

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTE DES SCIENCES

CENTRE DE RECHERCHE ET
DE FORMATION DOCTORALE
SCIENCE DE LA VIE, SANTE ET
ENVIRONNEMENT

UNITE DE FORMATION ET DE
RECHERCHE DOCTORALE EN
SCIENCE DE LA VIE



UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF SCIENCE

CENTRE FOR RESEARCH AND
TRAINING IN GRADUATE,
STUDIES IN LIFE HEALTH AND
ENVIRONMENT SCIENCES

RESEARCH AND DOCTORAL
TRAINING UNIT IN LIFE
SCIENCE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES
DEPARTMENT OF BIOLOGY AND ANIMAL PHYSIOLOGY

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ANIMALE
LABORATORY OF ANIMAL PHYSIOLOGY

Effets de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles
de *Terminalia glaucescens* Planch ex Benth (*Combretaceae*) sur des
paramètres métaboliques et du stress oxydant chez des souris
traitées à la streptozotocine

THESE

Soutenue le 26 Novembre 2025 en vue de l'obtention du diplôme de
Doctorat/PhD en Biologie des Organismes Animaux

Option : Physiologie Animale

Par

NYA NJOMEN Guy Bertrand Sabas

Matricule : 863957

DEA de Biologie des Organismes Animaux

Devant le jury composé de :

Président : KANSCI Germain, Professeur

Rapporteurs : KAMGANG René, Professeur

ESSAME OYONO Jean-Louis, Professeur

NJIKAM NJIFUTIE, Maître de Conférence

Membres : CHICHOM MEFIRE Alain, Professeur

DJIOGUE Séfirin, Maître de Conférence

MEGNEKOU Rosette, Maître de Conférence



Université de Yaoundé I

Université de Yaoundé I

Université de Yaoundé I

Université de Yaoundé I

Université de Buea

Université de Yaoundé I

Université de Yaoundé I

Année académique : 2024-2025

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

FACULTE DES SCIENCES

CENTRE DE RECHERCHE ET
DE FORMATION DOCTORALE
SCIENCE DE LA VIE, SANTE ET
ENVIRONNEMENT

UNITE DE FORMATION ET DE
RECHERCHE DOCTORALE EN
SCIENCE DE LA VIE



UNIVERSITY OF YAOUNDE I

FACULTY OF SCIENCE

CENTRE FOR RESEARCH AND
TRAINING IN GRADUATE,
STUDIES IN LIFE HEALTH AND
ENVIRONMENT SCIENCES

RESEARCH AND DOCTORAL
TRAINING UNIT IN LIFE
SCIENCE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES
DEPARTMENT OF BIOLOGY AND ANIMAL PHYSIOLOGY

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE ANIMALE
LABORATORY OF ANIMAL PHYSIOLOGY

Effets de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles
de *Terminalia glaucescens* Planch ex Benth (*Combretaceae*) sur des
paramètres métaboliques et du stress oxydant chez des souris
traitées à la streptozotocine

THESE

Soutenue le 26 Novembre 2025 en vue de l'obtention du diplôme de
Doctorat/PhD en Biologie des Organismes Animaux

Option : Physiologie Animale

Par

NYA NJOMEN Guy Bertrand Sabas

Matricule : 863957

DEA de Biologie des Organismes Animaux

Devant le jury composé de :

Président : KANSCI Germain, Professeur

Université de Yaoundé I

Rapporteurs : KAMGANG René, Professeur

Université de Yaoundé I

ESSAME OYONO Jean-Louis, Professeur

Université de Yaoundé I

NJIKAM NJIFUTIE, Maître de Conférence

Université de Yaoundé I

Membres : CHICHOM MEFIRE Alain, Professeur

Université de Buea

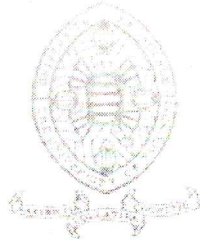
DJIOGUE Séfirin, Maître de Conférence

Université de Yaoundé I

MEGNEKOU Rosette, Maître de Conférence

Université de Yaoundé I

Année académique : 2024-2025



DEPARTMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES
DEPARTMENT OF ANIMAL BIOLOGY AND PHYSIOLOGY

ATTESTATION DE CORRECTION DE THÈSE DE DOCTORAT/PhD

Nous soussignés, membres du jury de thèse de Doctorat/PhD de Monsieur **NYA NJOMEN Guy Bertrand Sabas**, matricule **863957**, soutenue le 26 Novembre 2024 par autorisation N°12-2619/UYI/VR-VR-EPDTIC/DAAC/DA-AAC/DRD/CB-ER du 25 octobre 2024 de Monsieur le Recteur de l'Université de Yaoundé I, attestons que les corrections exigées au candidat lors de l'évaluation ont été effectuées et que le document peut être déposé sous sa forme actuelle.

En foi de quoi la présente attestation lui est établie et délivrée pour servir et valoir ce que de droit.


KANSKI Germain
Professeur Titulaire - HDR, Rennes
Sciences Alimentaires et Nutrition
Université de Yaoundé I

Président du Jury


P. KANSKI

Fait à Yaoundé, le **23 JAN 2025**.....


Examineur(s)


Sefirin DJIOGUE, PhD
Associate Professor
University of Yaounde I

Chef de Département


Sévilor KEKEUNOU
Faculté des Sciences
Université de Yaoundé I



UNIVERSITÉ DE YAOUNDÉ I Faculté des Sciences Division de la Programmation et du Suivi des Activités Académiques		THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I Faculty of Science Division of Programming and Follow-up of Academic Affairs
LISTE DES ENSEIGNANTS PERMANENTS		LIST OF PERMANENT TEACHING STAFF

LISTE PROTOCOLAIRE DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

ANNÉE ACADEMIQUE 2023/2024

(Par Département et par Grade)

DATE D'ACTUALISATION 04 Juin 2024

ADMINISTRATION

DOYEN : OWONO OWONO Luc Calvin, *Professeur*

VICE-DOYEN / DPSAA : NDJIGUI Paul Désiré, *Professeur*

VICE-DOYEN / DSSE : NYEGUE Maximilienne Ascension, *Professeur*

VICE-DOYEN / DRC : NOUNDJEU Pierre, *Maître de Conférences*

Chef Division Administrative et Financière : NDOYE FOE Florentine Marie Chantal, *Maître de Conférences*

Chef Division des Affaires Académiques, de la Recherche et de la Scolarité DAARS :
 AJEAGAH Gideon AGHAINDUM, *Professeur*

1- DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE (BC) (42)

N°	NOMS ET PRÉNOMS	GRADE	OBSERVATIONS
1.	BIGOGA DAIGA Jude	Professeur	En poste
2.	FEKAM BOYOM Fabrice	Professeur	En poste
3.	KANSCI Germain	Professeur	En poste
4.	MBACHAM FON Wilfred	Professeur	En poste
5.	MOUNDIPA FEWOU Paul	Professeur	<i>Chef de Département</i>
6.	NGUEFACK Julienne	Professeur	En poste
7.	NJAYOU Frédéric Nico	Professeur	En poste
8.	OBEN Julius ENYONG	Professeur	En poste

9.	ACHU Merci BIH	Maître de Conférences	En poste
10.	AZANTSA KINGUE GABIN B.	Maître de Conférences	En poste
11.	BELINGA née NDOYE FOE F. M.	Maître de Conférences	<i>Chef DAF/FS</i>
12.	DAKOLE DABOY Charles	Maître de Conférences	En poste
13.	DONGMO LEKAGNE Joseph B.	Maître de Conférences	En poste
14.	DJUIDJE NGOUNOUE Marceline	Maître de Conférences	En poste
15.	DJUUKWO NKONGA Ruth Viviane	Maître de Conférences	En poste
16.	EFFA ONOMO Pierre	Maître de Conférences	<i>VD/FS/Univ Ebwa</i>
17.	EWANE Cécile Annie	Maître de Conférences	En poste
18.	KOTUE TAPTUE Charles	Maître de Conférences	En poste
19.	LUNGA Paul KEILAH	Maître de Conférences	En poste

20.	MANANGA Marlyse Joséphine	Maître de Conférences	En poste
21.	MBONG ANGIE M. Mary Anne	Maître de Conférences	En poste
22.	MOFOR née TEUGWA Clotilde	Maître de Conférences	<i>Doyen FS/UDs</i>
23.	NANA Louise épouse WAKAM	Maître de Conférences	En poste
24.	NGONDI Judith Laure	Maître de Conférences	En poste
25.	Palmer MASUMBE NETONGO	Maître de Conférences	En poste
26.	PECHANGO NSANGO Sylvain	Maître de Conférences	En poste
27.	TCHANA KOUATCHOUA Angèle	Maître de Conférences	En poste

28.	AKINDEH MBUH NJI	Chargé de Cours	En poste
29.	BEBEE Fadimatou	Chargée de Cours	En poste
30.	BEBOY EDJENGUELE Sara N.	Chargé de Cours	En poste
31.	FONKOUA Martin	Chargé de Cours	En poste
32.	FOUPOUAPOUOGNIGNI Yacouba	Chargé de Cours	En poste
33.	KOUOH ELOMBO Ferdinand	Chargé de Cours	En poste
34.	MBOUCHE FANMOE Marceline J.	Chargé de Cours	En poste
35.	OWONA AYISSI Vincent Brice	Chargé de Cours	En poste
36.	WILFRED ANGIE ABIA	Chargé de Cours	En poste

37.	BAKWO BASSOGOG Christian B.	Assistant	En Poste
38.	ELLA Fils Armand	Assistant	En Poste
39.	EYENGA Eliane Flore	Assistant	En Poste
40.	MADIESSE KEMGNE Eugénie A.	Assistant	En Poste
41.	MANJIA NJIKAM Jacqueline	Assistant	En Poste
42.	WOGUIA Alice Louise	Assistant	En Poste

2- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE ANIMALES (BPA) (49)

1.	AJEAGAH Gideon AGHAINDUM	Professeur	<i>DAARS/FS</i>
2.	DIMO Théophile	Professeur	En Poste
3.	DJIETO LORDON Champlain	Professeur	En Poste
4.	DZEUFIET DJOMENI Paul Désiré	Professeur	En Poste
5.	ESSOMBA née NTSAMA MBALA	Professeur	<i>CD et VD/FMSB/UIYI</i>
6.	KEKEUNOU Sévior	Professeur	<i>Chef de Département</i>
7.	NJAMEN Dieudonné	Professeur	En poste
8.	NOLA Moïse	Professeur	En poste
9.	TAN Paul VERNYUY	Professeur	En poste
10.	TCHUEM TCHUENTE Louis Albert	Professeur	<i>Inspecteur de service / Coord. Programme / MINSANTE</i>
11.	ZEBAZE TOGOUET Serge Hubert	Professeur	En poste

12.	ALENE Désirée Chantal	Maître de Conférences	<i>Vice Doyen/Uté Ebwa</i>
13.	ATSAMO Albert Donatien	Maître de Conférences	En poste
14.	BILANDA Danielle Claude	Maître de Conférences	En poste
15.	DJIOGUE Séfirin	Maître de Conférences	En poste
16.	GOUNOUE KAMKUMO Raceline	Maître de Conférences	En poste

17.	JATSA BOUKENG Hermine épse MEGAPTCHÉ	Maître de Conférences	En Poste
18.	KANDEDA KAVAYE Antoine	Maître de Conférences	En poste
19.	LEKEUFACK FOLEFACK Guy B.	Maître de Conférences	En poste
20.	MAHOB Raymond Joseph	Maître de Conférences	En poste
21.	MBENOUN MASSE Paul Serge	Maître de Conférences	En poste
22.	MEGNEKOU Rosette	Maître de Conférences	En poste
23.	MOUNGANG Luciane Marlyse	Maître de Conférences	En poste
24.	NOAH EWOTI Olive Vivien	Maître de Conférences	En poste
25.	MONY Ruth épse NTONE	Maître de Conférences	En Poste
26.	MVEYO NDANKEU Yves Patrick	Maître de Conférences	En poste
27.	NGUEGUIM TSOFACK Florence	Maître de Conférences	En poste
28.	NGUEMBOCK	Maître de Conférences	En poste
29.	TAMSA ARFAO Antoine	Maître de Conférences	En poste
30.	TOMBI Jeannette	Maître de Conférences	En poste

