



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université de Echahid Cheikh Larbi Tébessi –Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et
de la Vie
Département de Biologie Appliquée



N° d'ordre :

N° de série :

MÉMOIRE de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Toxicologie

Intitulé :

Hépatotoxicité d'une biomolécule néo-synthétisée chez le rat Wistar

Présenté et soutenu par :

Mr. DELLOUL Iskander

Mr. KTIR Tarek

Devant le jury :

M. ROUABHI Rachid	Pr	Université de TEBESSA	Président
Mm. ROUACHDIA Rouguaia	M.C. B	Université de TEBESSA	Rapporteur
M. GASMI Salim	M.C. A	Université de TEBESSA	Examineur

Date de soutenance : 05/06/2024

Remerciement

Je remercie tout d'abord « ALLAH » le tout puissant de nous avoir donné la force et le courage pour achever ce travail.

Nos sincères remerciements s'adressent :

Nos remerciements vont tout particulièrement au **Dr. ROUACHDIA Rouguia** qui a accepté de nous encadrer et nous a offerte l'opportunité d'effectuer ce mémoire dans les meilleures conditions et qui nous a fortement impressionnées, par sa grande expérience et sa concrète contribution au bon déroulement de ce travail.

Nous tenons à témoigner nos gratitudes aux membres du jury **Pr. ROUABHI Rachid** et **Dr. GASMI Salim** d'avoir assistés pour évaluer notre travail.

Nous adressons nos remerciements aux techniciens de laboratoire de qui nous ont aidés à la réalisation de la partie pratique de notre mémoire.

Nos remerciements vont également à tous les enseignants qui nous ont suivies tout au long de notre formation au sein d'Université **Echahid Larbi Tebessi - Tébessa**.

En fin, toutes les personnes qui ont contribués de près ou de loin au bon déroulement de ce travail, qu'elles voient en ces mots l'expression de notre gratitude pour leur présence, pour leur dévouement et pour l'aide inestimable qu'elles nous ont apportées tout au long de ce parcours.

Dédicace

À toi, Maman **Karima**, mon pilier, ma source d'inspiration et mon soutien indéfectible,

Je te dédie ce mémoire de fin d'études, fruit de tant d'années de travail et de persévérance. Ton amour inconditionnel, tes encouragements constants et ta foi inébranlable en mes capacités m'ont permis de franchir chaque étape avec force et détermination.

À la mémoire de mon père **Abderrazak**,

Ton départ a laissé un vide immense dans ma vie, mais ton amour, tes enseignements et tes valeurs continuent de me guider chaque jour. Ce mémoire est dédié à toi, qui as toujours cru en moi et m'as inculqué l'importance de l'éducation et du travail acharné.

Ton souvenir a été ma source d'inspiration et de motivation tout au long de ce parcours. J'espère que ce travail te rend hommage et témoigne de ma gratitude pour tout ce que tu m'as donné.

À mon frère **Rami**, Ce mémoire est dédié à toi, mon frère, pour ton soutien indéfectible, ta patience et tes encouragements tout au long de ce parcours.

À ma famille aimante et dévouée, qui m'a soutenu tout au long de ce parcours académique. Votre encouragement constant et votre soutien inconditionnel m'ont donné la force de persévérer. Je vous dédie ce mémoire avec tout mon amour et ma gratitude.

À mes amis et camarades de classe, qui ont partagé cette aventure avec moi. Vos encouragements, nos discussions enrichissantes et notre soutien mutuel ont rendu ce parcours plus agréable, **Rabza, Abdou, Tarek, Louai, Achref, Dhia, Aymen, Hamouda, Issam, Soufian, Lina, Aya, Ouafa, Safa, Bouthaina**. Cette dédicace est pour vous, mes chers amis.

À « **L** », qui a toujours cru en moi, même lorsque je doutais de mes propres capacités. Votre confiance et votre amour inconditionnel ont été ma source d'inspiration. Cette dédicace est pour vous, avec toute ma reconnaissance.

À toutes les personnes qui ont participé à cette étude en tant que participants ou répondants, je vous suis reconnaissant(e) de votre contribution précieuse. Votre participation a été essentielle pour la réalisation de cette recherche.

Iskander

Dédicace

Je dédier le fruit de ce travail

*À mon père **Youcef**, vous êtes la raison pour laquelle ma vie a un sens. Je t'en serai toujours reconnaissant. Peu importe où je vais, peu importe je te serai toujours reconnaissant, mon père. C'est grâce à toi que je suis ici.*

*À ma chères mère **Nadia**, voulais te dire merci pour tout, tu es ma source de réconfort, mon roc, inébranlable, celle sur qui peux toujours compter. Je vous en serai éternellement reconnaissant. Avec tout mon amour.*

*À mes frères, **Lamine, Monder, Abderrahmane** Vous avez toujours été là pour moi, partageant les joies et les défis de la vie. Votre camaraderie, votre soutien et votre exemple m'ont aidé à devenir la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour tout. Avec affection*

*À **Iskander Delloul**, mon binôme, à mes chères proches amies **Braktia Dhia Eddine et Louai Radjai, Abderrazak, Abderrahmane, Soufiane, Achref, Bouthaina, Safa et Mouatez Billah** Votre amitié et votre soutien ont été inestimables tout au long de notre parcours ensemble.*

Chacun de vous a apporté quelque chose d'unique à ma vie, et je suis profondément reconnaissant pour les moments partagés, les défis surmontés ensemble et les souvenirs inoubliables. Merci pour votre présence et votre camaraderie. Avec toute mon amitié

À toutes les personnes qui ont participé à cette étude en tant que participants ou répondants, je vous suis reconnaissant(e) de votre contribution précieuse. Votre participation a été essentielle pour la réalisation de cette recherche.

Tarek

ملخص

رُكِّزَت دراستنا التجريبية على دراسة السمية الكبدية للسلفونيل يوريا، وهو جزيء مُركَّب حديثاً يُستخدم كدواء مضاد لمرض السكري ينتمي إلى عائلة السلفوناميد.

استند هذا العمل على دراسة سمية ثلاث جرعات (30 و60 و120 ملغم/كغم من وزن الجسم) من السلفونيل يوريا في فئران ويستار بعد 21 يوماً من العلاج عبر الجهاز الهضمي. تم إجراء فحوصات لاثنين من المؤشرات الحيوية GSH وAChE ، ومقايسة كيميائية حيوية (البروتين والكربوهيدرات والدهون) ودراسة نسيجية على الكبد. كما تم قياس البارامترات الكيميائية الحيوية في الدم.

كشفت نتائجنا عن وجود تنكس دهني كبدي تم تأكيده من خلال زيادة في الدهون مصحوبة بتثبيط كبير للغاية في إنزيم الأسيتيل كولين استراز (AChE) ، ولوحظت تغيرات كبيرة تعتمد على الجرعة على مستوى معايير الدم (غلايسيميا الدم، البروتين الثلاثي الفوسفات، الكوليسترول، الدهون الثلاثية، البيليروبين الكلي). فيما يتعلق بنتائج فحوصات المستقبلات، أظهر عملنا أن السلفونيل يوريا لا يؤثر على مستويات البروتين أو الكربوهيدرات.

الكلمات المفتاحية: سلفونيل يوريا، جزيء حيوي جديد التركيب، التنكس الدهني الكبدية، السمية الكبدية.

Abstract

Our experimental study focused on investigating the hepatotoxicity of sulfonylurea, a neo-synthesized molecule used as an anti-diabetic drug belonging to the sulfonamide family.

The study was based on the toxicity of three doses (30, 60 and 120 mg/kg body weight) of sulfonylurea in Wistar rats after 21 days of treatment via the digestive tract. Assays of two biomarkers (GSH, AChE), a biochemical assay (protein, carbohydrates and lipids) and a histological study of the liver were carried out. Biochemical parameters were also measured in the blood.

Our results show hepatic steatosis confirmed by an increase in lipids accompanied by highly significant inhibition of AChE, and significant dose-dependent variations were noted in blood parameters (blood glucose, TGP, cholesterol, triglyceride, total bilirubin). With regard to the results of metabolite assays, our work shows that sulfonylurea does not affect protein and carbohydrate levels.

Key words: sulfonylurea, neo-synthesized biomolecule, hepatic steatosis, hepatotoxicity.

Résumé

Notre étude expérimentale s'est intéressée à l'hépatotoxicité du sulfonylurée, une biomolécule néo-synthétisée utilisée comme médicament antidiabétique appartenant à la famille des sulfamides.

Ce travail s'est basé sur l'étude de la toxicité de trois doses (30, 60 et 120 mg/kg du poids corporel) de sulfonylurée chez les rats Wistar après 21 jours de traitement par voie digestive. Des dosages de deux biomarqueurs (GSH, AChE), un dosage biochimique (protéine, glucides et lipides) et une étude histologique sont réalisés au niveau du foie. Ainsi des dosages des paramètres biochimiques dans le sang.

Nos résultats mettent en évidence une stéatose hépatique confirmée par une augmentation des lipides accompagnée par une inhibition très hautement significative de l'AChE, et des variations significatives en fonction de la dose ont été remarquées au niveau des paramètres sanguins (glycémie, TGP, cholestérol, triglycéride, bilirubine totale). Concernant les résultats des dosages des métabolites, notre travail montre que la sulfonylurée n'affecte pas le taux des protéines et des glucides.

Mots clés : sulfonylurée, biomolécule néo-synthétisée, biomarqueurs, étude histologique, stéatose hépatique, hépatotoxicité.

Liste des tableaux

N° Tableau	Titre	Page
01	Résumé des propriétés, effets cliniques, indications, effets secondaires et contre-indications des diverses classes d'antidiabétiques oraux actuellement disponibles	04
02	Classification et Caractéristiques pharmacocinétiques générales des sulfamides hypoglycémiants	06
03	Propriétés physicochimique de sulfonylurée néo-synthétisé	22

Liste des figures

N° Figure	Titre	Page
01	La structure chimique commune des Sulfonylurées	07
02	La structure anatomique du foie	10
03	Rat femelles Wistar.	19
04	Structure chimique du sulfonylurée	20
05	Structure chimique du sulfonylurée néo-synthétisé	20
06	Sulfonylurée néo-synthétisé	20
07	Méthode de traitement par voie orale (gavage)	22
08	Le sacrifice de rat	22
09	Prélèvement des foies	23
10	Prélèvement des cerveaux	23
11	Mesure du poids	24
12	Schéma récapitulatif du protocole expérimental	25
13	Méthodes d'extraction et dosage des principaux constituants biochimiques (Glucides, lipides, protéines.)	26
14	Effets du sulfonylurée sur l'évolution du poids corporel (g) chez <i>les rats wistar</i>	32
15	Effets du sulfonylurée sur l'évolution du poids corporel (g) chez <i>les rats wistar</i>	33
16	Effets du sulfonylurée sur l'évolution du poids de cerveau chez <i>les rats wistar</i>	34
17	Effets du sulfonylurée sur l'évolution du poids des reins chez <i>les rats wistar</i>	35
18	Effets du sulfonylurée sur le taux de la glycémie chez <i>les rats wistar</i>	36
19	Effets du sulfonylurée sur le taux d'urée chez <i>les rats wistar</i>	37

20	Effets du sulfonylurée sur le taux de la créatinine chez <i>les rats wistar</i>	38
21	Effets du sulfonylurée sur le taux du calcium chez <i>les rats wistar</i>	39
22	Effets du sulfonylurée sur le taux du TGP chez <i>les rats wistar</i>	40
23	Effets du sulfonylurée sur le taux du cholestérol chez <i>les rats wistar</i>	41
24	Effets du sulfonylurée sur le taux du triglycéride chez <i>les rats wistar</i>	42
25	Effets du sulfonylurée sur le taux d'acide urique chez <i>les rats wistar</i>	43
26	Effets du sulfonylurée sur le taux de la bilirubine totale chez <i>les rats wistar</i>	44
27	Effets du sulfonylurée sur le taux de la bilirubine directe chez <i>les rats wistar</i>	45
28	Variation du taux des protéines (mg/g) chez les rats témoins et traités après 21 jours de traitement	46
29	Variation du taux des glucides (mg/L) chez les rats témoins et traités après 21 jours de traitement	47
30	Variation du taux des lipides ($\mu\text{g}/\text{mg}$) chez les rats témoins et traités après 21 jours de traitement	48
31	Variation du taux des lipides ($\mu\text{g}/\text{mg}$) chez les rats témoins et traités après 21 jours de traitement	49
32	Variation de l'activité de l'ACHé ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protéine) chez les rats témoins et traités par sulfonylurée après 21 jours de traitement	50
33	Coupe transversale au niveau du foie de rat témoin(x40)	52
34	Coupe transversale au niveau du foie de rat traité par la dose 1(30mg/kg) de sulfonylurée(x40)	53
35	Coupe transversale au niveau du foie de rat traité par la dose 2(60mg/kg) de sulfonylurée(x40)	53
36	Coupe transversale au niveau du foie de rat traité par la dose 3(120mg/kg) de sulfonylurée	54

Liste des abréviations

4-H N E	4-hydroxynonéal
ACh	Acétylcholine
AChE	Acétylcholinestérase
ADO	Antidiabétiques oraux
ASCh	Acétylthiocholine
CAT	Catalase
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DT2	Diabète type 2
DTNB	Acide 5,5-dithio-2-nitrobenzoïque
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
ERA	Espèces réactives de l'azote
GSH-PX	Glutathion peroxydases
GST	Glutathion S-transférase
H2O2	Peroxyde d'hydrogène
K+	Canaux potassiques
MDA	Dialdéhyde malonique
NaCl	Chlorure de sodium
ROOH	Hydroperoxydes organiques
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SCh	Thiocholine
-SH	Groupelement Sulphydryle
SOD	Superoxydes dismutases
SU	Sulfonylurée
SUR	Récepteur aux sulfonylurées
TCA	Acide trichloracétique
TGP	Glutamate pyruvate transaminase

Liste des annexes

N°	Titre
Annexes	
1A	Méthodes d'extraction et dosage des principaux constituants biochimiques (Glucides, lipides, protéines.)
1B	Tableau de réalisation de la gamme d'étalonnage pour le dosage des protéines
1C	Tableau de réalisation de la gamme d'étalonnage pour le dosage des glucides
1D	Tableau de réalisation de la gamme d'étalonnage pour le dosage des lipides
02	Droite de régression exprimant les absorbances à 595 nm en fonction des quantités de protéines (μg) (R^2 : coefficient de détermination)
03	Droite de régression exprimant les absorbances à 530 nm en fonction des quantités des lipides (μg) (R^2 : coefficient de détermination)
04	Droite de régression exprimant les absorbances à 620 nm en fonction des quantités des glucides (μg) (R^2 : coefficient de détermination)

Table des matières

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciements

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Liste des annexes

Table des matières

Introduction 1

Généralité

1 Les antidiabétiques oraux..... 3

1.1 Modes d'action des antidiabétiques oraux selon leurs types 3

2 Sulfonylurée 5

2.1 Historique 5

2.2 Définition 6

2.3 Structure chimique 6

2.4 Propriétés physicochimiques 6

2.5 Classification 7

2.6 Caractéristiques pharmacocinétiques générales 7

2.7 Mécanisme d'action 8

2.8 Métabolisme 8

2.9 Les effets indésirables 9

2.9.1 Hypoglycémie 9

2.9.2 Prise de poids 9

3 Le Foie 10

3.1 Définition 10

3.2 Anatomie et physiologie du foie 10

3.3 Les cellules hépatiques 11

3.4	Fonction du foie.....	11
3.4.1	Fonction sécrétoire exocrine (la bile).....	11
3.4.2	Fonction antitoxique	12
3.4.3	Fonction métabolique.....	12
4	L'hépatotoxicité.....	12
4.1	Définition	12
4.2	Les causes	13
5	Le stress oxydatif	13
5.1	Définition	13
5.2	Définition Des Radicaux Libres.....	13
5.2.1	L'origine des radicaux libres	14
5.3	Sources des ERO ou ROS	14
5.3.1	Sources endogènes.....	14
5.3.2	Sources exogènes	14
5.4	Cibles cellulaires des ERO	15
5.4.1	Peroxydation lipidique (lipopéroxydation)	15
5.4.2	Oxydation des protéines.....	15
5.4.3	Oxydation de l'ADN.....	16
6	Système antioxydant	16
6.1	Les systèmes antioxydants enzymatiques	16
6.1.1	Super oxyde dismutase (SOD)	16
6.1.2	Glutathion peroxydase (GPx)	17
6.1.3	Catalase (CAT).....	17
6.1.4	Glutathionne-S-Transférase (GST)	17
6.2	Système antioxydant non enzymatique	18
6.2.1	Glutathion (GSH).....	18
6.2.2	Les vitamines C et E.....	18
6.2.3	L'acétylcholinestérase (AChE)	18

Matériel et methodes

1.1	Matériel biologique et condition d'élevage.....	21
1.2	Matériel Chimique	22
1.2.1	Composition chimique	22
1.2.2	Propriétés physicochimique de sulfonylurée néo-synthétisé	23
1.2	Traitement.....	23

1.3	Sacrifice et prélèvement de sang et d'organes	24
1.4	Prélèvement sanguin	25
1.5	Dosage des paramètres biochimiques	25
1.6	Surveillance du poids	25
2	Dosages des paramètres biochimiques	28
2.1	Paramètres métaboliques.....	28
2.2.1	Extraction et dosage des métabolites.....	28
2.2	Dosage des biomarqueurs	29
3	Etude histologique.....	30
4	Analyse statistique	32

Résultats

1.1	Effet de Sulfonylurée sur le poids corporel chez les rats Wistar	34
1.2	Effet de la sulfonylurée sur les poids des organes	35
1.2.1	Effet de la sulfonylurée sur le poids du foie	35
1.2.2	Effet de la sulfonylurée sur le poids du cerveau	36
1.2.3	Effet de la sulfonylurée sur le poids des reins	37
1.3	Effet du sulfonylurée sur les paramètres biochimiques.....	38
1.3.1	Effet du sulfonylurée sur la glycémie	38
1.3.2	Effet du sulfonylurée sur le taux d'urée.....	39
1.3.3	Effet du sulfonylurée sur le taux de créatinine	40
1.3.4	Effet du sulfonylurée sur le taux de calcium (Ca++)	41
1.3.5	Effet du sulfonylurée sur le taux de TGP.....	42
1.3.6	Effet du sulfonylurée sur le taux de Cholestérol.....	43
1.3.7	Effet du sulfonylurée sur le taux de triglycéride.....	44
1.3.8	Effet du sulfonylurée sur le taux de l'acide urique.....	45
1.3.9	Effet du sulfonylurée sur le taux de bilirubine totale	46
1.3.10	Effet du sulfonylurée sur le taux de bilirubine directe	47
1.4	Effet du Sulfonylurée sur le taux des métabolites.....	48
1.4.1	Effet du sulfonylurée sur le taux des protéines	48
1.4.2	Effet du sulfonylurée sur le taux des Glucides	49
1.4.3	Effet du sulfonylurée sur le taux des lipides	50
1.5	Effet du sulfonylurée sur le taux des biomarqueurs	51
1.5.1	Effet du sulfonylurée sur le taux du glutathion (GSH).....	51
1.5.2	Effet de sulfonylurée sur le taux de l'acétylcholinestérase (AChE)	52


1.6	L'étude histologique.....	53
-----	---------------------------	----

Discussion

1.1	Effet du Sulfonylurée sur le poids corporel chez les rats Wistar	57
1.2	Effets du sulfonylurée sur le poids des organes	57
1.2.1	Effets du sulfonylurée sur le poids du foie	57
1.2.2	Effet du sulfonylurée sur le poids du cerveau	58
1.2.3	Effet du sulfonylurée sur le poids des reins.....	58
1.3	Effet du sulfonylurée sur les paramètres biochimiques.....	59
1.3.1	Effets du sulfonylurée sur la glycémie.....	59
1.3.2	Effet du sulfonylurée sur le taux d'urée.....	59
1.3.3	Effet du sulfonylurée sur le taux de créatinine	59
1.3.4	Effet du sulfonylurée sur le taux de calcium	60
1.3.5	Effets du sulfonylurée sur le taux de TGP	60
1.3.6	Effets du sulfonylurée sur le taux de cholestérol	60
1.3.7	Effets du sulfonylurée sur le taux de triglycérides.....	61
1.3.8	Effet du sulfonylurée sur le taux de l'acide urique.....	61
1.3.9	Effets du sulfonylurée sur le taux de bilirubine totale.....	61
1.3.10	Effets du sulfonylurée sur le taux de bilirubine directe.....	62
1.4	Effets sur le taux des métabolites	63
1.4.1	Effet du sulfonylurée sur le taux des protéines	63
1.4.2	Effet du sulfonylurée sur le taux des glucides	63
1.4.3	Effet du sulfonylurée sur le taux des Lipides	64
1.5	Effet du sulfonylurée sur le taux des biomarqueurs	64
1.5.1	Effet du sulfonylurée sur le taux du glutathion (GSH).....	64
1.5.2	Effet du sulfonylurée sur le taux des AChE.....	65
1.6	L'étude histologique.....	65
Conclusion		Error! Bookmark not defined.

Référence bibliographique

Annexes



***Introduction
générale***

Introduction

Les antidiabétiques oraux (ADO) sont une catégorie de médicaments fréquemment employés pour traiter le diabète de type 2, une maladie chronique qui se manifeste par une hyperglycémie persistante. Pour diminuer la glycémie, ils agissent soit par une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas, soit par une augmentation de la sensibilité des cellules à l'insuline, soit par un retard dans l'absorption du glucose dans l'intestin.

Le recours aux ADO offre de nombreux bénéfices par rapport à l'insulinothérapie, tels qu'une administration orale plus commode, l'absence d'injections et un coût généralement plus bas. Toutefois, tous les patients souffrant de diabète de type 2 ne bénéficient pas des ADO et peuvent parfois présenter des effets indésirables (**Nathan et al., 2009**).

Parmi les (ADO), les sulfamides hypoglycémiantes (ou les sulfonylurées) sont un élément essentiel des traitements actuellement bien approuvés du DT2 (**Blicklé, 2011 ; Scheen, 2015**). Ces médicaments agissent en se liant à un récepteur spécifique (SUR-1), qui est exprimé sur la membrane plasmique des cellules pancréatiques. Les sulfonylurées se fixent aux récepteurs SUR-1 et bloquent les canaux potassiques KATP qui sont liés à ces récepteurs, ce qui entraîne une série d'événements qui conduisent à l'exocytose des vésicules sécrétoires d'insuline (**Tielmans et al., 2007**). D'autres chercheurs ont également prouvé que les sulfamides hypoglycémiantes ont des effets qui sont distincts de leurs effets connus sur la cellule (**Putnam et al, 1981**).

L'hépatotoxicité désigne la capacité d'une substance (comme les médicaments) à causer des dommages au foie. Dans les cas les plus graves, la toxicité du foie se traduit par une inflammation ou une nécrose (mort des cellules du foie). La stéatose hépatique se produit lorsqu'il y a une accumulation d'acides gras dans le foie (**Rachel Therrien, 2009**).

L'objectif de notre étude est d'évaluer la toxicité de trois doses croissantes (30mg/kg, 60mg/kg et 120 mg/kg du poids corporel) de sulfonylurée, en étudiant les effets toxiques de cette biomolécule néo-synthétisée sur quelques paramètres hépatiques et quelques paramètres du stress oxydatif (GSH, AChE).



Généralité

1 Les antidiabétiques oraux

Les médicaments antidiabétiques oraux (ADO) sont prescrits après trois mois d'échec d'un régime alimentaire. Les antidiabétiques oraux sont souvent choisis en fonction de la surcharge pondérale. Les antidiabétiques sont classés en fonction de leur action sure :

- L'insulinorésistance : biguanides, thiazolidinediones, principalement indiqués chez les patients diabétiques obèses.
- L'insulinosecrétion : sulfamides, glinides, indiqués en première intention chez les patients présentant une obésité peu sévère.
- Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase indiqués chez les patients présentant des glycémies à la limite supérieure (**Domenzi A., 2011**).

1.1 Modes d'action des antidiabétiques oraux selon leurs types

Les ADOS agissent par :

- ✓ Stimulation de la sécrétion d'insuline : sulfamides, glinides ;
- ✓ Diminution de la production hépatique de glucose : metformine ;
- ✓ Augmentation de la captation musculaire du glucose : glitazones ;
- ✓ Diminution de l'absorption intestinale des sucres alimentaires : inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ;
- ✓ Diminution de l'insulinorésistance : Sulfamides, glinides, glitazones et metformine ;
- ✓ Potentialisation de l'action de l'insuline au niveau musculaire : metformine (**Domenzi A., 2011**).

