

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement

جامعة غرداية

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



كلية علوم الطبيعة  
والحياة وعلوم الأرض

Département de Biologie

قسم البيولوجيا

**Université de Ghardaïa**

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

**Domaine : Sciences de la nature et de la vie**

**Filière : Science biologiques**

**Spécialité : Biochimie appliquée**

**Par : BOUTITEL Aicha**

**SLAMAT Saadia Nour Imene**

**THEME**

**Impact de diabète type 2 induit par un régime  
hypercalorique sur l'hippocampe de  
*Psammomys obesus***

**Soutenu publiquement, le 24/06/2021**

**Devant le jury :**

Melle. BELABBASSI O

M. KHENE M.A

M. BENKHERARA S

Maître Assistant A

Maître Assistant A

Maître de  
conférences B

Univ. Ghardaïa

Univ. Ghardaïa

Univ. Ghardaïa

Présidente

Encadreur

Examineur

**Années universitaire : 2020/2021**

# Remerciements

*Nous tenons d'abord à remercier Dieu « Allah », le tout puissant et miséricordieux, de nos avoir donné la santé, la volonté et la patience d'entamer et de terminer ce modeste travail.*

*Avec tous nos respects et tous nos sentiments, nous remercions notre encadreur Monsieur, **KHÉNE Mohamed Amine** pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

*Nous adressons nos remerciements au **Melle. BELABBASSI O**, d'avoir accepté de présider le jury.*

*Nos profonds remerciements vont au **M. BENKHERARA S**, qui nous a fait l'honneur d'examiner ce travail.*

*Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin.*

*Enfin, merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.*



## Dédicaces

Je remercie Dieu pour tout et je dédie ce

Mémoire à :

*Mes très chers parents Ahmed et fatna qui m'ont Toujours encouragé durant mes études.*

- ❧ *Ma chère Maman, tu sais que cette thèse représente beaucoup, à moi comme à toi. Merci d'avoir été là, de m'avoir encouragé, supportée, et ce à chaque étapes, soutenu dans la poursuite de mes études.*
- ❧ *Merci, mon père adoré, d'avoir été présent et donnez tout ce que je veux.*

*Je leur exprime toute ma gratitude, mon profond respect et mon grand amour.*

*Je leur souhaite une longue vie.*

- ❧ *Ma chère sœur : Sarra*
- ❧ *Mes chers frères : Hamza et Abd el Ghani*
- ❧ *Ma coupine, ma sœur mon binôme : Imene.*
- ❧ *Toute ma grande famille BOUTITEL.*
- ❧ *Mes chères amies : Nazih, Rozati Kaoutar, Youssef, Afaf.*
- ❧ *Mes chers amis et toutes mes camarades de Master 2,*

*La promotion de biochimie appliqué 2020/2021.*

*Aïcha*



## *Dédicaces*

*Je remercie Dieu pour tout et je dédie ce*

*Mémoire à :*

*Mes très chers parents **Ahmed** et **Zoubida** qui m'ont Toujours encouragé durant mes études.*

- ☞ Ma chère Maman, tu sais que cette thèse représente beaucoup, à moi comme à toi. Merci d'avoir été là, de m'avoir encouragé, supportée, tout au long de ma carrière scolaire.*
- ☞ Merci, mon père adoré, d'avoir été présent et donnez tout ce que je veux.*

*Je leur exprime toute ma gratitude, mon profond respect et mon grand amour.*

*Je leur souhaite une longue vie.*

- ☞ Mes chers frères :*

*Aymen Nasser Allah et Moussa Bahaa Dine.*

- ☞ Ma coupine, ma sœur mon binôme **Aïcha**.*
- ☞ Toute ma grande famille **SLAMAT** et la famille **MAKHLOUFI***
- ☞ Mes chères amies : **Afaf**, **Kaoutar**, **Anas**.*
- ☞ Mes chers amis et toutes mes camarades de Master 2,*

*La promotion de biochimie appliqué 2020/2021.*

*Saadia Nour Imene*

## Résumé

Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de l'hyperglycémie diabétique sur la structure et la fonction de l'hippocampe. Des *Psammomys obesus* mâles ont été hébergés dans l'animalerie dans des cages séparées et nourris avec leur alimentation locale, y compris des plantes halophiles, dans des conditions de cycle lumineux (12:12 h) à 22-25°C, Après 10 jours d'adaptation initiale, 12 mâles de *Psammomys obesus* pesant 150-200 g ( de 2-3 mois) ont été répartis au hasard en deux groupes. Le lot témoin et le lot régime haute énergie ont été nourris avec un régime hypocalorique (0,51 kcal/g) contenant des plantes normales (épinards). Le lot régime haut énergie a reçu une alimentation enrichie d'un mélange mixte riche (2,8 %) en acide palmitique. Après 28 jours de traitement on fait un test de labyrinthe en y pour mesurer la capacité d'alterne spontanée et après l'anesthésiés on récupère les *Psammomys obesus* on fait le prélèvement de sang pour le dosage biochimique en suit on sacrifie les animaux pour l'extraction des cerveaux pour l'étude histologique et immunohistochimique. Pour les résultats de glycémie régime hypocalorique 0.91 g/l et Régime hypercalorique de glycémie 1.14 g/l, Pour les résultats d'insuline régime hypocalorique 63.5 mU/l et Régime hypercalorique d'insuline 70.25 mU/l. Les zones colorées en brun GFAP ont été évaluées par colorimétrie à l'aide d'un système d'analyse d'images et les résultats ont montré que le diabète entravait l'augmentation de la GFAP expression des astrocytes par rapport aux animaux non diabétiques. L'hyperglycémie est une cause du diabète de type 2, qui à son tour entraîne une altération des capacités cognitives.

**Mots clé** : hippocampe, diabète type2, astrocytes, GFAP, hyperglycémie, *Psammomys obesus*

## ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم تأثير ارتفاع السكر في الدم السكري على بنية ووظيفة الحُصين. تم إيواء ذكور *Psammomys* في بيت الحيوانات في أقفاص منفصلة وإطعام طعامهم المحلي، بما في ذلك النباتات المحبة للملوحة، في ظل ظروف دورة الضوء (12:12 ساعة) عند 22-25 درجة مئوية، بعد 10 أيام من التكيف الأولي، 12 تم تقسيم ذكور *Psammomys* الذين يعانون من السمنة المفرطة والذين يبلغ وزنهم 150-200 جم (2-3 أشهر) بشكل عشوائي إلى مجموعتين. تم تغذية المجموعة الضابطة ومجموعة النظام الغذائي عالي الطاقة بنظام غذائي منخفض السعرات الحرارية (0.51 كيلو كالوري / جم) يحتوي على نباتات طبيعية (السيانخ). تلقت مجموعة النظام الغذائي عالي الطاقة نظامًا غذائيًا غنيًا بمزيج مختلط غني (2.8٪) بحمض البالميتيك. بعد 28 يومًا من العلاج في الواقع متاهة في y لقياس قدرة التناوب التلقائي وبعد تخدير *Psammomys* في الواقع، تتبع عينة الدم للمقاييس البيوكيميائية في ذبائح الحيوانات لاستخراج الأدمغة للدراسة النسيجية والكيميائية المناعية. لنتائج حمية سكر الدم منخفضة السعرات الحرارية 0.91 جرام / لتر والنظام الغذائي عالي السعرات من جلوكوز الدم 1.14 جرام / لتر، لنتائج الأنسولين منخفض السعرات الحرارية 63.5 ملي / لتر والنظام الغذائي عالي السعرات الحرارية من الأنسولين 70.25 ملي / لتر. تم تقييم GFAPs البني بطريقة لونية باستخدام نظام تحليل الصور وأظهرت النتائج أن مرض السكري يتداخل مع زيادة تعبير GFAP للخلايا النجمية مقارنة بالحيوانات غير المصابة بالسكري. ارتفاع السكر في الدم هو سبب لمرض السكري من النوع 2، والذي بدوره يؤدي إلى ضعف القدرات المعرفية.

**الكلمات الدالة:** الحُصين، داء السكري من النوع 2، الخلايا النجمية، GFAP، ارتفاع السكر في الدم، *Psammomys*  
*obesus*

## **Abstract**

The purpose of this study was to evaluate the effect of diabetic hyperglycemia on the structure and function of the hippocampus. Male *Psammomys obesus* were housed in the pet store in separate cages and fed with their local diet, including halophilic plants, under light cycle conditions (12:12 h) at 22-25°C. After 10 days of initial adaptation, 12 obese *Psammomys obesus* males weighing 150-200 g (2-3 months) were randomly divided into two groups. The control group and the high-energy diet group were fed a low calorie diet (0.51 kcal/g) containing normal plants (spinach). The high-energy diet group received a diet enriched with a rich mixed mixture (2.8%) in palmitic acid. After 28 days of treatment, in fact labyrinth in y to measure the capacity of spontaneous alternation and after the anesthetized the *Psammomys obesus* actually the blood sample for biochemical dosage follows by sacrificing the animals for the extraction of brains for histological and immunohistochemical study. For the results of low calorie diet blood glucose 0.91 g/l And high calorie blood glucose diet 1.14 g/l, For the results of insulin low calorie diet 63.5 mU/l and high calorie insulin diet 70.25 mU/l. The areas colored brown GFAP were evaluated by colorimetry using an image analysis system and the results showed that diabetes hindered the increase in GFAP expression of astrocytes compared to non-diabetic animals. Hyperglycemia is a cause of type 2 diabetes, which in turn leads to impaired cognitive abilities.

**Keywords:** hippocampus, type2 diabetes, astrocytes, GFAP, hyperglycemia, *Psammomys obesus*.

## Liste des abréviations

**4-HNE** : 4-hydroxy-2-nonéanal.

**Ache** : Acétylcholine.

**ADP** : Adénosine disphosphate.

**AMP** : Adénosine Monophosphate

**AMPA** :  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**APP** : Amyloid protein precursor (Précurseur de la protéine amyloïde).

**ATP** : Adénosine triphosphate.

**AVC** : Accident vasculaire cérébral.

**A $\beta$**  : Protéines  $\beta$ -amyloïdes.

**BHE** : Barrière hémato-encéphalique.

**CA** : Corne D'ammon.

**ChAt** : Acétylcholine transférase.

**CFC** : Test contextuel de conditionnement à la peur (contextual fear conditioning).

**CSF** : Cerebrospinal fluid.

**DID** : Diabète insulino-dépendant.

**DNID** : Diabète non insulino-dépendant.

**DT1** : Diabète de type 1.

**DT2** : Diabète de type 2.

**EDI** : Enzyme de Dégradation de l'Insuline.

**G-1-P** : Glucose-1-phosphate.

**G-6-P** : Glucose-6-phosphate.

**G-6-PDH** : Glucose-6-phosphate déshydrogénase.

**GD** : Gyrus Dentelé.

**GFAP** : Protéine acide fibrillaire gliale (glial fibrillary acidic protein).

**GP** : glycogène phosphorylase.



**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène.

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée.

**HK** : Glucokinase.

**IHC** : Immuno Histo Chimie.

**IMC** : Indice de masse corporelle.

**LCR** : Liquide céphalo-rachidien.

**MA** : Maladie d'Alzheimer.

**NAD** : Nicotinamide adénine dinucléotide.

**NADH** : Forme réduite de NAD.

**NADPH** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphat.

**NMDA** : N-méthyl-D-aspartate.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé (world health organization, WHO).

***P. obesus*** : *Psammomys obesus*.

**R Hyper C** : régime hypercalorie.

**R Hypo C** : régime hypocalorie.

**ROS** : Espèces réactives de l'oxygène.

**SN** : système nerveux.

**SNC** : système nerveux central.

**SNP** : système nerveux périphérique.

**TCA** : L'acide tricarboxylique.

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 1 : Comparaison des deux types de diabète .....</b>	<b>13</b>
<b>Tableau 2 : Critères de diagnostic du diabète et du prédiabète .....</b>	<b>16</b>
<b>Tableau 3 : Les étapes de l'étude histologiques .....</b>	<b>43</b>

## List des figures

<b>Figure</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 01 : Les flux de glucose au sein de l'organisme .....</b>	<b>07</b>
<b>Figure 02 : Mécanismes de régulation de la glycémie .....</b>	<b>09</b>
<b>Figure 03 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 1 .....</b>	<b>10</b>
<b>Figure 04 : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 2 .....</b>	<b>12</b>
<b>Figure 05 : Organisation générale du SN et ses périphériques .....</b>	<b>17</b>
<b>Figure 06 : Photo et description de l'encéphale .....</b>	<b>18</b>
<b>Figure 07 : Les différentes scissures du cerveau .....</b>	<b>18</b>
<b>Figure 08 : Quelques types de neurones .....</b>	<b>19</b>
<b>Figure 09 : Neurones et ses différentes parties .....</b>	<b>20</b>
<b>Figure 10 : Type de cellules nerveuses multipolaires .....</b>	<b>20</b>
<b>Figure 11 : Neurone et glie formant le tissu nerveux .....</b>	<b>21</b>
<b>Figure 12 : Les cellules épendymaires .....</b>	<b>22</b>
<b>Figure 13 : Les oligodendrocytes et les cellules de Schwann .....</b>	<b>23</b>
<b>Figure 14 : La structure des microglies .....</b>	<b>23</b>
<b>Figure 15 : La structure des astrocytes .....</b>	<b>24</b>
<b>Figure 16 : Métabolisme du glucose au niveau de l'unité neurovasculaire.....</b>	<b>26</b>
<b>Figure 17 : Régulation énergétique au niveau du SNC .....</b>	<b>27</b>
<b>Figure 18 : La formation hippocampique chez l'humain .....</b>	<b>28</b>
<b>Figure 19 : Comparaison de l'hippocampe dans différentes espèces .....</b>	<b>29</b>
<b>Figure 20 : La voie des récepteurs membranaires .....</b>	<b>33</b>
<b>Figure 21 : Rat des sables, <i>Psammomys obesus</i> et leur région.....</b>	<b>35</b>
<b>Figure 22 : Les différentes étapes de la chasse de <i>Psammomys obesus</i> .....</b>	<b>36</b>
<b>Figure 23 : Schéma de traitement .....</b>	<b>37</b>

<b>Figure 24 : Labyrinthe en Y .....</b>	<b>38</b>
<b>Figure 25 : Représentation du labyrinthe en Y utilisé pour le test d'alternance spontanée .....</b>	<b>39</b>
<b>Figure 27 : Technique Immunohistochimique (GFAP) .....</b>	<b>45</b>
<b>Figure 28 : Effet de RHC sur la mémoire de travail chez les rats <i>Po</i> témoins et traités .....</b>	<b>48</b>
<b>Figure 29 : Effet de RHC sur l'activité motrice chez les rats <i>Po</i> témoins et traités .....</b>	<b>49</b>
<b>Figure 30 : Effet de RHC sur la glycémie chez les rats témoins et les rats traités .....</b>	<b>50</b>
<b>Figure 31 : Effet de RHC sur l'insuline chez les rats témoins et les rats traités .....</b>	<b>51</b>
<b>Figure 32 : L'effet de DT2 induit par un R Hyper C sur les neurones pyramidaux au niveau la zone CA1 sur l'hippocampe .....</b>	<b>52</b>
<b>Figure 33 : L'effet de DT2 induit par un R Hyper C sur la réactivité des astrocytes au niveau la zone CA1 sur l'hippocampe .....</b>	<b>53</b>

# Table des matières

Dédicace	
Remerciement	
Résumé	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	

## Chapitre I Synthèse bibliographique

I. Diabète .....	6
I.1.Métabolisme des glucides .....	6
I.1.1.Les principaux flux du glucose au sein de l'organisme .....	7
I.1.2.Les réserves énergétiques .....	8
I.2.Mécanismes de régulation de la glycémie .....	9
I.3.Les divers types de Diabète .....	11
I.3.1. Diabète type 1 .....	11
I.3.2.Diabète type 2 .....	13
I.3.2.1.Epidémiologie .....	16
I.3.2.2.Symptômes de diabète type 2 .....	16
I.3.2.3.Causes et facteur de risque .....	16
I.3.2.4.Critères de diagnostic et de suivi du DT2 .....	17
I.4.le Système nerveux .....	18
I.4.1.Système nerveux central .....	18
I.4.1.1.L'encéphale .....	18
I.4.1.2. Le cerveau .....	19
I.5. Les neurones .....	20
I.6. Les cellules gliales .....	21

I.6.1. Les épendymocytes .....	22
I.6.2. Les oligodendrocytes et les cellules de Schwann .....	23
I.6.3. Les microglies .....	24
I.6.4. Les astrocytes .....	25
I.6.4.1. Fonctions des astrocytes .....	25
I.7. L'hippocampe .....	29
I.7.1. Structure de l'hippocampe .....	29
I.7.2. Rôles de l'hippocampe .....	30
I.8. Effet de diabète type 2 sur L'hippocampe .....	31
I.8.1. Effet direct .....	31
I.8.2. Effet indirect .....	32
I.8.1.1. Le dysfonctionnement des synapses .....	32

## Chapitre II Matériel et Méthodes

II.1. Matériel animale .....	36
II.2. Matériel biologique .....	36
II.2.1. La chasse .....	36
II.2.2. Conditionnement de l'animal en laboratoire .....	37
II.3. Traitement .....	38
II.4. évaluation de la mémoire .....	38
II.4.1. Labyrinthe en Y .....	38
II.4.1.1. Principe .....	38
II.4.1.2. Dispositif .....	38
II.4.1.3. Procédure .....	39
II.4.1.4. Variable mesurées .....	39
II.5. Techniques opératoires .....	40
II.5.1. Prélèvement sanguines .....	40
II.5.2. Prélèvement des organes .....	41
II.6. Techniques analytiques .....	41
II.6.1. Dosage biochimiques .....	41

<b>II.6.1.1. Glycémie .....</b>	<b>41</b>
<b>II.6.1.2.L'insulinémie .....</b>	<b>42</b>
<b>II.7. Techniques histologiques .....</b>	<b>43</b>
<b>II.7.1.L'étude histologique .....</b>	<b>43</b>
<b>II.7.2. Immunohistochimie .....</b>	<b>45</b>
<b>II.8. Analyse statistique .....</b>	<b>46</b>

### **Chapitre III Résultats et Discussion**

<b>Résultats .....</b>	<b>49</b>
<b>III.1. Résultat du labyrinthe en Y .....</b>	<b>49</b>
<b>III.2.Résultat biochimique .....</b>	<b>51</b>
<b>III.2.1.Résultat de glycémie .....</b>	<b>51</b>
<b>III.2.2. Résultat d'insulinémie .....</b>	<b>52</b>
<b>III.3.Résultat histologique .....</b>	<b>53</b>
<b>III.3.1.Résultat de l'étude histologie .....</b>	<b>53</b>
<b>III.3.2.Résultat d'immunohistochimie .....</b>	<b>54</b>
<b>III.4.Discussions .....</b>	<b>56</b>
<b>IV. Conclusion et Perspective.....</b>	<b>60</b>
<b>V. Références bibliographiques</b>	
<b>VI. Annexes</b>	

# **Introduction**



## Introduction

---

Le diabète est un réel problème de santé publique actuellement. C'est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque le corps est incapable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Cela augmente la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) (**CAROLE, 2018**).

Le diabète de type 2 (anciennement appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète adulte) est causé par une utilisation insuffisante d'insuline par l'organisme. Elle est le plus souvent le résultat d'un excès de poids et d'un manque d'activité physique (**OMS, 2016**).

En Algérie, le diabète c'est la deuxième maladie chronique recensée plus de 4 millions de diabétiques ; dont 10% sont les enfants âgés de moins de 14 ans et 10% sont les femmes enceintes.

Le diabète de type 2 touche environ 90% de la population diabétique totale (**AZOULAI, 2017**) et entraîne de nombreuses complications sur divers organes comme les reins, les yeux, le système neurologique, le cœur et les vaisseaux sanguins. Si le taux de glucose dans le sang reste élevé au fil du temps, cela a un effet néfaste, principalement : Risques cardiovasculaires, Accident vasculaire cérébral (AVC), Rétinopathie (maladie des yeux provoquant la cécité), néphropathie et insuffisance rénale, gastroparésie, mauvaise circulation sanguine et cicatrisation très lente (**RACINE, 2015**).

Le diabète sucré augmente le risque de troubles du système nerveux central (SNC) tels que les accidents vasculaires cérébraux, les convulsions, la démence et les troubles cognitifs.

La maladie d'alzheimer est une maladie neurologique évolutive qui peut conduire aux neurones, en particulier le cortex et l'hippocampe. C'est le plus courant des maladies neurodégénératives. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), MA affecté plus de 30 millions de personnes dans le monde, et le nombre de cas devrait être doublé au cours des prochaines décennies. La prévalence de la MA varie avec l'âge surtout après 65 ans, elle est encore plus importante dans les pays industrialisés. (**AZOULAI, C. 2017**).

Notre objectif était de contribuer à la connaissance des effets de diabète type 2 sur la neuroplasticité au niveau de l'hippocampe chez le rat de sable (*Psammomys obesus*).

## Introduction

---

Cette étude est divisée en deux parties principales, la première partie qui est théorique présente les données bibliographiques réparties dans un chapitre présentant des généralités sur le diabète, en particulier le diabète type 2, ainsi que des généralités sur le système nerveux et ces régions tels que les neurones, les cellules gliales et l'hippocampe et les effets de diabète type 2 sur l'hippocampe.

La deuxième partie est pratique, où les méthodes histologiques et immunohistochimique sont appliquée au niveau du cerveau afin d'atteindre l'objectif de cette étude tout en commençant par la coloration de Nissl puis l'Immunomarquage.

