

ÉCOLE NATIONALE SUPÉRIEURE VÉTÉRINAIRE

Projet de fin d'études

En vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

Effets de l'huile d'olive sur les paramètres du stress oxydatif des rats Wistar rendus diabétiques à la streptozotocine

Présenté par :

BENHADDAD Syla

IBRAHIM OUALI Sonia

Soutenu le 22 / 07 /2019

Devant le jury composé de:

- | | | |
|---------------------------------------|-----|------|
| - Président : Mr ZAOUANI Mohamed | MCB | ENSV |
| - Promoteur : Mme AINOUS Lynda | MAA | ENSV |
| - Examineur 1: Mr BOUDJELLABA Sofiane | MAA | ENSV |
| - Examineur 2 : Mme BENMOHAND Chabha | MAA | ENSV |

Année universitaire : 2018 /2019

Remerciements

Nous commençons par remercier DIEU de nous avoir donné la force et la patience pour pouvoir mener ce travail.

Nous tenons à remercier Mme AINOUZ Lynda d'avoir accepté de nous encadrer et pour lui exprimer toutes nos reconnaissances pour sa confiance et pour ses conseils précieux qu'elle nous a prodigué tout le long de notre travail.

Nous exprimons notre sincère reconnaissance à Docteur ZAOUANI Mohamed d'avoir accepté de présider ce jury.

Nous exprimons également notre profonde gratitude à Dr.BENMOHAND Chabha et Dr. BOUDJELLABA Sofiane pour l'importance qu'ils ont accordée à notre travail et d'avoir accepté d'examiner ce mémoire.

Nous tenons à remercier vivement Mme BELKADI Asma pour ses conseils et son encouragement.

Nous voudrions remercier Mme ZOUAOUI Meriem, technicienne du laboratoire de biochimie médicale de l'ENSV pour son aide, sa disponibilité et son soutien pour la réalisation de notre partie expérimentale.

Nos remerciements vont également à tous nos Enseignants de l'ENSV et le personnel de la bibliothèque.

Sonia et Sylia

Dédicaces

Avant tous je remercie le dieu qui m'a donné la volonté, le courage et la patience durant mes cinq ans d'études.

Je dédie ce modeste travail :

A mes deux parents, mon papa adoré tu resteras toujours mon exemple et ton image m'accompagne dans tout ce que je fais. Te rendre fier est ma plus belle des récompenses tant ce qui brille dans ton regard laisse transparaître ton amour, et à maman chérie : tu es ma confidente, l'oreille attentive qui écoute et sans même blâmer un jour.

Vous m'avez forgé, ce que je suis aujourd'hui je vous le dois. Merci pour votre soutien moral, votre aide...

A mes frères Lyes et Massi, à mes sœurs Assia ,Sabiha, Silina , à mon oncle Billal ; vous avez crus en moi merci de m'avoir poussé quand ça n'allait pas.

J'espère que je serai toujours à la hauteur de votre amour.

A tous mes amis de l'ENSV exceptionnellement mes merveilleuses copines Hayet , Kami, Ghenima, Boutheyna, Kenza ,et adorables frères Amnay, Ouzien, Nassim ,Yahia ,Slimane , Rahim , mes profonds remerciement sont adressés à vous ,merci pour votre compagnie toutes ces 5 ans.

A la mémoire de notre chère sœur et collègue Romaïssa.

A ma merveilleuse binôme Sonia, ouééé nous avons réussi enfin....on y est chérie...

A la famille de tonton Boualem : vous m'avez toujours accueilli chez vous à bras ouvert, et je me sens bien avec vous. J'ai beaucoup de chance de vous avoir comme seconde famille.

Merci à vous tous d'avoir construit cette jolie famille !!

Sylia

Dédicace

A DIEU, le tout puissant, maître du temps et des circonstances, plein d'amour, de tendresse et de bonté.

A ma très chère Maman, la bougie qui illumine ma vie, je ne pourrais jamais te remercier assez pour tes sacrifices, ton soutien et ta présence à mes côtés durant toutes mes années d'études pour m'écouter et me réconforter dans les moments de doute.

A mon très cher Papa, aucune dédicace ne saurait être éloquente pour exprimer ce que je ressens envers toi, merci pour ton soutien ton encouragement et ton amour sans limites

Aujourd'hui le jour tant attendu est arrivé, le jour de ma graduation, sans vous je ne serai pas arrivée, très heureuse de vous rendre fières de moi. Puisse DIEU vous préserver et vous accorder santé et longue vie.

A mon frère Saïd, qui a su toujours m'épauler et me pousser dans mes choix, je t'aime infiniment.

A ma petite sœur Liza, pour ton existence dans ma vie, je t'aime énormément.

A toute ma famille.

A la mémoire de mes grands parents.

A mes chers amis: Rahim, Ouzien , Amnay, Ziad et Yazid.

A mes chères copines: Ghenima, Boutheyne, Hayet et kami

A ma meilleure binôme Sylia, la personne la plus douce et la plus compréhensive, merci d'être toujours là pour moi et le meilleur est à venir Inchallah .

A tous mes amis de l'ENSV

A la mémoire de notre collègue Roumaïssa.

Sonia

Sommaire

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Abréviations

Introduction	1
--------------------	---

Revue bibliographique

Chapitre I : le stress oxydatif	2
I .1. Définition.....	2
I .2. Origine des espèces réactives de l'oxygène.....	3
I .2.1. Les espèces réactives de l'oxygène.....	3
I .2.2. La source des espèces réactives de l'oxygène.....	5
I .2.2.1.La source endogène.....	5
I .2.2.2.la source exogène	7
I .2.2.3. Les cibles des ROS.....	8
I .3. Systèmes de défense contre les ROS.....	9
I .3.1.Les antioxydants par rapport à leur mécanisme d'action.....	9
I .3.2. Les antioxydants par rapport à leur nature chimique	10
I .4. Pathologies liées au stress oxydant.....	13
I .4.1. Athérosclérose.....	13
I .4.2. Les cancers.....	13
I .4.3. Maladies neuro-dégénératives.....	14
I .4.4. Le diabète.....	14
Chapitre II : Le diabète	16
II.1. Définition.....	16
II.2.Les types du diabète.....	16
II.2.1. Diabète type1.....	16
II.2.2-Diabète type 2.....	17
II.3. Complications liées au diabète.....	18
II.3.1.Complications aigue.....	18
II.3.2.Complications chroniques.....	19
II.3.3.Autres complications.....	20
II.4. Diabète sucré du chien et du chat.....	21
II.4.1. Symptômes.....	22

II.4.2.Traitement.....	22
II.5. L'implication du stress oxydant dans le diabète	23
II.5.1.Toxicité du glucose.....	23
II.5.2. Le stress oxydant et l'hyperinsulinisme(le cas du diabète type 2).....	25
II.5.3. Le stress oxydant et la résistance à l'insuline	25
 Chapitre III: La Phytothérapie.....	26
III.1. Définition.....	26
III.2.Phytothérapie en médecine vétérinaire	26
III.2.1.l'olive.....	27
III.2.2.Huile d'olive	28
III.2.2.1.Définition.....	28
III.2.2.2. Extraction de l'huile d'olive.....	28
III.2.3.Catégories de l'huile d'olive	30
III.2.4.Composition chimique de l'huile d'olive	30
III.2.4.1.Fraction saponifiable.....	30
III.2.4.2.Fraction insaponifiable.....	31
III.2.5.L'effet de l'huile d'olive sur la santé	31
III.2.6.L'huile d'olive et le stress oxydatif.....	32
III.2.7.L'huile d'olive et le diabète.....	33

Partie expérimentale

I. Avant propos	34
II. Matériels et méthodes.....	34
II .1. Matériel biologique.....	34
II .2. Répartition des lots	35
III. Prélèvement des organes	36
IV. Préparation des échantillons	37
IV .1. Broyage	37
IV .2. Centrifugation.....	38
IV.3. Aliquotage des échantillons	38
V. Dosage des paramètres biochimique	39

V .1. Dosage des protéines totales	39
V .2. Dosage de la phosphatase alcaline	40
VI .Dosage des paramètres du stress oxydant	41
VI .1. Préparation des solutions :	41
VI. 2. Dosage de la catalase(CAT).....	42
VI .3. Dosage du malondialdehyde(MDA).....	43
VI. Etude statistique	44

Résultats et interprétation

Résultats et interprétations	45
------------------------------------	----

Discussion

Discussion.....	66
Conclusion	70
Recommandations et perspectives	70

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les principales espèces ERO et ERA générées dans les systèmes biologiques (Bartosz, 2003).....	P5
Tableau02 : Principaux nutriments antioxydants et leur sources alimentaires (Mohammedi,2013).....	P12
Tableau03 : répartition des lots	P35
Tableau04 : Poids et quantité d'eau physiologique covenant pour chaque organe.....	P37
Tableau 05 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM de la pesée des organes(g) chez tous les lots.....	P46
Tableau 06 : Les valeurs moyennes $\pm$ EMS des paramètres oxydatifs au niveau sanguin.....	P49
Tableau 07 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimiques et oxydatifs au niveau du pancréas.....	P51
Tableau 08 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimiques et oxydatifs au niveau de l'aorte.....	P53
Tableau 09 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimiques et oxydatifs au niveau du cœur.....	P54
Tableau 10 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimiques et oxydatifs au niveau du foie.....	P56
Tableau 11 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimiques et oxydatifs au niveau du poumon.....	P58
Tableau 12 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimiques et oxydatifs au niveau du rein.....	P60
Tableau 13 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimiques et oxydatifs au niveau de la rate.....	P62
Tableau 14 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimiques et oxydatifs au niveau des testicules.....	P64

Liste des figures

Figure 1: Composantes de la balance entre les molécules anti- et pro-oxydantes. (Marie-Eve lavoie., 2012).....	P3
Figure 2: Cascade de production des principales EOR : en orange EOR non radicalaires ; en jaune EOR radicalaires. Favier (1997).....	P4
Figure 3: Sites de production intracellulaire des radicaux libres (Serteyn <i>et al.</i> , 2003).....	P7
Figure 4 : Les systèmes de défense contre les radicaux libres (Binov, 2001).....	P9
Figure 5: Schématisation des molécules intervenant dans les protections cellulaires (adapté par (Machlin <i>et al.</i> , 1987).....	P12
Figure 6: Spectre de différentes pathologies touchant divers organes dans lesquelles le stress oxydant est impliqué. (Act. Méd. Int. , juillet-août 2001).....	P15
Figure 7: Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type1 (IDF., 2013; Kharroubi.AT et al.,2015).....	P17
Figure 8: Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 2 (IDF.,2013; Kharroubi.AT et al.,2015).....	P18
figure 9: Etapes métaboliques conduisant à la formation de stéatose hépatique (Robichon et al.,2008).....	P21
Figure 10 : Le fruit de l'olivier (Amouretti et Comet, 2000).....	P27
Figure 11: Anciennes méthodes d'extraction de l'huile d'olive.....	P28
Figure 12: Méthodes actuelles d'extraction de l'huile d'olive.....	P29
Figure 13 : Le procédé d'extraction de l'huile d'olive à consommation quotidienne (huile de grignons d'olive) (www. extraction-des-huiles-de-grignons-d'olives.org).....	p29
Figure 14 : Broyage des organes.....	P37
Figure 15: Centrifugations.....	P38
Figure 16: Répartition des surnageants sur des eppendorfs.....	P38
Figure 17: Protocole de dosage des protéines totales.....	P40

Figure 18 : Protocole de dosage de la phosphatase alcaline.....	P41
Figure 19: Protocole de dosage de la catalase.....	P42
Figure 20 : Protocole de dosage de MDA.....	P44
Figure 21: Valeurs moyennes des poids corporels (g) des rats témoins et expérimentaux (spt) (Ainouz et al., 2016).....	P45
Figure 22: Evolution des valeurs moyennes de la glycémie (g/l) des rats des lots témoin et expérimentaux (spt) (Ainouz et al ., 2016).....	P45
Figure 23 : Résultats de la pesée du cœur chez tous les lots.....	P46
Figure 24: Résultats de la pesée du foie chez tous les lots.....	P47
Figure 25: Résultats de la pesée du poumon chez tous les lots.....	P47
Figure 26 : Résultats de la pesée du rein chez tous les lots.....	P48
Figure27: Résultats de la pesée de la rate chez tous les lots.....	P48
Figure28 : Résultats de la pesée des testicules chez tous les lots.....	P49
Figure 29 : Les taux de la catalase au niveau sanguin.....	P50
Figure 30 : Les taux de MDA au niveau sanguin.....	P50
Figure 31: Résultats du dosage de la PAL au niveau du pancréas.....	P51
Figure 32: Les taux de la catalase au niveau du pancréas.....	P52
Figure 33: Les taux de MDA au niveau du pancréas.....	P52
Figure 34 : Résultats du dosage de la PAL au niveau de l'aorte.....	P53
Figure 35 : Les taux de la catalase au niveau de l'aorte.....	P53
Figure 36: Les taux de MDA au niveau de l'aorte.....	P54

Figure 37: Résultats du dosage de la PAL au niveau du cœur.....	P55
Figure 38 : Les taux de la catalase au niveau du cœur.....	P55
Figure 39 : Les taux de MDA au niveau du cœur.....	P56
Figure 40: Résultats du dosage de la PAL au niveau du foie.....	P57
Figure 41: Les taux de la catalase au niveau du foie.....	P57
Figure 42 : Les taux de MDA au niveau du foie.....	P58
Figure 43 : Résultats du dosage de la PAL au niveau du poumon.....	P59
Figure 44: Les taux de la catalase au niveau du poumon.....	P59
Figure 45: Les taux de MDA au niveau du poumon.....	P60
Figure 46 : Résultats du dosage de la PAL au niveau du rein.....	P61
Figure 47 : Les taux de la catalase au niveau du rein.....	P61
Figure 48 : Les taux de MDA au niveau du rein.....	P62
Figure 49: Résultats du dosage de la PAL au niveau de la rate.....	P62
Figure 50: Les taux de la catalase au niveau de la rate.....	P63
Figure 51: Les taux de MDA au niveau de la rate.....	P63
Figure 52 : Résultats du dosage de la PAL au niveau du testicule.....	P64
Figure 53 : Les taux de la catalase au niveau des testicules.....	P65
Figure 54: Les taux de MDA au niveau des testicules.....	P65

Liste des abréviations

µg/ml: microgramme/millilitre.

¹O₂ : Oxygène singulet.

ADN: Acide désoxyribonucléique.

ADO: Antidiabétique oral.

AG: Acide gras.

AGE: Acide gras estérifié.

AGL: Acide gras libre.

AGMI: Acide gras mono insaturé.

AGNE: Acide gras non estérifié.

AGPI: Acide gras polyinsaturé.

AGS: Acide gras saturé.

ATP: Adénosine tri-phosphate.

AVC: Arrêt vasculaire cérébral.

Cat : catalase .

COX: Cyclooxygénase.

DNID: Diabète non insulino dépendant.

DT2 : diabète de type 2.

DID : diabète insulino dépendant.

ERO: Espèces réactives de l'oxygène.

ESA: Espèces réactives de l'azote.

FID : Fédération Internationale du Diabète.

FNS : numération de la formule sanguine.

GB: Globule blanc.

GLUT4: Transporteur de glucose de type 4.

GPX: Glutathion peroxydase.

GSH: Glutathion réduit.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HDL: Lipoprotéine de haute densité.

HOONO: Peroxynitrite .

LDL: Lipoprotéine de basse densité.

MDA : malondialdehyde .

MDA : Malondialdéhyde.

Mg/kg: milligramme/kilogramme.

mg/ml: milligramme/millilitre.

ml : millilitre.

Min: minute.

NaCl : chlorure de sodium.

NAD: Nicotinamide adénine dinucléotide.

NADH: Nicotinamide dinucléotide hydrogène.

NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogène.

NFKB: Facteur nucléaire κ -B.

NO: Monoxyde d'azote.

NO• : Monoxyde d'azote radicalaire .

NO₂: Dioxyde d'azote.

NO₃⁻: Peroxynitrite.

O₂•⁻: Anion superoxyde.

OH: Radical hydroxyle.

OMS : organisation mondiale de la santé.

P53(TP53) : Tumor protein 53.

PAL : phosphatase alcaline.

PGG₂: Prostaglandine G₂.

PGH₂: Prostaglandine H₂.

pH: Pression d'hydrogène.

PKC: Protéine kinase c.

PrTr : Prétraité.

PT : protéines totales.

RAGE: Récepteur des produits de glycation avancée.

RE: Reticulum endoplasmique.

ROO•: Radical peroxy.

ROOH: Hydro peroxyde organique.

ROS : Reactive Oxygen Species.

RG : Rein gauche.

RD : Rein droit

SDS : dodécylsulfate de sodium ou laurylsulfate de sodium.

Se: Sélénium.

SLA: Sclérose latérale amyotrophique.

SOD: Superoxyde dismutase.

Spt : Streptozotocine.

TBA : Tetrabutylammonium hydroxide.

TG: Triglycéride.

TNF: Facteur de nécrose tumoral- α .

Tr : Traité.

T : Témoin.

TG : Testicule gauche.

TD : Testicule droit.

UV : Rayonnement ultraviolet.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

VLDL : Very Low Density Lipoprotein.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring rolled-up ends.

Introduction

Introduction

L'incidence des pathologies métaboliques, tel le diabète de type 2 (DT2), a connu une importante progression au cours des dernières décades (*OMS ,2011*). En effet, le diabète est une maladie considérée par l'OMS comme une épidémie et dont la prévalence a augmenté de façon très importante au cours de ces dernières années. En 2012, près de 371 millions de personnes dans le monde sont atteintes de diabète. Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), le nombre total de diabétiques dépassera les 435 millions d'ici 2030, soit une augmentation de 54% (*FID ,2012*).

Le développement des complications du diabète est une cause majeure de morbidité et de mortalité et est un fardeau de plus en plus aux autorités de santé dans les pays développés et en développement. Le diabète est une maladie responsable chaque année dans le monde de près de 4 millions de décès (*OMS, 2011*).

De nombreuses études suggèrent que le diabète s'accompagne d'un stress oxydant qui favorise le développement de la maladie en perturbant l'insulinosécrétion, en favorisant l'insulinorésistance et les complications cardiovasculaires qui y sont associées.

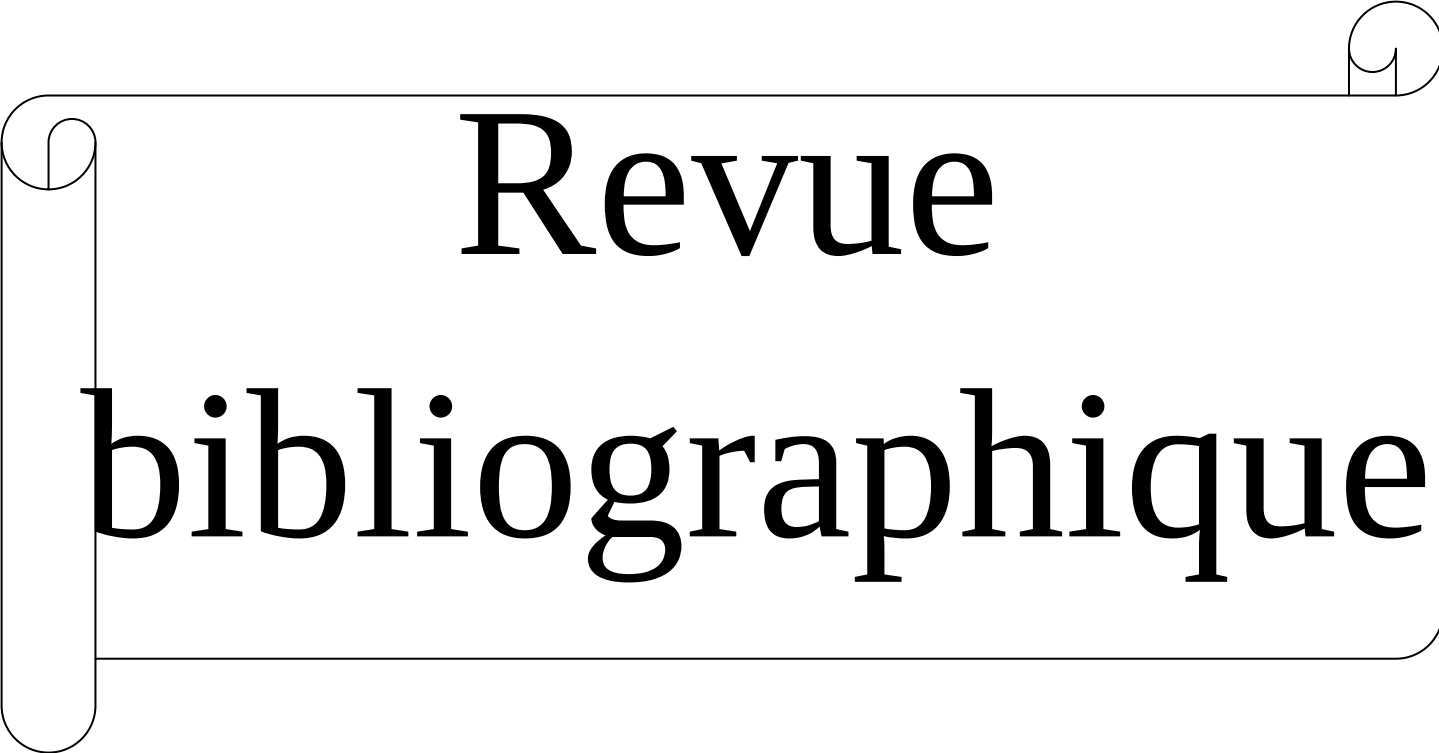
Le stress oxydatif se définit comme étant un déséquilibre profond de la balance entre les prooxydants et les antioxydants en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles. La réduction univalente de l'oxygène résulte dans la formation d'espèces oxygénées activées (EOA) dont font partie les radicaux libres, ces espèces sont toxiques pour l'organisme car elles provoquent des dommages à des niveaux différents dans la cellule : altération des protéines, lipides, lipoprotéines et l'ADN (*Pincemail et al. , 1998*).

Le développement du diabète et du stress oxydant sont liés à la qualité de vie et aux habitudes alimentaires.

L'huile d'olive est un produit très polyvalent. Elle est un élément clé du régime méditerranéen et préconisée par de nombreux diététiciens. De plus, l'huile d'olive a acquis une place essentielle de la recherche de ces propriétés médicinales et cosmétique que l'on retrouve à travers l'histoire depuis plusieurs civilisations (*Sebastian., 2010*).

Notre objectif dans cette étude est de déterminer l'effet de l'huile d'olive sur cette pathologie vu sa richesse en polyphénols qui selon des études sont des puissants antioxydants. Notre travail se répartie comme suit :

Une partie bibliographique scindée en trois chapitres : le stress oxydatif, le diabète et la phytothérapie respectivement, une partie expérimentale et une dernière partie résultats et discussion.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring rounded ends and a small circular detail at the top-left and top-right corners respectively.

Revue bibliographique

Chapitre I : le stress oxydatif

I.1. Définition :

L'oxygène est vital au bon fonctionnement cellulaire car il permet la formation d'énergie utilisable par la cellule. Pour autant il n'en reste pas moins dangereux dans la mesure où il est source de nombreuses espèces réactives dérivées de l'oxygène ou reactive oxygen species (ROS) et en raison de sa structure chimique caractérisée par ses 2 électrons non appariés qui lui fait un bi-radical avec un fort pouvoir oxydant.

Ces ROS sont des molécules très réactives, avec un potentiel oxydant élevé, qui ont la propriété d'attaquer et altérer les composants moléculaires de la cellule, en effet la plupart d'entre elles sont des **radicaux libres**, à savoir qu'elles possèdent sur leur couche externe un ou plusieurs électrons non appariés et capable d'exister seules en tant que telle (libre), selon la définition **Mandelker (2008)**. Ainsi pour devenir plus stables elles ont tendance à compléter leur couche externe, en arrachant spontanément des électrons à d'autres molécules : on retrouve bien le caractère oxydant qui consiste à prendre des électrons à une espèce réductrice qui, elle, en donne. Il existe également des **espèces non radicalaires** ayant tout de même une réactivité accrue, caractère oxydant, et qui peuvent donner après une réaction chimique des radicaux libres : c'est le cas du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , de l'oxygène singulet $1'O_2$, peroxydinitrite NO_3^- (**Powers and Jackson., 2008**).

De ce fait le stress oxydant cellulaire apparaît comme une sorte de syndrome biochimique commun à toutes les cellules, correspondant à un dépassement des défenses antioxydantes par des molécules prooxydantes ((**Grandjean., 2005a**) (**Brigelius., 2009**)), aussi impliqué dans de nombreuses pathologies comme causes ou conséquences, d'autres préconisent que c'est un déséquilibre entre ces deux derniers (**Jones., 2006**), ou dû à un apport alimentaire faible en antioxydants (figure 01) .

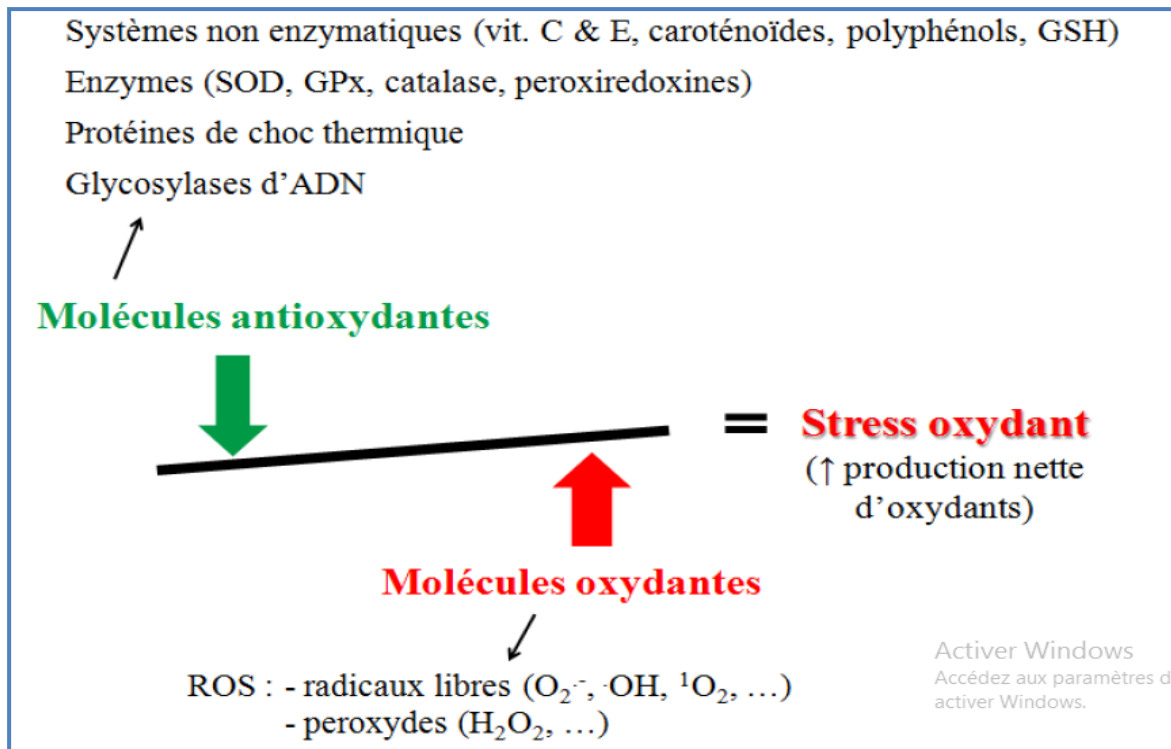


Figure 01: Les composants de la balance entre les molécules anti-et pro-oxydantes
(Lavoie., 2012).

I.2. Origine des espèces réactives de l'oxygène :

I.2.1. Les espèces réactives de l'oxygène :

La présence d'ERO dans les matériaux biologiques a été relevée il y a cinquante ans (**Droge., 2002**). Dans des conditions physiologiques, c'est-à-dire lorsque leur production est aiguë et transitoire, les ERO jouent le rôle de seconds messagers et participent activement à la signalisation cellulaire. C'est quand elles sont produites de manière incontrôlée ou chronique, qu'ils sont à l'origine de stress oxydant.

