

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université de Ghardaia**



**Faculté des Sciences de la Nature et de Vie et Sciences de la Terre**

**Département de Biologie**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de**

**MASTER**

**Filière : Science biologiques**

**Spécialité : Biochimie appliquée**

**Par : GHENNAI Feriel et DADDI BABA Malak.**

**Thème**

**Effet de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* sur les cellules de Purkinje du cervelet des rats Wistar rendu diabétique par streptozotocine.  
*Etude histologique***

Soutenu publiquement, le / / , devant le jury composé de :

Melle. BELABBASSI. O.	Maitre Assistant A	Univ. Ghardaia	Président
Mr KHENE M.A.	Maitre de conférences B	Univ. Ghardaia	Directeur de mémoire
Melle. BAALI. F.	Maitre de conférences B	Univ. Ghardaia	Examineur 1

**Année universitaire : 2021/2022**

## Remerciement

*Tout d'abord, merci à dieu le tout puissant qui nous a donné la force et la patience pour réaliser et accomplir ce travail.*

*Nos sincères remerciements s'adressent à notre encadrant Mr. **KHENE M.A** pour ses efforts inestimables, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, nous avons eu vraiment un grand honneur de travailler sous sa direction.*

*Nos remerciements s'adressent également à Melle. **BELABBASSIO** pour sa précieuse contribution à la réalisation de ce travail, pour avoir accepté de contribuer à l'évaluation de ce mémoire.*

*Nous remercions également Melle **BAALI. F** pour avoir accepté de contribuer à l'évaluation de ce mémoire.*

*Nos remerciements vont à l'équipe du laboratoire de biochimie, l'hôpital de Metlili. Pour l'accueille, et leur aide pour la réalisation de l'étude microscopique et la prise des photos.*

*En fin toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire*

*Soit sincèrement remerciée.*

*Et les enseignants qui ont participé à nos formations soient sincèrement remerciés*

*Feriel et Malak*



*Je remercie dieu qui m'a donné la volonté, le courage et la patience durant mon cheminement académique.*

*Aux être les plus chères au monde « mes parents » D.J.A.M.A.L  
E.D.D.I.N.E et Y.A.M.F.N.A, source de vie, d'amour et d'affection. Je  
ne pourrais jamais vous rendre ce que vous avez fait pour moi, mais j'espère que vous  
trouverez dans ce travail, un motif de satisfaction.*

*À ma grande mère, source de bénédiction par ses prières qui m'ont accompagné tout  
au long de mon parcours.*

*À mes chères « Sœurs » H.A.N.A et N.E.S.R.I.N.E et mon cher  
« Frère » O.M.A.R, source de joie et de soutien tant moral que matériel.*

*À mon cher neveu N.A.É.L, source d'espoir et de bonheur.*

*À tous les membres de ma famille.*

*À ma très chère amie F.A.I.R.O.U.G.E, source de motivation et  
d'encouragement.*

*À tous mes amis et collègues, en particulier, F.E.L.L.A, K.L.I.T.O.U.M,  
D.A.L.I.L.A.*

*Et à tous ceux qui m'aiment...*

*Je dédie ce modeste travail.*



*Je dédie ce travail :*

*À la femme la plus patient, ma source d'inspiration de courage et de sacrifié, ma très chère **MAMAN**.*

*À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, pour son soutien dans tout ma carrière d'étude dès le premier pas jusqu'à ce jour-là , mon chère **PAPA** .*

*À mes chère sœurs : **Ikram ,Hidaya ,Razan** . Pour leur encouragement et leur soutien moral.*

*À Ma cousine : **Maroua**, et mon cousin : **Hichem** .*

*À Mes grands-pères et mes grands-mères, tous mes tantes et mes oncles ; et tous les membres de la familles **Daddi baba** et **Abdannour**.*

*À ma plus belle sœur et ma source de joie, **Safaa**.*

*À tous mes amies : **Dalila ,Amel, Amina, Aicha ,Samira** . Pour leur aide et leur support dans les moments difficile.*

*À tous les enseignants(e) qui me guident toujours et me montrer le bon chemin vers la réussite.*

*À toutes les personnes qui ont une valeur pour moi, intervenues dans ma vie à un moment ou à un autre et qui m'ont soutenu, et à tous ceux qui m'ont donné la force de continuer.*

 **Malak Daddi**

## Résumé

Le diabète type 1 est une maladie métabolique mondialement répandue, peut entraîner un accident vasculaire cérébral, des troubles de motricité et des troubles cognitifs. Plusieurs extraits des plants ont été utilisés pour traiter le diabète, parmi ces plants *Moringa oleifera L.*, qui a diverses activités pharmacologiques, notamment : des potentiels antidiabétiques, anti-oxydants, et anti-inflammatoire. L'objectif de notre étude visait à étudier l'impact du diabète sur les cellules purkinje du cervelet des rats traité par streptozotocine et d'évaluer le rôle thérapeutique potentiel de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera L.*

Cette étude histologique a été réalisée par coloration à l'hématoxyline-éosine et le violet de crésyl, et par comparaison entre les différents lots (lot contrôle, lot sain traité, lot diabétique et lot diabétique traité) pour un traitement de 30 jours à la dose de 200mg/kg. Nos résultats ont révélé qu'il a eu des changements structuraux au niveau des cellules de Purkinje tel qu'une forme irrégulière un rétrécissement, une couche granulaire moins dense et des cellules gliales entourant les vaisseaux sanguins chez le groupe diabétique par rapport au groupe témoin. En revanche, aucune amélioration structurelle visible n'a été observée chez les rats diabétiques ayant reçu de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera*.

**Mots clés :** cellule de Purkinje, cervelet, diabète, étude histologique, *Moringa oleifera L.*, streptozotocine.

## **Abstract**

Type 1 diabetes is a global metabolic disease, can lead to stroke, motor disorders and cognitive disorders. Several extracts of the plants have been used to treat diabetes, among them *Moringa oleifera L*, which has various pharmacological activities, including: anti-diabetic, anti-oxidant, and anti-inflammatory potentials. The objective of our study is to investigate the impact of diabetes on the purkinje cells of cerebellum of rats treated with streptozotocin and to evaluate the potential therapeutic role of the aqueous extract of *Moringa oleifera L* leaves.

This histological study was carried out by staining with hematoxylin-eosin and cresylviolet, and by comparison between the different groups (control groups, healthy treated groups, diabetic groups and diabetic treated groups) for a 30-day at a dose of 200mg/kg. Our results revealed that there were structural changes in Purkinje cells such as irregular shape and shrinkage, less dense granular layer and glial cells surrounding the blood vessels in the diabetic group compared to the control group. In contrast, no visible structural improvements were observed in diabetic rats given aqueous extract of *Moringa oleifera* leaves.

**Key words:** cerebellum, diabetes, histological study, *Moringa oleifera L*, Purkinje cell, streptozotocin.

## ملخص

داء السكري (النوع الأول) هو مرض استقلابي عالمي ، يمكن أن يزيد من خطر الإصابة بالنوبات القلبية واضطرابات الحركة والسكتة الدماغية. تم استخدام العديد من المستخلصات النباتية لعلاج مرض السكري ، من بين هذه النباتات *Moringa oleifera L* ، والتي لها أنشطة دوائية مختلفة ، بما في ذلك: مضادات السكري ومضادات الأكسدة ومضادات الالتهابات. كان الهدف من دراستنا هو التحقق من تأثير مرض السكري على مخيخ الفئران المعالجة بالستربتوزوتوسين (STZ) وتقييم الدور العلاجي المحتمل للمستخلص المائي لأوراق *Moringa oleifera*.

أجريت الدراسة النسيجية المرضية عن طريق تلوين المقاطع بواسطة *l'hématoxyline-éosine* و *violet* , *decrésyl* وبالمقارنة بين المجموعات المختلفة (مجموعة الشاهد ، المجموعة السليمة المُعالجة ، المجموعة المصابة بالسكري ، والمجموعة المصابة بالسكري والمعالجة) لمدة 30 يومًا بجرعة 200 مجم / كجم. أظهرت نتائجنا أن هناك تغيرات هيكلية في خلايا بركنجي مثل عدم انتظامها وانكماشها، و الطبقة الحبيبية أقل كثافة و وجود خلايا دبقية محيطة بالأوعية الدموية في المجموعة المصابة بالسكري مقارنة بمجموعة الشاهد. في المقابل ، لم يلاحظ أي تحسينات هيكلية واضحة في الفئران المصابة بالسكري و المعالجة بالمستخلص المائي لأوراق *Moringa oleifera* .

**الكلمات المفتاحية :** خلايا بركنجي، المخيخ، مرض السكري، الدراسة النسيجية، *Moringa oleifera*، الستربتوزوتوسين.

# TABLE DES MATIERES

RemerciementI	
Dédicaces	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Table des matières	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
INTRODUCTION GENERAL.....	1
<b>Chapitre I :</b>	
<b>Synthèse Bibliographique</b>	
I. GENERALITE SUR LE SYSTEME NERVEUX.....	3
I.1. LE SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE .....	3
I.2. LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL .....	3
2.1.La moelle épinière.....	3
2.2.Le cerveau.....	4
2.3.Les neurones .....	5
2.4.Les cellule gliale .....	6
I.3. LE CERVELET .....	6
3.1. Organisation fonctionnelle du cervelet.....	6
3.3- organisation structurale du cervelet .....	9
3.4. Substance blanche .....	10
3.5- La substance grise.....	10
3.6- Cortex cérébelleux .....	11
3.7. Les types cellulaires du cortex cérébelleux .....	12
3.8.Les noyaux cérébelleux profonds .....	15
3.9. Le circuit cérébelleux.....	15
3.10. Les aspects pathologiques du cervelet.....	16
II. LE DIABETE. ....	18
II.1. Définition du diabete.....	18

II.2.	Regulation de la glycemie .....	18
II.3.	Transporteur de glucose .....	20
II.4.	Physiopathologie du diabete.....	21
4.1.	Le diabète de type 1 : .....	21
4.2.	Le diabète de type 2 .....	21
4.3.	Le diabète gestationnel.....	22
II.6.	Prise en charge therapeutique du diabete .....	23
6.1.	Mesure hygiéno-diététique .....	23
6.2.	Traitements médicaments : .....	23
6.3.	Traitement naturel : .....	25
III.	GENERALITES SUR <i>MORINGA OLEIFERA L</i> .....	26
III.1.	ORIGINE DE <i>MORINGA OLEIFERA</i> .....	26
III.2.	ETYMOLOGIE ET CLASSIFICATION DE <i>MORINGA OLEIFERA</i> .....	26
2.1.	Etymologie.....	26
2.2.	Classification de Moringa oleifera.....	26
III.3.	DESCRIPTION BOTANIQUE.....	27
3.1.	Feuille.....	27
3.2.	Fruit.....	27
3.3.	Fleure.....	27
3.4.	Racine.....	27
III.4.	La composition chimique.....	28
III.5.	Caractéristiques biologiques.....	29
5.1.	Activité antidiabétique .....	29
5.2.	Activité antioxydant .....	29
5.3.	Activité anticancéreuse.....	30
5.4.	Propriétés anti-inflammatoire et antalgique .....	30
III.6.	UTILISATION DES FEUILLES DE <i>MORINGA OLEIFERA</i> .....	30
6.1.	Usages alimentaires.....	30
6.2.	Autres utilisations de <i>M. oleifera</i> .....	30

## Chapitre II:

## MATERIEL ET METHODES

I. MATERIEL BIOLOGIQUE.....	31
- Déroulement de l'expérience.....	31
II. LE PRELEVEMENT DES ORGANES .....	31
III. ÉTUDE HISTOLOGIQUE .....	32
III.1. Rinçage .....	32
III.2. Déshydratation .....	33
III.3. Eclaircissement .....	34
III.4. Imprégnation dans la paraffine (paraffinage) .....	34
III.5. Co fixation (inclusion dans paraffine chauffée).....	35
III.6. Réalisation des coupes.....	35
III.7. Etalement .....	36
III.8. Déparaffinage et hydratation.....	36
III.9. La coloration des coupes à l'Hématoxyline-Eosine et violet de crésyl.....	37
III.10. Déshydratation et Eclaircissement .....	38
III.11. Montage .....	38
III.12. Observation au microscope.....	38

### Chapitre III:

## RESULTATS ET DISCUSSION

1. Résultats .....	40
1.1. Coloration par l'hémato-éosine .....	41
1.2. Coloration par violet de crésyl.....	42
2. DISCUSSION.....	45
2.1. Effet de diabète sur les cellules de cervelet .....	45
2.2. Effet de <i>Moringa oliefera</i> sur les cellules de cervelet.....	45
2.3. Effet de diabète sur la vascularisation cérébelleux .....	46
2.4. Effet de <i>Moringa oliefera</i> sur la vascularisation cérébelleux.....	46
CONCLUSION .....	49

## LISTE DES REFERENCES

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Organisation de la moelle épinière. _____	4
<b>Figure 2:</b> Organisation de cerveau. _____	5
<b>Figure 3:</b> La structure des neurones. _____	5
<b>Figure 4:</b> Le positionnement des lobes du cervelet. _____	8
<b>Figure 5:</b> Anatomie générale du cervelet. _____	9
<b>Figure 6:</b> Composition du cortex cérébelleux. _____	12
<b>Figure 7:</b> La cellule de Purkinje. _____	13
<b>Figure 8:</b> Les grains du cervelet. _____	14
<b>Figure 9:</b> Schéma d'une cellule de Golgi. _____	14
<b>Figure 10:</b> Circuits cellulaires du cervelet. _____	16
<b>Figure 11 :</b> Production et action de l'insuline et du glucagon. _____	20
<b>Figure 12:</b> <i>Moringa oleifera</i> . _____	28
<b>Figure 13 :</b> Prélèvement des organes. _____	32
<b>Figure 14 :</b> Le positionnement des organes dans les cassettes. _____	33
<b>Figure 15 :</b> Rinçage des cassettes. _____	33
<b>Figure 16:</b> Les bains d'alcool. _____	34
<b>Figure 17:</b> Le bain de xylène. _____	34
<b>Figure 18:</b> Imprégnation des cervelets dans la paraffine. _____	35
<b>Figure 19:</b> Inclusion des organes dans la paraffine. _____	35
<b>Figure 20:</b> Réalisation des coupes par microtome « Leica ». _____	36
<b>Figure 21:</b> Etalement des coupes sur les lames. _____	36
<b>Figure 22:</b> Des bains d'hématoxyline et d'éosine. _____	37
<b>Figure 23:</b> Coloration par le violet de crésyl. _____	38
<b>Figure 24:</b> Les bains d'alcool et de xylène. _____	38
<b>Figure 25:</b> Observation par microscope optique «OPTICA». _____	39
<b>Figure 26 :</b> Coupe histologique du cervelet montre les cellules et les vaisseaux sanguins. Colorés par Hématoxyline-éosine . _____	40
<b>Figure 27:</b> Coupes histologique des 04 lots colorés par l'hémato-éosine. _____	42
<b>Figure 28:</b> Coupes histologique des 04 lots colorés par le violet de crésyl (V-C). (cellules de purkinje). _____	43
<b>Figure 29:</b> Coupes histologique des 04 lots coloré par le violet de crésyl (V-C). (vaisseaux sanguins) _____	44

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Les plantes les plus utilisées dans les traitements naturels de diabète	25
<b>Tableau 2 :</b> La position systématique de <i>Moringa oleifera</i>	26
<b>Tableau 3 :</b> Composition chimique des feuilles de <i>Moringa oleifera</i>	28
<b>Tableau 4 :</b> Composition moyenne des feuilles de <i>Moringa oleifera</i>	29
<b>Tableau 5 :</b> Concentrations d'alcool utilisé pour la déshydratation	33
<b>Tableau 6 :</b> Concentrations d'alcool utilisé pour l'hydratation	36

## ABREVIATIONS

µm	: micromètre
CG	: la couche granulaire.
CM	: la couche moléculaire.
CP	: Cellule de Purkinje.
DCN	: Noyaux Profonds du Cervelet.
DM	: Diabète mellitus.
GABA	: Acide Gamma Amino-Butyrique.
GLUT	: Glucose transporteurs
H	: Heure.
Kg	: kilogramme.
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien.
M	: Molaire.
Mg	: Milligramme.
mg/kg	: Milligramme par kilogramme.
min	: minute.
ml	: Millilitre.
MO	: <i>Moringa oleifera</i> .
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
P.C	: Poids Corporelle
Sd	: Sans Date
SNC	: Système Nerveux Central.
SNP	: Système Nerveux Périphérique.
STZ	: Streptozotocine.
V	: Vacuolisations.
VS	: Vaisseaux Sanguin érébelleux.

# **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION GENERAL

Le diabète est une maladie chronique mondialement répandue, l'hyperglycémie est une augmentation des niveaux de glucose dans le sang. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette maladie constitue un problème de santé publique majeur malgré les efforts de prévention, En 2021, plus de 537 millions personnes atteintes de diabète dans le monde (**Atlas 2021 ; [11]**).

Le diabète est causé lorsque le pancréas ne produit pas l'insuline suffisamment, ou par le dysfonctionnement de l'action de l'insuline [1]. La carence en insuline se traduit généralement par un état d'hyperglycémie chronique avec des altérations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Le diabète non contrôlé entraîne généralement diverses complications telles que les maladies cardiaques, les troubles gastro-intestinaux, les maladies oculaires, la neuropathie et la néphropathie, ainsi qu'une mortalité accrue (**Shalaby et al., 2021**).

Le diabète a des conséquences néfastes sur le fonctionnement du cerveau, l'état mental et l'état motrice puisqu'il accélère le déclin cognitif et motrice et augmente le risque d'apparition de symptômes des maladies neurodégénératives telles que l'Alzheimer et le Parkinson. Une glycémie élevée provoque une série de changements chimiques dans le corps qui peuvent endommager les nerfs et les cellules gliales du cervelet (**Niyomchan et al., 2019 ; [9]**). Les neuropathies des systèmes nerveux autonome et périphérique sont considérées comme la complication la plus courante du diabète sucré. Outre ces neuropathies, le diabète est également corrélé au développement de lésions des organes cibles du système nerveux central (**Shalaby et al., 2021**).

Le cervelet correspond à une structure encéphalique située en bas du cerveau, en arrière du tronc cérébral, il est composé de la substance blanche et la substance grise qui est appelée encore le cortex cérébelleux. Parmi les principales couches qui situées dans cette région il y a la couche moléculaire, la couche des cellules de Purkinje, la couche granulaire (**Lemarchand et Thines, 2016 ; Pidoux, 2017**).

Le cervelet assure la régulation, la coordination et la synchronisation des activités musculaires de mouvements volontaires tels que la marche ou la course. Il permet également le contrôle des activités musculaires toniques de la posture et de l'équilibre (**Ito 1984 ; Nieuwenhuys et al., 1988 ; Duvernoy, 1995**).