Enfin, nous discuterons l'ensemble de résultats obtenus, et on suggère quelques perspectives à ce travail de recherche, et ceci après avoir répondu à la problématique suivante :  
Quelles sont les effets de diabète type 2 sur l'hippocampe ?

# **Chapitre I**

## **Synthèse**

### **Bibliographique**

**I. Diabète**

Le diabète est une maladie chronique évolutive de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) et regroupe, dans un véritable syndrome, plusieurs maladies de pathogénie différente (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline). L'hyperglycémie chronique est la cause principale de la survenue des complications dégénératives de la maladie diabétique mais celles-ci sont néanmoins susceptibles d'être évitées ou tout au moins retardées par un traitement adéquat. (BEDRANI, 2009)

**I.1. Les métabolismes des glucides****I.1.1. Les principaux flux de glucose au sein de l'organisme**

La principale source de glucose dans le corps humain est Les aliments, en particulier les polysaccharides, tel que l'amidon qui est un polymère du glucose (OUADJED, 2017).

Les polysaccharides sont hydrolysés dans l'intestin pour produire des molécules de glucose et est absorbé puis pénètre dans le sang. Le sang des intestins est dirigé vers le foie, qui recueille le glucose et l'utilise comme polymère de réserve synthétique. Le glycogène, qui à son tour et si besoin. Le foie hydrolyse le glycogène et libère du glucose dans le sang (OUADJED, 2017).

Enfin, le foie peut également synthétiser du glucose à partir du substrat Glucides (acides aminés, glycérine). C'est la gluconéogenèse. La proportion de glucose fournie par le foie qui est consommée par les cellules est proportionnelle à la proportion de cellules activités. Le glucose fourni par le foie est consommé par les cellules proportionnellement à leur activité. Le simple maintien du métabolisme basal nécessite une consommation minimale de glucose, mais les diverses activités de l'organisme en particulier l'activité musculaire consommant de grandes quantités. En définitive, l'organisme doit maintenir une concentration stable de glucose que les apports (repas) comme la consommation (activités diverses) sont extrêmement irréguliers (OUADJED, 2017).

**I.1.2. Les réserves énergétiques**

La forme la plus importante de quantification du tissu adipeux est que la graisse du tissu est constituée de triglycérides. Il est formé d'acides gras libres dans la circulation, mais également apporté par le glucose, qui peut apporter:

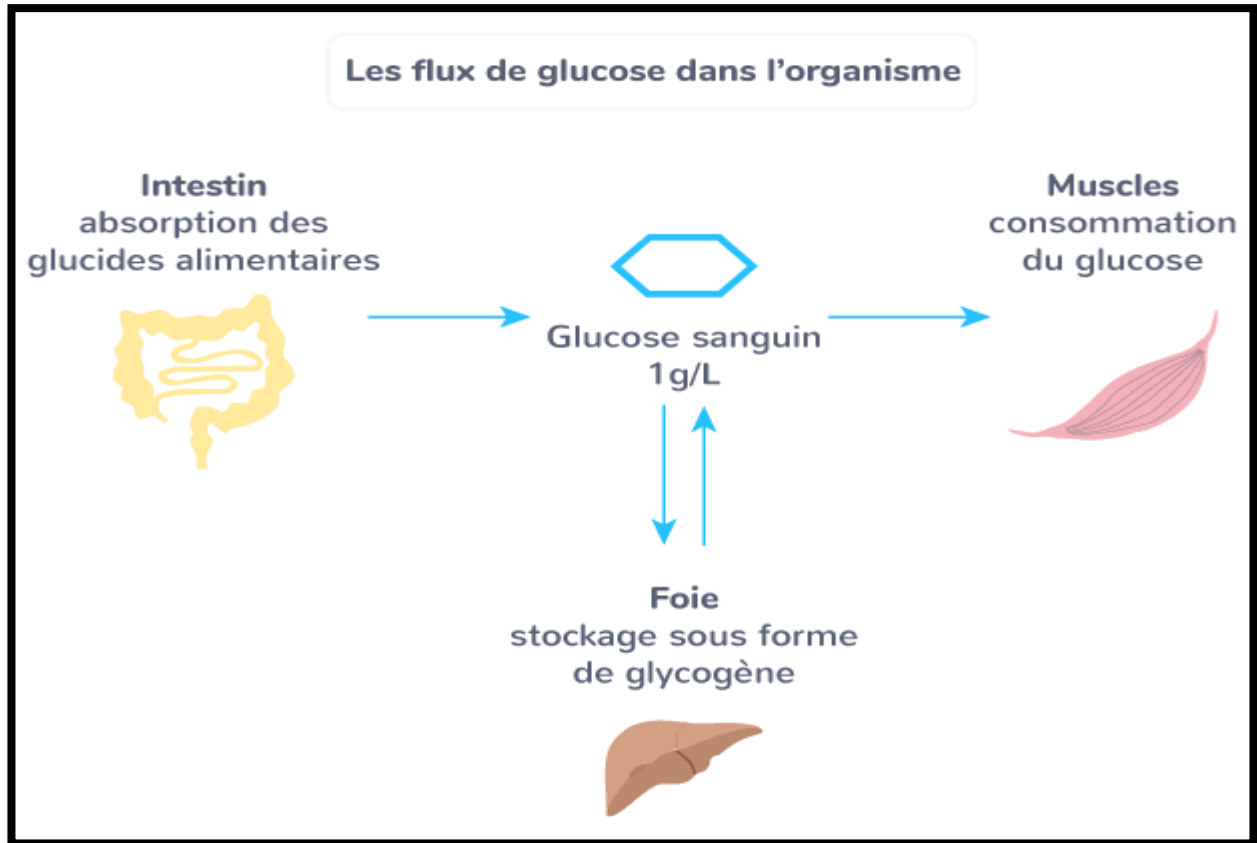
- De l'acetyl co-enzyme A. précurseur d'acide gras.
- De l'alpha glycérophosphate. Précurseur du glycérol. Précurseur des triglycérides.

L'autre forme de stockage est le glycogène. Forme de réserve du glucose : on le trouve dans le foie et dans les muscles (**Figure 01**) :

- Le glycogène musculaire a un rôle de réserve purement local (les réserves de glycogène musculaire sont d'environ 350g).

- Le glycogène hépatique, au contraire, fournit le glucose à tout l'organisme, c'est ce qu'on appelle la fonction de glycogénique du foie. Mais les réserves du foie en glycogène sont faibles (environ 150g), elles doivent être sans cesse renouvelées c'est la néoglycogénèse qui se produit essentiellement à partir des protides. Chez une personne normale à jeun, la néoglycogénèse permet la synthèse de 140g de glucose par jour (**OUADJED, 2017**).

En dehors des repas, de l'énergie et du carburant seront libérés au besoin, parce que 24 heures sur 24, les cellules ont besoin d'un approvisionnement énergétique. (**OUADJED, 2017**)



**Figure 01** : Les flux de glucose au sein de l'organisme (MASSEBOEUF, 2010)

## I.2. Mécanismes de régulation de la glycémie

L'île de Langerhans, qui constitue la région endocrine du pancréas, sécrète deux hormones protéiques antagonistes dans le sang : l'insuline sécrétée par les cellules  $\beta$  et le glucagon sécrété par les cellules  $\alpha$  (**Figure 2**). Ces hormones agissent sur les cellules dotées de récepteurs spécifiques, notamment au niveau du foie, des muscles et des tissus adipeux, qui sont d'importants consommateurs de glucose. L'insuline favorise la consommation cellulaire de glucose. Il active les enzymes produisant du glycogène dans les cellules hépatiques et musculaires, ainsi que les enzymes adipogènes dans le tissu adipeux. Au contraire, il inhibe les enzymes glycolytiques. (**OUADJED, 2017**)

Par conséquent, cette hormone a un effet hypoglycémiant et est la seule dans ce cas. Le glucagon n'est qu'une hormone hypoglycémiant (ce n'est pas la seule : glucocorticoïde,

épinéphrine, etc.). Il n'agit que sur le foie et active la glycogénolyse et la libération de glucose dans le foie. (OUADJED, 2017)

La sécrétion d'hormones pancréatiques dépend de la glycémie. Les cellules pancréatiques endocrines sont en effet sensibles à la glycémie et régulent la production d'hormones en conséquence. Lors du jeûne, le glucagon domine et le foie libère le glucose nécessaire au fonctionnement du corps. Si la glycémie baisse, par exemple pendant l'exercice, la sécrétion de glucagon sera activée et le foie libérera plus de glucose. Pendant les repas, l'augmentation de la glycémie stimulera la sécrétion d'insuline et le foie stockera trop de glucose (MASSEBOEUF, 2010).

Grâce à l'interaction de ces deux effets antagonistes sur l'effecteur, la glycémie est maintenue à environ 1 g.l-1. Le régulateur de l'état d'équilibre de la glycémie constitue un modèle de boucle de rétroaction négative c'est-à-dire tout changement de la valeur de consigne déclenchera une action de rétroaction dans le sens opposé pour la corriger (MASSEBOEUF, 2010).

Une fois que le glucose est absorbé par la membrane des cellules hépatiques, il sera converti en 6-phosphate glucose par la glucokinase. Le glucose est ensuite stocké sous forme de glycogène. Le métabolisme du glycogène est assuré par deux enzymes impliquées dans la dégradation et la synthèse du glycogène, à savoir la phosphate-glucose mutase et le glycogène synthase. Ces deux enzymes fonctionnent grâce à un mécanisme qui repose sur des mutations AMP cycliques cellulaires. Le glucagon, une hormone peptidique synthétisée par les cellules alpha pancréatiques, est une hormone hypoglycémiant. C'est un facteur antagoniste de l'insuline, il agit en stimulant la décomposition du glycogène hépatique Les catécholamines, en particulier l'épinéphrine, le stimulent également par l'adénylate cyclase, augmentant ainsi la concentration d'AMP cyclique. D'autre part, l'insuline inhibe ce processus. La néoglucogénèse produit à partir de substrats non glucidiques : acide lactique, glycérol et acides aminés (**Figure 02**) (MASSEBOEUF, 2010). Pendant le jeûne et l'exercice, la production hépatique de glucose est due au catabolisme du glycogène (glycogénolyse) et à la gluconéogenèse. Pendant les repas, le glucose est stocké sous forme de glycogène (production de glycogène) et libéré sous forme de glucose pendant le jeûne ou l'exercice. Le glucose peut également être stocké sous forme de triglycérides (production de graisse de novo).

(OUADJED, 2017)

La raison pour laquelle l'insuline élimine le glucose des cellules hépatiques est son effet inhibiteur sur la production de glucose (glycogénolyse et gluconéogenèse) et l'activation de l'utilisation et du stockage du glucose (glycolyse et production de glycogène, à partir de zéro).

(OUADJED, 2017)

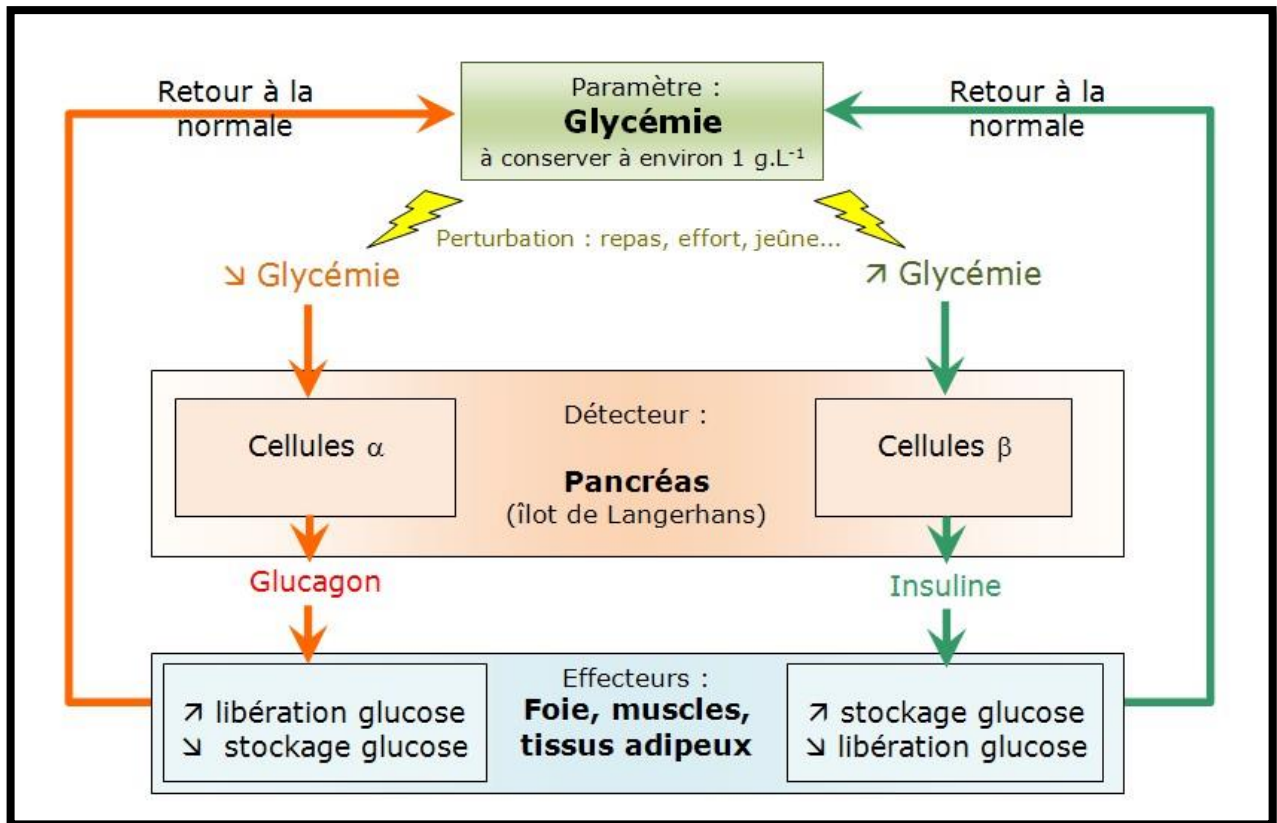


Figure 02 : Mécanismes de régulation de la glycémie. (MASSEBOEUF, 2010)

### I.3. Les divers types de Diabète

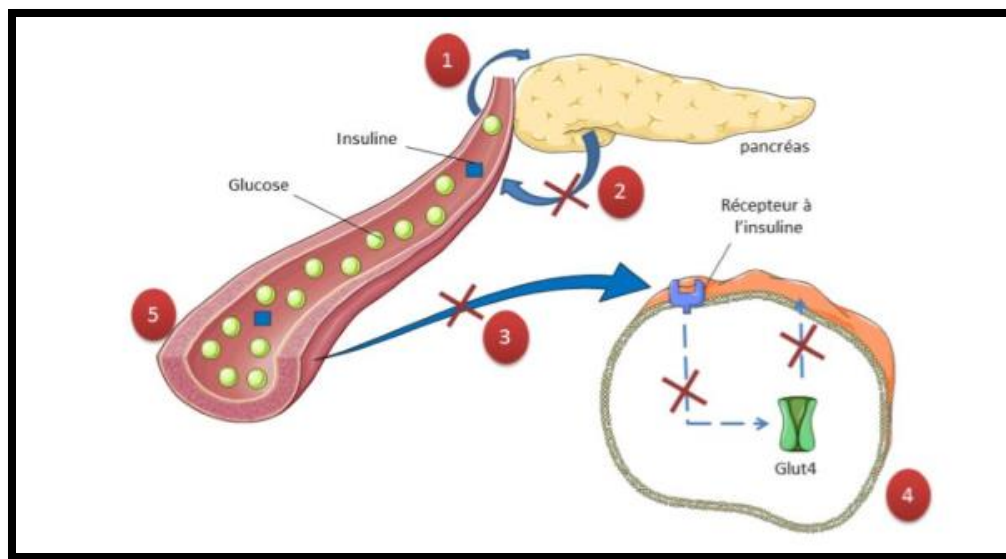
#### I.3.1. Le diabète de type 1

Appelé également diabète insulino-dépendant (DID ou DT-1), ce diabète apparaît le plus souvent de manière brutale chez l'enfant ou chez le jeune adulte.

Le DT-1 est une maladie auto-immune aboutissant à une destruction totale des cellules β qui fabriquent l'hormone insuline des îlots de Langerhans. Ces cellules sont chargées de la vérification du taux de glucose dans le sang et de produire plus ou moins d'insuline en fonction



de la glycémie, ainsi, en cas d'hyperglycémie, l'insuline est produite en plus forte quantité et en cas d'hypoglycémie c'est le glucagon qui est sécrété en forte quantité. Les diabétiques de type 1 doivent donc s'injecter de l'insuline plusieurs fois par jour tout au long de leur vie et manger de manière équilibrée (**Figure03**). Cet équilibre glycémique étant précaire, le traitement et l'alimentation varient au jour le jour en fonction des circonstances : activités, émotions, horaires, maladies, etc., le diabétique se doit donc d'être autonome dans sa gestion de la maladie (**BEDRANI F, 2009**).



**Figure 03** : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 1  
 1) La présence de glucose va stimuler les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline. 2) Les cellules  $\beta$  du pancréas ne produisent pas ou très peu d'insuline. 3) et 4) Défaut de transduction du signal induit par l'insuline et défaut de la translocation du transporteur de glucose (GLUT4) ce qui conduit à un défaut de la captation du glucose par les cellules musculaire lisses, les adipocytes ou le foie. 5) Hyperglycémie résultant d'une accumulation de glucose dans le sang. (**BENSMINE et BOUGUEROUA, 2019**).

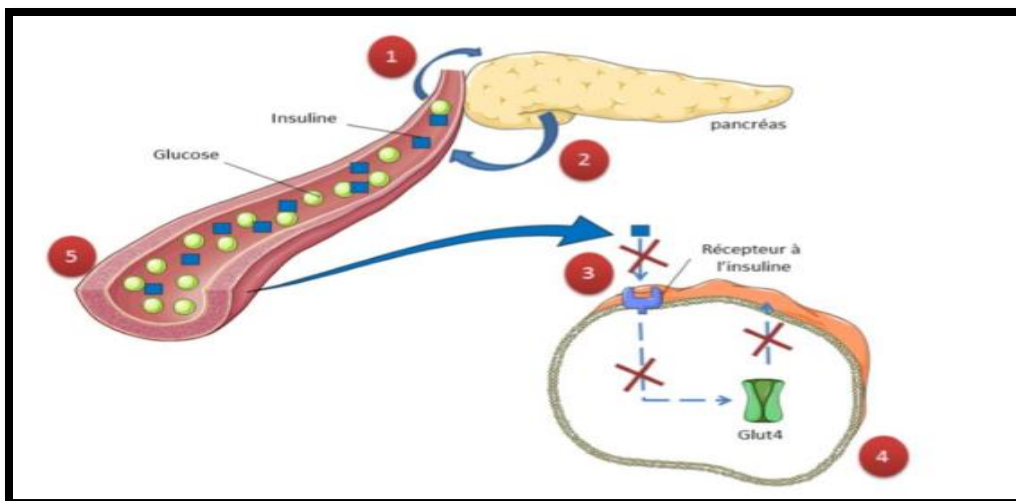
Le diabète de type 1 se caractérise par :

- une glycémie supérieure à 1,26 g/l à jeun (au lieu de 0,8 - 1,10 g/l ou 8,8 mmole).
- une polyurie entraînant une soif intense (polydipsie)
- une polyphagie (appétit anormal).
- un amaigrissement malgré une prise de nourriture abondante (**BENSMINE et BOUGUEROUA, 2019**).

### I.3.2. Diabète type 2

Le diabète de type 2 (DNID) se caractérise par un défaut d'action de l'insuline (insulinorésistance), qui peut évoluer vers l'hypoinsulinisme, c'est-à-dire que le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline en raison de l'épuisement des cellules sécrétrices d'insuline qui peut conduire à une hyperglycémie chronique. C'est la forme la plus courante de diabète (traitant 90 % des cas de diabète) (**Figure 4**) (**KHARROUBI ET DARWISH, 2015**)

Les causes du diabète de type 2 sont multiples. Il existe en effet plusieurs facteurs de risque qui contribuent à l'apparition du diabète de type 2 : obésité, manque d'exercice, alimentation déséquilibrée et antécédents familiaux. Environ 70 % des patients diabétiques de type 2 sont obèses et l'obésité elle-même peut provoquer ou aggraver la résistance à l'insuline. De nombreuses personnes atteintes de diabète de type 2 ne s'en sont pas rendu compte depuis longtemps, car plusieurs années peuvent s'écouler avant que les symptômes n'apparaissent ou ne soient reconnus. (**ALBERTI ET ZIMMET, 1998**)



**Figure 04** : Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 2. 1) La présence de glucose va stimuler les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline. 2) Production d'insuline par les cellules  $\beta$ -pancréatiques. 3) et 4) L'insuline ne fonctionne pas correctement et on a une défaillance de la transduction du signal induit par l'insuline et un défaut de la translocation du transporteur de glucose (**GLUT4**) ce qui conduit à une mauvaise captation du glucose par les cellules musculaire lisses, les adipocytes ou le foie. 5) Hyperglycémie résultant d'une accumulation de glucose dans le sang (**BENSMINE et BOUGUEROUA, 2019**).

