

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

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

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل -

Université Mohammed Seddik Ben Yahia - Jijel -

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



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية .

Mémoire de fin d'études

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

Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

*L'effet du sélénium et de la mélatonine chez les rats diabétiques
induits par streptozotocine*

Membres de Jury

Présidente : M^{me} AZZOUZ Wassila

Examinatrice : Dr LARICHE Nesrine

Encadreur : Dr LEBSIR Dalila

Présenté par :

ATOUB Samira

ZINE Yasmine

Année Universitaire 2019- 2020

Numéro d'ordre(bibliothèque) :.....

Remerciements

Avant toute chose, nous remercions Dieu, le tout puissant, de nous avoir donné la force et la patience pour achever ce travail.

Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements à notre promotrice Dr Lebsir Dalila pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ces conseils, sa gentillesse et la confiance qu'elle nous a accordé nous ont permis de réaliser ce travail.

Nous adressons également nos vifs remerciements à Mme Azzouz Wassila qui nous a fait l'honneur en acceptant de présider le jury.

Nous exprimons nos vifs remerciements au Dr Laariche Nesrine pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de faire partie de ce jury et d'examiner ce mémoire.

A l'ensemble des enseignants du Département de Biologie et spécialement de notre spécialité sciences pharmacologiques.

A nos parents pour leur contribution dans chaque travail que nous avons effectué et pour tous les sacrifices consentis.

A tous nos amis

A toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail.

Liste des abréviations

¹O₂	L'oxygène singulet
3-DG	3-Désoxyglucose 3-Deoxyglucosone (3DG)
AADC	Acide Aminé Aromatique Décarboxylase
ADOs	Antidiabétiques Oraux
AGE	Advanced Glycation End Products
AMPK	AMP-Activated Protein Kinase
AR	Aldose Reductase
ARI	Aldose Reductase Inhibiteurs
ATP	Adénosine Triphosphate
DAG	Diacylglycérol
DG	Diabète gestationnel
DHAP	Dihydroxyacétone Phosphate
DPP-4	Dipeptidylpeptidase IV
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
ERN	Espèce réactive de l'azote
ERO	Espèce réactive de l'oxygène
ETC	Electron Transport Chain
F-3-P	Fructose-3-Phosphate
F-6-P	Fructose-6-Phosphate
FID	Fédération Internationale du Diabète

G6PD	Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
GAD	Glutamic Acid Decarboxylase
GAPDH	Glycéraldéhyde-3-Phosphate Déshydrogénase.
GFAT	Glucosamine-Fructose Amidotransférase
GLUT-2	Glucose Transporter 2
GMPc	Guanosine Monophosphate cyclique
GPx	Glutathion Peroxydase
GR	Glutathion Réductase
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Glutathion oxydé
GST	Glutathion S Transférase
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
H₂Se	Séléniure d'hydrogène
HIOMT	Hydroxyindole- O- Méthyl Transférase
HO•-	Radical hydroxyle
IA2	Insulinoma Antigen-2
IR	Insulin Receptor
LPO	Lipidique Peroxidation
MDA	Malonaldéhyde
MEL	Mélatonine
NAD	Nicotinamide Adenine Dinucleotide (forme oxydé)
NAD +	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide (forme réduite)

NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide phosphate
NO	Oxyde nitrique
NOX	NADPH oxydases
O₂^{•-}	Anion superoxyde
OGA	O-linked N-Acetyl Glucosamine
OGT	O-GlcNAc Transférase
ONOO⁻	Le peroxydinitrite
PARP	Poly ADP-Ribose Polymérase
PKC	Protéines Kinase C
PMA	Phorbol 12-Myristate 13-Acétate
PP	Polypeptides Pancréatiques
RAGE	Récepteur des produits finaux de glycation avancée
ROR	RAR-Related Orphan Receptors
Se	Sélénium
SeCys	Sélocystéine
SeMet	Sélocéthionine
SGLT2	Co-transporteurs sodium-glucose de type 2 ;
SNAT	Sérotonine- N- Acétyl Transférase
SOD	Superoxyde Dismutase
STZ	Streptozotocine
TAS	Total antioxydant Statut
TPH	Tryptophane Hydroxylase
UDP-GlcNAc	Uridine Diphosphate-NAcétylglucosamine

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des Figures..... 3

Liste des Tableaux..... 3

Introduction 1

Chapitre 1 : Diabète..... 3

1.1. Types de diabète 6

1.1.1 Le diabète type 1 6

1.1.2 Le diabète type 2 8

1.1.3 Le diabète gestationnel..... 8

1.2. Traitement de diabète 9

1.3. Diabète expérimental..... 10

1.4. La streptozotocine 11

1.4.1 Propriétés physicochimiques de streptozotocine 12

1.4.2 Mécanisme d'action de streptozotocine 13

Chapitre 2 : stress oxydant dans la pathologie de diabète expérimental 15

2.1 Le stress oxydant 15

2.1.1. Les espèces réactives de l'oxygène..... 15

2.2 Sources des ERO 16

2.3 Le système antioxydant 17

2.3.1. Les antioxydants enzymatiques 18

2.3.2. Les antioxydants non enzymatiques 19

2.4 Mécanisme du déclenchement du stress oxydant dans le cas du diabète induit..... 25

2.4.1. L'augmentation de la voie des polyols 26

2.4.2. L'activation de la voie des protéines kinase C (PKC)..... 27

2.4.3. L'augmentation du flux de la voie des hexosamines 29

2.4.4. La glycation des protéines et génération des radicaux libres 30

2.5 Altération des défenses antioxydantes et Augmentation des marqueurs de stress oxydant au cours de diabète induit 32

Chapitre 3 : Effet de la mélatonine et du sélénium contre le diabète induit par la streptozotocine 33

3.1 L'efficacité de la mélatonine dans la restauration du statut antioxydant du cristallin de rats diabétiques induits par la streptozotocine 34

3.2. La supplémentation en mélatonine ravive les troubles biochimiques, histologiques et hématologiques induits par le diabète chez les rats 40

3.3	Potentiel hypoglycémique des nanoparticules de sélénium encapsulées dans le polyvinylpyrrolidone, sur le diabète expérimental induit par la streptozotocine chez le rat.....	45
3.4.	Effets hépatoprotecteurs du sélénium pendant le diabète chez le rat	50
3.5.	Discussion générale	55
Conclusion	58
Références bibliographiques	59

Liste des Figures

Figure 1. Anatomie du pancréas	4
Figure 2. Structure de la molécule d'insuline	5
Figure 3. Libération d'insuline par les cellules β pancréatique	6
Figure 4. Mise en scène du DT1	8
Figure 5. (A) Structure chimique de la streptozotocine, (B) structure chimique de l'alloxane	11
Figure 6. Pénétration de STZ aux cellules β par GLUT 2	12
Figure 7. Mécanisme de toxicité de STZ	14
Figure 8. Stress oxydant : une question d'équilibre	15
Figure 9. Schéma des principales espèces réactives de l'oxygène	16
Figure 10. Les sources des ERO	17
Figure 11. Le principal système de défense antioxydant enzymatique in vivo	18
Figure 12. La biosynthèse de la mélatonine à partir de tryptophane	20
Figure 13. Métabolisme de la mélatonine par le foie (voie classique)	21
Figure 14. Voie métabolique de sélénium	24
Figure 15. Les voies majeures impliquées dans le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie	26
Figure 16. Voie de polyol	27
Figure 17. Activation de la voie de PKC par l'hyperglycémie	28
Figure 18. L'hyperactivité de la voie d'hexosamine induite par l'hyperglycémie	30
Figure 19. Structure et formation de produits finaux de glycation avancée	31

Liste des Tableaux

Tableau 1. Les cellules des îlots de Langerhans.	3
Tableau 2. Manifestations cliniques et causes du diabète de type 1.	7
Tableau 3. Différentes catégories d'insuline utilisée dans le traitement de diabète type 1	9
Tableau 4. Les différents antidiabétiques oraux.	10
Tableau 5. Propriétés physicochimiques de streptozotocine	12

Introduction

Afin d'assurer un fonctionnement normal du corps, un contrôle strict de sa glycémie s'avère indispensable. Ceci est accompli par un réseau hautement sophistiqué de diverses hormones et neuropeptides libérés principalement par le cerveau, le pancréas, le foie, l'intestin ainsi que les tissus adipeux et musculaires (**Röder *et al.*, 2016**).

La glycémie normale se situe aux environs de 5 mmol/L (0,8 g/L) (sauf en postprandial immédiat) et toute modification de la glycémie découle d'un déséquilibre entre l'entrée de glucose dans la circulation systémique et son utilisation tissulaire (**Ichai *et al.*, 2009**).

Le maintien de l'homéostasie du glucose prévient les conséquences pathologiques dues à une hyperglycémie prolongée qui entraîne un risque élevé de complications vasculaires, de néphropathie, de neuropathie et de rétinopathie ; ou à une hypoglycémie qui peut endommager le système nerveux central et entraîner un risque de décès plus élevé (**Szablewski, 2017**). C'est pour cette raison en situation d'hyperglycémie les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas synthétisent et libèrent l'insuline, et en situation d'hypoglycémie les cellules alpha synthétisent le glucagon (**Faure *et al.*, 2013**).

Le diabète survient en raison de perturbations du métabolisme des glucides, des graisses et des protéines. Il s'agit d'un trouble métabolique entraînant une résistance à l'insuline et/ou une carence relative en insuline (**Shah *et al.*, 2019**).

L'hyperglycémie à long terme est associée à une dyslipidémie croissante, à la production d'espèces réactives de l'oxygène et à une baisse du statut antioxydant. D'autre part ; le stress oxydatif est l'un des principaux mécanismes de progression du diabète et entraîne activement des dommages cellulaires qui précèdent l'apparition de nombreuses complications diabétiques (**Luo *et al.*, 2019**).

Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), en 2015, environ 415 millions de personnes souffraient de diabète dans le monde, et ce nombre devrait dépasser 640 millions d'ici 2040 (**Papatheodorou *et al.*, 2018**). Cette maladie a entraîné un total de 1,6 million de décès en 2015 et devrait être la septième cause de décès d'ici 2030. Sa prévalence augmente rapidement non seulement dans les pays à revenu faible et intermédiaire, mais également dans les pays développés (**Huang *et al.*, 2018**).

Notre objectif est de mettre le point sur l'importance des antioxydants contre le diabète, en diminuant le stress oxydant dans cette pathologie.

Ce manuscrit comporte trois chapitres :

- Le premier et le deuxième consistent en une étude bibliographique fait un état des lieux des connaissances actuelles concernant le diabète, le stress oxydant ainsi que la relation entre les deux.
- Le troisième chapitre rassemble l'ensemble de quatre articles scientifiques analysés et discutés. Ces articles seront divisés en deux études : les deux premières études portent sur l'effet de la mélatonine chez les rats rendus diabétiques, et les deux autres études s'intéresseront à l'effet du sélénium aussi chez les rats rendus diabétiques. De plus, à la suite de ces études un protocole idéal sera proposé.

Chapitre 1 : Diabète

Le diabète est le problème de santé majeur dans la civilisation moderne qui se produit en raison d'un métabolisme inadéquat des glucides et des lipides qui pourrait entraîner d'énormes changements dans les activités métaboliques du foie (**Jayaraman et al., 2018**). L'hyperglycémie est le « symptôme » connu du diabète, mais les autres symptômes ne doivent pas être ignorés :

Augmentation de la soif et de la faim, fatigue inexplicée, augmentation de la miction, vision trouble et perte de poids inattendue (**Bobiş et al., 2018**).

Cette hyperglycémie est causée par une résistance à l'insuline ou une diminution de la sécrétion d'insuline. Au cours des dernières décennies, l'incidence du diabète sucré s'est accrue et cette maladie a été l'une des principales causes de décès dans le monde en raison que le diabète sucré pouvait être le médiateur de diverses complications (**Pourhanifeh et al., 2020**).

Le pancréas est une glande située derrière l'estomac dans la cavité abdominale supérieure gauche et divisé en trois parties : tête, corps et queue (**Röder et al., 2016**).

La tête du pancréas est une partie en forme de C alignée avec la courbure supérieure du duodénum. Le corps plat et étroit du pancréas est situé sous l'estomac s'étendant presque horizontalement dans le plan médial. Il croise l'artère et la veine mésentériques supérieures, l'aorte abdominale, la veine cave inférieure et la veine porte. La queue du pancréas touche le hile de la rate. La glande mesure 14–18 cm de long, 2–9 cm de large et 2–3 cm d'épaisseur et pèse 50–100 g (**Dolenšek et al., 2015**).

Le pancréas est une glande mixte à la fois exocrine et endocrine. Il se compose de 95% de tissu exocrine et de moins de 5% de tissu endocrinien (**Das et al., 2014**).

Les cellules acineuses exocrines produisent un éventail d'enzymes digestives, y compris les lipases, les protéinases et les amylases, qui sont sécrétées dans les canaux pancréatiques et s'écoulent dans l'intestin grêle pour décomposer les graisses, les protéines et les glucides en vue de leur absorption (**Zhou et Melton, 2018**). En revanche, le compartiment endocrinien est organisé en structures appelées îlots de Langerhans, composés des cellules sécrétant chacune une hormone caractéristique (**Mastracci et Sussel, 2012**) (**Tableau 1**).

Tableau 1. Les cellules des îlots de Langerhans (**Budipitojo et al., 2016, Da Silva Xavier, 2018**).

Cellules des îlots de Langerhans	Hormone
Cellules β (60%)	Insuline

Cellules α (20%)	Glucagon
Cellules δ (10%)	Somatostatine
Cellules γ (5%)	Polypeptides pancréatiques (PP)
Cellules ε	Ghréline

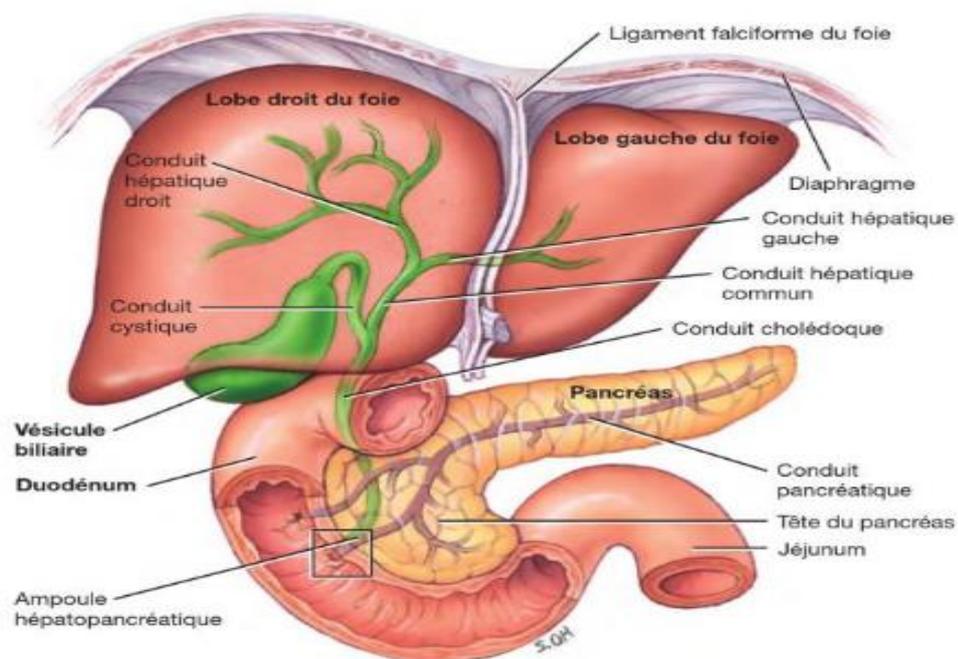


Figure 1. Anatomie du pancréas (Tortora et Derrickson, 2017).

L'insuline a été découverte à Toronto en 1921 par Fredrick Banting et Charles Best. L'histoire de sa découverte est légendaire et a reçu le prix Nobel en médecine en 1923 (Tokarz *et al.*, 2018).

L'insuline est un hétéromère à deux chaînes, A de 21 acides aminés et B de 30 acides aminés reliées par deux ponts disulfures dérivés de résidus cystéine (A7-B7 et A20-B19). Une liaison disulfure intra-chaînes existe également au sein de la chaîne A (A6-A11) (Rachdaoui, 2020). Sa synthèse est initiée sous forme de préproinsuline (Liu *et al.*, 2018).

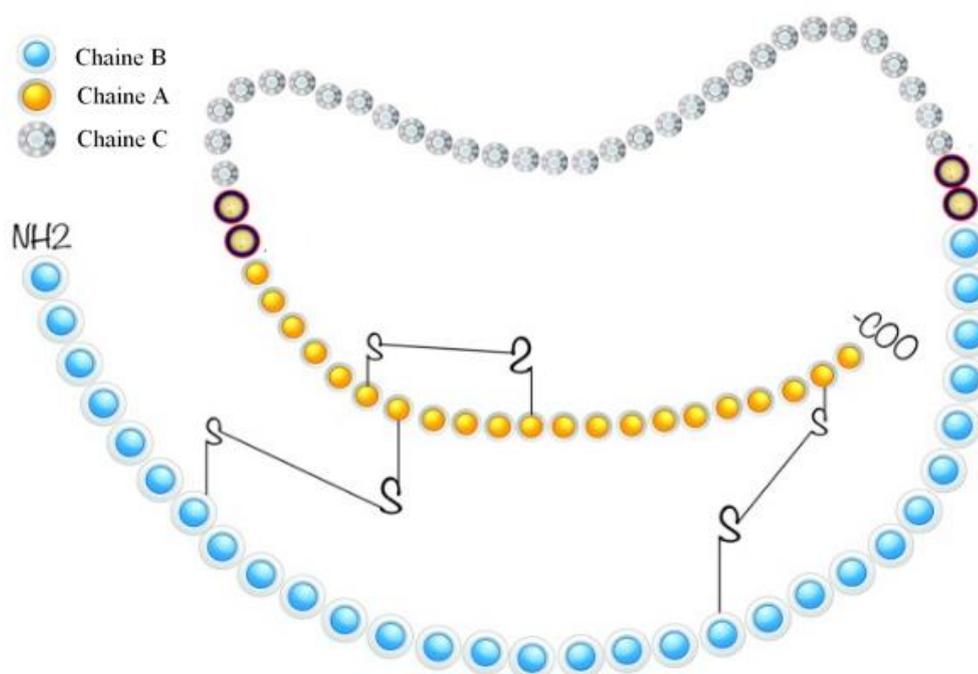


Figure 2. Structure de la molécule d'insuline (Sanlioglu *et al.*, 2013).

Le glucose pénètre dans les cellules β via des transporteurs de glucose, où il est oxydé par glycolyse pour augmenter le rapport ATP / ADP et le flux métabolique à travers les mitochondries. Une augmentation du rapport ATP / ADP provoque la fermeture du canal K_{ATP} , ce qui conduit à une dépolarisation membranaire (Gupta *et al.*, 2018). Cela stimule l'afflux d'ions Ca^{2+} dans les cellules via des canaux calciques de type L (Rorsman et Ashcroft, 2018) entraînant la fusion de granules d'insuline à la membrane plasmique et une libération rapide d'insuline dans le plasma (Gupta *et al.*, 2018).

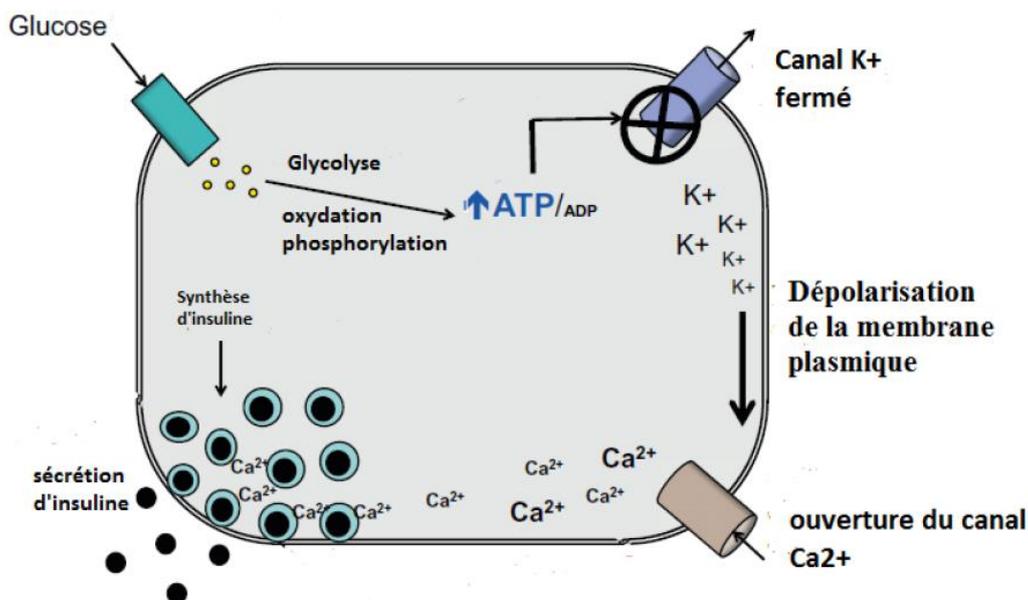


Figure 3. Libération d'insuline par les cellules β pancréatique (Fu *et al.*, 2013 modifiée).

Une fois libérée elle stimule alors l'absorption du glucose du sang dans le foie, la graisse et le muscle squelettique rétablissant ainsi la glycémie à la normale (Kasuga, 2019).

L'insuline exerce ses effets physiologiques en se liant au récepteur de l'insuline (IR) sur la membrane plasmique des cellules cibles (Petersen et Shulman, 2018).

Cette hormone peptidique joue un rôle majeur dans l'homéostasie du glucose car c'est la seule hormone capable d'abaisser la glycémie (Rorsman et Ashcroft, 2018). Donc un dysfonctionnement dans sa sécrétion aboutit à l'apparition de certaine maladie y compris le diabète dont ses principaux types : le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel.

1.1.Types de diabète

1.1.1 Le diabète type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est un trouble métabolique chronique (Principi *et al.*, 2017) auto-immune résultant de la progression de destruction et du dysfonctionnement des cellules β productrices d'insuline dans les îlots pancréatiques, ce qui entraîne en outre une grave carence en insuline, hyperglycémie et complications secondaires (Chih-Wei *et al.*, 2017).

Le DT1 est la maladie chronique la plus fréquente de l'enfance et représente 5 à 10 % des cas de diabète (Marchand et Thivolet, 2016). Il est rare au cours des 9 premiers mois de la vie et atteint son incidence la plus élevée à 12 ans. Ce type de diabète était auparavant appelé diabète sucré insulino-dépendant ou juvénile (Moini, 2019).

Dans la chronologie de la pathologie, la production d'anticorps reconnaissant des antigènes de la cellule béta pancréatique ex : GAD (acide glutamique décarboxylase), IA2 (insulinoma antigen-2) précède la destruction des cellules béta et l'apparition de la maladie. Il est ensuite supposé que la réponse inflammatoire entraîne progressivement l'insulite et l'insulinopénie (**Tenenbaum et al., 2018**).

Cette maladie résulterait d'une interaction complexe entre la prédisposition génétique, le système immunitaire et les facteurs environnementaux (**Yeung et al., 2011**) tel que les virus (**Paschou et al., 2018**). Son risque peut être estimé en examinant les antécédents familiaux de diabète de type 1 (en particulier, le sexe des membres de la famille atteinte et leur âge au moment du diagnostic) et en déterminant le profil immunitaire et les marqueurs génétiques du patient (**Ekoe et al., 2018**).

Tableau 2. Manifestations cliniques et causes du diabète de type 1 (**Moini, 2019**).