*Moringa oleifera* est une plante connue comme une nouvelle ressource alimentaire et économique (Foidl *et al.*, 2001). Les feuilles rapportées comme aliment sont riches en éléments nutritifs. L'ensemble des travaux sont unanimes quant à la richesse en vitamines, en minéraux, en protéines, en glucides et en lipides de *M. oleifera* (Lockett *et al.*, 2000). Des études précédentes ont montré que l'administration de l'extrait aqueux des feuilles *Moringa oleifera* réduisait le taux de glucose sanguin et amélioré la sensibilité à l'insuline chez les rats. (Hadj brahim et Benbelal, 2020).

Par conséquent, l'objectif de ce travail est d'étudier les répercussions de diabète type 1 et les effets neuroprotectives et antidiabétiques de *Moringa oleifera* sur le cervelet des rats blancs rendus diabétiques par streptozotocine.

Cette présente étude est subdivisée en trois chapitres, nous avons commencé par le premier chapitre, une synthèse bibliographique présentant les données essentielles à la compréhension du travail, à savoir, la présentation anatomo-fonctionnelle du cervelet, puis le diabète type 1 et enfin l'effet thérapeutique de *Moringa oleifera*. Nous avons ensuite présenté dans le deuxième chapitre les matériels et méthodes utilisés pour la réalisation de l'étude histologique. Nous présentons par la suite dans le troisième chapitre nos résultats que nous discutons. Enfin nous terminons par une conclusion et des perspectives.

**CHAPITRE I :**  
***SYNTHÈSE***  
***BIBLIOGRAPHIQUE***

# I. GENERALITE SUR LE SYSTEME NERVEUX.

## 1. Le système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique (SNP) est la partie du système nerveux composée des ganglions et des nerfs qui envoient des signaux au système nerveux central (SNC) et qui reçoivent des signaux du SNC. Le SNP est formé du système nerveux somatique et du système nerveux autonome. Le système nerveux somatique est responsable des mouvements volontaires du corps (ceux que nous contrôlons, comme la marche). Le système nerveux autonome dirige les fonctions involontaires du corps (celles que le corps contrôle de lui-même, comme la respiration et la digestion) (Martini *et al.*, 2009).

## 2. Le système nerveux central

Le système nerveux central est constitué par l'encéphale comprenant le cerveau, le tronc cérébral, et le cervelet situés dans la boîte crânienne, les nerfs optiques et la moelle épinière située dans le canal rachidien. Son rôle est de recevoir, enregistrer, interpréter les signaux qui parviennent de la périphérie, et organiser la réponse à envoyer.

Le système nerveux central est formé de 2 parties différentes caractérisées par leur teinte lors d'une coupe anatomique : la substance grise et la substance blanche.

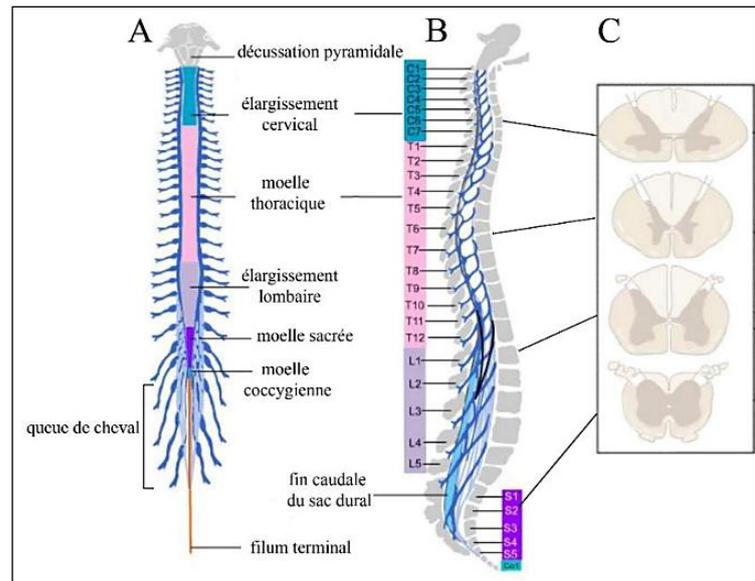
La protection du SNC est assurée par le crâne, les vertèbres et le liquide céphalo-rachidien (LCR) (qui participent à la protection mécanique du SNC) et aussi par les méninges [1].

### 2.1. La moelle épinière

La moelle épinière prolonge le tronc cérébral et le bulbe rachidien. Elle est située dans le canal rachidien. Son rôle est de distribuer les nerfs et assure la transmission des informations entre le cerveau et les différentes parties du corps.

La moelle épinière est constituée de la substance grise au centre en forme de papillon et de la substance blanche autour.

Les nerfs rachidiens, qui sont directement reliés à la moelle épinière, sont au nombre de 31 paires (gauche et droit), chaque nerf constitué d'une racine postérieure ou sensitive et d'une racine antérieure ou motrice. Il existe 5 segments : « segments cervicaux ; thoraciques ; lombaires ; sacrés ; et coccygien(s) » (Figure 1) (Saint-Martin, 2018 ; [1]).



**Figure 1:** Organisation de la moelle épinière. Illustration de la moelle épinière avec ses racines spinales (A). Illustration des vertèbres (B) et de la moelle épinière en vue transversale au niveau cervical, thoracique, lombaire et sacré (C) (Saint-Martin, 2018).

## 2.2. Le cerveau

Le cerveau est l'organe siège des facultés mentales. Il assure, à la fois, les fonctions vitales « contrôlant le rythme cardiaque, la température corporelle, la respiration, etc. », et les fonctions supérieures telles que « le langage, le raisonnement, les réponses nerveuses ou encore la conscience. » (Comprendre le cerveau : naissance d'une science de l'apprentissage, 2007).

Cet organe comprend deux hémisphères (gauche et droit) dont la surface se divise pour chacun en quatre zones appelées lobes ; qui sont les suivants :

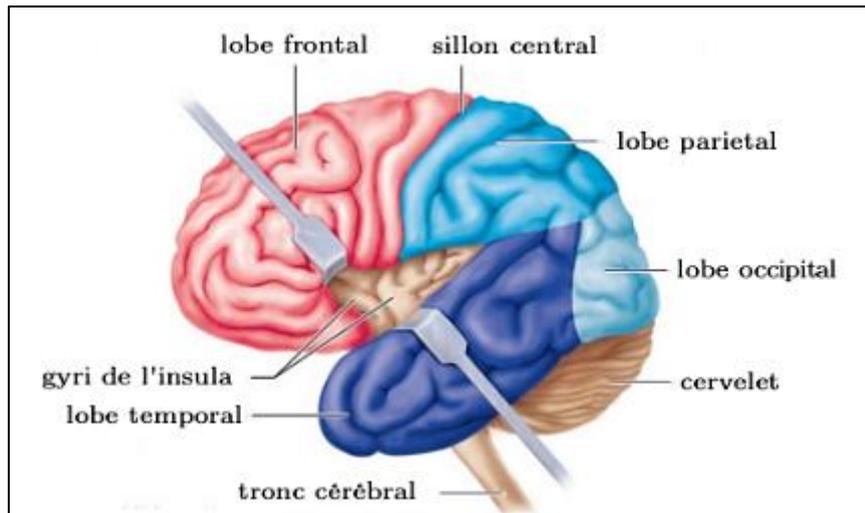
**Le lobe frontal :** impliqué dans les tâches cognitives supérieures comme la résolution de problèmes, la pensée, la planification et les émotions.

**Le lobe pariétal :** intervient dans les processus sensoriels, l'attention et le langage.

**Le lobe occipital :** à l'arrière du cerveau qui participe à l'information visuelle y compris dans la reconnaissance des formes et des couleurs.

**Le lobe temporal :** qui joue un rôle important dans l'encodage des informations auditives et dans l'intégration des informations provenant des autres modalités sensorielles (Lefranc, 2015 ; [2]).

Avec des Sillons profonds délimitant des lobes. Et des sillons moins profond délimitant les gyrus ou circonvolutions. (Figure 2) (Louise et al, sd).

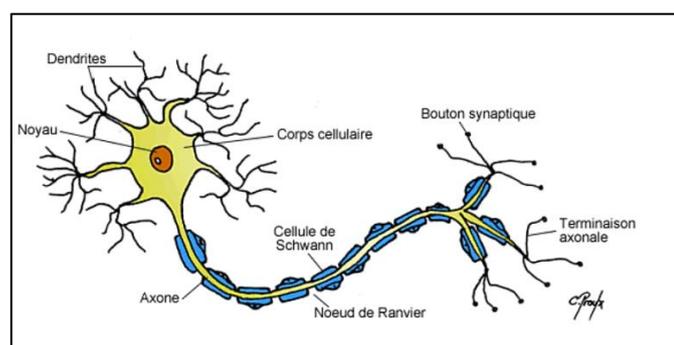


**Figure 2:**Organisation de cerveau (Lefranc, 2015).

### 2.3. Les neurones

Le neurone est une cellule anatomiquement et physiologiquement spécialisée dans la réception, l'intégration et la transmission d'informations sous forme des signaux électriques. Un neurone est toujours constitué d'un corps cellulaire ou « soma » et de neurites « dendrites et axones ». L'axone entoure des cellules de Schwann qui confèrent une gaine de myéline protectrice tout le long de l'axone son rôle principale est la transmission du signal nerveux, (Figure 3) (Honoré, 2017).

Les messages transitent selon deux formes différentes : électrique à l'intérieur du neurone, et chimique pour passer d'un neurone à l'autre (Synapse).



**Figure 3:** la structure des neurones [3].

#### - Les types des neurones

Selon leur fonction :

- Les neurones sensoriels sont directement reliés aux organes des sens et sont responsables de faire transiter l'information sensorielle vers le cerveau.
- Les motoneurones ou neurones moteurs sont responsable de faire transiter les ordres provenant du cerveau vers les muscles.
- Les interneurones sont représentés par tous les neurones qui font la jonction entre ces deux types de neurones [4].

Selon le nombre et la forme des prolongements cellulaires :

- Les neurones unipolaires : les cellules amacrines de la rétine.
- Les neurones pseudo-unipolaires (bipolaires en T) : les neurones des ganglions spinaux.
- Les neurones bipolaires : les cellules olfactives, les cellules sensorielles de la rétine (cônes et bâtonnets).
- Les neurones multipolaires : les plus répandues dans l'organisme : les cellules pyramidales du cortex cérébral, les cellules de Purkinje du cortex cérébelleux et les grains de cervelet (**Meriane, 2020**).

## 2.4. Les cellules gliales

Le terme de « glie » a été introduit en 1858 par Rudolf Ludwing Karl Virchow (**Virchow, 1859**). les neurone représente la majeure population cellulaire de névraxe ( environ 90 %des cellules sont des cellule gliale ,par contre seulement 10% de neurones chez l'homme), et ils ont une rôle très important dans les pathologie du système nerveux (**Barat, 2012**) .

Les cellules gliales du système nerveux central (SNC) sont actuellement classées en différents types dont les principaux sont : les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules microgliales (Figure 4) (**Saint-Martin, 2018**).

## 3. Le cervelet

### 3.1. Organisation fonctionnelle du cervelet

Le cervelet assure la régulation, la coordination et la synchronisation des activités musculaires de mouvements volontaires tels que la marche ou la course. Il permet également le contrôle des activités musculaires toniques de la posture et de l'équilibre. (**Vuillier et al.,2011**).

le cervelet contribue au maintien de l'équilibre, a la régulation de certain fonctionnements :

- **Régulation du mouvement volontaire des membres de cervelet intermédiaire :**

La fonction principale du cervelet intermédiaire est la coordination de l'action des muscles distaux au cours du mouvement volontaire des membres (**Ito, 1984 ; Nieuwenhuys et al., 1988 ; Duvernoy, 1995**). Le cervelet intermédiaire reçoit essentiellement des afférences homolatérales provenant de la périphérie. Ces afférences sont véhiculées par les faisceaux spinocérébelleux, Cunéo cérébelleux et trigémino cérébelleux (**Tatu,2009**).

Le cervelet peut alors moduler le fonctionnement de la voie motrice principale. Il réajuste les paramètres cinématiques (durée, direction, vitesse et amplitude des mouvements distaux) en particulier ceux de la main (**Tatu,2009**).

- **Programmation du mouvement – cervelet latéral :**

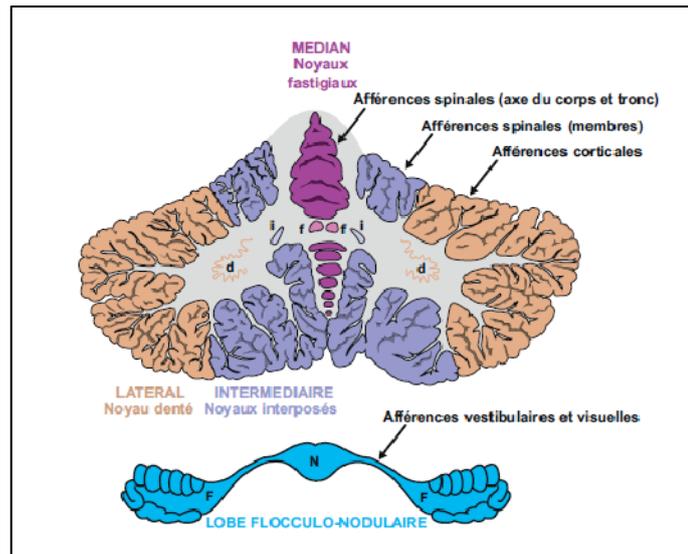
Durant le déroulement du mouvement en cours, la fonction principale du cervelet latéral est la programmation du mouvement suivant. Il intervient également dans l'apprentissage de nouveaux mouvements. Son rôle est d'assurer l'enchaînement progressif et coordonné des mouvements successifs. Il intervient également dans l'apprentissage de nouveaux mouvements (**Nieuwenhuys et al., 1988 ; Duvernoy, 1995**).

- **Contrôle des muscles proximaux des membres et des muscles axiaux – cervelet médian :**

La fonction principale du cervelet médian est de contrôler les mouvements des muscles axiaux et des muscles proximaux des membres. Et ils sont impliqués dans le maintien de l'équilibre lors de la station debout et dans le maintien de la tête (**Nieuwenhuys et al., 1988 ; Duvernoy, 1995**).

- **Contrôle de l'équilibre axial – lobe flocculo-nodulaire :**

La fonction principale du lobe flocculo-nodulaire est d'assurer le maintien de l'équilibre postural du corps. Il intervient également dans la coordination réflexe de certains mouvements de la tête et des yeux (**Nieuwenhuys et al., 1988**).



**Figure 4:** Le positionnement des lobes du cervelet « Lateral, Intermédiaire, Median, Flocculo-nodulaires » (Fabien Zagnoli, Hôpital d'Instruction des Armées Brest)

- **Fonctions cognitives :**

Fonctions cognitives du cerveau : depuis relativement peu de temps, on a commencé à étudier en profondeur les fonctions cognitives et émotionnelles auxquelles participe le cervelet. Donc le cervelet contribue aux processus cognitifs suivants :

**Langage :** le cervelet participe à la composition syntaxique et grammaticale en général, à l'articulation (qui est en fait une fonction motrice des muscles de la mâchoire), dans la création des mots, dans la compréhension orale et dans l'établissement de relation sémantique entre les mots [5].

**Mémoire et apprentissage (motrice et non motrice) :** Le cervelet, en compagnie d'autres structures cérébrales, joue un rôle important dans la mémoire procédurale (monter à vélo, conduire, écrire votre nom ou lire dans un miroir) et dans l'apprentissage des habiletés motrices, des habitudes et des comportements. De plus, il est lié aux habitudes et à la sensibilisation, ainsi qu'avec le conditionnement classique et opérant [5].

**Attention :** Le cervelet intervient dans les activités d'attention sélective ou dans d'autres fonctions plus complexes qui requièrent de l'attention comme le calcul.

**Fonctions exécutives :** Les fonctions exécutives sont intimement liées au cortex préfrontal dorsolatéral. et aussi le cervelet (bien qu'il participe que légèrement dans certaines de ces fonctions). Le cervelet participe à la planification, la flexibilité cognitive, au raisonnement abstrait, à la mémoire de travail, à la fluidité verbale et à l'inhibition [5].

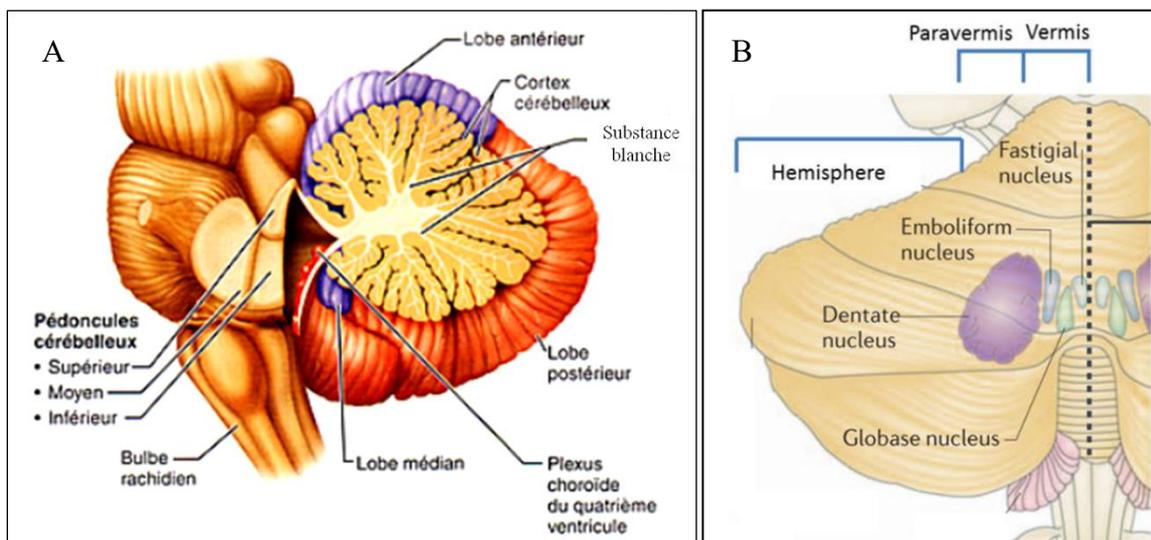
Habiletés visuo-spatiales: Le cervelet est nécessaire aux tâches visuo-spatiale complexes comme la construction ou la rotation mentale d'images.

Personnalité et émotion [5].

### 3.3. Organisation structurale du cervelet

Le cervelet est une structure mésencéphalique située sous le cerveau, en arrière du tronc cérébral auquel il est relié par trois paires de pédoncules cérébelleux. Sa surface supérieure est recouverte par la tente du cervelet. On lui distingue trois parties principales : le vermis, médian, d'autre part duquel se déploient les deux hémisphères cérébelleux (Figure 5) (Lemarchand et Thines, 2016), Ses mensurations moyennes sont : diamètre transversal = 10 cm ; diamètre antéropostérieur = 5 cm ; hauteur = 6 cm ; poids = 150 g, Sachant que le volume cérébelleux total ne dépasse pas les 10% du volume du système nerveux central (SNC), le cervelet contient plus de neurones que l'ensemble des autres structures du SNC (Pidoux, 2017).