31.	AMBADA NDZENGUE G. ELNA	Chargé de Cours	En poste
32.	BASSOCK BAYIHA Etienne Didier	Chargé de Cours	En poste
33.	ETEME ENAMA Serge	Chargé de Cours	En poste
34.	FEUGANG YOUNSSI François	Chargé de Cours	En poste
35.	FOKAM Alvine Christelle Epse KENGNE	Chargé de Cours	En poste
36.	GONWOULO NONO Legrand	Chargé de Cours	En poste
37.	KOGA MANG DOBARA	Chargé de Cours	En poste
38.	LEME BANOCK Lucie	Chargé de Cours	En poste
39.	MAPON NSANGOU Indou	Chargé de Cours	En poste
40.	METCHI DONFACK MIREILLE F.	Chargé de Cours	En poste
41.	NGOUATEU KENFACK Omer Bébé	Chargé de Cours	En poste
42.	NJUA Clarisse YAFI	Chargée de Cours	<i>CD : Uté Bamenda</i>
43.	NWANE Philippe Bienvenu	Chargé de Cours	En poste
44.	TADU Zephyrin	Chargé de Cours	En poste
45.	YEDE	Chargé de Cours	En poste
46.	YOUNOUSSA LAME	Chargé de Cours	En poste

47.	KODJOM WANCHE Jacguy Joyce	Assistante	En poste
48.	NDENGUE Jean De Matha	Assistant	En poste
49.	ZEMO GAMO Franklin	Assistant	En poste

3- DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE VÉGÉTALES (BPV) (32)

1.	AMBANG Zachée	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	DJOCGOUE Pierre François	Professeur	En poste
3.	MBOLO Marie	Professeur	En poste
4.	MOSSEBO Dominique Claude	Professeur	En poste
5.	NDONGO BEKOLO	Professeur	En poste
6.	ZAPFACK Louis	Professeur	En poste

7.	ANGONI Hyacinthe	Maître de Conférences	En poste
8.	BIYE Elvire Hortense	Maître de Conférences	En poste
9.	MAHBOU SOMO TOUKAM. Gabriel	Maître de Conférences	En poste
10.	MALA Armand William	Maître de Conférences	En poste
11.	MBARGA BINDZI Marie Alain	Maître de Conférences	<i>DAAC/UDla</i>
12.	NGALLE Hermine BILLE	Maître de Conférences	En poste
13.	NGONKEU MAGAPTCHE Eddy L.	Maître de Conférences	<i>CT/MINRESI</i>
14.	TONFACK Libert Brice	Maître de Conférences	En poste
15.	TSOATA Esaïe	Maître de Conférences	En poste
16.	ONANA JEAN MICHEL	Maître de Conférences	En poste

17.	DJEUANI Astride Carole	Chargé de Cours	En poste
18.	GONMADGE CHRISTELLE	Chargé de Cours	En poste
19.	MAFFO MAFFO Nicole Liliane	Chargé de Cours	En poste
20.	MANGA NDJAGA JUDE	Chargé de Cours	En poste
21.	NNANGA MEBENGA Ruth Laure	Chargé de Cours	En poste
22.	NOUKEU KOUAKAM Armelle	Chargé de Cours	En poste
23.	NSOM ZAMBO EPSE PIAL ANNIE CLAUDE	Chargé de Cours	<i>En détachement/ UNESCO MALI</i>
24.	GODSWILL NTSOMBOH NTSEFONG	Chargé de Cours	En poste
25.	KABELONG BANAHOU Louis-Paul-Roger	Chargé de Cours	En poste
26.	KONO Léon Dieudonné	Chargé de Cours	En poste
27.	LIBALAH Moses BAKONCK	Chargé de Cours	En poste
28.	LIKENG-LI-NGUE Benoit C	Chargé de Cours	En poste
29.	TAEDOUNG Evariste Hermann	Chargé de Cours	En poste
30.	TEMEGNE NONO Carine	Chargé de Cours	En poste
31.	DIDA LONTSI Sylvere Landry	Assistant	En poste
32.	METSEBING Blondo-Pascal	Assistant	En poste

4- DÉPARTEMENT DE CHIMIE INORGANIQUE (CI) (27)

1.	GHOGOMU Paul MINGO	Professeur	<i>Ministre Chargé de Mission PR</i>
2.	NANSEU NJIKI Charles Péguy	Professeur	En poste
3.	NDIFON Peter TEKE	Professeur	<i>CT MINRESI</i>
4.	NENWA Justin	Professeur	En poste
5.	NGOMO Horace MANGA	Professeur	<i>Vice Chancelor/UB</i>
6.	NJIOMOU C. épouse DJANGANG	Professeur	En poste
7.	NJOYA Dayirou	Professeur	En poste

8.	ACAYANKA Elie	Maître de Conférences	En poste
9.	EMADAK Alphonse	Maître de Conférences	En poste
10.	KAMGANG YOUNBI Georges	Maître de Conférences	En poste
11.	KEMMEGNE MBOUGUEM Jean C.	Maître de Conférences	En poste
12.	KENNE DEDZO GUSTAVE	Maître de Conférences	En poste
13.	MBEY Jean Aime	Maître de Conférences	En poste
14.	NDI NSAMI Julius	Maître de Conférences	<i>Chef de Département</i>

15.	NEBAH Née NDOSIRI Bridget NDOYE	Maître de Conférences	<i>Sénatrice/SENAT</i>
16.	NYAMEN Linda Dyorisse	Maître de Conférences	En poste
17.	PABOUDAM GBAMBIE AWAWOU	Maître de Conférences	En poste
18.	TCHAKOUTE KOUAMO Hervé	Maître de Conférences	En poste
19.	BELIBI BELIBI Placide Désiré	Maître de Conférences	<i>Chef Service/ ENS Bertoua</i>
20.	CHEUMANI YONA Arnaud M.	Maître de Conférences	En poste
21.	KOUOTOU DAOUDA	Maître de Conférences	En poste

22.	MAKON Thomas Beauregard	Chargé de Cours	En poste
23.	NCHIMI NONO KATIA	Chargée de Cours	En poste
24.	NJANKWA NJABONG N. Eric	Chargé de Cours	En poste
25.	PATOUOSSA ISSOFA	Chargé de Cours	En poste
26.	SIEWE Jean Mermoz	Chargé de Cours	En Poste
27.	BOYOM TATCHEMO Franck W.	Assistant	En Poste

5- DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE (CO) (34)

1.	Alex de Théodore ATCHADE	Professeur	<i>Vice-Doyen/DPSAA</i>
2.	DONGO Etienne	Professeur	<i>Vice-Doyen/FSE/UIYI</i>
3.	NGOUELA Silvère Augustin	Professeur	<i>CD/UDS</i>
4.	PEGNYEMB Dieudonné Emmanuel	Professeur	<i>Recteur U.Bta/ CD</i>
5.	MBAZOA née DJAMA Céline	Professeur	En poste
6.	MKOUNGA Pierre	Professeur	En poste
7.	TCHOUANKEU Jean-Claude	Professeur	<i>Doyen/FS/UIYI</i>

8.	AMBASSA Pantaléon	Maître de Conférences	En poste
9.	EYONG Kenneth OBEN	Maître de Conférences	En poste
10.	FOTSO WABO Ghislain	Maître de Conférences	En poste
11.	KAMTO Eutrophe Le Doux	Maître de Conférences	En poste
12.	KENMOGNE Marguerite	Maître de Conférences	En poste
13.	KOUAM Jacques	Maître de Conférences	En poste
14.	MVOT AKAK CARINE	Maître de Conférences	En poste
15.	NGO MBING Joséphine	Maître de Conférences	<i>Chef de Cellule MINRESI</i>
16.	NGONO BIKOBO Dominique Serge	Maître de Conférences	<i>C.E.A/MINESUP</i>
17.	NOTE LOUGBOT Olivier Placide	Maître de Conférences	<i>Dir ENS/Uté Bertoua</i>
18.	NOUNGOUE TCHAMO Diderot	Maître de Conférences	En poste
19.	TABOPDA KUATE Turibio	Maître de Conférences	En poste
20.	TAGATSING FOTSING Maurice	Maître de Conférences	En poste
21.	OUAHOUC WACHE Blandine M.	Maître de Conférences	En poste
22.	ZONDEGOUMBA Ernestine	Maître de Conférences	En poste

23.	MESSI Angélique Nicolas	Chargé de Cours	En poste
24.	MUNVERA MFIFEN Aristide	Chargé de Cours	En poste
25.	NGNINTEDO Dominique	Chargé de Cours	En poste
26.	NGOMO Orléans	Chargée de Cours	En poste
27.	NONO NONO Éric Carly	Chargé de Cours	En poste
28.	OUETE NANTCHOUANG Judith L.	Chargée de Cours	En poste
29.	SIELINOU TEDJON Valérie	Chargé de Cours	En poste
30.	TCHAMGOUE Joseph	Chargé de Cours	En poste
31.	TSAFFACK Maurice	Chargé de Cours	En poste
32.	TSAMO TONTSA Armelle	Chargé de Cours	En poste
33.	TSEMEUGNE Joseph	Chargé de Cours	En poste

34.	NDOGO ETEME Olivier	Assistant	En poste
-----	---------------------	-----------	----------

6- DEPARTEMENT DES ENERGIES RENOUVELABLES (ER) (1)

1.	BODO Bertrand	Professeur	<i>Chef de Département</i>
----	---------------	------------	----------------------------

7- DÉPARTEMENT D'INFORMATIQUE (IN) (22)

1.	ATSA ETOUNDI Roger	Professeur	<i>CD SI/MINESUP</i>
2.	FOUDA NDJODO Marcel Laurent	Professeur	<i>IGA/MINESUP</i>

3.	NDOUNDAM René	Maître de Conférences	En poste
4.	TSOPZE Norbert	Maître de Conférences	En poste

5.	ABESSOLO ALO'O Gislain	Chargé de Cours	<i>CC/MINFOPRA</i>
6.	AMINOU HALIDOU	Chargé de Cours	<i>Chef de Département</i>
7.	DJAM Xaviera YOUH - KIMBI	Chargé de Cours	En Poste
8.	DOMGA KOMGUEM Rodrigue	Chargé de Cours	En poste
9.	EBELE Serge Alain	Chargé de Cours	En poste
10.	HAMZA Adamou	Chargé de Cours	En poste
11.	JIOMEKONG AZANZI Fidel	Chargé de Cours	En poste
12.	KOUOKAM KOUOKAM E. A.	Chargé de Cours	En poste
13.	MELATAGIA YONTA Paulin	Chargé de Cours	En poste
14.	MESSI NGUELE Thomas	Chargé de Cours	En poste
15.	MONTHE DJIADEU Valery M.	Chargé de Cours	En poste
16.	NZEKON NZEKO'O ARMEL JACQUES	Chargé de Cours	En poste
17.	OLLE OLLE Daniel Claude G. Delort	Chargé de Cours	<i>DA ENSET Ebolowa</i>
18.	TAPAMO Hyppolite	Chargé de Cours	En poste

19.	BAYEM Jacques Narcisse	Assistant	En poste
20.	EKODECK Stéphane Gaël Raymond	Assistant	En poste
21.	MAKEMBE. S. Oswald	Assistant	<i>Directeur CUTI</i>
22.	NKONDOCK. MI. BAHANACK.N.	Assistant	En poste

8- DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES (MA) (33)

1.	AYISSI Raoult Domingo	Professeur	<i>Chef de Département</i>
----	-----------------------	------------	----------------------------