Manifestations	Causes
Polydipsie (soif excessive)	Une glycémie élevée entraîne une attirance osmotique de l'eau des cellules du corps. Il y a une déshydratation intracellulaire et une stimulation hypothalamique de la soif.
Polyurie (miction excessive)	L'hyperglycémie provoque une diurèse osmotique. Le glucose filtré par les glomérules rénaux est supérieur à la quantité pouvant être réabsorbée par les tubules rénaux. La glycosurie se développe, avec de grandes quantités d'eau perdues par l'urine.
Polyphagie (faim excessive)	La famine cellulaire se produit en raison de l'épuisement des réserves de glucides, de graisses et de protéines. Cela augmente considérablement la faim.
Perte de poids	En raison d'une carence en insuline, la perte de poids se produit lorsque les liquides sont perdus dans la diurèse osmotique, et les tissus corporels sont perdus car les graisses et les protéines sont utilisées pour l'énergie.
Fatigue	Les modifications du métabolisme entraînent une mauvaise utilisation des produits alimentaires, entraînant fatigue et léthargie. Il y a une perte de sommeil due à une nycturie sévère, augmentant également la fatigue

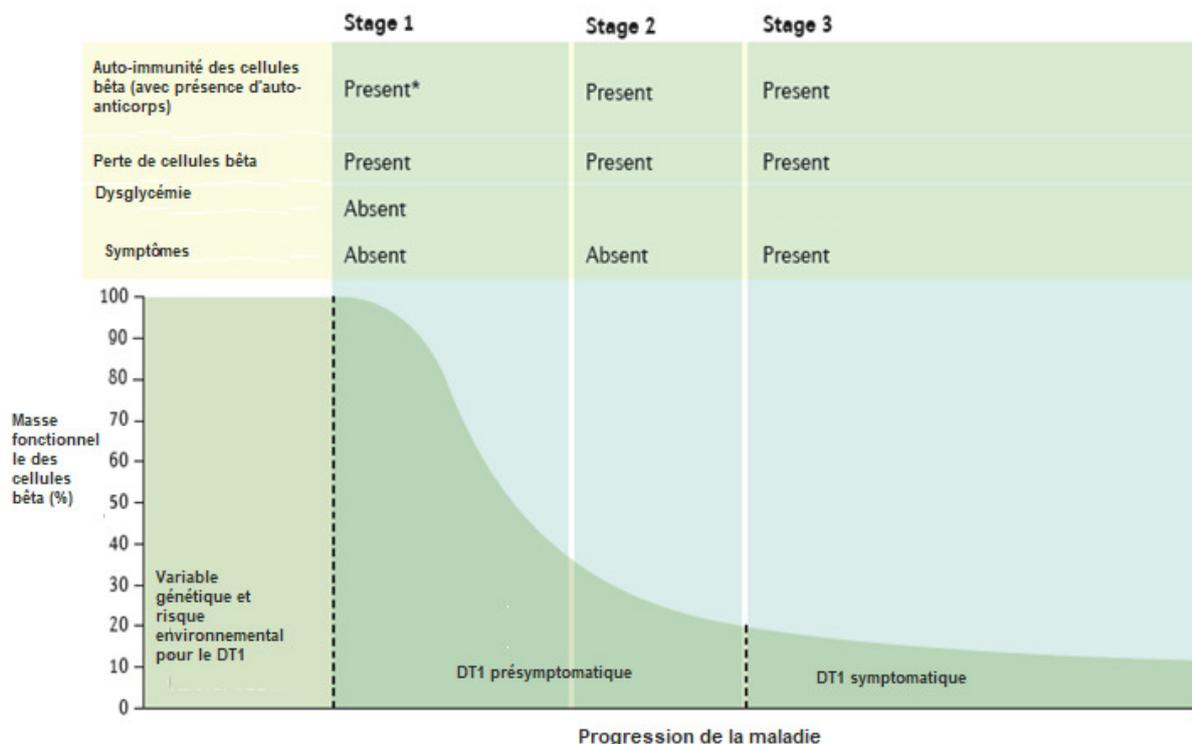


Figure 4. Mise en scène du DT1 (Katsarou *et al.*, 2017).

1.1.2 Le diabète type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est également appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de l'adulte (Moini, 2019). Il est caractérisé par une carence relative en insuline causée par un dysfonctionnement des cellules β pancréatiques et une résistance à l'insuline (Chatterjee *et al.*, 2017) dans divers tissus, y compris le muscle squelettique et le foie (Henriksen, 2019), dont la cause la plus fréquente de résistance à l'insuline est la prise de poids ou l'obésité.

L'augmentation de cette maladie résulte d'une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux, reflétant des changements de comportement au fil du temps, comme une diminution des niveaux d'activité physique et une augmentation du poids corporel (Richter *et al.*, 2018). Elle est normalement diagnostiquée après la quatrième décennie de la vie et représente environ 90% de tous les diabètes dans le monde. L'incidence et la prévalence du DT2 augmentent avec l'âge (Ahmad, 2013).

1.1.3 Le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la

première fois pendant la grossesse en général durant le deuxième ou le troisième trimestre (**Senat et Deruelle , 2016, Pirson *et al.*, 2016**).

Il se caractérise par une hyperglycémie aux valeurs supérieures à la normale, mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète. Les femmes développant un DG ont un risque plus élevé (x 7) de développer un diabète type 2, et un risque accru de complications pendant la grossesse et à l'accouchement (**Tenenbaum *et al.*, 2018**).

Le DG et le DT2 ont les mêmes facteurs de risque, il peut donc parfois être difficile, en l'absence de dépistage antérieur à la grossesse, de savoir si la femme a un DG ou un DT2 préexistant mais méconnu (**Bartolo *et al.*, 2016**).

1.2.Traitement de diabète

L'insulinothérapie est la pierre angulaire de la prise en charge du DT1 car un dysfonctionnement ou une destruction de la cellule bêta conduisent progressivement à une carence absolue en insuline (**Sanlioglu *et al.*, 2013**).

Tableau 3. Différentes catégories d'insuline utilisée dans le traitement de diabète type 1

Catégories d'insuline	Le début d'action	La durée d'action	Le moment d'injection	Références
Insuline d'action rapide	active environ 15 à 30 min après l'injection	4 à 5h mais cette durée est dépendante de la dose injectée, plus la dose est élevée plus la durée d'action s'allonge.	Environ 20min avant le repas.	(Sanlioglu <i>et al.</i>, 2013) .
Analogue de l'insuline d'action rapide	Leur action débute au bout de 15 min	4 à 6h	Peu de temps avant, pendant ou immédiatement après les repas.	(O'Neill <i>et al.</i>, 2017) .
Insuline à action intermédiaire	2 à 4h	une durée de 20 heures	N'est pas injectée à un moment spécifique par apport au repas	(O'Neill <i>et al.</i>, 2017) .

			-2 fois par jour	
Analogue de l'insuline à action prolongée	1 à 3h	Durent de 20 à 24h	N'est pas injecté à un moment spécifique par apport au repas -1 ou 2 fois par jour	(Sanlioglu et al., 2013).

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 fait appel à des médicaments hypoglycémisants oraux, appelés aussi antidiabétiques oraux (ADOs) (Scheen, 2015).

Tableau 4. Les différents antidiabétiques oraux (Scheen, 2015).

Classes	Cibles Moléculaire (Organe)	Effet
Biguanides	AMPK (foie)	Diminution de la production hépatique de glucose
Sulfamides et glinides	Canaux potassiques (pancréas)	Augmentation de l'insulino sécrétion
Inhibiteurs des α glucosidases	Alpha-glucosidases (intestin)	Ralentissement de l'absorption intestinale des glucides
Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	Enzyme DPP-4 (ubiquitaire)	Potentialisation de l'insulino sécrétion Inhibition de la sécrétion de glucagon
Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines)	Cotransporteurs SGLT2 (rein)	Inhibition de la réabsorption du glucose (glucosurie)

1.3. Diabète expérimental

Le diabète sucré expérimental chez les animaux de laboratoire peut être induit en utilisant une manipulation chimique, chirurgicale et génétique / immunologique (**Radenković et al., 2016**).

Le diabète est généralement induit environ 5 à 7 jours avant le début de l'expérience pour garantir une hyperglycémie stable. Chimiquement deux composés principaux sont utilisés pour induire le diabète : la streptozotocine ou l'alloxane en raison de leur similitude de structure avec le glucose (**King, 2012**).



Figure 5. (A) Structure chimique de la streptozotocine, (B) structure chimique de l'alloxane (**Eleazu et al., 2013, Macdonald Ighodaro et al., 2017**)

1.4. La streptozotocine

La streptozotocine ou Izostazin ou Zanosar (STZ) (**Akbarzadeh et al., 2007**) un antibiotique aux effets antinéoplasiques, produits par la bactérie *Streptomyces achromogenes* (**Svigliero et al., 2017**).

C'est une nitrosourée naturelle dont la structure est similaire à celle du glucose et qui est absorbée spécifiquement par la protéine porteuse transmembranaire GLUT-2. Parce que les cellules bêta pancréatiques ont des concentrations élevées de transporteurs de GLUT-2, la STZ détruit sélectivement la cellule bêta pancréatique (**Nelson, 2015**).

Elle est largement utilisée pour induire le DT1 dans des modèles animaux, tels que les rats et les souris. Une dose optimale unique intrapéritonéal de 50 mg / kg de poids corporel chez un rat entraînera une nécrose des cellules β suivie d'une perte de cellules β et d'une atrophie des îlots (**Wallig, 2018**).

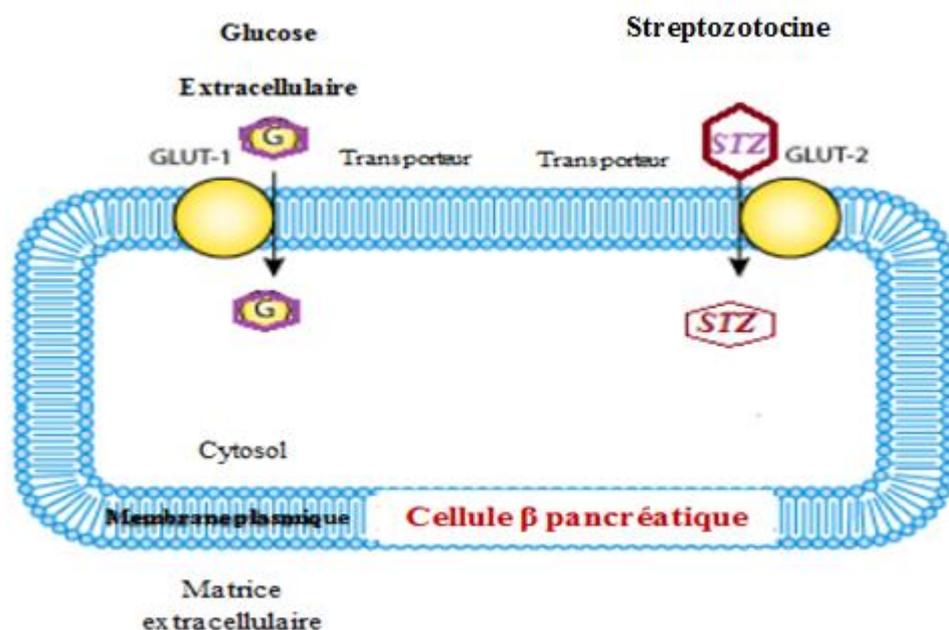
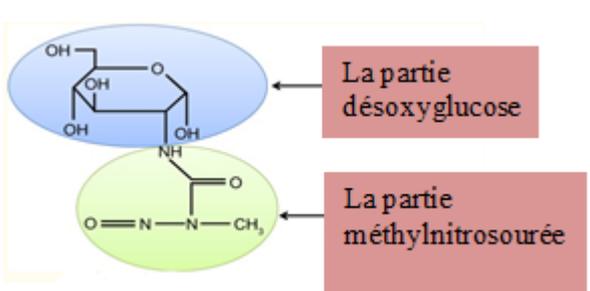


Figure 6. Pénétration de STZ aux cellules β par GLUT 2 (Goud *et al.*, 2015).

1.4.1 Propriétés physicochimiques de streptozotocine

Tableau 5. Propriétés physicochimiques de streptozotocine (Lenzen, 2008) (Wu et Yan, 2015).

Nom chimique	(2-désoxy-2- (3-méthyl-3-nitrosouréido) – D - glucopyranose)
Structure chimique	Molécule de glucose (sous forme désoxy) liée à une fraction méthylnitrosourée hautement réactive qui exercerait les effets cytotoxiques de STZ. 
Formule moléculaire	$C_8H_{15}N_3O_7$
Masse moléculaire	265.221g/mol
La demi-vie	15-40 minutes (chez les humains) (Gustafson et Page, 2013)

Les propriétés chimiques	-Hydrophile -Relativement stable à pH 7,4 et T° 37°C
Réactivités chimiques	-Agent alkylant de l'ADN -Agent alkylant de protéines -Donneur de NO
Mode de toxicité	-Alkylation de l'ADN

1.4.2 Mécanisme d'action de streptozotocine

La principale raison de la toxicité de la STZ est sa capacité d'alkyler l'ADN. Le fragment méthyl-nitrosourée de la molécule STZ est un puissant agent d'alkylation capable de transférer son groupe méthyl à la molécule d'ADN, en particulier le site le plus prédominant pour l'alkylation de l'ADN est à la position O6 de la guanine (**Khazaei et Pazhouhi, 2018**).

Une fois que la STZ entre à l'intérieur de la cellule, elle est capable de se décomposer spontanément pour former une molécule d'isocyanate et une molécule de méthyldiazoxyde, cette dernière peut se décomposer elle-même pour former un ion carbonium hautement réactif (CH_3^+) qui est considéré comme un acteur clé dans l'alkylation de l'ADN induite par STZ (**Goud et al., 2015**).

Les dommages à l'ADN causés par l'alkylation médiée par la STZ déclenchent plutôt la poly ADP-ribosylation (PARP), un processus qui épuise considérablement les niveaux cellulaires de NAD^+ et les réserves d'adénosine triphosphate (ATP), entraînant la mort et la nécrose des cellules β (**Chaudhry et al., 2013**).

Un autre mécanisme possible de l'action diabétogène de la STZ est la libération d'oxyde nitrique dans les cellules pancréatiques. L'effet spécifique du NO sur les cellules β comprend l'activation de la guanylate cyclase, l'augmentation du taux de GMPc et l'inhibition de l'aconitase mitochondriale, ce qui conduit à une altération de l'oxydation aérobie du glucose et, par conséquent à la suppression de sécrétion et synthèse d'insuline stimulées par le glucose (**Gvazava et al., 2018**).

La STZ absorbée par les cellules β , induit une cytotoxicité en produisant plusieurs types des espèces réactives de l'oxygène et d'azote (ROS / RNS) notamment l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$), le radical hydroxyle ($\text{OH}^{\bullet-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le peroxydinitrite (ONOO^-) (**Wang et al., 2018**) qui provoque des lésions tissulaires et l'augmentation du stress oxydatif (**Raza et John, 2012**).

De plus L'exposition à la STZ entraîne une augmentation du malonaldéhyde (MDA) et une accélération de la peroxydation lipidique hépatique et elle diminue l'activité des enzymes antioxydantes telles que : l'activité de la catalase, de la glutathion peroxydase et du superoxyde

dismutase (Al Nahdi *et al.*, 2017) et diminue ainsi le rapport GSH/ GSSG (Ghosh *et al.*, 2015). Ces effets indiquent la sensibilité du pancréas à l'induction du stress oxydatif par STZ (Al Nahdi *et al.*, 2017).

La O-GlcNAcylation est une modification post-traductionnelle réversible catalysée par l'O-GlcNAc Transférase (OGT), elle correspond à l'addition de N-Acétylglucosamine sur les résidus sérine ou thréonine des protéines cytosoliques ou nucléaires.

La STZ tue spécifiquement les cellules d'îlots en inhibant la O-GlcNAcase (OGA) (Pathak *et al.*, 2008) qui élimine la N- acétylglucosamine O-liée (O -GlcNAc) d'une myriade de protéines nucléocytoplasmiques (Roth *et al.*, 2017). L'inhibition de l'OGA (OGlcNAcase) par la STZ entraîne l'hyper-O-GlcNAcylation ce qui provoque l'accumulation de protéines nocives et l'activation des voies de stress menant à l'apoptose (Eleazu *et al.*, 2013).

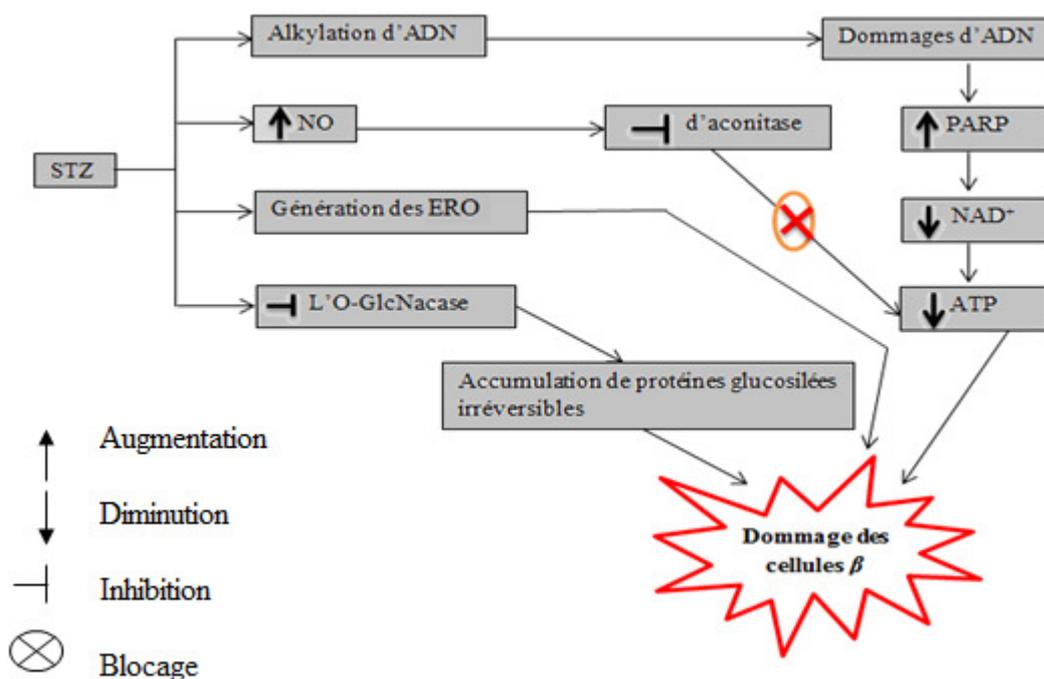


Figure 7. Mécanisme de toxicité de STZ (Garcia, 2014 modifié).

(STZ) streptozotocine, (NO) oxyde nitrique, (ADN) Acide Désoxyribonucléique, (ERO) Espèces Réactives d'Oxygène, (PARP) Poly ADP-Ribose Polymérase, (NAD⁺) Nicotinamide Adénine Dinucléotide, (ATP) Adénosine Triphosphate.

Chapitre 2 : stress oxydant dans la pathologie de diabète expérimental

2.1 Le stress oxydant

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont présentes dans la cellule à des niveaux relativement bas, leur concentration est régulée par l'équilibre entre leur taux de production et leur taux d'élimination par les systèmes antioxydants (Schoots *et al.*, 2018). Ainsi, à l'état normal, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants (balance rédox) est en équilibre (Migdal et Serres, 2011). Cependant cette homéostasie rédox peut être rompue, par un déséquilibre entre la production des ERO générées dans le métabolisme aérobique et leur élimination par les défenses antioxydantes on parle alors de stress oxydant (Duan *et al.*, 2017).

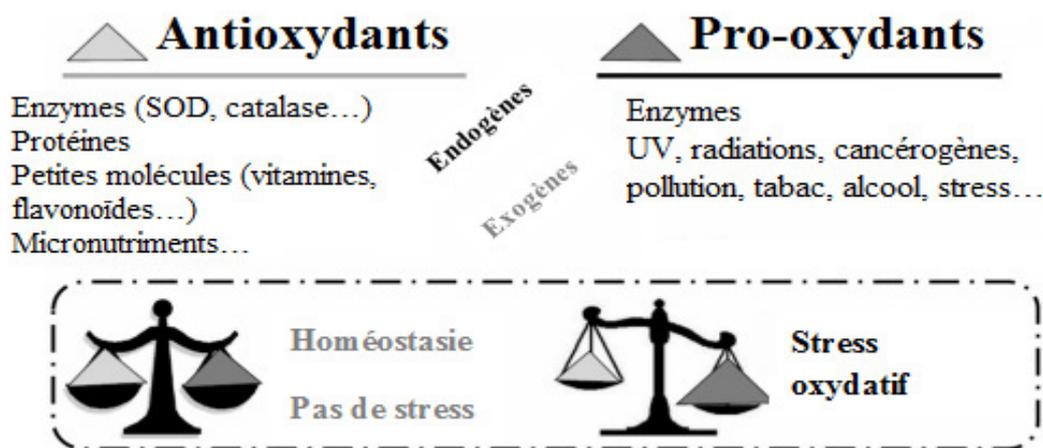


Figure 8. Stress oxydant : une question d'équilibre (Dal et Sigrist, 2016 modifiée).

2.1.1. Les espèces réactives de l'oxygène

Les ERO sont des radicaux libres qui sont par définition, tout atome, groupe d'atomes ou molécules qui possède(nt) sur son orbital externe un électron célibataire non apparié. Ce sont des substances chimiques très instables, de durée de vie très courte (10^{-9} à 10^{-6} s) et très réactives par rapport à leur électron célibataire qui va chercher à se ré-apparier (Monnier et Schlienger, 2018).

En raison de leur réactivité élevée, ils peuvent extraire des électrons d'autres composés pour atteindre la stabilité. Ainsi, la molécule attaquée perd son électron et devient elle-même un radical libre, déclenchant une cascade de réactions en chaîne qui endommage finalement la cellule vivante (Phaniendra *et al.*, 2015). Les ERO peuvent être des espèces radicalaires tels que le radical

hydroxyle ($\text{OH}\cdot$) ou des espèces non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Semalty, 2017).

En effet les ERO jouent un double rôle en tant que composés bénéfiques et toxiques pour l'organisme. Leurs niveaux excessifs endommagent la plupart des macromolécules cellulaires tels que les protéines, les lipides et l'ADN en entraînant un stress oxydant (Perera *et al.*, 2018).

Ils sont généralement produits en tant que sous-produit du métabolisme aérobie par transfert d'électrons vers l'oxygène moléculaire dans les cellules (Edelmann et Berghoff, 2019).

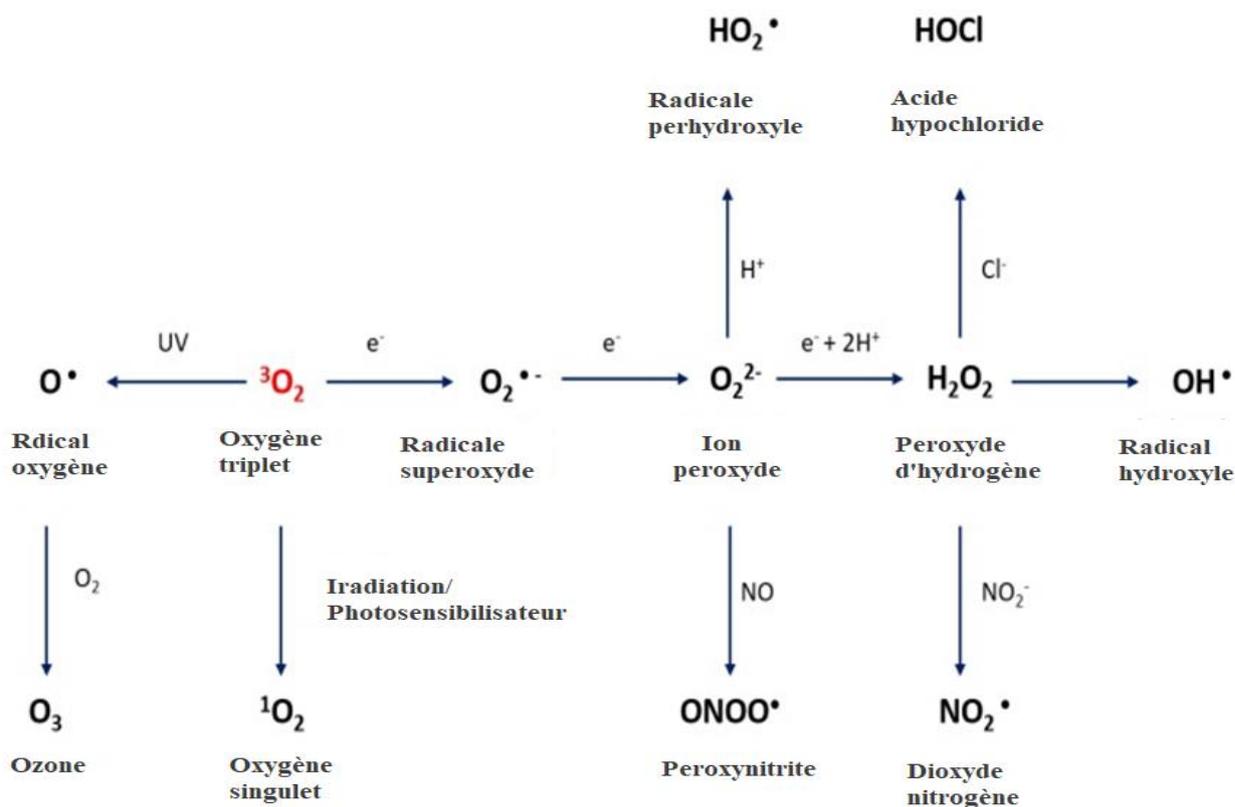


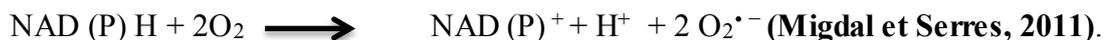
Figure 9. Schéma des principales espèces réactives de l'oxygène (Mitra *et al.*, 2019).

2.2 Sources des ERO

Les ERO sont générées à partir des sources endogènes et/ou exogènes (Figure 10). Les sources endogènes incluent différents organites cellulaires tels que les mitochondries (Li *et al.*, 2016).