De même que le cerveau, le cervelet est recouvert sur sa surface de substance grise (cortex) qui lui donne son couleur externe grisâtre. Sa surface est plissée avec un aspect lamellé qui augmente fortement la surface corticale. Le cervelet présente des structures en noyaux situées dans la substance blanche. (Lemarchand et Thines, 2016).



**Figure 5:** Anatomie générale du cervelet. (A) coupe sagittale présentant le cervelet et les structures avoisinantes. (B) Le cortex du cervelet vu de haut (gauche) est séparé en trois régions : le vermis, le paravermis, et l'hémisphère. (Apps & Hawkes, 2009 ; Corbière, 2017)

### 3.4. Substance blanche

La substance blanche du cervelet se dispose sous le cortex, autour des noyaux gris centraux, s'étend jusqu'au pédoncule cérébelleux. Elle est composée de fibre nerveuse certaines sont efférentes, ce sont les axones des cellules de Purkinje, elles se rendent aux noyaux gris du cervelet, d'autres fibres sont afférentes (fibres moussues et fibres grimpanes olivaires), elles viennent de toute la hauteur du névraxe, de la moelle épinière, du tronc cérébral et du cerveau (**Benmezroua, sd ; [6] ; [7]**).

- **Les fibres grimpanes :**

- Elles sont fines, proviennent exclusivement des neurones de l'olive bulbaire contro-latérale.
- On les appelle fibres grimpanes parce que leurs axones grimpent et s'enroulent autour des dendrites de la cellule de Purkinje comme une vigne grimpanne.
- Chaque fibre grimpanne ne contacte en moyenne que 10 cellules de Purkinje, créant environ 300 synapses avec chaque cellule de Purkinje.
- Ces fibres traversent la zone des grains où elles donnent naissance à quelques collatérales destinées aux grains et aux cellules de Golgi, puis elles perdent leur gaine de myéline (**[6] ; [7] ; Benmezroua, sd**).

- **Les fibres moussues :**

- Myélinisées, épaisses, proviennent des noyaux pontiques, de la moelle épinière, de la formation réticulaire du tronc cérébral et des noyaux vestibulaires, et elles font des projections excitatrices sur les noyaux cérébelleux et sur les cellules granulaires du cortex cérébelleux.
- On les appelle fibres moussues en raison de l'aspect touffu de leurs contacts synaptiques avec les cellules granulaires.
- Ces fibres émettent de nombreux rameaux dans la substance blanche et des collatérales vers les noyaux gris profonds du cervelet, puis pénètrent dans la zone des grains en perdant leur gaine de myéline.
- Elles se terminent par des rosettes de boutons qui s'engrènent avec les prolongements dendritiques des cellules des grains et l'axone des cellules de Golgi (**[6] ; [7] ; Benmezroua, sd**).

### 3.5. La substance grise

La substance grise est appelée cortex cérébelleux qui entoure la substance blanche, elle contient les corps cellulaires des neurones, et se présente aussi à l'intérieur sous forme des noyaux grise centraux ce sont le noyau fastigial, le noyau denté, le noyau emboliforme et le

noyau globuleux) (**Zenasni, 2014**). Malgré sa petite taille (15% de la masse cérébrale), le cervelet contient à lui seul plus de 70 % des neurones du cerveau chez le rat (**Herculano-Houzel et al., 2006**).

### **3.6. Cortex cérébelleux**

Le cortex cérébelleux a une structure simple et foliée, composée de trois couches. La première couche, est la plus externe des couches dite couche moléculaire (CM), Elle contient essentiellement les dendrites des cellules de Purkinje, les fibres parallèles, et les interneurons GABAergiques. Grâce à l'organisation perpendiculaire de l'arbre dendritique de la cellule de Purkinje aux fibres parallèles, la cellule en grain peut être connectée à un grand nombre de cellule de Purkinje.

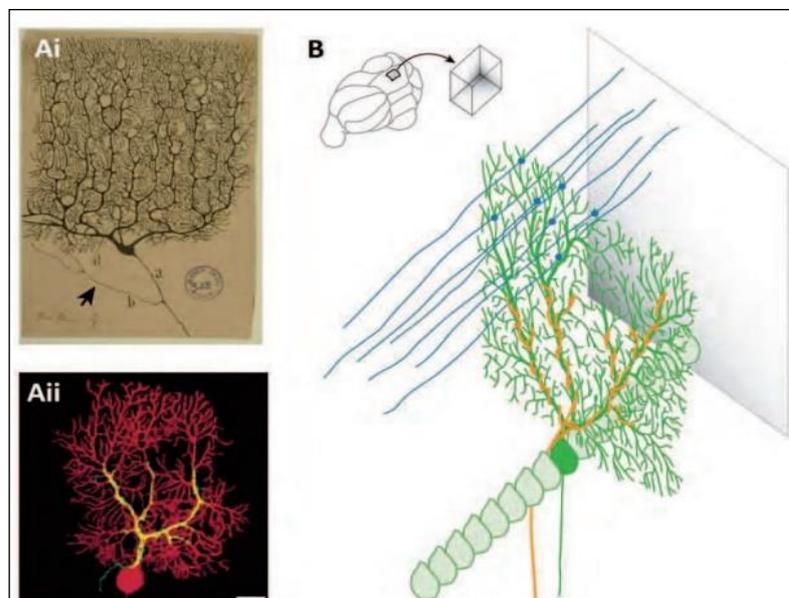
Sous la couche moléculaire se trouve la deuxième couche dite couche des cellules de Purkinje, elle contient les corps cellulaires des cellules de Purkinje, ces cellules sont organisées en monocouche de somas juxtaposés, Cette couche sépare entre la couche moléculaire et la couche granulaire.

La couche la plus interne des couches du cortex cérébelleux est la couche granulaire (CG), elle contient cellules granulaires, de Golgi et les glomérules cérébelleux et leurs constituants cellulaires. Les affluences entrantes destinées au cortex cérébelleux sont fournis par les fibres moussues et grimpantes, (Figure 6).

Le cervelet contient aussi une grande quantité de cellules gliales, celles-ci se trouvant dans la substance grise et la substance blanche, telle que les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules microgliales (**Burguière, 2006 ; Özcan, 2017 ; Benmezroua, sd**).



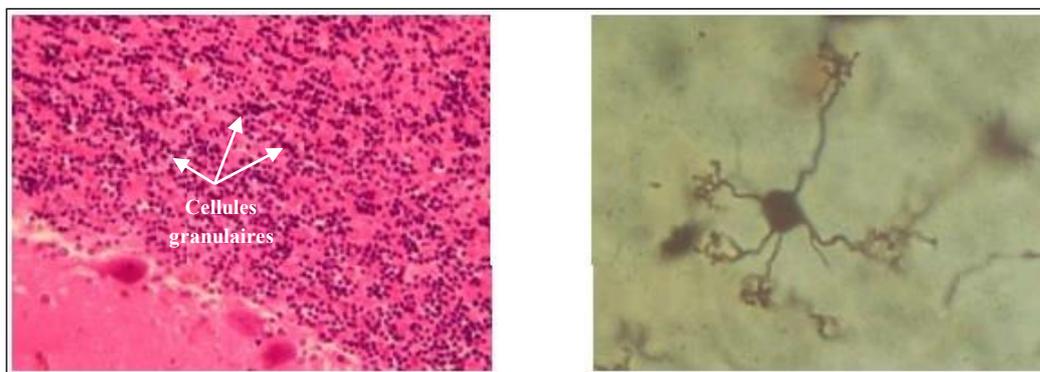
seule fibre grimpante chez l'adulte, La fibre grimpante s'enroule autour les dendrites des cellules de Purkinje, augmentant ainsi le nombre de synapses, (Figure 7) **(Palay et Chan-Palay, 1974)**.



**Figure 7:** la cellule de Purkinje. **Ai** cellule de Purkinje issu du travail de Santiago Ramon y Cajal (1899) la flèche indique la collatérale de l'axone qui reste dans le cortex cérébelleux, **Aii** remplissage d'une cellule de Purkinje (**rouge**) et de l fibre grimpante qui lui associée (**en vert –jaune**) : colocalisation. **B** représentation tridimensionnel d'une cellule de Purkinje et de ces deux entrés excitatrice –la fibre grimpante (**orange**) et les fibres parallèles (**bleu**). (recorded by **J. Chaumont, 2014 ; Özcan, 2017**).

- **Les cellules granulaires**

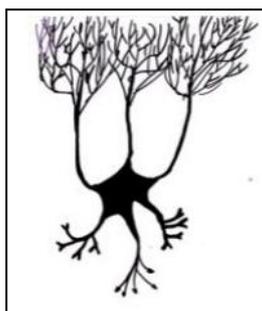
Localisé dans la couche des grains il y a un total de 92 millions de cellules granulaires dans le cervelet du rat **(Harvey et Napper, 1988)**. Se présente en très grand nombre et possèdent un corps cellulaire sphérique et de petite taille environs 5  $\mu\text{m}$  chez le rat ce qui donne un aspect granuleux à cette couche **(Harvey et Napper, 1991)**. Leurs dendrites, sont courts, peu nombreux, et se terminent à proximité du corps cellulaire (Figure 8), Elles reçoivent l'information par ces courtes dendrites (4 à 5 dendrites). Les longs axones des cellules granulaires, appelés fibres parallèles, relient les couches moléculaires par des segments ascendants, qui représentent 20 % de tous les contacts synaptiques avec les cellules de Purkinje. Elles peuvent établir la plupart des contacts avec les cellules de Purkinje (jusqu'à 175 000) tout en innervant chaque cellule de Purkinje une seule, à deux fois **(Harvey et Napper, 1988)**.



**Figure 8:** les grains du cervelet, A- histologie standard, B- imprégnation argentique (**Bertrand *et al.*, sd**)

- **Les cellules de Golgi**

La cellule de golgi est située dans la partie superficielle de la couche des grains, juste en dessous du corps cellulaire des cellules de Purkinje possèdent un corps cellulaire, très volumineux, Leurs dendrites, très ramifiés et très nombreux, sont diffusé dans toutes les directions de l'espace. Certains à un chemin ascendant vers la couche externe moléculaire, où ils forment des arbres dendritiques très ramifiés dans tous les plans de l'espace, recouvrant les dendrites de plusieurs cellules de Purkinje. D'autres, avec des trajectoires descendantes, restent confinés à la couche de grains. Leurs axones caractéristiques sont plus fins que les dendrites. Il se ramifie en de nombreuses extensions près du corps cellulaire qui s'étalent dans la couche granuleuse (Figure 9) (**Laine et Axelrad, 1998 ; Bertrand *et al.*, sd**).



**Figure 9:**Schéma d'une cellule de Golgi (**Bertrand *et al.*, sd**).

- **Les interneurones**

La couche supérieure du cortex cérébelleux est principalement remplie d'une énorme structure arborescente dendritique résultant des CP dans le plan parasagittal, et avec de longues fibres parallèles issues de cellules granulaires qui se déplacent orthogonales et donne des fibres parallèles dont les contacts synaptiques se font avec les dendrites des CP. Elles

utilisent le glutamate ou l'aspartate pour exciter les dendrites des CP. Entre ces structures, il existe également des interneurons de la couche moléculaire : cellules étoilées et en panier. Ils inhibent localement les CP et autres interneurons moléculaires dans la même couche. **(Bertrand *et al.*, sd ; Benmezroua, sd).**

Les cellules de Purkinje reçoivent également des interneurons inhibiteurs sont, des cellules en corbeilles, des cellules étoilées et les neurones de Golgi. Les neurones inhibiteurs les plus efficaces sont Les cellules en corbeilles (neurotransmetteur GABA) car leurs arborisations axonales entourent le soma de chaque cellule de Purkinje. Les cellules étoilées et les cellules de Golgi (neurotransmetteur GABA) sont moins efficaces parce qu'elles font synapse sur les dendrites distales des cellules de Purkinje **(Bertrand *et al.*, sd ; Benmezroua, sd).**

### 3.8. Les noyaux cérébelleux profonds

Les noyaux gris cérébelleux, enchâssés dans la profondeur de la substance blanche cérébelleuse **(Bertrand *et al.*, sd).** Les noyaux insérés, qui regroupent les noyaux globuleux et emboliforme, sont situés dans la partie la plus interne de l'hémisphère. Le plus grand noyau denté est situé plus à l'extérieur de l'hémisphère **(Courville et Cooper, 1970 ; Gould et Rakic, 1981 ; Ito, 1984).**

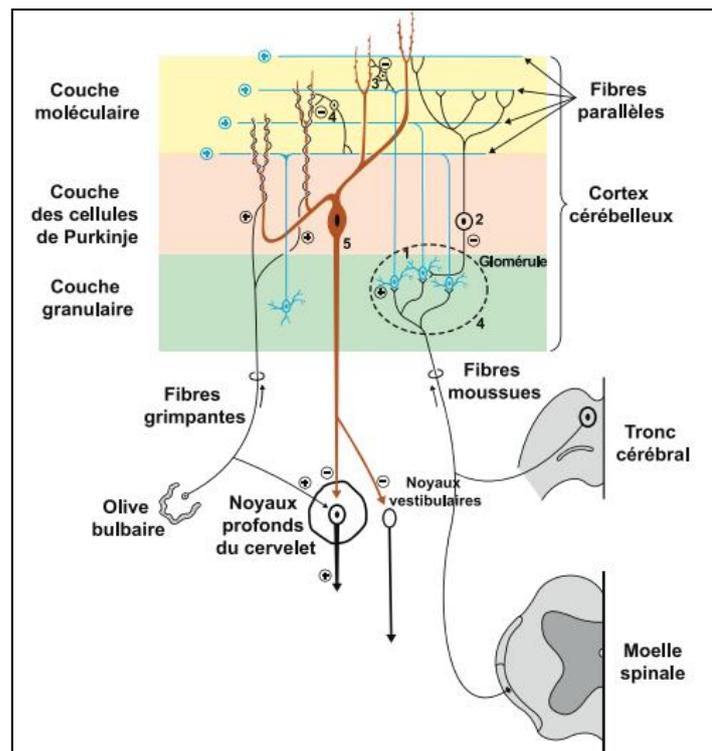
Les noyaux cérébelleux sont les structures qui génèrent les signaux efférents du cervelet vers les structures nerveuses controlatérales **(Courville et Cooper, 1970 ; Gould et Rakic, 1981 ; Ito, 1984).** Reçoivent des afférences provenant du cortex cérébelleux via les axones des cellules de Purkinje disposées selon trois régions longitudinales majeures **(Vuillier *et al.*, 2011).**

### 3.9. Le circuit cérébelleux

Le circuit cérébelleux de base a été décrit il y a plus d'un siècle par Cajal. Ce circuit s'est répété maintes et maintes fois dans chaque subdivision du cervelet chez tous les mammifères. **(White et Sillitoe, 2013).** Le circuit du cervelet est illustré en détail dans la Figure 10 et est décrit grossièrement au-dessous:

L'organisation fonctionnelle du cortex cérébelleux est centrée sur la cellule de Purkinje soumise à des influx excitateurs et inhibiteurs. D'abord, la saisie d'informations (afférences) au cervelet se fait par deux types de fibres (moussues et grimpantes), qui se connectent à des

cellules spécifiques du cervelet (granuleux et Purkinje, respectivement). À leur tour, ces connexions sont réintroduites par les interneurons (panier, Golgi, étoilé). Les cellules gliales astrocytaires du cervelet aident à maintenir l'homéostasie en régulant et en recyclant certains neurotransmetteurs. Enfin, la seule sortie d'information du cervelet est à travers les noyaux profonds (Figure 10) (Delgado-García, 2001 ; Apps et Hawkes, 2009 ; White et Sillitoe, 2013 ; Miyazaki *et al.*, 2021).



**Figure 10:** Circuits cellulaires du cervelet. (1 : Cellules granulaires, 2 : cellules de Golgi, 3 : cellules étoilées, 4 : cellules à corbeille, 5 : cellules de Purkinje) (Vuillier *et al.*, 2011).

### 3.10. Les aspects pathologiques du cervelet

Le syndrome cérébelleux correspond à l'ensemble des symptômes liés à une atteinte du cervelet ou des voies cérébelleuses. De nombreuses pathologies peuvent être à l'origine de ces symptômes, dont les principaux sont :

**La sclérose :** en plaques est une maladie auto-immune qui affecte le système nerveux central. Une dysfonction du système immunitaire y entraîne des lésions qui provoquent des perturbations motrices, sensitives, cognitives, visuelles ou encore sphinctériennes (le plus souvent urinaires et intestinales). A plus ou moins long terme, ces troubles peuvent progresser vers un handicap irréversible.

**La maladie Parkinsons** : La maladie de Parkinson est la 2<sup>ém</sup> maladie neurodégénérative la plus fréquente du système nerveux. Elle est due à la dégénérescence progressive d'une catégorie particulière de cellules nerveuses sécrétrices de dopamine (qui permet aux neurones de communiquer entre eux). Dans la maladie de Parkinson, la production de dopamine est faible. Ce déficit provoque un mauvais contrôle des mouvements involontaires et automatiques. Ceux-ci interviennent en particulier dans la marche, les mouvements du bras et la posture [8] .

**L'ataxie** : un manque de coordination des mouvements volontaires se traduisant par des troubles de l'équilibre, du maintien postural et de la coordination oculomotrice [8].

**L'hypotonie** : correspond à une diminution du tonus et de la résistance des muscles. (Amarengo *et al.* ;2020).

**L'incoordination cinétique** : s'exprime par différents symptômes cérébraux, avec par exemple un hyper ou une hypométrie, provoquant des mouvements d'amplitude anormales ; une adiadococinésie, identifiée par une incapacité à alterner des mouvements rapides et fins ; ou encore, des tremblements. (Chaumont, 2014).

Les troubles moteurs consécutifs à une lésion cérébelleuse varient en fonction de la localisation et de l'étendue de la zone atteinte (Holmes , 1917) et sont généralement limités à l'hémicorps ipsilatéral à la lésion. Ils s'appliquent aussi bien à la coordination des membres, aux mouvements fins, à la posture, à la démarche, à l'oculomotricité ou encore à la parole. (Chaumont ,2014).

Il existe aussi un syndrome cérébelleux qui se traduit par une atteinte des fonctions exécutives de la planification, de la fluence verbale ,et de la mémoire de travail visuospatiale, changements émotionnels Plus généralement, le cervelet pourrait également jouer un rôle dans l'autisme, la schizophrénie et la dyslexie (Schmahmann & Sherman, 1998 ;Schmahmann & Caplan, 2006

## II. LE DIABETE.

### 1. Définition du diabète

Le diabète est une maladie chronique mondialement répandue, caractérisée par une élévation anormale de la glycémie. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette maladie constitue un problème de santé publique majeur malgré les efforts de prévention, En 2021, plus de 537 millions personnes atteintes de diabète dans le monde (soit 1 personne sur 10). Le diabète est survenu lorsque la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,20 g/l (**Atlas 2021 ; [11]**).

