

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Jijel

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

Département de Biologie
Moléculaire et Cellulaire



جامعة جيجل

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

*Mémoire de Fin D'Etude Pour L'obtention du Diplôme
des Etudes Supérieures En Biologie
Option : Biochimie*

Intitulé

***Effet toxique de l'alloxane au niveau des
cellules β du pancréas***

Membres de Jury :

- ✓ Examinateur: M^{elle} Bensam M
- ✓ Encadreur: M^{elle} Derai E

Réalisé par :

- ✓ Farour Souad



Année Universitaire : 2011 - 2012



Remerciement



Remerciement

- ❖ *Je tiens tout d'abord à remercier le bon Dieu du courage qui m'a donné, la patience et le privilège d'étudier et de terminer ce modeste travail.*
- ❖ *Je tiens à exprimer ma reconnaissance et ma gratitude pour tous ceux qui m'ont aidé et encouragé de près ou de loin à la réalisation de ce travail plus particulièrement :*
 - ✓ *Je remercie mon encadreur M^{lle} Dexai E-h. qui m'a proposé ce sujet et qui m'a encadré et soutenu par ses conseils et ses efforts durant la préparation de ce travail.*
 - ✓ *Je remercie aussi l'examinatrice M^{lle} Bensam M. Qui a accepté de juger mon travail.*
 - ✓ *Je n'oublie pas l'aide et le soutien de ma famille et de mes amies.*
 - ✓ *Je remercie tous les enseignants de l'institut des sciences de la nature et la vie de l'université de Jijel.*

Souâd

Sommaire

Liste des abréviations.....	
Liste des figures.....	
Liste des tableaux.....	
Introduction	1

CHAPITRE I : LE PANCREAS

I.1. Généralité.....	2
I.2. Développement du pancréas	2
I.3. Anatomie du pancréas.....	2
I.3.1. Aspect macroscopique	2
I.3.2. Conformation	3
I.3.2.1. Corps	4
I.3.2.2. Lobe droit.....	4
I.3.2.3. Lobe gauche	4
I.3.3. Canaux pancréatiques	4
I.3.4. Irrigation pancréatiques.....	4
I.3.4.1. Artères.....	4
I.3.4.2. Veines	5
I.3.4.3. Système capillaire.....	5
I.3.4.4. Système lymphatique	5
I.4. Histologie du pancréas	5
I.4.1. Tissu conjonctif.....	6
I.4.2. Tissu exocrine	7
I.4.2.1. Cellules acineuses	7
I.4.2.2. Cellules centro-acineuse.....	7
I.4.2.3. Cellules canalaire	7
I.4.3. Tissu endocrine	8
I.4.3.1. Cellules alpha (α)	9
I.4.3.2. Cellules bêta (β)	9
I.4.3.3. Autres types cellulaire.....	10

I.5. Physiologie du pancréas.....	10
I.5.1. Fonction exocrine du pancréas.....	10
I.5.2. Fonction endocrine du pancréas.....	10
I.5.2.1. L'insuline	10
I.5.2.1.1. Structure de l'insuline.....	11
I.5.2.1.2. Biosynthèse et la sécrétion de l'insuline.....	11
I.5.2.1.3. Rôles de l'insuline.....	12
I.5.2.2. Glucagon	12
I.5.2.3. Somatostatine.....	13
I.5.2.4. Polypeptide (pp).....	13
I.5.3. Régulation de la glycémie par l'insuline et le glucagon.....	13
I.6. Maladies du pancréas.....	14
I.6.1. Pancréatite.....	14
I.6.1.1. Pancréatite aiguës	14
I.6.1.1.1. Symptômes généraux.....	14
I.6.1.1.2. Symptômes digestif.....	14
I.6.1.2. Pancréatite chronique.....	14
I.6.2. Insuffisance pancréatique exocrine.....	14
I.6.3. Diabète sucré (DS).....	15

CHAPITRE II : LE DIABETE SUCRE

II.1. Généralités.....	16
II.2. Définition de diabète.....	16
II.3. Fréquence.....	16
II.4. Classification	17
II.4.1. Diabète type 1 ou insulino-dépendant (DID).....	17
II.4.2. Diabète type 2 ou non insuline dépendant (DNID).....	17
II.4.3. Autres formes de diabète.....	17

II.4.3.1. Diabète rénal.....	17
II.4.3.2. Diabète gestationnel.....	17
II.4.3.3. Diabète insipide.....	18
II.5. Critères diagnostic.....	18
II.5.1. Glycémie à jeun.....	18
II.5.2. L'hyperglycémie provoquée par voie orale.....	18
II.5.3. Valeurs des nouveaux critères diagnostic.....	19
II.6. Symptômes de diabète sucré.....	19
II.6.1. Polyurie.....	19
II.6.2. Polydipsies.....	19
II.6.3. Polyphagie.....	19
II.7. Complication du diabète.....	20
II.7.1. Complications aiguës métaboliques.....	20
II.7.2. Complications métaboliques chroniques.....	20
II.8. Traitement du diabète.....	21
II.8.1. Médicaments utilisés.....	21
II.8.2. Traitement du diabète type 1 (DID).....	21
II.8.3. Traitement du diabète type 2 (DNID).....	21
II.9. Les modèles animaux disponibles pour l'étude du diabète.....	22
II.9.1. Modèles animaux du diabète type 1.....	22
II.9.1.1. Modèles induits chirurgicalement ou par pancréatectomie.....	22
II.9.1.2. Modèles animaux induits par des substances chimiques.....	22

CHAPITRE III : L'ALLOXANE

III.1. Généralité	23
III.2. Structure chimique de l'alloxane.....	23
III.3. Propriétés physico-chimiques de l'alloxane.....	24
III.4. Mécanisme d'action de l'alloxane.....	24
III.4.1. Inhibition sélective de la sécrétion d'insuline par inhibition de la Glucokinase	24
III.4.2. Cycle rédox et la régénération des ROS.....	25
III.5. Correction de diabète expérimental.....	27
III.6. L'alloxane et la néphrotoxicité.....	27
Conclusion.....	29
Références bibliographiques.....	

Liste des abréviations

Cellule α : Cellule alpha

Cellule β : Cellule bêta

Cellule δ : Cellule delta

aa : Acide aminé

DS : Diabète sucré

OMS : Organisation mondiale de la santé

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie oral

DID : Diabète insulino-dépendant

DNID : Diabète non insulino-dépendant

ALX, A : Alloxane

STZ : Streptozotocine

GLUT2 : Transporteur du glucose type 2

ROS : *Réactive oxygen species* (espèces réactives d'oxygène)

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGPI : Acide gras polyinsaturé

GSH : Glutathion

AH : Radical d'alloxane

SH : Groupement thiol

O₂⁻ : Anion superoxyde

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

Fe⁺² : Ions ferreux

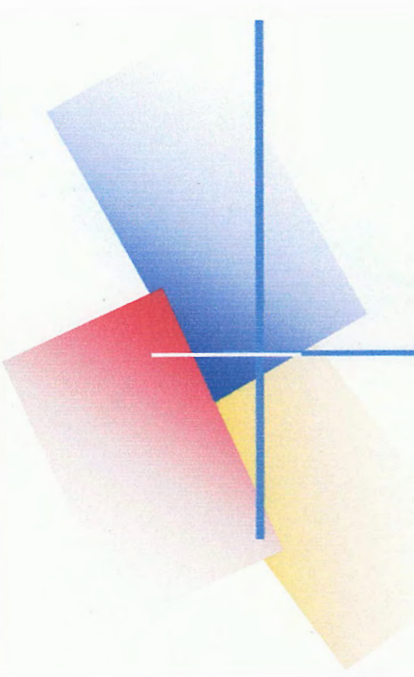
OH[•] : Radical hydroxyle

AH2 : Acide dialurique

ATP : Adénosine tri phosphate

Liste des tableaux

Tableau 1 : Nouveaux critères de diagnostique.....	19
---	-----------



Introduction

Les îlots pancréatiques sont des glandes regroupées en amas assurant la fonction endocrine du pancréas, notamment la production des hormones (l'insuline, glucagon, somatostatine,.....). Au tour de ces îlots se dissémine les cellules acini à fonction exocrine, essentiellement la sécrétion des enzymes digestives (1).

Une dysfonction dans ces cellules provoque plusieurs maladies comme le diabète sucré, un ensemble de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique, résulte d'un défaut de la sécrétion d'insuline ou de son activité (2).

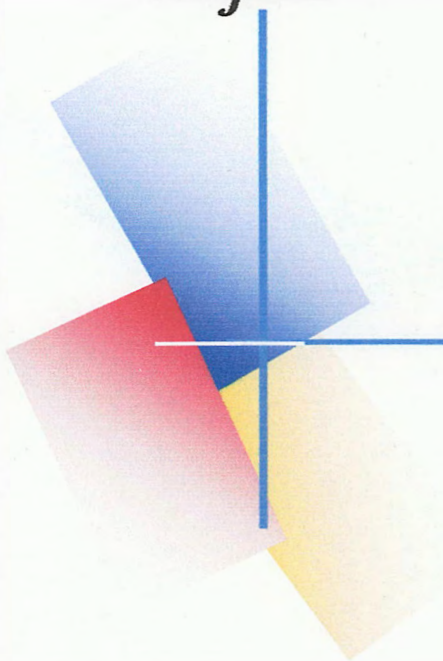
Le diabète sucré est induit chirurgicalement par la pancréatectomie, par certains toxiques ou médicament tels que les alpha et les bêta bloquants (3), et par différents diabétogènes. Parmi lesquelles les substances chimiques comme le streptozotocine et l'alloxane.

L'alloxane est une substance souvent utilisée dans l'induction du diabète expérimentale chez les animaux de laboratoire, faisant des dommages cellulaires dans le pancréas (4). Il produit des espèces réactives de l'oxygène au cours de cycle oxydo-réduction qui jouent un rôle majeur dans l'apparition des effets cytotoxiques au niveau des cellules β pancréatique (4, 5).

Le but de notre travail sert à mettre en évidence le mécanisme d'action et l'effet toxique de l'alloxane sur les cellules β du pancréas.

Chapitre I

Le pancréas



I.1. Généralités

Le pancréas est une glande abdominale, annexée au tube digestif, appartenant à la cavité péritonéale située derrière l'estomac, devant et au-dessus des reins. C'est la deuxième glande la plus grosse en volume après le foie. Le pancréas comporte deux parties distinctes tant au niveau anatomique que fonctionnel : une partie exocrine et une partie endocrine. Il est alimenté en sang par l'intermédiaire de branches des artères splénique, hépatique et mésentérique, et drainé par un système veineux (veine pancréatique) se déversant dans la veine porte par l'intermédiaire des veines splénique et mésentérique. Il est innervé par des branches du plexus soléaire (innervation sympathique et parasympathique) et du nerf vague (6).