Les mitochondries présentent une source principale des ERO cellulaire, la grande majorité des ERO mitochondriaux est générée par la chaîne de transport électronique mitochondriale (ETC), en particulier par le complexe I (NADH déshydrogénase) et Complexe III (ubiquinone cytochrome c réductase) (Phaniendra *et al.*, 2015). En parallèle de la production d'ERO par ETC, la plupart des cellules sont capables de produire des radicaux superoxydes ($\text{O}_2^{\cdot-}$) via une activité NAD(P) H

oxydase membranaire (NOX) (Zhang *et al.*, 2019), qui catalyse la réduction monoélectronique de l'O₂ en utilisant le NADPH comme donneur d'électrons :



Les sources exogènes comprennent plusieurs déclencheurs externes comme les polluants atmosphériques, la fumée de tabac (Hrycay et Bandiera, 2015), les radiations ionisantes tels que les rayons X, qui produisent du HO• par radiolyse de l'eau et les radiations non ionisantes, (Mitra *et al.*, 2019) les aliments et certains xénobiotiques comme la STZ et certains anticancéreux (Bhattacharyya *et al.*, 2014).

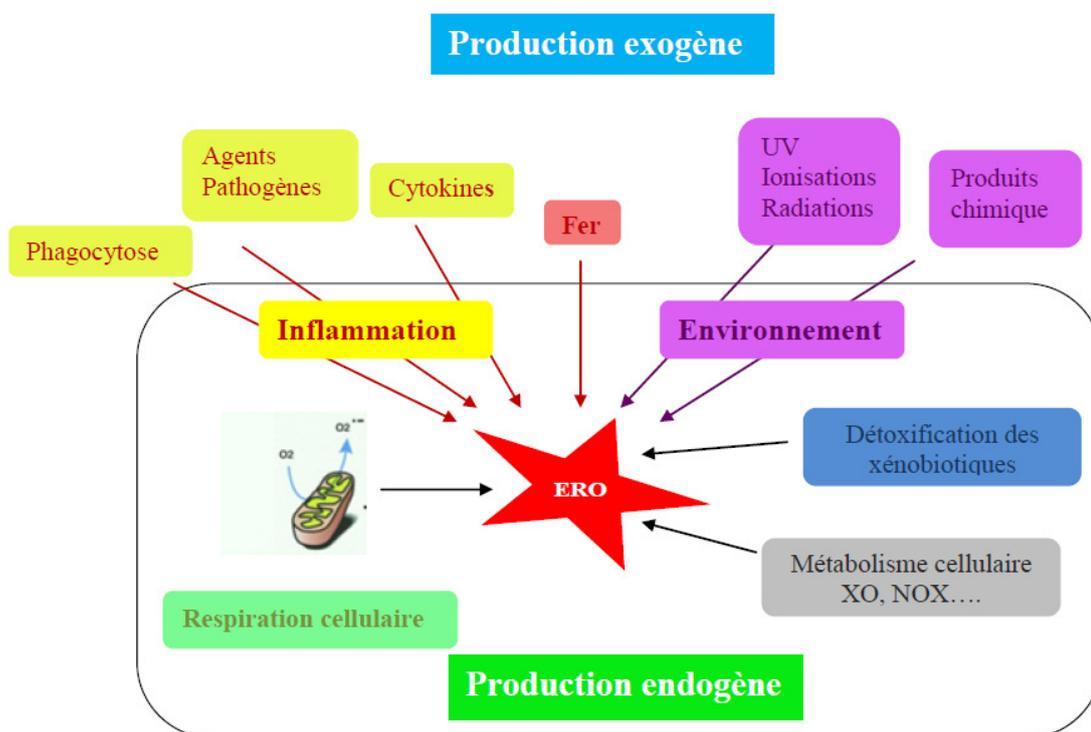


Figure 10. Les sources des ERO (Khan et Wang, 2018).

2.3 Le système antioxydant

Un antioxydant a été défini comme toute substance présente à de faibles concentrations par rapport à un substrat oxydable, qui retarde ou empêche considérablement l'oxydation de ce substrat (Quazi et Molvi, 2018).

Le corps humain est équipé d'une variété d'antioxydants qui servent à contrebalancer l'effet des oxydants. Ceux-ci peuvent être divisés en 2 catégories : les antioxydants enzymatiques et les antioxydants non enzymatique (Birben *et al.*, 2012).

2.3.1. Les antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques les plus efficaces contiennent la glutathion peroxydase, la catalase et la superoxyde dismutase (Kurutas, 2015).

➤ Super oxyde dismutase (SOD)

La SOD est la première ligne de défense contre les radicaux libres d'oxygène (Wang *et al.*, 2018). Elle accélère le processus de dismutation de l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) donnant le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et l'oxygène moléculaire O_2 (figure 11) (Mancini *et al.*, 2016).

Cette enzyme est associée à des cofacteurs métallique : ions de cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), manganèse (Mn-SOD) (Peng *et al.*, 2014).

➤ Catalase

La catalase est située exclusivement dans le peroxysome et abondamment exprimée dans le foie, les poumons et les reins (Incalza *et al.*, 2018).

C'est l'une des enzymes antioxydantes qui catalyse l'élimination des ERO, en particulier le peroxyde d'hydrogène, en le convertissant en molécules moins réactives l'oxygène gazeux et l'eau (figure 11) (Najjar *et al.*, 2017)

➤ Glutathion peroxydase (GPx)

La glutathion peroxydase (GPx) est une enzyme contenant du sélénium (Peng *et al.*, 2014), son rôle est d'accélérer la dismutation d' H_2O_2 en H_2O (Jacquot, 2013).

Elle peut catalyser la conversion du GSH (Glutathion) en GSSG (glutathion oxydé), qui est ensuite réduit en GSH par la glutathion réductase (GR), formant ainsi un cycle redox pour prévenir les dommages oxydatifs (figure 11) (Lv *et al.*, 2019).

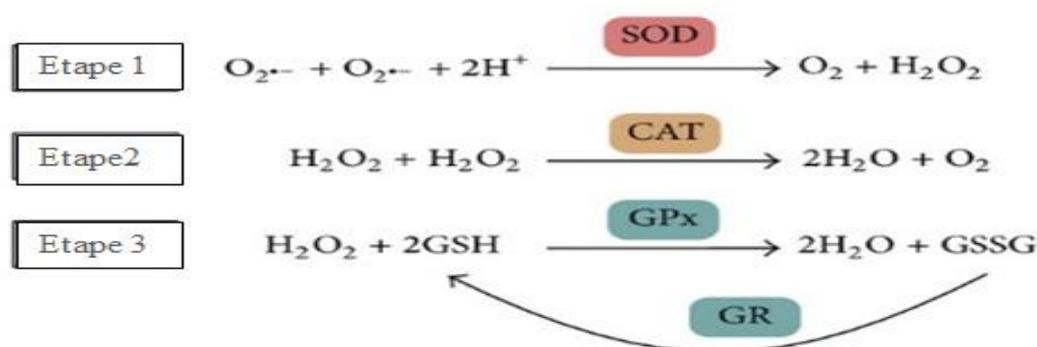


Figure 11. Le principal système de défense antioxydant enzymatique *in vivo* (Peng *et al.*, 2014).

2.3.2. Les antioxydants non enzymatiques

Les antioxydants non enzymatiques renferment de nombreuses substances endogènes parmi lesquelles on peut citer le glutathion, la mélatonine, et le coenzyme Q (Khazaei et Aghaz, 2017) mais aussi des composés exogènes en plus des systèmes antioxydants cellulaires tels que les vitamines (A, C et E), et les oligoéléments comme le sélénium, le zinc et le cuivre (Münzel *et al.*, 2017).

➤ Le glutathion (GSH)

Le glutathion (GSH) est un principal antioxydant (Espinosa-Diez *et al.*, 2015), qui élimine directement divers oxydants : anion superoxyde, radical hydroxyle et l'oxyde nitrique. Ainsi il détoxifie catalytiquement : les hydroperoxydes, les peroxydites et les peroxydes lipidiques. Une autre façon dont le glutathion protège les cellules des oxydants consiste à recycler les vitamines C et E (Pizzorno, 2014).

➤ Coenzyme Q 10

Coenzyme Q 10 ou ubiquinone, est un antioxydant intracellulaire qui protège les phospholipides membranaires et la protéine membranaire mitochondriale des dommages oxydatifs induits par les radicaux libres (Liu *et al.*, 2015).

➤ Vitamine C (acide ascorbique)

La vitamine C est un antioxydant que l'on trouve chez les animaux et les plantes, mais ne peut pas être synthétisé chez l'homme, et doit être obtenu à partir de l'alimentation (Kabel, 2014).

C'est un piègeur très efficace des ions superoxydes, du peroxyde d'hydrogène, de l'hypochlorite, des radicaux hydroxyles et peroxydes, et de l'oxygène singulet (Kawashima *et al.*, 2015).

➤ La vitamine E

La vitamine E est une vitamine liposoluble présente en grande quantité dans les huiles végétales (Kurutas, 2015). Elle agit comme un puissant antioxydant en neutralisant directement les radicaux libres et en inhibant la peroxydation lipidique (Abd Hamid *et al.*, 2011).

Les deux molécules antioxydantes qui nous intéressent sont "la mélatonine" et "le sélénium", qui sont détaillées ci-dessous.

➤ Mélatonine

La mélatonine (MEL) a été identifiée en 1958 à partir d'extraits de peau de batracien par le dermatologue Aaron Lerner, puis mise en évidence dans la glande pinéale de bœuf en 1960. Elle est présente dans le règne animal mais aussi le règne végétal (dénommée la phy-tomélatonine de structure identique), ce qui constitue un argument pour son inclusion dans les compléments alimentaires (Quera-Salva et Claustrat, 2018).

La sécrétion de mélatonine par la glande pinéale est maintenue par le rythme circadien biologique où sa production est augmentée dans l'obscurité pendant la nuit, et inhibée lorsqu'elle est exposée à la lumière du jour (Mok *et al.*, 2019). Le niveau sanguin maximal se produit le plus souvent entre 2 - 4 heures du matin puis diminue progressivement dans la seconde moitié de la nuit à des niveaux diurnes indétectables ou faibles chez les sujets au repos (Guan et Malkani, 2019).

La formation de mélatonine à partir de tryptophane est due à quatre activités d'enzymes (Figure 12) (Bonomini *et al.*, 2018).

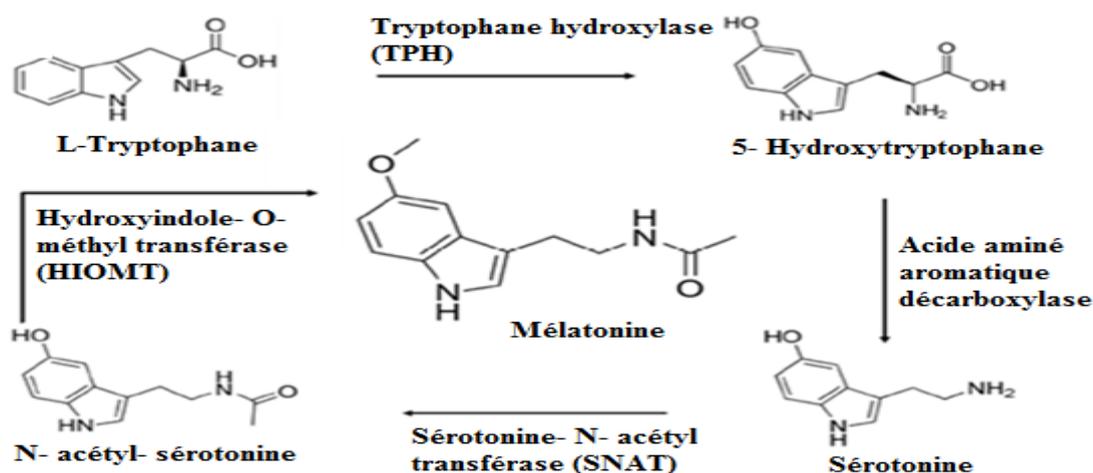


Figure 12. La biosynthèse de la mélatonine à partir de tryptophane (Sánchez *et al.*, 2015).

À l'exception de la mélatonine endogène, de nombreux aliments sont riches en mélatonine, tels que les cerises acides, les noix et le jus d'orange (Zhang *et al.*, 2017).

Les effets médiés par la mélatonine se produisent par des voies dépendantes et indépendantes des récepteurs. Dans le mécanisme dépendant des récepteurs, les récepteurs de la mélatonine sont principalement divisés en récepteurs membranaires cellulaires ou récepteurs nucléaires orphelins de la superfamille RZR / ROR (Xie *et al.*, 2020). Les récepteurs membranaires (MT1 et MT2) appartiennent à la famille des sept récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G et se retrouvent dans plusieurs organes dont le cerveau, le foie, les os, la rétine et le tractus gastro-intestinal. Le récepteur MT3 a été identifié comme une enzyme cytosolique, la quinone réductase II. Il a été

identifié dans le foie et les reins à des niveaux élevés et dans le cœur, le tissu adipeux et le cerveau à des quantités modérées (Luo *et al.*, 2018).

Métabolisme et pharmacocinétique de la mélatonine

L'aspect des profils physiologiques de mélatonine suggère un renouvellement très rapide dans l'organisme, avec une demi-vie très courte. La demi-vie sanguine métabolique est de 35 minutes après administration intraveineuse rapide et d'environ 30 à 50 minutes après administration orale. La biodisponibilité est faible et hétérogène (10 à 56 %), après administration orale de 500 µg en relation avec un effet de premier passage hépatique important (Quera-Salva et Claustrat, 2018).

Catabolisme de la mélatonine

Le foie épure plus de 90 % de la mélatonine circulante avec un effet de premier passage important, c'est le principal site de catabolisme. Celui-ci implique initialement une hydroxylation en 6-hydroxymélatonine par le cytochrome CYP1A2. D'autres cytochromes conduisent à la formation de la 6-hydroxymélatonine, tel que le CYP2C19, impliqué dans le métabolisme de la mélatonine exogène ou le CYP1B1 actif dans le cortex cérébral. La 6 OH-mélatonine est excrétée dans l'urine sous forme de conjugué sulfate ou 6-sulfatoxymélatonine et à un degré moindre sous forme de glucuronide (Claustrat *et al.*, 2019).

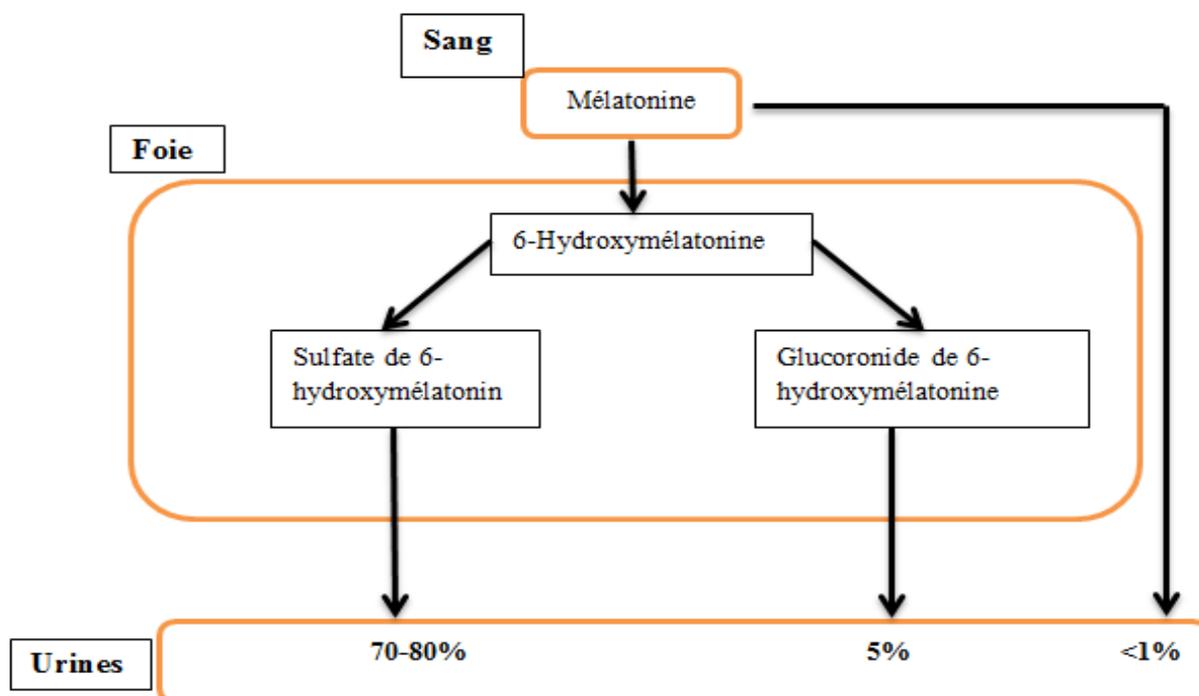


Figure 13. Métabolisme de la mélatonine par le foie (voie classique) (Ascenso *et al.*, 2017).

MEL a été identifiée comme un puissant antioxydant et piègeur de radicaux libres, sa capacité antioxydante est supérieure à celle de la vitamine E ; par conséquent, elle pourrait être efficace dans la prévention de certaines complications du stress oxydatif dans le cas du diabète sucré (**Khorsand et al., 2016**).

Cet effet est dérivé de sa capacité de traverser facilement les barrières physiologiques grâce à ses caractères hydrophile et lipophile (**Galano et al., 2016**).

La mélatonine récupère directement le radical hydroxyle hautement toxique et d'autres radicaux incluant le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'oxygène singulet (1O_2), le radical anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), l'oxyde nitrique (NO^{\bullet}), et d'autres radicaux libres (**Al-Eryani et al., 2018**). De plus, elle a également un effet antioxydant indirect par une régulation positive des enzymes antioxydantes (glutathion peroxydase, glutathion réductase) et une régulation négative des enzymes oxydantes (NO synthase) (**Promsan et Lungkaphin, 2020**).

Ainsi, l'activité de récupération des radicaux libres de MEL est partagée par ses métabolites, ce qui maintient sa capacité antioxydante après son métabolisme. Une telle protection soutenue est connue sous le nom de cascade antioxydante (**Galano et al., 2016**).

Il a été affirmé que la mélatonine affecte le diabète et les troubles métaboliques liés au diabète par la protection contre les espèces réactives de l'oxygène et la régulation de la sécrétion d'insuline, car les cellules β pancréatiques ont une faible capacité antioxydante et sont donc sensibles au stress oxydatif (**ULUIŞIK et al., 2019, Lo et al., 2017**).

➤ Sélénium

Le sélénium (**Se**) a été découvert par Jöns Jacob Berzelius en 1817. Son numéro atomique est 34 et appartient au groupe 16 du tableau périodique (**Khurana et al., 2019**).

En 1957, le **Se** a été reconnu comme un nutriment essentiel pour les animaux et 15 ans plus tard, la glutathion peroxydase cellulaire (GPx1), qui est un composant indispensable du système antioxydant de l'organisme est devenue la première enzyme sélénodépendante identifiée (**Zhou et al., 2013, Hosnedlova et al., 2017**).

Les formes organiques les plus importantes de **Se** sont la sélénométhionine, la sélénocystéine et la méthylsélénocystéine, et inorganiques comme le sélénite et le sélénate. Cet élément existe dans divers états d'oxydation comme le sélénate (SeO_4^{2-} , +6), le sélénite (SeO_3^{2-} , +4), le séléniure (Se^{2-} , +2) et l'état élémentaire (Se^0) (**Khurana et al., 2019**).

Le **Se** qui se trouve dans le corps humain provient principalement des sources alimentaires telles que la viande, les céréales et les fruits de mer (**Zwolak, 2020**).

La quantité de cet élément présente dans la nature et dans l'organisme humain est très diverse selon la région géographique, le régime alimentaire et dépend de l'âge de la personne (**Kieliszek, 2019**).

En effet, le **Se** est à la fois toxique et bénéfique pour la santé et les marges de sécurité entre la toxicité et la carence en **Se** sont étroites. (**Ullah et al., 2019**).

Selon l'Académie nationale des sciences des États-Unis, pour un adulte, 55 µg est l'apport quotidien recommandé en sélénium, alors que 400 µg est le seuil à ne pas dépasser (**Kielczykowska et al., 2018**).

L'Organisation mondiale de la santé a établi des apports inférieurs recommandés en **Se** de 26 et 34 µg par jour pour les femmes et les hommes adultes, respectivement, sur la base que les deux tiers de l'activité maximale de GPx au lieu de sa valeur maximale sont suffisants pour assurer la protection de la santé (**Zwolak, 2020**).

Absorption, transport, métabolisme et excrétion de sélénium

L'intestin grêle est le principal emplacement d'absorption du **Se** alimentaire, et l'absorption initiale est estimée à environ 80%, modulée par la présence ou l'absence d'autres oligo-éléments ainsi que des protéines (**Wang et al., 2017**).

Les mécanismes d'absorption intestinale du sélénium ne sont pas bien connus et semblent différents selon la forme chimique de l'élément. Le sélénite est absorbé par simple diffusion, alors que le sélénate le serait par un co-transport sélénate et sodium. Les formes organiques (sélénométhionine, sélénocystéine) suivent les mécanismes d'absorption des acides aminés (**Mehdi et al., 2013**).

Le foie est l'organe clé du métabolisme du **Se**, où la plupart des protéines contenant du **Se** sont synthétisées. Le sélénure d'hydrogène (H₂Se) est connu pour agir comme précurseur de la synthèse de ces protéines (**Wrobel et al., 2016**).

En général, La réduction du sélénite en sélénure peut être effectuée soit directement par la thiorédoxine et la thiorédoxine réductases ou médiée par le glutathion et la glutathion réductases avec le sélénodiglutathion intermédiaire (**Jäger et al., 2016**).

En outre, SeCys est dégradé par la β-lyase pour produire du sélénure. Le SeMet est métabolisé de manière plus compliquée que le SeCys. Dans la première voie métabolique, SeMet libère du méthylsélénol (CH₃SeH) lors de sa dégradation par la γ-lyase. Dans la deuxième voie métabolique,

SeMet est transformé en SeCys via la voie de trans-séléation « inverse » (SeMet à SeCys) (Brigelius-Flohé et Sies, 2015).

Les principaux produits d'élimination du sélénium sont les glucides contenant du sélénium. Jusqu'à présent, le méthyl-2-acétamido-2-désoxy-1-séléno-β-d-galactopyranoside (SeSug1), le méthyl-2-acétamido-2-désoxy-1-séléno-β-d-glucopyranoside (SeSug2) et méthyl-2-amino-2-désoxy-1-séléno-β-d-galactopyranoside (SeSug3) ont été détectés dans l'urine humaine, d'où SeSug1 est le plus important.

Une autre voie est l'élimination après méthylation sous forme de diméthylséléniure par la respiration ou ion triméthylsélénium dans l'urine, (Jäger *et al.*, 2016) ou bien dans les matières fécales (Wang *et al.*, 2017).

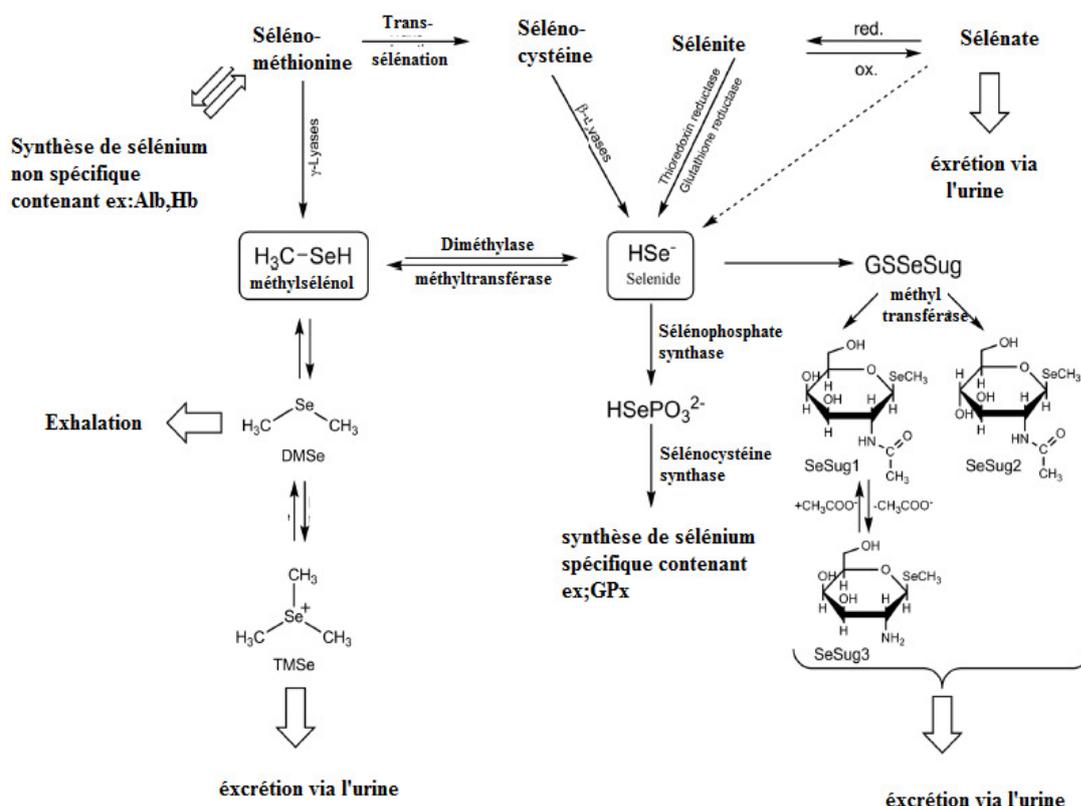


Figure 14. Voie métabolique de sélénium (Jäger *et al.*, 2016).

