

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM
كلية علوم الطبيعية والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et
de l'Univers
Département de Biologie



MEMOIRE

Présenté par

Mr. KARA AHMED Moussa Alaa Eddine Lokman

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences Biologiques, Option : Physiologie cellulaire et physiopathologie

Thème

**Evaluation du stress oxydant
tissulaire chez le rat diabétique induit par régime riche
en fructose**

Soutenu le 13 juin 2023, devant le jury composé de :

| | | | |
|--------------|---------------------------|------------|-----------------------|
| Présidente | BOUANANE Samira | Professeur | Université de Tlemcen |
| Encadrant | BABA AHMED Fatima Zohra | Professeur | Université de Tlemcen |
| Examinatrice | KARAOUZENE Nesrine Samira | MCA | Université de Tlemcen |

Année Universitaire : 2022 ~ 2023

Remerciements

Le mémoire de fin d'étude est le fruit d'un travail collectif, merci à tous ceux qui y ont contribué de près comme de loin.

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu ALLAH le tout, puissant, qui m'a donné la force, le courage, la volonté, et la patience d'accomplir ce modeste travail.

*Je tiens à remercier mon encadreur de mémoires de fin d'étude le professeur Madame **BABA AHMED Fatima Zohra** pour avoir accepté de diriger ce travail, pour la confiance et l'indépendance qu'elle m'a accordé. Je la remercie pour tous ses conseils, sa disponibilité et m'a offert le privilège de m'encadrer, et de me guider tout au long de mon travail ainsi que mon cursus universitaire.*

*Des remerciements pour le professeur Mme. **BOUANANE Samira**, pour avoir accepté de prendre part au jury de soutenance, tout le plaisir est pour moi ; je la remercie pour sa gentillesse et sa disponibilité.*

*Je remercie aussi notre examinateur le docteur Mme, **KARAOUZENE Nesrine Samira** d'avoir accepté de juger le contenu du présent mémoire. Grand honneur est pour moi.*

*Je remercie la doctorant Mme. **BOUABDALLAH Nadia** pour son aide et ses compétences techniques, et sa très grande disponibilité, et sa gentillesse.*

*Je remercie le doctorant Mr. **LAROUSSI Mohamed amine** pour ses remarques, ses conseils et sa gentillesse.*

Je tiens également à remercier tous les collègues et l'équipe qui nous a accompagné au laboratoire de recherche Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition (PPABIONUT) Pour leurs observations et conseils, et aussi pour L'ambiance conviviale et assidue. Mes sincères salutations et mes remerciements à tous mes professeurs du département de biologie de l'Université de Tlemcen.

Dédicaces

Je dédie cet humble travail à mes parents les plus chers de ma vie : La raison de mon existence et mon bonheur il n'Ya pas de mots Pour leur exprimer ma gratitude pour leur soutien, leur aide et leurs sacrifices pour moi.

Que dieu les protège et vous garde pour moi.

A mon très cher frère Hamza

Ames grands-pères et mes grandes mères

Ames chers oncles, tantes, cousins et cousines

Ames chers amis

*A toute la famille **Kara Ahmed** et **Merad***

Sommaires

| | |
|---|-----------|
| Introduction | 1 |
| Etat actuel du sujet | 3 |
| 1 Le diabète :..... | 3 |
| 1.1 Définition du diabète : | 3 |
| 1.2 Classification du diabète : | 3 |
| 1.2.1 Le diabète de type 1 : | 3 |
| 1.2.2 Le diabète de type 2 : | 4 |
| 1.2.3 Diabète gestationnel : | 9 |
| 1.2.4 Autres types de diabète :..... | 9 |
| 2 Le fructose : | 10 |
| 2.1 Définition : | 10 |
| 2.2 Métabolisme de fructose : | 10 |
| 2.3 Les effets délétères d'un régime riche en fructose : | 11 |
| 3 Stress oxydatif :..... | 14 |
| 4 Les radicaux libres : | 14 |
| 4.1 La source des espèces radicalaires : | 14 |
| 5 Les défenses antioxydants : | 17 |
| 6 Relation entre le fructose et le stress oxydatif : | 19 |
| 7 La relation entre fructose, le diabète et stress oxydatif :..... | 19 |
| Materials et méthodes..... | 23 |
| 1 Protocolexpérimental : | 23 |
| 1.1 Animaux et régimes :..... | 23 |
| 1.2 Sacrifices et prélèvements des échantillons tissulaires :..... | 23 |
| 1.3 Dosage des paramètres biochimiques :..... | 24 |
| 1.3.1 Dosage du cholestérol total tissulaire :..... | 24 |
| 1.3.2 Dosage des triglycérides tissulaires : | 24 |
| 1.3.3 Dosage des protéines totales tissulaires :..... | 25 |
| 1.3.4 Dosage de malondialdéhyde (MDA) :..... | 25 |
| 1.3.5 Détermination des protéines carbonylées :..... | 26 |
| 1.3.6 Dosage de l'activité de la catalase : | 26 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1.3.7 | Dosage du glutathion réduit (GSH)..... | 27 |
| 1.3.8 | Détermination du taux d'hydroperoxydes : | 27 |
| 2 | Analyse statistique : | 28 |
| | Résultats et interpréta | 29 |
| 1 | Variation du poids corporel, nourriture ingérée et l'apport énergétique chez les rats témoins et expérimentaux : | 28 |
| 2 | Variation de Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux : | 28 |
| 3 | Teneurs en cholestérol total (mmol/g de tissu) aux niveaux des organes chez les rats témoins et expérimentaux : | 31 |
| 4 | Teneurs de triglycéride totale (mmol/g de tissu) aux niveaux des organes chez les rats témoins et expérimentaux : | 31 |
| 5 | Teneurs en protéines totales (mg/g de tissu) aux niveaux des organes chez les rats témoins et expérimentaux : | 31 |
| 6 | Marqueurs du statut oxydant/antioxydant au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux : | 34 |
| | Discussion | 38 |
| | Conclusion..... | 44 |
| | Reference bibliographie..... | 45 |
| | Annex | 55 |

Liste Des Tableaux

- Tableau A1 :** Le poids corporel, nourriture ingérée et l'apport énergétique **P.55**
chez les rats témoins et expérimentaux.
- Tableau A2 :** Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux. **P.55**
- Tableau A3 :** Teneurs en cholestérol total (mmol/g de tissu) au niveaux **P.56**
des organes chez les rats témoins et expérimentaux.
- Tableau A4 :** Teneurs en triglycérides au niveaux des organes chez les rats **P.56**
témoins et expérimentaux.
- Tableau A5 :** Teneurs en protéines totales (mg/g de tissu) au niveaux des **P.57**
organes chez les rats témoins et expérimentaux.
- Tableau A6 :** Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les **P.58**
rats témoins et expérimentaux.
- Tableau A7 :** Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du pancréas chez **P.58**
les rats témoins et expérimentaux.
- Tableau A8 :** Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de tissu adipeux **P.59**
blanc chez les rats témoins et expérimentaux.
- Tableau A9 :** Marqueurs du statut oxydant/antioxydant au niveau de **P.59**
l'organe rein chez les rats témoins et expérimentaux.

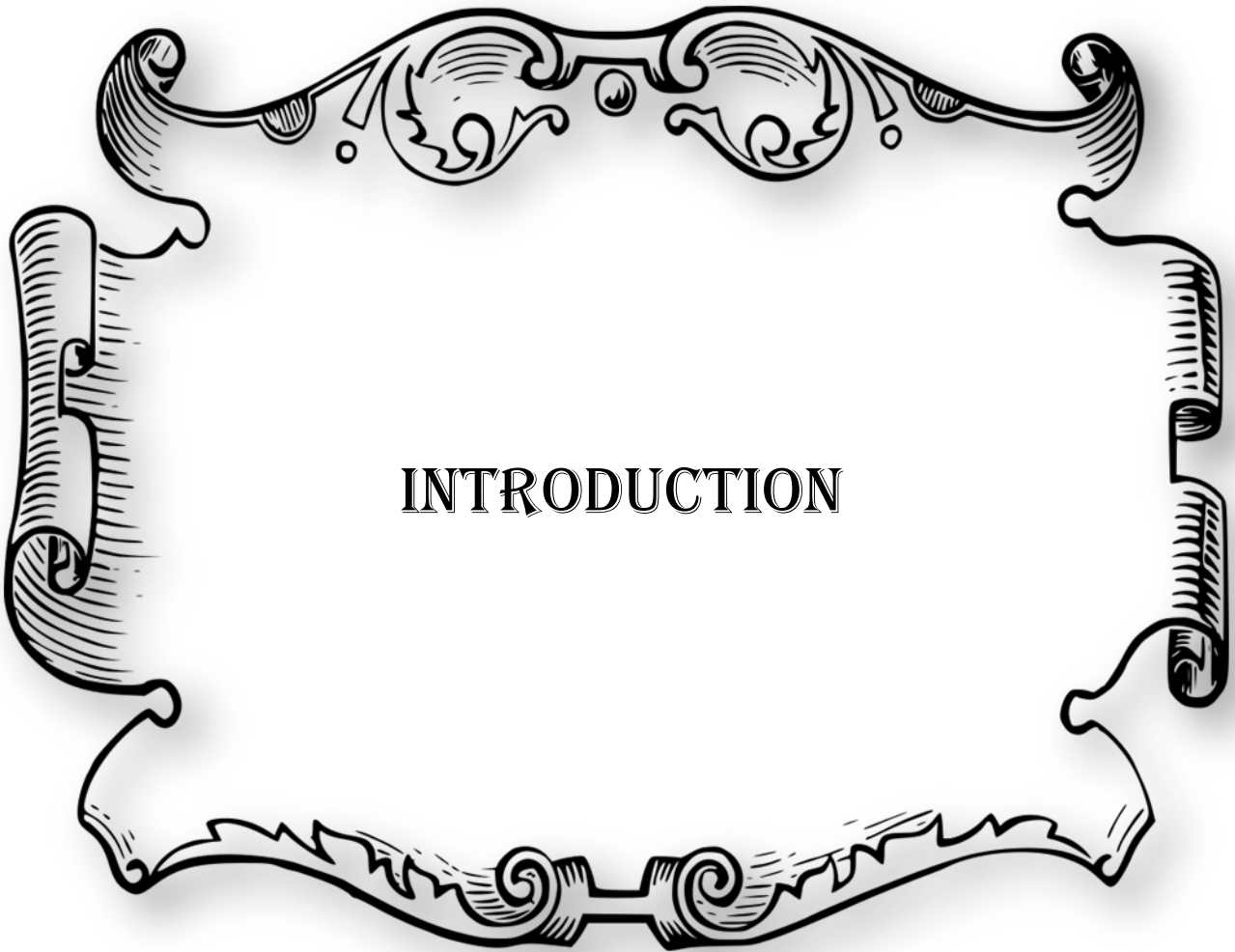
Liste Des Figures

| | | |
|--------------------|---|-------------|
| Figure 1 : | Classification du diabète selon l’OMS. | P.06 |
| Figure 2 : | Physio pathologie du diabète de type 1. | P.07 |
| Figure 3 : | Schéma des mécanismes du diabète de type 1 et 2. | P.08 |
| Figure 4 : | Métabolisme du fructose par les cellules «fructolytiques ». | P.12 |
| Figure 5 : | Mécanismes potentiels par lesquels le fructose et l'acide urique peuvent induire une résistance à l'insuline. | P.13 |
| Figure 6 : | Schéma représentant un état de stress oxydatif. | P.15 |
| Figure 7 : | La formation des radicaux libres. | P.15 |
| Figure 8 : | Sources endogènes des ERO et ERN. | P.16 |
| Figure 9 : | Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (EOA) et des antioxydants régulateurs de leur production. | P.18 |
| Figure 10 : | Le mécanisme unificateur des dommages cellulaires induits par l'hyperglycémie. | P.21 |
| Figure 11 : | Schéma résumant les effets néfastes du stress oxydatif sur les acides nucléiques, les lipides et les protéines. | P.22 |
| Figure 12 : | Le poids corporel, nourriture ingérée et l’apport énergétique chez les rats témoins et expérimentaux. | P.29 |
| Figure 13 : | Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux | P.30 |
| Figure 14 : | Teneurs en cholestérol total (mmol/g de tissu) au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux. | P.32 |
| Figure 15 : | Teneurs en triglycérides au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux. | P.32 |
| Figure 16 : | Teneurs en protéines totales (mg/g de tissu) au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux. | P.33 |
| Figure 17 : | Variation Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les rats témoins et expérimentaux. | P.36 |
| Figure 18 : | Variation Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du pancréas chez les rats témoins et expérimentaux. | P.36 |
| Figure 19 : | Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de tissu adipeux blanc chez les rats témoins et expérimentaux. | P.37 |
| Figure 20 : | Marqueurs du statut oxydant/antioxydant au niveau de l’organe rein chez les rats témoins et expérimentaux. | p.37 |

Liste des abréviations

| | |
|-------------------|---|
| DT1 : | Diabète de type 1. |
| DT2 : | Diabète de type 2. |
| DG : | Diabète gestationnel. |
| DTM : | Diabète mono génique. |
| DTN : | Diabète néonatal transitoire |
| DNP : | Diabète néonatal permanente. |
| MODY : | Maturity Onset Diabetes of the Youth. |
| IR : | Insulino résistance. |
| GLUT 4 : | Transporteur de glucose 4. |
| GLUT 2 : | Transporteur de glucose 2. |
| GLUT 5 : | Transporteur de glucose 5. |
| AGL : | Acide gras libre. |
| L'OMS : | L'organisation mondiale de la sante. |
| IDF : | International diabète fédération. |
| IRS1 : | Insulin receptor substrat. |
| SLC2A9 : | Solute carrier family 2membre 9. |
| KHK : | Ketohexokinase. |
| Aldolase : | Fructose-bisphosphatealdolase. |
| GA3P : | Glycéraldéhyde 3phosphate. |
| G6PDH : | Glucose-6-phosphate déshydrogénase. |
| NADPH : | Nicotinamide adénine dinucléotide réduit. |
| ATP : | Adénosine-Triphosphate. |
| AMP : | L'adénosine mono phosphate. |
| LPL : | La lipoprotéine lipase. |
| VLDL : | Lipoprotéine de très basse densité. |
| HDL : | Lipoprotéines de haute densité. |
| LDL : | Lipoprotéines de petite densité. |
| TG : | Triglycéride. |
| ROS : | Espèces chimiques oxygénées. |
| RNS : | Espèces chimiques azote. |
| MDA : | Malondialdehyde sodium dodecyl sulfate. |

| | |
|-------------------------------------|--|
| PC : | Protéine carbonyle. |
| SDS : | Sodium dodecyl sulfate chlorure de sodium. |
| NaCl : | Chlorure de sodium. |
| CAT : | Catalase. |
| SOD : | Superoxydedismutase. |
| GPX : | Glutathion peroxydase. |
| GSH : | Glutathion. |
| O^{2*} : | Anion super oxyde. |
| OH* : | Radical hydroxyle. |
| H₂O₂ : | Peroxyde d'hydrogène. |
| NO* : | L'oxyde nitrique. |
| NO₂ : | Dioxyde d'azote. |
| ONOO : | Peroxynitrite. |
| OX : | Xanthine oxydase. |
| NAD : | Nicotinamide adénine nucléotide. |
| COX : | Cyclooxygénase. |
| CYP : | Cytochrome P450. |
| NOX : | NADPH oxydase. |
| Cu²⁺ : | Cuivre. |
| Zn²⁺ : | Zinc. |
| TKFC : | Triose kinase. |
| LC-CoA : | L'acyl-CoA à longue chaîne. |
| PARP1 : | Poly-ADP-ribose polymérase 1. |
| AGE : | Les produits finaux de glycation avancés. |
| PKC : | Protéine kinase C. |
| DAG : | Diacylglycerol. |
| SO : | Stress oxydatif. |
| PAI-A : | Plasminogen activator inhibitor-1. |
| (NF-κB) : | Facteur nucléaire-Kb. |
| VCAM-1 : | Vascular cell adhesion protein 1. |
| ICAM : | InterCellular Adhesion Molecule. |
| TBA : | Acide thiobarbituric acétique. |



INTRODUCTION

Le diabète est devenu un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, car il est désormais la troisième cause de morbidité et de mortalité dans le monde. Actuellement, de nombreux pays font face à une menace grandissante d'une véritable épidémie de diabète **(Belhadj et al., 2019)**.

Selon l'OMS, les estimations de 2021 indiquent une augmentation de la prévalence du diabète. Actuellement, plus de 420 millions de personnes sont atteintes de diabète dans le monde. Ce nombre devrait passer à 570 millions d'ici 2030 et à 700 millions d'ici 2045. En Afrique, 24 millions d'adultes vivent avec le diabète, et ce chiffre devrait augmenter de 129 % pour atteindre 55 millions d'adultes d'ici 2045. L'Algérie compte près de 2,5 millions de diabétiques, témoignant ainsi d'une forte prévalence de la maladie dans le pays **(OMS, 2021)**.

Le diabète est une maladie chronique et multifactorielle caractérisée par une hyperglycémie causée par une résistance à l'insuline ou une diminution de sa sécrétion ou les deux en même temps **(Punthakee et al., 2018)**.

L'insuline joue un rôle crucial dans la régulation du métabolisme énergétique de l'organisme, en favorisant l'absorption du glucose par le foie, les adipocytes et les muscles, tout en inhibant la lipolyse **(Luke Norton et al., 2022)**.

La carence en insuline est causée par un dysfonctionnement des cellules bêta ou une résistance à l'insuline. Cependant, plusieurs études suggèrent que le stress oxydatif joue un rôle majeur dans l'apparition et la progression du diabète (**Darenskaya et al., 2021**).

Le stress oxydatif se caractérise par une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (RNS), combinée à une diminution des capacités antioxydantes cellulaires **(Punthakee et al., 2018)**.

Le diabète de type 2 (DT2) est associé à une augmentation du stress oxydatif résultant de diverses anomalies, telles que l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'inflammation, les ROS peuvent agir comme des médiateurs secondaires et réguler les fonctions biologiques, en interagissant avec certaines protéines, notamment la I κ B kinase β et la protéine kinase C, par le biais de résidus de cystéine sensibles à l'oxydation (appelés "capteurs redox") **(Zhang et al., 2020)**.

Un apport excessif en calories, que ce soit sous la forme d'un régime riche en sucre peut entraîner une augmentation de la concentration de glucose dans le sang, ce qui, avec le temps, peut conduire à l'obésité et à ses conséquences **(Luc Tappy, 2020)**. Le fructose est l'un des

sucre présents en faible quantité dans les aliments naturels tels que les fruits (pommes, cerises, raisins, etc.), mais au cours des dernières années, sa consommation a considérablement augmenté, en particulier dans la fabrication industrielle à partir d'amidons de maïs (**Halimi et al., 2010**). En raison de cette demande croissante de fructose dans le monde, sa consommation rapide peut entraîner l'obésité et ses complications, telles que l'obésité viscérale et la résistance à l'insuline (**Halimi et al., 2010**).

L'utilisation de modèles animaux représente un outil indispensable dans la compréhension du diabète. Notre objectif est de mettre en place un modèle plus proche de la physiopathologie humaine, par une alimentation sucrée tel que le fructose, et d'évaluer les conséquences métaboliques, oxydatives et tissulaires le rat Wistar.



ETAT ACTUEL DU SUJET

1 Le diabète :

1.1 Définition du diabète :

Le diabète sucré n'est pas une maladie unique mais un syndrome caractérisé par une hyperglycémie chronique dont les facteurs physiopathologiques se manifestent par des défauts de sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, ou une sécrétion anormale des hormones hyperglycémiant (glucagon, glucocorticoïdes...) ainsi qu'un abaissement de l'effet des hormones intestinales (les incrétines) ou de la sensibilité à l'insuline au niveau des tissus cibles (foie, tissu adipeux, muscle) (**Gilo et al., 2016**). De plus, les symptômes liés à une hyperglycémie chronique se manifestent par : la fatigue, polyurie, polydipsie, perte pondérale et parfois polyphagie, vision trouble, ainsi qu'une susceptibilité accrue aux infections (**Braillard et al., 2017**). Une hyperglycémie sévère est associée à des dommages à long terme de différents organes du corps, en particulier (les yeux, les reins, les nerfs, le cœur, et les vaisseaux sanguins...) (**AmericanDiabetesAssociation., 2013**).

1.2 Classification du diabète :

Selon OMS Le diabète est classé en 4 types cliniques (figure 1).

1.2.1 Le diabète de type 1 :

L'une des maladies chroniques les plus importantes chez les enfants et les adolescents (**Pelicand et al., 2012**). Ce type de diabète est représenté 10% des cas du diabète dans le monde (**figure 1**), et se caractérise par un trouble de la sécrétion et une carence importante en hormones d'hypoglycémiant (insuline) (**figure 3**), (**Harreiter, et Roden., 2019**). Cette insulino-pénie est due à la destruction (> 80 %) des cellules bêta productrices d'insuline induite par une réaction auto-immune (figure 2) néanmoins, les personnes atteintes de cette maladie dépendent à vie de l'insuline exogène (**Tenenbaumetal., 2018**).