Toutes ces espèces réactives partagent la même propriété : elles sont relativement instables et ont une durée de vie généralement très courte, cette courte durée de vie ne devrait pas permettre aux EOR d'avoir une action majeure sur la cellule (**Tessier and Marconnet., 1995**). Or cela est contrecarré par leur forte réactivité et leur capacité à produire d'autres nouvelles espèces.(figure 02)

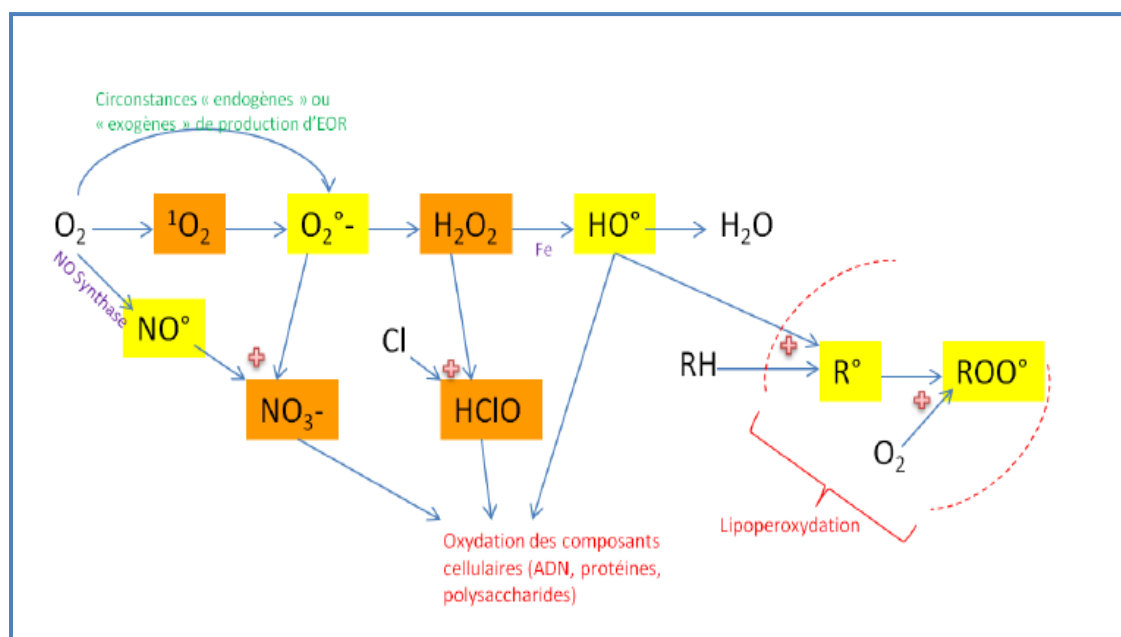


Figure 02: Cascade de production des principales EOR : en orange EOR non radicalaires ; en jaune EOR radicalaires. (*Favier., 1997*).

Bien que le terme de radical libre ait souvent été assimilé à une espèce réactive ou à un oxydant, il est important de signaler que tous les radicaux libres ne sont pas forcément des oxydants. De même que, tous les oxydants ne sont pas des radicaux libres (*Diallo., 2005*).

Le monoxyde d'azote radicalaire ou NO• est un composé important; il est notamment synthétisé par les cellules endothéliales via l'action de NO synthétases sur la L-arginine. C'est une molécule labile très diffusible, dont les effets régulateurs s'exercent sur la plupart des fonctions physiologiques de l'organisme (maintien du tonus vasculaire, neurotransmission, fonctionnement rénal,...). Toutefois, le NO• peut former avec l'anion superoxyde le peroxynitrite (HOONO), un oxydant puissant et diffusible, capable d'endommager de nombreuses molécules organiques. (*Haleng et al., 2007*)

Tableau 1: Les principales espèces ERO et ERA générées dans les systèmes biologiques
(Bartosz., 2003).

Dénomination	Symbole
Anion superoxyde	$O_2^{\bullet-}$
Radical hydroxyle	$OH^{\bullet}$
Monoxyde d'azote	$NO^{\bullet}$
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Acide hypochlorique	$HOCl$
Oxygène singulet	1O_2
Peroxynitrite	$ONOO^-$
Radical alcoxy	RO
Radical peroxy	ROO^-

I .2.2.La source des espèces réactives de l'oxygène :

I .2.2.1.La source endogène :

I .2.2.1.1.La chaîne respiratoire mitochondriale :

La chaîne respiratoire mitochondriale joue un rôle capital dans la cellule en étant responsable de la transformation de l'oxygène en deux molécules d'eau. Cette réaction de réduction directe implique la présence de quatre électrons.

Les conséquences de cette activité mitochondriale seront doubles et paradoxales. D'une part, la mitochondrie fournira à la cellule une source d'énergie importante. D'autre part, environ 0,4 à 4% de l'oxygène ne sera pas correctement converti en eau suite à des fuites électroniques (*Pincemail et al., 2001*), induisant la production d'espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERA) en équilibre avec les systèmes antioxydants (*Roedeet Jones.,2010*).

Lors d'ischémie-reperfusion ou d'hypoxie (déficit en oxygène), la xanthine oxydase catalyse la dégradation de l'hypoxanthine en acide urique en condition de forte demande d'ATP, l'oxygène moléculaire agit donc comme un accepteur d'électron produisant ainsi l' $O_2^{\bullet-}$ (*McKelvey et al., 1988 ; Parks et al., 1988*).

I .2.2.1.2.L'inflammation et le stress oxydatif :

L'inflammation est par ailleurs une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées soumises à un phénomène appelé explosion oxydative et qui consiste en l'activation du complexe de la NADPH oxydase capable d'utiliser de l'oxygène pour produire de grandes quantités d'anion superoxyde dans la membrane cellulaire. D'autres cellules comme les lymphocytes B possèdent sur leur membrane des systèmes NADPH oxydase similaires produisant des radicaux en quantité plus faible comme médiateurs intercellulaires. De plus, les cellules inflammatoires et immunes peuvent produire des cytokines comme le TNF α qui est capable de faire produire des radicaux par la mitochondrie des cellules cibles.

I.2.2.1.3. Des enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique : les cyclooxygénases (COX).

Les cyclooxygénases (COX) sont les enzymes responsables de la production des prostaglandines et particulièrement de la prostaglandine H₂ (PGH₂), à partir de l'acide arachidonique.

Notamment après la réduction de PGG₂ en PGH₂, le retour à l'état initial de l'état redox du site actif se fait par deux oxydations mono-électroniques successives. Ces oxydations passent notamment par la formation du radical tyrosyle, radical qui peut réagir avec des molécules environnantes telles que les phénols, les amines aromatiques, les polyènes pour former de nouveaux radicaux libres (*Halliwell and Gutteridge., 2008*) (*Jungbluth., 2008*).

I .2.2.1.4. Autres sources endogènes d'intérêt « les auto-oxydations » :

De nombreuses molécules biologiquement essentielles sont oxydées par le dioxygène O₂ avec production de radicaux superoxydes. Elles incluent notamment les catécholamines (adrénaline et noradrénaline par exemple), le glycéraldéhyde, la dopamine ... (*Halliwell and Gutteridge., 2008*).

En général, ces oxydations commencent doucement mais, dès que suffisamment de radicaux ont été produits, des réactions en chaîne se mettent en place, accroissant la genèse d'O₂^{•-}. (*Halliwell and Gutteridge., 2008*).

Plus profondément certains composants cellulaires tels que le RE et les peroxysomes sont à l'origine de la production des radicaux libres via le processus de détoxification des produits métaboliques toxiques (*Freeman et al., 1983 ; Turrens et al., 1982*), (*Boveris et al., 1972*).

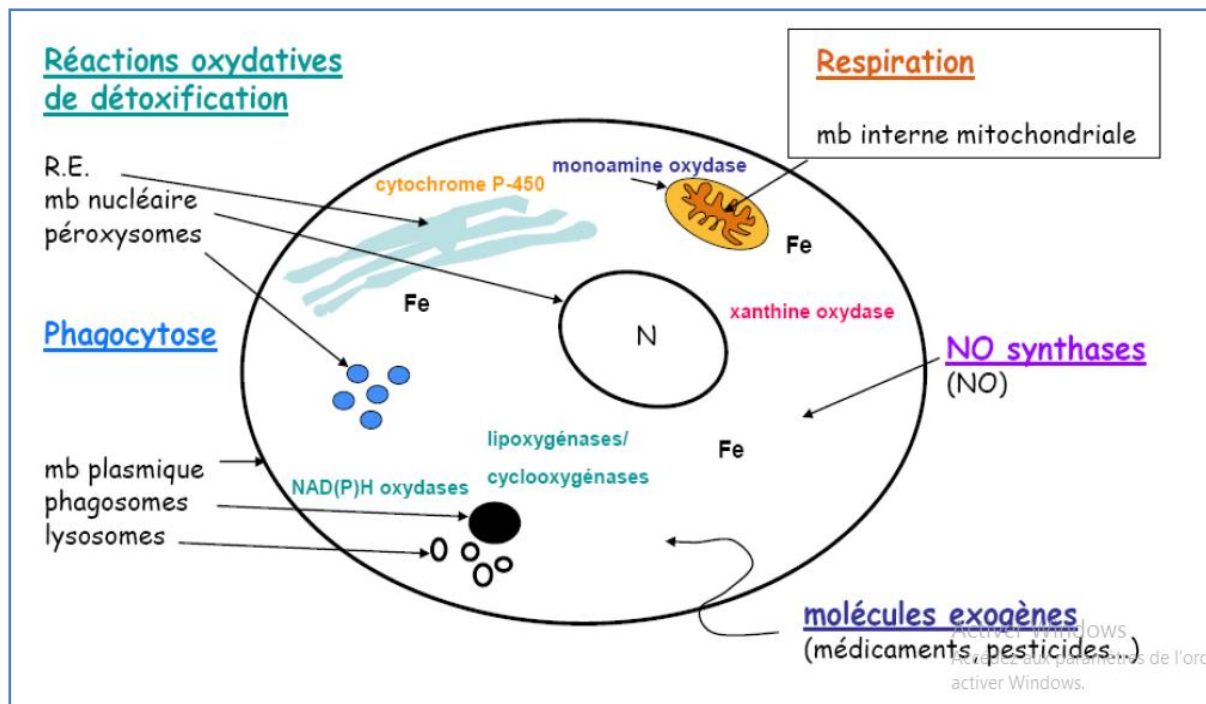


Figure 03: Sites de production intracellulaire des radicaux libres (*Sertheyn et al., 2003*).

I.2.2.2. la source exogène :

L'organisme humain est soumis à l'agression de différents agents extérieurs capables de donner naissance à des espèces oxygénées réactives (*Favier., 2003*) :

Les rayonnements UV (par l'intermédiaire d'agents photo sensibilisants) et les radiations ionisantes induisent la synthèse de radicaux libres dérivés de l'oxygène tels que $O_2^{\cdot-}$, $OH^{\cdot}$, 1O_2 et de molécules génératrices de radicaux libres.

L'oxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO_2), des toxiques présents dans notre environnement (suie, goudron, tabac, polluants industriels) sont également responsables de la synthèse de radicaux libres. Ils sont à l'origine d'une auto-oxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI) des alvéoles pulmonaires (*Favier., 2003*).

Il a aussi été montré que l'ingestion d'alcool pouvait être à l'origine de la production de radicaux libres. Ils sont produits au cours de l'oxydation de l'acétaldéhyde. Mais aussi certains médicaments anticancéreux et antibiotiques (*Favier., 2003 ; Mohammedi., 2005*). L'infection au VIH a pour effet d'accroître la production de radicaux libres.

I .2.2.3. Les cibles des ROS :

I .2.2.3.1. L'acide désoxyribonucléique ou ADN :

L'ADN est une cible privilégiée pour les EOA. La guanine, par exemple, peut réagir avec OH pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) qui, au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement.

I .2.2.3.2. Les protéines :

Les acides aminés possèdent des susceptibilités différentes vis-à-vis des EOA. Les plus réactifs sont l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine. Toute attaque radicalaire d'un acide aminé provoquera l'oxydation de certains résidus avec, pour conséquences, l'apparition de groupements carbonylés, des clivages de chaînes peptidiques et des ponts bi-tyrosine intra- et inter-chaînes. La plupart des dommages sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes (non- reconnaissance d'un récepteur par un ligand, perte d'activité enzymatique). Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire.

I .2.2.3.3. Les lipides membranaires :

Le radical hydroxyle est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI) : c'est la phase d'initiation. Le radical lipidique réagit avec une molécule d'oxygène pour former un radical peroxy (ROO•), suffisamment réactif pour arracher un H⁺ à un AGPI voisin, propageant ainsi la réaction (**Haleng et al., 2007**). Les peroxydes générés seront neutralisés par la glutathion peroxydase ou continueront à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes (malondialdéhyde, 4-hydroxynonénal), le malondialdéhyde (MDA) est l'un des produits finaux de la peroxydation des AGPI dans les cellules. Une augmentation des radicaux libres provoque une surproduction de MDA. Le niveau de malondialdéhyde est généralement connu en tant que marqueur du stress oxydatif et du statut antioxydant chez les patients cancéreux.

Il en résulte une altération de la fluidité membranaire qui conduit inévitablement à la mort cellulaire (**Gawel et al ., 2004**).

I.2.2.3.4. Les lipoprotéines :

L'attaque radicalaire des lipoprotéines circulantes aboutit à la formation de LDL oxydées, qui seront captées par des récepteurs spécifiques des macrophages. L'activité de ces récepteurs n'étant pas régulée par la concentration intracellulaire en cholestérol, les macrophages se transforment petit à petit en cellules spumeuses (rôle important dans les premières étapes de l'athérosclérose) (*Haleng et al., 2007*). En outre, ces LDL oxydées sont immunogènes et les immuns complexes formés peuvent activer la voie classique du complément et générer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (*Haleng et al., 2007*).

I.3. Systèmes de défense contre les ROS :

Pour lutter efficacement contre les dommages oxydants, l'organisme est équipé de plusieurs systèmes de défense qui sont généralement classés en deux catégories :

I.3.1. Les antioxydants par rapport à leur mécanisme d'action :

Indépendamment de leur localisation, les antioxydants peuvent agir à deux niveaux : en prévenant la formation de radicaux libres oxygénés (groupe 1) ou en épurant les radicaux libres oxygénés formés (groupe 2). En complément de cette double ligne de défense, l'organisme est en outre capable de réparer ou d'éliminer les molécules endommagées par l'attaque radicalaire (*Gardès., 2003*) (figure 04).

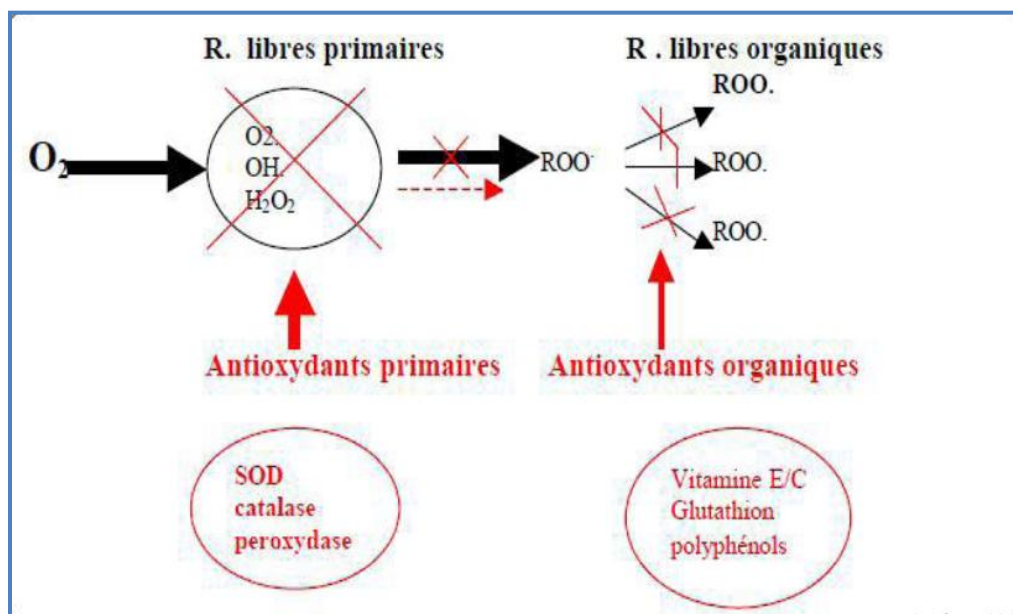


Figure 04 : Les systèmes de défense contre les radicaux libres (*Binov., 2001*).

I .3.2. Les antioxydants par rapport à leur nature chimique

I .3.2.1 Les antis oxydants enzymatiques

I .3.2.1.1.la superoxyde dismutase (SOD)

La superoxydedismutase élimine l'anion superoxyde par une réaction de dismutation. Elle produit de l'oxygène et du peroxyde d'hydrogène (*Andres., 2010*), l'activité

des SOD est dépendante des apports nutritionnels en cuivre et à moindre degré en zinc (*Goudable et Favier.,1997*).

I .3.2.1.2. La catalase

Le peroxyde d'hydrogène produit par la réaction de dismutation peut subir une réaction de Fenton, il faut donc éviter qu'il ne s'accumule .C'est le rôle de la catalase. Elle transforme 2 molécules de peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène qui sont des composés stables (*Andres., 2010*).

I .3.2.1.3.La glutathion peroxydase (GPX)

Elle est présente essentiellement dans le cytoplasme et la mitochondrie; les enzymes de cette famille sont sélénium (Se) dépendantes (*Zerargui., 2015*).

Le rôle de la glutathion peroxydase est de réduire d'une part le peroxyde d'hydrogène en molécule d'eau et d'autre part les hydro peroxydes organiques (ROOH) en alcool en utilisant le glutathion réduit comme donneur d'hydrogène (*Marfak., 2003*).

I .3.2.2. Les anti-oxydants non enzymatiques

I .3.2.2.1. La vitamine E

La vitamine E ou tocophérol est un puissant antioxydant, en particulier comme protecteur vis-à-vis de l'oxydation lipidiques (*Andres., 2010*), en protégeant ainsi les cellules contre les dommages associés aux radicaux libres et par conséquent, prolonge la vie cellulaire tout en ralentissant le processus de vieillissement (*Burton et Ingold., 1986*).

I .3.2.2.2. La vitamine c

L'acide L-ascorbique ou vitamine C est considéré comme le plus important antioxydant dans les fluides extracellulaires. C'est un piègeur très efficace des ions superoxydes, du peroxyde d'hydrogène, des radicaux hydroxyles et de l'oxygène singulet (*Bouldjadj., 2009*) la vitamine C agit de concert avec la vitamine A et le sélénium (*Andres., 2010*).

I .3.2.2.3. La β -carotène :

Le β -carotène, précurseur de la vitamine A, est apporté par l'alimentation. Elle est douée de plusieurs capacités, elle capte l'oxygène singulet sous faible pression d'oxygène et avec les autres caroténoïdes, elle a le pouvoir de terminer les réactions en chaîne de lipoperoxydation. Elle protège les structures cellulaires contre l'agression oxydante en s'opposant à la génotoxicité de nombreux agents (*Allard et al., 1994*).

I .3.2.2.4. Le glutathion:

Le glutathion est agent anti radicalaire tripeptidique, il joue un rôle majeur dans la protection des lipides, des protéines et des acides nucléiques contre l'oxydation (*Stamler et Slivka., 1996 ; McCall et Frei., 1999 ; Masella et al., 2005 ; Delattre et al., 2005*). Le rôle protecteur et détoxifiant de glutathion résulte principalement de sa fonction comme coenzyme de glutathion peroxydase.

I .3.2.3. Les oligoéléments :

Le cuivre, le zinc, le manganèse, le sélénium et le fer sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Ces oligoéléments jouent le rôle de cofacteurs pour maintenir l'activité catalytique des enzymes antioxydants (*Garait., 2006*) ainsi, le sélénium joue un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due à sa présence dans le site actif des glutathions peroxydases (*Lhuillier.,2007*).

Le zinc et le cuivre jouent un rôle dans le fonctionnement de SOD, le zinc protègent les groupements thiols des protéines contre l'oxydation induite par le fer en empêchant la formation de ponts disulfure intramoléculaire (*Bouldjadj., 2009*).

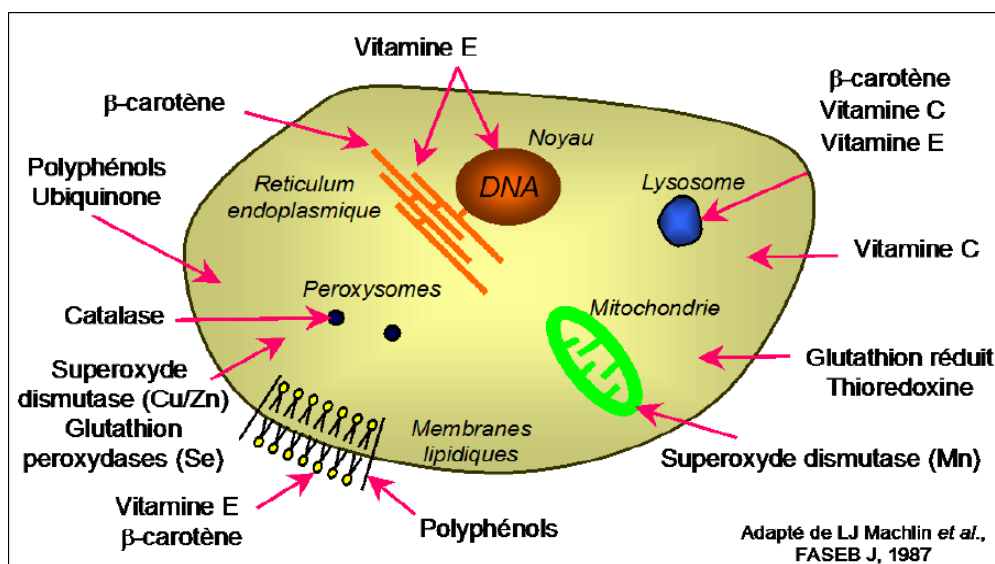


Figure 05: Schématisation des molécules intervenant dans les protections cellulaires (*Machlin et al., 1987*).

Tableau 2: Principaux nutriments antioxydants et leur sources alimentaires (*Mohammedi., 2013*).

Principaux nutriments antioxydant	Sources alimentaires
Vitamine C	Agrume, melon, brocoli, fraise, kiwi, chou, poivron
Vitamine E	Huile de tournesol, soja, maïs, beurre, œufs, noix
Beta carotène	Légumes et fruits orangés et vert foncés
Sélénium	Poisson, œufs, viande, céréales, volailles
Zinc	Viande, pain complet, légumes verts, huîtres et produits laitiers
Flavonoïdes	Fruits, légumes, thé vert
Acides phénoliques	Céréale complète, baies, cerises
Tanins	Lentilles, thé, raisins, vins
Métabolisme de cystéine, glutathion	Caséine, lactalbumine (petit lait) et produits laitiers, brocoli, chou, œufs, poissons, viande

I .4. Pathologies liées au stress oxydant :

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution. La multiplicité des conséquences médicales de ce stress n'a rien de surprenant car, selon les maladies, celui-ci se localisera à un tissu et à des types cellulaires particuliers, mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et sera associé à d'autres facteurs variables et à des anomalies génétiques spécifiques à chaque individu. **(Sohal et al., 2002)**, ces ROS sont impliqués dans les maladies neuro-dégénératives, les cancers, l'infarctus, le diabète, mais aussi des lésions vasculaires de l'athérosclérose **(Madamancgi et al 2005., Mueller et al.,2005)**

La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses anti-oxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux **(Sohal et al., 2002)** (figure 06).

I .4.1. Athérosclérose :

L'athérosclérose est une atteinte des grosses et moyennes artères par une accumulation dans la paroi artérielle de graisses composées de LDL oxydées, suite à une réponse inflammatoire, les monocytes et les LDL pénètrent dans le sous endothélium vasculaire et les radicaux libres attaquent les LDL **(Sorg., 2004)**, ces LDL oxydées ne sont plus reconnues par leurs récepteurs habituels et sont pris en charge par des récepteurs éboueurs des macrophages. Cela conduit à l'absorption massive de cholestérol et l'apparition de cellules spumeuses caractéristiques de la phase précoce de l'athérome. De plus les LDL transportent la vitamine E leur oxydation entraîne un déficit en vit E disponible **(Andres., 2010)**

I .4.2. Les cancers :

Dans la mesure où les radicaux libres provoquent des lésions de l'ADN avec modification de l'expressions de certains gènes, ils peuvent favoriser l'apparition de cancers **(Andres., 2010)** Les radicaux libres interviennent dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes créant des lésions de l'ADN amplifiant les signaux de prolifération et inhibant des gènes suppresseurs de tumeurs comme P53 **(Montagnier et al., 1998)**.

I .4.3. Maladies neuro-dégénératives :

Des études ont montré que dans des cerveaux de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, beaucoup de marqueurs du stress oxydant étaient retrouvés et il a été montré qu'ils aggravaient les symptômes associés à la maladie (*Rao and Balachandran., 2002 ; Hardy and Selkoe., 2002 ;Mattson., 2002*) .

Dans la maladie de parkinson, c'est la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire qui est responsable de la pathologie. L'auto oxydation de la dopamine produit des anions super-oxydes et du peroxyde d'hydrogène dans la même zone cérébrale. Des neurones dopaminergiques soumis à de fortes concentrations en ROS peuvent dégénérer si les défenses anti-oxydantes ne sont pas suffisantes (*Sorg., 2004*).

Dans la forme familiale de sclérose latérale amyotrophique(SLA) on observe une mutation de la SOD cytoplasmique et une surproduction de radicaux libres provoquant la mort de motoneurones qui est à l'origine de la pathologie neuromusculaire (*Andres., 2010*).

I .4.4. Le diabète :

De nombreuses évidences suggèrent que le diabète sucré s'accompagne d'un stress oxydant. Celui-ci est la conséquence de concentrations anormalement élevées de glucose dans les milieux extra et intracellulaires. Plusieurs mécanismes ont été évoqués mettant en jeu l'auto-oxydation du glucose, la voie des polyols, la glycation des protéines et la formation de produits de glycation avancée (AGE).

Enfin, le stress oxydant est de plus en plus suspecté d'être à l'origine à la fois d'une réduction de la sécrétion d'insuline par les cellules des îlots de Langerhans et d'une diminution de l'action de l'hormone hypoglycémiant aggravant l'état d'insulino-résistance dans le diabète de type 2 (*Delattre et al., 2001*).

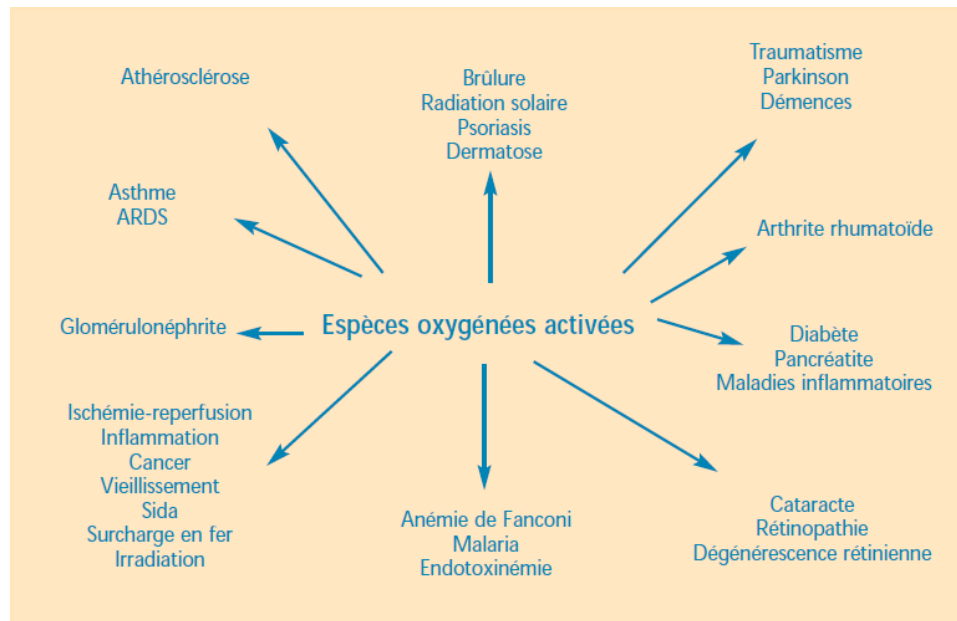


Figure 06: Spectre de différentes pathologies touchant divers organes dans lesquelles le stress oxydant est impliqué (*Pincemail et al., 2001*)

Chapitre II : Le diabète

II.1. Définition:

Le diabète sucré est une maladie due à une concentration anormalement élevée de sucre dans le sang. L'OMS le définit par une glycémie supérieure à 1,26g/l (7mmol/L) caractéristique à jeun, confirmée par deux prises de sang consécutives.

La glycémie anormalement élevée résulte d'une carence totale ou partielle en insuline ou d'une résistance des tissus périphérique cible à l'insuline, ayant pour conséquence, une non- absorption de glucose par les cellules et donc une hyperglycémie. La carence totale est la conséquence d'une destruction des cellules bêta des ilots de Langerhans par un mécanisme auto immunitaire, c'est le diabète type 1. Au contraire le diabète de type 2 correspond un défaut de fabrication de l'insuline par le pancréas ou une inaptitude des cellules à utiliser celle-ci. (*Auberval., 2010*).

II.2. Les types du diabète

II.2.1. Diabète type 1 :

Le diabète de type 1, autrefois appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, apparaît le plus souvent de manière brutale chez les jeunes sujets.

Il représente 10% des cas de diabète (*Daneman., 2006*), c'est une maladie auto immunitaire dans 90% des cas, conduisant à une destruction progressive et chronique des cellules bêta (*Auberval., 2010*) (Figure 07).

Il est caractérisé sur le plan clinique par une polydipsie, polyurie, polyphagie et un amaigrissement.