La définition physiologique d'hyperglycémie est une augmentation des niveaux de glucose dans le sang, le diabète est causé lorsque le pancréas ne produit pas l'insuline suffisamment, ou par le dysfonctionnement de l'action de l'insuline c'est à dire le corps devient résistant à l'insuline produite, une hormone sécrétée par le pancréas, essentielle à l'absorption du glucose par les cellules. Elle peut provoquer à plus ou moins long terme des lésions de différents organes, comme les yeux, les reins, les nerfs et les vaisseaux sanguin (**Fischer *et al.*, 2021 ; [9] ; [10] ; [11]**)

### 2. Régulation de la glycémie

Il existe un système de régulation de la glycémie encore appelé homéostat glycémique, par lequel le taux de glucose dans le sang, dit glycémie, est maintenu proche d'une valeur bénéfique pour l'organisme. Le glucose est une petite molécule hydrophile qui circule librement dans le sang mais ne peut franchir la membrane plasmique de la cellule. En effet, celle-ci, constituée de lipides, est hydrophobe. L'entrée du glucose nécessite donc la présence de protéines spécifiques appelées transporteurs du glucose (GLUT) (**Légaré, 2001 ; Magdelaine, 2017**).

- **Rôle du pancréas**

Le pancréas a deux types de tissus : 98 % des cellules constituent les acini, responsables de la production et de l'excrétion du suc pancréatique, assurant la fonction digestive exocrine du pancréas ; 2 % des cellules sont situées en amas denses riches en irrigation, appelés îlots de Langerhans, qui assurent la fonction endocrine du pancréas par la sécrétion d'hormones. (Figure 11) (**Légaré, 2001**).

- **Actions de l'insuline et du glucagon**

L'insuline et le glucagon, des hormones produites, respectivement, par les cellules  $\beta$  et  $\alpha$  des îlots de Langerhans et agissant sur le foie, les muscle et le tissu adipeux, jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie glucidique **(Thorens et Labouèbe, 2021)**.

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Dans les suites d'un repas riche en hydrates de carbone, la concentration hépatique en insuline augmente de 4 à 10 fois, ce qui conduit à la forte réduction de la production endogène de glucose au profit d'une augmentation de la formation de glycogène à partir du glucose sanguin. Le glucose est alors soit stocké sous forme de glycogène soit oxydé pour produire de l'ATP (Figure 11) **(Beaugerie et Sokol, 2014)**.

La sécrétion de glucagon est stimulée par l'hypoglycémie, les acides aminés et le système parasymphatique. Le glucagon augmente la production endogène de glucose en favorisant la glycogénolyse et la néoglycogénèse. La réduction de l'hypersécrétion de glucagon ou l'inhibition des effets d'un excès de glucagon au niveau de son récepteur (GLP-1) (Figure 11) **(Lefèbvre, 2011 ; Beaugerie et Sokol, 2014 ; Kalbermatten *et al.*, 2014)**.

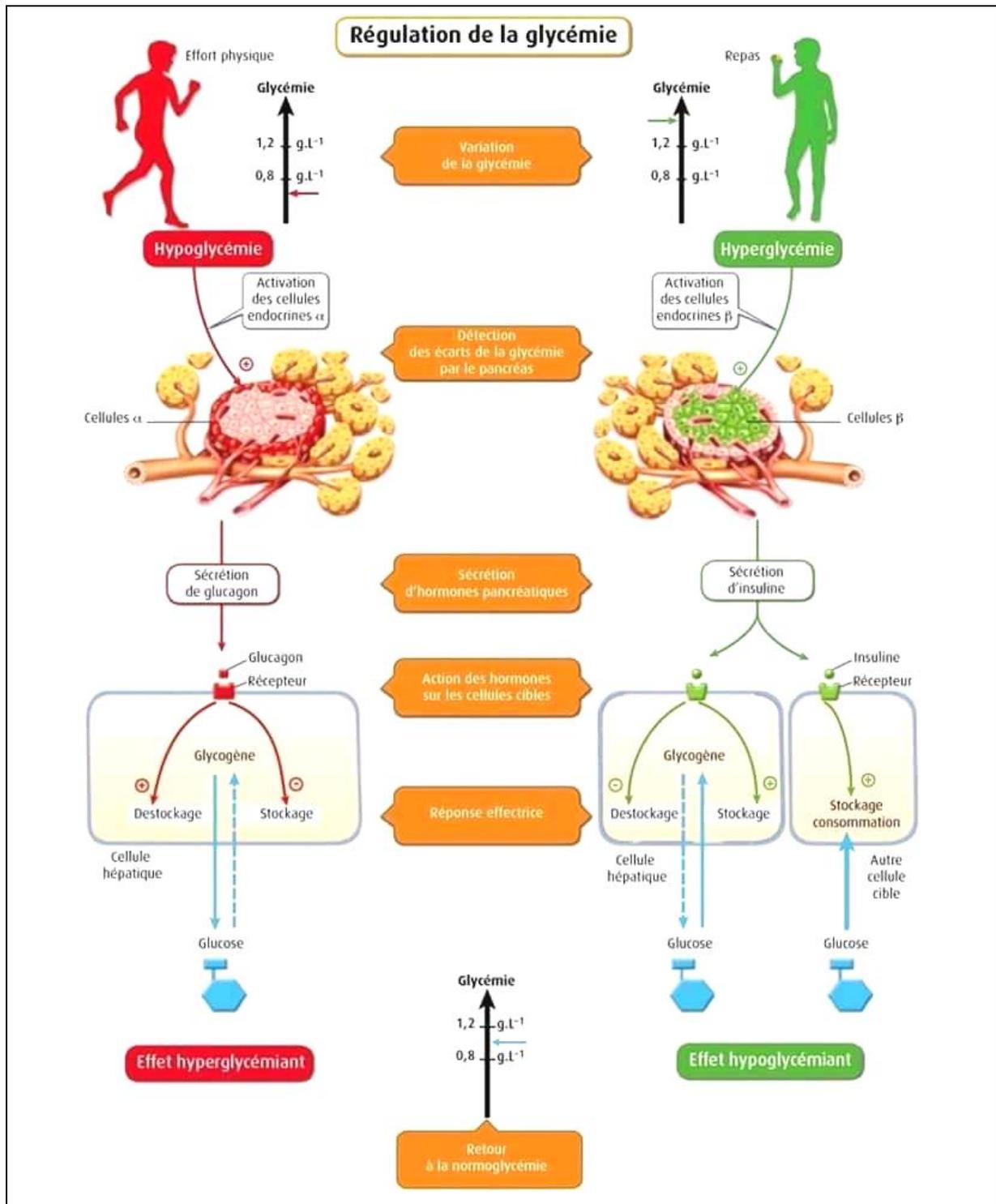


Figure 11 : Production et action de l'insuline et du glucagon [17].

### 3. Transporteur de glucose

Le glucose est un sucre (glucide) simple stocké dans notre organisme sous la forme de glycogène qui peut être mobilisé à tout moment pour répondre à la demande de la cellule

concernée, Le glucose est transféré à travers les membranes cellulaires et les barrières tissulaires et différentes organes, cellules et tissus par un processus de transport saturable spécifique.

Le passage du glucose post-prandiale à travers la paroi intestinale vers la circulation sanguine se fait grâce au symport D-glucose/Na<sup>+</sup> de leur membrane apicale (**Weinman & Méhul, 2004**).

Il y a deux classes différentes de transporteurs de glucose. les transporteurs de glucose indépendants du sodium (transport facilité ; GLUT) et les transporteurs de glucose dépendants du sodium (transport actif secondaire ; SGLT (**Shah et al., 2012**))

GLUT1, GLUT2 et GLUT3 sont présents dans tous les tissus des mammifères, tandis que GLUT1 est trouvé dans les barrières cérébrales endothéliales et épithéliales, cellules gliales, nerfs périphériques, placenta, glande mammaire en lactation, les cellules  $\beta$  du pancréas et le foie ; alors que GLUT2 se trouve dans les astrocytes et GLUT3 dans les neurones. (**Shah et al., 2012**).

#### **4. Physiopathologie du diabète**

##### **4.1. Le diabète de type 1 :**

Le diabète de type 1 ou encore appelé diabète insulino-dépendant (DID), est une maladie auto-immune qui cause la destruction irréversible des cellules  $\beta$  du pancréas . Dans cet état le pancréas ne peut plus sécréter d'insuline donc la glycémie n'est plus régulée. Cette forme de diabète habituellement découvert chez les jeunes avant l'âge de 20 ans et concerne environ 6% des diabétiques. Ce type de diabète ne se traite que par des injections quotidiennes d'insuline, besoin vital, associées à une surveillance alimentaire et glycémique (**Magdelaine, 2017**).

##### **4.2. Le diabète de type 2**

Le diabète de type 2, encore appelé diabète insulino-résistant (DIR) ou diabète gras, survient souvent chez les adultes de plus l'âge de 40 ans est souvent corrélé avec une augmentation de masse adipeuse [11]. Ce diabète est caractérisé par une résistance des tissus à l'insuline provoquant une fatigue du pancréas et aboutissant à terme à une insulino-pénie. Le traitement du diabète de type 2 repose sur : la diminution et le contrôle du poids par une alimentation équilibrée, une activité physique régulière, des

médicaments antidiabétiques peuvent être prescrits, d'abord sous forme de comprimés puis, si nécessaire, en injections (**Magdelaine, 2017**).

#### 4.3. Le diabète gestationnel

Selon la définition de l'OMS, le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, c'est à dire un trouble de la régulation du glucose (glycémie) entraînant un excès de sucre dans le sang ou hyperglycémie chronique. Débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse [11].

### 5. La neuropathie diabétique

Le système nerveux est le système qui gère toutes les actions et réactions du corps par rapport à son environnement. Il s'agit d'une série de décharges électriques qui transmettent des informations en provenance et à destination du cerveau par l'intermédiaire des neurones (ou cellules nerveuses) [14].

L'augmentation du taux de glucose dans le sang peut entraîner l'augmentation du taux de glucose dans le cerveau (**Heikkilä et al., 2009**). Une glycémie élevée provoque une série de changements chimiques dans le corps qui peuvent éventuellement endommager les nerfs. Les changements peuvent aller de dommages fonctionnels (ralentissement de la conduction électrique) à des dommages structurels au nerf [9]. L'altération des cellules de Purkinje pourrait également être due à une augmentation de la glycogénolyse cérébrale, à une réduction de la glycogénèse, à une altération du transport du glucose à travers les membranes, à une altération du microenvironnement cérébelleux et à une augmentation de la glycémie.

La neuropathie diabétique est d'origine multifactorielle. Des facteurs métaboliques, vasculaires, génétiques, environnementaux et nutritionnels peuvent être impliqués. Cependant l'hyperglycémie chronique joue certainement un rôle central à la fois dans l'atteinte nerveuse périphérique et autonome (**Traoré, 2013**).

Plusieurs mécanismes sous-tendant la toxicité métabolique du glucose sur les fibres nerveuses périphériques ont été proposés (**Tomlinson et Gardiner, 2008**) : un mécanisme enzymatique impliquant la voie des polyols, un mécanisme non enzymatique par la glycation des protéines et l'expression des récepteurs des produits terminaux de la glycation avancée, un stress oxydant (**Wattiez et al., 2012**).

Le diabète est également un facteur de risque d'accident cérébrovasculaire. Il y a une association entre les complications microvasculaires du diabète et la diminution de la densité de la matière grise cérébelleuse (**Heikkilä *et al.*, 2010**).

La production de radicaux libres est l'un des mécanismes physiopathologiques de l'hyperglycémie (**Somogyi *et al.*, 2005**) qui explique la réaction astrocytaire dans le diabète (**Singh *et al.*, 2004**).

## **6. Prise en charge thérapeutique du diabète**

### **6.1. Mesure hygiéno-diététique**

La modification du régime alimentaire et du mode de vie joue un rôle essentiel lors de la prise en charge du diabète. Le bon choix des aliments et le mode de cuisson et la fréquence de consommation des aliments sont des facteurs à prendre en considération (**Houngla, 2020**).

Selon les recommandations de l'ADA, un régime dépourvu de graisses et de glucides liée à une réduction de l'apport protéique, pourra réduire les facteurs de risque cardiovasculaires et améliorer l'insulinosensibilité (**Grant *et al.*, 2011**).

Il faut considérer l'activité physique comme une thérapeutique de base essentielle capable de prévenir et de soigner les maladies cardio-vasculaires et agisse sur la maîtrise considérable de la glycémie, en réduisant le recours aux anti hyperglycémiantes et l'insuline, la réduction de l'insulino-résistance, le maintien d'une tension artérielle normale ainsi que le maintien d'un poids sain (**Sigal *et al.*, 2013**).

### **6.2. Traitements par médicaments :**

#### **L'insulinothérapie :**

L'insulinothérapie définit l'injection régulière d'insuline chez les patients atteints de diabète dit insulino-dépendant (diabète type 1). L'insuline est une hormone hypoglycémiant, c'est-à-dire qu'elle a pour but de faire diminuer le taux de glucose dans le sang. Chez les malades de diabète insulino-dépendant, cette production est insuffisante. Donc l'insuline doit être apportée régulièrement, on parle d'insulinothérapie. Et le choix de traitement dépend de l'âge, le style de vie, et le poids. Parmi les différents types d'insulines :

- Les insulines rapides : les insulines rapides se caractérisent par une durée d'action brève. Leurs effets se font sentir 35 à 60 minutes après l'injection, avec un pic d'action après 2 à

4 heures, et une durée d'action de 5 à 8 heures. Elles se présentent sous forme de flacons et de cartouches pour stylos injecteur. On trouve : ACTRAPID, INSUMAN INFUSAT.

- Les analogues rapides de l'insuline : se caractérisent par une durée d'action très brève avec un début d'action 15 à 35 minutes après l'injection, un pic d'action 1 à 3 heures après, et une durée d'action de 3 à 5 heures. On trouve : APIDRA, FIASP.
- Les insulines de durée d'action intermédiaire : sont également appelées insulines isoplanes ou NPH (Neutre Protamine Hagedorn). Leurs effets se font sentir 2 à 4 heures après l'injection, avec un pic d'action 4 à 12 heures après, et une durée d'action de 12 à 24 heures. On trouve : INSULATARD, UMULINE.
- Les insulines prémélanges : ils résultent d'un mélange en proportions variées d'insuline rapide (ou d'analogue rapide) et d'insuline de durée d'action intermédiaire. On trouve : HUMALOG, NOVOMIX.
- Les traitements à l'aide d'une pompe portable qui permet une injection sous-cutanée d'insuline régulière, fixe ou variable selon les horaires de la journée ou de la nuit, ainsi que des quantités plus importantes au moment des repas [12].

#### **Prise en charge médicamenteuse**

- Les médicaments qui améliorent la sensibilité à l'insuline. On dispose actuellement de médicaments hypoglycémisants actifs par voie orale :
  - Les Biguanide : GLUCOPHAGE, METFORMINE.
- Les médicaments qui stimulent la production d'insuline :
  - Les sulfamides hypoglycémisants : AMAREL, DAONIL, DIAMICRON.
  - Les glinides : NOVONORM.
- Les médicaments qui réduisent l'absorption des sucres :
  - Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase : ACARBOSE, GLUCOR.
- Les médicaments qui agissent par le biais des incrétines :

la sécrétion d'insuline par le pancréas est contrôlée par deux hormones intestinales, qui sont le GLP-1 (glucagon like peptide-1) et le GIP (glucose-dépendent insulintropic polypeptide) ; appelées incrétines.

Les incrétines entraînent la libération d'insuline lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé. Et inhibent également la sécrétion du glucagon, et diminuent l'absorption du glucose par l'intestin :

- Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (ou gliptines) : GALVUS, JANUVIA.

- Les analogues de la glucagon-like peptide (GLP-1) : BYETTA, OZEMPIC.
- Les médicaments qui favorisent l'élimination des sucres : GLIFLOZINES ou inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2) :
- Dapagliflozine (FORXIGA) et l'Empagliflozine (JARDIANCE) [13].

### 6.3. Traitement naturel :

Le diabète a été traité par la médecine traditionnelle chinoise, par la médecine ayurvédique, de façon plus formalisée, par la phytothérapie, bien que de nombreuses études expérimentales, *in vitro* et *in vivo*, aient montré que les plantes contenaient des substances hypoglycémiantes (Schlienger, 2014).

Ces plantes médicinales (Tableau 1) sont connues pour stimuler le pancréas, d'autres réduisent la capacité des cellules à résister à l'insuline et parmi ces plantes :

**Tableau 1** : Les plantes les plus utilisées dans les traitements naturels de diabète (Bolin-Qin, 2010 ; Mozaffari-Khosravi 2014 ; Wang, 2017).

Nom	Nom scientifique
Ail	<i>Allium sativum</i>
Le gingembre	<i>Zingiber officinale</i>
Cannel	<i>Cinnamomum verum</i>
Chih	<i>Artemisia herba-alba</i> Asso
Rihan	<i>Martuscommunis</i> L
Klil	<i>Rosmarinus officinalis</i>
Elhalba	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L

- **Moringa :**

Le *Moringa oleifera* est également connu par "Miracle tree". en raison de ses valeurs nutritives et pharmacologiques, il est cultivé dans le monde entier. Les feuilles de *M. oleifera* sont une source riche en minéraux, de vitamines et de nombreux métabolites secondaires, bénéfiques pour la santé, et possèdent un potentiel antidiabétique important (Zainab et al., 2020).

### III. GENERALITES SUR *MORINGA OLEIFERA* L

#### 1. Origine de *Moringa oleifera*

*Moringa oleifera*, arbre tropical, courant en Afrique, est passé, en une décennie, d'une plante inconnue à celui de nouvelle ressource alimentaire et économique pour les pays du Sud. Cette plante est très résistante à la sécheresse (Foidl Makkar & Becker, 2001), caractérisée par sa forte adaptation à différents environnements (Dadda *et al*, 2021). *Moringa oleifera* est une plante originaire d'Inde, où elle est déjà largement connue par la population indienne, elle est cultivée aujourd'hui en Afrique, en Asie et son introduction en Afrique de l'Est a eu lieu au début du 20<sup>ème</sup> siècle (Wembonyama, 2021).

#### 2. Étymologie et classification de *Moringa oleifera*

##### 2.1. Étymologie

*Moringa oleifera* est un arbre connu sous diverses appellations dans le monde ; et le nom *Moringa* est dérivé de «murungai» ; en anglais «Drumsticktree» ; «Ben oiltree » ; ou encore «Never die tree» en inde : «HorseradishShajnahDumstick» et en arab : « Shagara Al Ruwag » « Rawag » (Gandjiet *al.*, 2018) .

*Moringa oleifera* appartient à la famille mono-générique des arbustes et arbres des *Moringaceae* ; il existe environ 13 espèces dont *Moringa oleifera* est l'espèce la plus connue et utilisée (Dadda *et al.*, 2021).

##### 2.2. Classification de *Moringa oleifera*

**Tableau 2:** La position systématique de *Moringa oleifera* (Chukwuebuka & Chinenye, 2015).

Règne	Plantae
Sous règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Brassicales
Famille	Moringaceae
Genre	<i>Moringa</i>
Espèce	<i>Moringa Oleifera</i>

### 3. Description botanique

#### 3.1. Feuille

Les feuilles sont alternes, bipennées ou tripennées à la base, qui se développent principalement dans la partie terminale des branches, dont un long pétiole avec 8 à 10 paires de pennes composées chacune de deux paires de folioles opposées plus une au niveau de l'apex (**Olson & Carlquist, 2001**) ; ovales ou en forme d'ellipse, et mesurant de 0.3 à 0.6 cm de large et de 20 à 70 cm de long. (**Laleye et al., 2015**), et ayant une couleur vert clair (Figure 12 b).