2.	KIANPI Maurice	Maître de Conférences	En poste
3.	MBANG Joseph	Maître de Conférences	En poste
4.	MBEHOU Mohamed	Maître de Conférences	<i>C. Division/ENSPY</i>
5.	MBELE BIDIMA Martin Ledoux	Maître de Conférences	<i>Chef de Département de modélisation et applications industrielles/ENSPY</i>
6.	NOUNDJEU Pierre	Maître de Conférences	<i>VDRC/FS/UYI</i>
7.	TAKAM SOH Patrice	Maître de Conférences	En poste
8.	TCHAPNDA NJABO Sophonie B.	Maître de Conférences	<i>Dir/AIMS Rwanda</i>
9.	TCHOUNDJA Edgar Landry	Maître de Conférences	En poste

10.	AGHOUKENG JIOFACK Jean	Chargé de Cours	<i>C. Cellule MINEPAT</i>
11.	BOGSO ANTOINE Marie	Chargé de Cours	En poste
12.	BITYE MVONDO Esther Claudine	Chargé de Cours	En poste
13.	CHENDJOU Gilbert	Chargé de Cours	En poste
14.	DJIADEU NGAHA Michel	Chargé de Cours	En poste
15.	DOUANLA YONTA Herman	Chargé de Cours	En poste
16.	KIKI Maxime Armand	Chargé de Cours	En poste
17.	LOUMNGAM KAMGA Victor	Chargé de Cours	En poste
18.	MBAKOP Guy Merlin	Chargé de Cours	En poste
19.	MBATAKOU Salomon Joseph	Chargé de Cours	En poste
20.	MENGUE MENGUE David Joël	Chargé de Cours	<i>CD/ENS Univ Ebwa</i>
21.	MBIAKOP Hilaire George	Chargé de Cours	En poste
22.	NGUEFACK Bernard	Chargé de Cours	En poste
23.	NIMPA PEFOUKEU Romain	Chargée de Cours	En poste
24.	OGADOA AMASSAYOGA	Chargée de Cours	En poste
25.	POLA DOUNDOU Emmanuel	Chargé de Cours	<i>En stage</i>
26.	TENKEU JEUFACK Yannick Léa	Chargé de Cours	En poste
27.	TCHEUTIA Daniel Duviol	Chargé de Cours	En poste
28.	TETSADJIO TCHILEPECK M. Eric.	Chargé de Cours	En poste

29.	FOKAM Jean Marcel	Assistant	En poste
30.	GUIDZAVAI KOUCHERE Albert	Assistant	En poste
31.	MANN MANYOMBE Martin Luther	Assistant	En poste
32.	MEFENZA NOUNTU Thiery	Assistant	En poste
33.	NYOUMBI DLEUNA Christelle	Assistant	En poste

9- DÉPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE (MIB) (24)

1.	ESSIA NGANG Jean Justin	Professeur	<i>Chef de Département</i>
2.	NYEGUE Maximilienne Ascension	Professeur	<i>VD/DSSE</i>
3.	SADO KAMDEM Sylvain Leroy	Professeur	En poste

4.	ASSAM ASSAM Jean Paul	Maître de Conférences	Doyen FASA
5.	BOUGNOM Blaise Pascal	Maître de Conférences	En poste
6.	BOYOMO ONANA	Maître de Conférences	En poste
7.	KOUITCHEU MABEKU Epse KOUAM Laure Brigitte	Maître de Conférences	En poste
8.	RIWOM Sara Honorine	Maître de Conférences	En poste
9.	NJIKI BIKOÏ Jacky	Maître de Conférences	En poste
10.	TCHIKOUA Roger	Maître de Conférences	<i>C.S de la Scolarité</i>

11.	ESSONO Damien Marie	Chargé de Cours	En poste
12.	LAMYE Glory MOH	Chargé de Cours	En poste
13.	MEYIN A EBONG Solange	Chargé de Cours	En poste
14.	MONI NDEDI Esther Del Florence	Chargé de Cours	SSPE/UIYI
15.	NKOUDOU ZE Nardis	Chargé de Cours	En poste
16.	NKOUÉ TONG Abraham	Chargé de Cours	En poste
17.	TAMATCHO KWEYANG B.	Chargé de Cours	En poste
18.	SAKE NGANE Carole Stéphanie	Chargé de Cours	En poste
19.	TOBOLBAÏ Richard	Chargé de Cours	En poste

20.	EZO'O MENGO Fabrice Télésfor	Assistant	En poste
21.	EHETH Jean Samuel	Assistant	En poste
22.	MAYI Marie Paule Audrey	Assistant	En poste
23.	NGOUE NAM Romial Joël	Assistant	En poste
24.	NJAPNDOUNKE Bilkissou	Assistant	En poste

10. DEPARTEMENT DE PHYSIQUE (PHY) (42)

1.	BEN- BOLIE Germain Hubert	Professeur	En poste
2.	BIYA MOTTO Frédéric	Professeur	<i>DG/HYDRO Mekin</i>
3.	DJUIDJE KENMOE épouse ALOYEM	Professeur	En poste
4.	EKOBENA FOU DA Henri Paul	Professeur	<i>Vice-Recteur. Uté Ngaoundéré</i>
5.	ESSIMBI ZOBO Bernard	Professeur	En poste
6.	EYEBE FOU DA Jean sire	Professeur	En poste
7.	HONA Jacques	Professeur	En poste
8.	NANA ENGO Serge Guy	Professeur	En poste
9.	NANA NBENDJO Blaise	Professeur	En poste
10.	NDJAKA Jean Marie Bienvenu	Professeur	<i>Chef de Département</i>

11.	NJANDJOCK NOUCK Philippe	Professeur	En poste
12.	NOUAYOU Robert	Professeur	En poste
13.	SAIDOU	Professeur	<i>Chef de centre/ IRGM/MINRESI</i>
14.	SIMO Elie	Professeur	En poste
15.	TABOD Charles TABOD	Professeur	<i>Doyen FSUniv/Bda</i>
16.	TCHAWOUA Clément	Professeur	En poste
17.	WOAFO Paul	Professeur	En poste
18.	ZEKENG Serge Sylvain	Professeur	En poste

19.	ENYEGUE A NYAM épouse BELINGA	Maître de Conférences	<i>Chef de Division de la formation continue et à distance/ENSPY</i>
20.	FEWO Serge Ibraïd	Maître de Conférences	En poste
21.	FOUEJIO David	Maître de Conférences	<i>Chef Cell/ MINADER</i>
22.	MBINACK Clément	Maître de Conférences	En poste
23.	MBONO SAMBA Yves Christian U.	Maître de Conférences	En poste
24.	MEL'I Joelle Larissa	Maître de Conférences	En poste
25.	MVOGO ALAIN	Maître de Conférences	En poste
26.	NDOP Joseph	Maître de Conférences	En poste
27.	SIEWE SIEWE Martin	Maître de Conférences	En poste
28.	VONDOU Derbetini Appolinaire	Maître de Conférences	En poste
29.	WAKATA née BEYA Annie Sylvie	Maître de Conférences	<i>Directeur/ENS/YUI</i>
30.	WOULACHE Rosalie Laure	Maître de Conférences	<i>En stage depuis février 2023</i>

31.	ABDOURAHIMI	Chargé de Cours	En poste
32.	AYISSI EYEBE Guy François Valérie	Chargé de Cours	En poste
33.	CHAMANI Roméo	Chargé de Cours	En poste
34.	DJOTANG TCHOTCHOU Angennes	Chargée de Cours	En poste
35.	EDONGUE HERVAIS	Chargé de Cours	En poste
36.	KAMENI NEMATCHOUA Modeste	Chargé de Cours	En poste
37.	LAMARA Maurice	Chargé de Cours	En poste
38.	NGA ONGODO Dieudonné	Chargé de Cours	En poste
39.	OTTOU ABE Martin Thierry	Chargé de Cours	<i>D. Unité production des réactifs/IMPM</i>
40.	TEYOU NGOUPO Ariel	Chargé de Cours	En poste
41.	WANDJI NYAMSI William	Chargé de Cours	En poste
42.	SOUFFO TAGUEU Merimé	Assistant	En poste

11- DÉPARTEMENT DE SCIENCES DE LA TERRE (ST) (42)

1.	BITOM Dieudonné-Lucien	Professeur	En poste
2.	EKOMANE Emile	Professeur	<i>C.Div./Uté Ebolowa</i>
3.	GANNO Sylvestre	Professeur	En poste
4.	NDAM NGOUPAYOU Jules-Remy	Professeur	En poste
5.	NDJIGUI Paul-Désiré	Professeur	<i>VD/DPSAA</i>
6.	NGOS III Simon	Professeur	En poste
7.	NKOUMBOU Charles	Professeur	En poste
8.	NZENTI Jean-Paul	Professeur	En poste

9.	ONANA Vincent Laurent	Professeur	<i>CD/Uté. Ebolowa</i>
10.	YENE ATANGANA Joseph Q.	Professeur	<i>Chef Div. /MINTP</i>

11.	BISSO Dieudonné	Maître de Conférences	<i>Chef de Département</i>
12.	Elisé SABABA	Maitre de Conférences	En poste
13.	EYONG John TAKEM	Maître de Conférences	En poste
14.	FUH Calistus Gentry	Maître de Conférences	<i>Sec.D'Etat/MINMIDT (ai)</i>
15.	GHOGOMU Richard TANWI	Maître de Conférences	<i>Chef de Div./Uté Bta</i>
16.	MBIDA YEM	Maitre de Conférences	En poste
17.	MBESSE Cécile Olive	Maitre de Conférences	En poste
18.	METANG Victor	Maître de Conférences	En poste
19.	MOUNDI Amidou	Maître de Conférences	<i>CT/MINIMDT</i>
20.	NGO BIDJECK Louise Marie	Maître de Conférences	En poste
22.	NGUEUTCHOUA Gabriel	Maître de Conférences	<i>CEA/MINRESI</i>
23.	NJILAH Isaac KONFOR	Maître de Conférences	En poste
24.	NYECK Bruno	Maître de Conférences	En poste
25.	TCHAKOUNTE Jacqueline épse NUMBEM	Maître de Conférences	<i>Chef. Cell /MINRESI</i>
26.	TCHOUANKOUE Jean-Pierre	Maître de Conférences	En poste
27.	TEMGA Jean Pierre	Maître de Conférences	En poste
28.	ZO'O ZAME Philémon	Maître de Conférences	<i>DG/ART</i>

29.	ANABA ONANA Achille Basile	Chargé de Cours	En poste
30.	ESSONO Jean	Chargé de Cours	En poste
31.	MAMDEM TAMTO Lionelle Estelle, épouse BITOM	Chargée de Cours	En poste
32.	MINYEM Dieudonné	Chargé de Cours	<i>CS/Uté Maroua</i>
33.	NGO BELNOUN Rose Noël	Chargée de Cours	En poste
34.	NGO'O ZE ARNAUD	Chargé de Cours	En poste
35.	NOMO NEGUE Emmanuel	Chargé de Cours	En poste
36.	NTSAMA ATANGANA Jacqueline	Chargée de Cours	En poste
37.	TCHAPTCHET TCHATO De P.	Chargé de Cours	En poste
38.	TEHNA Nathanaël	Chargé de Cours	En poste
39.	FEUMBA Roger	Chargé de Cours	En poste
40.	MBANGA NYOBE Jules	Chargé de Cours	En poste

41.	KOAH NA LEBOGO Serge P.	Assistant	En poste
42.	NGO'O ZE ARNAUD	Assistant	En poste
43.	TENE DJOUKAM Joëlle Flore	Assistante	En poste

Répartition chiffrée des Enseignants de la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I

NOMBRE D'ENSEIGNANTS

DÉPARTEMENT	Professeurs	Maîtres de Conférences	Chargés de Cours	Assistants	Total
BCH	8 (01)	20 (11)	9 (04)	6 (05)	42 (21)
BPA	11 (01)	19 (09)	16 (05)	3 (02)	49 (17)
BPV	6 (01)	10 (02)	14 (08)	2 (00)	32 (11)
CI	7 (01)	14 (04)	5 (01)	1 (00)	27 (06)
CO	7 (01)	15 (05)	11 (05)	1 (00)	34 (11)
ER	1 (00)		/	/	1 (0)
IN	2 (00)	2 (00)	14 (01)	4 (00)	22 (01)
MAT	1 (00)	8 (00)	19 (02)	5 (01)	33 (03)
MIB	3 (01)	7 (03)	9 (05)	5 (02)	24 (11)
PHY	18 (01)	12 (04)	11 (01)	1 (00)	42 (06)
ST	10 (00)	17 (03)	12 (03)	3 (01)	42 (07)
Total	74 (07)	123 (41)	120 (34)	31 (11)	348 (94)