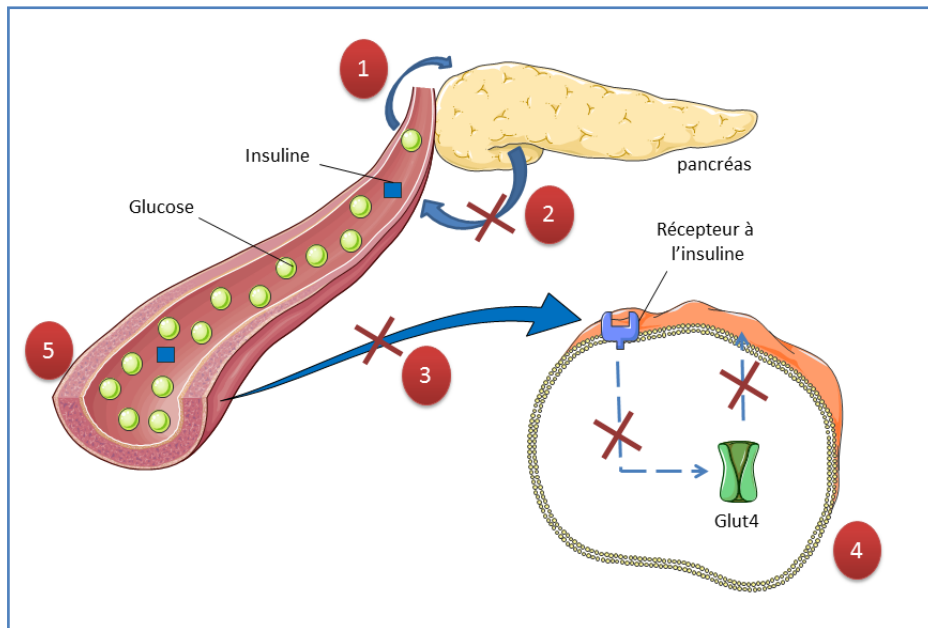


Figure 07: Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 1 (IDF.,2013; Kharroubi et al.,2015)

1) La présence de glucose va stimuler les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline. 2) Les cellules β 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

II.2.2-Diabète type 2 :

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) est caractérisé par un défaut d'action de l'insuline (insulino-résistance) qui peut évoluer vers une insulino-pénie, c'est-à-dire une trop faible production d'insuline par le pancréas, dû à un épuisement des cellules sécrétrice d'insuline. Il en résulte une hyperglycémie chronique. C'est la forme la plus fréquente du diabète (90% des cas de diabète traités) (www.Obs Régional Santé 2015.org) (Figure 08).

Ses symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués. De ce fait, la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, une fois les complications déjà présentes (Cicoella et al., 2012).

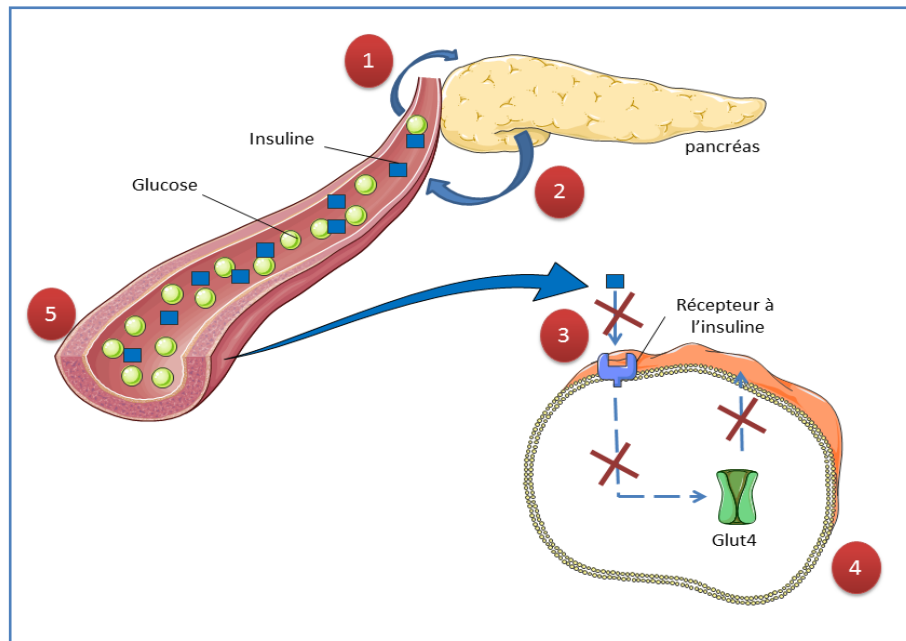


Figure 08: Mécanisme de dysfonctionnement de l'homéostasie du glucose dans le diabète de type 2 (*IDF., 2013; Kharroubi et al., 2015*)

1) La présence de glucose va stimuler les cellules du pancréas pour libérer de l'insuline. 2) Production d'insuline par les cellules β -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.

II.3. Complications liées au diabète :

II.3.1. Complications aigues :

L'Hyperglycémie est caractérisée par une augmentation importante du glucose dans le sang. En effet, la destruction des cellules beta dans le diabète type 1 et 2 diminue et inhibe la production d'insuline et il en résulte une non-pénétration du glucose dans les cellules et par conséquent une hyperglycémie. De plus, celle-ci s'accompagne d'une production hépatique de glucose par processus de néoglucogenèse et glycogénolyse. Malgré la présence du glucose, les cellules doivent trouver un autre substrat biologique pour produire de l'énergie, elles vont donc utiliser les AG et les acides aminés via différentes voies. Cependant, lors de la beta oxydation il y a formation de corps cétoniques toxiques qui se comportent comme des acides dans le sang et diminuent considérablement le pH sanguin: c'est l'acidocétose. Si cette dernière n'est pas rapidement traitée elle peut provoquer une hypotension, une altération de la fonction myocardique, une vasodilatation cérébrale et un coma parfois mortel.

De plus, l'hyperglycémie a pour conséquence la non-réabsorption du glucose par le tubule rénal, ce qui entraîne une glycosurie accompagnée d'une hyper-osmolarité extracellulaire d'où la déshydratation qui peut engendrer un coma hyper-osmolaire.

Par ailleurs l'hypoglycémie survient en cas d'inadéquation du traitement chez le patient diabétique de type 1 ou si le diabète est très fortement instable. En effet, si les doses d'insulines sont trop fortes par rapport aux besoins, la glycémie passe sous le seuil 0,8 g/l.

Lorsque les symptômes apparaissent il faut rapidement ingérer des glucides ayant un index glycémique élevé (sucre ou confiture). Si l'hypoglycémie apparaît pendant la période d'action d'une insuline rapide, il est recommandé d'ingérer des glucides ayant au contraire un index glycémique plus faible (fruits ou pain).

Parfois, il peut se produire des hypoglycémies sévères pouvant entraîner des pertes de connaissance. Le recours à des injections intraveineuses de glucose ou de glucagon est indispensable pour rétablir la glycémie (**Auberval., 2010**).

II.3.2.Complications chroniques :

Les complications chroniques du diabète représentent aujourd'hui les causes essentielles de morbidité et de mortalité chez le patient diabétique. L'hyperglycémie à long terme aboutit à des lésions au niveau de vaisseaux a l'origine de graves complications cardiovasculaires (**IDF., 2003**).

Les lésions concernant les petits vaisseaux sont appelées micro-angiopathies. Elles touchent essentiellement le rein, l'œil et certains nerfs périphériques :

- Rétinopathie diabétique : le diabète provoque des occlusions des capillaire de rétine, une ischémie de la rétine et des hémorragies par rupture de la barrière hémato-rétinienne. L'installation d'un œdème ou d'exsudat peut entraîner une cataracte, un glaucome, des œdèmes maculaires voire une cécité totale.
- Néphropathie diabétique : le rein est un organe constitué d'un réseau important de micro vaisseaux, qui forment un filtre pour éliminer les déchets et les toxines présentes dans le sang. Dans la pathologie diabétique, la capacité de filtration de glomérule rénale est altérée, ce qui a pour conséquence une accumulation de déchets dans le sang. Cela peut conduire au stade d'insuffisance rénale chronique.
- La neuropathie périphérique : l'atteinte est essentiellement due à une ischémie ou également à une dégénérescence axonale avec une démyélinisation. Elle touche surtout les membres inférieurs entraînant des douleurs, des crampes et une diminution de la sensibilité ainsi que des plaies pouvant conduire à des amputations.

La neuropathie peut aussi toucher le système nerveux autonome et provoquer des troubles de la digestion (diarrhée), du rythme cardiaque (hypotension), et des troubles d'ordre mictionnel et sexuel.

Au contraire, les atteintes des vaisseaux plus gros ou vaisseaux de conductance sont les macro-angiopathies ; l'atteinte des artères coronaires est corrélée à l'ancienneté du diabète mais surtout à son équilibre, elle est due à une athérosclérose et peut s'exprimer sous forme d'angine de poitrine «angor » et parfois d'infarctus du myocarde.

Les artères cérébrales peuvent être touchées et donner lieu à des AVC. De même on peut assister à l'apparition d'une inflammation des parois des artères (artérite) des membres inférieurs.

II.3.3. Autres complications :

- La sensibilité liée aux infections:

Un diabète mal équilibré favorise les infections bactériennes et mycosiques qui elles-mêmes déséquilibrent le diabète en retour. La prolifération des germes est d'une part favorisée par leur appétence pour le sucre et d'autre part, par l'affaiblissement des défenses de l'organisme (GB) sous l'effet de l'hyperglycémie (**Auberval, 2010**)

- La stéatose hépatique:

Le diabète de type 2 s'accompagne dans 80% des cas d'une surcharge pondérale ou d'une obésité. L'insulino-résistance et l'obésité qui l'accompagne sont des facteurs de risque pour le développement des maladies du foie notamment la stéatose hépatique.

l'insulino-résistance favorise la lipolyse adipocytaire, libérant ainsi une grande quantité d'AGNE qui sont captés par le foie. De plus l'hyperinsulinisme, l'hyperglycémie mais aussi le stress oxydant favorisent la lipogenèse et la production d'AG. Ces derniers et les TG peuvent alors s'infiltrer de manière diffuse dans le foie en formant des gouttelettes lipidiques ou être excrétés dans le sang sous forme de lipoprotéines de très faible densité ou VLDL (**Auberval 2010**) (Figure 09).

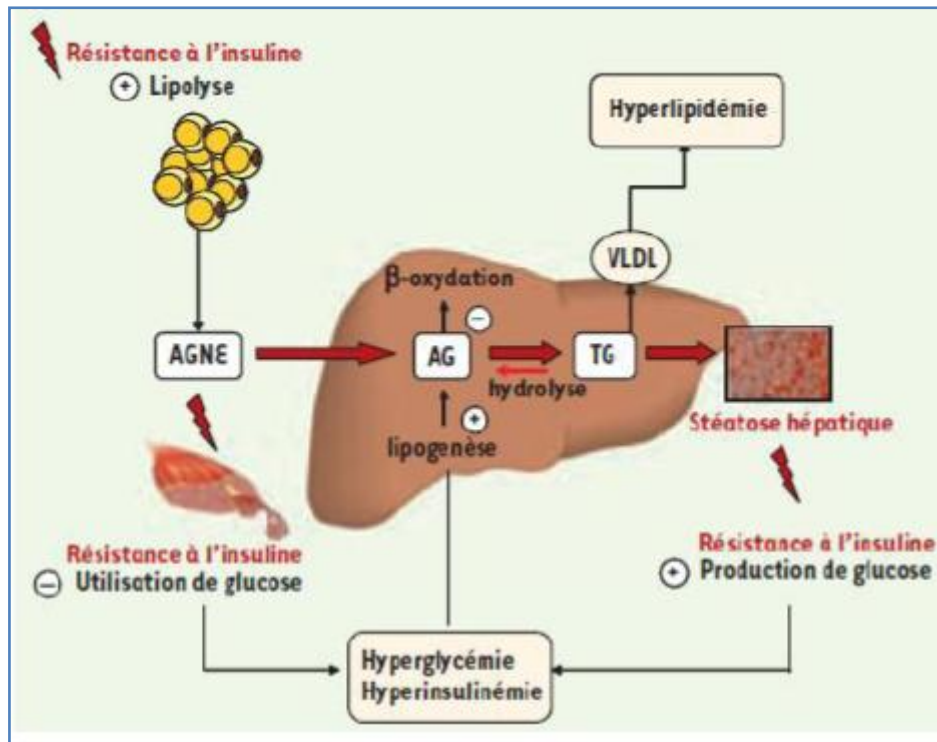


Figure 09 : étapes métaboliques conduisant à la formation de stéatose hépatique (Robichon et al.,2008)

II.4. Diabète sucré du chien et du chat :

Le diabète sucré est la maladie hormonale (endocrinienne) la plus fréquente chez le chien et le chat. C'est également la première dysendocrinie chez l'homme. Toutefois, même si les symptômes de la maladie sont communs aux carnivores et à notre espèce, ses causes, ses conséquences et ses méthodes de traitement diffèrent grandement.

Une situation d'hyperglycémie peut cependant avoir de multiples origines, en particulier un état de stress ou de peur, fréquent lorsqu'un animal (et surtout le chat) est présenté chez le vétérinaire ; en soi, l'hyperglycémie ne définit donc pas le diabète. C'est uniquement lorsque cet état devient permanent, chronique, et qu'il est associé à des signes cliniques caractéristiques que l'on peut parler de diabète sucré ([www.diabète sucré du chien et du chat.com](http://www.diabète_sucré_du_chien_et_du_chat.com)).

L'apparition du diabète chez le chat peut également être un effet secondaire dû à l'utilisation prolongée de certains médicaments. Les hormones corticostéroïdes (prednisolone, dexaméthasone, ...), que les vétérinaires utilisent notamment pour traiter les démangeaisons et certaines inflammations, ainsi que les médicaments contre les chaleurs, exercent un effet opposé à l'insuline (www.intervet.be).

Le diabète est plus fréquent chez les femelles non stérilisées que chez les mâles, surtout dans les semaines qui suivent les chaleurs. A l'inverse du chien, on observe un peu plus de diabétiques chez les mâles castrés (www.moisdudiabeteanimal.be).

II.4.1. Symptômes

Les signes cliniques de diabète sucré (de type I) sont remarquablement constants d'une espèce à l'autre. L'animal boit beaucoup (polydipsie), urine beaucoup (polyurie), mange beaucoup (polyphagie) et paradoxalement maigrit. Le diagnostic repose sur la présence de ces symptômes, associés à une glycémie élevée et à la présence de glucose dans l'urine (glucosurie).

Lorsque le diabète est complètement décompensé, il se complique d'une crise d'acidocétose. On peut alors atteindre des glycémies très élevées (jusqu'à 9-10 g/L) ; l'animal entre dans un état de choc, avec une déshydratation importante, des vomissements et des troubles nerveux allant jusqu'au coma, voire à la mort.

Chez le chien, la complication principale, quasi systématique, du diabète sucré est la cataracte. Il s'agit d'une opacification du cristallin : « la pupille devient blanche ». Le développement de la cataracte peut être foudroyant (quelques jours). Cette complication ne concerne pas le chat. Le diabète sucré rend l'animal très sensible aux infections bactériennes: urinaires, cutanée... ([www.diabète sucré du chien et du chat.com](http://www.diabete_sucré_du_chien_et_du_chat.com)).

Chez le chat, une complication fréquente est une faiblesse des pattes arrière. L'hyperglycémie permanente peut provoquer des dégâts au niveau des nerfs, ce qui entraîne une faiblesse et une perte de muscle (www.intervet.be).

II.4.2. Traitement :

L'insulinothérapie s'adresse aux patients diabétiques de type 1 mais aussi aux patients diabétique de type 2 devenu insulino-requérant (**Auberval., 2010**). Du fait elle est le traitement de choix pour le diabète de type 1 quand il se déclare précocement, si les manifestations cliniques évoluent vers un état plus grave, la mise en place d'un traitement spécifique en parallèle est indispensable afin de soulager le patient et lutter contre ses complications (**Auberval ., 2010**). Ce n'est que dans les cas exceptionnels, lorsque tous les autres traitements ont échoués et que les hypoglycémies deviennent invalidantes, que la greffe du pancréas seule est proposée (**Auberval ., 2010**).

Le traitement du diabète de type 2 passe essentiellement par un contrôle diététique strict et une médication adaptée associée à une activité physique. Les objectifs de la diététique sont doubles : d'une part diminuer l'insulinorésistance en réduisant une éventuelle surcharge pondérale et

d'autre part éviter les pics hyperglycémiques notamment la nuit et après les repas (*Buádk et al., 2014*).

L'activité physique (marche, vélo, natation) à son tour permet de diminuer les besoins en insuline et l'insulinorésistance, de diminuer le taux de TG et d'augmenter la dépense énergétique. Cependant, pour un patient diabétique de type 1 elle ne doit pas être intense car elle augmente le risque d'hypoglycémie (*Auberval ., 2010*).

Après un échec des règles hygiéno-diététiques durant 3 à 6 mois des antidiabétiques oraux (ADO) sont prescrits. Il existe plusieurs classes d'ADO, le traitement étant adapté à chaque patient diabétique, on en cite : les biguanides, les sulfamides hypoglycémisants, les glitazones, les inhibiteurs des alpha-glucosidases et les glinides (*Auberval ., 2010*).

II.5. L'implication du stress oxydant dans le diabète :

II.5.1.Toxicité du glucose :

La toxicité liée à l'hyperglycémie chronique est maintenant bien connue. Différentes voies sont activées en condition d'hyperglycémie et jouent un rôle dans le mécanisme de toxicité du glucose. Parmi ces voies activées par l'hyperglycémie, on peut citer : la voie des polyols, de la protéine kinase C (PKC), les voies de formation des produits avancés de glycation (AGE) et l'auto-oxydation du glucose.

II.5.1.1. Auto-oxydation du glucose :

Le glucose dans sa forme linéaire possède une fonction aldéhyde et une fonction hydroxyle adjacente en équilibre avec la forme éne-diol.

Sous cette dernière forme il est capable de désoxyder en présence de métaux de transition (cuivre, fer), aboutissant à la formation d'un radical anionique éne diol. Ce radical peut en suite réagir avec l'oxygène pour libérer des anions superoxydes et former l'alpha-cétoaldéhyde, qui peut réagir avec les métaux de transition via la réaction Fenton pour former des radicaux hydroxyles très réactifs (*Hunt et al., 1988 ; Wolff et al.,1991; Hunt and Wolff, 1991*).

II.5.1.2.Voie de polyols :

À l'état de normo glycémie, le glucose est transformé par l'hexokinase en glucose-6- phosphate pour rejoindre la glycolyse et la voie des pentoses phosphates. Cependant dans le cas d'une hyperglycémie l'hexokinase est saturée (*Gonzalez et al., 1984*), le glucose, de ce fait, s'accumule dans les tissus périphériques et active une voie accessoire la voie des polyols. Le glucose est

donc transformé en sorbitol puis en fructose, respectivement sous l'action de l'aldose réductase et du sorbitol déshydrogénase. Suite à ces réactions, le rapport NADH/NAD⁺ s'élève, entraînant une inhibition de la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase et une accentuation de la formation de produits terminaux de glycation (AGE). En outre, les taux cellulaires de NADPH, coenzyme nécessaire à l'activité de la glutathion réductase (régénération du GSH) ainsi qu'à l'activité de l'ascorbate réductase et de la NO-synthase, diminuent, avec pour conséquence une diminution des capacités antioxydantes.

II.5.1.3. la production des produits terminaux de glycation :

Le glucose réagit facilement avec les groupements amines libres des protéines pour former des «produits d'Amadori». Ces derniers sont relativement instables et se dégradent en produits avancés de la glycation (AGE) ou produits de Maillard (*Selvaraj et al., 2006*).

Les AGE plasmatiques peuvent se lier à des récepteurs (RAGE) présents sur les cellules endothéliales, glomérulaires et les macrophages. L'activation de ces récepteurs déclenche une production d'EOA, générant un stress oxydant intracellulaire et active le facteur de transcription NF-κB (Nuclear Factor kappa-B), modifiant la transcription génique.

La liaison des AGE aux RAGE endothéliaux semble, en partie, responsable de l'hyperperméabilité capillaire observée au cours du diabète, via la production de NO• (*Hudson et al., 2005*).

Au niveau rénal, les anomalies de la matrice extracellulaire dues aux AGE puis aux ROS, conduisent aux complications micro vasculaires puis la néphropathie (*Haleng et al., 2007*).

II.5.1.4. L'activation de la voie des protéines kinases :

L'augmentation du glucose va entraîner une augmentation de glyceraldéhyde-3-phosphate via la glycolyse. Le glyceraldéhyde-3-phosphate est un précurseur du diacylglycerol, 3^e activateur de la protéine kinase C (PKC). Il a largement été démontré que le diabète entraînait une activation de la voie de la PKC (*Derubertis et al., 1994, Tarr et al., 2013*).

Cette activation va entraîner l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par l'augmentation de l'activité NADPH oxydase.

Aussi elle joue un rôle dans l'inflammation par le biais de l'augmentation de la synthèse du facteur pro-inflammatoire NFκB (*Banerjee et al., 2013, Yerneni et al., 1999, Xia et al., 2006*).

II.5.2. Le stress oxydant et l'hyperinsulinisme(le cas du diabète type 2) :

L'hyperinsulinisme, comme l'augmentation des AG et des glucides, génère un stress oxydant. L'insuline inhibe la dégradation des protéines oxydées par inhibition du protéasome, ayant pour conséquence une accumulation des protéines oxydées dans la cellule (*Facchini et al., 2000*). *Xu et Badr (1999)*, ont par ailleurs montré chez les rats Sprague, Dawley ayant une insuliniémie six fois plus élevée que la normale maintenue sur une semaine, une inhibition de l'oxydation des acides gras et de l'activité de la catalase. L'insuline stimule également la production d' H_2O_2 dans les cellules adipeuses en culture (*krieger and Kather., 1992*). Une autre étude a montré qu'une exposition accrue à l'insuline provoque une augmentation importante de O_2 singulet dans les cellules endothéliales (*Kashiwagi et al., 1999*). L'inhibition de la catalase et la stimulation de la production de H_2O_2 , permettent de dire que l'insuline et l'hyperinsulinisme entraînent une production de ROS dans les tissus.

II.5.3. Le stress oxydant et la résistance à l'insuline :

Le stress oxydant est également un facteur de l'apparition d'une insulino-résistance. Il a ainsi été montré qu'un stress oxydant inhibe la captation du glucose dans le muscle et le tissu adipeux via GLUT 4 (*Ogihara et al., 2004*). Une augmentation de la concentration en insuline, en AG et/ou en glucides augmente la production des ERO, induit un stress oxydant et active les voies métaboliques génératrices des ERO, ce qui en retour aggrave à la fois l'action et la sécrétion d'insuline, et de ce fait, accélère l'installation du diabète type 2 (*Bloch and Bashan., 2005*).

Aussi une concentration élevée de ces ROS tel que le H_2O_2 interfère directement avec la voie de signalisation de l'insuline réduisant ainsi son action et de ce fait induit la résistance à l'insuline (*Yu., 1994*).

Chapitre III: La Phytothérapie

III.1. Définition:

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : phuton et therapeia qui signifient respectivement "plante" et "traitement".

La Phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes (*Wichtl et al., 2003*), qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe.

Il existe différents types de phytothérapie :

- L'aromathérapie : c'est une thérapeutique qui utilise les huiles essentielles, substances aromatiques secrétées par de nombreuses familles de plantes.
- La gemmothérapie : se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les radicelles.
- L'herboristerie : correspond à la méthode de phytothérapie la plus classique et la plus ancienne. L'herboriste se sert de la plante fraîche ou séchée, soit entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits, fleurs). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau : décoction, infusion, macération (*Besançon., 2012*).

III.2. Phytothérapie en médecine vétérinaire

La médecine fait des progrès tous les jours, même dans le domaine vétérinaire. Mais ces dernières années, on assiste à une diminution de la découverte de nouveaux médicaments, à leur limite avec l'apparition de résistance (antibiotiques, antiparasitaires), au problème de la surconsommation, de la surmédicalisation des animaux,...

Alors, constatant que les molécules chimiques industrielles ne sont pas la panacée, les professionnels (vétérinaires, éleveurs) ainsi que les propriétaires d'animaux cherchent d'autres solutions et paradoxalement, ils le font en se tournant vers le passé (*Ariane Garber., 2015*).

Les plantes médicinales occupent une place privilégiée dans le soin des animaux, en particulier pour leur rôle dans le soutien des fonctions métaboliques, leur action sur les fonctions biologiques et les mécanismes de régulation, mais aussi par leur propriétés vastes et variées : anti-infectieuses, anti-inflammatoires, antiparasitaires, action sur les troubles digestifs, cutanés, immunitaires, comportementaux. Dans les pathologies graves et aiguës, la phytothérapie n'est

cependant pas utilisée seule, mais représente un excellent adjuvant aux médicaments chimiques (**Labre.,2012; Marsden et al.,2002 et Morel., 2008**).

La phytothérapie a une action comparable aux molécules de synthèse agissant sur les mêmes récepteurs pharmacologiques (**Fleurentin.,2013**), cependant il existe des différences concernant les points suivants : les plantes sont sources de substances naturelles tandis que les médicaments d'allopathie sont en grande partie issus de la chimie de synthèse, le médicament allopathique peut être rapide d'action et efficace ce qui est indiqué dans les cas aigus, le renouvellement des prises est fréquent en phytothérapie car il n'existe pas de formes à libération prolongée, et l'action des plantes est polyvalente car elles renferment plusieurs principes actifs (**Hallé., 1999**). D'une manière générale, il est fortement conseillé d'utiliser précocement la phytothérapie pour une action plus rapide et plus efficace (**Labre., 2012**).

III.2.1. L'olive

L'olive est le fruit de l'olivier. Cet arbre est classé dans la famille des Oléacées. Les pays méditerranéen furent les premiers foyers de l'olivier sauvage (*Olea europaea*). Elle comporte plusieurs variétés qui donnent des olives de formes et de goûts divers (**Besnard., 2005**). Son fruit est une drupe plus ou moins ellipsoïdale de taille variable selon la variété. Elle se compose de trois parties : le noyau (ou endocarpe), la pulpe (mésocarpe) et la cuticule (épicarpe). (Figure 10)

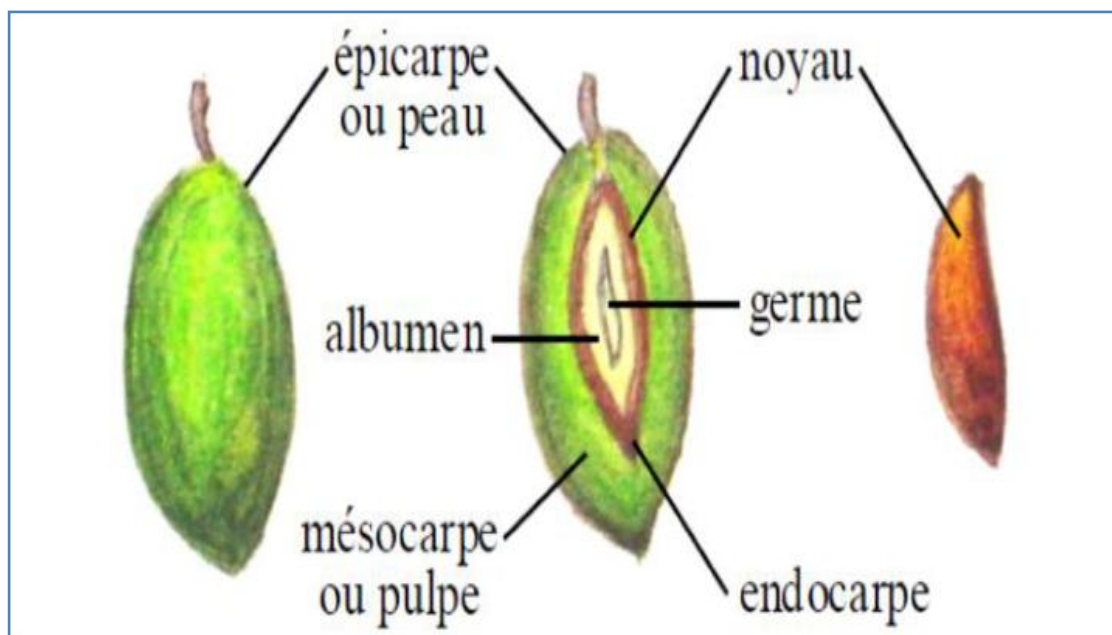


Figure 10 : Le fruit de l'olivier (**Amouretti et Comet.,2000**)

III.2.2. Huile d'olive

III.2.2.1. Définition:

La première définition qui vient à l'esprit est "l'huile d'olive est un pur jus de fruit". En effet, c'est une des rares, sinon la seule huile qui ne soit pas obtenue par raffinage mais seulement par des procédés mécaniques. Cette façon de l'obtenir garantit que toutes les vitamines et les substances définissant le goût et qui étaient présentes dans le fruit, se retrouveront intactes dans l'huile. C'est dans les cellules de la pulpe du fruit, le mésocarpe, que sont stockées les gouttes de graisses qui formeront l'huile d'olive. Ce phénomène se produit pendant la "lipogenèse" qui dure de la fin août jusqu'à la véraison. Notre huile se compose généralement de 98 % de triglycérides (l'huile proprement dite) et 2 % de substances diverses qui lui donnent sa couleur, sa saveur, son acidité ou sa douceur et son aptitude à la conservation (www.Oleiculteur.com).