Wei et al (2015), ont constaté que l'apport quotidien en sélénium a une corrélation négative avec les syndromes métaboliques.

Il a été observé chez les rats diabétiques une diminution significative dans des taux de glucose sérique sans entraîner de perte de poids corporel significative, et une augmentation des taux d'insuline après une supplémentation en sélénium (**Zou et al., 2015, Wang et al., 2017**).

De plus, il a été démontré que le **Se** semblait avoir des effets analogues à l'insuline lorsqu'il était administré à des rats et qu'il stimulait nettement le transport du glucose (**Al-Quraishy et al., 2015**).

En outre, il a été démontré qu'il y a des corrélations entre un métabolisme anormal du glucose et la carences en **Se** et en sélénoprotéine chez les sujets diabétiques et que la carence en **Se** altérerait la fonction des îlots et les systèmes de piégeage des radicaux libres chez le rat, entraînant une diminution de la réserve de sécrétion d'insuline.

Ainsi, la supplémentation en **Se** était perçue comme une stratégie efficace pour prévenir et traiter le diabète (**Zhou et al., 2013**).

2.4 Mécanisme du déclenchement du stress oxydant dans le cas du diabète induit

Il a été admis qu'une augmentation du taux de glucose active plusieurs voies biochimiques majeures est bien caractérisées qui jouent un rôle important dans l'étiologie des complications diabétiques. Les données indiquent maintenant que l'activation de ces voies est liée non seulement au développement des complications tardives du diabète mais également à la résistance à l'insuline et au dysfonctionnement des cellules β (**Rachana et al., 2015**).

Des études ultérieures ont cependant montré que les sources les plus importantes des ERO dans les conditions hyperglycémiques sont les mitochondries et les Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADPH) oxydases, la surproduction des ERO provoque des dommages induits par l'hyperglycémie *via* les mécanismes suivants (**Pitocco et al., 2013**).

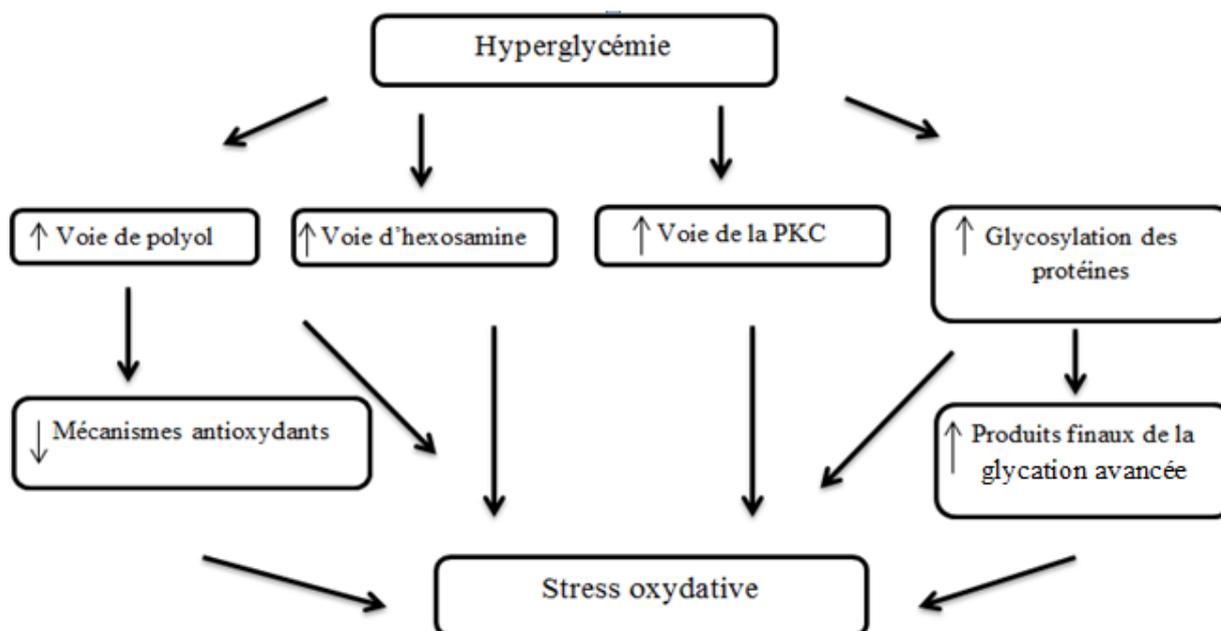


Figure 15. Les voies majeures impliquées dans le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie (Oguntibeju, 2019 modifié).

2.4.1. L'augmentation de la voie des polyols

Dans des conditions physiologiques normales, le glucose est activé en glucose-6-phosphate par l'hexokinase puis métabolisé soit dans la voie de la glycolyse, soit dans la voie des pentoses phosphates qui produit le NADPH et le ribose.

Dans le cas du diabète, lorsque le taux de glucose augmente, l'hexokinase est alors saturée et le glucose en excès est métabolisé par la voie des polyols (Yan, 2018).

La voie des polyols se compose de deux réactions catalysées par deux enzymes. Comme le montre la (figure 15), la première réaction dépendante du (NADPH) est la réduction du glucose en sorbitol, qui est catalysé par l'aldose réductase (AR) et convertit également le NADPH en NADP⁺ (Oguntibeju, 2019) chez les modèles animaux, le traitement par les inhibiteurs de la AR (ARI) s'est révélé efficace pour prévenir le développement de diverses complications diabétiques (Al-Rawi, 2012).

La deuxième réaction dépendante de NAD⁺ est l'oxydation du sorbitol en fructose par le sorbitol déshydrogénase, qui produit le NADH à partir du NAD⁺ (Yuan *et al.*, 2019).

De plus, un flux accru par la voie des polyols pourrait modifier le rapport NADPH / NADP et atténuer le système glutathion réductase (GR) et glutathion peroxydase (GPx) diminuant ainsi le ratio glutathion réduit / glutathion oxydé (GSH / GSSG), ce qui provoquerait un stress oxydatif (Rochette *et al.*, 2014).

La deuxième réaction implique la production de NADH à partir de NAD⁺. Cette voie a donc été considérée comme la principale source de déséquilibre redox NADH / NAD⁺. En effet, des niveaux élevés de NADH pourraient submerger le complexe mitochondrial I, conduisant à une production accrue des ERO à partir de la chaîne de transport d'électrons mitochondriaux (Yan, 2018).

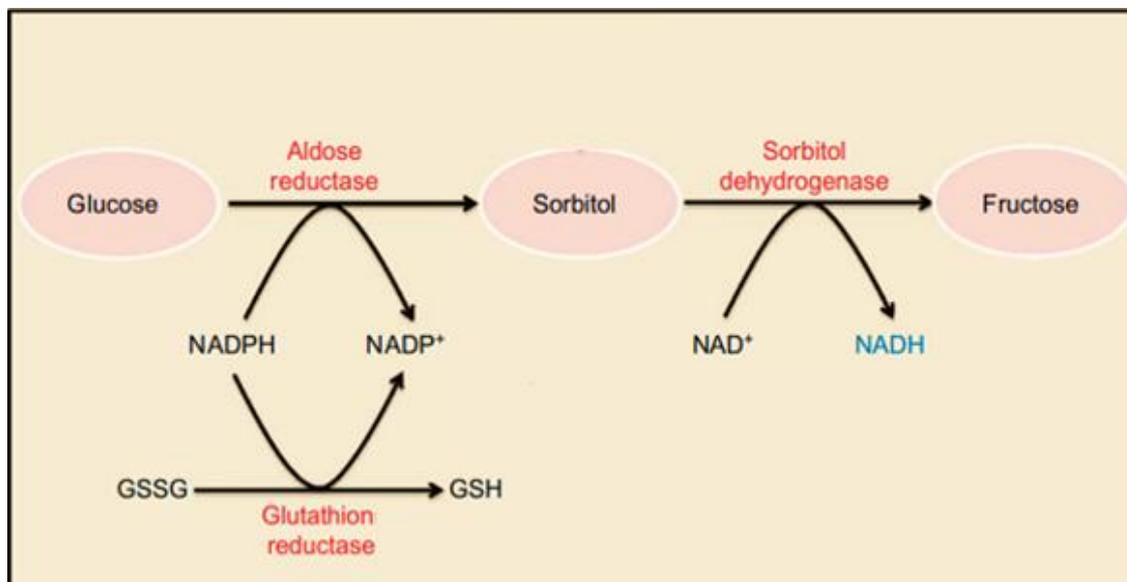


Figure 16. Voie de polyol (Wu *et al.*, 2016).

2.4.2. L'activation de la voie des protéines kinase C (PKC)

La PKC est une famille de protéines kinases apparentées à la sérine / thréonine qui jouent un rôle clé dans de nombreuses fonctions cellulaires et affectent de nombreuses voies de transduction du signal (Bhattacharjee *et al.*, 2016).

Principalement, trois isoformes de PKC sont signalées dans les systèmes biologiques ; à savoir, les isoformes PKC conventionnelles (PKC- α , β 1, β 2 et γ) qui sont activées par la phosphatidylsérine, le calcium Ca^{2+} et les esters de diacylglycerol (DAG) ou de phorbol, et les nouvelles PKC (PKC- δ , θ , η et ϵ) qui sont activées par la phosphatidylsérine, le DAG ou le PMA (phorbol 12-myristate 13-acétate) (Mahajan *et al.*, 2019). En revanche, les isoformes PKC atypiques (y compris la protéine kinase M ζ et l'isoforme ι / λ) ne nécessitent ni Ca^{2+} ni DAG pour l'activation (Dewanjee *et al.*, 2018).

La PKC possède plusieurs caractéristiques structurelles uniques qui facilitent sa régulation en fonction du statut redox.

Les prooxydants réagissent avec le domaine régulateur pour stimuler l'activité PKC, et les antioxydants réagissent avec le domaine catalytique de PKC et inhibent son activité (Pop-Busui *et al.*, 2014).

Pendant l'état hyperglycémique, la voie glycolytique est détournée à l'une ou l'autre fructose-1,6-bisphosphate et / ou glycéraldéhyde-3- phosphate pour produire du phosphate de dihydroxyacétone (DHAP). Cela isomérise sous l'action du triose phosphate isomérase en glycérol-3-phosphate, acide phosphatidique et DAG, favorisant ainsi l'activation de la PKC (Bolajoko *et al.*, 2020).

L'une des cibles en aval de la PKC est connue pour être la NADPH oxydase dont l'activation entraîne la production de superoxyde et exacerbe ainsi les dommages oxydatifs des macromolécules, favorisant ainsi la glucotoxicité (Luo *et al.*, 2016).

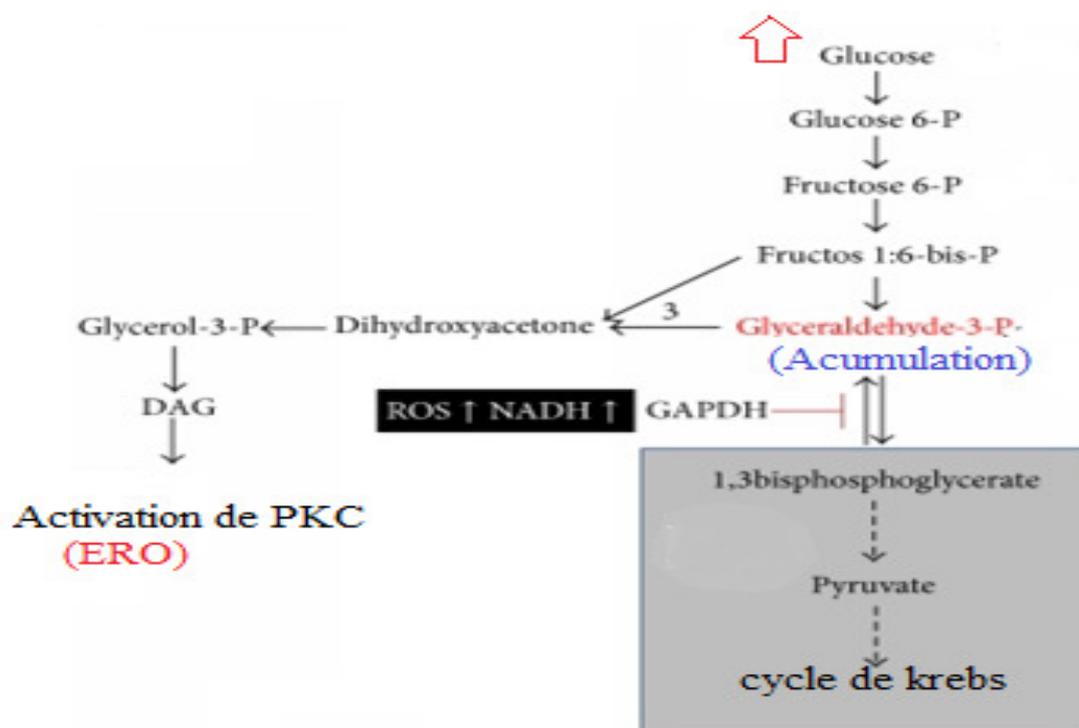


Figure 17. Activation de la voie de PKC par l'hyperglycémie (Yan, 2014 modifié).

2.4.3. L'augmentation du flux de la voie des hexosamines

La voie de l'hexosamine est impliquée dans le métabolisme du fructose-6-phosphate (F-6-P) dérivé de la glycolyse. Le processus implique l'activité de l'enzyme glucosamine-fructose amidotransférase (GFAT) qui métabolise le fructose-6-phosphate en glucosamine 6-phosphate, un intermédiaire qui est ensuite converti en uridinediphosphate-N Acétyl glucosamine (UDP-GlcNAc) par l'action d'UDP-NAcetylglucosamine synthase (**Ighodaro, 2018**). UDP-GlcNAc qui est le produit final de cette voie déclenche de nombreux facteurs et voies de transcription et conduit à des complications microvasculaires du diabète et stimule également la production des ERO (**Ahmad et al.,2017**).

Dans des conditions normoglycémiques, la majeure partie du glucose est métabolisée par la voie de la glycolyse, et seulement 2 à 5% pénètrent dans la voie de l'hexosamine et une petite quantité de fructose-6-P est produite (**Matoba et al., 2020**).

Cependant, dans un état hyperglycémique, des quantités excessives de fructose-6-phosphate sont canalisées vers la voie de l'hexosamine et, par conséquent, l'activité de GFAT est régulée à la hausse. L'effet qui en résulte est un niveau élevé d'UDP-GlcNAc (UDP-NAc Hexosmine) et une augmentation subséquente de l'activité de O-Glucosamine -N- Acetyl transférase (**Ighodaro, 2018**).

En parallèle, le glucosamine-6-phosphate est un inhibiteur compétitif de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), l'enzyme limitant la vitesse de la voie du shunt du pentose. L'activité du G6PD est couplée à la réduction du NADP en NADPH. Le NADPH régule le statut redox en servant de cofacteur pour la glutathion réductase, qui convertit le glutathion oxydé (GSSG) en l'important réducteur cellulaire, glutathion réduit (GSH), et en améliorant l'activité de la catalase, qui convertit H_2O_2 en H_2O et O_2 (**Horal et al., 2004**).

Récemment, il a été signalé que l'O-GlcNAc transférase est fortement exprimée dans les cellules, ce qui nécessite l'implication potentielle de la voie de l'hexosamine sur la fonction des cellules. De plus, il a été démontré que la streptozotocine élève l'O-GlcNAc dans les îlots, ce qui implique que cette voie peut contribuer à la destruction des cellules β (**Kaneto et al.,2001**).

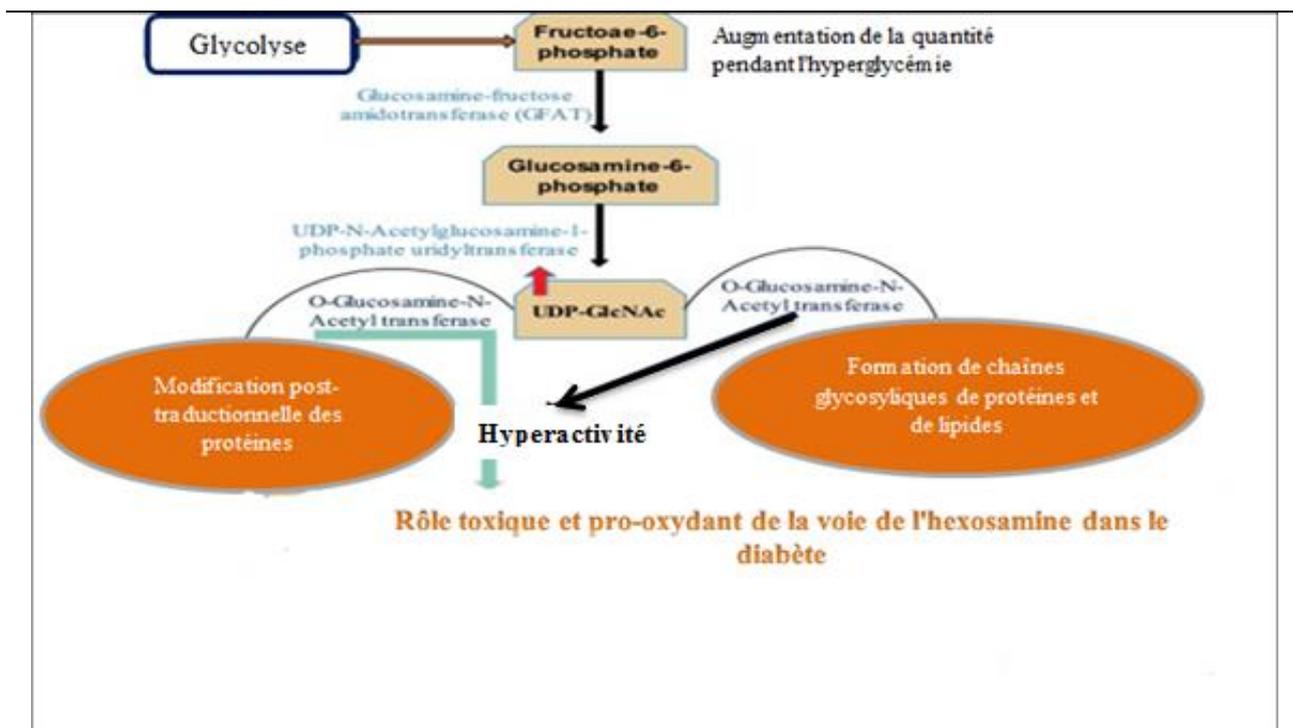


Figure 18. L'hyperactivité de la voie d'hexosamine induite par l'hyperglycémie (Ighodaro, 2018).

2.4.4. La glycation des protéines et génération des radicaux libres

Une glycémie élevée et des perturbations couplées dans les voies régulant les niveaux de glucose entraînent la formation de produits finaux de glycation avancée (AGE) (Mahajan *et al.*, 2019) qui sont synthétisés *in vivo* de manière endogène par deux mécanismes :

Le premier mécanisme : la phosphorylation, catabolisme et / ou fragmentation du fructose de la voie des polyols ou le fructose peut être phosphorylé en fructose 3 phosphate (F-3-P) qui peut ensuite être décomposé en 3-désoxyglucose et 3- désoxyglucosone, qui sont des agents de glycation puissants.

De même, le fructose *via* le catabolisme des corps cétoniques et la thréonine, ou la fragmentation du triose phosphate pendant l'inhibition de la GAPDH, peut favoriser la production de méthylglyoxal. Les 3-DG et le méthylglyoxal conduisent à la formation d'AGE

(Bolajoko *et al.*, 2020).

Dans le deuxième mécanisme : les AGEs sont un groupe hétérogène de composés qui sont générés de manière non enzymatique par la réaction de sucres réducteurs et d'autres composés α -carbonylés avec des groupes amino, non seulement présents sur les protéines mais aussi sur les lipides et les acides nucléiques (Pandey *et al.*, 2015).

Cette réaction est appelée la réaction de Maillard qui a été étudiée dans le cadre du diabète sucré grâce à l'hémoglobine glyquée. En effet, lors d'une hyperglycémie, de nombreuses protéines principalement plasmatiques, vont subir le phénomène de glycation. La structure des protéines se trouve ainsi modifiée, ce qui confère à ces dernières une altération de leurs propriétés intrinsèques et un rôle néfaste sur la physiologie cellulaire (**Baraka-vidot *et al.*, 2014**). Le processus de glycation est initié par une réaction chimique entre le groupe carbonyle réactif d'un sucre ou d'un aldéhyde avec un groupe amino libre nucléophile d'une protéine, conduisant à la formation rapide d'une base de Schiff instable. Ce produit d'addition subit ensuite un réarrangement pour former un produit Amadori réversible et plus stable, (**Kim *et al.*, 2017**). Ce dernier subit une série de réarrangements supplémentaires, des cyclisations, etc. forme une variété de divers composés d'AGE (**Younus et Anwar, 2016**).

Les AGEs peuvent conduire à la formation d'ERO dans les cellules de différentes manières. Ils peuvent stimuler les NOX pour induire la production d'anions superoxyde ou ils peuvent compromettre les systèmes de défense antioxydants cellulaires, par exemple l'inactivation de Cu-Zn-SOD par réticulation et fragmentation spécifique au site de cette molécule. Par ailleurs, les AGEs sont eux-mêmes des molécules très réactives dès leurs réactions de réticulation, ils peuvent agir comme donneurs d'électrons conduisant à la formation d'anions superoxyde (**Gkogkolou et Böhm, 2012**).

La surproduction d'AGE, qui survient pendant le diabète, provoque divers effets néfastes dans les cellules endothéliales en se liant au récepteur des produits finaux de glycation avancée (RAGE), comme l'augmentation de la perméabilité des cellules endothéliales, l'inhibition de l'activité eNOS, et l'activation à la fois de la NADPH oxydase (NOX) et de NF-kB (**Knapp *et al.*, 2019**).

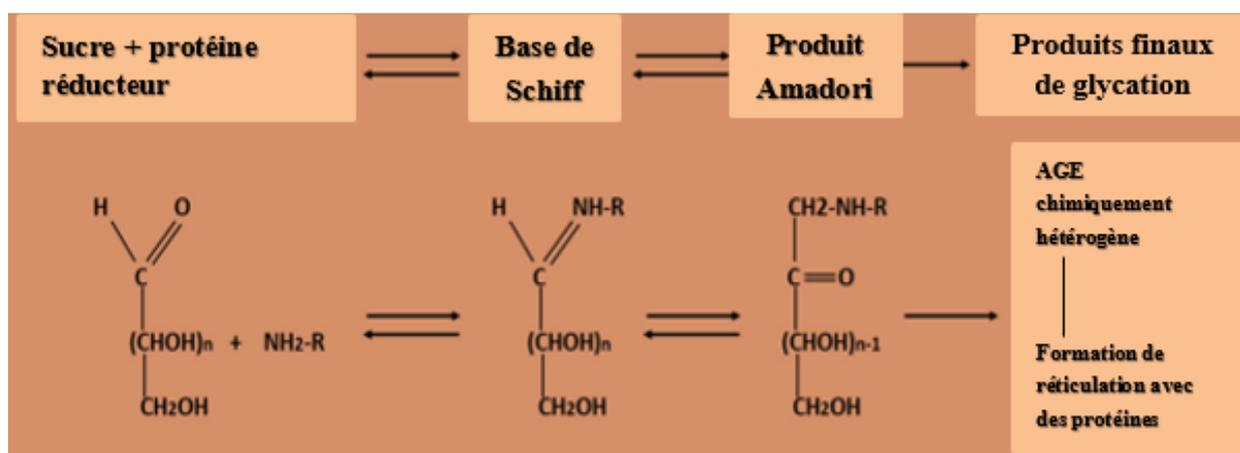


Figure 19. Structure et formation de produits finaux de glycation avancée (**Fernando et al., 2019**).

2.5 Altération des défenses antioxydantes et Augmentation des marqueurs de stress oxydant au cours de diabète induit

Des études indiquent que les sujets diabétiques ont tendance à avoir des environnements internes plus oxydants que les sujets normaux sains. Il ressort clairement de ces études que les sujets diabétiques montrent une augmentation de la génération d'ERO et marqueurs du stress oxydatif, accompagnés d'une diminution des niveaux d'antioxydants (**Rains et Jain, 2011**).

Des biomarqueurs potentiels du stress oxydatif chez les diabétiques sont détectés dans certains types d'échantillons, tels que les cellules, les tissus, l'urine et le sang (**Yang et al., 2011**).