#### 3.2. Fruit

Les fruits de *Moringa oleifera* sont faits de gousses linéaires à trois côtés et généralement de 20 cm de longueur ou plus. Ils sont vert-foncé pendant leur développement et elles prennent la couleur brune à sa maturité, et prennent approximativement 3 mois pour mûrir après la floraison (Figure 12 d). Chaque gousse contient environ 30 graines. Les graines sont rondes avec une coque (**Makkar & Becker, 1997**). Une graine pèse en moyenne 0,3 g ; un arbre peut produire 15000 à 25000 graines par an (**Laleye et al., 2015**).

#### 3.3. Fleur

*Moringa oleifera* est caractérisée par des fleurs abondantes, de couleur blanches ou crème, et dégagent une odeur agréable ; mesurent environ 2,5 cm de large et 1cm de long (**Foidl et al., 2001**) la floraison se fait presque toute l'année, suivant les endroits et la période d'émondage (**Atakpamaet al., 2014**).

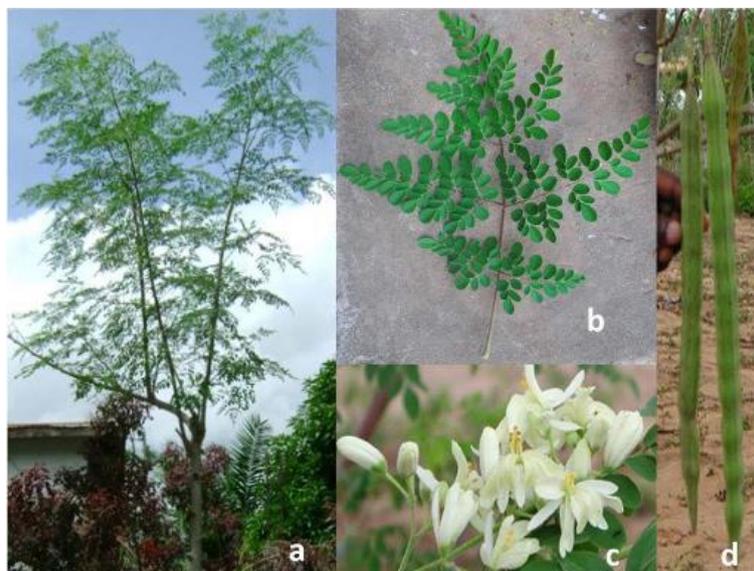
Elles sont constituées de cinq sépales symétriques et lancéolés, pétales minces, spatulés, et symétriques à l'exception du pétale inférieur, et cinq étamines stérile (Paikra 2017), et un pistil composé d'un ovaire unicellulaire et élancé style (Figure 12 c) (**Roloff et al., 2009**).

#### 3.4. Racine

Le système racinaire de *Moringa oleifera* est de structure tubulaire gonflée, tubéreuse de couleur blanche qui a une odeur piquante (**Parrotta, 2009**) ainsi ils ont une grande résistance à la sécheresse.

### 3.5. Grain

Les graines sont rondes, à trois angles elles ont un diamètre de 10 à 12 mm avec coque marron semi-perméable. La coque présente trois ailes de couleur blanche, elles sont de 2 à 2,5 cm de long et de 0,4 à 0,7 cm de large (Agroconsult Haitis, 2016).



**Figure 12:** *Moringa oleifera* (a: arbre de *Moringa*; b: Feuilles composées tripennées ; c: Les fleurs de *Moringa oleifera*; d : les grains ) (Atakpamaet al., 2014).

## 4. La composition chimique

Les feuilles de *Moringa oleifera* sont caractérisées par leur bonne qualité nutritionnelle (Broin, 2005) (Tableaux 3).

**Tableaux 3 :** Composition chimique des feuilles de *Moringa oleifera* pour 100 g de matière sèche (Broin, 2005).

Minéraux (mg)		Acide amine (mg)	
Calcium	2100	Arginines	1600
Cuivre	1	Histidines	530
Fer	27	Leucines	2050
Potassium	1300	Lysines	1200
Magnésium	405	Méthionines	370
Phosphore	310	Phénylalanines	1400
Manganèse	8	Thréonines	1080
Sélénium	2.6	Tryptophane	580
Zinc	2.6	Valine	1400
Molybdène	0.5	Isoleucine	1140
Sodium	100	Vitamines	
Acide gras		Vitamine A (mg)	14300

C16 :0	Vitamine B(mg)	850
C18 :0	Vitamine B1(mg)	264
C18 :1	Vitamine B2(mg)	205
C18 :2	Vitamine C(mg)	220
C18 :3	Vitamine E (mg)	130

**Tableaux 4 :** Composition moyennes des feuilles de *Moringa oleifera* pour 100 g de matière sèche (Broin, 2005) .

Composition globale (g)	Teneur
Protéines(g)	25
Minéraux(g)	12
Glucides(g)	40
Lipides(g)	8
Fibres(g)	15
Teneur en eau %	75%

## 5. Caractéristiques biologiques

### 5.1. Activité antidiabétique

Selon les résultats découlant de plusieurs études, l'extrait du Moringa a montré une activité anti-hyperglycémique notable (Divi *et al.*, 2012 ; Kumar et Mandapaka, 2013 ; Oyedepo *et al.*, 2013).

- **Effet antidiabétique de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera L***

Une ingestion de l'extrait des feuilles abaisserait, après 3 heures de temps, la glycémie et la consommation de graines chaque jour contribuerait à la réduction de la glycémie. Des études ont confirmées les propriétés hypoglycémiantes des extraits de feuilles sur des rats (Ghasi *et al.*, 2000 ; Kumari, 2010) et chez des patients atteints de diabète de type II (Kumari, 2010; Giridhari *et al.*, 2011 ; Dadda *et al.*,2021).

### 5.2. Activité antioxydant

Les composés phénoliques sont considérés comme les principaux composés phytochimiques responsables de l'activité antioxydant des matières végétales (Sreelatha et Padma, 2009 ; Shih *et al.*, 2011 ; Pakade *et al.*, 2013). Les feuilles *M. oleifera* contiennent des composants actifs de la saponine, des stéroïdes, des flavonoïdes, des terpénoïdes et des composés phénoliques totaux présentent des propriétés antioxydants (Sanganna *et al.*, 2016).

Les extraits de *M. oleifera* ont la capacité de piéger les radicaux libre DPPH et ABTS d'une façon concentration dépendante (**Haridi et Azzouz, 2021**).

### **5.3. Activité anticancéreuse**

Certaines études menées ont montré l'effet préventif des feuilles contre le cancer et le potentiel antioxydant (**Fahey, 2005 ; Santos et al., 2012**), Une augmentation du nombre d'apoptose a été également montré (**Sreelatha et al., 2011**).

### **5.4. Propriétés anti-inflammatoires et antalgique**

Les feuilles de *M. oleifera* peuvent être utilisées comme analgésique, lors de douleurs des règles et dans les migraines, elles sont également utilisées pour les yeux irrités, et une décoction de feuilles fraîches soigne les douleurs articulaires (**Sreelatha et al., 2011**).

## **6. Utilisation des feuilles de *Moringa oleifera***

Les feuilles de Moringa ont une variété de propriétés médicinales, nutritionnelles et industrielles.

### **6.1. Usages alimentaires**

Les feuilles ont une valeur nutritionnelle extrêmement importante pour les personnes de tous âges. Enfants de 1 à 3 ans, une consommation de 100 grammes de feuilles fraîches fournisse environ 50% des besoins quotidiens en calcium, fer et protéines et 1/3 des besoins en potassium et en acides aminés essentiels. La poudre de feuilles est conseillée comme complément alimentaire dans les officines de pharmacie. Elles amélioreraient la production des cellules et renforcerait l'immunité, La posologie est de 1/2 ou 1 cuillerée à café de poudre par jour pour l'enfant et de 1 à 2 cuillerées à café par jour pour l'adulte (**Atakpama et al., 2014**).

### **6.2. Autres utilisations de *M. oleifera***

Les feuilles de *M. oleifera* après transformation seront utilisées à des fins cosmétiques. Elles permettront la fabrication de savon et d'huile capillaire (**Atakpama et al., 2014**).

**CHAPITRE II :**  
*MATERIEL ET*  
*METHODES*

## I. MATERIEL BIOLOGIQUE

L'étude précédente a été réalisée sur la partie feuilles de *Moringa oleifera* L, récoltées au niveau de la région d'El-Atteuf, et après nettoyage ; triage, et le séchage. les feuilles sont broyées puis sont extrait par macération (**Hadj brahim et Benbelal, 2020**).

Après la période d'adaptation, un diabète sucré similaire au diabète de type 1 a été induit par une seule injection intra-péritonéale d'une dose unique de streptozotocine (STZ) à la dose de 55 mg/kg de poids corporel dans 0,1 M de tampon citrate (pH de 4,5) (**Hadj brahim et Benbelal, 2020**).

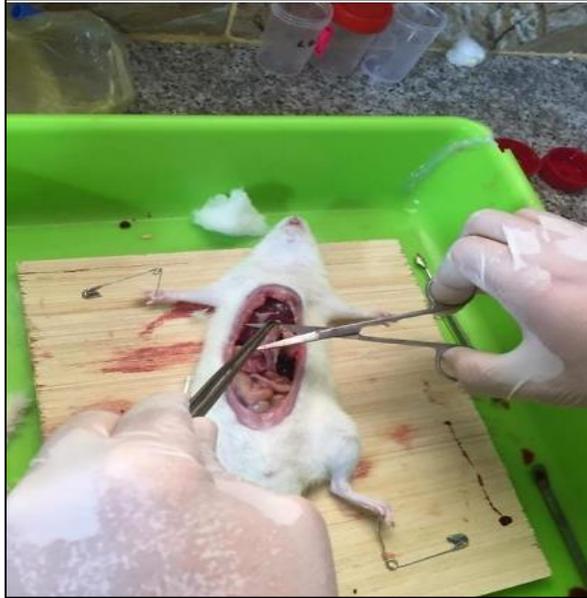
Dans cette étude ils sont utilisé 26rats male de la race Wistar ; d'un poids corporel de140 à 200g distribué sur 04 lots qui regroupe 7 à 8 rats dans chaque lot , Ce sont des mammifères de l'ordre de rongeur utilisées dans le domaine de la pharmacologie , Ces rats ont été soumis à une période d'une semaine d'adaptation dans les condition favorable de température voisine de  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  avec un cycle de 12h chacun (lumière et obscurité), Ces conditions sont maintenues pendant toutes la période d'étude .Les 4 lots ont soumis en traitement de duré de 30 jours (**Hadj brahim et Benbelal, 2020**)

### - Déroulement de l'expérience

- **Lot 1(n=5) : rats contrôle** : reçoivent quotidiennement par gavage gastrique 2 ml d'eau distillée pendant 30 jours.
- **Lot 2(n=7) : des Rats ont été traité par l'extrait aqueux de la plante** : Reçoivent chaque jour par gavage gastrique 2 ml de l'extrait aqueux de la plante *M. oleifera* à la dose de 200 mg/ kg pendant 30 jours.
- **Lot 3 (n=7) : (traité les rats par une seule injection intra-péritonéale d'une dose unique de streptozotocine) Contrôle diabétique témoin** : ces rats reçu 2 ml d'eau distillée chaque jour par gavage gastrique pendant 30 jours.
- **Lot 4(n=7) : traité les rats par une seule injection intra-péritonéale d'une dose unique de streptozotocine) + Extrait aqueux de la plante** : Des rats rendu diabétiques, qui reçoivent quotidiennement par voie orale l'extrait aqueux de la plante *M. oleifera* à la dose de 200 mg/kg P.C pendant 30 jours (**Hadj brahim et Benbelal, 2020**).

## II. LE PRELEVEMENT DES ORGANES

Après 30 jours d'expérimentation, les rats des différents groupes (après 24h à jeun) ont été sacrifiés après avoir été anesthésiés par le chloroforme, les cerveaux ont été retiré du biote crânien et immédiatement les cervelets sont été séparée puis conservés dans le formaldéhyde à 10% pour être exploité a une étude histopathologique (Figure 13).

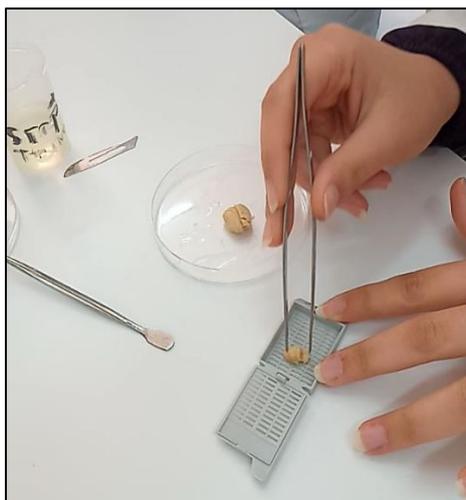


**Figure 13** : Prélèvement des cervelets (Hadj brahim et Benbelal, 2020).

### III. ÉTUDE HISTOLOGIQUE

#### 1. Rinçage

Pour notre étude on a travaillé sur les cervelets des **04 lots** des rats, on a prélevé un fragment des cervelets. Le positionner dans une cassette marquée que l'on ferme puis rincé par l'eau pendant une nuit complète afin d'éliminer le formol (Figure 14, 15).



**Figure 14** : Le positionnement des cervelets dans les cassettes.



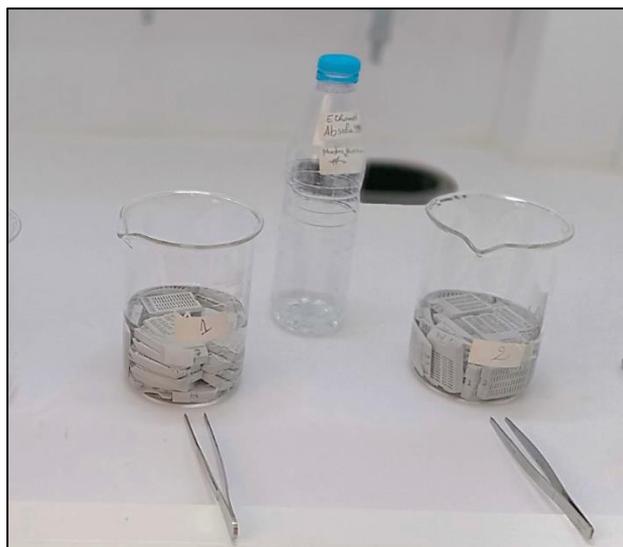
**Figure 15** : Rinçage des cassettes.

## 2. Déshydratation

Les échantillons ont été déshydratés par passages successifs dans des bains de l'alcool de concentrations croissantes pour déshydrater l'organe sachant que la paraffine est très hydrophobe (Figure 16) (2 bains pour chaque concentration ont été réalisés) (Tableau 5) :

**Tableau5** : Concentrations d'alcool utilisé pour la déshydratation.

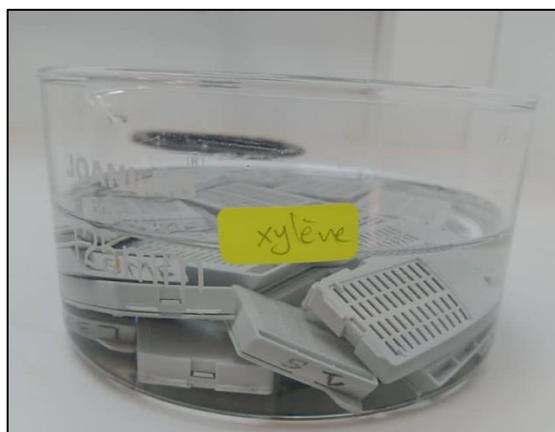
Concentrations(alcool)	50°	70°	85°	99°
Temps	10min	10min	10min	10min



**Figure 16:**Les baignoires d'alcool.

### 3. Eclaircissement

Par le passage des cassettes dans le xylène afin d'éliminer les traces d'alcool absolu. On a utilisé le xylène comme un solvant intermédiaire favorable aux échanges membranaires entre l'alcool ↔ xylène d'une part et xylène ↔ paraffine d'autre part. (Figure 17) (2 bain successive pendant 10min).



**Figure 17:**Le bain de xylène.

### 4. Imprégnation dans la paraffine (paraffinage)

Les échantillons ont été imprégnés dans la paraffine liquide pendant 2h pour éliminer les excès de solvant, et absorption de paraffine. Pour cela on utilise une étuve entre (56°C et 60°C) pour garder la paraffine liquide (Figure 18).



**Figure 18:** Imprégnation des cervelets dans la paraffine.

### 5. Co fixation (inclusion dans paraffine chauffée)

- Dans un moule inoxydable on a déposé le morceau du cervelet ; en respectant l'orientation de l'organe, puis on a rajouté de la paraffine liquide.
- La cassette a été remettre sur le moule, puis on a versé la paraffine. puis on a placé l'inclusion au bain glacé pour se solidifier (Figure 19).



**Figure 19:** Inclusion des cervelets dans la paraffine.

### 6. Réalisation des coupes

#### 6.1. Microtome

Le microtome est un appareil qui consiste à obtenir de fines coupes en forme de rubans à partir de tissus inclus dans des blocs de paraffine pour leur étude ultérieure par microscope optique.

## 6.2. Technique des coupes

- Le bloc est placé au porte-objet du microtome et placer le rasoir, les coupes ont été réalisés sous forme des rubans d'une épaisseur de (5 à 7 $\mu$ m selon le besoin) par le microtome (Leica) (Figure 20).



Figure 20:Réalisation des coupes par microtome « Leica ».

## 7. Etalement

Les coupes ont été étalier sur l'eau chaud dans le bain (37°C) et les récupère sur une lame gélatinée et numérotées (Figure 21).

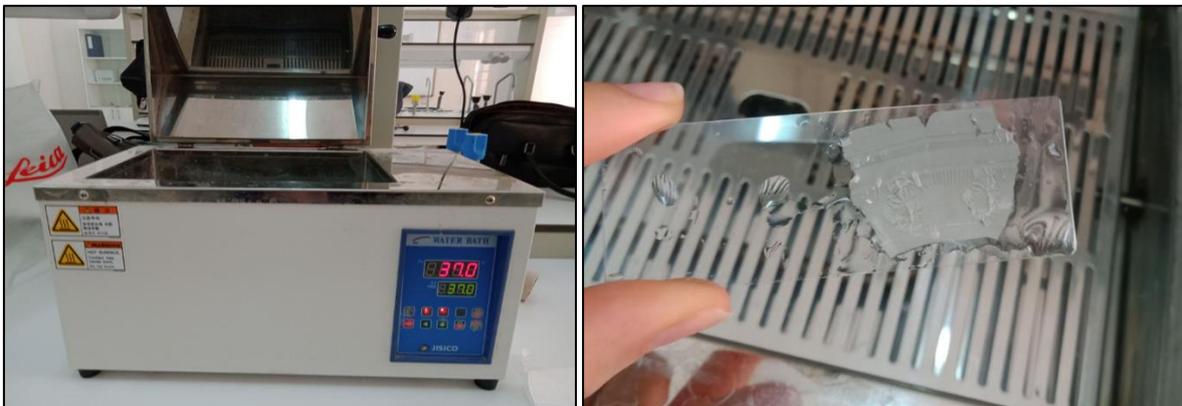


Figure 21:Etalement des coupes sur les lames.

