

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 – TLEMCEN
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

Melle : KALACHE Nihel

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences Biologiques, Option : Physiologie cellulaire et physiopathologie

Thème

Impact d'un régime riche en fructose sur l'activité des lipases chez le rat Wistar

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

Présidente	BOUANANE Samira	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrante	BABA AHMED Fatima Zohra	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	DIDI BENKALFAT Amel	MCA	Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2022 ~ 2023

Remerciements

« Dans les sciences, le chemin est plus important que le but »

Erwin Charaïff

Nous commençons tout d'abord par rendre grâce à ALLAH, le tout puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir et nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.

À mon encadrante pédagogique, **MADAME BABA AHMED Fatima Zohra**
Professeur à la Faculté des Sciences de Tlemcen :

« Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de mon travail. Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour votre accueil et vos conseils lors de la réalisation de mon travail ».

Aux membres de jury :

MADAME BOUANANE Samira, Professeur à la faculté des Sciences de Tlemcen.

MADAME DIDI BENKALFAT Amel, Docteur à la faculté des Sciences de Tlemcen.

« Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance ».

*Je tiens à remercier la doctorante **MADAME SOULIMANE Nadia** pour sa disponibilité, sa patience, son soutien et surtout ses conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.*

*Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'université **ABOU-BEKR BELKAID** et spécialement l'équipe de laboratoire au niveau de l'animalerie.*

Enfin, je veux adresser mes vifs remerciements à tous ceux qui m'ont aidé à réaliser et accomplir ce modeste travail, de près ou de loin.

Dédicaces

Au terme de toutes ces années d'étude, je dédie ce modeste travail en signe de respect et de remerciement :

À la fleur de mes jours, la flamme de mon cœur, la source de mes efforts à la femme qui m'a donné l'amour et la tendresse, du fond de son cœur qui s'est sacrifiée pour ma réussite et mon bonheur ma mère qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi Qu'Allah, tout puissant, te donne la santé, le bonheur afin que je puisse te combler à mon tour.

*À ce qui ont donné un sens pour mon existence, qui mon soutenu jours et nuits durant tout mon parcours vous avez toujours cru en moi et à mes compétences. Merci mes sœurs de m'avoir toujours encouragé à aller de l'avant : **CHAÏMAA** et **AMAR**.*

*À ma grande sœur **FATIMA** et sa petite famille pour leur tendresse, leur complicité, et leur immense amour.*

*À ma très chère tante, ma deuxième maman **CHAHRAZED** pour sa gentillesse et son amour.*

*À mes sœurs de cœur, Il est vrai que nous ne sommes pas unis par des liens de sang mais les liens du cœur sont tout aussi puissants et sincères : **DJIHANE**, **CHAHINEZ**, **NESRINE**, et **RAWIDA**.*

Merci de faire partie de ma vie

« Je vous aime infiniment »

Sommaires

Introduction	1
Partie bibliographie	3
1 Diabète :	3
1.1 Généralité sur le diabète :	3
1.2 Classification :	3
1.2.1 Diabète de type 1 ou le diabète insulino-dépendant :	3
1.2.2 Diabète de type 2 ou le diabète non insulino-dépendant :	3
1.2.3 Diabète gestationnel :	4
1.2.4 Autres types de diabète :	4
1.3 La prévalence du diabète :	7
1.3.1 Le diabète dans le monde :	7
1.3.2 Le diabète en Algérie :	7
1.3.3 Le diabète à Tlemcen :	7
1.4 Les complications du diabète sucré :	7
1.4.1 Les complications aiguës :	7
1.4.2 Les complications chroniques :	8
2 Le fructose :	9
2.1 Définition :	9
2.2 Métabolisme de fructose :	9
2.3 L'utilisation du fructose par d'autres organes :	13
2.4 Effet chronique du fructose :	13
2.5 Fructose et insulino-résistance :	16
2.6 Mécanismes moléculaires de l'insulino-résistance induite par le fructose :	18
3 Les lipases :	21
3.1 Définition :	21
3.2 La lipoprotéine lipase LPL :	21
3.3 La lipase hormono-sensible (LHS) :	22
3.4 La lécithine-cholestérol-acyl-transférase (LCAT) :	22
Matériel et méthodes	23

1	Animaux et régimes :	23
2	Sacrifices et prélèvements de sang et d'organes :	23
3	Préparation de l'échantillon :	24
4	Dosages biochimiques :	24
4.1	Dosage du cholestérol total :	24
4.2	Dosage des triglycérides :	24
4.3	Dosage des protéines totales :	25
5	Dosage des lipases tissulaires :	25
5.1	Détermination de l'activité de l'enzyme LPL (LPL, EC 3.1.1.34) :	25
5.2	Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS ; EC 3.1.1.3) :	25
5.3	Détermination de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT, EC2.3.1.43) : ...	26
6	Analyse statistique :	26
	Résultats et interprétation.....	28
1	Evolution du poids corporel, nourriture ingérée et apport énergétique chez les différents lots de rats :	28
2	Evolution du poids des organes :	28
3	Teneurs plasmatiques en cholestérol total, triglycérides et en protéines totales.....	28
4	Activité des lipases (LPL et LHS) au niveau des organes chez les différents lots de rats	32
5	Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) :	32
	Discussion	36
	Conclusion	40
	Référence bibliographie	41
	Annexes	48



Liste Des Tableaux

- Tableau A1 :** Le poids corporel, nourriture ingérée et l'apport énergétique **P.48**
chez les rats témoins et expérimentaux.
- Tableau A2 :** Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux. **P.48**
- Tableau A3 :** Valeurs des paramètres biochimiques chez les rats témoins et **P.48**
expérimentaux.
- Tableau A4 :** Activité de la lipoprotéine lipase (nmol/min/g) au niveau des **P.48**
organes chez les rats témoins et expérimentaux.
- Tableau A5 :** Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu **P.48**
adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.
- Tableau A6 :** Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase **P.48**
(LCAT) chez les rats témoins et expérimentaux.



Liste des figures

- Figure 1 :** Complexité du diabète de type 2 dans ses différentes composantes P.05
étiopathogénies, physiopathologiques et cliniques.
- Figure 2 :** Illustration des mécanismes complexes conduisant à la défaillance de la P.06
cellule β et au développement d'un diabète de type 2.
- Figure 3 :** Schéma d'une molécule de fructose libre ou liée au glucose sous forme P.10
de sucrose.
- Figure 4 :** Absorption intestinale du fructose. P.11
- Figure 5 :** Le fructose traverse l'intestin et atteint le foie. P.12
- Figure 6 :** Métabolisme du fructose. P.14
- Figure 7 :** Enchaînement des effets délétères d'un régime riche en fructose vers les P.15
éléments qui composent le syndrome métabolique.
- Figure 8 :** Principales voies de signalisation par l'insuline : voies PI3 kinase et P.17
MAP kinase.
- Figure 9 :** L'exposition chronique au fructose entraînera une résistance à l'insuline P.19
hépatique.
- Figure 10 :** Mécanismes par lesquels la consommation excessive de fructose induit P.20
une insulino-résistance hépatique.
- Figure 11 :** La lipoprotéine lipase. P.21
- Figure 12 :** Étapes de l'homogénéat. P.26
- Figure 13 :** Le poids corporel, nourriture ingérée et l'apport énergétique chez les P.31
rats témoins et expérimentaux.
- Figure 14 :** Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux. P.32
- Figure 15 :** Valeurs des paramètres biochimiques chez les rats témoins et P.33
expérimentaux.
- Figure 16 :** Activité de la lipoprotéine lipase (nmol/min/g) au niveau des organes P.35
chez les rats témoins et expérimentaux.
- Figure 17 :** Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux P.36
chez les rats témoins et expérimentaux.
- Figure 18 :** Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) chez P.38
les rats témoins et expérimentaux.



Liste des abréviations

DT1 :	Diabète de type 1.
DT2 :	Diabète de type 2.
GLUT 5 :	Transporteur de glucose 5.
GLUT 2 :	Transporteur de glucose 2.
DHAP :	Dihydroxyacétone phosphate.
IRS :	Insuline receptor substras.
TNFα :	Facteur de nécrose tumorale
IL-6 :	L'interleukine 6
LPL :	La lipoprotéine lipase.
ApoC2 :	Apolipoprotéine C2.
ApoC3 :	Apolipoprotéine C3.
LHS :	La lipase hormono sensible.
AMPc :	L'adénosine monophosphate cyclique
EDTA :	Éthylènediaminetétraacétique.
LCAT :	Cholestérol acyltransférase.
NaCl :	Chlorure de sodium.
Cu²⁺ :	Cuivre bivalent.
TG :	Triglycérides.
AGL :	Acides gras libre.
CaCl₂ :	Chlorure de calcium.
NaOH :	Hydroxyde de sodium.



Introduction



Le diabète est l'une des maladies les plus répandues de notre époque et constitue la troisième cause de décès dans le monde après le cancer et les maladies cardiovasculaires, c'est le diabète **(Li et al., 2004)**.

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par des affections de longue durée qui progressent généralement la prise en charge du diabète occupe une position de premier plan dans la pratique médicale à l'échelle mondiale.

L'insuline est une hormone essentielle produite par les cellules bêta des îlots de Langerhans, situés dans le pancréas. Son rôle principal est de réguler la quantité de glucose dans le sang en permettant son absorption par la plupart des cellules de notre corps. Cependant, si le pancréas ne sécrète pas suffisamment d'insuline ou si elle est absente, cela perturbe le métabolisme du glucose, entraînant une condition appelée hyperglycémie chronique. Cette situation se caractérise par une concentration élevée de glucose dans le sang sur une période prolongée **(Todkar, 2016)**.

En ce qui concerne l'Algérie, la prévalence du diabète est également élevée. Selon une étude menée par Bladj et al en 2019, environ 14,4% de la population algérienne était atteinte de diabète en 2018, ce qui représente environ 4 millions de personnes. Ces chiffres soulignent l'ampleur du problème et la nécessité de mesures préventives et de gestion efficaces pour faire face à cette maladie.

La perturbation du métabolisme lipidique semble être un événement précoce dans le développement du diabète de type 2 marqué par une élévation du triglycéride et du cholestérol total LDL-C et diminution du HDL-C **(Chen et Tseng, 2013)**. Le majeur facteur de risque des maladies cardiovasculaires et le développement de l'athérosclérose c'est les anomalies lipidiques. Environ 50 % des sujets diabétiques meurent de complications cardiovasculaires et de 10 à 20 % meurent d'insuffisance rénale **(Selih et al., 2015)**.

Les lipases ou encore appeler les triacylglycérols acyl hydrolases (EC 3.1.1.3) **(Verger., 1984)** font partie de la famille des hydrolases d'esters carboxyliques. Leur rôle principal se focalise dans l'hydrolyse des triglycérides en diglycérides, monoglycérides, acides gras et glycérol.

L'insuline joue un rôle essentiel dans la régulation de l'activité des enzymes (lipoprotéine lipase, lipase hormonosensible). Une défaillance de l'insuline peut entraîner une perturbation de l'activité de ses enzymes, ce qui montre le bénéfice de l'insuline non seulement pour réguler la glycémie au cours du diabète mais aussi pour prévenir les complications qui peuvent aggraver cette maladie. En outre il existe d'autres facteurs qui

peuvent influencer le profil lipidique et lipoprotéique chez les diabétiques comme les facteurs génétiques et environnementaux (obésité, sédentarité, tabagisme) (Fareed et al.,2017).

Le fructose dans nos jours occupe une place importante dans notre alimentation (le miel, le sirop et les fruits).

Longtemps, le fructose a été considéré comme le « sucre des diabétiques » car il augmente peu la sécrétion d'insuline, hormone régulant le taux de glucose sanguin. Lors de la consommation du fructose, il ya une augmentation de la glycémie et une aggravation de la résistance à l'insuline d'où il vient son nom « sucre des diabétiques » qui a des effets métaboliques néfastes en termes de lipogenèse et d'insulinorésistance plus que le glucose.

L'étude vise à examiner la relation entre la consommation de fructose et le développement du diabète de type 2. Pour ce faire, elle est divisée en trois parties principales.

Dans la première partie, les généralités sur le diabète seront abordées, y compris sa physiopathologie. Il s'agira de présenter les caractéristiques du diabète de type 2, telles que la résistance à l'insuline et la perturbation de la régulation de la glycémie. La physiopathologie sous-jacente du diabète de type 2, qui implique une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux, sera également expliquée.

La deuxième partie se concentrera sur le métabolisme du fructose. On examinera comment le fructose est métabolisé dans l'organisme, notamment son absorption, sa conversion en glucose et en graisses, ainsi que son impact sur le métabolisme des glucides et des lipides. Des informations sur les sources alimentaires courantes de fructose et les quantités consommées seront également incluses.

Enfin, dans la dernière partie, l'étude se penchera sur le lien entre la consommation de fructose et le développement du diabète de type 2 chez des rats « Wistar ». Des recherches antérieures sur ce sujet seront examinées et des résultats expérimentaux récents seront présentés pour évaluer si la consommation de fructose peut être considérée comme un facteur déclenchant ou contribuant à la physiopathologie du diabète nutritionnel chez ces rats spécifiques.

En somme, cette étude cherche à fournir des informations sur la relation entre la consommation de fructose et le développement du diabète de type 2, en se basant sur des connaissances générales sur le diabète, la physiopathologie du diabète de type 2, le métabolisme du fructose et des résultats expérimentaux chez des rats « Wistar ».

Partie bibliographie



1 Diabète :

1.1 Généralité sur le diabète :

Le diabète est une maladie chronique causée par différents facteurs, il est déclenché lorsque le pancréas ne produit pas l'insuline ou lorsque l'organisme est incapable de le synthétiser souvent associé à des troubles du métabolisme lipidique, glucidique et protéique (**Ozougwu et al., 2013**).

À nos jours le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure de 1,26g/l, ou une glycémie supérieure de 2g/l quel que soit l'heure. Les principaux symptômes du diabète sont : la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, l'amaigrissement inexplicable, et la somnolence voire le coma.

Il existe trois types majeurs du diabète : diabète de type 1, diabète de type 2, diabète gestationnel.

1.2 Classification :

1.2.1 Diabète de type 1 ou le diabète insulino-dépendant :

Le diabète de type 1 ou encore appelé « diabète juvénile » la maladie la plus fréquente chez les enfants de moins de 5 ans, il représente que 5 à 10% de personnes diabétiques (**ADA., 2014 ; Simmons et Michels., 2015**).

Le diabète de type 1 est responsable d'une « autodestruction » des cellules β qui produisent l'insuline, cette réaction auto-immune est marquée par la présence d'anticorps anti-insuline, des anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), et des anticorps anti-îlots. L'apparition d'une hyperglycémie chronique est le résultat de ce processus de destruction qui entraîne une carence absolue et définitive à l'insuline.

La destruction peut persister pendant des années, mais les symptômes de la maladie se développent généralement sur une courte période de temps (**Baynest., 2015 ; Gupta et al., 2015**). De toute évidence des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle dans l'évolution de la maladie mais la cause exacte reste inconnue (**Saberzadeh-Ardestani et al., 2018**).

1.2.2 Diabète de type 2 ou le diabète non insulino-dépendant :

Le diabète de type 2 ou le « diabète de la maturité », plus fréquent chez les adultes que chez les enfants, il augmente avec l'âge surtout après les 40 ans. Son pourcentage est plus de 90% dans le monde (**Harikumar et al., 2014 ; Fareed et al., 2017**). Le diabète de type 2 est

souvent associé à d'autres pathologie comme les maladies cardiovasculaires qui entraînent une morbidité et une mortalité élevée d'ailleurs ils sont considérés comme un petit diabète.

Le diabète est responsable de plusieurs anomalies au niveau physiopathologique qui affecte plusieurs organes (**figure 1**) :

- Le pancréas : une insuffisance partielle de la sécrétion d'insuline et une surproduction de glucagon.
- Le foie : une production accrue de glucose.
- Le tissu adipeux : une surproduction d'acides gras et de nombreuses cytokines pro-inflammatoires.
- Le muscle squelettique : un consommateur de glucose qui prévient la résistance à l'insuline.