I.2. Développement du pancréas

À la quatrième semaine, deux évaginations du revêtement endodermique du duodénum se développent pour former deux pancréas, l'un dorsal et l'autre ventral, chacun muni d'un canal propre. Le pancréas ventral est à l'origine de la tête du pancréas et est associé au canal cholédoque. Le pancréas dorsal forme une partie de la tête, de corps et la queue du pancréas. À la douzième semaine, les acini pancréatiques se constituent à partir des canaux. Le pancréas endocrine se développe en même temps que le pancréas exocrine. Les cellules endocrines sont d'abord observées le long de la base des acini exocrine en différenciation, entre la 12^{ème} et la 16^{ème} semaine (7).

I.3. Anatomie du pancréas

I.3.1. Aspect macroscopique

Le tissu pancréatique a un aspect lobulé, avec une couleur ocre à rosée en fonction de la quantité de sang qu'il contient.

Le pancréas est de consistance ferme et nodulaire. Le tissu conjonctif forme une capsule à la surface de l'organe, d'où partent des travées séparant les lobules (7,8).

D'un point de vue quantitatif, la masse pancréatique ne représente que 0,2 à 0,3 % du poids corporel chez les Carnivores et allant de 70 à 100 g chez l'homme (8).

I.3.2. Conformation du pancréas

Le pancréas est un organe étroit et long, en forme de V chez le carnivore, chez le chien et que le chat en forme U. On distingue trois régions: le corps et les lobes droit et gauche (figure 1) (8).

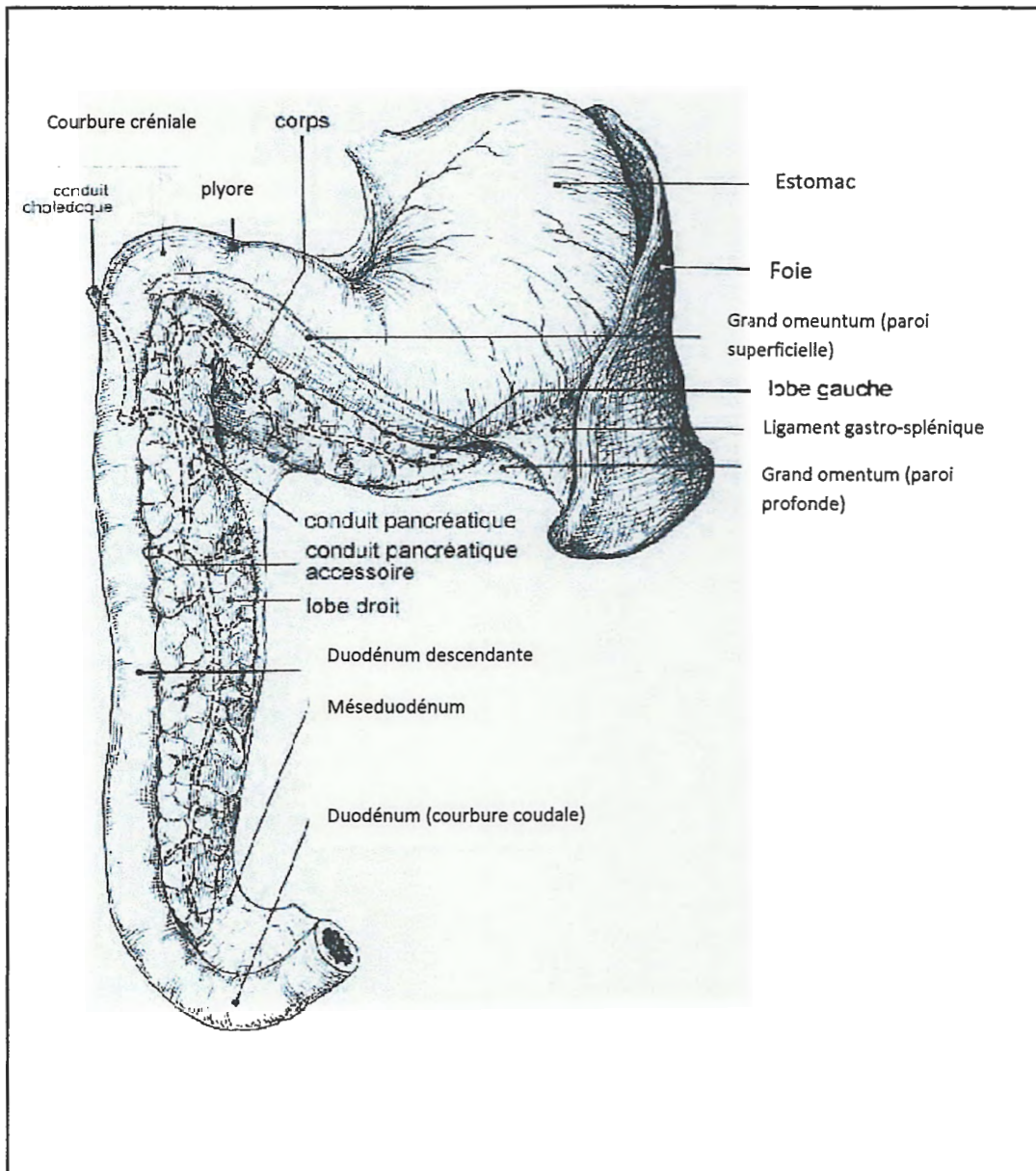


Figure 1 : conformation du pancréas de chien (8).

I.3.2.1. Corps (*corpus pancreatis*)

Le corps du pancréas est dorsal au pylore et au duodénum. Il est aplati dorso-ventralement. (8), il se rejoint les deux lobes droit et gauche (10).

I.3.2.2. Lobe droit (*lobus dexter*)

Cette partie correspond à la tête du pancréas chez l'Homme. Le lobe droit s'étire sur toute la longueur du mésoduodénum descendant. Il est fin et long (8).

I.3.2.3. Lobe gauche (*lobus sinister*)

Le lobe gauche est légèrement plus court et plus épais que le droit. Il se situe au contact du foie, plus ou moins caché par l'estomac. Il se prolonge par la tête du pancréas (10).

I.3.3. Canaux pancréatiques

Le suc pancréatique est drainé par les conduits intercalaires provenant des acini, ces canaux élémentaires s'unissent de proche en proche pour former les conduits intralobulaires, puis les conduits interlobulaires. Ces derniers confluent pour former les deux conduits pancréatiques débouchant dans le duodénum (Figure 1) :

- le canal pancréatique principal (canal de Wirsung), qui s'abouche dans la papille duodénale majeure avec le canal cholédoque.
- le canal pancréatique accessoire (canal de Santorini), s'abouchant dans la papille duodénale mineure (8,9).

Toutefois, la disposition des conduits varie selon l'espèce, voire même selon les individus.

I.3.4. Irrigation pancréatique

I.3.4.1. Artères

Le pancréas est richement irrigué grâce à des branches issues de différentes artères :

- Artère coéliquaie,
- Artère mésentérique crâniale, qui se ramifie en trois branches :
 - Artère splénique,
 - Artère gastrique,
 - Artère hépatique

Le lobe gauche est irrigué par des ramifications de l'artère splénique, tandis que le corps reçoit le sang provenant de branches issues des artères gastrique et hépatique. Le lobe droit quant à lui reçoit le sang via les artères pancréatico-duodénales crâniale et caudale, issues respectivement des artères mésentérique crâniale et hépatique (8, 19,11).

I.3.4.2. Veines

Les veines drainant le pancréas sont satellites du réseau artériel :

- Veine splénique,
- Veines pancréatico-duodénales,
- Veine mésentérique crâniale

Ces vaisseaux rejoignent la veine porte, le sang provenant du pancréas passe donc obligatoirement par le foie (8, 11).

I.3.4.3. Système capillaire

Un système de type porte relie le tissu endocrine des îlots et le tissu exocrine des acini. Cette disposition permet la régulation des fonctions endocrines entre elles, et sur les fonctions exocrines (12, 11).

I.3.4.4. Système lymphatique

Les vaisseaux lymphatiques sont disposés le long des vaisseaux sanguins. Le lobe droit est drainé par les nœuds lymphatiques pancréatico-duodénaux, et le lobe gauche par les nœuds lymphatiques spléniques et hépatiques (8, 13).

I.4. Histologie du pancréas

Le pancréas est un organe aux contours mal définis, du fait de ses très nombreux lobules. Ces derniers sont séparés les uns des autres par un fin tissu conjonctif (Figure 2) (14,15).

La majorité de la coupe est occupée par le pancréas exocrine. Presqu'au centre on observe un îlot de Langerhans responsable de la fonction endocrine du pancréas (7).

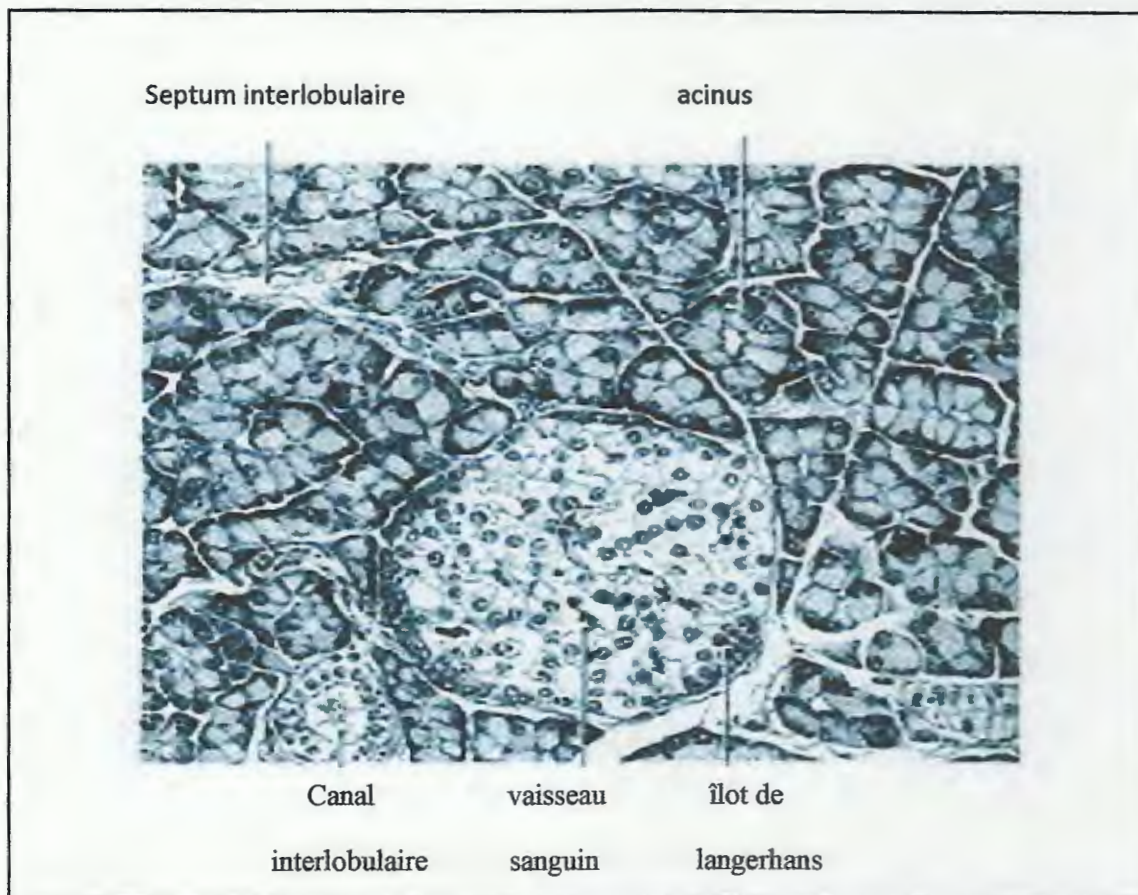


Figure 2 : coupe schématique de pancréas, montrant l'architecture tissulaire (15).

