C- terminale de la chaîne A, avec un segment polypeptidique (peptide C) intercalé entre les extrémités C- terminal de la chaîne B et N- terminal de la chaîne A (18).

## ❖ L'insuline :

L'insuline est un polypeptide renfermant deux chaînes A et B, rattachées par deux ponts disulfure interchaînes qui relient A<sub>7</sub> à B<sub>7</sub> et A<sub>20</sub> à B<sub>19</sub>. Un troisième pont disulfure intrachaîne relie les résidus 6 et 11 de la chaîne A. Le site de ces trois ponts disulfure est constant et, dans la plupart des espèces, les chaînes A et B renferment respectivement 21 et 30 acides aminés (19, 20). [Fig. I]

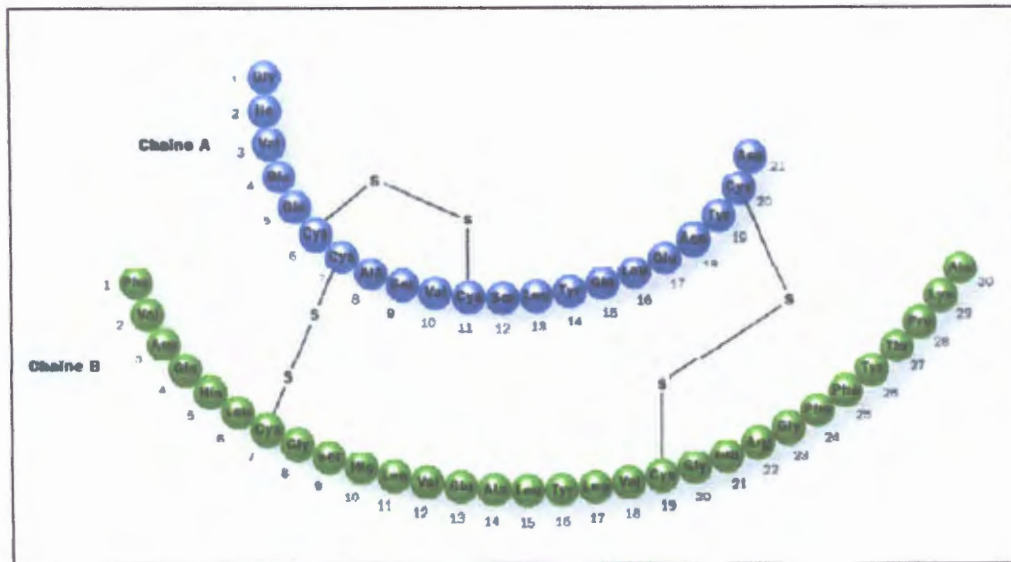


Figure I / Structure de l'insuline (21).

## ❖ Les récepteurs de l'insuline :

Ce sont des éléments glycoprotéines membranaires formées deux sous unités :  $\alpha$  (130 KDa) et  $\beta$  (90 KDa) groupées deux par deux (22).

Les sous-unités  $\alpha$  entièrement extracellulaire, qui fixent l'hormone, les sous-unités  $\beta$  transmembranaires. Ces dernières ont une activité protéine kinase qui leur permet de fixer des phosphoryles sur des résidus de tyrosine intracellulaire de la chaîne  $\beta$  ainsi que d'autres protéines de la cellule. La fixation d'insuline sur le récepteur stimule son activité protéine kinase (20, 23).

## C- La biosynthèse :

L'insuline est synthétisée au niveau des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans dans le pancréas. L'ARN<sub>m</sub> de l'insuline est traduit en pré-proinsuline qui est clivée en proinsuline ; « la proinsuline contient deux fractions : le peptide de connexion (**peptide C**) et l'**insuline** ». Dans le réticulum endoplasmique granuleux. Cette proinsuline est convertie dans l'appareil de Golgi en peptide C et en insuline qui est stockée dans des granules de sécrétion (21, 24). [Fig. II]

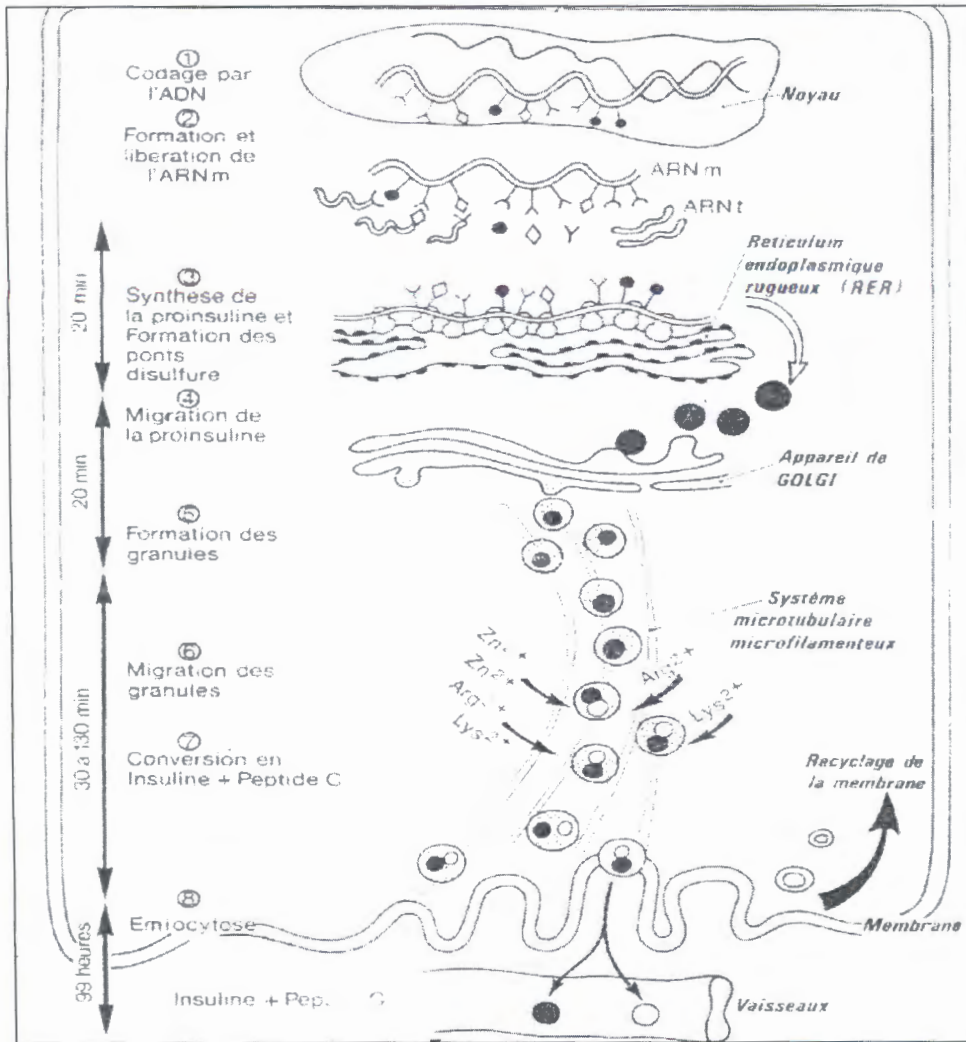


Figure II / Biosynthèse de l'insuline (22).

**D- La régulation de la sécrétion de l'insuline :**

Une élévation de la glycémie stimule la sécrétion d'insuline, tandis que sa diminution inhibe la sécrétion d'insuline. Une augmentation du taux de certains acides aminés dans le sang stimule également la libération d'insuline. Plusieurs hormones stimulent aussi, directement ou indirectement la sécrétion d'insuline. Par exemple, l'hormone de croissance (GH) et la corticostimuline (ACTH) augmentent la glycémie, ce qui déclenche la sécrétion d'insuline. La somatostatine inhibe la sécrétion d'insuline. Une activité accrue du système parasympathique, qui survient après un repas, par exemple, stimule la libération d'insuline (15, 25).

**E- Action cellulaire de l'insuline :**

L'action de l'insuline est de faire passer le glucose sanguin vers l'intérieur des cellules de l'organisme. Elle agit en se fixant sur des récepteurs cellulaires qui déclenchent un signal activant des transporteurs de glucose.

La séquence d'action concerne :

- Les récepteurs membranaires de l'insuline sur lesquels elle se fixe.
- Le mode de transmission du signal à l'intérieure de la cellule.
- L'activation des transporteurs de glucose qui permettent le passage du glucose de l'extérieur de la cellule (24).

❖ **Récepteur de l'insuline :**

La fixation de l'insuline sur les sites (sous-unité  $\alpha$ ) est rapide et réversible ; elle dépend de la température et du pH (elle est optimum ente 7,8 et 8) (26).

❖ **Transmission du signal :**

Lorsque l'insuline se fixe sur les récepteurs des cellules, elle déclenche une série de réactions en cascade : chacune de ces réactions provoque la suivante, une des premières est la stimulation de l'activité d'une enzyme, la **tyrosine-kinase**, intracellulaire de la sous-unité  $\beta$  en présence d'ATP (autophosphorylation puis phosphorylation d'autre substrat) (27).

❖ **Transporteurs du glucose :**

Le passage du glucose de l'extérieur des cellules vers le milieu cytoplasmique dépend de différents types de transporteurs, on connaît actuellement plusieurs types et leurs fonctions sont différents suivant les tissus dans lesquels ils sont trouvés (foie et muscles surtout). Les transporteurs du glucose permettent l'action de l'insuline. Un certain nombre de diabète semblent être dus à un manque congénital de transporteur du glucose (22, 27).

**F- Les effets de l'insuline :**

L'insuline augmente la captation du glucose par le muscle, le foie, le cerveau, le tissu adipeux.

- Elle augmente la glycogénèse.
- Elle diminue la glycogénolyse.
- Elle diminue la lipolyse et augmente la proteinosynthèse (inhibe la neoglycogénèse à partir des acides aminés).
- Elle accélère la conversion du glucose ou d'autres nutriments en acides gras (lipogénèse) (15, 28, 29). [Fig. III]

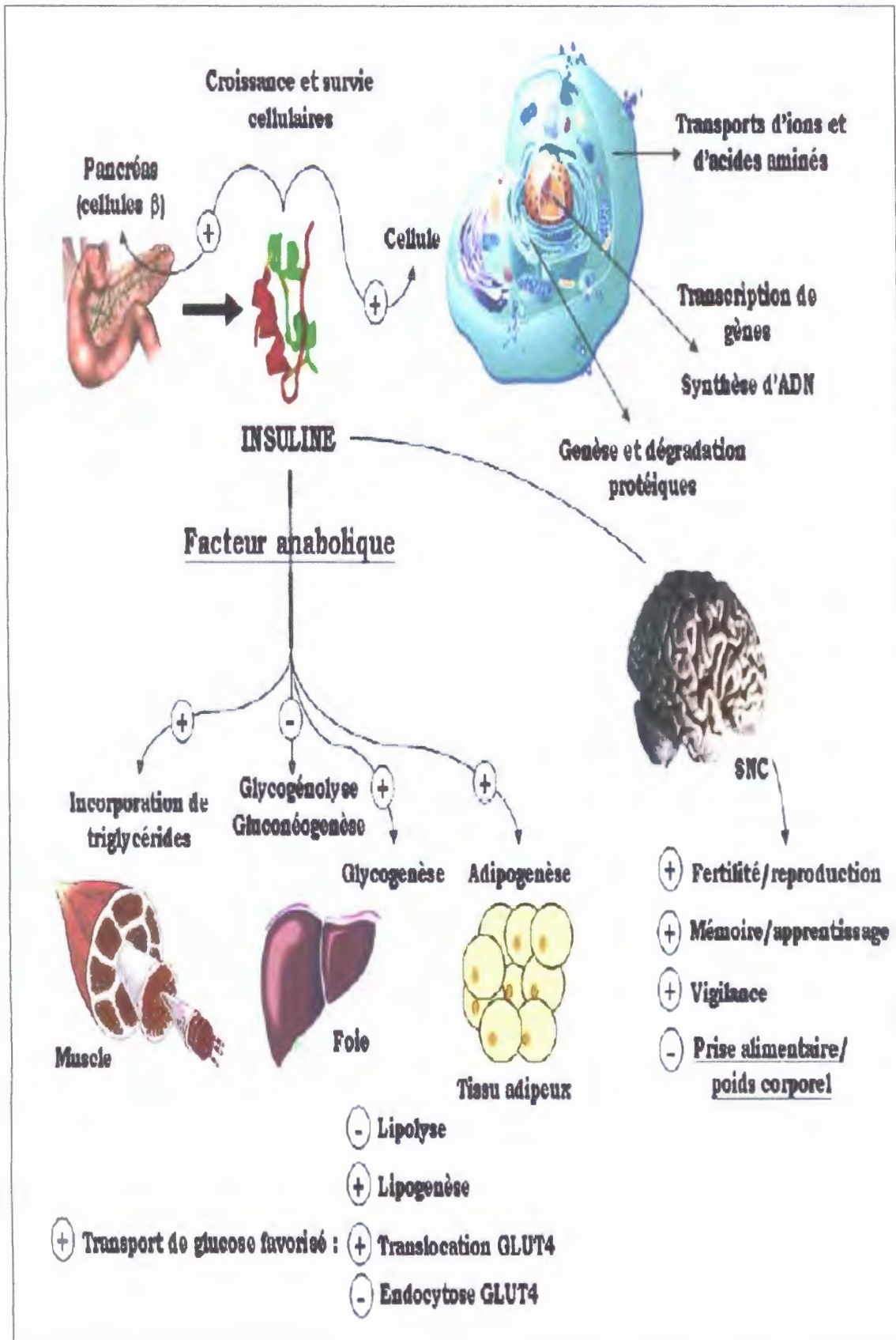


Figure III / Les effets de l'insuline (30).

### I-3-2- Diabète de type II :

Diabète non insulino-dépendant « DNID », communément appelé diabète « gras »; c'est la forme la plus fréquente (85%des diabètes sucrés). Il résulte d'un hyperinsulinisme favorisé par l'obésité et une glycémie élevée en permanence. Le risque est l'apparition d'un épuisement de la sécrétion d'insuline et l'évolution vers un diabète insulino-dépendant. Le DNID atteint surtout les obèses (10, 16, 31).

### I-3-3- Les autres types

#### I-3-3-1- Diabète insipide :

Trouble fonctionnel caractérisé par une incapacité des reins à concentrer les urines, se traduisant par une polyurie (émission d'une quantité d'urines très importante et diluée) et par une polydipsie (soif intense). Dans le diabète insipide, l'hormone antidiurétique [ADH : est une hormone élaborée au niveau des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires de l'hypothalamus] peut faire défaut on ne pas être déversée dans la circulation (diabète insipide central), ou bien, étant normalement sécrétée, elle ne peut pas agir sur les celles du tube collecteur (diabète insipide néphrogénique) (9, 32).

#### I-3-3-2- Diabète rénal :

Affection héréditaire caractérisée par une glycosurie permanente coexistant avec une glycémie normale. Elle est due à une anomalie de la portion proximale du tube rénale qui ne réabsorbe pas le glucose (33, 34).

#### I-3-3-3-Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel se développé pendant la grossesse, et il disparaît habituellement après la délivrance (35).

### I-4- Diagnostic :

On dispose de nombreux examens pour faire le diagnostic. Les examens biologiques sont classés en deux groupes principaux : Les tests statiques et les tests dynamiques (10).

#### I-4-1- Les tests statiques

##### 1- Glycémie :

On parle de diabète si la glycémie à jeun est supérieure à 1,40 g/litre (soit 7,7 mmol/litre). Le diabète est affirmé également quant la glycémie dosée 120 minutes après le début d'un repas est supérieure ou égale à 2g/litre (11 mmol/litre) (8, 36).

##### 2- Glycosurie :

Le seuil rénal du glucose est de 1,8 g/litre. Quand la glycémie dépasse cette valeur, les capacités de réabsorption rénale sont débordées et le glucose en excès passe

dans les urines (10, 37).

### 3- Cétonurie :

Les deux acides cétoniques (acide acéto-acétique, acide bêta-hydroxybutyrique) et l'acétone sont normalement absents dans les urines. Leur présence est le signe d'une augmentation du catabolisme des graisses (en cas de carence insulinaire ou de jeûne prolongé) (38).

### 4- Insulinémie (dosage de l'insuline) :

La diminution de taux normale d'insuline dans le sang indique une déficience pancréatique dans la sécrétion d'insuline, il faut savoir que la valeur normale d'insuline est 5-15  $\mu$  mole/litre (22).

### 5- Peptide C :

Le dosage des peptides C est extrêmement utile chez les sujets diabétiques sans insuline par l'évaluation de concentration de cette dernière est confirmée par la présence d'anticorps anti-insuline dans la circulation sanguine (10).

### 6- L'hémoglobine glycosylée :

Les globules rouges, qui se trouvent dans le sang contiennent de L'hémoglobine qui est la protéine donnant la couleur rouge au sang, et dont le rôle est de transporter l'oxygène des poumons vers toutes les cellules du corps (39).

#### 6-1- Structure des hémoglobines :

La molécule d'hémoglobine (MM = 64 500) est constituée d'un noyau (hème) et de quatre chaînes polypeptidiques (globine). [Fig. IV]

Toutes les hémoglobines normales contiennent toujours deux chaînes identiques de type alpha, composées de 141 acides aminés et deux chaînes, qui peuvent être de type bêta, delta ou gamma, composée de 146 acides aminés.

Chez l'adulte, l'hémoglobine est constituée d'hémoglobine A (représentant 97% de l'hémoglobine totale), d'hémoglobine A<sub>2</sub> (25% environ) et d'hémoglobine F (moins de 0,5 %) (40, 41).



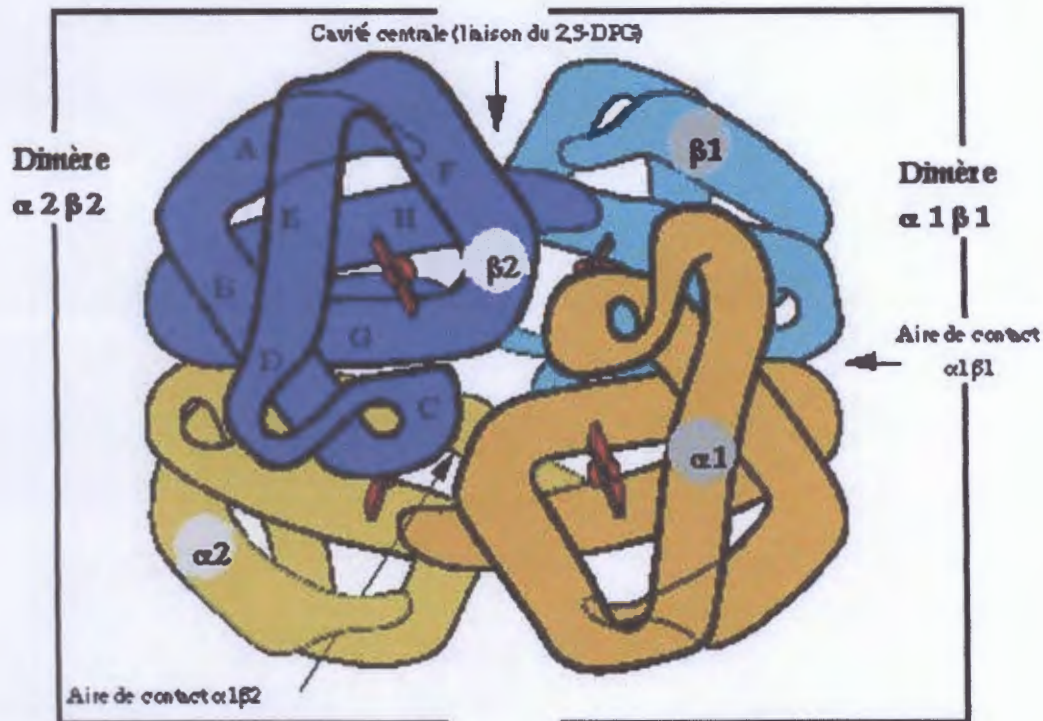


Figure IV. / Structure de l'hémoglobine (42).