Les enfants atteints par le DT1 sont caractérisés par la présence dans leur sérum des auto-anticorps dirigés contre l'insuline et contre les antigènes de la cellule bêta pancréatique notamment (GAD65, IA-2 et ZnT8) cela conduira à l'apparition de la maladie (**figure 2**) (**Gilor et al., 2016**). En outre les facteurs environnementaux et le terrain génétique jouent un rôle important dans l'apparition et l'installation de la maladie tel que les entérovirus comme le (Coxsackie B4), ainsi la diminution de certaines souches de bactéries intestinales (ex : Akkermansiamuciniphila) peut déclencher la maladie. De plus le terrain génétique implique de façon indirecte dans l'augmentation du risque de développer un DT1 (**Thomas et al., 2015 ; Tenenbaum et al., 2018**).

1.2.2 Le diabète de type 2 :

Selon l'Organisation mondiale de la santé (l'OMS), plus de 90% des cas de diabète dans le monde ont des patients atteints de DT2(**figure1**), Il s'agit d'une maladie chronique multifactorielle caractérisée par une hyperglycémie due soit à l'incapacité de la cellule bêta pancréatique à maintenir des taux d'insuline normaux (C'est-à-dire l'insuffisance des îlots Langerhans) ou une résistance tissulaire à l'insuline (**figure 3**) (**Javeed et al., 2018**). L'étiologie de diabète de type 2 implique des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques, épi génétique, et l'obésité (**Tenenbaum et al.,2018**). En revanche le DT2 survient chez 40 % des personnes dont un parent est atteint de la maladie et chez 70 % des personnes dont les deux parents sont touchés par le DT2 la concordance pour le diabète de type 2 chez les vrais jumeaux étaient de 70 % contre 20% à 30%chez les jumeaux dizygotes (**Ahlqvistetal.,2011**).

L'insuffisance des îlots de Langerhans chez les patients atteints de DT2 se manifeste par la perte de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose et l'altération de la suppression de la libération de glucagon et insulinorésistance). L'étiologie est due à l'insuffisance des îlots de Langerhans est très complexe (**Gilor et al., 2016**). Le DT2 est manifeste par un dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques et la progression de cette anomalie été définie en 5 phases (**Weir et al., 2004 ; Prentki et al., 2006**).

- La première phase : la résistance à l'insuline est compensée par une augmentation de la production d'insuline en raison de l'augmentation du nombre de cellules bêta pancréatiques et de l'activité de ces cellules.

- La deuxième phase est appelée la phase d'adaptation : la cellule beta n'est plus capable de gérer la résistance à l'insuline

- La troisième phase c'est décompensation : la résistance à l'insuline augmente avec l'augmentation de l'hyperglycémie provoquant une toxicité qui empêche la sécrétion normale d'insuline par la cellule bêta pancréatique.

- La quatrième phase : la diminution de sécrétion d'insuline est toujours présente, ce qui permet de réduire l'acidocétose due à l'accumulation de corps cétoniques

De nombreuses études montrent que chez les patients atteints de diabète de type 2, il y a une perte de masse et de volume des cellules bêta d'environ 50% par rapport aux personnes en bonne santé (**Weir, 2004 ; Prentki et al., 2006 ; Henri, 2011 ; Tenenbaum et al., 2018**).

La résistance à l'insuline apparaît par une réduction de la capacité de l'insuline à activer la voie de signalisation cellulaire au niveau des organes cibles (muscle squelettique, foie, tissu

adipeux) ainsi dans plusieurs études d'autopsie humaine, le tissu pancréatique des patients atteints de DT2 avait une masse de cellules Bêta relativement faible (**Thomas et al., 2015**).

Le muscle squelettique est considéré comme l'organe principal responsable de l'élimination postprandiale du glucose, l'insulinorésistance musculaire s'exprime par une altération des protéines de transport membranaire du glucose GLUT4, et en même temps altération de la capacité atténuée de stockage du glycogène, et une réduction de l'oxydation du glucose ainsi une altération de la fonction mitochondriale (**Javeed et al., 2018**).

Au niveau du foie, la résistance à l'insuline est associée à une production excessive de glucose pendant le jeûne qui provoque en partie la résistance à l'insuline hépatique. La résistance à l'insuline du foie est également associée à l'échec de la suppression de la production hépatique de glucose dans l'état postprandial en raison de l'altération de la suppression de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse (**Javeed et al., 2018 ; Savage et al., 2007 ; Henri, 2011**).

Il est admis, que la résistance à l'insuline du tissu adipeux se caractérise par un transport défectueux du glucose médié par l'insuline, une capacité réduite d'absorption des lipides et une incapacité à contrôler la lipolyse et l'inflammation, ce qui entraîne une augmentation des acides gras libres (AGL) et des cytokines dans le plasma et la dérégulation des adipokines. Ainsi les dépôts lipidiques ectopiques dus à l'accumulation intracellulaire induite par l'obésité et le trafic conséquent d'intermédiaires de signalisation lipidique (c'est-à-dire les céramides et les diacylglycérols), les diacylglycérols et les céramides intracellulaires contribuent à la résistance à l'insuline par des effets délétères sur l'activation des molécules de signalisation de l'insuline telles que les substrats (IRS-1 /2) (**Javeed et al., 2018**).

De nombreuses études ont montré que le principal défaut de signalisation de l'insuline lie aux protéines (IRS-1/2) et PI3K. Ainsi des chercheurs ont trouvé une phosphorylation significativement réduite de protéines l'IRS1/2 sur les résidus de tyrosine chez les patients diabétiques (**Henri, 2011**).

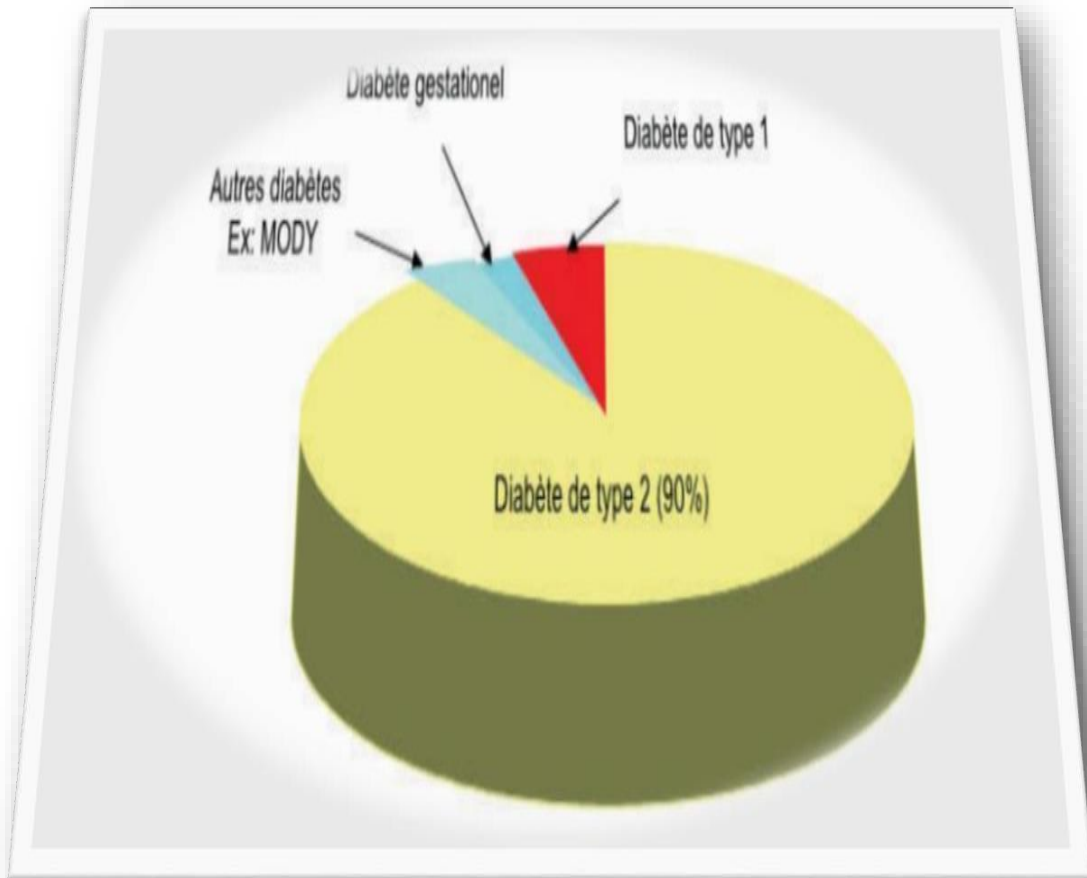


Figure 1 : Classification du diabète selon l'OMS (Tenenbaum et al.,2018).

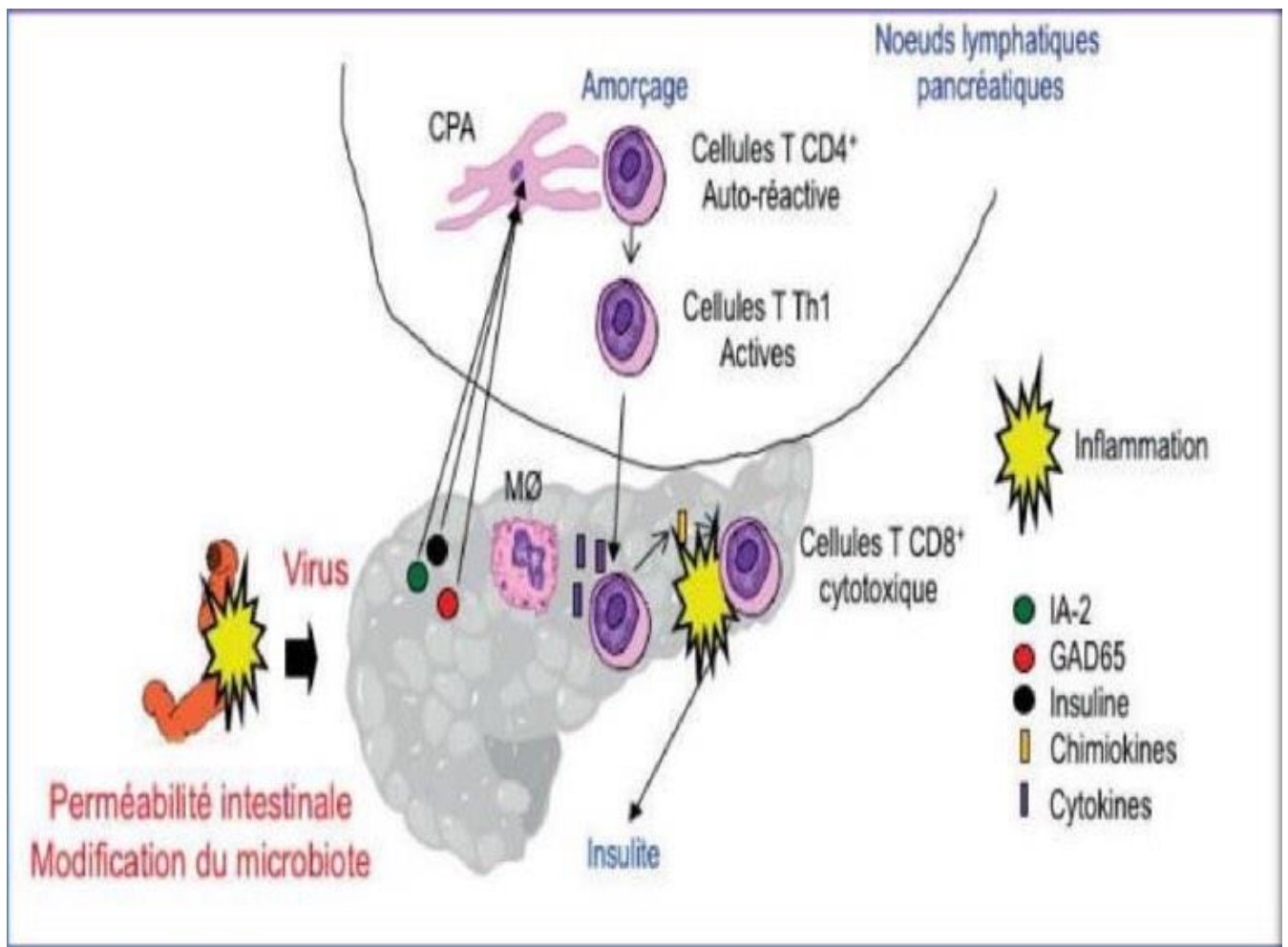


Figure 2 : Physiopathologie du diabète de type 1 (Tenenbaum et al., 2018).

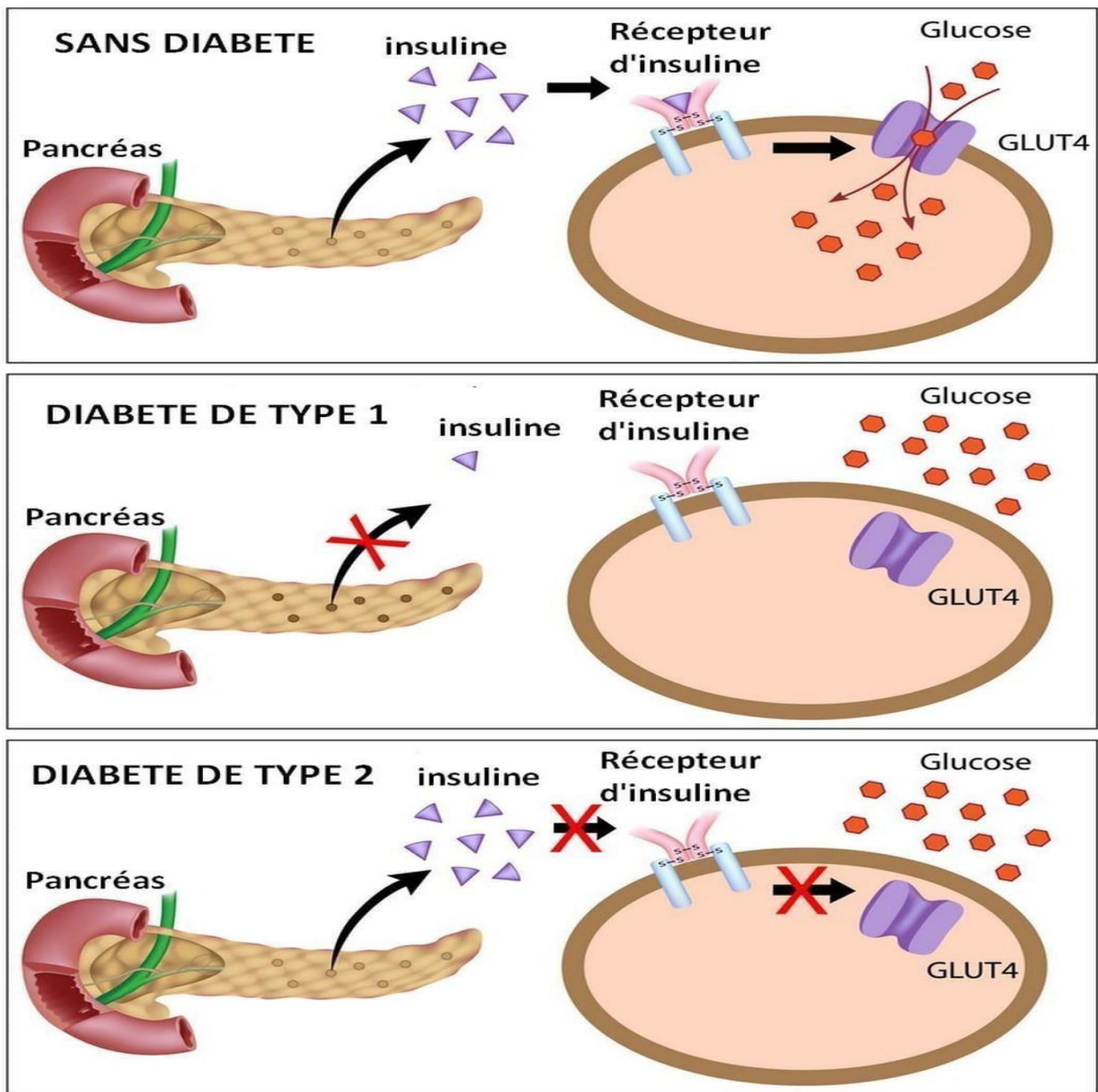


Figure 3 : Schéma des mécanismes du diabète de type 1 et 2 (Della Valle,2022).

1.2.3 Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel est défini selon l'OMS comme une intolérance au glucose chez les femmes enceintes, caractérisée par une hyperglycémie supérieure à la normale, mais inférieure à celle posant le diagnostic du diabète (**Fougere., 2019**).

Le DG est en général dépisté au 2ème ou 3ème trimestre de grossesse (entre 24 et 28 semaines). Pendant la période de grossesse le placenta produit plusieurs hormones, ce qui favorise hyperglycémie et entraînent une incapacité de cellules bêta à réguler cette hyperglycémie ce qui induit une résistance à l'insuline. Les facteurs de risque principaux de DG sont (la surcharge pondérale, l'âge, les antécédents familiaux au premier degré de diabète de type 2, le syndrome des ovaires poly kystiques...) (**Senat et al.,2016**).

Les facteurs épi génétiques jouent un rôle dans l'altération des cellules bêta dans ce type de diabète. De même des modifications du microbiote intestinal ont été observées chez des femmes enceintes atteintes de DG vous pouvez également participer à la formulation de DG (**Tenenbaum et al., 2018**). La plupart des femmes atteintes de diabète gestationnel sont guérissable après L'accouchement Mais elles risquent de développer DT2(**Gilor et al., 2016**).

1.2.4 Autres types de diabète :

1.2.4.1 Diabète mono génique (DTM) :

Est un type de diabète causé par un changement de base dans l'ADN ou d'une délétion/insertion (mutation) ou d'un défaut de méthylation. Il existe deux sous-types de diabète mono génique : type néonatale et de type MODY (**Thomas et al.,2015**).

- **Néonatal** : Le diabète néonatal, transitoire (DNT) ou permanent (DNP), est une maladie génétique rare manifesté chez l'enfant dans les six premiers mois de la vie de l'enfant ce type de diabète n'est pas due à un processus auto-immun et ces patients ne sont pas nécessairement insulino-dépendants. Le diabète néonatal transitoire se caractérise par une hyperglycémie qui débute pendant la période néonatale et disparaît vers l'âge de 18 mois. Les causes génétiques les plus fréquentes de diabète néonatal lié à une anomalie de fonction de la cellule β sont les anomalies du locus 6q24. En revanche, les mutations des gènes KCNJ11 et ABCC8 codant pour le canal potassique de la cellule beta, sont associées à la fois à des formes permanentes DNP (**Tenoutasse et al., 2010**).

- **Le diabète de la maturité chez les jeunes (MODY)** : Est un type de diabète mono génique non cétosique, non insulino-dépendant caractérisé par une altération de la sécrétion d'insuline avec des défauts dans l'action de l'insuline ce type du diabète touche généralement des jeunes adultes non obèses (<25 ans). Il est déclenché à cause des mutations qui touche des

gènes impliqués dans le développement et la régulation de fonction des cellules β , ainsi qu'à la détection du glucose, et comprennent le gène de l'insuline, (Gilor et al., 2016 ; Timsit., 2018).

1.2.4.2 Maladies du pancréas exocrine :

Tout processus qui endommage considérablement le pancréas est susceptible de provoquer le diabète, Les processus acquis comprennent la pancréatite, le traumatisme, l'infection, la pancréatectomie et le néoplasie pancréatique (Gilor et al., 2016).

1.2.4.3 Les maladies endocrinopathies :

Les maladies endocrinopathies qui entraînent une hyperglycémie peut induire aussi une résistance à l'insuline, pouvant être l'origine du diabète tel que (hyper soma, totropisme, hypercortisolisme, glucagonémie phéochromocytome). Dans ces maladies, le diabète se manifeste généralement chez les personnes présentant des problèmes préexistants de production d'insuline. Dans de rares cas, le diabète sucré se manifeste par des troubles endocriniens non cellulaires, par exemple (hypokaliémie somatostatiniomie induites par l'aldostéronisme). Inhibant la sécrétion d'insuline. L'hyperglycémie disparaît généralement après l'ablation de la tumeur. (Thomas et al., 2015 ; Gilor et al., 2016).

2 Le fructose :

2.1 Définition :

Le fructose est un monosaccharide considéré comme un sucre simple de formule chimique $C_6H_{12}O_6$ (Thiry et al., 2022). Présent en petite quantité dans l'alimentation naturelle (les fruits, les légumes.), après la digestion des aliments le fructose est absorbé par l'organisme humaine au niveau de l'intestin par les cellules entérocytes (Tappy., 2020). Par la suite, il est métabolisé dans le foie où il est converti en (glucose, glycogène, acide lactique et acides gras...) (Tran et al., 2012).

2.2 Métabolisme de fructose :

Le fructose est également connu sous le nom de lévulose (Lecerf, 2009). Après la prise alimentaire, son absorption est largement prise par les transporteurs GLUT 5 et GLUT 2 et éventuellement SLC2A9. Une partie du fructose est métabolisée directement dans les cellules intestinales (l'entérocyte) en lactate et glucose, puis le reste est transporté vers le foie par la veine porte, (50 à 75%) du fructose est métabolisée au niveau du foie, le reste est métabolisé par les reins et les adipocytes (Johnson et al., 2009). Le métabolisme intracellulaire du fructose est médié par 3 enzymes clé (la ketohexokinase, aldolase et triose kinase) (figure 4)(TAPPY et al.,2010 ; halimi et al.,2010). De plus la glycolyse est régulée par l'insuline, le

citrate et l'ATP via leur action sur les enzymes de la glycolyse alors que le métabolisme du fructose n'est pas régulé par l'insuline ou les produits finaux de leur métabolisme (**Johnson et al.,2009 ; Lecerf, 2009 ; halimi et al.,2010 ; Seyssel et al.,2018 ; Helsley et al.,2020**).