D'autres organes peuvent être impliqués, comme le cerveau, l'intestin et les reins (**Scheenet al., 2012**).

Les facteurs environnementaux tels que la sédentarité et l'apport excessive de l'alimentation « malbouffe » (**figure2**) amènent à l'obésité qui est un facteur majeur de l'insulinorésistance, les facteurs génétiques sont aussi responsables du développement de la maladie (**Gupta et al., 2015**).

1.2.3 Diabète gestationnel :

Environ 4% de femmes enceintes n'ayant jamais souffrir de diabète attrapent le diabète gestationnel pendant la grossesse (**Moharerri et al.,2016**). Ce bouleversement métabolique entraîne des conséquences graves à la maman et au fœtus donc il faut le traiter rapidement pour éviter et réduire les conséquences (**Akhalya et al., 2019**).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini le diabète gestationnel comme une anomalie de l'homéostasie glucidique. Il se développe lorsque les cellules bêta sont incapables de répondre aux besoins accrus de l'insuline (**Baz et al., 2016**).

1.2.4 Autres types de diabète :

Le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes Of the Young) inclue les personnes moins de 25ans présentant une anomalie génétique de la fonction de cellule bêta.

Le diabète secondaire peut également être le résultat d'un dysfonctionnement associé à d'autres endocrinopathies (l'acromégalie), maladies du pancréas exocrine (la fibrose) où un dysfonctionnement pancréatique provoqué par des produits chimiques ou des médicaments (**Baynest., 2015**).

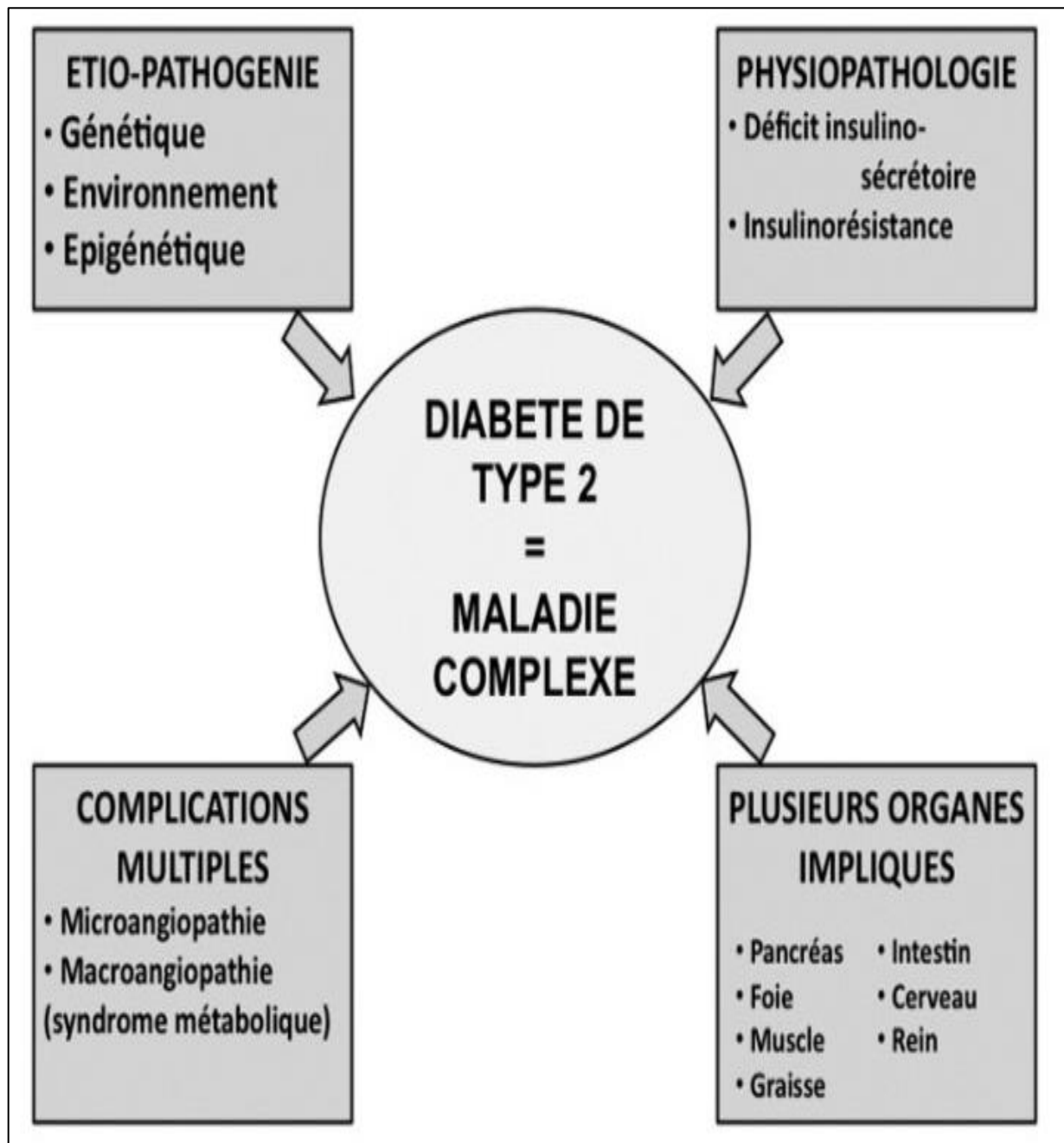


Figure1 : Complexité du diabète de type 2 dans ses différentes composantes étiopathogéniques, physiopathologiques et cliniques (Scheenet al., 2012).

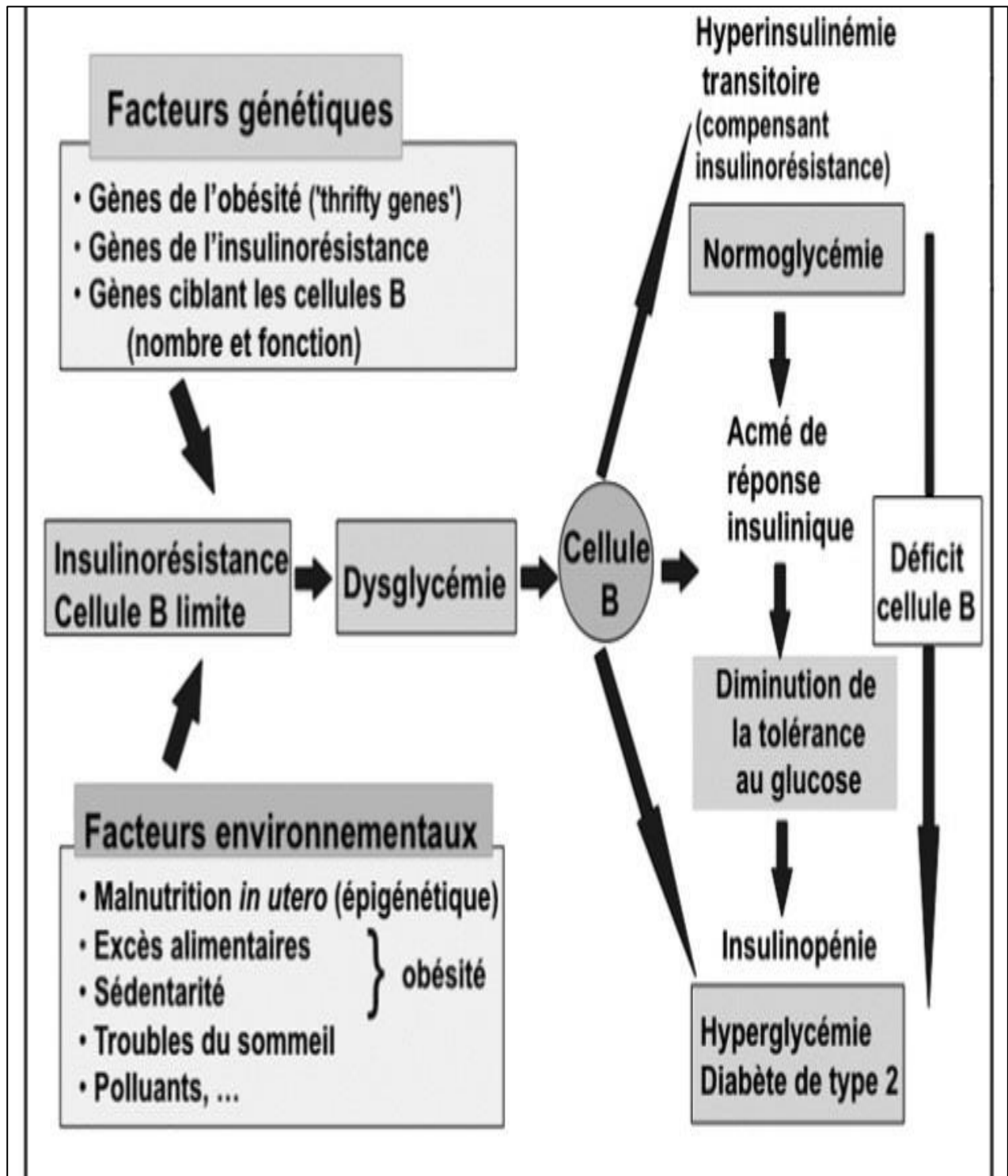


Figure2 : Illustration des mécanismes complexes conduisant à la défaillance de la cellule β et au développement d'un diabète de type 2 (Scheen et al., 2012).

1.3 La prévalence du diabète :

1.3.1 Le diabète dans le monde :

En 2019, la prévalence du DT2 à travers le monde était de 463 millions soit 9,3 % de la population mondiale âgée de 20 à 79 ans, sont surtout localisés dans les trois régions les plus peuplées : l'Europe, l'Inde et le pacifique occidental (**Jaffiol., 2021**).

Les zones urbaines sont plus affectées que les zones rurales, un tiers de cette population diabétique (135,6 millions) à plus de 65 ans. La moitié de la population diabétique (231,9 millions) ignore sa maladie en particulier dans les pays pauvres, en raison de son mode de vie (**Jaffiol., 2021**).

L'Organisation mondiale de la santé prévoit que le diabète deviendra la septième cause de décès en 2030 (OMS., 2016). D'ici 2035 le nombre de personne diabétiques atteindra les 592 million, soit une augmentation nette de 55% (**Hameed et al., 2015**).

1.3.2 Le diabète en Algérie :

Dans le nord urbain de l'Algérie, l'obésité et le syndrome métabolique sont en augmentation en raison des troubles alimentaires chez les adultes et les enfants, ce qui a entraîné une augmentation du taux du diabète de 14 à 16 %. Quant aux régions du sud moins peuplées, l'incidence du diabète est de 1,3 % (**Chentli et al., 2013**).

1.3.3 Le diabète à Tlemcen :

À l'occasion de la journée mondiale du diabète le 14 novembre, un séminaire soutenu par le CNAS en présence des médecins spécialisés, le taux de personnes diabétique au niveau de la wilaya de Tlemcen est de 45000 personnes (**Hichem, 2018**).

1.4 Les complications du diabète sucré :

1.4.1 Les complications aiguës :

Les complications métaboliques aiguës consistent un vrai risque sur la santé humain, il existe deux types de complications aigue évolutives et iatrogènes (**Ve., 2023**).

1.4.1.1 Les complications aigue évolutives :

- **La cétoacidose diabétique :**

Une carence à l'insuline (relative ou absolue) va permettre l'augmentation des hormones de la contre-régulation (le glucagon, les catécholamines, l'hormone de croissance et le cortisol). Ce déséquilibre métabolique traduit la cétoacidose diabétique (**Sanogo., 2021**).

- **Coma hyperosmolaire diabétique :**

Le coma hyperosmolaire est moins fréquent que la cétoacidose diabétique, mais il est plus mauvais (20 à 50% de mortalité), il survient chez les patients âgés porteurs d'un diabète de type 2, il est déterminé par une déshydratation extrême, une hyperglycémie sévère, une altération de la conscience, et une hyperosmolarité (Ve., 2023).

1.4.1.2 Les complications aigues iatrogènes :

- **Hypoglycémie :**

L'hypoglycémie est fréquemment chez les personnes diabétiques sous traitement par insuline ou par certains médicaments hyperglycémisants, le taux de la glycémie va diminuer à sa valeur inférieure 0,6g/l. Elle est plus grave et peut laisser des dommages irréversibles évoluer jusqu'à la mort (Ve., 2023).

- **Acidose lactique :**

C'est l'accumulation d'acide lactique supérieur à 7 mmol/L et un pH artériel inférieur à 7,25 responsables de troubles digestifs, de crampes musculaires, et de respiration difficile. C'est une complication plus rare mais plus grave que le coma hyperosmolaire (Ve., 2023).

1.4.2 Les complications chroniques :

Les complications chroniques vont endommager plusieurs systèmes d'organes. Elles sont responsables de la mortalité et la morbidité, les complications microangiopathies qui ont une traduction clinique neuropathies, rétinopathie, néphropathie et les complications microangiopathiques telles que l'athérosclérose (Tripathiet al., 2006).

1.4.2.1 Les complications microangiopathiques :

- **Neuropathies :**

Sa sévérité est liée aux troubles trophiques, atteintes dysautonomiques sévères, douleurs neuropathiques et lésions du pied. Elle touche le système nerveux somatique et le système nerveux végétatif. Elle est déclenchée chez les personnes diabétiques après l'exclusion des autres causes de neuropathie (Quattrin., 2004).

- **Rétinopathie :**

L'hyperglycémie chronique peut causer la rétinopathie qui touche 50% des patients diabétiques de type 2. Elle n'est jamais présente au début du diabète de type 1. Les trois facteurs majeurs de la rétinopathie sont : HTA, l'équilibre glycémique, et la durée d'évolution (Ve., 2023).

- **Néphropathie :**

La néphropathie évolue avec le temps vers une insuffisance rénale due à une augmentation de la glycémie, ce qui endommage les petits vaisseaux du rein et réduit ainsi sa fonction, et certains déchets s'accumuleront et des substances utiles seront éliminées.

1.4.2.2 Les complications macroangiopathiques :

- **Complication cardiovasculaire :**

Le diabète favorise le déclenchement des maladies cardiovasculaires car il fait vieillir rapidement le cœur et les vaisseaux sanguins à cause l'accumulation de plaques d'athérome qui vont former des caillots qui vont obstruer les artères.

2 Le fructose :

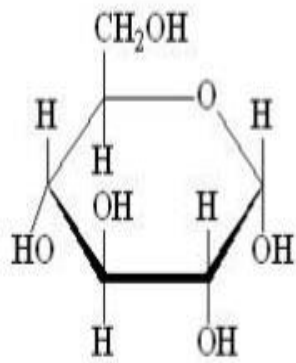
2.1 Définition (figure 3) :

Le fructose est un ose, sa formule chimique est $C_6H_{12}O_6$, il possède un groupement cétone en position deux, il est issu de l'alimentation naturelle sous forme de monosaccharide dans les fruits ou le miel (contient environ 40% de fructose), ou de l'alimentation industrielle sous forme de disaccharide (le sucrose) dans les boissons sucrées, les confiseries, le chocolat, les pâtisseries, les glaces, etc.... (Delarue et al., 2014). Au cours des deux derniers siècles, la consommation de fructose a représenté en moyenne 10 à 20 % de l'apport énergétique total dans la plupart des pays européens, soit une moyenne de 50 à 75 g de fructose (Tappy., 2020).

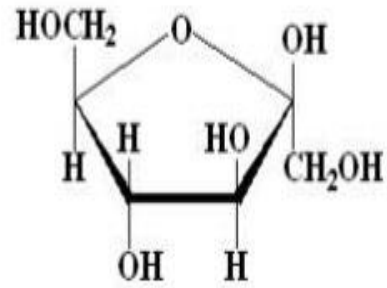
2.2 Métabolisme de fructose :

Le fructose est absorbé dans l'intestin par les GLUT5 indépendamment du sodium à l'intérieur de l'entérocyte, ensuite grâce au GLUT2 localisé au pôle basolatéra le fructose est trouvé dans la circulation systémique (Gatineau, 2015) (figure 4).