III.2.2.2. Extraction de l'huile d'olive

Dès l'Antiquité, les hommes ont extrait l'huile des olives. Au départ avec des moyens rudimentaires puis en améliorant les techniques pour améliorer les rendements :

III.2.2.2.1. les anciennes méthodes d'extraction (Figure 11)

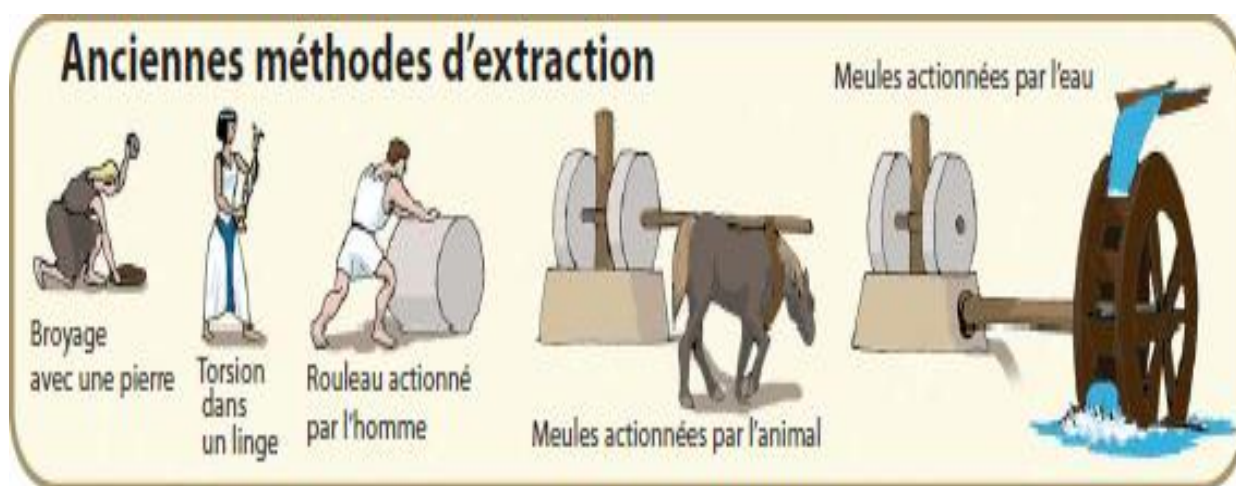


Figure 11 : Anciennes méthodes d'extraction de l'huile d'olive (Sarfati et al., 2002).

III.2.2.2.L'extraction de l'huile d'olive de nos jours

Les mêmes principes d'extraction de l'huile prévalent, seuls les outils ont évolué.(Figure 12)

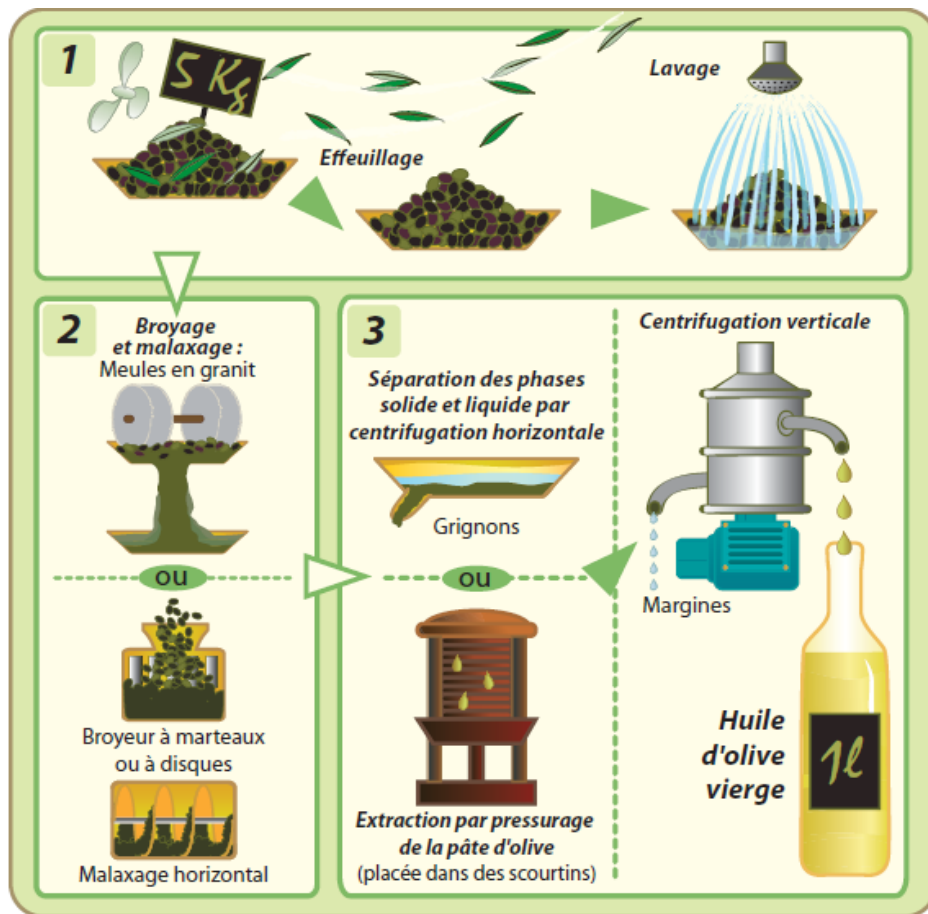


Figure 12 : Méthodes actuelles d'extraction de l'huile d'olive (Sarfaty et al., 2002).

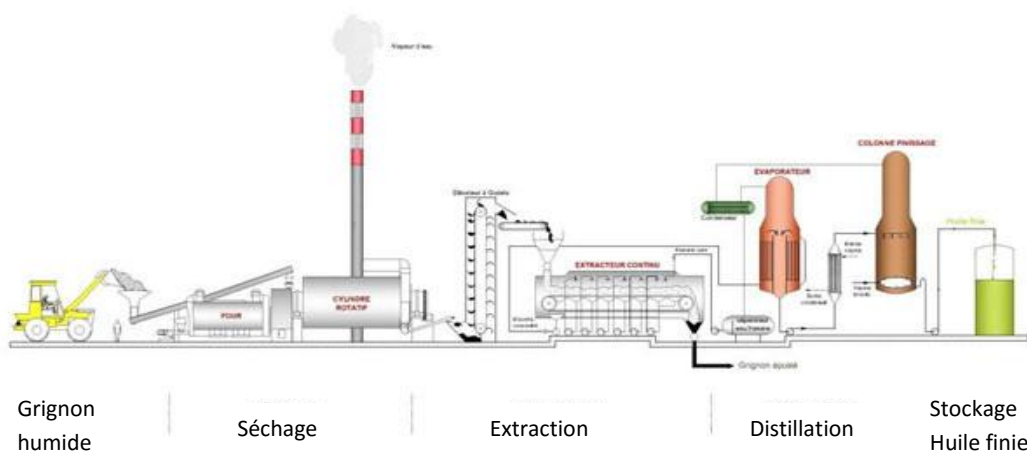


Figure 13 : Le procédé d'extraction de l'huile d'olive à consommation quotidienne (huile de grignons d'olive) ([www. extraction-des-huiles-de-grignons-d'olives.org](http://www.extraction-des-huiles-de-grignons-d'olives.org)).

III.2.3.Catégories de l'huile d'olive :

En se basant particulièrement sur l'acidité, il existe trois catégories d'huiles d'olive vierges. Ces dernières sont obtenues uniquement par des moyens mécaniques ou physiques. En outre, ces huiles d'olives sont obtenues sans avoir subi d'autres traitements que le lavage, la décantation, la centrifugation et la filtration. On trouve donc :

➤ **Huile d'olive vierge extra**

L'acidité, exprimée en acide oléique doit être inférieure à 0,8 g/100 g d'huile. Au niveau des caractéristiques organoleptiques, cette huile a une présence de fruité et une absence de défaut.

➤ **Huile d'olive vierge**

L'acidité, exprimée en acide oléique doit être inférieure à 2 g/100 g d'huile. Au niveau des caractéristiques organoleptiques, cette huile a une présence de fruité et une présence possible de défauts légers.

➤ **Huile d'olive vierge lampante**

Ce type d'huile a une acidité supérieure à 2g/100g d'huile. Cette huile est qualifiée d'impropre à la consommation et doit être destinée au raffinage.

➤ **Huile de grignons d'olives**

Ce type d'huile a une acidité inférieure à 1g/100g. Elle est obtenue par traitement des grignons d'olive par des solvants ou d'autres procédés physiques.

➤ **L'huile d'olive raffinée**

C'est l'huile d'olive obtenue des huiles d'olive vierges par des techniques de raffinage qui n'entraînent pas de modifications de la structure glyceridique initiale.

III.2.4.Composition chimique de l'huile d'olive

La composition de l'huile d'olive change selon la variété, les conditions climatiques et l'origine géographique. Les composés peuvent être classés en deux grands groupes, les substances saponifiables et les substances insaponifiables :

III.2.4.1.Fraction saponifiable :

III.2.4.1.1.Acides gras

L'huile d'olive est composée à 98% d'acides gras sous forme de triglycérides. La composition en acide gras est très variable comme elle dépend de plusieurs facteurs (*Rayan.,1998*). La variabilité en acides gras est relativement importante, mais en moyenne, l'huile d'olive vierge se compose de 14% d'acides gras saturés (AGS), 72% d'acides gras mono insaturés (AGMI), et 14% d'acides gras polyinsaturés (AGPI) (*Harwood., 2000*).

Des normes telles que celle du Conseil Oléicole International régulent, cependant, cette variabilité en plaçant des limites hautes et basses sur les proportions de chacun des acides gras.

III.2.4.1.2. Phospholipides

Les phospholipides sont représentés par la phosphatidylcholine et la phosphatidyléthanolamine, en très faible teneur dans l'huile d'olive (**Jacotot., 1993**). Leur fonction antioxydante repose sur la capacité de leur groupement amine de chélater les métaux (**Velasco et Dobarganes., 2002**).

III.2.4.2. Fraction insaponifiable :

Les substances insaponifiables représentent l'ensemble des constituants (naturels) qui ne réagissent pas avec un hydroxyde alcalin pour donner des savons et qui, après saponification restent solubles dans des solvants classiques des corps gras. Ces substances représentent de 2 à 4% de l'huile et constituent un mélange complexe de composés appartenant à des familles chimiques diverses: Les hydrocarbures, Les tocophérols (vitamine E), Les alcools triterpéniques et aliphatiques, Les stérols, Les composés phénoliques (antioxydants) et Les chlorophylles et carotène.

III.2.5. L'effet de l'huile d'olive sur la santé :

L'utilisation de l'huile d'olive en médecine date depuis les époques les plus anciennes. La forte teneur de l'huile d'olive en acide oléique constitue un réel atout d'un point de vue intérêt nutritionnel. Les auteurs (**Keys et al., 1986 ; Jacotot., 1999 et Kratz et al., 2002**) ont montré que les acides gras mono-insaturés ont une influence sur le métabolisme des lipoprotéines de haute densité qui ont un effet protecteur contre l'athérosclérose. En effet, ces lipoprotéines sont impliquées dans la captation du cholestérol cellulaire.

Les propriétés digestives de l'huile d'olive ont conduit à son utilisation dans le traitement des troubles gastriques, biliaires, et de la constipation. La motricité gastrique est stimulée par les acides gras mono-insaturés comparativement à des acides gras saturés.

En fait, les principaux effets digestifs de l'huile d'olive portent sur le fonctionnement biliaire : stimulation de la sécrétion hépatique de la bile par le foie (cholérétique) et des propriétés cholagogue (stimule la vésicule biliaire à se contracter et à déverser dans le duodénum la bile indispensable à la digestion des lipides (**Jacotot., 1997 ; Charbonier., 1985**).

De part sa teneur élevée en acide oléique, l'huile d'olive semble être selon (**Charbonier et Richard., 1996**), la mieux tolérée par l'estomac, il diminue la pression du sphincter inférieur de l'oesophage et s'élimine le plus rapidement de l'estomac, c'est donc la matière grasse qui

entraîne le moins de phénomènes de reflux gastro-oesophagien et de stase gastrique. Ces auteurs ont montré que l'absorption de l'huile d'olive abaisse considérablement l'acidité gastrique, c'est également un laxatif doux, et présente donc des effets bénéfiques sur les gastrites hyperchlorhydrique et les ulcères gastroduodénaux.

Des études épidémiologiques (*Motard et al., 2008 ; Rotondo et De Gaetano., 2000*) ont montré que l'alimentation méditerranéenne traditionnelle, dans laquelle l'huile d'olive a une place importante, jouait un rôle majeur dans la prévention des facteurs de risques des maladies cardiovasculaires, telles que dyslipidémies, hypertension et diabète. *Beauchamp (2005)* a mis en évidence la présence dans l'huile d'olive vierge d'agents naturels qui auraient un rôle d'anti-inflammatoire sur l'organisme. Des études réalisées en Grèce et à Harvard ont mis en évidence une réduction de plusieurs types de cancers lors de la consommation d'huile d'olive tels que : le cancer du sein et du colon, cela grâce à sa forte proportion en AGMI et un taux élevé d'antioxydants (*Kushi., 1995 ; Lior., 2003*).

III.2.6.L'huile d'olive et le stress oxydatif :

Les agents antioxydants sont la vitamine E (alpha-tocophérol), les caroténoïdes et les composés phénoliques (les phénols simples comme l'hydroxytyrosol et les phénols complexes comme l'oleuropéine) dont l'activité a été vérifiée in vitro et in vivo, ce qui a permis de découvrir de nouveaux effets positifs des antioxydants dans la prévention de certaines maladies et du vieillissement (www.internationaloliveoil.org).

Selon *Viola (1997)*, le rapport entre la vitamine E et les acides gras polyinsaturés est meilleur dans l'huile d'olive que dans les autres huiles végétales. *Horwitt (1960) et Harris et Embree (1963)* suggèrent que le rapport «quantité de α -tocophérol/quantité de l'acide linoléique», correspondant à un apport en vitamine E suffisant pour protéger les acides gras polyinsaturés de la peroxydation, est compris entre 0,6 et 0,8 mg/g.

Les tocophérols exercent en synergie avec d'autres composés phénoliques un effet antioxydant qui attribue à l'huile d'olive sa stabilité oxydative (*Carrasco et al., 2004*). Ainsi les composés phénoliques peuvent agir comme des antioxydants de différentes manières. Dans les systèmes utilisant l'oxydation des métaux de transition tels que le cuivre et le fer, ils peuvent chélater ces ions métalliques, qui sont des initiateurs des réactions de Fenton pouvant générer de fortes concentrations de radical hydroxyle (*Halliwell et Gutteridge., 1990 ; Halliwell et al., 1995*). Toutefois, l'activité antioxydante la plus importante est liée à la capacité anti-radicalaire, en brisant la chaîne des réactions déclenchées par les radicaux libres (*Visioli et Galli, 1998 b*).

Les caroténoïdes, pigments de l'huile d'olive, à leur tour peuvent agir en tant qu'antioxydants selon plusieurs mécanismes: Ils sont capables de bloquer les chaînes de réactions radicalaires, essentiellement, le β -carotène qui a longtemps été étudié pour son activité de provitamine A. Cependant, tous les caroténoïdes ne peuvent pas être convertis en vitamine A. Ils intéressent de plus en plus les chercheurs pour leur pouvoir antioxydant que n'a pas la vitamine A (**Lopez et al., 2005**).

III.2.7.L'huile d'olive et le diabète :

Un régime alimentaire riche en huile d'olive ne constitue pas seulement une bonne alternative au traitement du diabète sucré mais peut également permettre de prévenir ou de retarder l'apparition de la maladie, en évitant la résistance à l'insuline et ses éventuelles conséquences, en augmentant le cholestérol des lipoprotéines de forte densité (HDL), en diminuant les triglycérides et en permettant un meilleur contrôle de la glycémie et une diminution de la pression artérielle (**www.internationaloliveoil.org**).

Sur le plan expérimental, **Hamden et ses collaborateurs (2009)** ont étudié l'effet des polyphénols d'olive (à une dose de 20 mg/kg/j) et d'autres composés phénoliques sur le stress oxydatif et l'hyperglycémie chez les rats diabétiques (traités par l'alloxane). Après deux mois de traitement, le taux de glucose dans le plasma des rats traités par l'hydroxytyrosol a diminué de 55 % par rapport aux rats diabétiques non traités. Cette étude démontre pour la première fois que les polyphénols de l'olive, riche en hydroxytyrosol, sont efficaces pour l'inhibition du stress oxydatif et de l'hyperglycémie, ainsi utiles dans la prévention des complications diabétiques associées au stress oxydatif (**Joyeux ., 2016**).

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring rolled-up ends.

Partie expérimentale

Matériels et méthodes

I. Avant propos :

Le diabète est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie chronique) et regroupe plusieurs maladies de pathogénie différente (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline). Devant cette maladie à risque qui représente un problème majeur de santé publique, qui touche l'ensemble de la population mondiale ainsi que de nombreux animaux de compagnies et dont l'incidence est en augmentation, la prévention et une hygiène alimentaire saine sont les meilleurs moyens actuels pour juguler cette pandémie mondiale.

L'huile d'olive représente la principale source de matière grasse dans les pays du bassin méditerranéen (*Gargouri et al.,2013*). Connue, depuis longtemps, comme ingrédient essentiel pour l'alimentation des populations et avec un grand impact sur leur santé et leur bien être. Elle ne constitue pas seulement une alternative à la thérapeutique du diabète sucré mais peut également permettre de prévenir ou de retarder son apparition.

Notre étude est la suite des travaux qui ont été réalisés par deux étudiants de l'ENSV : Dr SEBAI Annas et SADI Lotfi sous l'encadrement de Mme AINOUZ Lynda, dont le thème est l'effet préventif de l'huile d'olive chez des rats diabétiques.

L'objectif de leur expérimentation est d'induire un diabète de type 2, par 3 injections de streptozotocine (30g/kg) à une semaine d'intervalle et d'évaluer les effets préventifs de l'huile d'olive et thérapeutiques de l'huile essentielle de figue de barbarie.

Cette expérimentation s'est effectuée sur 40 jeunes rats Wistar de sexe mâle, répartis en lots témoins et expérimentaux. Ces derniers se sont vu recevoir différents traitements et administrations.

Les résultats obtenus ont montré qu'ils ont réussi à induire ce diabète de type 2 et ont plus ou moins mis en évidence les effets des prétraitements administrés et cela par l'exploitation de paramètres particuliers.

II. Matériels et méthodes

II.1. Matériel biologique

C'est un rongeur nocturne, omnivore et coprophage. Le pelage du jeune rat blanc est soyeux mais devient progressivement rugueux et décoloré avec l'âge. Il possède une longue tête, de petites oreilles, des yeux rouges globuleux et une petite queue.

Matériels et méthodes

Ils se reproduisent pendant toute l'année et la gestation dure 21 jours. Le rat Wistar male adulte pèse 100 à 400 grammes, sa durée de vie est de 2 à 3 ans (*Baker et al., 1980*).

II.2. Répartition des lots :

L'expérimentation est faite sur quarante (40) rats pesant en moyenne $138,25 \pm 13$ grammes âgés de quatre à cinq semaine, répartis en 4 lots : un lot témoin, et 3 autres lots expérimentaux. Chaque lot comporté 8 rats qui sont individuellement identifiés par un marquage au niveau de la queue. L'expérimentation s'est étalée sur environ 8 semaines durant laquelle, chaque lot reçoit un régime alimentaire spécifique comme l'indique le tableau ci-dessous (Tableau 03).

Tableau 03 : Répartition des lots.

Lot 1 Témoin(-)	Régime Standard + Eau de robinet durant toute la durée de l'expérimentation + injection intra-péritonéale d'eau physiologique (NaCl 0.9%).
Lot 2 Témoin (+)= diabétique	Régime standard + eau de robinet durant toute l'expérimentation + 3 injections intrapéritonéales de streptozotocine (30g/kg) à une semaine d'intervalle.
Lot 3=prétraité	Régime standard + Huile d'Olive pendant 1 mois puis remplacé par l'eau de robinet pendant le reste de l'expérimentation.
Lot 4= traité à HO	Régime standard+Huile d'olive après l'induction du diabète jusqu'à la fin de l'expérimentation.

En second lieu ils ont fait un suivi de la consommation alimentaire et hydrique et l'évolution pondérale, ainsi des prélèvements sanguins par la veine caudale afin de déterminer le taux de glycémie, et par le Sinus rétro-orbital dans le but du dosage de la FNS et des paramètres biochimiques et oxydatifs.

III. Prélèvement d'organes :

III. 1. Technique du prélèvement :

Après sacrifice et dissection des rats d'expérimentation, nous avons réalisé un examen macroscopique afin de rendre compte de l'état général de l'ensemble des organes, puis les prélever rapidement comme suit :

1. Ouvrir la cavité thoracique: enlever la cage thoracique en coupant les côtes le long de la ligne centrale jusqu'au cartilage xiphoïde du sternum. Ensuite, couper la première côte le plus dorsalement possible et étendez caudalement à la première vertèbre lombaire. Couper ensuite l'attache au diaphragme et enlever la cage thoracique.

Pour ce faire, dégager l'œsophage et la trachée du thorax. Inciser ensuite le péricarde pour le dégager de la plèvre et inciser les gros vaisseaux et l'œsophage. Faire Sortir le système cardiorespiratoire au complet, cœur et poumons.

2. Ouvrir la cavité abdominale: inciser caudalement aux dernières côtes et sur la ligne blanche de l'abdomen jusqu'au bord du pelvis, les volets musculaires sont épinglés sur les cotés, le foie, la rate, le pancréas ne sont visibles que après avoir dégagé l'ensemble du tube digestifs de l'œsophage jusqu'à l'anus, et sont prélevés par la suite.

Les reins sont placés sur la face dorsale de la cavité abdominale, leur extraction nécessite la dissection du tube digestif.

Les testicules sont en position intra abdominale ils descendent dans les scrotums après la mort de l'animal, pour les prélever il faut les extraire du scrotum en tirant sur le tissu adipeux blanchâtre qui les coiffe puis couper les spermiductes.

Après prélèvement de l'ensemble des organes, nous avons vidé les cavités thoracique et abdominale, l'aorte a été délicatement détachée de la face dorsale de la cavité abdominale puis dégraissée et vidée du sang qu'elle contient.

III. 2. La pesée des organes :

Dans un deuxième temps, les organes sont lavés dans une solution de NaCl 9% puis pesés. Ces pesés vont servir pour déterminer les poids brutes de ces organes, ensuite découpés en plusieurs fragments :

- un fragment est plongé dans du formol 10%, pour la morphométrie, l'histochimie
- l'équivalent d'un gramme de tissus est placé dans un tube contenant de l'eau physiologique à raison de 9 ml. Le tube est congelé à -25°C, pour réaliser des dosages biochimiques et des paramètres du stress oxydant.

IV. Préparation des échantillons :

IV. 1. Broyage :

Les organes conservés dans le sérum physiologique sont broyés à l'aide d'un broyeur automatique (Ultra turax) dans le but d'éclater toutes les cellules et de dégager leur contenu. Au cours de cette manipulation on a rajouté les quantités adéquates d'eau physiologique pour chaque organe selon le poids (Tableau 04).

Tableau 04 : Poids et quantités d'eau physiologique pour chaque organe.

Organe	Poids (g)	Quantité d'eau physiologique (ml)
Pancréas	0,5	4,5
Aorte	0,3	2,7
Cœur	0,5	4,5
Foie	1	9
Poumon	0,5	4,5
Rein	1	9
Rate	0,5	4,5
Testicule	1	9

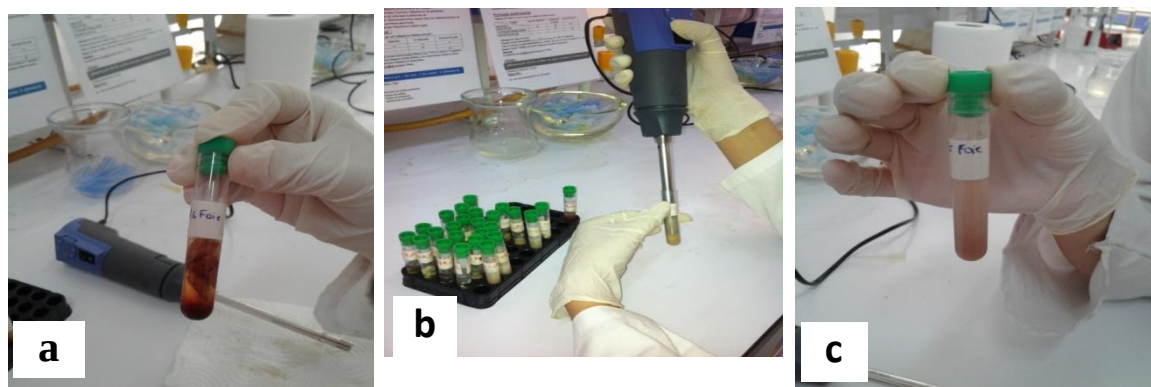


Figure 14 : Broyage des organes (*photos personnelles*).

a : Organe avant broyage. **b** : Broyage de l'organe avec la quantité d'eau physiologique adéquate. **c** : Organe après broyage.

IV. 2. Centrifugation :

C'est un procédé de séparation des composés d'un mélange en fonction de leur différence de densité en les soumettant à une force centrifuge. L'appareil utilisé est une machine tournante à grande vitesse appelée centrifugeuse.

On a procédé ensuite à deux centrifugations à froid comme suit :

- 1ère centrifugation des organes broyés à 10000 tours/min pendant 25 min.
- 2ème centrifugation du surnageant à 15000 tours/min pendant 25min.

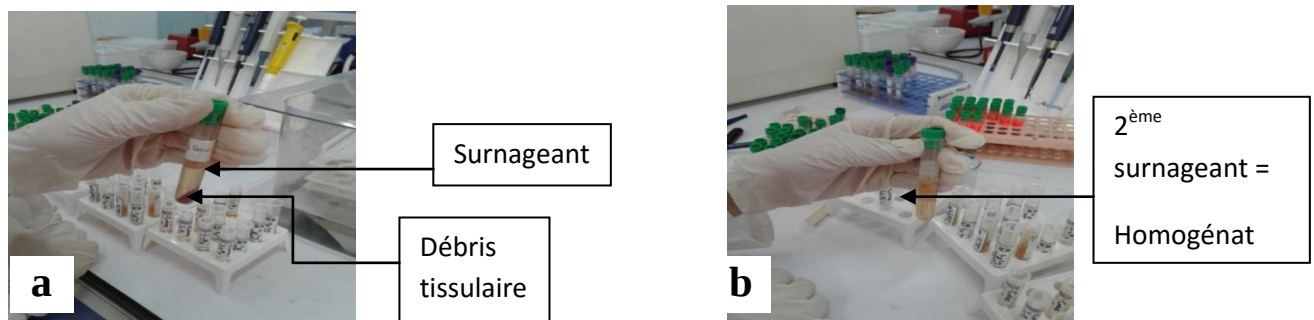


Figure 15 : centrifugations (*photos personnelles*).

a : Résultat de la première centrifugation **b :** Le surnageant après la deuxième centrifugation.

IV. 3. Aliquotage des échantillons :

Récupération du surnageant à l'aide d'une micropipette et le mettre dans des eppendorfs identifiés.

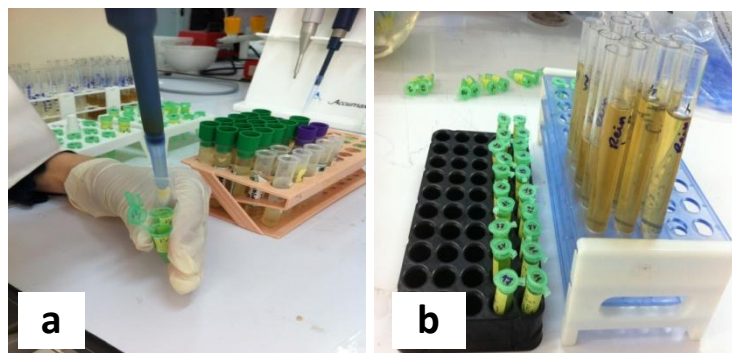


Figure 16: Répartition des surnageants sur des eppendorfs (*photos personnelles*).

V. Dosage des paramètres biochimiques :

V. 1. Dosage des protéines totales

Principe

Le dosage des protéines totales (PT) est effectué par la technique colorimétrique de *KOLLER (1984) ET BURTIS (1999)*.

En milieu alcalin, les protéines donnent une couleur violette/bleue en présence de sels de cuivre; ces sels contiennent du iodure qui agit comme un antioxydant. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de protéines totales dans l'échantillon testé.