2.3 Les effets délétères d'un régime riche en fructose :

Actuellement de nombreuses études montrent que la consommation d'un régime alimentaire riche en fructose déclenche l'installation de certaines maladies chez l'homme. La suralimentation du fructose peut provoquer une hypertriglycéridémie, avec des graisses au niveau du foie, les muscles, et réduire la sensibilité du foie à l'insuline (IR) (**Tran et al.,2012**). Cependant une ingestion importante du fructose entraîne une formation accrue de fructose-1-phosphate et une diminution de l'ATP intracellulaire (**Luc Tappy.,2020 ; halimi et al.,2010**). Ce qui conduit à l'activation de l'AMP désaminase et la dégradation des bases puriques et une production accrue d'acide urique qui est considérée comme un antioxydant endogène (**Seyssel et al.,2018**). Mais l'excès de l'acide urique peut favoriser de nombreuses anomalies (hyperuricémie, la goutte et la lithiase urique, insulino-résistance, inflammation et stress oxydants.) (**Figure 5**) (**halimi et al.,2010 ; Johnson et al. 2009**). Ainsi le régime riche en fructose peut entraîner une hypertension artérielle. En altérant la fonction du canal calcique ionisant grâce à un excès d'aldéhydes liés aux groupements SH des canaux transmembranaires, ce qui augmente la résistance vasculaire périphérique (**Lecerf., 2009**).

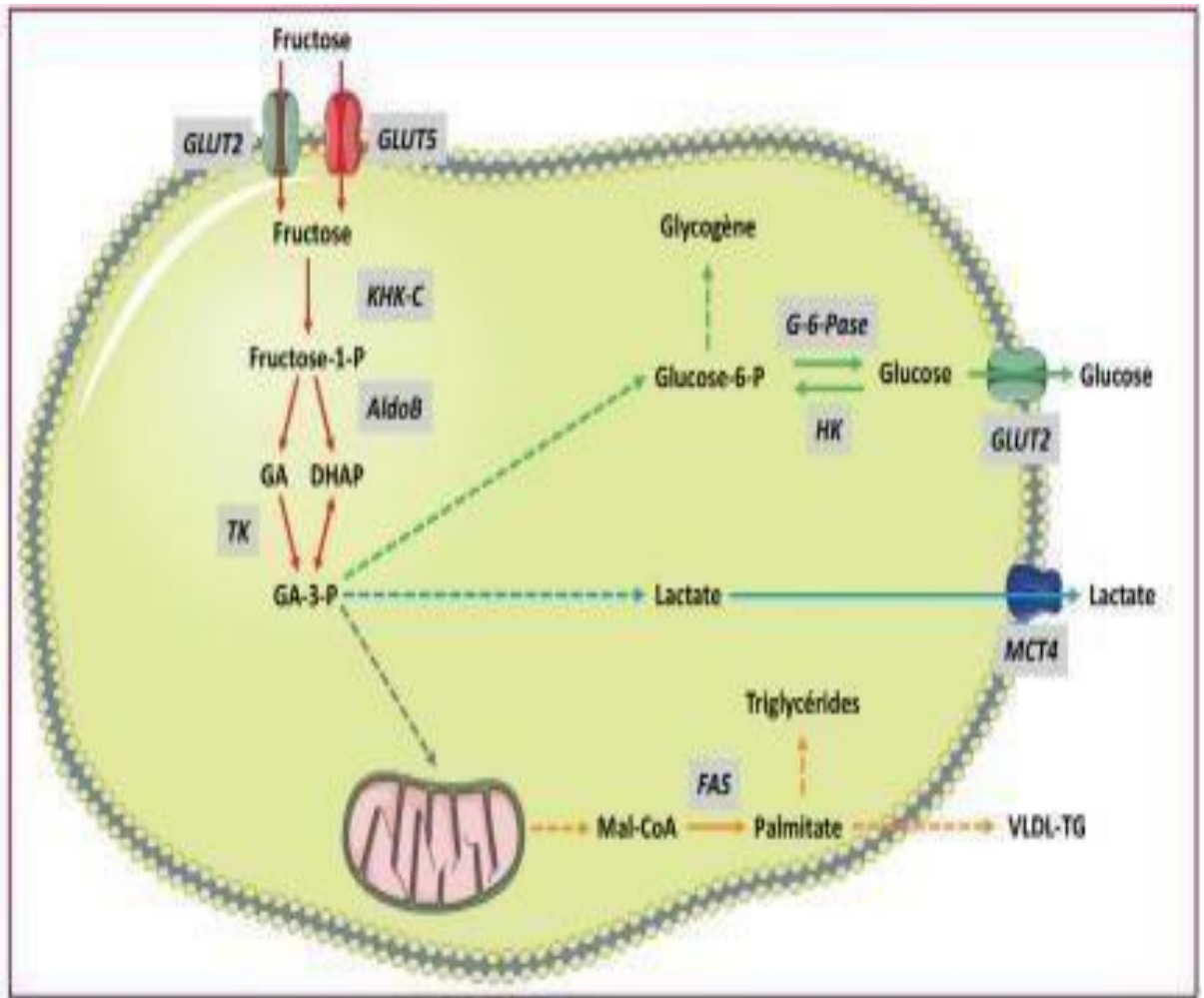


Figure 4 : Métabolisme du fructose par les cellules « fructolytiques » (Seysse et al.,2018).

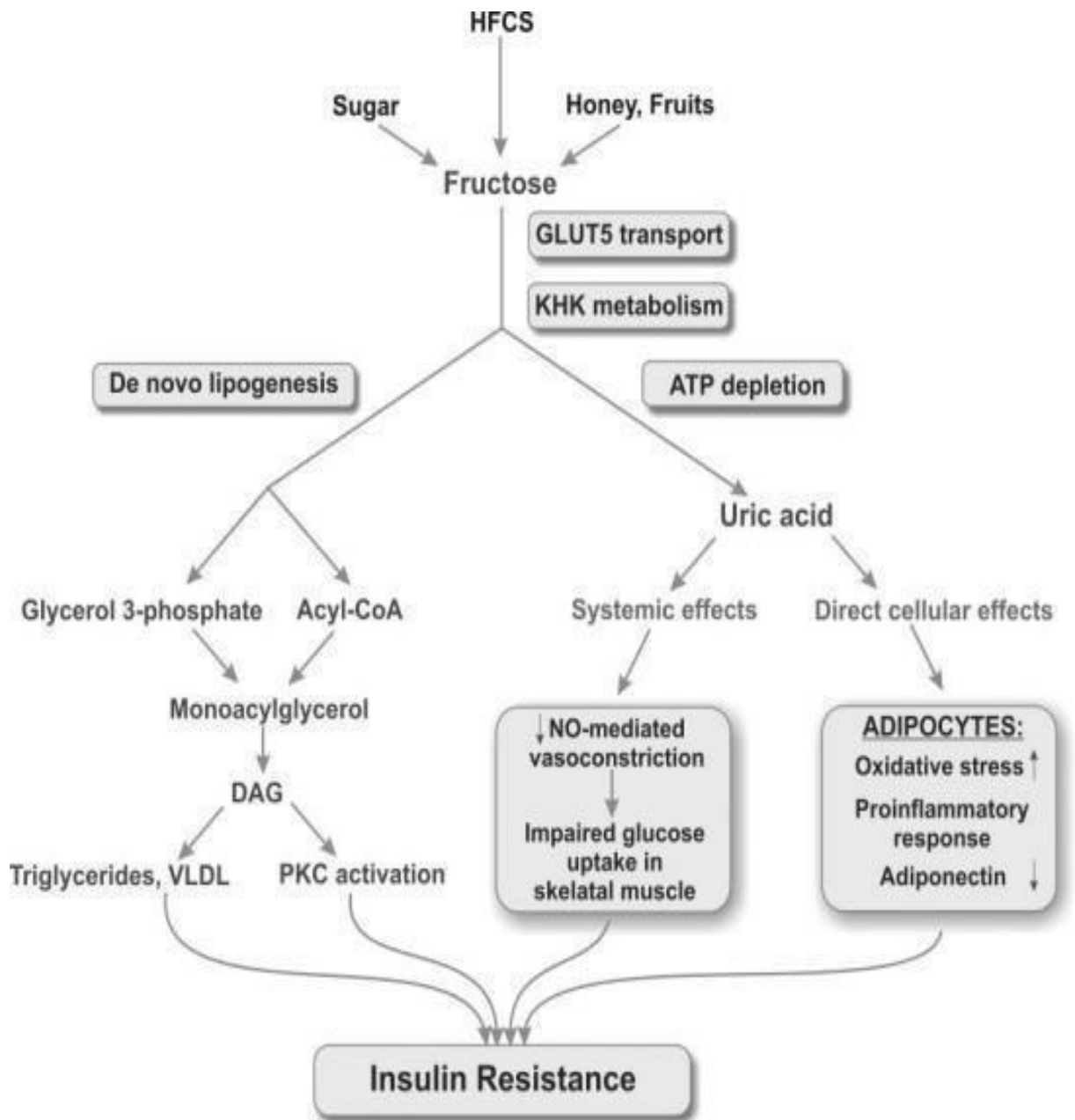


Figure 5 : Mécanismes potentiels par lesquels le fructose et l'acide urique peuvent induire une résistance à l'insuline (Johnson et al., 2009).

3 Stress oxydatif :

Il se définit par un déséquilibre dans la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et une diminution de la capacité du système antioxydant de l'organisme à éliminer l'excès de (ROS) (figure 06). Ainsi les espèces (ROS) peuvent agir comme seconds messagers et réguler la fonction biologique de plusieurs protéines cellulaires, mais l'excès de ROS provoque des modifications irréversibles de molécules biologiques (lipides, des protéines, et des acides nucléiques) qui conduisent à déclencher des maladies dangereuses (**Baudin, 2020**).

4 Les radicaux libres :

Les radicaux libres sont des sous-produits du métabolisme et des entités chimiques réactives éphémères qui contiennent un ou plusieurs électrons non appariés, (**figure7**) ont une demi-vie très courte allant de quelques millisecondes à quelques nanosecondes et sont désignés par un point (OH•), Il indique l'électron libre (**figure 7**) (**Zhang.et al 2020 ; Tessier et Marconnet.,1995**).

Ainsi il existe différentes formes des espèces réactives (radicalaire et non radicalaire) telles que les espèces réactives de l'oxygène radicalaire (ROS) radical hydroxyle(OH*), anion super oxyde(O₂*), et non radicalaire le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et l'acide chlorhydrique (HOCl) d'hydrogène (**figure 9**) et aussi il existe d'autre type des espèces radicalaire, les espèces réactives azoté(RNS) l'oxyde nitrique (NO*) et non radicalaire notamment le dioxyde d'azote (NO₂) et le peroxydinitrite(ONOO)(**Zhanget al 2020 ;Banerjee et Vats ., 2014**).

4.1 La source des espèces radicalaires :

Les radicaux libres sont principalement produits par la chaîne de transport d'électrons au cours des processus respiratoires cellulaires à partir de l'oxygènes au niveau mitochondrie (**figure 8**) ils sont définis comme des ROS mitochondriaux car elle représente la principale source de ROS dans notre organisme. Cependant, le dysfonctionnement des mitochondries et l'augmentation de la disponibilité de certains substrats énergétiques peuvent augmenter la production de ROS (**Zhang.et al 2020**).

Néanmoins il existe de Nombreuses sources non-mitochondriales de ROS, grâce à d'autres processus cellulaires tels que l'inflammation, la phagocytose, etc., les espèces réactives de l'oxygène sont produites par plusieurs enzymes pro-oxydant, situées dans différents compartiments cellulaires, tel que (XO, NOD, COX et, CYP.)(**Figure8**) (**Banerjee et Vats., 2014 ; Dröse et Brandt.,2012**).

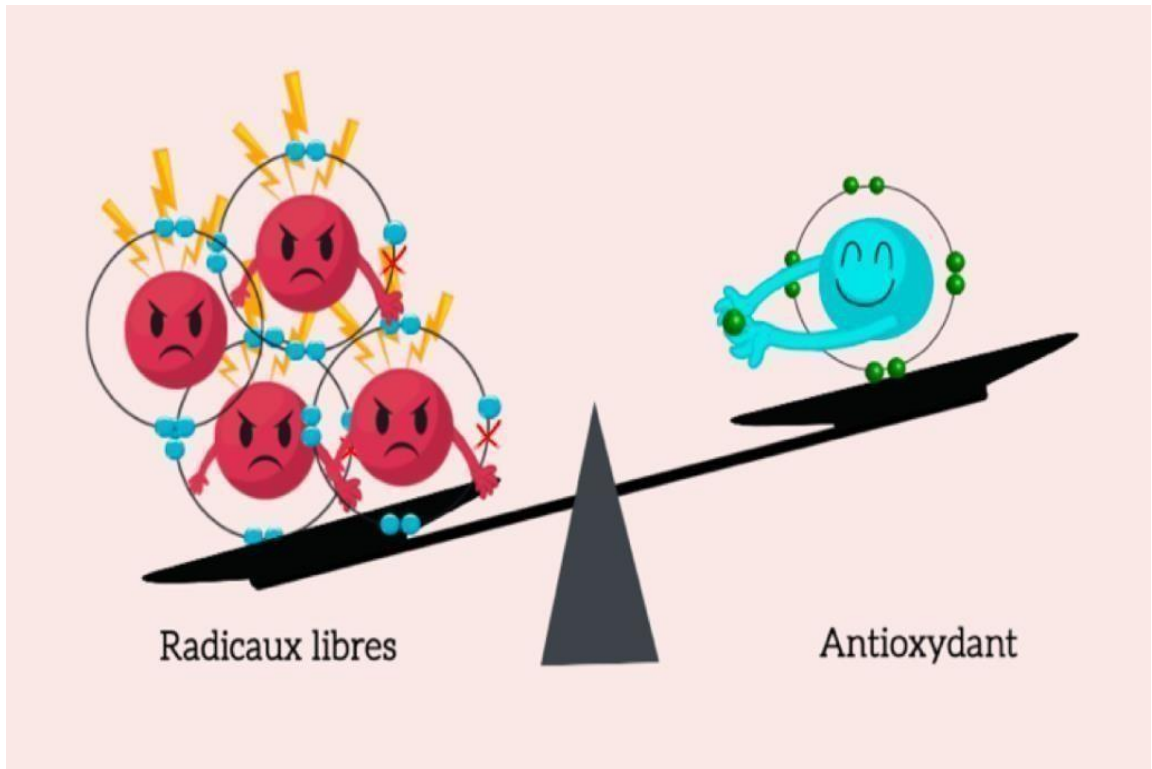


Figure 6 : Schéma représentant un état de stress oxydatif (Sandrine VIEZ., 2021).

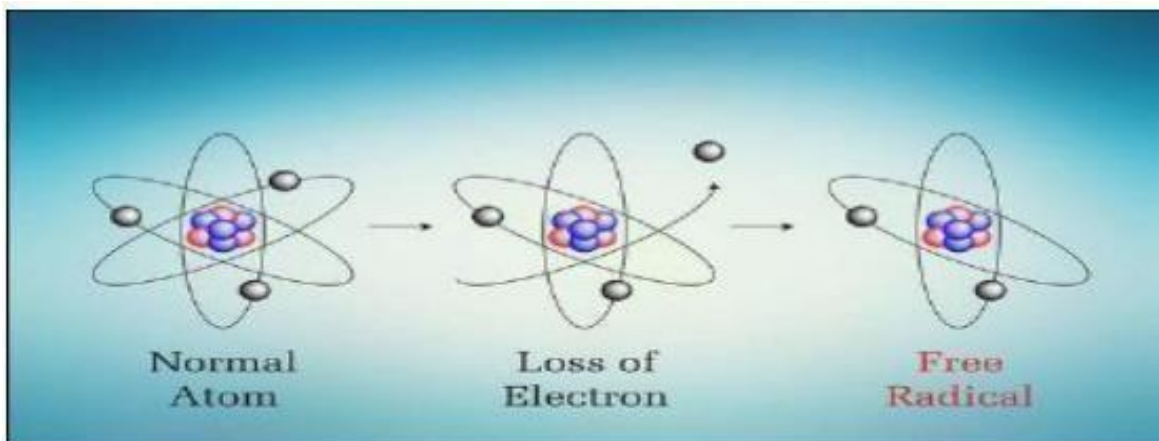


Figure 7 :La formation des radicaux libres (Pillou., 2014).

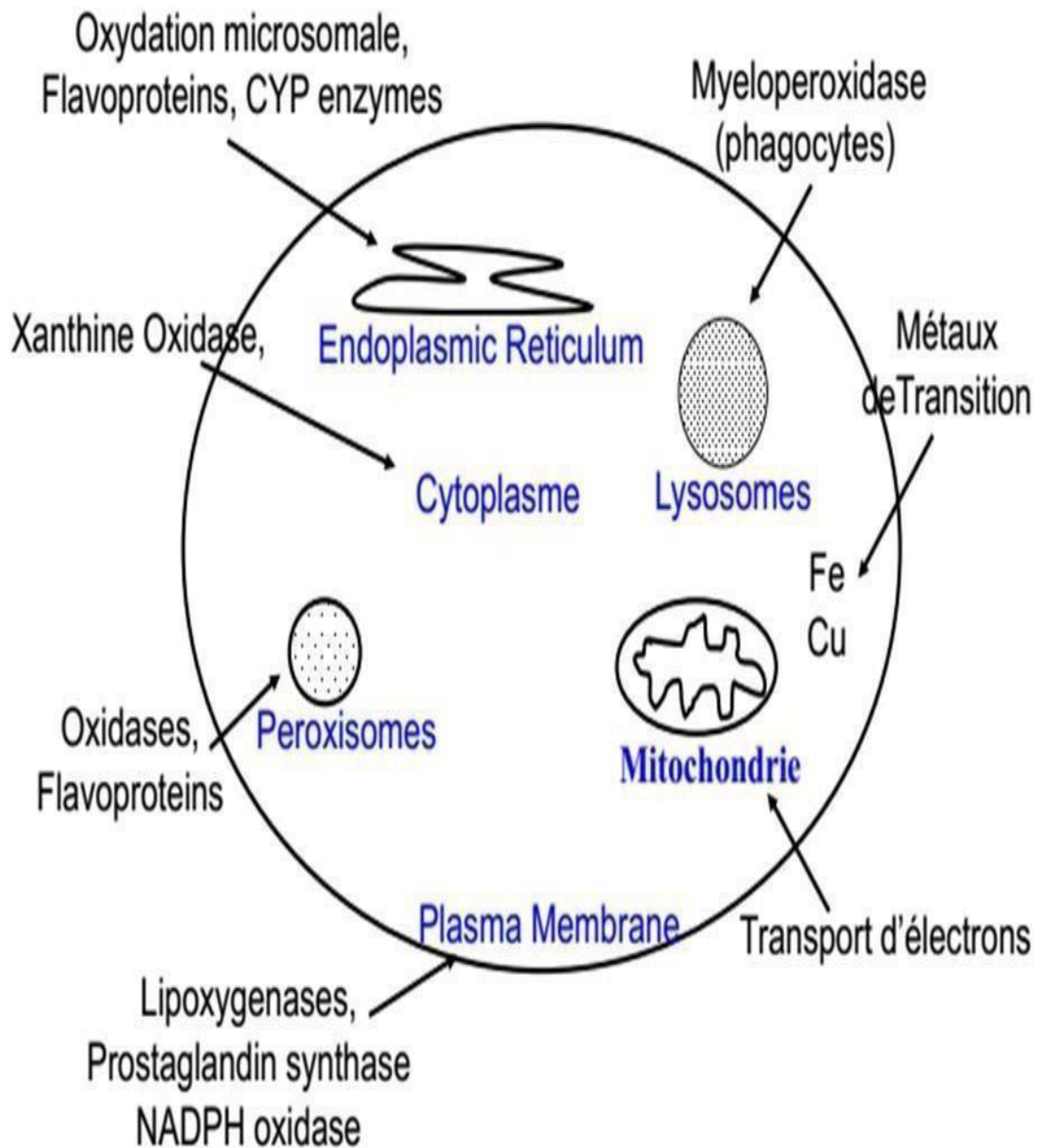


Figure 8 : Sources endogènes des ERO et ERN (Mercan., 2010).

5 Les défenses antioxydants :

Les antioxydants jouent un rôle crucial dans la régulation de statut redox intracellulaire et de protection de l'organisme contre les effets délétères de (ROS), Ce sont des piègeurs qui piègent les radicaux libres il existe deux types des antioxydants, il s'agit des antioxydants exogènes notamment (Caroténoïdes, phytates, Polyphénols, Vitamines C, E, et oligoéléments comme Cu et Zn qui sont des cofacteurs des enzymes antioxydants) sont apportés par l'alimentation notamment (les graisses, les huiles et les fruits, légumes et les aliments...)(Haleng et al.,2007).