Tableau 1 suivant permet de comparer ces deux types de diabète

**Tableau 1 : Comparaison de ses deux types de diabète (BENSMAINE et BOUGUEROUA, 2019).**

Type 1		Type 2
<b>150 000</b> patients en France <b>0,3 %</b> de la population	Fréquence	<b>2,5 millions</b> de patients en France. <b>3,5 %</b> de la population
<b>Maladie auto-immune.</b>	Cause	<b>Mode de vie</b> (sédentarité, obésité, alimentation) et <b>prédisposition génétique</b> (antécédents familiaux...)
<b>Peu.</b> Pour un des deux parents diabétique de type 1, l'enfant a 5 % de risque d'être atteint	Hérédité	<b>Forte.</b> Si un des deux parents a le diabète de type 2, le risque pour les enfants est de 30 % à l'âge de 60 ans, et 90 % si les deux parents sont diabétiques
<b>Facteurs génétiques.</b> Aussi le stress, un virus peut-être, ou des facteurs alimentaires	Facteurs déclenchants	<b>Environnement.</b> (prise de poids, sédentarité, alimentation)
<b>Avant 40 ans.</b> Chez des adolescents, des sujets jeunes (<20 ans)	Age d'apparition de la maladie	<b>Après 50 ans</b> le plus souvent. Mais la tendance est au rajeunissement.
<b>Des anticorps détruisent les cellules B du pancréas</b>	Comment ça marche ?	La sécrétion d' <b>insuline est insuffisante</b> , ou elle n'agit pas bien (insulino-résistance)
<b>Syndrome cardinal :</b> soif intense, urination fréquente, perte de poids, fatigue...	Comment s'en rendre compte ?	A l'occasion d'une <b>complication chronique</b> , ou lors d'un bilan sanguin
<b>Hypoglycémie</b>	Complications aiguës (ponctuelles)	<b>Hypoglycémie</b>
- <b>Microangiopathie :</b> atteinte des petits vaisseaux des yeux et des reins - <b>Neuropathie :</b> troubles de la sensibilité débutant souvent aux pieds, impuissance - <b>Macroangiopathie :</b> atteinte des gros vaisseaux : cœur, artères des membres inférieurs et du cerveau	Complications chroniques (sur la durée)	- <b>Macroangiopathie :</b> atteinte des gros vaisseaux sanguins, cœur, artères des membres inférieurs, du cerveau - <b>Microangiopathie :</b> atteinte des petits vaisseaux des yeux et des reins - <b>Neuropathie :</b> trouble de la sensibilité débutant souvent aux pieds, impuissance
<b>HbA1c &lt; ou = 7 %</b> Arrêt du tabac Bon contrôle de la pression artérielle Normalisation des taux de cholestérol et de triglycérides	Objectifs du traitement	<b>HbA1c &lt; ou = 6,5 %</b> Réduction de la surcharge pondérale Arrêt du tabac Bon contrôle de la pression artérielle Normalisation des taux de cholestérol et de triglycérides

**I.3.2.1. Epidémiologie**

L'Algérie subit un changement épidémiologique caractérisé par une population vieillissante. La première enquête algérienne sur le diabète des personnes âgées a été menée à Sidi Bel-Abbes (Algérie) en 2012. Cette enquête a porté sur 393 personnes âgées de plus de 65 ans vivant à domicile. La prévalence du diabète est estimée à  $26,7 \pm 0,01\%$  chez les patients diabétiques de type 2. L'étude peut également déterminer les facteurs de risque cardiovasculaire et les syndromes séniles liés à cette population (OUADJED, 2017).

**I.3.2.2. Les symptômes du Diabète type 2**

Parmi les symptômes du DT2, il est relevé une faim et une soif excessives, des urines abondantes, une fatigue chronique, une cicatrisation lente des plaies, des infections récurrentes, des fourmillements et/ou un engourdissement des mains et des pieds. Ces symptômes sont d'apparition lente et pernicieuse et passent très souvent inaperçus. Il est d'ailleurs estimé qu'un tiers à la moitié des cas de DT2 au sein de la population restent non diagnostiqués durant de nombreuses années, et ce, jusqu'à ce que les complications liées à l'hyperglycémie ne se déclarent. Ces complications incluent des ulcères au niveau des membres inférieurs, une vision altérée, une insuffisance rénale et /ou des infections récurrentes (CHO *et al.*, 2018).

**I.3.2.3. Causes et facteur de risque de diabète type 2**

Le risque de développer d'un DT2 dépend de facteurs génétiques et métaboliques : il existe des liens étroits avec l'obésité et l'indice de masse corporelle (IMC), l'âge, l'ethnicité, les antécédents familiaux, un diabète gestationnel antérieur, le prédiabète, une mauvaise alimentation, la sédentarité et le tabagisme actif (OMS, 2016). L'excès de masse grasse, c'est-à-dire un tour de taille et un IMC supérieurs aux normes, favorise l'installation de la pathologie diabétique de façon notable. La sédentarité et une alimentation déséquilibrée sont ainsi incriminées. De même, un apport élevé en acides gras saturés, un apport total en graisse élevé, une consommation insuffisante de fibres alimentaires, ainsi qu'une consommation

excessive de boissons sucrées contribuent activement à la progression de ce désordre métabolique (DORSEMANS, 2018).

#### **I.3.2.4. Les critères de diagnostic et de suivi du DT2**

Les critères de diagnostic du diabète en vigueur se basent sur le relevé de la glycémie. Pour rappel, lors d'un diabète installé et non contrôlé, l'individu atteint présente une hyperglycémie persistante à jeun (supérieure à 1,26 g/L). L'OMS distingue l'intolérance au glucose et l'anomalie de la glycémie à jeun qui correspondent à des stades de prédiabète, et donc à des affections intermédiaires dans la transition de glycémie normale à l'hyperglycémie caractéristique du diabète (Tableau2). L'intolérance au glucose, l'anomalie de la glycémie à jeun et le DT2 sont des pathologies qui peuvent être contenues par une réduction du surpoids et un style de vie sain (alimentation et activité physique régulière). Dans certains cas de DT2, des médicaments peuvent être prescrits comme le glyburide qui provoque une libération d'insuline ou la metformine qui diminue l'insulinorésistance de l'organisme et la néoglucogenèse hépatique. Le suivi des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) permet la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques en renseignant la glycémie moyenne des deux à trois mois écoulés. Un taux inférieur à 6,5% d'HbA1c par rapport à l'hémoglobine totale en circulation étant la norme, un niveau supérieur ou égal à 6,5% d'HbA1c est un critère reconnu de diagnostic du diabète (DORSEMANS, 2018).

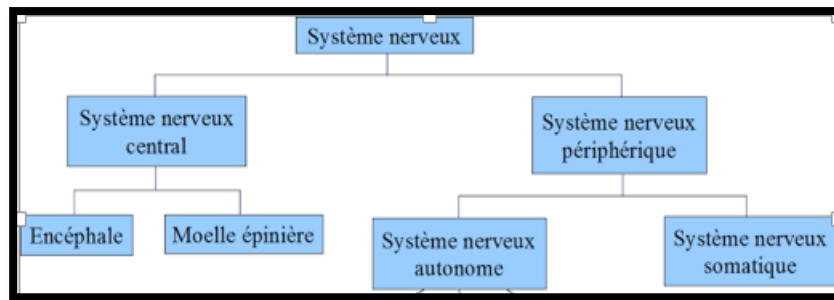
**Tableau 2 : Critères de diagnostic du diabète et du prédiabète (intolérance au glucose et anomalie de la glycémie à jeun) selon l'OMS (DORSEMANS, 2018).**

Un diabète doit être diagnostiqué si UN OU PLUSIEURS des critères suivants sont satisfaits	Une intolérance au glucose doit être diagnostiquée lorsque LES DEUX critères suivants sont remplis	Une anomalie de la glycémie à jeun doit être diagnostiquée lorsque LES DEUX critères suivants sont satisfaits
<p>Glycémie à jeun <math>\geq 7,0</math> mmol/L (1,26 g/L)  <b>ou</b>            Glycémie à deux heures après ingestion orale de 75 g de glucose (test oral de tolérance au glucose) <math>\geq 11,1</math> mmol/L (2,00 g/L)  <b>ou</b>            Glycémie aléatoire <math>&gt; 11,1</math> mmol/L (2,00 g/L) ou HbA1c <math>\geq 48</math> mmol/mol (équivalent à 6,5%)</p>	<p>Glycémie à jeun <math>&lt; 7,0</math> mmol/L (1,26 g/L)  <b>et</b>            Glycémie à deux heures après ingestion orale de 75 g de glucose (test oral de tolérance au glucose) comprise entre 7,8 et 11,1 mmol/L (1,40 et 2,00 g/L)</p>	<p>Glycémie à jeun entre 6,1 et 6,9 mmol/L (1,10 et 1,25 g/L)  <b>et</b>            Glycémie à deux heures après ingestion orale de 75 g de glucose (test oral de tolérance au glucose) <math>&lt; 7,8</math> mmol/L (1,40 g/L)</p>

---

## I.4. Système nerveux

Le SN (système nerveux) (**figure 05**) est l'ensemble des organes du tissu nerveux (nerfs, ganglions, centres nerveux) qui commandent les fonctions intellectuelles et physiques et sert de communication entre différentes fonction externe et interne (**IBRAHIM, 2020**).



**Figure 05** : organisation générale du SN et ses périphériques (**IBRAHIM, 2020**).

### I.4.1. Système nerveux central

Le système nerveux est un système éminemment complexe, il se compose du système nerveux central (SNC) comprenant l'encéphale (cerveau, cervelet et tronc cérébral), la moelle épinière, et du système nerveux périphérique (SNP) correspondant à l'ensemble des nerfs crâniens et rachidiens (**IBRAHIM, 2020**).

#### I.4.1.1. L'encéphale :

L'encéphale est constitué principalement : du cerveau, du cervelet, et du tronc cérébral (**figure 06**), il est contenu en entier dans la cavité crânienne entouré par la dure-mère et le liquide cébrospinal. Il constitue l'essentiel du système nerveux central du fait qu'il contient tous les centres de commande et coordination de la motricité. Il est aussi le centre récepteur de toutes les informations sensibles (notre sensibilité superficielle et profonde) et sensorielles (nos organes des sens). Sa vascularisation est assurée par les troncs artériels cervicaux (artères carotides et artères vertébrales) ; et les gros troncs veineux cervicaux (veines jugulaires, plexus veineux cervicaux profonds) (**IBRAHIM, 2020**).

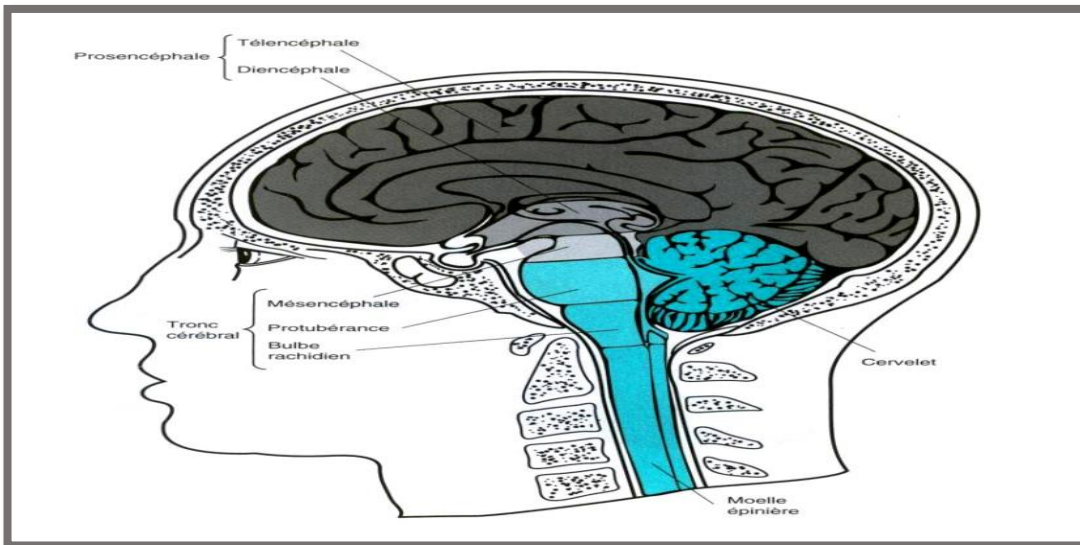


Figure 06 : Photo et description de l'encéphale (IBRAHIM, 2020)

#### I.4.1.2. Le cerveau

Il est constitué par deux hémisphères (droit et gauche), séparés par le sillon interhémisphérique, et réunis par des structures assurant une connexion entre les deux hémisphères : le corps calleux et les commissures blanches et grises. Toutes les fibres nerveuses issues du cerveau se regroupent à sa face inférieure au niveau des pédoncules cérébraux droit et gauche qui se rejoignent pour former la partie haute du tronc cérébral (mésencéphale) (Figure 07), (IBRAHIM, 2020).

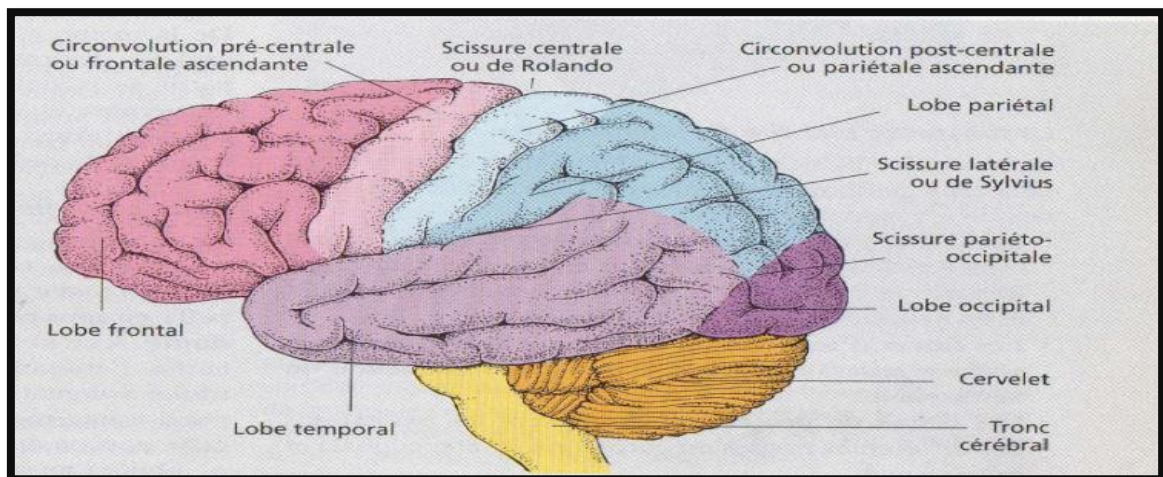


Figure 07 : Les différentes scissures du cerveau (IBRAHIM, 2020)



---

### I.5. Les neurones

Les neurones sont les unités fonctionnelles de base du système nerveux et, avec les cellules gliales, constituent le tissu nerveux. Anatomiquement parlant, les neurones sont de types différents : ils peuvent être multipolaires (**Figure 10**), bipolaires, pseudo-unipolaires ou unipolaires (**Figure 08**).

Le neurone est une cellule anatomiquement et physiologiquement spécialisée dans la réception, l'intégration et la transmission d'informations. Ce rôle complexe lui vaut d'être une cellule ordinaire dans la constitution de sa membrane, son noyau, ses organites, et une cellule singulière, excitable et sécrétrice, adaptée aux tâches de formation, d'entretien et de fonctionnement de réseaux. En fait, il n'y a pas de neurones isolés puisque chacun d'entre eux est s'intégré dans de multiples réseaux ordonnés et hiérarchisés chargés de la réception ou de l'envoi d'un signal, ou dans la coordination d'une fonction complexe. Il se compose d'un corps cellulaire, des dendrites, d'un axone, de synapses et d'un cytosquelette (**Figure 09**). La transmission nerveuse se fait par l'intermédiaire de plusieurs neurones qui sont en rapport les eux avec les autres par leurs dendrites ou par l'articulation d'un axone avec les dendrites d'une ou de plusieurs cellules voisines. La connexion entre les éléments de deux cellules forme une synapse (**IBRAHIM, 2020**).

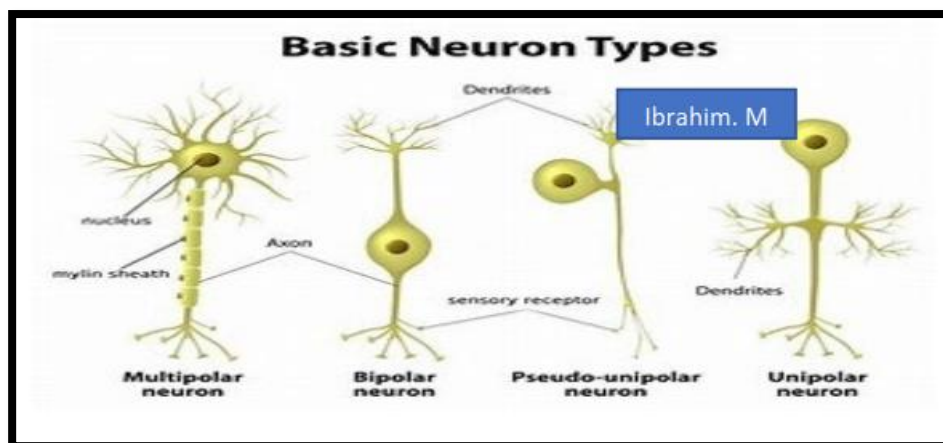


Figure 08 : Quelques types de neurones (**IBRAHIM, 2020**)

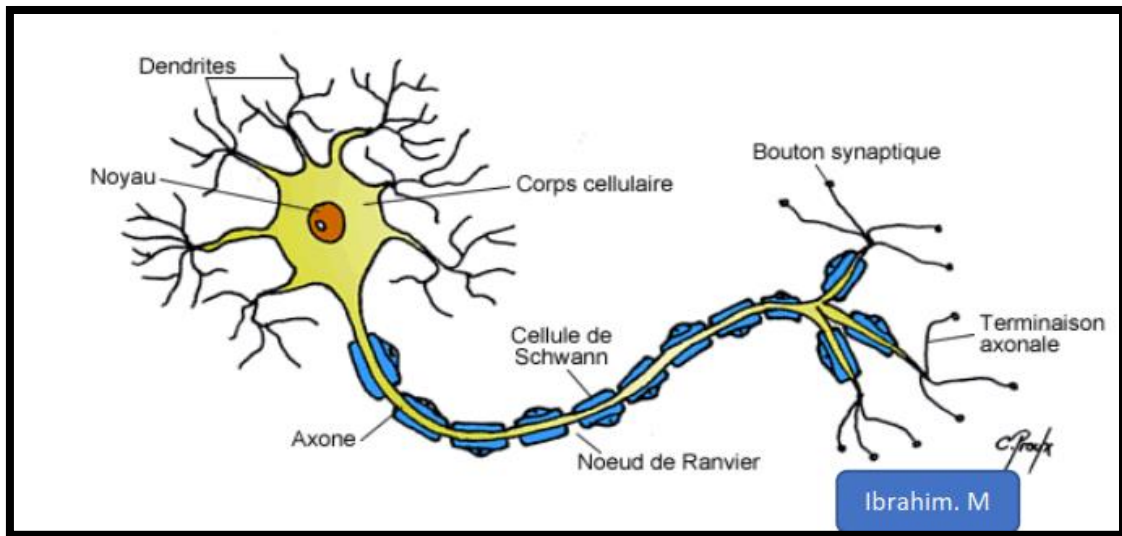


Figure 09 : neurone et ses différentes parties (IBRAHIM, 2020)