Mode opératoire

Trois échantillons sont préparés. Un blanc contenant 1,0 ml de réactif, un standard contenant 1,0ml de réactif et 25 µl de standard et enfin un échantillon contenant 1,0ml de réactif et 25 µl d'échantillon. Les solutions sont incubées pendant 5 minutes à 37°C ou 10 minutes à température ambiante. La lecture est effectuée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 540 nm. Le taux de protéines albumine est exprimé en g/l est donné par l'équation suivante :

$$\text{Concentration échantillon (g/l)} = \frac{(A \text{ échantillon} - A \text{ blanc})}{(A \text{ standard} - A \text{ blanc})} \times 70$$

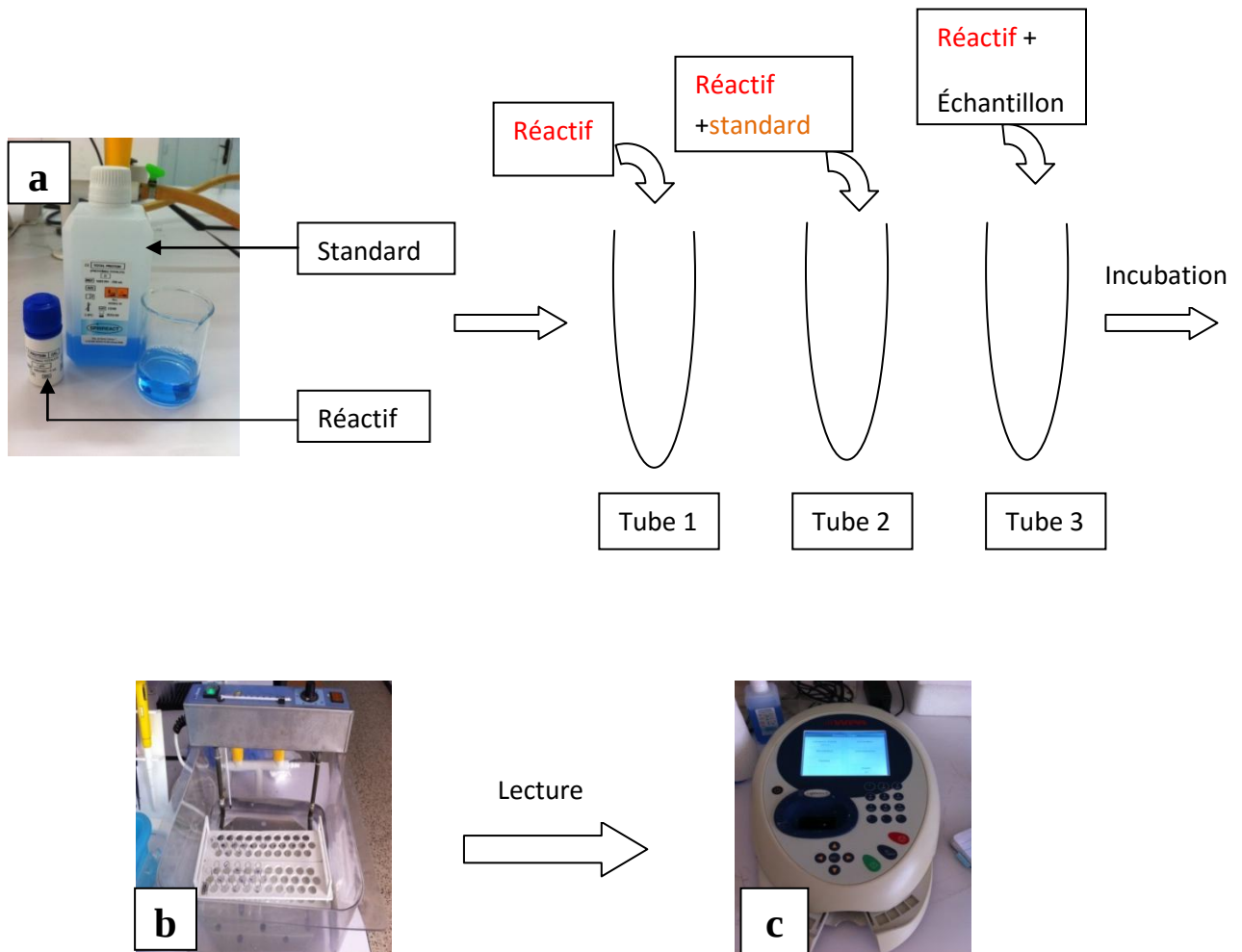


Figure 17: protocole de dosage des protéines totales (*photos personnelles*).

a : Solutions utilisées. **b :** Incubation. **c :** Lecture au spectrophotomètre.

V. 2. Dosage de la phosphatase alcaline :

Définition

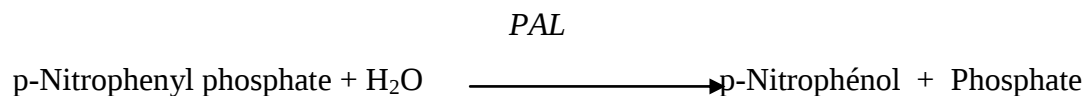
C'est une enzyme qui se trouve dans la plupart des tissus de l'organisme en particulier, les os, le foie, l'intestin, le rein, sa fonction est mal connue, elle est impliquée dans le transport de métabolites à travers les membranes cellulaires. Dans l'intestin elle contrôle l'homéostasie et la flore intestinale, dans le foie elle permet la formation de bile en contrôlant la fonction biliaire.

Principe

Le dosage de la phosphatase alcaline (PAL) est effectué par la technique colorimétrique de *WENGER et al. (1984)* et *ROSALKI et al. (1993)*.

Matériels et méthodes

La PAL catalyse l'hydrolyse du p-nitrophenyl phosphate à pH 10,4 en libérant le p-nitrophénol et un groupement phosphate selon la réaction suivante:



La vitesse de formation du p-nitrophénol, déterminée par photométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique de la phosphatase alcaline dans l'échantillon testé.

Mode opératoire

Un volume de 1,2 ml de réactif est ajouté à 20 μ l d'échantillon. Les solutions sont par la suite incubées à 25°C. Lire l'absorbance (A) initiale de l'échantillon, mettre en marche le chronomètre et lire l'absorbance chaque minute pendant 3 minutes est effectuée à une longueur d'onde de 405nm. Calculer la moyenne de la différence d'absorbance par minute ($\Delta A/\text{min}$). Le taux de phosphatase alcaline exprimé en U/l est donné par l'équation suivante:

$$\text{PAL (U/L)} = \Delta A / \text{min} \times 3300$$

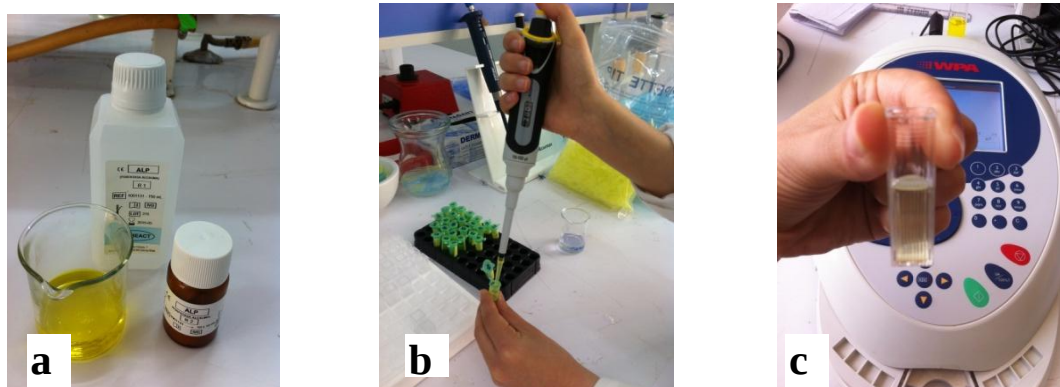


Figure 18 : protocole de dosage de la phosphatase alcaline (*photos personnelles*)
a : Réactifs utilisés. **b** : Préparation des échantillons. **c** : Lecture au spectrophotomètre.

VI. Dosage des paramètres du stress oxydant

VI. 1. Préparation des solutions

- H₂O₂ 0,4%: 1,2 μ l du peroxyde d'hydrogène dans 100 ml d'eau physiologique.
- SDS 8,1% : 8,1 g de SDS dans 100 ml d'acide acétique.
- TBA 0,8% : 0,8g de TBA dans 100 ml d'acide acétique.

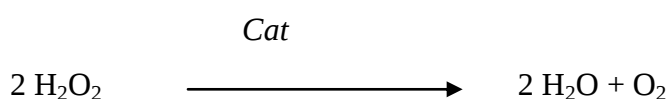
VI. 2. Dosage de la catalase (Cat)

Définition

C'est une enzyme qui catalyse la dégradation du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 en eau et dioxygène.

Principe

La catalase est une protéine hémunique constituée de plus de 500 acides aminés. Son dosage est effectué selon la méthode *Aebie et al. (1984)*. Elle catalyse la transformation du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène selon la réaction suivante :



Mode opératoire

Dans une cuve pour spectrophotométrie, mettre 500 μl de solution de H_2O_2 0,4%, ajoutez 950 μl de tampon PBS 0,1 M, puis 50 μl d'échantillons. Mélangez et faire une lecture à 2 mn à $\lambda = 240$ nm. La quantité de catalase est calculée suivant le coefficient d'extinction moléculaire de ce dernier ($\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ mmol/L/cm}$).

Les résultats sont exprimés

Au niveau plasmatique : μM / ml de sang

Au niveau tissulaires : μM /100 mg de tissu.

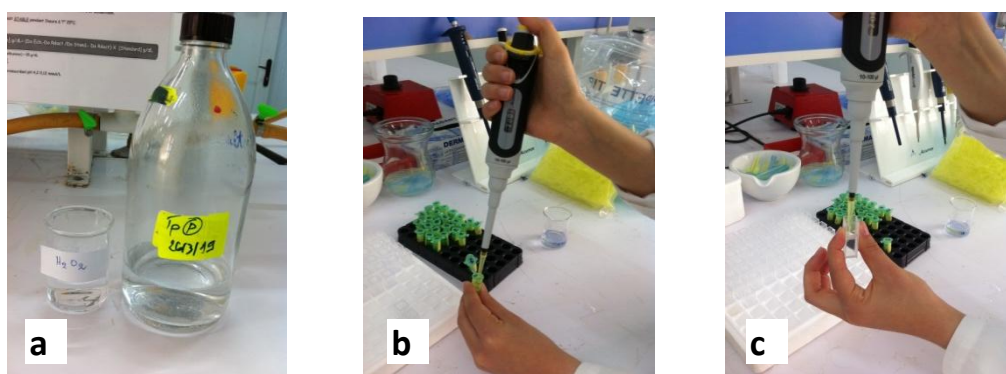


Figure 19: protocole de dosage de la catalase (*photos personnelles*).

a : solutions utilisées. **b + c :** préparation des échantillons.

VI. 3. Dosage du malondialdehyde (MDA)

Définition

les MDA sont des sous produits de la peroxydation des phospholipides membranaires et sont principalement des peroxydes instables et leur concentration accrue est donc indicative des la peroxydation lipidique (*Zhang et al., 2003*).

Principe

Le MDA est un produit des réactions de peroxydation lipidique qui se forme lors de l'attaque des lipides polyinsaturés par les espèces réactives à l'oxygène. Dans notre étude les taux de MDA plasmatiques et tissulaires sont mesurés la méthode d'**Ohkawa et al. 1979**.

Mode opératoire

Un aliquot de 100 µl d'échantillons (plasma ou de surnageant tissulaire) est ajouté à un mélange contenant 375µl d'acide acétique 20 % (pH 3.5), 50µL SDS 8,1% et 375µL de TBA 0,8%. Vortex puis faire bouillir dans un bain marie à 95-100°C pendant 1h. Procéder à un refroidissement brutal sur un bain de glace, centrifuger à 5000 tr/mn pendant 10 mn. Mesurer rapidement les DO des surnageant au spectrophotomètre UV/Vis à $\lambda = 532$ nm. Un blanc est réalisé dans les mêmes conditions avec 100 µl d'eau distillée à la place des 100 µl d'échantillons. La quantité de MDA est calculée suivant le coefficient d'extinction moléculaire de ce dernier ($\epsilon = 1.56 \times 10^5$ /mol/L/cm).

Les résultats sont exprimés : Au niveau plasmatique : µM / ml de sang.

Au niveau tissulaires : µM /100 mg de tissu.

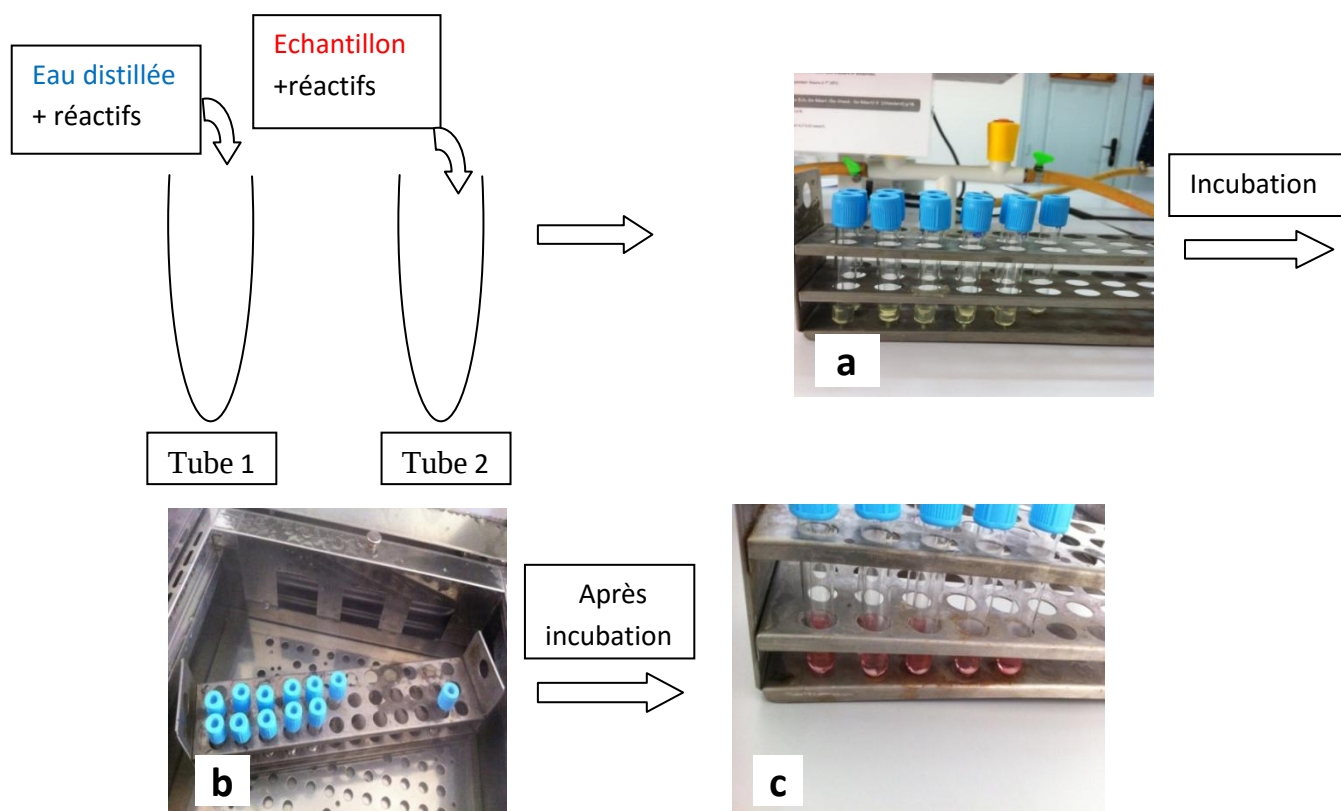


Figure 20 : Protocole de dosage de MDA (photos personnelles).

a : Préparation du blanc (Eau distillée et les solutions) et le mélange des échantillons avec les solutions réactives dans des tubes à essai. **b :** Incubation dans un bain marie. **c :** Résultat après incubation.

VI. Etude statistique :

Les résultats obtenus sont exprimés sous forme de moyenne $\pm$ MES, présentés sous forme de tableaux et figures. L'analyse statistique des différences entre les moyennes est effectuée en utilisant le test « t » de Fisher Student à l'aide du programme Excel et la valeur de probabilité « p » avec un risque de 5%.

Les différences entre deux moyennes est :

- Pas significative si $p > 0,05$.
- Peu significative si $p \leq 0,05$.
- Significative si $p \leq 0,05$.
- Très significative si $p \leq 0,01$.
- Hautement significative si $p \leq 0,001$.

Résultats et interprétations

Résultats et interprétations :

Notre partie expérimentale a été réalisée sur des rats diabétiques à la streptozotocine (30g/kg), dont les résultats du suivi de l'évolution pondérale des animaux traités et témoins ainsi leur glycémie durant toute l'expérimentation sont rapportés dans les figures (21) et (22).

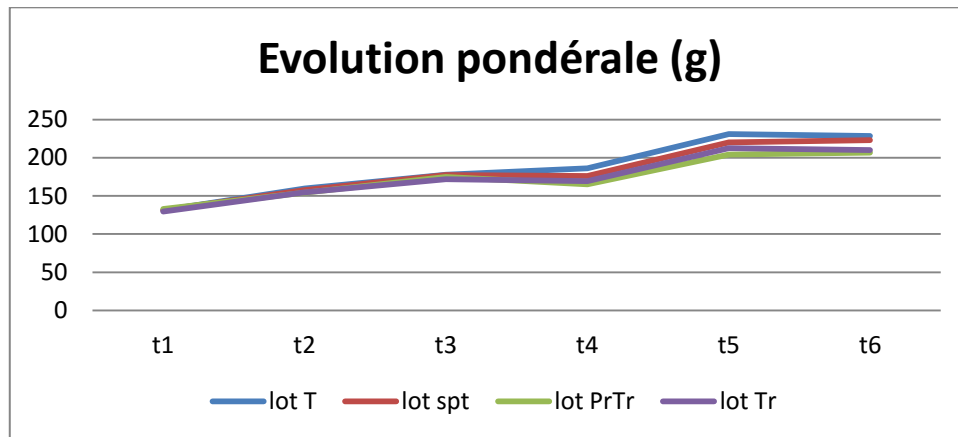


Figure 21: Valeurs moyennes des poids corporels (g) des rats témoins et expérimentaux (spt) (*Ainouz et al., 2016*)

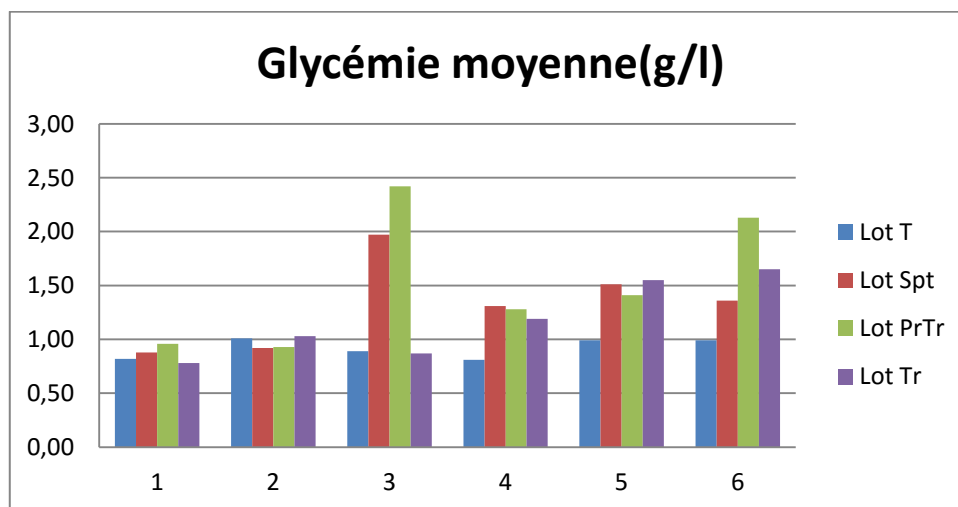


Figure 22: Evolution des valeurs moyennes de la glycémie (g/l) des rats des lots témoins et expérimentaux (spt) (*Ainouz et al., 2016*).

Afin d'évaluer l'effet préventif et/ou thérapeutique de HO sur le diabète et sa contribution dans le phénomène du stress oxydant, nous avons effectués des dosages des paramètres biochimiques et ceux du stress oxydatif sur des prélèvements sanguins et tissulaires issus de ces rats diabétiques.

I. Sur le plan poids des organes

Résultats et interprétations

Tableau 05 : les valeurs moyennes $\pm$ ESM de la pesée des organes(g) chez tous les lots.

	Organes	Lot T	lot spt	lot PrTr	lot Tr
Moyenne $\pm$ ESM	Cœur	0,82 $\pm 0,49$	0,73 $\pm 0,08$	0,76 $\pm 0,18$	0,75 $\pm 0,19$
	Foie	8,31 $\pm 0,82$	7,70 $\pm 0,37$	9,45 $\pm 0,50$	10,25 $\pm 1,22$
	poumon	1,67 $\pm 0,10$	1,53 $\pm 0,21$	1,35 $\pm 0,12$	1,50 $\pm 0,30$
	RD	0,72 $\pm 0,07$	0,72 $\pm 0,03$	0,85 $\pm 0,11$	0,81 $\pm 0,04$
	RG	0,67 $\pm 0,03$	0,74 $\pm 0,04$	0,86 $\pm 0,06$	0,79 $\pm 0,07$
	Rate	0,81 $\pm 0,06$	0,86 $\pm 0,23$	0,95 $\pm 0,16$	0,85 $\pm 0,19$
	TD	1,61 $\pm 0,05$	1,58 $\pm 0,02$	1,56 $\pm 0,15$	1,62 $\pm 0,13$
	TG	1,57 $\pm 0,04$	1,59 $\pm 0,03$	1,55 $\pm 0,17$	1,65 $\pm 0,13$

I. 1. Cœur

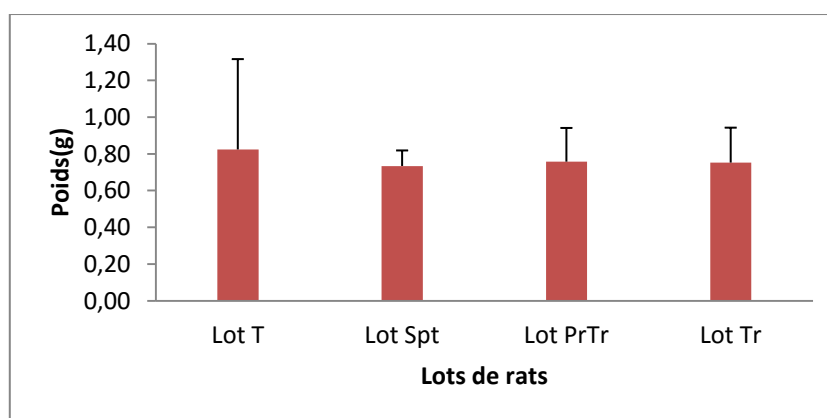


Figure 23 : Résultats de la pesée du cœur chez tous les lots

D'après les résultats de la pesée du cœur (figure 23), on constate que le poids du cœur des rats expérimentaux est faible par rapport à celui des rats témoins, qui lui est proportionnellement élevé. D'une autre part en comparaison avec le lot diabétique, le poids du cœur des rats prétraités et traités est plus important. L'analyse statistique ne révèle pas de différences significatives ($p > 0,05$).

I. 2. Foie :

Résultats et interprétations

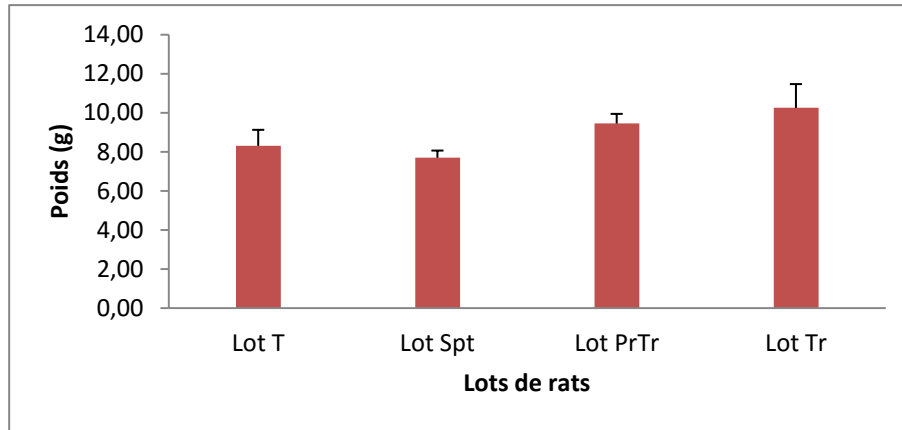


Figure 24: Résultats de la pesée du foie chez tous les lots.

Les résultats de la présente étude montre que le poids du foie des rats diabétiques est faible par rapport aux rats témoins (soit une différence de 7,34%). Alors que ce poids est plus important chez les autres lots expérimentaux traité et prétraité comparés aux lots témoin et diabétique. Les différences de moyenne entre ces résultats n'ont pas de significativité statistique.

I. 3. Poumon :

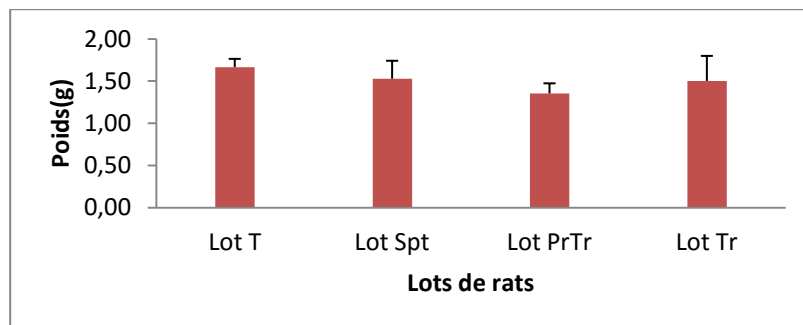


Figure 25: Résultats de la pesée du poumon chez tous les lots.

La figure (25) démontre que le poids du poumon chez les lots expérimentaux est faible avec un pourcentage minime comparé au lot témoin, de même pour les lots traité et prétraité par rapport au lot diabétique, et ce d'une façon non significative.

I. 4. Rein :

Résultats et interprétations

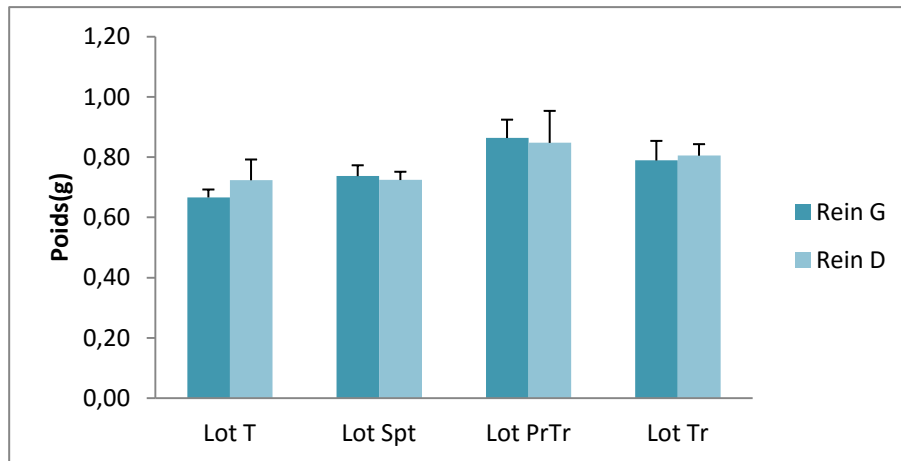


Figure 26 : Résultats de la pesée du rein gauche (RG) et droit (RD) chez tous les lots.

Cette illustration nous renseigne sur le poids du rein qui est légèrement plus important chez les lots expérimentaux par rapport au lot témoin et cela concerne et le rein gauche et le droit. Le poids des rats des lots traité et prétraité est plus important que celui des rats diabétiques, sans significativité statistique.

I. 5. Rate :



Figure27 : Résultats de la pesée de la rate chez tous les lots.

D'après les résultats figurés ci-dessus (figure 27), on note une différence de poids entre les lots expérimentaux et le lot témoin dont le poids de ce dernier est plus faible de manière non significative (soit d'un pourcentage de 5,81%).

Le poids de la rate du lot prétraité est plus important que celui du lot diabétique, qui est à son tour plus important que celui du lot traité.

I. 6. Testicules :

Résultats et interprétations

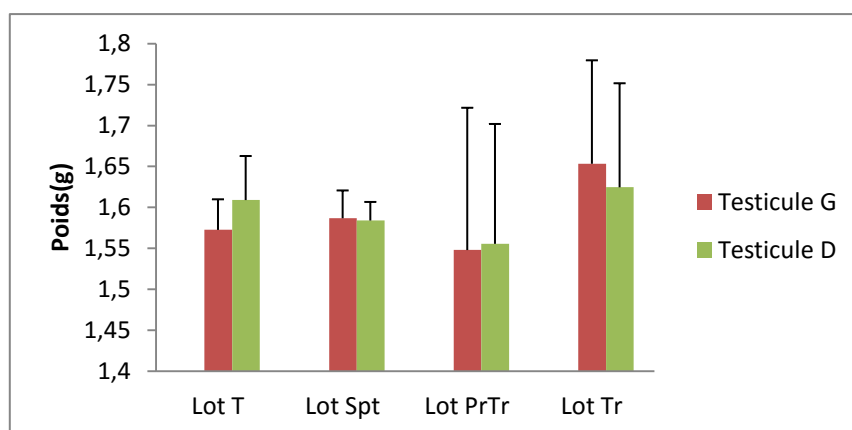


Figure 28 : Résultats de la pesée des testicules chez tous les lots.