Ces molécules bénéfiques ont une grande efficacité et se défendent contre les radicaux libres induit par le stress oxydatif grâce à trois mécanismes principaux(Zhang,et al 2020).

- 1) Agent de piégeage des ROS : facilite la diminution des ROS,
- 2) Agent chélateur : inhibe la génération de radicaux libres en complexant les métaux.
- 3) Agent phénolique : empêche la réaction de propagation en échangeant des protons avec les radicaux libres.

Le deuxième type des antioxydants sont des catalyseurs notamment (SOD, CAT et GPx) qui éliminent les ROS (**figure 9**) (Zhang,et al 2020).il existe aussi des protéines qui jouent un rôle antioxydant notamment de protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine) ainsi le système de réparation des dommages oxydatifs de ADN comme les endonucléases, glycosylase) (Haleng et al.,2007).

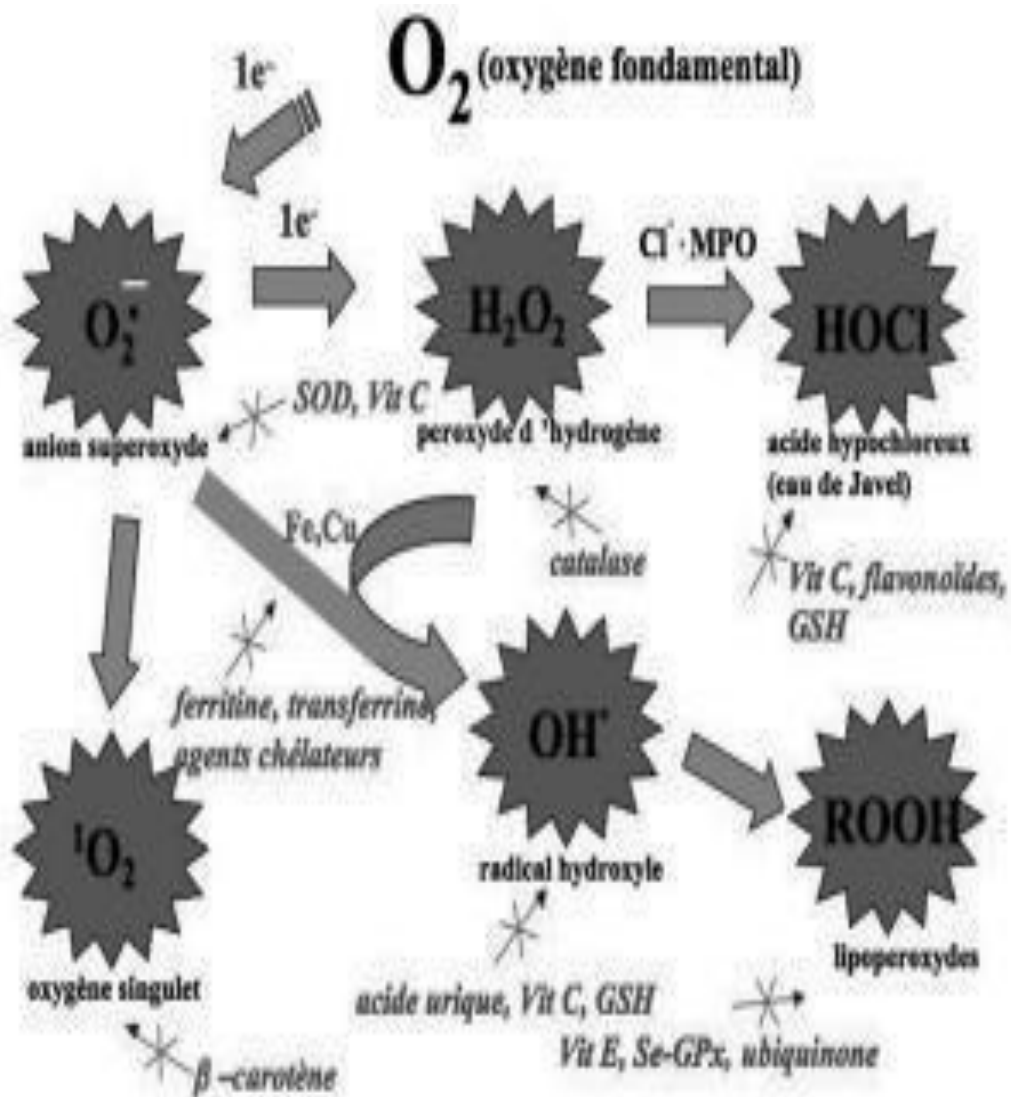


Figure 9 : Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (EOA) et des antioxydants régulateurs de leur production (Haleng et al.,2007).

6 Relation entre le fructose et le stress oxydatif :

Plusieurs marqueurs de stress oxydatif étaient présents chez les animaux nourris avec un régime riche en fructose (**Halimi et al., 2010**). Ainsi de nombreuses études montrent que 48 heures après un régime riche en fructose entraînent une stimulation des défenses antioxydantes (**Garait.,2006**). Manifesté par une activité accrue de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) et une diminution de l'activité du glutathion (GSH) dans différents types de cellules, chez les souris nourries avec un régime riche en fructose, (G6PDH) fournit du NADPH à la glutathion peroxydase (GPx) et en même temps commence à augmenter le GSH pour assurer une meilleure détoxification cellulaire. Après une semaine de régime riche en fructose, la concentration de glutathion (GSH) et d'enzymes antioxydantes (SOD, GPx, CAT) diminue ainsi que la peroxydation lipidique augmente (**Garait.,2006 ; Armutcu et al.,2005 ; Thirunavukkarasu et al.,2004 ; Busserolles et al.,2002**).

7 La relation entre fructose, le diabète et stress oxydatif :

Il existe actuellement des preuves scientifiques solides qu'une alimentation riche en fructose induit une hyperglycémie chronique (le diabète) (**halimi et al.,2010 ; Seyssel et al.,2018 ; Tappy.,2020**). L'hyperglycémie chronique, induit une production excessive de ROS. Elle entraîne des lésions de l'ADN et l'activation subséquente de la voie poly-ADP-rib. Conduit à l'inhibition de l'activité de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GA3PDG) et d'autres intermédiaires de la glycolyse ce qui contribue à accumulation de GA3P et l'activation d'autres voies pro oxydantes, (**figure10**) (**Brownlee.,2005 ; Darenskaya et al.,2021**). Notamment : la voie polyols, les produits finaux de glycation avancés (AGE), la formation de (DAG) et activation de la PKC et la voie des hexosamines(**figure11**) (**Bigagliet al., 2019**).

• **Voie des polyols de l'oxydation du glucose :** L'hyperglycémie chronique active la voie polyols qui peut avoir des effets indésirables sur l'équilibre de statut redox intracellulaire, la principale conséquence de l'activation de cette voie induit la baisse des rapports de $\text{NADPH, H}^+ / \text{NADP}^+$ et $\text{NAD}^+ / \text{NADH, H}^+$ (**Bravi et al.,1997**). Cette modification peut altérer le fonctionnement de nombreuses enzymes antioxydantes tel que (GSH ,GPX,...) et la diminution de l'activité de la NO- synthase qui utilise le NADPH comme cofacteur ,ainsi la voie polyols caractérise par la formation du fructose ce qui entraîne une accumulation de GA3P et de DHAP qui conduit à l'ISO en raison de la formation de méthylglyoxal et aussi l'activation de la PKC. (**Bravi et al.,1997 ; Ayepola et.,2014 ; Darenskaya et al.,2021**).

• **Voie d'activation de la PKC** : hyperglycémie chronique inhibe l'activité de la GA3PDG, ce qui conduit à la formation de GA3P et le dihydroxyacétone-3- phosphate (DHA3P) (Johnson et al., 2009) Le DHA3P, qui, en présence d'acides gras libres, est oxydé en glycérol-3-phosphate par le glycérol-3-phosphate déshydrogénase, formé le (DAG) qui est un cofacteur activateur de la PKC. Ensuite L'activation de la PKC va entraîner d'une part, l'augmentation de la production des ROS de par l'augmentation de l'activité NADPH oxydase, et va aussi jouer un rôle crucial dans l'installation de insulino-résistance (Figure5) (Ighodaro et al.,2018 ;Darenskaya et al.,2021).

• **Voie des hexosamines** : Une partie du glucose (fructose 6 phosphate) intracellulaire peut également être détournée de la glycolyse au profit de la voie des hexosamines. Cette voie, à travers la baisse de l'activité glyceraldéhyde3- phosphate déshydrogénase et l'activation de la glutaminefructose-6-phosphate aminotransférase (GFAT), est à l'origine de l'Oacétylglucosaminylation des protéines (Ceci peut résulter en la perte de leurs fonction) et l'augmentation des ROS (Brownlee.,2005 ; Bigagliet al.,2019 ; Darenskaya et al.,2021).

• **Formation de produits AGE (stress carbonique)** : les AGEs sont un groupe hétérogène de composés dérivés de la glycation non enzymatique des protéines, des lipides et des acides nucléiques. Par les produits d'oxydation du glucose notamment (3-désoxyglucosone, le glyoxal et le méthylglyoxal) et des acides gras libres par la réaction de Maillard (Wautier et al.,2004 ; Brownlee.,2005 ; Bigaglietal.,2019 ; Zhang et al.,2020). L'hyperglycémie chronique renforce cette réaction non enzymatique, par augmentation de la production d'AGE, qui favorise les modifications structurelles de certaines protéines plasmatiques notamment l'albumine et l'activation subséquente du récepteur des AGE (RAGE). Néanmoins la liaison des AGEs à RAGE dans différents types de cellules (par exemple, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les macrophages, les monocytes et les lymphocytes), les AGEs déclenchent une cascade de génération de ROS par NOX et l'activation de voies pro-inflammatoires et de facteurs profibrotiques tels que le facteur nucléaire- κ B (NF- κ B) et l'augmentation de l'expression des molécules adhésion cellulaires notamment (VCAM -1,ICAM-1), tous ces troubles provoquent un déséquilibre du statut antioxydant au sein des cellules (figure11),(Brownlee et al.,2005 ; Bigagli et al.,2019 ; Bigagli et al.,2019 ; Darenskaya et al.,2020 ; Zhang et al.,2020).

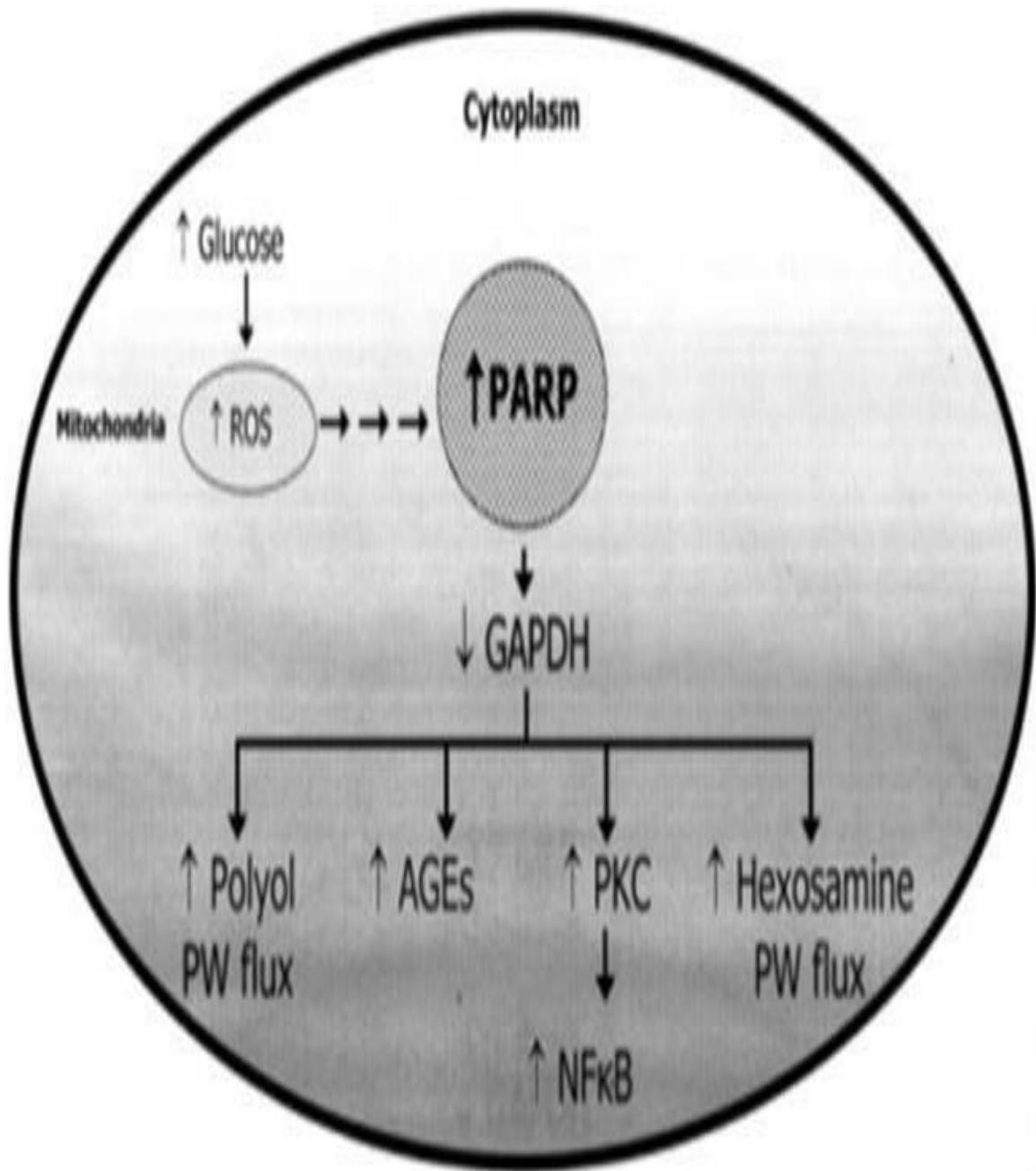


Figure 10 : Le mécanisme unificateur des dommages cellulaires induits par l'hyperglycémie (**Brownlee, 2005**).

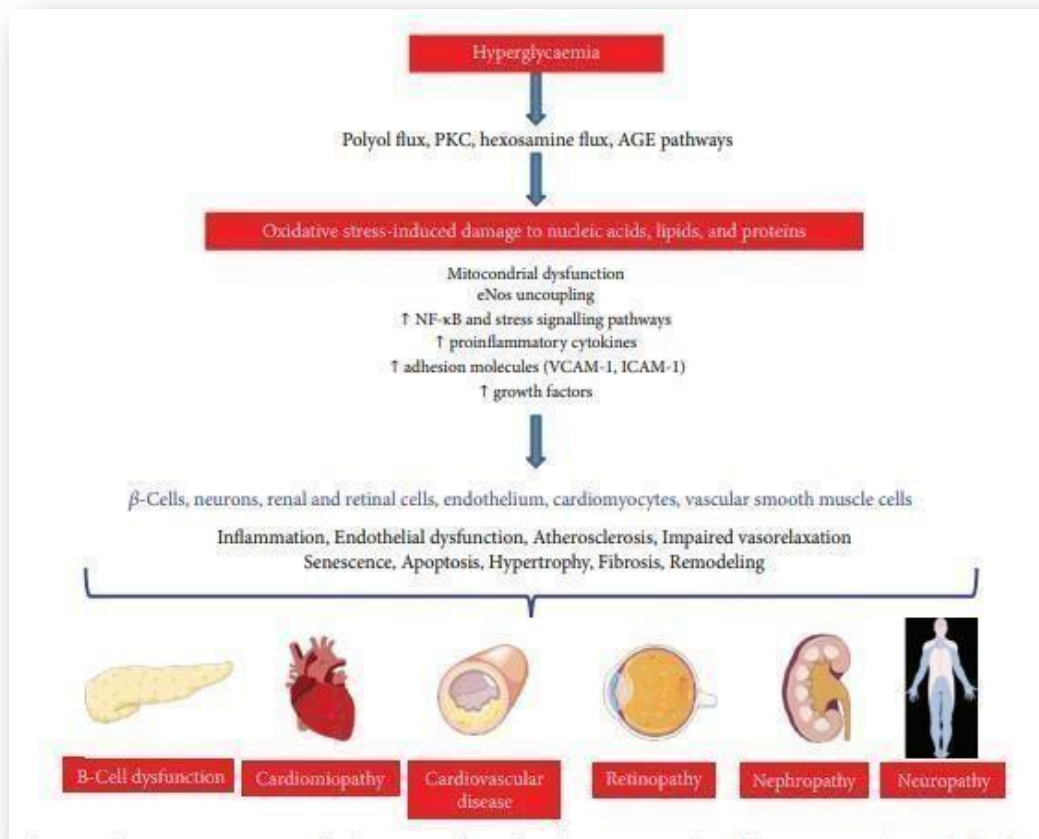


Figure 11 : Schéma résumant les effets néfastes du stress oxydatif sur les acides nucléiques, les lipides et les protéines conduisant au développement et à la progression des complications diabétiques, y compris les maladies cardiovasculaires, la rétinopathie et le diabète. Néphropathie et la neuropathie (Bigaglietal.,2019).

A decorative border made of black and white line art scrollwork, featuring various flourishes, curls, and scroll-like elements that frame the central text.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1 Protocole expérimental :

1.1 Animaux et régimes :

L'étude a été menée sur des rats mâles adultes de type "Wistar" élevés dans l'animalerie du département de Biologie de l'Université de Tlemcen. Les rats avaient un poids moyen de $150 \pm 5,13$ g. Les principes de protection et d'utilisation des animaux de laboratoire (Conseil des Communautés européennes, 1986) ont été strictement respectés lors du traitement des animaux. Les rats ont été logés individuellement dans des cages métalliques, dans des conditions contrôlées de température (25°C) et d'humidité (60% à 70%), suivant un cycle jour-nuit de 12 heures. Les rats ont été répartis au hasard en deux groupes, avec 8 rats par cage. Le premier groupe de rats a reçu un régime alimentaire standard commercial de contrôle fourni par l'ONAB (Office national des bovins alimentaires, Remchi, Tlemcen), tandis que le deuxième groupe était diabétique. Les animaux avaient un accès illimité à la nourriture et à l'eau. Le diabète a été confirmé chez les rats en mesurant leur glycémie à jeun à l'aide d'un glucomètre de type Accu-Chek avec des bandelettes réactives. Les rats présentant une glycémie à jeun supérieure à 2,5 g/L et une glycosurie positive (+++) ont été considérés comme diabétiques et ont été sélectionnés pour cette expérience. La surveillance des rats s'est poursuivie pendant une durée de deux mois, durant laquelle leur consommation alimentaire a été évaluée chaque jour pour chaque rat. En parallèle, des pesées hebdomadaires ont été effectuées sur les rats afin de calculer les gains moyens quotidiens en poids (exprimés en grammes par jour).

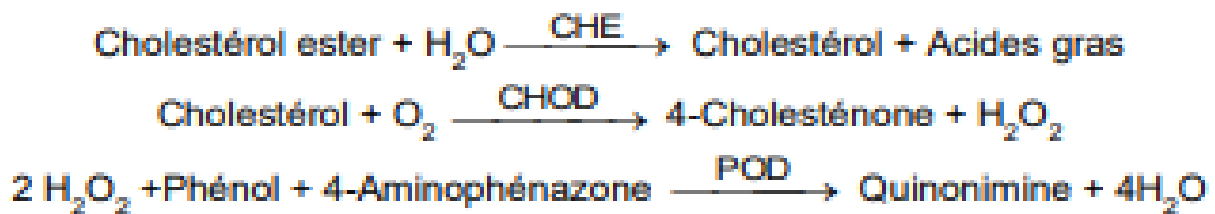
1.2 Sacrifices et prélèvements des échantillons tissulaires :

À la fin de la période expérimentale, les rats de chaque groupe ont été soumis à une anesthésie intrapéritonéale à l'aide d'une solution de chloral à 3% (0,3 ml pour 100 g de poids corporel), après un jeûne de 12 heures. Les organes étudiés, tels que le foie, les reins, le tissu adipeux et le pancréas, ont été soigneusement prélevés, rincés avec une solution saline à 0,9 %, puis pesés afin de préparer les homogénats. Une fraction des échantillons de chaque organe a été immédiatement broyée dans un tampon SDS de pH 7,4, ce qui a permis de dénaturer les protéines. L'objectif de cette homogénéisation était de rompre la membrane plasmique et de faciliter la mesure de la concentration des petites molécules cellulaires, telles que les protéines et les lipides. Les homogénats obtenus ont ensuite été utilisés pour évaluer les paramètres lipidiques ainsi que les marqueurs du statut oxydant/antioxydant.