I.4.1. Tissu conjonctif

Une capsule de collagène recouvre la surface du pancréas. De cette structure partent des travées épaisses séparant les différents groupes de lobules : les septa interlobulaires.

Au cœur du tissu conjonctif pancréatique, on trouve les nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques et les structures nerveuses. On y trouve également, outre les fibres de collagène constituant la trame de la matrice extracellulaire, de nombreuses fibres élastiques, ainsi que des cellules du système immunitaire (12).

I.4.2. Tissu exocrine

I.4.2.1. Cellules acineuses

Ce sont les cellules majoritaires. Elles synthétisent les enzymes digestives et assurent leur stockage dans les grains de zymogène (11). La cellule acineuse est formée de 5 à 8 cellules pyramidales autour d'une lumière très réduite ; la cellule acineuse présente un noyau basal arrondi, souvent pluri nucléole, un cytoplasme basophile à la base et acidophile au pôle apical (graine zymogène) (16). La membrane plasmique au pôle apical est le lieu où les grains de zymogène libèrent leur contenu dans la lumière acineuse grâce au mécanisme de l'exocytose (17, 18). Chacune des cellules acineuses est capable de synthétiser la dizaine d'enzymes pancréatiques (19).

I.4.2.2. Cellules centro-acineuses

Les cellules centro-acineuses doivent leur nom à leur position au sein des acini, et elles se situent au départ des canaux. Elles sécrètent la grande majorité du suc pancréatique, qui est une solution aqueuse riche en bicarbonates (8, 19, 11).

I.4.2.3. Cellules canalaire

De chacune des lumières acineuses part un canal intercalaire. Les canaux intercalaires se prolongent en canaux intralobulaires, puis interlobulaires et enfin se terminent en canaux pancréatiques. Les parois de toutes ces structures sont constituées de cellules épithéliales organisées en un épithélium cubique ou cylindrique simple. Autour des canaux de gros calibre on trouve une tunique de tissu conjonctif (20, 18, 11).

Les canaux les plus importants, c'est-à-dire les canaux pancréatiques, contiennent dans leur paroi des cellules caliciformes productrices de mucus. La tunique conjonctive entourant ces canaux est relativement épaisse, elle est constituée de tissu conjonctif associé au muscle lisse (20, 18, 11).

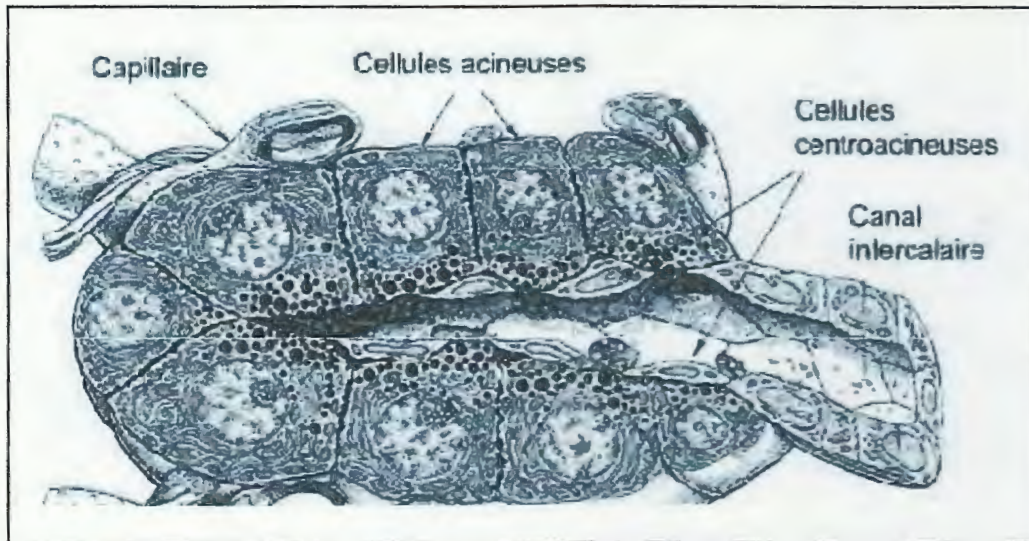


Figure 3 : organisation d'un acinus pancréatique (21).

I.4.3. Tissu endocrine

Le tissu endocrine du pancréas représente 1 à 2 % de l'organe. Il se répartit dans certains lobules, au sein des quels les cellules pancréatiques endocrines sont regroupées dans les îlots de Langerhans. Il existe aussi des cellules endocrines isolées (12, 11).

Les îlots sont représentés par des amas cellulaires de petite taille (0,1 à 0,4 mm) au sein du tissu pancréatique. À l'examen histologique microscopique ils apparaissent sous la forme de taches circulaires claires. Les cellules bénéficient d'un réseau de capillaires très développé (8). On distingue six types cellulaires différents grâce à des techniques immunohistochimiques (Figure 4) (7).



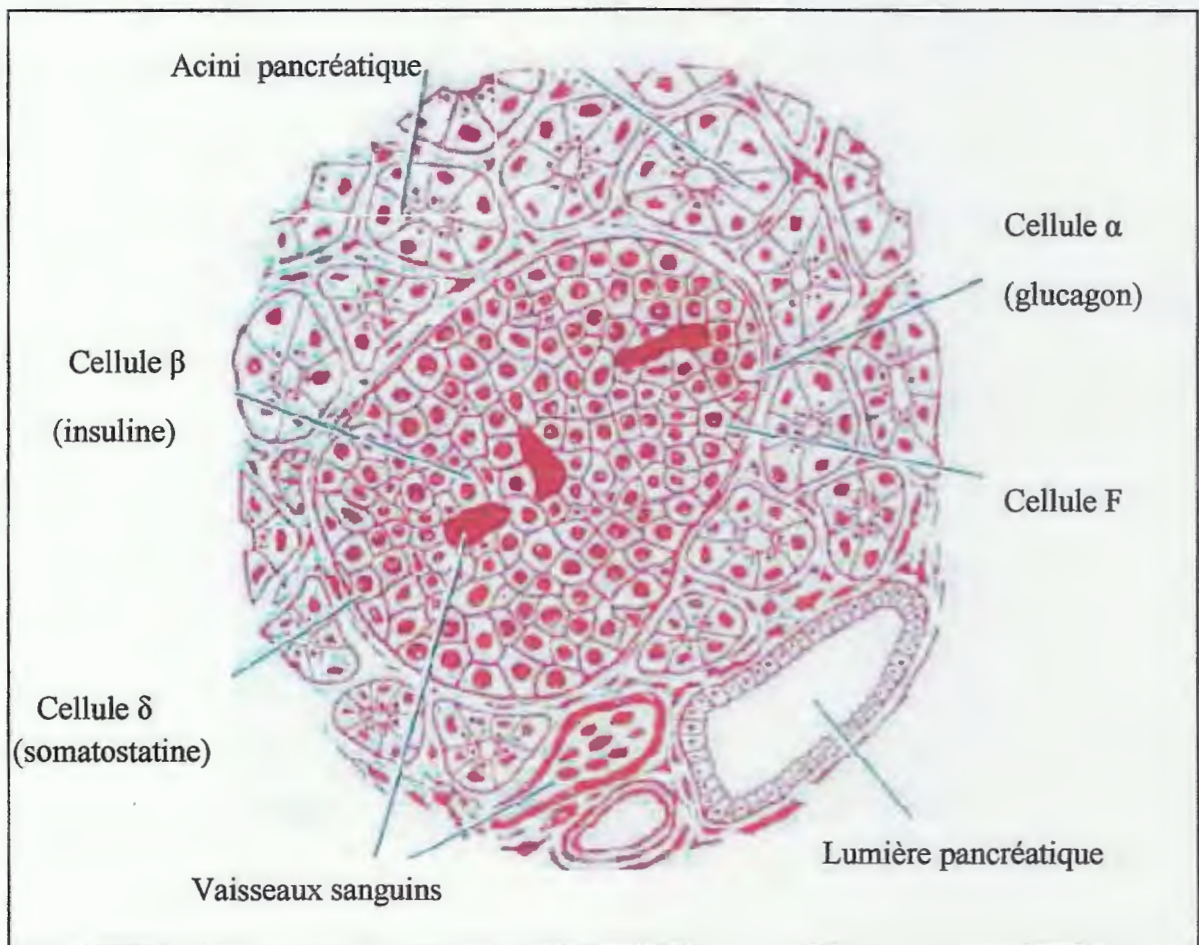


Figure 4 : Organisation d'un îlot de Langerhans (7).

I.4.3.1. Cellules alpha

Les cellules alpha (α) sont à l'origine de la sécrétion de glucagon. Ces cellules représentent 15 à 20 % d'un îlot (22), et se situent habituellement en périphérie. Seuls certains îlots en contiennent (14).

I.4.3.2. Cellules bêta

Les cellules bêta (β) constituent 70 % des cellules des îlots de Langerhans (7). Elles synthétisent, stockent et libèrent l'insuline, seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. En moyenne, une cellule β contient environ 10 000 granules remplis d'insuline (23). Ces cellules sont majoritaires au sein d'un îlot (60 à 80%) même si leur proportion peut varier entre les espèces (24).

I.4.3.3. Autres types cellulaires

Les cellules δ sont réparties dans tous les îlots, dont elles représentent environ 10 % (7). On distingue deux sous-types selon le produit de leur synthèse : somatostatine ou polypeptide intestinal vasoactif.

Les cellules F représentent environ 2% (2), synthétisant le polypeptide pancréatique, et les cellules entérochromaffines, produisant la sérotonine, sont plus rares et se répartissent de façon inégale (14,25).

I.5. Physiologie du pancréas

I.5.1. Les fonctions exocrines du pancréas

Le pancréas exocrine produit le suc pancréatique, mélange d'enzymes digestives et d'une solution de bicarbonates (19), Le suc pancréatique est un liquide incolore dont le pH est basique, variant de 7,1 à 8,2. Sa densité est supérieure à celle de l'eau et varie en fonction de la concentration entre 1,004 et 1,031 (26).

Toutes les cellules acineuses sont aptes à synthétiser chacun des types d'enzymes pancréatiques. Les enzymes du suc pancréatique sont : protéases, lipases, enzymes agissant sur les glucides, nécessaires à la transformation des aliments en substances simples, absorbables par l'intestin (15)

Les cellules centro-acineuses et les cellules de l'épithélium des canaux produisent une solution alcaline riche en bicarbonate de sodium (15, 19).