## 8. Déparaffinage et hydratation

- Les lames sont mises dans l'étuve à une température de 60°C pour confirmer la fixation des coupes sur lame et déparaffinée l'excès de la paraffine. Puis ont été passée dans des bains de xylènes (2 bains pendant 10 min), par la suite dans des bains alcooliques de degré décroissante (Tableau 6).

**Tableau6:** Concentrations d'alcool utilisé pour l'hydratation.

Concentrations(alcool)	99°	85°	70°	50°
Temps	10 min	10min	10min	10min

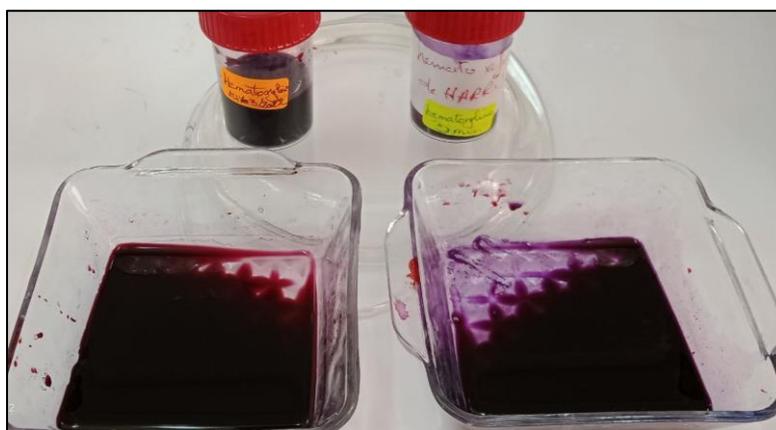
- Puis un lavage avec l'eau distillée pour éliminer l'excès de solvant.

## 9. La coloration des coupes à l'Hématoxyline-Eosine et violet de crésyl

### 9.1. La coloration par l'hématoxyline-éosine

#### Principe :

- L'hématoxyline et l'éosine sont deux colorants utilisés pour colorer les tissus afin qu'ils puissent être vus au microscope. L'hématoxyline adhère à l'ADN qui transforme le noyau bleu ou violet. L'éosine colore les protéines et les autres parties des cellules, ce qui les rend roses ou rouges [15].
- Après l'élimination de paraffine ; on a mis les lames dans un bain d'hématoxyline pendant (3min), puis le lavage avec l'eau distille, puis un bain d'éosine (1min) et puis un lavage avec l'eau distillé (5min) (Figure 22).



**Figure 22:** Des bains d'hématoxyline et d'éosine.

### 9.2. Coloration par le violet de crésyl

#### Principe :

- Le violet de crésyl est une coloration utilisée pour des coupes de tissus nerveux. Cette coloration colore la zone qui est appelée le corps de Nissl dans la cellule neuronale [16]. Après l'élimination de paraffine ; les lames ont été mis dans un bain de violet de crésyl pendant (1min), puis le lavage avec l'eau distillé (5min) (Figure 23).



**Figure 23:** Coloration par le violet de crésyl.

### 10. Déshydratation et Eclaircissement

Les lames ont mis dans un bain de l'alcool de 90% pendant, puis dans le xylène (Figure 24).



**Figure 24:** Déshydratation et Eclaircissement.

### 11. Montage

Après le séchage les coupes sont montées entre lame et lamelle avec « baume de canada » et numérotée et prêt à l'observation.

### 12. Observation au microscope

L'observation des coupes colorée est effectuée par le microscope, qui permet de d'obtenir une image agrandie (40 à 1000 fois) (Figure 25).



**Figure 25:** Observation par microscope optique, A : « OPTICA » (NOVEX-Holland model 81.600 microSMART), B : Logiciel OPTIKA PROVIEW (© 2003-2020, version : x64, 4.11.180881.20201205) .

**CHAPITRE III :**  
**RESULTATS ET**  
**DISCUSSION**

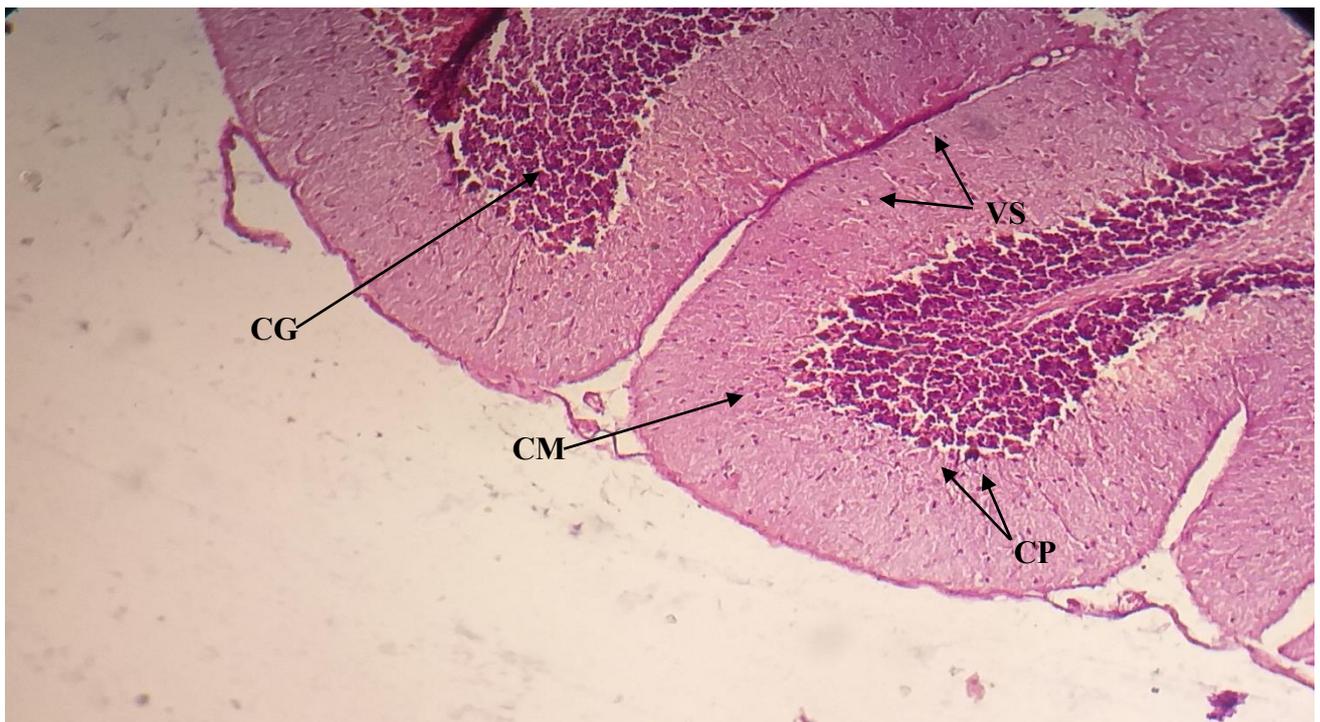
## 1. Résultats

Le diabète mellitus (DM) est une maladie chronique dans le monde. Il est un trouble métabolique grave associé à de nombreuses complications fonctionnelles et structurelles avec une neurotoxicité bien connue dans les systèmes nerveux central et périphérique (Hussein, 2015 ; Shalaby *et al.*, 2021).

Le présent travail visait à étudier l'impact du diabète sur le cortex cérébelleux du rat Wistar adulte et à évaluer le rôle protecteur potentiel de *Moringa oleifera*.

Notre étude montre qu'après 04 semaines d'injection de STZ, on a remarqué une augmentation significative de la glycémie par rapport au lot témoin.

- Aspect normale du cortex cérébelleux



**Figure 26 :** Coupe histologique du cervelet montre les couches, les cellules et les vaisseaux sanguins du lot témoin.(Aspect normale). Coloration Hématoxyline-éosine Gx100.

**CG :** La couche granulaire ; **CM :** La couche moléculaire ; **VS :** Les vaisseaux sanguins cérébelleux  
**CP :** Les cellules de Purkinje.

### 1.1. Coloration par l'hémato-éosine

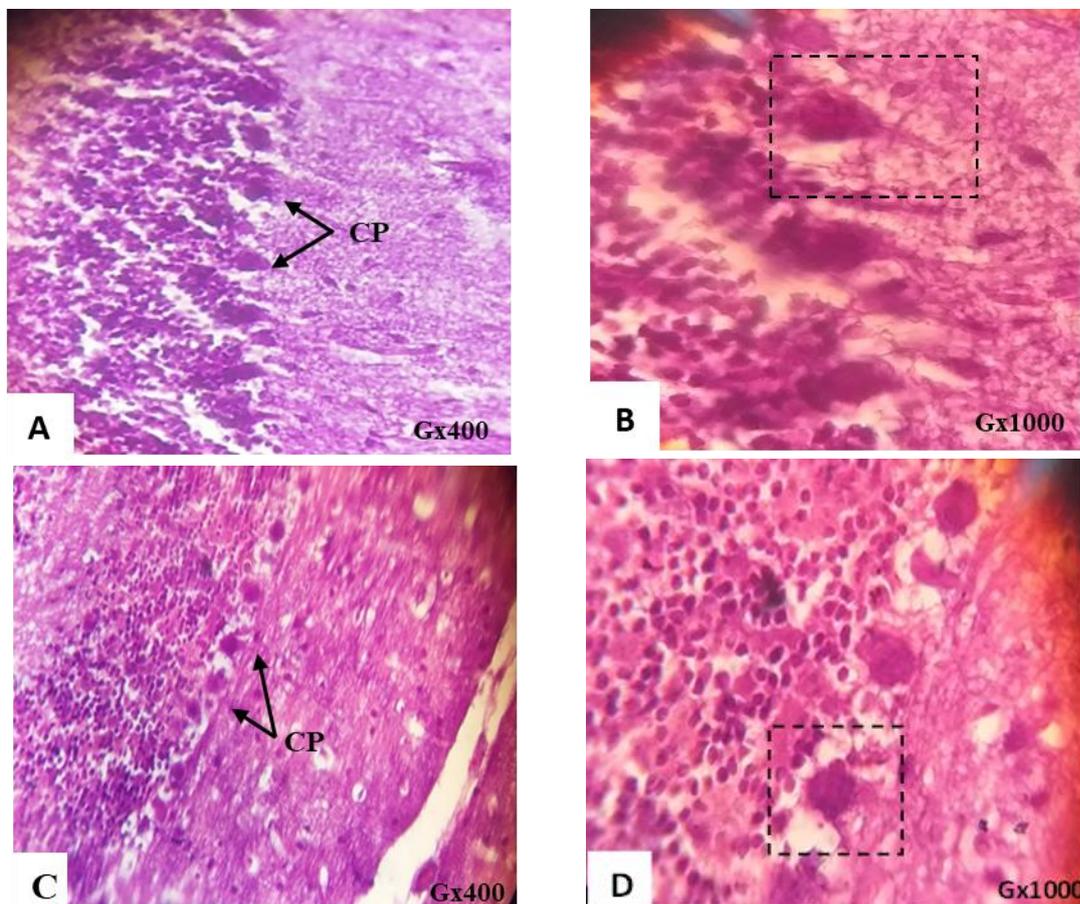
- **L'effet du diabète induit par la streptozotocine et l'effet protecteur de l'extrait aqueux de *Moringa oleifera* au niveau du cervelet de rat Wistar male**

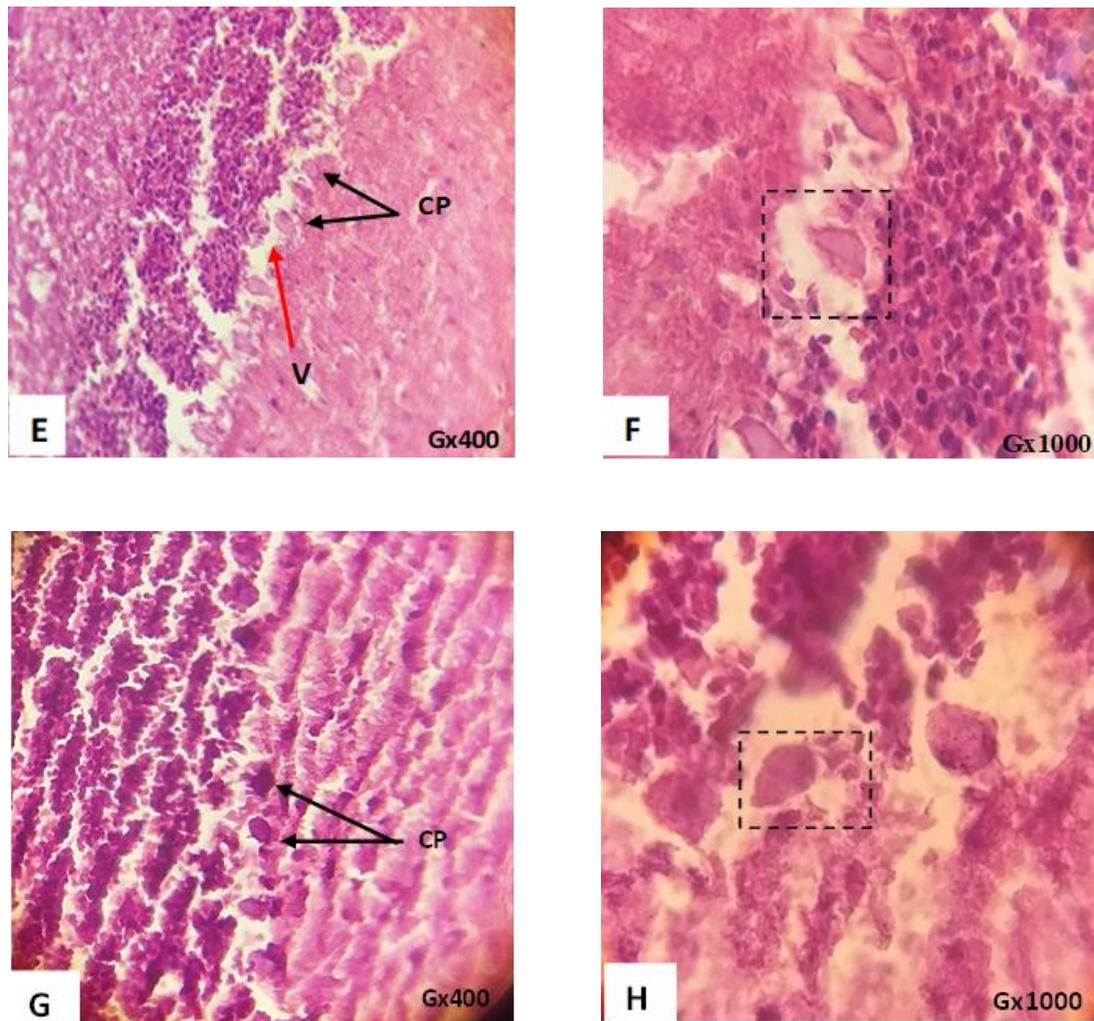
Les coupes histologiques des lots traités par streptozotocine des rats diabétiques montrent des altérations au niveau des cellules du Purkinje avec une forme irrégulière, un aspect pycnotique et certaine cellule avec un cytoplasme optiquement vide bien visible, une couche granulaire moins dense. Elle présentait aussi des vacuolisations dans certaines sections (Figure 27 E-F).

Par apport, au lot témoin, on a remarqué une architecture histologique normale du cervelet du rat témoin. Il était formé de trois couches granulaires, la couche moléculaire uniforme, la couche des cellules de Purkinje qui sont bien positionnée et alignée, avec des ramifications. (Figure 27A-B).

Les coupes histologiques des lots traités par l'extrait aqueuses des feuilles de *Moringa oleifera* (Figure 27 C-D), montrent une architecture normale et le bon positionnement des couches des cellulaires.

En revanche aucun signe d'amélioration visible chez le lot Streptozotocine-*Moringa* (Figure 27 G-H).





**Figure 27:** Coupes histologique des 04 lots colorés par l'hémato-éosine.

A-B. Lot témoins, C-D. Lot traité par l'extrait aqueux de *Moringa*, E-F. Lot traité par streptozotocine, G-H. Lot traité simultanément par le streptozotocine et le *Moringa*. Coloration à (H-E). (CP) : Les cellules de Purkinje ; Grossissement : 100 et 400. Cadre noir : cellule de Purkinje ; flèche noir (CP) : cellule du Purkinje. Flèche rouge (V) : vacuolisations.

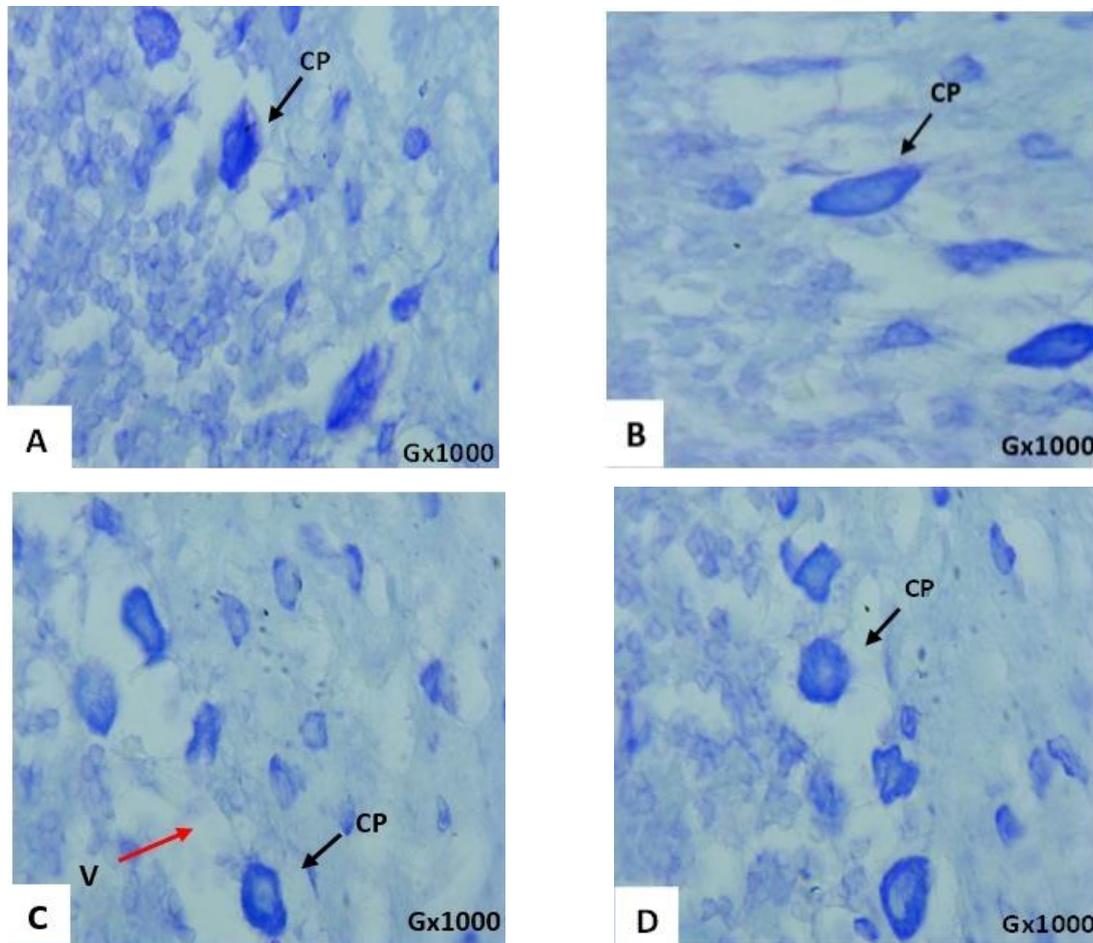
## 1.2. Coloration par violet de crésyl

- **L'effet du diabète induit par la streptozotocine et l'effet de *Moringa. O* sur les cellules du Purkinje du cervelet de rat Wistar male**

Chez les lots des rats diabétiques (figure 28C), les coupes histologiques montrent des cellules du Purkinje rétrécis, et des vacuolisations au niveau de CP, et une couche granulaire moins dense.