Soit un total de **348 (94)** dont :

- Professeurs **74 (07)**
- Maîtres de Conférences **123 (41)**
- Chargés de Cours **120 (35)**
- Assistants **31 (11)**

() = Nombre de Femmes **94**

DEDICACE

**Je dédie ce travail à mes regrettés parents : papa
NJOMEN NYA Joseph et maman TCHANGHA Anne
qui n'ont pas pu récolter ce qu'ils ont semé.**

REMERCIEMENTS

Je témoigne ma profonde gratitude à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, notamment :

- **Au Pr. René KAMGANG** (Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I, Cameroun), Directeur de cette thèse. Je tiens à lui exprimer ma reconnaissance pour m'avoir permis d'effectuer ce travail de thèse. Je le remercie très chaleureusement d'avoir assuré ma formation et de m'avoir accordé sa confiance en m'intégrant dans son équipe de recherche. Ses conseils avisés et ses compétences scientifiques ont été des éléments essentiels dans l'aboutissement de cette thèse ;
- **Au Pr. ESSAME OYONO Jean Louis**, Directeur de l'IMPM, pour son encadrement, ses conseils scientifiques et ses suggestions ;
- **Au Dr GELOEN**, Directeur de recherches à l'INSERM et au **Pr. Christophe SOULAGE** qui ont facilité mon entrée au Laboratoire de Physiopathologie des Lipides et des Membranes de l'Université de Lyon I, et surtout pour ma formation aux différentes techniques scientifiques qui m'ont permis de réaliser ce travail ;
- **Au regretté Pr. NJIKAM NJIFUTIE**, pour ses conseils et ses remarques ;
- **Au Pr. Etienne DONGO** du Laboratoire de Chimie Organique (Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I, Cameroun) pour la préparation de l'extrait de la plante ;
- **Aux membres de l'équipe de GEMS** (General Endocrinology and Metabolism System) du Laboratoire de Physiologie Animale (Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I, Cameroun) pour leur collaboration ;
- **A Mr MFOPA Adamou de l'IMPM de Yaoundé**, pour ses conseils et sa disponibilité ;
- **Aux enseignants du Département de Biologie et Physiologie Animales**, (Faculté des Sciences, Université de Yaoundé I, Cameroun), précisément de l'option Physiologie Animale pour leur encadrement et les connaissances transmises ;
- A mon épouse **Madame Nicole NYA NJOMEN née MONGOUE TCHATCHU**, pour sa confiance et sa sollicitude ; qu'elle trouve ici l'expression de ma gratitude renouvelée ;
- A mes enfants **Ivana Nya-Jade NYA NJOMEN, Enzo Joseph NYA NJOMEN, et Nils Pierre NYA NJOMEN**, pour leurs encouragements ;
- A ma sœur aînée **Hortense YEMNGA NJOMEN**, qui est pour moi une seconde maman et mes frères et sœur **Jacques TCHATCHOUA NJOMEN, Ange NGAAN NDOUTAT, Hilaire TCHOUATEN NJOMEN**, et **Isabelle NGASSAM NJOMEN**, pour leurs encouragements ;
- A Maman **Jeannette NDATA** pour ses soutiens constants ;
- A la famille **TCHATCHU** pour leur bienveillance ;
- A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.
- Aux membres du jury pour le sacrifice consenti à l'évaluation de cette thèse.

SOMMAIRE

LISTE PROTOCOLAIRE DE LA FACULTÉ DES SCIENCES	i
DEDICACE	xii
REMERCIEMENTS	xiii
SOMMAIRE	xiv
LISTE DES FIGURES	xvii
LISTE DES TABLEAUX	xviii
LISTE DES ABREVIATIONS	xix
RÉSUMÉ	xxi
ABSTRACT	xxiii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE	5
I.1. Diabète	5
I.1.1. Diabète de type 1	5
I.1.2. Diabète de type 2	6
I.1.3. Diabète gestationnel	7
I.2. Stress oxydant et système antioxydant	8
I.2.1. Stress oxydant	8
I.2.2. Système antioxydant	9
I.3.1. Diabète induit par la streptozotocine	11
I.3.2. Mode d'action de la streptozotocine	12
I.4. Traitement du diabète sucré	12
I.4.1. Traitement diététique	13
I.4.2. Activité physique et contrôle du poids	13
I.4.3. Antidiabétiques oraux	13
I.4.4. Insulinothérapie	13
I.4.5. Traitement du diabète à partir des plantes médicinales	14
I.5. Tissu adipeux	14
I.5.1. Tissu adipeux blanc	15
I.5.2. Tissu adipeux brun	16
I.5.3. Métabolisme des lipides	16
I.6. Hormones adipocytaires	20
I.6.1. Leptine	20
I.6.2. Adiponectine	21
I.6.3. Résistine	22
I.7. Cholestérol et syndrome métabolique	22

I.8. Métabolisme des glucides.....	24
I.8.1. Insuline et biosynthèse	25
I.8.2. Régulation de l'insulinosécrétion	25
I.8.3. Mécanisme d'action de l'insuline	26
I.8.4. Effets métaboliques de l'insuline.....	27
I.9. Obésité	28
I.9.1. Généralités sur l'obésité.....	28
I.9.2. Prise en charge de l'obésité.....	30
I.10. Plante d'étude	31
I.10.1. Répartition géographique, description et noms vernaculaires	31
I.10.2. Usages traditionnels et investigation phytochimique	32
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES.....	34
II.1. Matériel.....	34
II.1.1. Plante.....	34
II.1.2. Animaux.....	34
II.1.3. Substances et réactifs.....	34
II.1.4. Dispositifs expérimentaux	34
II.2. Méthodes.....	35
II.2.1. Protocole de préparation de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de <i>T. glaucescens</i>	35
II.2.2. Détermination des doses	35
II.2.3. Préparation du volume d'extrait à utiliser.....	36
II.2.4. Analyse phytochimique de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>T. glaucescens</i>	36
II.2.5. Traitement des souris à la streptozotocine	37
II.2.6. Evaluation de l'effet de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>T. glaucescens</i> sur le comportement et les paramètres anthropométriques	38
II.2.7. Evaluation de l'effet de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>T. glaucescens</i> sur les paramètres métaboliques	39
II.2.8. Evaluation de la toxicité orale aiguë de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de <i>T. glaucescens</i>	53
II.2.9. Analyse statistique	53
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION.....	55
III.1. RESULTATS	55
III.1.1. Analyse phytochimique qualitative de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>T. glaucescens</i>	55

III.1.2. Effets de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>T. glaucescens</i> sur les paramètres anthropométriques	55
III.1.3. Effets de l'extrait sur les prises alimentaires, hydriques et sur le poids corporel chez les souris traitées à la streptozotocine.....	59
III.1.4. Effets de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>T. glaucescens</i> sur le métabolisme lipidique.....	61
III.1.5. Effets de l'extrait sur les paramètres lipidiques chez les souris traitées à la streptozotocine	62
III.1.6. Effets de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de <i>T. glaucescens</i> sur le métabolisme glucidique.....	63
III.1.7. Effets de l'extrait sur les paramètres du stress oxydant chez les souris traitées à la streptozotocine	65
III.1.8. Effets de l'extrait sur le taux hépatique des protéines totales	67
III.1.9. Toxicité aigüe de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>T. glaucescens</i> chez la souris.....	68
III.2. DISCUSSION.....	69
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	75
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	76
ANNEXES.....	I
PUBLICATIONS ISSUES DE LA THESE	XX

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Formes actives de l'oxygène dans la cellule	9
Figure 2 : Systèmes de défense contre les radicaux libres	10
Figure 3 : Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule	10
Figure 4 : Formule chimique de la streptozotocine	11
Figure 5 : Principales sécrétions d'un adipocyte blanc	15
Figure 6 : Contrôle de la lipolyse dans l'adipocyte humain	18
Figure 7 : Régulation orthosympathique des tissus périphériques et du tissu adipeux	19
Figure 8 : Interaction insuline/leptine.....	21
Figure 9 : Pathophysiologie du syndrome métabolique	23
Figure 10 : Transduction du signal insulinique : effets mitogènes et métaboliques	26
Figure 11 : Obésité et lipides circulants	29
Figure 12 : Photographie de <i>T. glaucescens</i>	32
Figure 13 : Protocole de préparation de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de <i>T. glaucescens</i>	35
Figure 14 : Variations des prises alimentaire (A) et hydrique (B) chez les souris traitées à l'extrait	56
Figure 15 : Variations du poids corporel chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>T. glaucescens</i>	57
Figure 16 : Variation de la prise alimentaire et hydrique, et le poids corporel chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>T. glaucescens</i> après injection de la streptozotocine	60
Figure 17 : Taux de glycérol libérés in vitro par les 3T3-L1 adipocytes traitées à l'extrait des feuilles de <i>T. glaucescens</i>	61
Figure 18 : Glycémie du test de tolérance au glucose chez les souris traitées à l'extrait des feuilles au chlorure de méthylène/méthanol de <i>T. glaucescens</i>	63
Figure 19 : Variation de la glycémie chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>T. glaucescens</i> après administration de la streptozotocine	64
Figure 20 : Concentrations plasmatiques de l'insuline chez les souris traitées à la streptozotocine	65
Figure 21 : Superoxyde dismutase (A), Glutathion peroxydase (B) et Catalase (C) chez les souris traitées à la streptozotocine	66
Figure 22 : Taux de Malondialdéhyde chez la souris traitée à la streptozotocine.....	67
Figure 23 : Taux de protéines totales du foie des souris traitées à la streptozotocine	68
Figure 24 : Valeur de DL50 de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>T. glaucescens</i> en administration intrapéritonéale chez la souris.....	68
Figure 25 : Spectre d'absorption du H ₂ O ₂ mesuré à l'aide d'un spectrophotomètre KONTRON UVIKON 932	VII
Figure 26 : Courbe étalon H ₂ O ₂	VIII
Figure 27 : Vitesse de disparition de H ₂ O ₂ en fonction de volumes de surnageant tissulaire	XIV
Figure 28 : Mesure spectrophotométrique de la dégradation de H ₂ O ₂ par un surnageant natif ou un surnageant inactivé par incubation pendant 15 min à 90 °C	XV
Figure 29 : Stabilité de l'absorbance à 240 nm de solutions de concentrations croissantes en H ₂ O ₂	XVI

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Protocole de détermination de la courbe d'étalonnage utilisée pour le dosage des triglycérides.....	40
Tableau II : Protocole de détermination de la courbe d'étalonnage utilisée pour le dosage du cholestérol total.	41
Tableau III : Protocole de détermination de la courbe d'étalonnage utilisée pour le dosage des acides gras non estérifiés.....	43
Tableau IV : Protocole de détermination de la courbe d'étalonnage utilisée pour le dosage du glycérol.	44
Tableau V : Protocole de dosage du glycérol dans les échantillons.	44
Tableau VI : Répartition et traitements des animaux	47
Tableau VII : : Protocole de dosage de l'activité de la catalase.	49
Tableau VIII : Protocole de détermination de la courbe d'étalonnage et du dosage du MDA.	51
Tableau IX : Protocole de détermination de la courbe d'étalonnage du BSA.	52
Tableau X : Classes des composés phytochimiques de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>Terminalia glaucescens</i>	55
Tableau XI : Quelques paramètres de croissance chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>Terminalia glaucescens</i>	58
Tableau XII : Niveaux de locomotion et d'anxiété chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>Terminalia glaucescens</i>	58
Tableau XIII : Taux des paramètres lipidiques et de leptine chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>Terminalia glaucescens</i>	62
Tableau XIV : Paramètres lipidiques chez les souris traitées à la streptozotocine et à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de <i>Terminalia glaucescens</i>	62