La figure (28) nous démontre une variation du poids des testicules d'un lot à un autre, dont le poids du testicule droit est faible pour les lots diabétique et prétraité, alors qu'il est important chez le lot traité, comparés au lot témoin

Ainsi, une augmentation du poids du testicule gauche chez les lots diabétique et traité pour le lot, et une faible réduction du poids chez le lot prétraité, comparés toujours au lot témoin.

Le poids des testicules droit et gauche est plus fort chez le lot traité, et plus faible chez le lot prétraité par rapport au lot diabétique.

L'analyse statistique de ces résultats est non significative.

II. Sur le plan biochimique et oxydatif

III. 1. Au niveau sanguin

Tableau 06: Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres oxydatifs au niveau sanguin.

	Paramètres	Lot T	lot spt	lot PrTr	lot Tr
Moyenne $\pm$ ESM	Cat (10^{-4} μ M/100mg de tissu/min)	15,4 $\pm$ 5,8	11,1 $\pm$ 1,3	10,3 $\pm$ 1,7	15,1 $\pm$ 3,8
	MDA (μ M/100mg de tissu)	0,21 $\pm$ 0,05	0,31 $\pm$ 0,04	0,57 $\pm$ 0,18	11,40 $\pm$ 0,69

Résultats et interprétations

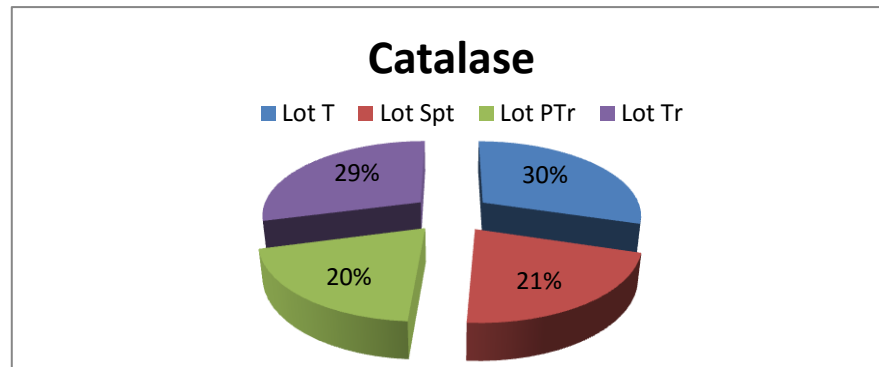


Figure 29 : Les taux de la catalase au niveau sanguin.

Nous constatons des valeurs presque égales de la catalase au niveau du sérum des lots témoin et traité, et des taux inférieurs chez les lots diabétique et prétraité par rapport au lot témoin.

Cependant, par rapport au lot diabétique, le lot traité présente une catalase plus importante, le lot prétraité, lui est d'un taux presque égal au premier, et ce sans significativité statistique.

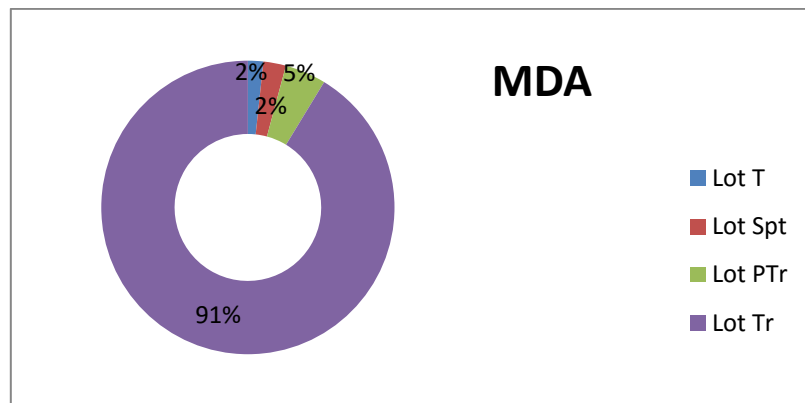


Figure 30 : Les taux de MDA au niveau sanguin.

L'analyse de la figure révèle une augmentation non significative de la concentration du MDA sérique chez les lots expérimentaux, dont elle est plus forte chez les rats traités par rapport au lot témoin. Aussi sa concentration chez les rats traités et prétraités est supérieure à celle des rats diabétiques.

Résultats et interprétations

II. 2. Au niveau tissulaire :

II. 2.1. Pancréas

Tableau 07 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimique et oxydatifs au niveau du pancréas

	Lot T	lot spt	lot PrTr	lot Tr
PAL (u/l)	1,38 $\pm 0,37$	5,22 $\pm 1,30$	16,73 $\pm 5,87$	16,73 $\pm 6,38$
Cat (10^{-4} μM/100mg de tissu/min)	1,54 $\pm 0,26$	2,10 $\pm 0,78$	1,28 $\pm 0,32$	1,49 $\pm 0,41$
MDA (μM/100mg de tissu)	0,77 $\pm 0,28$	1,21 $\pm 0,67$	0,71 $\pm 0,06$	0,88 $\pm 0,27$

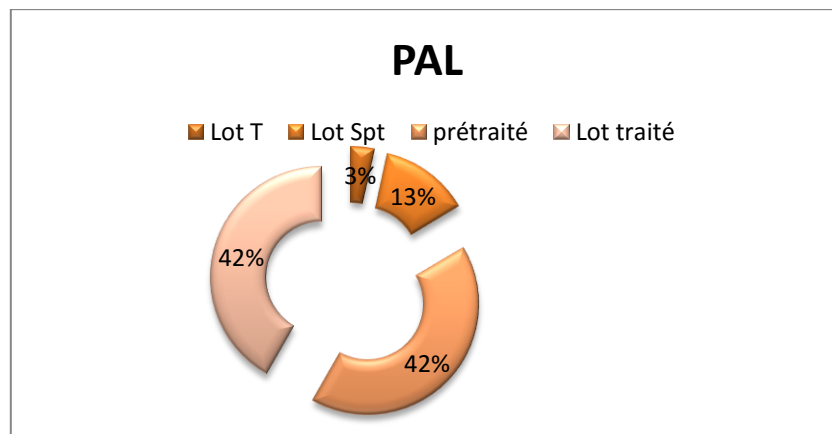


Figure 31: Résultats du dosage de la PAL au niveau du pancréas.

La présente étude (figure 31), montre une forte augmentation du taux de la PAL chez les rats de tous les lots expérimentaux par rapport au lot de rats témoins, soit d'un pourcentage de 91% pour les deux lots traité et prétraité, et 73% pour le lot diabétique, ces deux derniers présentent une PAL élevée en les comparants aux rats diabétiques. L'analyse statistique de ses résultats n'est pas significative.

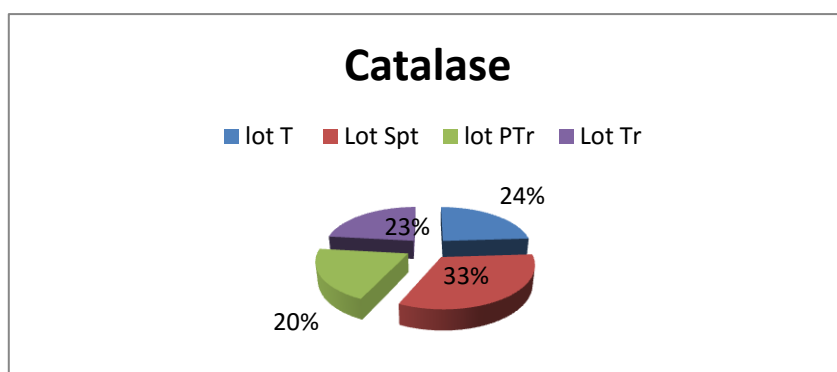


Figure 32: Les taux de la catalase au niveau du pancréas.

Les résultats du dosage de la catalase (Figure 32), montrent que l'activité enzymatique est plus importante chez les rats diabétiques, et moins importante chez les rats prétraités, d'une manière non significative, comparés aux rats du lot témoin.

Les taux de la catalase des lots témoin et traité sont étroitement rapprochés, 24% et 23% respectivement.

D'autre part on remarque que son taux est inférieur chez les lots traité et prétraité à celui des diabétiques.

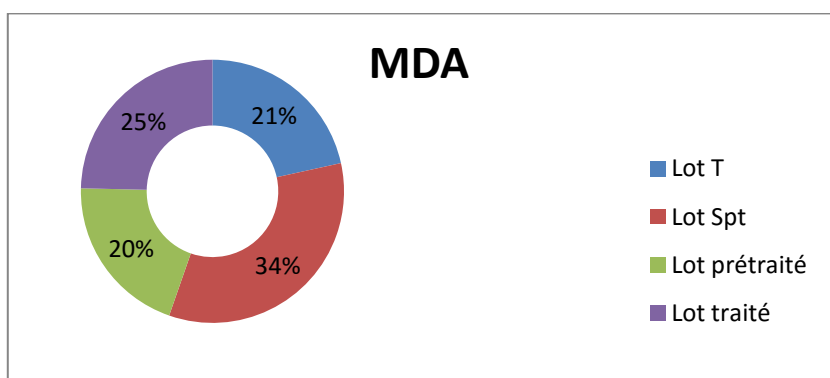


Figure 33: Les taux de MDA au niveau du pancréas.

Cette figure montre que le taux de MDA pancréatiques des lots expérimentaux diabétique et traité est plus élevé par rapport au lot témoin avec un pourcentage de 36% et 11% respectivement.

Ce taux chez les rats du lot prétraité (0.71 $\mu\text{mol}/100\text{mg}$ de tissu) est faiblement inférieur à celui des rats du lot témoin (0.77 $\mu\text{mol}/100\text{mg}$ de tissu). Cependant le taux de MDA des rats traités et prétraités est inférieur à celui des rats diabétiques.

L'analyse statistique de ces résultats révèle une différence des moyennes non significatives ($p > 0.05$).

Résultats et interprétations

II. 2.2. Aorte :

Tableau 08 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimique et oxydatifs au niveau de l'aorte.

	Lot T	Lot spt	Lot PrTr	Lot Tr
PAL (u/l)	30,99 $\pm 15,15$	44,76 $\pm 33,09$	27,48 $\pm 10,09$	43,53 $\pm 25,76$
Cat (10^{-4} μM/100mg de tissu)	1,76 $\pm 1,12$	6,66 $\pm 5,00$	7,12 $\pm 2,97$	2,24 $\pm 0,74$
MDA (μM/100mg de tissu)	0,38 $\pm 0,25$	0,60 $\pm 0,35$	0,61 $\pm 0,26$	0,60 $\pm 0,15$

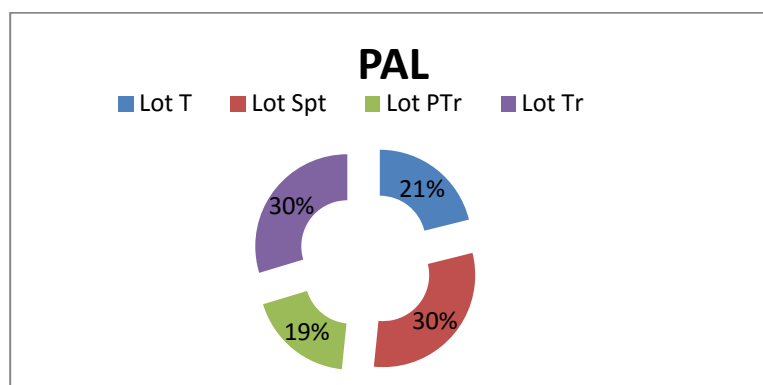


Figure 34 : Résultats du dosage de la PAL au niveau de l'aorte.

D'après la figure ci-dessus, on note une augmentation non significative du taux de la PAL chez les rats diabétiques et traités par rapport aux rats témoins, qui eux sont égaux.

Par contre on note une faible diminution de ce taux chez les rats prétraités comparés aux rats témoins et diabétique, mais qui est non significative.

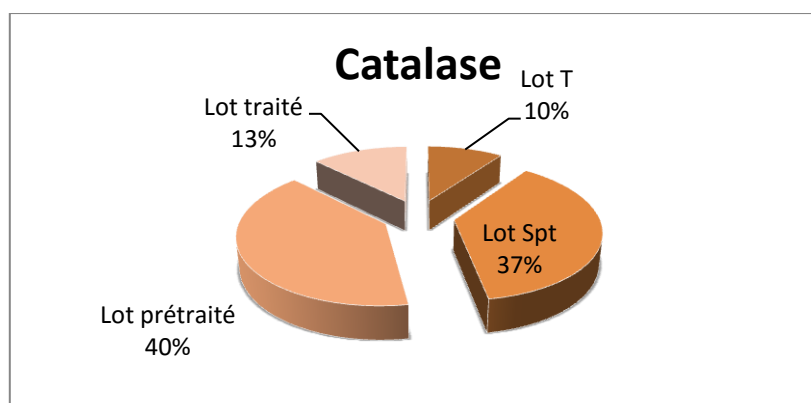


Figure 35 : Les taux de la catalase au niveau de l'aorte.

Résultats et interprétations

Les résultats obtenus montrent que la concentration de la catalase est augmentée chez les rats des lots expérimentaux par rapport aux rats témoins ; cette augmentation est plus importante chez les lots diabétique et prétraité avec des pourcentages 37% et 40% respectivement que chez le lot traité 13%.

Une valeur diminuée est marquée chez le lot traité par rapport au lot diabétique, ce dernier est de valeur très rapprochée à celle du lot prétraité.

De même, aucune différence significative n'a été notée entre l'activité enzymatique de la catalase chez les différents lots.

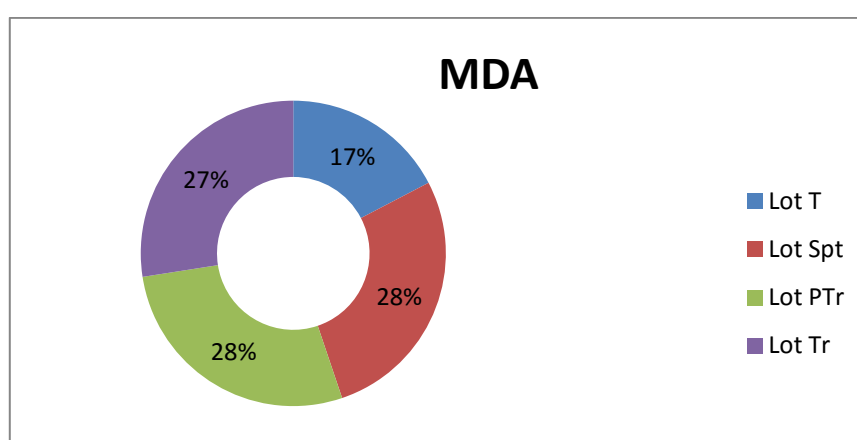


Figure 36: Les taux de MDA au niveau de l'aorte.

D'après les résultats illustrés dans la figure, le taux de MDA au niveau de l'aorte des lots expérimentaux est supérieur à celui du lot témoin avec le même pourcentage d'environ 38% pour ces trois lots. Cette différence est non significative.

II. 2.3. Cœur

Tableau 09 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimique et oxydatifs au niveau du cœur.

	Lot T	Lot spt	Lot PrTr	Lot Tr
PAL (u/l)	16,92 $\pm 5,08$	27,42 $\pm 11,04$	47,79 $\pm 7,32$	19,61 $\pm 6,61$
Cat (10^{-4} μM/100mg de tissu/min)	2,74 $\pm 1,31$	2,61 $\pm 0,97$	4,49 $\pm 1,54$	2,88 $\pm 0,79$
MDA (μM/100mg de tissu)	0,28 $\pm 0,13$	0,33 $\pm 0,08$	0,53 $\pm 0,11$	0,20 $\pm 0,05$

Résultats et interprétations

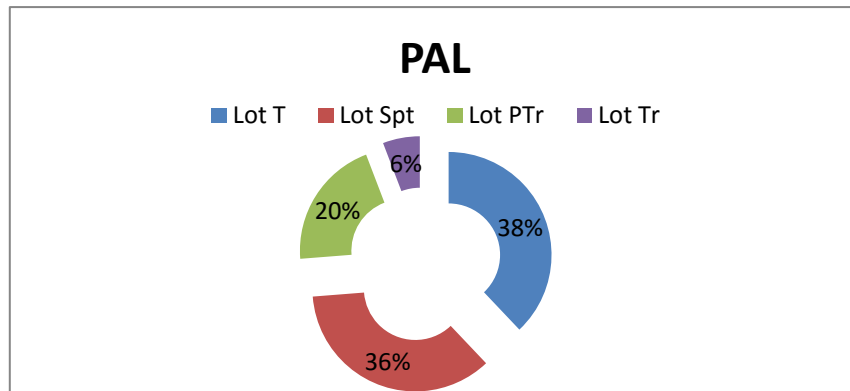


Figure 37: Résultats du dosage de la PAL au niveau du cœur.

Les résultats du dosage de la PAL au niveau du cœur révèlent une augmentation de sa concentration chez tous les lots expérimentaux par rapport au lot témoin avec des différentes proportions et sans significativité statistique: elle est plus importante chez le lot prétraité soit d'un pourcentage de 66%.

Une diminution de la concentration de la PAL est notée chez les lots traité et prétraité comparés au lot diabétique.

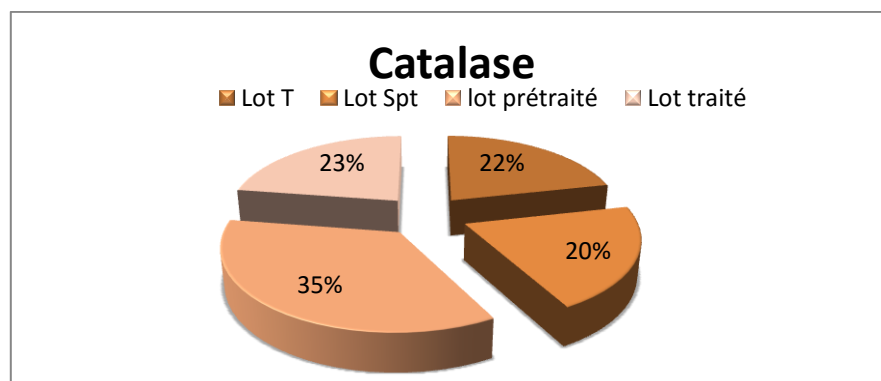


Figure 38 : Les taux de la catalase au niveau du cœur

Les résultats de la présente étude indiquent une valeur augmentée de la concentration de la catalase chez les rats du lot prétraité par rapport aux lots témoin, diabétique et traité qui sont de valeurs très rapprochées.

Ces valeurs n'ont pas de significations statistiques.

Résultats et interprétations

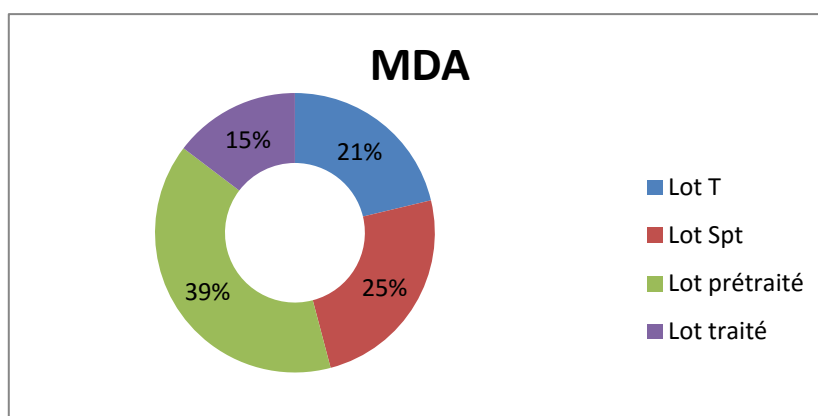


Figure 39 : Les taux de MDA au niveau du cœur.

La lecture de la figure montre que le taux de MDA au niveau du cœur est fortement augmenté chez le lot prétraité et légèrement augmenté chez le lot diabétique par rapport au lot témoin. Par contre ce taux est faible chez les rats traités comparativement aux rats du lot témoin. Une différence de concentrations du MDA des lots traité, diabétique et prétraité dont les valeurs sont (0.20), (0.33), (0.53) $\mu\text{mol}/100\text{mg}$ de tissu respectivement. Ces différences de moyennes ne sont pas significatives.

II. 2.4. Foie :

Tableau 10: Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimique et oxydatifs au niveau du foie.

	Lot T	Lot spt	Lot PrTr	Lot Tr
PAL (u/l)	15,45 $\pm 4,55$	14,59 $\pm 6,42$	8,33 $\pm 1,51$	2,37 $\pm 0,93$
Cat (10^{-4} $\mu\text{M}/100\text{mg}$ de tissu/min)	6,08 $\pm 2,30$	8,63 $\pm 2,13$	6,63 $\pm 1,01$	3,38 $\pm 1,40$
MDA ($\mu\text{M}/100\text{mg}$ de tissu)	0,35 $\pm 0,11$	0,46 $\pm 0,11$	0,28 $\pm 0,06$	0,21 $\pm 0,05$

Résultats et interprétations

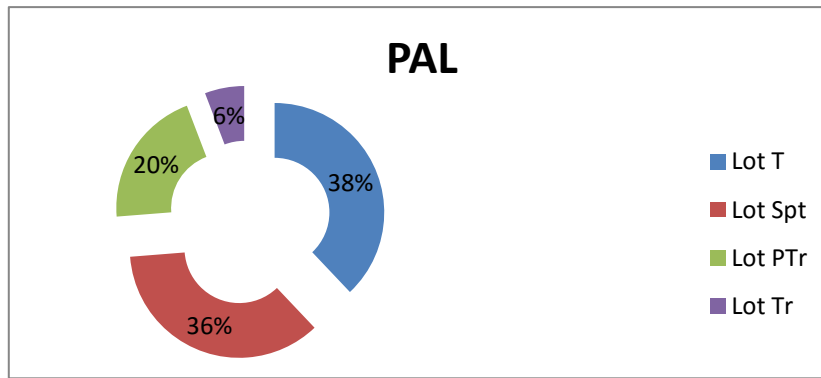


Figure 40: Résultats du dosage de la PAL au niveau du foie

L'illustration (Figure 40) renseigne des taux de PAL chez tous les lots expérimentaux qui sont inférieurs au taux de PAL des rats témoins avec des proportions variables dont il est très diminué chez le lot traité soit une diminution de 15.45 u/L jusqu'à 2.37u/L, sans avoir une significativité statistique.

Egalement une diminution de la PAL est remarquée chez les rats traités et prétraités comparés aux rats diabétiques.

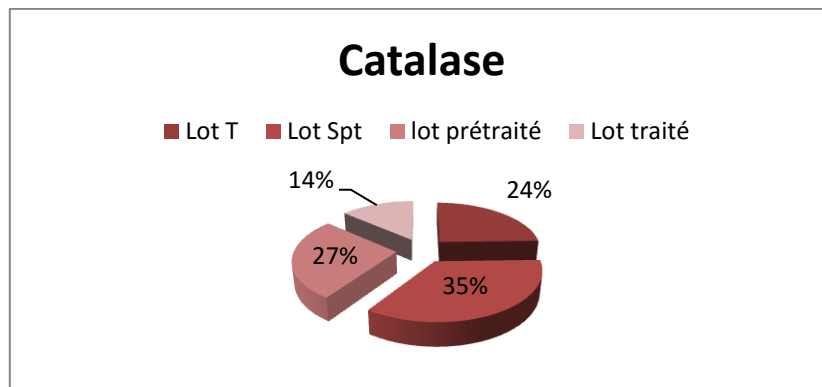


Figure 41: Les taux de la catalase au niveau du foie.

D'après cette figure, nous constatons une augmentation de la concentration de la catalase chez les rats diabétiques et prétraités (soit $8.63 \cdot 10^{-4}$ pour le lot diabétique, $6.63 \cdot 10^{-4}$ ($\mu\text{M}/100 \text{ mg}$ tissu/min) pour le lot prétraité) et une diminution de cette concentration chez les rats traités qui est estimée de 44% par rapport aux témoins.

Nous remarquons également que les valeurs de la catalase des lots traité et prétraité sont inférieures à celles des diabétiques.

L'analyse statistique des variations de cette concentration est non significative.

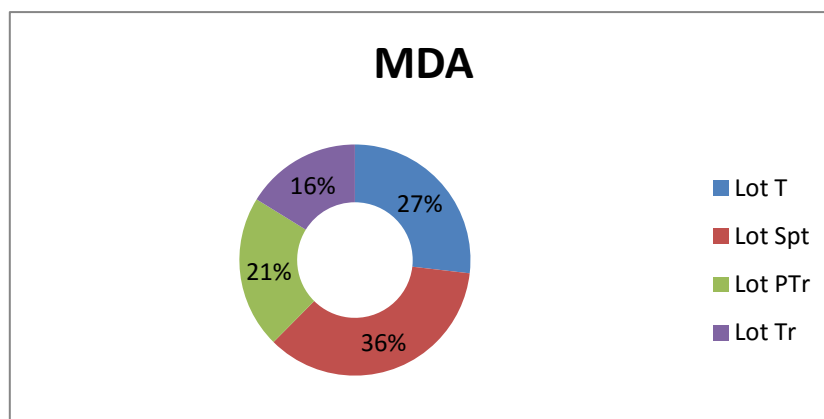


Figure 42 : Les taux de MDA au niveau du foie.

D'après la figure ci-dessus, une concentration importante du MDA est notée chez les rats du lot diabétique par rapport au lot témoin.

On remarque contrairement une diminution de cette concentration chez les rats du lot traité et prétraité, dont cette diminution est plus importante chez les rats du lot traité et cela en comparaison avec les deux lots témoin et diabétique.

Ces différences sont notées d'une façon non significative.

II. 2.5. Poumon :

Tableau 11 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimique et oxydatifs au niveau du poumon.

	Lot T	Lot spt	Lot PrTr	Lot Tr
PAL (u/l)	78,37 $\pm 16,13$	139,07 $\pm 56,17$	108,00 $\pm 51,69$	27,38 $\pm 9,65$
Cat (10^{-4} μM/100mg de tissu/min)	3,06 $\pm 0,98$	6,05 $\pm 2,17$	5,15 $\pm 1,66$	5,17 $\pm 1,33$
MDA (μM/100mg de tissu)	0,23 $\pm 0,04$	0,47 $\pm 0,15$	1,01 $\pm 0,49$	0,41 $\pm 0,16$

Résultats et interprétations

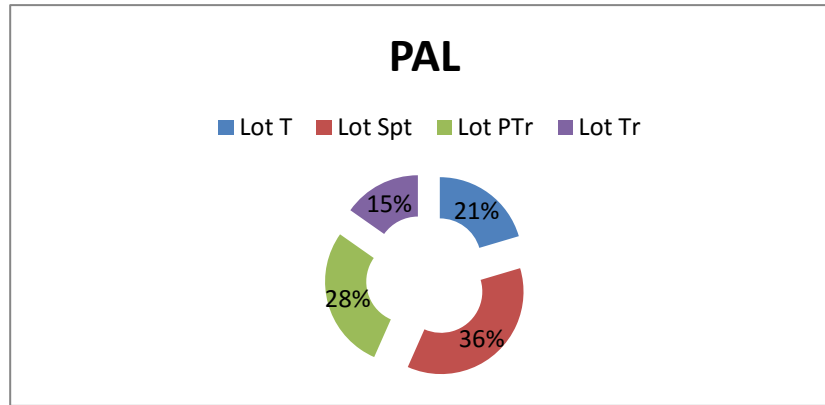


Figure 43 : Résultats du dosage de la PAL au niveau du poumon.

D'après les résultats obtenus (Figure 43), nous constatons une augmentation du taux de la PAL chez les lots diabétiques et prétraités en comparaison avec celui des témoins, par contre, une diminution de ce taux chez les rats traités.

Les deux lots traité et prétraité présentent des valeurs de la PAL inférieures à celle des rats diabétiques (soit une différence de 21%).

Ces différences de moyennes entre les résultats n'ont pas de significativité statistique.

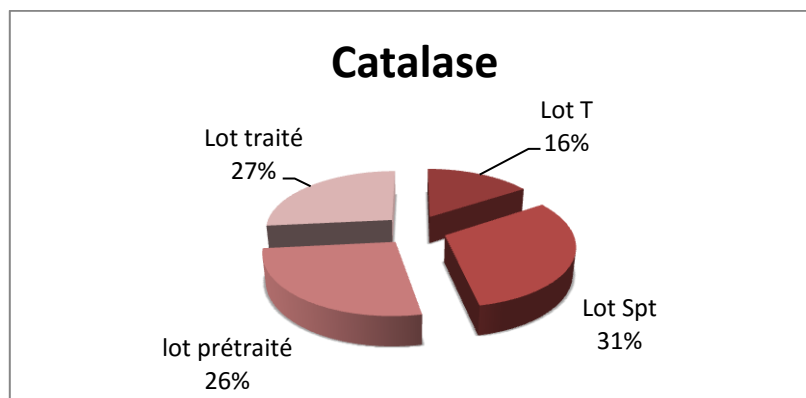


Figure 44: Les taux de la catalase au niveau du poumon.