I.5.2. Fonction endocrines du pancréas

Les îlots de langerhans fonctionnent comme des micro- organes endocriniens isolés ; les cellules β , sécrètent l'insuline ; les cellules α , sécrètent le glucagon ; les cellules δ , sécrètent la gastrine et la somatostatine ; les cellules F, sécrètent le polypeptide pancréatique (7).

I.5.2.1. L'insuline

L'insuline (du latin insula = île, à cause de sa production par les îlots de langerhans) est une hormone peptidique qui est la seule hormone à diminuer la concentration sanguin du glucose, pour maintenir la glycémie constante entre 0,7 et 0,9 g/l (valeur normale à jeun) (27).

I.5.2.1.1. Structure de l'insuline

L'insuline est une protéine globulaire de 51 acides aminés (aa) (5808Da), composée d'une chaîne A (21 aa) et d'une chaîne B (30 aa) reliées par deux ponts disulfures (S-S). La chaîne A contient en outre un pont disulfures intracaténaire (figure 5) (28, 2).

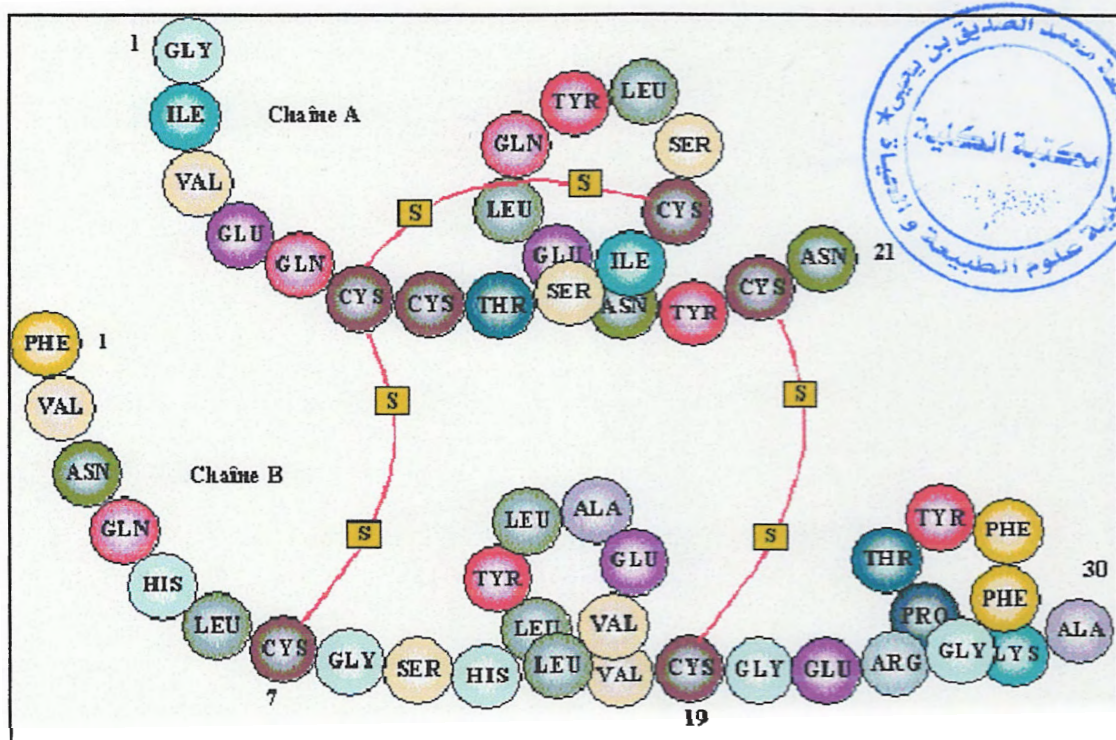


Figure 5 : structure de l'insuline, chaînes A et B réunies par deux ponts disulfures (2).

I.5.2.1.2. Biosynthèse et sécrétion de l'insuline

La synthèse de l'insuline et sa sécrétion par la cellule β des îlots de Langerhans sont des phénomènes complexes dont certaines étapes sont encore imprécisément décrites (28).

L'insuline est synthétisée sous forme d'un précurseur (28) ; la pré-pro-insuline dans le réticulum endoplasmique rugueux et la séquence signal est éliminée. La pro-insuline produite est transférée dans l'appareil de Golgi. Il est constitué d'un peptide de connexion (C) fixé aux chaînes A et B. L'insuline et le peptide C sont produits dans la vésicule sécrétoire par la protéase (figure 6) (28).

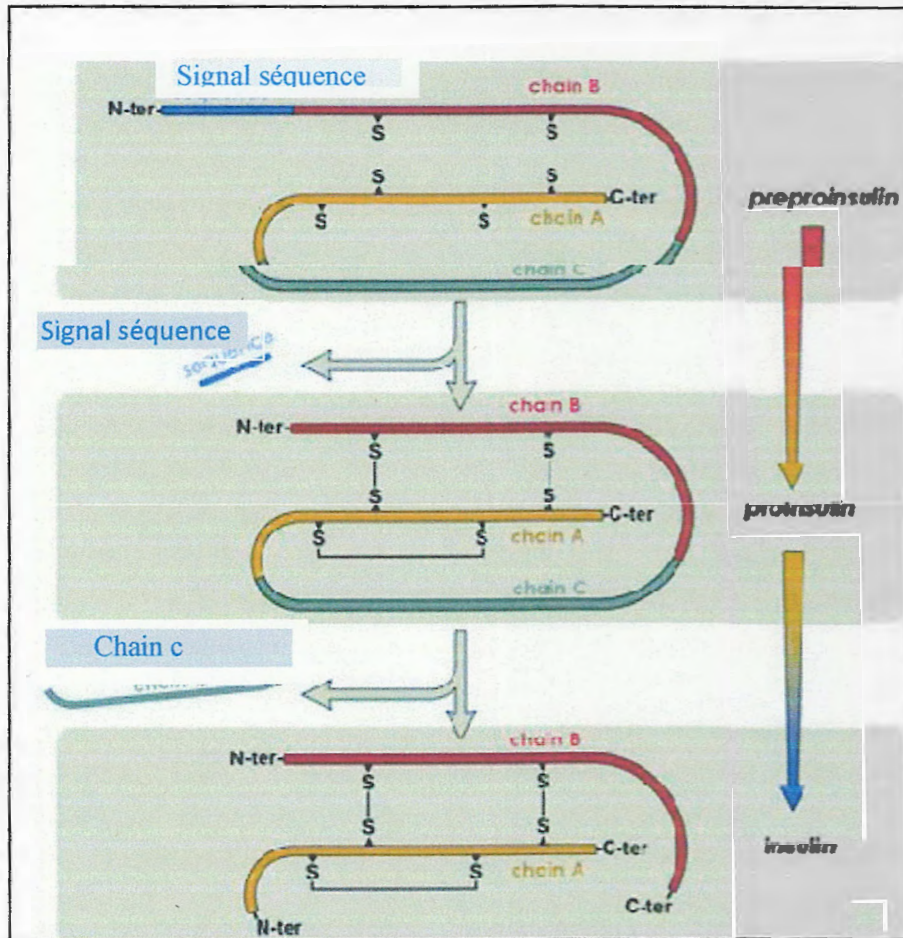


Figure 6 : Maturation de l'insuline (22).

I.5.2.1.3. Rôles de l'insuline

Le principal effet observable de l'insuline est de diminuer les concentrations plasmatiques en glucose, acides gras et acides aminés, en favorisant la synthèse de formes de stockage de ces molécules élémentaires par les cellules cibles (29, 14).

L'action de l'insuline est indispensable pour le transfert du glucose à travers les membranes cellulaires (29).

L'insuline favorise l'utilisation du glucose. Ainsi, les voies métaboliques de transformation de ce dernier (29).

I.5.2.2. Glucagon

Le glucagon, un polypeptide composé de 29 acides aminés, est un agent hyperglycémiant puissant. Une seule molécule de cette hormone peut susciter la libération de 100 million de molécules de glucose dans le sang (27).

I.5.2.3. Somatostatine

La somatostatine est une hormone de nature polypeptidique, constituée de 14 acides aminés (29). Hormone impliquée dans le contrôle local des cellules α et β . Par exemple, la somatostatine présente un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline (30).

I.5.2.4. Polypeptide pancréatique

Le polypeptide pancréatique est constitué d'une séquence de 36 acides aminés et est sécrété exclusivement par les cellules F du pancréas endocrine (29).

I.5.3. Régulation de la glycémie par l'insuline et le glucagon

Lorsque la glycémie est élevée, le pancréas libère de l'insuline, une hormone hypoglycémisante, qui stimule l'absorption du glucose par les cellules et la formation de glycogène dans le foie, ce qui abaisse la glycémie. Lorsque la glycémie est faible, le pancréas libère du glucagon, une hormone hyperglycémisante, qui provoque la dégradation du glycogène en glucose ainsi que sa libération et, par le fait même, élève la glycémie (Figure .7) (27).

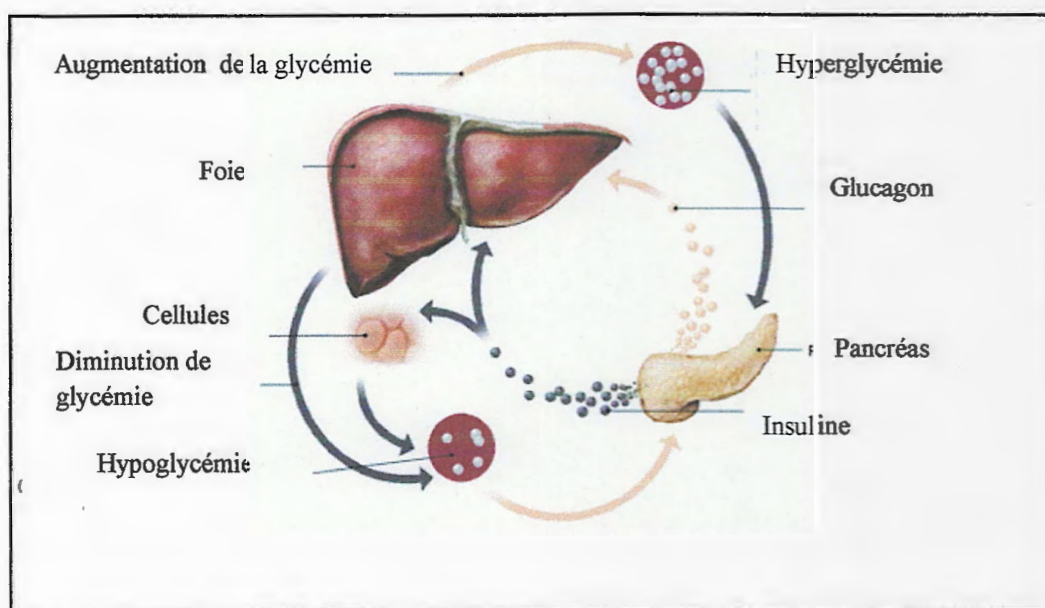


Figure 7 : Régulation de la glycémie par l'insuline et le glucagon (27).