LISTE DES ABREVIATIONS

AcetylcoA : Acetylco-enzyme A
AGE : *Advanced glycation endproducts*
AGL : Acides gras libres
AGNE : Acides gras non estérifiés
ALBP-AG : Protéine de liaison des acides gras
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
AMPK : *Activated protein kinase*
ANP : *Atrial natriuretic peptide*
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ASP : *Acylation-stimulating protein*
ATGL : Adipose triglyceride lipase
ATP : Adénosine triphosphate
BNP : *Brain natriuretic peptide*
BSA : *Bovine serum albumin*
CAT : Catalase
CT : Cholesterol total
DID : Diabète insulino-dépendant
DL : Dose létale
DL₅₀ : Dose létale médiane
DMEM : *Dulbecco's Modified Eagle's Medium*
DMSO : Dimethyl sulfoxyde
DNID : Diabète non insulino-dépendant
DNID : Diabète non insulino-dépendant ;
DO : Densité optique
DTT : Dithiothreitol
EAO : Espèces actives de l'oxygène ;
EDTA : *Ethylene diamine tetra acetic acid*
EMC : *Encephalomyocarditis*
FABP-pm : *Plasma membrane fatty acid-binding protein*
FAT : *Fatty acid translocase*
FATP : *Fatty-Acid Transport Protein*
FID : Fédération Internationale du Diabète
G6Pase : Glucose-6-phosphatase
GC : Guanylyl cyclase
GEMS : *General Endocrinology and Metabolism System*
Glut : *Glucose transporter*
GMPc : Guanosine monophosphate cyclique
GPx : Glutathion peroxydase
HDL : *High density lipoproteins*
HLA : *Human leukocyte antigen*
IBMX : Isobutylméthylxanthine
IGF : Insulin-like growth factor
IL-6 : Interleukine 6
IMC : Indice de masse corporelle
IMPm : Institut de Recherches Médicales et D'études des Plantes Médicinales

IP : Intrapéritonéal
IRS-1 : *Insulin receptor substrate-1*
JAK : Janus kinase
KDa : Kilodalton
LCFA : *Long chain fatty acid*
LDL : *Low density lipoproteins*
LHS : Lipase hormono-sensible
LMG : Lipase des monoglycérides
LPL : Lipoprotéine lipase
MDA : Malondialdéhyde
MODY : *Maturity-onset diabetes in the young*
NADPH : Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NEFA : *Non esterified fatty acid*
NPR : *Natriuretic peptide receptor*
NPY : Neuropeptide Y
OMS : Organisation mondiale de la santé
PAI-1 : *Plasminogen activator inhibitor-1*
PBS : Tampon phosphate
PDE3B : Phosphodiesterase de type 3B
PEG : *Antibody-polyethylene*
PEPCK : Phosphoenolpyruvate carboxykinase
PI3-Kinase : Phosphatidyl-inositol-3 phosphate kinase
PKA : Proteine kinase A.
PKB/Akt : Proteine kinase B
PKG : Proteine kinase G.
PPARgamma : *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*
RL : Radicaux libres ;
SDS : Sodium dodecyl sulfate
SNS : Système nerveux sympathique
SOD : Superoxyde dismutase
SREB 1-c : *Sterol response element binding protein-1c*
STAT : *Signal Transducers and Activators of Transcription*
STZ : Streptozocine
TC : *Total cholesterol*
TG : Triglycerides
T. glaucescens : *Terminalia glaucescens.*
TBARS: *Thiobarbituric acid reactive substances*
TMP : *Tetramethylpyrazine*
TGF- β : *Transforming growth factor beta*
TNF- α : *Tumor necrosis factor alpha*
Ucp-1 : *Uncoupling Protein 1*
VLDL: *Very low density lipoproteins*

RÉSUMÉ

Le diabète est une maladie chronique grave survenant chez un individu lorsque sa glycémie est élevée, soit parce que son organisme ne peut pas produire assez d'insuline, ou qu'il n'en produit pas, ou encore qu'il ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il a été démontré que les concentrations élevées en glucose dans les milieux extra ou intracellulaires induisent un stress oxydant, considéré comme le moteur mobilisant les différents facteurs pathologiques vers les complications du diabète et les organes associés. Pendant longtemps, l'insuline a été la substance la plus utilisée dans le traitement du diabète de type 1 et dans certains diabètes de type 2. De nos jours, malgré l'efficacité de l'insuline, les plantes médicinales sont très utilisées en médecine traditionnelle, surtout dans les pays en développement où le coût élevé et la disponibilité de l'insuline freine son utilisation par les populations. Il faut noter que non seulement l'insuline n'est pas toujours disponible, mais les antidiabétiques oraux échouent à terme, même en polythérapie, à réguler la glycémie. Les plantes sont une source importante d'antioxydants et les études révèlent leurs effets antidiabétiques accompagnés d'un pouvoir antioxydant élevé, ce qui donne plus d'espoir pour prévenir et/ou limiter la progression du diabète et ses complications. La présente étude a été entreprise avec *Terminalia glaucescens* qui est une plante antidiabétique en médecine traditionnelle camerounaise. De ce fait, l'objectif de ce travail a été d'évaluer les effets anti-hyperglycémiques et antioxydants de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* chez les souris traitées à la streptozotocine. Au cours de ce travail, l'extrait utilisé a été un macérât des feuilles de *T. glaucescens*. La dose pharmacologique (200 mg/kg p.c) a été obtenue à partir de l'utilisation traditionnelle et a permis de générer les autres doses (100 et 300 mg/kg p.c). L'activité lipolytique *in vitro* de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* a été évaluée sur des adipocytes 3T3-L1 différenciés. Le dosage du glycérol a permis d'évaluer cette activité lipolytique *in vitro*. Les effets anti-hyperglycémiques et antioxydants de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de *T. glaucescens* ont été évalués sur les souris traitées par une administration unique de streptozotocine (STZ, 45 mg/kg, i.p.) pendant 5 jours consécutifs. Les travaux ont été réalisés avec des souris albinos mâles de souche *Mus musculus* logées dans des cages individuelles. La glycémie à jeun a été évaluée les jours 0, 3, 6 et 12. A l'issue de 15 jours de test, les animaux ont été anesthésiés au pentobarbital puis sacrifiés. Le sang a été prélevé par ponction intracardiaque et recueilli dans des tubes à essai contenant de l'EDTA et centrifugé. Le plasma a été prélevé pour la détermination de quelques biomolécules plasmatiques : lipides (triglycéride, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, AGNE) et hormones (insuline et leptine). La capacité antioxydante de l'extrait *in vivo*, à travers le dosage des enzymes antioxydants (Catalase, superoxyde dismutase et glutathion peroxydase) a été déterminée dans l'homogénat du foie. Les résultats obtenus à l'issue de ses tests ont montré que, dans l'étude *in vitro* sur les adipocytes 3T3-L1, l'extrait de *T. glaucescens* a induit une activité lipolytique marquée par

l'augmentation significative de la libération de glycérol comparé au contrôle recevant la norépinephrine ($p < 0,01$). *In vivo*, l'extrait à la dose de 300 mg/kg a diminué significativement les concentrations plasmatiques de leptine ($p < 0,05$), les taux des lipides plasmatiques tels que les triglycérides ($p < 0,05$), les cholestérols totaux ($p < 0,05$), les acides gras non esthérifiés ($p < 0,05$), la masse totale du tissu adipeux ($p < 0,05$) et la croissance pondérale ($p < 0,05$). Cette étude a révélé que comparé au témoin négatif traité à la STZ (45 mg/kg pc, ip), l'extrait de *T. glaucescens* à la dose de 300 mg/kg a baissé significativement la glycémie ($p < 0,01$), la polyphagie ($p < 0,01$), la polydypsie ($p < 0,01$), le taux du MDA ($p < 0,01$) pour les ramener aux valeurs proches du témoin normal ; par contre il a augmenté significativement l'insuline plasmatique ($p < 0,01$) et l'activité des enzymes antioxydantes, SOD ($p < 0,01$), CAT ($p < 0,01$), et GPx ($p < 0,01$). L'extrait à la dose de 300 mg/kg a également diminué significativement les lipides plasmatiques, TG ($p < 0,05$), CT ($p < 0,05$), LDL-c ($p < 0,05$), AGNE ($p < 0,05$).

En somme, ces résultats justifieraient l'utilisation de *T. glaucescens* en médecine traditionnelle dans le traitement du diabète. L'extrait serait un puissant antioxydant qui protégerait les cellules β contre l'action destructrice des radicaux libres en situation de diabète.

Mots clés : Diabète, Insuline, Streptozotocine, *Terminalia glaucescens*, Effets anti-hyperglycémiques, Effets antioxydantes, Effets lypolytiques, Radicaux libres.

ABSTRACT

Diabetes is a serious disease that occurs in a human when his blood sugar level is high because either his body cannot produce enough insulin, or it does not produce it, or if it cannot use insulin it produces. It has been shown that high glucose level in extra or intracellular environments induce oxidative stress, considered as the motor mobilizing various pathological factors towards the complications of diabetes and associated organs. For a long time, insulin was the most used substance in the treatment of type 1 diabetes and in some type 2 diabetes. Nowadays, despite the effectiveness of insulin, medicinal plants are widely used in traditional medicine; especially in developing countries where the high cost and availability of insulin hinders its use by populations. A great interest was given to plants which are huge source of antioxidants compounds and studies reveal their anti-diabetic effects along with the high antioxidant power, which gives more hope to prevent and or limit the progression of diabetes and its complications. The present study was undertaken with *Terminalia glaucescens* use in cameroonian traditional medicine to manage diabetes. Therefore, the aim of this study was to evaluate the anti-hyperglycemic and antioxidant effects of the methylene chloride/methanol leaves extract of *T. glaucescens* on a mice treated with streptozotocin. During this study, the extract used was a macerate of the leaves of *T. glaucescens* prepared in a mixture of methylene chloride/methanol (v/v) for 7 days at room temperature. The pharmacological dose (200 mg/kg b.w) was obtained from traditional use and two other doses were generated (100 and 300 mg/kg b.w). The *in vitro* lipolytic activity of the methylene chloride/methanol extract of *T. glaucescens* was evaluated on differentiated 3T3-L1 adipocytes cells. The dosage of glycerol was used to evaluate this lipolytic activity *in vitro*. The anti-hyperglycemic and antioxidant effects of the methylene chloride/methanol leaves extract of *T. glaucescens* were evaluated on a mice treated with a single administration of streptozotocin (STZ, 45 mg/kg, i.p.) for 5 consecutive days. The experiment was carried out with male albino mice of the *Mus musculus* strain housed in individual cages. Fasting blood glucose was assessed on days 0, 3, 6, and 12. At the end of the 15 days of the experiment, the animals were anesthetized with pentobarbital then sacrificed. Blood was collected into test tubes containing EDTA by intracardiac puncture and was centrifuged. The plasma was collected for the determination of some plasma biomolecules: lipids (triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, NEFA) and hormones (insulin and leptin). The antioxidant capacity of the extract *in vivo*, through the dosage of antioxidant enzymes (Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase) was determined in the liver homogenate. The results obtained from these experiments showed that, in the *in vitro* study on 3T3-L1 adipocytes cells, the extract of *T. glaucescens* induced a lipolytic activity marked by the significant increase in the release of glycerol ($p < 0.01$) compared to the control (receiving norepinephrine). *In vivo*, the extract at a dose of 300 mg/kg significantly reduced the plasmatic concentration of Leptin ($p < 0.05$), plasma lipids as TG ($p < 0.05$), TC ($p < 0.05$), NEFA ($p < 0.05$),

total adipose tissue mass ($p < 0.05$) and weight gain ($p < 0.05$). This study revealed that compared to the negative control treated with STZ (45 mg/kg b.w, i.p.) the extract of *T. glaucescens* at a dose of 300 mg/kg significantly decreases blood sugar ($p < 0.05$) and significantly increases plasma insulin ($p < 0.01$), food intake ($p < 0.01$), water intake ($p < 0.01$), MDA ($p < 0.01$) for bringing them back to values close to the normal control, however, increased the activity of antioxidant enzymes, as SOD ($p < 0.01$), CAT ($p < 0.01$), and GPx ($p < 0.01$), and also significantly decreased plasma lipids, as TG ($p < 0.05$), CT ($p < 0.05$), LDL-c ($p < 0.05$), and NEFA ($p < 0.05$). In conclusion, the effects induced by the extract of *T. glaucescens* could justify the traditional use of this plant in the treatment of diabetes. The extract could be a powerful antioxidant that protects β cells against the destructive action of free radicals in diabetes case.