1.3 Dosage des paramètres biochimiques :

1.3.1 Dosage du cholestérol total tissulaire :

Le dosage du cholestérol tissulaire a été réalisé à l'aide d'une technique colorimétrique en utilisant un kit (Spinreact). Dans cette technique, les esters de cholestérol présents ont été hydrolysés par l'enzyme cholestérol estérase, ce qui a entraîné la libération de cholestérol libre et d'acides gras. En revanche, le cholestérol libre a subi une réaction d'oxydation en présence de l'enzyme cholestérol oxydase, générant du 4-cholesténone et du peroxyde d'hydrogène. Ce dernier a ensuite réagi avec une peroxydase pour produire un composé coloré rose, connu sous le nom de quinonéimine. Ainsi, la quantité de cholestérol tissulaire a pu être estimée en mesurant l'intensité de la couleur rose formée



1.3.2 Dosage des triglycérides tissulaires :

Le dosage des triglycérides tissulaires est effectué à l'aide d'une méthode colorimétrique (kit spinreact), Les triglycérides subissent une hydrolyse par les lipoprotéines lipases (LPL), La réaction entraîne la libération de glycérol et d'acides gras libres, Sous l'action de l'enzyme glycérokinase, le glycérol subit une phosphorylation pour former du G3P+ADP. Par la suite, la G3P est transformée en DAP+H2O2 grâce à l'enzyme GPO. La réaction enzymatique entre l'H2O2, la 4-aminophénazone et le p-chlorophénol, catalysée par l'enzyme POD, conduit à la formation d'une quinone qui se manifeste par une couleur rouge. Cette réaction colorimétrique est utilisée pour déterminer le taux de triglycérides. L'intensité de la couleur est mesurée à une longueur d'onde spécifique de 505 nm, permettant ainsi une évaluation précise du taux de triglycérides dans l'échantillon.



1.3.3 Dosage des protéines totales tissulaires :

Les protéines totales tissulaires sont quantifiées en utilisant la méthode de Lowry et al. (1951), qui fait appel à l'albumine sérique bovine comme référence standard (Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA). Cette méthode repose sur la réaction des ions Cu^{2+} avec les groupes tyrosine et tryptophane présents dans les protéines, formant ainsi un complexe qui est réduit par le réactif de Folin. La formation d'une coloration bleue est directement proportionnelle à la quantité de protéines dans l'échantillon, et la mesure de l'absorbance se fait à une longueur d'onde de 689 nm.

1.3.4 Dosage de malondialdéhyde (MDA) :

Le malondialdéhyde (MDA) est largement utilisé comme marqueur oxydant pour évaluer le statut redox, et il est considéré comme le marqueur le plus couramment utilisé dans la peroxydation lipidique. Pour mesurer le MDA, la méthode de Draper et Hadley (1990) est utilisée, qui implique un traitement acide à chaud avec l'acide thiobarbiturique (TBA). L'homogénat d'organes est incubé pendant 20 minutes à 100°C avec le TBA et l'acide trichloroacétique (TCA). Après l'incubation, le mélange est refroidi et centrifugé à 4000 t/min pendant 10 minutes. La mesure est effectuée sur le surnageant, qui contient le MDA. Le TBA réagit avec les aldéhydes pour former un produit de condensation chromogénique composé de deux molécules de TBA et d'une molécule de MDA, dont l'absorbance est mesurée à 532 nm. La concentration en MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$).

1.3.5 Détermination des protéines carbonylées :

Les protéines carbonylées de l'homogénat tissulaire (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées selon la méthode de Levine et al. (1990) qui utilise la réaction au 2,4-dinitrophénylhydrazine. Pour cela l'homogénat d'organes est incubé pendant 1 heure à température ambiante avec la dinitrophénylhydrazine (DNPH). Ensuite, les protéines sont précipitées en ajoutant de l'acide trichloroacétique (TCA), suivies de trois lavages avec un mélange d'éthanol et d'éthylacétate (1:1 v/v), et de trois autres lavages avec du TCA. Le culot obtenu est solubilisé dans une solution de guanidine. Les mesures sont effectuées à 350 et 375 nm pour déterminer la concentration des groupements carbonylés en utilisant un coefficient d'extinction ($\epsilon = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$).

1.3.6 Dosage de l'activité de la catalase :

On retrouve les catalases dans de nombreux tissus de l'organisme, agissant comme des catalyseurs biologiques depuis de nombreuses années. Ce sont des enzymes antioxydantes tétramériques, où chaque unité comporte une molécule d'hème et une molécule de NADPH. Leur rôle essentiel consiste à défendre la cellule contre le stress oxydant en accélérant la réaction spontanée de décomposition du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), une substance toxique pour la cellule, en eau et en oxygène (**Regoli et Principato, 1995**).



L'objectif principal est de détecter la présence et l'activité enzymatique de la catalase, une enzyme antioxydante. La catalase joue un rôle essentiel dans la protection du corps contre les effets néfastes du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), pour évaluer l'activité enzymatique de la catalase au niveau de l'homogénat des d'organes, nous avons utilisé la méthode spectrophotométrique pour déterminer la vitesse de décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode d'AEBI (1974). La présence de catalase entraîne une diminution de l'absorption de la solution de H_2O_2 au fil du temps. Le milieu réactionnel se compose de H_2O_2 , d'un tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7.0) et de la source d'enzyme antioxydante, la catalase (sous forme de l'homogénéisé). Après agitation vigoureuse et incubation pendant 5 minutes à température ambiante, nous avons ajouté le réactif sulfate d'oxyde de titane

(TISO4). La mesure de l'absorbance a été réalisée à une longueur d'onde de 420 nm. Nous avons utilisé une gamme d'étalons de concentrations de H₂O₂ allant de 0,5 à 2 mmol/l pour déterminer la concentration de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) restant.

1.3.7 Dosage du glutathion réduit (GSH) : (Ellman, 1959).

Le glutathion (8-glutamyl- cystéinyl-glycine) est un tripeptide composé d'acide glutamique, de cystéine et de glycine. Il joue un rôle crucial dans l'activité de nombreuses enzymes. En collaboration avec le glutathion réductase, il participe à la formation de ponts disulfures dans de nombreuses protéines et hormones polypeptidiques. De plus, il est impliqué dans le métabolisme des xénobiotiques. Le glutathion (GSH) est présent dans la plupart des tissus car il est essentiel dans la réduction de peroxydes organiques et inorganiques.

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est réalisé à l'aide de la méthode colorimétrique en utilisant le réactif d'Ellman (DTNB). Cette réaction implique la rupture de la molécule d'acide 5,5-dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère de l'acide thionitrobenzoïque (TNB).



Le TNB (thionitrobenzoïque) présente une absorbance à 412 nm dans un milieu alcalin à pH (8-9), avec un coefficient d'extinction de 13,6 mM⁻¹.cm⁻¹

1.3.8 Détermination du taux d'hydroperoxydes :

Les hydroperoxydes. Présents dans les homogénats d'organes (foie, tissu adipeux, muscle et intestin) sont quantifiés en utilisant la méthode de l'oxydation des ions ferriques avec le xylénol orange (Rockford, IL, USA), conjointement avec le ROOH réducteur spécifique de la triphénylphosphine (TPP), telle que décrite par Nourooz-Zadeh et al. (1996). Cette méthode repose sur une peroxydation rapide qui convertit le Fe²⁺ en Fe³⁺ en milieu acide.

En présence du xylénol orange [(O-cresolsulfonphtaléine-3',3''-bis (méthyliminodiacétique acide sodium)], les ions Fe³⁺ forment un complexe Fe³⁺-xylénol orange. La quantification se fait en mesurant l'absorbance de ce complexe coloré à 560 nm. Le taux d'hydroperoxydes plasmatiques est calculé en soustrayant l'absorbance de l'échantillon de l'absorbance du blanc.

2 **Analyse statistique :**

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel STATISTICA (Version 4.1, Stat soft, Paris, France). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type. Après l'analyse des variances, la comparaison des moyennes entre les deux groupes (rats témoins et rats diabétiques) est effectuée à l'aide du test "t" de Student. Les moyennes sont considérées significativement différentes lorsque $P < 0.05$ et hautement significatives lorsque $p < 0.01$.

A decorative border made of black line art scrollwork, featuring various flourishes, curls, and scroll-like elements that frame the central text.

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION

1 Variation du poids corporel, nourriture ingérée et l'apport énergétique chez les rats témoins et expérimentaux :

Le poids corporel et le régime utilisé sont les premiers paramètres à prendre en considération lors de l'étude du diabète nutritionnel. Des différents lots de rats sont représentés dans le tableau A1 en annexes (chaque valeur correspond à la moyenne \pm écart-type) et illustrées dans la figure 12.

Les résultats obtenus dans notre étude ont montré une augmentation significative du poids corporel(g) chez les rats rendus diabétiques(D) par voie nutritionnelle sur les deux mois d'expérimentation comparativement aux rats témoins(T) nourris par régime standard ($p < 0,05$) (D : 298.17 ± 4.37 vs T : 225 ± 6.21), ainsi nos résultats révèlent aussi une élévation significative de la consommation de la nourriture (g) chez les rats diabétiques par rapport aux témoins (D : 34.51 ± 2.34 vs T 22.41 ± 5.22), en plus l'apport énergétique (Kcal/J/rat) est augmenté chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins (D : 206.18 ± 5.63 vs T : 125.50 ± 10.59).

2 Variation de Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux :

Le poids des organes(g) (Foie, tissu adipeux, rein, pancréas) est significativement variant chez les rats diabétiques (D) par rapport aux témoins(T) ($p < 0,05$) foie (D : $10,03 \pm 1,07$ vs T : $9,40 \pm 1,14$), pancréas (D : $2,02 \pm 0,12$ vs T : $1,71 \pm 0,19$), tissu adipeux (D : $2,75 \pm 1,18$ vs T : $1,43 \pm 0,22$), rein (D : $1,58 \pm 0,32$ vs T : $1,62 \pm 0,16$). (Figure 13, tableau A2 en annexe).

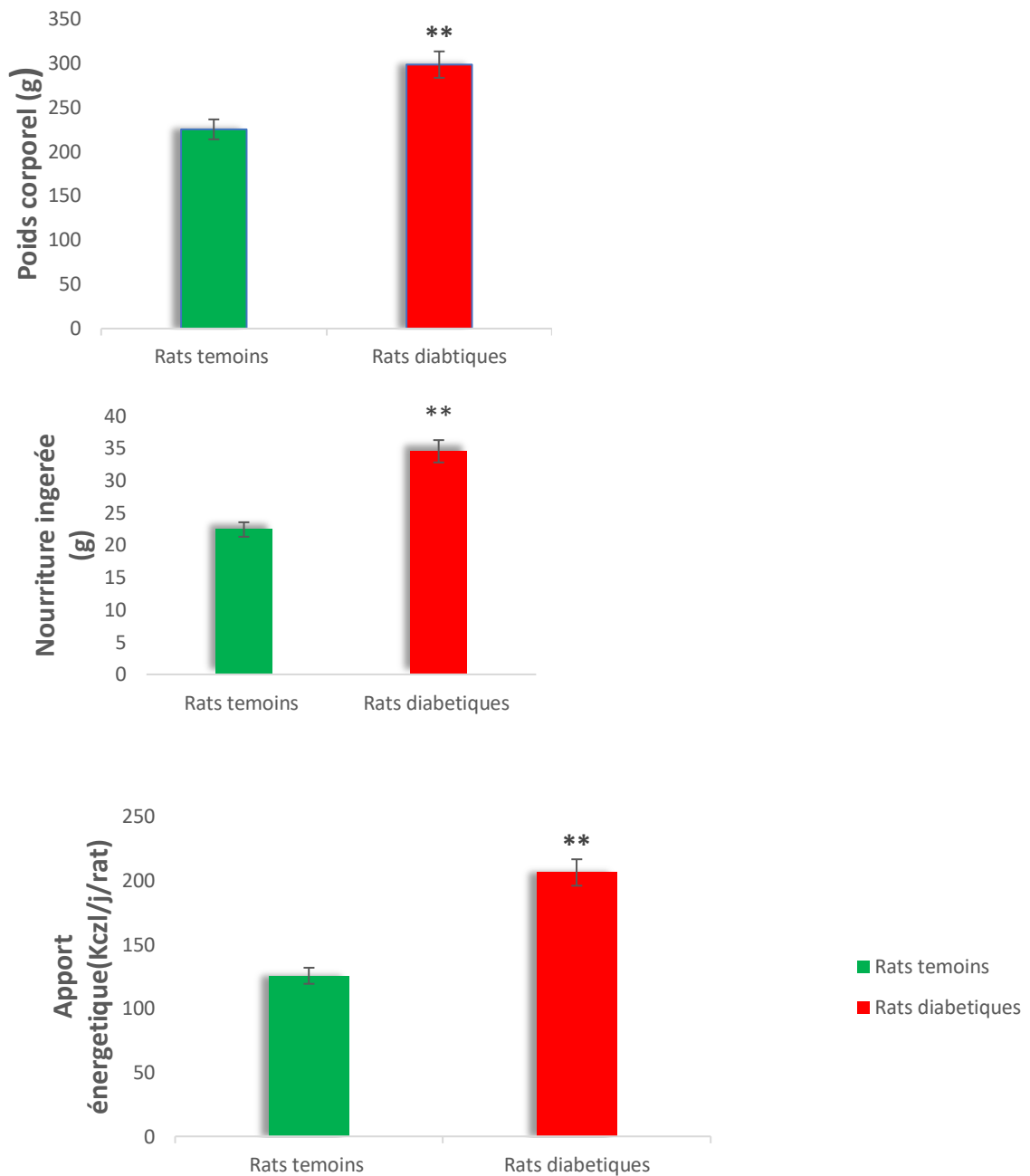


Figure 12 : Le poids corporel, nourriture ingérée et l'apport énergétique chez les rats témoins et expérimentaux.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

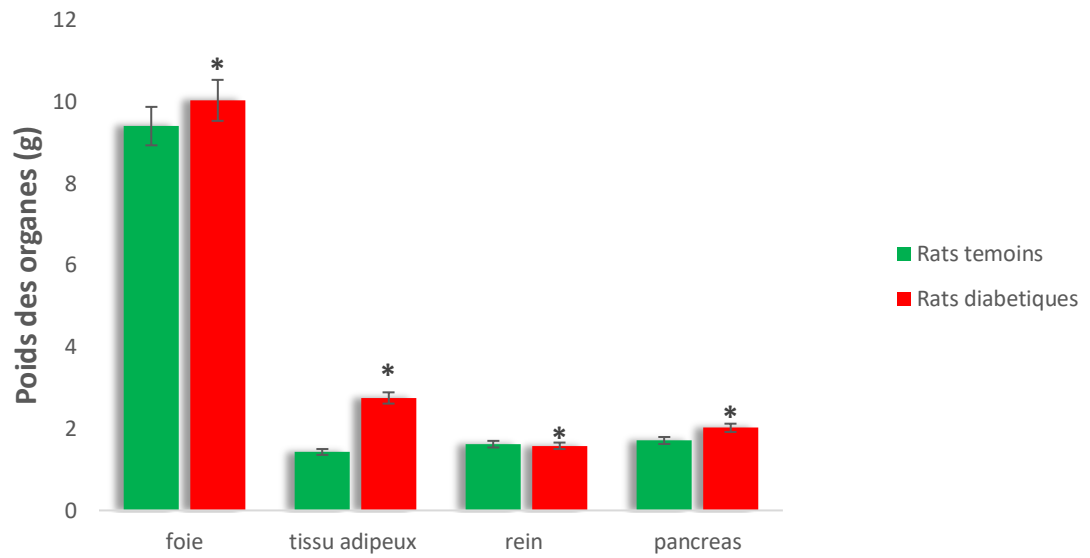


Figure 13 : Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

3 Teneurs en cholestérol total (mmol/g de tissu) aux niveaux des organes chez les rats témoins et expérimentaux :

Le taux de cholestérol total (mmol/g de tissu) est augmenté d'une façon hautement significative chez les rats rendus diabétiques(D) par voie nutritionnelle par rapport aux rats du lot témoin (T) ($p < 0,05$) une élévation du taux de cholestérol total au niveau du foie (D : $0,69 \pm 0,04$ T : $0,51 \pm 0,01$), ainsi une augmentation significative de taux de cholestérol total chez les rats diabétiques comparativement aux rats témoins(T) au niveau du pancréas (D : $1,39 \pm 0,09$ vs T : $0,27 \pm 0,07$), tissu adipeux (D : $3,15 \pm 0,07$ vs T : $2,8 \pm 0,02$) et rein (D : $0,38 \pm 0,03$ vs T : $0,19 \pm 0,02$) (Figure 14, Tableau A3 en annexe).

4 Teneurs de triglycéride totale (mmol/g de tissu) aux niveaux des organes chez les rats témoins et expérimentaux :

Une augmentation hautement significative ($p < 0,05$) de taux de triglycérides au niveau des organes chez les rats rendus diabétiques (D) par voie nutritionnelle par rapport aux rats témoins(T) nourris au régime standard, une élévation significative de taux de triglycéride total au niveau du foie chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins (D : $1,90 \pm 0,02$ vs T $1,59 \pm 0,01$) ainsi une augmentation significative au niveau pancréas (D : $4,87 \pm 0,15$ vs $4,29 \pm 0,07$) tissu adipeux (D : $1,95 \pm 0,07$ vs T : $0,68 \pm 0,02$), et rein (D : $1,48 \pm 0,03$ vs $0,92 \pm 0,02$). (Figure 15, Tableau A4 en annexe).

5 Teneurs en protéines totales (mg/g de tissu) aux niveaux des organes chez les rats témoins et expérimentaux :

L'étude statistique de dosage de protéine totale au niveau des organes montre qu'il existe une augmentation significative de taux de protéine totale ($p < 0,05$) chez les rats diabétiques (D) par rapport aux rats du lot témoin (T). Au niveau hépatique le taux de protéine totale est augmenté d'une façon importante chez les rats rendus diabétiques par voie nutritionnelle par rapport aux rats du lot témoin (D : $389,47 \pm 8,23$ vs T : $229,67 \pm 9,54$) ainsi a été augmenté de façon significative au niveau tissu adipeux (D : $47,00 \pm 3,08$ vs T : $44,16 \pm 4,04$) et au niveau du rein (D : $67,27 \pm 1,47$ vs T : $64,17 \pm 1,77$). et a été diminué au niveau du pancréas chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins (D : $18,56 \pm 1,22$ vs T : $18,63 \pm 5,48$) (Figure 16, Tableau A5 en annexe).

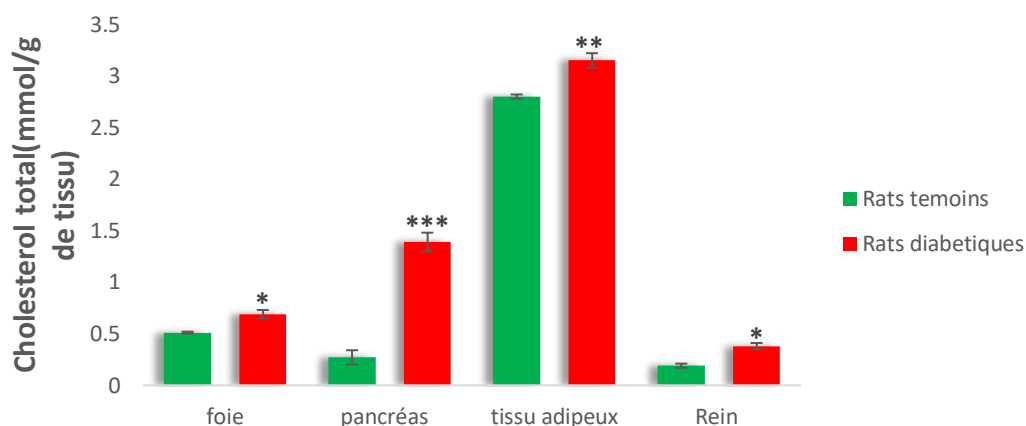


Figure 14 : Teneurs en cholestérol total (mmol/g de tissu) au niveaux des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

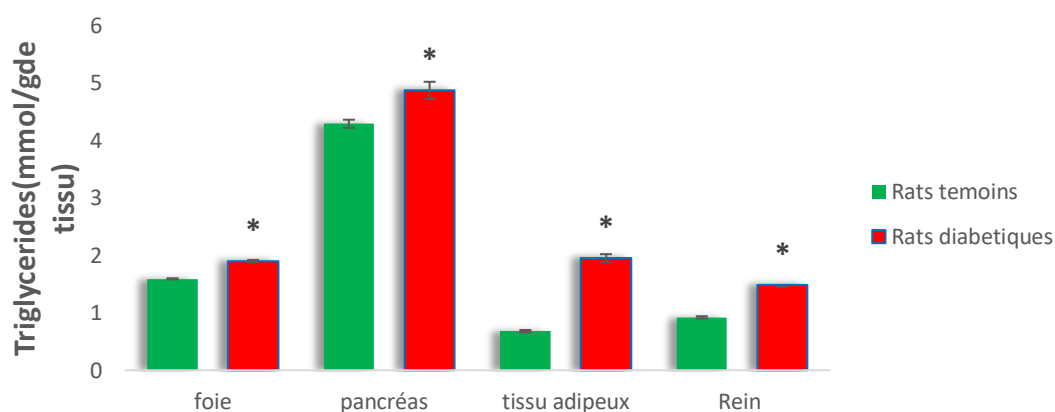


Figure 15 : Teneurs en triglycérides (mmol/g de tissu) au niveaux des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

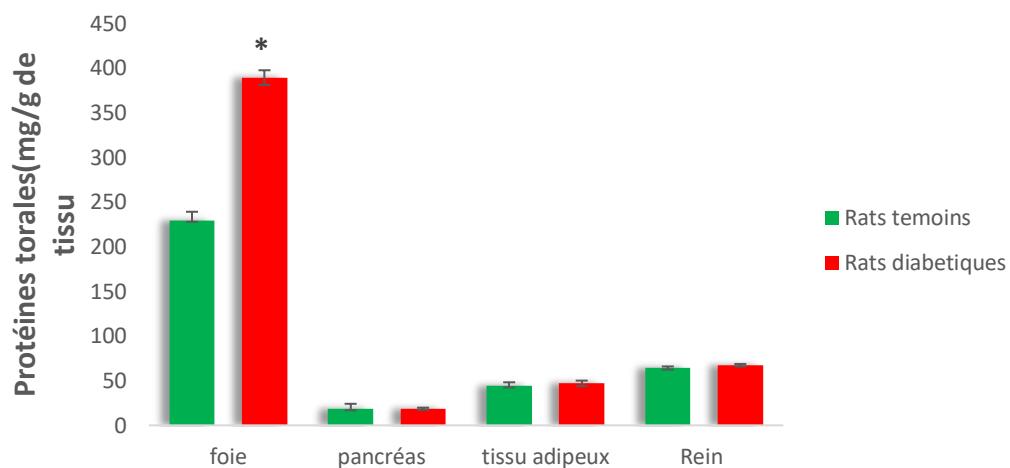


Figure 16 : Teneurs en protéines totales (mg/g de tissu) au niveaux des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

6 Marqueurs du statut oxydant/antioxydant au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux :

•Variation Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les rats témoins et expérimentaux :

Nos résultats révèlent une augmentation significative des marqueurs du statut oxydant MDA($\mu\text{M/g}$) et protéine carbonyle ($\mu\text{M/mg}$), hydroperxydes (nmol/g) au niveau du foie chez les rats rendus diabétiques (D) par voie nutritionnelle sur les deux mois d'expérimentation comparativement aux rats de lot témoins(T) nourris par régime standard ($p < 0,05$), MDA (D : $1,07 \pm 0,05$ vs T : $0,52 \pm 0,094$) protéine carbonyle (D : $5,90 \pm 0,44$ vs T : $2,21 \pm 0,56$), Hydroperxydes (D : $5,74 \pm 0,79$ vs T : $3,19 \pm 0,21$).