La peroxydation lipidique (LPO) est un marqueur instable du stress oxydatif qui se décompose pour former des sous-produits réactifs complexes. Parmi ses sous-produits le plus courant est le malondialdéhyde (MDA) (**Yang et al., 2011**) qui est un biomarqueur de la peroxydation lipidique intensifiée et également une preuve indirecte d'une production élevée de radicaux libres dans le diabète.

Aly et Mantawy 2012, ont signalé une augmentation significative de MDA chez des rats *Wistar* albinos mal rendus diabétique par injection intrapéritonéale d'une dose unique de streptozotocine (65 mg / kg poids corporel).

Plusieurs éléments de preuve suggèrent que les défenses antioxydantes peuvent être plus faibles dans le diabète. Ceux-ci incluent des rapports de réduction du statut antioxydant total plasmatique / sérique ou de l'activité de piégeage des radicaux libres (**Almamoori et al., 2019**).

Il a été mis en évidence par diverses études expérimentales que le statut antioxydant total (TAS) diminue de manière significative dans le DT2, ce qui implique la diminution des niveaux d'antioxydants enzymatiques et non enzymatiques (**Rehman et Akash, 2017**).

L'épuisement du niveau de GSH chez les rats diabétiques par STZ pourrait être dû à son utilisation pour atténuer le stress oxydatif du diabète. Ou bien par la diminution de NADPH nécessaire à sa régénération (**Aouacheri et al., 2015, Sheweita et al., 2016**).

L'appauvrissement du niveau de GSH peut également réduire l'activité de la GST et la vitamine C, car le GSH est requis comme substrat pour l'activité de la GST et il est nécessaire pour le recyclage de la vitamine C (**Pasupathi et al., 2009**).

Chapitre 3 : Effet de la mélatonine et du sélénium contre le diabète induit par la streptozotocine

Compte tenu des circonstances exceptionnelles que traverse le monde entier, et en particulier notre pays ; en raison de la pandémie du Coronavirus (COVID-19), et de la quarantaine partielle qui a touché notre wilaya. Nous n'avons pas pu effectuer la partie expérimentale. Nous avons alors remplacé cette partie par une analyse critique d'une sélection d'articles scientifiques qui traitent notre thématique de recherche.

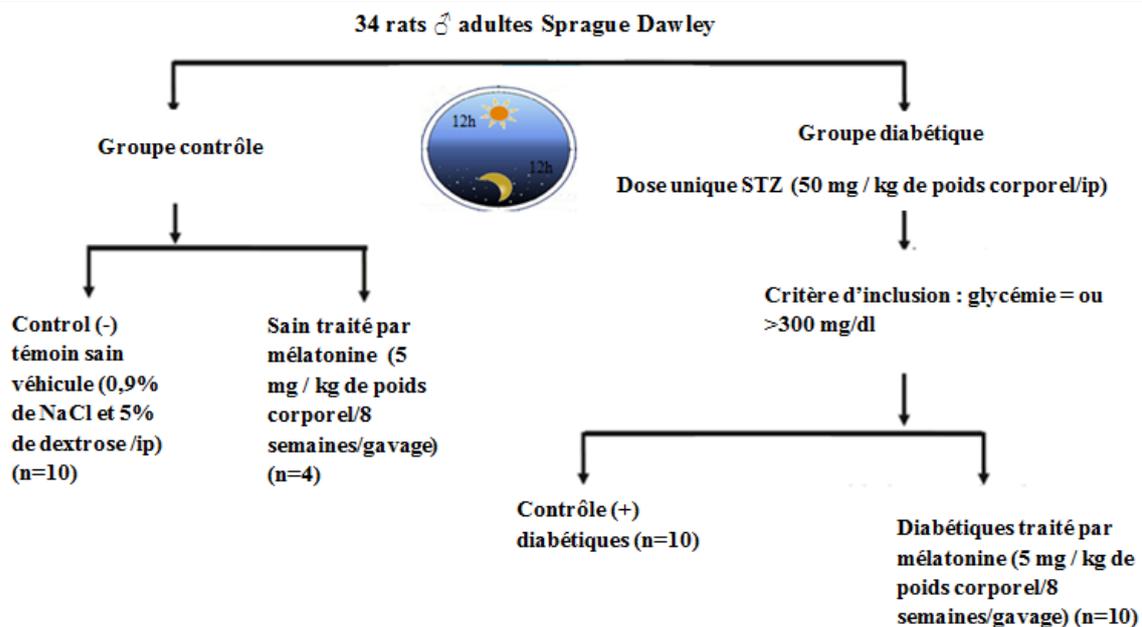
3.1 L'efficacité de la mélatonine dans la restauration du statut antioxydant du cristallin de rats diabétiques induits par la streptozotocine

Efficacy of melatonin in restoring the antioxidant status in the lens of diabetic rats induced by streptozotocin (Khorsand <i>et al.</i> , 2019)	
Protocol	-Rat ♂, Sprague Dawley 250-300g - dose unique IP de STZ (50 mg / kg de poids corporel) - Mélatonine (5 mg / kg de poids corporel) par voie orale une fois par jour pendant 8 semaines -Echantillons cibles : sang, lentilles
Résultats	Augmentation de : GR, CAT, GSH et le poids corporel Diminution de : glucose sanguin et MDA
Conclusion	-La mélatonine a des effets antioxydants et hypoglycémiants chez les rats diabétiques induit par STZ

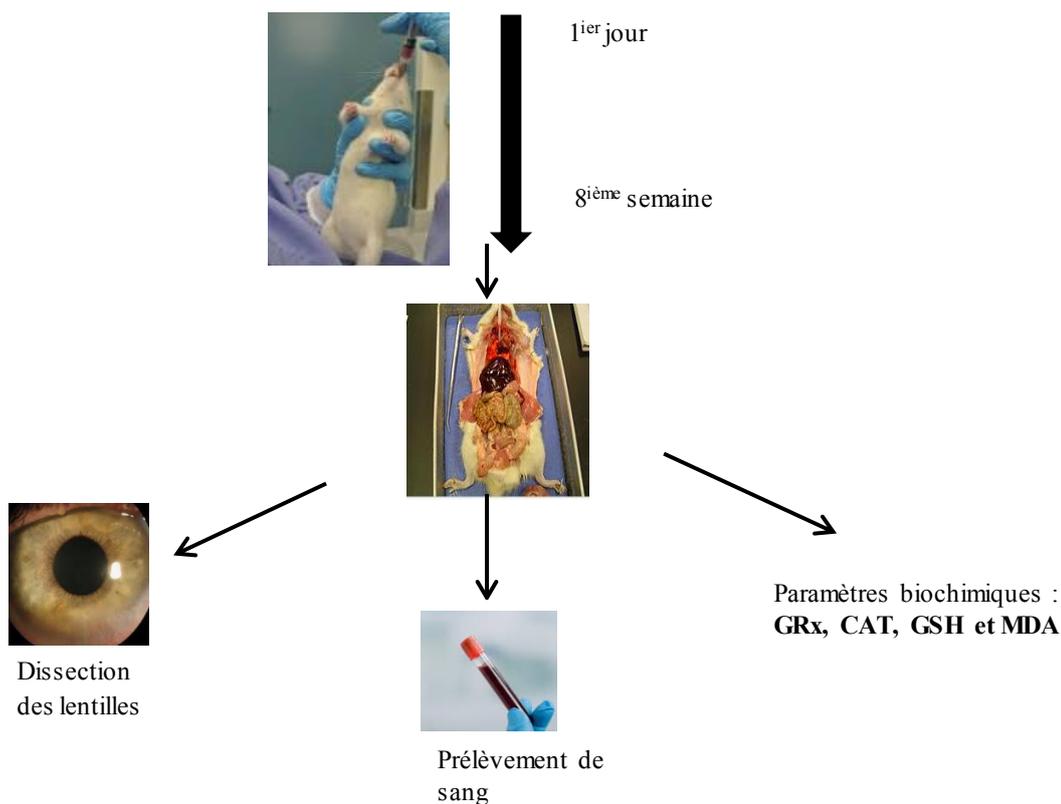
Le but :

La présente étude visait à évaluer les effets antioxydants de la mélatonine chez les rats diabétiques induits par STZ.

Protocol



Organigramme de la conception expérimentale et répartition des rats dans différents groupes expérimentaux.



Sacrifice des animaux et prélèvement des échantillons

Résultats

1-Effet de la mélatonine sur le taux de glucose sanguin et le poids corporel

Tableau 1. Taux de glucose sanguin chez les rats sous l'effet de STZ et mélatonine.

Groupes expérimentaux	Glucose (mg/dl)
Rats témoins sains	126.9± 23.56
Rats diabétiques témoins	446.5 ± 82.91*
Rats diabétiques traités par la mélatonine	141.5 ± 29.36 [†]
Rats sains traités par la mélatonine	160.4 ± 9.63 [†]

* Différence significative par rapport au groupe témoin sain, [†] différence significative par rapport au groupe témoin diabétique. Tous les tests ont été effectués en triple.

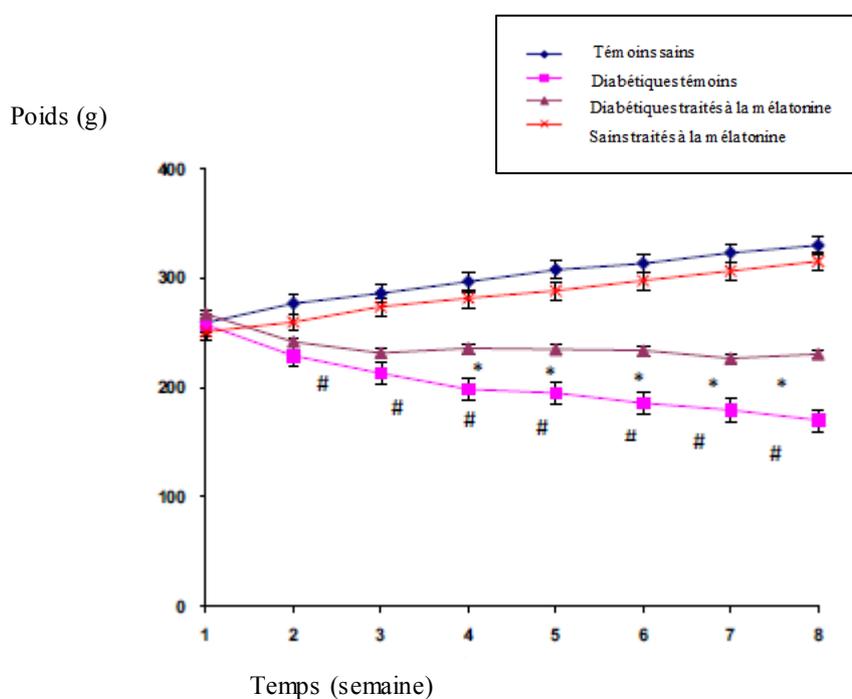


Figure 1. L'effet de la mélatonine sur le poids corporel chez les rats expérimentaux.

Différence significative par rapport au groupe témoin sain, *la différence significative par rapport au groupe témoin diabétique.

2-Effet antioxydant de la mélatonine dans le cristallin

Tableau 2. Effet de la mélatonine sur les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques du cristallin chez les rats expérimentaux.

Groupes expérimentaux	GR lentilles (mU/mg protéine)	CAT lentille (U/mg protéine)	Plasma GSH (µM)
Rats témoins sains	0.60 ± 0.14	0.241 ± 0.074	46.15 ± 10.2
Rats diabétiques témoins	0.30 ± 0.11*	0.095 ± 0.026*	25.18 ± 10.4*
Rats diabétiques traités par la mélatonine	0.82 ± 0.5 [†]	0.360 ± 0.34 [†]	40.70 ± 15.3 [†]
Rats sains traités par la mélatonine	0.55 ± 0.26 [†]	0.280 ± 0.13 [†]	44.10 ± 16.8 [†]

Glutathion réductase (GR), catalase (CAT), glutathion (GSH). * Différence significative par rapport au groupe témoin sain, † différence significative par rapport au groupe témoin diabétique. Tous les tests ont été effectués en triple.

Tableau 3. L'effet de la mélatonine sur le taux du MDA chez les rats expérimentaux.

Groupes expérimentaux	MDA lentilles (nmol/mg protéine)
Rats témoins sains	0.11 ± 0.05

Rats diabétiques témoins	0.36 ± 0.48*
Rats diabétiques traités par la mélatonine	0.17 ± 0.12
Rats sains traités par la mélatonine	0.10 ± 0.021†

Malondialdéhyde (MDA). * Différence significative par rapport au groupe témoin sain, † différence significative par rapport au groupe témoin diabétique. Tous les tests ont été effectués en triple.

Discussion

Le diabète en tant que trouble métabolique chronique associé à l'hyperglycémie et au stress oxydatif, entraîne plusieurs complications graves telles que le développement de la cataracte, qui peut entraîner la cécité.

La recherche actuelle a été menée pour indiquer les propriétés antioxydantes potentielles de la mélatonine contre le diabète induit par STZ. Il s'agit de la première étude ciblant le cristallin de rats diabétiques.

Par rapport aux témoins sains, le poids corporel des rats a diminué dans le groupe témoin diabétique, tandis que le poids corporel des animaux diabétiques traités à la mélatonine était significativement plus élevé que celui des animaux témoins diabétiques après 8 semaines. Abdulla et al, n'ont démontré aucune différence significative de poids corporel des rats témoins diabétiques et des rats diabétiques traités à la mélatonine après avoir utilisé de la mélatonine (10 mg / kg. Jour. IP) pendant 8 semaines. La différence entre les données de cette étude et celles d'Abdulla et al peut être due à l'heure, à la dose et à la procédure d'administration de la mélatonine.

Chez les rats diabétiques ayant reçu de la mélatonine, les cellules β du pancréas ont été régénérées et sécrétées, ce qui a entraîné une augmentation significative du poids corporel.

Ce travail a montré que l'administration de mélatonine entraînait une réduction de la concentration de glucose chez les animaux diabétiques. Abdel-Wahab et al et Anwar et al, ont démontré que la mélatonine même à 200 μg / kg IP diminuait la concentration plasmatique de glucose chez les rats diabétiques. Akmalı et al, ont montré que la mélatonine avant et après l'alimentation de rats

diabétiques augmentait les activités spécifiques des enzymes clés métabolisant les glucides dans le foie, telles que la glucokinase, l'hexokinase et la glucose-6-phosphate déshydrogénase, ce qui peut entraîner une diminution des taux de glucose plasmatique. Selon des études antérieures et cette recherche, la mélatonine à faibles doses et à différents intervalles de temps peut réduire la concentration de glucose chez les animaux diabétiques, ce qui est probablement dû à la régénération des cellules β par traitement à la mélatonine.

Ces résultats ont montré l'effet de la mélatonine sur l'amélioration des enzymes antioxydantes (CAT, GR...) et la réduction du produit final de peroxydation lipidique en termes du MDA dans le cristallin de modèles animaux de diabète, alors que les recherches précédentes se sont concentrées principalement sur les changements du statut antioxydant dans d'autres tissus et organes (exemple : reins, foie) par traitement à la mélatonine.

Cette étude a montré que l'induction du diabète diminuait la concentration plasmatique de GSH chez les rats et que l'administration de mélatonine augmentait significativement les niveaux de GSH près des rats témoins sains. Sekkin et al, ont démontré que l'induction du diabète entraînait une déplétion du GSH dans le tissu pancréatique et que le traitement à la mélatonine pendant 6 semaines augmentait significativement son taux. Klepac et al, ont également rapporté que la mélatonine (20 mg / kg.IP) augmentait la concentration plasmatique de GSH chez les rats diabétiques de 9% après une seule injection. La concentration de GSH, en tant que composant essentiel du système de défense antioxydant, existe à des niveaux élevés dans le cristallin, ce qui est nécessaire pour maintenir la transparence de ce tissu.

Certaines études ont rapporté que le diabète induit par la STZ augmente la formation de MDA et la consommation de mélatonine (10 mg / kg) diminue la MDA dans les globules rouges, le foie et le nerf sciatique. Shirazi et al, ont rapporté que l'irradiation gamma du crâne de rats augmentait les niveaux de MDA dans le cristallin par rapport au groupe témoin, tandis que le traitement à la mélatonine a inversé ce changement.

Certaines études cliniques ont démontré l'activité antioxydante de la mélatonine, notamment Kozirog et al, ont rapporté que l'administration de mélatonine (5 mg / jour) pendant 2 mois à des patients atteints du syndrome métabolique (diabète type 2) augmentait significativement l'activité CAT. Kornelia et al, ont rapporté que l'administration de mélatonine (5 mg / jour, 4 semaines) améliorait la capacité antioxydante (une augmentation significative de l'activité SOD et une réduction du taux de MDA chez les patients atteints de diabète sucré non insulino-dépendant.

Conclusion

La mélatonine réduit l'hyperglycémie et rétablit également le statut antioxydant du cristallin des rats diabétiques induit par la streptozotocine.

3.2. La supplémentation en mélatonine ravive les troubles biochimiques, histologiques et hématologiques induits par le diabète chez les rats

Melatonin supplementation revives diabetic induced biochemical, histological and hematological impairments in rats (Hajam et Rai, 2020)	
Protocole	- 36 rats Albinos ♂, 175 -190 +/- 10 g - STZ IP 15 mg / kg de poids corporel / 6 jours - Mélatonine (1 mg / kg pc/ 4 semaines) - Echantillons cibles : reins, foie, sang, sérum
Résultats	- Augmentation de : GR, GPX, G6PDH et de la GST - Diminution du taux de glucose sanguin et sérique
Conclusion	Le traitement à la mélatonine a rétabli les altérations du système antioxydant chez les rats diabétiques induit par STZ

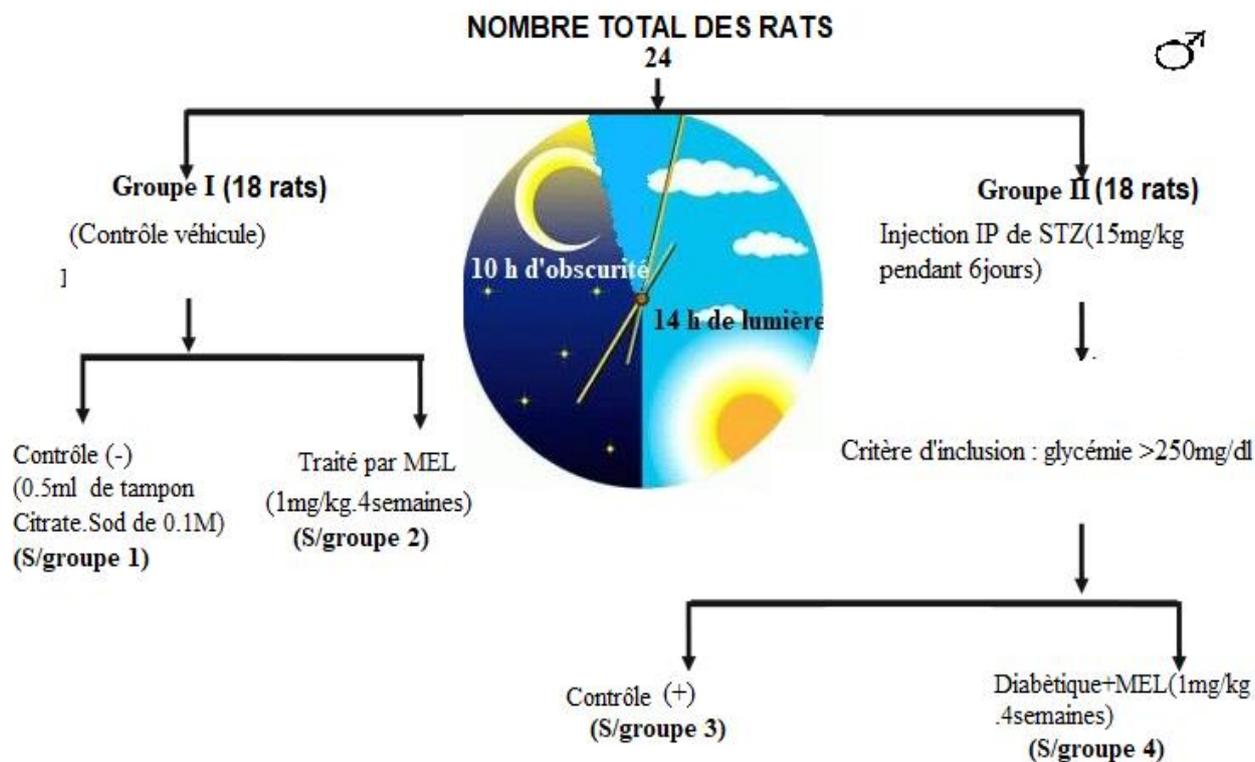
Le but

Le travail actuel était prévu pour élucider l'impact antioxydant de la mélatonine chez des rats diabétiques induit par STZ.

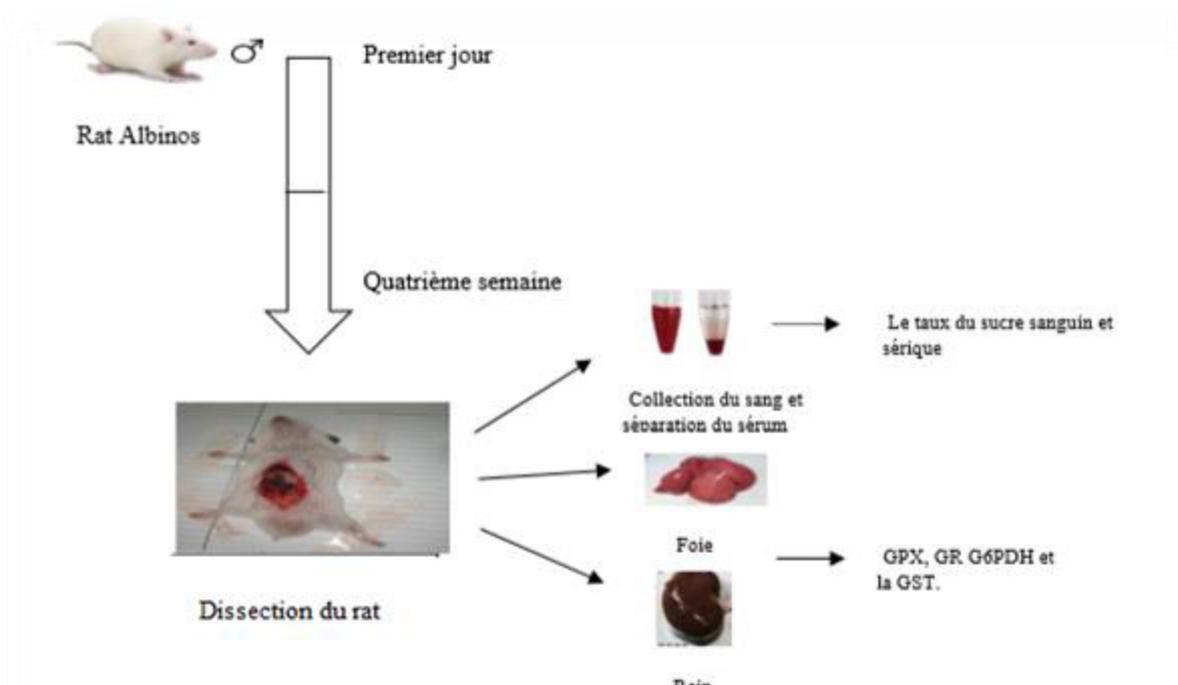
Procédures et protocoles

Dans la présente étude nous n'avons sélectionné que les groupes traités par la MEL et discuté que les résultats qui concernent le taux sanguin et sérique du glucose, et le statut antioxydant dans les différents groupes expérimentaux.

Au total, 24 rats ont été sélectionnés au hasard à des fins expérimentales et ont été divisés en deux groupes principaux selon l'organigramme ci-dessous.



Représentation organigramme de la conception expérimentale et répartition des rats dans différents groupes expérimentaux.



Sacrifice des animaux et prélèvement d'organe

Les résultats

1-Effet hypoglycémiant de la mélatonine

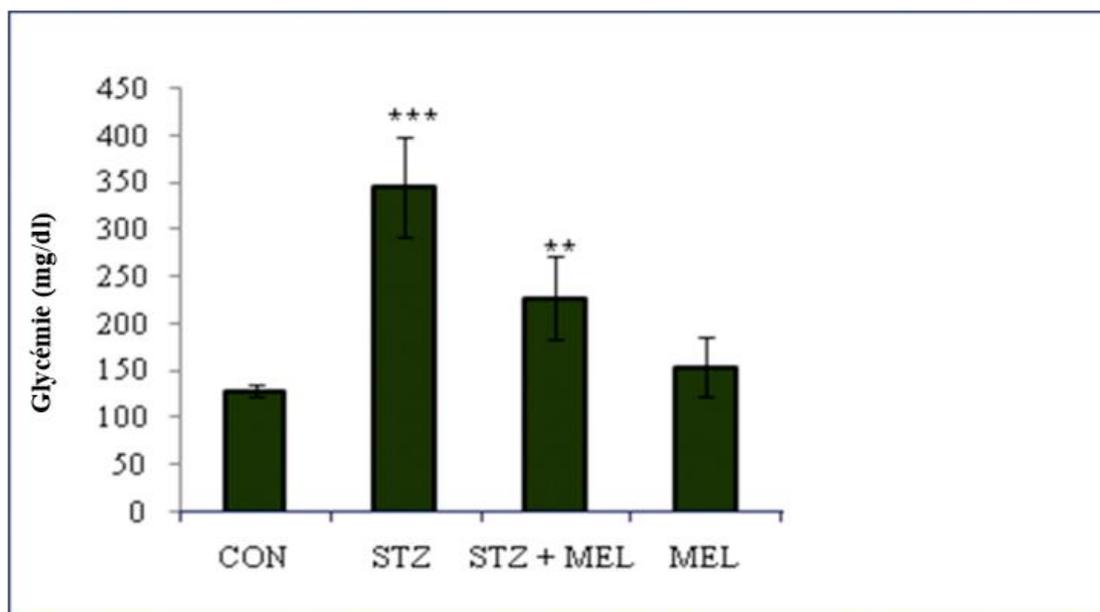


Figure 1. Taux de glycémie dans les différents groupes expérimentaux.