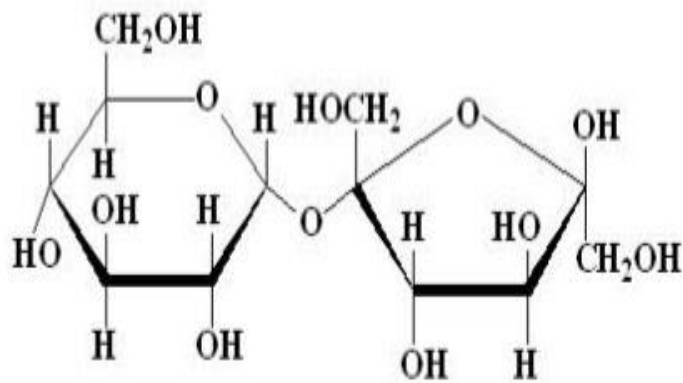
Une petite partie du fructose (10%) est métabolisée directement dans les antérocytes (Van den Berghe., 1986) pour donner le glucose et du lactate (Tappy et al., 2010), et le reste va traverser les cellules intestinales, pour pouvoir atteindre le foie via la veine porte, à fin d'être métabolisé (Mayes., 1993) (figure 5).



glucose



fructose



sucrose

Figure 3 : Schéma d'une molécule de fructose libre ou liée au glucose sous forme de sucrose (Riviere., 2015).

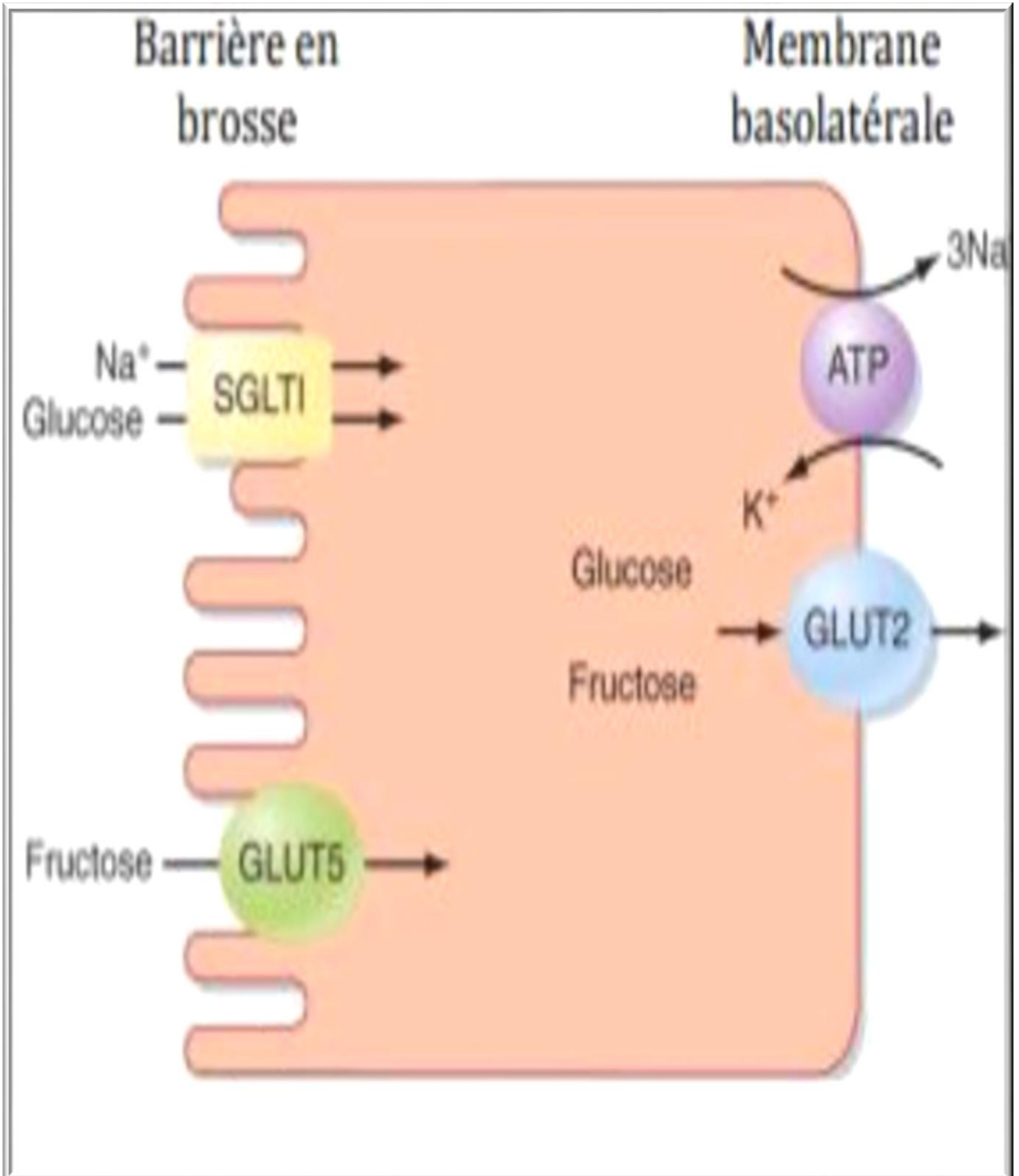


Figure 4 : Absorption intestinale du fructose (Gatineau, 2015).

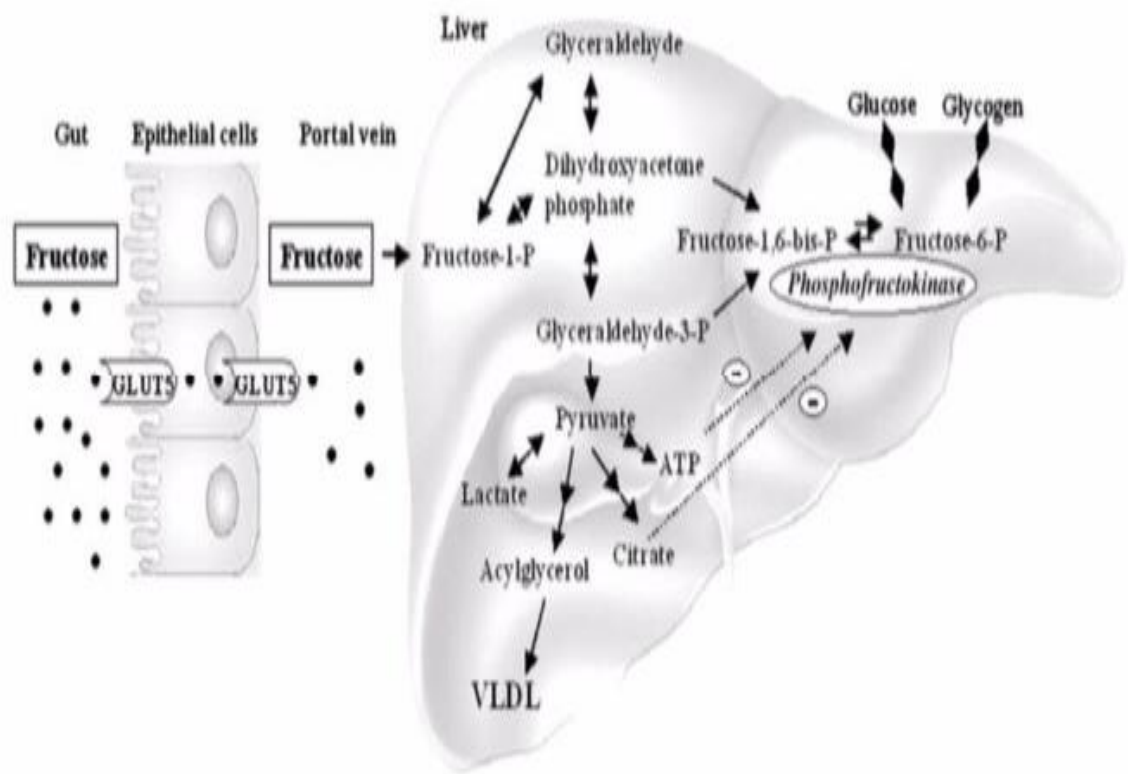


Figure 5 : le fructose traverse l'intestin et atteint le foie (Riviere., 2015).

Le foie va capter à peu près 90% de fructose, grâce au transporteur GLUT2, ce dernier va être pénétré dans les hépatocytes et subi plusieurs modifications (**Hallfrisch., 1990 ; Mayes., 1993**) (**figure 6**), les premières étapes de métabolisme sont insulino-dépendantes et sans avoir l'augmentation du glucose plasmatique (**Mellouk., 2013**).

Le fructose va être phosphorylé en fructose 6-phosphate (F-6P) par deux enzymes l'hexokinase et l'ubiquitaire, puis il est phosphorylé en fructose 1-phosphate (F-1P) par la fruktokinase enzyme spécifique du foie (**Mayes, 1993**), la F1P aldolase va cliver le F1P en dihydroxyacétone phosphate (DHAP) et en glycéraldéhyde. Ces trioses phosphate vont être convertis en glucose (~50%) et en glycogène (~15%) via la néoglucogénèse (**Koo et al., 2008**).

Le DHAP peut être converti en glycérol 3-phosphate pour la synthèse des triglycérides, le glycéraldéhyde est phosphorylé par la triokinase en glycéraldéhyde-3P ensuite il est oxydé en pyruvate qui sera réduit en lactate (**Bjorkman et al.,1984**), ou décarboxylé par le pyruvate déshydrogénase en acétylcoenzyme A (acétyl-CoA) qui rentre dans le cycle de Krebs à fin d'être converti en citrate pour la lipogénèse de novo (**Coleman et Lee, 2004**).

2.3 L'utilisation du fructose par d'autres organes :

Les transporteurs de fructose GLUT5, sont présents dans le foie en très grande partie, dans le tissu adipeux et dans le rein en très faible quantité (**Corpe et al., 2002 ; Litherland et al., 2004**), également dans les cellules β pancréatiques (**Sato et al., 1996**), et dans le cerveau au niveau des cellules microgliales, mais ils sont absents dans les neurones (**Mantych et al., 1993 ; Payne et al., 1997**). En conclusion, le foie est le siège de métabolisme du fructose pour donner du glucose en majeure partie.

2.4 Effet chronique du fructose :

Comme il a été démontré chez les rongeurs, la consommation du fructose à long terme va donner des effets nocifs comme la dyslipidémie, une résistance à l'insuline ou un diabète sucré, l'obésité ou une hypertension (**Pagliassotti et al.,2004**).

Au niveau du système nerveux central, il existe le centre de satiété, modulé par deux types d'hormones orexigène (leptine) et anorexigène (insuline et la ghréline). Le fructose est incapable d'induire la satiété et de stimuler les hormones anorexigènes, ce qui conduit à l'obésité (**Halimi et al., 2010**) (**figure 7**). De cela, on peut déduire la consommation excessive de fructose peut être la cause majeure de développement du syndrome métabolique.

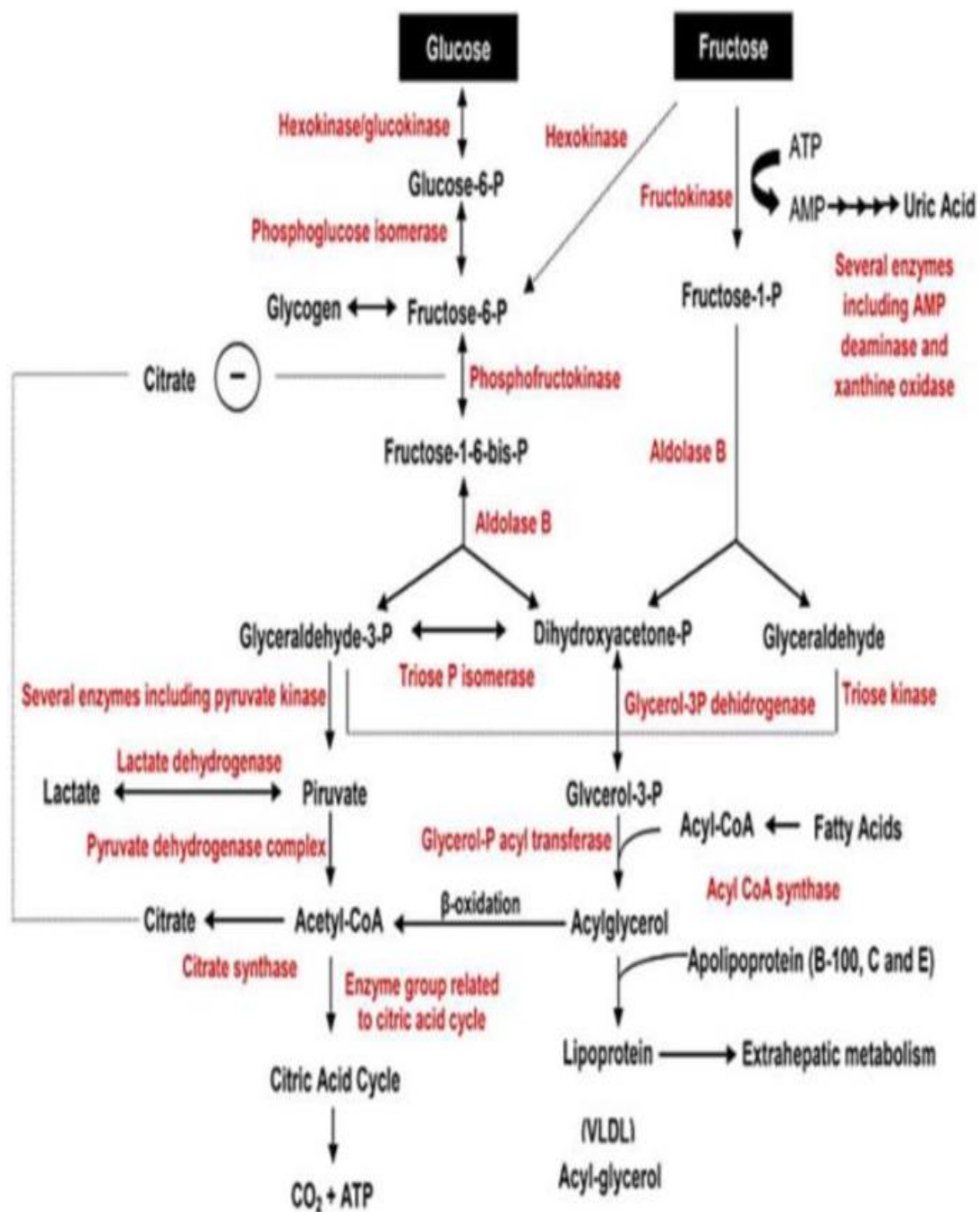


Figure 6 : métabolisme du fructose (Donas et al., 2015).