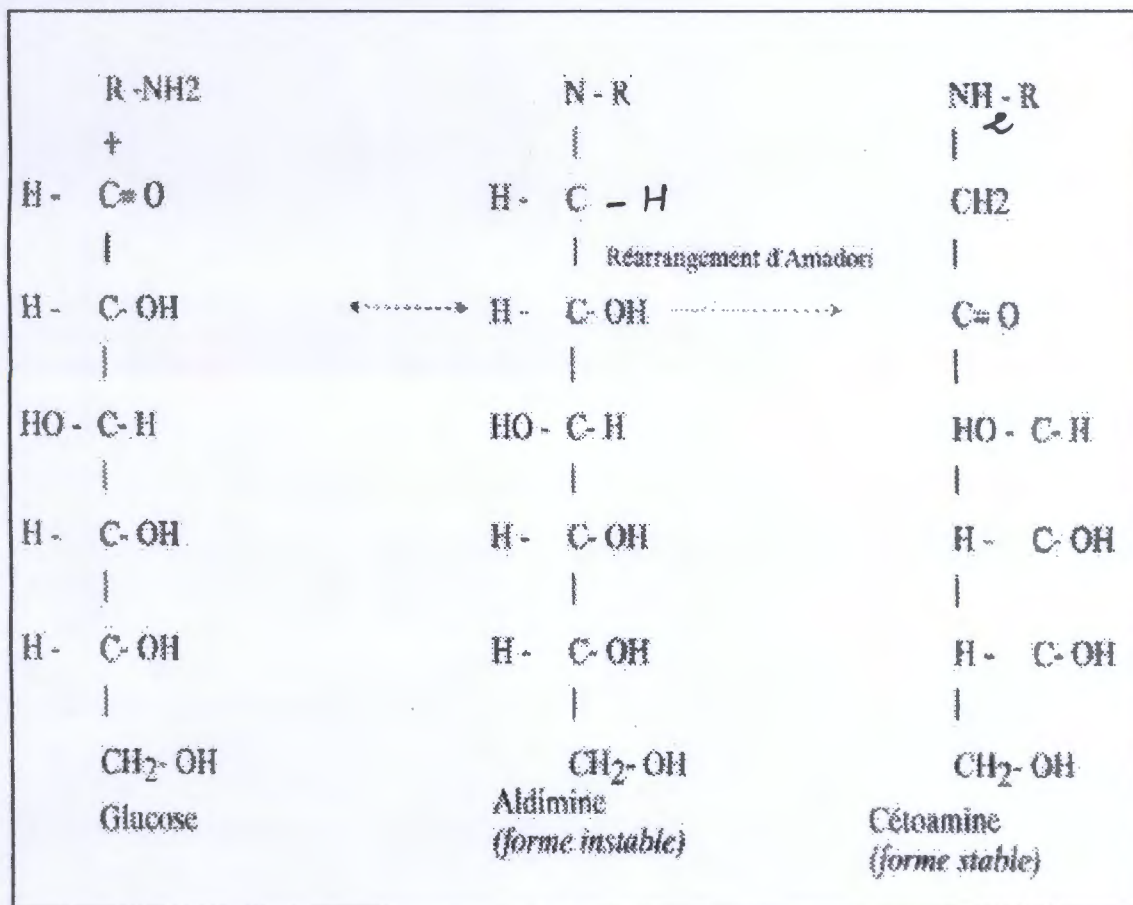
- L'hémoglobine A<sub>2</sub> de structure α<sub>2</sub> δ<sub>2</sub> est formée de deux chaînes polypeptidiques α et δ.
- L'hémoglobine F de structure α<sub>2</sub> γ<sub>2</sub> est formée de deux chaînes polypeptidiques α et γ. Elle prédomine pendant la vie fœtale et diminue pendant la première année de vie.
- L'hémoglobine A possède la structure moléculaire α<sub>2</sub> β<sub>2</sub>, on distingue une forme majeure appelée HbA<sub>0</sub> et plusieurs formes mineures qui sont répertoriées sous le nom d'hémoglobines A<sub>1</sub> ou hémoglobines rapides (elles migrent plus rapidement que HbA<sub>0</sub> sous l'influence d'un champ électrique). Ces dernières représentent 4 à 8 % de l'hémoglobine totale et correspondent à formes glyquées de l'hémoglobine. Elles ne se différencient que par la fixation de molécules greffées sur les chaînes polypeptidiques par une réaction dite de **glycation non enzymatique** (40, 42).

Tableau I / Les différentes formes d'hémoglobine glyquée (42).

HbA	Tétramère $\alpha_2\beta_2$ .
HbA <sub>0</sub>	-Composant majeur de l'HbA séparé par chromatographie ionique ou électrophorèse. -comprend l'Hb glyquée sur des sites ne modifiant pas son pHi.
HbA <sub>1</sub>	-Hémoglobine(s) rapide(s) ou fast hémoglobines en chromatographie d'échange d'ion (ou électrophorèse). -H b glyquée sur des sites modifiant le pHi. -HbA <sub>1a1</sub> +HbA <sub>1a2</sub> +HbA <sub>1b</sub> +HbA <sub>1c</sub> .
HbA <sub>1c</sub>	-Hb glyquée formée par fixation de glucose sur l'extrémité N-terminal des chaînes $\beta$ de l'HbA. -Fonction cétoamine stable.
Hbpré-A <sub>1c</sub>	-Forme labile de l'HbA <sub>1c</sub> , caractérisée par une fonction aldimine (base de Schiff). -Ne doit pas être évaluée en même temps que l'HbA <sub>1c</sub> .
Hb glyquée	-synonyme : glycohémoglobine -Remplace le terme impropre « Hb glycosylée ». -Caractérisée par toute fixation non enzymatique de glucose (ou d'autres oses) sur l'Hb. -Fraction dosée par les méthodes de chromatographie d'affinité souvent appelée « hémoglobine glyquée totale » ou HbG

### 6-2- Le phénomène de glycation :

Lors de la durée de vie de 120 jours du globule rouge, le glucose 6-phosphate et les autres oses réagissent de façon non enzymatique pour former des conjugués stables avec le groupe  $\alpha$ -amine des chaînes  $\beta$  de l'hémoglobine. Le groupe aldéhyde de la forme linéaire du glucose se condense avec le groupe amine pour former une base schiff (aldimine) (43). [Fig. V]. Cette réaction réversible est suivie par un réarrangement d'amadorie pratiquement irréversible, dans lequel la double liaison se déplace vers le C-2 de l'ose pour donner un dérivé fructosidique stable de l'hémoglobine, appelé hémoglobine A<sub>1c</sub>, dont les propriétés électrophorétiques sont modifiées (44, 45).



**Figure V / Formation d'hémoglobine A<sub>1C</sub> par l'addition non enzymatique de glucose (43).**

**6-3- Méthodes de dosage :**

Le dosage de l'hémoglobine glyquée est pratiqué pour le contrôle de l'équilibre glycémique des patients diabétique (46).

Les méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée peuvent être réparties en deux groupes (47).

- Celles qui dosent spécifiquement l'HbA<sub>1C</sub> soit en exploitant la modification de la charge de l'hémoglobine, soit par une méthode immunochimique.

- Celles qui évaluent la glycation globale de la molécule, donc tous les sites glyqués sur les deux chaînes.

Diverses méthodes permettent par ailleurs d'effectuer le dosage global des hémoglobines rapides HbA<sub>1</sub>. Il s'agit alors d'un dosage moins spécifique que celui de l'HbA<sub>1C</sub>, et soumis à diverses interférences analytiques (48).

**6-3-1- Méthodes dosant spécifiquement l'HbA<sub>1C</sub>**

**A- Chromatographie d'échange d'ions :**

C'est la technique la plus répandue. Le principe est fondé sur le fait que la charge nette des Hb glyquées sur l'extrémité N-terminale des chaînes β est plus négative que celle de l'HbA<sub>0</sub> à pH neutre. L'hémolysat est déposé sur une colonne remplie de résine

chargée négativement. On élue d'abord les hémoglobines rapides : HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub>, HbA<sub>1c</sub> puis la fraction principale HbA<sub>0</sub>. Le pourcentage des différentes fractions est déterminé par mesure spectrophotométrique. Cette méthode a subi depuis sa mise au point par Trivelli en 1971 de nombreuses améliorations concernant le support chromatographique, qui ont permis des applications à la pratique clinique en utilisant des minicolonnes ou des systèmes automatisés en chromatographie liquide haute performance (CLHP) ou chromatographie liquide basse pression (CLBP) (49).

❖ **Minicolonnes :**

Cette méthode est basée sur l'utilisation des réactifs qui permettent la mesure de la fraction HbA<sub>1</sub> ou HbA<sub>1c</sub> (50).

❖ **Chromatographie liquide haute performance (CLHP)**

La chromatographie liquide haute performance est une forme moderne des méthodes chromatographiques dont les intitulés sont rassemblés sous le vocable général de chromatographie liquide sur colonne, qui, quel que soit le phénomène physique invoqué (absorption, partage, échange d'ions...) (51, 52).

❖ **Chromatographie liquide basse pression (CLBP) :**

Cette méthode automatisée est réputée plus faciles à utiliser et moins coûteux que les systèmes (CLHP) leur capacité de résolution doit systématiquement être évaluée, notamment pour ce qui concerne la séparation HbA<sub>1c</sub>/HbF (53).

**B- Electrophorèse :**

L'électrophorèse est une technique simple, nécessitant un matériel spécialisé. Cette technique est réalisée en gel d'agarose ou acétate de cellulose permet la migration en bloc de toutes les fractions rapides HbA<sub>1</sub> (50).

**C- Méthodes immunologiques :**

Le récent développement de nouvelles technologies, et notamment la production d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux contre l'HbA<sub>1c</sub> a permis la mise au point de techniques immunologiques pour le dosage de l'HbA<sub>1c</sub>. Les anticorps sont spécifiques de la liaison du glucose avec l'extrémité N-terminale de la chaîne β (54).

**6-3-2- Méthodes dosant l'hémoglobine glyquée totale :**

Les méthodes basées sur la glycation globale de la molécule, dosant donc l'hémoglobine glyquée totale se résument actuellement aux techniques de chromatographie d'affinité. Ce principe, longtemps appliqué à des techniques de chromatographie manuelles, a depuis peu fait l'objet d'adaptation automatique (55, 56).

## 7- Test de fructosamie :

Cette nouvelle méthode donne le reflet de la glycémie moyenne des deux semaines qui précèdent le prélèvement (10).

### I -4-2- Les tests dynamiques

#### 1- Hyperglycémie provoquée orale (HGPO) :

Le glucose est administré par voie orale selon les conditions suivantes :

-Pour les adultes, on utilise une charge de glucose de 75g diluée dans 200-300 CC d'eau est administré en moins de 5 min.

-Pour les enfants, la dose est de 1,75g par kilo de poids sans dépasser 75g au total.

-pour les femmes enceintes, on recommande 100g.

La prise orale de glucose doit se faire chez des sujets sains, au repos, à jeun depuis dix (10) heures mais ayant mangés depuis au moins seize heures et après trois jours de régime apportant au moins 300g de glucide par jour. On prélève du sang veineux immédiatement avant l'ingestion du sucre, juste après, puis toutes les demi-heures pendant deux heures. Les analyses sont ensuite effectuées sur le plasma.

Au cours de l'épreuve, la sécrétion d'insuline augmente rapidement chez le sujet normal et l'obèse non diabétique :

-Chez le diabétique de type I, la réaction est nulle (absence d'insuline).

-Chez le diabétique de type II, il se produit un retard de la sécrétion d'insuline et une absence de normalisation de la glycémie (10, 38, 44).

#### 2- Administration du glucose par intraveineuse :

Le test repose sur l'injection intraveineuse de 0,33g de glucose par kilo de poids (ou 0,5g/kg) en solution à 33 % et en 30 minute environ. Les prélèvements sont effectués avant l'injection ; juste après, puis à la 3<sup>ème</sup>, 10<sup>e</sup>, 20<sup>e</sup>, 30<sup>e</sup>, 40<sup>e</sup>, 50<sup>e</sup> et 60<sup>e</sup> minute après l'injection (36).

#### 3-Test de tolérance au tolbutamide :

Le tolbutamide est un sulfamide stimulant les cellules bêta du pancréas sécrétant de l'insuline. On utilise ce test pour évaluer la réserve insulinaire du pancréas. On injecte 1g de tolbutamide en intraveineuse pendant trois minutes : les prélèvements pour la détermination de la glycémie ont lieu à la 3<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup>, 20<sup>e</sup>, 30<sup>e</sup> et 60<sup>e</sup> minute. Normalement, vers la 20<sup>e</sup> minute, la glycémie baisse de 80% par rapport à la valeur de base, indépendamment de la glycémie à la 30<sup>e</sup> minute ; si la glycémie à la 20<sup>e</sup> minute et 30<sup>e</sup> minute est respectivement supérieure à 80% à 77%, le sujet est diabétique (10).

### I -5- Les complications du diabète

#### I -5-1- Les complications aiguës

##### ❖ L'acidocétose :

Accumulation excessive du corps cétoniques dans l'organisme, constitue l'aboutissement du diabète insulino-dépendant non traité, avec accumulation de corps cétonique dans le sang entraînant une acidose (57, 58).

❖ **Le Comahyperosmolaire :**

Hyperglycémie très importante avec déshydratation, est une complication rare du diabète non insulino-dépendant chez le sujet âgé (36).

❖ **L'hypoglycémie :**

Glycémie très basse par manque de sucre. Est une conséquence du traitement lui-même ou de son excès par rapport au régime alimentaire ou à l'exercice physique (9).

❖ **L'acidose lactique :**

L'acidose lactique est caractérisée par une hyperlactatémie. C'est une complication rare mais de pronostic sévère (mortalité de 50%) (59).

**I-5-2- Les complications chroniques :**

La gravité d'un diabète est liée entre autres à la sévérité des complications chroniques qui peuvent lui être associées après quelques années d'évolution. Ce sont essentiellement ; la neuropathie, la rétinopathie, la néphropathie et la macroangiopathie (60, 61).

❖ **La neuropathie :**

Elle touche les nerfs périphériques de manière diffuse et symétrique, au niveau des membres inférieurs, elle se manifeste par une perte de sensibilité tactile (11).

❖ **La rétinopathie :**

Cette affection est due à une dégénérescence des capillaires qui irriguent la rétine chez les personnes atteintes de diabète depuis au moins une dizaine d'années. La maladie est favorisée par l'hypertension artérielle (9).

❖ **La néphropathie :**

Dans un premier temps, la quantité de plasma sanguin qui traverse les glomérules rénaux augmente et on constate la présence de microalbumine dans les urines. Les glomérules se détériorent et des protéines (macroalbumines) apparaissent dans les urines. L'évolution finale est marquée par l'insuffisance rénale, c'est-à-dire l'incapacité du rein à effectuer son travail (11, 62).

❖ **La macroangiopathie :**

Les principales formes de macroangiopathie sont l'atteinte coronarienne. La macroangiopathie est une complexation très fréquente du diabète de type I et surtout du

diabète de type II. Elle est d'ailleurs la première cause de mortalité des diabétiques de type II (60).

### **I -5-3- Les Complications infectieuses :**

Le diabète favorise l'écllosion d'infections bactériennes et mycosiques, ce qui conduit à des gangrènes nécessitant l'amputation des membres (63, 64).

### **I -6- Le traitement :**

Le traitement des diabétiques vise principalement à rétablir une glycémie normale et à prévenir les complications métaboliques de la maladie.

Toutes les thérapies reposent sur un régime alimentaire et des médicaments hypoglycémiants (65).

#### **❖ Diabète de type I :**

Son traitement fait appel à l'injection d'insuline qui sera répartie dans la journée selon le type d'insuline et l'état général du patient diabétique (1 à 3 injections quotidiennes), dans certain cas seule injection suffit largement (insuline retard = 24 heures, insuline ultra retard = 48 heures, insuline rapide = 8 heures) la posologie initiale est faible (de l'ordre de 20 à 40 UI/ jrs) (16, 63).

#### **❖ Diabète de type II :**

Son traitement fait appel à :

- L'instauration de régime alimentaire (mesures hygiéno-diététique).
- L'exercice physique adapté à chaque individu.
- La prise d'hypoglycémiants oraux (sulfamides, biguanides, et inhibiteurs d'alpha glucosidases) et éventuellement de l'insuline (16).

**\* Les principaux antidiabétiques :** Deux groupes de médicaments sont employés :

- L'insuline.
- Les antidiabétiques oraux (ADO) (16).

# CHAPITRE II

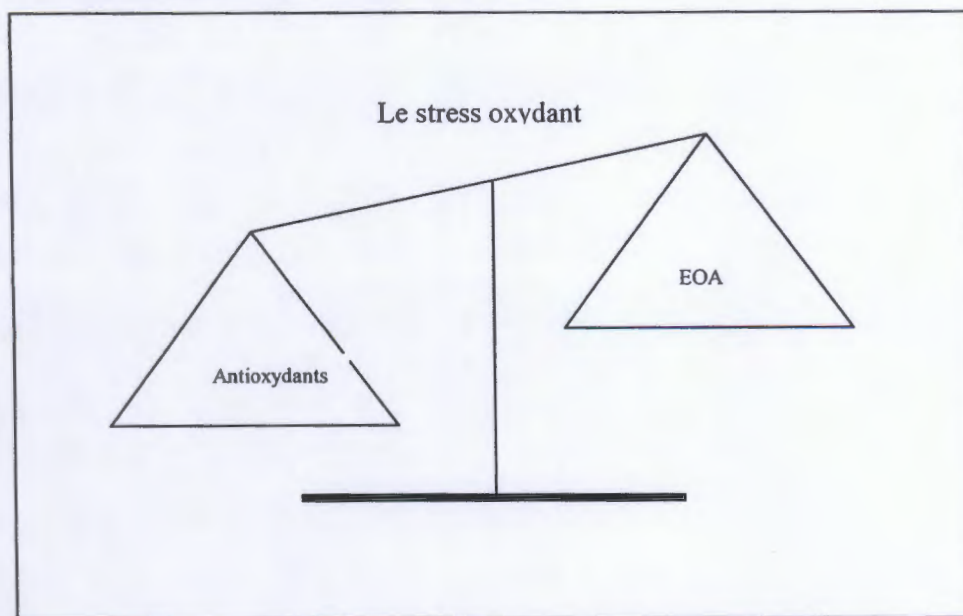
## LE STRESS OXYDATIF ET LES ANTIOXYDANTS



## II -1- Le stress oxydant

### II -1-1- Définition :

Les radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques dans les circonstances quotidiennes normales, ces radicaux libres sont produits en permanence en faible quantité comme les médiateurs tissulaires ou les résidus des réactions énergétiques ou de défense, et cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense, d'ailleurs adaptatifs par rapport au niveau de radicaux présents. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance **antioxydants/pro-oxydants** est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé : « **Stress oxydant** » (66, 67).[Fig. VI]



**Figure VI / Déséquilibre de la balance entre antioxydants et pro-oxydants (68).**

Le stress oxydant est impliqué dans de nombreuses maladies métaboliques, cardiovasculaires et dans les maladies neurodégénératives. Il a été notamment rapporté dans le diabète, les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, les cas de cancers colorectaux de pancréatite, d'arthrite rhumatoïde et d'athérosclérose (69).

### II -1-2- L'origine du stress oxydatif :

Le stress oxydant peut avoir deux origines. L'organisme peut avoir à faire face à une production trop forte de radicaux libres peut être maîtrisée, qui peut résulter d'un dysfonctionnement de la chaîne mitochondriale (ischémie-reperfusion, vieillissement) d'une activation de systèmes enzymatiques (xanthine oxydase, NADAH oxydase), l'intoxication par les métaux lourds, etc.

La rupture de l'équilibre de la balance oxydants/antioxydants peut provenir d'une carence en un ou plusieurs antioxydants dont les vitamines et les oligo-éléments d'origine alimentaire (70).

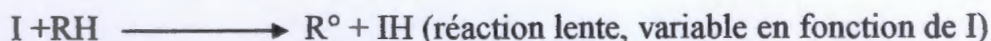
### II -1-3- Cibles et conséquences du stress oxydatif :

La production excessive de radicaux libres provoque une action directe sur les molécules biologiques (lipides, protéines, ADN et glucides) (71).

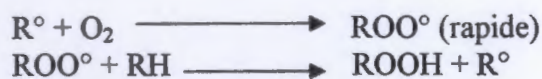
#### II -1-3-1- Les lipides :

Les radicaux libres peuvent attaquer les lipides et notamment les acides gras mono et peroxydation [Fig. VII]. Il s'agit d'une succession de réactions radicalaires à l'origine de la libération de molécules réactives. En l'absence d'antioxydants, la réaction s'auto-entretient car les espèces produites peuvent à nouveau réagir entre elles.

- **Initiation :** I : initiateur



- **Propagation :**



- **Terminaison :**



ROO<sup>°</sup> : radical peroxy, ROOH : hydroperoxyde

**Figure VII / Mécanismes de la peroxydation lipidiques (72).**

Cette réaction est à l'origine de la formation d'hydroperoxydes lipidiques. Ceux-ci s'accumulent dans la membrane, entraînent la diminution de sa fluidité et de sa perméabilité. Sa fonction étant complètement perturbée, la membrane se désorganise.

Si les dégâts sont trop importants, les peroxydes peuvent conduire à la mort de la cellule. Les peroxydes lipidiques peuvent aussi réagir avec d'autres composés cellulaires et être à l'origine de molécules très toxiques. Par exemple, ils peuvent réagir avec l'ADN et être à l'origine de substances mutagènes (72).

### II -1-3-2- Les protéines :

Les radicaux libres peuvent réagir avec les différents acides aminés et donc altérer la structure des protéines. Les fonctions de multiples enzymes, de récepteurs et de protéines de transport cellulaire peuvent ainsi être modifiées. C'est donc toute la machinerie cellulaire qui peut être affectée (72).

### II -1-3-3- L'acide désoxyribonucléique (ADN) :

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène qui agissent directement sur l'ADN et s'oxydent certaines bases comme la guanine, cela provoque des lésions qui auront des conséquences sur le contrôle du cycle cellulaire et sur l'expression génétique (73, 74).

### II -1-3-4- Les glucides :

Les radicaux libres peuvent aussi agir sur le glucose et générer des intermédiaires réactifs. Les dommages oxydatifs peuvent alors se propager via l'attaque des radicaux sur d'autres molécules (72).

## II -2- Le système antioxydant :

Les antioxydants sont définis comme : « toute substance qui, en faible concentration par rapport au substrat susceptible d'être oxydé, prévient ou ralentit l'oxydation de ce substrat » (75).

La protection contre les effets délétères induit par les radicaux oxygénés s'effectue à l'aide de trois types d'antioxydants différents [Fig. VIII].

\* **Les protéines non enzymatiques** (albumine, haptoglobine, transferrine) jouent un rôle antioxydant par chélation des ions.

\* **Les enzymes** tels que les superoxydes dismutases, les glutathions-peroxydases et les catalases transforment des radicaux très pro oxydant en substance inoffensives.