Généralités

Tableau 1. Résumé des propriétés, effets cliniques, indications, effets secondaires et contre-indications des diverses classes d'antidiabétiques oraux actuellement disponibles (**Christoph Gasteyer, Marc Egli, 2006**)

Biguanides	Sulfonylurées	Glinides	Inhibiteurs de l' α -glucosidase	Glitazones
Mécanisme d'action				
Augmentation de la sensibilité à l'insuline (hépatique>périphérique; mécanismes exacts encore peu élucidés)	Stimulation de la sécrétion d'insuline par liaison à SUR-I	Stimulation de la sécrétion d'insuline prandiale par liaison à SUR-I (site de liaison différent de celui des sulfonylurées ; durée d'action brève)	Ralentissement de l'absorption des hydrates de carbone au niveau intestinal par inhibition de leur dégradation enzymatique	Augmentation de la sensibilité à l'effet de l'insuline (périphérique> hépatique) par stimulation de PPAR- γ avec activation/ inhibition subséquente de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique ou glucidique
Effets sur le contrôle glycémique				
↓HbA1c de 1-2%	↓HbA1c de 1-2%	↓HbA1c de 1(-2)%	↓HbA1c de 0,5-1.0%	↓HbA1c de 0,5-1.5%
Autres effets métaboliques favorables				
Stabilisation/réduction pondérale Amélioration du profil lipidique ↓ de l'hyperinsulinémie	-	-	-	Amélioration du profil lipidique Fibrinolyse augmentée ↓ de l'hyperinsulinémie
Effets cliniques démontrés sur les complications à long terme				
↓des complications micro-et macrovasculaires Prévention de la progression vers le diabète chez l'intolérant au glucose	↓des complications Microvasculaires	Pas de données disponibles sur le long terme	Pas de données disponibles sur le long terme	Pas de données disponibles sur le long terme
Autres effets potentiellement bénéfiques				
↓de la mortalité en cas de diabète et d'insuffisance cardiaque?	Effet cardioprotecteur du gliclazide chez le patient avec coronaropathie?	-	Prévention de la progression vers le diabète chez l'intolérant au glucose	Prévention de la progression de l'insulinorésistance vers le diabète Amélioration des marqueurs d'atteinte vasculaire:micro-albuminurie, paramètres inflammatoires, marqueurs de dysfonction endothéliale

Généralités

Indications				
Premier choix pour les patients avec excès pondéral ou obésité	Premier choix pour les patients sans excès pondéral	Patients avec horaires de repas irréguliers;certain patients âgés à risque d'hypoglycémie	Dans certains cas d'élévation glycémique postprandiale	Patients obèses et normo pondéraux, notamment ceux intolérants à la metformine
Effets secondaires				
Intolérance digestive Acidose lactique (très rare si contre-indications respectées)	Hypoglycémies Prise pondérale	Hypoglycémies Prise pondérale	Intolérance digestive	Prise pondérale CEdèmes
Contre-indications				
IR (Ccreat<50 ml/min); toute pathologie mettant le patient à risque d'une acidose lactique (IC,IRsp ou insuffisance hépatique sévère); OH chronique	Patients à risque d'hypoglycémie (par exemple patients âgés):IR (Ccreat<40 ml/min) ou insuffisance hépatique	Patients à risque d'hypoglycémie IR ou hépatique sévères	Maladie gastro-intestinale chronique ; intolérance digestive à la metformine	Maladie hépatique Insuffisance cardiaque
Associations possibles				
Sulfonylurées ou glinides, glitazones, acarbose, insuline	Biguanides,glitazones, acarbose,insuline	Biguanides, glitazones	Biguanides, sulfonylurées, glinides, glitazones,insuline	Metformine, sulfonylurées, acarbose, insuline

2 Sulfonylurée

2.1 Historique

Les sulfonylurées qui ont une action hypoglycémiant constituent l'une des principales catégories d'antidiabétiques oraux. Les sulfonylurées sont les médicaments les plus fréquemment employés dans le traitement du diabète, après l'insuline. Il s'agit des premiers agents qui stimulent la production d'insuline à être identifiés.

Les sulfonylurées ont été identifiées pour leur effet hypoglycémiant il y a plusieurs décennies (1942), lorsque plusieurs accidents hypoglycémiques graves ont été observés après l'administration d'un sulfamide à effet antibactérien chez des patients souffrant de fièvre typhoïde (**Levine., 1984**). Dans les années qui ont suivi, les recherches d'Auguste Loubatières ont confirmé que certains sulfamides ont effectivement un tropisme spécifique pour les cellules insulinosécrétrices des îlots de Langerhans, ce qui entraîne une augmentation de la libération d'insuline endogène (**Loubatières-Mariani., 2007**). Bien que cette découverte soit très prometteuse, il a fallu attendre 1956 pour que la première sulfonylurée, à savoir le tolbutamide, soit commercialisée en tant qu'agent antidiabétique (**del., 1996**). À cette époque, ce nouveau

Généralités

médicament était le seul choix pour les patients diabétiques non insulino-dépendants qui ne pouvaient pas se faire injecter d'insuline. Depuis lors, et même si de nombreux autres médicaments hypoglycémisants sont disponibles sur le marché, les médicaments sulfonylurés restent toujours privilégiés dans le traitement du diabète de type 2 (Del Prato ; Pulizzi., 2006).

2.2 Définition

Les sulfonylurées (SU) sont considérées comme les agents antidiabétiques oraux (ADO) (Virally et al., 2007), les plus efficaces depuis plus de 50 ans pour traiter le diabète de type 2 (Silverberg et Ligaray, 2008). Il s'agit de substitutions aryl-sulfonylurées qui présentent une structure très homogène. L'aryl-sulfonylurée est la substance chimique principale qui a un effet hypoglycémiant. Selon (Blicklé, 1999), les groupements (R1 et R2) (Figure 01) jouent un rôle dans la lipophilie de la molécule, influençant ainsi sa puissance et sa durée d'action. En se liant à un récepteur (SUR-1) qui est associé à des sous-unités protéiques (Kir 6.2) d'un canal potassique K⁺, ces médicaments augmentent la production d'insuline. Cette liaison est sensible à l'ATP dans la cellule pancréatique, ce qui entrave les canaux potassiques (K⁺) et entraîne une série d'événements qui conduisent à l'exocytose des granules d'insuline (Virally et al., 2007 ; Smith et Jones, 2008). Cet effet est causé de manière physiologique par l'augmentation du rapport ATP/ADP causée par le métabolisme du glucose dans la cellule (s), ce qui signifie que les SU ne participent pas à la production de proinsuline. Cependant, elles augmentent l'impact physiologique du glucose (Virally et al., 2007).

2.3 Structure chimique

Les sulfonylurées (SU) possèdent tous une structure chimique commune.

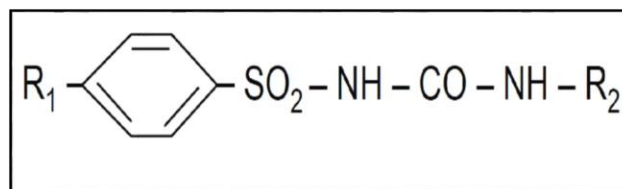


Figure 1. La structure chimique commune des Sulfonylurées (Blicklé, 1999).

2.4 Propriétés physicochimiques

La majorité des substances synthétiques (SU) se manifestent sous la forme d'une poudre blanche ou très légèrement colorée, cristalline, sans odeur, peu ou pas soluble en eau. Les

Généralités

sulfamides sont solubles en raison de leur caractère lipophile, ainsi que de leurs substituants, ainsi que des propriétés hydrophiles du groupement SO₂-NH-CO-N. (Blicklé, 1999).

2.5 Classification

Elles sont classées en trois groupes (Tab.1), sulfamides de première, deuxième et troisième génération (Tielmans et al., 2007).

Tableau 2. Classification et Caractéristiques pharmacocinétiques générales des sulfamides hypoglycémiants (Blicklé, 1999 ; Tielmans et al., 2007).

Sulfamides Hypoglycémiants	Nb de prises (jours)	Dose (mg/24heure)	Demi vie d'élimination (heure)	Durée d'action (heure)	Liaison protéines (%)	Métabolites	Voie élimination
1ère génération							
Carbutamide	1	500-3000	45	-	75	Actif+inactifs	Rein
Tolazamide	-	100-1000	7	-	-	Inactifs	Rein
Tolbutamide	2-3	500-2000	3-12	12	95-97	Inactifs	Rein(100%)
2ème génération							
Glibenclamide	1-3	1,25-15	10-16	24	99	Actif+inactifs	Rein (50%)+foie
Gliclazide 80	1-2	40-320	12	24	94	Inactifs	Rein (60-70%)+foie
Glipizide	2-3	2,5-40	3-7	24	92-99	Inactifs	Rein (80%)+foie
Glibornuride	1-2	25-75	5-12	24	95	Inactifs	Rein(65%)+foie
3ème génération							
Glimpiride	1	1-8	>24 heures	>24 H	99	Actif+inactifs	Rein (60%)+foie
Gliclazide 30MR	1	30-120	Libération prolongée	>24 H	94	Inactifs	Rein (60-70%)+foie
Glipizide GITS	1	5-20	prolongée	>24 H	92-99	Inactifs	Rein (80%)+bile

2.6 Caractéristiques pharmacocinétiques générales

Les SU sont des acides faibles, totalement ionisés au pH physiologique. Pour la majorité d'entre eux, l'absorption digestive est presque complète. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine, ce qui explique leur faible volume de distribution. La plupart des SU sont fortement biotransformés au niveau hépatique, en métabolites le plus souvent inactifs, à l'exception de ceux du carbutamide, glibenclamide et glimépiride. Les métabolites actifs éventuellement générés ne participent pas à l'effet hypoglycémiant, sauf si une insuffisance rénale conduit à leur accumulation. Enfin, leur élimination est principalement urinaire, mais la voie biliaire joue un rôle non négligeable pour certains d'entre eux (Blicklé, 1999 ; Tielmans et al., 2007).

2.7 Mécanisme d'action

Les canaux potassiques sensibles à l'ATP (K) des cellules bêta du pancréas sont inhibés par les sulfonylurées. Par conséquent, la libération de potassium diminue et la membrane des cellules bêta se dépolarise. L'ouverture des canaux calciques est causée par la dépolarisation de la membrane, ce qui entraîne une libération de calcium et une augmentation du calcium à l'intérieur des cellules, ce qui stimule la production d'insuline par les cellules bêta du pancréas (**Proks, et al., 2002**) (**Confederat, et al., 2015**). Les substances sulfonylurées entraînent la production d'insuline sans tenir compte de la glycémie (**Inzucchi SE, 2002**). Les deux protéines qui composent le canal K sont Kir6.2, qui constitue le pore des canaux K, et SUR, qui est un récepteur aux sulfonylurées (**Colagiuri S, et al., 2018**). Les sous-types de SUR sont SUR1 et SUR2 (**Hambrock, et al., 2002**).

On retrouve principalement la SUR1 dans le cerveau et les cellules bêta du pancréas. Le muscle cardiaque (isoforme SUR2 A) et le muscle lisse (isoforme SUR2 B) contiennent le SUR2. Les sulfonylurées se distinguent par leur attrait pour les récepteurs du sous-type SUR et par leur capacité à empêcher la fermeture des canaux K. À la différence des autres substances sulfonylurées, le glimépiride présente une affinité moins forte pour les muscles cardiaques et n'est pas lié à des problèmes de sécurité cardiovasculaire (**Inzucchi SE, 2002**). En réduisant le métabolisme de l'insuline dans le foie, en réduisant la production de glucagon et en augmentant la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques, les sulfonylurées ont également un effet bénéfique sur les taux de glucose sérique (**Lv, et al., 2020**).

2.8 Métabolisme

La résorption des sulfonylurées hypoglycémiantes par voie orale est excellente. La plupart d'entre elles sont fortement métabolisées par le foie, ce qui entraîne la formation de métabolites actifs, et sont éliminées par le foie en proportions variables. De plus, elles se distinguent par leur forte liaison aux protéines plasmatiques, ce qui peut entraîner des interactions indésirables lors d'associations médicamenteuses (comme les anticoagulants coumariniques, les fibrates...) (**Dorosz, P. 1995**). Une période de demi-vie prolongée associée à une durée d'action assez longue de ces médicaments peut être avantageuse pour contrôler la glycémie et encourager la conformité des patients, mais peut également entraîner une augmentation et une prolongation d'une hypoglycémie en cas de surdosage. Le principal obstacle à l'augmentation des doses est cette hypoglycémie, en cas de non-atteinte des objectifs thérapeutiques (**Amiel, et al., 2006**).

2.9 Les effets indésirables

L'hypoglycémie et le gain de poids sont les principaux effets secondaires des SU. Habituellement, ces médicaments sont bien tolérés et il est rare que les patients rapportent des réactions allergiques ou des intolérances gastro-intestinales (**Virally et al., 2007**).

2.9.1 Hypoglycémie

À la différence de la stimulation physiologique par le glucose, la production d'insuline déclenchée par les SU n'est pas contrôlée par la glycémie, ce qui explique le risque d'hypoglycémie observé en clinique (**Radermecker, 2005**).

Étant donné leur mécanisme d'action essentiel, l'hypoglycémie est le principal effet indésirable des sulfonylurées. Les SU ne modifient pas réellement la sensibilité de la cellule au glucose, mais augmentent la sécrétion d'insuline pour les différentes concentrations sanguines de glucose d'un facteur constant (la fermeture des canaux potassiques) (**Blicklé et Brogard, 1998**). Il existe un risque d'hypoglycémie lié à toutes les sulfonylurées (**Cheng et Fantus, 2005**). Il varie en fonction des propriétés pharmacocinétiques (l'élimination, l'activité des métabolites), de la réversibilité et de la capacité de liaison du médicament au récepteur (**Virally et al., 2007**).

2.9.2 Prise de poids

La thérapie par les sulfonylurées a souvent été associée à une augmentation du poids corporel, mais cela est également vrai pour la majorité des médicaments utilisés pour traiter le diabète. En règle générale, la perte de poids liée à la thérapie par les glitazones ou l'insuline est plus importante que celle liée à l'utilisation de sulfonylurées. Il est probable que la prise de poids corporel observée avec les sulfonylurées soit liée à une augmentation des taux d'insulinémie. (**Lebovitz, 2004**), et cela pourrait être partiellement dû à l'amélioration de l'utilisation du glucose administré et à une diminution de la glycosurie (**Krentz et Bailey, 2005**).

D'autres effets secondaires courants sont les nausées, la diarrhée, les vertiges et les maux de tête. Le chlorpropamide et le tolbutamide provoquent des rougeurs au visage avec l'alcool (**Jackson, Bressler, 1981**).

3 Le Foie

3.1 Définition

Le foie est le plus grand organe viscéral du corps humain. Il s'agit d'une seule glande abdominale asymétrique qui fait partie du système digestif et présente une teinte rouge brun (Flament et al., 1982). Selon (Marc. 2012), le poids moyen du foie chez le cadavre est d'environ 1500 g, tandis que chez le sujet vivant, il est plus élevé lorsqu'il est gorgé de sang : de 2300 à 2600 g. Simultanément sous la cage thoracique et le diaphragme, il se trouve dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dans la zone connue sous le nom d'hypochondre droit (Flament et al., 1982).

3.2 Anatomie et physiologie du foie

La loge sous phrénique droite de la cavité abdominale abrite le foie, qui est limité par le diaphragme en haut et en dehors, le colon transverse et le mésocolon transverse en bas. La zone cœliaque à l'intérieur (Klotz et al, 2000).

Il s'agit d'une structure extrêmement souple, qui se forme sur les parois de l'abdomen et les viscères environnants ; ces éléments sont en grande partie responsables de sa forme externe. (Castaing et al, 2006).

Il est partiellement entouré de péritoine et recouvert d'une capsule fibreuse appelée capsule de Glisson. Cette capsule se creuse en sillons qui délimitent quatre lobes et s'infilte sur sa face inférieure pour former le hile hépatique. C'est au niveau du hile que les vaisseaux sanguins et les nerfs pénètrent et sortent, ainsi que les vaisseaux lymphatiques et les canaux biliaires sortent. (Castaing et al, 2006).

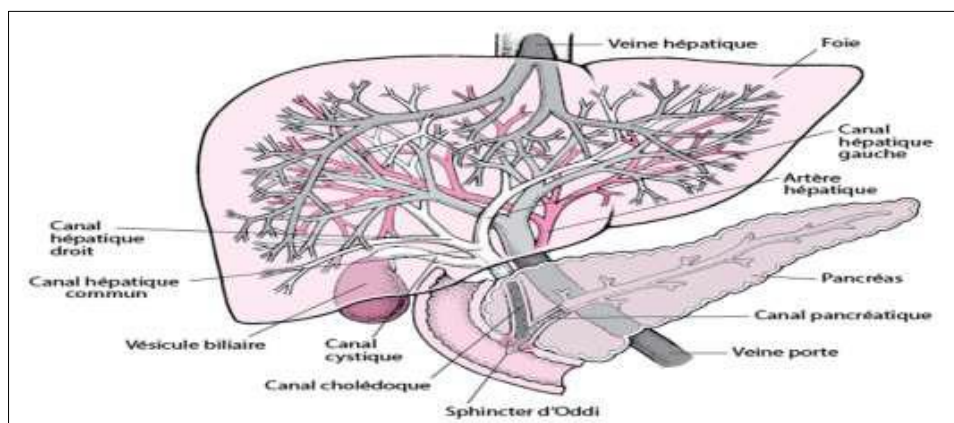


Figure 2. La structure anatomique du foie (Dohme Corp et al., 2021).

Au moins six types de cellules constituent le foie, à savoir les hépatocytes, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales biliaires, les cellules de Kupffer, les cellules de Ito et les cellules pit celles.

Ces cellules collaborent et travaillent ensemble pour effectuer de multiples fonctions métaboliques et de transport. Il semble également qu'il y ait une interaction entre les cellules de Kupffer (principalement) et les cellules de Ito qui joue un rôle essentiel dans la formation des fibroses hépatiques. Finalement, dans un foie sain, il semble essentiel d'avoir des interactions spécifiques entre les hépatocytes et d'autres cellules non parenchymateuses pour l'exécution des fonctions différenciées spécifiques. **(Castaing et al., 2006).**

3.3 Les cellules hépatiques

En général, elle présente la structure d'un polyèdre avec 6 ou 8 faces. En raison de la configuration des lames hépatiques, elle se distingue par deux faces opposées bordées par un capillaire, appelés pôles vasculaires. Un noyau arrondi et volumineux est généralement présent, mais sa taille peut différer d'une cellule à l'autre. Toutefois, il est courant de rencontrer des cellules binucléées (25% dans certaines espèces). Les mitoses sont vraiment remarquables. Les autres cellules ont une enveloppe nucléaire régulière et une double membrane. La chromatine est filamenteuse ou granuleuse, et on observe des granulations d'environ 30 nm de diamètre près des masses de chromatine qui semblent contenir des acides nucléiques. Les nucléoles sont composés de filaments fins et de grains denses. **(Poirier et al., 1980).**

3.4 Fonction du foie

3.4.1 Fonction sécrétoire exocrine (la bile)

- ❖ Sécrétion exocrine de la cellule hépatique, se déverse dans l'intestin après avoir été drainée par les voies biliaires intra et extra-hépatique.
- ❖ La bilirubine est conjuguée par la glycuco-tansférase ; la conjugaison rend le produit soluble dans l'eau.
- ❖ Les acides biliaires sont synthétisés à partir du cholestérol.
- ❖ Une partie en est éliminée par les selles, le reste est réabsorbé par la muqueuse de l'iléon distal et revient au foie par la veine- porte ; c'est le cycle entéro-hépatique **(Poirier et al., 1980).**

3.4.2 Fonction antitoxique

- ❖ Les produits non toxiques qui se dissolvent dans les graisses (liposolubles) sont ensuite reversés dans la bile, qui sera amenée dans l'intestin et éliminée dans les selles.
- ❖ Les produits qui se dissolvent dans l'eau (hydrosolubles) sont reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins : ils sont éliminés par les urines.
- ❖ Ainsi, l'ammoniaque, qui est naturellement produite par le colon (fin du tube digestif), possède une forte toxicité neurologique.
- ❖ Menée au foie par la veine porte, l'ammoniaque est transformée par les cellules du foie en urée, puis l'urée est apportée aux reins et sortie par les urines (**Daphnegnidium et al., 2018**).

3.4.3 Fonction métabolique

- ❖ Il joue un rôle dans la production d'urée et d'albumine grâce aux hépatocytes.
- ❖ Il joue un rôle dans le processus de stockage du glycogène, de néoglucogenèse et donc de régulation de la glycémie.
- ❖ Il intervient également dans les métabolismes lipidiques (β -oxydation des acides gras, production de cholestérol et de phospholipides, lipogenèse) et protéiques (transformation des acides aminés, formation des protéines plasmatiques à l'exception des immunoglobulines, catabolisme de l'ammoniaque en urée).
- ❖ Il favorise la conservation notamment des vitamines A, D et B12, ainsi que du fer grâce à la présence d'Apo ferritine dans les cellules hépatiques (**Gandillet et al., 2004**).

4 L'hépatotoxicité

4.1 Définition

Le foie joue un rôle crucial, car il permet à notre corps d'éliminer les substances nocives auxquelles nous sommes exposés chaque jour (**Larrey et al., 2006**).

Le terme "hépatotoxicité" désigne la capacité d'une substance (comme les médicaments) à causer des dommages au foie. Dans les cas plus graves, la toxicité au foie se manifeste par une inflammation (on parle d'hépatite) ou une nécrose (la mort des cellules du foie).

La stéatose hépatique se produit lorsque des graisses s'accumulent dans le foie. Le foie joue un rôle crucial, car il aide notre corps à éliminer les substances nocives auxquelles nous sommes exposés chaque jour. (**Rachel Therrien et al., 2009**).

4.2 Les causes

- Plusieurs médicaments, notamment les médicaments pour traiter le VIH, peuvent causer des dommages au foie.
- La présence d'effets sur le foie a été observée chez la plupart des antirétroviraux, notamment la névirapine (Viramune), la stavudine (ZeritMC), la didanosine (VidexMC) et la zidovudine (Retrovir®, Combivir®).
- Différentes autres origines potentielles de toxicité hépatique peuvent exister, comme la consommation d'alcool ou l'usage de drogues (comme la cocaïne et l'ecstasy). (**Rachel Therrien et al., 2009**).

5 Le stress oxydatif

5.1 Définition

Le stress oxydant est un état qui se produit lorsque les systèmes de défense antioxydants sont déséquilibrés par rapport à la production de radicaux libres oxygénés (**Favier et al., 1997**).

Les conséquences moléculaires de ce déséquilibre entre les systèmes de défense et de production des radicaux libres provoquent des dommages biochimiques au niveau des cellules de l'organisme. Par exemple, des changements dans les protéines, l'émergence de cassures dans l'ADN ou des dommages à l'intégrité de la membrane cellulaire par l'induction de la peroxydation.

5.2 Définition Des Radicaux Libres

Les radicaux libres sont des composés chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons uniques (électrons non appariés) dans leur coquille et peuvent être considérés comme étant autonomes (**Halliwell et al., 1989**). Ils peuvent être obtenus à partir de l'oxygène (espèces réactives de l'oxygène ROS) ou d'autres atomes tels que l'azote (espèces réactives de l'azote ERA) (**Delattre et al., 2005**). Les radicaux libres sont divisés en radicaux hydroxyle et en radicaux superoxyde. Les ROS (espèces réactives de l'oxygène) les plus puissants sont les radicaux hydroxyles, qui ont une durée de vie très courte (moins d'une microseconde). Ces radicaux sont très peu diffusés et réagissent presque à leur source. Les radicaux superoxydes sont moins réactifs que les radicaux hydroxyles. Ils possèdent une

Elles ont une durée de vie assez longue (environ 10 secondes) et se propagent largement au-delà de leur lieu de production (**Aminata et al., 2006**).

5.2.1 L'origine des radicaux libres

Un excès instable et nocif d'oxygène qui provoque des réactions et une dégradation de l'ADN, des lipides et des protéines. Par situation, augmente : stress, consommation de tabac, consommation excessive d'alcool, surpoids, mauvaise gestion de l'exercice physique... etc. (**Bartosz., 2003**). On désigne sous le nom de facteurs oxydants les éléments qui augmentent la production de radicaux libres par l'organisme. Ils peuvent être classés en deux catégories : endogènes et exogènes.

5.3 Sources des ERO ou ROS

Selon certains auteurs (**Dalton et al., 2002 ; Fulbert et Cals, 1992 ; Yoshikawa et al., 2000 ; Tillement, 2001**), il existe différentes origines pour les radicaux libres. Ils sont produits par le métabolisme physiologique, mais ils peuvent également être produits par des "déviation" du métabolisme cellulaire.

Il existe de nombreuses sources de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène. Elles sont classées en deux catégories, les sources endogènes et les sources exogènes :

5.3.1 Sources endogènes

La production d'EROs in vivo est principalement produite par la respiration cellulaire (la chaîne respiratoire mitochondriale) (**Yu, 1994**). Les ERO sont principalement libérés dans les peroxysomes, la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique (**Barouki et Morel, 2001**).

5.3.2 Sources exogènes

Notre environnement et notre mode de vie contribuent également à une augmentation de la production de ROS dans notre corps et sont responsables du stress oxydant.

Les sources externes peuvent inclure des éléments tels que l'environnement, différentes pollutions, des produits chimiques, ainsi que des contaminations par des métaux lourds ou certaines carences nutritionnelles (**Priyadarsini, 2005**). Les radiations, les infections pathogènes, les pesticides, les toxines, les UV et la fumée de cigarette sont parmi les multiples sources potentielles de ROS exogènes (**Kregel et Zhang, 2007**).

5.4 Cibles cellulaires des ERO

En raison de leur grande réactivité, les ERO ont la capacité de causer des dommages aux composants biologiques essentiels tels que l'ADN, les lipides et les protéines, ce qui présente un risque de toxicité (**Céline HATON, 2005**).

5.4.1 Peroxydation lipidique (lipopéroxydation)

La peroxydation lipidique joue un rôle essentiel dans l'action des radicaux libres. La majorité des cellules sont riches en acides gras polyinsaturés, ce qui les rend extrêmement vulnérables au stress oxydant. La majorité des aldéhydes générés suite à la lipopéroxydation sont extrêmement réactifs et peuvent être perçus comme des secondes formes de poisons qui augmentent les dommages initiaux causés par les radicaux libres. La majorité des aldéhydes générés suite à la lipopéroxydation sont extrêmement réactifs et peuvent être perçus comme des composés secondaires toxiques qui aggravent les dommages initiaux causés par les radicaux libres. Le 4-hydroxynonéal (4-HNE) et le dialdéhyde malonique (MDA) sont les aldéhydes les plus étudiés.

Certains produits de la peroxydation contribuent à l'adaptation des organismes aux conditions de l'environnement ou encore à la différenciation cellulaire. (**Céline Haton, 2005**).

Ce processus se déroule en trois phases (**Spiteller, 1998**) :

- Phase d'initiation ;
- Phase de propagation ;
- Phase de terminaison.