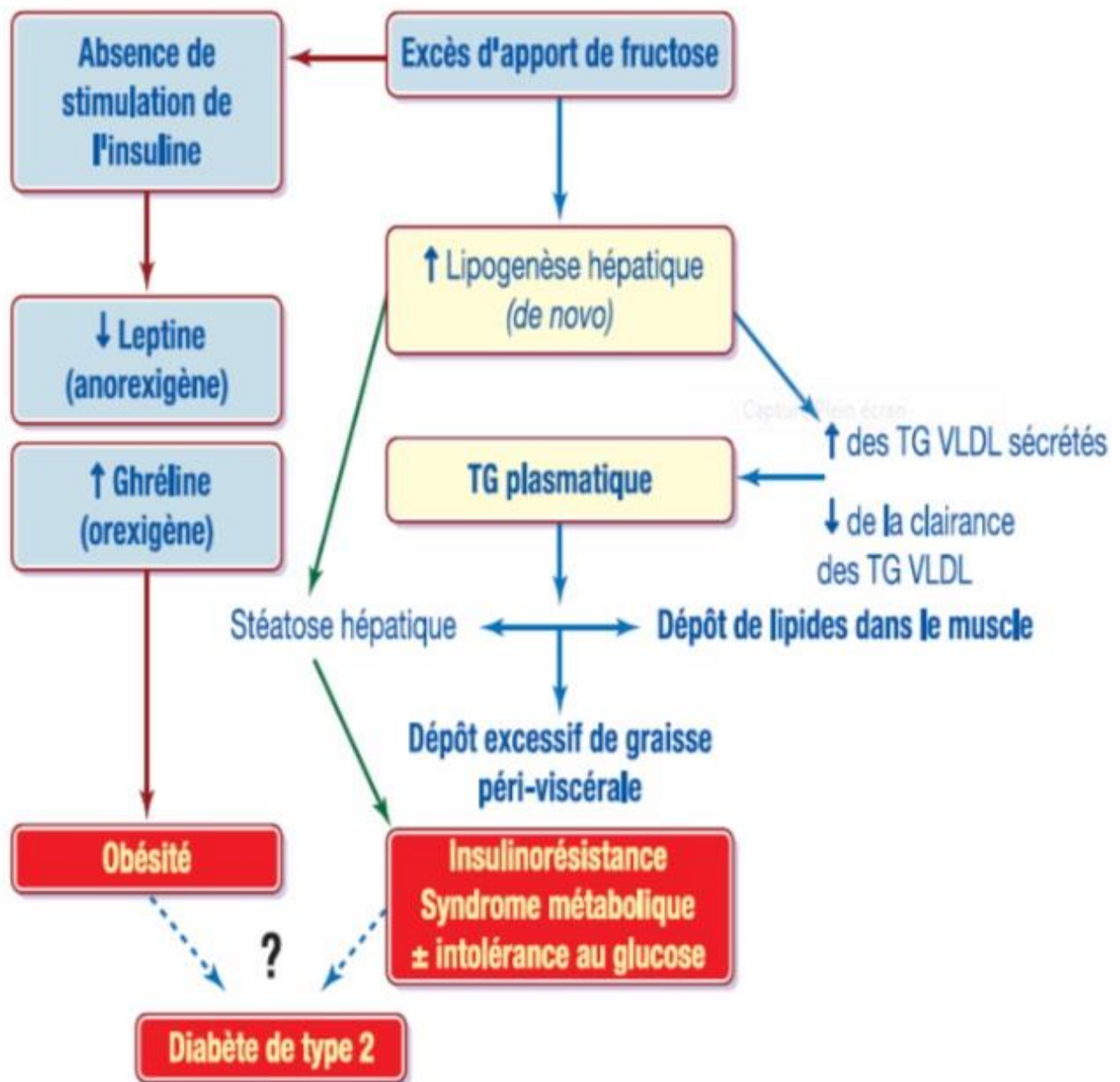


Figure 7 : Enchaînement des effets délétères d'un régime riche en fructose vers les éléments qui composent le syndrome métabolique (Halimi et al.,2010).

2.5 Fructose et insulinorésistance :

L'insuline est une hormone produite par les cellules β pancréatiques (Kojima., 2006), certaines études ont démontré que l'insuline peut également être produit par d'autres organes, tel que la cellule hépatique, la rate et le tissu adipeux (Suckale et Solimena., 2010). L'insuline est un polypeptide mesurant environ 6kDa, composé de deux sous unités, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par des ponts disulfures (Henri., 2011).

L'insuline est une hormone anabolique jouant un rôle majeur dans le maintien de l'hémostase glucidique elle stimule le glycogène, la lipogenèse. Elle a ainsi un rôle sur l'augmentation de la synthèse protéique, et le contrôle de l'apoptose. Cette dernière inhibe la glycogénolyse, la néoglucogenèse la lipolyse et la protéolyse (Saltiel et Kahn.,2001) (Figure8).

Pour l'activation de ses effets, il suffit que l'hormone se lie à un récepteur spécifique qui est présent dans les tissus cibles suivants : le foie, le tissu adipeux, et le muscle. Ce récepteur possède une activité tyrosine kinase qui permet son autophosphorylation, puis il va phosphoryler les résidus tyrosine des protéines substrats de l'IRS (insulin receptor substrates), en produisant une activité macromoléculaire à proximité du récepteur.

Il existe deux voies d'activation, soit la voie des MAP (mitogen activated protein-kinases), qui est impliquée dans la croissance et la différenciation, soit la phosphatidylinositol-3 kinase qui vas activer la protéine kinase B, pour les effets métaboliques.

La déphosphorylation du récepteur ou la dégradation de l'hormone peut provenir le contrôle négatif du signal de l'insuline, qui va provenir de la phosphorylation de résidus sérine/thréonine sur le récepteur et les protéines IRS. De nombreux pathologies peuvent être la cause de cette phosphorylation tels que la production excessive des acides gras par le tissu adipeux qui sont transformés par la suite en actyl CoA ou l'hyperinsulinisme

Ces molécules produites par le tissu adipeux peuvent causer des effets nuisibles sur l'insulinorésistance musculaire et hépatique (Capeau., 2003), elles diminuent la sensibilité du corps à l'activité de l'insuline et augmentent l'insulinémie, ce qui contribue d'une façon directe ou indirecte aux autres anomalies du syndrome métaboliques et s'accompagne d'une élévation de la glycémie qui peut causer un diabète de type 2 (Benaraba., 2007).

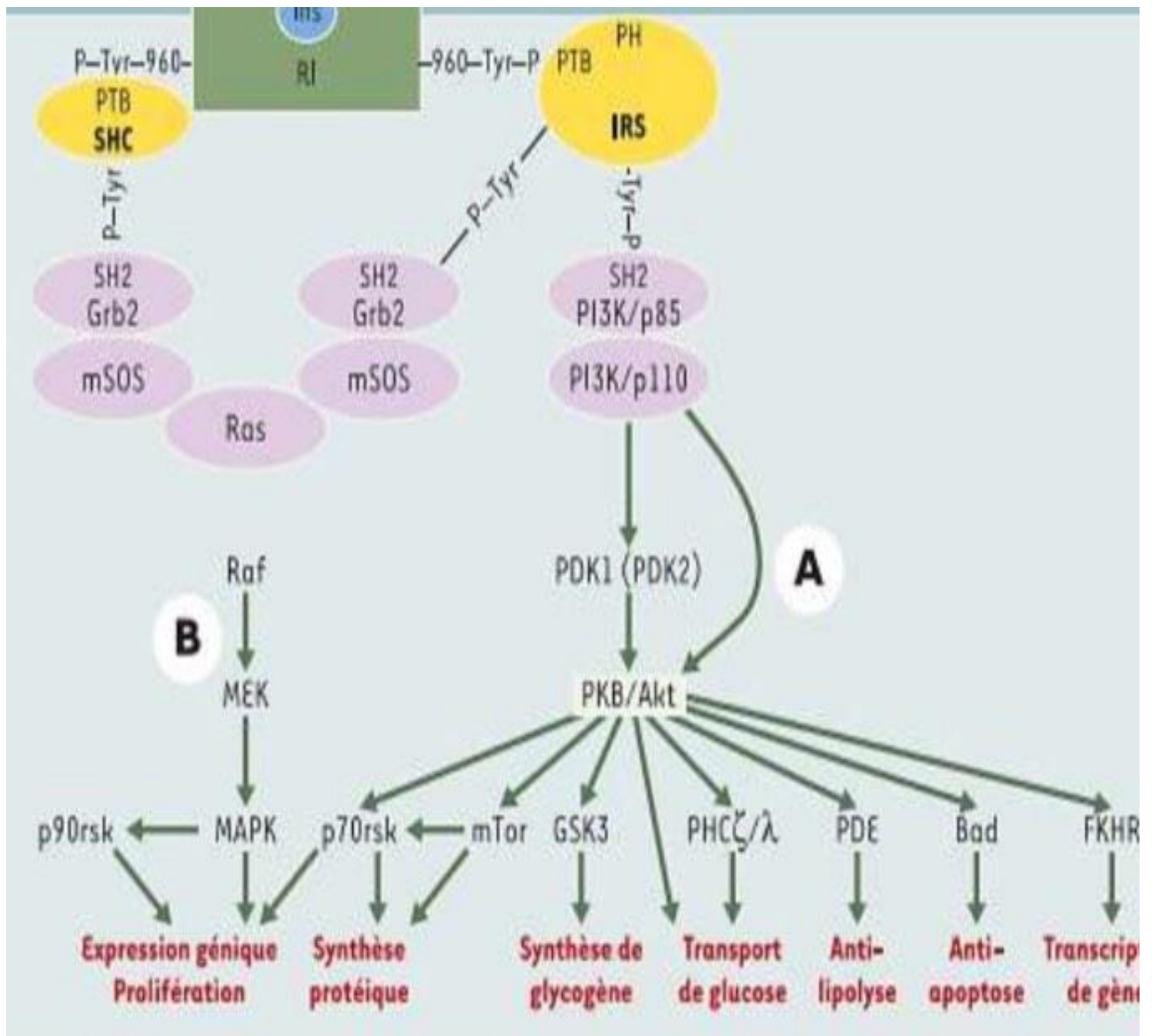


Figure 8 : Principales voies de signalisation par l'insuline : voies PI3 kinase et MAP kinase (Zebila et al., 2019).

2.6 Mécanismes moléculaires de l'insulino-résistance induite par le fructose :

L'utilisation du fructose à long terme peut entraîner des modifications de la sensibilité à l'insuline via plusieurs mécanismes. Un régime riche en fructose peut causer une lipogenèse, et la cellule hépatique va augmenter la sécrétion du diacylglycérol (DAG) qui va activer la protéine kinase C-epsilon (PKC ϵ). Cette dernière va activer le récepteur de l'insuline (IRK) et diminuer l'activité des kinases. La protéine PKC ϵ limitera également l'activité de l'insuline à stimuler le glycogène et inhiber la gluconéogenèse (**Herman et Samuel, 2016**) (**figure 9**).

Un régime riche en fructose peut également stimuler la production des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α et IL-6, qui vont activer les protéines kinases responsables de la phosphorylation du récepteur de l'insuline (IRS) sur des sérines. Ces récepteurs phosphorylés sont incapable d'entamer la voie de signalisation de l'insuline ce qui traduit l'insulinorésistance (**Girard, 2008**) (**figure10**).

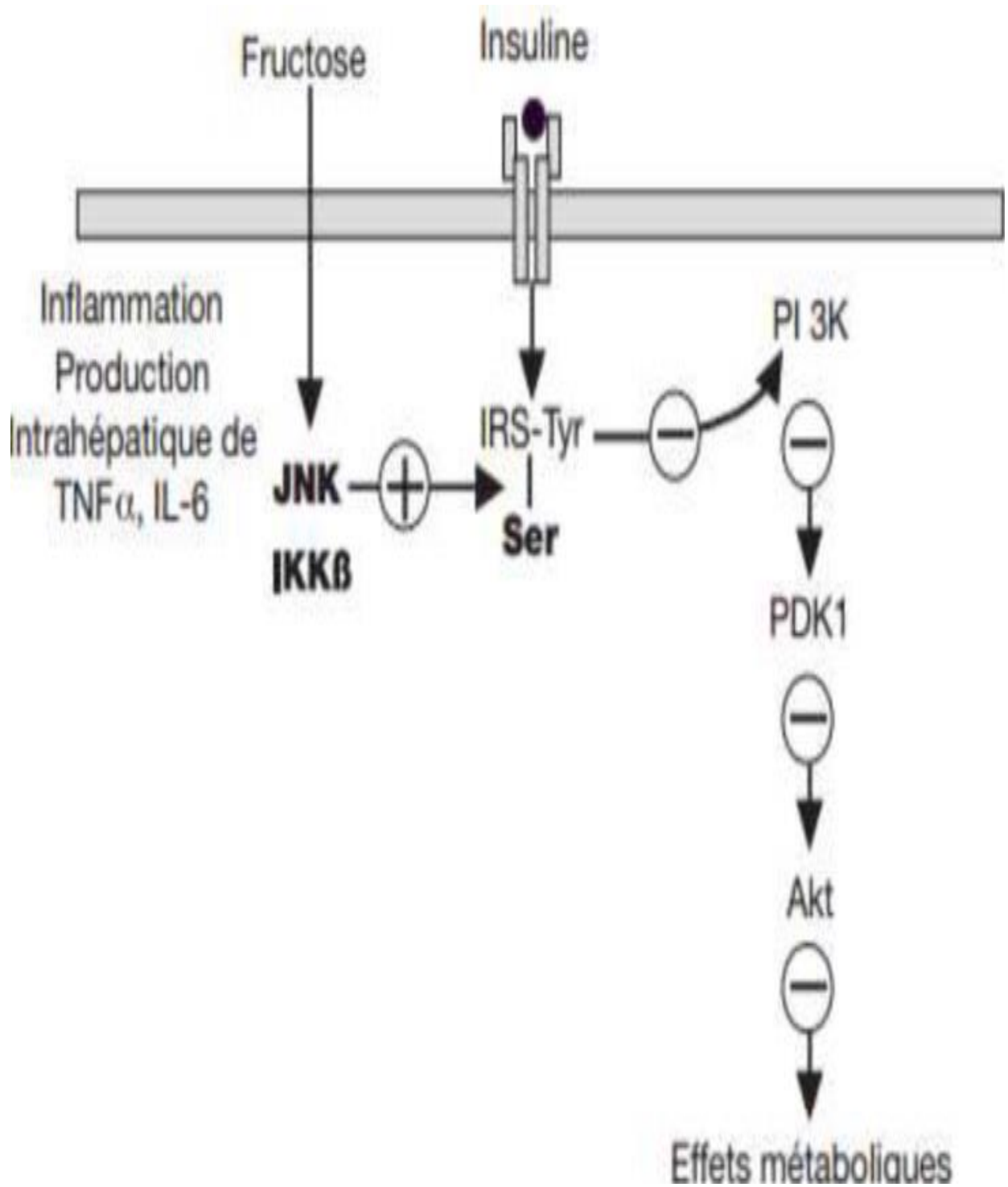


Figure10 : Mécanismes par lesquels la consommation excessive de fructose induit une insulino-résistance hépatique (Girard., 2008).

3 Les lipases :

3.1 Définition :

Les lipases ou encore appeler les triacylglycérols acyl hydrolases (EC 3.1.1.3) (**Verger., 1984**), ils appartiennent à la famille des enzymes hétérogènes capables d'hydrolyser les triglycérides en acides gras et glycérol. La première découverte des lipases était en 1901 chez les bactéries, mais l'étude des lipases a réellement pris son essor la fin des années 1950(**Fickers et al., 2008**).

3.2 La lipoprotéine lipase LPL :

La lipoprotéine lipase est une protéine multifonctionnelle, constituée de 475AA contenant un peptide signal de 27 résidus (**Mead et al., 2002**). Le gène de LPL est situé dans le chromosome 8, caractérisé par une longueur de 35kb qui contient 10 exons. La LPL est synthétisée par le cœur, le tissu adipeux, le muscle squelettiques, la rate et les poumons (**Pulinikunnil et Rodrigues., 2006**). La LPL hydrolyse les triglycérides en glycérol et en acides gras (**figure 11**).