\* **Les antioxydants d'origine nutritionnelle**, les vitamines et les oligo-éléments qui sont des antioxydants essentiels pour l'homme dont les apports peuvent prévenir et même aider au traitement des maladies liées au stress oxydant.

Il existe de nombreux autres antioxydants, parmi ces substances, certaines sont regroupées dans le grand groupe des polyphénols, composé principalement de trois familles : **les flavonoïdes, les anthocyanes et les tanins**. Bien que non essentielles, ces substances jouent pourtant un rôle majeur dans la lutte contre le stress oxydant (76, 77).

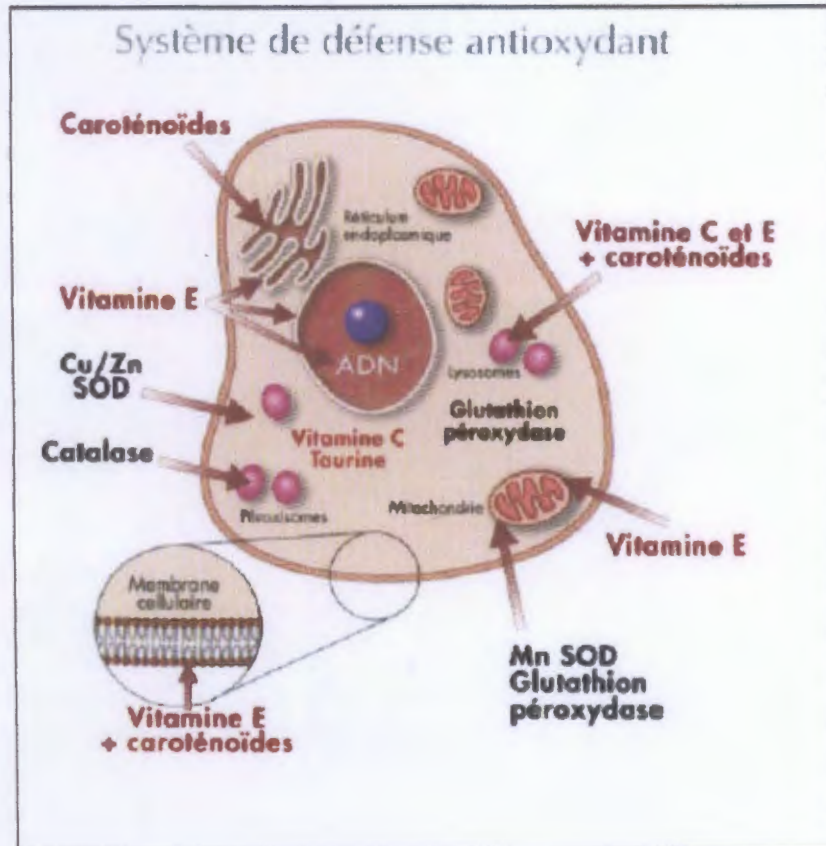
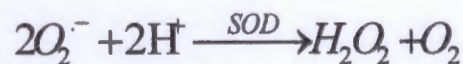


Figure VIII /Quelques antioxydants et leur localisation (78).

## II -2-1- Les défenses enzymatiques

### II -2-1-1- Les superoxydes dismutases : (SOD)

Le superoxyde dismutase (SOD) élimine l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot -}$ ) par une réaction de dismutation. Elle produit de l'oxygène ( $O_2$ ) et du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ).



Ce sont des métallo-enzymes qui utilisent les métaux de transition (Cu, Zn, Fe, Mn ou Ni) comme cofacteurs.

Trois formes existent chez l'homme : La SOD-Cu/Zn cytoplasmique, SOD-Mn mitochondriale et la SOD extracellulaire (SOD-EC) (79).

### II -2-1-2- Les catalases (CAT) :

Les principales enzymes capables de détruire  $H_2O_2$  sont les **catalases** à cofacteur **Fer**, qui transforme le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en simple molécule d'eau. Elle est principalement présente dans les peroxysomes de diverses cellules, dans les plaquettes et le stroma des érythrocytes (79).

### II -2-1-3- La glutathion peroxydase :

Une autre enzyme est couplée à l'action du superoxyde dismutase et joue un rôle similaire à la catalase (**La glutathion peroxydase**). L'enzyme est présente dans le cytoplasme et dans la mitochondrie. Les glutathions peroxydases utilisent le sélénium comme cofacteur et catalysent la réduction de divers hydroperoxydes (**ROOH**) et du peroxyde d'hydrogène (**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**), protégeant ainsi les cellules de stress oxydant (**80, 81**).

### II -2-2- Les défenses non enzymatiques

#### II -2-2-1- L'albumine :

L'albumine se trouve en grande quantité dans le plasma (0,5 mM) et possède une fonction thiol bien exposée. A ce titre, l'albumine est souvent considérée comme un antioxydant important dans le milieu extracellulaire. De plus, elle est capable de fixer différents métaux (**Cu<sup>2+</sup>**, **Fe<sup>3+</sup>** et **Mn<sup>2+</sup>**) et de prévenir leurs effets oxydants (**75**).

#### II -2-2-2- Les transferrines :

Ce sont des glycoprotéines plasmatiques qui fixent et transportent le fer dans l'organisme. Elles sont formées d'une seule chaîne polypeptidique de **79,6 KDa** et d'une fraction glycosidique de **4,5 KDa** et responsable de la fixation de 4 atomes de Fer ferrique. Ce dernier devient incapable d'intervenir dans des mécanismes d'oxydoréduction générateurs des radicaux libres (**82**).

### II -2-3- Les antioxydants d'origines nutritionnelles :

Les vitamines et les oligoéléments antioxydants participent à l'activation du système de défense contre les dommages cellulaires causés par les radicaux libres et par conséquent à la prévention des complications du diabète, soit en agissant comme coenzymes ou cofacteurs dans les réactions métaboliques, soit par l'amélioration du contrôle de la glycémie (**83**).

#### II -2-3-1- Les vitamines

##### A- Vitamine E :

La vitamine **E** ou  $\alpha$ -tocophérol. Elle est stockée dans le foie, les surrénales, le tissu adipeux, et présente en forte concentration dans les membranes cellulaires et mitochondriales (**45, 84**).

La vitamine E est reconnue comme antioxydant, grâce à sa capacité à inhiber les peroxydations lipidiques ; joue ainsi un rôle clef dans la protection des acides gras polyinsaturés membranaires (**85**) [Fig. VIII-A].

##### B- Vitamine C :

La vitamine C ou acide ascorbique est le plus important antioxydant hydrosoluble : son rôle est essentiel dans les compartiments intra et extra cellulaires (**72**).

C'est un antioxydant dans certaines circonstances bloquant la production des radicaux libres et un oxydant puissant lorsque du fer se trouve à l'état libre dans le cytoplasme (**86, 87**) [Fig. VIII-B].

**C- Les caroténoïdes :**

Les caroténoïdes particulièrement le  $\beta$ -carotène et le lycopène, jouent un rôle dans la protection contre les radicaux peroxylys et l'anion superoxyde (88 ,89) [Fig. VIII-C].

**II -2-3-2- Les oligo-éléments :**

Ces oligo-éléments interviennent comme co-facteurs d'enzymes indispensables dans la lutte contre les radicaux libres. Parmi ces oligo-éléments, le zinc, le sélénium et le manganèse ont une action définie.

**A- Le zinc :**

Le zinc agit en stabilisant l'insuline, en favorisant sa fixation sur son récepteur. De plus, l'expression du récepteur est zinc dépendant. Dans le diabète et le syndrome métabolique, une déplétion en zinc plasmatique et urinaire est observée et contribue à l'augmentation du stress oxydant. Chez les diabétiques, la supplémentation en zinc est bénéfique en modulant la sensibilité à l'insuline et en diminuant le stress oxydant (90, 91).

**B- Le sélénium :**

Il joue un rôle important dans le métabolisme des radicaux libres car il est nécessaire à la synthèse des sélino protéines, telles que la glutathion peroxydase et à la synthèse d'un ARN de transfert correspondant à l'incorporation de sélénocystéine dans les protéines (86).

Parallèlement à ses propriétés antioxydants, le sélénium a des propriétés insuline like qui passerait par l'activation des kinases impliquées dans la cascade des signaux d'activation de l'insuline (92).

**C- Le manganèse :**

Le manganèse a une fonction antioxydant importante pour l'activité du superoxyde dismutase a manganèse (**Mn-SOD**) ; enzyme qui protège les mitochondries. Donc, la privation de manganèse dans le diabète expérimentale a été montré à induire une diminution de l'activité de **Mn-SOD** dans le rein et le cœur, associée à une augmentation de la peroxydation des lipides dans les érythrocytes (93, 94).

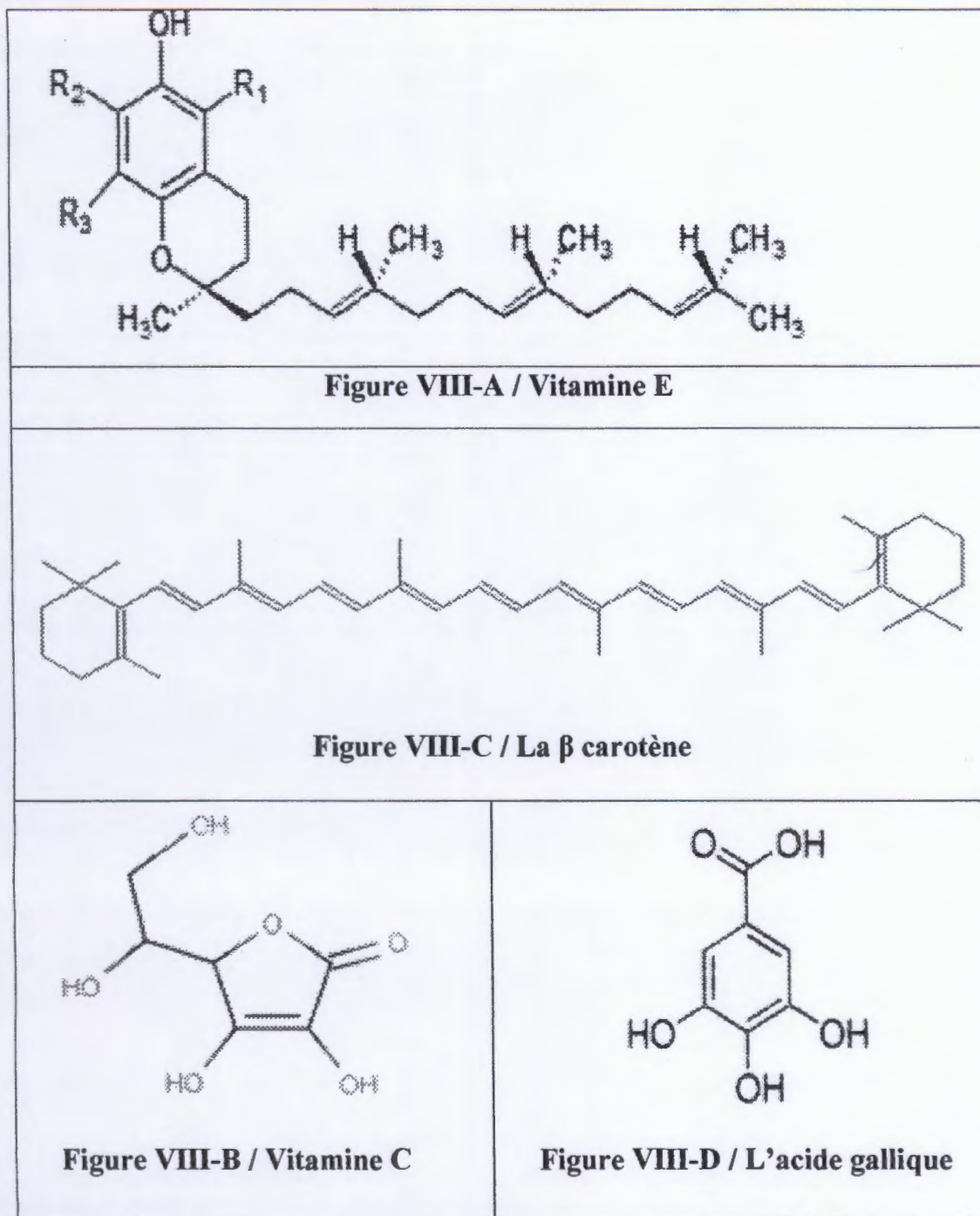
**II -2-4- Les autres antioxydants****▪ Les flavonoïdes :**

Les polyphénols : parmi les quels on retrouve les flavonoïdes qui sont des piègeurs de radicaux libres et de composés issus de la peroxydation des lipides (95).

Les flavonoïdes possèdent des propriétés antidiabétiques. Ils peuvent également protéger les cellules pancréatiques qui peuvent être endommagées par les radicaux libres (72).

▪ L'acide gallique :

L'acide gallique (acide 3, 4,5-trihydroxybenzoïque) c'est un des acides phénoliques qui se trouve à l'état naturel dans les plantes et les fruits, il est présent sous forme libre ou faisant partie d'une molécule de tanin. Sa formule chimique est  $C_6 H_2 (OH)_3 COOH$ . Les sels et esters tirés de cet acide sont appelés **gallates** (96, 97) [Fig. VIII-D].



Figurer IX / Structures de quelques antioxydants (95, 97).

# **CHAPITRE III**

## **LE DIABETE EXPERIMENTAL**



Les agents pharmacologiques susceptibles de provoquer un diabète sont nombreux. Certains d'entre eux sont bien connus, car ils sont utilisés pour provoquer des diabètes expérimentaux (98).

Les médicaments diabétogènes (la streptozotocine, l'alloxane...) prédominante peuvent être soit des agents toxiques pour la cellule  $\beta$ , soit des inhibiteurs de la synthèse, soit des inhibiteurs de la sécrétion insulinique (99).

Après plusieurs études les chercheurs démontrent que l'ablation du pancréas produit le diabète chez la plupart des vertébrés.

### III -1- L'ablation du pancréas : pancréatectomie

Le pancréas est un organe abdominal digestif situé derrière l'estomac, devant et au-dessus des reins (100).

Le pancréas joue un rôle primordial, car il est le lieu de la sécrétion des deux hormones essentielles, l'insuline et le glucagon, il a un double rôle :

- Sécrétion de suc pancréatique nécessaires à la digestion : c'est sa fonction, exocrine.
- Sécrétion d'hormones intervenant dans le métabolisme énergétique; c'est sa fonction, endocrine (8).

#### ✓ L'effet de l'ablation du pancréas :

Dans le diabète produit par pancréatectomie complète, la privation de l'organisme en insuline est totale. Il se manifeste alors, en quelques heures, une perturbation profonde de l'équilibre endocrinien qui règle le métabolisme des glucides. (101)

Après la seule ablation totale du pancréas et en raison de l'absence d'insuline et de la persistance de la sécrétion des autres hormones, les principales manifestations des troubles métaboliques sont à leur degré maximum: il s'agit d'hyperglycémie, glycosurie, de déficience de la mise en réserve du glucose dans le foie et les muscles, l'incapacité d'utilisation de ce glucose par les cellules tissulaire de l'organisme. Il s'ensuit la diminution du taux du glycogène dans le foie et la ralentissement de sa synthèse dans le muscle (cependant sa concentration est accrue dans le cœur, le rein et les leucocytes) (102).

Les acides gras ne sont plus synthétisés; cependant, leur transport depuis les dépôts de graisse répartis dans l'organisme jusqu'au foie est accru. On constate une hyperlipémie, l'accumulation des lipides dans le foie ainsi qu'une intense cétonogénèse; la cétonémie s'élève, les corps cétoniques sont excrétés en abondance dans l'urine. L'accumulation de ces corps cétoniques dans l'organisme modifié le pH du sang et crée un état d'acidose. L'animale meurt rapidement en état de dénutrition et l'amaigrissement accusée (101).

### III -2- Les médicaments diabétoènes

#### III -2-1- L'alloxane

##### 1-Définition :

L'alloxane ou mésoxalylurée est un composé organique basée sur un squelette pyrimidine hétérocyclique. [Fig. X]. Le composé ayant une forte affinité pour l'eau, il existe principalement à l'état de monohydrate (103).

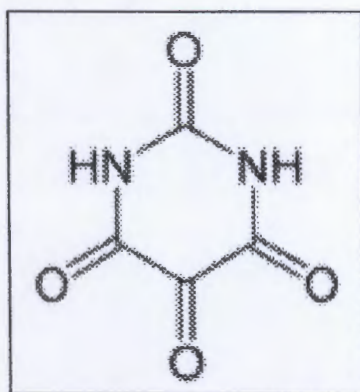


Figure X / Structure de l'alloxane (104).

L'alloxane est un agent diabétoénique qui possède une activité sur les cellules comme la produit de sa réduction: l'acide dialurique. L'alloxane et le produit de sa réduction établissent un cycle redox avec la formation des radicaux superoxydes. L'action de ces radicaux avec une augmentation massive simultanée de concentration cytosolique en calcium cause la destruction des cellules  $\beta$  (105).

##### 2- La toxicité de l'alloxane:

L'alloxane est l'un des agents chimiques de toxicité élevés sur le foie et le pancréas. Son pouvoir toxique réside dans la production intense des radicaux libres oxygénés dans le corps en causant la destruction par exemple des cellules  $\beta$  pancréatique. Cependant, il est fondé que l'alloxane n'est pas spécifique au pancréas, mais aussi aux autres organes tels que : les reins, le cerveau, le système hématopoïétique et le foie (106, 107, 108).

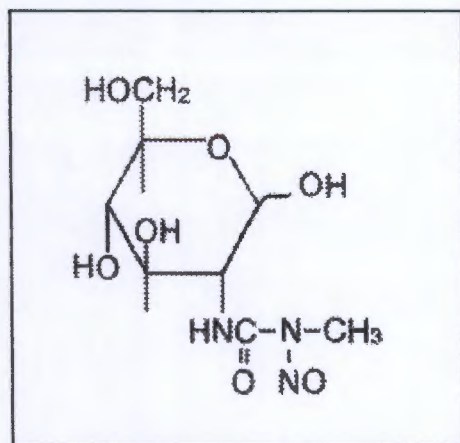
#### III -2-2- La streptozotocine :

Les nitrosourées sont des antimétoiques agit comme des agents alkylants "bifonctionnels" et son spectre d'activité inclut des tumeurs diverse. Leurs effets toxiques sont:

- Des atteints rénales de type radio-mimétique.
- Une activité myélosuppressive intense et cumulative (25).

**1- Définition:**

La streptozotocine dérivé N-nitro de la glucosamine est un agent chimique fortement diabétogène constituée d'un noyau glucose et d'un radical nitro (29) [Fig. XI].



**Figure XI / Structure de la streptozotocine (109).**

**2- L'origine:**

Cette nitrosourée de classe alkylants d'origine naturelle dérivé de *Streptomyces acromogenes* ; un groupe extrêmement diversifié de bactérie que l'on trouve dans le sol (98).

**3- Les propriétés de la streptozotocine :**

La streptozotocine est un antibiotique anti-tumoral de synthèse utilisé en chimiothérapie anticancéreuse, commercialisé chez l'homme sous la spécialité ZANOSAR®. Ce médicament indiqué dans le traitement des adénocarcinomes métastatiques des îlots de langerhans. Comme les autres agents alkylants, la STZ inhibe l'initiation de la synthèse de l'ADN et est faiblement active sur les synthèses de protéines et de l'ARN. La streptozotocine possède des propriétés antimitotiques et carcinogènes et provoque expérimentalement un diabète dans de nombreuses espèces animales.

Des expériences effectuées sur le rat, il ressort que l'administration de streptozotocine est suivie d'une hyperglycémie rapide, en même temps que de la sidération des cellules  $\beta$  et de la paralysie de la sécrétion d'insuline (109, 110).

**4- La pharmacocinétique :**

Administrée par voie intraveineuse, la streptozotocine disparaît très rapidement de la circulation. Chez l'homme, la demi-vie biologique est de 35 minutes (110).

**5- Les effets indésirables :**

- ✓ Hépatique: une toxicité hépatique a été observée chez certains patients (élévation des enzymes hépatique, hypoalbuminémie).
- ✓ Hématologique; toxicité hématologique rare, impliquant le plus souvent des décroissances légère dans les valeurs d'hématocrites. Cependant, quelques cas de leucopénie et de thrombopénie importantes avec issue fatale ont été rapportés.
- ✓ Métaboliques: des anomalies, faibles à modérées, de la tolérance en glucose ont été notées. Elles ont été le plus souvent réversibles (111).

# **PARTIE II**

## **PARTIE PRATIQUE**

# **CHAPITRE IV**

## **MATERIELS ET METHODES**

**IV -1- Matériels****IV -1-1- Matériels biologiques****IV -1-1-1- Les animaux expérimentaux :**

Notre étude expérimentale a porté sur les rats mâles de type wister pesant entre (130-205 g), prévenant de l'institut Pasteur d'Alger. Ils sont élevés dans les cages, ayant libre accès à l'eau et à la nourriture (croquettes) et vivant dans l'animalerie à T<sup>O</sup> ambiante de 20-27° C.

**IV -1-1-2- Répartition des animaux :**

Les animaux sont répartis en trois groupes (n=11), l'un témoin comporte quatre (04) rats non diabétiques. Les deux autres groupes constituent l'échantillon, à traiter dont le premier qui renferme 4 rats a subi un traitement par le médicament streptozotocine (ZANOSAR<sup>R</sup>) et le second qui renferme 3 rats a subi le même traitement en présence d'acide gallique davantage.