5.4.2 Oxydation des protéines

En effet, les ERO ont la capacité de réagir avec divers acides aminés des chaînes de protéines, ce qui modifie également leur fonctionnement. Celles qui présentent un groupement Sulphydryle (-SH) sont les protéines les plus affectées, comme c'est le cas pour de nombreuses enzymes et protéines de transport (**Stadtman et Levine, 2000**). Le peroxyde d'hydrogène, et plus particulièrement le radical hydroxyle, ont la capacité d'oxyder ces groupements, ce qui entraîne l'inactivation de certaines enzymes. En particulier, la présence de radicaux hydroxyles est à l'origine de dégradations irréversibles des protéines, par la formation de groupements carbonyles sur la chaîne latérale de certains acides aminés.

5.4.3 Oxydation de l'ADN

L'oxydation des différents constituants de l'ADN induit la formation de 4 grandes classes de lésions :

- Les modifications des bases nucléiques.
- Les sites abasiques.
- Les pontages et les cassures de chaînes (simple et double brin).

Par ailleurs, dans la chaîne des réactions, des méthylations au niveau des bases sont observées. La conséquence de ces altérations sera une erreur de lecture lors de la transcription. **(Celine Haton, 2005).**

6 Système antioxydant

Un antioxydant représente une substance assez stable pour fournir un électron à un radical libre déchaîné et le neutraliser, ce qui diminue sa capacité à causer des dommages. En raison de leur capacité à éliminer les radicaux libres, ces antioxydants permettent de retarder ou d'inhiber les dommages cellulaires. La présence de ces antioxydants de faible poids moléculaire assure une interaction sécurisée avec les radicaux libres, interrompant ainsi la réaction en chaîne avant que les molécules vitales ne soient altérées **(Koechlin-Ramonatxo, 2006 ; Berger, 2006 ; Birben et al., 2012).**

6.1 Les systèmes antioxydants enzymatiques

Les principaux systèmes enzymatiques comprennent les superoxydes dismutases (SOD), la catalase (CAT) et plusieurs formes de glutathion peroxydases (GSH-PX) **(Jacob et al., 2006 ; Garrel et al., 2007 ; Menon et Goswami, 2007).**

6.1.1 Super oxyde dismutase (SOD)

La première ligne de défense enzymatique est la SOD cytoplasmique (Cu-Zn-SOD) qui catalyse la conversion de l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot -}$) produit par la chaîne respiratoire mitochondriale en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). C'est le cas chez les mammifères **(Badary et al., 2003)**. On trouve la SOD dans toutes les parties du cerveau. Les événements maniaques et dépressifs ont été liés à une augmentation significative de son activité **(Andreazza et al., 2007)**.

6.1.2 Glutathion peroxydase (GPx)

Le GPx est une sélénoprotéine (cinq isoformes) qui diminue les peroxydes au détriment de son substrat, le glutathion réduit (GSH), et qui a pour fonction principale de supprimer les peroxydes lipidiques dus à l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés (**Haleng et al., 2007**).

La glutathion peroxydase (GPx) est un antioxydant endogène essentiel dans le corps humain. Elle a pour fonction de favoriser la réduction du H₂O₂ dans l'eau et de diminuer les hydroperoxydes organiques (ROOH) présents dans les alcools (**Fontaine, 2007**).

6.1.3 Catalase (CAT)

La catalase fait partie des antioxydants les plus puissants au monde (**Ratnam et al., 2006**). La présence de cette enzyme est principalement observée dans les peroxysomes et les mitochondries (**Deaton et Marlin, 2003**). Elle se produit en grande quantité dans le corps, avec une activité optimale dans le foie, puis dans les érythrocytes et les poumons (**Ratnam et al., 2006**).

De ce fait, la CAT a un rôle essentiel dans l'acquisition de la tolérance au stress oxydatif et dans la réponse adaptative des cellules (**Buschfort et al., 1997 ; Góth et al., 2004**). Elle joue, en effet, un rôle significatif en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de Fenton ne puisse s'amplifier (**Cantin, 1999**). Ainsi, divers états pathologiques et anomalies sont associés à la carence ou à la mutation de cette enzyme (**Buschfort et al., 1997 ; Góth et al., 2004**).

6.1.4 Glutathionne-S-Transférase (GST)

Glutathion S-transférase est une famille d'enzymes multifactorielles présentes chez tous les organismes qui catalysent la conjugaison du glutathion à des substrats électrophiles (**Pemble et al., 1994**). Ces enzymes sont impliquées dans la détoxification d'une grande variété de composés xénobiotiques (par exemple des agents cancérigènes, des médicaments antitumoraux, les polluants environnementaux) et de composés endogènes (par exemple, des peroxydes, des sous-produits de l'activité des espèces d'oxygène réactif) (**Sherratt et al., 2001**).

6.2 Système antioxydant non enzymatique

De nombreux antioxydants non enzymatiques solubles dans l'eau et les lipides sont présents dans les micronutriments alimentaires présents dans le système mammifère. La vitamine A, la vitamine C (acide ascorbique) et la vitamine E (tocophérol et tocotriénol) sont des antioxydants essentiels. Ces antioxydants jouent un rôle protecteur contre les radicaux libres et les oxydants non radicaux, empêchant ainsi l'agression de l'ADN, des protéines, des lipides et d'autres molécules causées par ces oxydants (**Ali et al., 2019**).

6.2.1 Glutathion (GSH)

Le glutathion (GSH) est un tri-peptide composé de l'acide glutamique, de la cystéine et de la glycine, dans l'ordre. Sa capacité à réduire est due au groupement Thiol (SH) de la cystéine. Au cytosol et au chloroplaste, le glutathion réagit avec l'oxygène singlet, l'anion superoxyde et le radical hydroxyl, en plus d'être utilisé comme coenzyme pour exploiter son pouvoir réducteur.

Le glutathion agit de deux manières différentes. La glutathion S-transférase est responsable de la catalyse de l'échange intermoléculaire des groupements thiols entre une protéine dont les thiols sont oxydés et le glutathion, selon le mécanisme suivant (**Michel Vincent, 2006**).

6.2.2 Les vitamines C et E

La vitamine C (acide ascorbique) est présente dans la cellule au niveau du cytoplasme et des lysosomes. Elle est un excellent piègeur des EOA ($\text{HO}\cdot$ ou $\text{O}_2\cdot^-$) (**Ré et al., 2005**). Elle peut aussi réduire le radical α -tocophérol et ainsi permettre une meilleure efficacité de la vitamine E (**Birben et al., 2012**). La vitamine E : ce terme désigne un ensemble d'isomères, les tocophérols et les tocotriénols ; il piège les radicaux superoxydes $\text{O}_2\cdot^-$ et hydroxydes $\text{HO}\cdot$, et stabilise l'oxygène singlet $^1\text{O}_2$ (**Russo, 1998**).

6.2.3 L'acétylcholinestérase (AChE)

L'acétylcholinestérase (AChE) est une enzyme cholinergique que l'on trouve principalement au niveau des jonctions neuromusculaires postsynaptiques, en particulier dans les muscles et les nerfs. Elle décompose ou hydrolyse immédiatement l'acétylcholine (ACh), un neurotransmetteur naturel, en acide acétique et en choline. Le rôle principal de l'AChE est de mettre fin à la transmission neuronale et à la signalisation entre les synapses afin d'empêcher

Généralités

la dispersion de l'ACh et l'activation des récepteurs voisins. Les organophosphates inhibent l'AChE. Ils constituent un composant important des pesticides et des agents neurotoxiques (McHardy et al., 2017).



***Matériel
et
méthodes***

Matériel et méthodes

1 Matériel

1.1 Matériel biologique et condition d'élevage

Pour cette étude, nous avons utilisé 40 rats femelles *Wistar* (Institut Pasteur, Alger) pesant entre 160-200 g. Dès leur réception, les rats ont été mis aléatoirement dans des cages métaboliques pour une période d'adaptation de 2 semaines à température ambiante avec un cycle naturel de lumière et d'obscurité. Les animaux ont un accès libre à la nourriture (croquettes provenant de la société de production des aliments pour animaux, Bouchegouf, Guelma) et à l'eau. Après deux semaines d'acclimatation, les animaux ont été divisés en cinq groupes.



Figure 3. Rat femelles *Wistar*.

1.2 Matériel Chimique

Dans ce travail, nous avons utilisé le sulfonyle néo-synthétisé pour le traitement des rats

1.2.1 Composition chimique

C. O=C1NCCN1S(=O)(=O)OC1=CC2=C(C=CC=C2)C=C1

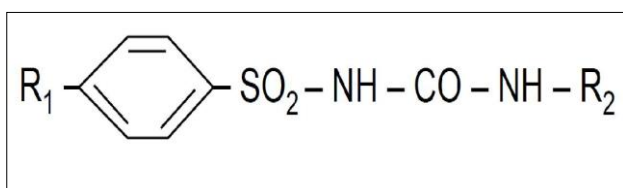


Figure 4. Structure chimique du sulfonyle

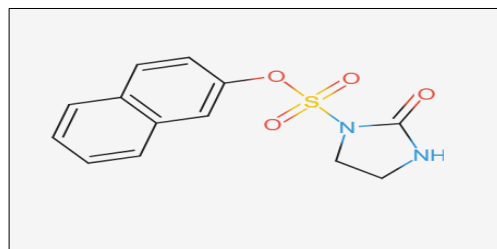


Figure 5. Structure chimique du sulfonyle néo-synthétisé

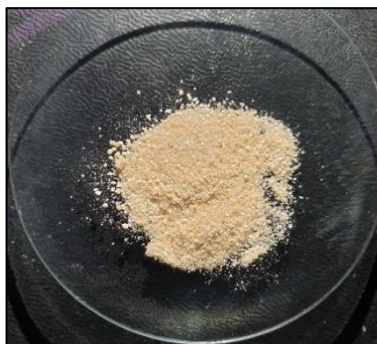


Figure 6. Sulfonyle néo-synthétisé

1.2.2 Propriétés physicochimique de sulfonylurée néo-synthétisé

Tableau 3. Propriétés physicochimique de sulfonylurée néo-synthétisé

Descripteur	Valeur
Masse moléculaire	308.359
LogP	2.1247
#Obligations rotatives	3
#Accepteurs	4
#Donateurs	1
Superficie	123.127

1.2 Traitement

Après la période d'adaptation, on a traité des rats femelles par trois doses croissantes (30mg/kg, 60mg/kg et 120mg/kg) (Ghadeer A.R.Y. Suaifan., et al., 2015), ces animaux sont repartis en 5 lots :

Lot n° 1 : groupe témoin, contient 5 rats reçoivent de l'eau et de la nourriture.

Lot n° 2 : groupe témoin, contient 5 rats reçoivent Ethanol + Dimethylsulfoxyde, pendant 21jours.

Lot n° 3 : contient 10 rats traités quotidiennement par la dose 01 de sulfonylurée [30 mg/kg] pendant 21jours.

Lot n° 4 : contient 10 rats traités quotidiennement par la dose 02 de sulfonylurée [60 mg/kg] pendant 21jours.

Lot n° 5 : contient 10 rats traités quotidiennement par la dose 03 de sulfonylurée [120 mg/kg de] pendant 21jours.



Figure 7. Méthode de traitement par voie orale (gavage)

1.3 Sacrifice et prélèvement de sang et d'organes

Après 21 jours de traitement, les rats de 5 lots ont été sacrifiés, Les foies ont été rapidement prélevés après la dissection et rincés dans une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9%, puis pesés et conservés à température (-20° C), pour les dosages des différents paramètres.



Figure 8. Le sacrifice de rat.

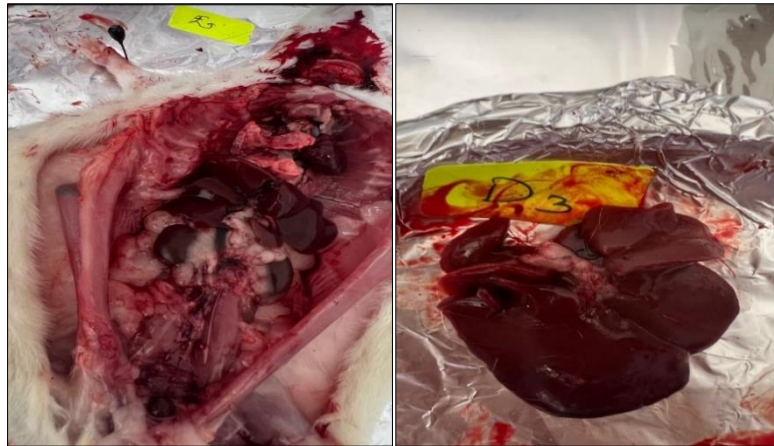


Figure 9. Prélèvement des foies.



Figure 10. Prélèvement des cerveaux

1.4 Prélèvement sanguin

Le sang a été récupéré dans des tubes héparines pour réaliser le bilan biochimique.

1.5 Dosage des paramètres biochimiques

Les analyses biochimiques sont : glycémie, cholestérol, triglycéride, bilirubine totale, bilirubine directe, TGP, créatinine, calcium, urée, acide urique. Ces analyses ont été effectuées par l'appareil automate BECKMAN COULTER AU480

1.6 Surveillance du poids

La balance analytique est utilisée pour mesurer le poids des rats chaque jour pendant la durée de l'élevage, que ce soit lors de l'adaptation (pour évaluer les variations possibles par la nourriture ou le lieu (facteurs externes) ou lors du traitement.



Figure 11. Mesure du poids

Matériel et méthodes

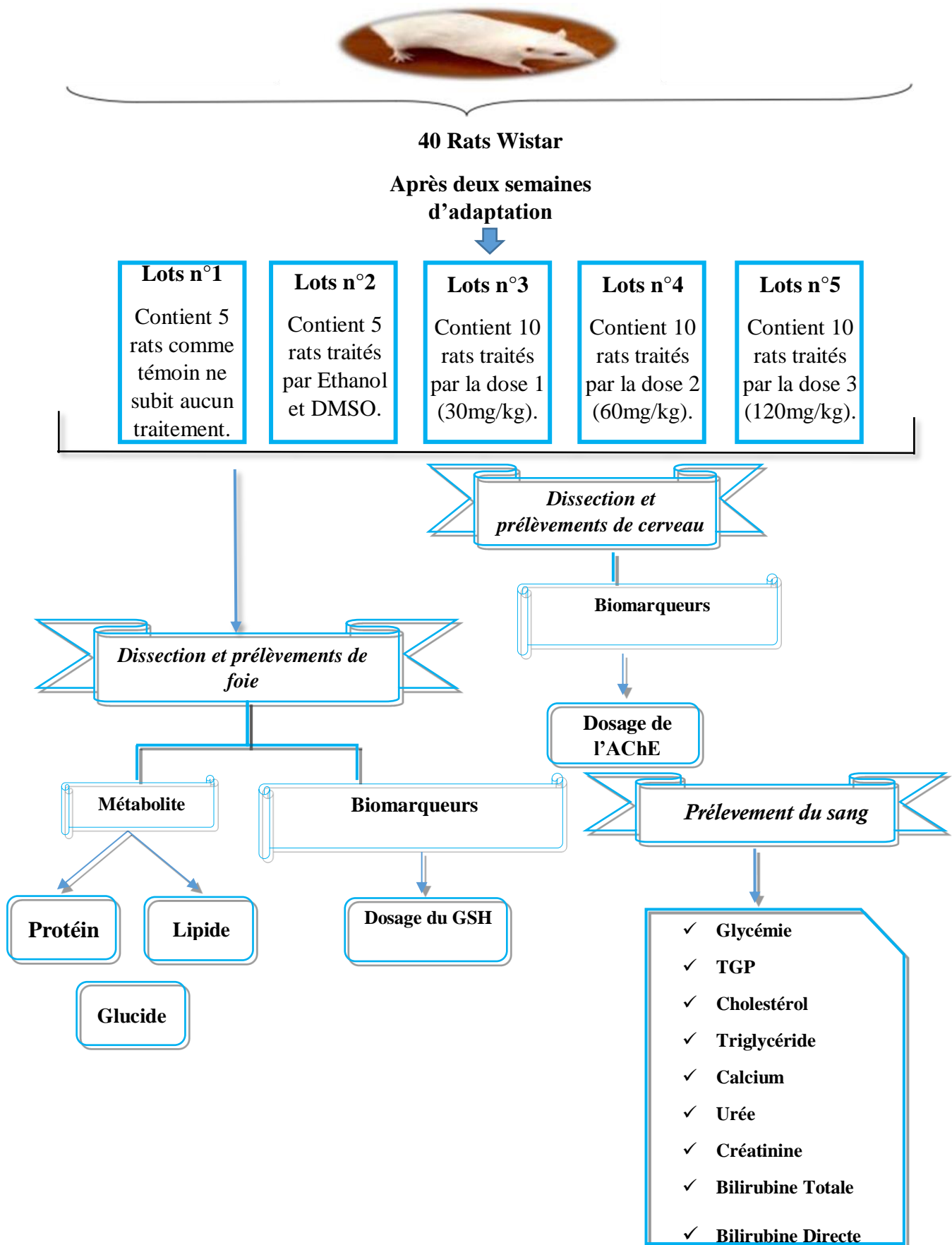


Figure 12. Schéma récapitulatif du protocole expérimental

2 Dosages des paramètres biochimiques

2.1 Paramètres métaboliques

2.2.1 Extraction et dosage des métabolites

L'extraction des différents métabolites a été réalisée selon le procédé de (Shibko et al., 1966) et les principales étapes sont résumées dans la (figure 11). Les échantillons témoins et traités sont broyés à l'aide d'un broyeur magnétique dans l'acide trichloracétique (TCA) à 20 %. Après une première centrifugation (5000 tours/min, pendant 10 min), le surnageant obtenu est utilisé pour le dosage des glucides totaux selon la méthode de (Douris et al., 2009). Au culot I, on ajoute 1 ml de mélange éther/chloroforme (1 V/1 V) et après une seconde centrifugation (5000 tours/mn, pendant 10 min), on obtient le surnageant II et le culot II. Le surnageant II sera utilisé pour le dosage des lipides, selon (Goldsworthy et al., 1972) et le culot II, dissous dans la NaOH (0,1 N), servira au dosage des protéines, selon Bradford, 1976.

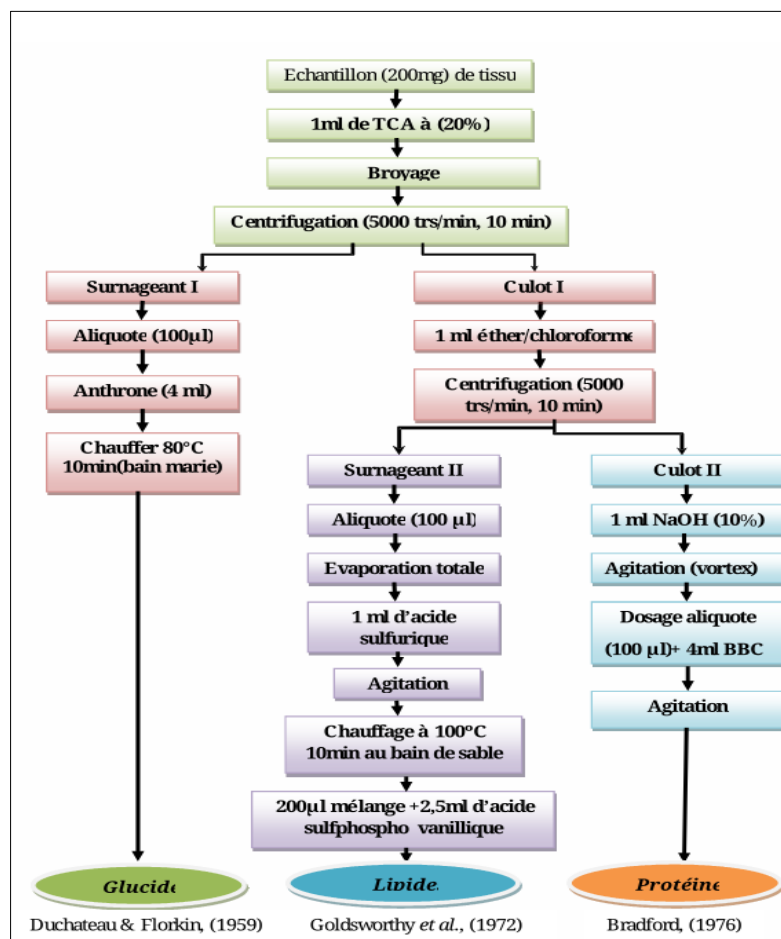


Figure 13. Méthodes d'extraction et dosage des principaux constituants biochimiques (Glucides, lipides, protéines.)

2.2 Dosage des biomarqueurs

a. Dosage du glutathion (GSH)

- Principe de la méthode

Le principe de ce dosage repose sur la mesure de la densité optique de l'acide 2-nitro-5-mercapturique. Ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5-dithio-2-nitrobenzoïque (réactif d'Ellman ou DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. Une fois préparé, l'homogénat doit subir une déprotéinisation par l'acide sulfosalicylique à 0,25 % afin de protéger les groupements (-SH) du glutathion selon la méthode de (**Weckbeker & Cory, 1988**).

La concentration du glutathion est obtenue après application de la formule suivante :

$$X = \frac{\Delta DO}{13,1} \times \frac{Vd}{Vh} \times \frac{Vt}{Vs} / \text{mg de protéines}$$

- **X** : micromole de substrat hydrolysé par mg de protéines (μM / mg de protéines).
- **ΔDo** : différence de la densité optique obtenue après hydrolyse du substrat.
- **13,1** : coefficient d'extinction molaire concernant le groupement thiol (-SH) ($\text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$).
- **Vd** : volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisation : 1 ml [0,2 ml ASS + 0,8 ml Homogénat].
- **Vh** : volume de l'homogénat utilisé dans la déprotéinisation : 0,8 ml.
- **Vt** : volume total dans la cuve : 1,525 ml [0,5 ml surnageant + 1 ml tris/EDTA + 0,025 ml DTNB].
- **Vs** : volume du surnageant dans la cuve : 0,5 ml.
- **Mg de protéines** : quantité de protéines exprimée en mg

Matériel et méthodes

b. Dosage de l'acétylcholinestérase (AChE)

La méthode de dosage de l'acétylcholinestérase (AChE) la plus courante (**Ellman et al., 1961**) consiste à fournir à l'enzyme un substrat, l'acétylthiocholine (ASCh), dont l'hydrolyse libère de la thiocholine (SCh) et de l'acide acétique.

L'activité spécifique de l'AChE est déterminée par la formule suivante :

$$AChE(\mu M/min/mg \text{ de protéines}) = \frac{\Delta Do/mn \times Vt}{1,36 \times 10^4 \times Vs} /mg \text{ de protéines}$$

X : nanomole de substrat hydrolysé par minute et par mg de protéines (nM/mn/mg de protéines).

ΔDO : pente de la droite de régressions obtenue après hydrolyse du substrat en fonction du temps

1,36 × 10⁴ : coefficient d'extinction molaire du DTNB (M-1cm-1).

Vt : volume total dans la cuve : 1,3 ml [0,1 ml surnageant + 0,1 ml DTNB + 1 ml tampon tris (0,1 M, pH 7) + 0,1 acétylcholine].

Vs : volume du surnageant dans la cuve : 0,1 ml.

mg de protéines : quantité de protéines exprimée en mg

3 Etude histologique

Dans notre étude, nous avons réalisé une étude histologique afin d'observer l'effet du traitement sur le foie, plus précisément sur le plan physiologique et structurel des hépatocytes. La technique a pour but d'obtenir des coupes minces transparentes d'organe observable au microscope, le plus souvent après coloration par des colorants spécifiques qui donnent aux diverses parties des teintes différentes. Nous avons donc cherché à conserver les organes dans un état aussi voisin aussi possible que l'état vivant.

La technique histologique comprend plusieurs étapes on cite :

- **Le prélèvement des organes**

Les échantillons utilisés dans cette étude sont des organes récupérés fraîchement après le sacrifice des rats.

Matériel et méthodes

- **La fixation**

Elle a pour but d'immobiliser les structures cellulaires tout en conservant leurs morphologies. Elle doit être réalisée rapidement après la décapitation des rats et le prélèvement d'organes.

- **La déshydratation**

La déshydratation est effectuée par l'immersion progressive des organes dans des bains d'alcool de degré croissant (70, 96, 100). Dans cette étape, l'eau de l'échantillon (organes) va être complètement remplacée par l'alcool.

- **Éclaircissement**

L'éclaircissement des échantillons se fait par leur immersion dans 2 bains du solvant (xylène) pour assurer un meilleur remplacement de l'alcool.

- **Inclusion et réalisation des blocs**

Les organes sont plongés dans des bains de paraffine liquide fondue à 60 °C. Les échantillons étant imbibés de paraffine sont placés dans des moules appelés les barres de leuckart, puis sont remplis de paraffine.

- **Confection des coupes**

Les blocs de paraffine sont préalablement taillés avant de subir des coupes au microtome de 5 µm. Les rubans de paraffine obtenus sont étalés sur des lames porte-objet, puis déplissés et fixés par une eau gélatineuse chauffée à 40 °C.

- **Coloration et montage**

Il existe plusieurs méthodes de coloration qui varient en fonction des tissus. La méthode de l'Hématéine-Eosine (HE) La coloration suit les étapes suivantes :

Déposer les lames dans un bain de xylène pendant 1 min afin de déparaffiner les échantillons et de faire pénétrer les colorants.

– La réhydratation des coupes se fait par passer d'un bain d'éthanol pendant 1 à 2 minutes, puis hydrater les lames par l'eau du robinet.

Matériel et méthodes

– Immerger la coupe dans un bain d'hématine pendant 10 minutes qui colore en bleu violacé la structure basophile. Rincer à l'eau courante.

– Le deuxième colorant utilisé est l'éosine qui colore en rose les structures acidophiles (cytoplasme cellulaire). Rincer à l'eau courante.