STZ : streptozotocine, MEL : mélatonine, CON : contrôle.

*** $p < 0,001$ STZ vs CON ; ** $p < 0,01$ STZ vs STZ + MEL.

Tableau 1. Effet de la mélatonine sur le taux aléatoire du sucre sérique chez les rats diabétiques dans les différents groupes expérimentaux.

Groupes	Taux aléatoire du sucre dans le sérum (mg / dl)
CONT	64.18 ± 3.29
STZ	97.675.80**
STZ+MEL	75.68 ± 5.97*
MEL	67.17 ± 4.37

STZ : streptozotocine, MEL: mélatonine, CON : contrôle.

* = 0,05 STZ vs STZ + MEL ; ** = 0,01 STZ vs CON.

2-Effet antioxydant de la mélatonine sur le système hépatorénal

Tableau 2. Effet protecteur de la mélatonine sur différents paramètres biochimiques hépatiques, exprimé en pourcentage, chez un modèle de rat diabétique induit par STZ.

Groupes	GSH Cycle (Unit/min/mg protein)			GST Unit/min/mg protein
	GR	GPX	G6PDH	
CONT	47.07 ± 2.8	598.14 ± 32.4	37.52 ± 4.7	598.14 ± 32.4
STZ	32.09 ± 2.8**	357.19 ± 32.2	19.57 ± 2.5**	357.19 ± 32.2**
STZ+MEL	44.57 ± 4.4*	501.67 ± 15.8	33.89 ± 3.4*	501.67 ± 15.2*
%de protection par MEL	67.62%	65.65%	79.75%	62.08%
MEL	49.09 ± 3.5	611.92 ± 22.6	38.77 ± 4.3	611.92 ± 22.6

CONT = Contrôle ; STZ = streptozotocine ; MEL = Mélatonine ; GR= glutathion réductase ; GPx = glutathion peroxydase ; G6PDH = Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase et GST = Glutathion-S-Transférase.

* = 0,05 STZ vs STZ + MEL ; ** = 0,01 STZ vs CON.

Tableau 3. Pourcentage de l'effet protecteur de la mélatonine dans le modèle de rat diabétique induit par STZ par rapport aux différents paramètres biochimiques du cortex rénal

Groupes	GSH Cycle (unit/min/mg protein)			GST unit/min/mg protein
	GR	GPX	G6PDH	
CONT	45.9 ± 4.61	7.21 ± 0.54	39.09 ± 3.12	579.62 ± 56.84
STZ	26.17 ± 2.07**	3.2 ± 0.30***	18.4 ± 2.01**	314 ± 56.98***
STZ + MEL	43 ± 4.57*	6.19 ± 0.38*	36.09 ± 2.47*	557.91 ± 23.69**
% Protection par MEL	85.30%	74.35%	85.75%	91.76%
MEL	45.4 ± 5.03	7.19 ± 0.75	45.87 ± 4.06	534.79 ± 40.84

CONT = Contrôle ; STZ = streptozotocine ; MEL = Mélatonine ; GR = glutathion réductase ; GPX = glutathion peroxydase ; G6PDH = Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase et GST = Glutathion-S-Transferase.

* = 0,05 et ** = 0,01 STZ vs STZ + MEL ; ** = 0,01 et *** = 0,001 STZ vs CON.

Discussion

Dans cette étude, a été étudiée l'efficacité du traitement par la MEL sur les complications induites par l'hyperglycémie sur le système hépatorénal de rats diabétiques induits par la STZ. Ce système joue un rôle crucial dans le maintien, la performance et la régulation de l'homéostasie. Le foie et les reins sont les principaux sites de métabolisme intense, de détoxification de divers médicaments, de purification et d'excrétion. Les deux jouent un rôle important dans toutes les voies biochimiques de croissance, de protection contre les maladies, de nutriments et de source d'énergie.

Le dépistage de la glycémie est un paramètre diagnostique de base pour la détection du diabète. Les rats diabétiques ont révélé une augmentation bien marquée de la glycémie. De plus, la mélatonine a normalisé de manière significative le taux de sucre sanguin et dans le sérum comme indiqué dans la figure 1 et le tableau 1.

Ainsi, un décrétement remarquable a été observé dans les activités de GR, GST, GPX et G6PDH dans le foie et le rein suite à l'intoxication par STZ. Celle-ci a été soutenue par les résultats antérieurs.

La supplémentation en mélatonine a révélé une récupération considérable des activités enzymatiques antioxydantes (GST, GPX, GR et G6PDH) et a démontré que la mélatonine n'a aucun changement dans ces activités enzymatiques chez les rats sains ce qui explique que cette molécule n'a pas des effets indésirables pendant cette période d'expérimentation. Aussi, on peut déduire que la mélatonine aurait pu neutraliser les radicaux libres et améliorer les fonctions enzymatiques antioxydantes cellulaires.

La restauration des activités de GR, GPX, GST et G6PDH lorsque la molécule testée (mélatonine) a été administré pendant quatre semaines, a montré que H_2O_2 a été détoxifiée de façon accélérée. Cette détoxification de H_2O_2 est dû aussi à l'augmentation de l'activité de la catalase.

Par conséquent, le traitement exogène par la mélatonine pendant quatre semaines a restauré de manière significative l'activité enzymatique GPX qui est impliqué dans le maintien de l'état réduit du GSH par réduction rapide du glutathion oxydé (GSSG) en GSH *via* la prise d'électrons du NADPH qui agit comme réducteur, formant ainsi un cycle redox pour prévenir les dommages oxydatifs. La mélatonine fait don d'électrons pour aider la GR à neutraliser les radicaux libres réactifs.

Le dérivé C_3OHM de la mélatonine a pour fonction de détoxifier les radicaux libres. De plus les métabolites successifs de la mélatonine, notamment la N-acétyl – N-formyl-5-méthoxykynuramine (AFMK) et la N-acétyl-5-méthoxykynurmine (AMK) génèrent une cascade défensive et donc fournit une défense contre les dommages induits par les radicaux libres et confirme que les métabolites de première, deuxième et troisième générations se sont avérés très remarquables piègeurs de radicaux libres.

La glutathion-S-transférase appartient au système enzymatique de détoxification de phase II qui catalyse le couplage des différents types de composés électrophiles endogènes et exogènes. Par conséquent, il a une importance centrale dans le foie pour l'éradication des composés toxiques en les couplant avec le glutathion. La GST pourrait se lier à la mélatonine, pour fonctionner comme une enzyme dans les réactions conjoncturelles du GSH, en raison de sa nature lipophile. En réponse à la génération de ROS, la mélatonine a le potentiel de modifier le niveau de GSH dans les

hépatocytes. Ainsi, on pourrait déduire que la mélatonine protège les cellules des dommages des radicaux libres.

3.3 Potentiel hypoglycémique des nanoparticules de sélénium encapsulées dans le polyvinylpyrrolidone, sur le diabète expérimental induit par la streptozotocine chez le rat

Hypoglycemic potential of selenium nanoparticles capped with polyvinyl-pyrrolidone in streptozotocin-induced experimental diabetes in rats (El-Borady <i>et al.</i> , 2020)	
Protocol	-24 Rats ♂, Albinos (180–220 g) - dose unique de STZ (IP45 mg / kg de poids corporel) - 0,5 ml de nanoparticules de sélénium (SeNPs) avec une concentration de 1 mg / ml dissout dans H ₂ O par administration orale pendant 7 jours consécutifs -Echantillons cibles : sang, pancréas
Résultats	- Diminution du taux du glucose plasmatique - Diminution de la LPO pancréatique - Augmentation des teneurs en GSH - Restauration de l'activité GPx
Conclusion	les SeNPs ont un effet hypoglycémiant et des effets protecteurs contre le stress oxydatif chez les rats diabétiques induits par STZ

Le but

Cette étude visait à évaluer les effets antioxydants des SeNPs sur les rats diabétiques induits par la STZ.

Le protocole



24 rats albinos ♂

12 rats témoins

Rats témoins (tampon citrate de sodium C=0.05M)



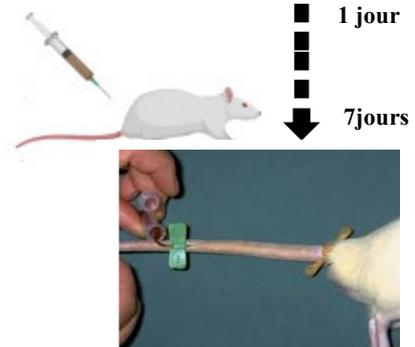
Rats témoin+SeNPs (V=0.5ml, C=1mg/kg/ 7 jours)



12 rats diabétiques

Après 24 h de jeûne

STZ ip (45mg/kg)



Glycémie > 270mg/dl

Diabétiques +SeNPs (V=0.5ml, C=1mg/kg / 7 jours)

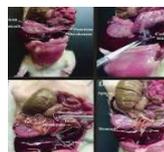
Témoins diabétiques



Sacrifice des rats après 24 h de la dernière dose



Le recueil de sang



Dissection pancréatique

-Mesures biochimiques : GSH, LPO, NO, GPx et dosage de la glycémie

Résultats

1-Effet hypoglycémiant des SeNPs sur le taux de glucose plasmatique

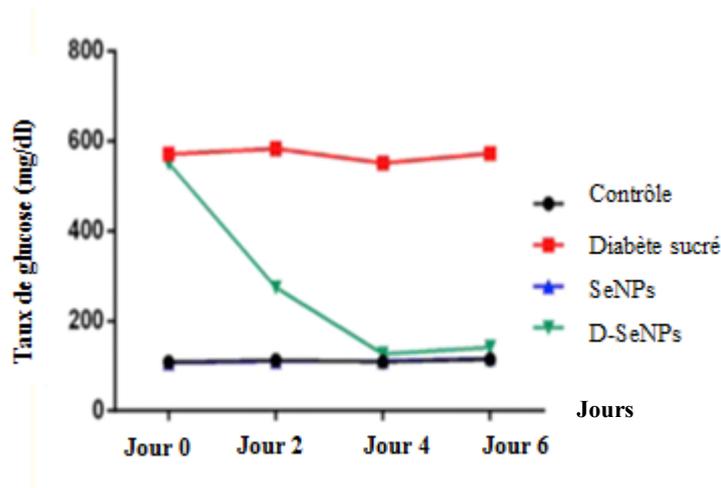


Figure 1. Effet du traitement par SeNPs sur le taux du glucose plasmatique pendant six jours.

SeNPs : SeNPs uniquement; D-SeNPs: groupe diabétique traité par SeNPs.

2- Effet antioxydant des SeNPs sur les marqueurs de stress oxydatif

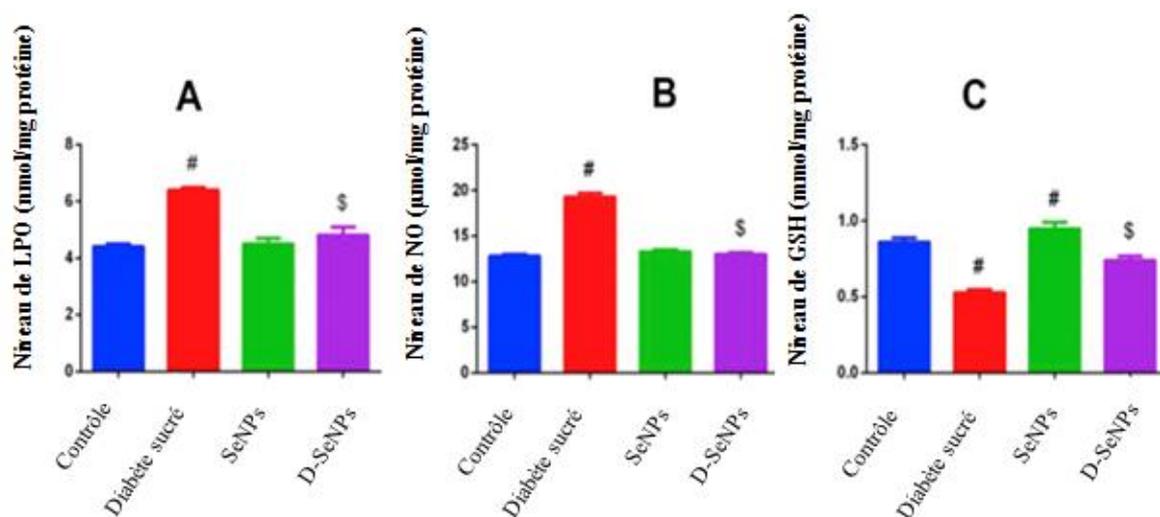


Figure 2. Effet des SeNPs sur les indicateurs de stress oxydatif des rats expérimentaux

A : peroxydation lipidique ; B : oxyde nitrique ; C glutathion. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM (n = 6) ; [#] p < 0.05, vs contrôle ; ^{\$} p < 0.05 vs diabète sucré.

3- Effet des SeNPs sur l'activité de GPx

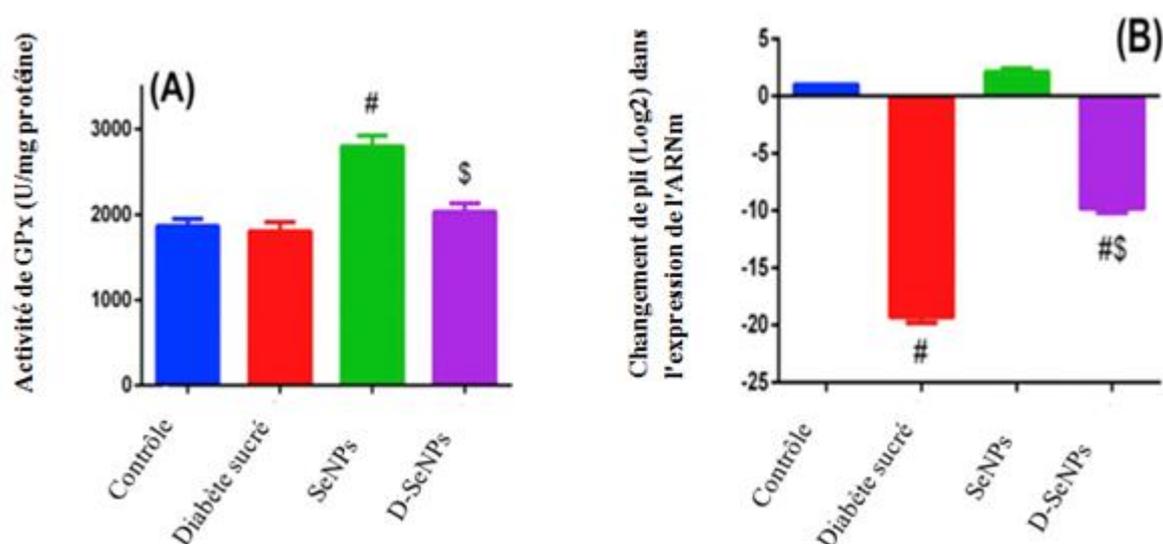


Figure 3. Effet des SeNPs sur l'activité GPx (A) et le niveau d'expression de l'ARNm (B) des groupes expérimentaux.

Pour l'activité : les valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM (n = 6) ; pour l'expression : les valeurs (moyenne de trois dosages \pm SEM). # p < 0,05, vs contrôle. \$ p < 0,05, vs diabète sucré. SeNPs: SeNPs uniquement; D-SeNPs: groupe diabétique traité par SeNPs; GPx: glutathion peroxydase.

Discussion

L'augmentation chronique de la glycémie entraîne des modifications irréversibles de différents tissus. Des niveaux élevés de glucose sanguin augmentent la pression oxydative dans le corps car des produits finaux de glycation avancés (AGE) sont produits, ce qui stimule la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO).

Le «Se» a été évalué comme agent antidiabétique pour son activité antioxydante naturelle; cependant, il a été signalé qu'il peut être toxique s'il est administré à des concentrations élevées. Au contraire, les SeNPs sont biocompatibles et ont un effet plus fort en raison de leur petite taille et de leur grande surface.

Dans cette recherche, des rats diabétiques induits par STZ ont été traités par les SeNPs pendant une semaine, provoquant une diminution notable des taux de glucose. Ces résultats étaient comparables à ceux de Vural et al, qui ont traité des rats diabétiques avec du sélénite de sodium et les taux de glucose ont diminué et sont restés faibles pendant sept semaines.

Le «Se» est un imitant de l'insuline, ce qui explique sa capacité à réduire les niveaux de glucose. Selon Hwang et al, le «Se» augmente le transport du glucose car il a une activité analogue à l'insuline

à la fois *in vitro* et *in vivo*. Ezaki a rapporté que le sélénate améliorait le transport et l'absorption du glucose dans les adipocytes de rats en déplaçant des transporteurs de glucose, tels que GLUT-1 et GLUT-2, à la surface de nombreuses membranes.

Dans la présente étude, le niveau de peroxydation lipidique (LPO) a été considérablement augmenté chez les rats diabétiques. L'hyperglycémie et le diabète induit par la STZ chez les animaux ont augmenté la formation de radicaux libres qui réagissent avec les acides gras polyinsaturés dans les membranes cellulaires, conduisant à la LPO qui augmente la production de radicaux libres. Cependant, dans cette enquête, les résultats suggèrent que les SeNPs avaient des effets protecteurs significatifs contre le stress oxydatif induit par le diabète. L'administration de SeNPs a diminué la LPO pancréatique dans le groupe diabétique. Ces résultats coïncident avec les travaux de Vural et al, qui a rapporté que le traitement au «Se» pouvait réduire considérablement la LPO élevée chez les rats diabétiques. Ceci a été confirmé par Bai et al qui ont récemment rapporté que les SeNPs ont une propriété antioxydante puissante.

Dans l'étude actuelle, des niveaux élevés significatifs de NO ont été exposés dans le pancréas du groupe diabétique non traité prouvant l'apparition d'inflammation, la lésion des îlots pancréatiques et l'altération des cellules β . La production accrue de la molécule inflammatoire toxique (NO), peut aussi entraîner la mort des cellules β en provoquant des ruptures de l'ADN, modifiant les protéines et en inhibant le métabolisme dans les mitochondries.

Dans cette recherche, les niveaux de GSH ont été considérablement appauvris dans les tissus pancréatiques des rats diabétiques, par contre le traitement par SeNPs a restauré de manière significative les teneurs en GSH chez les rats diabétiques comme indiqué dans la figure 2C. Asemi et al, ont complété des patientes enceintes diabétiques avec «Se» dans un essai contrôlé randomisé pendant six semaines, leurs résultats ont également montré une augmentation du GSH. Cette augmentation est corrélée à l'effet antioxydant du «Se» ce qui leur permet de se lier au ERO, l'empêchant ainsi de convertir le GSH en GSH oxydant (GSSG).

Les SeNPs ont considérablement diminué le niveau des ERO ; cela pourrait être dû à son incorporation dans l'une des enzymes antioxydantes les plus importantes, la GPx. L'activité GPx indique le niveau de «Se» et de sélénoprotéine dans un corps. Comme représenté sur la figure 3 B, l'administration de SeNPs à des rats diabétiques a significativement amélioré l'activité et l'expression de l'ARNm de GPx et a restauré les niveaux à la normale en comparaison avec les rats diabétiques non traités. Cela illustre le potentiel de l'utilisation des SeNPs dans la gestion du diabète de type 2, car le GPx est d'une importance cruciale, parce qu'il élimine les radicaux libres et diminue le stress oxydatif. En outre, il a également augmenté les niveaux de GPx dans le groupe témoin «Se» par

rapport au témoin normal, et cela pourrait être dû au fait que la pression oxydative est plus élevée chez les rats diabétiques et donc le GPx sera plus utilisé chez les rats diabétiques que chez les témoins.

Conclusion

Dans cette recherche, les SeNPs ont été utilisés pour réduire l'hyperglycémie en diminuant les taux de glucose plasmatique. L'administration de ces dernières a diminué le stress oxydatif et augmenté l'enzyme GPx à la fois au niveau transcriptionnel et cellulaire.

3.4. Effets hépatoprotecteurs du sélénium pendant le diabète chez le rat

Article 4: -Hepatoprotective effects of selenium during diabetes in rats (Zou et al., 2015)	
-Effets hépatoprotecteurs du sélénium	
Protocole	<ul style="list-style-type: none"> - 32 rats ♂ Wistar (150 à 200 g) - Dose unique d'alloxane(IP 150 mg / kg de poids corporel) - Sélénium (Na₂SeO₃) dans l'eau potable à une dose de 1 ppm pendant deux durées de 2 et 4 semaines - Echantillons cibles : foie, sérum
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Amélioration des activités enzymatiques du GSSG, GR, GPx, SOD, CAT et des niveaux du GSH - Diminution du taux de glucose sérique et du MDA
Conclusion	Le sélénium a un effet protecteur contre les dommages dus à l'attaque des radicaux libres et rétablit également le système de défense antioxydant altéré chez les rats diabétiques

Le but

La présente étude a été menée pour étudier l'action protectrice possible du sélénium sur le système de défense antioxydant et les fonctions hépatiques chez les rats diabétiques induits par l'alloxane.

1-Effet hypoglycémiant du sélénium

Tableau1. Effet de la supplémentation du sélénium sur le taux du glucose sérique chez les rats normaux et diabétiques^a.

Groupes	Niveaux du glucose (mg / dl) 2 semaines	Niveaux du glucose (mg / dl) 4 semaines
Contrôle normal	33.80 ± 0.39	36.86 ± 0.29
Diabétique	143.02 ± 0.9 ^b	133.67 ± 0.51 ^b
Traité par le sélénium	38.19 ± 0.9	37.86 ± 0.87 ^b
Diabétique traité par le sélénium	92.87 ± 0.39 ^{c,d}	73.62 ± 0.90 ^{b,d}

^ales valeurs sont exprimées sous forme de moyennes + SD.

^bp <0.02 ; ^cp <0.05 : les valeurs sont comparées au groupe témoin normal.

^dp <0.05 : les valeurs du groupe diabétique + traité au sélénium sont comparées au groupe diabétique.

2- Effet antioxydant du sélénium

Tableau 2. Effet du sélénium sur les taux hépatiques de LPO et les activités SOD et CAT de rats normaux et diabétiques^a.

Groupes	LPO (nmol MDA formé / mg de protéines)		SOD (UI de SOD)		CAT (mmol H2O2 décomposé / min / mg protéine)	
	2 semaines	4 semaines	2 semaines	4 semaines	2 semaines	4 semaines
Contrôle normal	0.81 ± 0.09	0.81 ± 0.05	13.20 ± 1.91	12.90 ± 2.61	35.07 ± 1.58	36.46 ± 2.9
Diabétique	1.19 ± 0.18 ^b	1.16 ± 0.17 ^c	9.64 ± 0.34 ^c	7.56 ± 0.47 ^d	22.73 ± 4.62 ^d	24.3 ± 6.0 ^b
Traité par le sélénium	0.72 ± 0.04	0.79 ± 0.03	13.86 ± 1.84	12.97 ± 1.95	35.23 ± 3.19	36.47 ± 3.5
Diabétique traité par le sélénium	0.83 ± 0.18 ^e	0.95 ± 0.02 ^{d,f}	11.85 ± 0.87	9.69 ± 0.35 ^{c,g}	29.04 ± 3.92 ^{b,f}	34.11 ± 4.9 ^f

LPO: peroxydation lipidique; **SOD:** superoxyde dismutase; **CAT:** catalase; **MDA:** malondialdéhyde; H₂O₂: peroxyde d'hydrogène.

^ales valeurs sont exprimées sous forme de moyennes + SD.

^bp <0.001; ^cp <0.02 ; ^dp <0.05 : les valeurs sont comparées au groupe témoin normal.

^ep <0.001 ; ^fp <0.02 ; ^gp <0.05 : les valeurs du groupe diabétique + traité au sélénium sont comparées au groupe diabétique.

Tableau 3. Effet du sélénium sur les taux hépatiques de GSH, TG et GSSG de rats normaux et diabétiques^a.