I.6. Maladies du pancréas

I.6.1. Pancréatite

Une pancréatite correspond à une inflammation du pancréas. On distingue deux formes les pancréatites aiguës et les pancréatites chroniques :

I.6.1.1. Pancréatites aiguës

I.6.1.1.1. Symptômes généraux

Les signes cliniques généraux accompagnant les pancréatites aiguës sont d'apparition brutale, ils sont peu spécifiques. Ces symptômes sont : léthargie et abattement, abdomen aigu, déshydratation et ascite (31, 32).

I.6.1.1.2. Symptômes digestif

Les signes digestifs sont eux aussi d'apparition brutale et de nature non spécifique. Ces symptômes sont : vomissements, anorexie et diarrhée (31, 32).

I.6.1.2. Pancréatites chroniques

Les signes cliniques de pancréatite chronique sont moins prononcés par rapport au cas des pancréatites aiguës (11). Parfois la pancréatite chronique évolue en un diabète sucré (destruction des îlots de Langerhans suite à une extension des phénomènes inflammatoires) ou à une insuffisance pancréatique exocrine (17).

Le pancréas a une mauvaise capacité de régénération, les tissus glandulaires détruits lors d'un épisode inflammatoire sont alors remplacés par un tissu fibreux cicatriciel, et non fonctionnel. Toutefois il apparaît que les signes d'insuffisance pancréatique (exocrine ou endocrine) n'apparaissent que lorsqu'une part significative du pancréas a disparu (33).

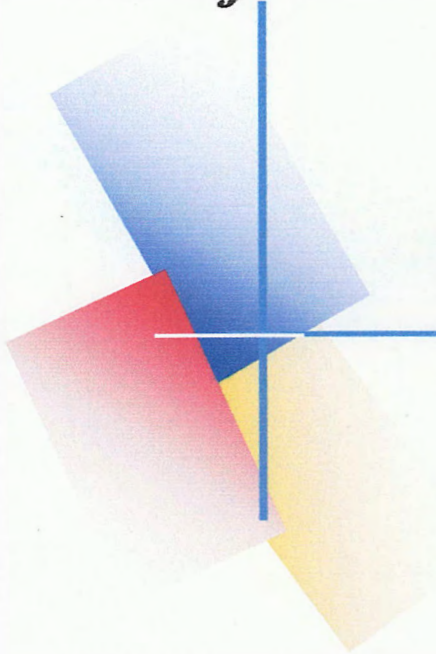
I.6.2. Insuffisance pancréatique exocrine

Une insuffisance pancréatique exocrine peut être le résultat de plusieurs affections. Résultant d'un défaut de développement de l'organe, ou encore une aplasie du tissu pancréatique, avec destruction du tissu pancréatique suite à l'évolution d'un phénomène pathologique (34, 35).

I.6.3. Diabète sucré

Le diabète sucré est un désordre métabolique, d'étiologie multiple, se traduisant par une hyperglycémie chronique (36). L'hyperglycémie est due à une insuffisance de sécrétion de l'insuline ou à une anomalie de son action en périphérie. Cette pathologie se distinguait par la saveur sucrée des urines et fut nommée diabète sucré (2).

Chapitre II



Le diabète sucré



II.1. Généralités

Le diabète sucré c'est un terme générique qui désigne un ensemble d'affections caractérisées par une augmentation de la faim, de la soif, de la diurèse et des modifications sanguines responsables d'une perte de masse corporelle (37).

Le diabète est une maladie endocrine fréquente qui touche environ 2% de la population mondiale. Connue depuis fort longtemps, très répandue en ce début de XXI^{ème} siècle (38). Se développe de manière épidémique dans le monde (37).

II.2. Définition de diabète

Le terme de diabète sucré (DS) du grec diabète signifiant «traverse le rein» (39) : les urines abondantes et sucrées (40) ; et du latin mellitus signifiant de saveur mielleuse (39).

Le diabète sucré est défini par l'organisation mondiale de la santé (OMS) 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 (41).

II.3. Fréquence

En 2000, l'OMS a estimé 175 millions le nombre de diabétiques dans le monde dont 175,4 millions de diabétiques de type 2 et 18,1 millions de diabétiques de type 1 (42).

Selon l'OMS la prévalence du diabète dans le monde sera 250 millions de diabétiques en 2025. Cette augmentation du nombre de diabétiques, s'explique par le vieillissement de la population mais surtout l'influence des facteurs de l'environnement (42).

II.4. Classification du diabète

II.4.1. Diabète type 1 ou insulino-dépendant (DID)

Ce diabète correspond à une forme sévère de la maladie. Il est particulièrement représenté chez les jeunes mais peut aussi apparaître chez des individus adultes non obèses (43). Il est caractérisé par la destruction progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans produisant l'insuline (2) sont détruites jusqu'à 90% de leur quantité normale (38,44). Entraînant une carence absolue en insuline. Dans la plupart des cas, les lésions des cellules β sont d'origine auto-immune. Dans quelques cas rares, le diabète suit une pancréatite chronique (39).

II.4.2. Diabète type 2 ou non insulino-dépendant (DNID)

Ce diabète est défini de manière différente par rapport au diabète de type 1 (43). Cette forme de diabète, représente 85 à 90 % des diabétiques. La maladie est souvent diagnostiquée chez les sujets adultes ou âgés (2), Ce type de diabète débute généralement après l'âge de 40 ans (45). Sa caractéristique principale est l'insulinorésistance des tissus cibles, le pancréas continu de produire de l'insuline, parfois même à des niveaux supérieurs de la normale (46). Cependant, l'organisme développe une résistance à l'insuline et donc, la production ne suffit pas à assurer les besoins de l'organisme (46).

II.4.3. Autres formes de diabète

II.4.3.1. 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 rénal qui ne réabsorbe pas le glucose. Ce n'est pas une maladie grave (37).

II.4.3.2. Diabète gestationnel

Le diabète gravidique est la complication la plus fréquente de la grossesse, puisqu'il concerne 4% à 7% des femmes enceintes. Il disparaît après l'accouchement. Il est la conséquence d'une insulinorésistance (physiologique) pendant la grossesse sur laquelle se greffe une insulinodéficience relative ou absolue (47).

II.4.3.3. Diabète insipide

Il est caractérisé par une émission massive d'urine très diluée souvent accompagnée de nocturne, qui ne peut être réduite par une diminution de l'apport des liquides et qui est le résultat d'un trouble de la fonction rénale à concentrer l'urine.

Elle est due à une déficience en hormone antidiurétique ou à une insensibilité des reins à cette hormone. L'apparition de ce diabète peut être progressive ou brutale (37).

II.5. Critères diagnostiques

II.5.1. Glycémie à jeun

Le diagnostique de certitude du diabète sucré repose sur la glycémie à jeun par la méthode glucose oxydase dans le plasma du sang veineux. Deux dosages successifs permettent de poser le diagnostique de diabète sucré si la glycémie est supérieure ou égale à 1,26 g/l, ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2g/l ou encore une glycémie à la deuxième heure de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) supérieure ou égale à 2g /l (42).

II.5.2. L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

L'HGPO consiste en un dosage de la glycémie au temps zéro puis toutes les 30 minutes pendant 2 heures chez un sujet au repos ayant ingéré 75g de glucose dilué dans 300 CC d'eau. Le test de l'HGPO doit être fait en dehors d'une prise médicamenteuse hyperglycémiant, d'une affection aigue ou d'un stress majeur. Il permet de mieux séparer la normalité du défaut de tolérance glucidique non diabétique, avec cependant une concordance entre hyperglycémie non diabétique et intolérance aux hydrates de carbone ne dépassant pas 50%. Il faut noter que la concordance entre l'hyperglycémie à jeun diabétique et la glycémie à la 2^{ème} heure de l'HGPO, supérieure ou égale à 2g/l est satisfaisante sur le plan épidémiologique. En pratique clinique, rarement besoin de recourir à l'HGPO pour poser le diagnostic de diabète (42).

II.5.3. Valeurs des nouveaux critères diagnostiques

Tableau 1 : Nouveaux critères de diagnostique (42).

Diagnostic	Concentration en glucose	
	g/ l	mmol / l
Diabète à jeun et/ou 2h après charge en glucose	$\geq 1,26$ $\geq 2,00$	$\geq 7,0$ $\geq 11,1$
Intolérance au glucose (I.T.G) 2h après charge en glucose	$2 > \text{gluc} \geq 1,40$	$11,1 > \text{gluc} \geq 7,8$
Hyperglycémie à jeun non diabétique	$1,26 > \text{gluc} \geq 1,10$	$7,0 > \text{gluc} \geq 6,1$

II.6. Symptômes de diabète sucré

Le diabète sucré présente trois signes majeurs (27)

II.6.1. Polyurie

Est l'excrétion de quantités excessives d'urine. La polyurie est due à la présence dans le filtrat rénal d'un surcroît de glucose qui a l'effets d'un diurétique osmotique (27).

II.6.2. Polydipsie

C'est-à-dire une soif excessive. La polydipsie est occasionnée par la déshydratation qui stimule les centres hypothalamiques de la soif (27).

II.6.3. Polyphagie

Une exagération de l'appétit et de la consommation d'aliments. la polyphagie indique que l'organisme ne peut utiliser le glucose dont il est pourtant abondamment pourvu et qu'il puise dans ses réserves de lipides et de protéines pour son métabolisme énergétique (27).

II.7. Complications du diabète

II.7.1. Les complications aiguës métaboliques sont des urgences diagnostiques et thérapeutiques:

- L'acido-cétose est définie de façon arbitraire par un $\text{pH} \leq 7,2$ et une hyperglycémie $\geq 3 \text{ g/l}$ en rapport avec une accumulation excessive de corps cétoniques dans le sang (2).

- Le coma hyperosmolaire représente 5 à 10 % des comas métaboliques du diabétique. Cette complication est l'apanage du sujet âgé porteur d'un DNID (2).

- Les complications neurologiques polymorphes (confusion mentale et convulsions) (48).

II.7.2. Les complications métaboliques chroniques sont plus fréquentes

- La microangiopathie est caractérisé par des anomalies des parois des petits vaisseaux sanguins ; (rétinopathie et neuropathie et insuffisance rénale) (49).

- Rétinopathie peut entraîner la cécité par hémorragie du vitré résultant de la prolifération des vaisseaux rétinien, et une maculopathie suite à un œdème de la macula.
- Neuropathie dus à des microangiopathies des vaisseaux sanguins nerveux et à métabolisme anormal du glucose dans les cellules nerveuses.
- Insuffisance rénale caractérisée par une protéinurie croissant et un déclin prononcé de la fonction rénale (49).

- La macroangiopathie est l'athérosclérose des grosses et moyennes artères et l'atteinte des branches distales des artères des membres inférieurs d'où l'artérite des membres inférieurs, insuffisance coronaire, cardiaque et accidents vasculaires cérébraux (ramollissements). Ce risque vasculaire est assez élevé chez le diabétique non insulino-dépendant et /ou en présence d'une atteinte rénale (48).