**IV -1-2- Matériels expérimentales :**

- Centrifugeuse.
- Spectrophotomètre.
- Portoirs.
- Tube à hémolyse.
- Micropipettes.
- Embout.

**IV -2- Méthodes de travail :**

Notre étude comporte deux périodes :

**IV -2-1- Période d'adaptation :**

Durant cette période de 10 jours, les rats ont reçu une alimentation libre et ont été pesés quotidiennement.

**IV -2-2- Période expérimentale :**

Cette période est établie en 28 jours durant la quelle les rats des 3 lots ont reçu la même nourriture libre. Dans le 1<sup>ère</sup> jour on injecte les rats par le traitement adéquat décrit précisément.

Le prélèvement sanguin est effectué à jeun pendant le 3<sup>ème</sup>, 7<sup>ème</sup>, 14<sup>ème</sup>, 21<sup>ème</sup> et 28<sup>ème</sup> jours.

**A- La dose :**

- **Rats du 2<sup>ème</sup> lots** : la solution de streptozotocine est préparée en mélangeant 51.79 mg de ce médicament dans 2 ml du tampon citrate à pH=4,5. Cette concentration est répartie sur ces rats selon leur poids en se basant sur sa posologie qui est de 65mg/kg.

**- Rats du 3<sup>ème</sup> lots**

- **Streptozotocine** : La solution préparée est d'une concentration de 37,14 mg de streptozotocine dans 1,5 ml du tampon citrate du pH 4,5 répartie sur les rats se en fonction de poids.
- **L'acide gallique** : pour préparer cet acide, qui a une posologie de 75 mg/kg. On fait mélanger 42,84 mg dans 1,5 ml du tampon citrate à pH = 4,5.

**B- Méthode d'administration :**

Dans notre travail, on a induit le diabète par une injection unique intra péritonéale de la substance diabétogène (STZ), mais pour le 2<sup>ème</sup> lot l'injection de la STZ+l'acide gallique se fait dans le même jour.

La nuque du rat a été fixée par l'index et la pousse de façon à tenir la peau du rat dans la paume de la main gauche, l'administration s'effectue par la main droite en utilisant une seringue de 2,5 ml.



**Figure XII / Méthode d'administration.**



**C- Prélèvement du sang :**

Le sang est prélevé par ponction à l'aide d'un tube capillaire et est produit délicatement au niveau de l'oeil (sinus rétro-orbitaire) riche en sang. Le tube capillaire est engagé assez profondément entre l'œil et la membrane nictitante. Le sang monte alors par capillarité et sera récupéré dans des tubes contenant l'EDTA: Ethylène Diamine Tétra Acétique de sodium (Anticoagulant) ou héparine.



**Figure XIII / Méthode de prélèvement du sang.**

Le plasma obtenu par centrifugation du sang à une vitesse de 3000 tours/min pendant 10 minutes, est utilisé immédiatement ou conservé à froid (4,6°C) jusqu'à la réalisation des dosages des transaminases.

- Le dosage des différents paramètres biochimiques :

- La glycémie.
- Cholestérolémie.
- Cholestérol-HDL-émie.
- Cholestérol-LDL-émie.
- Triglycéridémie.
- TGP.

**IV -2-3- Lieu du dosage :**

Les dosages biochimiques ont été réalisés au niveau de laboratoire de biochimie de l'hôpital de Jijel, laboratoire d'hygiène et de laboratoire de l'institut de la biologie dans l'université.

## IV -2-4- Les méthodes

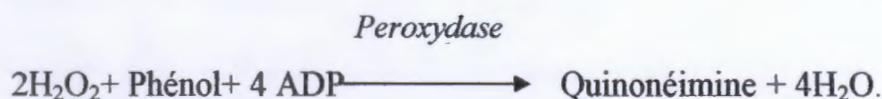
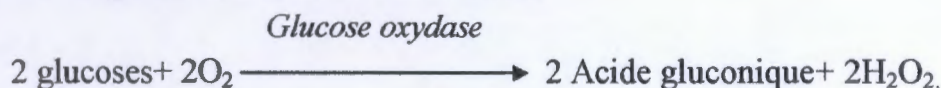
## 1 - Dosage de la glycémie :

Le dosage du glucose se fait en déposant une goutte de sang total sur une bandelette réactive et la lecture se fait à l'aide d'un glucomètre ou par une méthode enzymatique.

## La méthode enzymatique :

## 1-1- Principe :

Le glucose est dosé par la méthode enzymatique colorimétrique, la détermination du taux de glucose se fait selon la réaction:



4 AAP= Amino-4- antipyrine.

La quantité de quinonéimine prend une couleur rose persistante après une heure de la réaction: l'intensité de cette couleur est proportionnelle à la concentration du glucose.

## 1-2- Compositions des réactifs :

Réactif 1: (solution tampon)	Phosphate pH=7,4 .....	100 m mol/l
	Phénol.....	1m mol/l
	Glucose oxydase .....	10000 µ/l
Réactif 2: (solution d'enzyme)	Peroxydase .....	600 µ/l
	Amino-4 antipyrine .....	270 µ mol/l
Étalon :	Glucose .....	5,56 µ mol/l

Le réactif de travail est obtenu après le mélange du réactif 2 dans le réactif 1 et on attend environ 15 minutes avant utilisation.

## 1-3- Mode opératoire :

La méthode utilisée est la méthode manuelle pour spectromètre, le dosage de la glycémie sur le sérum prélevé est effectué à température du laboratoire selon le tableau suivant:

	Blanc	Etalon	Dosage
Etalon	-	10 µl	-
Eau distillée	10 µl	-	-
Echantillon	-	-	10 µl
Réactif de travail	1 ml	1 ml	1 ml

Les tubes servant au dosage sont agités et incubés pendant 10 minutes.

Le lecture de la densité optique (DO) correspond à la concentration de glucose, s'effectuée par spectrophotométrie à la longueur d'onde  $\lambda = 500 \text{ nm}$  (492- 550).

#### 1-4- Calcule:

Le calcule de la glycémie est donné par la formule suivante:

$$(\text{Glu}) = \frac{\text{D.O Dosage}}{\text{D.O Etalon}} \times n$$

n: concentration de l'étalon

$$n = 1(\text{g/l})$$

$$n = 100 \text{ mg/l}$$

$$n = 556 \text{ m mol /l}$$

#### ➤ Valeurs de référence:

Sérum et plasma: normal: 0,7-1,10 g/l

70-110 mg/dl

3,89-5,84 m mol/l (112, 113)

#### 2- Dosage de l'hémoglobine glycosylée :

Le dosage de l'hémoglobine est s'effectué au niveau de laboratoire central de l'hôpital de Jijel par la méthode de chromatographie d'échange d'ions selon le protocole suivant:

##### 2-1- Principe de la méthode :

Après la préparation d'un hémolysat, dont la fraction labile est éliminée, les hémoglobine sont retenues sur une résine d'interchange cationique; puis l'hémoglobine  $A_{1c}$  (Hb  $A_{1c}$ ) est éluée de manière spécifique après avoir éliminer par lavage l'hémoglobine  $A_{1a+b}$  (Hb  $A_{1a+b}$ ). L'estimation du pourcentage de la Hb  $A_{1c}$  est obtenue par lecture de l'absorbance (114).

**2-2- Composition :**

- 1- **Réactif** : Phtalate de potassium 50 m mol/l, détergent 5g/l, azide de sodium 0,95g/l, pH=5,0.
- 2- **Réactif** : Tampon phosphate 30 m mol/l, pH=6,5, azide de sodium 0,95 g/l.
- 3- **Réactif** : Tampon phosphate 72 m mol/l, pH=6,5, azide de sodium 0,95 g/l.
- 4- **Microcolonnes** : Elle contiennent de la résine d'interchange ionique équilibrée avec le tampon phosphate 72 m mol/l, pH=6,5, azide de sodium 0,95 g/l.

**2-3- Echantillons :**

Sang total collecté par des procédures standard. L'hémoglobine A<sub>1c</sub> est stable 7 jours à 2-8° C. L'héparine ou l'EDTA peuvent être utilisés comme anticoagulant.

**2-4- Procédure****➤ Préparation de hémolysat et élimination de la fraction labile :**

- 1- Attendre quelques minutes que les réactifs et les colonnes atteignent la température ambiante (21-26°C).
- 2- Pipeter dans un tube à essai:

Sang	50 µl
Réactif	200 µl

- 3- Agiter et laisser à température ambiante pendant 10-15 min.  
Cet hémolysat sera utilisé dans les étapes 6 et 11.

**➤ Préparation de la colonne :**

- 4- Déboucher la partie supérieure de la colonne et casser ensuite la languette inférieure.
- 5- à l'aide de l'extrémité plane d'une pipette, descendre le disque supérieur jusqu'au niveau de résine, en évitant de la comprimer. Laisser goutter jusqu'à ce que le liquide atteigne le niveau du disque, éliminer l'éluât

**➤ Séparation et lecture de la HbA<sub>1c</sub> :**

- 6-appliquer avec précaution sur le disque supérieur:

Hémolysât	50 µl	Eliminer l'éluat
-----------	-------	------------------

- 7-quand l'hémolysat a entièrement pénétré ajouter:

Réactif (2)	200 µl	Eliminer l'éluat
-------------	--------	------------------

8- pipeter.

Réactif (2)	2,1 ml	Eliminer l'éluat
-------------	--------	------------------

9-placer la colonne sur un tube à essai et ajouter:

Réactif (3)	4,0 ml	Récupérer l'éluat (fraction HbA <sub>1c</sub> )
-------------	--------	---

10-bien agiter et lire l'absorbance de la fraction Hb A<sub>1c</sub> à 415 nm par rapport à l'eau distillé (A<sub>Hb A<sub>1c</sub></sub>)

L'absorbance est stable pendant en moins une heure.

➤ **lecture de la Hb<sub>total</sub> :**

11- pipeter dans un tube à essai:

Réactif (3)	12,0 ml
Hémolysat	50 µl

12- Bien agiter et lire l'absorbance de Hb<sub>total</sub> à 415 nm face à de l'eau distillée (A<sub>Hbtotal</sub>).

**2-5- Calculs :**

Le pourcentage de Hb A<sub>1c</sub> de l'échantillon est calculé à partir de la formule générale suivante:

$$\frac{A_{Hb A_{1c}} \times V_{Hb A_{1c}}}{A_{Hbtotal} \times V_{Hbtotal}} \times 100 = \% Hb A_{1c} \quad (115, 116)$$

➤ **Valeurs de référence :**

Normalement: HbA<sub>1</sub> =5-8% du totale

$$Hb A_{1c} = 4- 6, 2 \% \text{ du totale} \quad (117)$$

**3- L'extraction du glycogène hépatique selon la méthode de Bruke :**

Le glycogène est un haut polymère du glucose (homopolysaccharide ramifié). On le trouve dans le foie où son taux varie considérablement, il y constitue une réserve générale pour l'organisme et dans le muscle où il constitue une réserve locale.

Le glycogène du foie représente une réserve rapidement mobilisable, mais très faible; la réserve essentielle est formée par les lipides; la réserve caloriques des lipides est en effet 100-200 fois plus élevée que celle du glycogène (23, 118).

➤ **La méthode de Bruk :**

- Après le sacrifice du rat, on va élever son foie.

- On prend 1g de l'échantillon et on le broie dans un mortier avec l'ajout de 100 ml de TCA (trichloroacétique 4 %)
- Le mélange est réparti dans les tubes de centrifugation pour subir une séparation à une vitesse de 5000 tours/min pendant 5 minutes.
- Récupérer le surnageant.
- Ajouter deux volumes de l'alcool (éthanol 95%) à un volume de surnageant pour précipiter le glycogène.
- Agiter les tubes plusieurs fois.
  
- Effectuer une deuxième centrifugation (5000 tours/min pendant 5 minutes).
- Après la précipitation du glycogène au fond du tube, on jette le surnageant.
- Additionner l'eau distillée pour dissoudre le glycogène puis le précipiter par l'alcool pour que le glycogène soit pur.
- Sécher le contenu des tubes (le culot) à 45<sup>0</sup>C pendant 24-48 heures
- Peser l'extrait du glycogène (119).

#### 4- Test de la glycosurie :

L'analyse biochimique d'un échantillon d'urines se fait au moyen de bandelettes réactives disponible dans le commerce, à usage unique.

Pour tester un échantillon d'urines:

- De l'urine fraîche est recueillie dans un récipient propre et sec.
- L'échantillon n'est pas centrifugé.
- La bandelette à usage unique est brièvement trempée dans l'urine en veillant à ce que tous les blocs soient recouverts d'urine.
- Le bord de la bandelette est pressé contre le col du récipient pour éliminer l'excès d'urine.
- La bandelette est ensuite tenue en position horizontale pendant un certain temps (60 secondes).
- La couleur des zones de test est comparée à celle de la palette de couleurs.

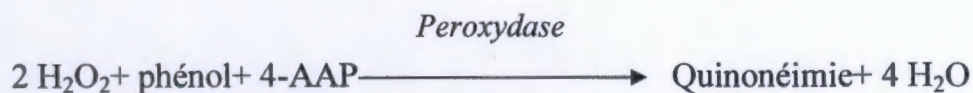
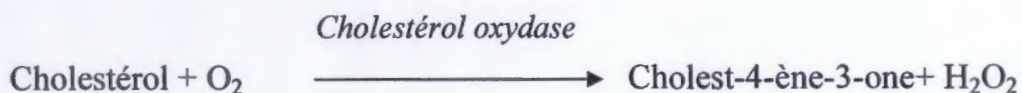
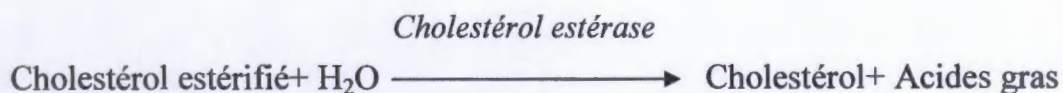
Les composants recherchés systématiquement sont le glucose, la bilirubine, les corps cétoniques, la densité, le sang, le pH, les protéines, l'urobilinogène, les nitrites et les leucocytes (38).

#### 5- Dosage de la cholestérolémie :

Le cholestérol est un composé lipidique insoluble apporté par l'alimentation ou synthétisé dans le foie, il est transporté par des lipoprotéines, en particulier les LDL et les HDL. Il entre dans la constitution des membranes des cellules de l'organisme. Le cholestérol est le point de départ de la synthèse de certaines hormones, surrénales comme le cortisol, gonadiques comme la testostérone chez l'homme et l'estradiol chez la femme. Une partie du cholestérol de l'organisme circule dans le sang, c'est l'excès de cette fraction circulante qui est pathologique (120). Il est déterminé par une méthode enzymatique :

**5-1- Principe :**

Sous l'action de l'enzyme cholestérol estérase, le cholestérol estérifié avec l' $H_2O$  donnant un acide gras (AG) et le cholestérol, ce dernier est oxydé par le "cholestérol oxydase". En présence de cholestérol oxydase le cholestérol libéré oxydé en cholest-4-ène-3-one, l'eau oxygénée libérée au cours de cette dernière réaction réagit sous l'action de la peroxydase avec le phénol et le amino-4-antipyrine pour former un complexe rose quinonéimine.



4-AAP= Amino-4-antipyrine.

**5-2- Composition des réactifs :**

Les réactifs utilisés dans ce dosage sont donnés dans le tableau suivant:

Réactifs (R)	Composés	Concentrations
R <sub>1</sub> (Tampon)	- PIPES pH= 6,9 - Phénol	90 m mol/l 26 m mol/l
R <sub>2</sub> (Enzyme)	- Cholestérol estérase (C H E) - Cholestérol oxydase (CHOD) - Peroxydase (POD) - Amino-4-antipyrine	300 µl 300 µl 1250 µl 0,4 m.mol/l
Standard	-Cholestérol	200 mg/dl

**5-3- Mode opératoire :**

	Blanc	Standard	Dosage
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml
L'eau physiologique	10 µl	-	-
Standard	-	10 µl	-
Echantillon	-	-	10 µl

Les différents tubes agités et incubés pendant 5 minutes à T° du laboratoire, les absorbances sont mesurées à 505 nm (121, 122)

#### 5-4- Calcul :

La concentration du cholestérol est donnée par la formule suivante:

$$[\text{CH T}] = \frac{\text{D.O Echantillon}}{\text{D.O Standard}} \times n$$

Où n: la concentration de standard = 2g/l

- Valeurs de références : Normal: < 2g/l  
 Risque modéré: 2-2,4 g/l  
 Elevé: ≥ 2,4 g/l (123, 124, 125)

#### 6- Dosage des triglycéridémie :

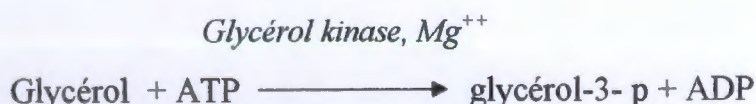
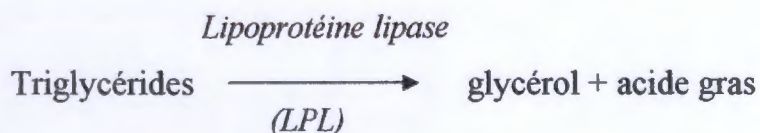
Les TG sont constitués de trois acides gras (AG) reliés par une molécule de glycérol et représentent la forme de stockage des AG dans l'organisme, et donc la principale réserve d'énergie (126).

#### - Méthode :

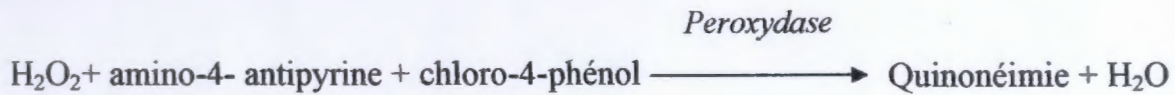
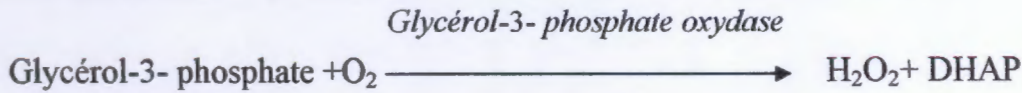
Toutes les méthodes (qui sont nombreuse) font appel à la séparation du glycérol des TG et son dosage colorimétrique, fluorimétrique ou enzymatique, ces dernières sont les plus récentes, mais aussi les plus écouteuses.

#### 6-1- Principe :

Le glycérol libéré par hydrolyse des triglycérides par la lipoprotéine-lipase est transformé en glycérol-3- phosphate par le glycérol kinase. Le glycérol-3- phosphate subit l'action de la glycérol-3- phosphate oxydase pour former la déshydroxyacétone-phosphate (DHAP) et du peroxydase d'hydrogène. Celui-ci en présence de peroxydase oxyde un groupement chromogène (amino-4-phénazone/acide dichloro 3,5-hydroxy-2-benzène sulfonique) pour former un composé coloré en rose.







DHAP : Déshydroxyacétone phosphate

4-AAP : Amino-4-antipyrine (126, 127, 128)

**6-2- Composition des réactifs :**

Réactif1: Tampon

Tampon pipes pH= 7,5.....	50 m mol/l
Solution chloro-4- phénol .....	2 m mol/l

Réactif 2:Enzyme

Lipoprotéine lipase (LPL).....	150000 µ/l
Glycérol kinase (GK).....	800 µ/l
Glycérol-3- phosphate- oxydase (GPO).....	2500 µ/l
Peroxydase (POD).....	440 µ/l
Amino-4- antipyrine .....	0,1m mol/l
ATP.....	0,1m mol/l

Etalon:

Glycérol (équivalent triglycérides) .....	200 mg/dl
---	-----------

**6-3- Mode opératoire :**

Le dosage des triglycérides sur les sérums des malades, est effectué suivant les volumes donnés dans le tableau ci-dessous:

	Blanc	Etalon	Echantillon
Echantillon	-	-	10µl
Etalon	-	10µl	-
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

Les différents tubes sont agités et incubés pendant 10 minutes à température du laboratoire, la coloration est stable après 30 minutes puis en fait la lecture à 505 nm.

**6-4-Calcul :**

Les concentrations plasmatiques des triglycérides sont données par la formule suivante:

$$[\text{TG}] = \frac{\text{D.O Echantillon}}{\text{D.O Etalon}} \times n$$

Où :  $n$  est la concentration de l'étalon = 2g/l.

[TG]: concentration du cholestérol en g/l.

- Valeurs de références: Normal <1,5g/l (1,7 m mol/l)
- Risque modéré: 1,5-1,99g/l (1,7-2,25 m mol/l)
- Elevé :  $\geq$  2g/l (2,26 m mol/l) (129)

**7- Dosage de cholestérol-HDL-émie :**

L'HDL (High Density Lipoprotein ou lipoprotéine de haute densité, qui transporte le "bon" cholestérol) est synthétisée par le foie. L'HDL capte le cholestérol (libre) au niveau des cellules de l'organisme et le transporte vers le foie. Il y sera détruit (catabolisé et transformé) en acides biliaires, éliminés ensuite dans les selles ou récupérés par le cycle entéro-hépatique (57, 120).

**7-1- Principe :**

Le sérum sanguin contient les lipoprotéines (LDL, VLDL, CM et HDL-C). (120)  
Le HDL-C de haute densités sont séparées des autres (de faibles densités) par l'addition d'agents précipitants permettant d'avoir les HDL-C dans le surnageant dont le principe de dosage est basé sur celui du cholestérol (123, 124).

**7-2- Composition des réactifs :**

- Réactif précipitant: - Acide phosphotungstique.....14 m mol/l.
- Chlorure de magnésium .....2 m mol/l.