Groupes	GSH (mmol / mg de protéines)		TG (mmol de DTNB réduit / min / mg de protéine)		GSSG (mmol / mg / protéine)	
	2 semaines	4 semaines	2 semaines	4 semaines	2 semaines	4 semaines
Contrôle normal	8.78 ± 0.88	7.97 ± 1.08	10.05 ± 0.68	10.44 ± 0.82	1.79 ± 0.28	2.39 ± 0.67
Diabétique	6.30 ± 1.25 ^b	6.45 ± 0.28 ^c	12.23 ± 1.56 ^c	11.61 ± 0.81 ^c	5.66 ± 1.32 ^d	5.79 ± 0.91 ^d
Traité par le sélénium	9.97 ± 2.08	7.96 ± 0.94	10.34 ± 0.32	10.09 ± 0.70	1.52 ± 0.52	2.29 ± 0.47
Diabétique traité au sélénium	7.43 ± 1.57	7.54 ± 0.36 ^e	11.66 ± 0.99 ^c	10.82 ± 0.52 ^e	4.54 ± 1.04 ^d	4.17 ± 1.16 ^{c,e}

GSH: glutathion réduit; **TG:** glutathion total; **DTNB:** 5,50-dithiobis (acide 2-nitrobenzoïque); **GSSG:** glutathion oxydé.

^ales valeurs sont exprimées sous forme de moyennes + SD.

^bp <0.02 ; ^cp <0.05 ; ^dp <0.001: les valeurs sont comparées au groupe témoin normal.

^ep <0.05: les valeurs du groupe diabétique p traité au sélénium sont comparées au groupe diabétique.

Tableau 4. Effet de la supplémentation du sélénium sur les activités hépatiques GR et GPx de rats normaux et diabétiques^a.

Groupes	GR (mmol de NADPH oxydé / min / mg protéine)		GPx (mmol de NADPH oxydé / min / mg de protéines)	
	2 semaines	4 semaines	2 semaines	4 semaines
Contrôle normal	13.2 ± 0.71	13.52 ± 1.49	0.149 ± 0.01	0.157 ± 0.07
Diabétique	10.2 ± 1.05 ^b	10.84 ± 1.48 ^b	0.163 ± 0.03	0.163 ± 0.05
Traité par le sélénium	14.3 ± 2.12	13.43 ± 2.20	0.158 ± 0.03	0.168 ± 0.06
Diabétique traité par le sélénium	12.2 ± 1.37	13.24 ± 0.98 ^c	0.161 ± 0.02	0.164 ± 0.04

GR: glutathion réductase; **GPx:** glutathion peroxydase; **NADPH:** phosphate de nicotinamide adénine dinucléotide.

^ales valeurs sont exprimées sous forme de moyennes + SD.

^bp <0.05: les valeurs sont comparées au groupe témoin normal.

*p <0.05: les valeurs du groupe diabétique traité au sélénium sont comparées au groupe diabétique.

Discussion

Dans cet article la difficulté que nous avons rencontrée été au niveau du protocole expérimental qui semble non reproductible ; la dose et la durée du traitement ne sont pas bien défini.

L'hyperglycémie est la caractéristique du diabète qui améliore la liaison non enzymatique du glucose aux protéines, ce qui, à son tour, provoque des changements fonctionnels dans les enzymes antioxydantes. Dans la présente étude, une augmentation significative des niveaux de LPO (MDA) ainsi que des niveaux du glucose dans le sérum a indiqué la coexistence du stress oxydatif chez les rats diabétiques.

Cette observation est en accord avec la récente étude de Mallick et al ; qui a rapporté une association claire entre la peroxydation lipidique et les concentrations de glucose dans le diabète sucré. D'autre part la diminution observée de l'activité SOD dans la présente étude pourrait être due à l'effet nocif direct des radicaux libres sur l'enzyme. En outre, la diminution des activités de CAT pourrait être due à l'augmentation des conditions de stress et à la perte de micronutriments.

La diminution observée de la teneur en GSH et de l'activité GR est le résultat d'un fonctionnement défectueux de la *γ-glutamyl* cystéine synthase en raison de sa glycation excessive et de son transport défectueux *in vivo*.

Également des niveaux élevés de glucose observés dans le sérum pourraient avoir contribué à une glycation accélérée du GR qui a considérablement affecté son activité enzymatique. Tel que rapporté par Robert Blakytyn et John Harding, la suppression de l'activité enzymatique du GR a en outre entraîné une diminution de teneur en GSH, fournissant ainsi une explication possible de la perte précoce de GSH chez les rats diabétiques.

La supplémentation en sélénium chez les animaux diabétiques a considérablement modulé les niveaux de GSH, prouvant ainsi son efficacité protectrice dans la restauration des niveaux du GSH. La vulnérabilité du diabète au stress oxydatif est due à la diminution des micronutriments antioxydants. Cependant, la supplémentation en sélénium a restauré diverses anomalies en empêchant l'oxydation des protéines en raison de la stabilisation des groupes SH dans le système glutathion.

Les effets modulateurs observés du sélénium peuvent bien être attribués à sa capacité à maintenir l'intégrité de la membrane soit par amélioration des activités antioxydantes, soit en éliminant indirectement les radicaux libres responsables de l'augmentation de la LPO.

La présente étude conclut donc que le sélénium aide à maintenir l'intégrité de la structure hépatique en maîtrisant les dommages dus aux attaques des radicaux libres et restaure également le système de défense antioxydant modifié chez les rats diabétiques.

3.5. Discussion générale

L'analyse des 2 articles :Efficacy of melatonin in restoring the antioxidant status in the lens of diabetic rats induced by streptozotocin (premier article) et Melatonin supplementation revives diabetic induced biochemical, histological and hematological impairments in rats (deuxième article) a montré l'effet hypoglycémiant et antioxydant de la MEL sur différents organes ; cristallin pour la première étude et le foie et les reins pour la deuxième étude et que cette amélioration du statut antioxydant et de l'homéostasie glycémique est très significative. Ceci n'empêche pas que les deux protocoles ont été conduits de manière différente :

En premier lieu, le diabète dans le premier article a été induit via une seule dose de 50mg/kg de STZ tandis que pour le deuxième article le diabète a été induit d'une manière répétée (6 doses de STZ de 15 mg /kg) ; en se basant sur la pharmacocinétique de STZ on peut avoir un taux différent de destruction des cellules bêta dans les deux articles ce qui peut affecter par la suite les résultats du traitement par la MEL.

En deuxième lieu, les critères d'inclusion dans les groupes diabétiques diffèrent entre les deux articles : en ce qui concerne la durée de confirmation a été estimée à 10 jours après l'induction pour le premier article et 6 jours pour le deuxième article, et concernant le taux de la glycémie, il devait être égal ou supérieur à 300mg/dl pour le premier article et supérieur à 250 mg/dl dans le deuxième article. Cette différence de critères d'inclusion peut avoir un effet très grand sur l'effectif des animaux admis dans les deux études et par la suite sur la significativité des résultats.

La MEL est une molécule sécrétée dans la période nocturne, donc les modalités d'hébergement conditionnent le bon déroulement et les résultats de l'expérience, alors que le cycle lumière/obscurité du premier article était maintenu à 12/12h ; celui du deuxième article était maintenu à 10/14h ; cette différence malgré qu'elle n'est pas vraiment très grande mais elle peut modifier la sécrétion de la MEL endogène.

Les deux protocoles expérimentaux présentent une différence en ce qui concerne la dose et la durée du traitement dans le premier article les chercheurs ont utilisé une dose de 5mg/kg pendant 8 semaines alors que dans le deuxième article les chercheurs ont utilisé une dose de 1mg/kg pendant 4 semaine ce qui peut impacter par la suite le protocole expérimental.

Dans le premier article les auteurs n'ont pas donné un mécanisme clair de l'impact de la MEL vu que c'est la première étude réalisée sur le cristallin des rats diabétiques par contre dans le deuxième article les auteurs ont proposé deux voies d'action de la MEL qui sont la neutralisation des radicaux libres et l'amélioration des fonctions enzymatiques antioxydantes cellulaires.

D'après l'analyse des deux articles : Hypoglycemic potential of selenium nanoparticles capped with polyvinyl-pyrrolidone in streptozotocin-induced experimental diabetes in rats (premier article) et Hepatoprotective effects of selenium during diabetes in rats (deuxième article) ; le sélénium sous ces deux formes : libre et nanoparticules a un effet hypoglycémiant et antioxydant chez les rats diabétiques induit par la STZ ou par l'alloxane.

Parmi les différences rencontrées entre les deux articles on peut citer : la molécule d'induction du diabète on trouve que dans le premier article le diabète a été induit par la STZ qui est un agent alkylant de l'ADN et une dose IP unique de 50mg/kg de poids corporel de cet agent provoque le diabète chez les rats, mais dans le deuxième article le diabète a été induit par l'alloxan un agent générateur de ERO, qui provoquent des dommages entraînant la mort des cellules β . Ainsi ; une dose unique IP de 150 mg / kg en poids brut est suffisante pour induire un diabète chez le rat. Cette différence de toxicité et de doses entre ces agents pour induire le diabète peut influencer le protocole et les résultats de l'expérience.

Comme pour les deux articles précédents les critères d'inclusion peuvent avoir un biais sur l'effectif des animaux ; glycémie supérieur à 270mg/dl pour le premier article et supérieur à 500mg/dl pour le deuxième article.

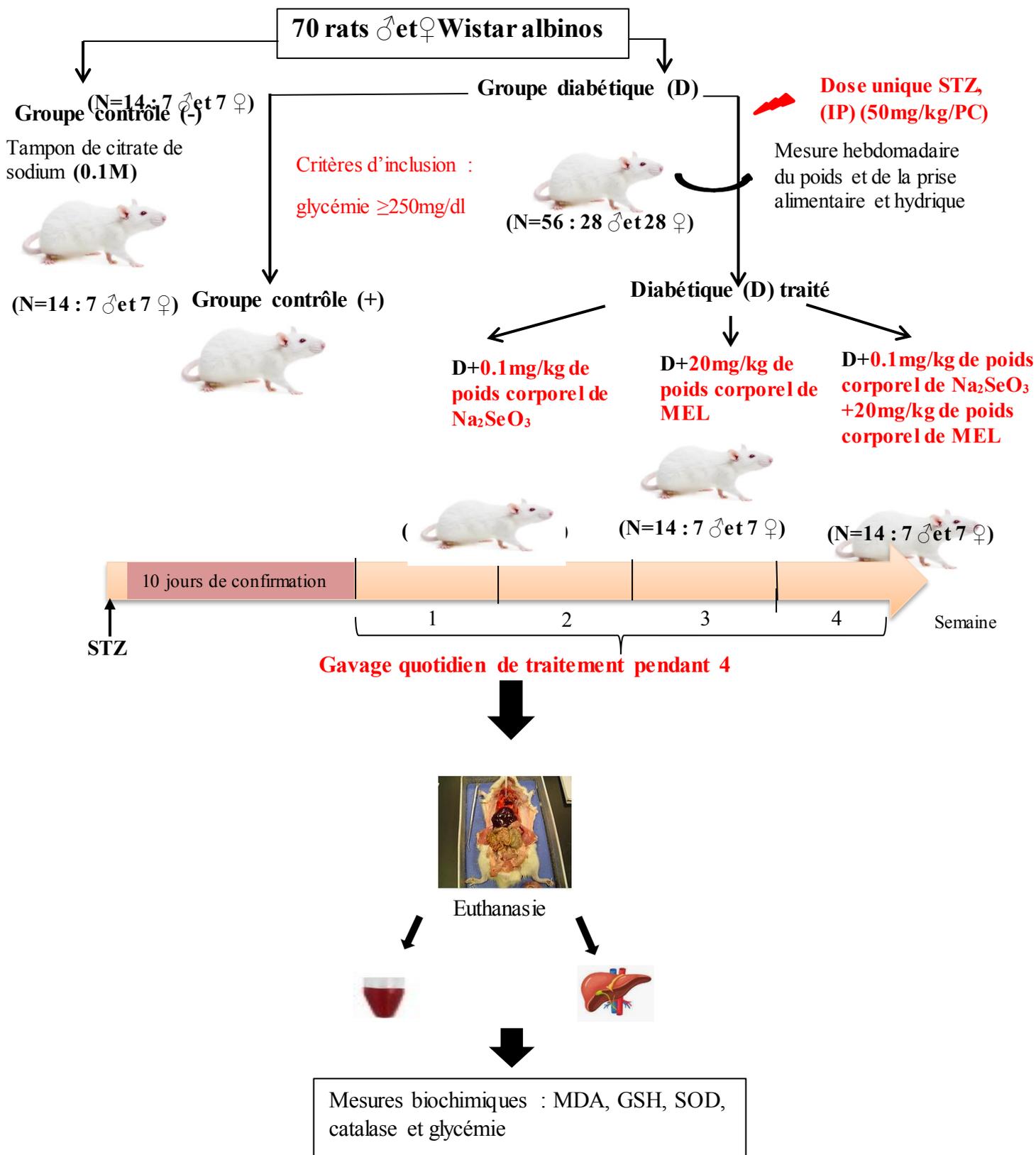
Concernant la molécule du traitement dans le premier article la forme nanoparticule (SeNPs) a été utilisée alors que dans le deuxième article c'est la forme libre (Na_2SeO_3) qui a été utilisée.

Selon la littérature, la forme libre du Se a une toxicité plus élevée et une marge de sécurité plus étroite par rapport aux nanoparticules qui sont biocompatibles et ont un effet plus fort en raison de leur petite taille et de leur grande surface.

Ces résultats très intéressants et très encourageants pour aller vers d'autres recherches complémentaires :

En premier lieu, les recherches étaient menées uniquement sur le sexe male, il serait intéressant de tester l'effet des molécules sur le sexe femelle vu que plusieurs études démontrent un dimorphisme sexuel, et il serait aussi intéressant de tester les deux molécules sur d'autres tranche d'âge notamment le modèle postnatal, vu que le DT1 a une survenue plus accrue à l'âge précoce.

Les deux molécules ont démontré des effets similaires (hypoglycémiant et antioxydant) d'où l'intérêt de tester l'effet combiné des deux molécules selon un protocole bien adapté.



Conclusion

Le diabète sucré est dû soit à une carence insulinique (diabète de type I), soit à une résistance insulinique (diabète de type II), caractérisé non seulement par un métabolisme perturbé des hydrates de carbone, des protéines et des lipides ; mais aussi, par le concept de stress oxydant et de son cortège de radicaux libres qui devient de plus en plus indissociable de toutes les pathologies connues.

Le traitement actuel du diabète vise à soigner et non à guérir la maladie. Il repose spécifiquement sur l'amélioration de l'action et de la sécrétion de l'insuline.

Par ailleurs, le stress oxydant peut-être partiellement réduit au cours du diabète par les antioxydants, tel que la vitamine C et E qui ont été proposées comme un traitement complémentaire, et par d'autres antioxydants à activité catalytique comme les mimétiques de l'insuline.

Ce mémoire de master été essentiellement consacré à l'étude de l'effet combiné de la mélatonine et du sélénium sur les marqueurs du stress oxydant chez des rats rendues diabétiques par injection de streptozotocine. Vue la situation actuelle ce n'était pas possible de faire la partie pratique, donc nous avons effectué une étude bibliographique analytique.

Notre étude analytique a mis en évidence que le diabète est une maladie qui est accompagnée par un stress oxydant évident, les résultats ont montré une élévation du taux de glucose, et des teneurs tissulaires des paramètres oxydants (MDA) accompagné d'une diminution des agents antioxydants (cycle GSH) chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins.

La monothérapie (sélénium ou mélatonine) appliquée chez les rats diabétiques a montré une diminution du taux du glucose ainsi qu'une amélioration du statut redox (baisse du taux de MDA, et augmentation de l'activité GSH).

En conclusion, la mélatonine et le sélénium ont un effet bénéfique à la fois hypoglycémiant et antioxydant. L'analyse bibliographique effectuée durant ce travail de fin d'étude constitue une base solide de données sur l'effet séparé des deux molécules, et peut être utilisé pour lancer un travail pratique afin de tester l'effet combiné selon le protocole que nous avons proposé.

Références bibliographiques

Abd Hamid, N. A., Hasrul, M. A., Ruzanna, R. J., Ibrahim, I. A., Baruah, P. S., Mazlan, M., & Ngah, W. Z. W. (2011). Effect of vitamin E (Tri E®) on antioxidant enzymes and DNA damage in rats following eight weeks exercise. *Nutrition journal*, 10(1), 1-7.

Ahmad, S. I. (2013). Diabetes: an old disease, a new insight 771. Springer Science & Business Media, 15-515.

Ahmad, W., Ijaz, B., Shabbiri, K., Ahmed, F., & Rehman, S. (2017). Oxidative toxicity in diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms behind ROS/RNS generation. *Journal of biomedical science*, 24(1), 76.

Akbarzadeh, A., Norouzi, D., Mehrabi, M. R., Jamshidi, S. H., Farhangi, A., Verdi, A. A., & Rad, B. L. (2007). Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 22(2), 60-64.

Al Nahdi, A. M., John, A., & Raza, H. (2017). Elucidation of molecular mechanisms of streptozotocin-induced oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial dysfunction in Rin-5F pancreatic β -cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1-15.

Al-Eryani, M. A., Al-Awar, M. S., & Abd Algalil, F. M. (2018). Scholars Academic Journal of Biosciences (SAJB), 6(8), 589-596.

Almamoori, A. M., Al-Jassani, M. J., Khadairi, M. M., Alwan, W. K., & Assi, R. N. A. (2019). Evaluation of DNA damage and Environmental Antioxidants defense systems in type 2 diabetes mellitus Patients. In *Journal of Physics: Conference Series*, 1294(6).

Al-Rawi, N. H. (2012). Diabetes, oxidative stress, antioxidants and saliva: a review. *Oxidative Stress and Diseases*, 303-307.

Aly, H. F., & Mantawy, M. M. (2012). Comparative effects of zinc, selenium and vitamin E or their combination on carbohydrate metabolizing enzymes and oxidative stress in streptozotocin induced-diabetic rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 16(1), 66-78.

Aouacheri, O., Saka, S., Krim, M., Messaadia, A., & Maldi, I. (2015). The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. *Canadian journal of diabetes*, 39(1), 44-49.

Ascenso, A., Ribeiro, H., & Simões, S. (Eds.). (2017). Carrier-Mediated Dermal Delivery: Applications in the Prevention and Treatment of Skin Disorders. CRC Press, 568.

- Baraka-Vidot, J., Navarra, G., Leone, M., Bourdon, E., Militello, V., & Rondeau, P. (2014).** Deciphering metal-induced oxidative damages on glycated albumin structure and function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1840(6), 1712-1724.
- Bartolo, S., Vambergue, A., & Deruelle, P. (2016).** Le dépistage du diabète gestationnel: encore de nombreuses questions non résolues. *La Revue Sage-Femme*, 15(3), 112-119.
- Baynes, H. W. (2015).** Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J diabetes metab*, 6(5), 1-9.
- Bhattacharjee, N., Barma, S., Konwar, N., Dewanjee, S., & Manna, P. (2016).** Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: an update. *European journal of pharmacology*, 791, 8-24.
- Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., & Crowe, S. E. (2014).** Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological reviews*, 94(2), 329-354.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012).** Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9-19.
- Bobiş, O., Dezmirean, D. S., & Moise, A. R. (2018).** Honey and diabetes: the importance of natural simple sugars in diet for preventing and treating different type of diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1-12 .
- Bolajoko, E. B., Akinosun, O. M., & Khine, A. A. (2020).** Hyperglycemia-induced oxidative stress in the development of diabetic foot ulcers. In *Diabetes*. 2nd edition Academic Press, 35-48.
- Bonomini, F., Borsani, E., Favero, G., Rodella, L. F., & Rezzani, R. (2018).** Dietary melatonin supplementation could be a promising preventing/therapeutic approach for a variety of liver diseases. *Nutrients*, 10(9), 1135.
- Brigelius-Flohé, R., & Sies, H. (2015).** Diversity of selenium functions in health and disease (Vol. 38). CRC Press, New York, 22.
- Budipitojo, T., Fibrianto, Y. H., & Mulyani, G. T. (2016).** The types of endocrine cells in the pancreas of Sunda porcupine (*Hystrix javanica*). *Veterinary world*, 9(6), 563.
- Chatterjee, S., Khunti, K., & Davies, M. J. (2017).** Type 2 diabetes. *The Lancet*, 389(10085), 2239-2251.

Chaudhry, Z. Z., Morris, D. L., Moss, D. R., Sims, E. K., Chiong, Y., Kono, T., & Evans-Molina, C. (2013). Streptozotocin is equally diabetogenic whether administered to fed or fasted mice. *Laboratory animals*, 47(4), 257-265.

Claustrat, B. (2020). Mélatonine: aspects biochimiques, physiologiques et pharmacologiques en relation avec les phénomènes rythmiques et le sommeil. *Médecine du Sommeil*, 17(3), 177-194.

Da Silva Xavier, G. (2018). The cells of the islets of langerhans. *Journal of clinical medicine*, 7(3), 54.

Dal, S., & Sigrist, S. (2016). The protective effect of antioxidants consumption on diabetes and vascular complications. *Diseases*, 4(3), 24.

Das, S. L., Kennedy, J. I., Murphy, R., Phillips, A. R., Windsor, J. A., & Petrov, M. S. (2014). Relationship between the exocrine and endocrine pancreas after acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(45), 17196.

Dewanjee, S., Das, S., Das, A. K., Bhattacharjee, N., Dihingia, A., Dua, T. K., & Manna, P. (2018). Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *European journal of pharmacology*, 833, 472-523.

Dolenšek, J., Rupnik, M. S., & Stožer, A. (2015). Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets*, 7(1), e1024405.

Duan, Y., Wang, L., Han, L., Wang, B., Sun, H., Chen, L., & Luo, Y. (2017). Exposure to phthalates in patients with diabetes and its association with oxidative stress, adiponectin, and inflammatory cytokines. *Environment international*, 109, 53-63.

Edelmann, D., & Berghoff, B. A. (2019). Type I toxin-dependent generation of superoxide affects the persister life cycle of *Escherichia coli*. *Scientific reports*, 9(1), 1-10.

Ekoe, J. M., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Dépistage du diabète chez les adultes. *Can J Diabetes*, 42, 1-9.

El-Borady, O. M., Othman, M. S., Atallah, H. H., & Moneim, A. E. A. (2020). Hypoglycemic potential of selenium nanoparticles capped with polyvinyl-pyrrolidone in streptozotocin-induced experimental diabetes in rats. *Heliyon*, 6(5), e04045.

- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013).** Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of diabetes & metabolic disorders*, 12(1), 60.
- Espinosa-Diez, C., Miguel, V., Mennerich, D., Kietzmann, T., Sánchez-Pérez, P., Cadenas, S., & Lamas, S. (2015).** Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *Redox biology*, 6, 183-197.
- Faure, S., Meliani-Pohu, M., Marzellier, A., Caillemet, H., & Lerivérend, H. (2013).** L'autosurveillance glycémique. *Actualités pharmaceutiques*, 52(522), 20-26.
- Fernando, D. H., Forbes, J. M., Angus, P. W., & Herath, C. B. (2019).** Development and Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Advanced Glycation End Products. *International journal of molecular sciences*, 20(20), 5037.
- Fu, A., Eberhard, C. E., & Sreaton, R. A. (2013).** Role of AMPK in pancreatic beta cell function. *Molecular and cellular endocrinology*, 366(2), 127-134.
- Galano, A., Castañeda-Arriaga, R., Pérez-González, A., Tan, D. X., & Reiter, R. J. (2016).** Phenolic melatonin-related compounds: their role as chemical protectors against oxidative stress. *Molecules*, 21(11), 1442.
- Garcia-Alloza, M. (2014).** Streptozotocin as a tool to induce central pathology and cognitive impairment in rodents. *Streptozotocin: uses, mechanism of action and side effects*. Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY, 63.
- Ghosh, S., Bhattacharyya, S., Rashid, K., & Sil, P. C. (2015).** Curcumin protects rat liver from streptozotocin-induced diabetic pathophysiology by counteracting reactive oxygen species and inhibiting the activation of p53 and MAPKs mediated stress response pathways. *Toxicology reports*, 2, 365-376.
- Gkogkolou, P., & Böhm, M. (2012).** Advanced glycation end products: key players in skin aging?. *Dermato-endocrinology*, 4(3), 259-270.
- Goud, B. J., Dwarakanath, V., & Chikka, B. K. (2015).** Streptozotocin-a diabetogenic agent in animal models. *Int J Pharm Pharm Res*, 3(1), 253-69.
- Guan, R., & Malkani, R. G. (2019).** Melatonin, Sleep, and Allergy. In *Allergy and Sleep*. Springer, 367-384.

Gupta, R., Nguyen, D. C., Schaid, M. D., Lei, X., Balamurugan, A. N., Wong, G. W., & Bhatnagar, S. (2018). Complement 1q-like-3 protein inhibits insulin secretion from pancreatic β -cells via the cell adhesion G protein-coupled receptor BAI3. *Journal of Biological Chemistry*, 293(47), 18086-18098.

Gustafson, D. L., & Page, R. L. (2013). Cancer chemotherapy. Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology, Elsevier, 5th edition, 5157-179.