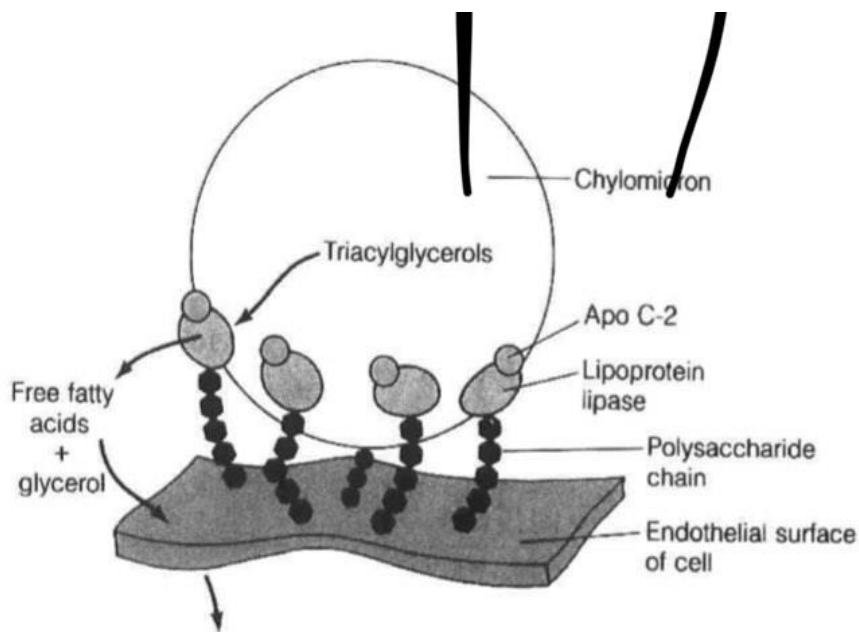


Figure 11 : La lipoprotéine lipase (**Mathews et Van Holde, 1996**).

Après la synthèse, la lipoprotéine lipase va migrer vers la surface des cellules endothéliales des capillaires sanguins où elle se fixe à des glycoaminoglycans. Elle est activée par le cofacteur ApoC2 pour l'hydrolyse des TG, les VLDL et les chylomicrons en diglycérides, monoglycérides, acides gras et glycérol, et inhibée par le cofacteur l'ApoC3.

La LPL permet aux acides gras de pénétrer dans les tissus cibles, ils sont stockés dans les tissus adipeux et utilisés comme sources d'énergie dans le muscle strié et cardiaque (**Perron., 2006**). La demi-vie de la LPL est inférieure à 2 heures

Grâce à l'action de l'insuline, l'activité de la LPL va augmenter, certaine étude ont montré que la masse post héparine plasmatique des lipoprotéines lipase est corrélée directement avec le degré de résistance de l'insuline : Plus la résistance à l'insuline est élevée, plus la masse de LPL est diminuée (**Mahueux et al., 1997**).

3.3 La lipase hormono-sensible (LHS) :

La lipase hormono-sensible est un polypeptide constitué de 786 AA, le gène de LHS est situé dans le chromosome 19 et qui contient 9 exons (**Langin., 1993**). La LHS est une enzyme capable d'hydrolyser les esters, elle est retrouvée sous deux formes, soit la forme courte qui est exprimée par le tissu adipeux où elle va hydrolyser les triglycérides en libérant les acides gras, soit la forme longue dans les tissus stéroïdogènes, où elle va agir sur les esters du cholestérol pour produire les hormones stéroïdiennes.

Elle est dite hormono-sensible vu qu'elle est stimulée lors d'un jeûne par des hormones différents tels que les catécholamines (principalement l'adrénaline), et le corticotrope (ACTH) via l'intermédiaire des récepteurs beta adrénergiques (beta 1 et beta2). Ils activent l'adénylate cyclase qui va augmenter la concentration de l'AMP cyclique. Ce dernier active la protéine kinase A (PKA) qui va phosphoryler la lipase hormono-sensible (LHS) pour l'hydrolyse des triglycérides stockés (**Miyoshi et al., 2006**).

La lipase hormono-sensible est inhibée par l'insuline grâce à l'activation de la phosphodiésterase 3B qui hydrolyse l'AMP cyclique (**Capeau 2003**).

3.4 La lécithine-cholestérol-acyl-transférase (LCAT) :

La lécithine-cholestérol-acyl-transférase ou LCAT (EC 2.3.1.43) est une enzyme plasmatique démontrée en 1962 par les travaux de Sperry, elle permet l'estérification de cholestérol par le transfert d'acide gras de la phosphatidylcholine (PC) vers le cholestérol.

La LCAT est une glycoprotéine qui contient 416 acides aminés avec un poids moléculaire de 63kD. Elle est sécrétée par le foie.

La LCAT est transportée dans le plasma et liée aux lipoprotéines, principalement aux HDL et aux LDL.

Matériel et méthodes



1 Animaux et régimes :

Cette étude a été menée au département de biologie de l'Université de Tlemcen, Abou Bakr Belkaid. Elle utilisait des rats mâles adultes de type "Wistar" qui étaient élevés dans l'animalerie de l'université. Les rats avaient un poids initial moyen de 5,13 g.

Les conditions de protection et d'utilisation des animaux de laboratoire, conformes aux recommandations du Council of European Communities (1986), ont été appliquées tout au long de l'étude. Les rats Wistar étaient logés dans des cages métaboliques maintenues à une température de 25°C, avec une humidité relative entre 60 et 70%, et un cycle lumière/obscurité de 12 heures.

Les rats ont été répartis en deux groupes, avec 6 rats par cage. Le premier groupe était le groupe témoin, qui recevait un régime standard commercial fourni par l'Office national des bovins alimentaires (ONAB) situé à Remchi, Tlemcen. Le deuxième groupe était le groupe des rats diabétiques, qui avaient un accès libre à la nourriture et à l'eau.

La confirmation du statut diabétique des rats a été réalisée en mesurant leur glycémie à jeun à l'aide d'un glucomètre avec des bandelettes de test de type Accu-Chek. 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 inclus dans cette expérience.

La durée de suivi des rats était de deux mois, au cours desquels leur consommation alimentaire était mesurée quotidiennement pour chaque rat. Le poids des rats était également mesuré chaque semaine afin de déterminer le gain quotidien moyen en grammes par jour.

2 Sacrifices et prélèvements de sang et d'organes :

À la fin de la période expérimentale, les rats de chaque lot ont été sacrifiés après 12 heures de jeûne, les animaux ont été soumis sous anesthésies par injection intrapéritonéale d'une solution de chloral à 10% (0,3 ml par 100g de poids corporel).

Par ponction de l'aorte abdominale une quantité de sang est prélevée et récupérée dans un tube EDTA qui possède un anticoagulant et l'autre partie est récupérée dans des tubes secs.

Après centrifugation des tubes EDTA (300tr/min pendant 15min), le plasma est récupéré pour les dosages du cholestérol totales, des triglycérides et les protéines totales.

Le dosage de LCAT se fait le jour même après coagulation du sang prélevé de tube secs et centrifugation 3000 tr/min pendant 15 min.

3 Préparation de l'échantillon :

Après le prélèvement des organes, le foie et le tissu adipeux viscéral ont été soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 9‰ et pesés pour préparer les homogénats.

Des aliquotes des différents organes ont été immédiatement broyées dans une solution d'albumine 2% et NaCl 0,9% à pH = 7,4 pour dosage de l'activité LPL.

Pour l'activité enzymatique LHS, homogénéiser un autre tissu adipeux dans une solution de saccharose 0,2 M.



Foie



Tissu adipeux



Ultraturax



Broyage

Figure 12 : étapes de l'homogénat

4 Dosages biochimiques :

4.1 Dosage du cholestérol total :

Le cholestérol dans cette étude a été mesuré par une méthode enzymatique colorimétrique suivie d'un kit spécifique (spinreact). Après hydrolyse enzymatique suivie d'oxydation, l'indicateur quinoneimine formé à partir de peroxyde d'hydrogène et d'antino-4 antipyrine en présence de phénol et de peroxydase permet la quantification du cholestérol. A une intensité de 500nm la coloration de la quinoneimine a été mesurée, elle est proportionnelle à la quantité de cholestérol présent dans le sérum.

L'intensité de la coloration de la quinoneimine mesurée à 500 nm, est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol présente dans l'échantillon du sérum.

4.2 Dosage des triglycérides :

Le dosage des triglycérides a été aussi déterminé par une méthode enzymatique colorimétrique suivie aussi d'un kit spécifique (spinreact).

La quantité de triglycérides contenue dans l'échantillon du sérum est proportionnelle à l'intensité de la coloration de la quinoneimine mesurée à 500 nm.

4.3 Dosage des protéines totales :

Les protéines totales sériques sont dosées par la méthode colorimétrique de Biuret (Kit BIOLABO S.A, France). Les liaisons peptidiques des protéines réagissent avec Cu^{2+} en solution alcaline pour former un complexe coloré dont l'absorbance est proportionnelle à la concentration en protéines. Le réactif Biuret contient du sodium potassium tartrate qui complexe les ions cuivriques et maintient leur solubilité en solution alcaline.

5 Dosage des lipases tissulaires :

L'hydrolyse des TG a permis de mesurer l'activité des lipases, en mesurant la quantité d'acides gras libérés d'un substrat synthétique par titrimétrie selon la technique PH- STAT (Taylor, 1985 ; Tietz et al, 1989).

5.1 Détermination de l'activité de l'enzyme LPL (LPL, EC 3.1.1.34) :

Par sonication (3 fois 45 minutes), on a préparé l'émulsion d'huile d'olive et de gomme arabique solubilisées dans H_2O .

Le substrat synthétique est composé d'une émulsion contenant une solution d'albumine de sérum bovine (à une concentration de 4 % dans un tampon tris/HCl) et du sérum humain chauffé à 56 °C. Pour effectuer l'expérience, une partie du substrat synthétique est incubée avec un échantillon contenant l'enzyme souhaitée. Cette étape d'incubation se déroule dans un tampon contenant 100 mmol/L de NaCl, 5 mmol/L de CaCl_2 et un pH de 8, pendant une durée de 5 minutes à température ambiante.

Après l'incubation, le pH du milieu devient acide en raison de la libération des acides gras par l'enzyme. Afin de ramener le pH à sa valeur initiale, on ajoute une solution de NaOH à une concentration de 0,05 mol/L. Le volume de NaOH utilisé est enregistré et correspond au nombre (en moles) d'acides gras libérés lors de la conversion catalysée par l'enzyme.

Une unité de lipase est définie comme la quantité d'enzyme capable de libérer une micromole d'acide gras en une minute.

5.2 Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS ; EC 3.1.1.3) :

L'activité lipolytique a été quantitativement mesurée selon la méthode décrite par Kabbaj et al. (2003). Cette méthode utilise le butyrate de p-nitrophényle (PNPB), qui est hydrolysé en présence de lipase pour former du p-nitrophénol et de l'acide butyrique. La libération de p-nitrophénol entraîne une coloration jaune qui peut être détectée à une longueur d'onde de 400 nm.

Pour mesurer cette activité, un homogénat de tissu adipeux est incubé avec du PNPB dans un tampon contenant du NaH₂PO₄ (0,1 M, pH 7,25), du NaCl (0,9 %) et du dithiothréitol (1 mM) à une température de 37 °C pendant 10 minutes. La réaction est ensuite arrêtée en ajoutant un mélange de méthanol, de chloroforme et d'heptane (10/9/7). Après une centrifugation à 800 g pendant 20 minutes, la solution est incubée à 42 °C pendant 3 minutes. Les lectures d'absorbance à 400 nm permettent de calculer la concentration de p-nitrophénol en utilisant un coefficient d'extinction molaire de 12,75 x 10³ M⁻¹ cm⁻¹.

Une unité enzymatique est définie comme la quantité d'enzyme capable de libérer 1 micromole de p-nitrophénol par minute et par milligramme de protéine.

5.3 Détermination de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT, EC2.3.1.43) :

Au niveau du sérum frais l'activité du LCAT a été mesurée en estimant la conversion du cholestérol sérique en cholestérol estérifié. On a mesuré le cholestérol estérifié avant et après incubation du sérum frais à 37°C pendant 1 heure. Après précipitation du cholestérol libre par la digitonine le cholestérol estérifié a été dosé. Des niveaux accrus de cholestérol estérifié correspondent à l'activité enzymatique de la LCAT et ils sont exprimés en nanomoles de cholestérol estérifié/h/ml de sérum.

6 Analyse statistique :

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel STATISTICA (Version 4.1, Stat soft, Paris, France). 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.

Résultats et interprétations



1 Evolution du poids corporel, nourriture ingérée et apport énergétique chez les différents lots de rats :

La variation du poids des rats constitue un paramètre très important. Le poids des animaux a été suivi tout au long de notre étude. Les évolutions du poids corporel moyen des rats sont présentés dans le tableau annexe A1 (chaque valeur correspond à la moyenne \pm écart type) et la figure 13.

Nos résultats révèlent une augmentation significative du poids corporel chez le groupe de rats rendus diabétiques comparés aux rats témoins.

Chez les rats diabétiques, la nourriture ingérée (exprimée en g/j/rat) et l'apport énergétique (exprimé en Kcal/J/rat) sont augmentés par rapport au rats témoins nourris au même régime standard.

2 Evolution du poids des organes :

Le tableau A2 (chaque valeur correspond à la moyenne \pm écart type) et la figure 14 montrent les évolutions du poids des organes.

Les résultats indiquent une élévation significative du poids des organes (foie, et tissu adipeux) chez les rats diabétiques comparés aux rats témoins.

3 Teneurs plasmatiques en cholestérol total, triglycérides et en protéines totales

Les résultats consignés dans le tableau A3 (en annexe) et la figure 14 montrent une élévation hautement significative du cholestérol total, de triglycérides et des protéines totales chez les groupes de rats diabétiques par rapport aux rats témoins nourris au régime standard.

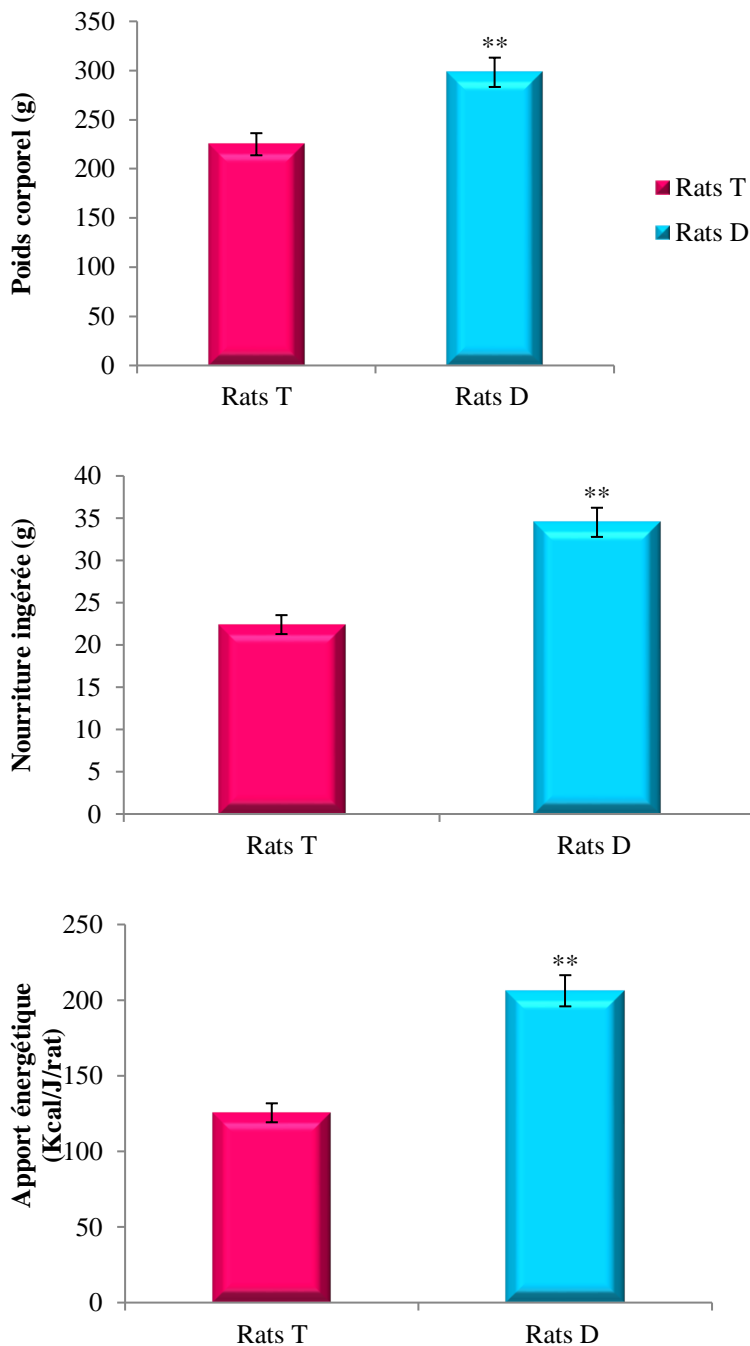


Figure 13 : Le poids corporel, nourriture ingérée et l'apport énergétique chez les rats témoins et expérimentaux.