– Le montage consiste à fixer une lamelle en verre sur les coupes histologiques après coloration. Cette étape permet la :

- ✓ Protection mécanique des coupes.
- ✓ Protection chimique des colorants.
- ✓ Sécher les lames puis observer au microscope optique équipé d'un appareil photographique.

4 Analyse statistique

Les analyses obtenues ont été exprimées par la moyenne, pour mieux visualiser les résultats obtenus. La représentation graphique choisie est celle des histogrammes pour l'analyse du poids corporel, et l'histogramme pour les poids des organes et les analyses biochimiques et hormonales. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de l'officielle GraphPad Prism 9.

Pour notre étude, nous avons appliqué une analyse de variance ANOVA avec une valeur $\alpha = 0.05$ pour comparer la réponse des différents lots à nos traitements. Cette analyse a été complétée par le test de Student T afin de faire une comparaison deux à deux.

S'il y a des différences significatives entre les moyennes, on rejette l'hypothèse d'égalité.

Significative lorsque ($*P \leq 0.05$).

Hautement significative comparant au témoin ($** P \leq 0.01$).

Très hautement significative ($*** P \leq 0.01$).

Avec P : seuil de signification.



Résultats

Résultats

1 Résultats

1.1 Effet de Sulfonylurée sur le poids corporel chez les rats Wistar

La figure 14 représente l'évolution du poids corporel chez les rats traités par trois doses croissantes de sulfonylurée. Nous remarquons qu'il y a une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,01$) du gain de poids corporel des rats traités par la forte dose par rapport au témoin durant les trois semaines de traitement.

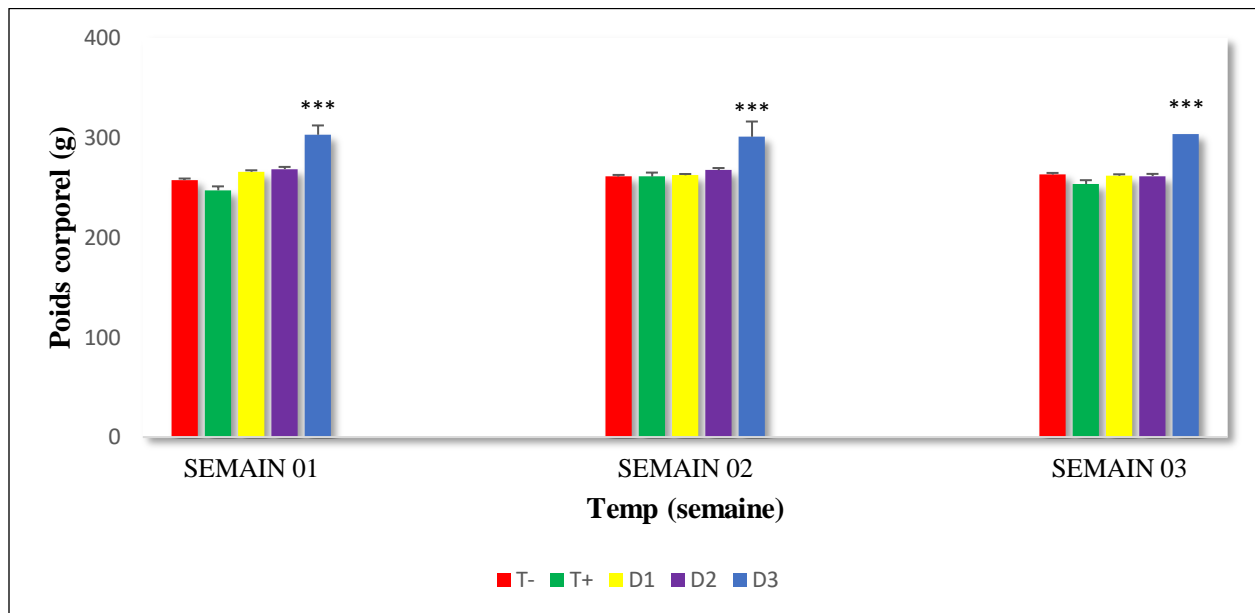


Figure 14. Effets du sulfonylurée sur l'évolution du poids corporel (g) chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n = 10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

Résultats

1.2 Effet de la sulfonylurée sur les poids des organes

1.2.1 Effet de la sulfonylurée sur le poids du foie

La comparaison par ANOVA des moyennes du poids du foie par rapport au témoin révèle une augmentation significative ($p < 0,05$) à la dose 3 après 21 jours de traitement.

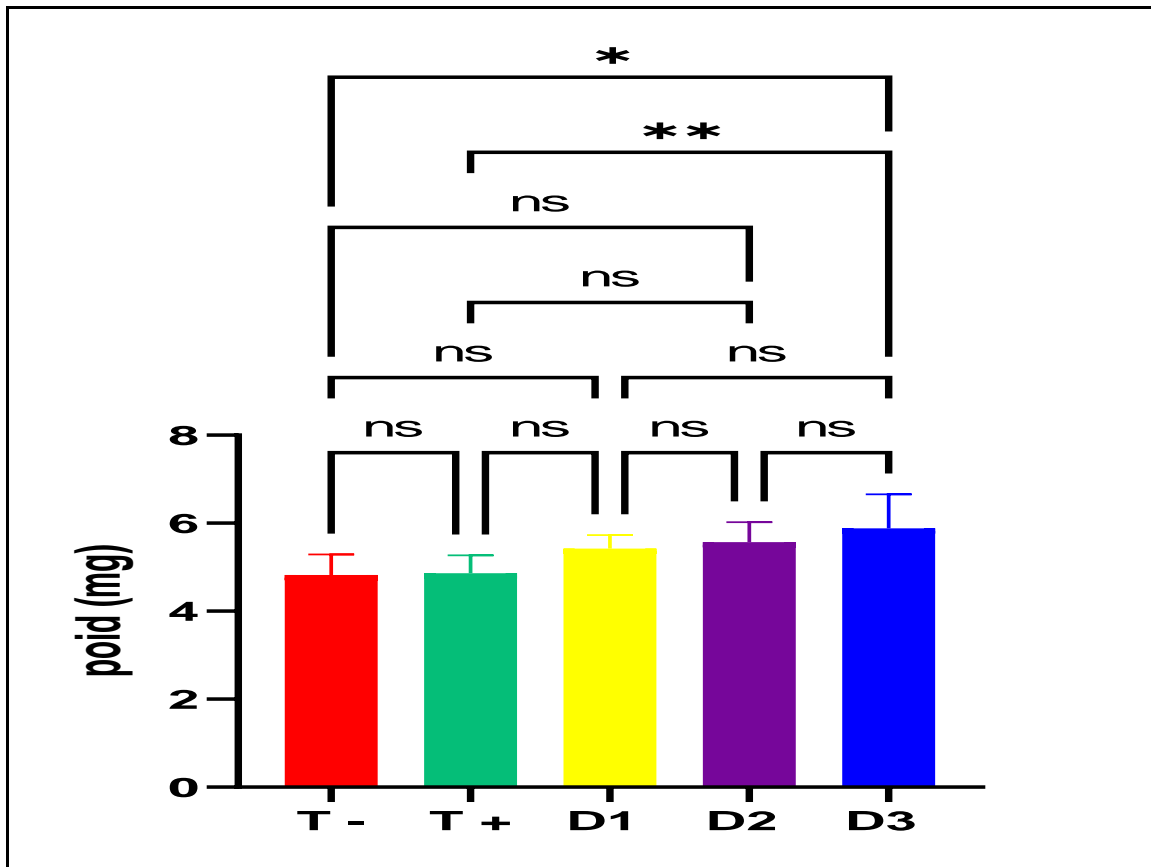


Figure 15. Effets du sulfonylurée sur l'évolution du poids du foie chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n = 10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

1.2.2 Effet de la sulfonylurée sur le poids du cerveau

La figure 16 montre qu'il n'existe aucune différence significative du poids du cerveau entre le lot témoin et les différents lots traités par le sulfonylurée.

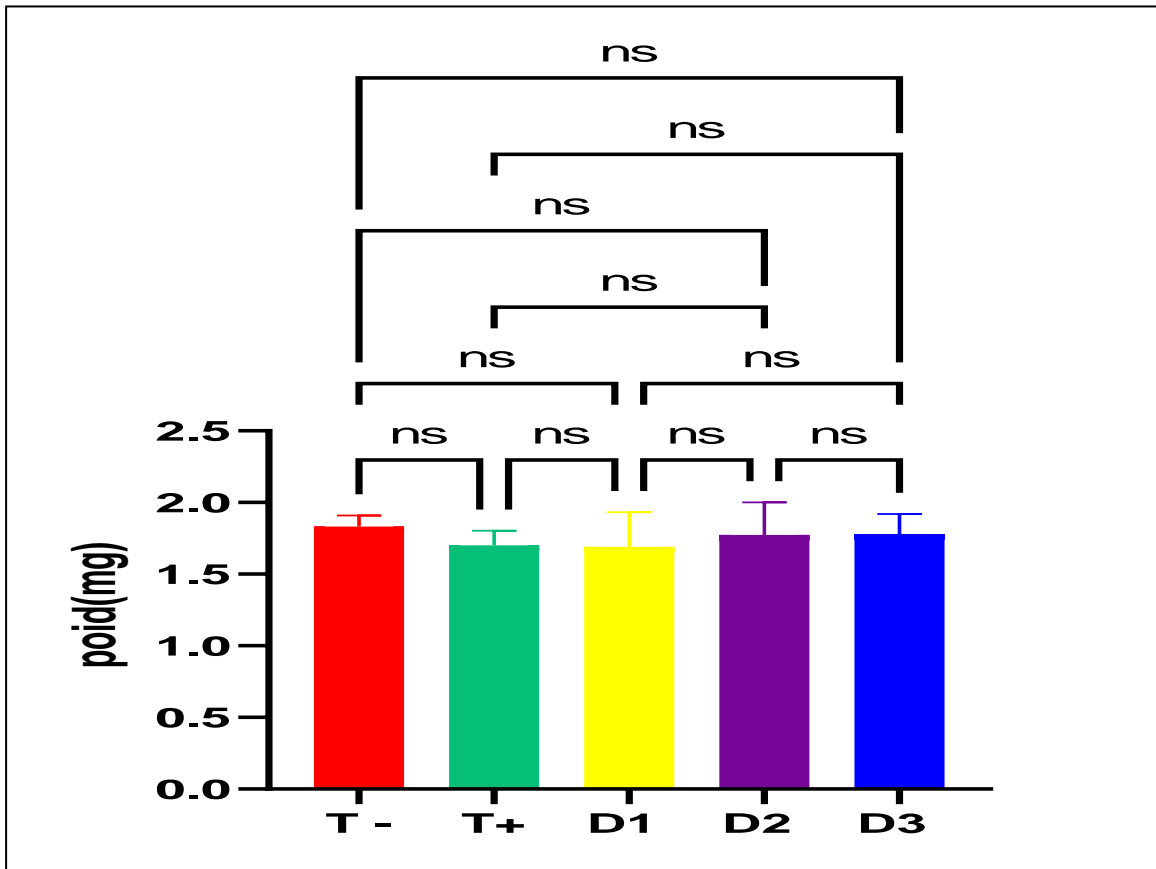


Figure 16. Effets du sulfonylurée sur l'évolution du poids de cerveau chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n=10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

Résultats

1.2.3 Effet de la sulfonylurée sur le poids des reins

La comparaison des moyennes du poids des reins entre le lot témoin et les trois lots traités montre une différence non significative.

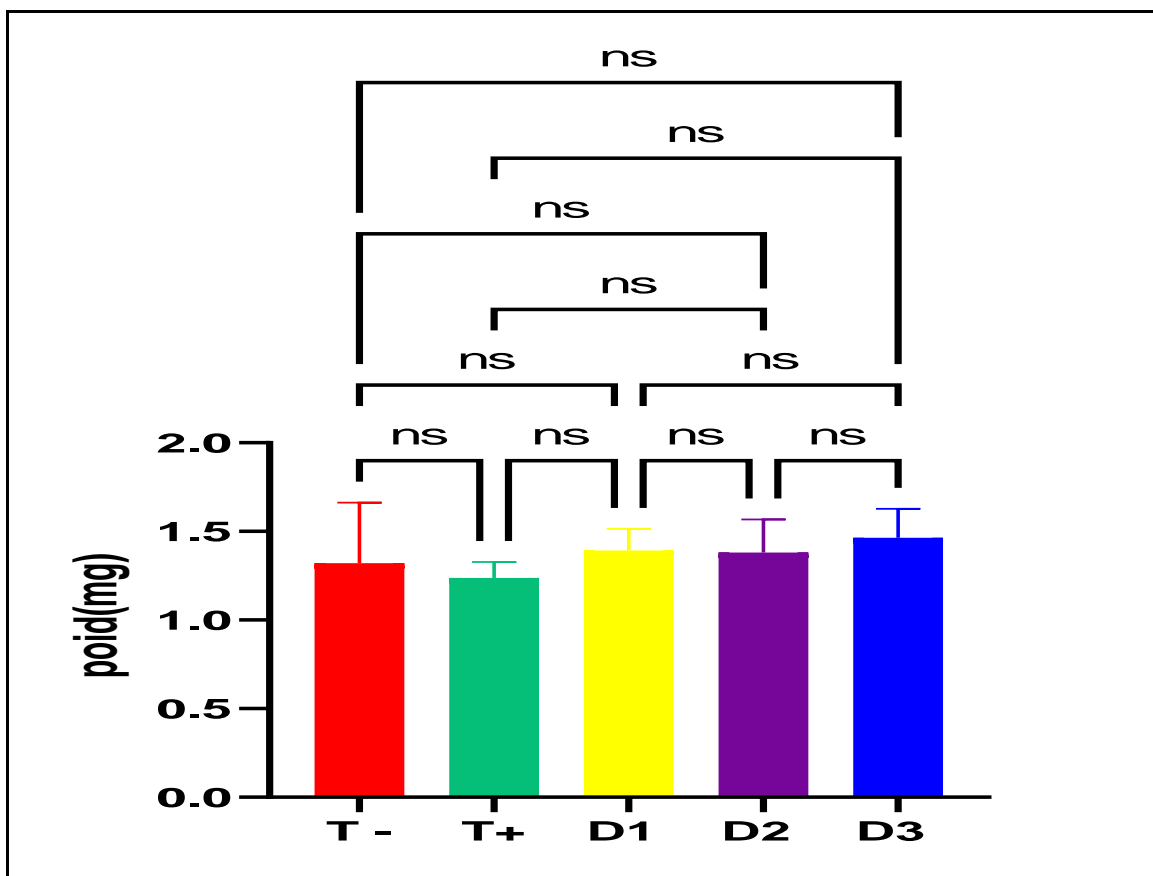


Figure 17. Effets du sulfonylurée sur l'évolution du poids des reins chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n = 10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

Résultats

1.3 Effet du sulfonylurée sur les paramètres biochimiques

1.3.1 Effet du sulfonylurée sur la glycémie

En comparaison avec les femelles témoins, chez les femelles traitées pendant 21 jours par la dose 3 (120 mg/kg), nous relevons une diminution significative ($p < 0,05$) de la glycémie (Figure 18).

Il est également observé une diminution très significative ($p < 0,01$) de la glycémie chez les rats traités par la dose 3 par rapport à ceux traités par la dose 2.

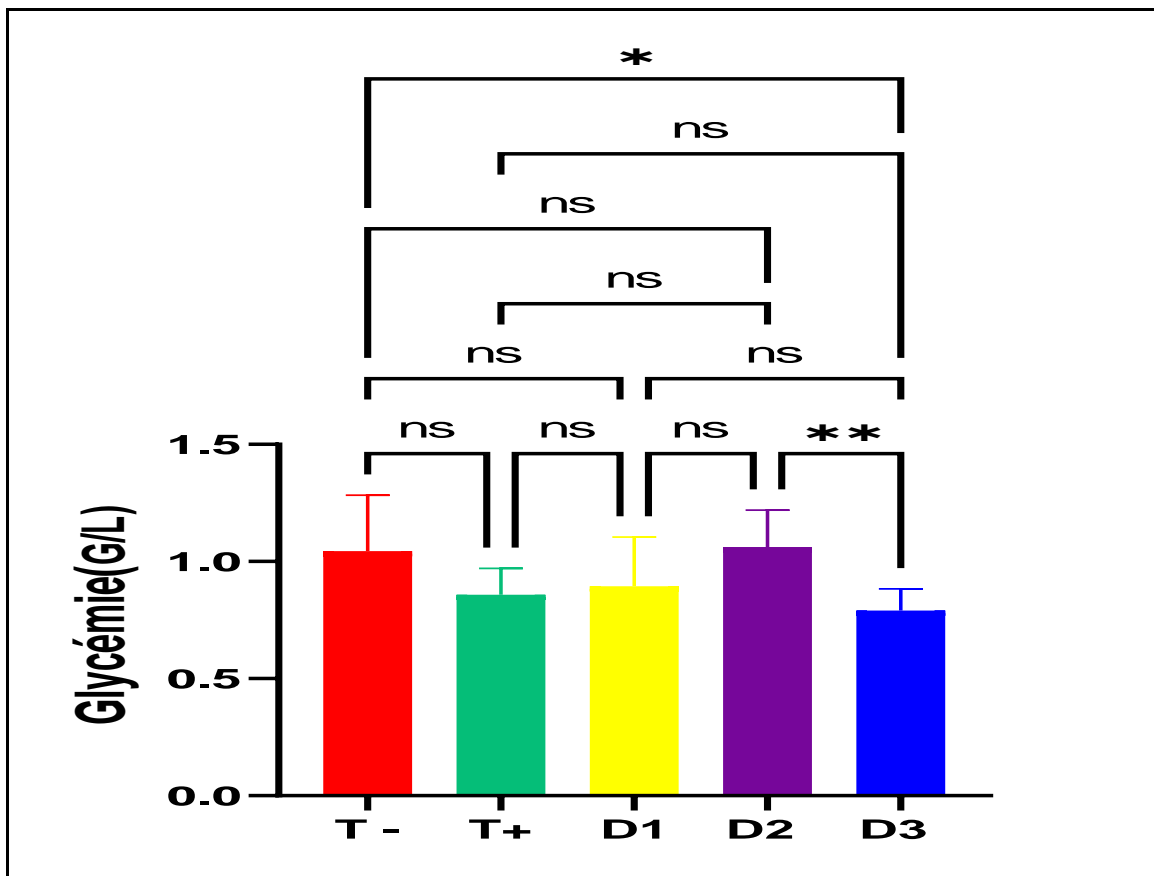


Figure 18. Effets du sulfonylurée sur le taux de la glycémie chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n = 10$)

(* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

Résultats

1.3.2 Effet du sulfonylurée sur le taux d'urée

Les résultats portés par la figure 19 montrent qu'il n'existe aucune différence significative du taux de l'urée entre le lot témoin et les trois lots traités par le sulfonylurée.

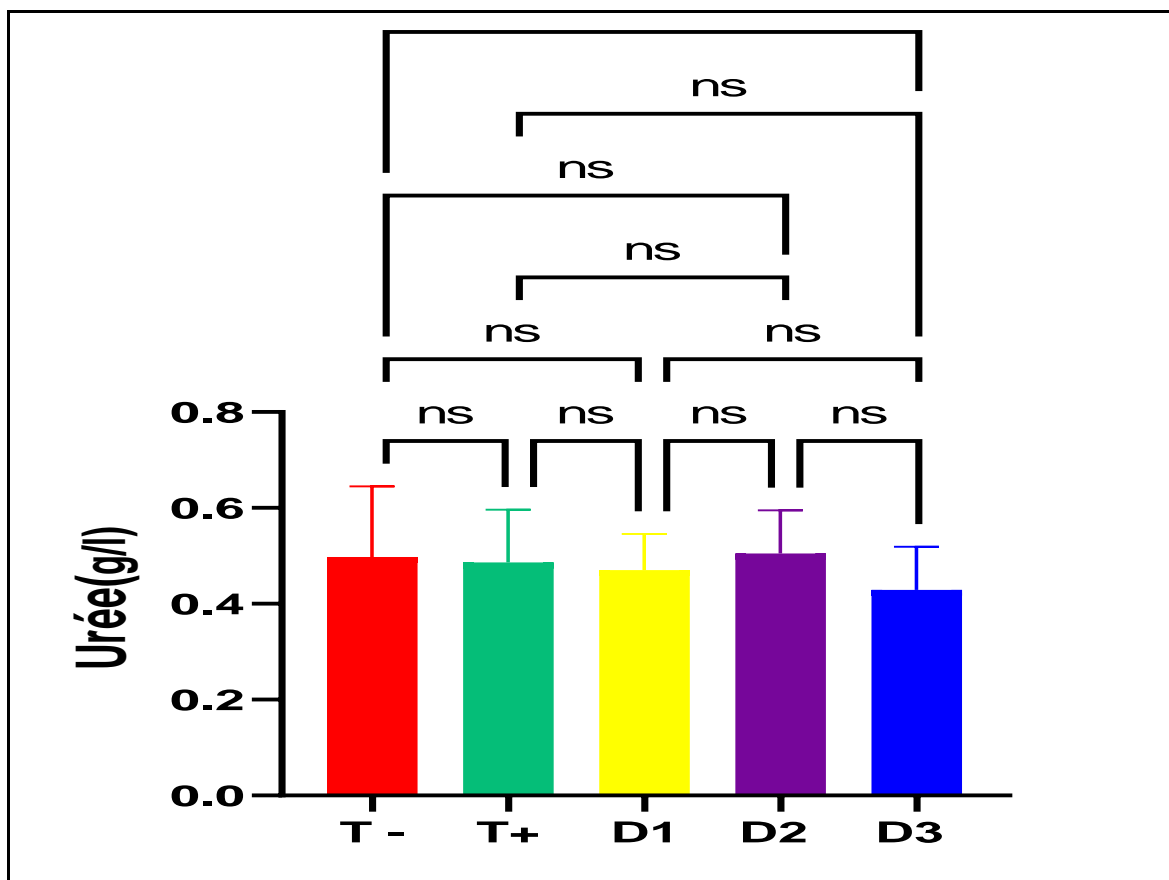


Figure 19. Effets du sulfonylurée sur le taux d'urée chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n = 10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

Résultats

1.3.3 Effet du sulfonylurée sur le taux de créatinine

Les résultats représentés par la figure 10 montrent qu'il n'existe aucune différence significative du taux de créatinine entre le lot témoin et les trois lots traités par le sulfonylurée.

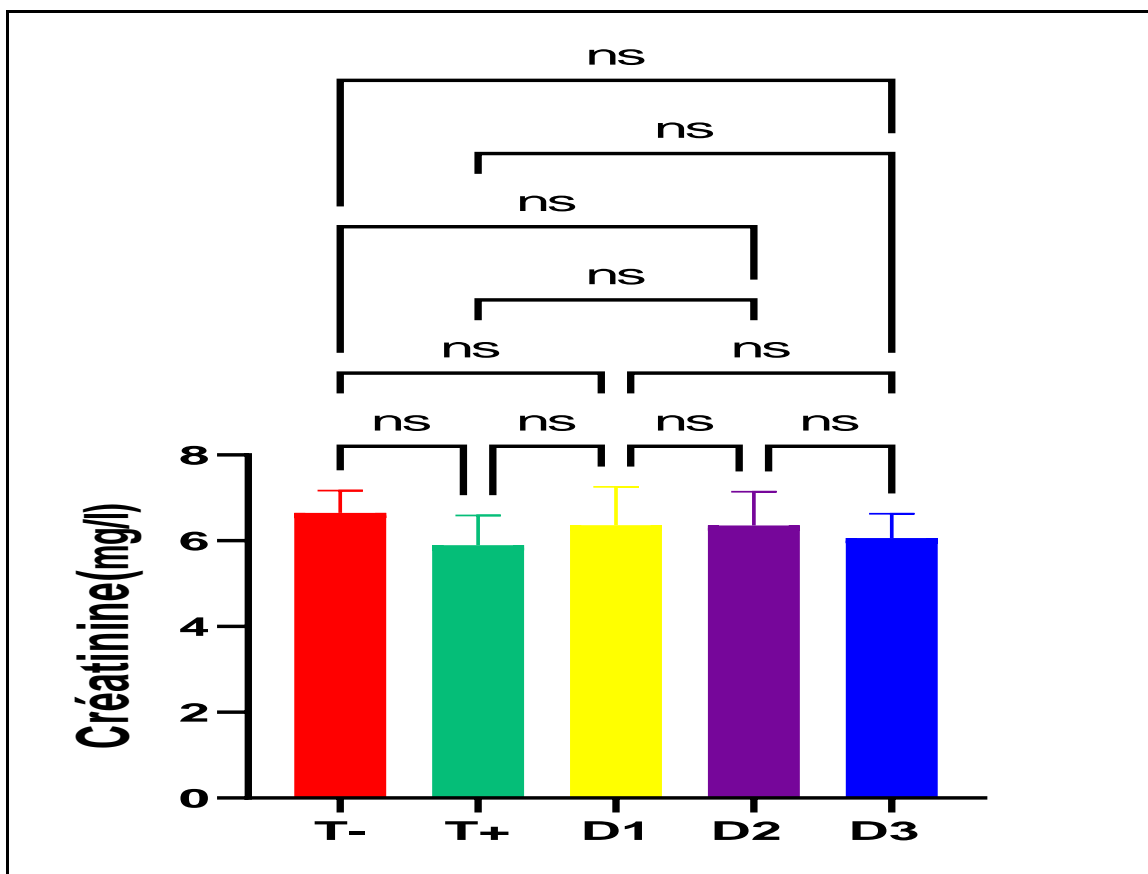


Figure 20. Effets du sulfonylurée sur le taux de la créatinine chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n=10$)

(* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

1.3.4 Effet du sulfonylurée sur le taux de calcium (Ca^{++})

La comparaison des moyennes des taux de Ca^{++} par rapport au témoin par ANOVA révèle que la différence est non significative ($p > 0,05$) chez les trois groupes traités par le sulfonylurée.