- La dégradation des nerfs périphériques est une complication constante dans le diabète sucré (polynévrite).

- Tous les tissus et organes peuvent être atteints à plus ou moins long terme par le diabète (cataracte, parodontose, infection cutanéomuqueuses).

- Pendant la grossesse, les complications sont très graves (malformations fœtales) (48).

II.8. Traitement de diabète

II.8.1. Médicaments utilisés

L'objectif prioritaire du traitement consiste à maintenir la glycémie autour de sa valeur normale. La thérapeutique vise à prévenir l'hyperglycémie symptomatique et les complications métaboliques (acidocétose, coma hyperosmolaire) tout en minimalisant les risques d'hypoglycémie. Les médicaments utilisés visent :

- À compenser la carence en insuline observée dans le diabète de type 1 (insulines et analogues).
- À limiter le phénomène d'insulinorésistance suivi de l'insulinopénie dans le diabète type 2 (antidiabétiques oraux) (50).

II.8.2. Traitement du diabète type 1

Le traitement doit comporter plusieurs administrations d'insulines permettant de couvrir l'ensemble nyctémère en respectant les variations glycémiques, soit 1 à 2 injections d'insuline retard censées couvrir les besoins de base et 3 injections d'insuline rapide censées couvrir les besoins prandiaux. Ceci correspond en fait à 3 ou 4 injections d'insulines par jour en utilisant des mélanges d'insulines. Le mode d'administration de l'insuline par pompe portable en remplaçant le bolus sous cutané d'insuline retard par une perfusion continue d'insuline rapide de résorption plus régulière (50,51).

II.8.3. Traitement du diabète type 2

La diététique est le premier geste thérapeutique du diabète de type 2. Le régime alimentaire peu riche en hydrates de carbone (sucres, féculents) (37), associé à une activité physique et sportive régulière peut améliorer et normaliser l'équilibre glycémique. Le traitement médicamenteux sera instauré après échec du traitement diététique et ne dispense en aucun cas de la poursuite du régime (50).

II.9. Les modèles animaux disponibles pour l'étude du diabète

L'installation du diabète chez les modèles animaux se fait soit par l'induction chirurgicale, ou chimique, soit spontanément, par le régime alimentaire ou par la sélection génie génétique. L'induction chirurgicale, ou chimique sont les modèles de diabète de type 1 essentiellement qui nous intéressent pour l'exploration des effets de l'alloxane (52).

II.9.1. Modèles animaux du diabète de type 1

II.9.1.1. Modèles induits chirurgicalement ou par pancréatectomie

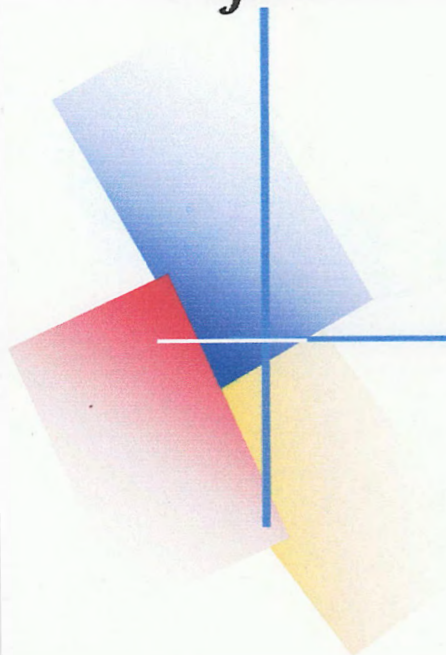
L'ablation complète du pancréas c'est une autre technique utilisée pour induire le diabète. Cette technique, difficile à réaliser, présente certaines limites : nécessité d'un niveau élevé des manipulations, risques d'infections chez les animaux, analgésie post-opératoire et nécessité d'administration d'antibiotiques, introduction des enzymes pancréatiques pour prévenir la malabsorption, perte de la régulation (52).

II.9.1.2. Modèles induits par des substances chimiques

Ces substances sont toxiques pour la cellule β . Les plus utilisées sont:

- la streptozotocine : à forte dose, elle détruit les cellules β , à faible dose et répétée, elle induit une insulite suivie de la destruction des cellules β par un mécanisme immunitaire dépendant des cellules T.
- L'alloxane : dont la toxicité est due à la production de radicaux libres de l'oxygène (52).

Chapitre III



L'alloxane

III.1. Généralités

Les substances chimiques diabétogènes les plus dominantes sont l'alloxane (ALX) et la streptozotocine (STZ)...), sont tous deux analogues du glucose, pouvant être soit des agents toxiques pour les cellules β , soit des inhibiteurs de la synthèse et/ou de la sécrétion insulinaire (53).

L'alloxane, dérivé pyrimidique synthétisé en 1838 (54), par Wöhler et Liebig et connu pour induire la nécrose des cellules β et par conséquent ayant un effet générateur de diabète sucré, depuis 1843 par Sheehan et McLetchine (55).

L'alloxane a fait une contribution remarquable dans le domaine de la biologie expérimentale. En effet, il est utilisé dans les recherches concernant essentiellement le syndrome du diabète sucré depuis qu'on a constaté que cette substance produit chez certains animaux de laboratoire tels que le rat et le lapin un état diabétique très analogue au diabète sucré humain, à savoir l'hyperglycémie, glycosurie, polyurie, polydipsie acétonurie. C'est pourquoi l'alloxane a été employé dans les études du diabète par beaucoup de chercheurs (56).

III.2. Structure chimique de l'alloxane

L'Alloxane est un composé organique basé sur un squelette hétérocyclique de la pyrimidine (57). C'est un composé chimique très instable avec une forme moléculaire ressemblant au glucose (58) (figure 8).

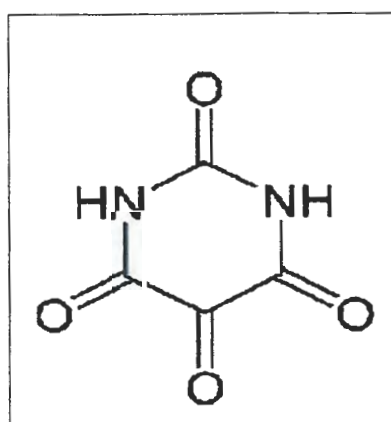


Figure 8 : structure chimique de l'alloxane (59).

III.3. Propriétés physico-chimiques de l'alloxane

- Nom chimique : 2, 4, 5,6(1H, 3H)-pyrimidine tétraone monohydrate.
- Formule chimique : $C_4H_2N_2O_4$
- Masse moléculaire : 160,09 g/mol.
- Point fondant : 253°C.
- La demi-vie de l'alloxane est minime dans une solution aqueuse qu'il se décompose spontanément en acide alloxanique non diabétogène dans quelques minutes.
- L'alloxane est un composé hydrophile avec une haute affinité pour l'eau (58).

III.4. Mécanisme d'action de l'alloxane

Le diabète alloxanique est une forme de diabète sucré insulino-dépendant, causé par l'effet toxique direct sur le pancréas endocrine qui résulte d'une toxicité sélective des cellules β pancréatique (60).

Afin de détruire les cellules productrices d'insuline, l'alloxane doit entrer dans la cellule grâce à sa hydrophilie, il ne peut passer pas à travers la bicouche lipidique de la membrane plasmique. Cependant, en raison de sa similarité structurale avec la molécule de glucose, il peut entrer dans la cellule via le transporteur de faible affinité de glucose (GLUT 2) dans la membrane plasmique (61). Il a deux effets pathologiques distincts interférents avec le fonctionnement physiologique des cellules β pancréatiques :

III.4.1. Inhibition sélective de la sécrétion d'insuline par inhibition de la glucokinase

L'inhibition sélective de l'induction de la sécrétion d'insuline résulte de la réactivité du groupement réactif 5-carbonyle de l'alloxane avec le groupement thiol (SH) de l'enzyme glucokinase, qui est particulièrement sensible à l'oxydation par l'alloxane et ainsi son inhibition qui atteint au sein d'une minute après l'exposition (62).

Cette inhibition réduit l'oxydation du glucose et la génération de l'ATP, suppriment ainsi le signal de génération de flux métabolique (sécrétion de l'insuline) (63).

III.4.2. Le cycle rédox et la régénération des radicaux libres

L'action toxique de l'alloxane dans les cellules β commence par les radicaux libres. Les radicaux libres sont des dérivés de l'oxygène hautement réactifs et instables, participant au vieillissement des protéines, à la peroxydation lipidiques, et à l'altération de l'ADN. Longtemps considérés comme des agents toxiques responsables de dysfonctions et de la mort cellulaires (64).

Les radicaux libres peuvent induire des effets mutagènes ou l'arrêt des réplifications de l'ADN. Ils agissent en provoquant des altérations de bases, des pontages ADN protéines ou ruptures de brins (65).

Et sont également responsables d'inactivation enzymatique en particulier des sérine-protéases, d'une fragmentation des macromolécules (collagène, acide hyaluronique), de formation de dimères ou d'agrégats protéinique dans les membranes cytoplasmiques. Les acides les plus sensibles à leur action sont le tryptophane, la tyrosine, la phénylalanine, la méthionine et la cystéine (65).

Aussi, sont des cibles privilégiées des radicaux libres qui provoquent l'oxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI) des phospholipides membranaires (66).

L'alloxane peut produire des espèces réactives de l'oxygène dans la réaction cyclique d'oxydoréduction entre l'alloxane et acide dialurique (55, 54). En effet la réduction d'alloxane en l'acide dialurique exigeant la présence d'un thiol approprié de la cellule B, typiquement le glutathion (GSH : tripeptide). La production de l'acide dialurique passe par deux étapes, la première produite le radical d'alloxane (AH) et la deuxième produite l'acide dialurique (AH₂) (55). L'acide dialurique n'est pas toxique dans la forme réduite (figure 9) (55).

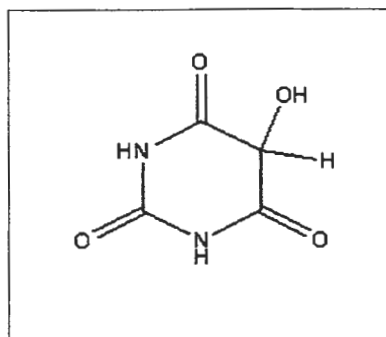


Figure 9 : Structure chimique de l'acide dialurique (55).

La voie principale de l'oxydation de l'acide dialurique se fait spontanément en présence de l' O_2 et dans l'absence des thiols, produisant des radicaux superoxydes ($O_2^{\cdot-}$); les peroxydes d'hydrogène (H_2O_2), et dans la présence d'un métal ferreux Fe^{2+} une troisième oxydation dépendant de peroxyde d'hydrogène pouvant produire le radical hydroxyle (OH^{\cdot}) (67, 68, 54) (figure 10).