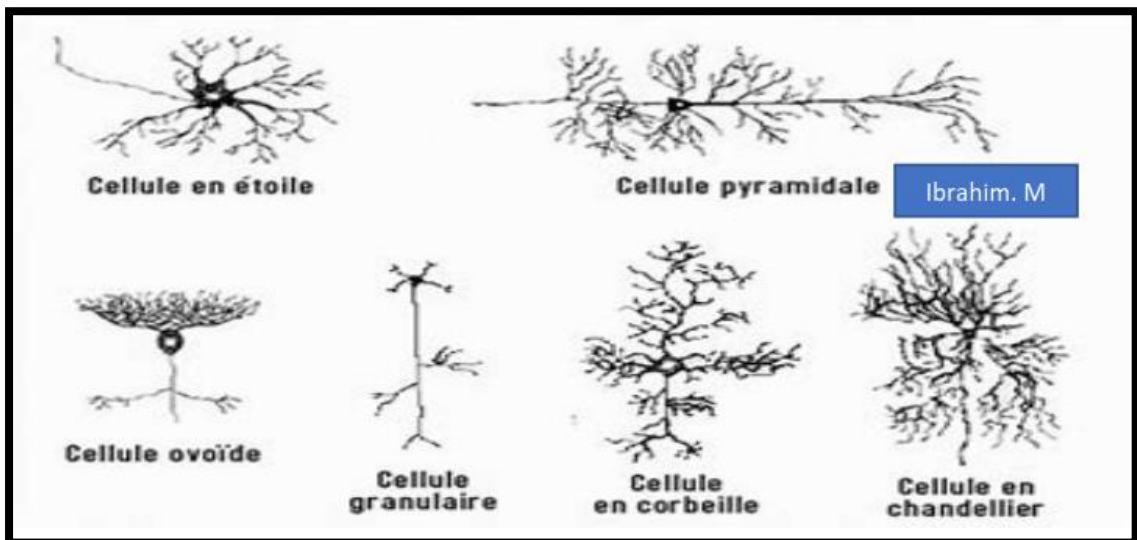
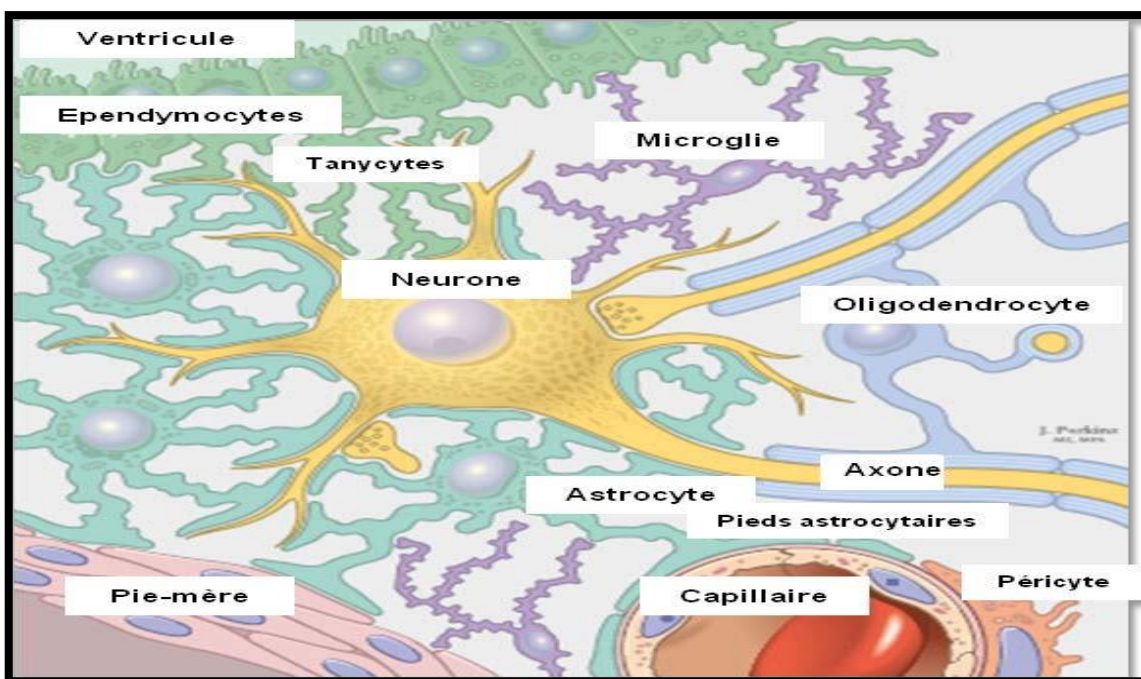


Figure 10 : Type de cellules nerveuses multipolaires (IBRAHIM, 2020)

## I.6. Les cellules gliales

Les cellules gliales sont majoritaires au sein du le tissu nerveux et entretiennent l'homéostasie. Elles seraient cinq à dix fois plus que des neurones et resterait à proximité des neurones. Les réseaux de cellules glia-neuronaux dans le système nerveux sont complexes, interdépendants et finement régulés. Les cellules gliales (ou glie) ont été initialement caractérisées comme de simples cellules de soutien aux neurones (Figure 11). Mais aujourd'hui, il a été montré que les cellules gliales assurent des fonctions essentielles

et indispensables au système nerveux : recyclage des neurotransmetteurs des rôles de "Schoenberger", en particulier des dommages causés au SN, la régulation de la barrière d'assérphalique de Hemate (BHE), aidant la réglementation de la transmission de la satisfaction nerveuse ou de la synapgénèse. De plus, certaines cellules gloriees se sont comportées comme des cellules de tige neuronale/précurseur. Les cellules gliales sont de cinq types différents, y compris des épendymocytes, des oligodendrocytes, des microglies et des astrocytes situés dans le SNC et des cellules Schwann qui sont dans le SNP (DORSEMANS, 2018).



**Figure 11 : Neurone et glie forment le tissu nerveux (DORSEMANS, 2018).**

### **I.6.1. Les cellules épendymaires**

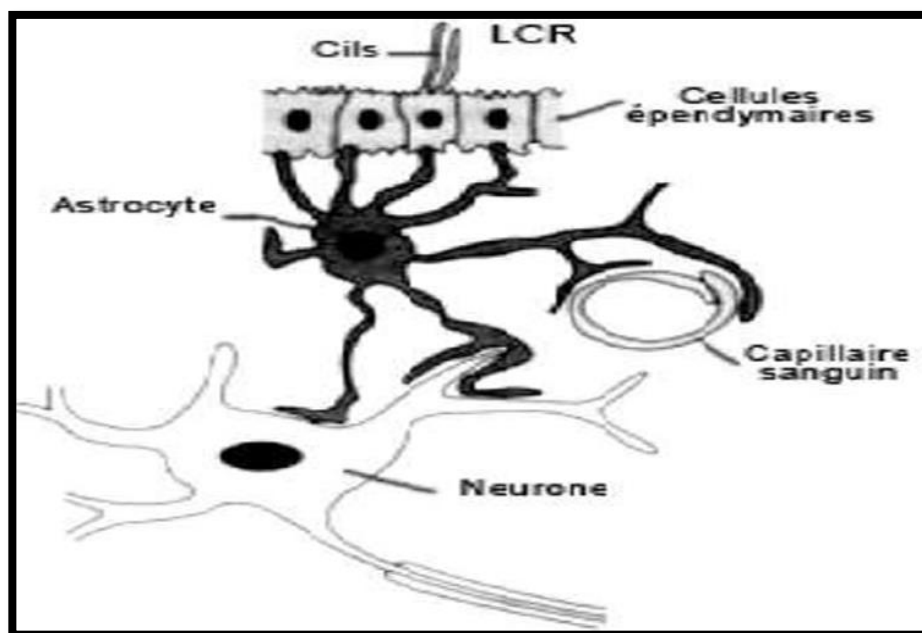
Les cellules épendymaires couvrent les cavités du cerveau et de la moelle vertébrale, dans laquelle la LCR circule. Les cellules épendymocytes sont cubiques ou cylindriques et interconnectés par intersections jointes (zone adhérentes) et des jonctions communicantes (gap Junction).

Les épendymocytes exercent un rôle de barrière entre le LCR et le SNC. Ils permettent des échanges importants entre les cavités ventriculaires, dans lesquelles circulent le LCR, et le parenchyme cérébral, qu'une simple lame basale sépare de cette

couche

épendymocytaire. Les cellules épendymocytes contribuent à la formation du LCR dans les plexus

choroïdes, à la mise en circulation du LCR dans les cavités encéphaliques grâce au battement de leurs cils (**Figure12**), et sont des progéniteurs neuronaux et gliaux (**DORSEMANS, 2018**).



**Figure 12** : les cellules épendymaires (**FRANKLIN *et al.*, 2020**)

### **I.6.2. Les oligodendrocytes et les cellules de Schwann**

Les oligodendrocytes du SNC et les cellules de Schwann (**figure 13**) du SNP sont des cellules de fraissage qui forment des manchons de myéline pour isoler le flux nerveux de neurones voisins et permettent une plus grande vitesse de transmission des informations nerveuses. Ces deux types de cellules partagent des fonctions similaires, mais différentes de leurs actions (**DORSEMANS, 2018**).

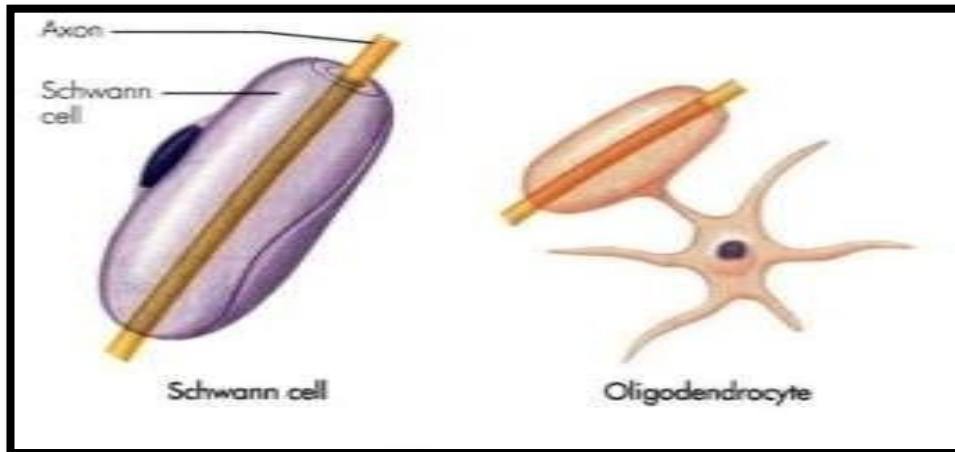


Figure 13 : Les oligodendrocytes et les cellules de Schwann. (FRANKLIN *et al.*,

### I.6.3. Les microglies

Les microglies (**Figure 14**) représentent environ 20% des cellules gliales et sont les plus petites de ces cellules. Les microglies assurent l'immunité du SNC et se distinguent des autres cellules de la glie qui, comme les neurones, dérivent de l'ectoderme. Elles sont ainsi des cellules présentatrices d'antigènes capables de sécréter des substances pro-inflammatoires comme des cytokines, des protéines et des ROS. Elles sont également capables d'activer la production du cofacteur d'oxydoréduction NADPH (DORSEMANS, 2018).

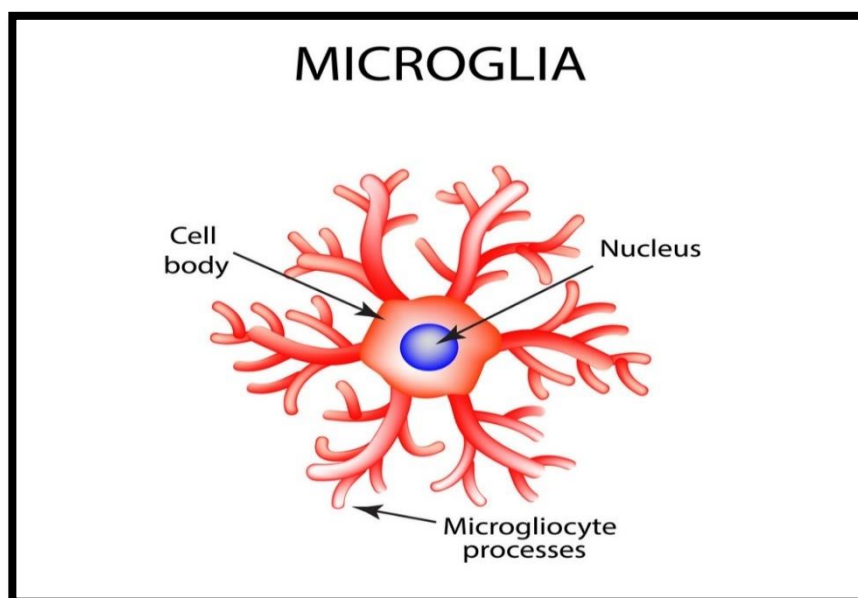


Figure 14 : Structure des microglies (FRANKLIN *et al.*, 2020)

---

### I.6.4. Les astrocytes

Les astrocytes (**Figure15**) sont les plus grosses cellules gliales, présentant une morphologie ramifiée, plus ou moins d'étoiles en apparence et en caractéristiques. Le corps cellulaire d'un astrocyte contient un noyau ovoïde en son centre et a très peu de cytoplasme. Le cytoplasme des astrocytes s'étend beaucoup, et à leurs extrémités il y a des gonflements appelés pieds d'astrocytes, qui sont en contact les uns avec les autres. Par conséquent, les astrocytes forment un vaste réseau de cellules interdépendantes à proximité des neurones (**DORSEMANS, 2018**).

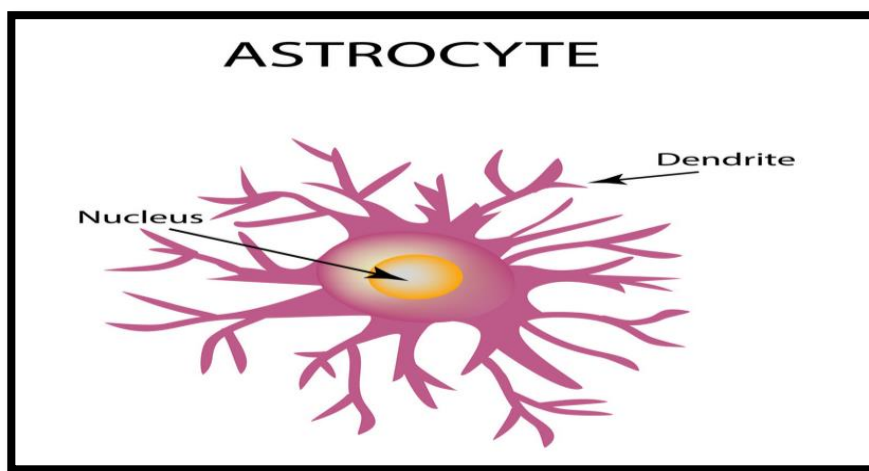


Figure 15 : Structure des astrocytes (**FRANKLIN *et al.*, 2020**)

#### I.6.4.1. Fonctions des astrocytes

Les astrocytes jouent un rôle dans le métabolisme du SNC en approvisionnant les neurones en lactate. Elles envoient leurs prolongements au niveau de synapses dans le SNC et permettent, entre autres, la régulation de la transmission synaptique par des mécanismes de recapture des neurotransmetteurs (**DORSEMANS, 2018**).

##### a. Support physique

La disposition anatomique des astrocytes leur confère des propriétés de soutien. La physique et la maintenance sont inhérentes au réseau cellulaire dense établi au sein du système nerveux (**DORSEMANS, 2018**).

##### b. Régulation des ions potassium

---

Au niveau du système nerveux central, les neurones s'appuient sur des ions, tels que les ions potassium ( $K^+$ ), pour modifier leur potentiel, avoir des courants ioniques et générer des impulsions nerveuses/potentiels d'action. Au cours de l'activité neuronale, la concentration de  $K^+$  dans l'espace extracellulaire augmente généralement. Cependant, l'accumulation anormale de  $K^+$  extracellulaire peut conduire à une excitotoxicité.

L'une des fonctions de base des astrocytes est de réguler efficacement ces niveaux élevés et accrus de  $K^+$ , car les astrocytes reprennent les ions en excès à travers leurs canaux membranaires, et ces ions diffusent vers les astrocytes adjacentes grâce à leurs jonctions communicantes et les transferts aux zones neuronales de faible activité, au sang ou au LCR (DORSEMANS, 2018).

**c. Régulation de la concentration en glutamate**

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central. Lorsque le glutamate est libéré dans la fente synaptique, il est absorbé par les astrocytes, empêchant ainsi une accumulation excessive de ce neurotransmetteur dans le système nerveux central. Cette recapture régule l'activité synaptique et prévient l'excitotoxicité neuronale causée par la présence excessive de glutamate. Les astrocytes convertissent le glutamate en glutamine, ce dernier est libéré dans l'espace extracellulaire et absorbé par les neurones, qui la convertit en acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) ou glutamine (DORSEMANS, 2018).

**d. Rôle dans la microcirculation cérébrale**

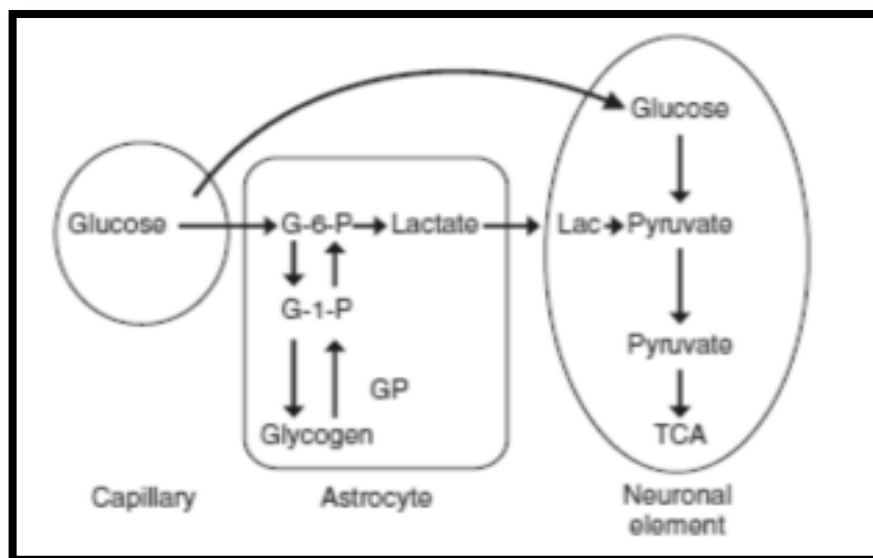
Les astrocytes en contact avec les capillaires et les artérioles régulent la microcirculation locale du système nerveux central. Par exemple, la libération de prostaglandine (métabolite de l'acide arachidonique,) par les membres des astrocytes entraîne une dilatation des petites artères, la libération d'acide 20-hydroxyéicosatétraénoïque (un autre métabolite de l'acide arachidonique) et provoque la contraction des petites artères (DORSEMANS, 2018).

**e. Rôle dans le métabolisme énergétique neuronal**

Les astrocytes absorbent des nutriments tels que le glucose et les métabolites des petites artères et capillaires, et ont donc une grande demande de neurones. Près de 20% de la dépense énergétique totale se produit dans le cerveau humain au repos. Les astrocytes sont capables de glycolyse à partir du glucose pour fournir l'acide lactique nécessaire aux

neurones. Le glucose est transporté dans les astrocytes puis phosphorylé en glucose 6-phosphate (G-6-P), qui est un substrat pour la production de sucre et la glycolyse. Le glycogène est rapidement dégradé en glucose 1-phosphate (G-1-P) par le glycogène phosphorylase (GP) lorsque cela est nécessaire. Le G-6-P est converti en acide lactique, qui est ensuite métabolisé en l'acide tricarboxylique (TCA) par les neurones répond à ses propres besoins(**Figure16**) (**DORSEMANS, 2018**).

Une partie de lactate est libérée dans le liquide extracellulaire, et l'autre partie est stockée pour les besoins futurs. Les neurones utilisent de lactate liquide extracellulaire pour produire de l'énergie sous forme d'ATP par phosphorylation oxydative (**Figure17**). Lorsque les neurones sont actifs en continu, les astrocytes éliminent l'acide lactique pour répondre aux besoins neuronaux (**DORSEMANS, 2018**).