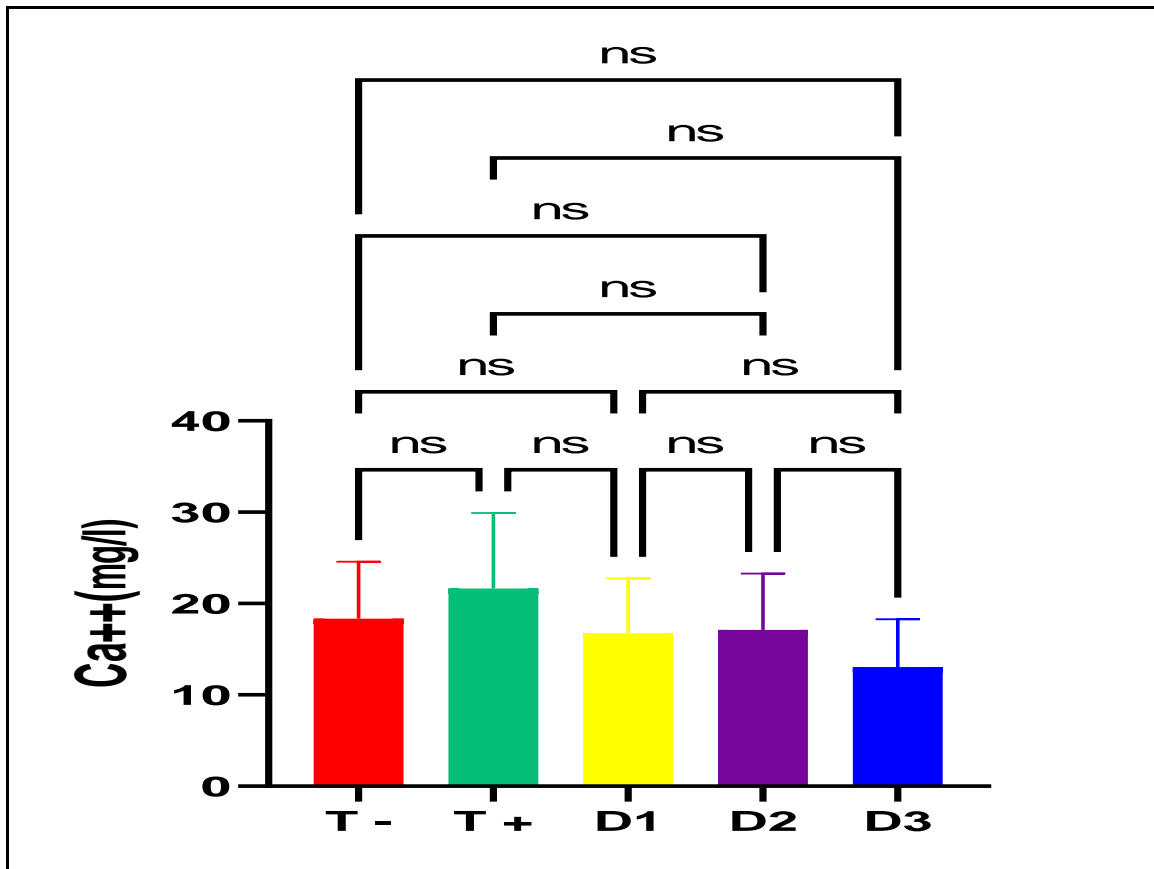


Figure 21. Effets du sulfonylurée sur le taux du calcium chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n = 10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

1.3.5 Effet du sulfonylurée sur le taux de TGP

Selon la figure 22, on a remarqué une augmentation significative ($P = 0.0190$) des concentrations de TGP chez le lot traité par la Dose 2 de sulfonylurée par rapport au témoin.

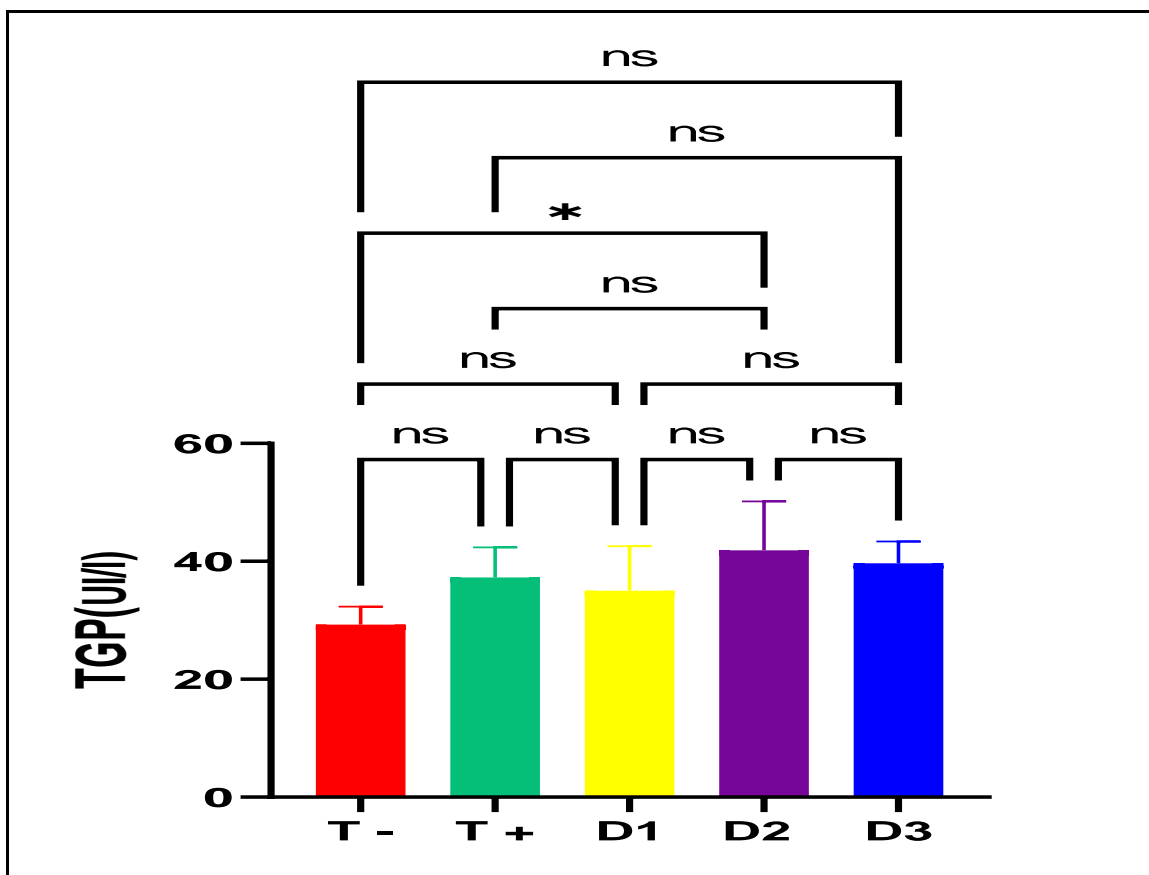


Figure 22. Effets du sulfonylurée sur le taux du TGP chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n = 10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

Résultats

1.3.6 Effet du sulfonylurée sur le taux de Cholestérol

La figure 23 illustre l'effet de trois doses croissantes de sulfonylurée (30 mg/kg, 60 mg/kg et 120 mg/kg) sur le taux de cholestérol. Ainsi, nous remarquons une augmentation significative ($P = 0.0436$) chez le lot traité par la dose 1 par rapport au témoin, nous remarquons également une diminution progressive du taux de cholestérol chez les groupes traités.

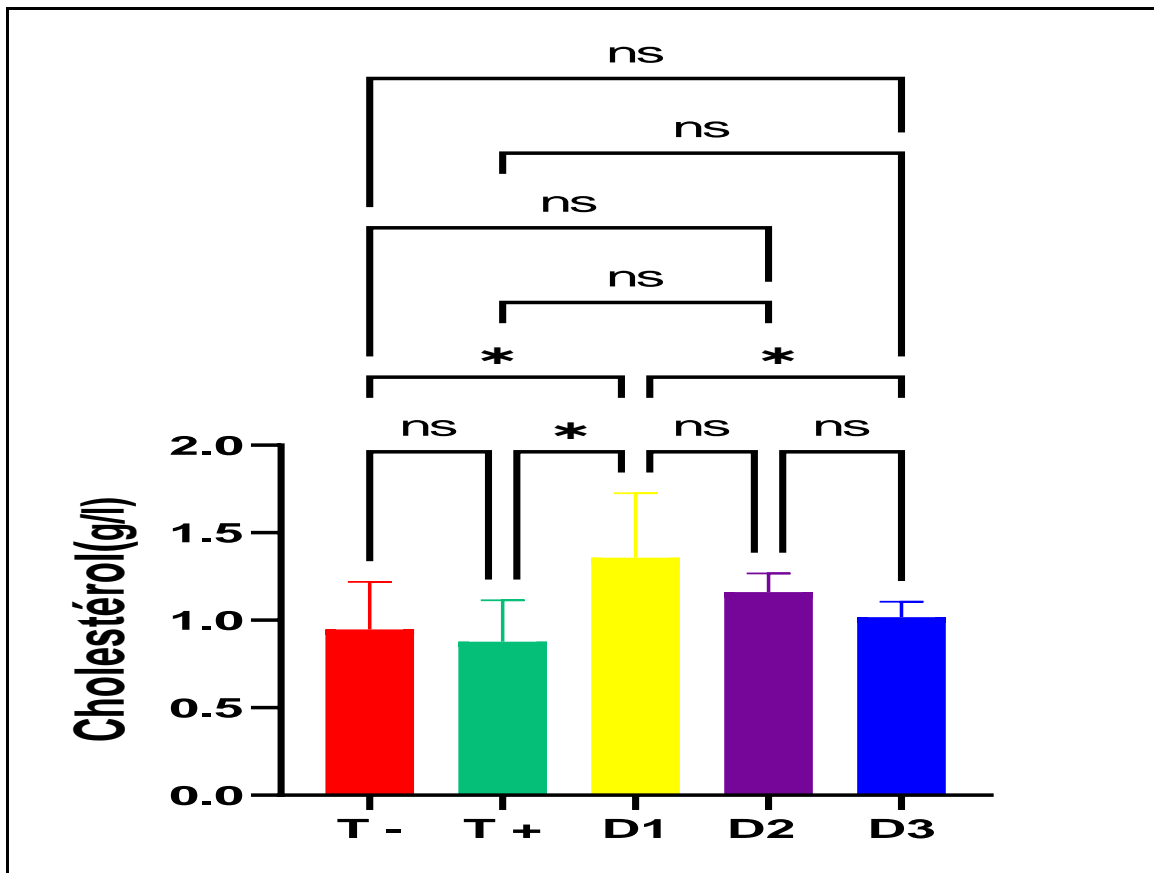


Figure 23. Effets du sulfonylurée sur le taux du cholestérol chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n = 10$)

(* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

1.3.7 Effet du sulfonylurée sur le taux de triglycéride

La figure 24 montre une augmentation significative du taux de triglycéride après 21 jours de traitement par la dose 1 ($P = 0.0249$) et la dose 2 ($P = 0.0464$) de sulfonylurée par rapport au témoin. Cette augmentation est très hautement significative chez les rats traités par la forte dose ($P < 0.0001$).

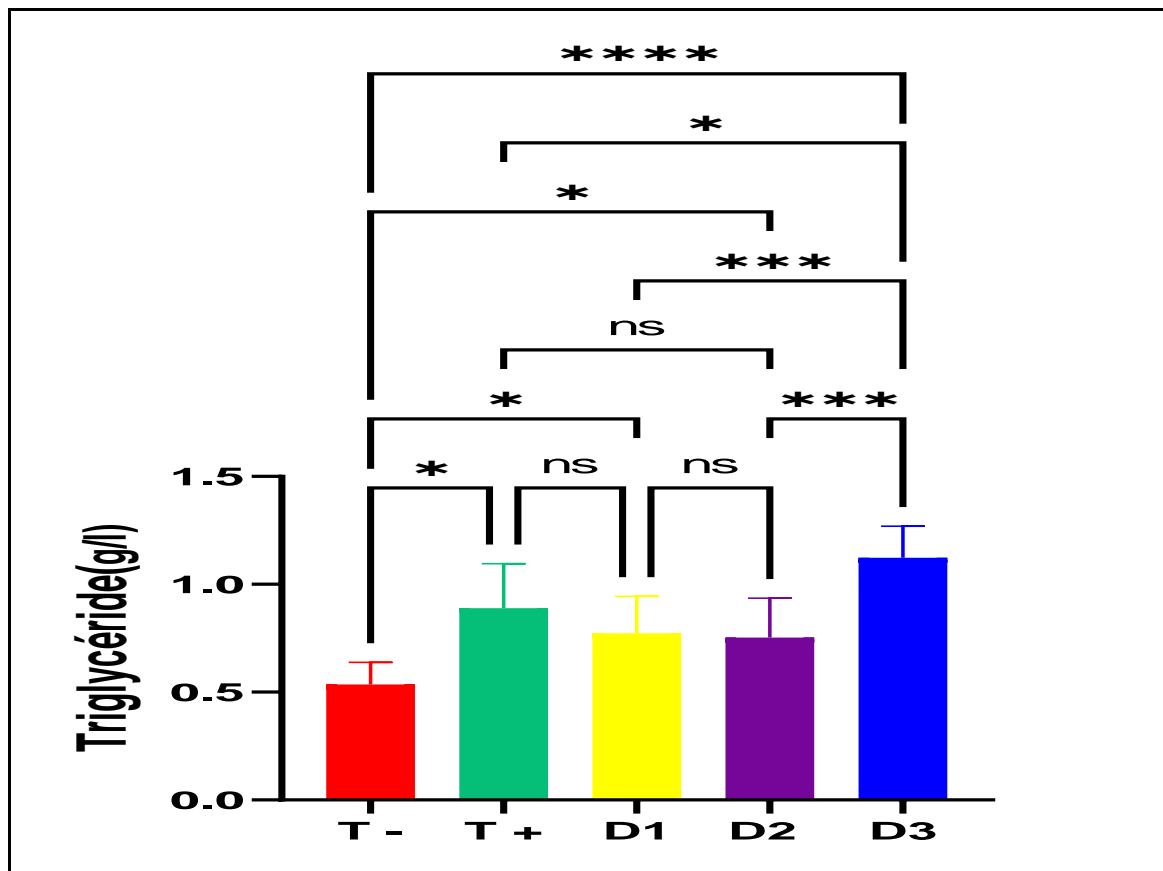


Figure 24. Effets du sulfonylurée sur le taux du triglycéride chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n = 10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

Résultats

1.3.8 Effet du sulfonylurée sur le taux de l'acide urique

Les résultats du taux d'acide urique ne montrant aucune différence significative entre les groupes témoins et les groupes traités par le sulfonylurée (dose 1 et 2 et 3).

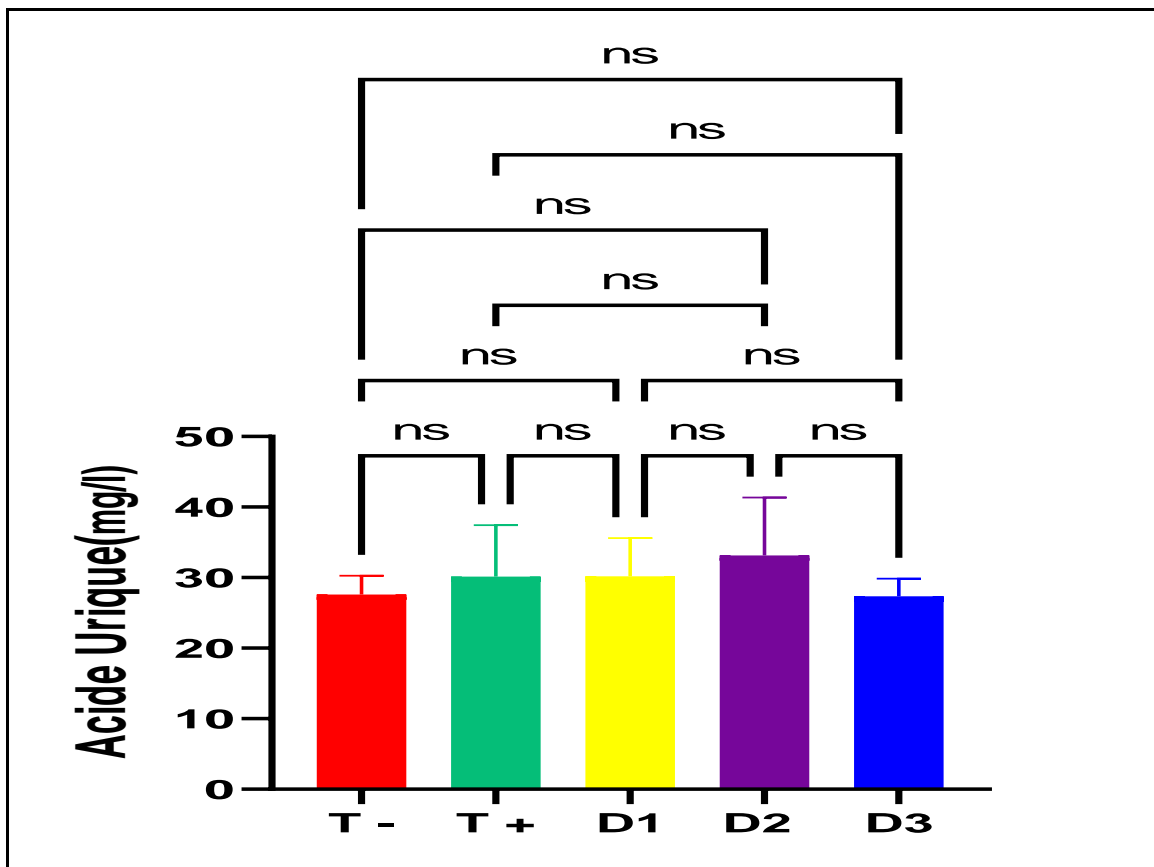


Figure 25. Effets du sulfonylurée sur le taux d'acide urique chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n = 10$)

(* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

Résultats

1.3.9 Effet du sulfonylurée sur le taux de bilirubine totale

Les effets de la sulfonylurée sur les concentrations en bilirubine sont représentés dans la figure 26, Les résultats ont montré une augmentation significative chez le lot traité par la dose 3 ($P = 0.0167$) par rapport au témoin.

L'analyse de la variance (ANOVA) révèle un effet dose hautement significative ($p = 0,0161$) par rapport à celui des rats témoins.

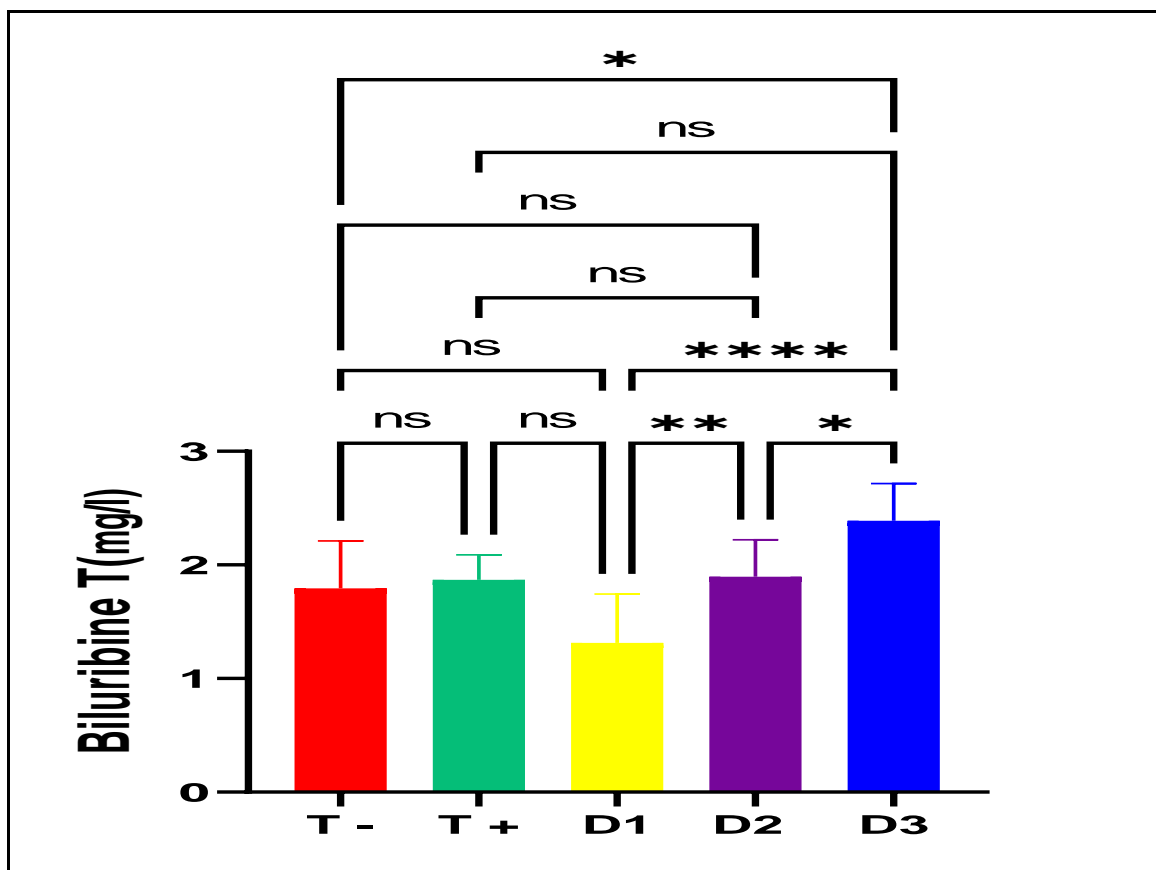


Figure 26. Effets du sulfonylurée sur le taux de la bilirubine totale chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n = 10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

1.3.10 Effet du sulfonylurée sur le taux de bilirubine directe

L'analyse statistique montre qu'il n'y pas un effet dose ($p = 0,4779$). La comparaison des séries traitées avec le témoin indique que le xénobiotique ne provoque aucune différence significative Figure 27.

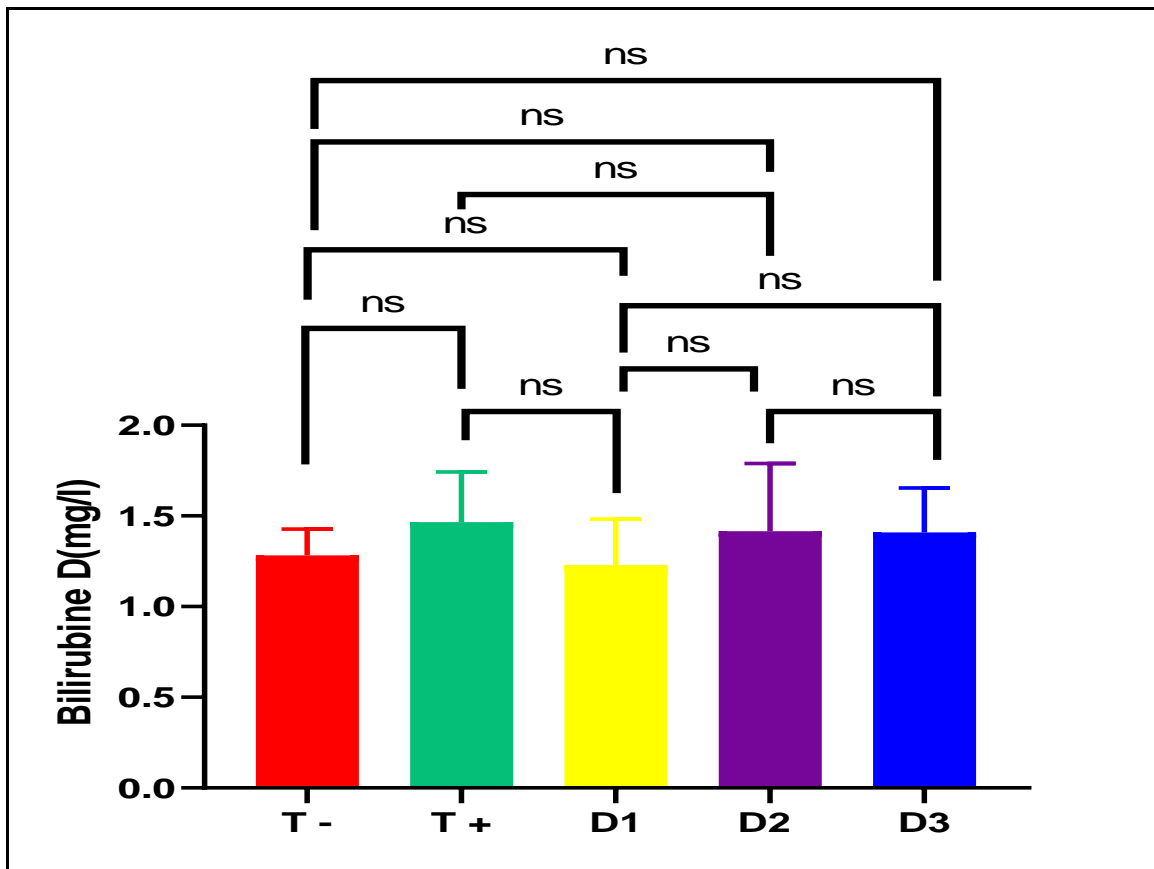


Figure 27. Effets du sulfonylurée sur le taux de la bilirubine directe chez *les rats wistar* ($m \pm s$, $n = 10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

Résultats

1.4 Effet du Sulfonylurée sur le taux des métabolites

1.4.1 Effet du sulfonylurée sur le taux des protéines

La comparaison des résultats des séries traités et témoins montre que la sulfonylurée ne provoque aucun effet sur les concentrations des protéines totales.