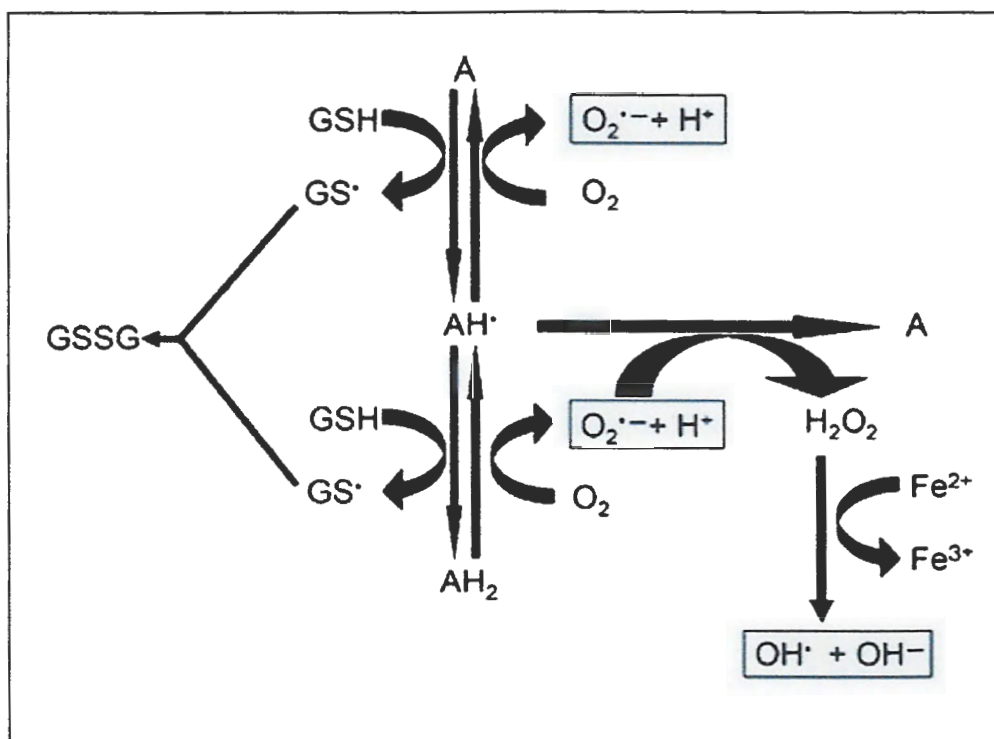


Figure 10: Réaction de cycle redox entre l'alloxane et l'acide dialurique (55).

A : alloxane.

AH₂ : acide dialurique.

GSSG : glutathion oxyde.

OH[·] : radical hydroxyle.

AH[·] : radical d'alloxane.

GS[·] : radical glutathion.

GSH: glutathion.

O₂^{·-} : radical super oxyde.

Les espèces réactives de l'oxygène produit dans le cycle redox de l'alloxane entraînent réactions avec les molécules biologiques. Une lipoperoxydation (au niveau des biomembranes cellulaires) est amorcée. L'oxydation des acides gras insaturés des phospholipides membranaires est susceptible de déformer la structure des membranes et provoquer en conséquence sa perméabilité et la mort cellulaire (cellules β) (69).

III.5. Correction de diabète expérimental

La correction du diabète expérimental par le greffe de pancréas de fœtus de 19 jours ou de nouveau-né, âgé de moins de 6 heures, montré que les premières cellules β apparaissent très tardivement, vers 15-16^e jours de la vie fœtale, et qu'il faut attendre le 19^e jour pour que ces cellules renferment des granulations β , signe de leur activité insulinique.

Chez les animaux alloxanisés pratiquement deux types de greffes :

- Greffe précoce, 24 ou 48 heures après l'injection d'alloxane.
- Greffe retardée où la bréphoplastie n'a été fait que 6-15 jours après l'injection d'alloxane, la survie de l'animal étant assurée, pendant cette période, par des injections quotidiennes ou biquotidiennes d'insuline (70).

Le greffe de pancréas fœtal chez les animaux alloxanisés corrige immédiatement et définitivement le diabète (70).

III.6. L'alloxane et la néphrotoxicité

L'alloxane peut être lié avec une chaîne latérale du carbone ; leur dérivés sont des lipophiles comme Butyalloxane (Figure 11), qui sont chimiquement différents de l'alloxane. Ils peuvent pénétrer dans les membranes qui n'expriment pas le GLUT2 comme le rein. L'action des ces dérives résulte de leur accumulation dans les cellules tubulaires. Tellement cette néphrotoxicité est grave elle cause un échec rénal mortel chez les animaux avant que le diabète se développe (71).

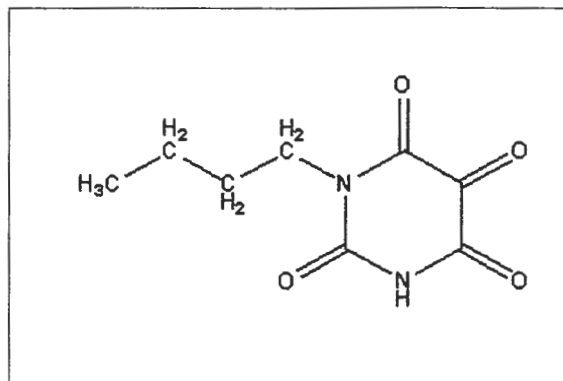
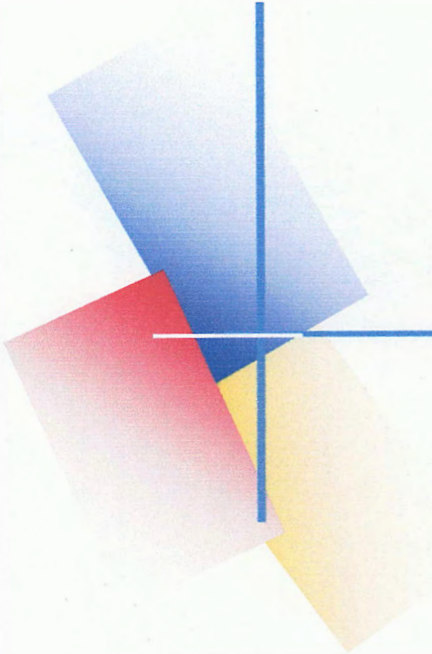



Figure 11: Structure chimique de la butyralloxane (71).



Conclusion

Le diabète sucré est une maladie chronique. Très répandu dans le monde, présentant un problème majeur de santé publique. Il est caractérisé par l'absence ou le manque de la sécrétion de l'insuline associé à des troubles métaboliques. Il est évident que, dans cette étude :

- La dysfonction dans la sécrétion du pancréas provoque plusieurs maladies comme le diabète sucré.
- Le diabète sucré classe en diabète type 1 ou (DID), type 2 ou (DNID) et autres formes. Il se développe à des complications diverses comprenant à la fois les macros et les microvasculaires.
- On peut induire le diabète sucré chirurgicalement (pancréatectomie) pour le type 1, par régime alimentaire ou par sélection génie génétique pour le type 2.
- Cette maladie peut induire par l'alloxane qui détruit les cellules β du pancréas. Cette destruction est notamment la conséquence de l'effet prooxydant de l'alloxane qui forme les radicaux libres en quantité importante. Ces derniers entraînant des dégâts tissulaires.



Références

bibliographiques

- 1- **Elaine N.M. (2000)**. Biologie humaine, anatomie et physiologie. 6^{ème} édition DeBoeck Université. PP: 1-281.
- 2- **Mimouni Z.S. (2008)**. Diabète sucré. Office Universitaire. Alger. PP: 11-91.
- 3- **Robak J et Grygiwskir J. (1988)**. Flavonoïdes are scavengers of superoxide anions. *Biochem pharmacol*. 37: 837-838.
- 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- **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.
- 6- **Motta P. M., Macchiarelli G., et al. (1997)**. Histology of the exocrine pancreas. *Microsc Res Tech*. 37: 384-398.
- 7- **Abraham L et Kierszenbau M. (2006)**. Histologie et biologie cellulaire. Édition américaine par pierre validire et patricia validire-charpy. PP: 520-527.
- 8- **Barone R. (1997)**. Pancréas. In: Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 3. Splanchnologie I. Appareil digestif. Appareil respiratoire. 3^{ème} édition Vigot, Paris. PP: 560-576.
- 9- **Hidalgo A et Deneuche A. (2006)**. Chirurgie du pancréas chez le chien et le chat. *Point vet*. 37: 60- 65.
- 10- **Collas G., Cottard J-P et Crespau F. (1989)**. Tumeurs insulino-sécrétantes du pancréas chez le chien : l'étude de 32 cas. *Point Vé*. 21: 495-506.
- 11- **Williams D. A. (2005)**. Exocrine pancreatic disease. In: HALL, E.J.; SIMPSON, J.W.; WILLIAMS, D.A., Manual of canine and feline gastroenterology. 2nd édition. BSAVA, Quedgeley. PP: 222-239.
- 12- **Charles J.A. (2007)**. Pancreas. In: MAXIE, M.G: Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic animals. 5th edition. Saunders Elsevier, Edinburgh. 2. PP: 1-771.
- 13- **Hess R. S., Kass P.H., et al. (1999)**. Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 214: 46-51.

- 14- **Jubb K. V. F. (1993)**. The pancreas. In: JUBB, K.V.F; KENNEDY, P.C; PALMER, N, Pathology of Domestic Animals. 4th édition. Academic Press, Londres. 2: 407-424.
- 15- **Cunningham J.G. (2002)**. Chapter 29: Digestion and absorption: the non fermentative processes. In: Cunningham, J.G., Textbook of veterinary physiology. 3rd édition. W.B. Saunders Compagny, Philadelphia. PP: 252-254.
- 16- **Amirat Z., Khammar F et Hajbekkouche F. (2001)**. Endocrinologie générale. Office des publications Universities. PP: 25-31.
- 17- **Jones T. C., Hunt R.D et King N.W. (1997)**. The digestive system. Pancreas. In: JONES, T. C., HUNT, R.D., KING, N.W., Veterinary pathology. 6th édition. Williams and Wilkins Compagny. Baltimore: 1105-1109.
- 18- **Wheater P.R., Young J.W et Heath J.W. (2001)**. Histologie fonctionnelle. Traduction de la 4e Edition De Boeck Université. Paris. PP: 1-413.
- 19- **Cunningham J.G. (2002)**. Chapter 28: Secretion of the digestive tract. In: Cunningham, J.G., Textbook of veterinary physiology. 3rd edition. W.B. B. Saunders Compagny. Philadelphia. PP: 245-253.
- 20- **Garvey M.S et Zawie D.A. (1984)**. Feline pancreatic disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 14: 1231-1246.
- 21- **Céline A. (2009)**. Thèse n°17 : étude bibliographique des lésions pancréatiques chez les carnivores domestiques. Université Claude-Bernard-Lyon I. PP: 1-38.
- 22- **Magnan C et Ktorza A. (2005)**. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique, *In* : Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Endocrinologie-Nutrition. Paris: Editions scientifiques et médicales Elsevier Masson. 10. PP: 1-16.
- 23- **Barg S., Eliasson L., et al. (2002)**. A subset of 50 secretory granules in close contact with L-type Ca^{2+} channels accounts for first-phase insulin secretion in mouse beta-cells. *Diabetes Suppl.* 1: 74-82.
- 24- **Cabrera O., Berman D. M., et al. (2006)**. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 103: 2334-2339.
- 25- **Quesada I., Todorova M.G., et al. (2006)**. Glucose induces opposite intracellular Ca^{2+} concentration oscillatory patterns in identified alpha- and beta cells within intact human islets of Langerhans. *Diabetes.* 55: 2463-2469.
- 26- **Guillaud P. (2004)**. Les pancréatites aiguës du chien : étude bibliographique Thèse de Doctorat Vétérinaire. Faculté de Médecine de Nantes, Nantes : 159.