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 $p < 0,01$.

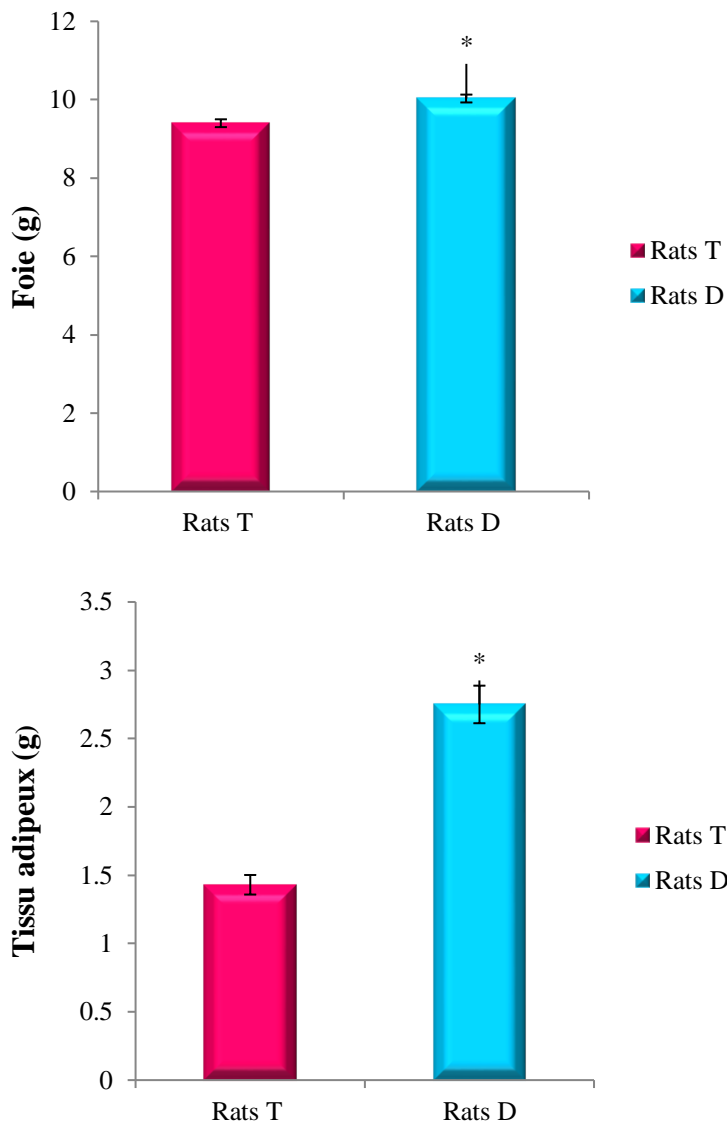


Figure 14 : Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

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 $p < 0,01$.

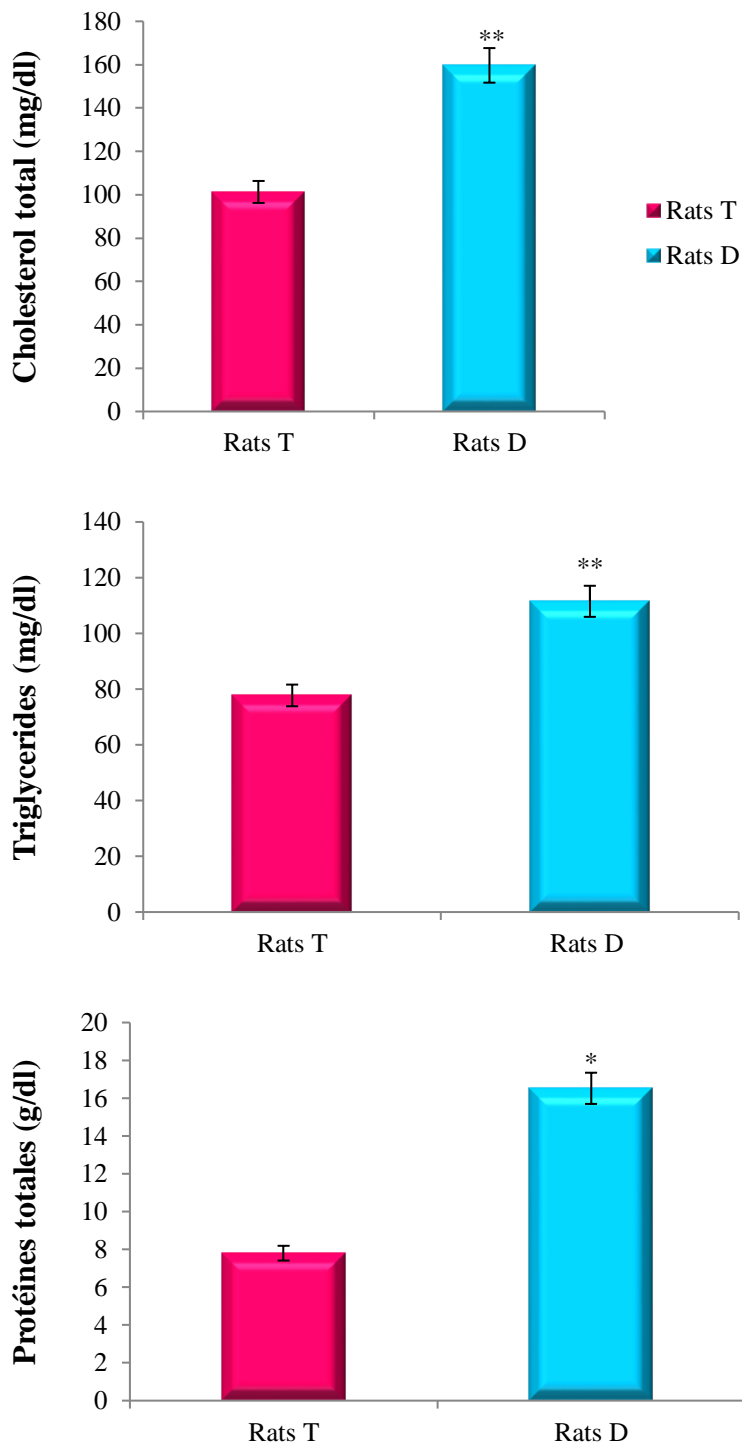


Figure 15 : Valeurs des paramètres biochimiques chez les rats témoins et expérimentaux.

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 $p < 0,01$.

4 Activité des lipases (LPL et LHS) au niveau des organes chez les différents lots de rats

L'activité des lipases est mentionnée dans le tableau A4 et la figure 15.

L'activité des lipases aux niveaux des différents organes (foie, et le tissu adipeux) est significativement diminuée chez les rats diabétiques comparés aux rats témoins.

On note aussi une augmentation significative de l'activité de LHS au niveau du tissu adipeux chez les rats rendus diabétiques par le régime en glucides par rapport aux rats témoins.

5 Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) : (tableau A5 et la figure 16)

L'activité de l'enzyme LCAT est significativement diminuée chez les rats rendus diabétiques par le régime glucidique par rapport aux rats témoins.

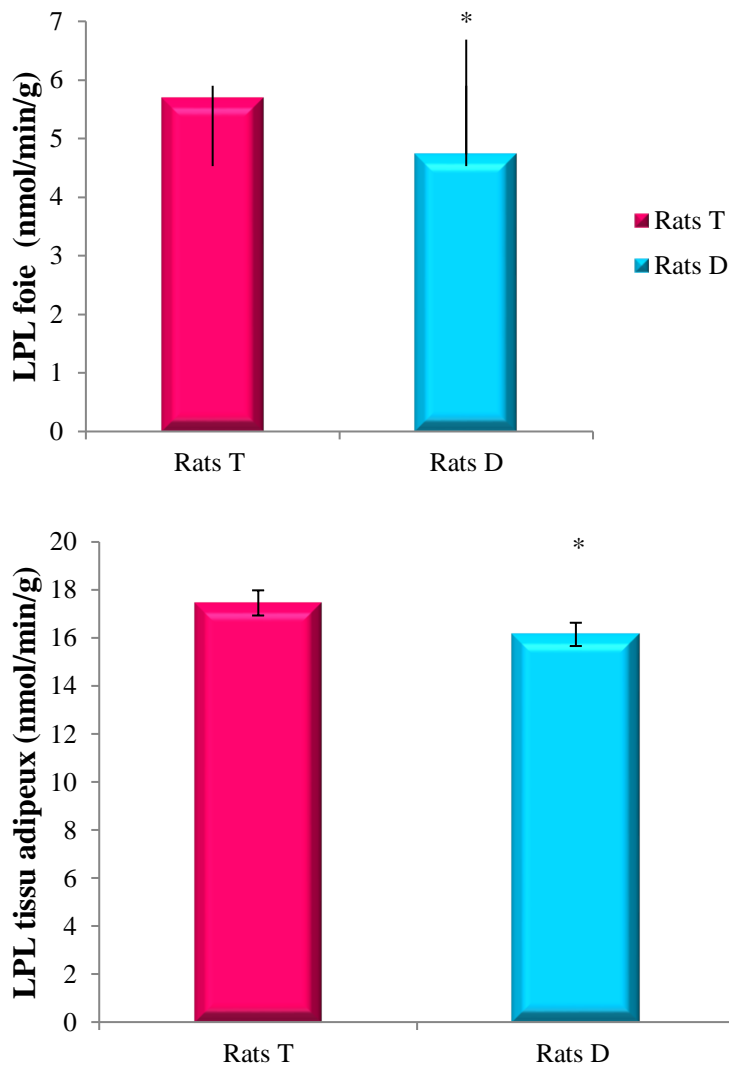


Figure 16 : Activité de la lipoprotéine lipase (nmol/min/g) au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

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 $p < 0,01$.

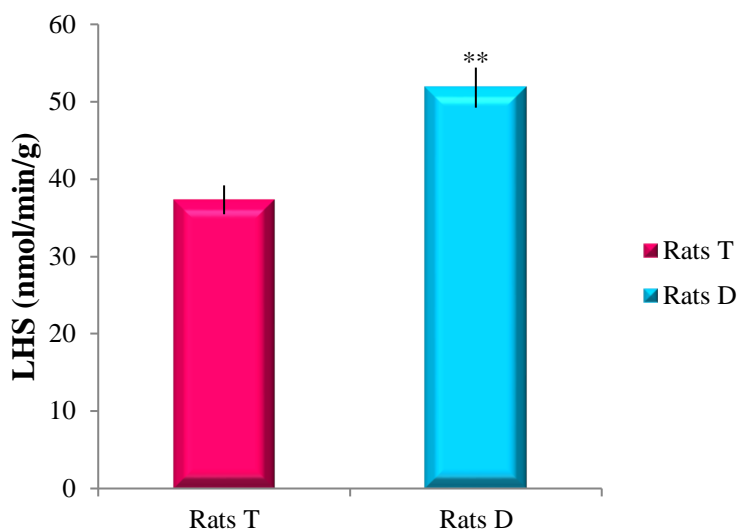


Figure 17 : Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.

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 $p < 0,01$.

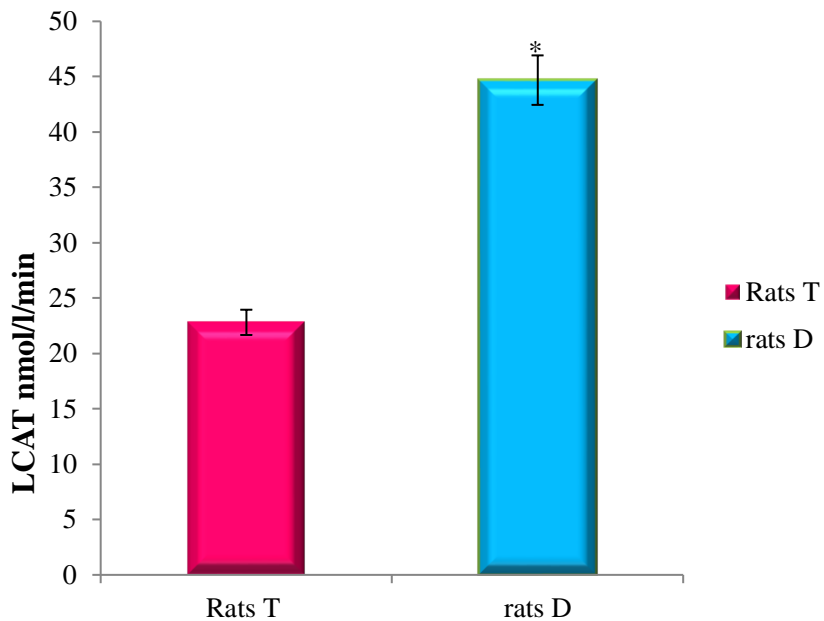


Figure 18 : Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) chez les rats témoins et expérimentaux.

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



L'OMS a défini le diabète comme une maladie métabolique marquée par une hyperglycémie chronique résultant soit de défauts de sécrétion d'insuline ou d'action de l'insuline, ou d'une combinaison des deux.

Le diabète est marqué par une hyperglycémie chronique supérieure à 1,26 g/L à jeun. L'hyperglycémie est une cause majeure dans le développement de l'insulinorésistance. Elle entraîne des dommages aigus et répétés et aussi des dommages sur le long terme qui peuvent contribuer à la dérégulation du métabolisme cellulaire **(Koeck et al., 2009)**.

Le diabète et les pathologies associées sont des problèmes majeurs de santé publique dans le monde. Ces complications sont les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde **(Kumar et al., 2010)**.

Les symptômes les plus courants sont : une grande fatigue, des douleurs abdominales, une polyurie importante, une soif intense et une augmentation de sensation de faim **(Riviere., 2015)**.

Le diabète affecte plusieurs organes tels que le cœur, les reins, les nerfs, les yeux et les vaisseaux sanguins, il peut même être une cause d'insuffisance rénale, de cécité et d'amputation non traumatique des membres inférieurs et une cause majeure de cardiopathies chroniques **(Alberto et al., 2015)**.

Le traitement du diabète repose sur des traitements médicaux par voie orale ou injectable notamment l'insuline, ou par une amélioration du mode de vie en pratiquant une activité physique régulière, et en adoptant une alimentation équilibrée.

Le diabète expérimental se fait par l'induction des molécules chimiques tels que la streptozotocine ou l'alloxane qui sont toxiques envers les cellules bêta du pancréas **(Szkudelski, 2001)**.

Il existe d'autres méthodes pour l'induction du diabète, c'est la voie nutritionnelle par l'induction d'une alimentation riche en fructose. Chez les rongeurs, des études ont montré que le fructose peut induire différents troubles métaboliques tels que l'intolérance au glucose, l'obésité, l'élévation des triglycérides, l'insulinorésistance hépatique et musculaire, le diabète, la stéatose hépatique et l'HTA **(Halimi et al., 2010)**.

Dans notre étude, on a utilisé le rat « Wistar » comme un modèle animal qui possède un diabète de type 2 d'origine nutritionnelle dans le but de comprendre les changements métaboliques au cours du diabète qui sont difficiles de les suivre chez un être humain du fait de la longueur des différentes étapes de vie.

L'insuline est une hormone anorexigène qui favorise la satiété, elle est stimulée par le glucose et aussi par le fructose mais en très faible quantité. Plusieurs études chez les rongeurs ont montré que l'administration du fructose dans le cerveau a poussé les animaux à manger plus. Pour cela, la prévalence de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2 seront associés à la consommation excessive du fructose (**El hamrani., 2015**).

Les résultats dans notre étude ont montré une augmentation significative de la consommation alimentaire et de l'apport énergétique chez les rats rendus diabétiques par induction de fructose comparés aux rats témoins, ceci est particulièrement problématique car notre métabolisme ne peut pas gérer adéquatement des quantités importantes de fructose ce qui traduit une augmentation significative du poids corporel des rats diabétiques comparé aux rats témoins.