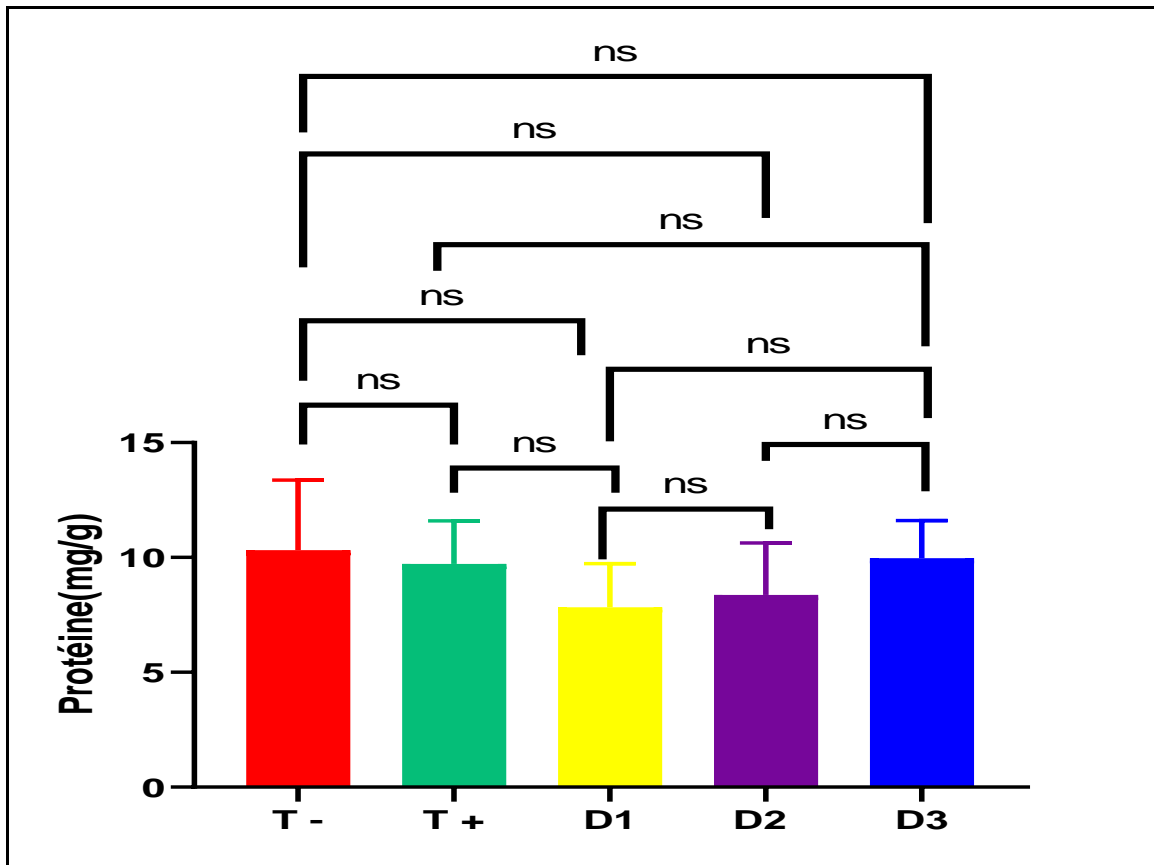


Figure 28. Variation du taux des protéines (mg/g) chez les rats témoins et traités après 21 jours de traitement ($m \pm s$, $n = 10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

Résultats

1.4.2 Effet du sulfonylurée sur le taux des Glucides

La sulfonylurée appliquée par voie orale augmente de manière non significative les taux des glucides à la dose de 60 mg/kg et à la dose de 120 mg/kg ($P=0,3454$), par rapport au témoin. (Figure 29).

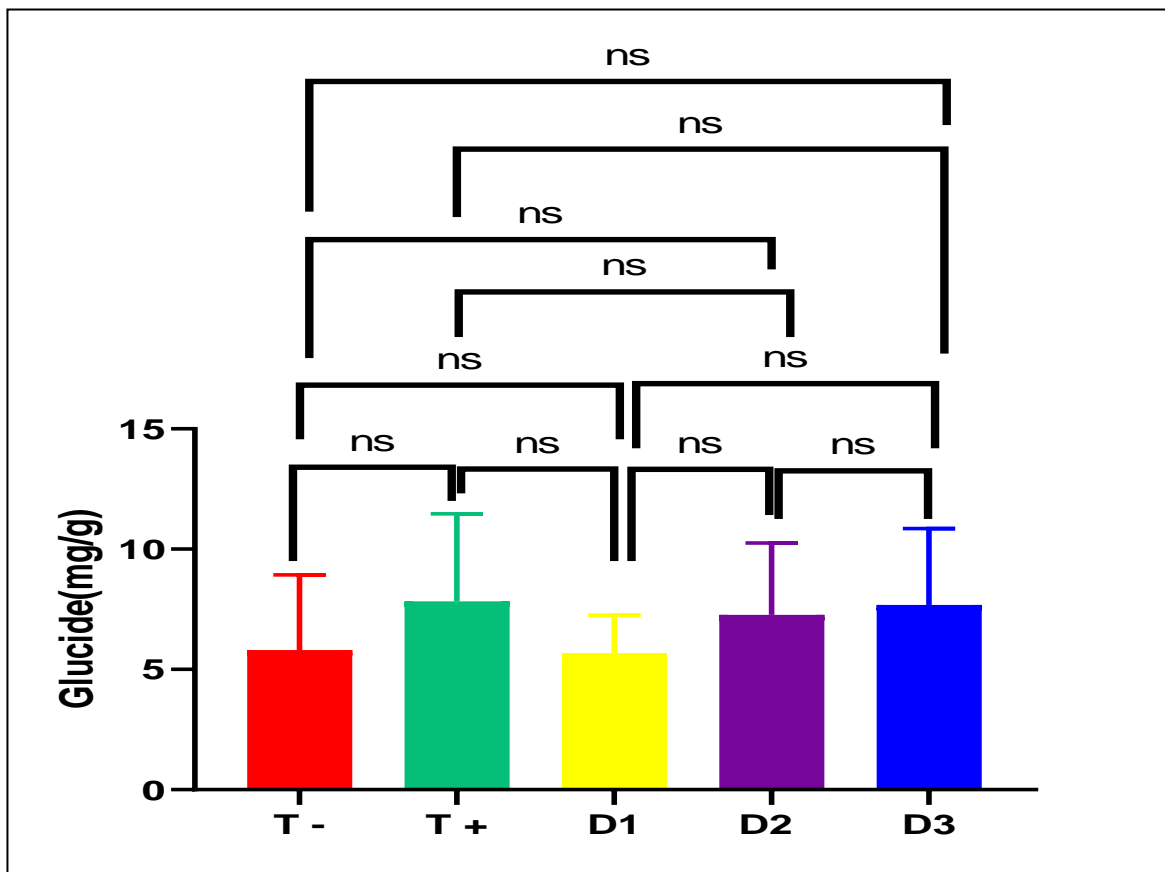


Figure 29. Variation du taux des glucides (mg/L) chez les rats témoins et traités après 21 jours de traitement ($m \pm s$, $n=10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

1.4.3 Effet du sulfonylurée sur le taux des lipides

Les résultats portés par la figure 30 révèlent que le traitement des rats par le sulfonylurée induit une augmentations non significative ($P \geq 0,05$) des lipides hépatiques chez les trois lots traités par les trois doses

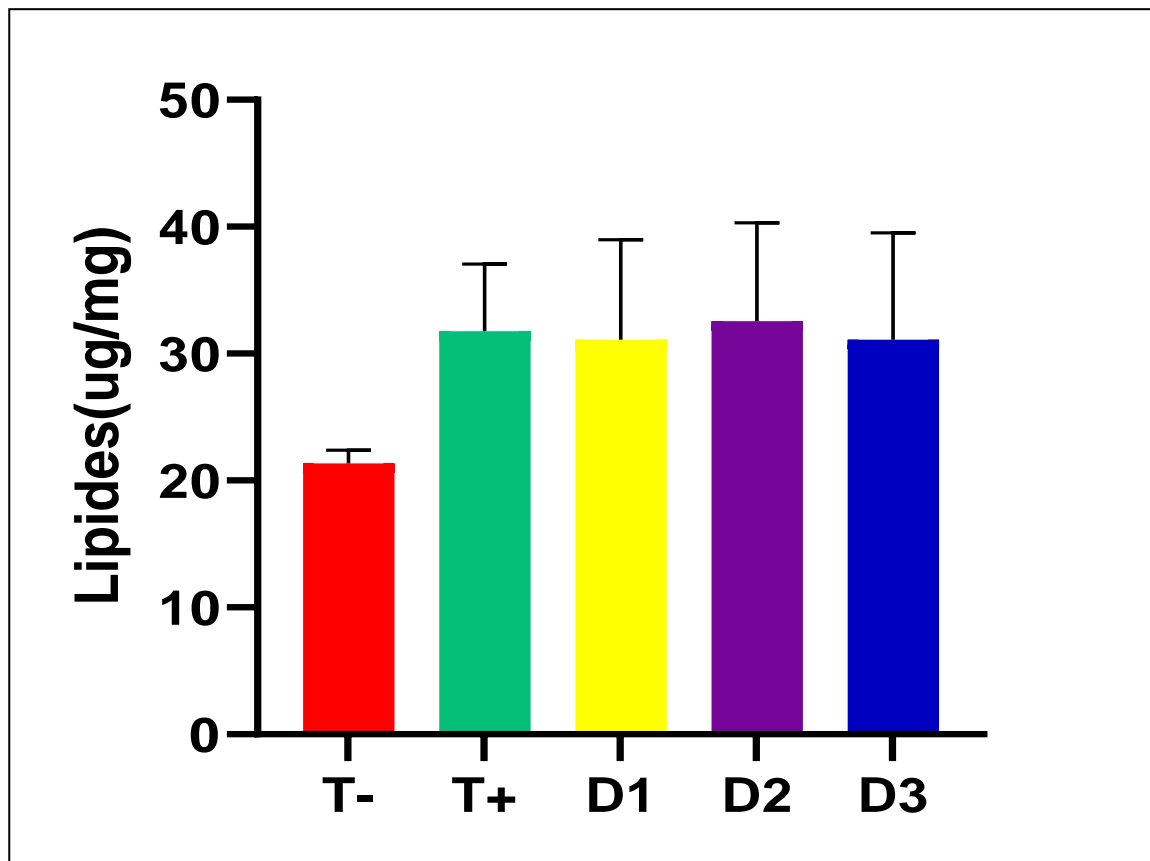


Figure 30. Variation du taux des lipides ($\mu\text{g}/\text{mg}$) chez les rats témoins et traités après 21 jours de traitement ($m \pm s$, $n = 10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

Résultats

1.5 Effet du sulfonylurée sur le taux des biomarqueurs

1.5.1 Effet du sulfonylurée sur le taux du glutathion (GSH)

La figure 31 met en évidence les variations du taux du glutathion chez le rat Wistar traité par trois doses de sulfonylurée. Après 21 jours de traitement, nous constatons qu'il n'existe aucune différence significative du taux de GSH entre le lot témoin et les lots traités.

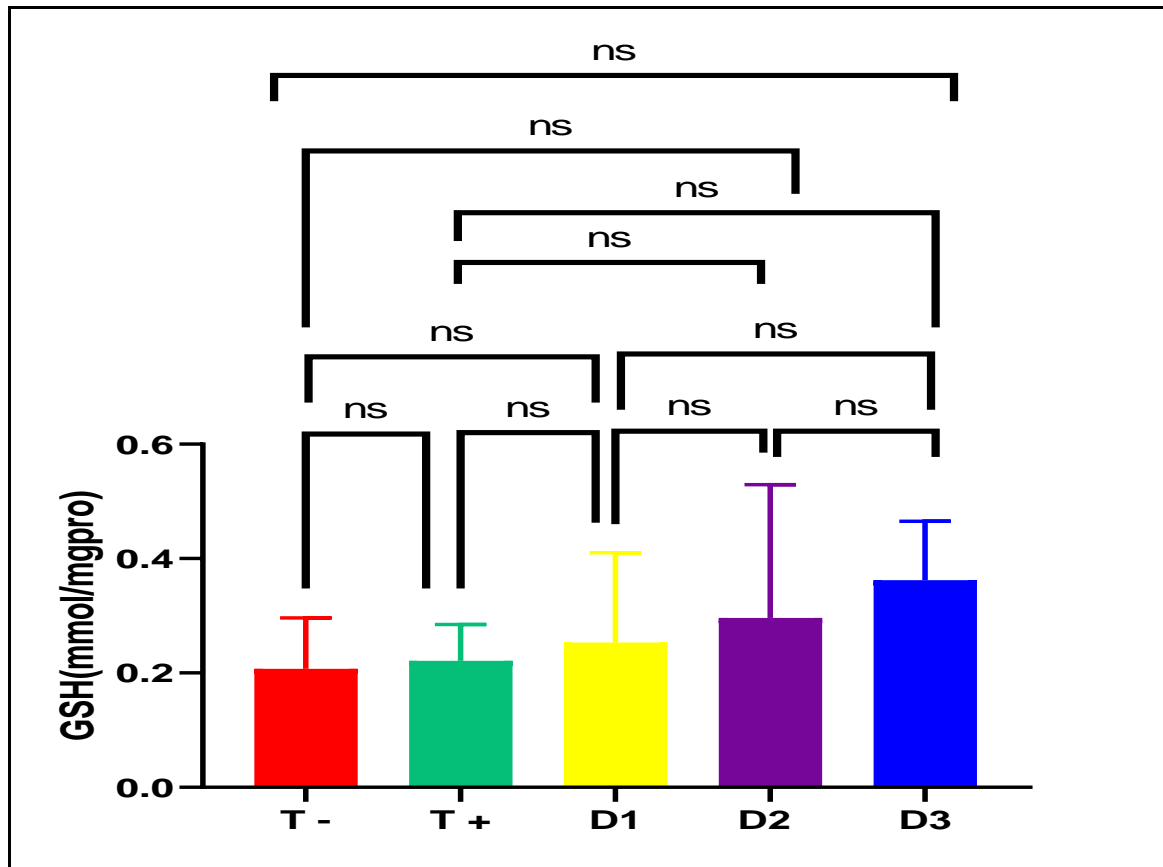


Figure 31. Variation du taux des lipides ($\mu\text{g}/\text{mg}$) chez les rats témoins et traités après 21 jours de traitement ($m \pm s$, $n=10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

Résultats

1.5.2 Effet de sulfonylurée sur le taux de l'acétylcholinestérase (AChE)

Chez les femelles traitées au sulfonylurée, l'activité de l'acétylcholinestérase cérébrale est inhibée. Aux doses 30, 60 et 120 mg/kg on enregistre une inhibition très hautement significative ($P \leq 0,0001$) par rapport au témoin (Figure 32).

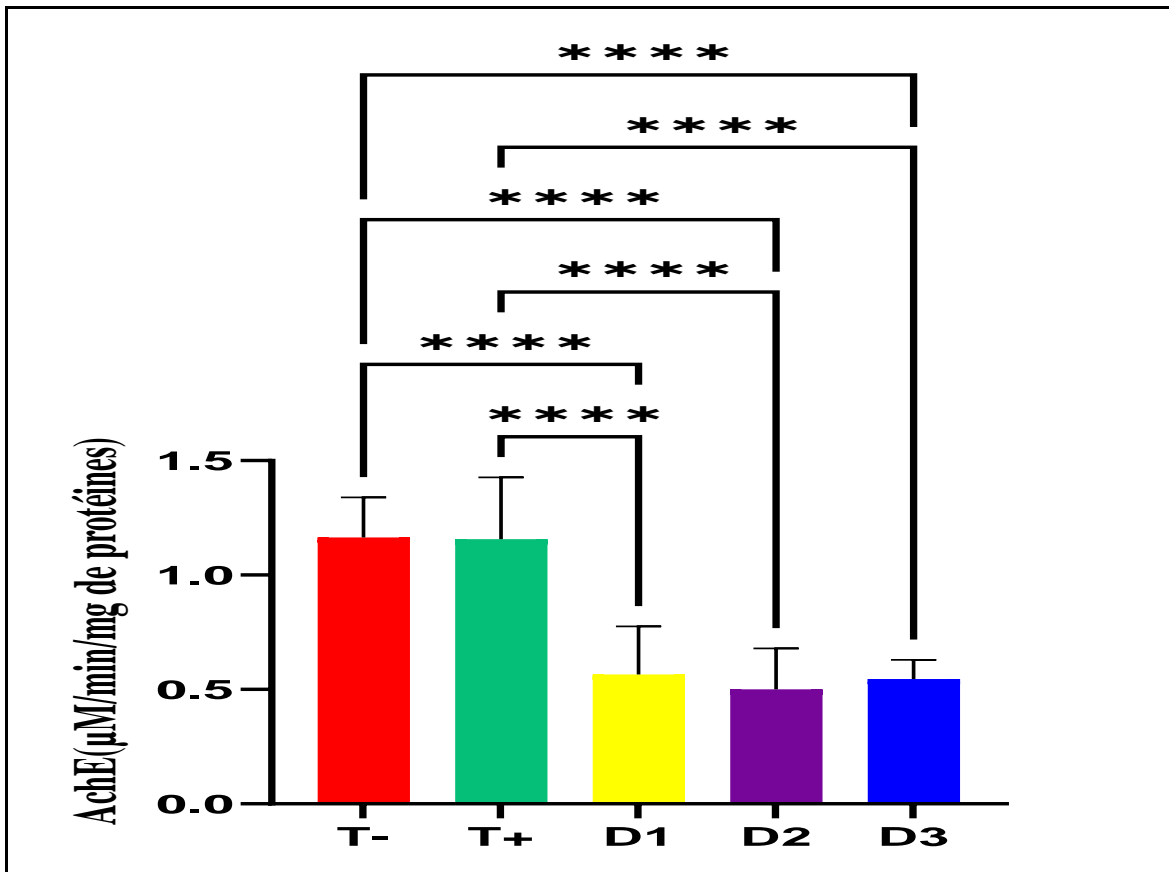


Figure 32. Variation de l'activité de l'AChE ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ protéine) chez les rats témoins et traités par sulfonylurée après 21 jours de traitement ($m \pm s$, $n=10$) (* : Différence significative comparant au témoin ($P \leq 0,05$), ** : Différence hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$), P : Seuil de signification).

1.6 L'étude histologique

L'observation effectuée sur des coupes histologiques des foies des rats Wistar femelles traitées avec la sulfonylurée pendant 21 jours montre que la structure est différente de celle des rats Wistar femelles témoins.

Entre les lobules, on trouve des espaces portes de morphologie triangulaire comportant une veine, une artériole et un canal biliaire.

Au centre de ces lobules, on trouve une veine centro-lobulaire, de laquelle partent des travées hépatocytaires régulières, à disposition radiaire, réalisant les travées de Remak. Elles sont faites de cellules polygonales, à limites cytoplasmiques nettes, à cytoplasme éosinophile abondant, à noyau basophile ovoïde régulier correspondant aux hépatocytes.

A. L'architecture hépatique est conservée. Les espaces portes sont régulièrement répartis. Ils contiennent des canaux et des vaisseaux de morphologie régulière, sans infiltrat inflammatoire. Dans le lobule, il n'y a pas de stéatose, pas d'infiltrat inflammatoire, pas de surcharge.

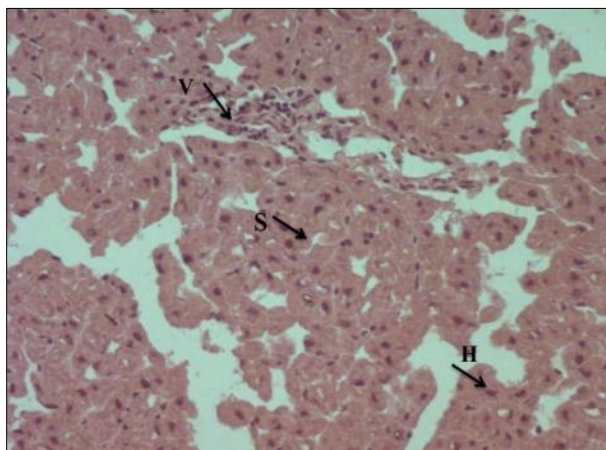


Figure 33. Coupe transversale au niveau du foie de rat témoin (X40).

H : hépatocyte, S : sinusoides hépatiques, V : veine

Résultats

B. L'architecture hépatique est conservée. Les espaces portes sont régulièrement répartis. Ils contiennent des canaux et des vaisseaux de morphologie régulière, sans infiltrat inflammatoire. Dans le lobule, on note une stéatose, pas d'infiltrat inflammatoire, pas de surcharge. Nombreux vaisseaux congestives.



Figure 34. Coupe transversale au niveau du foie de rat traité par la dose 1(30mg/kg) de sulfonilurée (X40).

S.H : stéatose hépatique

C. L'architecture hépatique est conservée. Les espaces portes sont régulièrement répartis. Ils contiennent des canaux et des vaisseaux de morphologie régulière, sans infiltrat inflammatoire. Dans le lobule, on note une stéatose, pas d'infiltrat inflammatoire, pas de surcharge. Nombreux vaisseaux congestives.

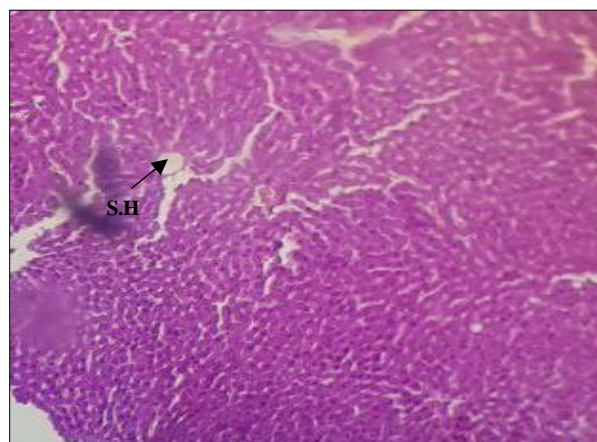


Figure 35. Coupe transversale au niveau du foie de rat traité par la dose 2 (60mg/kg) de sulfonilurée.

S.H : stéatose hépatique

Résultats

D. L'architecture hépatique est conservée. Les espaces portes sont régulièrement répartis. Ils contiennent des canaux et des vaisseaux de morphologie régulière, sans infiltrat inflammatoire. On note une stéatose, pas d'infiltrat inflammatoire, pas de surcharge. Nombreux vaisseaux congestives.

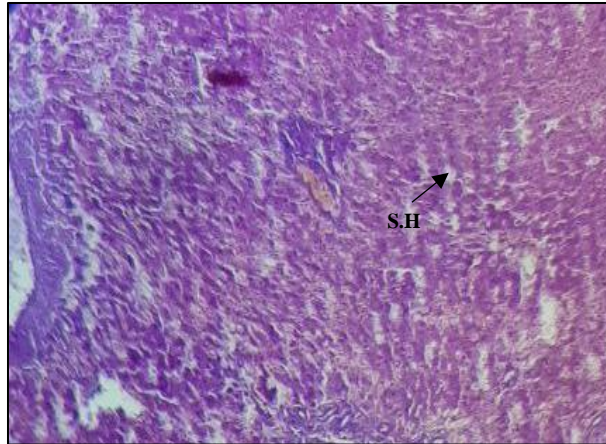


Figure 36. Coupe transversale au niveau du foie de rat traité par la dose 3 (120mg/kg) de sulfonilurée.

S.H : stéatose hépatique



Discussion

1 Discussion

1.1 Effet du Sulfonylurée sur le poids corporel chez les rats Wistar

Les résultats obtenus montrent une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,01$) du gain de poids corporel chez les rats traités avec la forte dose de sulfonylurée par rapport au groupe témoin durant les trois semaines de traitement. Ce constat peut être attribué à l'effet des sulfonylurées sur le métabolisme des glucides et des lipides. En effet, cette biomolécule peut entraîner une hypoglycémie réactionnelle, c'est-à-dire une baisse excessive de la glycémie suivie d'une réponse compensatoire par le foie qui libère du glucose, ce qui favorise la prise de poids (**Scheen et Lefebvre, 1998**). De plus, les sulfonylurées sont connues pour stimuler l'appétit et augmenter l'absorption des nutriments, ce qui contribue également à la prise de poids (**Hollander et al., 1987**).

Notre résultat est similaire aux résultats chez les rats traités par *Moringa oleifera* (**Villarruel-López et al., 2018**).

1.2 Effets du sulfonylurée sur le poids des organes

1.2.1 Effets du sulfonylurée sur le poids du foie

L'augmentation du poids du foie sous l'effet de sulfonylurée peut être expliquée par leur capacité à augmenter les niveaux d'insuline, favorisant ainsi l'utilisation du glucose et le stockage des graisses dans l'organisme. En augmentant la sécrétion d'insuline, les sulfonylurées stimulent la lipogenèse (production de graisses) et la glycogénèse (stockage du glycogène), ce qui entraîne une accumulation de lipides et de glycogène dans le foie. Cette accumulation peut conduire à une stéatose hépatique et à une augmentation du poids du foie (**Blendea., Thompson, M., Malkani., & Nagamia, 2005**).

L'augmentation du poids du foie est observée aussi chez des rats traités par le glipizide (une autre classe de sulfonylurée) (**Palwasha., 2019**)

1.2.2 Effet du sulfonylurée sur le poids du cerveau

L'absence de variation significative du poids du cerveau observé entre le groupe témoin et les différents groupes traités par la sulfonylurée, quelle que soit la dose administrée, est un résultat rassurant. Cela suggère que ce médicament antidiabétique n'a pas d'effet délétère sur le développement et la croissance du tissu cérébral. Cette observation est cohérente avec les données de la littérature indiquant que les sulfonylurées traversent généralement peu la barrière hémato-encéphalique (**Rizvi et al., 2005**) et n'affectent donc pas directement le cerveau. Cependant, quelques études ont rapporté des effets cognitifs potentiels liés à l'hypoglycémie induite par ces médicaments (**Sommerfield et al., 2003 ; Vannini et al., 1995**). Néanmoins, dans les conditions expérimentales de cette étude, aucun impact sur le poids cérébral n'a été constaté, ce qui corrobore l'innocuité généralement reconnue des sulfonylurées sur le système nerveux central (**Amiel, 1994**).