- 27- **Elaine N. M. (2005)**. Anatomie et Physiologie humaine. Edition DeBoeck. PP: 649-652.
- 28- **Dellattre J., Durand G et Jaradillier J.C. (2003)**. Biochimie pathologique. Edition Flammarion Médecine-sciences. PP: 181-189.
- 29- **Cunningham J.G. (2002)**. Chapter 33: Endocrine glands and their function: Cunningham, J.G., Textbook of veterinary physiology. 3rd edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia. PP: 341-343.
- 30- **Cunningham J.G. (1997)**. Hormones of the pancreas in Textbook of veterinary Physiology. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders. PP: 424-431.
- 31- **Savary-Bataille K. (2006)**. Pancréatites aiguës du chien et du chat. *PratMédChirAnim Comp*. 41: 175-181.
- 32- **Washabau R. J. (2001)**. Feline acute pancreatitis: important species differences. *J feline Med. Surg*. 3: 95-98.
- 33- **McGavin M.D et Zachary J.F. (2007)**. Chapter 8 In: MCGAVIN, M.D., ZACHARY, J.F., Pathologic basis of veterinary disease. 4th edition Mosby Elsevier, St Louis. PP: 1-1476.
- 34- **Freiche V. (2006)**. Insuffisance pancréatique exocrine: données actuelles. *PratMédChirAnim Comp*. 41: 183-188.
- 35- **Watson P.J. (2003)**. Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs. *J small Anim. Pract* : 306-312.
- 36- **Kelly G et Bromelain. (1996)**. A literature review and discussion of its therapeutic application. *Alt Med Rev*. 1: 99-104.
- 37- **Benhamza L. (2008)**. Thèse doctorat : effet biologique de la petite centaure. Université Mentouri constantine, Algérie: 21-33.
- 38- **Raccah D. (2004)**. Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie*. 1: 29-42.
- 39- **Florian H., Gerd L., Moc I., Grillhösl C., Berghold S., Schneider N et Münstre B. (2005)**. Biochimie humaine. Edition Flammarion. Paris. PP: 350-358.
- 40- **Maunand B. (1993)**. Diabète, l'infirmière en diabétologie. Edition Lamarre. PP: 5-40.
- 41- **Encyclopédie. (1994)**. La santé de A à Z. vol 1. PP: 191-197.
- 42- **Lezoul Z-A. (2007)**. Thèse doctorat: les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétiques de type 2, sur métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique. Université d'Alger faculté de médecine. PP: 16-17.

- 43- Leroy J. (1999).** Diabète sucré, In: Encyclopédie vétérinaire. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Endocrinologie. Paris. PP: 1-900.
- 44- Calop J., Limat S et Frnandez C. (2008).** pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} Ed. Masson Elsevier Masson. Paris. PP: 417-427.
- 45- Buyschaert M., Vandeleene B., Parus I et Hermans MP. (1999).** Le diabète sucré d'une réalité d'aujourd'hui à un défi de demain. *Louvain Med.*118: 189-195.
- 46- Rigalleau V., Lang J et Gin IH. (2007).** Etiologie et physiopathologie du diabète de type 2, In: Encyclopédie Médico-Chirurgicale: Endocrinologie-Nutrition. Editions scientifiques et médicales. Elsevier Masson SAS. Paris. 10. PP: 1-16.
- 47- Buyschaert M. (2006).** Diabétologie Clinique. Edition de Boeck. Bruxelles. PP: 1-135.
- 48- Cynober L., Schneid C., Blanc MC., Moinard C., Durqy S et De Bandt J.P. (2002).** Métabolisme protéique chez le diabétique: nouveautés physiopathologiques et espoirs thérapeutiques. *Flam. Med-Scienc. Journées de diabétologie:* 135-141.
- 49- Allan Gaw MD., Michael J. Murphy, Robert A., Cowan B., Michael J et James S.D. (2004).** Biochimie Clinique. Edition française, Michel Vaub- ourdolle, pharmD. PP: 58-64.
- 50- Gimenez F., Brazier M., Calop J., Dine T et Tchiakde L. (2002).** Pharmacie clinique et thérapeutique. Edition Masson. PP: 388-394.
- 51- Heinz L et Klams M. (2003).** Atlas de proche pharmacologie. 3^{ème} édition. Lamarre. PP: 266-268.
- 52- Hamza N. (2011).** Thèse doctorat: effets préventif de trois plants médicinales utilisées dans la wilaya de Constantine pour traitement du diabète type 2 expérimental induit par le régime « high fat » chez la souris C57B/6j. Université Mentouri constantine, Algerie: 24-25.
- 53- Hazard J. (1977).** Les diabetes iatrogènes. Édition Masson. PP: 1-610.
- 54- Wattiez A.S., Dupuis A et Courteix C. (2012).** Le rat STZ-diabétique: modèle adapté à l'étude de la neuropathie diabétique douloureuse. *Douleur analg.* 25: 38-45.
- 55- Lenzen S. (2008).** The mechanisms of alloxan-and streptozotocine-induced diabete. *Diabetologie.* 51: 216-226.
- 56- Jäämri K.E.U et Helena T. (2012).** Le cycle vicinal au cours du diabète alloxanique chez le rat. *An official journal of European society of endocrinology:* 236-250.

- 57- Grankvist K., Marklund SL et Taljedal IB. (1981).** CuZn-superoxide dismutase, Mnsuperoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Biochem. J.* 199: 393-398.
- 58- Lenzen S et Munday R. (1991).** Thiol-group reactivity, hydrophilicity and stability of alloxan, its reduction products and its Nmethyl derivatives and a comparison with ninhydrin. *Biochem Pharmacol.* 42: 1385–1391.
- 59- Lenzen S et Panten U. (1988).** Alloxan: history and mechanism of action. *Diabetologia.* 31: 337–342.
- 60- Dunn JS et McLetchie NGB. (1943).** Experimental alloxan diabetes in the rat. *Lancet.* 245: 384-387.
- 61- Weaver DC., McDaniel ML et Lacy PE. (1978).** Alloxan uptake by isolated rat islets of Langerhans. *Endocrinology.* 102: 1847-1855.
- 62- Miwa I., Hara H., Matsunaga H et Okuda J. (1984).** Inhibition of glucokinase in hepatocytes by alloxan. *Biochem Int.* 9: 595-602.
- 63- Borg LA., Eide SJ., Andersson A et Hellerstrom C. (1979).** Effets in vitro of alloxan on the glucose metabolism of mouse pancreatic β cells. *Biochem.* 182: 797-802.
- 64- De fronzo RA. (1999).** Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* 5: 177- 269.
- 65- Singal PK., Petkau A et Gerrard JM. (1988).** Free Radicals in health and disease. *Mol. Cell. Biochem:* 121-122.
- 66- Fulbert JC et Cals MJ. (1992).** Les Radicaux libres en biologie Clinique. *Pathol. Biol.* 49: 66-77.
- 67- Munday R. (1988).** Dialuric acid autoxidation. Effects of transition metals on the reaction rate and on the generation of ' active oxygen' species. *Biochem Pharmacol.* 37: 409- 413.
- 68- Yupin L., Takeki H., Noboru N., Taichi K., Takaaki K., Jun Y., Kiichiro T., Masumi A., Hanxu Y., Tomoya K., Shigeru K., Munenori K et Sanetaka S. (2011).** Suppressive effects of electrolyzed reduced water on alloxan-induced apoptosis and type 1 diabetes mellitus. *Cytotechnology.* 63: 119- 131.

69- Kebièche M., Lakroun Z., Mraïhi Z et Soulimani R. (2011). Effet antidiabétogène et cytoprotecteur de l'extrait butanolique de *Ranunculus repens* L. et de la quercétine sur un modèle expérimental de diabète alloxanique. *Phytothérapie*. 9: 274-282.

70- DuBois A.M et Gonet A. (1961). Régénération des îlots de langerhans, au cours de la correction du diabète expérimental du rat par bréphoplastie, pancréatique. *Zeitschrift fur Zellforschung*. 53: 481-491.

71- Brückmann G et Wertheimer E. (1947). Alloxan studies: the action of alloxan homologues and related compounds. *J Biol Chem*. 168: 241-256.

Réalisé par: Farour Souad	Effet toxique de l'alloxane au niveau des cellules β au du pancréas	Date de soutenance le : 30/ 06/ 2012
Résumé		
<p>Le diabète est une maladie métabolique chronique très répandue dans le monde à étiologie multifactorielles. En effet, dans cette étude bibliographique, nous avons révélé les différents facteurs qui soient à l'origine de cette pathologie à savoir les facteurs médicamenteux, chirurgicaux ou chimiques. Parmi ces derniers nous avons étudié le cas de l'alloxane que l'on considère un diabétogène potentiel par ces activités prooxydantes allant jusqu'à détruire les cellules β de langerhans, grâce aux radicaux résultant de cycle d'oxydo-réduction entre l'alloxane et l'acide dialurique.</p>		
Les mots clés : Pancréas, diabète sucré, alloxane, radicaux libres.		
Summary		
<p>Diabetes is a chronic metabolic disease very widespread in the world with multifactor etiology. Indeed, in this bibliographical study, we raised various factors which are at the origin of this pathology to knowing, medicaments factors, chirurgicals or chemicals. Among the latter we studied the case of the alloxan which one considers a potential diabetogene by these prooxydants activities going until destroying the β langerhans cells, with the free radical resulting from the cycle of oxydo-réduction between the alloxan and the dailuric acid.</p>		
Key words: Pancreas, diabetes mellitus, alloxan, free radicals.		
ملخص		
<p>داء السكري هو مرض ابيض مزمن واسع الانتشار في العالم ذو أسباب متعددة. في هذه الدراسة النظرية تطرقنا لمختلف العوامل المسببة لهذا المرض سواء كانت ذات أصل صيدلاني، جراحي أو كيميائي. و من بين هذه الأخيرة قمنا بدراسة الألو كسان الذي يعتبر مسبب لمرض السكري عن طريق وظائفه المؤكسدة المؤدية إلى تخريب الخلايا β البنكرياسية، بفضل الجذور الحرة الناتجة في حلقة الأكسدة-الإرجاعية بين الألو كسان و حمض الديالوريك..</p>		
الكلمات المفتاحية: البنكرياس، داء السكري، الألو كسان، الجذور الحرة.		