Gvazava, I. G., Rogovaya, O. S., Borisov, M. A., Vorotelyak, E. A., & Vasiliev, A. V. (2018). Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus and rodent experimental models. *Acta Naturae*, 10(1), 24-33.

Hajam, Y. A., & Rai, S. (2020). Melatonin supplementation revives diabetic induced biochemical, histological and hematological impairments in rats. *Heliyon*, 6(4), e03770.

Henriksen, E. J. (2019). Role of oxidative stress in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. In *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes*. 2nd edition Academic Press, 3-17.

Horal, M., Zhang, Z., Stanton, R., Virkamäki, A., & Loeken, M. R. (2004). Activation of the hexosamine pathway causes oxidative stress and abnormal embryo gene expression: involvement in diabetic teratogenesis. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 70(8), 519-527.

Hosnedlova, B., Kepinska, M., Skalickova, S., Fernandez, C., Ruttkay-Nedecky, B., Malevu, T. D., & Kizek, R. (2017). A summary of new findings on the biological effects of selenium in selected animal species—a critical review. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2209.

Hrycay, E. G., & Bandiera, S. M. (2015). Involvement of cytochrome P450 in reactive oxygen species formation and cancer. In *Advances in Pharmacology*, 74, 35-84 Academic Press.

Huang, J. Q., Zhou, J. C., Wu, Y. Y., Ren, F. Z., & Lei, X. G. (2018). Role of glutathione peroxidase 1 in glucose and lipid metabolism-related diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 127, 108-115.

Ichai, C., Cariou, A., Léone, M., Veber, B., & Barnoud, D. (2009). Contrôle de la glycémie en réanimation et en anesthésie. *Réanimation*, 18(6), 470-476.

Ighodaro, O. M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 656-662.

- Incalza, M. A., D'Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., & Giorgino, F. (2018).** Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*, 100, 1-19.
- Jacquot, J. P., Dietz, K. J., Rouhier, N., Meux, E., Lallement, P. A., Selles, B., & Hecker, A. (2013).** Redox regulation in plants: glutathione and “redoxin” related families. In *Oxidative stress and redox regulation*. Springer, Dordrecht, 213-231.
- Jäger, T., Drexler, H., & Göen, T. (2016).** Human metabolism and renal excretion of selenium compounds after oral ingestion of sodium selenate dependent on trimethylselenium ion (TMSe) status. *Archives of toxicology*, 90(1), 149-158.
- Jayaraman, R., Subramani, S., Abdullah, S. H. S., & Udaiyar, M. (2018).** Antihyperglycemic effect of hesperetin, a citrus flavonoid, extenuates hyperglycemia and exploring the potential role in antioxidant and antihyperlipidemic in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 98-106.
- Kabel, A. M. (2014).** Free radicals and antioxidants: role of enzymes and nutrition. *World Journal of Nutrition and Health*, 2(3), 35-38.
- Kaneto, H., Xu, G., Song, K. H., Suzuma, K., Bonner-Weir, S., Sharma, A., & Weir, G. C. (2001).** Activation of the hexosamine pathway leads to deterioration of pancreatic β -cell function through the induction of oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*, 276(33), 31099-31104.
- Kasuga, M. (2019).** Structure and function of the insulin receptor—a personal perspective. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 95(10), 581-589.
- Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., & Lernmark, Å. (2017).** Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.
- Kawashima, A., Sekizawa, A., Koide, K., Hasegawa, J., Satoh, K., Arakaki, T., & Matsuoka, R. (2015).** Vitamin C induces the reduction of oxidative stress and paradoxically stimulates the apoptotic gene expression in extravillous trophoblasts derived from first-trimester tissue. *Reproductive Sciences*, 22(7), 783-790.
- Khan, M. F., & Wang, G. (2018).** Environmental agents, oxidative stress and autoimmunity. *Current opinion in toxicology*, 7, 22-27.

Khazaei, M., & Aghaz, F. (2017). Reactive oxygen species generation and use of antioxidants during in vitro maturation of oocytes. *International journal of fertility & sterility*, 11(2), 63.

Khazaei, M., & Pazhouhi, M. (2018). Protective effect of hydroalcoholic extracts of *Trifolium pratense* L. on pancreatic β cell line (RIN-5F) against cytotoxicity of streptozotocin. *Research in pharmaceutical sciences*, 13(4), 324-331

Khorsand, M., Akmali, M., & Akhzari, M. (2019). Efficacy of melatonin in restoring the antioxidant status in the lens of diabetic rats induced by streptozotocin. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 18(2), 543-549.

Khorsand, M., Akmali, M., Sharzad, S., & Beheshtitabar, M. (2016). Melatonin reduces cataract formation and aldose reductase activity in lenses of streptozotocin-induced diabetic rat. *Iranian journal of medical sciences*, 41(4), 305–313.

Khurana, A., Tekula, S., Saifi, M. A., Venkatesh, P., & Godugu, C. (2019). Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 802-812.

Kielczykowska, M., Kocot, J., Paździor, M., & Musik, I. (2018). Selenium-a fascinating antioxidant of protective properties. *Adv Clin Exp Med*, 27(2), 245-255.

Kieliszek, M. (2019). Selenium–fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules*, 24(7), 1298.

Kim, C. S., Park, S., & Kim, J. (2017). The role of glycation in the pathogenesis of aging and its prevention through herbal products and physical exercise. *Journal of exercise nutrition & biochemistry*, 21(3), 55-61.

King, A. J. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British journal of pharmacology*, 166(3), 877-894.

Knapp, M., Tu, X., & Wu, R. (2019). Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40(1), 1-8.

Kurutas, E. B. (2015). The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition journal*, 15(1), 1-22.

Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226.

Li, R., Jia, Z., & Trush, M. A. (2016). Defining ROS in biology and medicine. *Reactive oxygen species (Apex, NC)*, 1(1), 9–21.

Liu, C. W., Bramer, L., Webb-Robertson, B. J., Waugh, K., Rewers, M. J., & Zhang, Q. (2018). Temporal expression profiling of plasma proteins reveals oxidative stress in early stages of Type 1 Diabetes progression. *Journal of proteomics*, 172, 100-110.

Liu, H. T., Huang, Y. C., Cheng, S. B., Huang, Y. T., & Lin, P. T. (2015). Effects of coenzyme Q10 supplementation on antioxidant capacity and inflammation in hepatocellular carcinoma patients after surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrition journal*, 15(1), 85.

Liu, M., Weiss, M. A., Arunagiri, A., Yong, J., Rege, N., Sun, J., & Arvan, P. (2018). Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20, 28-50.

Lo, C. C., Lin, S. H., Chang, J. S., & Chien, Y. W. (2017). Effects of melatonin on glucose homeostasis, antioxidant ability, and adipokine secretion in ICR mice with NA/STZ-induced hyperglycemia. *Nutrients*, 9(11), 1187.

Luo, C., Yang, Q., Liu, Y., Zhou, S., Jiang, J., Reiter, R. J., & Yao, J. (2018). The multiple protective roles and molecular mechanisms of melatonin and its precursor N-acetylserotonin in targeting brain injury and liver damage and in maintaining bone health. *Free Radical Biology and Medicine*, 130, 215-233.

Luo, X., Wu, J., Jing, S., & Yan, L. J. (2016). Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. *Aging and disease*, 7(1), 90-110.

Luo, Y., Peng, B., Wei, W., Tian, X., & Wu, Z. (2019). Antioxidant and anti-diabetic activities of polysaccharides from guava leaves. *Molecules*, 24(7), 1343.

Lv, H., Zhen, C., Liu, J., Yang, P., Hu, L., & Shang, P. (2019). Unraveling the potential role of glutathione in multiple forms of cell death in cancer therapy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019,16.

Macdonald Ighodaro, O., Mohammed Adeosun, A., & Adebayo Akinloye, O. (2017). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*, 53(6), 365-374.

Mahajan, N., Arora, P., & Sandhir, R. (2019). Perturbed biochemical pathways and associated oxidative stress lead to vascular dysfunctions in diabetic retinopathy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019,1-16.

- Mancini, A., Di Segni, C., Raimondo, S., Olivieri, G., Silvestrini, A., Meucci, E., & Currò, D. (2016).** Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators of inflammation*, 2016,12.
- Marchand, L., & Thivolet, C. (2016).** Étiologie et physiopathologie du diabète de type. *EMC Endocrinol*, 13(4), 1-12.
- Mastracci, T. L., & Sussel, L. (2012).** The endocrine pancreas: insights into development, differentiation, and diabetes. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 1(5), 609-628.
- Matoba, K., Takeda, Y., Nagai, Y., Yokota, T., Utsunomiya, K., & Nishimura, R. (2020).** Targeting Redox Imbalance as an Approach for Diabetic Kidney Disease. *Biomedicines*, 8(2), 40.
- Mehdi, Y., Hornick, J. L., Istasse, L., & Dufrasne, I. (2013).** Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, 18(3), 3292-3311.
- Migdal, C., & Serres, M. (2011).** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences*, 27(4), 405-412.
- Mitra, S., Nguyen, L. N., Akter, M., Park, G., Choi, E. H., & Kaushik, N. K. (2019).** Impact of ROS generated by chemical, physical, and plasma techniques on cancer attenuation. *Cancers*, 11(7), 1030.
- Moini, J. (2019).** Type 1 Diabetes. In *Epidemiology of Diabetes*. Elsevier, 75–90.
- Moini, J. (2019).** Type 2 Diabetes. In *Epidemiology of Diabetes*. Elsevier, 91-113.
- Mok, J. X., Ooi, J. H., Ng, K. Y., Koh, R. Y., & Chye, S. M. (2019).** A new prospective on the role of melatonin in diabetes and its complications. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 40(1), 1-14.
- Monnier, L., & Schlienger, J. L. (2018).** Stress oxydant et alimentation. *Manuel de nutrition pour le patient diabétique*. Elsevier,15.
- Münzel, T., Camici, G. G., Maack, C., Bonetti, N. R., Fuster, V., & Kovacic, J. C. (2017).** Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(2), 212-229.
- Najjar, F. M., Ghadari, R., Yousefi, R., Safari, N., Sheikhasani, V., Sheibani, N., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2017).** Studies to reveal the nature of interactions between catalase

and curcumin using computational methods and optical techniques. *International journal of biological macromolecules*, 95, 550-556.

Nelson, R. W. (2015). Beta-Cell Neoplasia: Insulinoma. *Canine and Feline Endocrinology*. 4th edition, 348–375.

Oguntibeju, O. O. (2019). Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 11(3), 45–63.

O'Neill, S. M., Kenny, L. C., Khashan, A. S., West, H. M., Smyth, R. M., & Kearney, P. M. (2017). Different insulin types and regimens for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), 1-60.

Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2015). Redox biology of aging: focus on novel biomarkers. In *Free Radicals in Human Health and Disease*. Springer, New Delhi, 279-290.

Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., & Edmonds, M. (2018). Complications of diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*, 1-4.

Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P., & Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine connections*, 7(1), R38-R46.

Pasupathi, P., Chandrasekar, V., & Kumar, U. S. (2009). Evaluation of oxidative stress, enzymatic and non-enzymatic antioxidants and metabolic thyroid hormone status in patients with diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 3(3), 160-165.

Pathak, S., Dorfmüller, H. C., Borodkin, V. S., & van Aalten, D. M. (2008). Chemical dissection of the link between streptozotocin, O-GlcNAc, and pancreatic cell death. *Chemistry & biology*, 15(8), 799-807.

Peng, C., Wang, X., Chen, J., Jiao, R., Wang, L., Li, Y. M., & Huang, Y. (2014). Biology of ageing and role of dietary antioxidants. *BioMed Research International*, 2014,13.

Perera, H. D. S. M., Samarasekera, J. K. R. R., Handunnetti, S. M., Weerasena, O. V. D. S. J., Weeratunga, H. D., Jabeen, A., & Choudhary, M. I. (2018). In vitro pro-inflammatory enzyme inhibition and anti-oxidant potential of selected Sri Lankan medicinal plants. *BMC complementary and alternative medicine*, 18(1), 271.

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*, 98(4), 2133-2223.

Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, 30(1), 11-26.

Pirson, N., Maiter, D., & Alexopoulou, O. (2016). Prise en charge du diabète gestationnel en 2016: une revue de la littérature. *Louvain med*, 135(10), 661-668.

Pitocco, D., Tesauro, M., Alessandro, R., Ghirlanda, G., & Cardillo, C. (2013). Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and other complications. *International journal of molecular sciences*, 14(11), 21525-21550.

Pizzorno, J. (2014). Glutathione!. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 13(1), 8-12.

Pop-Busui, R., Mehta, M., & Pennathur, S. (2014). Oxidative stress and cardiovascular disease in diabetes. In *Studies in Diabetes*. Humana Press, New York, 189-235.

Pourhanifeh, M. H., Hosseinzadeh, A., Dehdashtian, E., Hemati, K., & Mehrzadi, S. (2020). Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12, 1-20.

Principi, N., Berlioli, M. G., Bianchini, S., & Esposito, S. (2017). Type 1 diabetes and viral infections: What is the relationship?. *Journal of Clinical Virology*, 96, 26-31.

Promsan, S., & Lungkaphin, A. (2020). The roles of melatonin on kidney injury in obese and diabetic conditions. *BioFactors*, 46(4), 531-549.

Purohit, V., Simeone, D. M., & Lyssiotis, C. A. (2019). Metabolic regulation of redox balance in cancer. *Cancers*, 11(7), 955.

Qazi, M. A., & Molvi, K. I. (2018). Free radicals and their management. *American Journal of Pharmacy and Health Research*, 6(4), 1-10.

Quera-Salva, M. A., & Claustrat, B. (2018). Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (Circadin®) in insomnia. *L'encephale*, 44(6), 548-557.

Quera-Salva, M. A., & Claustrat, B. (2018). Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie. *L'Encéphale*, 44(6), 548-557.

Rachana, Thakur, S., & Basu, S. (2015). Oxidative stress and diabetes. In *Free Radicals in Human Health and Disease*. Springer, New Delhi, 241-257.

Rachdaoui, N. (2020). Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1770.

Radenković, M., Stojanović, M., & Prostran, M. (2016). Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 78, 13-31.

Rains, J. L., & Jain, S. K. (2011). Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(5), 567-575.

Raizner, A. E. (2019). Coenzyme Q10. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 15(3), 185-191.

Raza, H., & John, A. (2012). Streptozotocin-induced cytotoxicity, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human hepatoma HepG2 cells. *International journal of molecular sciences*, 13(5), 5751-5767.

Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2017). Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: how are they interlinked?. *Journal of cellular biochemistry*, 118(11), 3577-3585.

Richter, B., Hemmingsen, B., Metzendorf, M. I., & Takwoingi, Y. (2018). Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), 468.

Rochette, L., Zeller, M., Cottin, Y., & Vergely, C. (2014). Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1840(9), 2709-2729.

Röder, P. V., Wu, B., Liu, Y., & Han, W. (2016). Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & molecular medicine*, 48(3), e219. (A26)

Rorsman, P., & Ashcroft, F. M. (2018). Pancreatic β -cell electrical activity and insulin secretion: of mice and men. *Physiological reviews*, 98(1), 117-214.

Roth, C., Chan, S., Offen, W. A., Hemsworth, G. R., Willems, L. I., King, D. T., & Davies, G. J. (2017). Structural and functional insight into human O-GlcNAcase. *Nature chemical biology*, 13(6), 610-612.

Sánchez, A., Calpena, A. C., & Clares, B. (2015). Evaluating the oxidative stress in inflammation: role of melatonin. *International journal of molecular sciences*, 16(8), 16981-17004.

Sanlioglu, A. D., Altunbas, H. A., Balci, M. K., Griffith, T. S., & Sanlioglu, S. (2013). Clinical utility of insulin and insulin analogs. *Islets*, 5(2), 67-78.

Scheen, A. J. (2015). Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2: perspectives historique et médico-économique. *Médecine des maladies Métaboliques*, 9(2), 186-197.

Schoots, M. H., Gordijn, S. J., Scherjon, S. A., van Goor, H., & Hillebrands, J. L. (2018). Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*, 69, 153-161.

Semalty, M., Adhikari, L., Semwal, D., Chauhan, A., Mishra, A., Kotiyal, R., & Semalty, A. (2017). A Comprehensive Review on Phytochemistry and Pharmacological Effects of Stinging Nettle (*Urtica dioica*). *Current Traditional Medicine*, 3(3), 156-167.

Senat, M. V., & Deruelle, P. (2016). Le diabète gestationnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 44(4), 244-247.

Shah, S. S., Manigauha, A., & Dubey, B. (2019). Formulation and Evaluation of Antidiabetic and Antihyperlipidemic Activities of Polyherbal Formulation in Streptozotocin induced diabetic rat. *Pharm & Biosci J*, 7(1), 26-30.

Sheweita, S. A., Mashaly, S., Newairy, A. A., Abdou, H. M., & Eweda, S. M. (2016). Changes in oxidative stress and antioxidant enzyme activities in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats: role of *Alhagi maurorum* extracts. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 1-8.

Svigliero, J., Kuncova, J., & Stengl, M. (2017). Cardiovascular Models: Heart Secondarily Affected by Disease (Diabetes Mellitus, Renal Failure, Dysfunctional Sympathetic Innervation). In *Animal Models for the Study of Human Disease*. 2nd edition Academic Press, 175-203.

Szablewski, L. (2017). Distribution of glucose transporters in renal diseases. *Journal of biomedical science*, 24(1), 1-12.

Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26-32.

Tokarz, V. L., MacDonald, P. E., & Klip, A. (2018). The cell biology of systemic insulin function. *Journal of Cell Biology*, 217(7), 2273-2289.

Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2017). Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. De Boeck supérieur. 2^{ème} édition 387.

Ullah, H., Liu, G., Yousaf, B., Ali, M. U., Irshad, S., Abbas, Q., & Ahmad, R. (2019). A comprehensive review on environmental transformation of selenium: recent advances and research perspectives. *Environmental geochemistry and health*, 41(2), 1003-1035.

ULUIŞIK, D., Keskin, E., & Hatipoğlu, D. (2019). Effects of Melatonin on Some Antioxidant Enzymes in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Turkish Journal of Sport and Exercise*, 21(2), 217-222.

Wallig, M. A. (2018). Endocrine system. In *Fundamentals of toxicologic pathology* 3rd edition Academic Press, 565-624.

Wang, N., Tan, H. Y., Li, S., Xu, Y., Guo, W., & Feng, Y. (2017). Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: its role as an antioxidant. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 1-13.

Wang, N., Zhang, J., Qin, M., Yi, W., Yu, S., Chen, Y., & Zhang, R. (2018). (Amelioration of streptozotocin-induced pancreatic β cell damage by morin: Involvement of the AMPK-FOXO3-catalase signaling pathway. *International journal of molecular medicine*, 41(3), 1409-1418.

Wang, Y., Branicky, R., Noë, A., & Hekimi, S. (2018). Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *Journal of Cell Biology*, 217(6), 1915-1928.

Wei, J., Zeng, C., Gong, Q. Y., Li, X. X., Lei, G. H., & Yang, T. B. (2015). Associations between dietary antioxidant intake and metabolic syndrome. *PLoS One*, 10(6), e0130876.

Wrobel, J. K., Power, R., & Toborek, M. (2016). Biological activity of selenium: revisited. *IUBMB life*, 68(2), 97-105.

Wu, J., & Yan, L. J. (2015). Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 8, 181-188.

Wu, J., Jin, Z., Zheng, H., & Yan, L. J. (2016). Sources and implications of NADH/NAD⁺ redox imbalance in diabetes and its complications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 9, 145-153.

Xie, S., Fan, W., He, H., & Huang, F. (2020). Role of Melatonin in the Regulation of Pain. *Journal of Pain Research*, 13, 331.

Yan, L. J. (2014). Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress. *Journal of diabetes research*, 2014,1-11.

Yan, L. J. (2018). Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal models and experimental medicine*, 1(1), 7-13.

Yang, H., Jin, X., Lam, C. W. K., & Yan, S. K. (2011). Oxidative stress and diabetes mellitus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 49(11), 1773-1782.

Yeung, W. C. G., Rawlinson, W. D., & Craig, M. E. (2011). Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *Bmj*, 342, 1-9.

Younus, H., & Anwar, S. (2016). Prevention of non-enzymatic glycosylation (glycation): Implication in the treatment of diabetic complication. *International journal of health sciences*, 10(2), 261. 261-277

Yuan, T., Yang, T., Chen, H., Fu, D., Hu, Y., Wang, J., & Xie, X. (2019). New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox biology*, 20, 247-260.

Zhang, J. J., Meng, X., Li, Y., Zhou, Y., Xu, D. P., Li, S., & Li, H. B. (2017). Effects of melatonin on liver injuries and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 673.

Zhang, Y., Murugesan, P., Huang, K., & Cai, H. (2019). NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets. *Nature Reviews Cardiology*, 17, 170–194.

Zhou, J., Huang, K., & Lei, X. G. (2013). Selenium and diabetes—evidence from animal studies. *Free Radical Biology and Medicine*, 65, 1548-1556.

Zhou, Q., & Melton, D. A. (2018). Pancreas regeneration. *Nature*, 557(7705), 351-358.

Zou, C., Qiu, Q., Chen, H., Dou, L., & Liang, J. (2015). Hepatoprotective effects of selenium during diabetes in rats. *Human & experimental toxicology*, 35(2), 114-123.

Zwolak, I. (2020). The role of selenium in arsenic and cadmium toxicity: an updated review of scientific literature. *Biological trace element research*, 193(1), 44-63.

Résumé

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre les défenses antioxydantes et les espèces pro-oxydantes en faveur de ces dernières. Il joue un rôle central dans de nombreuses pathologies telles que le diabète, ce dernier est caractérisé par une hyperglycémie chronique, source d'un stress oxydant accru et de dommages oxydatifs tissulaires. L'objectif de notre travail de fin d'étude a été de déterminer les effets d'une co-exposition à deux molécules antioxydantes (la mélatonine et le sélénium) sur le statut redox des rats diabétiques induits. Les résultats de l'analyse critique de quatre articles scientifiques ont montré à la fois une baisse de la glycémie et des agents pro-oxydants (MDA), et une augmentation des agents antioxydants (cycle GSH, catalase...) chez les rats rendus diabétiques traités par le sélénium ou la mélatonine. On conclut que la monothérapie par le sélénium et la mélatonine a un effet hypoglycémiant et antioxydant. Cette étude propose de nouveaux éléments de compréhension sur les mécanismes d'actions de la mélatonine et du sélénium dans le cadre de la pathologie diabétique et ouvre de nouvelles pistes d'étude sur l'éventuelle utilisation combinée des deux molécules.

Mots clés : Stress oxydant, diabète induit, sélénium, mélatonine.

Abstract

Oxidative stress is defined as "an imbalance between oxidants and anti-oxidants in favor of the oxidants", it plays a central role in many diseases such as diabetes, which is characterized by a chronic hyperglycemia, source of increased oxidative stress and tissue damage. The aim of our graduation work was to determine the effects of co-exposure to two antioxidants molecules (melatonin and selenium) on the redox status of induced diabetic rats. The results of the critical analysis of four scientific articles showed both a decrease of blood sugar and pro-oxidants level (MDA), and an increase of antioxidants level (GSH cycle, catalase...) in the induced diabetic rats treated with selenium or melatonin. It is concluded that selenium or melatonin monotherapy have a hypoglycemic and antioxidant effects. The current study proposes novel insights in to mechanisms of action of these two molecules in the context of diabetic pathology, and opens up new pathways to study the possible combined use of both molecules.

Keywords: Oxidative stress, induced diabetes, selenium, melatonin.

المخلص:

الإجهاد التأكسدي راجع الى اختلال التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأوكسدة، اذ يلعب هذا الاختلال دورا محوريا في العديد من الأمراض من بينها مرض السكري الذي يتميز بارتفاع مزمن للسكر في الدم، ما يجعله مصدرا لزيادة الإجهاد التأكسدي وتلف الأنسجة المؤكسدة. كان الهدف الذي ألقينا عليه الضوء في بحثنا الختامي هذا هو تحديد آثار التعرض المشترك لجزيئين من مضادات الأوكسدة (الميلاتونين والسيلينيوم) على حالة الأوكسدة والاختزال للجرذان المصابة بداء السكري. أظهرت النتائج التحليلية النقدية لأربع مقالات علمية انخفاضا في مستويات السكر والمواد المؤكسدة (MDA) في الدم، وزيادة في مستويات مضادات الأوكسدة (GSH، الكاتالاز) عند الجرذان المصابة بداء السكري والمعالجة بالسيلينيوم أو الميلاتونين. نستخلص من خلال هذه النتائج أن السيلينيوم والميلاتونين المطبقان بشكل فردي لهما تأثيرات خافضة للسكر ومضادة للأوكسدة في الدم. إن هذا البحث يقترح رؤى جديدة حول آليات عمل هذين الجزيئين في سياق أمراض السكري، كما يفتح آفاقا جديدة للدراسة حول تأثير الاستخدام المشترك المحتمل لهما.

الكلمات المفتاحية: الإجهاد التأكسدي، السكري المفتعل، السيلينيوم، الميلاتونين