1.2.3 Effet du sulfonylurée sur le poids des reins

Les sulfonylurées sont connues pour avoir des effets sur la fonction rénale, en particulier chez les patients diabétiques (**Lalau et al., 2014**). L'absence de différence significative du poids des reins entre le lot témoin et les trois lots traités par les différentes doses de sulfonylurée pourrait s'expliquer par une durée de traitement relativement courte ou par l'utilisation d'un modèle animal sain non diabétique, où les effets néphrotoxiques des sulfonylurées seraient moindres (**Makimo et al., 2015**).

Cependant, l'étude de (**Nazreen et al., 2012**) a montré une augmentation significative du poids rénal chez des rats diabétiques traités avec la glipizide pendant 4 semaines, suggérant un effet potentiel des sulfonylurées sur l'hypertrophie rénale.

D'autres études ont aussi montré une augmentation significative du poids des reins chez les rats traités par dapagliflozin (**Yang., 2022**).

1.3 Effet du sulfonylurée sur les paramètres biochimiques

1.3.1 Effets du sulfonylurée sur la glycémie

L'augmentation de la glycémie après traitement par 60 mg, suivie d'une diminution après traitement par 120 mg, peut s'expliquer par une réponse biphasique. La dose moyenne de 60 mg peut ne pas être suffisante pour stimuler efficacement la sécrétion d'insuline ou pour surmonter une résistance à l'insuline, entraînant une augmentation transitoire de la glycémie. En revanche, une dose plus élevée de 120 mg peut atteindre une concentration optimale pour une action maximale, améliorant ainsi la sécrétion d'insuline et réduisant la glycémie (**Riddle, 1997**).

D'autres études ont aussi montré que des doses plus faibles de sulfonylurée ont provoqué une augmentation initiale de la glycémie (**Ahrén et al., 1998**).

1.3.2 Effet du sulfonylurée sur le taux d'urée

L'absence de variation significative des taux d'urée entre les groupes témoins et traités par les sulfonylurées peut être attribuée à l'absence d'effet direct des sulfonylurées sur le métabolisme des protéines et la fonction rénale, à la solidité des mécanismes de régulation de l'urée et à la capacité des reins à maintenir l'équilibre des niveaux d'urée (**Bailey, & Turner., 1996**).

Nos résultats sont en accord avec l'étude de (**Gómez-Huelgas et al., 2002**) et en désaccord avec ceux de (**Rosolowsky et al., 2008**) qui trouvent que certains patients traités par glimepiride (une sulfonylurée) présentaient une augmentation significative des taux d'urée, suggérant que ce médicament pourrait affecter la fonction rénale chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.

1.3.3 Effet du sulfonylurée sur le taux de créatinine

La créatinine est un marqueur de la fonction rénale, et des niveaux constants de créatinine indiquent que la fonction rénale est intacte et non altérée par le traitement (**Lebovitz, & Banerji., 2001**). De plus, la régulation homéostatique du métabolisme de la créatinine et l'absence de néphrotoxicité connue des sulfonylurées expliquent pourquoi il n'y a pas de variations significatives observées entre les groupes traités et les groupes témoins.

Discussion

Ces résultats vont dans le même sens que ceux des travaux de **(Lin et al., 2008)** examinant les effets du glimépiride, une sulfonyleurée, sur la fonction rénale de patients atteints de diabète sucré de type 2. Montrant qu'il n'y avait pas de changements significatifs dans les taux de créatinine, ce qui indique que le glimépiride n'a pas d'effet négatif sur la fonction rénale.

1.3.4 Effet du sulfonyleurée sur le taux de calcium

Les taux de calcium ionisé observés dans cette étude ne présentent pas de variation significative, ce qui est en accord avec le mécanisme d'action connu des sulfonyleurées et les systèmes de régulation du calcium solides dans le corps. Le métabolisme du calcium n'est pas directement affecté par les sulfonyleurées, et les mécanismes homéostatiques sont assez puissants pour maintenir des niveaux de calcium stables malgré les fluctuations causées par le traitement médicamenteux. **Lebovitz., et al., 1998)**. Notre résultat est similaire aux résultats de **(Gustafson et al., 1993)**.

1.3.5 Effets du sulfonyleurée sur le taux de TGP

L'augmentation de (TGP) après un traitement par 60/kg mg de sulfonyleurées peut être s'expliquer par le stress hépatique causé par la stimulation de la sécrétion d'insuline, entraînant une augmentation de la lipogénèse et de la glycogénèse dans le foie. Cela peut provoquer des dommages aux cellules hépatiques et libérer plus de TGP dans le sang. De plus, cette dose intermédiaire pourrait être insuffisante pour maximiser les effets bénéfiques tout en minimisant les effets indésirables, comme l'accumulation de lipides dans le foie, aggravant ainsi le stress hépatique **(Fonseca., 2003)**.

Notre résultat est similaire aux résultats de **(Yamanaka et al., 1999)** qui ont traité des rats par le glicazide

1.3.6 Effets du sulfonyleurée sur le taux de cholestérol

Il ressort des résultats que le taux de cholestérol augmente considérablement chez le groupe traité par la dose la plus basse de sulfonyleurée (30 mg/kg) par rapport au groupe témoin. Ceci peut être dû à une réaction métabolique temporaire où a une faible quantité de sulfonyleurée qui stimule la production d'insuline sans encore améliorer l'équilibre lipidique. Le sulfonyleurée, à des doses

plus élevées, peut favoriser une régulation plus efficace du métabolisme lipidique, ce qui entraîne une diminution des niveaux de cholestérol. **(DeFronzo., 1988).**

Nos résultats sont conformes aux travaux réalisés par **(Pfeiffer et al., 1996)** qui ont traité les rats par une classe de sulfonylurée, le glibenclamide.

1.3.7 Effets du sulfonylurée sur le taux de triglycérides

Dans notre étude sur les sulfonylurées, une forte dose de traitement a entraîné une augmentation des triglycérides en raison : de l'augmentation de la lipogenèse hépatique, de l'impact plus important sur le métabolisme lipidique, de la possible résistance à l'insuline et de la variabilité individuelle des réponses au traitement **(Haffner., & Stern., 1988).**

Ce qui concorde avec les études de **(Sako., & Grill., 1990)** qui ont mis en évidence une augmentation très hautement significative du taux de triglycérides.

1.3.8 Effet du sulfonylurée sur le taux de l'acide urique

La non-variation significative des taux d'acide urique entre les groupes témoins et les groupes traités par des sulfonylurées laisse entendre que ces médicaments ne modifient pas directement le métabolisme de l'acide urique. Ceci peut résulter de leur mécanisme d'action particulier sur l'insuline, de la variabilité individuelle, ainsi que de la dose et de la durée du traitement **(DeFronzo et al., 1999).**

Ces résultats sont cohérents avec d'autres études **(Reaven et al., 1991)**, montrant que les sulfonylurées n'ont pas d'impact significatif sur les niveaux d'acide urique.

1.3.9 Effets du sulfonylurée sur le taux de bilirubine totale

La diminution initiale de la bilirubine totale après le traitement par la dose la plus faible (30/kg mg) pourrait s'expliquer par une amélioration temporaire de la fonction hépatique. Cependant, cette diminution est suivie d'une augmentation progressive de la bilirubine totale avec des doses plus élevées (60/kg mg et 120/kg mg). Cette tendance pourrait refléter des effets hépatiques dose-dépendants, des réactions hépatiques idiosyncrasiques et l'impact de la durée du traitement sur la fonction hépatique **(Lewis & Stine., 2013).**

Ce résultat est en accord avec les études de **(Shapiro et al., 1998)** montrant que des doses plus élevées peuvent provoquer une hépatotoxicité dose-dépendante, conduisant à une augmentation des niveaux de bilirubine totale.

1.3.10 Effets du sulfonyleurée sur le taux de bilirubine directe

Les résultats de cette étude montrent qu'aux différentes doses testées, le traitement par sulfonyleurée n'entraîne aucune variation significative des taux de bilirubine directe par rapport au groupe témoin. Ce constat indique que ce médicament antidiabétique n'a pas d'impact néfaste sur la fonction hépatique et biliaire, du moins en ce qui concerne la bilirubine directe qui est un marqueur de cholestase. Cette observation est cohérente avec les données de la littérature suggérant que les sulfonyleurées sont généralement bien tolérées au niveau hépatique chez l'animal **(Kusmic et al., 2000 ; Arkkila et al., 2003)**. Cependant, quelques cas d'effets indésirables hépatiques sous sulfonyleurées ont été rapportés chez l'humain, bien que rares **(Assan et al., 1975 ; Hupfeld et al., 2009)**. L'absence d'effet dose sur la bilirubine directe observée ici rassure quant à l'innocuité de cette classe de médicaments, du moins à doses thérapeutiques standards.

Une étude de **(Ibrahim et al., 2019)** a rapporté des résultats similaires, faite sur le *Guaiacum officinale*, montrant que les sulfonyleurées n'ont pas d'impact significatif sur les niveaux des bilirubines directes.

1.4 Effets sur le taux des métabolites

1.4.1 Effet du sulfonylurée sur le taux des protéines

La teneur en protéines est fréquemment employée pour détecter un niveau de stress chez un bioindicateur. Les ERO peuvent modifier la structure et la fonction des protéines, que ce soit par le métabolisme cellulaire ou par des oxydants exogènes. (**Djekoun., 2012**). Le sulfonylurée n'a pas d'effet direct sur les protéines totales car elle agit principalement sur la sécrétion d'insuline, tandis que les variations de protéines totales dépendent surtout des protéines les plus abondantes et du statut hydrique. C'est pourquoi la comparaison des groupes traités et témoins ne montre pas de différence significative sur les concentrations de protéines totales (**Verma & Kumar, 2018**).

Nos résultats sont en accord avec l'étude de (**Schade et al., 1992**) et en désaccord avec (**Herman et al., 1998**) qui trouvent des modifications mineures dans les niveaux de protéines totales chez certains patients sous traitement par sulfonylurées.

1.4.2 Effet du sulfonylurée sur le taux des glucides

Les glucides sont présents dans l'organisme sous différentes formes, la forme la plus courante est le glucose, obtenu à partir des sucres simples ou complexes apportés par l'alimentation, ils servent de carburant rapidement utilisable par les organes (**Esterbauer et al., 1992**). De plus, les glucides sont une source primaire et immédiate d'énergie (**Albert et al., 1986**).

Les résultats obtenus montrent une augmentation non significative de la teneur hépatique en glucide chez les rats traités par le sulfonylurée par rapport au témoin, qui est en concorde avec les travaux de (**Aounallahet, 2015**). Qui ont trouvé une augmentation très hautement significative de taux des glucides hépatiques chez les rats traités expliqué par l'effet inhibiteur de cadmium sur l'activité enzymatique.

On peut expliquer cette augmentation par l'inhibition enzymatique provoquée par le sulfonylurée qui se traduit par une préservation de l'énergie. Dans les conditions de stress, les réserves de glucides sont épuisées pour satisfaire les demandes énergétiques. Ces résultats rejoignent ceux (**El-Wakil et Radwan, 1991**).

1.4.3 Effet du sulfonylurée sur le taux des Lipides

Nos résultats montrant une augmentation non significative ($P \geq 0,05$) des lipides hépatiques chez les rats traités par le sulfonylurée aux différentes doses. Bien que les sulfonylurées soient connus pour pouvoir influencer le métabolisme lipidique (**Rizzo et al., 2014**), les effets semblent ici limités, possiblement en raison de la durée ou des doses de traitement (**Mani et al., 2013**). Cela pourrait également s'expliquer par la complexité des voies métaboliques régulant les lipides hépatiques, sur lesquelles les sulfonylurées pourraient avoir des impacts variables (**Postic et Girard, 2008 ; Kawano et al., 2009**).

L'étude de (**Shukry et al., 2017**) sur des rats diabétiques traités avec la glibenclamide n'a pas non plus révélé d'augmentation significative des lipides hépatiques.

Une autre étude de (**Chaudhuri, Dandona P, 2011**) est en accord avec nos résultats.

1.5 Effet du sulfonylurée sur le taux des biomarqueurs

1.5.1 Effet du sulfonylurée sur le taux du glutathion (GSH)

Le GSH est un puissant antioxydant cellulaire jouant un rôle crucial dans la protection contre le stress oxydatif (**Ribas et al., 2014**). Les résultats de cette étude n'indiquent pas d'impact majeur sur les niveaux de GSH. Cependant, il est possible que la durée de traitement de 21 jours n'ait pas été suffisante pour observer des changements significatifs, ou que les mécanismes de régulation du GSH aient compensé les éventuels effets des sulfonylurées (**Laleu et al., 2010**).

Cependant, une étude de (**Baluchnejadmojarad et al., 2017**) a rapporté des résultats différents. Ils ont constaté que le traitement de rats diabétiques avec la glipizide, une autre sulfonylurée, pendant 6 semaines, a entraîné une diminution significative des niveaux de GSH dans les tissus hépatiques et rénaux. Ont attribué cette baisse de GSH à un stress oxydatif accru induit par la glipizide, qui n'a pas été compensé par les mécanismes de défense antioxydants.

1.5.2 Effet du sulfonylurée sur le taux des AChE

L'acétylcholinestérase étant l'enzyme dégradant l'acétylcholine, un neurotransmetteur clé pour les fonctions cognitives (**Ferreira-Vieira et al., 2016**), son inhibition pourrait avoir des implications au niveau du système cholinergique cérébral. Bien que les sulfonylurées soient surtout utilisées dans le diabète, elles peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et interagir avec des récepteurs cérébraux (**Qiu et al., 2008 ; Howlett et Bailey, 1999**).

Une étude de (**Gao et al., 2014**) a montré que le traitement de rats mâles avec la glibenclamide, une sulfonylurée, induisait une inhibition significative de l'activité de l'acétylcholinestérase dans le cerveau, suggérant un effet potentiel sur la neurotransmission cholinergique.

1.6 L'étude histologique

Les résultats de l'analyse histologique du foie montrent que l'architecture du foie est conservée, avec des espaces portes bien répartis et des canaux et vaisseaux de morphologie normale, sans aucun infiltrat inflammatoire. Il n'y a pas de signes d'hépatite ou de maladie inflammatoire du foie. Toutefois, il y a une stéatose au niveau du lobule, c'est-à-dire une accumulation de graisse dans les cellules du foie. Ce syndrome est fréquemment lié à des affections métaboliques comme la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) ou l'alcoolisme. Il n'y a pas de surcharge, ce qui signifie qu'il n'y a pas d'accumulation excessive de substances comme le fer ou le cuivre (**Diehl & Day., 2017**).

Une étude similaire réalisée par (**Younossi et al., 2016**) montrent également une absence d'infiltrat inflammatoire significatif et une architecture hépatique globalement préservée, corroborant les observations de l'examen décrit. La stéatose était présente, confirmant une accumulation de graisse dans les hépatocytes sans surcharge de fer ou de cuivre.



*Conclusion
générale*

Conclusion générale

Les sulfamides hypoglycémiants (appelés également les sulfonylurées) représentent une des principales classes d'antidiabétiques oraux. De nombreuses molécules sont actuellement disponibles, les principales étant le gliclazide, le glimepiride, le glipizide et le glibenclamide, utilisés dans le suivi du diabète sucré de type 2. Ils agissent par accroissement de la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas.

Le travail réalisé nous a permis d'étudier chez les rats Wistar l'effet d'une biomolécule néosynthétisée, la sulfonylurée, sur le rapport hépato-somatique, la composition biochimique des rats (protéines, lipides, glucides) et les variations de deux biomarqueurs (GSH, AChE) et les paramètres biochimiques dans le sang.

Les résultats obtenus ont montré que l'exposition des rats Wistar à trois doses correspondantes entraîne :

- ❖ Une neurotoxicité (inhibition d'AChE)
- ❖ Un stress hépatique qui se manifeste par l'apparition d'une stéatose hépatique accompagnée d'une augmentation de la sécrétion d'insuline (augmentation du poids du foie, augmentation très significative du taux de triglycéride, accumulation de lipides et augmentations du taux de TGP).
- ❖ Une prise de poids (augmentations du poids corporel : effet dose).

Ce travail mériterait d'être approfondi par des nouvelles voies d'approche (enzymologie, embryologie, génétique...) qui pourraient peut-être élucider d'autres problèmes.



*Références
bibliographiques*

Références bibliographique



A

Ahrén, B., Castro, J., & Unger, R. H. Diabetes Care, 21 (1998). 1426-1432. 1998

Ali, S. S., Ahsan, H., Zia, M. K., Siddiqui, T., & Khan, F. H (2019). Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *Journal of Food Biochemistry*,44, 13145.

Albert B., Bray D., Lewis D., Raff M., Roberts K., Watson J (1986). *Biologie moléculaire de la cellule*. Edition Flammarion. P : 256.

Amiel, S.A. (1994). *Diabet Med* 11(10) :936-947

Amiel, S.A.; Dixon, T.; Mann, R (2008). Hypoglycaemia in type 2 diabets. *Diabet Med.*,25:245-254, 2008.

Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR (2007). Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *PsychiatricResearch* 41: 523-29.

Aounallahet Aouachia (2015). Ransport of liposomal and albumin loaded curcumin to living cells: an absorption and fluorescence spectroscopic study.

Arkkila, P.E. et al (2003). Effect of oral anticoagulants and antidiabetic drugs on liver function tests. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 38(4) :436-439.



B

Assan, R. et al., (1975). Hepatic injury induced by certain hypoglycaemic drugs. *Biomedicine*, 22(2) :75-88.

Badary OA, AbdeI-Gawad HM, Taha RA (2003). Behavioral and neurochemical effects induced by subchronic exposure to 40 ppm toluene in rats. *PharmacolBiochem Behavior* 74: 997-1003.

Bailey GW and White JL (1996). *Agricultural and Food Chemistry*. 12: 324-332.

Bailey, C. J., & Turner, R. C (1996). "Drug therapy: Metformin." *New England Journal of Medicine*, 334(9), 574-579. DOI: 10.1056/NEJM199602293340906.

Références bibliographique

Baluchnejadmojarad, T., Jamali-Raeufy, N., Zabihpour, N., Vahidi, S., & Roghani, M (2017). The effect of gliclazide on redox status and inflammatory cytokine production in diabetic rats. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(2), 273-279.

Barouki R., Morel Y (2001). Repression of cytochrome P450 1A1 gene expression by oxidative stress: mechanisms and biological implications. *Biochem Pharmacol.* 61: 511-516.

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

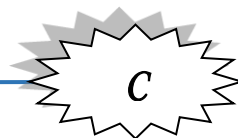
Blendea, M. C., Thompson, M. J., Malkani, S., & Nagamia, S (2005). Diabetes and Chronic Liver Disease: Etiology and Pitfalls in Monitoring. *Clinical Diabetes*, 23(3), 115-122.

Blicklé, J., Brogard, J., (1998). Sulfamides hypoglycémiantes : nouvelles données pharmacologiques et implications pratiques. *Diabetes Metab.* 24, 276–280.

Blicklé, J.F., (1999). Traitements oraux du diabète. *Endocrinologie-Nutrition* 1–14 [Article 10–366–R–20].

Blicklé, J.-F., (2011). Traitement du diabète en dehors de l'insuline. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Endocrinol. Nutr.* 1–20 [Article 10–366–R–20].

Buschfort C., Muller M.R., Seeber S. et al (1997). DNA excision repair profiles of normal and leukemic human lymphocytes: Functional analysis at the single cell level. *Cancer Research*.57: 651-658.



Cantin P.A. (1999). Oxidant and antioxidants in lung injury. *Lam and other Diseases characterized by smooth muscle proliferation.* p: 519-531.

Castaing, D; Veilhan, L.A. (2006). Anatomie du foie et des voies biliaires. (E. SAS, Éd.) Paris.

Céline Haton, (2005). Effets des rayonnements ionisants sur la structure et la fonction de la cellule épithéliale intestinale ; Thèse de doctorat de l'Université Paris VI Spécialité Physiologie et Physiopathologie .168p

Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2011). Effects of insulin and other antihyperglycaemic agents on lipid profiles of patients with diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 13(10), 869–879.

Références bibliographique

Cheng, A.Y.Y., Fantus, I.G., (2005). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 172, 213–26. doi :10.1503/cmaj.1031414

Gasteyger, C., Egli, M. (2006), Les antidiabétiques oraux : quelle place en 2006 ? *Rev Med Suisse*, 2, no. 068, 1446–1452.

Colagiuri S, Matthews D, Leiter LA, Chan SP, Sesti G, Marre M. (2018). The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: A comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents. *DiabetesRes Clin Pract.* 2018 Sep ;143 :1-14.

Confederat L, Constantin S, Lupașcu F, Pânzariu A, Hăncianu M, Profire L. (2015 Apr-Jun). HYPOGLYCEMIA INDUCED BY ANTIDIABETIC SULFONYLUREAS. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* ;119(2) :579-84.



Dalton T.P., Scertzer H.G., PugaA. (2002). Regulation of gene expression by reactive oxygen. *Signalling*.p: 879.

Daphnegnidium, (2006). Evaluation in vivo de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait aqueux L. face à une hépatotoxicité induite par le CCl4.

Deaton C.H.M., Marlin D.J. (2003). Exercise-associatedoxidativestress. *Clin Tech Equine Pract.*2(3): 278-91.

DeFronzo, R. A. (1988). "Lipid metabolism in type II diabetes." *Diabetes Care*.

Del Prato, S.; Pulizzi, N., (2006). The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 55 : S20-27.

DOMENZI A. (2011) les nouveaux antidiabétiques oraux : Les incrétinomimétiques et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4. Doctorat de l'université de Limogne 2011, p175.

Dorosz, P., (1995). Guide pratique des interactions médicamenteuses. 5ème Edition, Maloine, Paris, pp.13-15, 1995.

Douris P.C., Elokda A.S., Handrakis J.P., Principal S., et al. (2009). Martial art training enhances the glutathione antioxidant system in middle-aged adults. *J Strength Cond Res.* 23(5). p: 1518-23.

Références bibliographique



E

Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. p :341-349.

El-Wakil H.B, Radwan M.A. (1991). Biochemical studies on the terrestrial snail *Eobaniavermiculata* (Muller) treated with some pesticides. *J.Environ.sci.Health.* p : 26



F

Ferreira-Vieira, T. H., Guimaraes, I. M., Silva, F. R., & Ribeiro, F. M. (2016).

Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system. *Current Neuropharmacology*, 14(1), 101-115.

Flament, JB., Delattre, JF., & Hidden, G. (1982). The Mechanisms Responsible for Stabilising the Liver. *AnatomiaClinica*, 4 (2), 125-135. Doi: 10.1007/BF01800622.

Fonseca, V. A. (2003). "Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus." *The American Journal of Medicine*, 115(8 Suppl 1), 42S-48S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.09.006.

Fontaine E (2007). Radicaux libres et vieillissement. *CahNutrDiét* 42(2) : 110-115



G

Gandillet, A. (2004). Evaluation de la cinétique de régénération hépatique et de l'efficacité de transplantation d'hépatocytes dans différents modèles murins d'insuffisance hépatique. Thèse de doctorat en sciences du vivant, Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. L'Université Louis Pasteur Strasbourg I, Strasbourg, France.

Gao, J., Zhu, J., Wen, S., & Yu, W. (2014). Gliclazide inhibits acetylcholinesterase activity in vitro and in vivo. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(4), 1261-1272.

Garrel C., Ceballos-Picot I., Germain G., Al-Gubory K.H. (2007). Oxidative stressinducible antioxidant adaptive response during prostaglandin F2alpha-induced luteal cell death in vivo. *Free radical research.*41: 251-259.

Références bibliographique

Ghadeer A. R. Y. Suaifan; Mayadah B. Shehadeh; Rula M. Darwish; Hebah Al-Ijel; and Vincenzo Abbate (2019). Design, Synthesis and in Vivo Evaluation of Novel Glycosylated Sulfonylureas as Antihyperglycemic Agents, *Molecules* 2015, 20, 20063–20078.

Goldberg, R.B.; Einhorn, D.; Lucas, C.P., (1998). Un essai randomized placebocontrolled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 21: 1897-1903.

Goldsworthy A.C., Mordue W., Guthkelch J. (1972). Studies on insect adipokinetic hormones *Gen.Comp. Endocrinol.* p:306-314.

Gómez-Huelgas, R., Gómez-Cerezo, J., Bernal-López, M. R., et al. (2002). "Renal function in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas: a prospective cohort study." *Diabetes Care*, 25(4), 807-812. DOI: 10.2337/diacare.25.4.807.

Góth L., Rass P., Páy A. (2004). Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *Molecular Diagnostics*.8 :141-149.

Groop, L. C. (1992). Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*, 15(6), 737-754.

Gustafson, G., et al. (1993). "Effects of sulfonylureas on calcium metabolism in type 2 diabetes patients." *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 76(5), 1125-1130. DOI: 10.1210/jcem.76.5.8492893.



Haffner, S. M., & Stern, M. P. (1988). The effect of sulfonylurea treatment on cardiovascular risk factors in NIDDM patients. *Diabetes Care*, Volume(Issue), pages. DOI/PMID.

Haleng, J., Pincemail, J., Defraignem J.O. & Chapelle, J.P. (2007). Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liège*, 62(10) : 628-638.

Hambrock A, Löffler-Walz C, Quast U. (2002 Aug). Glibenclamide binding to sulphonylurea receptor subtypes: dependence on adenine nucleotides. *Br J Pharmacol* ;136(7) :995-1004.