Keywords: Diabetes, Insulin, Streptozotocin, *Terminalia glaucescens*, Anti-hyperglycemic effects, Antioxidant effects, Antilipolytic effects, Free radicals



INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le diabète est une épidémie planétaire (Crabbé, 2014). C'est une affection métabolique causée par une mauvaise utilisation du glucose par l'organisme, entraînant une hyperglycémie chronique. La prévalence du diabète de type 2 augmente considérablement dans le monde et cette hausse peut s'expliquer par le changement des modes de vie, la sédentarité et l'obésité généralisée (Mandereau et Fosse, 2018). Dans le monde, le diabète constitue l'une des urgences sanitaires du 21^{ème} siècle qui connaît l'évolution la plus rapide. En 2019, on estimait à 463 millions le nombre d'adultes (20-79 ans) vivant avec le diabète et ce nombre devrait atteindre 578 millions (10,2 %) en 2030 et 700 millions (10,9 %) en 2045 (FID, 2019). Selon les estimations, 24 millions de personnes étaient atteintes de diabète en Afrique en 2021, et ce chiffre devrait passer à 55 millions en 2045, soit une augmentation de 129 % (OMS, 2023). Le diabète de type 2 est la forme la plus répandue et se caractérise par une altération de la sécrétion de l'insuline par le pancréas et une résistance à l'action de l'insuline au niveau des tissus périphériques (Drame *et al.*, 2022). Il est maintenant prouvé que le diabète est étroitement lié au stress oxydant qui est l'un des facteurs impliqués dans les maladies cardiovasculaires (Hammami *et al.*, 2017) et plusieurs études ont montré qu'il est associé à une augmentation de la production des radicaux libres, mobilisant ainsi les différents facteurs pathologiques vers les complications du diabète (Ampa *et al.*, 2014). Le mécanisme de l'insulino-résistance observé dans le diabète de type 2 découlerait des altérations mitochondriales observées dans le muscle squelettique des patients diabétiques. Ces altérations mitochondriales ont été retrouvées dans des modèles de diabète chez la souris et semblent être la conséquence d'une diminution des capacités oxydatives associée à l'hyperglycémie et à l'hyperlipidémie (Sangwung *et al.*, 2020). Ces résultats, confirmés *in vitro* dans les cellules musculaires humaines, font du stress oxydatif une nouvelle cible pour améliorer les capacités oxydatives dans le muscle des patients obèses et diabétiques de type 2 (Wang *et al.*, 2014). Pour une étude *in vivo*, le diabète expérimental sucré est induit chez les animaux de laboratoire par plusieurs méthodes : chimique, chirurgicale ou génétique. La plupart des expériences sur le diabète sont effectuées chez les rongeurs (Etuk *et al.*, 2010), dans le but de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie.

Pendant longtemps, l'insuline a été la substance la plus utilisée dans le traitement du diabète de type 1 et dans certains diabètes de type 2. De nos jours, malgré l'efficacité de l'insuline, les plantes médicinales sont très utilisées en médecine traditionnelle, surtout dans les pays en développement où l'acheminement de l'insuline dans les zones rurales reste difficile à cause des risques de rupture de la chaîne de conservation par le froid. En effet, environ 65 à 80 % de la population mondiale a recours à la médecine traditionnelle pour satisfaire leurs besoins en soins de santé primaire, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne (OMS, 2013 ;

Boissière, 2018). Cette utilisation croissante de la phytothérapie peut s'expliquer par l'accessibilité facile, la disponibilité, les croyances traditionnelles et les effets secondaires « supposés » minimales des régimes phytothérapeutiques. Par ailleurs, les plantes ont pris un grand intérêt comme source d'antioxydants et les études révèlent leurs effets antidiabétiques accompagnés d'un pouvoir antioxydant élevé, ce qui donne plus d'espoir pour prévenir et/ou guérir le diabète et ses complications (Ampa *et al.*, 2014). Face à cette utilisation sans cesse croissante, il est donc important de mener des travaux scientifiques pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des extraits issus de ces plantes.

La présente étude a été entreprise avec *T. glaucescens* qui est une plante antidiabétique utilisée au Cameroun dans la région du Centre (Liben, 1983 ; Magassouba *et al.*, 2007). Des études phytochimiques réalisées sur la plante ont révélé qu'elle contient des composés de la classe de : triterpènes, glycosides, stéroïdes, coumarins, phénols (Atta-ur-Rahman *et al.*, 2002), tanins, alcaloïdes, saponines et flavonoïdes (Ingabire *et al.*, 2007). Ainsi, au regard de son utilisation traditionnelle et de ses constituants chimiques, la question de recherche est celle de savoir si *T. glaucescens* améliore-t-il les troubles métaboliques et le stress oxydant induits par un traitement à la streptozotocine ?

Hypothèse de recherche

La plante *T. glaucescens* possède des propriétés hypolytiques, antihyperglycémiantes et antioxydantes permettant de lutter contre les troubles métaboliques associés au traitement à la streptozotocine.

Objectifs

Objectif général

Le but de cette étude a été d'évaluer sur les effets de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* sur des paramètres métaboliques et du stress oxydant chez des souris traitées à la streptozotocine.

Objectifs spécifiques

Il s'agissait plus précisément de :

- 1- Evaluer les effets de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* sur le métabolisme des lipides et l'accrétion adipocytaire ;
- 2- Evaluer les effets anti-hyperglycémiques de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* chez les souris traitées à la streptozotocine ;
- 3- Evaluer les effets antioxydants de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* chez les souris traitées à la streptozotocine ;
- 4- Faire une étude préliminaire sur la toxicité aiguë.



CHAPITRE I
REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I.1. Diabète

Le diabète sucré, plus simplement appelé « diabète », est une maladie grave, à long terme ou chronique, survenant chez un individu lorsque son taux de glycémie est élevé ($> 1,26$ g/L), soit parce que son organisme ne peut pas produire assez d'insuline, ou qu'il n'en produit pas ou encore qu'il ne peut pas utiliser efficacement l'insuline qu'il produit (Saeedi *et al.*, 2019). Le diabète sucré se définit également comme une hyperglycémie permanente avec une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) à 2 reprises consécutives ; ou une glycémie aléatoire supérieure ou égale à 2 g/L (11 mmol/L) (Jaïdane *et al.*, 2008). Dans le monde, le diabète constitue l'une des urgences sanitaires du 21^{ème} siècle qui connaît l'évolution la plus rapide. En 2019, on estimait à 463 millions le nombre de personnes adultes (20-79 ans) vivant avec le diabète et ce nombre devrait atteindre 578 millions (10,2 %) en 2030 et 700 millions (10,9 %) en 2045 (FID, 2019). Selon les estimations, 24 millions de personnes étaient atteintes de diabète en Afrique* en 2021, et ce chiffre devrait passer à 55 millions en 2045, soit une augmentation de 129 % (OMS, 2023).

En 2019, le nombre de décès, dans le monde, imputable au diabète et à ses complications était estimé à 4,2 millions (Saeedi *et al.*, 2019). Les deux tiers des personnes vivant avec le diabète résident en milieu urbain et les trois quarts sont en âge de travailler. L'indicateur clinique du diabète est l'insuline. En effet, l'insuline est une hormone essentielle sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Elle permet au glucose de migrer de la circulation sanguine vers les cellules de l'organisme, où il est converti en énergie. Dans l'organisme, l'insuline est également essentielle au métabolisme des protéines et des graisses. Un manque d'insuline, ou l'incapacité des cellules à répondre à un manque d'insuline, entraîne des taux élevés de glucose sanguin (hyperglycémie) (Tenenbaum *et al.*, 2018). S'il n'est pas maîtrisé à long terme, le déficit en insuline peut endommager de nombreux organes de l'organisme et entraîner des complications invalidantes et potentiellement mortelles comme les maladies cardiovasculaires, les lésions nerveuses (neuropathie), rénales (néphropathie) et oculaires (induisant une rétinopathie, une perte visuelle et même la cécité) (Saeedi *et al.*, 2019). La classification actuelle des diabètes est basée sur la physiopathologie de chaque forme de la maladie (Brian *et al.*, 2007). Il existe plusieurs types de diabète différents, dont le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel, le diabète cétosique et le diabète insipide.

I.1.1. Diabète de type 1

Précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant (DID) ou juvénile, le diabète de type 1, est caractérisé par une production insuffisante d'insuline et exige une administration quotidienne de cette dernière (Cicoletta *et al.*, 2012). Il est provoqué par une réaction

autoimmune au cours de laquelle le système immunitaire de l'organisme attaque les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, qui produisent l'insuline. Dans cette situation, l'organisme produit très peu ou ne produit pas du tout d'insuline (Lablanche et Borot, 2016). Les causes de ce processus destructeur sont mal connues, mais une explication probable est l'association de la susceptibilité génétique et un déclencheur environnemental, comme une infection virale, déclencherait la réaction autoimmune. Les toxines ou certains facteurs alimentaires ont également été impliqués (Atkinson *et al.*, 2014). La pathologie peut se développer à tout âge, bien que le diabète de type 1 survienne plus fréquemment chez les enfants et les jeunes.

Le diabète de type 1 représente environ 10 % de tous les cas de diabète au monde, et est estimé à environ 2,4 millions de personnes atteintes en Afrique (WHO, 2021). L'entrée dans la maladie, caractérisée par une hyperglycémie supérieure à 2 g/L (la limite supérieure étant de 1,26 g/L à jeun) peut se traduire par une polyurie, une polyphagie, une polydipsie, une perte de poids, une fatigue, ou un profond déséquilibre de l'homéostasie glycémique accompagné de cétose ou d'acidocétose, pouvant aboutir à un coma. L'évolution de la maladie est marquée par des complications : microangiopathie, accidents vasculaires cérébraux, rétinopathie, cataracte, glaucome, hypertension, cardiopathie ischémique, glomérulosclérose, neuropathie autonome, vasculopathie périphérique, gangrène (Jaïdane *et al.*, 2008).

I.1.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 encore appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète de la maturité, touchant principalement les sujets plus âgés et souvent obèses, est le type le plus courant et il représente environ 90 % de l'ensemble des cas de diabète dans le monde (Saeedi *et al.*, 2019). Dans ce type de diabète, les cellules sont moins sensibles à l'insuline, ce qui provoque une hyperglycémie résultant de l'insulino-résistance. En effet, en cas de résistance à l'insuline, l'hormone est inefficace et, la conséquence est une augmentation de la production d'insuline. Le diabète de type 2 est donc dû à une insuffisance endocrine du pancréas à faire face à un état d'insulinorésistance qui est le plus souvent associé à une obésité. Les mécanismes de cette insulinorésistance ne sont pas complètement élucidés. Toutefois, une diminution des récepteurs à l'insuline (GLUT2) qui serait en partie le résultat d'une *down-regulation* en réponse à un hyperinsulinisme a été observé chez les souris hyperglycémiques traitées à la streptozotocine et abritant toujours un grand nombre de cellules beta restantes (Hahn *et al.*, 2020).