**7-3- Mode opératoire :**

	Blanc	Etalon	Dosage
Echantillon	-	-	1 ml
Réactif précipitant	-	-	100 µl

Centrifugation à 4000 tours/min pendant 20 minutes

Surnageant	-	-	10ul
Eau distillée	10 µl	-	-
Etalon	-	10 µl	-
Réactif du cholestérol	1 ml	1 ml	1 ml

Pour le dosage de HDL-C, on prépare la même solution décrite dans la technique de dosage de cholestérol, dans des tubes sec, on distribue successivement les réactifs selon les conditions opératoires du tableau ci-dessus.

Les tubes ainsi préparés sont incubés pendant 10 min à température du laboratoire. La lecture de l'absorbance à 505 nm.

**7-4- Calcul :**

La concentration en g/l du HDL-C est donné par la formule suivante:

$$[\text{HDL-C}] = \frac{\text{D.O Surnageant}}{\text{D.O Etalon}} \times n \quad / n = 2\text{g/l}$$

- **Valeurs de références:** Normal:  $\geq 0,55 \text{ g/l}$  (131)

**8- Dosage de cholestérol-LDL-émie :**

Les LDL (Low Density Lipoprotein) qui provienne de l'hydrolyse des VLDL et qui transportent le cholestérol sous forme estérifiée au niveau des parois artérielles (athérogène). Elles sont situées au niveau de la membrane des cellules hépatiques et extra hépatiques de l'organisme (132).

Le LDL-Cholestérol (LDL-C) n'est pas dosé, mais calculé à partir de la formule de FRIEDWARD.

- **La formule de FRIEDWARD:**

Elle utilisé les valeurs des concentrations du cholestérol, triglycérides, et LDL-C:

$$[\text{LDL-C}] = [\text{CHT}] - [\text{TG}]/5 - [\text{HDL-C}]$$

Cette formule n'est valable que pour la concentration de triglycéride inférieur à 4g/l.

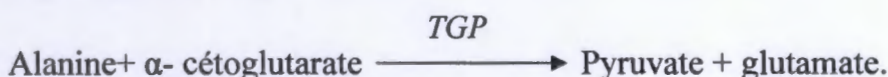
- **Valeurs de références:**

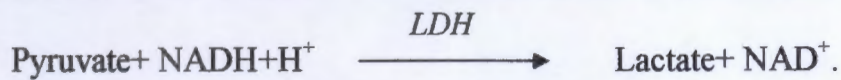
Normal:  $\leq 1,5\text{g/l}$  (37)

**9- Dosage de TGP :**

Le glutamate pyruvate transaminase (TGP) ou Alanine-aminotransférase (ALAT), plus localisée dans le foie mais aussi dans le rein et d'autres organes. Elle catalyse le transfert réversible du groupement amino de l'alanine ou  $\alpha$ -cétoglutarate avec formation du pyruvate et du glutamate.

Sa forte concentration dans le foie et sa localisation est exclusivement cytoplasmique expliquent sa relative spécificité des troubles hépatique (37).

**- Principe du dosage :**



La concentration catalytique est déterminée en utilisant la réaction couplée du lactate déshydrogénase LDH à partir de la vitesse de disparition du NADH mesuré à 340 nm. Les réactifs utilisés sont résumés dans le tableau suivant:

**Tableau: réactifs utilisé pour la mesure de l'activité du TGP**

	Composition	Concentration
Réactif A	Tris pH= 7,8	100 m M
	L- Alanine	500 m M
	LDH	$\geq 1428 \mu\text{l}$
Réactif B	NADH	0,18 m M
	$\alpha$ -cétoglutarate	15 m M
	NaHCO <sub>3</sub>	10 mM

Le réactif de travail est un mélange de 4 volumes du réactif A avec 1 volume du réactif B.

La mesure de l'activité du TGP est résumée dans le tableau ci-dessous (133, 134).

**Tableau: mesure de l'activité du TGP:**

Réactif de travail	1 ml
Echantillon	500 $\mu\text{l}$

# **CHAPITRE V**

## **RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS**

## V-1- La période d'adaptation :

## A- Lot témoin :

Tableau II : Les variations des poids corporels des rats témoins pendant la période d'adaptation.

N°des rats Jours		2	3	4	M ± SD
1	152,3	148,3	132,8	161,5	148,72±11,96
2	159,3	157,4	139,3	170,7	156,67±12,98
3	163,7	161,5	139,3	173,5	159,5±14,44
4	155,4	158,7	135,1	163,3	153,12±12,44
5	172,8	166,5	139,6	178,6	164,37±17,23
6	166,7	177,6	136,3	167,7	162,07±17,87
7	171,6	164,3	133,4	173,1	160,6±18,53
8	172,8	167,3	141,3	181,5	165,72±17,30
9	171,5	160,4	138	176,4	161,57±17,08
10	182,9	170,4	151	181,9	171,55±14,82
	166,9±9,32	163,24±7,99	138,61±5,18	172,82±7,10	

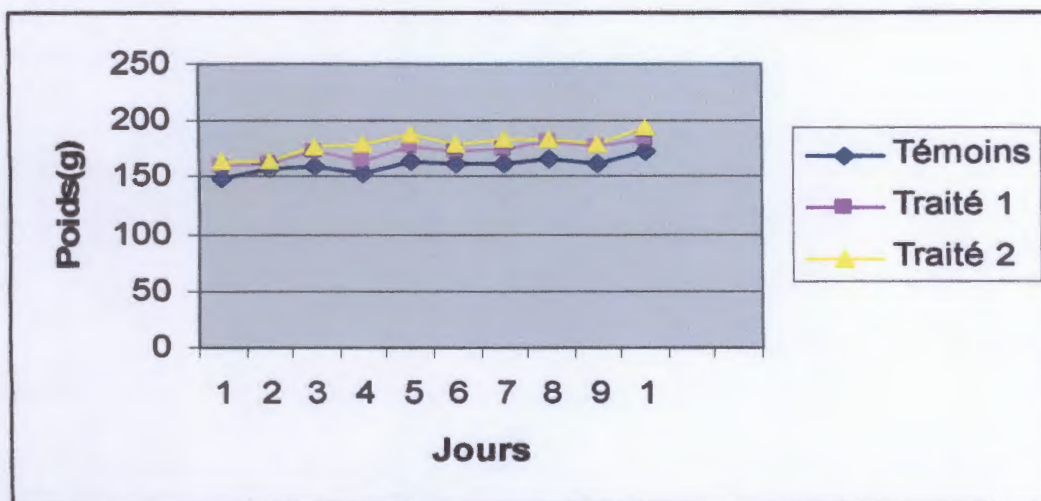
## B- Lots traités :

Tableau III : Les variations des poids corporels des rats traités par la streptozotocine pendant la période d'adaptation

N°des rats Jours	1	2	3	4	M ± SD
1	132.7	172.5	169.3	166.9	160.35±18.57
2	134.9	176.8	165.9	171.2	162.2±18.73
3	142.6	181.8	184.7	176.3	171.35±19.48
4	132.6	168.4	179.8	174.3	163.77±21.29
5	143.3	187.4	186.1	186.3	175.77±21.65
6	138.3	178.8	188	188.5	173.4±23.82
7	143.5	186.5	183.8	186	174.95±20.99
8	149.1	190.9	185.3	198.5	180.95±21.91
9	149.4	183.3	189.4	181.1	175.8±17.94
10	147.3	202.3	189.2	195.7	183.82±24.80
	141.37±6.43	182.87±9.70	182.15±8.20	182.48±10.39	

**Tableau IV :** Les variations des poids corporels des rats traités par la streptozotocine et l'acide gallique pendant la période d'adaptation.

N°des rats Jours				
	1	2	3	M ± SD
1	139.9	167.4	186.7	164.66±23.51
2	146.5	174.3	173.1	164.63±15.71
3	153.8	184.4	191.2	176.46±19.92
4	155,7	175.5	205.9	179.03±25.28
5	167.8	196.4	199.3	187.83±17,40
6	170.5	184.3	184.2	179.66±7.93
7	167.5	186.4	193	182.3±13.23
8	171.5	189.3	191.4	184.06±10.93
9	167.2	183.7	186.3	179.06±10.35
10	187.6	192.2	200.8	193.53±6.70
	162.8±13.89	183.39±8.77	191.19±9.41	

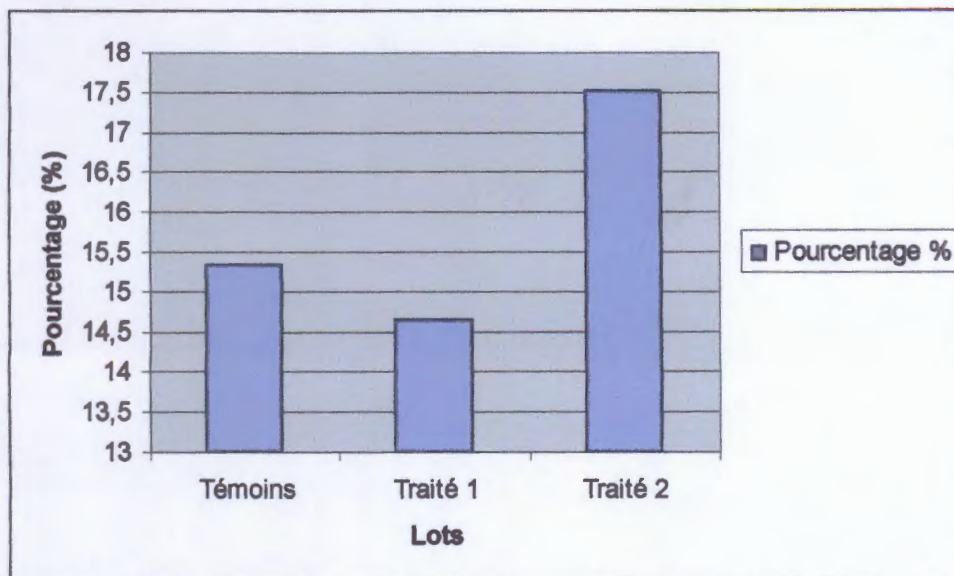


**Figure XIV /** Variation des poids corporels des rats pendant la période d'adaptation.

D'après les données des tableaux (II. III. IV) ainsi que la figure XIV, le poids corporel des rats des 3 lots qui correspondent au témoin et aux traités augmente durant la période d'adaptation.

Les valeurs de lot témoin sont (166.9±9.32), (163.24±7.99), (138.61±5.18) et (172.82±7.10) correspondant aux rats 1, 2, 3 et 4 respectivement.

Les valeurs des rats 1, 2, 3 et 4 traités par la streptozotocine sont respectivement (141.37±6.43), (182.87±9.7), (182.15±8.2) et (182.48±10.39). Alors que les rats 1, 2 et 3 traités par la STZ et l'acide gallique sont par ordre les suivantes : (162.8±13.89), (183.39±8.77) et (191.19±9.41).



**Figure XV / Représentation graphique des pourcentages de la variation du poids chez les rats pendant la période d'adaptation.**

On constate d'après la figure XV que le pourcentage de la variation du poids corporel est différent entre le témoin 15.35%, le traité par la STZ 14.63% et le traité par la STZ et l'acide gallique 17.53%.

**V- 2- La période expérimentale**

**A- Lot témoin**

**Tableau V : Les variations des poids corporels des rats témoins à chaque prélèvement.**

N° du prélèvement \ N° des rats					M ± SD
	1	2	3	4	
Après 3 jrs	191,9	204,2	149,5	192	184,4±23,97
Après 7 jrs	201,5	211,7	165,6	200,2	194,75±20,1
Après 14 jrs	220	192,4	156,1	197,8	191,57±26,49
Après 21 jrs	189	193,6	164,3	200,8	186,92±15,84
Après 28 jrs	198,5	207,5	182,5	223,7	203,05±17,21
	200,18±12,15	201,88±8,54	163,6±12,41	202,9±12,13	



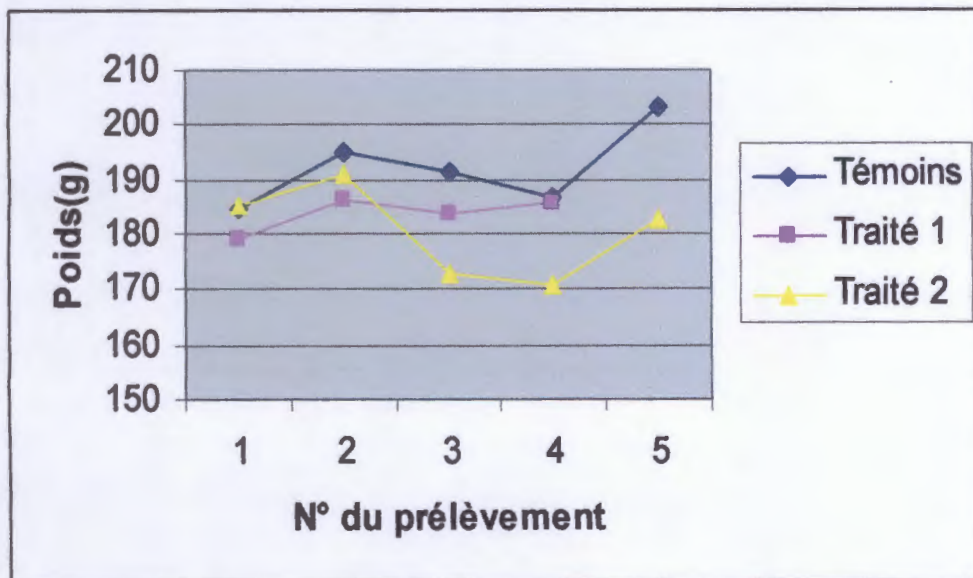
**B- Lots traités**

**Tableau VI :** Les variations des poids corporels des rats traités par la streptozotocine à chaque prélèvement.

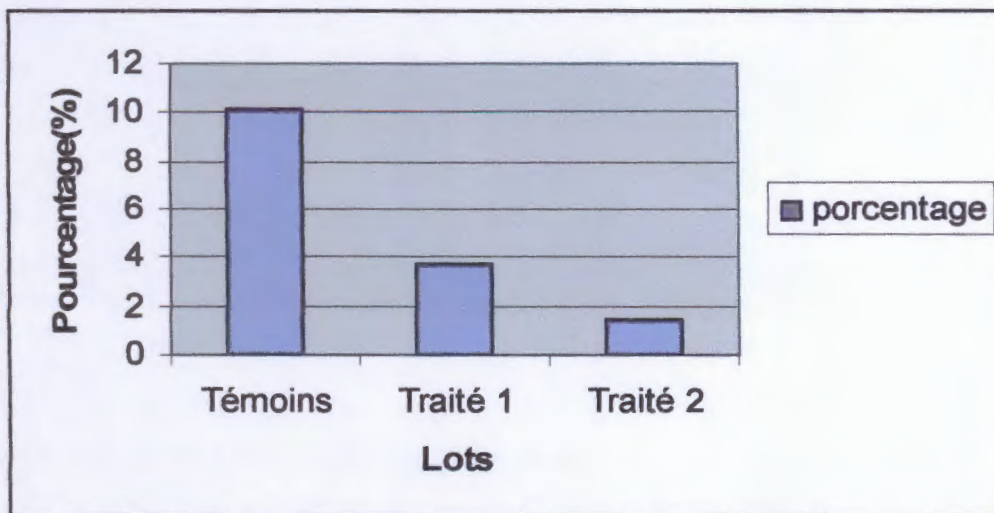
N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats				M ± SD
	1	2	3	4	
Après 3 jrs	168,2	158,7	204,4	184	178,81±19,99
Après 7 jrs	150,2	172,5	222,5	199,7	186,22±31,53
Après 14 jrs	/	160,7	194,3	195,2	183,4±19,66
Après 21 jrs	/	155,7	212,5	188,4	185,53±28,5
Après 28 jrs	159,2±12,72	161,9±7,35	208,42±11,97	191,82±6,98	

**Tableau VII :** Les variations des poids corporels des rats traités par la streptozotocine et l'acide gallique à chaque prélèvement.

N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats			M ± SD
	1	2	3	
Après 3 jrs	190,9	181,1	183,4	185,13±5,12
Après 7 jrs	194,1	189,6	188,2	190,63±3,08
Après 14 jrs	183,8	182,8	151,6	172,73±18,3
Après 21 jrs	181,4	174,1	156,2	170,56±12,96
Après 28 jrs	175,95	172,64	198,96	182,51±14,33
	185,23±7,3	180,04±6,89	175,67±20,72	



**Figure XVI /** Variation du poids corporels chez les rats à chaque prélèvement.

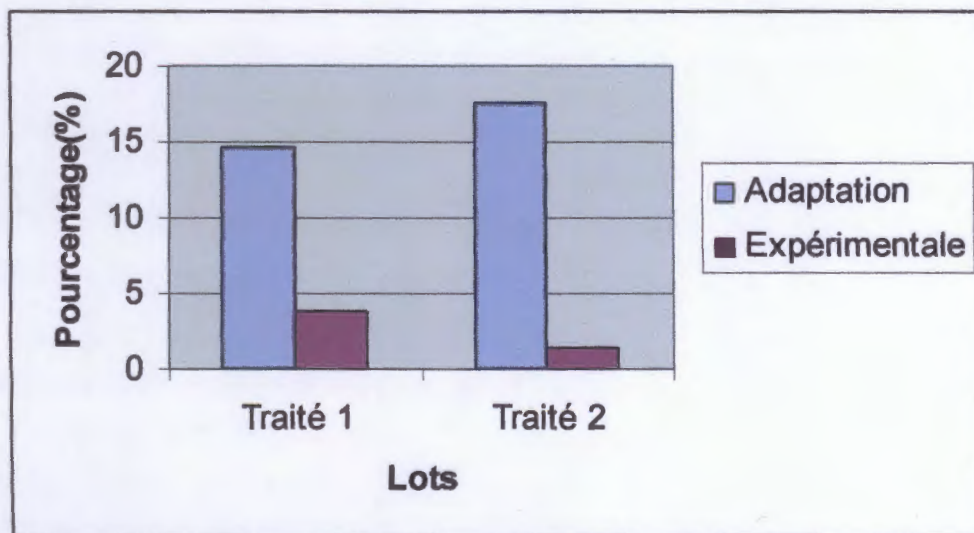


**Figure XVII / Représentation graphique des pourcentages de la variation du poids chez les rats pendant la période expérimentale.**

On aperçoit une augmentation du poids expérimentale par un pourcentage de 10.11% représenté par ces valeurs 1(200.18±12.15) ,2(201.88±8.54) ,3(163.6±12.41) ,4(202.9±12.13)

Pour les rats traités par la STZ, ils représentent une augmentation de 3.75% traduite par les valeurs suivantes 1(159.2±12.72) ,2(161.9±7.35) ,3(208.42±11.97) et 4(191.82±6.98)

Les rats traités par la STZ + l'acide gallique montrent une diminution de leurs poids corporel par un pourcentage de 1.41% distribué selon ces valeurs 1(185.23± 7.3) ,2(180.04±6.89) ,3(175.67±20.72).



**Figure XVIII / Représentation graphique des pourcentages de la variation du poids chez les rats traités pendant la période d'adaptation et expérimentale.**

Ce que l'on peut signaler c'est l'élévation du poids corporel des rats traités par la STZ qui est de 3.75% par rapport à celle de la période d'adaptation qui est de 14.63%, on remarque une diminution du poids des rats traités par la STZ + l'acide gallique par 1.41% contrairement à l'élévation du poids qu'ils montrent lors de la période d'adaptation.

### V-3- Dosage de la glycémie

#### A- Lot témoin

**Tableau VIII** : Les variations de la glycémie (g/L) chez les rats témoins à chaque prélèvement.

N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats				M ± SD
	1	2	3	4	
Après 3 jrs	0,54	0,41	0,41	0,56	0,48±0,3
Après 7 jrs	0,95	0,93	1,09	1,07	1,01±0,08
Après 14 jrs	0,96	0,9	0,97	0,91	0,93±0,03
Après 21 jrs	0,66	0,8	0,86	0,55	0,71±0,13
Après 28 jrs	0,63	0,47	0,23	0,65	0,49±0,19
	0.74±0.19	0.7±0.24	0.71±0.37	0.74±0.23	

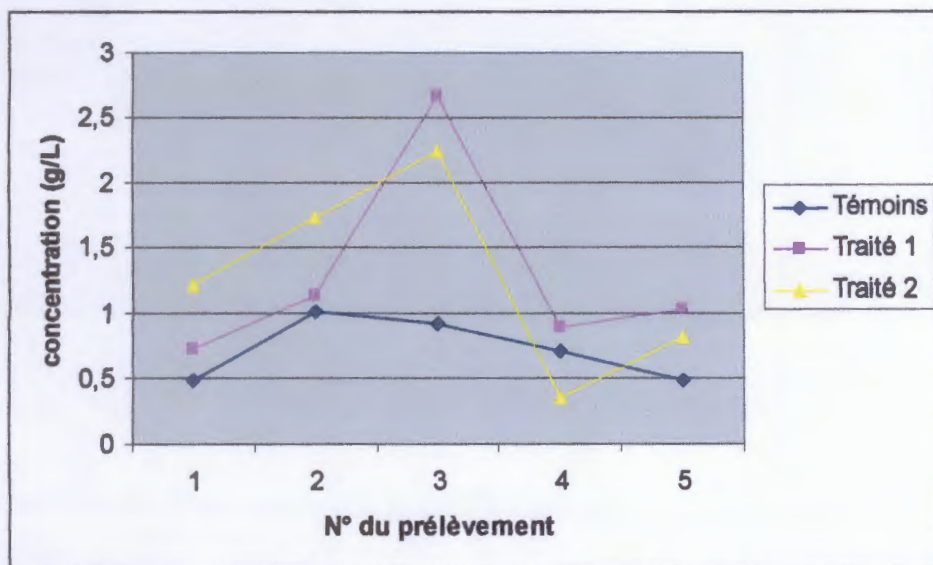
#### B- Lots traités

**Tableau IX** : Les variations de la glycémie (g/L) chez les rats traités par la STZ à chaque prélèvement.

N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats				M ± SD
	1	2	3	4	
Après 3 jrs	0,66	0,53	0,56	1,19	0,73±0,3
Après 7 jrs	0,1	2,64	0,86	0,97	1,14±1,07
Après 14 jrs	/	5,83	0,93	1,27	2,67±2,73
Après 21 jrs	/	1,12	0,86	0,73	0,9±0,19
Après 28 jrs	/	/	1,1	0,87	0,98±0,51
	0,38±0,39	2,53±2,37	0,86±0,19	1,00±0,22	

**Tableau X** : Les variations de la glycémie (g/L) chez les rats traités par la STZ et l'acide gallique à chaque prélèvement.