Herman, W. H., & Eastman, R. C. (1998). "The effects of oral hypoglycemic agents on serum protein levels." *Metabolism*, 47(4), 389-395. DOI: 10.1016/S0026-0495(98)90290-1.

Références bibliographique

Howlett, D. R., & Bailey, C. J. (1999). Glucagon-like peptide-1 and islet neogenesis. *Lancet*, 354(9186), 1230-1231.

Hupfeld, C.B. et al. (2009). Case study of sulfonylurea-induced hepatic injury. *Consultant Pharmacist*, 24(5) :406-412



I

Ibrahim, S., Naqvi, S., Perveen, R., Abrar, H., Akram, Z., Tabassum, H., & Sheikh, S. (2019). Hepatoprotective and antidiabetic effect of *Guaiacum officinale* in diabetes induced male albino wistar rats. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 32(5(Supplementary)), 2251–2256.

Inzucchi SE. (2002 Jan 16) Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* ;287(3) :360-72.



J

Jackson JE, Bressler R. (1981 Oct). Clinical pharmacology of sulphonylureahypoglycaemic agents: part 2. *Drugs* ;22(4) :295-320.

Jacob C., Knight I., Winyard P.G. (2006). Aspects of the biological redox chemistry of cysteine: from simple redox responses to sophisticated signalling pathways. *Biol Chem*. 387 :1385-1397.



K

Kawano, A., Aroni, J., Miyazaki, M., & Nakamura, T. (2009). Effects of sulfonylureas on liver fat metabolism. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 86, S48-S53.

Klotz, F ; Nicolas, X ; Debonne, J.M; Garcia, JF ; Andreu, JM. (2000). Kystes hydatiques du foie. 7(23), 16. Paris.

Références bibliographique

Koechlin-Ramonatxo, C. (2006). Oxygen, oxidative stress and antioxidant supplementation, or another way for nutrition in respiratory diseases, *Nutritionclinique et metabolism*, 20,165-177.

Kregel K.C., Zhang H.J. (2007). An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 292 (1): R18-36.

Krentz, A. J., & Bailey, C. J. (2005). Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 65(3), 385-411.

Krentz, A., Bailey, C., (2005). Oral antidiabetic agents: Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 65, 385–411.

Kusmic, C. et al. (2000). Diabetes induced by alloxan and streptozotocin in the rat. *Period Biol*, 102 :31-38.



Laleu, B., Poupon, J., Annereau, J. P., Hauquier, F., Besnard, M., Cussac, D., & Page, G. (2010). Bioisosteric transformation of glibenclamide into covalent inhibitors of glutathione S-transferase. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25(6), 772-782.

Lebovitz, H. E., & Banerji, M. A. (2001). "Insulin secretagogues: old and new." *Diabetes Reviews*, 9(2), 139-153. DOI: 10.1016/S1056-8727(01)00119-8.

Lebovitz, H. E., et al. (1998). "Sulfonylureas and their effects on bone and mineral metabolism." *Diabetes Care*, 21(4), 601-606. DOI: 10.2337/diacare.21.4.601.

Lebovitz, H.E., (2004). Oral antidiabetic agents: 2004. *Med. Clin. North Am.* 88, 847–863. doi: 10.1016/j.mcna.2004.05.002

Levine, R., (1984). Sulfonylureas: background and development of the field. *Diabetes Care*,7(1): 3-7.

Lewis, J. H., & Stine, J. G. (2013). "Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors." *Clinics in Liver Disease*, 17(4), 647-666. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.009.

Références bibliographique

Lin, C.-H., Chao, E. C., Huang, C.-Y., & Lin, M.-W. (2008). "Effect of Glimepiride on Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus." *Clinical Therapeutics*, 30(5), 912-920. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.05.005.

Loubatieres-Mariani, M. M., (2007). The discovery of hypoglycemic sulfamides. *J. Soc. Biol.*, 201: 121-125, 2007.

Lv W, Wang X, Xu Q, Lu W. (2020). Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Curr Top Med Chem.* 2020 ;20(1) :37-56.



Makimo, H., Naito, Y., Akahane, M., Miyagawa, M., Amano, S., & Fukuda, S. (2015). Effects of the antidiabetic sulfonylurea gliclazide on nephropathy in a rat model of type 2 diabetes. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 38(8), 1208-1216.

Mani, U. V., Mani, I., Schroeder, M., & Lfau, J. (2013). Metabolic consequences of sulfonylurea therapy. *Biochemical Pharmacology*, 86(6), 777-785.

McHardy SF, Wang HL, McCowen SV, Valdez MC. (2017). Recent advances in acetylcholinesterase Inhibitors and Reactivators: an update on the patent literature (2012-2015). *Expert OpinTher Pat.* 2017 Apr ;27(4) :455-476.

Michel Vincent, (2006). Etudes des effets toxiques des ions métalliques du cadmium sur la formation et l'activité des photosystèmes chez l'algue unicellulaire *chlamydomonas reinhardtii* ; Mémoire présenté comme exigence partielle de la maîtrise en chimie.134p



Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. (2009). Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* .2009 ;52:17–30.

Nazreen, S., Kaur, G., Haider, S., Shukla, N., & Anwar, K. (2012). Renoprotective effect of gliclazide, a sulfonylurea in induced diabetic nephropathy in experimental rats. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 11(1), 7-12.

Références bibliographique



P

Pfeiffer, A. F., Homuth, K., Deuschle, M., Degenhardt, T., & Wahl, P. (1996). Effect of Different Doses of Glibenclamide on Lipid Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(1), 223-228.

Poirier, J., Coujard, R., & Racadot, J. (1980). Précis d'histologie humain. Presses Université Lava.

Postic, C., & Girard, J. (2008). Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(3), 829-838.

Priyadarsini K.I. (2005). Molecular Mechanisms Involving Free Radical Reactions of Antioxidants and Radioprotectors. Founder's Day Special Issue. p: 1-6.

Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. (2002). Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes*. 2002 Dec ;51 Suppl 3: S368-76.

Putnam, W.S., Andersen, D.K., Jones, R.S., Lebovitz, H.E., (1981). Selective potentiation of insulin-mediated glucose disposal in normal dogs by the sulfonylurea glipizide. *J. Clin. Invest.* 67, 1016–1023.



Q

Qiu, W. Q., Walsh, D. M., Ye, Z., Vekrellis, K., Zhang, J., Podlisny, M. B., ... & Selkoe, D. J. (2008). Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid β -protein by degradation. *Nature Medicine*, 4(12), 1576-1577.



R

Rachel Therrien, (2009). Pharmacist, Bpharm, Msc Unité Hospitalière de recherche et d'enseignement VIH/sida Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. Réalisé grâce à une

Références bibliographique

subvention à l'éducation accordée par Tibotec, une division de Janssen-Ortho Inc. © 2009 Tibotec, une division de Janssen-Ortho Inc.

Radermecker, R., (2005a). Le risque hypoglycémique : implications Thérapeutiques. Rev Med Liege 60,461–465.

Ratnam V.D. Ankola D.D., Baradwaj V., Sahana D.K. (2006). Ravi Kumar, MNV. Role of antioxidants in Sciences. 81 :95-905.

Ré, D.B., Nafia, I., Nieoullon, A., Kerkerian, L., Had-Aissouni, L. (2005). Cerebraloxidative stress: are astrocytes vulnerable to low intracellular glutamate concentrations. Consequences for neuronal viability. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 24.doi : 10.1016/j.annfar.03.004: 502–509P.

Ribas, V., García-Ruiz, C., & Fernández-Checa, J. C. (2014). Glutathione and tumor growth: The fundamental role of glutathione in cancer metabolism. Cell Cycle, 13(16), 2492-2495.

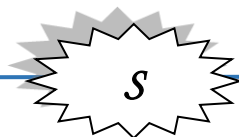
Riddle, M. C. (1997). Sulfonylureas. In J. E. Gerich & M. C. Raskin (Eds.), Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (pp. 103-125). American Diabetes Association.

Rizvi, A.A. et al. (2005). Biochim Biophys Acta 1717(1) :1-18

Rizzo, M., Rizvi, A. A., Spinas, G. A., Rini, G. B., & Berneis, K. (2014). Effect of Sulfonylureas on Lipid Levels in NIDDM. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 102(04), 222-227.

Rosolowsky, E. T., Niewczas, M. A., Ficociello, L. H., et al. (2008). "Effect of glimepiride on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease." Journal of the American Society of Nephrology, 19(6), 1174-1180. DOI: 10.1681/ASN.2007080845.

Russo-Marie, F. (1998). L'inflammation. Ed. John LibbeyEurotext, Paris, 565P



Sako, Y., & Grill, V. E. (1990). "Pancreatic beta cell response to glucose in rats with beta cell hyperplasia: further evidence for glucose desensitization." Diabetes, 39(12), 1580-1586. DOI: 10.2337/diabetes.39.12.1580.

Références bibliographique

Schade, D. S., & Eaton, R. P. (1992). "The effects of sulfonylureas on plasma lipids and lipoproteins." *Diabetes Care*, 15(7), 787-795. DOI : 10.2337/diacare.15.7.787.

Scheen, A., (1996). Les sulfamides hypoglycémisants, 50 ans après Loubatières. *Rev. Med. Liege*, 51: 90-93, 1996. *Science* 899(1) :191-208.-Stolt J. P., Sneller F. E.

Shibko S., Koivistoinen P., Tratnyek C.A., Newhall A.R., Fridman L. (1966). A method for sequential quantitative separation and determination of protein, RNA, DNA, lipid, and glycogen from a single rat liver homogenate or from a subcellular fraction. *Analytical Biochemistry*. P: 514-528.

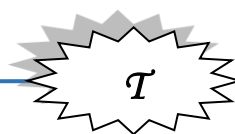
Shibko S., Koivistoinen P., Tratnyek C.A., Newhall A.R., Fridman L. (1966). A method for sequential quantitative separation and determination of protein, RNA, DNA, lipid, and glycogen from a single rat liver homogenate or from a subcellular fraction. *Analytical Biochemistry*. P: 514-528.

Silverberg AB, Ligaray KPL. (2008). Oral Diabetic Medications and the Geriatric Patient. *ClinGeriatr Med*.2008 ;24 :541–9.

Smith, D.A., Jones, R.M., (2008). The sulfonamide group as a structural alert: A distorted story? *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 11, 72–9.

Sommerfield, A.J. et al. (2003). *Diabet Med* 20(4) :305-313

Stadtman, E. R., & Levine, R. L. (2000). Protein oxidation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 899(1), 191-208.



Tielmans, A., Laloi-Michelin, M., Coupaye, M., Virally, M., Meas, T., Guillausseau, P.-J., (2007a). Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie). *Presse Med.* 36, 269–278.doi : 10.1016/j.lpm.2006.10.017

Tielmans, A., Virally, M., Coupaye, M., Laloi-Michelin, M., Méas, T., Guillausseau, P.-J., (2007b). Traitement médicamenteux du diabète



Références bibliographique

Vannini, P. et al. (1995). Diabetes Care 18(6) :777-785

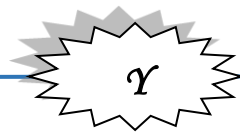
Verma, N., & Kumar, A. (2018). Understanding the Mechanisms of Action of Sulfonylureas and Their Effects on Health-Related Quality of Life. *Current Diabetes Reviews*, 14(2), 91-97.

Virally, M., Blicklé, J.-F., Girard, J., Halimi, S., Simon, D., Guillausseau, P.-J., (2007). Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *DiabetesMetab.* 33, 231–44. doi: 10.1016/j.diabet.2007.07.001

Virally, M., Laloi-Michelin, M., Coupaye, M., Kevorkian, J.P., Guillausseau, P.J., (2005). Diabète de Type 2 et insulinothérapie : situations transitoires et définitives. *Sang Thromb. Vaiss.* 17, 525– 532.



Wright, A. D.; Cull, C. A.; MacLeod, K. M., (2006). Hypoglycaemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J. Diabetes Complications*, 20: 395-401, 2006.



Yamanaka, K., Kato, K., & Miyamoto, K. (1999). *Journal of Applied Toxicology*, 19(3), 243-248. 1999.

Yang, H., Mei, Z., Chen, W., Pan, Y., Liu, L., Zhao, R., Ni, W., Wang, Y., & Fei, C. (2022). Therapeutic efficacy of dapagliflozin on diabetic kidney disease in rats. *International immunopharmacology*, 113(Pt A), 109272.

Yki-Jarvinen, H., Glucose toxicity. *Endocr. Rev.* (1992). 13: 415-431, 1992.

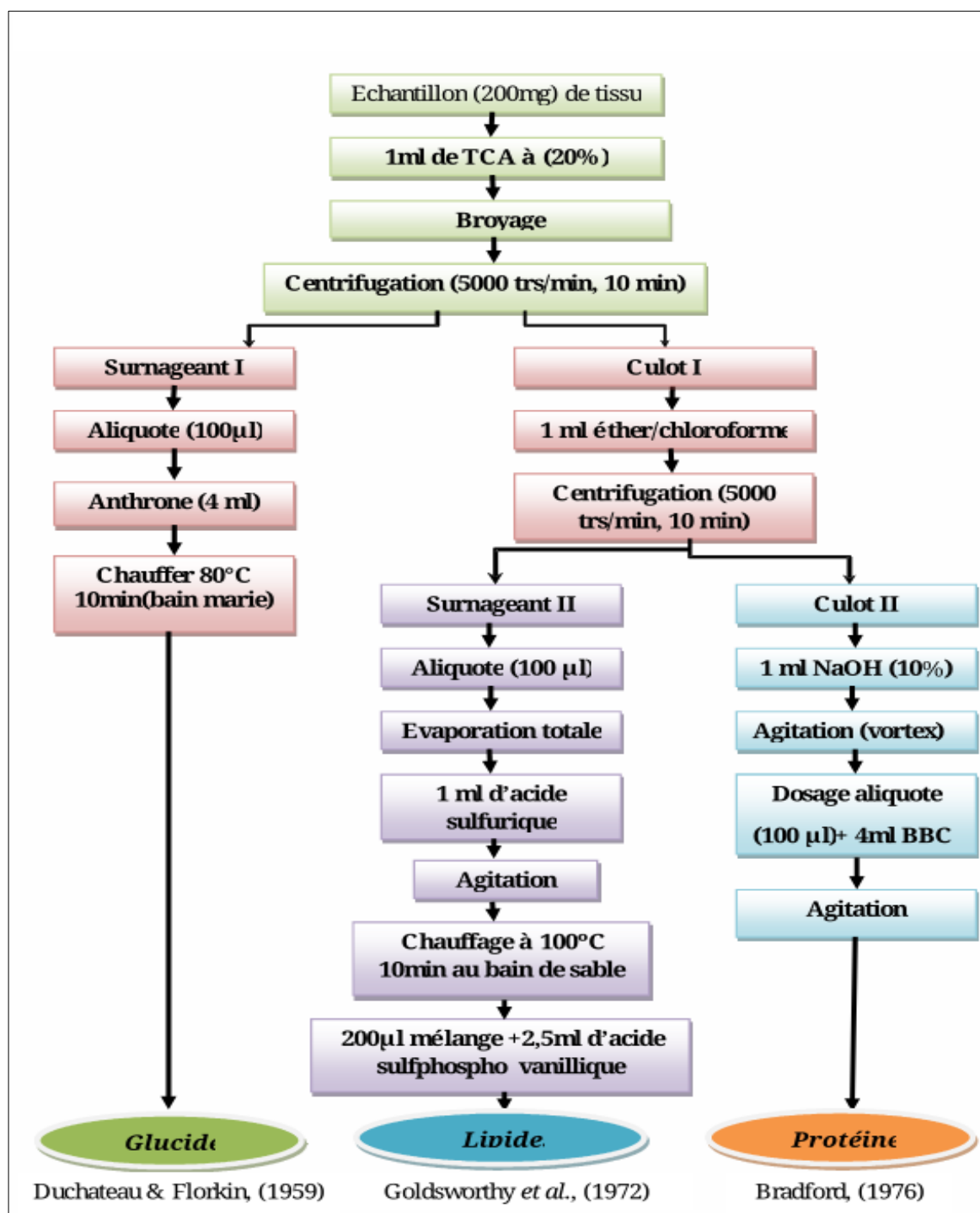
Yoshikawa T., Toyokuni S., Yamamoto Y., Naito Y. (2000). *Free Radicals in Chemistry, Biology and Medicine.* Eds: OICA International, London.

Yu B.P. (1994). Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev.* 74: 139-162.



Annexes

Annexe 1A. Méthodes d'extraction et dosage des principaux constituants biochimiques (Glucides, lipides, protéines.)



Annexes

Annexe 1B. Tableau de réalisation de la gamme d'étalonnage pour le dosage des protéines

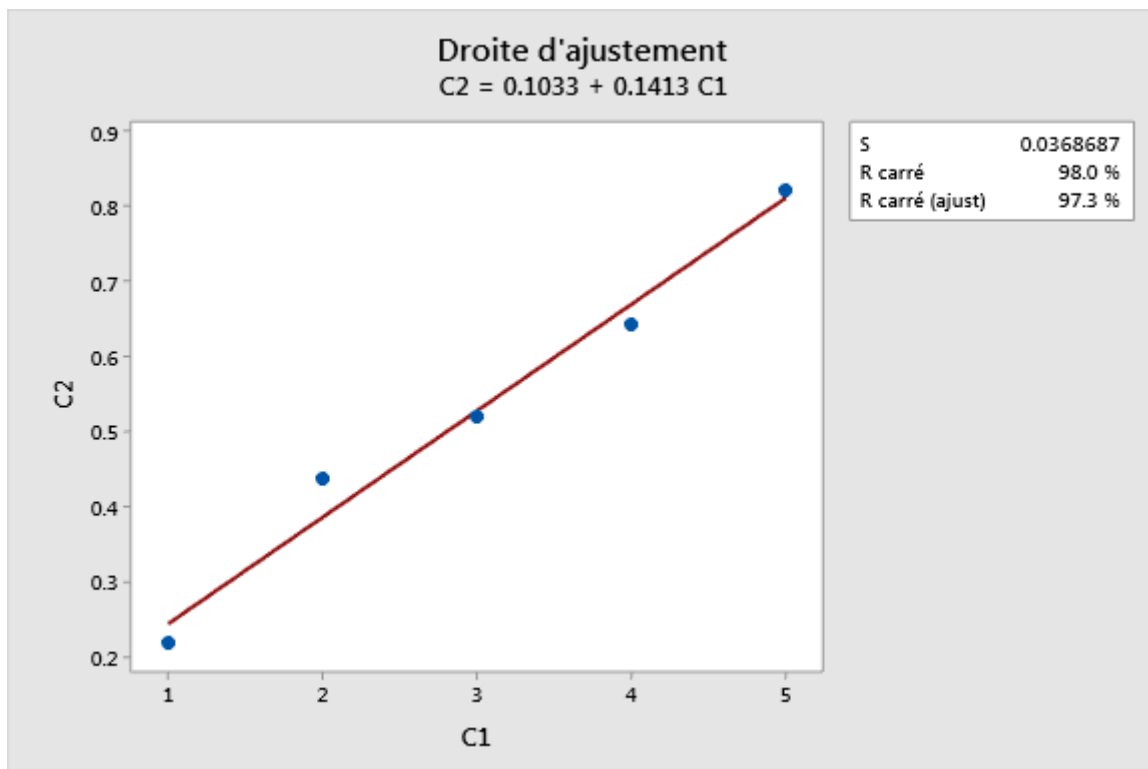
<i>Tubes</i>	0	1	2	3	4	5
<i>Quantité d'albumine Solution mère de BSA (μl)</i>	0	20	40	60	80	100
<i>Eau distillée (μl)</i>	100	80	60	40	20	0
<i>BBC (ml)</i>	4					

Annexe 1C. Tableau de réalisation de la gamme d'étalonnage pour le dosage des glucides

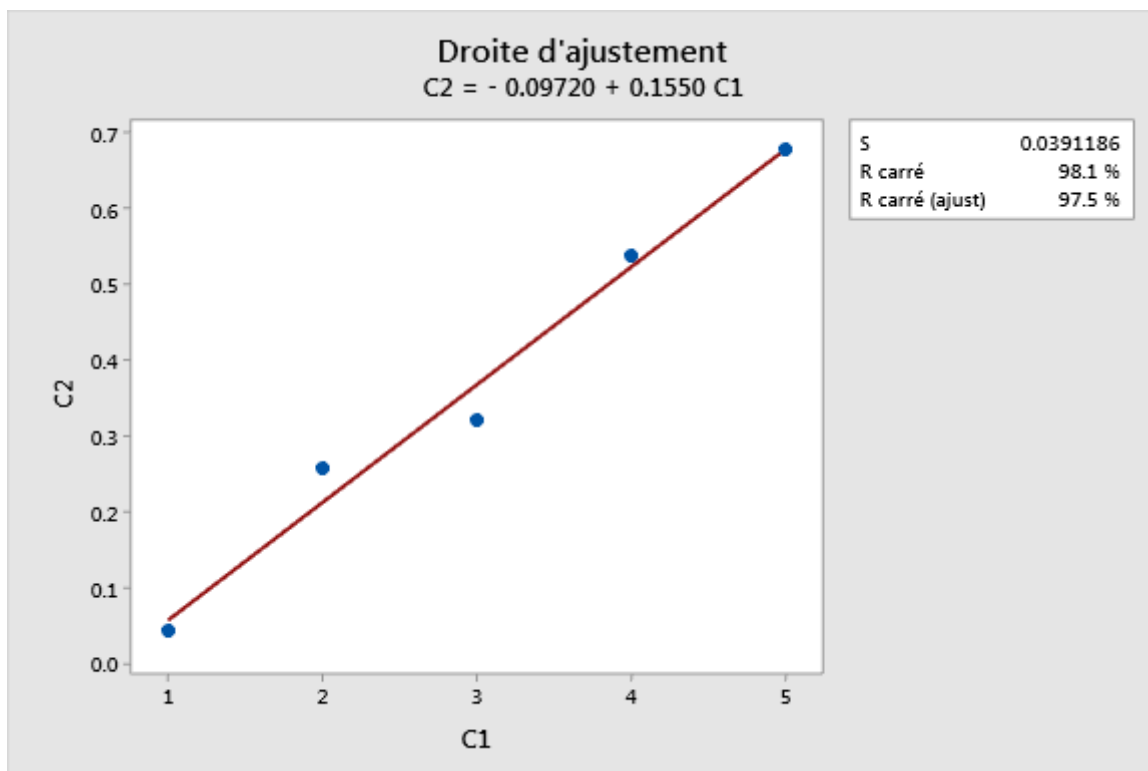
<i>Tubes</i>	0	1	2	3	4	5
<i>Solution mère de glucose (μl)</i>	0	20	40	60	80	100
<i>Eau distillée (μl)</i>	100	80	60	40	20	0
<i>Anthrone (ml) réactif</i>	4					

Annexe 1D. Tableau de réalisation de la gamme d'étalonnage pour le dosage des lipides

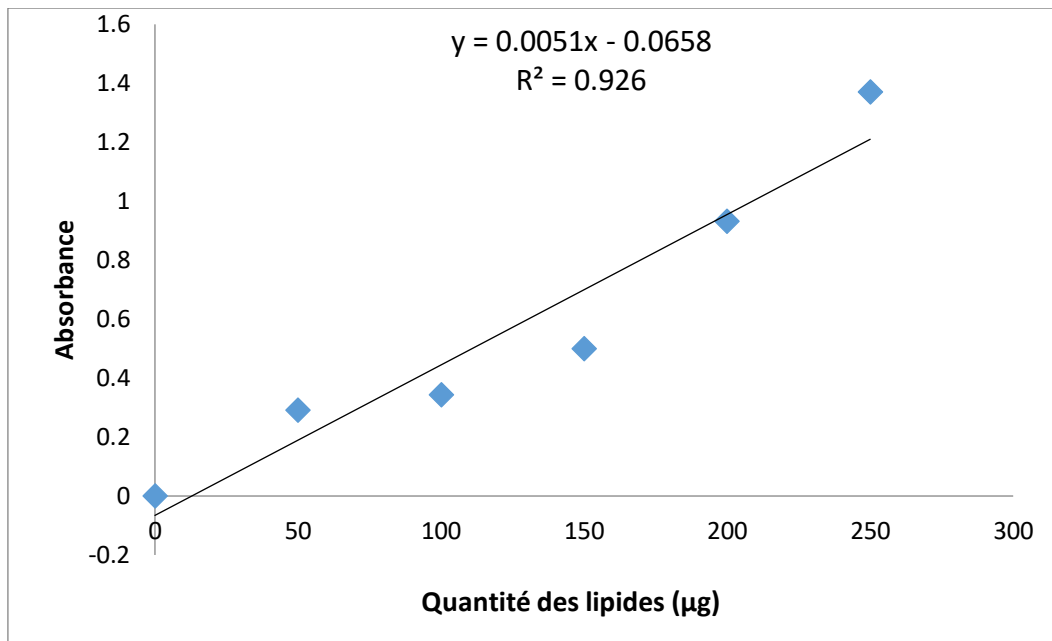
<i>Tubes</i>	1	2	3	4	5	6
<i>Solution mère de lipide (μl)</i>	0	20	40	60	80	100
<i>Solvant éther/chloroforme (μl)</i>	100	80	60	40	20	0
<i>Réactif sulphosphovanillinique (ml)</i>	2,5					
<i>Quantité de lipides (μg)</i>	0	50	100	150	200	250



Annexe 02. Droite de régression exprimant les absorbances à 595 nm en fonction des quantités de protéine (μg) (R^2 : coefficient de détermination)



Annexe 03. Droite de régression exprimant les absorbances à 530 nm en fonction de la quantité des glucides (μg) (R^2 : coefficient de détermination)



Annexe 04. Droite de régression exprimant les absorbances à 530 nm en fonction de la quantité des lipides (µg) (R^2 : coefficient de détermination)