Le diabète de type 2 comporte une insulino-résistance, définie comme une diminution de l'activité de l'insuline sur les organes cibles : foie et tissu adipeux (**Guillausseau., 2003**).

La résistance hépatique à l'insuline, due à la suppression d'une production moindre de glucose hépatique, explique l'influx inapproprié de glucose, même en présence d'hyperglycémie (**Guillausseau., 2003**).

La résistance à l'insuline dans le diabète de type 2 et l'obésité favorisent la libération d'acides gras libres du tissu adipeux qui s'accumulent dans les cellules hépatiques, c'est un processus favorisé par la lipogenèse de novo. La sécrétion réduite de VLDL (Very Low Density Lipoproteins) par les cellules hépatiques renforce encore l'accumulation de graisse dans le foie, produisant ainsi la stéatose (**Jaafar et al .,2014**). Ceci indique la validité des résultats obtenus, qui nous montrent une augmentation du poids du foie chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins.

Toutes les pathologies humaines dans lesquelles l'action de l'insuline est altérée, comme le diabète et l'insulino-résistance, sont souvent associées à des anomalies lipidiques importantes en augmentant aussi le risque cardiovasculaire.

Au cours du diabète, il y a une augmentation au niveau des lipides sériques qui représente un facteur de risque de la maladie coronarienne (**Daisy et al., 2013**). L'hypertriglycémie et l'hypercholestérolémie observées au cours du diabète sont dues à une carence à l'insuline ou l'insulino-résistance (**Daisy et al., 2009**).

Les résultats dans notre recherche montrent une hypertriglycémie et une l'hypercholestérolémie chez le groupe des rats diabétiques. Ces résultats sont en accords avec les résultats de Stanhope & Havel., (2008,2009).

En outre, selon ces auteurs, l'hypertriglycéridémie est très fréquente, existe souvent au stade de l'intolérance au glucose. Elle correspond à une production accrue de VLDL mais aussi à la lipoprotéine de densité intermédiaire (IDL). Les VLDL de personnes diabétiques sont de grande taille, enrichies en triglycérides et en Apo E. Au cours de leur catabolisme, ces VLDL sont converties en lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL). La résistance à l'insuline dans l'adipocytaire entraîne un afflux d'acides gras libres dans le foie.

L'insuline sert à favoriser la synthèse des glucides, des graisses et des protéines. Par conséquent, l'insuline est une hormone anabolisante (**Newsholme et Dimitriadis., 2001**).

L'insuline augmente le taux de transport des acides aminés dans les tissus, elle augmente aussi le taux de synthèse des protéines dans les tissus hépatiques, adipeux et musculaires. Elle diminue le taux de dégradation des protéines dans les muscles, augmente l'absorption des acides aminés, diminue le catabolisme des protéines et la libération des acides aminés par la gluconéogenèse (**Qaid et Abdelrahman, 2016**). Dans notre étude, on a observé une augmentation du taux de protéines totales chez les rats diabétiques, cela est dû à l'incapacité de l'insuline à agir.

La lipoprotéine lipase (LPL), est une enzyme sécrétée par différents tissus : le tissu adipeux, le muscle squelettique et cardiaque et aussi les macrophages. Sa fonction principale est le métabolisme et le transport des lipides.

Chez les rats témoins, l'activité de la lipoprotéine lipase est augmentée. Une étude menée par Simsolo et ses collaborateurs prouve que l'insuline stimule l'expression de l'ARNm de LPL dans les adipocytes des rats qui conduit à une augmentation de la synthèse de LPL (**Simsolo et al., 1992**), qui a pour rôle d'hydrolyser les lipoprotéines et d'oxyder ou estérifier les acides gras libre au niveau du muscle et du tissu adipeux (**Wang et Eckel, 2009**).

Au cours du diabète, il y a une carence en insuline, par conséquent l'activité de la lipoprotéine lipase est diminuée, comme nous montre nos résultats qui ont un accord avec les travaux de Tavangar et al., (1992) qui suggèrent que le diabète sucré est associé à une réduction de l'activité de la LPL.

La lipase hormonosensible (LHS) est une enzyme sécrétée lors d'un jeûne par des hormones différentes tels que les catécholamines et le corticotrope (ACTH). Cette dernière stimule la lipolyse en hydrolysant les triglycérides en acides gras et glycérol, elle a aussi un rôle dans l'homéostasie énergétique (**Huang et al., 2016**). Une déficience en insuline chez les rats diabétiques dans notre étude mène à une augmentation de l'activité de LHS pour l'hydrolyse des triglycérides stockés et la libération d'acides gras dans le plasma car l'insuline

limite la vitesse de la lipolyse dans le tissu adipeux. Ces résultats sont en accord avec d'autres études précédentes (**Tellaa et al., 2019**).

La lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) est synthétisée par le foie et circulée dans le sang. C'est une enzyme permettant l'estérification du cholestérol plasmatique et possédant aussi un rôle majeur dans le métabolisme du HDL-C (**Borggreve et al., 2003**). Nos résultats montrent une augmentation de l'activité de l'enzyme LCAT au niveau du tissu adipeux des rats diabétiques soumis sous régime riche en fructose.

L'insuline augmente la sécrétion de LCAT. En outre, il était montré que la glycation de HDL contribue à l'athérosclérose et diminue l'activité de LCAT (**Nakhjavani et al., 2008**).

Vue l'importance des résultats de l'évaluation de la consommation en glucides, des études plus approfondies par une étude histologique devraient être réalisées afin de mieux élucider le dysfonctionnement métabolique lié au fructose.

Conclusion



Le travail réalisé dans cette thèse s'articule autour de l'induction du diabète de type 2 par un régime riche en fructose chez les rats Wistar pour mieux comprendre les perturbations métaboliques au cours de ce diabète.

Nous nous sommes intéressés dans une première partie à la sacrifice des animaux et le prélèvement du sang pour déterminer l'activité de cholestérol, les triglycérides et les protéines au niveau sériques.

Les résultats de notre travail ont montré une :

- Une hypercholestérolémie.
- Une hypertriglycéridémie.
- une augmentation des protéines totales.

Nous avons ensuite prélevé les organes (foie et tissu adipeux) pour déterminer l'activité des lipases tissulaires.

Ces résultats ont montré aussi une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase aux niveaux des tissus hépatique et adipeux, et une augmentation de l'activité de la lipase hormono-sensible et la lécithine-cholestérol-acyl-transférase accompagnées par une accumulation des acides gras dans le foie et le tissu adipeux.

A partir de ces résultats, on suggère qu'il y a une relation entre le diabète et les altérations métabolique puisqu'il y a une relation entre l'hyperglycémie et le développement de l'obésité.

Cette recherche, loin d'être achevée, permet de mettre en lumière la nécessité du développement d'autres travaux complémentaires et approfondis pour mieux comprendre la relation entre le diabète et le développement des autres pathologies telles que l'obésité, le syndrome métabolique, et les complications cardiovasculaires.

Références



1. **Akhalya K, Sreelatha S, Rajeshwari, Shruthi K. 2019.** A review article-gestational diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Int J.* 7(1):26-39.
2. **ALASSANI, A., DOVONOU, Ça, GNINKOUN, J., et al. 2017.** Perceptions et pratiques des diabétiques face au diabète sucre au Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoucou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou. *Le Mali Med*, vol. 32, p. 23-27.
3. **Alloue, W. A. M., Destain, J., Ghalfi, H., Thonart, P., Aguedo, M., Wathelet, J. P., &Blecker, C. 2008.**Les lipases immobilisées et leurs applications. BASE.
4. **ARROUDJA, F. 2014.** Détermination de quelques paramètres du statut oxydant/antioxydant et des lipides au niveau des placentas lors des grossesses à risque (Diabète de type], Diabète gestationnel) (Doctoral dissertation).
5. **ASMA, AFOUN Imane et AMEL, Mohamed Benatia.** Mémoire de fin d'études.
6. **Baass, A. 2010.** Déficit familial de la LCAT au Québec : description d'une première mutation et contribution du génotype de l'APO E sur le phénotype lipoprotéique.
7. **Baynest HW. 2015.** Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J DiabetesMetab.* 6 :1-9.
8. **Baz B, Riveline JP, Gautier JF. 2016.**Gestational diabetes mellitus : definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 174 :43-51.
9. **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.
10. **Benaraba R. 2007.** Insulinorésistance et stress oxydant dans le syndrome métabolique : étude expérimentale des effets protecteurs de micro constituants nutritionnels (Polyphénols du thé, de la cannelle et chrome III). Thèse de doctorat. Université Joseph-Fourier-Grenoble I.
11. **Borggreve SE, DeVries R, Dullaart RPF. 2003.** Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus : role of lipolytic enzymes, lecithin : cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest.* 33:1051-1069.
12. **Bouhamda, L., & Brahimi, K. 2021.** Contribution à l'extraction et à l'évaluation des lipases du dromadaire.
13. **Buzzetti, R., Quattrocchi, C. C., &Nisticò, L. 1998.**Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes/metabolismreviews*, 14(2), 111-128.

14. **Capeau J. 2003.** Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulinorésistance. *Médecine/sciences*, 19(8-9) :834-839.
15. **Chen SC, Tseng CH. 2013.** Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients. *Rev Diabet Stud.* 10: 88-100.
16. **Chentli, F., Azzoug, S., Amani, M. E. A., &Elgradechi, A. 2013.**Diabetes mellitus and Ramadan in Algeria. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(Suppl1), S295– S298.
17. **Coleman R.A., Lee D.P. 2004.** Enzymes of triacylglycerol synthesis and their regulation. *Progress in lipidresearch*, 43(2) : 134-176.
18. **Daisy P, Feril G, Jeeva K. 2013.**hypolipidémie and hepatoprotectiveeffects of cassia auriculatalinnbarekextracts on Streptozotocin induceddiabetics in male Wister albinos' rats. *Asian J Pharm Clin Res*; 6 (2): 43-48.
19. **Daisy, P., Santosh, K., Rajathi, M. 2009.** Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of Clitoriaternatea Linn. in alloxan-induced diabetic rats. *African. J. Microbiol. Res.* 3, 287–291.
20. **Delarue J., Tappy L., Tounian P. 2014.** Le fructose état des lieux du Fonds français pour l'alimentation et la santé.
21. **Dornas W.C., de Lima W.G., Pedrosa M.L., Silva M.E. 2015.** Health implications of high fructose intake and current research. *Advances in Nutrition*, 6(6) : 729-737.
effects of insulin on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 109:122-134.
22. **EL HAMRANI, D., BOUZIER-SORE, A.-K., GIN, H., et al. 2015.** Un régime riche en fructose augmente précocement le métabolisme glucidique cérébral : étude par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire chez le rat. *Diabetes&Metabolism*, vol. 41, p. A82.
23. **Fareed M, Salam N, Khoja AT, Mahmoud MA, Ahamed M. 2017.** Life style related risk factors of type 2 diabetes mellitus and its increased prevalence in Saudi Arabia: A brief review. *Int J Med Res Health Sci.* 6(3): 125-132.
24. **Fatima, G. A. O. U. A. R. 2019.** Altérations métaboliques chez les rats diabétiques (Doctoral dissertation).
25. **Fickers, P., Destain, J., &Thonart, P. 2008.** Les lipases sont des hydrolases atypiques principales caractéristiques et applications. *Biotechnologie, agronomie, Société et environnement*, 12(2).

- 26. Fonte 1, D., Apostolidis 1, T., & Lagouanelle-Simeoni 1 2, M. C. 2014.** Compétences psychosociales et éducation thérapeutique du patient diabétique de type 1 : une revue de littérature. *Santé publique*, (6), 763-777.
- 27. Gatineau E. 2015.** Impact d'un régime riche en saccharose sur la sarcopénie chez le rat âgé –Conséquences métaboliques au niveau hépatique et cérébral – Effets préventifs d'un mélange de micronutriments Thèse de doctorat. Université d'Auvergne-Clermont-Ferrand I
- 28. Girard J. 2008.** Effets métaboliques différentiels des sucres. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 43 : 12-16.
- 29. GUILLAUSSÉAU, P.-J. et LALOI-MICHELIN, M. 2003.** Physiopathologie du diabète de type 2. *La revue de médecine interne*, vol. 24, no 11, p. 730-737.
- 30. Gupta A, Sharma M, Sharma J. 2015.** A role of insulin in different types of diabetes. *Int.J. Curr.Microbiol. App.Sci.* 4(1) :58-77
- 31. HALIMI, S., STUDER, N., et 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*, vol. 4, no 5, p. 521-529.
- 32. Hallfrisch J.1990.** Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J* 4: 2652–60,
- 33. Hameed I, Masoodi SR, Mir S a, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai B a. 2015.** Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World J Diabetes* 6 : 598–612.
- 34. Henri M. 2011.** Obésité et insulino-résistance : étude longitudinale avec un traceur du transport du glucose, le [125I] -6-déoxy-6-iodo-D-glucose. Thèse de doctorat. Université de Grenoble.
- 35. Herman M.A., Samuel V.T. 2016.** The sweet path to metabolic demise: fructose and lipid synthesis. *Trends in Endocrinology&Metabolism*, 27(10) :719-730.
- 36. Huang J, Huo YY, Ji R, Kuang S, Ji C, Xu XW, Li J. 2016.** Structural insights of a hormone sensitive lipase homologue Est22. *Sci. Rep.* 6:1-12.
- 37. Huneif, M. A., Alshehri, D. B., Alshaibari, K. S., Dammaj, M. Z., Mahnashi, M. H., Majid, S. U., ... & Sadiq, A. 2022.** Design, synthesis and bioevaluation of new vanillin hybrid as multitarget inhibitor of α -glucosidase, α -amylase, PTP-1B and DPP4 for the treatment of type-II diabetes. *Biomedicine&Pharmacotherapy*, 150, 113038.
- 38. Jaffiol, C. 2021.** Le diabète en 2021. Progrès et paradoxes. *Bull. Acad. Sc. Lett. Montp*, 52, 1-14.

39. Koeck T, Willard B, Crabb JW, Kinter M, Stuehr DJ, Aulak KS. 2009. Glucose-mediated tyrosine nitration in adipocytes: targets and consequences. *Free Radic Biol Med.* 1 ;46(7) :884-92.
40. Kojima H., Fujimiya M., Terashima T., Kimura H., Chan L. 2006. Extraproductinsulin/insulin-expressing cells in diabetes mellitus: is history repeating itself? *Endocrine journal*, 53(6) :715-22.
41. Koo H. Y., Wallig M. A., Chung B. H., Nara T. Y., Cho B. S., Nakamura M. T. 2008. Dietary fructose induces a wide range of genes with distinct shift in carbohydrate and lipid metabolism in fed and fasted rat liver. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1782(5) : 341-348.
42. Kumar PM, Sasmal D, Mazumder PM 2010. The antihyperglycemic effect of aerial parts of *Salvia splendens* (scarlet sage) in streptozotocin-induced diabetic-rats. *PhcogRes.* 2(3) : 190-194.
43. L'ADA, E. T. L. O. M. S. 1999. Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. *Diabetes&Metabolism (Paris)*, 25, 72-83.
44. LAKEHAL, Y., & TALEB, G. K. Effets des polyphénols du café sur les lipases tissulaires (Doctoral dissertation).
45. Langin, D., Laurell, H., Holst, L. S., Belfrage, P., & Holm, C. 1993. Gene organization and primary structure of human hormone-sensitive lipase: possible significance of a sequence homology with a lipase of *Moraxella TA144*, an antarctic bacterium. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(11), 4897-4901.
46. Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De Kimpe N 2004. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus *Ethanopharmacol.* 92(1):1-21.
47. Mathews CS et Van Holde KE. 1996. *Biochemistry* [dessin]. Menlo Park, California: Benjamin/Cummings Publishing Company, p.625. (2e édition).
48. Mayes P. A. 1993. Intermediary metabolism of fructose. *The American journal of clinical nutrition*, 58(5): 754S-765S.
49. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. 2002. Lipoprotein lipase : structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med.* 80,753-769.
50. Mellouk Z. 2013. Effets de la supplémentation en compléments alimentaire à base d'acide gras polyinsaturés w3 et d'acide gras linoléique conjugués sur la réponse métabolique et oxydative : application sur un modèle animal de syndrome métabolique induit par du fructose. Thèse de doctorat. Université d'Oran.