En revanche, les coupes histologiques des rats témoins sains (Figure28A) et les rats traités par *Moringa* (Figure28 B) après la coloration par le violet de crésyl montrent une architecture

normale des cellules de Purkinje avec une forme pyramidale, Et aucun signe d'amélioration visible chez le lot Streptozotocine-*Moringa* (Figure 28 D).



**Figure 28:** Coupes histologique des 04 lots colorés par Le violet de crésyl (V-C), montrent les cellules de Purkinje.

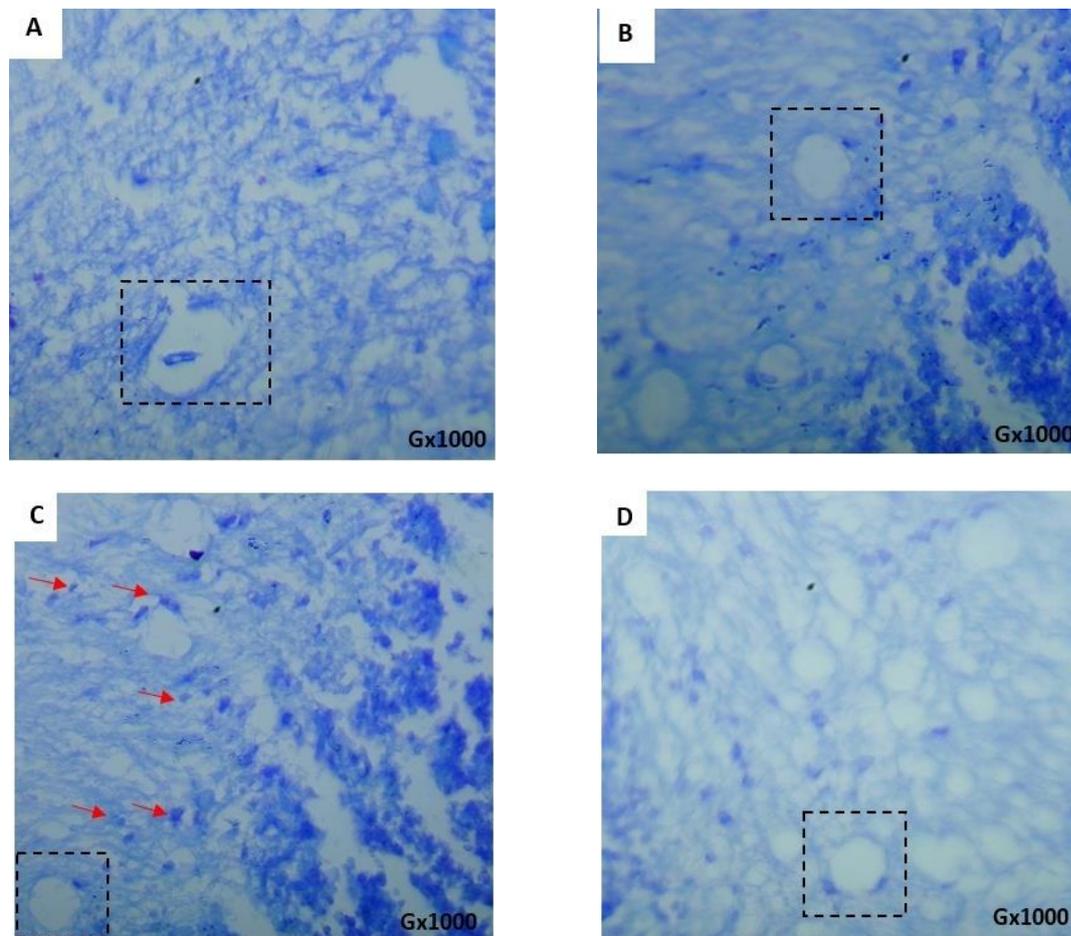
A. Témoins, B. Lot traité par l'extrait aqueux de *Moringa O*, C. Lot traité par streptozotocine, D. Lot traité simultanément par le streptozotocine et le *Moringa O*. **Grossissement : 1000.** **Fleche noir (CP) :** cellule de Purkinje. **Flèche rouge (V) :** vacuolisations.

- **L'effet du diabète et l'effet protecteur de MO sur les vaisseaux sanguins cérébelleux de rat Wistar male**

Nos résultats révèlent une vascularisation normale chez les rats témoins et lot *Moringa oleifera* et une présence normale des cellules gliale dans la couche moléculaire (Figure29 A) (Figure 29B).

On a remarqué aussi la présence des altérations au niveau de la vascularisation cérébelleux chez les rats diabétiques manifesté par la présence des cellules gliale autour des vaisseaux (la barrière hématoencéphalique) (Figure 29 C).

En revanche aucun signe d'amélioration visible chez le lot Streptozotocine-*Moringa oleifera* (figure 29 D).



**Figure 29:** Coupes histologique des 04 lots colorés par le violet de crésyl (V-C), montrent les vaisseaux sanguins.

A. Lot témoins, B. lot traité par l'extrait aqueux de *Moringa*, C. lot traité par streptozotocine, D. lot traité simultanément par le streptozotocine et le *Moringa*. Grossissement : (1000).

**Cadre noir :** les vaisseaux sanguins ; **flèche rouge :** cellule gliale.

## 2. Discussion

Le diabète entraîne diverses complications comorbides telles que les troubles de l'apprentissage, de la mémoire et de coordination des mouvements (**Biessels *et al.*, 1996 ; Popoviç *et al.*,2001**). L'hyperglycémie prolongée dans le DM provoquer des altérations des fonctions sensorielles et motrice tell que le contrôler les mouvements (**Hashish , 2015**).

Par ailleurs l'utilisation des extraits aqueux des plantes médicinales est une voie de recherche prometteuse pour une thérapeutique complémentaire antidiabétique. Des études expérimentales, *in vitro* et *in vivo*, ont montré que les plantes contiennent des molécules bioactives naturelles d'intérêt thérapeutique antidiabétique. *Moringa oleifera* est considéré Aujourd'hui parmi les plants médicinaux utilisées pour traiter le diabète (**Divi *et al.*, 2012 ; Oyedepo *et al.*, 2013 ; Kumar & Mandapaka, 2013**).

Dans notre recherche, nous avons évalué l'effet du diabète type 1, et l'effet antidiabétique de *Moringa oleifera L* pour protéger contre les modifications histologiques au niveau du cortex cérébelleux induits par le DM chez les rats.

### 2.1. Effet de diabète sur les cellules de Purkinje de cervelet

Notre résultat histologique a révélé sous le microscope photonique que le DM induit des changements structurels dans les cellules de Purkinje caractérisé par des formes irrégulières, un aspect pycnotique dans certaine cellule avec un cytoplasme optiquement vide bien visible. Ces résultats sont en accord avec les résultats de **Nagayach *et al* (2014), Hussein (2015), Sherif (2017) et Shalaby *et al* (2021)** .

Nos résultats montrent également des rétrécissements dans certaines sections de la couche granulaire des lots des rats diabétique, **Gilloteaux *et al* (2020)** ont considérés la condensation et le rétrécissement des noyaux de la couche granulaire comme une forme de lésion au niveau de l'ADN, ce qui entraîne des perturbations dans certaines fonctions génétiques telles que la transcription.

On a observé aussi des vacuolisations dans certaines sections des couches du cortex cérébelleux de rats diabétique. Ces vacuolisations ont été expliquées par des chercheurs comme des changements spongiformes, produite à cause de la perte des parties cellulaires dans le cortex cérébelleux (**Smd, 2015 ; Eluwa *et al.*, 2013**).

D'après des études antérieures, l'hyperglycémie peut provoquer une acidose et une déshydratation du cerveau, en provoquant une diminution du flux sanguin cérébral et des œdèmes liés à l'ischémie (Edge, 2000 ; Hernandez-Fonseca *et al.*, 2009).

### **2.2. Nos observations microscopiques de l'effet de *Moringa oleifera* sur les cellules de purkinje de cervelet**

En outre, aucune amélioration visible n'a été observée sur les cellules de Purkinje et la couche granulaire, lors de traitement des rats diabétiques par le *Moringa*, et en comparaison avec lot témoins.

### **2.3. Effet de diabète sur la vascularisation cérébelleux**

On a remarqué aussi des altérations chez les rats diabétiques. Ces altérations sont caractérisées par la présence des cellules gliales autour des vaisseaux (la barrière hématoencéphalique), Cela a considéré comme une activité anormale des cellules gliales, et cette activité peut être due à l'effet diabétique. En effet, l'hyperglycémie induit la production de produit finaux de glycation avancée (AGE), qui vont déclencher la synthèse et la libération de cytokines qui pourraient provoquer une destruction accrue des cellules  $\beta$  (El-seweidy *et al.*, 2002), La génération des AGE augmente les mécanisme pro-inflammatoires dans les vaisseaux qui renforcent le stress oxydatif, et induit aussi le dysfonctionnement vasculaire (Wang *et al.*, 2009). Par ailleurs, le cortex cérébelleux est particulièrement sensible au stress oxydatif induit par l'hyperglycémie et aurait pu contribuer aux dommages neuronaux et à l'augmentation de l'activité des astrocytes (Selim & Selim, 2013), car la génération des radicaux libres excessifs provenant de l'auto-oxydation des niveaux élevés de glucose intracellulaire est impliquée dans les lésions neuronales ( Bajaj et Khan, 2012 ; Birben *et al.*, 2012). En effet, l'activité microgliales est très sensible vis-à-vis les inflammations, troubles métaboliques et la lésion de tissu nerveux (Saxena *et al.*, 2007 ; Patro *et al.*, 2010 ; Patro *et al.*, 2013 ; Nagayachet *et al.*, 2014). Des études ont montré que les microglies jouent un rôle crucial dans la protection et la réparation de tissu endommagé en éliminant les débris cellulaires (Hanisch & Kettenmann, 2007 ; Kettenmann *et al.*, 2011). Au contraire, les microgliales peuvent entrainent des neurodégénérescence après une réaction immunitaire excessive Ces cellule morts sont remplacés par les microglies pour renforcer l'activité neuronale (Block & Hong, 2005 ; Venero *et al.*, 2011). Ces altérations structurelles au

niveau cellulaire, peuvent entrainer des lésions neuronales directes en provoquant une perturbation dans la transmission de l'information (**Thorré et al., 2009**).

### **2.4. Nos observations microscopiques de l'effet de *Moringa oleifera* sur la vascularisation cérébelleuse**

En outre, aucune amélioration visible n'a été observée au niveau des vaisseaux sanguins, lors de traitement des rats diabétiques par le *Moringa*, et en comparaison avec lot témoins.

Sachant que, **Hadj brahim & Benbillal (2020)** ont démontré que la MO a réduit la glycémie chez les rats diabétiques de 32.89% après leur étude biochimique , et une étude de (**Gupta et al., 2012**) montre la régénérescence des tissu de pancréas après le traitement par l'extrait aqueuse des feuilles de MO chez les rats diabétiques traité par une dose de 150 et 300 mg /kg pendant 21 jours, ces résultats sont identique avec les résultats de l'étude histologique des même lots qu'on a étudiés par **Bamoun et Baba ammi (2022)** avec une dose de 55mg/kg pendant 30jour .qui ont assuré l'effet antidiabétique de MO dans l'étude histologique (pancréas).

Les résultats de **Hawiset et al., (2018)** suggèrent que l'extrait de feuilles de *M. oleifera* a le potentiel d'améliorer les activités des enzymes antioxydants dans les régions cérébrales supérieures des rats diabétiques. D'autre étude a démontré que l'extrait de feuilles de *Moringa oleifera* est un neuroprotecteur potentiel (**Kirisattayakul et al., 2013**). Ainsi que la dose et la période de traitement joue un rôle sur les résultats de travail.

Tous ces résultats tel que les altérations morphologiques au niveau des couches granulaires, moléculaires ; les cellules de Purkinje et ainsi les vaisseaux sanguins chez les rats traité par STZ indiqués l'effet néfaste du diabète sur le cervelet, en revanche le traitement des rat diabétique par MO n'a subi aucun développement ou changement histologique d'après notre observation microscopique .

# **CONCLUSION**

## CONCLUSION

La présente étude a démontré que le diabète induit des altérations histopathologiques au niveau du cervelet des rats. En revanche, d'après notre observation microscopique le *Moringa oleifera* ne parvient pas protéger les changements pathologiques chez les rats diabétiques.

Le travail que nous avons réalisé nécessite d'autres techniques pour mieux apprécier les effets délétères du diabète et de l'extrait aqueux de *Moringa oleifera* au niveau des cellules de purkinje du cervelet.

Ces données doivent être confirmées par des études complémentaires :

- Des techniques biochimiques (dosage les paramètres de stress oxydatif), moléculaire et immunohistochimique pour évaluer l'effet du *Moringa oleifera*.
- Utiliser d'autres doses (< 300 mg, > 200 mg) et augmenter la durée du traitement.
- Exploiter l'étude morphométrique pour quantifier les altérations.
- Identifier les molécules de la plante *Moringa oleifera* ayant un effet antidiabétique.

# **REFERENCES**

## LISTE DES REFERENCES

### A

- Haitis, S. (2016).** Analyse des Potentialités de l' Exploitation du Moringa en Haïti. *Ministère de l'agriculture, des ressources naturelles et du développement rural (Marndr)*.
- Amarenco, G., Kerdraon, J., Chesnel, C., Desprez, C., Le Breton, F., Ismaël, S. S., ... & Hentzen, C. (2020).** Tonus anal: déterminant physiologique, évaluation clinique et paraclinique, caractéristique pathologique. *Progrès en Urologie*, 30(11), 588-596.
- Atakpama, W., Kponor, E. G. E., Kanda, M., Dourma, M., M'tékounm, N., Batawila, K., & Akpagana, K. (2014).** Moringa oleifera Lamarck (Moringaceae): une ressource phytogénétique à usage multiple. *Sciences de la vie, de la terre et agronomie*, 2(1).
- Atlas 2021** de la International Diabetes Federation). doi: <https://diabetesatlas.org/>
- Apps, R., & Hawkes, R. (2009).** Cerebellar cortical organization: a one-map hypothesis. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(9), 670-681.

### B

- Bammoune D & Baba-Ammi, S (2022).** Étude histologique de l'effet de l'extrait aqueux des feuilles de Moringa oleifera sur des rats wistar rendu diabétiques par streptozotocine. Université de GHARDAIA.
- Bajaj, S., & Khan, A. (2012).** Antioxydants and diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16(Suppl 2), S267.
- Barat, E. (2012).** Etude des interactions entre neurones et astrocytes au sein de la substance noire réticulée (Doctoral dissertation, Université de Grenoble).
- Beaugerie, L., & Sokol, H. (2014).** Les fondamentaux de la pathologie digestive. Enseignement intégré-Appareil digestif. Collégiale des universitaires en hépatogastro-entérologie. Estomac–duodénum.
- Benmezroua M ;** Dr. cours neurophysiologie. service de neurophysiologie clinique explorations fonctionnelles du système nerveux chu tlemcen faculte de médecine de tlemcen, Algérie.
- Berry, M., McConnell, P., & Sievers, J. (1980).** Dendritic growth and the control of neuronal form. In *Current topics in developmental biology* (Vol. 15, pp. 67-101). Academic Press.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012).** Oxidative stress and antioxidant defense. *World allergy organization journal*, 5(1), 9-19.

**Block, M. L., & Hong, J. S. (2005).** Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Progress in neurobiology*, 76(2), 77-98.

**Bolin Qin, M.D., Ph.D., Kiran S. Panickar, and Richard A. Anderson, Ph.D., C.N.S.** Cinnamon: Potential Role in the Prevention of Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 May; 4(3): 685–693.

**Broin, m. 2005.** Composition nutritionnelle des feuilles de *Moringa oleifera*.

**Burguière, E. (2006).** *Rôle du cervelet dans la navigation: étude du mécanisme cellulaire de dépression synaptique à long terme des fibres parallèles* (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).

## C

**Chan-Palay V, Palay SL, Wu JY. (1979)** Gamma-aminobutyric acid pathways in the cerebellum studied by retrograde and anterograde transport of glutamic acid decarboxylase antibody after in vivo injections. *Anat Embryol (Berl)* 157:1–14.

**Chaumont, J. (2014).** Organisation fonctionnelle de la boucle olivo-cortico-nucléaire: Influence de l'activité des cellules de Purkinje (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).

**Chukwuebuka, E., & Chinenye, I. J. (2015).** Biological functions and anti-nutritional effects of phytochemicals in living system. *J Pharm Biol Sci*, 10(2), 10-19.

**Corbière, A. (2017).** *Etude du peptidome du cervelet de rat au cours du développement et identification des effets neurotrophiques de la nociceptine dans la mise en place des neurones en grain* (Doctoral dissertation, Normandie).

**Courville, J., & Cooper, C. W. (1970).** The cerebellar nuclei of *Macaca mulatta*: A morphological study. *Journal of comparative neurology*, 140(2), 241-254.

## D

**Dadda, W., Drissi, K., & Henouda, S. (2021).** *Contribution à l'étude du potentiel hypoglycémiant du Moringa*. UNIVERSITE AHMED DRAIA-ADRAR,

**Divi, S. M., Bellamkonda, R., & Dasireddy, S. K. (2012).** Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic potential of aqueous extract of *Moringa oleifera* in fructose fed insulin resistant and STZ induced diabetic wistar rats: a comparative study. *Asian J Pharm Clin Res*, 5(1), 67-72.

**Duvernoy HM. The human brainstem and cerebellum. New York: Springer-Verlag; 1995.**

## E

**Edge, J. A. (2000).** Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause?. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 16(5), 316-324.