L'étude statistique a montré aussi une variation hautement significative ($p < 0,05$) des Marqueurs antioxydants CAT (UI/g), GSH ($\mu\text{M/g}$) chez les rats rendus diabétiques par voie nutritionnelle (D) par rapport aux rats témoins nourris au régime standard (T) CAT (D : $132,80 \pm 8,48$ vs T : $85,16 \pm 4,26$), GSH (D : $2,56 \pm 0,22$ vs T : $4,07 \pm 0,4$) (**Figure 17, Tableau A6 en annexe**).

• Variation Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du pancréas chez les rats témoins et expérimentaux :

Les résultats obtenus dans notre étude ont montré une augmentation significative ($p < 0,05$) des marqueurs oxydants MDA ($\mu\text{M/g}$) et protéine carbonyle ($\mu\text{M/mg}$) au niveau du pancréas chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins, MDA (D : $3,67 \pm 0,83$ vs T : $1,47 \pm 0,13$), protéine carbonyle (D : $3,07 \pm 0,71$ vs T : $2,54 \pm 0,25$).

Le dosage des marqueurs antioxydants de la CAT (UI/g) et la GSH ($\mu\text{M/g}$), au niveau du pancréas a montré qu'il existe une diminution significative ($p < 0,05$) de CAT (UI/g), GSH ($\mu\text{M/g}$), chez les rats diabétiques (D) par rapport aux rats témoins (T) CAT (D : $30,07 \pm 4,00$ vs T : $62,59 \pm 5,55$), GSH (D : $4,18 \pm 0,35$ vs T : $5,40 \pm 1,19$) Par ailleurs, une augmentation significative de Hydroperxydes (nmol/g) chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins (D : $1,04 \pm 0,21$ vs T : $0,99 \pm 0,21$) (**Figure18 , Tableau A7 en annexe**).

•Variation Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de tissu adipeux blanc chez les rats témoins et expérimentaux :

Nos résultats révèlent une augmentation significative ($p < 0,05$) des marqueurs du statut oxydant MDA ($\mu\text{M/g}$) et protéine carbonyle ($\mu\text{M/mg}$), Hydroperxydes (nmol/g) au niveau du tissu adipeux blanc chez les rats diabétiques par rapport au rats témoins MDA (D : $31,83 \pm 10,76a$ vs T : $15,00 \pm 3,83$), protéine carbonyle (D : $0,22 \pm 0,05$ vs T : $0,17 \pm 0,02$), Hydroperxydes (D : $1,99 \pm 0,21$ vs T : $0,67 \pm 0,21$).

L'étude statistique a montré aussi une variation hautement significative ($p < 0,05$) des Marqueurs antioxydants CAT (UI/g) , au niveau tissu adipeux blanc chez les rats rendus diabétiques (D) par voie nutritionnelle par rapport aux rats témoins nourris (T) au régime standard (D : $133,10 \pm 2,44$ vs T : $76,09 \pm 6,03$) , Par ailleurs une diminution significative de la GSH au niveau du tissu adipeux chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins) GSH (D : $4,49 \pm 1,46$ vs T : $6,71 \pm 0,98$) (**Figure 19, Tableau A8 en annexe**).

•Marqueurs du statut oxydant/antioxydant au niveau de l'organe rein chez les rats témoins et expérimentaux :

Le dosage des marqueurs oxydants le MDA et protéine carbonyle au niveau du rein a montré qu'il existe une augmentation significative ($p < 0,05$) de MDA ($\mu\text{M/g}$) et protéine carbonyle ($\mu\text{M/mg}$) chez les rats diabétiques (D) par rapport aux rats témoin (T) MDA (D : $2,49 \pm 0,08$ vs T : $0,64 \pm 0,03$), protéine carbonyle (D : $4,25 \pm 0,05$ vs T : $1,93 \pm 0,01$). Ainsi le dosage des marqueurs antioxydants la CAT (UI/g) et la GSH ($\mu\text{M/g}$), au niveau du rein a montré qu'il existe une diminution significative ($p < 0,05$) de CAT (UI/g) , GSH ($\mu\text{M/g}$), chez les rats diabétiques (D) par rapport aux rats témoins (T) CAT (D : $8,99 \pm 0,48$ vs T : $16,55 \pm 0,15$) GSH (D : $4,96 \pm 0,1$ vs T : $7,85 \pm 0,98$) Par ailleurs, une augmentation significative de Hydroperxydes (nmol/g) chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins (D : $1,96 \pm 0,21$ vs T : $1,32 \pm 0,21$) (**Figure 20 , Tableau A9 en annexe**).

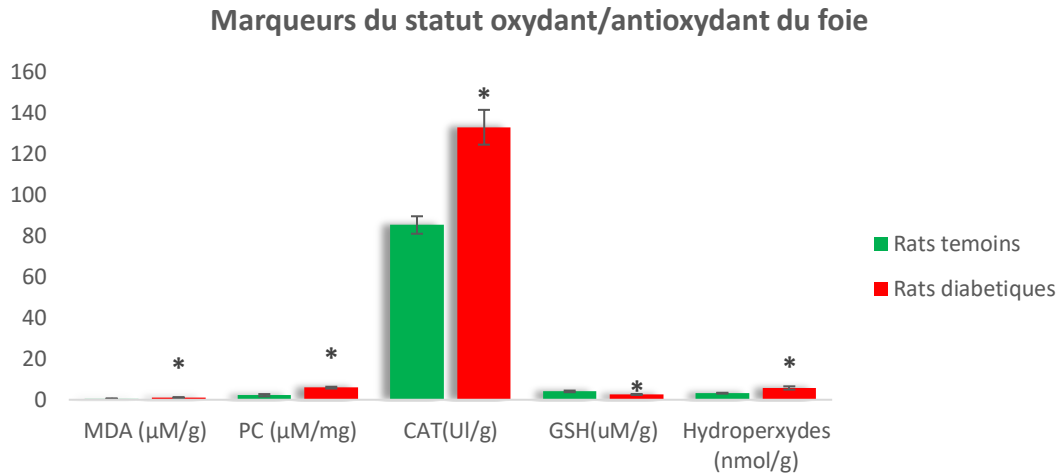


Figure 17 : Variation Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les rats témoins et expérimentaux.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

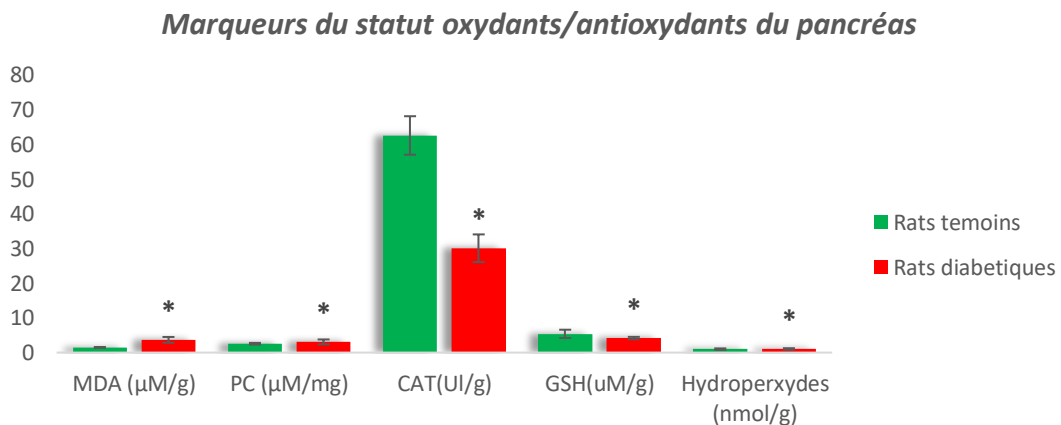


Figure 18 : Variation Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du pancréas chez les rats témoins et expérimentaux.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

Marqueurs du statut oxydants/antioxydants de tissu adipeux

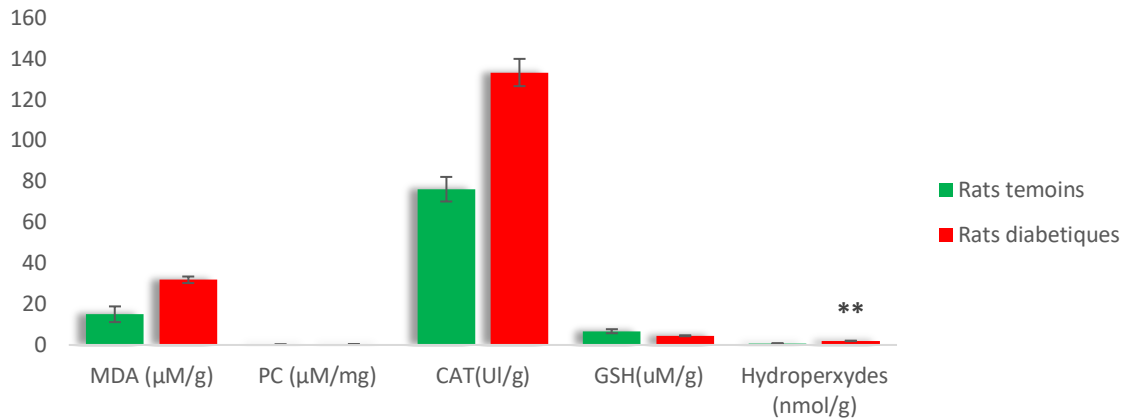


Figure 19 : Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de tissu adipeux blanc chez les rats témoins et expérimentaux.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

Marqueurs du statut oxydants/antioxydants du reins

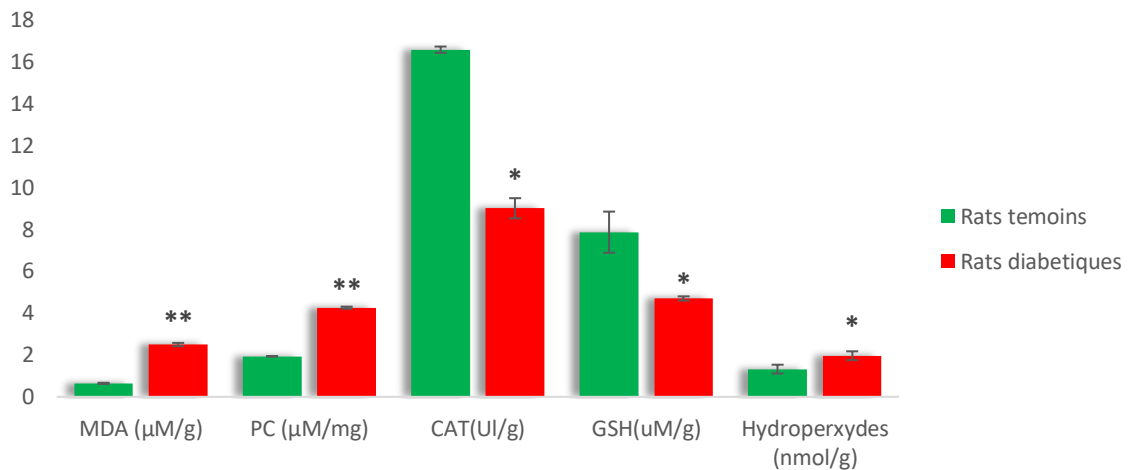


Figure 20 : Marqueurs du statut oxydant/antioxydant au niveau de l'organe rein chez les rats témoins et expérimentaux.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0,05$ et hautement significative à $p < 0,01$.



DISCUSSION

Selon de nombreuses organisations internationales, menées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la Fédération internationale du diabète (FID), le diabète est défini comme une épidémie mondiale qui deviendra un problème majeur de santé publique pour les sociétés dans un avenir proche (**Besson et al.,2008**).

Le diabète sucré est une maladie mortelle, définie comme un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique (taux de sucre dans le sang trop élevé supérieur à 1,26 g/L à jeun.) attribuable à une réduction de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline ou les deux en même temps (**Punthakee et al.,2018 ; Guérin-Dubourg., 2014**).

Hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à des anomalies de la fonction endothéliale, et des fonctions plaquettaires et d'une majoration du stress oxydant, intervenant dans l'ensemble des complications chroniques assez spécifique qui touche la plupart des organes du corps, en particulier les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV) (**Couaillet.,2015**). Les scientifiques de laboratoire induisent le diabète Expérimental dans des modèles animaux dans le but de faire progresser les connaissances et la compréhension des divers aspects de sa pathogenèse de cette maladie mortelle et de rechercher de nouveaux traitements et médicaments (**Abu Abeeleh et al., 2009**).

Plusieurs méthodes ont été utilisées sur des animaux de laboratoire pour induire un diabète sucre expérimental, tel que la méthode chirurgicale par exérèse 90 à 95 % du pancréas de l'animal. Ainsi peut être induite chimiquement le diabète sucré par injection des molécules chimiques toxiques pour les cellules bêta des îlots de Langerhans comme l'alloxane ou la streptozotocine (**Ikebukuro et al.,2002 ; Akbarzadeh et al., 2007**).

Entre autres, le régime alimentaire dans le cadre d'expérimentation sur des animaux permet de déclencher un diabète sucré, tel que le régime riche en fructose (**Busseroles et al.,2003**).

L'objectif de notre étude est de mieux comprendre la relation entre le DT2 et la balance redox chez des rats diabétiques par voie nutritionnels. Le suivi de modification de la balance redox au cours du diabète est assez difficile chez l'homme en raison de la durée des différentes étapes de la vie nous avons utilisé un modèle animal le rat Wistar développant le diabète de type 2 induit par la consommation accrue d'un régime enrichi en fructose.

L'obésité, l'élévation de la consommation de la nourriture et l'apport énergétique sont les premiers paramètres observés au cours du diabète sucré expérimental apparu par voie nutritionnelle chez un modèle animal (Lê., 2008).

Dans notre étude, nos résultats montrent que le régime riche en fructose, induit chez les rats « Wistar » une obésité associée avec une augmentation de la consommation de la nourriture et l'élévation de l'apport énergétique. En revanche, les effets de l'hypertriglycéridémie du fructose responsable d'une surproduction de TG hépatique, et l'augmentation de l'activité de la lipogénèse va conduire à une surproduction de TG, VLDL et la diminution de la clairance des TG et l'élévation des dépôts lipidiques d'autre part. L'alimentation riche en fructose diminue également l'activité de la lipoprotéine lipase ces modifications vont conduire à l'augmentation du poids des rats nourris par un régime riche en fructose (Mayes,1993 ; Busseroles et al., 2003 ; Huang et al.,2004 ; Handayan et al.,2021).

En revanche il a été rapporté que le régime riche en fructose diminue la sécrétion d'insuline et de « la leptine » mais augmente la prise alimentaire par l'augmentation des taux de l'hormone anorexigène « la ghréline » ce qui conduit à l'élévation de la prise alimentaire et l'apport énergétique chez les rats traités par régime riche en fructose (Teff et al.,2004).

Nos résultats sont en concordance avec les résultats antérieurs des auteurs qui montrent que la consommation accrue du fructose favorise le développement de ces paramètres, ce qui conduit à l'installation de l'insulinorésistance caractérisée par une hyperglycémie chronique. En effet, cette insulinorésistance résulte d'un déficit en transporteurs de glucose ou les enzymes impliquées dans le métabolisme glucidique (Busseroles et al., 2003 ; Wilson., & Islam.,2012 ; Thoen et al.,2019).

Par ailleurs, une forte corrélation entre l'obésité et l'hyperglycémie et l'effet hypertriglycéridémie du fructose explique l'augmentation du poids des organes tel que (le foie, tissu adipeux, pancréas, rein) par une activation accrue de la lipogénèse de novo ce qui conduit à l'accumulation des lipides tissulaires et l'augmentation du poids des organes chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins nourris par un régime standard (Busseroles et al., 2003 ; Mayes,1993).

Le foie et le rein sont considérés comme des organes principaux responsables du métabolisme du fructose au niveau de l'organisme grâce à leurs disponibilités à l'enzyme primaire de la fructolyse la KHK, ce qui explique l'hypertrophie de ces organes. Ainsi l'augmentation des lipides hépatiques (le taux des acides gras libres et le cholestérol et TG) vont orienter l'organisme à l'augmentation du stockage des lipides au niveau des tissus tel que le tissu adipeux blanc, et l'augmentation de la prolifération des cellules adipocytaires et les

dépôts lipidiques qui induisent l'installation de l'insulinorésistance qui entraîne l'hypertrophie du pancréas (Weir et al., 2004 ; Prentki et al., 2006 ; palanisamy et al.,2008 ; Nakayama et al.,2010 ; Dekker et al. 2010).

Nos résultats sont concordant avec les auteurs qui concluent que la consommation accrue du fructose favorise l'augmentation du poids des organes (Busseroles et al., 2003 ; Kawasaki et al.,2009 ; Dekker et al. 2010 ; Handayan et al.,2021). En plus le fructose induit la rétention de sodium et d'eau et une déplétion de potassium cela conduisant à l'augmentation du poids des organes chez des rats nourris par le régime riche en fructose (Palanisamy et al., 2008).

Nos résultats montrent une augmentation de taux des lipides (cholestérol, Triglycéride) chez les rats diabétiques soumis à un régime riche en fructose à celui des rats témoins. Donc nos résultats sont adéquats avec les travaux des auteurs (Busseroles et al., 2003 ; Girard et al.,2006 ; Nakayama et al.,2010),qui suggèrent que le diabète type 2 est généralement associé à une hyperlipidémie et lipotoxicité caractérisée par une augmentation en teneur de lipides dans plusieurs types d'organes, ce qui représente un facteur de risque de maladie coronarienne (Langhi et Cariou.,2010). Ainsi l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont associés à la carence en insuline ou de la résistance à l'insuline (Daisy et al., 2009).

Le métabolisme du fructose est caractérisé par l'absence du système rétrocontrôle par rapport au glucose qui est contrôlé par l'ATP et le citrate. L'absence de retro contrôle induit une forte synthèse des monosaccharide (pyruvate, glycérol 3-p), cela induit la stimulation de la lipogenèse de novo et la synthèse, estérification, la sécrétion et l'accumulation du cholestérol et acide gras (Johnson et al. 2009 ; Castro et al.,2013). Cela explique l'augmentation de la concentration lipidique tissulaire.

Cependant, le fructose a la capacité d'activer les facteurs de transcription nucléaire indépendamment de l'insuline, tels que SREBP-1c, qui stimulent l'expression des enzymes responsables de la lipogenèse de novo dans le foie et les tissus adipeux. Cela entraîne une augmentation du taux de triglycérides (TG). De plus, le fructose peut activer une protéine, appelée ChREBP, qui se lie à des facteurs de transcription, ce qui amplifie l'expression des enzymes hépatiques telles que l'acide gras synthase, l'acétyl-CoA carboxylase et la L-pyruvate kinase. Cette activation entraîne une augmentation des lipides et des dépôts lipidiques au niveau des organes des rats diabétiques (Dekker et al., 2010). Dans cette étude, le diabète par voie nutritionnelle induit à une augmentation des concentrations des protéines totales au

niveau des organes des rats diabétiques comparativement aux rats témoins, la consommation excessive du fructose peut entraîner une accumulation de graisse dans le foie et les organes, ce qui peut déclencher une réponse inflammatoire et conduire à une augmentation de la synthèse accrue des protéines. De même, la consommation du fructose peut induire une augmentation de niveau de glucose et d'insuline dans le sang qui peut également stimuler la synthèse de protéines dans les tissus qui se traduit par l'augmentation des taux des protéines totales chez les rats diabétiques par régime riche en fructose (**Tappy, &Lê., 2010 ; Stanhope., 2012 ; Softic et al.,2016**).