N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats			M ± SD
	1	2	3	
Après 3 jrs	0,51	0,54	2,58	1,12±1,18
Après 7 jrs	0,73	0,8	3,66	1,73±1,67
Après 14 jrs	1,12	1,6	4,02	2,24±1,55
Après 21 jrs	0,33	0,51	0,22	0,35±0,14
Après 28 jrs	0,5	1,14	0,84	0,82±0,32
	0.63±0.30	0.91±0.45	2.26±1.68	



**Figure XIX / Variation de la glycémie chez les rats à chaque prélèvement.**

D'après le graphe (XIX) la glycémie des rats témoins varie dans l'intervalle [0,48-0,01] g/L entre le 1<sup>ère</sup> et le 5<sup>ème</sup> prélèvement dont les valeurs de chaque rat sont les suivantes : 1(0.74±0.19), 2(0.70±0.24), 3(0.71±0.37) et 4(0.74±0.23).

- Les rats traités par la STZ ont une glycémie varie entre 0.73 g/L au 1<sup>ère</sup> prélèvement et 2.67 g/L au 3<sup>ème</sup> prélèvement puis diminue jusqu'à 0.98 g/L au dernier prélèvement. Les valeurs moyennes pour chaque rat sont : 1(0.38±0.39), 2(2.53±2.37), 3(0.86±0.19) et 4(1±0.22) g/L.

La glycémie des rats traités par la STZ et l'acide gallique est comprise entre 0.35 et 2.24 g/L dont cette dernière représente la valeur maximale qui apparaît lors du 3<sup>ème</sup> prélèvement, puis on remarque une diminution de la glycémie jusqu'à 0.82 g/L au dernier prélèvement ; la glycémie de chaque rat est la suivante : 1(0.63±0.30), 2(0.91±0.45), et 3(2.26±1.68) g/L.

**V -4- Dosage de l'hémoglobine glyquée**

**Tableau XI : Les variations de l'hémoglobine glyquée (%) chez les rats.**

Les lots N° prélèvement	Témoins	Traité par la STZ		Traités par STZ+A.gallique		
	T <sub>3</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>
Après 14 jrs	/	/	/	4.2	6.3	6.5
Après 21 jrs	6	4.5	6.2	/	/	/

Les résultats obtenus sur un seul rat témoin (témoin 3) montrent un taux d'hémoglobine glyquée de 6% après le 4<sup>ème</sup> prélèvement ceux des rats traités par la STZ varie entre 4.5 % pour le 3<sup>ème</sup> rat et 6.2 % pour le 4<sup>ème</sup> rat. Le 3<sup>ème</sup> prélèvement chez les rats traités par la STZ et l'acide gallique présente des taux 4.2 %, 6.3 % et 6.5 % pour les rats 1, 2, 3 respectivement.

### V-5- L'extraction du glycogène

**Tableau XII :** Les variations du glycogène (g) chez les rats.

Les lots N° des rats	Lot témoin	Traité par la STZ	Traité par la STZ et l'acide gallique
1	50 mg	/	10 mg
2	30 mg	20 mg	20 mg
3	40 mg	10 mg	00 mg
4	30 mg	10 mg	/
Moyenne	37 mg	13 mg	10 mg

D'après le tableau (XII) on aperçoit que la quantité de glycogène hépatique chez les rats témoins varie entre (30-50) mg soit 3.7 % du foie, tandis que celle des rats traités par la STZ est comprise entre 10 et 30 mg soit ; 1.3 % du foie. Les rats traités par STZ et l'acide gallique présentent un taux de 10 à 20 mg à l'exception du 3<sup>ème</sup> rat qui ne contient pas du glycogène hépatique et par là leur moyenne soit 1 % du foie.

### V-6- Test de la glycosurie

#### A- Lot témoin

**Tableau XIII :** Les variations du glucose (mg/dl) dans les urines chez les rats témoins pendant la période expérimentale.

N° du Prélèvement \ N° des rats	1	2	3	4
Après 3 jrs	normal	normal	normal	normal
Après 7 jrs	normal	normal	normal	normal
Après 14 jrs	normal	normal	normal	normal
Après 21 jrs	normal	normal	normal	normal
Après 28 jrs	normal	normal	normal	normal

#### B- Lots traités

**Tableau XIV :** Les variations du glucose (mg/dl) dans les urines chez les rats traités par la STZ pendant la période expérimentale.

N° du prélèvement \ N° des rats	1	2	3	4
Après 7 jrs	normal	100	normal	normal
Après 14 jrs	/	1000	normal	normal
Après 21 jrs	/	normal	normal	normal
Après 28 jrs	/	/	100	normal

**Tableau XV :** Les variations du glucose (mg/dl) dans les urines chez les rats traités par la STZ et l'acide gallique pendant la période expérimentale.

N° du prélèvement \ N° des rats	1	2	3
Après 3 jrs	normal	normal	1000
Après 7 jrs	normal	normal	300
Après 14 jrs	normal	normal	1000
Après 21 jrs	normal	normal	1000
Après 28 jrs	normal	normal	1000

D'après le tableau (XIII), le test de glucose dans les urines apparaît normale pour tous les rats témoins durant la période d'étude. Le tableau (XIV) montre les résultats suivants :

\* Le taux de glucose apparaît normal pour le 4<sup>ème</sup> rat durant toute la période d'étude alors que le 3<sup>ème</sup> rat présente un taux normal jusqu'à le 21<sup>ème</sup> jours et atteint un taux de 100 mg/dl au 28<sup>ème</sup> jours.

\* Le 1<sup>ier</sup> rat est mort après le 1<sup>ier</sup> prélèvement.

\* Le 2<sup>ème</sup> rat, qui a présenté un taux de glucose de 100 mg/dl au 7<sup>ème</sup> jours et un taux de 1000 mg/dl au 14<sup>ème</sup> jours, est sacrifié le 21<sup>ème</sup> jours après la mesure de son taux du glucose qui était normal.

Les rats traités par la STZ et l'acide gallique donnent les résultats représentés dans le tableau (XV) et sont comme suit :

\* Le taux de glucose est normal pour le 1<sup>ier</sup> et le 2<sup>ème</sup> rat durant la période d'étude, il varie pour le 3<sup>ème</sup> rat entre 300 mg/dl pour le prélèvement du 7<sup>ème</sup> jours et 1000 mg/dl pour les autres prélèvements.

## V-7- Dosage de la cholestérolémie

### A- Lot témoin

**Tableau XVI :** Les variations de la cholestérolémie (g/L) chez les rats témoins à chaque prélèvement.

N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats				M ± SD
	1	2	3	4	
Après 3 jrs	1,89	1,62	1,77	1,12	1,6±0,33
Après 7 jrs	1,88	1,84	1,86	1,69	1,81±0,08
Après 14 jrs	1,12	1,28	1,42	1,77	1,39±0,27
Après 21 jrs	1,91	1,75	1,75	1,69	1,77±0,09
Après 28 jrs	1,97	1,94	1,93	1,94	1,94±0,01
	1,75±0,35	1,68±0,37	1,74±0,19	1,64±0,3	

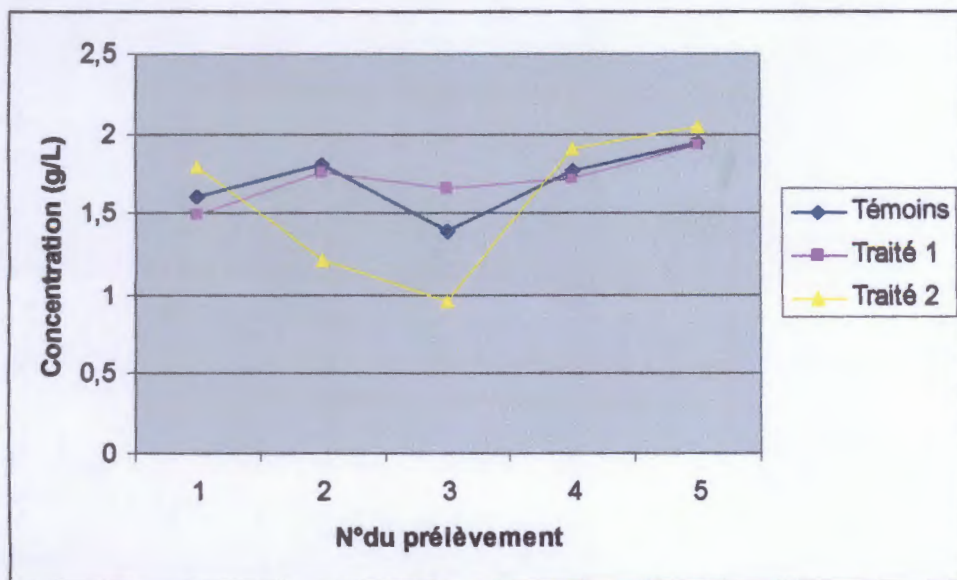
**Tableau XVII :** Les variations de la cholestérolémie (g/L) chez les rats traités par la STZ à chaque prélèvement.

N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats				M± SD
	1	2	3	4	
Après 3 jrs	1,54	1,52	1,11	1,81	1,49±0,28
Après 7 jrs	1,97	1,69	1,66	1,74	1,76±0,14
Après 14 jrs	/	1,32	1,88	1,77	1,65±0,29
Après 21 jrs	/	1,78	1,66	1,73	1,72±0,06
Après 28 jrs	/	/	1,93	1,93	1,93±0,0
	1,75±0,3	1,57±0,2	1,64±0,32	1,79±0,08	

**Tableau XVIII :** Les variations de la cholestérolémie (g/L) chez les rats traités par la STZ

et l'acide gallique à chaque prélèvement.

N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats			M± SD
	1	2	3	
Après 3 jrs	2,18	1,47	1,74	1,79±0,35
Après 7 jrs	1,29	1,05	1,31	1,21±0,14
Après 14 jrs	0,92	0,98	0,98	0,96±0,03
Après 21 jrs	1,92	1,89	1,93	1,91±0,02
Après 28 jrs	2,07	2,15	1,92	2,04±0,11
	1,67±0,54	1,5±,51	1,57±0,41	



**Figure XX / Variation de la cholestérolémie chez les rats à chaque prélèvement.**

D'après le graphe (XX) on remarque que les rats traités présente une perturbation dans leur cholestérolémie dont ceux traités par la STZ montrent une faible différence 1(1.75±0.30), 2(1.57±0.2), 3(1.64±0.32) et 4(1.79±0.08), alors que ceux traités par la STZ+l'acide gallique montrent une forte perturbation dans tous les prélèvements : 1(1.64±0.54), 2(1.50±0.51) et 3(1.57±0.41).

**V -8- Dosage de la triglycéridémie**

**A- Lot témoin**

**Tableau XIX : Les variations de la triglycéridémie (g/L) chez les rats témoins à chaque prélèvement.**

N° du prélèvement \ N° des rats					M ± SD
	1	2	3	4	
Après 3 jrs	1,44	1,17	1,4	0,96	1,24±0,22
Après 7 jrs	1,79	1,98	1,94	2	1,92±0,09
Après 14 jrs	1,23	1,15	1,06	1,02	1,11±0,09
Après 21 jrs	1,14	1,07	1,08	1,07	1,09±0,03
Après 28 jrs	2,01	2,01	2	2,01	2±0,005
	1,52±0,37	1,47±0,47	1,49±0,45	1,41±0,54	

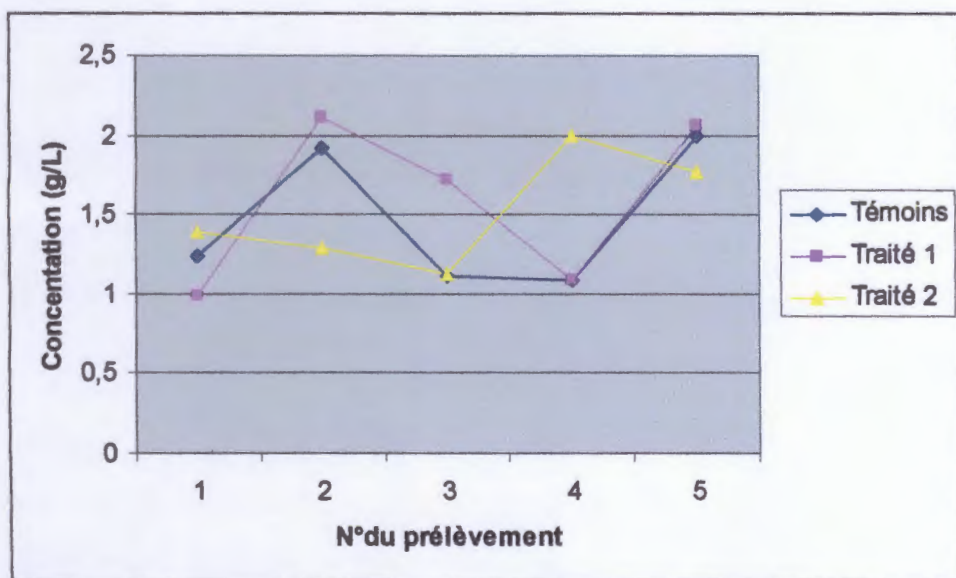


**Tableau XX :** Les variations de la triglycéridémie (g/L) chez les rats traités par la STZ à chaque prélèvement

N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats				M ± SD
	1	2	3	4	
Après 3 jrs	0,75	0,94	0,93	1,36	0,99±0,25
Après 7 jrs	2,02	2,25	2,12	2,05	2,11±0,1
Après 14 jrs	/	1,52	1,37	2,28	1,72±0,48
Après 21 jrs	/	1,06	1,09	1,10	1,08±0,02
Après 28 jrs	/	/	2,01	2,11	2,06±0,07
	1,38±0,89	1,44±0,59	1,5±0,53	1,78±0,51	

**Tableau XXI :** Les variations de la triglycéridémie (g/L) chez les rats traités par la STZ + l'acide gallique à chaque prélèvement.

N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats			M ± SD
	1	2	3	
Après 3 jrs	1,12	2,16	0,89	1,39±0,67
Après 7 jrs	1,29	1,22	1,38	1,29±0,08
Après 14 jrs	1,16	1,13	1,12	1,13±0,02
Après 21 jrs	1,99	2	2	1,99±0,005
Après 28 jrs	1,5	2,03	1,80	1,77±0,26
	1,41±0,35	1,70±0,49	1,43±0,46	



**Figure XXI /** Variation de la triglycéridémie chez rats à chaque prélèvement.

Par comparaison avec les rats témoins qui présentent les taux de TG suivantes : 1(1.52±0.37), 2(1.47±0.47), 3(1.49±0.45) et (1.41±0.54), les rats traités par la streptozotocine ainsi que ceux traités par la STZ et l'acide gallique montrent des perturbations évidentes dans le taux de TG représentée respectivement par les valeurs suivantes :

(1.38±0.89), (1.44±0.59), (1.50±0.53) et (1.78±0.51) «streptozotocine».

1(1.41±0.35), (1.70±0.49), et (1.43±0.46) « STZ+l'acide gallique».

### V-9- Dosage de la cholestérol-HDL-émie

#### A- Lot témoin

**Tableau XXII :** Les variations de la cholestérol-HDL-émie (g/L) chez les rats témoins à chaque prélèvement.

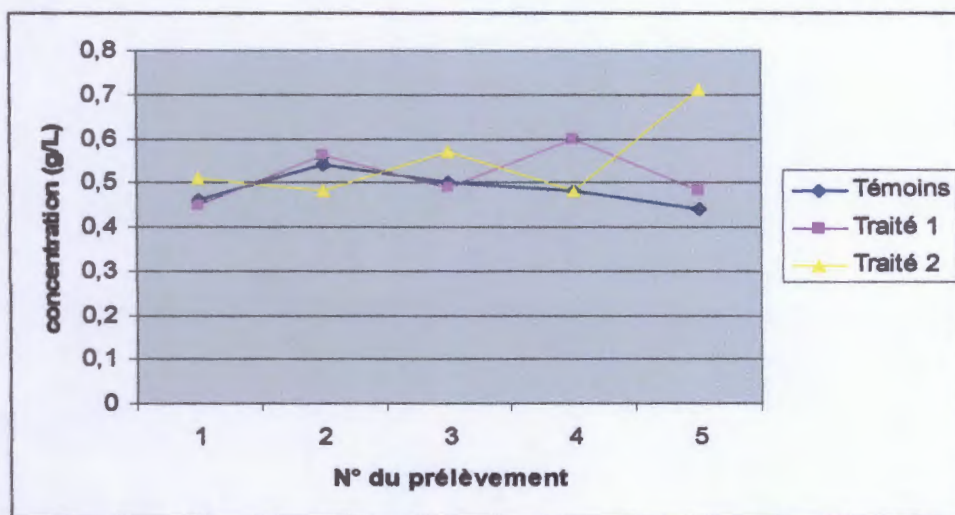
N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats				M ± SD
	1	2	3	4	
Après 3 jrs	0,35	0,41	0,57	0,53	0,46±0,1
Après 7 jrs	0,54	0,49	0,55	0,58	0,54±0,03
Après 14 jrs	0,51	0,49	0,5	0,51	0,5±0,009
Après 21 jrs	0,53	0,48	0,48	0,46	0,48±0,02
Après 28 jrs	0,46	0,45	0,46	0,42	0,44±0,01
	0,47±0,07	0,46±0,03	0,51±0,04	0,5±0,06	

**Tableau XXIII :** Les variations de la cholestérol-HDL-émie (g/L) chez les rats traités par la STZ à chaque prélèvement.

N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats				M ± SD
	1	2	3	4	
Après 3 jrs	0,53	0,41	0,41	0,45	0,45±0,05
Après 7 jrs	0,51	0,68	0,46	0,62	0,56±0,1
Après 14 jrs	/	0,45	0,54	0,5	0,49±0,04
Après 21 jrs	/	0,61	0,65	0,55	0,60±0,05
Après 28 jrs	/	/	0,48	0,48	0,48±0,00
	0,52±0,01	0,53±0,12	0,5±0,09	0,52±0,06	

**Tableau XXIV** : Les variations de la cholestérol-HDL-émie (g/L)chez les rats traités par la STZ et l'acide gallique à chaque prélèvement.

N° du prélèvement \ N° des rats				M ± SD
	1	2	3	
Après 3 jrs	0,48	0,55	0,51	0,51±0,03
Après 7 jrs	0,45	0,49	0,51	0,48±0,03
Après 14 jrs	0,56	0,59	0,58	0,57±0,01
Après 21 jrs	0,48	0,48	0,49	0,48±0,01
Après 28 jrs	0,63	0,68	0,82	0,71±0,09
	0,52±0,07	0,55±0,08	0,58±0,13	



**Figure XXII** / Variation de la cholestérol-HDL-émie chez les rats à chaque prélèvement.

D'après le graphe (XXII), les deux lots qui renferment les rats traités par la STZ et les rats traités par STZ+l'acide gallique représente une perturbation dans la concentration d'HDL par rapport à celle des témoins ce qui le montrent les chiffres suivants :

Témoins : 1(0.47±0.07), 2(0.46±0.03), 3(0.51±0.04) et 4(0.5±0.06).

Lot 2 : 1(0.52±0.01), 2(0.53±0.12), 3(0.5±0.09) et 4(0.52±0.06).

Lot 3 : 1(0.52±0.07), 2(0.55±0.08) et 3(0.58±0.13).