Le diabète de type 2 peut présenter des symptômes similaires à ceux du diabète de type 1 ; mais, en général, cette pathologie est beaucoup moins aiguë et le patient peut être complètement asymptomatique. En outre, il est généralement impossible de déterminer le moment exact de l'apparition du diabète de type 2. Les causes du diabète de type 2 ne sont pas parfaitement connues,

mais il est étroitement lié à l'excès de poids et l'obésité, au vieillissement, ainsi qu'à l'origine ethnique et aux antécédents familiaux. Comme pour le diabète de type 1, le diabète de type 2 est le résultat d'une combinaison de prédispositions multigéniques et de facteurs environnementaux. L'augmentation des acides gras libres en circulation qui traduit une dérégulation du métabolisme lipidique serait impliquée dans le développement de la résistance à l'insuline (Anne-Claire, 2022). Les acides gras circulants, en trop grande quantité, inhibent l'utilisation périphérique du glucose par un phénomène de compétition de l'oxydation entre les lipides et les glucides. Les acides gras libres proviennent principalement des tissus adipeux sous l'effet de la lipase hormono-sensible. Les acides gras proviennent également de la lipolyse des lipoprotéines riches en triglycérides dans les tissus, par l'action de la lipoprotéine lipase. Le diabète en général est caractérisé par une hyperglycémie chronique, source d'un stress oxydant accru et de dommages oxydatifs tissulaires. Le mécanisme de l'insulino-résistance observé dans le diabète de type 2 découlerait des altérations mitochondriales observées dans le muscle squelettique des patients diabétiques ; cela induirait le stress oxydatif avec l'accumulation des lipides et le développement de l'insulino-résistance (Auberval *et al.*, 2014). Ces résultats, confirmés *in vitro* dans les cellules musculaires humaines, font du stress oxydatif une nouvelle cible pour améliorer les capacités oxydatives dans le muscle des patients obèses et diabétiques de type 2 (Wang *et al.*, 2014).

Le diabète de type 2, à tendance cétosique est une variante de diabète de type 2, parfois observée chez des sujets obèses d'origine africaine (dont afro-américaine et afro-caribéenne) ; il est dû à une acidocétose qui peut apparaître en cas de stress physiologique inhabituel, entraînant une altération significative de la fonction des cellules bêta (Kuppermann *et al.* ; 2018).

I.1.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est une intolérance glucidique mise en évidence pour la première fois durant la grossesse ; sa prévalence est très variable, mais reste en relation avec la prévalence de l'obésité et du diabète (Noctor *et al.*, 2016). Le diagnostic est confirmé lorsque la glycémie est supérieure ou égale à 1,80 g/L une heure après ingestion de 75 g de glucose par voie orale ou supérieure ou égale à 1,53 g/L après 2 heures (Vanderijst *et al.*, 2012). Cette anomalie de la tolérance au sucre est transitoire, apparaît pendant la grossesse et disparaît après l'accouchement. En effet, le placenta produit les androgènes en excès, induisant ainsi une insulino-résistance (Canep et Jullier, 2016). Les risques pour la mère et pour l'enfant se situent essentiellement dans la période périnatale. Les changements hormonaux souvent accompagnés d'une dyslipidémie durant la grossesse sont l'une des origines du diabète gestationnel (Majdoub *et al.*, 2023). Pour la mère, la complication la plus grave est la survenue d'une pré-éclampsie (ou toxémie gravidique) pouvant

associer la prise de poids, les oedèmes, l'hypertension artérielle, le risque de développer un diabète de type 2 après la grossesse, entraînant un accouchement prématuré (Guerby *et al.*, 2015).

I.1.4. Diabète insipide

La résistance à l'arginine vasopressine, précédemment appelée diabète insipide néphrologique (Arima *et al.*, 2022) n'est pas un diabète insulino-dépendant comme dans les autres cas de diabètes. Il est défini par une incapacité à concentrer l'urine du fait d'une altération de la réponse tubulaire rénale à l'ADH (hormone antidiurétique), liée à une atteinte des neurones hypothalamiques (Ballan *et al.*, 2012). Il se manifeste par une polyurie, y compris nocturne, et une polydipsie, et le diagnostic repose (Arima *et al.*, 2022) sur le test de restriction hydrique accompagné d'un bilan étiologique comprenant l'IRM hypophysaire avec un bilan clinique et biologique ciblé (Ballan *et al.*, 2012). Le traitement consiste essentiellement en une substitution par un analogue synthétique de l'ADH, la desmopressine (Arima *et al.*, 2022).

I.2. Stress oxydant et système antioxydant

I.2.1. Stress oxydant

I.2.1.1. Définition et origine des radicaux libres

Les oxydants ou espèces actives de l'oxygène (EAO) ou radicaux libres (RL) ou dérivés réactifs de l'oxygène sont des espèces chimiques caractérisées par une structure électronique déséquilibrée et instable qui leur confère une grande réactivité sur les constituants organiques et les structures cellulaires des organismes vivants avec lesquels ils vont échanger un électron pour en faire des composés radicalaires dotés de propriétés presque similaires. Les radicaux libres sont synthétisés de façon normale dans l'organisme, leur taux est contrôlé par des antioxydants (Aurousseau, 2002).

On distingue les radicaux libres primaires et secondaires (Figure 1). Les radicaux libres primaires sont directement formés à partir du dioxygène (O_2) ; ce sont : le radical superoxyde ou anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle (OH^{\cdot}), le peroxyde d'hydrogène (Huda-Faujan *et al.*, 2009) et l'oxygène singulet (1O_2). Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est très toxique, car il est à l'origine avec le radical superoxyde, de la formation du radical hydroxyle (Aurousseau, 2002). Les radicaux libres secondaires ou organiques ne sont pas formés spontanément. Ils sont formés par l'action d'un RL primaire sur un composant cellulaire (acides nucléiques, lipides membranaires et protéines) ; ce sont les radicaux alkoxy (RO^{\cdot}) et alkylperoxy (ROO^{\cdot}) (Huda-Faujan *et al.*, 2009). Le radical peroxy ($R-OO^{\cdot}$) est formé après qu' $O_2^{\cdot-}$ ou OH^{\cdot} ait agi sur un acide gras insaturé de la membrane cellulaire. Ils sont dangereux puisqu'une fois formés, ils sont capables de créer une réaction en chaîne où un radical peroxy attaque une molécule d'acide gras et la transforme en

radical peroxyde : c'est la peroxydation lipidique, qui conduit si elle n'est pas contrôlée à une destruction de la membrane cellulaire. La peroxydation lipidique peut résulter de la réaction des espèces oxygénées actives avec les acides gras membranaires (Nayeemunisa et Kumuda, 2003).

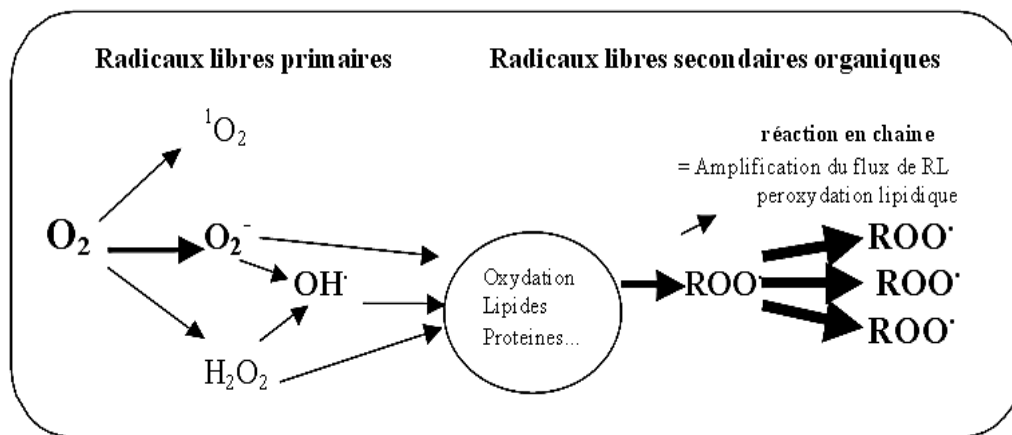


Figure 1 : Formes actives de l'oxygène dans la cellule (adapté d'Aurousseau, 2002)

Plusieurs facteurs peuvent être responsables de la production des RL, tels que : un apport excessif d'oxygène à l'organisme après hyperventilation, un exercice physique intense ou un stress.

I.2.1.2. Effets nocifs des radicaux libres

Les radicaux libres favorisent le bon fonctionnement de l'organisme, mais leurs excès sont néfastes pour l'organisme (Aurousseau, 2002 ; Kim, 2018). La peroxydation lipidique est une conséquence grave de l'activité des radicaux libres, entraînant un changement profond sur la structure et la fonction des membranes cellulaires et pouvant conduire à la mort de ladite cellule (Stoney *et al.*, 1999). Les espèces actives de l'oxygène ont des effets toxiques sur plusieurs molécules : l'ADN, les glucides, les lipides, les protéines et l'ARN.

I.2.2. Système antioxydant

Les antioxydants sont des molécules capables de neutraliser les pro-oxydants, limitant ainsi la cytotoxicité de radicaux libres. Pour se protéger des effets néfastes des EAO, l'organisme renferme différents systèmes antioxydants (Figure 2) (Aurousseau, 2002). Dans la cellule, ces défenses antioxydantes possèdent une répartition ubiquitaire (Figure 3). Elles sont ainsi présentes sur la membrane plasmique, dans le noyau et dans certains organites tels que les mitochondries, les lysosomes et l'appareil de Golgi (Dröge, 2002). L'organisme possède des défenses antioxydantes

spécifiques qui sont de type enzymatique ou non enzymatique (Aurousseau, 2002).

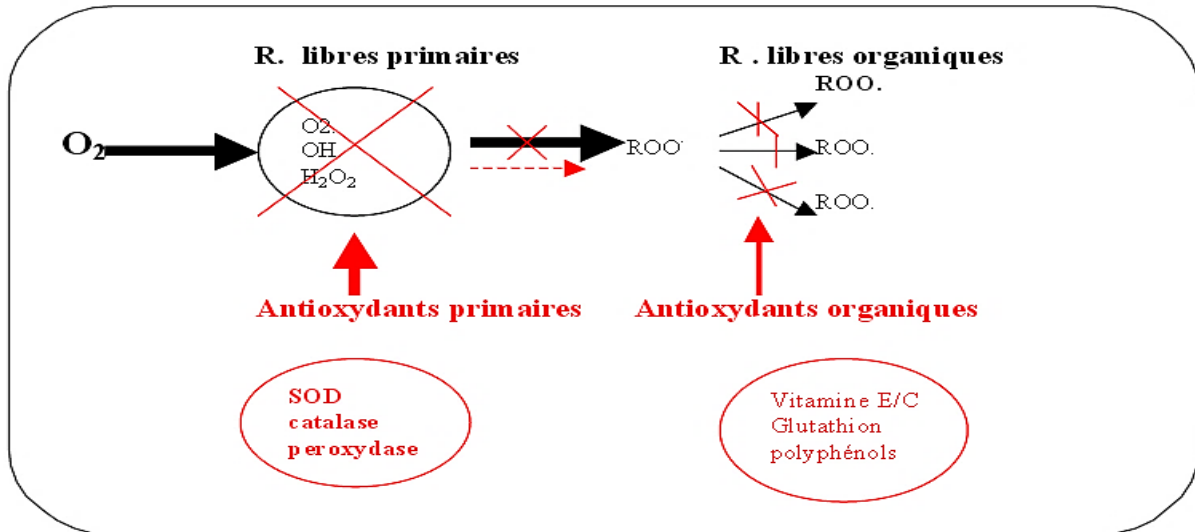


Figure 2 : Systèmes de défense contre les radicaux libres (adapté d'Aurousseau, 2002)