Le stress oxydatif correspond généralement à un déséquilibre entre la production cellulaire de radicaux libres et les défenses antioxydantes de l'organisme. La toxicité des radicaux libres varie selon l'intensité et la durée de leur formation (**Guérin-Dubourg., 2014**). Plusieurs études ont montré qu'un régime à base de fructose induit une intolérance au glucose et augmente la résistance à l'insuline chez les animaux nourris par un régime riche en fructose, entraînant une hyperglycémie qui pourrait être un facteur important susceptible d'augmenter les ROS et altérer les défenses antioxydant tissulaires.

L'hyperglycémie augmente la production des ROS de plusieurs façons, comme auto-oxydation du glucose et la glycosylation oxydative et la glycosylation non enzymatique des protéines qui induisent l'augmentation de taux des marqueurs oxydants chez les rats diabétiques par voie nutritionnelle (**Girard et al.,2006**). Nos résultats montrent que le régime riche en fructose induit le diabète et augmente la concentration des marqueurs oxydants au niveau du foie, tel que les marqueurs de la peroxydation lipidique (MDA, Hydroperxydes) et de l'oxydation des protéines (protéines carbonyl (PC) et en même temps l'augmentation de l'activité de la catalase et la chute de la concentration de GSH chez les rats diabétiques soumis à un régime riche en fructose par rapport aux rats témoins. Nos résultats sont en homologues avec les travaux (**Huang et al.,2004 ; Armatcu et al, 2005 ; Lozano et al.,2016**).

Ainsi le fructose caractérise la production des ROS et la synthèse accrue des lipides cela conduit à l'augmentation de la peroxydation lipidique et l'élévation de la concentration des marqueurs de la peroxydation lipidique (MDA et Hydroperxydes) au niveau du foie chez les rats diabétiques à celle des rats témoins ,ainsi le foie des rats nourris avec un régime riche en fructose a montré une augmentation de l'activité antioxydante de l'enzyme « catalase » observée dans notre étude, et suggère la réponse des enzymes antioxydantes à l'augmentation du stress oxydatif induit par le fructose. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que le foie a une plus grande capacité antioxydante par rapport aux autres tissus de l'organisme (**Ramon et**

al.,2001). Les faibles taux de GSH sont observés dans notre étude car leur utilisation accrue pour piéger les radicaux libres et protéger les biomolécules contre les dommages oxydatifs. (**Armatcu et al., 2005**). De plus l'hyperglycémie peut activer d'autres voies du métabolisme tel que (la voie polyols) cela conduit à la déplétion de NADPH, un cofacteur important pour la régénération de GSH qui induit la chute de taux de GSH hépatique, et la diminution de la concentration de GSH induit l'aggravation de la résistance à l'insuline car la GSH joue un rôle modulateur de certains facteurs de transcription de gène de récepteur d'insuline (**Guérin-Dubourg.,2014 ; Srividhya& Anuradha., 2002**).

Au niveau du pancréas nos résultats montrent une augmentation de marqueurs oxydatifs (MDA et PC et Hydroperxydes) et une diminution des enzymes antioxydants chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins. Le pancréas se caractérise par une expression plus faible des enzymes antioxydants classiques par rapport aux autres tissus.

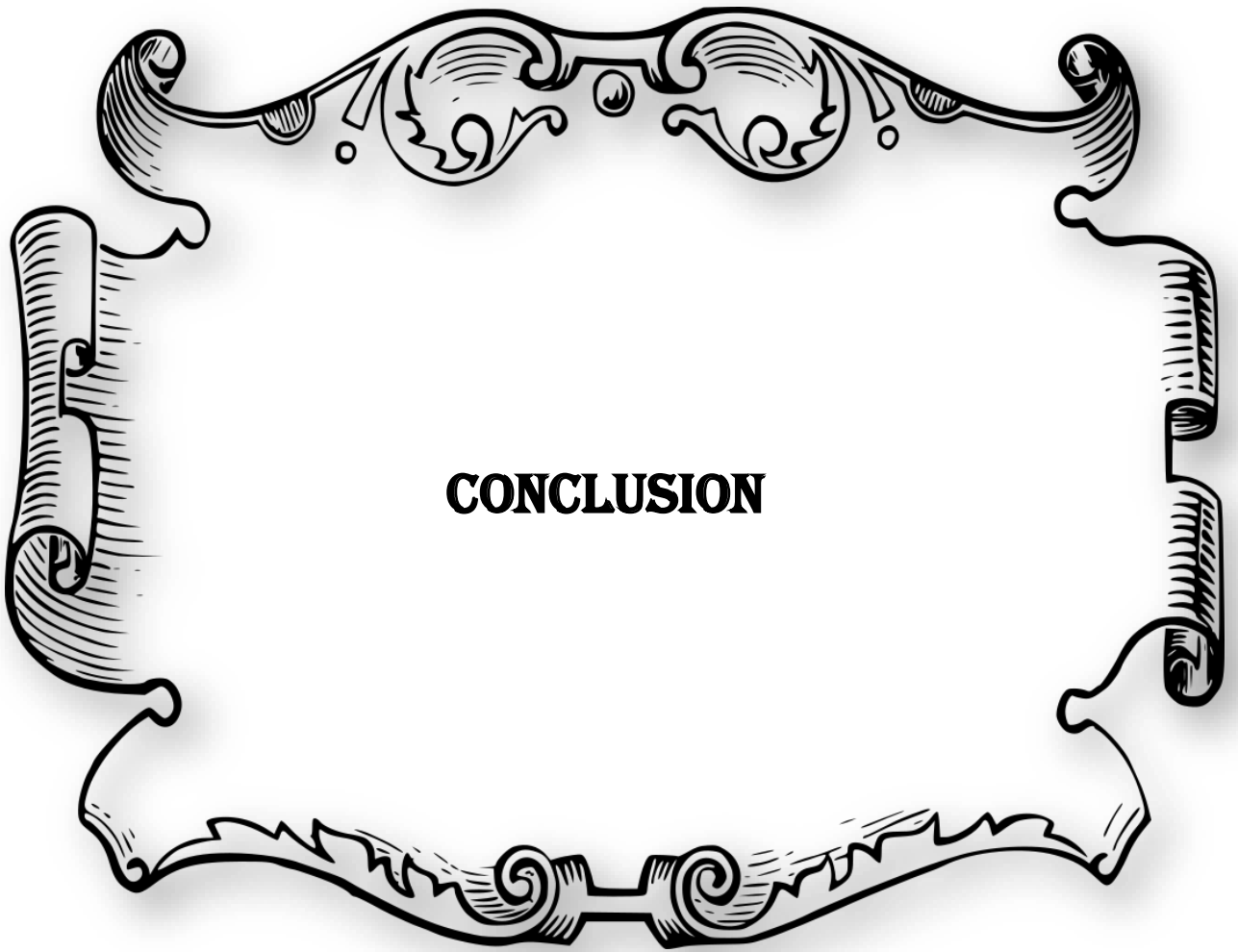
D'autre part, l'hyperglycémie chronique induite par le fructose a augmenté le niveau de stress oxydatif chez les rats diabétiques de plusieurs manières (activation des voies métaboliques tel que la voie polyols et des hexosamines, et auto-oxydation du glucose, du glycéraldéhyde, l'activation de la protéine kinase C et des NADPH oxydases et augmentation de la glycation non enzymatiques des protéines), ce qui explique la sensibilité du pancréas au stress oxydatif et la diminution de la concentration des enzymes antioxydants et l'augmentation des marqueurs oxydants(**Lenzen et al.,1996 ;Duprez.,2013**).

Selon les auteurs (**Cavarape et al.,2001 ; Kovačević, et al.,2017**), des études ont démontré qu'un régime à base de fructose provoque une inflammation du tissu adipeux par l'activation des facteurs de transcription pour les gènes de cytokines pro- inflammatoires qui sont des puissants inducteurs de la production d'espèces (ROS) et (RNS) dans le tissu adipeux, cela explique l'augmentation des ROS et conduit à la peroxydation lipidiques et la glycation des protéines du tissu adipeux, en même temps l'augmentation de l'activité des enzymes antioxydants pour corriger l'excès de ROS ainsi, la résistance à l'insuline au niveau du tissu adipeux stimule l'activation des voies métaboliques tel que la voie des polyols , entraînant une déplétion en NADPH et une diminution de la régénération du GSH, ce qui explique la diminution du GSH au niveau tissulaire.

Le diabète alimentaire induit par l'apport de fructose entraîne une carence en insuline ou insulino-résistance, cela conduit à une augmentation du taux de glucose dans le système circulatoire , ainsi les reins sont caractérisés par leur absorption de glucose indépendante de l'insuline, ce qui entraîne une augmentation de l'entrée du flux de glucose au niveau des reins entraînant l'hyperglycémie, responsable d'une production accrue des ROS par l'élévation de

l'auto-oxydation du glucose et l'activation d'autres voies métaboliques, la glycation des protéines, la peroxydation des lipides cela explique l'élévation des marqueurs de peroxydation lipidique (MDA et Hydroperoxydes) et des marqueurs de oxydation des protéines (PC).

Aussi, les reins se caractérisent par un faible taux d'enzymes antioxydantes par rapport au foie, ce qui explique en revanche la faible activité des enzymes antioxydantes par rapport aux autres organes et la sensibilité accrue des reins au stress oxydatif associé au diabète **(Ramon et al.,2001 ; Nakayama et al.,2010).**



CONCLUSION

Le diabète sucré est caractérisé par une altération de l'insulinosécrétion ou une carence importante en insuline, manifesté par une hyperglycémie chronique, en plus le diabète peut avoir des effets néfastes sur la santé qui peut affecter la qualité de vie des personnes atteintes et augmenter le risque de décès prématuré ou déclencher des complications graves notamment des maladies cardiovasculaires, des lésions vasculo- nerveuses, des problèmes de vision et des lésions rénales ou la perturbation de la balance redox intracellulaire.

Des preuves scientifiques confirment que l'alimentation est étroitement liée au développement de maladies chroniques telles que le diabète, qui est caractérisé par un ensemble d'anomalies métaboliques.

Nous avons travaillé pour développer un Protocole expérimental qui induit le diabète type 2 chez les rats, permettant l'apparition progressive de la maladie pour étudier la relation entre le diabète sucré et l'état redox tissulaire des rats diabétiques par voie nutritionnelle. Le modèle expérimental que nous avons utilisé a clairement montré que le diabète est une maladie complexe et différenciée avec des caractéristiques pathologiques différentes.

D'après les résultats de notre étude on peut conclure qu'il existe une corrélation entre le régime riche en fructose et le diabète type 2 et le déséquilibre de statut redox au niveau des organes des rats diabétiques, le fructose entraîne une hyperglycémie chronique qui induit une production accrue des ROS par l'auto oxydation de glucose, l'activation des voies métaboliques et la glycation des protéines conduisant à une augmentation de l'oxydation des molécules biologiques (peroxydation lipidique, oxydation des protéines ..), cela contribue à la diminution des défenses antioxydants (catalase, SH..) chez les rats diabétiques comparativement aux rats témoins.

Les résultats obtenus dans ce travail sont intéressants car on a pu démontrer que le diabète nutritionnel induit par le fructose peut survenir dans les déséquilibres de l'état redox tissulaires chez les rats diabétiques,

Pour cela d'autres recherches et expériences seront souhaitables pour enrichir cette étude.

A decorative border made of black and white line art scrollwork, featuring various flourishes, curls, and scroll-like elements that frame the central text.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIE

1. **Abu Abeeleh M., Bani Ismail Z., Alzaben K R., Abu-Halaweh S A., Al-Essa., Jaafar Abuabeeleh M K., Alsmady M M. (2009).** Induction of Diabetes Mellitus in Rats Using Intraperitoneal Streptozotocin: A Comparison between 2 Strains of Rats. *European Journal of Scientific Research.*; 32 (3) :398-402.
2. **Ahlqvist, E., Ahluwalia, T. S., & Groop, L. (2011).** Genetics of type 2 diabetes. *Clinical chemistry*, 57(2), 241-254.
3. **Akbarzadeh, A., Norouziyan, 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, 60-64.
4. **American Diabetes Association. (2013).** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 36(Suppl 1), S67
5. **Armutcu, F., Coskun, Ö., Gürel, A., Kanter, M., Can, M., Ucar, F., & Unalacak, M. (2005).** Thymosin alpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats. *Clinical biochemistry*, 38(6), 540-547.
6. **Ahlqvist, E., Ahluwalia, T. S., & Groop, L. (2011).** Genetics of type 2 diabetes. *Clinical chemistry*, 57(2), 241-254.
7. **Ayepola, O. R., Brooks, N. L., & Oguntibeju, O. O. (2014).** Oxidative stress and diabetic complications: the role of antioxidant vitamins and flavonoids. *Antioxidant-antidiabetic agents and human health*, 923-931.
8. **Azzi R. (2013).** Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien : enquête ethnopharmacologique; Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar. These de Doctorat, université Tlemcen.
9. **Banerjee, M., & Vats, P. (2014).** Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus. *Redox biology*, 2, 170-177.
10. **Baudin, B. (2020).** Stress oxydant et protections antioxydantes. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(522), 22-30.
11. **Belhadj, M., Arbouche, Z., Brouri, M., Malek, R., Semrouni, M., Zekri, S., ... & Abrouk, S. (2019).** BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine des maladies Métaboliques*, 13(2), 188-194.
12. **Besson, R., Bernard, M., Traoré, A. T., & Gobatto, I. (2008).** Le diabète, une épidémie mondiale ? Construction et qualification d'un fait épidémiologique. In *Le*

diabète, une épidémie mondiale ? Construction et qualification d'un fait épidémiologique (pp. 1-12). Editions de l'Université Jean Moulin.

13. Bigagli, E., & Lodovici, M. (2019). Circulating oxidative stress biomarkers in clinical studies on type 2 diabetes and its complications. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.

14. Braillard, O., & dos Santos Bragança, A. (2017). Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. Hôpitaux Universitaires Genève. Département de médecine communautaire, de Premier recours et des urgences, 1-15.

15. Bravi, M.C., Pietrangeli, P., Laurenti, O., Basili, S., Cassone-Faldetta, M., Ferri, C. and De Mattia, G. (1997). Polyol pathway activation and glutathione redox status in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 46, 1194-8

16. Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 54(6), 1615-1625.

17. Busserolles, J., Gueux, E., Rock, E., Demigne, C., Mazur, A., & Rayssiguier, Y. (2003). Oligofructose protects against the hypertriglyceridemic and pro-oxidative effects of a high fructose diet in rats. *The Journal of nutrition*, 133(6), 1903-1908.

18. Busserolles, J., Rock, E., Gueux, E., Mazur, A., Grolier, P., & Rayssiguier, Y. (2002). Short-term consumption of a high-sucrose diet has a pro-oxidant effect in rats. *British Journal of Nutrition*, 87(4), 337-342.

19. Cavarape, A., Feletto, F., Mercuri, F., Quagliari, L., Damante, G., & Ceriello, A. (2001). High-fructose diet decreases catalase mRNA levels in rat tissues. *Journal of endocrinological investigation*, 24, 838-845.

20. Couaillet, L. (2015). Le stress oxydant au cours du diabète de type 2. Application à la détermination de l'excrétion urinaire de 8-isoprostane chez le patient diabétique.

21. Daisy, P., Santosh, K., & Rajathi, M. (2009). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Clitoria ternatea* Linn. in alloxan-induced diabetic rats. *Afr J Microbiol Res*, 3(5), 287-291.

22. Darenskaya, M. A., Kolesnikova, L. I., & Kolesnikov, S. I. (2021). Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 171(2), 179-189

23. De Castro, U. G. M., dos Santos, R. A. S. A. S., Silva, M. E., De Lima, W. G., Campagnole-Santos, M. J., & Alzamora, A. C. (2013). Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats. *Lipids in health and disease*, 12, 1-11.

24.DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773-795.

25.Dekker, M. J., Su, Q., Baker, C., Rutledge, A. C., &Adeli, K. (2010). Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.

26.Delbosc, S., Paizanis, E., Magous, R., Araiz, C., Dimo, T., Cristol, J. P., ... &Azay,J. (2005). Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. *Atherosclerosis*, 179(1), 43-49.

27.Dr Anne-Christine Della Valle (2022). « Diabète : définition, symptômes, quel est le taux normal ? ». *Journal des femmes SANTÉ*. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2499922-diabete-type-1-2-definition-insipide-causes-symptomes-traitement-taux-normal-journee-mondiale>.

28.Dröse, S., & Brandt, U. (2012).Molecular mechanisms of superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Mitochondrial Oxidative Phosphorylation: Nuclear-Encoded Genes, Enzyme Regulation, and Pathophysiology*, 145-169.

29.Duprez, J. (2013). Glucose et stress oxydatif dans les cellules bêta pancréatiques : Rôle du zinc et des métallothionéines.Thèse de Doctorat en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques, 132.

30.Fougere, É. (2019). Le diabète gestationnel. *Actualités Pharmaceutiques*, 58(586), 57- 59.

31.Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., ... & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275

32.Garait, B. (2006). Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin® (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).

33.Gilor, C., Niessen, S. J. M., Furrow, E., &DiBartola, S. P. (2016). What's in a name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(4), 927-940.

34.Girard, A., Madani, S., Boukourt, F., Cherkaoui-Malki, M., Belleville, J., &Prost,J. (2006). Fructose-enriched diet modifies antioxidant status and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition*, 22(7-8), 758-766.

35- Guérin-Dubourg, A. (2014). Étude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires (Doctoral dissertation, Université de la Réunion).

36. Haataja, L., Gurlo, T., Huang, C. J., & Butler, P. C. (2008). Islet amyloid in type 2 diabetes, and the toxic oligomer hypothesis. *Endocrine reviews*, 29(3), 303-316.

37. Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10).

38. Halimi, S., Studer, N., & Faure, P. (2010). Le fructose : effet des régimes riches en fructose sur l'incidence de l'obésité, du syndrome métabolique, du diabète de type 2 et le risque cardiovasculaire et rénal. *Médecine des maladies Métaboliques*, 4(5), 521-529.

39. Handayani, D., Febrianingsih, E., DesiKurniawati, A., Kusumastuty, I., Nurmalitasari, S., Widyanto, R. M., ... & Sulistyowati, E. (2021). High-fructose diet initially promotes increased aortic wall thickness, liver steatosis, and cardiachistopathology deterioration, but does not increase body fat index. *Journal of Public Health Research*, 10(2), jphr-2021.

40. Harreiter, J., & Roden, M. (2019). Diabetes mellitus—Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 131, 6-15.

41- Helsley, R. N., Moreau, F., Gupta, M. K., Radulescu, A., DeBosch, B., & Softic, S. (2020). Tissue-specific fructose metabolism in obesity and diabetes. *Current diabetes reports*, 20, 1-16.

42. Henri, M. (2011). Obésité et insulino-résistance : étude longitudinale avec un traceur du transport du glucose, le [125I] -6-déoxy-6-iodo-D-glucose (Doctoral dissertation, Université de Grenoble).

43. Huang, B. W., Chiang, M. T., Yao, H. T., & Chiang, W. (2004). The effect of high-fat and high-fructose diets on glucose tolerance and plasma lipid and leptin levels in rats. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 6(2), 120-126.

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

45. Ikebukuro, K., Adachi, Y., Yamada, Y., Fujimoto, S., Seino, Y., Oyaizu, H., ... & Ikehara, S. (2002). Treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus by transplantation of islet cells plus bone marrow cells via portal vein in rats¹. *Transplantation*, 73(4), 512-518.

46. International Diabetes Federation, Atlas 2021, 10th edition, 141.

47. Jaffiol, C. (2021). Le diabète en 2021. Progrès et paradoxes. *Bull. Acad. Sc. Lett. Montp*, 52, 1-14.

48- Javeed, N., & Matveyenko, A. V. (2018). Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. *Physiology*, 33(2), 138-150.

49. Johnson, R. J., Perez-Pozo, S. E., Sautin, Y. Y., Manitius, J., Sanchez-Lozada, L. G., Feig, D. I., ... & Nakagawa, T. (2009). Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocrine reviews*, 30(1), 96-116

50. Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*, 383(9922), 1068- 1083.

51. Kovačević, S., Nestorov, J., Matic, G., & Elaković, I. (2017). Fructose-enriched diet induces inflammation and reduces antioxidative defense in visceral adipose tissue of young female rats. *European journal of nutrition*, 56, 151-160

52. Kawasaki, T., Igarashi, K., Koeda, T., Sugimoto, K., Nakagawa, K., Hayashi, S., ... & Yamanouchi, T. (2009). Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *The Journal of nutrition*, 139(11), 2067-2071.

53. Langhi, C., & Cariou, B. (2010). Métabolisme du cholestérol et fonction β -cellulaire. *Médecine/sciences*, 26(4), 385-390.