## V -10- Dosage de la cholestérol-LDL-émie

## A- Lot témoin

**Tableau XXV** : Les variations de la cholestérol-LDL-émie (g/L) chez les rats témoins à chaque prélèvement.

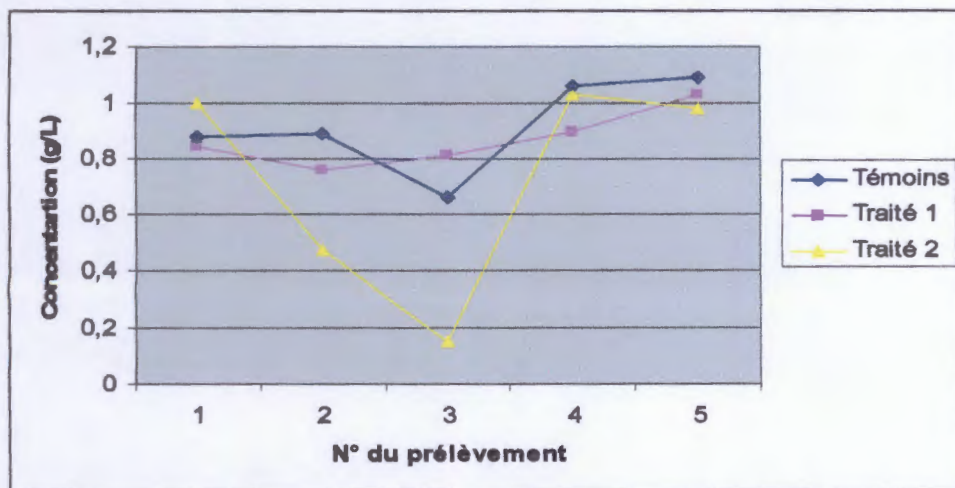
N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats				M ± SD
	1	2	3	4	
Après 3 jrs	1,25	0,97	0,92	0,39	0,88±0,35
Après 7 jrs	0,98	0,95	0,92	0,71	0,89±0,12
Après 14 jrs	0,34	0,56	0,7	1,05	0,66±0,29
Après 21 jrs	1,15	1,05	1,05	1,01	1,06±0,05
Après 28 jrs	1,1	1,08	1,07	1,12	1,09±0,02
	0,76±0,36	0,92±0,20	0,93±0,14	0,85±0,3	

**Tableau XXVI** : Les variations de la cholestérol-LDL-émie (g/L) chez les rats traités par la STZ à chaque prélèvement.

N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats				M ± SD
	1	2	3	4	
Après 3 jrs	0,86	0,92	0,51	1,08	0,84±0,24
Après 7 jrs	1,02	0,56	0,77	0,71	0,76±0,12
Après 14 jrs	/	0,56	1,06	0,81	0,81±0,25
Après 21 jrs	/	0,95	0,79	0,96	0,9±0,09
Après 28 jrs	/	/	1,04	1,02	1,03±0,01
	0,94±0,11	0,74±0,21	0,83±0,22	0,91±0,15	

**Tableau XXVII** : Les variations de la cholestérol-LDL-émie (g/L) chez les rats traités par la STZ et l'acide gallique à chaque prélèvement.

N° du prélèvement \ N° des rats	N° des rats			M ± SD
	1	2	3	
Après 3 jrs	1,47	0,48	1,05	1,00±0,49
Après 7 jrs	0,58	0,31	0,52	0,47±0,14
Après 14 jrs	0,12	0,16	0,17	0,15±0,02
Après 21 jrs	1,04	1,01	1,04	1,03±0,01
Après 28 jrs	1,14	1,06	0,74	0,98±0,21
	0,87±0,52	0,60±0,40	0,70±0,37	



**Figure XXIII / Variation de la cholesté- LDL-émie chez les rats à chaque prélèvement.**

Dans les 5 prélèvements effectués, la concentration de l'LDL-C des rats recevant le traitement par la STZ et STZ+l'acide gallique montrent une variation très loin de celle des témoins, cette variation est bien évidente chez les rats traités par l'acide gallique comme les montrent les résultats obtenus :

Témoins : 1(0.76±0.36), 2(0.92±0.20), 3(0.93±0.94) et 4(0.58±0.13).  
 Lot 2 : 1(0.94±0.11), 2(0.74±0.21), 3(0.83±0.22) et 4(0.91±0.15)  
 Lot 3 : 1(0.87±0.52), 2(0.60±0.40) et 3(0.70±0.37).

**V-11- Dosage de TGP**

**Tableau XXVIII : Les variations de TGP (UI/L) chez les rats.**

N° prélèvement	Les lots				Témoins		Traités par la STZ		Traités par STZ+gallique		
	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>		
Après 14 jrs	/	/	/	/	/	/	42	61	66		
Après 21 jrs	72	51	63	69	53	43	/	/	/		
Après 28 jrs	59	59	67	/	66	58	62	43	39		

D'après le tableau (XXVIII) on a les remarques suivantes :

Pour les 3 rats témoins les valeurs de la TGP sont : 1(72), 2(51), et 3(63) UI/L pour le 4<sup>ème</sup> prélèvement. Elles varient respectivement lors du 5<sup>ème</sup> prélèvement comme suivant :

1(59), 2(59) et 3(67) UI/L.

Le rat 3 traité par la STZ présente les valeurs de 53 et 66 UI/L entre les prélèvements 3 et 4, alors que le rat 4 donne les valeurs de 43 et 58 UI/L.

Les 3 rats traités par l'acide gallique et la STZ donnent respectivement lors du 3<sup>ème</sup> prélèvement les valeurs de 42,61 et 66 UI/L et les valeurs de 62,43 et 39 UI/L lors du 5<sup>ème</sup> prélèvement.

# DISCUSSION

*Discussion :*

Chez l'homme, le glucose sanguin est reparti entre l'eau de plasma et l'eau des globules (135). La glycémie mesurée par la méthode de glucose oxydase est entre 30 et 60 mg/dl, avec d'autres méthodes elle est de 70-110mg/dl (112, 113).

Plusieurs facteurs agissent sur la distribution et l'utilisation de glucose parmi lesquels on cite les facteurs alimentaires et les facteurs hormonaux (136), en effet l'administration du glucose par voie orale provoque d'abord une élévation de la glycémie puis déclenche un processus d'accélération du captage tissulaire du glucose (137, 138). De plus le métabolisme des glucides est sous la dépendance étroite directe ou indirecte d'hormones secrétées par des glandes endocrines parmi lesquels : le pancréas constitué de 75% des cellules  $\beta$  qui secrètent l'insuline (139, 140). L'arrivée au niveau du pancréas d'un sang riche en glucose provoque la libération d'insuline et stimule sa biosynthèse, inversement, l'arrivée d'un sang hypoglycémique arrête sa libération (141).

Les syndromes aigus de diabète sucré sont dûs au manque d'insuline. Comme l'insuline est la seule hormone capable de faire abaisser la concentration de glucose dans le sang, l'un des traits caractéristiques du diabète sucré est l'augmentation de cette concentration ou hyperglycémie (135, 136).

L'hyperglycémie favorise le processus de liaison non enzymatique du glucose à différentes protéines, ce processus est appelé : glycation (142), et il est pratiquement irréversible dans les conditions physiologiques c'est à dire que le glucose reste lié jusqu'à ce que la protéine soit dégradée, la concentration des protéines glyquées est donc un reflet du taux sanguin moyen de glucose pendant la vie de ces protéines. Le taux d'hémoglobine glyquée ( $HbA_{1C}$ ) reflète la glycémie moyenne lors des deux mois précédant la mesure c'est à dire pendant la demi vie de l'hémoglobine. La concentration d' $Hb_{1C}$  s'exprime en pourcentage de la concentration totale d'hémoglobine avec une normale comprise entre 4 et 6,2 % (117, 143).

Quand l'augmentation de la glycémie est telle que la quantité de glucose filtré dépasse la capacité maximale de réabsorption tubulaire, le glucose passe dans les urines cela reflète une hyperglycémie qui dépasse la capacité des reins qui est de 1,8 g/l (144, 145).

Dans le cadre de ce travail, on a utilisé trois lots des rats (témoins, traités par STZ et traités par STZ et l'acide gallique) pour montrer le rôle des polyphénols et précisément l'acide gallique dans la prévention de diabète, on effectué 5 prélèvements sur une période de 28 jours.

Les rats témoins présentent une variation de la glycémie entre 0,48 et 1,01 g/l pour les 5 prélèvements (Fig. XIX), cette variation est fonction de l'alimentation, en effet, la glycémie augmente rapidement après un repas surmontant ainsi de manière temporaire le seuil rénal normal. Les formes rénales et alimentaires de glycosurie n'ont aucun lien avec le diabète.



La streptozotocine provoque la destruction des cellules  $\beta$  du pancréas et par voie de conséquence stop la synthèse de l'insuline même partiellement ce qui conduit à l'augmentation de la glycémie soit après un repas soit par la glycogénolyse ce qui est obtenu comme résultat et confirmé par les résultats d'extraction de glycogène selon la méthode de BRUCK (**Tableau. XII**) qui montrent que ce dernier est toujours inférieur à celui des témoins. En effet, le rat 3 au 4<sup>ème</sup> prélèvement présente une glycémie de 0.86 g/l (**Tableau. IX**) avec un taux d'hémoglobine glyquée de 4.5 % (**Tableau. XII**) tandis que le rat 4 présente une glycémie de 0.73 g/l et un taux d'hémoglobine glyquée de 6.2 %, le taux de glucose dans les urines apparaît normal pour les 2 rats. Ces résultats sont obtenus après des mesures effectuées au moment que la glycémie commence à se régler.

Les cellules  $\beta$  sont particulièrement sensibles au stress oxydatif en raison d'une part de leur pauvreté en CuZn superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase (146, 147), d'autre part de leur faible contenu en glutathion réduit (148). Cette fragilité intervient dans les mécanismes qui conduisent à la destruction des cellules bêta sous l'effet d'agents diabétogènes comme l'alloxane et la streptozotocine (106, 149). Il existe également une abondante littérature montrant l'intervention des radicaux libres dans la destruction des cellules  $\beta$  dans le diabète de type I (150, 151). [Les radicaux libres inhibent la sécrétion d'insuline (152)].

La protection contre les effets délétères induits par les radicaux libres s'effectue à l'aide de 3 types d'agents différents : les protéines non enzymatiques, les enzymes tels que les superoxydes dismutase, en troisième les antioxydants d'origine nutritionnels. Il existe de nombreuses autres antioxydants parmi ces substances certains sont regroupés dans le grand groupe des polyphénols dont on pris l'exemple d'acide gallique (76, 153).

Les rats traités par la STZ et l'acide gallique présentent au 3<sup>ème</sup> prélèvement une hyperglycémie avec un taux de moyen de 2.24 g/l (**Fig. XIX**) parallèlement de taux d'hémoglobine glyquée est respectivement : 4.2, 6.3 et 6.5 % pour le 1<sup>er</sup>, le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> rat (**Tableau. XII**). Ces rats présentent aussi un taux du glucose normal pour les deux premiers et 1000 mg/dl pour le 3<sup>ème</sup>, donc on déduit que le rat 3 traité par l'acide gallique est diabétique jusqu'au 3<sup>ème</sup> prélèvement, alors que le 5<sup>ème</sup> prélèvement montre pour ce même rat une glycémie de 0.84 g/l et un taux normal de glucose dans les urines ce qui confirme l'effet de l'acide gallique comme protecteur des cellules  $\beta$  contre les radicaux libres.

On résumé l'insuline stimule les voies métaboliques responsables de l'augmentation de l'utilisation du glucose, du stockage des glucides et des lipides et de la synthèse des protéines (153).

L'oxydation des AG étant limitée par les réactions de condensation de l'acétyl COA à l'oxaloacétate, l'acide pyruvique étant la source de l'oxaloacétate et le glucose la source de l'acide pyruvique, un certain rapport AG et glucose est nécessaire pour éviter l'accumulation des dérivés due à la non oxydation de l'acétate. Chez les diabétiques la synthèse de TG est réduite tandis que la lipolyse est accélérée ce qui cause la forte métabolisation des AG des TG. Les AG augmentent dans le sang sont utilisés comme sources d'énergie alternative par les cellules, ils sont transformés dans le foie en corps cétoniques (154, 155). Le cholestérol est un élément essentiel dans l'organisme, il peut être utilisé par le foie, par différentes voies sa valeur normale doit être inférieure à 2 g/l (123).

L' LDL l'amène aux tissus extrahépatiques puis retourne au foie alors que l'HDL ont un rôle de récupérer le cholestérol provenant des cellules et du transférer aux particules d'LDL. Le cholestérol sera ainsi véhiculé des tissus vers le foie (156).

- Chez les rats témoins le taux des TG varie dans la norme entre 1.41 et 1.52 g/l (Tableau. XIX).

- On constate chez les 3 premiers rats traités par la streptozotocine un taux des TG compris entre 1.38 et 1.50 g/l (Tableau. XX). D'autre part, il est constaté chez le 4<sup>ème</sup> rat une hypertriglycémie qui peut être due à une alimentation riche en graisse. On a montré par les tests de la glycémie, d'hémoglobine glyquée et le dosage de glucose dans les urines que le rat traité par la STZ est diabétique jusqu'à 3<sup>ème</sup> prélèvement et les résultats du tableau IX montre une hypotriglycémie pour ce rat, à partir de ce prélèvement il y'avait une augmentation du taux des TG suite à la guérison du rat sous l'effet d'acide gallique, cette augmentation est due au régime alimentaire du rat et la récupération de son métabolisme.

Au cours du diabète sucré, il peut exister une augmentation du taux de cholestérol qui a une valeur normale <2g/l (123).

On peut constater qu'il existe dans toutes les statistiques publiées une augmentation de la prévalence des VLDL et des LDL élevées au cours du diabète sucré ce qui explique en partie la plus grande incidence des complications vasculaires chez les malades. Il peut s'y ajouter une diminution de la capacité dépurative du plasma (HDL) (157).

Le dosage de cholestérol chez les rats témoins a donné une valeur moyenne de la cholestérolémie de 0,34(1.94-1.6) g/l (Tableau. XVI).

L'induction du diabète sous l'effet du STZ élève cette valeur à 0,44g/l (Tableau. XVII).

L'injection de l'acide gallique chez les rats traités par le STZ aboutit à une diminution de la cholestérolémie à 0,25g/l (Tableau. XVII). Ces variations sont accompagnées avec une perturbation du taux d'HDL et de LDL.

L'effet de l'acide gallique sur le taux d'HDL est très évident, il aboutit à une augmentation de son moyenne de 0,03 g/l à 0,2 g/l parallèlement le taux de LDL diminue en présence d'acide gallique de 0,19g/l à 0,02g/l.

Tous ces résultats expérimentaux confirment le rôle des antioxydants dont l'acide gallique dans l'amélioration des métabolismes vitales et la diminution des complications métaboliques chez les diabétiques.

Le rôle physiologique des AA est de servir d'éléments constitutifs pour la synthèse des protéines mais ils peuvent subir une oxydation lorsque les glucides sont non disponibles ou incorrectement utilisés lors de diabète sucré ou du jeûne. On effectue le manque d'insuline oriente le métabolisme des protéines vers le catabolisme ce qui est cause de la diminution de la masse et de la force musculaire; les AA peuvent être utilisés dans la neoglycogénèse (AA glucoformateurs) ce qui contribue à aggraver l'hyperglycémie (158).

Le TGP est une enzyme qui catalyse le transfert du groupement amino de l'alanine en  $\alpha$ -cétoglutarate avec formation de pyruvate lors de la 1<sup>ère</sup> réaction qui permet sa transformation en glucose. Il est dans le cas normal : 0-40 UI/L (158).

La streptozotocine qui abouti à l'abaissement du taux d'insuline favorise l'utilisation des AA comme source d'énergie et par conséquent augmente la synthèse de la TGP ce qui est constaté chez le 3<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> rat traités par la STZ. Il est constaté chez le 3<sup>ème</sup> rat diabétique que l'acide gallique conduit à une diminution de la concentration du TGP de 66 jusqu'à 39 UI/L au 5<sup>ème</sup> prélèvement (**Tableau. XXVIII**) parallèlement sa glycémie chute de 4.02 g/l à 0.84 g/l.

On déduit que la récupération de l'activité vitale de l'insuline dirige les voies métaboliques vers l'utilisation de glucose au lieu AG et des AA comme source disponible d'énergie.

Au terme de ce travail, il est évident que le diabète sucré est une affection complexe comportant des anomalies du métabolisme des glucides, des lipides, et des protéines ainsi que de l'équilibre acido-basique.

# CONCLUSION

## *Conclusion*

Le diabète est une maladie chronique souvent accompagnée par des complications qui se développent graduellement jusqu'à la mort en cas d'absence d'un traitement soulagant ses effets.

Dans le cas de diabète de type I qui est le sujet de notre étude, c'est la sécrétion de l'insuline qui est affectée sous l'effet d'un agent diabétogène « la streptozotocine ». Les effets de l'absence de l'insuline se manifestent dans le métabolisme des glucides par une hyperglycémie due à la non captation du glucose alimentaire ou à une augmentation du taux sanguin des TG qui constituent une source d'énergie alternative pour les cellules et par une élévation des enzymes catalysant le métabolisme des acides aminés. Le taux du cholestérol s'accroît dans le sang suite la forte sécrétion de LDL qui s'accompagne par une diminution de celle d'HDL. Ces perturbations métaboliques sont confirmées expérimentalement chez les rats traités par la STZ.

La streptozotocine peut agir aussi au niveau des enzymes pancréatiques qui interviennent dans la défense antioxydante ce qui conduit à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire ou « stress oxydatif »

Les polyphénols ont des propriétés antioxydants, plusieurs études ont permis de définir des propriétés importantes de ces composés en particulier en ce qui concerne les flavonoïdes qui sont des piègeurs efficaces des radicaux libres les plus prooxydants; particulièrement impliqués dans la peroxydation lipidique.

Dans notre étude on a confirmé par des résultats concrets l'effet de l'acide gallique dans la régulation du métabolisme vitale des cellules, ce qui concerne les glucides, les lipides et les acides aminés d'où l'importance des antioxydants dans le maintien de l'état physiologique des cellules.

**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques

- (1) **SABBAGH N. 2007.** Influences de quelques huiles végétales sur les modifications histologiques et plasticité du pancréas endocrine dans un modèle de diabète non insulino-dépendant chez le rat male de souche wistar. Tlemcen : 2.
- (2) **PUNTER J.M. 2002.** Dictionnaire des termes et techniques de radiologie conventionnelle. Springer : 152.
- (3) **JAWETZ E., MELNICK J.L., ADELBERG E.A. 1973.** Microbiologie médicale. Librairie Maloine : 170.
- (4) **KUBISCH H.M., WANG J., LUCH R. et al. 1994.** Transgenic copper/zinc superoxide dismutase modulates susceptibility to type I diabetes. Proc Natl Acad Sci USA. 91: 9956-9959.
- (5) **KUBISCH H.M., WANG J., BRAY T. M. et al. 1997.** Targeted overexpression of Cu/Zn superoxide dismutase protects pancreatic beta-cells against oxidative stress. Diabetes. 46: 1563-1566.
- (6) **HOTTA M., TASHIRO F., IKEGAMI H. et al. 1998.** Pancreatic beta cell-specific expression of thioredoxin, an antioxidative and antiapoptotic protein, prevents autoimmune and streptozotocin induced diabetes. J Exp Med. 188: 1445-1451.
- (7) **ROBAK J., GRYGIWSKIR J. 1988.** Flavonoïdes are scavengers of superoxide anions. Biochem pharmacol. 37: 837-84.
- (8) **MAUNAND B. 1993.** Diabète, l'infirmière en diabétologie. Lamarre : 5, 27, 40.
- ✕(9) **YVES M. 2006.** Larousse médicale : 293, 297, 895.
- (10) **Encyclopédie. 1994.** La santé de A à Z. Vol 1: 191, 192, 196, 197.
- (11) **GENTILS R. 2006.** Les diabètes. Mango-pratique : 10, 11, 50, 72, 74.
- (12) **SHERWOOD L., LOCKHART A. 2006.** Physiologie humaine. De boeck université : 567.
- (13) **CARPINITO M.C.J. et al. 1997.** Plans de soins et dossier infirmier. De boeck université : 230.
- (14) **GNING S.B., THIAM M., FALL F. et al. 2007.** Le diabète sucré en Afrique subsaharienne Aspects. Epidémiologiques, difficultés de prise en charge. Med Trop. 67: 608.

- (15) **TORTORA G.J., REYNOLDS S.G., PARENT J.C. 1995.** Biologie humaine : cytogénétique-Régulation-Reproduction. CEC : 292, 293.
- (16) **HEINZ L., KLAMS M. 2003.** Atlas de proche pharmacologie. 3<sup>ème</sup> édition. Lamarre : 266, 268.
- (17) **KHIATI M. 1993.** Le diabète sucré chez l'enfant. Office des publication universitaires : 34, 35.
- (18) **BAULIEN E.E. 1978.** Hormones. Aspects fondamentaux et physiopathologiques. Hermann, éditeurs des sciences et des arts : 365.
- (19) **ROBERT K.M., DARYL K.G. 1999.** Harper biochimie. 24<sup>ème</sup> éditions. Mc Graw-Hill : 582.
- (20) **NEAL M. 2003.** Pharmacologie médicale. 2<sup>ème</sup> édition. De boeck : 79.
- (21) **PERRIN D. 2003.** Caractérisation de la balance énergétique et de son contrôle monoaminergique central et périphérique chez un modèle de rat ne développant pas l'obésité. Lyon : 24.
- (22) **PERLEMUTER L., COLLINDE G.H., SELAM J.L. et al. 2002.** Diabète et maladies métaboliques. 3<sup>ème</sup> édition. Masson : 42, 48, 49, 82.
- (23) **KRUH J. 1989.** Biochimie-études médicales et biologiques, II-métabolisme. Hermann : 264, 105.
- (24) **PERLEMUTER L., QUEVAUVILLIERS J., PERLEMUTER G. et al. 2007.** Diabétologie affections métaboliques. Masson : 17, 18, 19.
- (25) **MOULIN M., COQUEREL A. 2002.** Pharmacologie. 2<sup>ème</sup> édition. Masson : 759, 425.
- (26) **COMBARNOUS Y. 1996.** Biochimie des communications cellulaires. Lavoisier TEC et DOC : 55.
- (27) **DENA P. 2005.** Dispensation de l'insuline chez les diabétiques. Mali : 21, 27.
- (28) **LECHAT P. 2006.** Pharmacologie. Université Paris VI. DCEM : 276.
- (29) **SCHORDERET M. 1992.** Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Office des publications universitaires. V 1 : 483, 816.
- (30) **ELISE G.M. 2007.** Sensibilité en glucose du cerveau chez les rats, implications de l'hypothalamus détermination des acteurs cellulaire et moléculaire. France : 20.
- (31) **PIERI F., SERGE K.C. 1986.** Pharmacologie et thérapeutique. Copyright : 355.