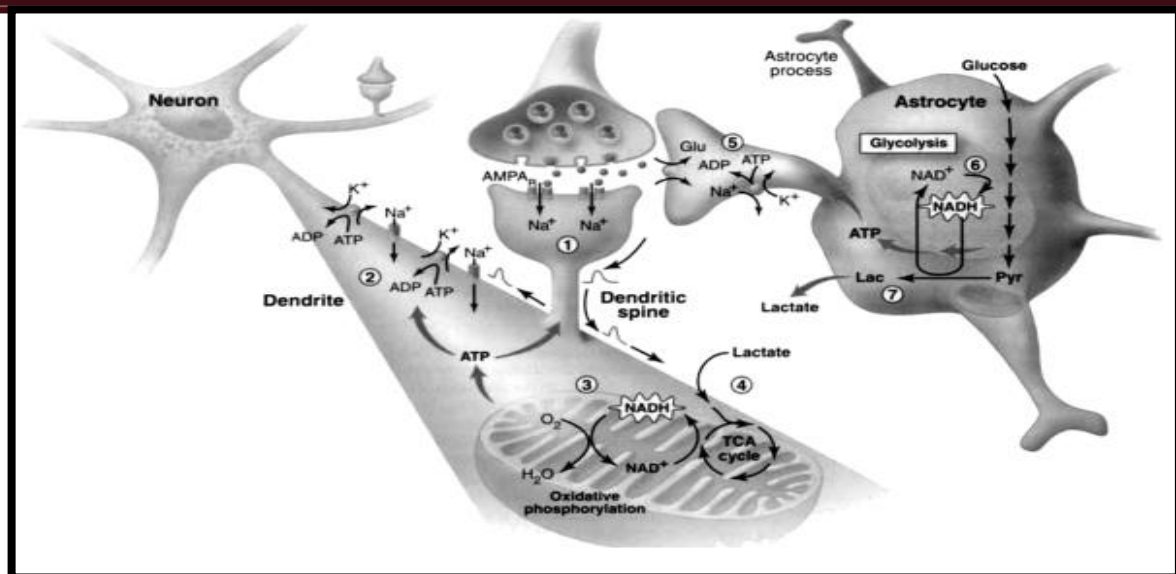


**Figure 16 : Métabolisme du glucose au niveau de l'unité neurovasculaire**

GP, glycogène phosphorylase ; G-1-P, glucose-1-phosphate ;

G-6-P, glucose-6-phosphate ; Lac, lactate ; TCA, acide tricarboxylique (**DORSEMANS, 2018**)





**Figure 17 : Régulation énergétique au niveau du SNC**

AMPA, récepteurs  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate ;

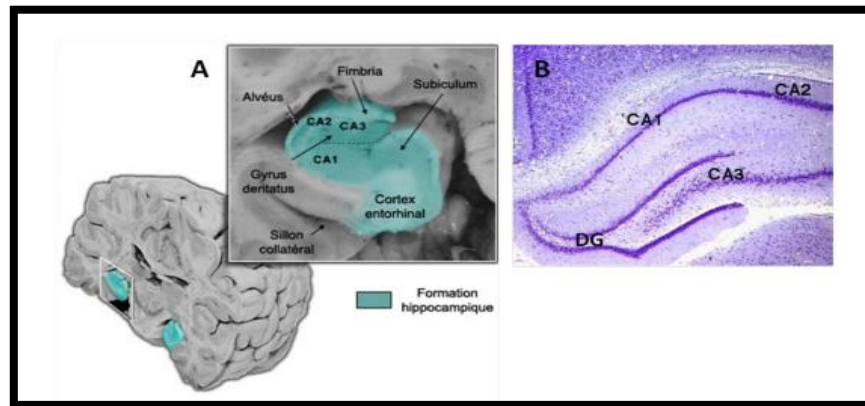
Glu, glutamate ; Lac, lactate ; Pyr, pyruvate ; TCA, acide tricarboxylique (DORSEMANS, 2018)

#### f. Rôle actif dans la communication neuronale

Récemment, les astrocytes ont été décrits comme des cellules dites « excitables » car elles jouent de nombreux rôles positifs dans le cerveau (soutenir la sécrétion ou l'absorption des neurones et des neurotransmetteurs). Sur la base de cette idée, se référant à la relation étroite qui se produit au niveau des synapses (entre les éléments présynaptiques, les éléments postsynaptiques et les éléments gliaux), le concept de "triple synapse" est proposé. Les astrocytes peuvent empêcher ou permettre la propagation de l'influx nerveux en fonction de leur état membranaire. Il existe un grand nombre de neurotransmetteurs sur les récepteurs de surface des astrocytes, tels que le glutamate, l'histamine, l'ATP, le GABA, l'adénosine, la noradrénaline, l'acétylcholine, les prostaglandines et les endocannabinoïdes. L'activation des récepteurs par les neurotransmetteurs provoque des oscillations internes de  $Ca^{2+}$  et la libération de transmetteurs gliaux. La fonction neuronale peut être régulée par des transmetteurs gliaux. La nature du transmetteur glial libéré est complexe, dépend du contexte et n'est toujours pas complètement caractérisée. Par conséquent, par exemple, les astrocytes libèrent du glutamate ou régulent les ondes lentes de  $Ca^{2+}$ , ce qui peut augmenter l'excitabilité neuronale, synchroniser l'activité neuronale et affecter la transmission synaptique. Par conséquent, ces communications sont indépendantes, mais s'influenceront mutuellement. Comparés aux astrocytes de rongeurs, les astrocytes d'origine

humaine ont une structure plus complexe et une distribution plus large, et propagent les signaux calciques plus rapidement sous forme d'ondes. (DORSEMANS, 2018)

## I.7. L'hippocampe



**Figure 18** : La formation hippocampique chez l'humain (A) et chez la souris (B),

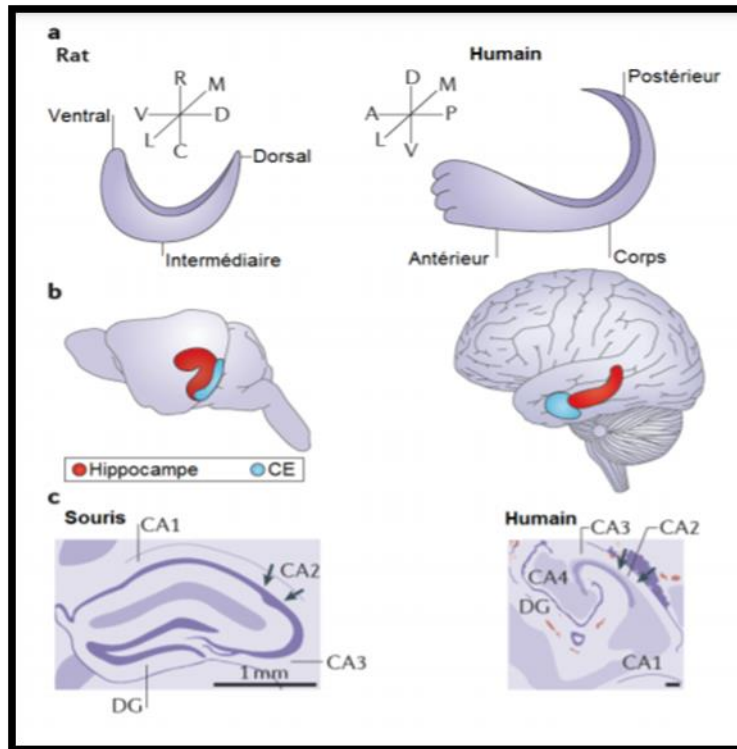
adapté de DORSEMANS, 2018

DG, gyrus denté ; CA, corne d'Ammon

L'hippocampe est la structure du cerveau des mammifères et fait partie du système limbique. Cette structure se retrouve également aux stades primitifs (cortex hippocampique) des poissons, oiseaux et reptiles. (DORSEMANS, 2018)

### I.7.1. Structure de l'hippocampe

Chez les mammifères, la structure de l'hippocampe est composée de trois sous-structures (**Figure 18**) : (1) la structure parahippocampique d'entrée (cortex entorhinal et hypothalamus) l'hippocampe rassemble les couches cellulaires 1, 2 et 3 des neurones de l'hippocampe. Ammon Les cornes (CA1, CA2 et CA3) et les cornes de DG, (**Figure 19**) et (3) la fimbria qui relie les deux hippocampes l'un à l'autre et avec la structure de sortie. Comme mentionné précédemment, l'hippocampe est l'une des rares zones du cerveau des mammifères adultes qui maintiennent une activité de neurogenèse substantielle : la production continue de nouveaux neurones fonctionnels en ayant lieu au niveau de la DG. (DORSEMANS, 2018)



**Figure 19 :** Comparaison de l'hippocampe dans différentes espèces. Représentation schématique de l'axe ventro-dorsal chez le rat et antéro-postérieur chez l'homme (a). Positionnement anatomique de l'hippocampe et du cortex entorhinal (CE) dans le cerveau du rat et humain (b). Dessins de sections de l'hippocampe de souris et d'humain (c) avec conservation des couches cellulaires de la corne d'Ammon et du gyrus denté (respectivement CA, 1 à 4 et DG). D'après STRANGE *et al.*, (2014).

### I.7.2. Rôle de l'hippocampe

L'hippocampe est impliqué dans la mémoire, la navigation spatiale et les processus d'inhibition comportementale. Cependant, la contribution fonctionnelle exacte de l'hippocampe à ces processus est toujours en débat. Cependant, il est reconnu que la fonction principale de l'hippocampe est de générer des cartes cognitives et de soutenir le processus de mémoire épisodique. La carte cognitive est une carte mentale environnementale générée par les cellules de trajectoire des neurones de l'hippocampe cérébral, et son champ de trajectoire est défini par une trajectoire donnée sur la carte cognitive. Cette fonction est activée par certaines structures auto-associées (comme CA3) qui établissent un lien entre les informations reçues du cortex distant et la structure de l'hippocampe qui traverse le cortex entorhinal. Les champs de lieu sont proposés pour la fonction de traitement du contexte par l'hippocampe permettant de différencier les

---

contextes, et d'en générer les souvenirs et les comportements pertinents. Les informations situationnelles, telles que la nouveauté des événements, des lieux ou des stimuli, sont la prémisse de toute mémoire épisodique. En recherche, le test de conditionnement de la peur situationnelle (CFC) utilise ces caractéristiques de l'hippocampe pour évaluer l'apprentissage et de mémorisation dépendantes de cette structure et liées à la peur, sur des modèles animaux. La mémoire épisodique est une nouvelle mémoire formée par les événements de la vie. C'est une mémoire d'événements complexe et rapidement construite qui vous permet de vous rappeler des moments du passé (événements autobiographiques) et de vous projeter dans le futur. Dans la MA (maladie neurodégénérative caractérisée par une diminution de la mémoire et de l'orientation), l'hippocampe est l'une des premières structures touchées (DORSEMANS, 2018).

## **I.8. Effet de diabète type 2 sur l'hippocampe**

### **I.8.1. Effet direct de diabète**

Le diabète est un facteur de risque vasculaire et le lien entre fragilité vasculaire et déficits cognitifs est clairement établi. De plus, un excès de glucose circulant pourrait compromettre l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et, de façon paradoxale, la disponibilité du glucose, principale source d'énergie du système nerveux central. Enfin, comme le peptide  $\beta$ -amyloïde, l'insuline est également dégradée par l'enzyme de dégradation de l'insuline (EDI). Dans le cas de la résistance à l'insuline et de l'hyperinsulinémie, l'EDI disponible traitera principalement un excès d'insuline, ce qui peut conduire à une accumulation de peptide  $\beta$ -amyloïde, et donc change bien avant la dégénérescence neuronale, la structure, la fonction et la plasticité des synapses par une surproduction de peptides  $\beta$ -amyloïdes sous forme d'oligomères. Il en découle un dysfonctionnement des régions impliquées dans les processus de mémoire et d'apprentissage. (BRUTSAERT, 2020)

Au fil du temps, une glycémie élevée entraînera des maladies microvasculaires, c'est-à-dire qu'une glycémie élevée affaiblira les parois des petits vaisseaux sanguins qui fournissent de l'oxygène et des nutriments aux tissus, affaiblissant ainsi la capacité cognitive et augmentant le risque de démence. (BRUTSAERT, 2020)

---

## **I.8.2. Effet indirecte de diabète**

Le DT2 et ses complications associées s'accompagnent de la production de stress oxydatif, de radicaux libres et de ROS. En effet, la caractéristique chronique de l'hyperglycémie produira un stress oxydatif, qui est la cause d'une glycolyse accrue. En augmentant le potentiel de la membrane mitochondriale, elle peut augmenter la production de radicaux libres et inhiber le glycéraldéhyde 3 phosphate déshydrogénase. Cela aide à réduire le cofacteur redox NADPH, qui est essentiel pour maintenir l'homéostasie redox. Les ROS participent activement à la résistance à l'insuline en inhibant la transduction du signal de l'insuline dans les adipocytes (**MENAD et KENDOULI, 2014**).

Dans les adipocytes soumis à un stress oxydatif causé par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, le ROS inhibe l'activité de la tyrosine kinase, éliminant ainsi l'autophosphorylation des récepteurs de l'insuline et empêchant le glucose d'entrer dans la cellule (**DORSEMANS, 2018**).

De plus, les produits de peroxydation lipidique (tels que le 4-HNE) peuvent réduire la sécrétion d'insuline dans les îlots isolés de rats hyperglycémiques, ce qui peut affecter la voie de la glycolyse et le cycle de l'acide citrique (**DORSEMANS, 2018**).

Le stress oxydatif induit également la mort cellulaire en activant la voie des récepteurs de la mort. Cette voie de signalisation implique des domaines membranaires plasmiques riches en cholestérol. (**MENAD et KENDOULI, 2014**).

### **I.8.2.1. Le dysfonctionnement des synapses**

La production de ROS provoque une dérégulation de l'homéostasie du calcium qui a un impact sur les fonctions neuronales dépendantes du calcium telles que la libération de neurotransmetteurs et la plasticité synaptique. La rupture de l'homéostasie ionique neuronale causant un phénomène d'excitotoxicité, la perte synaptique et le déficit en neurotransmetteurs (**MENAD et KENDOULI, 2014**).

#### **a. L'excès en glutamate**

Il existe plusieurs facteurs qui provoquent l'adaptation du glutamate : premièrement, le peptide A $\beta$  et les ROS réduisent la recapture synaptique du glutamate. Les ROS favorisent sa libération secondaire, ce qui entraîne une surcharge de glutamate dans la fente synaptique (même encore). En conséquence, ses récepteurs NMDA, AMPA et autres sont surstimulés, ce qui entraînera l'entrée d'une grande quantité de calcium dans les

---

neurones. La surcharge en calcium est la cause de la mort des neurones en raison de la dégradation de la membrane cellulaire, des troubles du cytosquelette, des modifications de la fonction mitochondriale, de l'activation des gènes et de la fragmentation de l'ADN (**Figure 20**). Ce phénomène est appelé «toxicité excitatrice» et est un moyen d'expression d'acides aminés excitateurs.

De plus, il a été découvert que des oligomères de différentes sources peuvent stimuler d'autres processus synaptiques plastiques dans les neurones hippocampique, et que le zinc (II) riche en ces neurones hippocampique y participe. Cela a ensuite été lié à l'augmentation du glutamate extracellulaire, ce qui suggère que cela pourrait être le résultat d'une réabsorption altérée du glutamate. Le glutamate est impliqué dans le processus de mémoire, d'apprentissage et de motricité, c'est pourquoi toute modification de la neurotransmission glutaminergique sera liée au déclin cognitif (**MENAD et KENDOULI, 2014**).

**b. Déficit en acétylcholine :**

Le métabolisme de  $\beta$  amyloïdes semble être lié à l'activité cholinergique. L'activation des récepteurs muscariniques stimule la voie de production des protéines non amyloïdes en favorisant la libération de précurseur de la protéine amyloïde( APP) neuroprotecteur dans le domaine extracellulaire et active la ChAT. En revanche, la libération excessive d'A $\beta$  inhibe par la suite la libération d'Ache, réduisant le transport des lipides et le flux de choline, ainsi que la neurotoxicité pour les neurones (**MENAD et KENDOULI, 2014**).

Les récepteurs nicotiniques sont également impliqués dans la neurotoxicité de l'A $\beta$ . En effet, A $\beta$  a une forte affinité pour les récepteurs nicotiniques situés du côté présynaptique, notamment les récepteurs  $\alpha$  -7. Il est bien connu que par rapport à 1-40, A $\beta$ 1-42 se lie aux récepteurs  $\alpha$  -7-nicotiniques avec une affinité élevée, et cette liaison participe de manière significative à l'internalisation et à l'accumulation d'A $\beta$  dans les médicaments cholinergiques intraneuraux (**figure 20**) (**MENAD et KENDOULI, 2014**).

Le mécanisme de neurotransmission est détruit. Premièrement, l'activité de la synthèse acétylcholine est anormalement faible. Ensuite, l'activité de l'enzyme dégradant l'Ache est également réduite. De plus, la déplétion des axones cholinergiques dans le noyau septal et le noyau basal de Meynert a été démontrée. Enfin, la réduction des récepteurs

nicotiques sera largement acceptée (MENAD et KENDOULI, 2014).

Toutes ces perturbations vont provoquer une diminution de la concentration d'acétylcholine dans l'hippocampe et le cortex cérébral. Cela conduit à une détérioration de la capacité d'apprentissage (MENAD et KENDOULI, 2014).

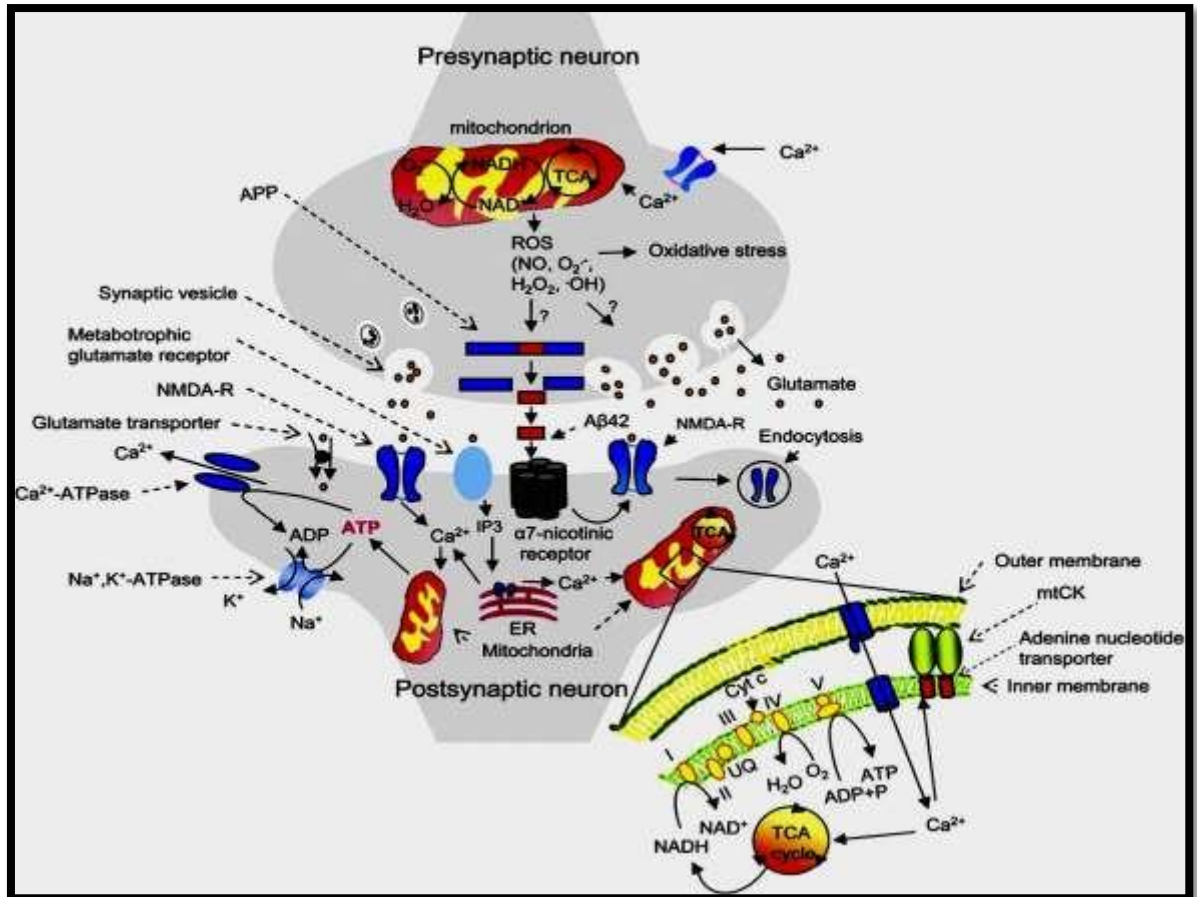


Figure 20 : La voie des récepteurs membranaires (MENAD et KENDOULI, 2014)

# **Chapitre II**

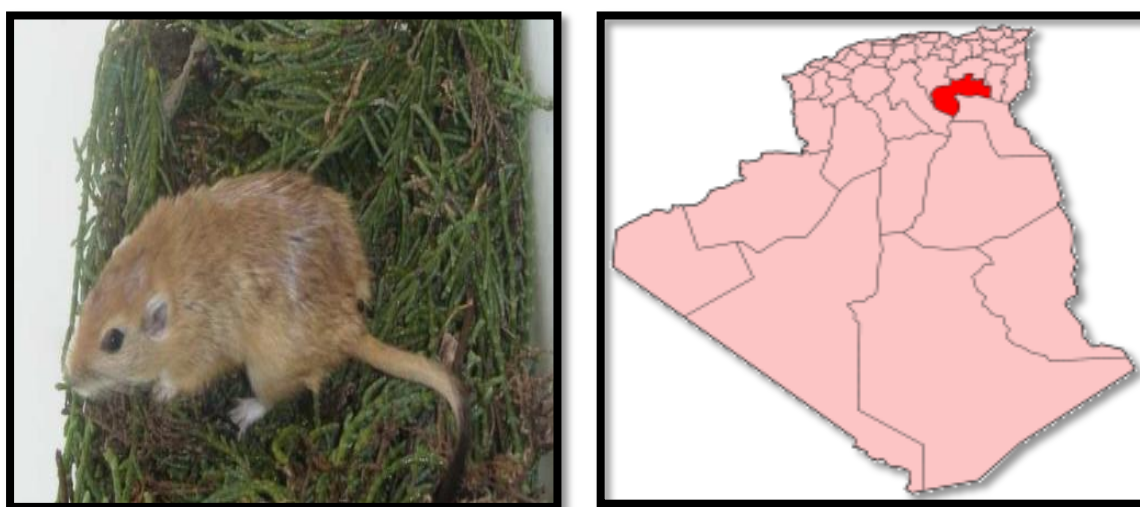
## **Matériel et Méthodes**



## II.1 Matériel animal :

Le rat des sables *Psammomys obesus* (**Fig21**) est un rongeur de la famille des *Muridae*, sous famille des *Gerbillidae*. (**BEDRANI, 2009**).

Nos expérimentations ont porté sur le rat du désert *Psammomys obesus* traditionnellement capturé dans la wilaya de Béni Abbés dans le sud-ouest Algérien mais pour la chasse de notre étude le *Psammomys obesus* a été capturé dans la région de Biskra en Algérie, une zone continentale aride ( $35^{\circ} 15'$  et  $33^{\circ} 30'$  N ;  $4^{\circ} 15'$  et  $6^{\circ} 45'$  E). (**OMARI. et al., 2007**).



**Figure 21** : Rat des sables, *Psammomys obesus* et leur région (**BEDRANI, 2009**)

## II.2 Matériel Biologique :

### II.2.1. La chasse :

Du fait que le rat de sable sort de son terrier dès le lever du soleil, la chasse se pratique au lever du jour (à 5h du matin) de telle sorte que le piège est placé avant la première sortie de l'animal (**Figure 22**). Après avoir vérifié que le terrier est bien habité (présence de traces fraîches, de pattes et de queue, typiques au *Psammomys obesus*), le chasseur pose le piège garni de feuilles fraîches de chénopodiacées (en général *Traganum nudatum*) à l'entrée principale du terrier et ferme tous les orifices secondaires afin d'éviter que le *Psammomys obesus* n'utilise d'autres sorties pour cueillir les tiges et les feuilles. La chasse se déroule toute la journée de l'aube jusqu'au crépuscule. (**BEDRANI, 2009**).