54. Lecerf J M. (2009). Effets métaboliques du fructose et du miel. *Phytothérapie*, 7(2), 83-86

55. Lê, K. A. (2008). Consommation de fructose : facteur déclenchant du syndrome métabolique ? *Obesité*, 3(4), 276-279.

56. Lenzen, S., Drinkgern, J., & Tiedge, M. (1996). Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(3), 463-466.

57. Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De Kimpe N. (2004). Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol*; 92(1):1-21.

58- Lozano, I., Van der Werf, R., Bietiger, W., Seyfritz, E., Peronet, C., Pinget, M., ... & Dal, S. (2016). High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. *Nutrition & metabolism*, 13, 1-13.

- 59. Magnusson, I., Rothman, D. L., Katz, L. D., Shulman, R. G., & Shulman, G. I. (1992).** Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *The Journal of clinical investigation*, 90(4), 1323-1327.
- 60. Mayes, P. A. (1993).** Intermediary metabolism of fructose. *The American journal of clinical nutrition*, 58(5), 754S-765S.
- 61. Mercan, M. D. (2010).** Le stress oxydatif. ARL, Lausanne, Unilabs.
- 62. Mokka, K., Houttu, N., Vahlberg, T., Munukka, E., Rönnemaa, T., & Laitinen, K. (2017).** Gut microbiota aberrations preceded diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, 54, 1147-1149.
- 63. Nakayama, T., Kosugi, T., Gersch, M., Connor, T., Sanchez-Lozada, L. G., Lanasa, M. A., ... & Nakagawa, T. (2010).** Dietary fructose causes tubulointerstitial injury in the normal rat kidney. *American journal of physiology-renal physiology*, 298(3), F712-F720.
- 64. organisation mondiale de la santé., (Journée mondiale du diabète 2022)** <https://www.afro.who.int/fr/regional-director/speeches-messages/journee-mondiale-du-diabete-2022>.
- 65. Palanisamy, N., Viswanathan, P., & Anuradha, C. V. (2008).** Effect of genistein, a soy isoflavone, on whole body insulin sensitivity and renal damage induced by a high-fructose diet. *Renal Failure*, 30(6), 645-654.
- 66. Pariente A. (2010).** Fructose et fibrose dans la NASH : une liaison dangereuse ? *Hépatogastro & Oncologie Digestive* ; 17(3): 243-247.
- 67. Pelicand, J., Maes, M., Charlier, D., & Aujoulat, I. (2012).** Adolescence et diabète de type 1 : « prendre soin de soi » et équilibre glycémique. *Archives de Pédiatrie*, 19(6), 585–592.
- 68. Pillou. (2014).** « Radicaux libres – Définition ». *Journal des Femmes*.
- 69. Pincemail, J., Meurisse, M., Limet, R., & Defraigne, J. O. (1999).** L'évaluation du stress oxydatif d'un individu : une réalité pour le médecin. *Vaisseaux, Coeur, Poumons*, 4(5), 12-23.
- 70. Poitout, V., & Robertson, R. P. (2008).** Glucolipotoxicity: fuel excess and β -cell dysfunction. *Endocrine reviews*, 29(3), 351-366.
- 71. Prentki, M., & Nolan, C. J. (2006).** Islet β cell failure in type 2 diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 116(7), 1802-1812.

72.Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian journal of diabetes*, 42, S10-s12.

73.Ramon, O., Wong, H. K., Joyeux, M., Riondel, J., Halimi, S., Ravanat, J. L., ... & Faure, P. (2001). 2'-deoxyguanosine oxidation is associated with decrease in the DNA-binding activity of the transcription factor Sp1 in liver and kidney from diabetic and insulin-resistant rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 30(1), 107-118.

74.Rizza, R. A. (2010). Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy. *Diabetes*, 59(11), 2697-2707.

75.Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2012). Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*, 148(5), 852-871.

76.SandrineVIEZ(2021)<https://amisfsh.fr/le-stress-oxydatif-%E2%81%89%E2%80%8F-chapitre-1-les-especes-reactives-de-loxygene-les-radicaux-libres/>.

77.Savage, D. B., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2007). Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiological reviews*, 87(2), 507-520.

78.Scheuner, D., & Kaufman, R. J. (2008). The unfolded protein response: a pathway that links insulin demand with β -cell failure and diabetes. *Endocrine reviews*, 29(3), 317- 333.

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

80.Seyssel, K., Cros, J., Crézé, C., &Tappy, L. (2018). Les risques métaboliques associés à la consommation de fructose : évidences établies et hypothèses persistantes. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 12(5), 405-411.

81.Shulman, G. I. (2014). Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *New England Journal of Medicine*, 371(12), 1131-1141.

82.Softic, S., Cohen, D. E., & Kahn, C. R. (2016). Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences*, 61, 1282-1293.

83.Srividhya, S., & Anuradha, C. V. (2002). Metformin improves liver antioxidant potential in rats fed a high-fructose diet. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 11(4), 319-322.

84.Stanhope, K. L. (2012). Role of fructose-containing sugars in the epidemics of obesity and metabolic syndrome. *Annual review of medicine*, 63, 329-343.

85.Tappy, L. (2020). Fructose, sucres et maladies métaboliques. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 55(5), 233-239.

86.Tappy, L., & Lê, K. A. (2010).Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. Physiological reviews.

87.Teff, K. L., Elliott, S. S., Tschöp, M., Kieffer, T. J., Rader, D., Heiman, M., ... & Havel, P. J. (2004). Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(6), 2963-2972.

86.Tenoutasse, S., & Dorchy, H. (2010).Diabète néonatal : un cas d'agénésie des cellules β et suivi pendant 38 ans d'un diabète néonatal permanent. Rev Med Brux, 31, 109-12.

87.Tessier, F., & Marconnet, P. (1995). Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. Science & sports, 10(1), 1-13.

88.Thirunavukkarasu, V., & Anuradha, C. V. (2004). Influence of α -lipoic acid on lipid peroxidation and antioxidant defence system in blood of insulin-resistant rats. Diabetes, Obesity and Metabolism, 6(3), 200-207.

89.Thiry, M., Rigo, P., Thelen, N., & Goosse, V. (2022).Biologie cellulaire. Je me trompe donc j'apprends.

90.Thoen, R. U., Barther, N. N., Schemitt, E., Bona, S., Fernandes, S., Coral, G., ... & Porawski, M. (2019). Zinc supplementation reduces diet-induced obesity and improves insulin sensitivity in rats. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 44(6), 580-586.

91.Thomas, C. C., & Philipson, L. H. (2015).Update on diabetes classification. Medical Clinics, 99(1), 1-16

92.Timsit, J. (2018). Diabètes mono géniques. Service de Diabétologie, AP-HP, Hôpital Cochin Port-Royal, 123 Boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, Université Paris Descartes, DHU Authors, Centre de Référence des Maladies Rares PRISIS.

93.Tran, C., & Tappy, L. (2012). Sucrose, glucose, fructose : quels sont les effets des sucres sur la santé métabolique ? Revue médicale suisse, (331), 513.

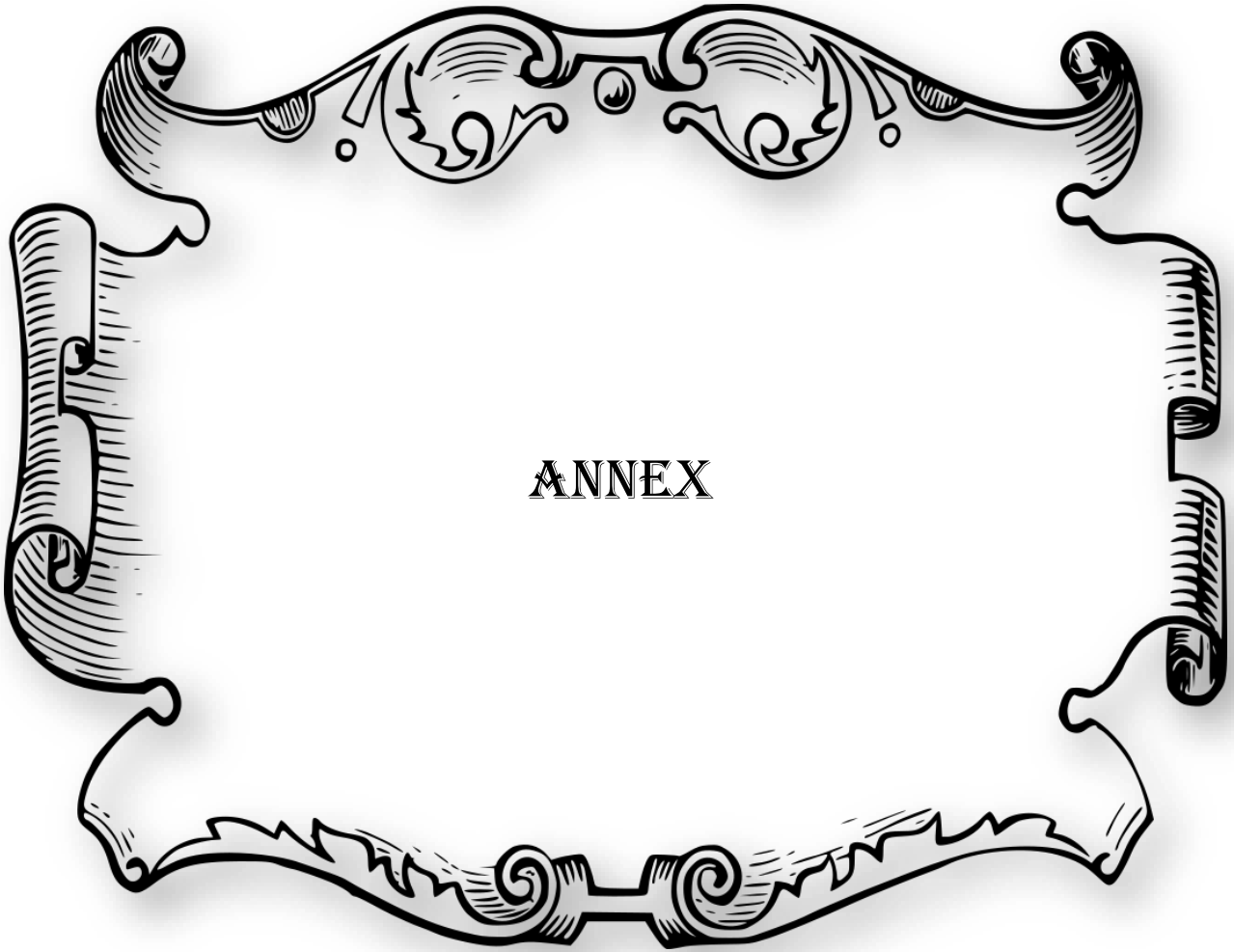
94.Wautier, J. L., & Schmidt, A. M. (2004).Proteinglycation : à firmlink to endothelial cell dysfunction. Circulation research, 95(3), 233-238.

95.Weir, G. C., & Bonner-Weir, S. (2004). Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. Diabetes, 53(suppl_3), S16-S21

96.Wilson, R. D., & Islam, M. (2012). Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type 2 diabetes. Pharmacological reports, 64(1), 129-139

97-Zhang, P., Li, T., Wu, X., Nice, E. C., Huang, C., & Zhang, Y. (2020).Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Frontiers of medicine*, 14, 583-600.

98-Zheng, J., Xiao, X., Zhang, Q., Mao, L., Yu, M., Xu, J., & Wang, T. (2017).The placental microbiota is altered among subjects with gestational diabetes mellitus: a pilot study. *Frontiers in physiology*, 8, 67.



ANNEX

Tableau A1. Le poids corporel, nourriture ingérée et l'apport énergétique chez les rats témoins et expérimentaux.

| Lots Paramètres | Rats témoins | Rats diabétiques |
|--|---------------------|-------------------------|
| Poids corporel (g) | 225±6.21 | 298.17±4.37** |
| Nourriture ingérée (g) | 22.41±5.22 | 34.51±2.34** |
| Apport énergétique (Kcal/J/rat) | 125.50±10.59 | 206.18±5.63** |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$

Tableau A2. Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

| Lots Paramètres | Rats témoins | Rats diabétiques |
|----------------------------|---------------------|-------------------------|
| Foie (g) | 9,40±1,14 | 10,03±1,07* |
| Tissu adipeux (g) | 1,43±0,22 | 2,75±1,18* |
| Reins (g) | 1,62±0,16 | 1,58±0,32 |
| Pancréas (g) | 1,71±0,19 | 2,02±0,12* |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

Tableau A3. Teneurs en cholestérol total (mmol/g de tissu) au niveaux des organes chez les rats témoins et expérimentaux

| Lots Paramètres | Rats témoins | Rats diabétiques |
|----------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Foie | 0,51 ±0,01 | 0,69±0,04* |
| Pancréas | 0.27 ±0,07 | 1,39±0,09*** |
| Tissu adipeux | 2,8±0,02 | 3,15±0,07** |
| Rein | 0,19±0,02 | 0.38±0,03* |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à P< 0.05 et hautement significative à p<0,01.

Tableau A4. Teneurs en triglycérides au niveaux des organes chez les rats témoins et expérimentaux

| Lots Paramètres | Rats témoins | Rats diabétiques |
|----------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Foie | 1,59±0,01 | 1,90±0,02* |
| Pancréas | 4,29±0,07 | 4,87±0,15* |
| Tissu adipeux | 0,68±0,02 | 1,95±0,07* |
| Rein | 0,92±0,02 | 1,48±0,03* |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à P< 0.05 et hautement significative à p<0,01.

Tableau A5. Teneurs en protéines totales (mg/g de tissu) au niveaux des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

| Lots Paramètres | Rats témoins | Rats diabétiques |
|----------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Foie | 229.67±9.54 | 389.47±8.23* |
| Pancréas | 18,63±5,48 | 18,56±1,22 |
| Tissu adipeux | 44,16±4,04 | 47,00±3,08 |
| Rein | 64.17±1.77 | 67.27±1.47 |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

TableauA6. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les rats témoins et expérimentaux

| Lots Paramètres | Rats témoins | Rats diabétiques |
|---|---------------------|-------------------------|
| MDA ($\mu\text{M/g}$) | 0.52± 0.094 | 1.07 ± 0.05* |
| PC ($\mu\text{M/mg}$) | 2.21 ± 0.56 | 5.90 ± 0.44* |
| CAT (UI/g) | 85.16 ± 4.26 | 132.80 ± 8.48* |
| GSH ($\mu\text{M/g}$) | 4.07 ± 0.4 | 2.56 ± 0.22* |
| Hydroperxydes (nmol/g) | 3,19±0,21 | 5,74±0,79* |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$

Tableau A7. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du pancréas chez les rats témoins et expérimentaux

| Paramètres \ Lots | Rats témoins | Rats diabétique |
|-------------------------|------------------|-------------------|
| MDA ($\mu\text{M/g}$) | 1,47 \pm 0.13 | 3.67 \pm 0.83* |
| PC ($\mu\text{M/mg}$) | 2.54 \pm 0.25 | 3.07 \pm 0.71* |
| CAT (UI/g) | 62.59 \pm 5.55 | 30.07 \pm 4.00* |
| GSH ($\mu\text{M/g}$) | 5.40 \pm 1.19 | 4.18 \pm 0.35* |
| Hydroperxydes (nmol/g) | 0,99 \pm 0,21 | 1,04 \pm 0,21* |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0.05$ et hautement significative à $p < 0,01$. **Tableau A8.**

Tableau A8. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de tissu adipeux blanc chez les rats témoins et expérimentaux

| Paramètres \ Lots | Rats témoins | Rats diabétique |
|-------------------------|------------------|-------------------|
| MDA ($\mu\text{M/g}$) | 15,00 \pm 3,83 | 31,83 \pm 10,76 |
| PC ($\mu\text{M/mg}$) | 0,17 \pm 0,02 | 0,22 \pm 0,05 |
| CAT (UI/g) | 76,09 \pm 6,03 | 133,10 \pm 2,44 |
| GSH ($\mu\text{M/g}$) | 6,71 \pm 0,98 | 4,49 \pm 1,46 |
| Hydroperxydes (nmol/g) | 0,67 \pm 0,21 | 1,99 \pm 0,21** |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux

groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0,05$ et hautement significative à $p < 0,01$.

Tableau A9. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant au niveau de l'organe rein chez les rats témoins et expérimentaux.

| Paramètres | Rats témoins | Rats diabétiques |
|---|---------------------|-------------------------|
| MDA ($\mu\text{M/g}$) | 0.64 \pm 0,03 | 2,49 \pm 0,08** |
| PC ($\mu\text{M/mg}$) | 1.93 \pm 0,01 | 4.25 \pm 0,05** |
| CAT (UI/g) | 16.55 \pm 0.15 | 8.99 \pm 0.48* |
| GSH ($\mu\text{M/g}$) | 7.85 \pm 0,98 | 4,96 \pm 0,1* |
| Hydroperxydes (nmol/g) | 1.32 \pm 0,21 | 1.96 \pm 0,21* |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (rats témoins et les rats diabétiques). Les moyennes sont considérées significativement différentes à $P < 0,05$ et hautement significative à $p < 0,01$

Résumé

Evaluation du stress oxydant tissulaire chez le rat diabétique induit par un régime riche en fructose

Le diabète est devenu un grave problème mondial de santé publique caractérisé par son association avec d'autres maladies. Hyperglycémies chronique induit la perturbation de la balance redox cellulaire par la production accrue des radicaux libres. Un contrôle altéré des radicaux libres induits par l'hyperglycémie entraîne, de manière significative et à long terme, de multiples complications chroniques et métaboliques. Le but de cette étude est de déterminer la relation entre le diabète et statut redox tissulaire dans un modèle animal diabétique par voie nutritionnelle. Pour cela, nous avons réalisé cette étude sur deux lots de rats « Wistar » ; un lot témoin et un lot expérimental. Après deux expérimentations, les rats sont sacrifiés et les différents paramètres sont déterminés. A partir de l'analyse des résultats, le diabète a provoqué chez les rats expérimentaux une perturbation du métabolisme tissulaire traduisant par une hyperglycémie, et une augmentation de la teneur lipidique tissulaire. Ceci est accompagné par la production accrue des radicaux libres et l'augmentation d'oxydations des molécules biologiques et la perturbation du système antioxydant cellulaire qui a conduit au déséquilibre de statut redox cellulaire. En conclusion, le diabète sucre accentue le déséquilibre de statut redox tissulaire chez les rats expérimentaux.

Mots clés : diabète, rats « Wistar » Hyperglycémies chronique, statut redox tissulaire, radicaux libre, système antioxydants

ملخص

تقييم الإجهاد التأكسدي للأنسجة في الفئران المصابة بداء السكري الناجم عن اتباع نظام غذائي عالي الفركتوز أصبح مرض السكري مشكلة صحية عالمية خطيرة تتميز بارتباطها بأمراض أخرى. يؤدي فرط سكر في الدم إلى اضطراب توازن الأكسدة الخلوي من خلال زيادة إنتاج الجذور الحرة. يؤدي ضعف السيطرة على الجذور الحرة الناتجة عن ارتفاع السكر في الدم، بشكل ملحوظ وعلى المدى الطويل، إلى مضاعفات مزمنة واستقلابية متعددة. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد العلاقة بين مرض السكري وحالة أكسدة الأنسجة في نموذج حيواني مصاب بمرض السكري. لهذا قمنا بهذه الدراسة على دفعتين من فئران "ويستار". دفعة تحكم ودفعة تجريبية. بعد تجربتين، يتم التضحية بالفئران ويتم تحديد المعلومات المختلفة. من خلال تحليل النتائج، تسبب مرض السكري في الفئران التجريبية في اضطراب التمثيل الغذائي للأنسجة مما أدى إلى ارتفاع السكر في الدم، وزيادة في محتوى الدهون في الأنسجة. ويصاحب ذلك زيادة إنتاج الجذور الحرة وزيادة أكسدة الجزيئات البيولوجية وتعطيل نظام مضادات الأكسدة الخلوية مما أدى إلى عدم توازن حالة الأكسدة الخلوية. في الختام، يبرز داء السكري حالة اختلال توازن الأنسجة في الفئران التجريبية.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري، فئران "ويستار" ارتفاع السكر في الدم المزمن، حالة الأكسدة والاختزال في الأنسجة، الجذور الحرة، نظام مضادات الأكسدة

Abstract

Assessment of tissue oxidative stress in diabetic rats induced by a high fructose diet

Diabetes has become a serious global public health problem characterized by its association with other diseases. Chronic hyperglycemia induces disruption of the cellular redox balance through increased production of free radicals. Impaired control of hyperglycemia-induced free radicals leads significantly to multiple chronic and metabolic complications in the long term. The aim of this study is to determine the relationship between diabetes and tissue redox status in a diabetic animal model by nutritional means. To this end, we conducted this study on two batches of "Wistar" rats; a control batch and an experimental batch. After two experiments, the rats were sacrificed and the different parameters were determined. From the analysis of the results, diabetes caused in the experimental rats a disturbance of the tissue metabolism resulting in hyperglycemia, and an increase in the tissue lipid content. This is accompanied by increased production of free radicals and increased oxidation of biological molecules and

disruption of the cellular antioxidant system which led to imbalance in cellular redox status. In conclusion, diabetes sugar accentuates the imbalance of tissue redox status in experimental rats.

Key words: diabetes, Wistar rats, chronic hyperglycemia, tissue redox status, free radicals, antioxidant system