51. **MESSAOUDI, D., & HADDOU, M. 2022.** Étude des paramètres biochimiques du foie diabétique traité par le safran chez les rats wistar (Doctoral dissertation).
52. **Miyoshi H, Souza SC, Zhang HH, Strissel KJ, Christoffolette MA, Kovsan J, Rudish A. 2006.** Perilipin promotes hormone-sensitive lipase mediated adipocyte lipolysis via phosphorylation dependent and independent mechanism. *J Biol Chem.* 281: 15837-44.
53. **Moharerri A, Ghafari S, Golalipour MJ. 2016.** Gestational diabetes reduces pancreatic beta cells in rat offspring. *Int. J. Morphol.* 34(4):1386-1391.
54. **NACER, Wassila, BABA AHMED, Fatima Zohra, MERZOUK, Hafida, et al. 2020.** Evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant effects of the microalgae *Nannochloropsis gaditana* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, vol. 19, p. 1483-1490.
55. **Nakhjavani M, Esteghamati A, Esfahanian F, Ghanei A, Rashidi A, Hashemi S. 2008.** HbA1c negatively correlates with LCAT activity in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 81:38-41.
56. **Newsholme EA, Dimitriadis G. 2001.** Integration of biochemical and physiologic
57. **Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C. D., & Unakalamba, C. B. 2013.** The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol*, 4(4), 46-57.
58. **Pagliassotti MJ, Horton TJ. 2004.** Sucrose, insulin action and biologic complexity. *Res Dev Physiol* 2: 337-53.
59. **Perron, P. 2006.** Influence des polymorphismes de l'apolipoprotéine E et de la lipoprotéine lipase sur le phénotype de l'hypertriglycéridémie/hyperapobétalipoprotéïnémie.
60. **PETERSMANN, Astrid, MÜLLER-WIELAND, Dirk, MÜLLER, Ulrich A., et al. 2019.** Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2019, vol. 127, no S 01, p. S1-S7.
61. **Pulinilkunnil T, Rodrigues B. 2006.** Cardiac lipoprotein lipase: metabolic basis for diabetic heart disease. *Cardiovasc Res.* 69,329-340.
62. **Qaid MM, Abdelrahman MM. 2016.** Role of insulin and other related hormones in energy metabolism- A review. *Cogent Food & Agriculture.* 2:1-18.
63. **Quattrin T, Belanger A, Bohannon N, Schwartz S. 2004.** Exubera Phase III Study Group: Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*; 27:2622-7.

- 64. Riviere, S. 2015.** Conséquences d'un régime diabétogène enrichi en fructose sur la muqueuse olfactive : aspects anatomiques, fonctionnels et comportementaux (Doctoral dissertation, Dijon).
- 65. Saâd, P. S. 2012.** Screening de microorganismes producteurs de lipases : application dans la biodécontamination de surface (Doctoral dissertation, UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA).
- 66. Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh-Saffar E, Farhadi A, Shapiro AMJ, Tahamtani Y, Baharvand H. 2018.** Type 1 diabetes mellitus: cellular and molecular pathophysiology at a glance. *Cell J.* 20(3):294-301.
- 67. Saltiel A.R., Kahn C.R. 2001.** Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865) :799-806.
- 68. Sanogo, Y. 2021.** Aspects épidémiologique, clinique et pronostique de la cetoacidose diabétique chez l'enfant dans le département de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE (Doctoral dissertation, USTTB).
- 69. SCHEEN, A., & Paquot, N. 2012.** Le diabète de type 2 : voyage au cœur d'une maladie complexe. *Revue Médicale de Liège*, 67(5-6).
- 70. Selihil Z, Berraho M, El Achhab Y, Nejari C, Lyoussi B. 2015.** Phytothérapie et complications dégénératives du diabète de type 2 : quelle relation ? *Médecine des maladies Métaboliques*. Vol 9, No 8 : 792-797.
- 71. Simmons KM, Michels AW. 2015.** Type 1 diabetes: A predictable disease. *World J Diabetes*. 6(3) :380-390.
- 72. Sinsolo RB, Ong JM, Saffari B, Kem PA. 1992.** Effect of improved diabetes control on the expression of lipoprotein lipase in human adipose tissue. *J Lipid Res*. 33(1):89-95.
- 73. Siriman, A. K., Mahamadoun, C., Moustaph, I. M., Abdoulhamidou, A., Diop, M. T., Seidou, A. D., ... & Youssouf, C. 2022.** Acute metabolic complications of diabetes at the emergency department of CHU Gabriel Touré: Epidemiology, clinical presentation and prognosis. *health sciences and disease*, 23(7).
- 74. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JPH, Ratner RE. 2017.** Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 66(2): 241-255.
- 75. Stanhope KL, Havel PJ. 2008.** Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. *Am J Clin Nutr*. 88(6): 17335-17375.

- 76. Stanhope KL, Havel PJ. 2009.** Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *J Nutr* 139: 1236S–1241S.
- 77. Suckale J., Solimena M. 2010.** The insulin secretory granule as a signaling hub. *Trends in Endocrinology&Metabolism*, 21(10) : 599-609.
- 78. Szkudelski, T. 2001.** The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.* 50, 537–546. Doi :10.1111/j.1464-5491.2005.01499. x.
- 79. Tappy L, Lê K a, Tran C, Paquot N. Fructose and metabolic diseases. 2010.**new findings, new questions. *Nutrition* 26: 1044–9.
- 80. Tappy, L. 2020.** Fructose, sucres et maladies métaboliques. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 55(5), 233-239.
- 81. Taskinen, M. R. 1987.** Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes/metabolismreviews*, 3(2), 551-570.
- 82. Tellaa T, Masolaa B, Mukaratirwa S. 2019.**The effect of Psidium guajava aqueous leaf extract on liver glycogen enzymes, hormone sensitive lipase and serum lipid profile in diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 109:2441-2446.
- 83. Todkar SS. 2016.** Diabetes mellitus the ‘Silent Killer’ of mankind: An overview on the eve of upcoming world health day! *J Med Allied Sci.* 6(1): 39-44.
- 84. Ve, V. J. W. 2023.** Valuation de 3 ans et demie d'activité de l'unité pied diabète de l'hôpital au MALI (Doctoral dissertation, USTTB).
- 85. Verger R. 1984.**Pancreatic lipases, in: Borgström B., Brockman H.L. (Eds.), *Lipases*, Elsevier, Amsterdam:83-149.
- 86. Wang H, Eckel RH. 2009.** Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 271-288.
- 87. Zaoui, S., Biémont, C., & Meguenni, K. 2007.** Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahiers santé*, 17(1), 15-21.
- 88. Zebila, M., Chouikh, N., Bousba, L., & Derai, E. 2019.** Effet du picolinate du chrome sur les altérations cérébrales induites par le fructose alimentaire chez la souris wistar (Doctoral dissertation, Université de Jijel).
- 89. Zohra, B. F.** Les Individus à Risque de Diabète de Type 1 Dans la Population de Tlemcen, Modélisation Mathématique (Doctoral dissertation).

Annexes

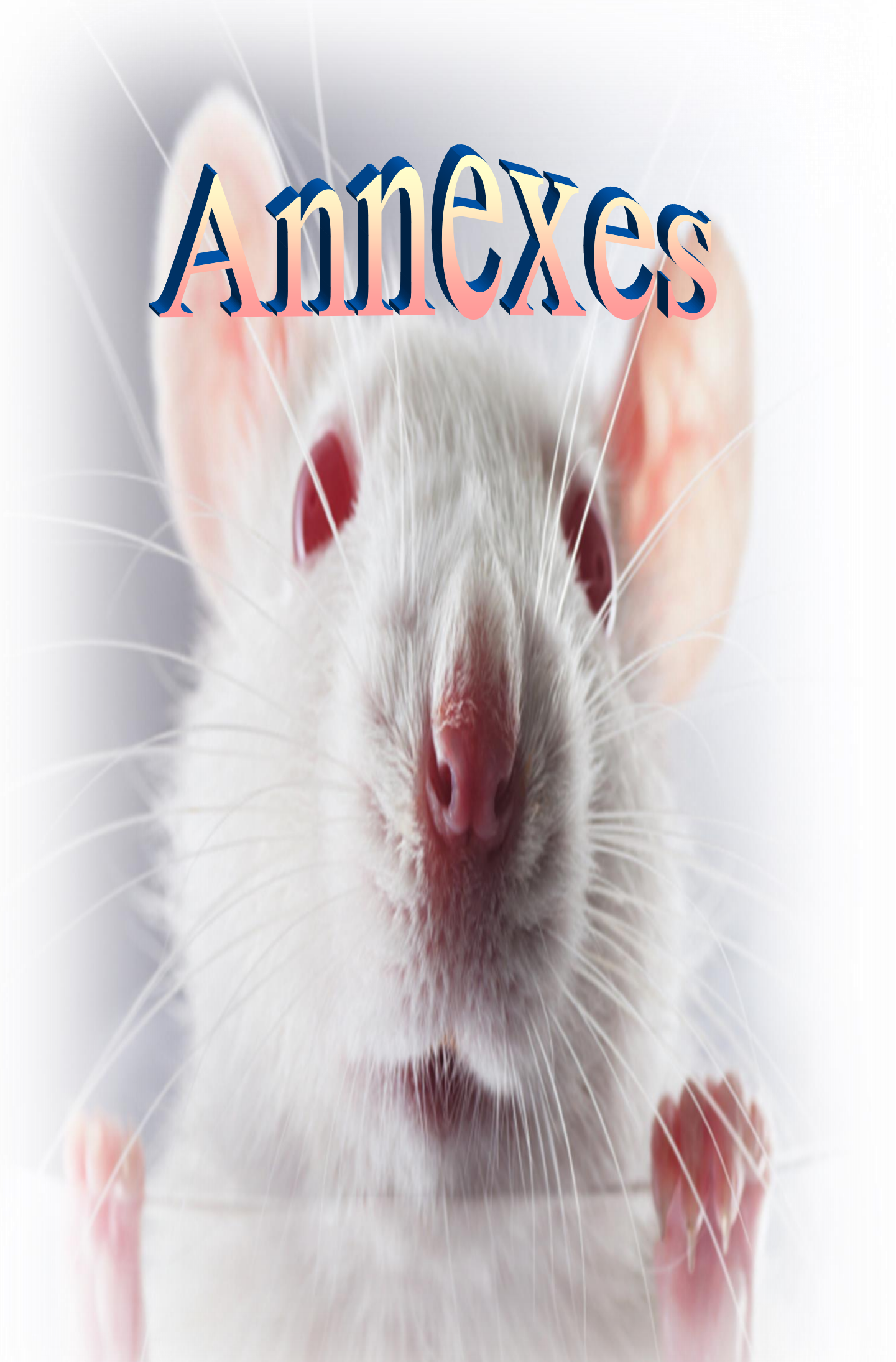


Tableau A1. Le poids corporel, nourriture ingérée et l'apport énergétique chez les rats témoins et expérimentaux.

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.

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*

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. Valeurs des paramètres biochimiques chez les rats témoins et expérimentaux.

Paramètres	Rats témoins	Rats diabétiques
Cholestérol total (mg/dl)	101,29±2,36	159,68±3,10**
Triglycérides (mg/dl)	77,74±0,29	111,51±0,29**
Protéines totales (g/dl)	7,8±0,07	16,52±0,07*

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. Activité de la lipoprotéine lipase (nmol/min/g) au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

Paramètres	Rats témoins	Rats diabétiques
Foie	5,7± 1,5	4,73 ± 1,20*
Tissus adipeux	17,46 ± 1,14	16,15 ± 1,48*

Tableau A5. Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux

Paramètres	Rats témoins	Rats diabétiques
Tissus adipeux	37,32± 1,99	51,82 ± 9,94**

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 A6 : Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) chez les rats témoins et expérimentaux.

Paramètres	Rats témoins	Rats diabétiques
Tissus adipeux	22,81 \pm 2,43	44,69 \pm 2,56*

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

Impact d'un régime riche en fructose sur l'activité des lipases chez le rat Wistar

Le diabète est considéré depuis longtemps comme une cause majeure de mortalité dans le monde, il touche toutes les catégories d'âge. C'est un état hyperglycémie chronique à cause de défaut de sécrétion de l'insuline ou l'activité de l'insuline.

Le but de cette étude est de comprendre les altérations métaboliques au cours du diabète de type 2, pour cela nous avons utilisé les rats de Wistar rendu diabétique. Les paramètres biochimiques ont été déterminés au cours des 8 semaines d'expérimentation. Les résultats révèlent que les régimes riches en sucre favorisent à court terme l'apparition du diabète chez le rat par augmentation du poids corporel avec une consommation alimentaire et énergétique élevée. Les teneurs en CT, TG, protéines totales et en LCAT sont nettement supérieures après consommation du sucre. En outre, une diminution de l'activité des lipases LPL aux niveaux hépatiques et adipeux et une augmentation significative de LHS au niveau du tissu adipeux sont notés chez les groupes diabétiques par rapport aux groupes témoins.

En conclusion, le diabète est un facteur principal dans le développement des autres pathologies.

Mots clés : diabète, rats « Wistar », altérations métaboliques.

ملخص

تأثير اتباع نظام غذائي عالي الفركتوز على نشاط الليباز في فئران ويستار

لطالما اعتبر مرض السكري من الأسباب الرئيسية للوفاة في العالم، فهو يصيب جميع الفئات العمرية. إنها حالة من ارتفاع السكر في الدم المزمن بسبب خلل في إفراز الأنسولين أو نشاط الأنسولين.

الهدف من هذه الدراسة هو فهم التغيرات الأيضية أثناء مرض السكري من النوع 2، ولهذا استخدمنا فئران ويستار

المصابة بالسكري من خلال نظام غذائي غني بالفركتوز. تم تحديد المعلمات البيوكيميائية خلال 8 أسابيع من التجربة.

كشفت النتائج أن الأنظمة الغذائية التي تحتوي على نسبة عالية من السكريات تعزز ظهور مرض السكري في الفئران على

المدى القصير عن طريق زيادة وزن الجسم مع ارتفاع استهلاك الغذاء والطاقة. من الواضح أن محتويات CT و TG

والبروتينات الكلية و LCAT أعلى بعد استهلاك السكريات بالإضافة إلى ذلك، لوحظ انخفاض في نشاط الليباز LPL على

مستويات الكبد والدهون وزيادة ملحوظة في LHS على مستوى الأنسجة الدهنية في مجموعات السكري مقارنة

بمجموعات التحكم. في الختام، يعتبر مرض السكري عاملاً رئيسياً في تطور أمراض أخرى.

الكلمات المفتاحية: داء السكري، فئران "ويستار"، التغيرات الأيضية.

Abstract

Impact of a high-fructose diet on lipase activity in Wistar rats

Diabetes has long been considered a major cause of death in the world; it affects all age categories. It is a state of chronic hyperglycaemia due to defective insulin secretion or insulin activity.

The aim of this study is to understand the metabolic alterations during type 2 diabetes, for this we used Wistar rats made diabetic by a diet rich in fructose. The biochemical parameters were determined during the 8 weeks of experimentation. The results reveal that diets high in sugar promote the onset of diabetes in rats in the short term by increasing body weight with high food and energy consumption. The contents of CT, TG, total proteins and LCAT are clearly higher after consumption of sugar. In addition, a decrease in the activity of LPL lipases at the liver and adipose levels and a significant increase in LHS at the adipose tissue level are noted in the sugar groups compared to the control groups.

In conclusion, diabetes is a main factor in the development of other pathologies.

Key words: diabetes, "Wistar" rats, metabolic alterations.