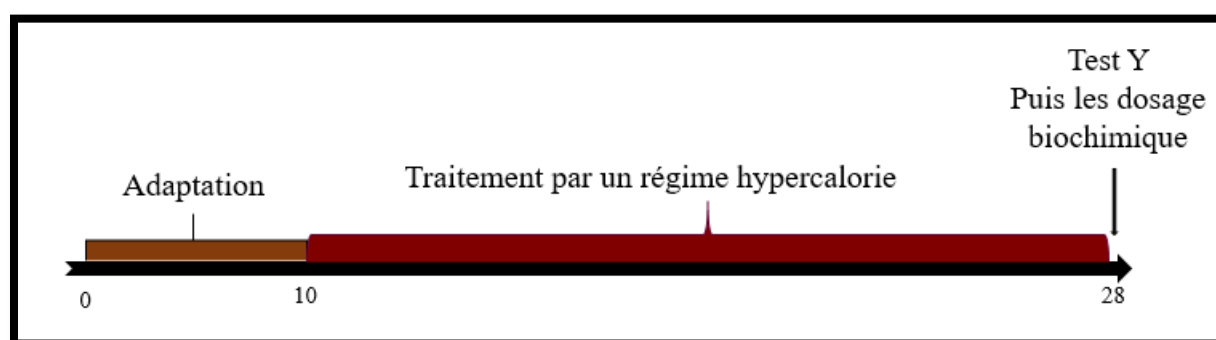
**Figure 22 :** Les différentes étapes de la chasse de *Psammomys obesus*. A) Préparer les pièges et mettre la plante *Traganum nudatum* fraîchement cueilli à l'intérieur du piège. B) Chercher les terriers soupçonnés d'être habités par les *Psammomys* (empreinte des pattes, excréments, urines fraîche). C) Mettre en place un plusieurs pièges au niveau des trous donnant à l'extérieur (**BEDRANI, 2009**).

### II.2.2. Conditionnement de l'animal au laboratoire

Les animaux ont été hébergés à l'animalerie (ENS Kouba, Alger) dans des cages séparées et nourris par leur régime, comprenant des plantes halophiles de la famille des Chenopodiaceae (principalement *Suaeda mollis*) très riches en eau et en sels minéraux, dans des conditions de cycle lumineux (12 h: 12 h) à 22–25 ° C. Les animaux ont été utilisés et traités conformément aux directives institutionnelles pour les soins aux animaux, et le protocole a été approuvé par le comité d'éthique local. (**BEDRANI, 2009**).

### II.3. Traitement

Après 10 jours d'adaptation initiale, 12 rats mâles de *P. obesus* pesant 150-200 grammes (de 2 à 3 mois) ont été répartis au hasard en deux groupes (avec  $n = 6$  par chaque groupe). Le groupe témoin a été nourri avec un régime hypocalorique (R hypo C de 0,51 kcal / g) contenant des plantes naturelles de la famille des *Chenopodiaceae* (Épinard) alors que le groupe régime haute calorie (R hyper C) a reçu un régime enrichi en acide palmitique (3,9 kcal / g) contenant le même régime que le groupe H hypo C, mais complété par un mélange synthétique riche (2,8%) en acide palmitique (**Figure 23**).



**Figure 23** : Schéma de traitement

### II.4.L'évaluation de la mémoire de travail spatiale par Labyrinthe en Y

#### II.4.1. Labyrinthe en Y

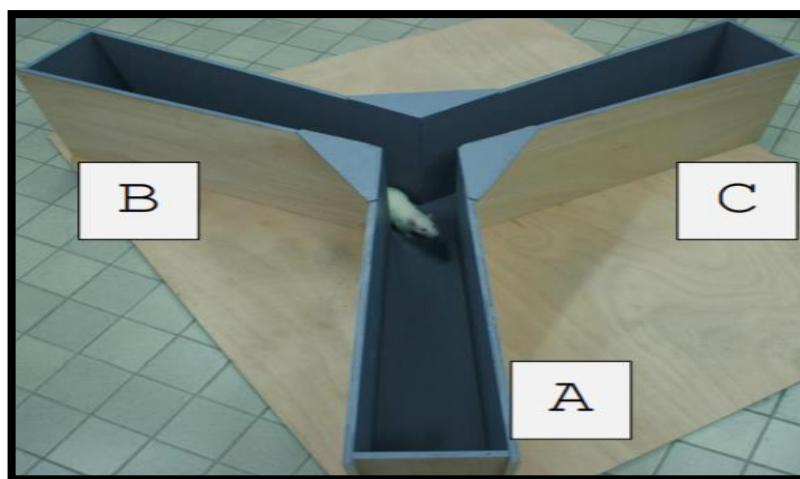
Est un test de mémoire de premier choix appelé aussi d'alternance spontanée, il est utilisé très largement pour évaluer l'état des fonctions cognitives des modèles expérimentaux rat et souris.

##### II.4.1.1. Principe :

Le test du labyrinthe en Y, initié par Tolman (1924), permet de mesurer la capacité d'alternance spontanée : soit la mémoire immédiate et à court terme, la reconnaissance de lieux, la reconnaissance d'objets, la discrimination spatiale, la mémoire de travail, la mémoire de référence, chez le rongeur (**PEIFFER 2011**) .

**II.4.1.2. Dispositif :**

Il est constitué de trois branches (60×10×45 cm) surmontées de cloisons verticales et positionnées en Y. Chaque branche est identifiée par une lettre : **A, B** ou **C** (figure 24), permettant ainsi de relever la succession des différentes branches visitées. (PEIFFER 2011)



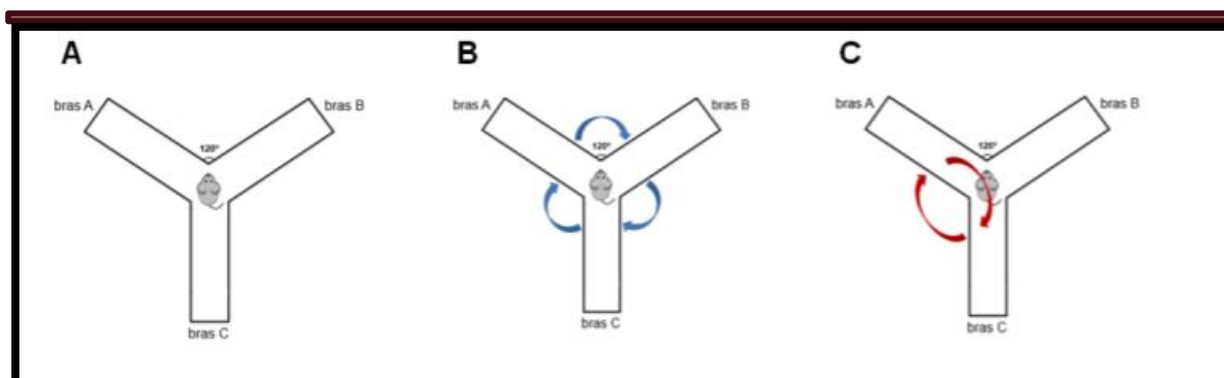
**Figure 24 : Labyrinthe en Y (PEIFFER, 2011).**

**II.4.1.3. Procédure :**

Au début du test, l'animal est placé au fond de la branche A. Il est alors laissé libre d'explorer le labyrinthe pendant 10 minutes (Figure 25) (PEIFFER 2011).

**II.4.1.4. Variables mesurées :**

Chaque entrée dans une branche a été relevée pour rendre compte de l'enchaînement des différentes branches visitées au cours du test. A partir de cette séquence, on définit le nombre de triplets justes réalisés, sachant qu'un triplé juste correspond à l'enchaînement de 3 branches différentes. La capacité d'alternance des animaux correspond alors au rapport entre le nombre de triplets justes et le nombre total de triplets réalisés, elle est défini par le calcul suivant :  $(\text{nombre total de branches visitées} - 2) \times 100$ . De plus, les relevés du nombre total de branches visitées, du nombre de branches visitées au cours de la 1ère minute et du nombre de redressements effectués renseignent sur le niveau d'activité de l'animal (PEIFFER 2011).



**Figure 25** : Représentation du labyrinthe en Y utilisé pour le test d'alternance spontanée. La souris est placée au centre du dispositif (A) et peut explorer librement les 3 bras pendant 8 minutes. Les triplets comprenant 3 bras différents correspondent à une alternance (B) contrairement aux triplets comprenant au moins deux bras identiques (C)

(PEIFFER 2011).

## II.5. Les Techniques opératoires

### II. 5.1. Prélèvement sanguin

- Anesthésier la souris une injection intra péritonéale d'uréthane 25 %, à raison de 0.4 ml/100 g de poids corporel.
- Vérifier la profondeur de l'anesthésie.
- Placer l'animal en décubitus dorsal, fixer les pattes avant de chaque côté à l'aide de ruban adhésif ou d'aiguilles sur une planche de liège. Palper la pointe du sternum et la dépression qui se trouve à sa gauche (gauche de la souris). Appliquer de l'alcool afin de bien visualiser le site.
- Utiliser une aiguille 25G 5/8" et une seringue de 1 à 3 ml selon la grosseur de la souris.
- Insérer doucement l'aiguille dans la dépression, biseau vers le haut, à un angle de 30 à 45 degrés, en exerçant une pression négative sur le piston de la seringue.
- Soutirer le maximum de sang.
- Si le sang ne vient pas, modifier l'emplacement de l'aiguille (plus ou moins profondément, modification de l'angle, etc.) en exerçant une pression négative sur le piston de la seringue.

- Procéder à une deuxième méthode d'euthanasie et vérifier la mort de l'animal avant de disposer de la carcasse (STEPHANIE, 2015).

## II.5.2. Prélèvement des organes

A la fin de l'expérimentation (après deux mois de régime), les rats de chaque lot, sont anesthésiés à l'aide d'une injection intra péritonéale d'uréthane 25 % (0,4 ml par 100g de poids corporel), après 12 heures de jeûne. Les cerveaux sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 9‰, ensuite pesés. Pour l'étude histologique, les cerveaux sont prélevés puis fixés dans le Bouin aqueux ou conservés dans du butanol pour une étude ultérieure (BEDRANI, 2009).

## II.6. Techniques analytiques

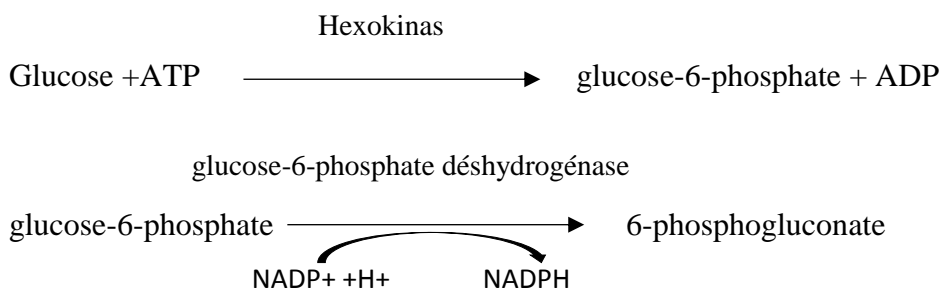
### II.6.1. Dosage biochimiques

#### II.6.1.1. glycémie

La glycémie peut être dosée par de très nombreuses méthodes, dont les plus anciennes sont colorimétriques alors que celles pratiquées actuellement sont enzymatiques.

Dans notre étude, la glycémie a été déterminée suivant une méthode enzymatique (Hexokinase /G6-PDH) en utilisant le Kit de réactif de glucose par un autoanalyseur de type (Prolab).

Le glucose est phosphorylé par l'hexokinase (**HK**) en présence d'adénosine triphosphate (**ATP**) et d'ion de magnésium, produisant ainsi du glucose-6-phosphate (G-6-P) et d'adénosine diphosphate (**ADP**). La glucose-6-phosphate déshydrogénase (**G-6-PDH**) oxyde en particulier le G6-P en 6-phosphogluconate avec réduction simultanée du nicotinamide adénine dinucléotide (**NAD**) en nicotinamide adénine dinucléotide réduit (**NADH**).



Une micromole de NADH est produite pour chaque micromole de glucose consommée. Le NADH produit absorbe la lumière à 340 nm et cette augmentation de l'absorbance peut être détectée par spectrophotométrie (BEDRANI, 2009).

### II.6.1.2. Insuline

Le dosage repose sur la compétition entre l'insuline marqué à l'iode et l'insuline contenue dans les standards ou les échantillons à mesurer, vis à vis d'un nombre donné et limité de sites d'anticorps anti insuline fixés sur la phase solide des tubes. A la fin de la période d'incubation, l'excès de traceur est aisément éliminé par une étape de lavage. La quantité d'insuline marquée liée à l'anticorps est inversement proportionnelle à la quantité d'insuline non marquée présente dans l'essai (BEDRANI, 2009).

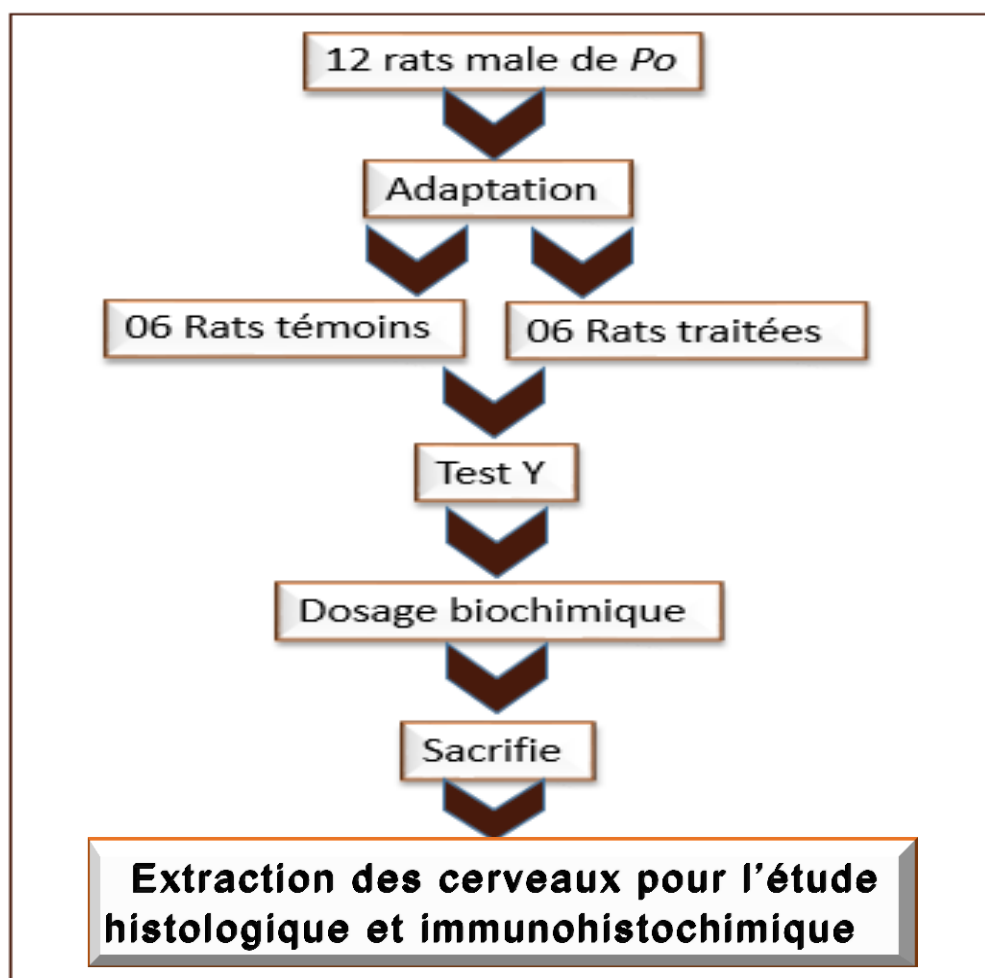


Figure 26 : Les différentes étapes du protocole expérimental utilisé.

**II.7. Techniques Histologiques****II.7.1. Histologie**

Le prélèvement constitue la première étape de toute étude histologique .pour cela la dissection doit se faire le plus rapidement possible pour que les cerveaux ne subisse pas d'altération cellulaires et tissulaires et éviter le dessèchement des tissu. Immédiatement après le prélèvement, les cerveaux sont rincés dans l'eau physiologique.

Dans cette étude ce sont les animaux utilisés pour les tests du comportement qui sont décapités. Par la suite leurs cerveaux sont prélevés pour une étude histologique selon la méthode classique incluant plusieurs étapes à savoir : la fixation, l'inclusion, la déshydratation, l'imprégnation suivie d'une inclusion dans la paraffine pure ; ensuite une coloration par la méthode coloration de Nissl suivie d'un montage sur lame, et lecture à l'aide d'un microscope Optique. La méthode est expliquée en détail dans le tableau suivant (**Tableau 3**), ( **BENLAHCEN, 2008**).



Tableau 3 : Les étapes de l'étude histologique

Etape	Mode opératoire
<i>La fixation</i>	La fixation des tissus doit se faire dans les minutes qui suivent le prélèvement, par immersion de la pièce dans une solution saline (fixateur= mélange de Bouin). La durée de fixation est de <b>6 à 12 heures</b>
<i>L'inclusion</i>	Pour réussir de bonnes coupes fines, la pièce doit être imprégnée à l'échelle cellulaire ; à ce moment, le tissu peut être capable de le durcir de manière homogène et de maintenir les éléments en place. Une fois la pièce fixée, elle est mise dans le formol salin et dans le mélange de Bouin à l'alcool <b>70°</b> . Ensuite vient l'étape de l'inclusion qui comporte plusieurs bains successifs de <b>30 minutes</b> chacun
<i>Déshydratation</i>	Les quatre bains d'acétone successifs permettent au tissu de perdre l'eau qu'il contient. Une mauvaise déshydratation se répercute plus tard sur la réalisation des coupes et la conservation des blocs, <b>10 minutes</b> pour chaque bain.
<i>Eclaircissement</i>	L'agent déshydratant étant rarement miscible au milieu d'inclusion, on le remplace par un liquide miscible avec le milieu ; durant cette étape le tissu devient transparent, d'où le non de l'opération. Un mauvais éclaircissement donne des blocs de consistance hétérogène, des rétraction ou distorsions excessives. Cette étape comporte deux bains successifs de toluène 100% ; <b>30 minutes</b> pour chaque bain.
<i>Imprégnation</i>	La pièce est placée dans le milieu d'inclusion qui pénètre dans toutes les cellules. Des imprégnations successives sont réalisées des inclusions dans la paraffine pure ( <b>55°C à 57°C</b> ), pendant, 1 heure.
<i>Les coupes</i>	Les blocs de paraffine sont faits à l'aide d'un microtome qui permet de réaliser des coupes de <b>5 à 10µ</b> d'épaisseur sous forme d'un ruban qui sont recueillies et collées sur des lames en verre.
<i>La coloration</i>	Le déparaffinage et l'hydratation font à l'aide d'une plaque chauffante après une coloration de Nissl pendant <b>5-10 min</b> . Les lames sont lavées rapidement à l'eau courante puis mises dans une solution aqueuse à saturation de carbonate de lithium. Une

	différenciation à l'eau chlorhydrique à 0,1 % s'ensuit et un lavage à l'eau courante.  Les lames sont ensuite colorées par une solution aqueuse violette de crésyl à 0,1% pendant 20 min, puis lavées à l'eau courante. Enfin une déshydratation et un montage entre lames et lamelle.
<i>Observation et interprétation</i>	L'observation de fait à l'aide de microscope optique au grossissement 1000x

### II.7.2. Immunohistochimie

Cette méthode de coloration consiste à marquer une molécule d'intérêt à l'aide d'anticorps qui lui sont spécifiques puis de détecter le premier anticorps (dit primaire) à l'aide d'un second anticorps marqué par un fluorophore. L'anticorps secondaire, polyclonal, sert également à amplifier le signal.

De manière générale, un Immunomarquage est réalisé selon le protocole suivant :

- ✓ fixation de l'échantillon (para formaldéhyde, ...).
- ✓ perméabilisation des membranes (si la structure à marquer est intracellulaire).
- ✓ saturation des sites, afin d'obtenir par la suite un marquage avec une meilleure spécificité.
- ✓ incubation avec l'anticorps primaire qui va se fixer de façon spécifique sur son antigène.

Il est également possible de coupler l'anticorps secondaire à d'autres molécules qui pourront permettre une observation par microscopie à fond clair.

- ✓ incubation avec l'anticorps secondaire couplé à un fluorophore. Cet anticorps est spécifique du premier et permet également une amplification du signal.

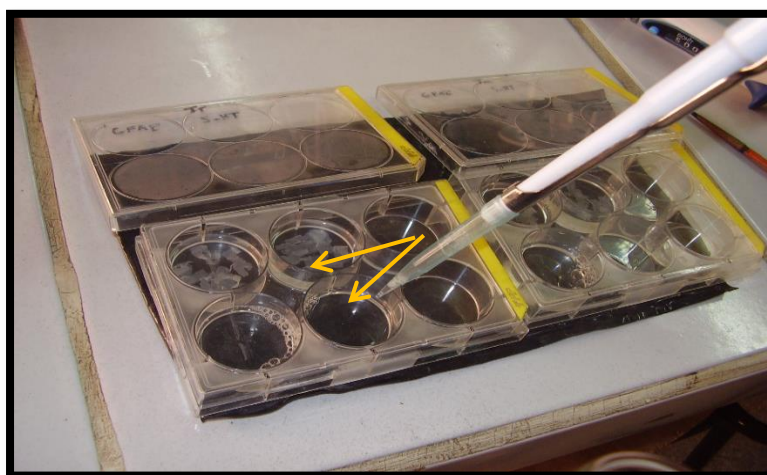
Entre chaque étape, plusieurs lavages successifs par Alcool benzylique (96 % 80 % 70%) permettent de diminuer le bruit de fond et donc d'obtenir un meilleur contraste (BENLAHCEN, 2008).