Cette illustration nous renseigne sur les taux élevés de la catalase chez tous les lots expérimentaux en comparaison avec le lot témoin avec les pourcentages 31%, 27% et 26% respectivement pour les lots diabétiques, traité et prétraité et ce de façon non significative.

Résultats et interprétations

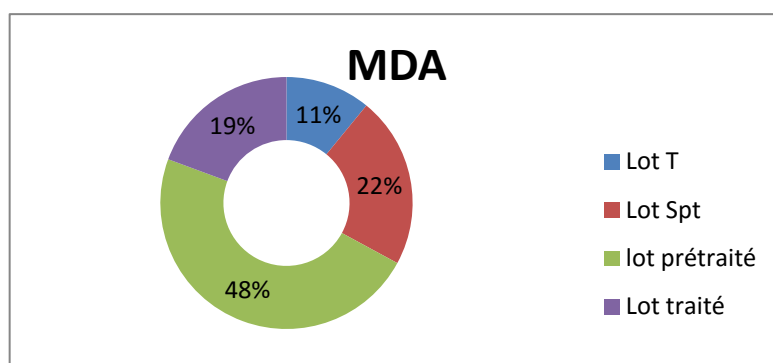


Figure 45: Les taux de MDA au niveau du poumon.

La lecture de la figure ci-dessus révèle une augmentation du taux de MDA du poumon chez les rats des lots diabétique, prétraité et traité comparés à celui du lot témoin.

En comparant les valeurs de MDA des lots prétraité et traité à celles du lot diabétique, nous constatons une forte élévation de MDA chez le lot prétraité et une faible diminution chez les rats traités, et l'analyse statistique de ces résultats n'est pas significative

II. 2.6. Rein :

Tableau 12 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimique et oxydatifs au niveau du rein.

	Lot T	Lot spt	Lot PrTr	Lot Tr
PAL (u/l)	61,78 $\pm 18,35$	51,16 $\pm 19,93$	29,85 $\pm 11,54$	10,08 $\pm 3,39$
Cat (10^{-4} μM/100mg de tissu/min)	24,67 $\pm 27,69$	13,35 $\pm 5,33$	15,75 $\pm 8,68$	5,31 $\pm 1,80$
MDA (μM/100mg de tissu)	1,19 $\pm 0,39$	3,42 $\pm 1,22$	1,28 $\pm 0,41$	1,04 $\pm 0,23$

Résultats et interprétations

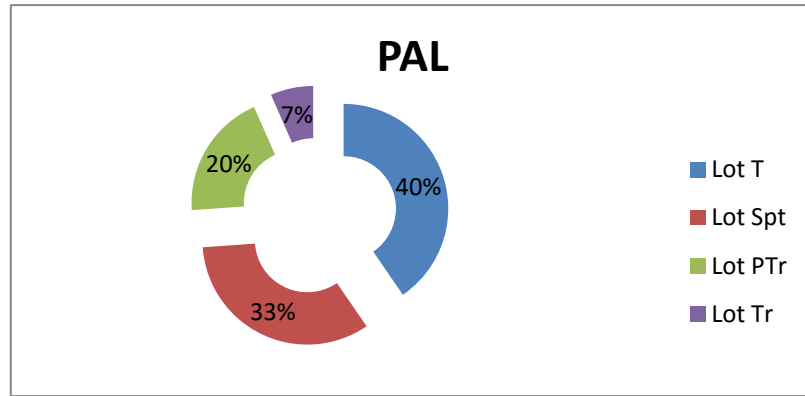


Figure 46 : Résultats du dosage de la PAL au niveau du rein.

La lecture des résultats (Figure 46), démontre une diminution du taux de PAL chez tous les lots expérimentaux par rapport au lot témoin avec une diminution accentuée chez le lot traité, soit d'un pourcentage de 83%, et ce d'une façon non significative.

Ces résultats figurent des taux inférieurs de la PAL chez les lots traité et prétraité par rapport au lot diabétique.

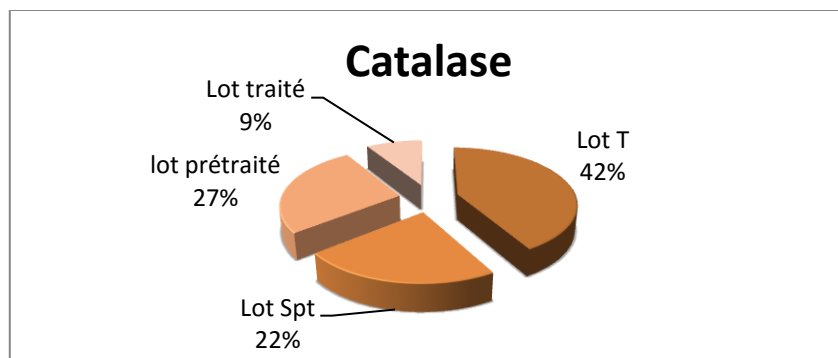


Figure 47 : Les taux de la catalase au niveau du rein.

Les résultats obtenus (Figure 47), démontrent une diminution de la concentration de la catalase chez les lots expérimentaux avec une baisse plus marquée chez les rats du lot traité comparée avec celle du lot témoin (soit 33%).

Cependant, la concentration de la catalase est plus importante chez le lot prétraité par rapport au lot diabétique qui a une valeur plus élevée à celle du lot traité, sans significativité statistique.

Résultats et interprétations

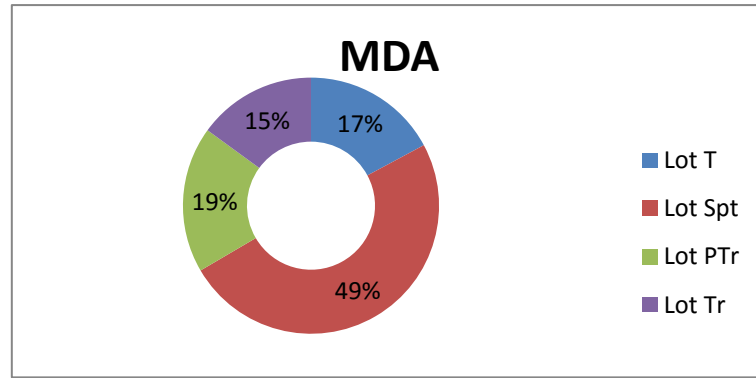


Figure 48 : Les taux de MDA au niveau du rein.

Les résultats de la présente étude (Figure 48) montrent une augmentation du MDA chez les rats diabétiques d'un pourcentage de 65% et de 7% chez les rats du lot prétraité par rapport au lot témoin, avec une légère diminution chez le lot traité par rapport au lot témoin.

Il faut noter aussi que la concentration du MDA des rats traités et prétraités est inférieure à celle des rats diabétiques. La différence des moyennes entre les lots est non significative.

I. 2. 7. Rate :

Tableau 13 : Les valeurs moyennes $\pm$ ESM des paramètres biochimique et oxydatifs au niveau de la rate.

	Lot T	Lot spt	Lot PrTr	Lot Tr
PAL (u/l)	29,93 $\pm 6,32$	49,98 $\pm 7,31$	12,40 $\pm 7,14$	4,20 $\pm 1,79$
Cat (10^{-4} μM/100mg de tissu/min)	5,33 $\pm 1,90$	5,39 $\pm 2,83$	3,22 $\pm 1,54$	7,32 $\pm 3,74$
MDA (μM/100mg de tissu)	0,65 $\pm 0,33$	0,60 $\pm 0,26$	0,37 $\pm 0,11$	0,66 $\pm 0,28$

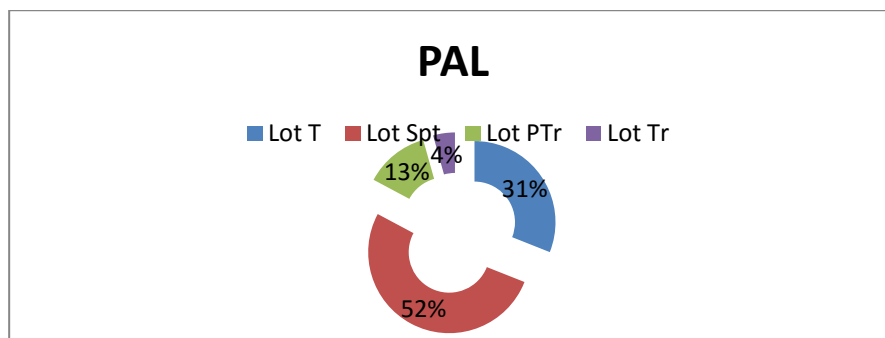


Figure 49: Résultats du dosage de la PAL au niveau de la rate.

Résultats et interprétations

Les résultats de la présente étude (Figure 49), indiquent une valeur augmentée sans significativité statistique de la PAL chez les diabétiques (52%), une diminution modérée chez les rats prétraités et une forte diminution chez le lot traité (4%), comparés au lot témoin, ces diminutions sont aussi notées par rapport au lot des rats diabétiques.

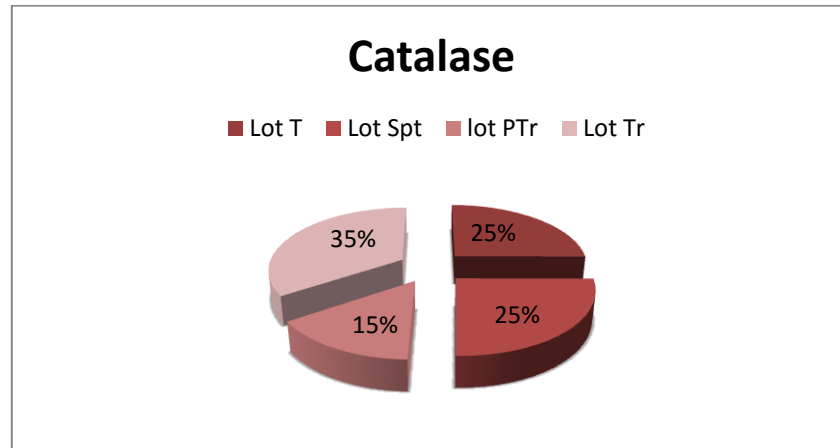


Figure 50: Les taux de la catalase au niveau de la rate.

Les concentrations de la catalase au niveau de la rate des rats traités (Figure 50) sont supérieures à celles des rats diabétiques et témoins, qui, elles sont de valeurs égales, cependant une diminution de 40 % de sa concentration est notée chez les rats du lot prétraité comparé au lot témoin, sans significativité statistique.

La concentration de la catalase au niveau de la rate chez les prétraités est inférieure à celle des diabétiques, ces derniers à leur tour présente une catalase inférieure à celle des rats traités.

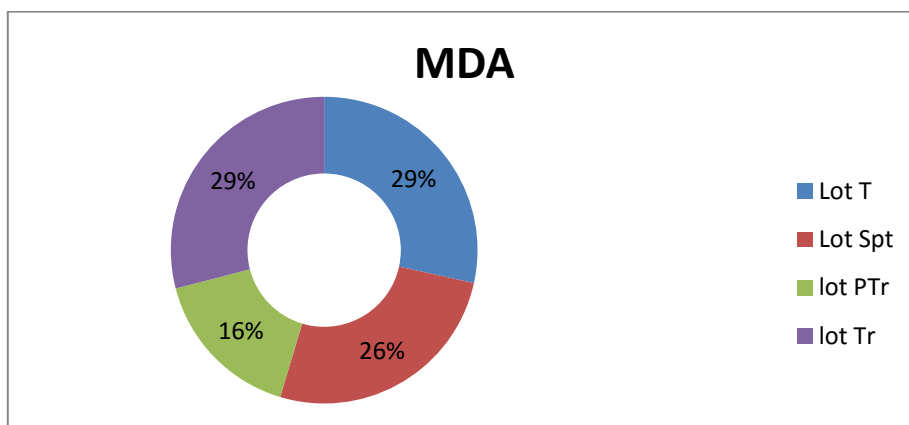


Figure 51: Les taux de MDA au niveau de la rate.

Résultats et interprétations

D'après les résultats illustrés sur la figure (51) on constate une faible diminution du MDA des rats du lot diabétique en comparaison avec le lot témoin, et une diminution marquée de sa concentration chez les rats du lot prétraité par rapport au lot témoin et diabétique. Par contre une légère élévation de celle des rats du lot traité comparée aux lots témoin et diabétique, et ce de manière non significative ($p>0.05$).

II. 2.8. Testicule :

Tableau 14 : Les valeurs moyennes des paramètres biochimique et oxydatifs au niveau des testicules.

	Lot T	Lot spt	Lot PrTr	Lot Tr
PAL (u/l)	85,35 ±32,93	86,10 ±25,04	66,68 ±13,80	151,56 ±66,62
Cat (10^{-4} μM/100mg de tissu/min)	4,53 ±1,29	9,67 ±5,81	3,51 ±0,90	13,73 ±12,17
MDA (μM/100mg de tissu)	0,91 ±0,27	0,90 ±0,29	1,08 ±0,23	0,47 ±0,06

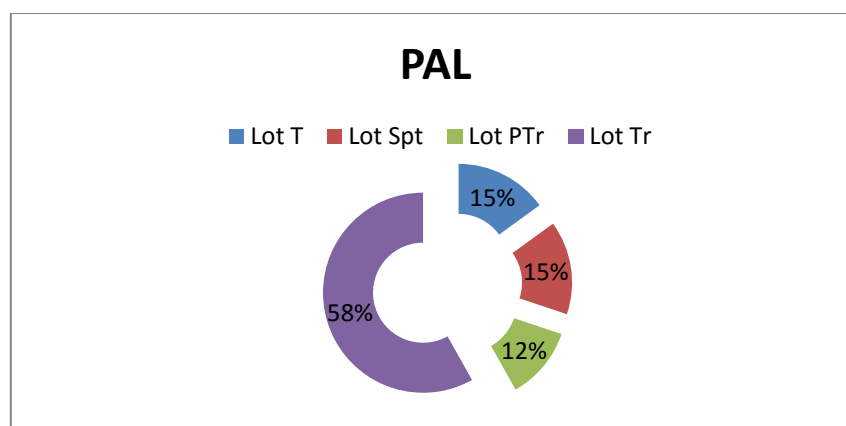


Figure 52 : Résultats du dosage de la PAL au niveau du testicule.

Le dosage de la PAL au niveau des testicules (Figure 52), nous renseigne sur son taux trop élevé de 330.68u/L chez les rats traités, son taux chez les diabétique qui est égal à celui du lot témoin et une légère diminution chez le lot prétraité et cela d'une manière non significative.

Une forte augmentation de la PAL est constatée chez le lot traité, une faible diminution chez le lot prétraité par rapport au lot diabétique.

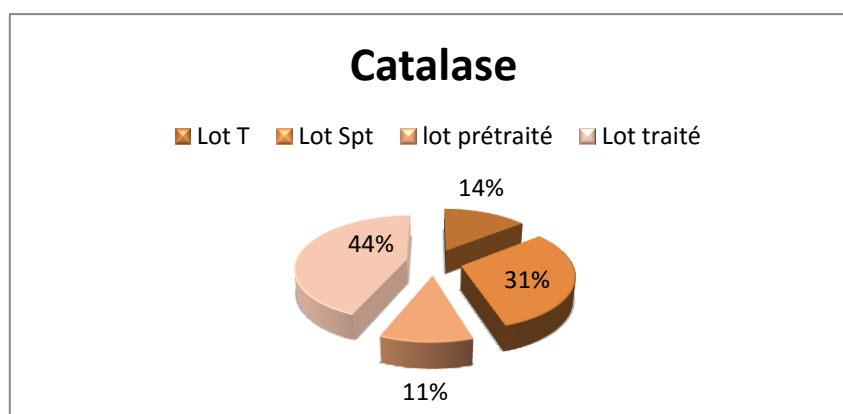


Figure 53 : Les taux de la catalase au niveau des testicules.

Dans cette figure(53) nous remarquons une élévation importante de l'activité de la catalase pour les deux lots expérimentaux diabétique et traité par rapport à celle des rats témoins soit une élévation de 53 % pour le lot diabétique et 67 % pour le traité). En revanche la concentration de la catalase chez les rats du lot prétraité est inférieure à celle du lot témoin.

Une concentration de la catalase chez le lot prétraité estimée de 11% est inférieure à celle du lot diabétique, qui, lui est de valeur inférieure à la catalase du lot traité.

L'étude statistique de ces résultats est non significative.

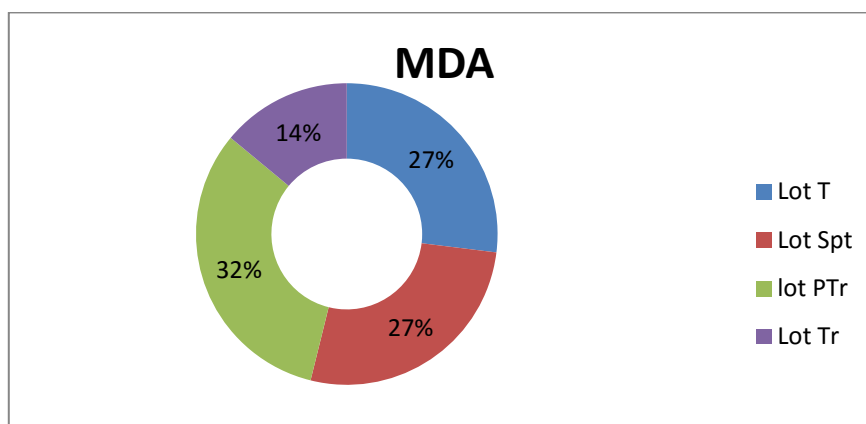


Figure 54: Les taux de MDA au niveau des testicules.

L'analyse de la figure (54) montre une augmentation de 16 % du MDA des rats du lot prétraité et ce d'une façon non significative, comparé aux taux de MDA des rats diabétiques et des rats témoins qui eux sont égaux.

D'autre part le taux de MDA est diminué de 47 % chez les rats du lot traité, et de 47 % par rapport au lot témoin et diabétique.

Discussion

De nombreuses études ont rapporté les effets bénéfiques des produits naturels tels que les plantes et/ou leurs extraits sur le diabète et ses complications. La présente étude a pour but de mettre en évidence les effets de l'huile d'olive sur la glycémie d'une part et le statut redox d'autre part chez des rats rendus diabétiques par injection intrapéritonéale de streptozotocine (30mg/kg).

D'après PORTHA (1974), la streptozotocine « zanosar » est une substance de référence pour l'étude expérimentale du diabète. Cette substance est d'autant plus diabétogène que la glycémie est basse au moment de son administration. Elle possède une toxicité sélective et toxique sur les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas endocrine induisant ainsi un diabète insulino-dépendant (DID).

D'après les résultats de l'expérimentation menée par SEBAI et SAADI, la perte du poids corporel chez les rats expérimentaux est observée après la deuxième injection de la streptozotocine mais sans significativité, ainsi la reprise du poids est plus lente par rapport aux témoins, ces résultats concordent avec ceux de (*Akbarzadeh et al., (2007) et Gajdosik et al., 1999*), de qui reporte que cela est due à la croissance des jeunes rats que l'observation des variations pondérales est difficile.

Une hyperglycémie moyenne de 2g/l après deux semaines d'expérimentation est observée ceci concorde avec ceux de *Gajdosik et al., (1999)*. Une régénération des cellules beta après quelques semaines peut survenir suite au traitement par la streptozotocine ceci exige un suivi de la glycémie et que toute baisse et retour à la normale de cette dernière peut être due à cette régénération (*Grossman et al., 2010*)

Sur le plan poids des organes

Nous avons observé une atrophie du cœur, du foie et du poumon des rats diabétiques non traités, dont *Fang et al., (2004)* ont démontré que l'apoptose des cardiomyocytes a été décrite en présence d'une hyperglycémie chronique, et une fibrose favorisée par le stress oxydatif suite à la réaction tissulaire à la mort des cellules.

Ainsi une réduction du volume du cœur des lots expérimentaux prétraité et traité à l'huile d'olive, cela a été expliqué par le fait que cette huile a pu réduire les espaces interstitiels du myocarde, après réalisation des coupes histologiques de cet organe (*Ainouz et al., 2016*), qui a été observée aussi au niveau du poumon.

Une hypertrophie du foie est notée chez les rats diabétiques ayant reçu un traitement préventif ou thérapeutique à l'huile d'olive, nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par **Ainouz.,(2012)**, qui après administration de l'huile d'arachide à des rats Wistar a observé l'extrême sensibilité du foie qui a été marqué par l'installation d'une stéatose hépatique. Par contre ces résultats sont en désaccord avec ceux obtenus par un groupe de chercheurs (**Meddah et al., 2009; Kanter et al., 2003, 2004; Meral et al., 2001; Tenekoon et al.,1991**) qui ont suggéré l'absence d'altérations histopathologiques du foie suite à un traitement avec *Nigella Sativa*.

Ce qui concerne le poids absolu des organes sexuels, nous avons observé une variation non significative du poids entre les différents lots. ces résultats ne sont pas en accord avec ceux **d'Ohno et al.,(2003); Lee et al., (2004)** qui ont démontré que le poids absolu des testicules des rats ne change pas.

Sur le plan biochimique et oxydatif

Au niveau sanguin

Dans notre étude nous avons constaté une diminution de la catalase chez les rats diabétiques non traités, ces résultats rejoignent ceux de nombreuses études sur des patients diabétiques de type 1 ou 2 qui ont montré une diminution significative de la capacité antioxydante dans le plasma (**Opara et al., 1999. Suchitra et al. , 2011**).

L'analyse de nos données démontrent une diminution de la catalase chez le lot prétraité à l'huile d'olive, cette activité antioxydante de l'huile d'olive serait due à sa richesse en antioxydants notamment en composés phénoliques (**Benlmih et Ganam., 2012**)

Nos résultats montrent une augmentation des produits du stress oxydatif par le biais du malondyaldehyde chez les diabétiques comparés aux témoins. Ce que confirme des études de **Salem et al., (2011)**.

Des travaux très récents de **Buldak et al., (2014)** sur une population qui était sous Metformin communément appelée Glucophage, ont démontré que ce dernier non seulement régule le poids des diabétiques par la correction de l'insulinorésistance, mais il rééquilibre leur balance

Discussion

oxydante/antioxydante. Contrairement à nos résultats qui figurent une augmentation du MDA sérique chez les rats diabétiques traités à l'huile d'olive.

Au niveau tissulaire

L'augmentation de l'activité des enzymes hépatiques PAL chez les lots diabétiques peut être expliquée par une perturbation accrue des fonctions hépatiques associées aux détériorations tissulaires (**Abirami et al.,2015**), cela superpose sur nos résultats où la PAL est fortement augmentée chez les lots diabétiques non traités au niveau du foie.

Notre étude a démontré l'effet curatif de l'huile d'olive, sur les altérations histopathologiques de la plus part des organes dues à l'accumulation tissulaire des ROS dont la diminution de la PAL est marqueur de cet effet.

Néanmoins, l'huile d'olive présente un effet préventif au niveau de la rate, l'aorte et le testicule, ces données ne sont pas en accord avec celles apportées par **Belkececi et Mahi (2016)**, qui ont montrées que l'administration de l'huile d'olive n'exerce aucun effet sur le testicule.

Selon **Wassmann et al., (2004)** l'augmentation de l'activité de la catalase tissulaire peut être expliqué par le fait qu'elle est surtout active lorsque le niveau de stress oxydatif est élevé ou que la quantité de la glutathion peroxydase est limitée. Ces résultats rejoignent les notre par l'augmentation de la catalase au niveau des organes des rats diabétiques.

Au niveau du rein on a noté une diminution de la catalase chez les rats diabétique, ce résultat peut être expliqué d'une part, selon **Rakieten et al (1963); Ar'Rajab et Ahrén.,(1993)** par la résistance des cellules β à la streptozotocine à faibles doses qui induit un diabète non stable dû au rétablissement spontané de ces cellules, d'autre part, par l'implication rapide et active du potentiel antioxydant enzymatique autre que la catalase (**www.nephropathiediabétique.com**).

En effet, **Valko et al., (2007)**, ont rapporté que la glutathion peroxydase est en compétition avec la catalase pour le substrat H_2O_2 et c'est la source majeure de protection contre les faibles niveaux de stress oxydant (**Valko et al., 2007**).

Dans le diabète, il a été observé à la fois une augmentation de la production des radicaux libres et une diminution des défenses antioxydantes, conduisant à une augmentation des marqueurs du stress oxydant, comme les marqueurs de la peroxydation lipidique (**Maritim et al.,**

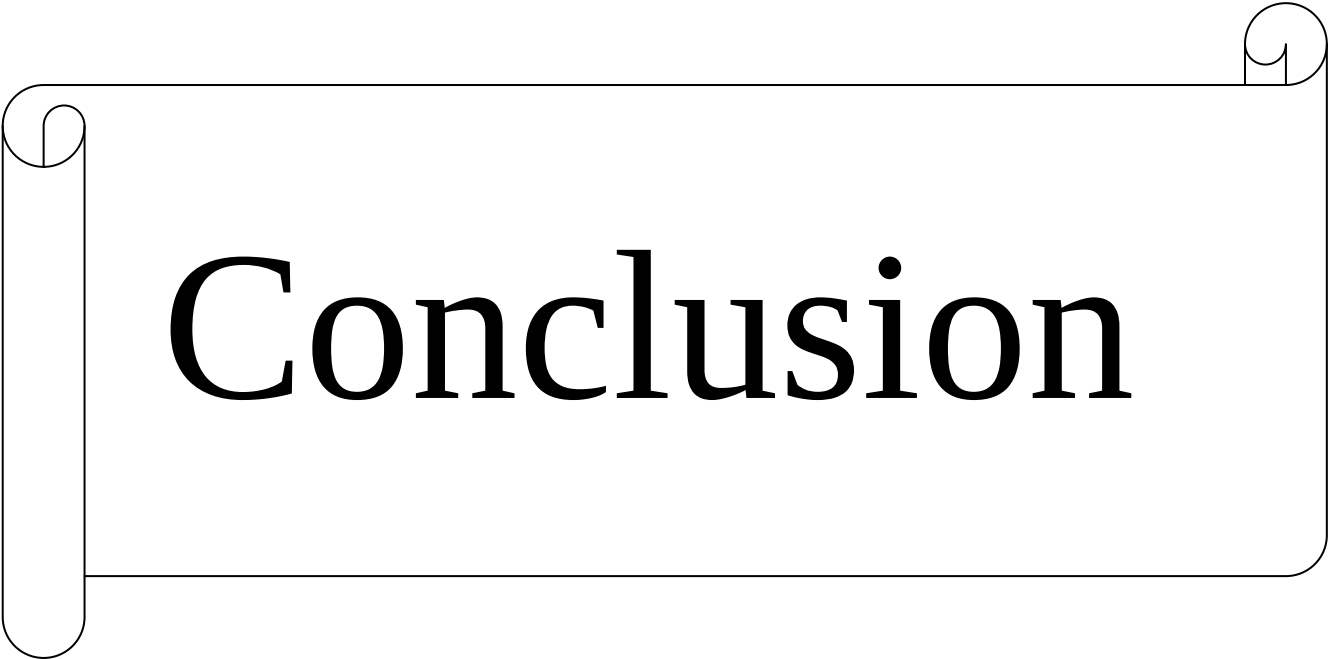
Discussion

2003), ce qui est en parfait accord avec nos résultats dont une augmentation du MDA au niveau de tous les organes des rats diabétiques non traités.

Ce qui concerne les organes pancréas, aorte et poumon des rats diabétiques traités à l'huile d'olive, leur MDA est augmenté par rapport au lot témoin, ceci signifiait que l'huile d'olive n'a pas pu réduire la peroxydation lipidique, ces résultats sont contradictoire à ceux obtenus par **El Ghoul et al.,(2011)**, lors du traitement des rats diabétique à l'alloxane par le décocté Z.album qui a permis la réduction du taux pancréatique du MDA à 35%.

Au regard de nos résultats, l'huile d'olive exerce une action thérapeutique vis-à-vis du diabète et ses complications notamment le stress oxydatif, ce qui a été prouvé par la diminution de la catalase au niveau de l'aorte, cœur, foie, poumon et rein des rats diabétiques traités à l'huile d'olive.

Ces résultats ont été confirmés par la réduction du taux de MDA chez les rats traités à l'huile d'olive.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring a rolled-up end. The word "Conclusion" is centered within the horizontal strip.

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Notre travail s'inscrit dans le cadre de l'étude des effets préventif et thérapeutique de l'huile d'olive sur le stress oxydant chez des rats rendus diabétiques à la streptozotocine (30 mg/kg) par trois injections à une semaine d'intervalle.