**El Amrani , Pr. M.D.** Anatomie du Cerveau.

**El-seweidy, M. M., El-Swefy, S. E., Ameen, R. S., & Hashem, R. M. (2002).** Effect of age receptor blocker and/or anti-inflammatory coadministration in relation to glycation, oxidative stress and cytokine production in stz diabetic rats. *Pharmacological research*, 45(5), 391-398.

**Eluwa, M., Inyangmme, I., Akpantah, A., Ekanem, T., Ekong, M. B., Asuquo, O., & Nwakanma, A. A. (2013).** A comparative study of the effect of diet and soda carbonated drinks on the histology of the cerebellum of adult female albino Wistar rats. *African health sciences*, 13(3), 541-545.

## F

**Fabien Zagnoli ;Pr** Physiologie et Sémiologie Cérébelleuses ; Hôpital d'Instruction des Armées. Brest.

**Fahey, J. W. (2005).** Moringa oleifera: a review of the medical evidence for its nutritional, therapeutic, and prophylactic properties. Part 1. *Trees for life Journal*, 1(5), 1-15.

**Fischer, K. L., Jaffredo, M., Lang, J., & Raoux, M. (2021).** Cellules  $\alpha$  et  $\beta$  du pancréas- Meilleures ennemies ou partenaires pour la vie?. *médecine/sciences*, 37(8-9), 752-758.

**Foidl, N., Makkar, H., & Becker, K. (2001).** The potential of Moringa oleifera for agricultural and industrial uses. *What development potential for Moringa products*, 20.

## G

**Gandji, K., Chadare, F., Idohou, R., Salako, V., Assogbadjo, A., & Kakaï, R. G. (2018).** Status and utilisation of Moringa oleifera Lam: A review. *African Crop Science Journal*, 26(1), 137-156.

**Gilloteaux, J., Bouchat, J., Brion, J. P., & Nicaise, C. (2020).** The osmotic demyelination syndrome: the resilience of thalamic neurons is verified with transmission electron microscopy. *Ultrastructural pathology*, 44(4-6), 450-480.

- Gould, B. B., & Rakic, P. (1981).** The total number, time of origin and kinetics of proliferation of neurons comprising the deep cerebellar nuclei in the rhesus monkey. *Experimental Brain Research*, 44(2), 195-206.
- Grant, R. W., Pabon-Nau, L., Ross, K. M., Youatt, E. J., Pandiscio, J. C., & Park, E. R. (2011).** Diabetes Oral Medication Initiation and Intensification. *The Diabetes Educator*, 37(1), 78-84.
- Guechi, A., & Djebien. (2019/2020).** Cours de médecine. Université de Annaba, Algérie.

## H

- Hadj brahim, H. BENBELAL, O. (2020).** étude de l'effet antidiabétique de l'extrait aqueux des feuilles de *Moringa oleifera* L. chez des rats Wistar rendus diabétique par la streptozotocine. Université De Ghardaia
- Hanisch, U. K., & Kettenmann, H. (2007).** Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature neuroscience*, 10(11), 1387-1394.
- Haridi, B. & Azzouz, B. (2021).** Activités antioxydants et antidiabétique des différents extraits de *Moringa oleifera*. (Université Mohamed Khider de Biskra).
- Harvey, R. J., & Napper, R. M. A. (1988).** Quantitative study of granule and Purkinje cells in the cerebellar cortex of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 274(2), 151-157.
- Harvey, R. J., & Napper, R. M. A. (1991).** Quantitative studies on the mammalian cerebellum. *Progress in neurobiology*, 36(6), 437-463.
- Hashish, H., & Kamal, R. (2015).** Effect of curcumin on the expression of Caspase-3 and Bcl-2 in the spleen of diabetic rats. *J Exp Clin Anat*, 14(1), 18-23.
- Hawiset, T., Sriraksa, N., Wattanathorn, J., & Khongrum, J. (2018).** The antioxidative effects of *Moringa oleifera* Lam. leaves in the higher brain regions of diabetic rats. *Journal of Physiological and Biomedical Sciences*, 31(1), 5-11
- Heikkilä, O., Lundbom, N., Timonen, M., Groop, P. H., Heikkinen, S., & Mäkimattila, S. (2009).** Hyperglycaemia is associated with changes in the regional concentrations of glucose and myo-inositol within the brain. *Diabetologia*, 52(3), 534-540.
- Heikkilä, O., Mäkimattila, S., Timonen, M., Groop, P. H., Heikkinen, S., & Lundbom, N. (2010).** Cerebellar glucose during fasting and acute hyperglycemia in nondiabetic men and in men with type 1 diabetes. *The Cerebellum*, 9(3), 336-344.

**Herculano-Houzel, S., Mota, B., & Lent, R. (2006).** Cellular scaling rules for rodent brains. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(32), 12138-12143.

**Hernández-Fonseca, J. P., Rincón, J., Pedrañez, A., Viera, N., Arcaya, J. L., Carrizo, E., & Mosquera, J. (2009).** Structural and ultrastructural analysis of cerebral cortex, cerebellum, and hypothalamus from diabetic rats. *Experimental diabetes research*, 2009.

**Holmes G (1917)** The symptoms of acute cerebellar injuries due to gunshot injuries. *Brain* 40:461–535.

**Honoré, A. (2017).** Effet des Cellules Gliales Olfactives issues des Bulbes Olfactifs sur les cellules souches épendymaires et leur progénie après une lésion médullaire (Doctoral dissertation, Normandie).

**Houngla, M. F. N. (2020).** Pratiques alimentaires et gestion du diabète chez les diabétiques suivis au Centre national hospitalier et universitaire et à la Banque d'insuline de Cotonou au Bénin.

**Hussein, O. A. (2015).** Effect of genistein on the cerebellar cortex of adult male albino rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus: a histological and immunohistochemical study. *The Egyptian Journal of Histology*, 38(4), 778-792.

## I

**Ito M. A new physiological concept on cerebellum.** *Rev Neurol* 1990;146:564–9.

**Ito, M., & Itō, M. (1984).** The cerebellum and neural control. Raven press.

## K

**Kalbermatten B, Jaafar J, Jornayvaz FR, et al.** Traitement combiné d'insuline et d'analogue du GLP-1 : qu'en attendre ?. *Rev Med Suisse* 2014;10:1235-1240.

**Kirisattayakul, W., Wattanathorn, J., Tong-Un, T., Muchimapura, S., Wannanon, P., & Jittiwat, J. (2013).** Cerebroprotective effect of *Moringa oleifera* against focal ischemic stroke induced by middle cerebral artery occlusion. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.

**Kumar, P. K., & Mandapaka, R. T. (2013).** EFFECT OF MORINGA OLEIFERA ON BLOOD GLUCOSE, LDL LEVELS IN TYPES II DIABETIC OBESE PEOPLE. *Innovative Journal of Medical and Health Science*, 3(1), 23-25.

## L

- Laleye, O. A. F., Ahissou, H., Olounlade, A. P., Azando, E. V. B., & Laleye, A. (2015).** Etude bibliographique de trois plantes antidiabétiques de la flore béninoise: Khaya senegalensis (Desr) A. Juss (Meliaceae), Momordica charantia Linn (Cucurbitaceae) et Moringa oleifera Lam (Moringaceae). *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 9(5), 2682-2700.
- Lefranc, S. (2015).** Parcellisation de la surface corticale basée sur la connectivité: vers une exploration multimodale (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
- Lemarchand, F., & Thines, L. (2016).** *Atlas interactif de neuroanatomie clinique: Atlas photographique+ Compléments interactifs*. Elsevier Health Sciences.
- Louise ,T .Fabien ,C. Jeremy ,H. Adrien ,D. Patrick , J. Michel , G. Gregory , L .** membres du Neuroclub ;Introduction au système nerveux central ; université de Genève faculté de médecine département de neuroscience fondamentale ,Suisse.

## M

- Magdelaine, N. (2017).** Diabète de type 1: du modèle... à la boucle fermée (Doctoral dissertation, Centrale Nantes).
- Makkar, H., & Becker, K. (1997).** Nutrients and antiquality factors in different morphological parts of the Moringa oleifera tree. *The Journal of Agricultural Science*, 128(3), 311-322.
- Martini, F., Timmons, M. J., & Tallitsch, R. B. (2009).** Human anatomy. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.
- Meriane .DJ,2019-2020.** Tissu nerveux. DR ;Université Ferhat Abbas SETIF
- Mozaffari-Khosravi, H., Talaei, B., Jalali, B. A., Najarzadeh, A., & Mozayan, M. R. (2014).** *The effect of ginger powder supplementation on insulin resistance and glycemic indices in patients with type diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Complementary therapies in medicine*, 22(1), 9-16.

## N

- Nagayach, A., Patro, N., & Patro, I. (2014).** Astrocytic and microglial response in experimentally induced diabetic rat brain. *Metabolic brain disease*, 29(3), 747-761.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C.** The human central nervous system. A synopsis and atlas, third revised edition. Berlin: Springer-Verlag; 1988.

**Niyomchan, A., Sricharoenvej, S., Lanlua, P., & Baimai, S. (2019).** Cerebellar Synaptopathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *International Journal of Morphology*, 37(1).

## O

**Olson, M., & Carlquist, S. (2001).** Stem and root anatomical correlations with life form diversity, ecology, and systematics in *Moringa* (Moringaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society*, 135(4), 315-348.

**Organisation for Economic Co-operation and Development. (2007).** *Comprendre le cerveau: Naissance d'une science de l'apprentissage*. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD).

**Oyedepo, T. A., Babarinde, S. O., & Ajayeoba, T. A. (2013).** Evaluation of anti-hyperlipidemic effect of aqueous leaves extract of *Moringa oleifera* in alloxan induced diabetic rats. *International journal of biochemistry research & review*, 3(3), 162.

**Özcan, O. O. (2017).** *Characterization of the Purkinje cell to nuclear cell connections in mice cerebellum* (Doctoral dissertation, Strasbourg).

## P

**Paikra, B. K. (2017).** Phytochemistry and pharmacology of *Moringa oleifera* Lam. *Journal of pharmacopuncture*, 20(3), 194.

**Pakade, V., Cukrowska, E., & Chimuka, L. (2013).** Comparison of antioxidant activity of *Moringa oleifera* and selected vegetables in South Africa. *SOUTH AFRICAN JOURNAL OF SCIENCE*, 5p. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/>

**Palay, S.L., & Chan-Palay V. (1974)** *Cerebellar cortex: cytology and organization*. Springer New York.

**Parrotta, J. (2009).** *Moringa oleifera* LAM., 1785. *ENZYKLOPÄDIE DER HOLZGEWÄCHSE*– 40. *Erg. Lfg*, 6(05), 2009.

**Patro IK, Amit SM, Bhumika S, Patro N (2010)** Poly I:C induced microglial activation impairs motor activity in adult rats. *Indian J Exptl Biol* 48(2):104–109

**Patro N, Nagayach A, Patro IK (2010)** Iba1 expressing microglia in the dorsal root ganglia become activated following peripheral nerve injury in rats. *Indian J Exptl Biol* 48(2):110–116

**Patro N, Singh K, Patro IK (2013)** Differential microglial and astrocytic response to bacterial and viral infections in the developing hippocampus of neonatal rat. *Indian J Exptl Biol* 51:606–614

**Pidoux, L. (2017).** Contributions du cervelet à l'apprentissage sensorimoteur: études anatomiques, fonctionnelles et comportementales des voies cérébello-thalamo-corticale et cérébello-thalamo-ganglions de la base chez l'oiseau chanteur (Doctoral dissertation, Sorbonne Paris Cité).

## R

**Roloff, A., Weisgerber, H., Lang, U., & Stimm, B. (2009).** *Moringa oleifera* LAM., 1785. *Sea*, 10(10).

## S

**Saint-Martin, G. (2018).** Etude des lésions médullaires chez la souris et le primate non-humain: l'imagerie par résonance magnétique de diffusion comme outil translationnel (Doctoral dissertation, Université Montpellier).

**Sanganna, B., Chitme, H. R., Vrunda, K. & Jamadar, M. J. 2016.** Antiproliferative and antioxidant activity of leaves extracts of *Moringa oleifera*. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*, 8, 54-56

**Santos, A. F., Argolo, A. C., Paiva, P. M., & Coelho, L. C. (2012).** Antioxidant activity of *Moringa oleifera* tissue extracts. *Phytotherapy research*, 26(9), 1366-1370.

**Saxena K, Patro N, Patro IK (2007)** FK506 protects neurons following peripheral nerve injury via immunosuppression. *Cell Mol Neurobiol* 27:1049–1057

**Schmahmann JD, Caplan D (2006)** Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain* 129:290–292.

**Schmahmann JD, Sherman JC (1998)** The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121 ( Pt 4:561–579.

**Selim, S. A., & Selim, A. O. (2013).** Effect of streptozotocin-induced diabetes mellitus on the cerebellar cortex of adult male albino rats: histological and immunohistochemical study. *Egyptian Journal of Histology*, 36(1), 103-113.

**Shah, K., DeSilva, S., & Abbruscato, T. (2012).** The role of glucose transporters in brain disease: diabetes and Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 13(10), 12629-12655.

**Shalaby, A. M., Aboregela, A. M., Alabiad, M. A., & Tayssir Sadek, M. (2021).** The Effect of Induced Diabetes Mellitus on the Cerebellar Cortex of Adult Male Rat and the Possible Protective Role of Oxymatrine: A Histological, Immunohistochemical and Biochemical Study. *Ultrastructural Pathology*, 45(3), 182-196.

- Sherif, R. N. (2017).** Effect of cerebrolysin on the cerebellum of diabetic rats: An immunohistochemical study. *Tissue and Cell*, 49(6), 726-733.
- Shih, M.-C., Chang, C.-M., Sue-Ming, K., & Min-Lang, T. (2011).** Effect of Different Parts (Leaf, Stem and Stalk) and Seasons (Summer and Winter) on the Chemical Compositions and Antioxidant Activity of *Moringa oleifera*. *International Journal of Molecular Sciences*, pp.6077-6088. doi:10.3390/ijms12096077
- Sigal, R. J., Armstrong, M. J., Colby, P., Kenny, G. P., Plotnikoff, R. C., Reichert, S. M., & Riddell, M. C. (2013).** Activité physique et diabète. *Canadian Journal of Diabetes*, 37, S403-S408.
- Singh, P., Jain, A., & Kaur, G. (2004).** Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage. *Molecular and cellular biochemistry*, 260(1), 153-159.
- Smd H.** Neurohistological effects of lead on pons of adult albino rat. *GJRA*. 2015;4:452–453.
- Somogyi, A., Ruzicska, E., Blázovics, A., Vér, A., Rosta, K., & Tóth, M. (2005).** Insulin treatment decreases the antioxidant defense mechanism in experimental diabetes. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 11(7), BR206-11.
- Sreelatha, S., & Padma, P. R. (2009).** Antioxidant activity and total phenolic content of *Moringa oleifera* leaves in two stages of maturity. *Plant foods for human nutrition*, 64(4), 303-311.
- Sreelatha, S., Jeyachitra, A., & Padma, P. R. (2011).** Antiproliferation and induction of apoptosis by *Moringa oleifera* leaf extract on human cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, 49(6), 1270-1275.

## T

- Tatu, L. (2009).** Anatomie des fonctions motrices du cervelet. *La Lettre du neurologue*, 13(6-7).
- Tomlinson DR, Gardiner NJ (2008)** Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 9:36–45
- Thorens, B., & Labouèbe, G. (2021).** Détection cérébrale du glucose et homéostasie du glucose. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(5), 518-525.
- Traoré, D. Y. (2013).** Prévalence de la neuropathie diabétique au centre de Santé de référence de la commune I du district de Bamako.

## V

**Venero, J. L., Burguillos, M. A., Brundin, P., & Joseph, B. (2011).** The executioners sing a new song: killer caspases activate microglia. *Cell Death & Differentiation*, 18(11), 1679-1691.

**Virchow, R. L. K. (1859).** Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. A. Hirshewald.

**Vuillier, F., de Bustos, É. M., & Tatu, L. (2011).** Organisation fonctionnelle du cervelet: approche neuro-anatomique. *Revue neurologique*, 167(5), 361-369.

## W

**Wang, S. H., Sun, Z. L., Guo, Y. J., Yuan, Y., & Yang, B. Q. (2009).** Diabetes impairs hippocampal function via advanced glycation end product mediated new neuron generation in animals with diabetes-related depression. *Toxicological sciences*, 111(1), 72-79.

**Wattiez, Anne-Sophie & Dupuis, A. & Courteix, Christine. (2012).** Le rat STZ-diabétique: modèle adapté à l'étude de la neuropathie diabétique douloureuse ?. *Douleur et Analgésie*. 25. 10.1007/s11724-012-0278-8

**Weinman, S., & Méhul, P. (2004).** *Toute la biochimie*: Dunod.

## Z

**Zainab, B., Ayaz, Z., Alwahibi, M. S., Khan, S., Rizwana, H., Soliman, D. W., ... & Abbasi, A. M. (2020).** In-silico elucidation of Moringa oleifera phytochemicals against diabetes mellitus. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(9), 2299-2307.

**Zenasni ; dr. service d'anatomie normale chu oran 2013-2014.**

## Webographie

[1]:[https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/urgences/sa\\_4433\\_systeme\\_nerveux.htm](https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/urgences/sa_4433_systeme_nerveux.htm)

(consulte : 05/05/2022).

- [2]: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2709448-cerveau-anatomie-role-fonctionschema-maladies-probleme-examens-medecin-specialiste/>(consulter le : 06/05/2022).
- [3] : <https://www.cours-pharmacie.com/physiologie/systeme-nerveux.html> (consulte: 18/05/2022).
- [4]: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-cervelet-13719/>(consulter le : 21/05/2022).
- [5]: <https://blog.cognifit.com/fr/cervelet-beaucoup-plus/>(consulter le :20/05/2022).
- [8]: <https://www.pourquoidocteur.fr/MaladiesPkoidoc/285-Parkinson-une-maladie-du-tremblement-et-de-la-lenteur>(consulter le : 18/05/2022).
- [6] :<https://www.anatomie-humaine.com/Le-Cervelet.html>(consulter le : 20/05/2022).
- [7] :<https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s3/chapter05.html>(consulter le : 22/05/2022).
- [9] :<https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/neuropathie> consulté le 18/05/2022
- [10] :<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>(consulter le : 15/05/2022).
- [11] :<https://www.diabetes.org/>(consulter le : 17/05/2022).
- [12] :<https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1/medicaments.html>(consulter le : 17/05/2022)
- [13] :<https://www.vidal.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-2/medicaments.html>(consulter le : 17/05/2022).
- [14] :<https://www.chuv.ch/fr/chuv-home/patients-et-familles/specialites-medicales/atlas-medical-thematique/cerveau-et-systeme-nerveux/neuropathie-diabetique> consulté le (18/05/2022).
- [15] :<https://www.mypathologyreport.ca/fr/hematoxylin-and-eosin/>(consulter le : 16/05/2022).
- [16] : <http://www.handpuzzles.com/le-violet-de-cresyl-protocole-coloration/>(consulter le : 16/05/2022).