**Les astrocytes** peuvent être marqués soit par transgénèse, on place alors le gène de la **GFP** sous le contrôle du promoteur de la **GFAP** (Glial Fibrillary Acidic Protein).

Le gène de GFAP (17q21) est responsable de la fabrication de la protéine GFAP. Si le système nerveux central est blessé les astrocytes réagissent en produisant rapidement plus de GFAP. Bien que sa fonction ne soit pas entièrement comprise, la protéine de

**GFAP** est probablement impliquée en commandant la forme et le mouvement des astrocytes. La protéine joue probablement un rôle significatif dans les interactions des astrocytes avec les oligodendroglomes et les cellules microgliales. En plus, la protéine de GFAP peut aider à maintenir la barrière protectrice qui permet seulement à certaines substances de passer entre les vaisseaux sanguins et le cerveau (barrière hémato-méningée). Avec le marquage GFAP on provoque une réaction des astrocytes (gliose réactive) Dans le but de rechercher si l'atteinte pondérale s'accompagne ou non d'une quelconque altération de l'architecture tissulaire, les rats sont sacrifiés et une étude histologique est réalisée au niveau du cortex du corps calleux et du cervelet. Ensuite, un échantillon de **12 rats** répartis en 02 lots (témoins, traités) a été utilisé pour l'Immunomarquage des mêmes structures étudiées précédemment.

La réalisation de coupes sagittales de 15-20  $\mu$  m, se fait à l'aide d'un microtome. Les rubans contenant le tissu nerveux sont recueillis dans du PBS. Ces échantillons sont ensuite incubés pendant 24 heures à 4 ° C avec un anticorps anti-GFAP (Glial fibrally acidic protein). La révélation a été faite par 3,3 diaminobenzidine, les coupes sont recueillies, déshydratées et montées dans Eukit (**Figure 27**) (**BENLAHCEN, 2008**).



**Figure 27** : Technique Immunohistochimique (**GFAP**) Les flèches indiquent les puits d'imprégnation des coupes du cerveau dans les pu (**BENLAHCEN, 2008**).

**II.8. Analyse statistique**

Pour chaque série d'analyses, sont calculées les moyennes et l'erreur standard à la moyenne (ESM). La comparaison des données recueillis au cours du traitement ont été analysées par comparaison des moyennes  $\pm$  erreur standard à la moyenne (ESM) avec le test *Student-Fisher* à un seuil de 0,05.

Pour la Langage de définition de données (d.d.l) et à 5% d'erreur, la valeur de t nous donne le degré de signification «p» lu sur la table de Student

- $p > 0,05$  = la différence n'est pas significative
- $0,05 > p > 0,01$  = la différence est significative
- $0,05 > p > 0,001$  = la différence est hautement significative
- $p < 0,001$  = la différence est très hautement significative

# **Chapitre III**

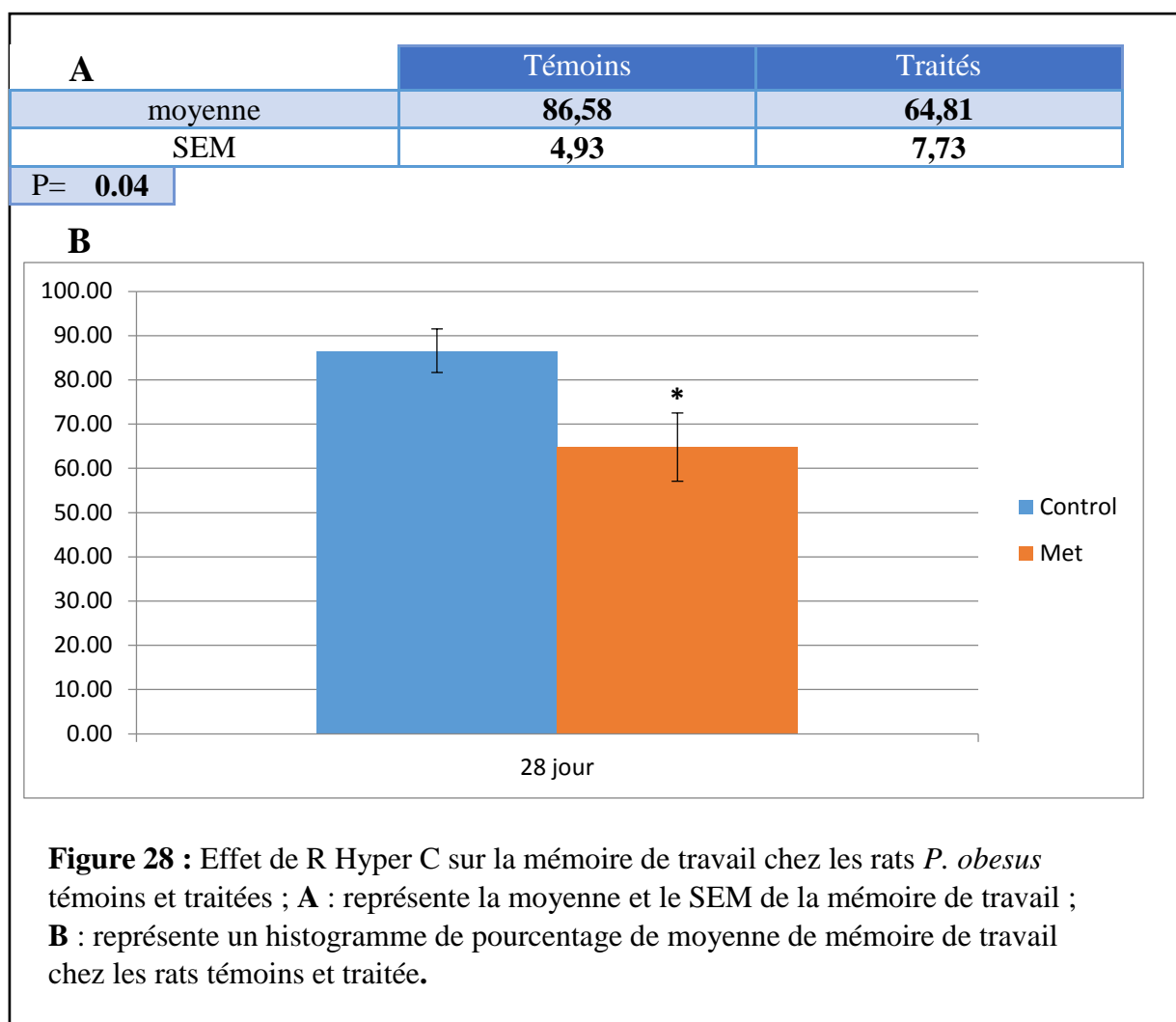
## **Résultats et discussion**

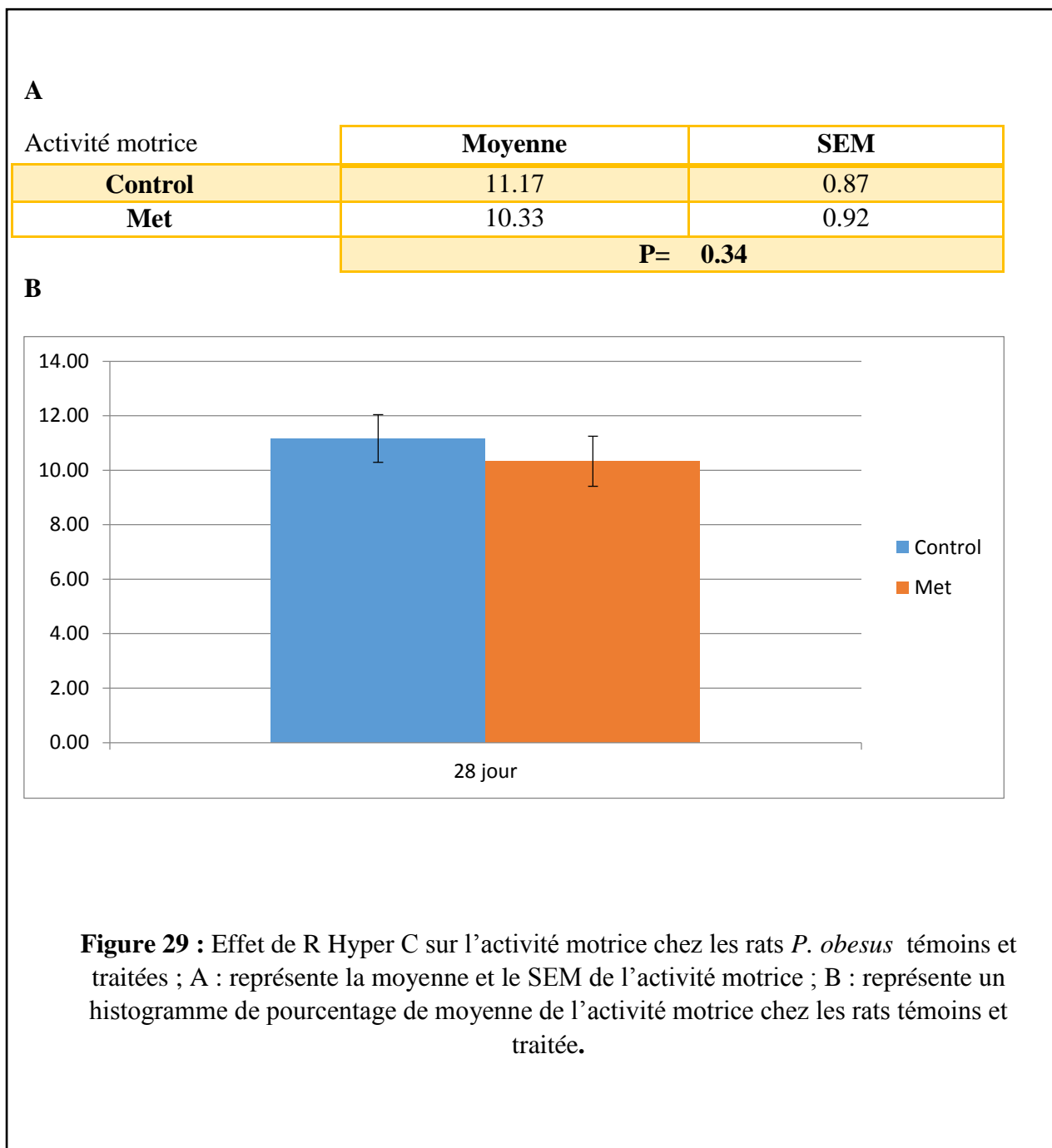
### A- Résultats

Le comportement, le dosage des paramètres biochimiques ainsi que les résultats de l'étude histologique ont permis de mettre en évidence les conséquences d'un traitement par un régime hypercalorique sur des rats de sables mâles pendant quatre semaines.

#### III.1. Résultats de Labyrinthe en Y

L'observation des résultats de test des rats témoins et traités par un régime hypercalorique a été effectuée pendant 10 min. Les mesures de la capacité d'alternance spontanée et d'activité motrice sont montrées ci-dessous :



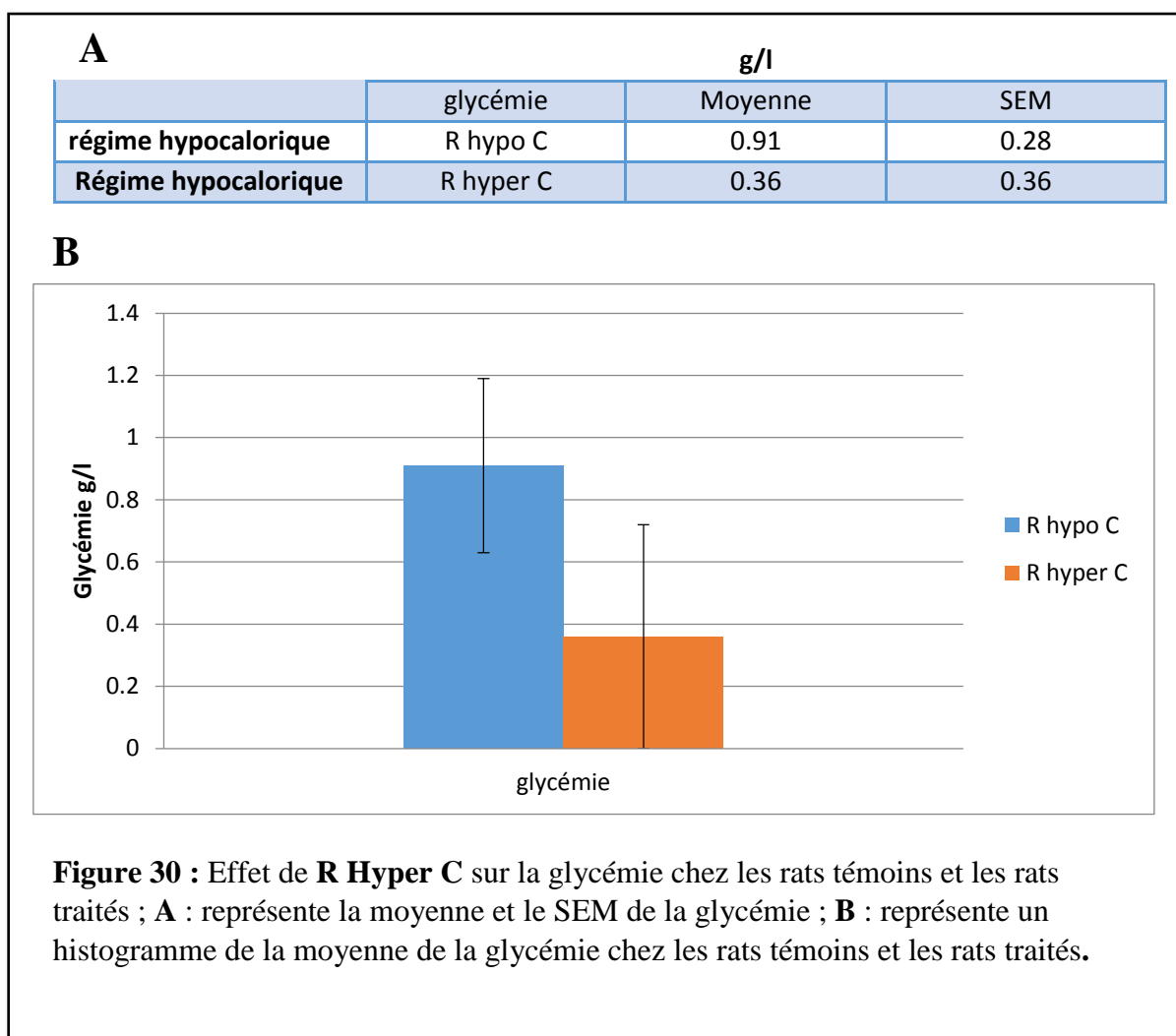


### III.2. Résultats biochimiques

Les paramètres biochimiques permettant de déterminer l'évolution du diabète soumis au régime hypercalorie chez *P. obesus*. Comparé à l'animal témoin nourri aux plantes halophiles de son biotope ont été mesurés.

#### III.2.1. Glycémie

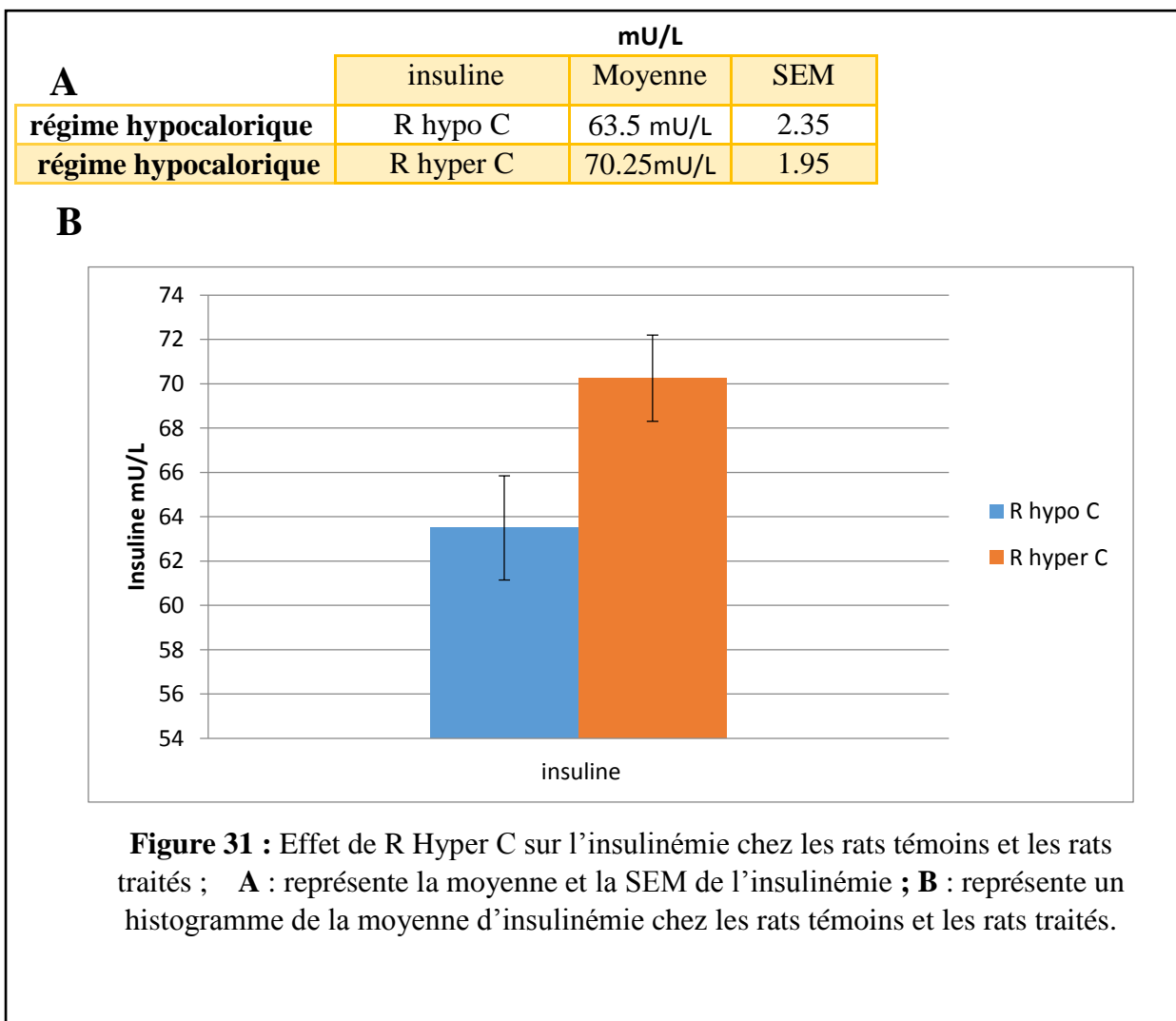
En fin d'expérimentation, les animaux ayant été soumis à un régime hypercalorique pendant 28 jours ont en un diabète de type 2 à ses débuts. En effet, nous avons enregistré une augmentation qui n'est pas significative de la glycémie par rapport à leurs témoins correspondants ( $1.14 \pm 0.36$  g/l vs  $0.91 \pm 0.28$  g/l)





## III.2.2. Insuline

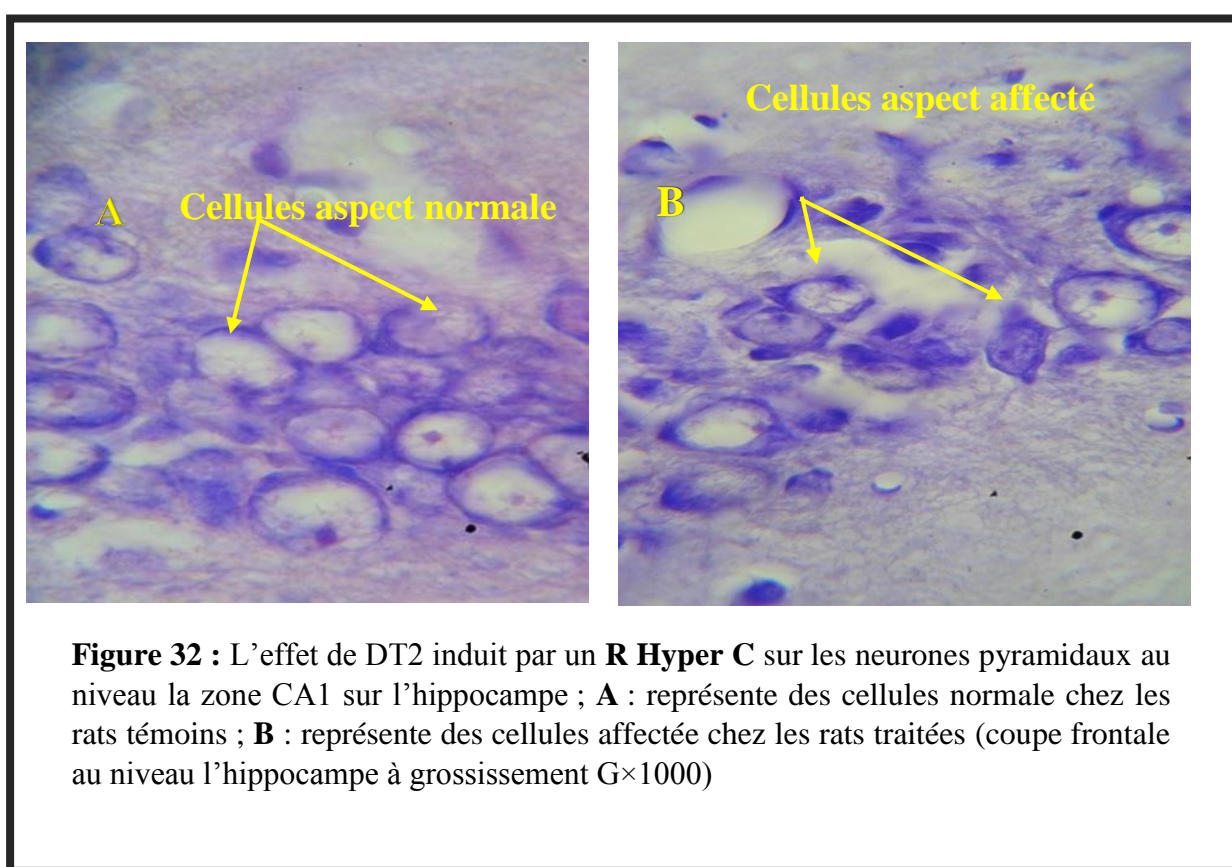
Au cours de notre expérimentation, nous avons noté une augmentation non significative de l'insulinémie chez les rats traité par R Hyper C aux 28 jours de traitement ( $70.25\text{mU/L} \pm 1.95$  vs  $63.5 \text{ mU/L} \pm 2.35$ ).