- (32) **BAKIRI F., BENMILOUD M. 1991.** Maladie des glandes endocrines. Office des publications universitaires : 47.
- (33) **DELAMARE J. 1997.** Dictionnaire pratique de médecine clinique : 522.
- (34) **CENAC A., PERLEMUTER L. 1977.** Dictionnaire pratique de médecine clinique : 522.
- (35) **JANETS S.R., WILSON W., WAUGH A. 2007.** Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Elsevier Masson : 254.
- (36) **MONSALLIER J.F., CARLI A., DHAINAUT J.F. 1992.** Précis de thérapeutique. Vol 1 : 332, 30.
- (37) **HORN F., LINDENMEIER G., MOC I. et al. 2005.** Biochimie humaine. Flammarion : 358, 171, 510, 534.
- (38) **GAW A., MURPHY M.J., COWAN R.A. et al. 2004.** Biochimie clinique. Elsevier SAS : 60, 61, 30, 31.
- (39) **BELHANI M., BACHIR D., SMAILI F. et al. 1987.** Hématologie. Office des publications universitaires : 22.
- (40) **SCHNEK A.G., SCHROEDER W.A. 1961.** The relation between the minor components of whole normale human adult hemoglobin as isolated by chromatography and starch block electrophoresis. J. Am. Chem. Soc. 83: 1472-1478.
- (41) **BUNN H.F., SHAPIPO R. Mc MANU S.M. et al. 1979.** Structural heterogeneity of human hemoglobin. A due to nonenzymatic glycosylation. J. Biol. Chem.
- (42) **GILLERY P., VASSAUCT A. 1997.** Hémoglobines glyquées : Structure-Métabolisme-Nomenclature. Bioforma : 11, 14.
- (43) **SERGE W., KAMOUN P. 1992.** La biochimie de lubert stryer. 3<sup>ème</sup> édition. Flammarion : 642.
- (44) **GRIMALDI A., JACQUEMINET S., HEURIER A. et al. 2005.** Guide pratique du diabète. Masson : 1254, 8.
- (45) **CAMPBELL P.N., SMITH A.D. 2002.** Biochimie illustrée. Maloine : 116, 311.
- (46) **LARSEN M.T., HORDER M., MOGENSEN E.F. 1990.** Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 323: 1021-1025.
- (47) **GILLERY P., GUILLEM C., DELPECH M. 1994.** Hemoglobine glyquée : méthodes de dosage et problèmes de standardisation. Ann Biol clin. 52: 157-163.

- (48) **GOLDSTEIN D.E., LITTLE R.R., WIEDMEYER H.M. et al. 1986.** Glycated hemoglobin : méthodologies and clinical applications. Clin chem. 32: 64-70.
- (49) **TRIVELLI L.A., RANNEY H.M., LAI H.T. 1971.** Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med. 284: 353-357.
- (50) **GILLERY P., VASSAUCT A. 1997.** Hémoglobines glyquées : méthodes de dosage. Chaier de bioforma : 20, 22.
- (51) **MANDHAM J., VOGEL A.I., DENNEY R.C. et al. 2005.** Analyse chimique quantitative de vogel. De boeck université : 283.
- (52) **DOUGLAS A.S., WEST D.M., HOLLER J. et al. 1997.** Chimie analytique. De boeck université : 701.
- (53) **PEACOCK I. 1984.** Glycosylated hemoglobin : measurement and clinical use. J clin pathol. 37: 841-851.
- (54) **HOLOWNIA P., BISHOP E., NEWMAN D.J. et al. 1997.** Adabtation of latexenhanced assay for percent glycohemoglobin to a date dimension analyzer. Clin chem. 43: 76-84.
- (55) **WEYKAMP C.S., PENDERS T.J., SIEBELDER CWM. et al. 1993.** Interference of carbemylated and acetylated hemoglobins in assays of glycohemoglobin by HPLC, electrophoresis, affinity chromatography and enzyme immunoassay. Clin chem. 39: 138-142.
- (56) **WILSON D.H., DOGACZ J.P., FORSYTHE C.M. et al. 1993.** Fully automated assay of glycohemoglobin with the abbott IM analyser : normal approaches for separation and detection. Clin chem. 39: 2090-2097.
- (57) **DAWN B.M. 1994.** Biochimie. Edition Pradel : 230, 211.
- (58) **AHASSSSI M., ABDELLAOUI L., BENZARTI N. 2006.** Prise en charge parodontale des patients diabétiques : 122.
- (59) **TOURNIAIRE J. et al. 1994.** Endocrinologie diabète nutrition pour le praticien. SIMEP SA : 327.
- (60) **BUYSSACHAERT. 2006.** Diabétologie clinique. De boeck. 3<sup>ème</sup> édition : 103, 127.
- (61) **ASSELAH F. 2004.** Anatomie pathologique générale : 46.
- (62) **ELODIE M. 2005.** Rôle des gangliosides dans les perturbations de la prolifération des péricytes rétiens et des cellules mésangiales rénales : implication dans le developpement de la rétinopathie et de la néphropathie diabétiques : 17.

- (63) **PAKUY D. 2005.** Dispensation de l'insuline chez les diabétiques : 18, 19.
- (64) **VINCENT D., BAYRON O., CHAPELON A.C. et al. 2001.** Vademecum du diagnostic. 2<sup>ème</sup> édition. Masson : 265.
- (65) **Encyclopedie. 1994.** La santé de A à Z. Vol 6: 79.
- (66) **FAVIER A. 2003.** Le stress oxydant, intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique : 108.
- (67) **GRIMALDI A. et collectif. 2004.** Diabète de type 2. Elsevier Masson : 290.
- (68) **PINCEMAIL J., LECOMTE J., CASTIAN J.P. et al. 2000.** Evaluation of autoantibodies against oxidized LDL and antioxidant status in top soccer and basketball players after 4 months of competition. Free Rad. Biol. Med 28: 595.
- (69) **AUBERVAL N. 2007.** Stress oxydant et diabète. Centre européen d'étude du diabète : 2.
- (70) **BACHIR B.M. 2006.** Evaluation du pouvoir antioxydant de quelques variétés de tomate à Bejaia : 12.
- (71) **CADET J., BELLON S., BERGER M. et al. 2002.** Recent aspects of oxidative DNA damage : guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. Biol. Chem. 383 (2) : 93.
- (72) **ODILE J., PASTRE C. 1981.** Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques. Toulouse : 18, 19, 24, 26, 27.
- (73) **PEERER B.A. 2004.** Biochimie métabolique. Ellipses édition : 228.
- (74) **BONNEFONT D., BASTARD J.P., JAUDON M.C. et al. 2000.** Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. Vol 26. N° 3 : 167.
- (75) **ANTWERPIN P.V. 2006.** Contribution à l'étude du pouvoir antioxydant de divers agents d'intérêt thérapeutique : clivage du système myeloperoxydase/peroxyde d'hydrogène / chlore Bruxelles : 8, 16.
- (76) **CURTAY J., ROBIN J. 2000.** Intérêt des complexes antioxydants. Centre d'étude et de développement de la nutrithérapie : 1,2.
- (77) **LAFFORGUE C. 2007.** Nutriments et vitamines : le cas des antioxydants. Nouv. Dermatol : 10.
- (78) **GOUSSARD J.P. 1999.** Les radicaux libres et antioxydants. Denis riché in guide nutritionnel des sports d'endurance : 4.

- (79) PINCEMAIL J., MEURISSE M., LIMET R. *et al.* 1998. Mesures et utilisation des antioxydants en médecine humaine : 1.
- (80) RUFENER C. 2004. Sélénium. Informations scientifiques : 1, 2.
- (81) HININGER I., BIGARD X. 2007. Exercice, stress oxydatif et apports nutritionnels spécifiques. Masson : 131.
- (82) HINZMANN R.D. 1999. Ferritin and transferrin. Immunodiagnosics today. 12(1): 1-10.
- (83) OPARA E.C. 2002. Oxidative stress, micronutrients, diabète mellitus and its complications. Diabète care : 148.
- (84) MEDART J. 2005. Manuel pratique de nutrition, l'alimentation préventive et curative. De boeck : 66.
- (85) CUVELIER C., DOTREPPE O., ISTASSE L. 2003. Chimie, sources alimentaires et dosage de la vitamine E. Ann. Med. Vel. 147 : 342.
- (86) JACOTOT B., CAMPILLO B. 2003. Nutrition humaine. Elsevier Masson : 46, 37, 38.
- (87) MEAUME S., DEREURE O., TEOT L. 2005. Plaies et cicatrisation. Elsevier Masson : 46, 37, 38.
- (88) TAPIERO H., TOWNSED D.M., TEW K.D. 2004. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. Biomedicine et pharmacotherapy. 58: 100-110.
- (89) WELL J.H. *et al.* 1989. Biochimie générale. Masson : 233-234.
- (90) CHAUSNER A.D. 1998. Zinc, insulin and diabète. J Am coll nutr. 17: 109-115.
- (91) ROUSSEL A.M., KERKENI H., ZOUARI N. *et al.* 2003. Antioxydant effets of zinc supplementation in Tunisians with type diabetes mellitus. J Am coll nutr. 22(4): 316-321.
- (92) STAPLETON S.R. 2000. Selenium : an insulino minetic. Cell Mol life science. 57 (13-14): 1874-79.
- (93) BATTELL M.L., DELGATTY H.L., NEILL M.C. 1998. Sodium selenate corrects glucose tolerance and heart function in STZ diabetic rats. Mol cell biochem. 179: 27-34.
- (94) MACMILLAN C.L.A., CRUTHIRDS D.L. 2001. Invited review : manganese superoxide dismutase in disease. Free radic Res. 34: 325-36.

- (95) **OLIVIER M. 2007.** Biochimie, bases biochimiques de la diététique. 2<sup>ème</sup> édition. Lavoisier : 288, 101, 104, 217.
- (96) **MARTINI M.C. 2008.** Cosmétologie. Masson. Vol (2) : 27.
- (97) **HUDSSON B.J.F. 1990.** Food antioxidants. Elsevier science publishers LTD : 183.
- (98) **MYERS M., MACKAY I., ZIMMET P. 2002.** Des toxines dans l'alimentation : qui veut la peau des légumes .47 (1) : 2.
- (99) **HAZARD J. 1977.** Les diabètes iatrogènes. Masson : 610.
- (100) **GOUNELLE H. 1990.** Collection les soins infirmières. Foucher : 321.
- (101) **LOUBATIERES A. 1977.** Régulation glycémique et diabètes expérimentaux. Masson : 211.
- (102) **LACAINE F., DOUSSET B., MESTIER P. 2005.** Chirurgie générale et digestive, section d'articles commentés. Masson : 163.
- (103) **EIZIRIK D., PIPELLEERS D., LING Z. et al. 1994.** Major species differences between humans and rodents in the susceptibility to pancreatic beta-cell injury. Proc Natl Acad Sci USA. 91: 9253-6.
- (104) **YIKRAZUUL. 2007.** Alloxan, higher res. Self mad.
- (105) **SZKUDELSKI T., KANDULSKA K., OKULICZ M. 1998.** Alloxan *in vivo* does not only exert deleterious effects on pancreatic  $\beta$  cells. Physiol Res. 47: 343-346.
- (106) **MALAISSÉ W.J., MALAISSÉ L., SENER A. et al. 1982.** Determinants selective toxicity of alloxan to pancreatic  $\beta$  cells. Proc Natl Acad Sci USA. 79: 957-930.
- (107) **LAIRON D. 2002.** Biodisponibilité et effets biologiques des antioxydants de nature polyphénolique.
- (108) **MORGAN N.G., CABEL H.C., NEWCOMBE N.R. et al. 1994.** Treatment of cultured pancreatic  $\beta$  cells with streptozotocin induces cell death by apoptosis. Biosci Rep. 14: 243-250.
- (109) **CHAUSSAIN J.L. 1990.** Le diabète de l'enfant. Flammarion. Médecine-sciences : 72.
- (110) **Vidal 2002** : 2010-2011.
- (111) **GOUDMAN., GILMAN.1998.** Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. Copyright : 1235.

- (112) **TRINDER P. 1969.** Determination of glucose in blood using glucose oxydase with an alterative oxygen acceptor. Edition clin Biochem : 30, 1797-1800.
- (113) **BURRIN J., PIECE P. 1935.** Measurement of blood glucose. Edition clin Biochem : 327.
- (114) **BISSE E., ABRAHAM E.C. 1985.** New less temperature-sensitive microchromatographic method for the separation and quantitation of glycosylated hemoglobins using a non-cyanide buffer system J chromatog. 344 : 81-91.
- (115) **TIETZ N.W. 1999.** Clinical guide to laboratory tests, 3rd ed. Saunders Co.
- (116) The diabetes control and complications trial research group. **1993.** The effect of intensives treatment of diabetes on the developement and progression of long term complications in insulin-dépendent diabetes mellitus. N Engl J Med. 329: 977-986.
- (117) **AUDOIN W. 2006.** L'hémoglobine glycosylée. Centre d'hématologie du CHA : 171.
- (118) **MOUSSARD C. 2006.** Biochimie structurale et métabolique. De boeck et larcier : 76.
- (119) **OBLADEN M., KATTNER E., WALDSCHMID T. 1998.** Soins intensifs pour nouveau-nés. 2<sup>ème</sup> édition. Springer : 304.
- (120) **TURPIN G., BRUCKERT E. 1999.** Hypercholestérolémie. Elsevier Masson : 3.
- (121) **NAITO H.K., KAPLAN A. et al. 1984.** Cholesterol. Clin chan the C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton : 1194-11206 and 437.
- (122) **MEIATTINI F. et al. 1978.** The 4-hydroxybenzoate / 4-aminophenazone chromogenic system. Clin chem. 24(12): 2161-2165.
- (123) **BURTIS A. et al. 1999.** Tietz textbook of clinical chemistry, 3rd ed AACC.
- (124) **TIETZ N.W. et al. 1995.** Chimical. Guide to laboratory tests, 3rd ed AACC.
- (125) **MOLINE J. 1992.** Manuel de sémiologie médicale. Elsevier Masson : 225.
- (126) **KAPLA et al. 1984.** Tryglycerides. Clin chem the C.V. Mosby Co St Louis. Toronto. Princeton : 473 and lipides 1194-1206.
- (127) **BUCCOLO G. et al. 1973.** Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. Clin chem : 19(5) : 476-482.
- (128) **FOSSATI P. et al. 1982.** Clin chem : 28(10) : 2077-2080.

- (129) DENIS F., VEYSSIER P. Viellissement : les donnés biologiqueq. Elsevier Masson : 96.
- (130) NAITO H.K. 1984. High density lipoprotein (HDL) cholesterol. Clin chem the C.V. Mosby Co. St louis. Toronto. Princiton : 1207-1213 and 437.
- (131) US national cholesterol. Education program of the national institutesof health.
- (132) PASSERON J. 2003. Guide pratique des facteurs de risque cardiovasculaire. Elsevier Masson : 71.
- (133) BERGMeyer H U., SCHEIBE, WAHLEFELD and P. W. A. 1978. Clin chem. 24 : 58-73.
- (134) International federation of clinical chemistry. 1980. IFCC Methodes for the measurament of catalytic concentrations of enzymes. Clin chem Acta. 105 : 147F- 157F.
- (135) BRU A., CAQUET R. 2008. Guide infirmier des examens de laboratoire. Elsevier Masson : 145.
- (136) CAQUET R. 2008. 250 examens de laboratoire : prexription et interprétation. Elsevier Masson: 189.
- (137) PROCOK G., RICHARDS C.D., BRUN J.F. 2004. Physiologie humaine. Les fondements de la médecine. Elsevier Masson : 5.
- (138) BOREL J.P., MANQUART F.X., PEUCH C. et al. 1999. Biochimie dynamique. De boeck université : 405.
- (139) GANONG W., JOBIN M. 2005. Physiologie médicale. De boeck université: 315.
- (140) WILMORE J.H., COSTILL D.L. 2002. Physiologie du sport et de l'exercice. De boeck université : 170.
- (141) DERBY G. 1996. Glucides à saveur sucrée, édulcorants et santé : 174.
- (142) MOUSSARD C. 2004. Biochimie structurale et métabolique : médecine, pharmacie, science. De boeck université : 81.
- (143) Collège national des enseignants de gériatrie France. 2005. Vieillissement. Elsevier Masson. 5 :15.
- (144) ECKERT R., RANDALL D., BURGGREN W. et al. 1999. Physiologie animale. Mécanisme et adaptations. De boeck université. France : 59.
- (145) BUYSSCHAERT M. 2000. Diabétologie clinique. 2<sup>ème</sup> édition. De boeck université : 55.

- (146) GRANKVIST K., MARKLUND S.L., TALJEDAC I.B. *et al.* 1981. CuZn. Superoxide dismutase, Mn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Biochem J.* 199: 393-398.
- (147) LENZEN S., DRINKGERN J., TIEDGE M. 1996. Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radic Biol Med.* 20: 463-466.
- (148) AMMON H.P., HAGELE R., YOUSSEF N. *et al.* 1983. A possible role of intracellular and membrane thiols of rat pancreatic islets in calcium uptake and insulin release. *Endocrinology.* 112: 720-726.
- (149) OBERLEY L.W. 1988. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med.* 5: 113-124.
- (150) RABINOVITCH A. 1998. An update on cytokines in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev.* 14: 129-151.
- (151) CUNNINGHAM J.M., GREEN I.C. 1994. Cytokines, nitric oxide and insulin secreting cells. *Growth Regul.* 4:173-180.
- (152) KRIPPEIT D.P., LANG F., HAUSSINGER D. *et al.* 1994. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced hyperpolarization of pancreatic  $\beta$ -cells. *Pflugers Arch.* 426: 552-554.
- (153) POORTMANS J.R., BOISSEAU N. 2003. *Biochimie des activités physiques.* De boeck université : 271.
- (154) LEVERVE X., BOUDON C., COSNES J., PIOTROWSKI M.P. 2001. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte.* De boeck université: 86-87.
- (155) BRISSON G.J. 1982. *Lipide et nutrition humaine.* Masson : 58.
- (156) AMARENCO P., CACOUB P., DROUET L. *et al.* 2002. *Rayonnement ultraviolet et peau.* Tome 2. John libbey eurotext : 142.
- (157) CAZABAM M., DUFFOUR J., PERAY P.F. 2005. *Santé publique.* Masson : 157.
- (158) VIDAILHET M., VIDAILHET C., MARET M. 2006. *Pédiatrie pédopsychiatrie.* Elsevier Masson : 101.



Réalisé par : BENAYACHE Fahima  
HANK Farida  
SAÏDI Malika

Date de soutenance : 01/07/2009

### Résumé

*Le diabète est une maladie métabolique chronique très répandue dans le monde à étiologie multifactorielle. En effet, dans cette étude, nous avons relevé différents facteurs expérimentaux qui soient à l'origine de cette pathologie, parmi les quels nous avons étudié le cas de la streptozotocine que l'on considère un diabéto-gène potentiel par ces activités prooxydants allant jusqu'à détruire les cellules  $\beta$  de Langérhans. Pour prévenir le diabète, nous avons investi le domaine pharmacologique en guise de revaloriser l'activité antioxydante de certaines substances qui réduisent les radicaux libres telles que les polyphénols et surtout l'acide gallique qui peut jouer l'effet écran dans le cas de la destruction du pancréas par la streptozotocine.*

**Mots clés :** Diabète, streptozotocine, l'acide gallique, les cellules  $\beta$ , antioxydants, radicaux libres, polyphénols.

### Summary

*The diabetes is a chronic metabolic disease very widespread in the world with multifactorielle etiology. Indeed, in this study, we raised various factors experimentals which are at the origin of this pathology, among which we studied the case of the streptozotocine which one considers a potential diabetogene by these prooxydants activities going until destroying the cells  $\beta$  of Langérhans. To prevent the diabetes, we invested the pharmacological field as revalorizing the antioxydant activity of certain substances which reduce the free radicals such as polyphenols and especially the gallic acid which can play the screen effect in the case of the destruction of the pancreas by the streptozotocine.*

**Key words:** Diabetes, streptozotocine, gallic acid, cells  $\beta$ , antioxydants, free radicals, polyphenols.

### ملخص

داء السكري هو مرض أيضي مزمن واسع الانتشار في العالم ذو أسباب متعددة. في هذه الدراسة تطرقنا لمختلف العوامل التجريبية المسببة لهذا المرض، من بين هذه الأخيرة قمنا بدراسة حالة السترابتوزوتوسين الذي يعتبر سببا لمرض السكري عن طريق وظائفه المؤكسدة المؤدية إلى تخريب الخلايا  $\beta$  البنكرياسية. للوقاية من مرض السكري، قمنا بالاستثمار في مجال علم الصيدلة و ذلك من خلال النشاط ضد التأكسدي لبعض المواد التي تقلل من عمل الجذور الحرة مثل متعددات الفينول و خاصة حمض الغاليك الذي يلعب دور حاجز في حالة تخريب البنكرياس بواسطة السترابتوزوتوسين

**الكلمات المفتاحية:** مرض السكري، السترابتوزوتوسين، حمض الغاليك، الخلايا  $\beta$ ، مضادات الإجهاد التأكسدي، الجذور الحرة، متعددات الفينول.