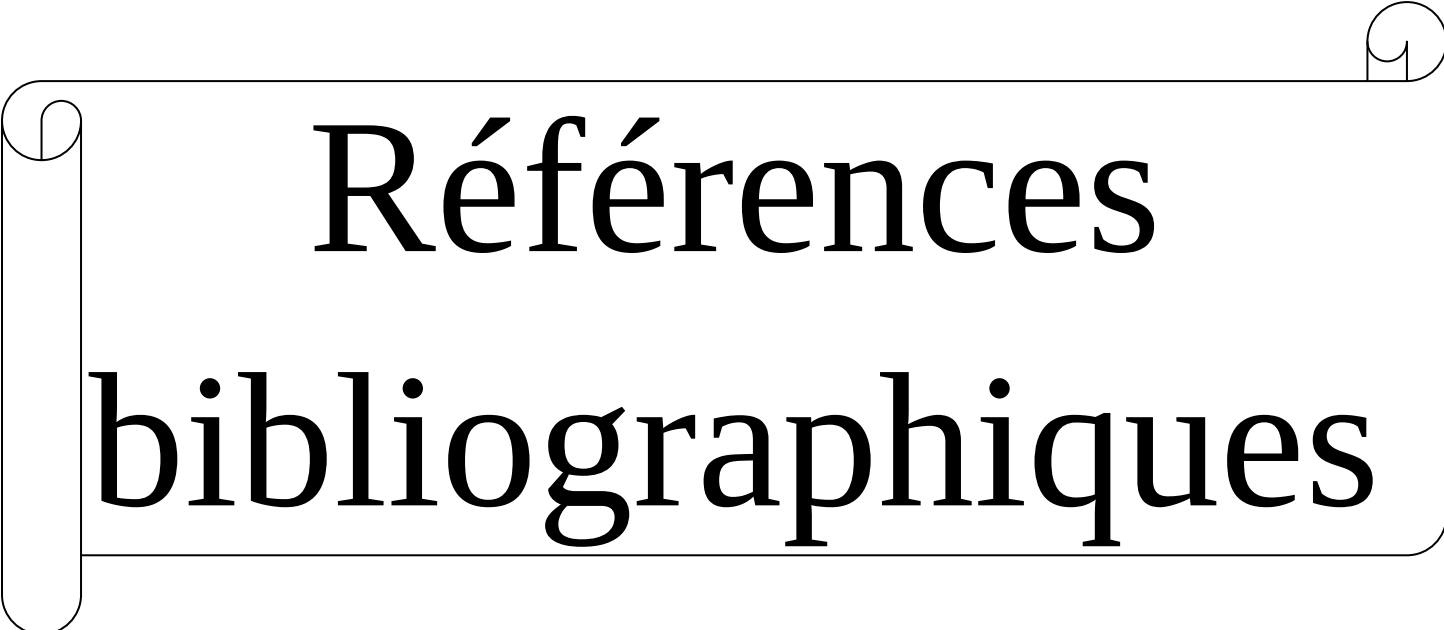
Afin de limiter les effets néfastes du stress oxydatif, nous avons établi une approche diagnostique basée sur la réalisation des dosages des paramètres biochimiques et oxydatifs au niveau sanguin et tissulaire.

Il est actuellement bien admis que les ROS provoquent des dommages cellulaires importants prouvé par l'augmentation de la PAL dans les organes étudiés et pouvant ainsi induire des modifications macroscopiques au sein de ces derniers. Ces variations se sont révélées lors de la pesée des organes par l'atrophie du cœur, du foie et du poumon et une hypertrophie de la rate et des testicules chez les rats diabétiques par rapport aux rats témoins et traités.

Cette étude a permis de constater que l'huile d'olive présente une activité antioxydante qui a été mise en évidence par le malondialdéhyde comme marqueur de la peroxydation lipidique et les variations du taux de la catalase qui, elle, détermine le statut antioxydant chez les rats diabétiques prétraités et traités.

Recommandations et perspectives:

- Effectuer régulièrement des dosages de la glycémie chez les animaux de compagnie associés à un programme hygiénique et nutritionnel pour le diagnostic précoce du diabète.
- Réaliser des bilans du stress oxydatif lors des maladies chroniques, après des périodes particulièrement stressantes et chez les animaux âgés afin de prévenir toutes complications liées à ce phénomène.
- Réaliser d'autres dosages biochimiques et oxydatifs pour une meilleure interprétation des résultats susceptible d'évaluer le stress oxydant et de mieux comprendre le mécanisme d'action de l'huile d'olive.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both featuring a rolled-up end. The text is centered within the horizontal strip.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

Abirami A, Nagarani G, Siddhuraju P (2015). Hepatoprotective effect of leaf extracts from *Citrus hystrix* and *C. maxima* against paracetamol induced liver injury in rats. *Food Science and Human Wellness*. 4: 35-41.

Aebie et al. (1984)

A. Akbarzadeh, D. Norouzian, M.R. Mehrabi, Sh. Jamshidi , A. Farhangi , A. Allah Verdi, S.M.A. Mofidian¹ and B. Lame Rad². Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2007 / 22 (2) 60-64 INDUCTION OF DIABETES BY STREPTOZOTOCIN IN RATS.

AINOUZ Lynda., 2012

Ainouz L, Sebai A, et Saadi L.,2016; L'effet préventif de l'huile d'olive et thérapeutique de l'huile essentielle de figue de barbarie chez des rats diabétiques.

Allard et al, 1994.

Amourettim C. et Comet G. 2000. Le livre de l'olivier. Edisud, 191.

Andres christiane .2010 , le livre de biochimie métabolique .

Ariane Garber ;manuel phyto extrait ; manuel pratique de phytothérapie animale ; 2015 Publication de Phyto-animaux .

Ar'Rajab A , Ahrén B (1993) Long-term diabetogenic effect of streptozotocin in rats *Pancreas* 8, 50-57.

Auberval Nathalie., 2010.Prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par les antioxydants d'origine naturelle.

B

Baker et al., 1980.

Banerjee M, Vats P. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in Type 2 diabetes mellitus. *Redox Biol.* 2013 Dec 11;2:170–7.

Bartos G. (2003) Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comments on Toxicology*, 9, 5-21.

Beauchamp G. et al, 2005. Phytochemistry : Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. Revue Nature 437, pages 45-46.

BESANÇON., 2012. Progrès en dermato - Allergologie. Ed. John libbey Eurotext. Paris: 111p.
Binov, 2001.

Bloch-Damti A and Bashan N. (2005). Proposed mechanisms for the induction of insulin.

BOULDJADJ R., 2009. étude de l'effet antidiabétique et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilisé d'Artemisia herba alba Asso. Université de Constantine.

Boveris A, Oshino N and Chance B (1972) The cellular production of hydrogen peroxide. Biochem J 128, 617-630.

Brigelius-Flohé, R. (2009). "Commentary: oxidative stress reconsidered." Genes Nutr 4: 161 163.

Buádak L, Labuzek K, Buádak RJ, Kozáowski M, Machnik G, Liber S, Suchy D, Duáawa-Buádak A, OkopieĚ B.(2014). Metformin affects macrophages' phenotype and improves the activity of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase and decreases malondialdehyde concentration in a partially AMPK independent manner in LPS-stimulated human monocytes/macrophages. *Pharmacol Rep.* 66(3):418-429.

Buldak L, Labuzek K, Buldak RJ, Kozłowski M, Machnik G, Liber S, Suchy D, Dulawa-Buldak A, Okopiel B.(2014) Metformin affects macrophages' phenotype and improves the activity of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase and decreases malondialdehyde concentration in a partially AMPK-independent manner in LPS-stimulated human monocytes/macrophages. *Pharmacol Rep.* 66(3):418-429.

Burton et Ingold, 1986.

C

Carrasco-Pancorbo A., Gómez-Caravaca A. M., Cerretani L., Bendini A., Segura-Carretero A. et Fernández-Gutiérrez A. 2004. Rapid quantification of the phenolic fraction of spanish virgin olive oils by capillary electrophoresis with UV detection. *Journal Agricultural and Food chemistry*, 54: 7984-7991.

Charbonier .A et Richard J.L., 1996. L'huile d'olive, aliment –santé, Ed, Frison-Roche, France, page 1000.

Charbonier A., 1985. Acquisitions récentes sur la valeur biologique de l'huile d'olive en France. In : 1° Congr.Nazionale di Terapia, 8-12 décembre, Rome, Italie.

Cicolella A ., Nalbone G ., Laot-Cabon S.(2012). Evaluation du lien entre environnement chimique, obésité et diabète (Projet ECOD).La Fédération Nationale de la Mutualité Française. P:1-3.

D

Daneman D. Type 1 diabètes. Lancet, 2006, 367(9513):847-58 .

Delattre J, Gardès M. et Jore D.le stress oxydant et le diabète 2001.

DELATTRE J., BEAUDEUX ET J.L., D. BONNEFONT., ROUSSELOT 2001. Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques . P 87 .108.

Derubertis FR, Craven PA. Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes. Mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Diabetes. 1994 Jan;43(1):1–8.

DIALLO A., 2005. Etude de la phytochimie et des activités biologiques de syzygium guineense WILLD(MYRTACEAE). Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Bamako :13-14.

DROGE W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol. Rev., 2002, **82**, 47-95.

F

Facchini FS, Hua NW, Reaven GM, Stoohs RA.Hyperinsulinemia : the missing link among oxidative stress and age-related diseases. Free Radic. Biol. Med.,2000,29(12) :1302-6.

Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy : Evidence, mechanisms, and therapeutic implications. Endocr Rev 2004;25:543-67.

Favier, A. (1997). "Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur " *Annales de Biologie Clinique* **55**(1): 9-16.

Favier A., 2003. Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*. p108-11.

Fleurentin, J. Du bon usage des plantes qui soignent. Rennes : Ouest France, 2013. 384 p.

Freeman BA, Young SL and Crapo JD (1983) Liposome-mediated augmentation of superoxide dismutase in endothelial cells prevents oxygen injury. *J Biol Chem* **258**, 12534-12542.

G

GAJDOŠÍK1 , A.GAJDOŠÍKOVÁ1 , M. ŠTEFEK1 , J. NAVAROVÁ1 , R. HOZOVA.

Streptozotocin-Induced Experimental Diabetes in Male Wistar RatsA.

Garait,2006.

GARDES-ALBERT M, BONNEFONT-ROUSSELOT D, ABEDINZADEH Z, JORE D.

Espèces réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut-il devenir toxique. *L'actualité chimique*, 2003, **n°269-270**, 91-96.

Gargouri B., Ammar S., Zribi A., Ben Mansour A and Bouaziz M. (2013). Effect of growing region on quality characteristics and phenolic compounds of chemlali extra-virgin olive oils.

Acta Physiologiae Plantarum, **35**: 2801–2812.

Gawel S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker 2004.

Gonzalez AM. Shchor M, Hothersall JS, McLean P. Effect of experimental diabetes on the activity of hexokinase in rat lens : an exemple of glucose overutilization in diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1978,**30 ;84**(4) : 858-64.

Gotoh Y, Komuro I, Fujita T. (2004). Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factorkappa B pathway and disrupting normal subcellular distribution ofphosphatidylinositol 3- kinase. *Diabetologia*. **47**(5): 794-805.

GOUDABLE J. ET FAVIER A. 1997. Radicaux libres oxygénés et antioxydants. Laboratoire de biochimie C. hôpital Edouard. Herriot. Lyon. GREPO. Université de Grenoble. la Tronche.

Grandjean, D. (2005a). "Comprendre le stress oxydatif cellulaire chez le chien." Le Nouv Prat Vét 22: 11-15.

H

Hallé, F. Eloge de la plante. Paris : Editions du Seuil, 1999. 346 p.

Halliwell, B. and J. M. Gutteridge (2008). Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford University press.

Halliwell B, Gutteridge MC (1990). Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease : an overview. Methods in Enzymology. 186 : 1–85.

Hamden K, Carreau S, Lajmi S, Aloulou D, kchaou D, Elfeki A (2008). Protective effect of 1,7-estradiol on hyperglycemia, stress oxidant, liver dysfunction and histological changes induced by alloxan in male rat pancreas and liver. Steroids. 94 : 495–501

Hardy J, Selkoe Dj. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science,2002,298(5595):952-4.

Harwood J. L. et Aparicio R. 2000. Handbook of olive oil : analysis and properties. Gaithersburg Maryland, USA: Aspen publications, Inc. 620 pages.

Hudson BI, Wendt T, Bucciarelli LG, et al. Diabetic vascular disease : it's all the RAGE. Antioxid Redox Signal, 2005, 7, 1588-1600.

Hunt JV, Dien RT, Wolff SP . hydroxyl radical production and autoxidativ glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. Biochem. J.1988, 256(1) : 205-12.

Hunt JV, Wolff SP. Oxidative glycosylation and free radical production : a causal mechanism of diabetic complications. Free Radic.Res. Commun., 1991,12(pt1) : 115-23.

I

IDF DIABETES ATLAS. 2013;Sixth edition

IDF Diabètes atlas résumé, seconde édition 2003 ,

International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 5th. International Diabetes Federation; 2012.

J

Jacotot B. 1993. L'huile d'olive, de la gastronomie à la santé .Editions Artulen, 224p

Jacotot. B., 1997 . Intérêt nutritionnel de la consommation de l'huile d'olive. OCL 4(5), 373-374.

Jones, D. (2006). "Redefining oxidative stress." Antioxid Redox Signal **8**: 1865-1879.

JOYEUX Henri 2016 POLYPHENOLS D'HUILE D'OLIVE, TRESORS SANTE.

Jungbluth G. (2008). Les espèces réactives de l'oxygène et leurs principales implications dans la physiopathologie canine. Thèse de Médecine Vétérinaire, Lyon.

K

Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, Okamura T, Toda N, Kikiwa R. Free radical production in endothelial cells as a pathogenetic factor for vascular dysfunction in the insulin resistance state. Diabetes Res. Clin.Pract.,1999,45(2-3) :199-203.

Keys A. et al, 1986. The diet and 15 year death rate in seven countries study. Am. J. Epidemiol. 124, 903-915.

Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. World J Diabetes. 2015 Jun 25;6(6):850–67.

KOLLER (1984) ET BURTIS (1999).

Kratz M. et al 2002. Effect of dietary fatty acids on the composition and oxidizability of low density lipoprotein. European Journal of Clinical Nutrition. 56 (1) pp 72-81.

Krieger-Brauer HI, Kather H. Human fat cells possess a plasma membrane-bound H₂O₂-generating system that is activated by insulin via a mechanism bypassing the receptor kinase. J. Clin. Invest.,1992,89(3) :1006-13.

Kushi .L.H. (1995).Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge, Am.J. Clin .Nutr. 61 p1416-1427.

L

Labre, P. Phytothérapie et aromathérapie chez les ruminants et le cheval Tome 2. Thônes: FEMENVET, 2012. Vol. 2. 352 p.

LHULLIER A ., 2007. Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches : Agauria salicifolia hook, F ex Oliver . agauria polyphylla baker(ERICACEAE). tambourissa trichophylla baker (monimiaceae) et embelia concinna baker (myrsinaceae). Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat. Ecole doctorale de Toulouse.

Lior X. (2003). The effect of fish oil, olive oil, oleic acid and linoleic acid on colorectal neoplastic processes; Clinical Nutrition, 22(1), p 71-79.

M

Machlin et al., 1987.

Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.,2005,25(1):29-38.

-Mandelker, L. (2008). Introduction to oxidative and mitochondrial dysfunction. Vet Clin : Small Anim Practice. f. r. Oxidative stress: the role of mitochondria, and antioxidants, Elsevier Inc. **38:** 1-30.

MARFAK A., 2003. Radiolyse gamma des flavonoides, étude de leur réactivité avec les radicaux libres issus des alcools : Formation de depsides .Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'université de Limoges

Marie-Eve Lavoie., 2012 Inflammation, stress oxydant, profil métabolique : influence des apports alimentaires et de la dépense énergétique.

Marsden, S. et Wynn, S. Manual of Natural Veterinary Medicine : Science and Tradition. Maryland Heights : Mosby, 2002. pp. 125-234 ; 451-488

Maritim A. C., Sanders R. A. and Watkins J. B. III (2003) – Diabetes, oxidative stress,

and antioxidants : a review. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 17 : 24-38.

Masella et al., 2005.

Mattson MP. Oxidative stress, perturbed calcium homeostasis, and immune dysfunction in Alzheimer's disease. *J.Neurovirol.*,2002,8(6):539-50.

McKelvey TG, Hollwarth ME, Granger DN, Engerson TD, Landler U and Jones HP (1988) Mechanisms of conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase in ischemic rat liver and kidney. *Am J Physiol* 254, G753-760.

McCall et Frei, 1999.

Meddah, B., Ducroc, R., El Abbes Faouzi, M., Eto, B., Mahraoui, L., Benhaddou-Andaloussi, A., Martineau, LC., Cherrah, Y. and Haddad, PS. (2009). Nigella sativa inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats. *J Ethnopharmacol*, **121**, pp. 419-424

MOHAMMEDI Z., 2005. Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et falvonoides de quelques plantes de la région du Tlemcen , Thèse de magistère . Université-Abou Bakr Belkaid-Telemcen.

MOHAMMEDI Z., 2013.Etude Phytochimique et Activités Biologiques de quelques Plantes médicinales de la Région Nord et Sud Ouest de l'Algérie. Thèse de Doctorat en Biologie. université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen Algérie. p 60.

Morel, J.M. Traité pratique de Phytothérapie. Paris : Grancher, 2008. 620 p.

Motard-Bélanger A. et al, 2008. Study on the effects of trans fatty acids from ruminants on blood lipids and other risk factors for cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 87 (3) pp 593-599.

Mueller CF, Laude K, McNally JS, Harrison DG. ATVB in focus: redox mechanisms in blood vessels. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol*,2005,25(2):274-8 myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Annale of antioxidants. Food and Chemical Toxicology*. 33 : 601–617.

O

Obs Régional Santé. 2015 Mai; Le diabète à La Réunion.

Ogihara T, Asano T, Katagiri H, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Fujishiro M, Kushiyaama A, Fukushima Y, Kikuchi M, Noguchi N, Aburatani H, Wichtl M., Anton R.

Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique, 2ème édition, Ed. TEC & DOC, 2003.

Ohkawa et al. 1979

Ohno S, Nakajima Y, Inoue K, Nakazaoua H, Nakajin S. Genistein administration decreases serum corticosterone and testosterone levels in rats. *Life.*, 2003.

Opara E. C., Abdel-Rahman E., Soliman S., Kamel W. A., Souka S., Lowe J. E. and Abdel-Aleem S. (1999) – Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes. *Metabolism*, 48 : 1414-1417.

Organisation mondiale de la santé. Aide-mémoire sur le diabète. OMS. Genève, 2011

P

Parks DA, Williams TK and Beckman JS (1988) Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol* 254, G768-774.

PINCEMAIL J et al ., 1998. Espèces oxygénées en médecine humaine: une approche didactique. *Vaisseaux, Coeur, Poumon*; 3: 133–8.

Powers, S. and M. Jackson (2008). "Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production." *Physiol Rev* **88**: 1243-1276.

R

Rakieten N , Rakieten M L , Nadkarm M V (1963) Studies on the diabetogenic actions of streptozotocin *Cancer Chemother Rep* 29, 91-98

Rao AV, Balachandran B. Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases. *Nutr.Neurosci*, 2002, 5(5):291-309.

Robichon C, Girard J, Postic C. Can the hyperactivity of lipogenesis cause hepatic steatosis. A role for ChREBP. *Med. Sci.*, 2008, 24(10) : 841-6.

Roede J.R. and Jones D.P. (2010) Reactive species and mitochondrial dysfunction: mechanistic significance of 4-hydroxynonenal. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **51**, 380-390.

Rotondo S. et De Gaetano G., 2000. Protection from cardiovascular disease by wine and its derived products. Epidemiological evidence and biological mechanisms. *World Review of Nutrition and Dietetics*. 87 p 90-113.

Ryan D. et Robards K. 1998. Phenolics compounds in olives. *Analyst*, 123:41-44.

S

Salem M, Kholoussi S, Kholoussi N, Fawzy R. (2011) Malondialdehyde and trace element levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Hellenic Medicine*.28(1):83–8.

Sarfati.c et fouin.j 2002 le guide des huiles d'olives.

Sebastian, 2010. Enrichissement nutritionnel de l'huile d'olive : Entre Tradition et Innovation. Mémoire de doctorat. Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse, p 160.

Selvaraj N, Bobby Z, Sathiyapriya V. Effect of lipid peroxides and antioxydants on glycation of hemoglobin: an in vitro study on human erythrocytes. *Clin Chim Acta*, 2006, **366**, 190-195

Sertejn D., Grulke S., Franck T., Mouithys-Mickalad A. and Deby-Dupont G. (2003) La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Annale de Médecine Vétérinaire*, **147**, 79-93.

Sohal R.S., Mockett R.J., Orr W.C., Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis, *Free Rad. Biol. Med.*, **2002**, 33(5), p. 575.

Sorg O. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *C.R.Biol*,2004,327(7):649-62.

Stamber et stivka, 1996.

T

Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmol.* 2013;2013:1–13.

Tessier, F. and P. Marconnet (1995). "Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice." *Science & Sports* **10**: 1-13.

Turrens JF, Freeman BA and Crapo JD (1982) Hyperoxia increases H₂O₂ release by lung mitochondria and microsomes. *Arch Biochem Biophys* 217, 411-421.

V

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Mark, T.D., Mazur, C.M. et Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39: 44-84

Velasco J. et Dobarganes C. 2002. Oxidative stability of virgin olive oil. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 104:661-676.

Visioli F, Galli C (1998b). The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease : new findings. *Nutrition Reviews.* 56 : 142–147.

W

WASSMANN S, WASSMANN K, NICKENIG G (2004). Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension.* 44(4):381-386.

WENGER et al. (1984) et ROSALKI et al. (1993).

Wolff SP, is hyperglycemia risky to justify the increased risk of hypoglycemia linked with tight diabetes control, *Biochem. Med. Metab. Biol.*,1991,46(2) :129-39.

X

Xia L, Wang H, Goldberg HJ, Munk S, Fantus IG, Whiteside CI. Mesangial cell NADPH oxidase upregulation in high glucose is protein kinase C dependent and required for collagen IV expression. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006 Feb;290(2):F345–56.

Y

Yerneni KK, Bai W, Khan BV, Medford RM, Natarajan R. Hyperglycemia-induced activation of nuclear transcription factor kappaB in vascular smooth muscle cells. *Diabetes*. 1999 Apr;48(4):855–64.

Yu, B.P., Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*, 1994. **74**(1): p. 139-62.

Z

Zhang Q., Li N., Zhou G., Lu X., Xu Z. and Li Z. (2003) In vivo antioxidant activity of polysaccharide fraction from *Porphyra haitanesis* (Rhodophyta) in aging mice. *Pharmacological Research*, **48**, 151-155.

ZERARGUI Fatima., 2015 *Activité antioxydante des extraits de racines Tamus communis L. et caractérisation des substances bioactives.*

www. extraction-des-huiles-de-grignons-d’olives.org. ; [www.https://group-cho.com/nos-metiers/valorisation-des-sous-produits/extraction-des-huiles-de-grignons-dolives/.org](https://group-cho.com/nos-metiers/valorisation-des-sous-produits/extraction-des-huiles-de-grignons-dolives/.org) .

www.diabète sucré du chien et chat.com.

www.Intervet.be

www.moisdudiabéteanimal.be

www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap10_NEPHROP_DIAB.pdf

www.internationaloliveoil.org/estaticos/view/92-olive-oil-and-diabetes?lang=fr_FR

Oleiculteur.com©2000-2018

[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=7&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwigh9j](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=7&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwigh9jzurgAhXBLIAKHVgOCCEQFjAGegQIChAB&url=https%3A%2F%2Fwww.oleiculteur.com%2Fhuile.html&usq=AOvVaw1Jdk8IpBD-X--2GnKWzSzV)

[zurgAhXBLIAKHVgOCCEQFjAGegQIChAB&url=https%3A%2F%2Fwww.oleiculteur.com%2Fhuile.html&usq=AOvVaw1Jdk8IpBD-X--2GnKWzSzV](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=7&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwigh9jzurgAhXBLIAKHVgOCCEQFjAGegQIChAB&url=https%3A%2F%2Fwww.oleiculteur.com%2Fhuile.html&usq=AOvVaw1Jdk8IpBD-X--2GnKWzSzV)

A decorative border resembling a rolled-up scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both ending in small circular loops.

Annexes

Tableau représentant les variations des protéines totales (g/l)

	Rats	Pancréas	Aorte	Cœur	Foie	Poumon	Rein	Rate	Testicule
Lot T	1	8.12	30.4	4.88	5.612	7.632	1.728	5.512	3.312
	2	7.7	4.76	5.002	3.538	3.168	2.016	1.01	1.872
	3	6.44	2.1	5.246	1.098	6.48	0.288	6.36	1.296
	4	8.12	36.8	2.684	3.782	5.472	9.648	3.286	1.152
	5	5.32		3.416	4.148	3.168	4.464		1.584
	6			5.734	5.856	4.32	3.888		
Lot Spt	1	3.64	0.56	4.636	2.562	6.768	5.328	3.498	1.584
	2	6.02	3.36	3.538	6.222	2.16	4.752	8.904	0.576
	3	13	1.4	9.15	5.368	4.464	1.44	1.59	1.44
	4	9.38	9.66	5.49	2.562	4.896	0.72		2.16
	5	1.728	26.7	2.562	3.294	1.008			3.456
	6								1.728
Lot PrTr	1	4.9	1.68	3.172	5.856	1.584	4.464	14.4	1.872
	2	9.1	5.46	3.782	4.758	3.024	0.288	6.8	2.592
	3	8.96	0.42	4.88	3.904	4.464	1.872	2.862	1.296
	4	11.2	1.12	3.05	7.32	1.728	4.032	4.77	3.168
	5	7.7	3.92	2.562	5.002	4.608	6.768		2.304
	6			1.83	4.392				
Lot Tr	1	4.62	6.44	6.588	5.246	3.456	11.8	17.9	3.6
	2	7.42	7.56	4.148	7.564	6.336	5.904	1.484	3.888
	3	11.6	4.2	4.148	15.5	1.152	3.6	3.922	2.88
	4	16.7	0.7	3.538	3.782	0.144	6.192		0.144
	5	6.3	1.82	5.368		4.032	5.472		
	6								

Matériels classiques de laboratoire

Bain marie

Béchers

Broyeur automatique: ultraturax

Centrifugeuse

Cuves

Eau distillé

Eppendorfs

Fioles

Gants

Incubateur

Micropipettes

Portoirs

Spectrophotomètre

Tube à essaie

Vortex

Résumé

Le diabète type 2 est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique, cette pathologie est multifactorielle liée en partie à l'alimentation et le stress oxydatif. L'objectif de notre travail est de déterminer l'effet préventif et thérapeutique de l'huile d'olive faisant partie du régime méditerranéen, sur le stress oxydatif chez des rats rendus diabétiques à la streptozotocine (30mg/kg) par trois injections à une semaine d'intervalle.

Pour ce faire nous avons dosé des paramètres biochimiques et du stress oxydatif au niveau sanguin et tissulaire.

Les résultats obtenus montrent sur le plan poids des organes des modifications macroscopiques, atrophie et hypertrophie, et sur le plan sanguin et tissulaire des variations des paramètres dosés (PAL, MDA et Cat). En effet les rats diabétiques présentent des taux élevés des marqueurs de la peroxydation lipidiques, de détérioration tissulaires et une activité importante de la catalase.

Nous concluons que l'huile d'olive administrée en tant que traitement est plus bénéfique que son administration en prétraitement.

Mots clés : Diabète type 2, stress oxydatif, huile d'olive.

Summary

Type 2 diabetes is a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia, this pathology is multifactorial in part related to diet and oxidative stress. The objective of our work is to determine the preventive and therapeutic effect of olive oil in the Mediterranean diet on oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats (30 mg / kg) by three injections at one time week apart.

To do this, we measured biochemical parameters and oxidative stress at the blood and tissue levels.

The results obtained show, in terms of organ weights, macroscopic changes, atrophy and hypertrophy, and blood and tissue changes in the measured parameters (PAL, MDA and Cat). Indeed diabetic rats have high levels of lipid peroxidation markers, tissue deterioration and significant activity of catalase.

We conclude that olive oil administered as a treatment is more beneficial than its pre-treatment administration.

Key words: Diabetes type 2, oxidative stress, olive oil.

ملخص

داء السكري من النوع 2 هو مجموعة من الأمراض الأيضية التي تتميز بارتفاع السكر في الدم المزمن ، وهذا المرض متعدد العوامل ويرتبط جزئياً بالنظام الغذائي والإجهاد التأكسدي. الهدف من عملنا هو تحديد التأثير الوقائي والعلاجي لزيت الزيتون في النظام الغذائي للبحر الأبيض المتوسط على الإجهاد التأكسدي في الفئران الستريبتوزوتوسين السكري (30 ملغ / كلغ) بنسبة ثلاث حقن كل الأسبوع على حدة.

للقيام بذلك ، قمنا بقياس العوامل البيوكيميائية والضغط التأكسدي على مستوى الدم والأنسجة. تظهر النتائج التي تم الحصول عليها ، من حيث أوزان الأعضاء ، والتغيرات العينية ، وضمور وتضخم ، وتغيرات الدم والأنسجة في المعلمات المقاسة (PAL ، MDA ، Cat). في الواقع تحتوي الفئران المصابة بداء السكري على مستويات عالية من علامات بيروكسيد الدهون ، وتدهور الأنسجة ونشاط كبير من الكاتالاز. نستنتج أن زيت الزيتون المعطى كعلاج أكثر فائدة من تناوله قبل المعالجة.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع الثاني ، الإجهاد التأكسدي ، زيت الزيتون.