### III.3. Résultats histologique

#### III.3.1. Effet de régime hypercalorique au niveau de la zone CA1 de l'hippocampe des rats pendant 28 jours de traitement :

L'observation des coupes histologiques de l'hippocampe des rats traités par un régime hypercalorique (B), a montré des cellules affectées se traduisant par le rétrécissement des cellules cérébrales et des lésions vasculaires dans la zone CA1 dans l'hippocampe par rapport aux cellules normales chez le groupe témoin (A).



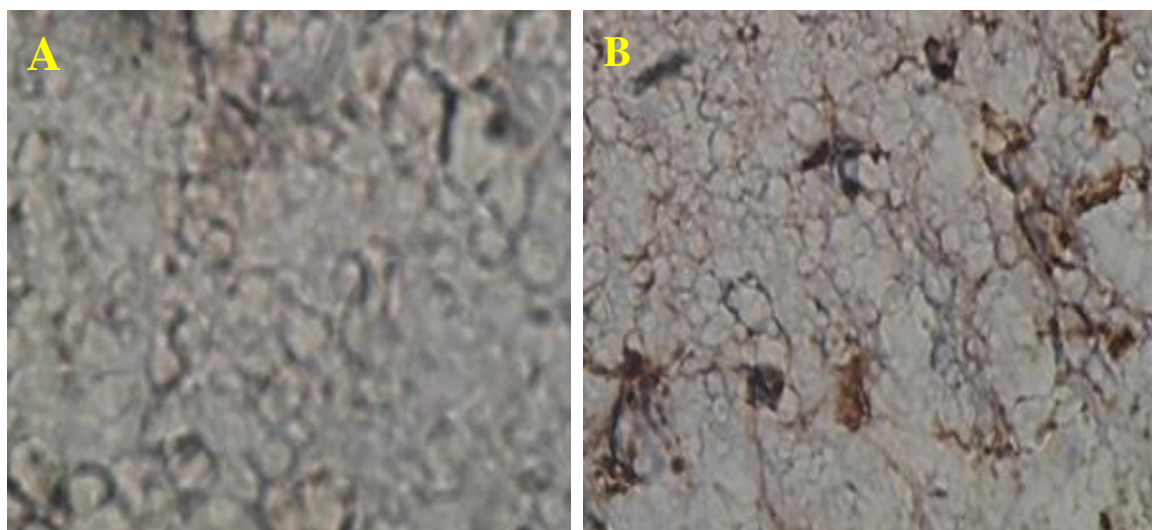
**Figure 32 :** L'effet de DT2 induit par un **R Hyper C** sur les neurones pyramidaux au niveau la zone CA1 sur l'hippocampe ; **A** : représente des cellules normale chez les rats témoins ; **B** : représente des cellules affectée chez les rats traitées (coupe frontale au niveau l'hippocampe à grossissement  $G \times 1000$ )

---

**II.3.2. Effet de régime hypercalorique sur la réactivité des astrocytes au niveau de la zone CA1 de l'hippocampe des rats pendant 28 jours de traitement :**

Grâce à l'Immunomarquage GFAP (Glial fibrillary acidic protein) on peut suivre la trace des cellules gliales qui forment le système nerveux avec les neurones ; particulièrement les astrocytes.

Les résultats obtenus après Immunomarquage sont illustrés par les figures suivantes



**Figure 33 :** L'effet de DT2 induit par un **R Hyper C** sur la réactivité des astrocytes au niveau la zone CA1 sur l'hippocampe ; **A** : représente la réactivité des astrocytes normale chez les rats témoins ; **B** : : représente la réactivité des astrocytes chez les rats traitées (coupe frontale au niveau l'hippocampe à grossissement G×1000)

**B- Discussion**

Dans ce travail, nous avons directement induit le diabète chez des *Psammomys obesus* de la région de Biskra en suivant un régime hypercalorique.

Il est important de souligner que la plupart des travaux analysant les effets de l'hyperglycémie sur différents composants de la mémoire de travail se réalisent grâce à des tests de reconnaissance de localisation effectués dans le labyrinthe en Y.

Nos résultats indiquent que les animaux diabétiques ne peuvent pas se souvenir du bras qui a été visité entre les sondes du nouveau bras par rapport au bras familier, reflétant ainsi les changements liés à l'hyperglycémie (différence est significative  $p=0.04$ ) de la trajectoire de la mémoire. Ces résultats sont confirmés par les travaux de **PEIFFER (2011)** qui montrent que des atteintes comportementales ont majoritairement été observées chez les animaux traités, comparativement par les témoins.

De toutes les méthodes d'évaluation de la fonctionnalité motrice, la mesure de l'activité spontanée est utilisée pour évaluer les effets de régime hypercalorie pendant que 28 jours sur l'activité motrice. Nos résultats indiquent statistiquement qu'il n'y a pas d'effet ( $P= 0.34$ ).

Au niveau du métabolisme biologique, nous avons remarqué qu'après 28 jour de ce régime relativement riche en calories, les *Psammomys obesus* traitées ont développé le syndrome métabolique typique du diabète de type 2 : hyperglycémie, hyperinsulinémie par rapport les rats témoins, mais statistiquement n'est pas significative ( $p=0.008$ ).

L'étude morphométrique, effectuée sur l'hippocampe des rats diabétiques, s'accorde avec les résultats biochimiques. En effet, après 28 jours de régime hypercalorique nous observons une extension des zones CA1, sans doute consécutive aux perturbations métaboliques. Ce résultat est en accord avec les travaux de **COSSETTE** en 2001, qui ont montré que les sujets âgés porteurs d'un diabète de type 2 sont d'avantages à risque de troubles cognitifs et de déclin cognitif que les sujets âgés dépourvus de diabète.

Une étude réalisée par **MENAD** et **KENDOULI (2014)**, indique que les neurones de hippocampe sont affectées par l'hyperglycémie, soit par le stress oxydatif soit par affaiblissements les parois des petits vaisseaux sanguins ; c'est qui causer des problèmes d'apprentissage, de mémorisation, de résolution de problème

Une étude de **Wenjun Li *et al.*, 2018** qui indique que la hyperglycémie une raison de l'apoptose des cellules astrocytaire .

En accord avec plusieurs études précédentes, la réactivité des astrocytes peut être la réponse précoce du tissu cérébral à une altération du métabolisme du glucose (**Lebed *et al.*, 2008**).

La prolifération associée aux astrocytes dans la région endommagée de l'hippocampe (augmentation de l'immunoprécipitation de la GFAP) est un résultat final courant des dommages neuronaux dans le système nerveux central (**Stevens *et al.*, 2003**) qui conduit à un dysfonctionnement cognitif (**Plath *et al.*, 2006**).

Des études longitudinales ont montré que le déclin cognitif des patients atteints de diabète de type 2 est le double de celui du vieillissement physique, et que le risque de troubles cognitifs légers chez les patients diabétiques est augmenté (**Cukierman *et al.*, 2005**) (**Koekkoek *et al.*, 2015**),.

De plus, de nombreuses études longitudinales ont été menées et la plupart des gens ont identifié le diabète comme un facteur de risque de la MA. Une étude visant spécifiquement l'incidence de la démence chez les patients atteints de diabète de type 2, après ajustement pour le contrôle de la glycémie, les complications microvasculaires et les complications telles que l'hypertension et les accidents vasculaires cérébraux, a également montré un risque accru. Sur les 13 études longitudinales en population analysées, 8 ont révélé que les adultes diabétiques ont un risque accru de MA, allant de 50 % à 100 % (**Biessels *et al.*, 2006**). Deux grandes études de population menées à Taiwan ont confirmé ces résultats et ont été suivies pendant 10 ans (**Wang *et al.*, 2012**), (**Huang *et al.*, 2014**). Un mauvais contrôle de la glycémie et la durée du diabète ont été identifiés comme des facteurs de risque de la MA (**Xu *et al.*, 2009**), (**Tolppanen *et al.*, 2013**).

Dans ce travail, la GFAP a augmenté dans le groupe ayant un régime hypercalorique par rapport au groupe témoin.

Cette activation astrocytaire, est transitoire et réapparaît après plusieurs semaines sur ces diètes hypercalorie. Cette activation transitoire suggère que les astrocytes sont sensibles aux changements rapides des concentrations centrales de glucose. De façon similaire, la consommation de diète hypercalorie induit le clivage de la caspase 3 dans les

astrocytes après uniquement 3 jours. L'activation de cette caspase est généralement associée à l'activation des voies apoptotiques.

*Tous ces résultats comme les dommages comportementaux, les marqueurs de la réactivité anormale des astrocytes observés dans l'hippocampe du *Psammomys obesus* par le GFAP, et l'atteinte neuronale due à l'hyperglycémie, sont des indicateurs que le diabète de type 2 est affecté par la neuroplasticité, ce qui affecte ce mémoire.*

**Conclusion**  
**et**  
**perspectives**

## Conclusion et perspectives

---

### Conclusion et perspectives

Ce travail nous a permis de contribuer à la connaissance des effets de diabète type 2 après un régime hypercalorique riche en acide palmitique pendant 28 jours chez le rat *Psammomys obesus* sur la neuroplasticité au niveau de l'hippocampe .

Sur la base des résultats obtenus, on peut conclure que le changement de régime alimentaire hypercalorique des *Psammomys obesus* leur font développer un diabète de type 2 qui affecte l'hippocampe et qui peuvent être l'origine de plusieurs maladies neuropsychiatrique et neurodégénératives (tel que la maladie d'Alzheimer...etc.). L'impact direct du diabète en tant que facteur de risque vasculaire et le lien entre fragilité vasculaire et déficits cognitifs ont été clairement établis et indirect par le biais du stress oxydatif, qui est la cause d'une augmentation de la décomposition de la glycolyse, La production de ROS entraîne un déséquilibre du calcium, affectant les fonctions neuronales telles que la libération de neurotransmetteurs et la plasticité imbriquée. La destruction de l'équilibre des ions neurones entraîne une toxicité, une perte de synapses et un manque de neurotransmetteurs,

Nous avons pu mettre en évidence le lien possible entre l'hyperglycémie et une diminution des performances du mémoire de *Psammomys obesus* et des changements structurels dans l'hippocampe.

➤ Pour la suite de ce travail :

Il sera intéressant de cibler d'autres structures cérébrales, notamment le cortex préfrontal, qui est une structure également essentielle à la mémoire accidentel.

De plus, le cortex préfrontal semble être plus sensible à de telles influences.



# **Références bibliographiques**

## Références Bibliographiques

---

### Références Bibliographiques

1. ALBERTI, K. G. M. M., & ZIMMET, P. F, 1998, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, 15(7), 539-553.
2. DORSEMANS A-C., 2018. Diabète, inflammation et stress oxydatif : impact sur la barrière hématoencéphalique, la neurogenèse et la réparation cérébrale. Santé. Université de la Réunion Français. ffNNT : 2018LARE0017ff.
3. AZOULAI, C., 2017, Diabète de type 2 et maladies neurodégénératives : un domaine émergent. 14, n°199, 12-65.
4. BEDRANI F., 2009, « Ontogenèse de l'aorte de *Psammomys obesus*. Effet de la Metformine sur le syndrome métabolique induit par un régime hypercalorique : Mécanisme d'action et relation structure-activité » N° d'ordre : 44/2009-M/S.N, 22\_33.
5. BENLAHCEN. K., 2008, Etude neurobiochimique et histologique de l'intoxication chronique à l'acétate de plomb chez le rat wistar, UNIVERSITE D'ORAN (Es-Senia) ,84\_88.
6. BENSMINE K. BOUGUEROUA K., 2019, Effet hypoglycémiant du polysaccharide d'algue verte *Ulva lactuca* chez les rats Wistar rendus diabétiques par alloxane, Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem, Mémoire du Diplôme de Master II.
7. BIESSELS G.J. STAEKENBORG S, BRUNNER E, BRAYNE C, SCHELTENS P., 2006, Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*. Jan; 5(1):64–74.
8. CHO. N. H. SHAW, J. E. KARURANGA, SUVI. HUANG, YAFANG. DA ROCHA FERNANDES, J. D. OHLROGGE, A. W. MALANDA, B."IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045." *Diabetes research and clinical practice* 138: 271-281.
9. COSSETTE, 2001, IMPACT PRÉCOCE DU DIABÈTE SUR LA FONCTION DES NEURONES GLUTAMATERGIQUES DU CERVEAU, UNIVERSITÉ DU QUÉBEC à Trois-Rivières.
10. CUKIERMAN T, GERSTEIN HC, WILLIAMSON JD, 2005, Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. Dec; 48(12):2460–9.
11. ERIKA F. BRUTSAERT, 2020, Diabète sucré (DS), New York Medical College.
12. FRANKLIN, H., CLARKE, B. E. et PATANI, R, 2020, Astrocytes and microglia in neurodegenerative diseases: Lessons from human in vitro models, *Progress in Neurobiology*, 101973.

## Références Bibliographiques

---

13. **GUDALA K, BANSAL D, SCHIFANO F, BHANSALI A**, 2013, Diabetes mellitus and risk of dementia: A metaanalysis of prospective observational studies. *Journal of Diabetes Investigation*. Nov ; 4(6) :640–50.
14. **HOCEINE. N.**, 2014, " STRESS METABOLIQUE ET INFLAMMATION DU PANCRÉAS AU COURS D'UN DIABETE DE TYPE 2 NUTRI-INDUIT CHEZ *Psammomys obesus* »,« UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE « HOUARI BOUMEDIENE », N° d'ORDRE : 07/2014- M/ SB,
15. **HUANG C-C, CHUNG C-M, LEU H-B, LIN L-Y, CHIU C-C, HSU C-Y**, Jan 29 2014, Diabetes Mellitus and the Risk of Alzheimer's disease: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One* [Internet]. [cited 2016 May 18]; 9(1). Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3906115/>
16. **IDF, I. D. F**, *Diabetes Atlas - Eighth edition*, 2017.
17. **JULIE PEIFFER**, 2011, Etude de la neurotoxicité d'un Polluant Organique Persistant chez le rat : Effets à court et à long terme de l'inhalation répétée de fluorène sur le développement sensori-moteur du jeune et le comportement à l'âge adulte, Thèse de doctorat, Ecole Doctorale Ressources Procédés Produits Environnement.
18. **KAPPELLE LJ, VAN DEN BERG E, RUTTEN GEHM, BIESSELS GJ**, 2015, Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *The Lancet Neurology*. Mar ; 14(3) :329–40.
19. **KHARROUBI, A. T., & DARWISH, H. M**, 2015, Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World journal of diabetes*, 6(6), 850.
20. **KOEKKOEK PS, KAPPELLE LJ, VAN DEN BERG E, RUTTEN GEHM, BIESSELS GJ**, 2015, Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *The Lancet Neurology*. Mar ; 14(3) :329–40.
21. **LEBED YV, ORLOVSKY MA, NIKONENKO AG, USHAKOVA GA, SKIBO GG** *NEUROSCI LETT*, 2008, early reaction of astroglial cells in rat hippocampus to streptozotocin-induced diabetes Oct 24; 444(2):181-5.
22. **MASSEBOEUF MYRIAM**, 2010 *Rôle du glucagon like peptide-1 et de la dipeptidyl peptidase 4 dans le contrôle de la glycémie : influence des lipides nutritionnels*, Diss. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier
23. **MENAD AWATIF, KENDOULI HOURIA**, 2014, Implication du stress oxydant dans la maladie d'Alzheimer, université Constantine 1, Mémoire du Diplôme de Master II.
24. **MINEO. C**, 2018, DIABETE et NEURO-TRAINING, 6, 4-37.
25. **OMARI N. AKLI Y. AÏT, LABROUSSE F., DELAGE-CORREMANUELLA, BOUTET, M. J. LE HADJ-BEKKOUCHE. E**, 2007, Stress nutritionnel chez *Psammomys*

## Références Bibliographiques

---

obesus. Psysiopathologie de la glande surrenale, Bulletin de la Société zoologique de France, Paris : La Societe, P 165.

**26. Organisation mondiale de la santé, 2016, Diabète,**

[https://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/fr/](https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/).

**27. OUADJED K. I., 2017, Etude Épidémiologique sur l'Effet de Diabète type 2 dans l'évolution de la Maladie d'Alzheimer, Université Abdelhamid Ben Badis –Mostaganem, Mémoire du Diplôme de Master II.**

**28. PLATH N, OHANA O, DAMMERMANN B, ERRINGTON ML, SCHMITZ D, GROSS C, MAO X, ENGELSBERG A, MAHLKE C, WELZL H, KOBALZ U, STAWRAKAKIS A, FERNANDEZ E, WALTEREIT R, BICK-SANDER A, THERSTAPPEN E, COOKE SF, BLANQUET V, WURST W, SALMEN B, BÖSL MR, LIPP HP, GRANT SG, BLISS TV, WOLFER DP, KUHL D. 2006, Arc/Arg3. 1 is essential for the consolidation of synaptic plasticity and memories. Neuron; 52(3):437-44.**

**29. RACINE, G, 2015, Une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2 : Les inhibiteurs de la DPP-4. 36, TOU3 / 2056, 12-190.**

**30. STEPHANIE CARON, FRANCE MONTAMBAULT, DAPHNEE VEILLEUX-LEMIEUX, 2015, Prélèvements sanguins chez la souris, N : P-2, Version 2.**

**31. STEVENS A, LOWE JS, YOUNG B, 2003, Nervous system, in Wheater's Basic Histopathology, a colour atlas and text, fourth edition. Churchill Livingstone, Elsevier Science Limited, Edinburgh, London, New York; 269–270.**

**32. TOLPPANEN, A. M., LAVIKAINEN, P., SOLOMON, A., KIVIPELTO, M., UUSITUPA, M., SOININEN, H., & HARTIKAINEN, S, 2013, History of medically treated diabetes and risk of Alzheimer disease in a nationwide case-control study. Diabetes Care, 36(7):2015–9.**

**33. WANG K-C, WOUNG L-C, TSAI M-T, LIU C-C, SU Y-H, LI C-Y, 2012, Risk of Alzheimer's Disease in Relation to Diabetes : A Population-Based Cohort Study. NED. 38(4):237–44.**

**34. WENJUN LI1, GOURAV ROY CHOUDHURY, ALI WINTERS, JUDE PRAH, WENPING LIN, RAN LIU1 AND SHAO-HUA YANG, 2018, Hyperglycemia Alters Astrocyte Metabolism and Inhibits Astrocyte Proliferation, Volume 9, Number 4; 674-684**

**35. XU WL, STRAUSS E VON, QIU CX, WINBLAD B, FRATIGLIONI L. 2009, Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. Diabetologia. Jun 1; 52(6) :1031.**

# **Annexes**

## Annexes

---

### VII. Annexe :

L'alternance spontanée dans le **labyrinthe en Y** : test de **la mémoire de travail**.

N°	Control				Met			
Rat	Nbr Entré	Alte Spont	AS Juste	%	Nbr Entré	Alte Spont	AS Juste	%
<b>1</b>	10	8	8	100.00	9	7	4	57.14
<b>2</b>	14	12	5	90.33	12	6	5	50.30
<b>3</b>	9	7	7	100.00	9	7	7	100.00
<b>4</b>	12	10	6	80.50	8	10	6	60.00
<b>5</b>	13	7	5	71.43	14	7	5	71.43
<b>6</b>	9	8	3	77.20	10	4	2	50.00
<b>Total</b>	<b>67.00</b>	<b>41.00</b>	<b>34.00</b>	<b>519.46</b>	<b>62.00</b>	<b>41.00</b>	<b>29.00</b>	<b>388.87</b>
<b>moyenne</b>	<b>11.17</b>	<b>6.83</b>	<b>5.67</b>	<b>86.58</b>	<b>10.33</b>	<b>6.83</b>	<b>4.83</b>	<b>64.81</b>
<b>Ecartype</b>	<b>2.14</b>	<b>1.97</b>	<b>1.75</b>	<b>12.07</b>	<b>2.25</b>	<b>1.94</b>	<b>1.72</b>	<b>18.94</b>
<b>SEM</b>	<b>0.87</b>	<b>0.80</b>	<b>0.71</b>	<b>4.93</b>	<b>0.92</b>	<b>0.79</b>	<b>0.70</b>	<b>7.73</b>