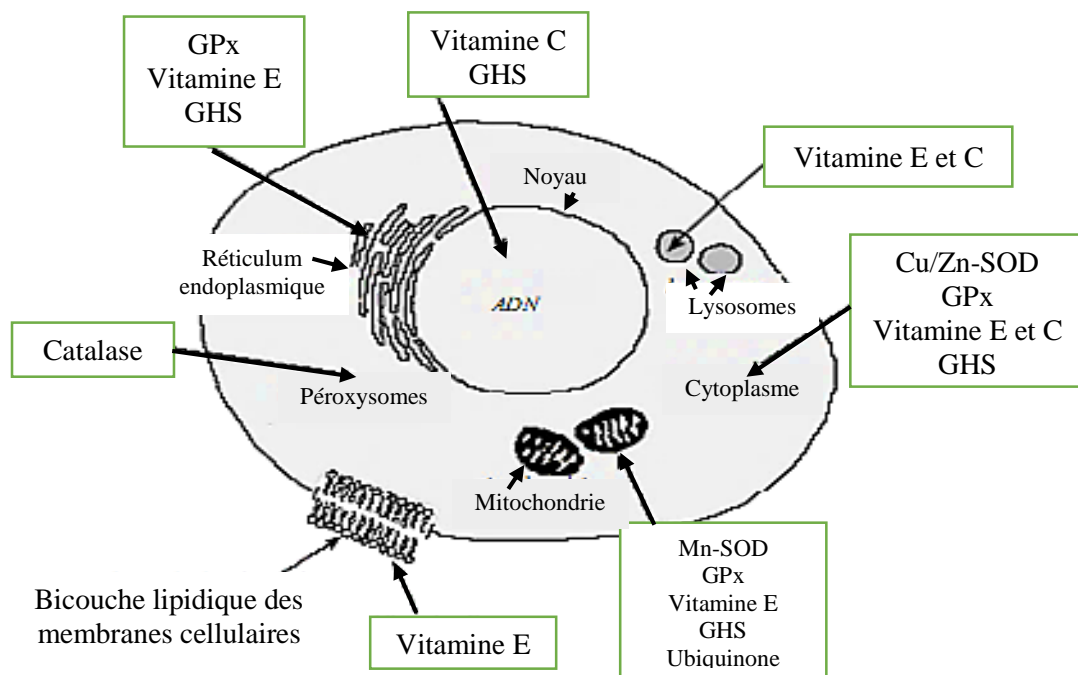


Figure 3 : Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule (Dröge, 2002)

Les antioxydants enzymatiques sont la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (GPx) (Grases *et al.*, 2014) présentes essentiellement dans les globules rouges. Ces enzymes permettent l'élimination des RL primaires et préviennent ainsi la formation de RL organiques à partir des lipides membranaires, contribuant ainsi à la protection des membranes de la peroxydation lipidique.

Le système antioxydant non enzymatique est représenté par les protéines non enzymatiques de petite taille et circulant dans le plasma telles que l'albumine, l'haptoglobine et la transferrine qui

jouent un rôle antioxydant par chélation des ions (Brmbak et Sies, 1994), les œstrogènes (Borrás *et al.*, 2005), les antioxydants d'origine nutritionnelle, les caroténoïdes, les tocophérols (vitamine E) (Chen *et al.*, 2006), l'acide ascorbique (vitamine C), le sélénium, les facteurs de croissance tels que l'IGF-1 et les flavonoïdes (Mi *et al.*, 2007 ; Grases *et al.*, 2014).

Les polyphénols constituent une famille importante d'antioxydants présents dans les végétaux. L'alimentation fournit environ 1 g de polyphénols par jour principalement par l'apport en fruits, en légumes et en céréales. Ils sont présents sous diverses formes telles qu'anthocyanine, flavonoïdes et épicatechine. Les polyphénols sont d'excellents piègeurs des ROS et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre (Suzuki K *et al.*, 2011).

I.3. Diabète expérimental chez les animaux

Afin d'étudier l'étiologie du diabète et dans le but de la recherche de nouvelles molécules capables de traiter le diabète, différents protocoles expérimentaux sur le modèle animal ont été élaborés. Le diabète expérimental consiste à reproduire, chez l'animal, un état comparable au diabète sucré, en vue de mieux comprendre sa physiopathologie ou de trouver de nouvelles thérapies. La fonction endocrine du pancréas dans le contexte pathologique du diabète a pu être abordée avec ces organismes dans différents modèles expérimentaux de diabètes (Glauser, 2007). L'installation du diabète chez les modèles animaux peut se faire par induction chirurgicale (ablation partielle du pancréas), chimique (toxines), endocrine (régime alimentaire, vieillissement chez le rat), immunologique ou génie génétique (souris NOD, non-obese diabetic) (Fukodome *et al.*, 2008 ; Meagher *et al.*, 2008 ; Segersvärd *et al.*, 2008). Le modèle MACAPOS I mis en place par le Laboratoire de Physiologie Animale de l'Université de Yaoundé I s'appuie sur des études épidémiologiques du diabète de type 2 qui démontrent qu'une alimentation hypercalorique, aboutirait à une insulino-résistance et à une dyslipidémie (Kamgang *et al.*, 2005).

I.3.1. Diabète induit par la streptozotocine

La streptozotocine (2-desoxy-D-glucose dérivé du N-méthyl-N-nitroso-urée, STZ) (Figure 4), agent antimicrobien et alkylant, est couramment utilisée pour induire une pancréatectomie chimique.

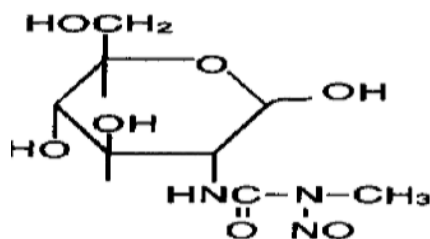


Figure 4 : Formule chimique de la streptozotocine (Alejandro *et al.*, 2002)

Les propriétés chimiques de ce composé sont cruciales pour sa diabétogénicité. La streptozotocine est hydrophile et ne franchit pas la membrane plasmique. Elle emprunte le transporteur du glucose GLUT2 de la membrane des cellules bêta du pancréas qui le transporte dans le cytosol (Szkudelski, 2001). Les cellules bêta n'exprimant pas ce transporteur sont résistantes à la STZ. La mise au point de ce modèle a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'évolution naturelle du diabète, dans le but unique d'une amélioration de nouvelles thérapies antidiabétiques (Wattiez *et al.*, 2012). La streptozotocine (STZ) a été largement utilisée au cours des trois dernières décennies pour induire le diabète chez les espèces animales (Goyal *et al.*, 2016).

L'alloxane dont la toxicité est liée à la production des radicaux libres est un composé organique basé sur un squelette hétérocyclique et également utilisé en expérimentation animale pour induire un diabète insulino-prive (Chabane *et al.*, 2013).

I.3.2. Mode d'action de la streptozotocine

Des études ont montré son action sur les îlots de Langerhans, où il réduit la masse des cellules β et par conséquent induit une insulino-pénie caractéristique d'une hyperglycémie chronique ou transitoire (Aughsteen, 2000). Le glucose qui constitue la molécule de la STZ, permet sa pénétration dans les cellules β pancréatiques à travers les transporteurs de glucose GLUT2 (Szkudelski, 2001). La STZ provoque également une altération du métabolisme glucidique, lipidique et protéique due à la défaillance en insuline (Szkudelski, 2001 ; Szkudelski and Szkudelska, 2002). Il a été démontré que dans le mécanisme pathogène de la STZ, cette substance diminue la défense antioxydante de la cellule, en induisant une inhibition de l'activité superoxyde dismutase (Rajasekaran *et al.*, 2005). La dose choisie de la STZ varie selon la voie d'administration, l'animal et surtout la pathologie voulue. Par exemple, dans les essais préliminaires, il est important de garder la vitalité de l'animal en injectant de faibles doses de STZ (dose inférieure ou égale à 60 mg/kg). De plus, l'injection de la STZ est à l'origine d'une chute de poids (Jarrin *et al.*, 2002 ; Fukodome *et al.*, 2008).

I.4. Traitement du diabète sucré

De nos jours, les traitements des diabétiques de type 2 visent à corriger l'hyperglycémie, et à maîtriser de façon exigeante l'ensemble des autres facteurs de risque. Ces traitements peuvent se faire par le respect des règles hygiéno-diététiques, par la thérapeutique orale et par l'insulinothérapie.

I.4.1. Traitement diététique

Chez le patient avec un diabète de type 2, il est recommandé une alimentation « saine et équilibrée » tout en évitant les restrictions. Un conseil individualisé, tenant compte des habitudes et de la culture du patient est recommandé chez tout cas de diabète nouvellement diagnostiqué. Un enseignement spécifique concernant la gestion de l'hypoglycémie est souhaitable en cas de traitement hypoglycémiant (glinides, sulfonylurées) ou d'insulinothérapie.

I.4.2. Activité physique et contrôle du poids

L'activité physique, en plus de participer à la perte de poids, augmente la sensibilité à l'insuline et diminue la graisse abdominale, même en l'absence de perte de poids (Braillard *et al.*, 2017). L'activité physique peut aider les personnes diabétiques à atteindre divers objectifs, tels que : l'amélioration de la santé cardio-respiratoire, le contrôle de la glycémie, la réduction de l'insulino-résistance, l'amélioration du profil lipidique et le maintien du poids. L'activité physique permet d'épargner la masse maigre au profit d'une perte de la masse grasse (Kenny *et al.*, 2003). Il est recommandé de faire 150 min d'activité physique par semaine (Braillard *et al.*, 2017).

I.4.3. Antidiabétiques oraux

Les antidiabétiques oraux ne sont utilisés qu'après échec ou effet insuffisant des mesures hygiéno-diététiques. Cinq classes d'antidiabétiques oraux sont actuellement disponibles : les sulfamides hypoglycémiants, les biguanides, les glitazones, les glinides et les inhibiteurs des glucosidases (Inzucchi, 2002). Ces molécules sont essentiellement des hypoglycémiants oraux (Halimi, 2003).

I.4.4. Insulinothérapie

Après échec des mesures diététiques et des antidiabétiques oraux, le recours à l'insulinothérapie se fait en dernier ressort. Elle peut être effectuée en monothérapie (2 à 3 injections par jour), ou en association (insuline semi lente) avec des antidiabétiques oraux, le soir au coucher, afin de réduire la production hépatique nocturne de glucose et de normaliser la glycémie à jeun (Braillard *et al.*, 2017).

Malgré l'efficacité de l'insuline, sa faible disponibilité en zone rurale du fait de la chaîne de froid souvent rompue et sa biodisponibilité sont des freins à son utilisation par les populations des pays en développement. Face à cette situation, un regain d'intérêt est porté sur la phytothérapie.

I.4.5. Traitement du diabète à partir des plantes médicinales

Un intérêt pour la phytothérapie en général et les plantes médicinales notamment, est grandissant sur tous les continents, à cause des considérations du caractère « safe » des substances naturelles et des effets secondaires des médicaments synthétiques. Au Cameroun, de nombreuses études ethnobotaniques ont mis en évidence l'utilisation des plantes dans le traitement de diverses maladies dont le diabète et l'hypertension artérielle (Tsobou *et al.*, 2023). Les plantes les plus citées dans la région du Centre sont *Guibourtia tessmannii*, *Annickia chlorantha*, *Annona muricata*, *Morinda lucida*, *Alstonia bonei*, *Rauwolfia vomitoria*, *Picralima nitida*, *Mangifera indica*, *Alafia multiflora*, *Aloe vera*, *Entandrophragma cylindricum*, *Erythrophleum ivorense*, *Pteleopsis hylodendron* et *Persea americana*. Les écorces et les feuilles sont les organes les plus utilisés (Tsobou *et al.*, 2023). Les plantes ont pris un grand intérêt comme source énorme d'antioxydants et les études révèlent leurs effets antidiabétiques accompagnés d'un pouvoir antioxydant élevé, ce qui donne plus d'espoir pour prévenir et/ou guérir le diabète et ses complications (Ampa *et al.*, 2014). Face à cette utilisation sans cesse croissante, il est donc important de mener des travaux scientifiques pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des extraits issus des plantes.

I.5. Tissu adipeux

Le tissu adipeux est le principal réservoir énergétique de l'organisme, formé de cellules spécialisées appelées adipocytes. Il joue un rôle essentiel dans le maintien de la vie. Lorsque les apports énergétiques sont supérieurs aux dépenses de l'organisme, l'excès calorique est mis en réserve sous forme de triglycérides stockés dans les adipocytes. A l'inverse, lorsque les apports caloriques sont insuffisants, les acides gras du tissu adipeux sont mobilisés et mis en circulation dans l'organisme, où ils sont oxydés dans les tissus consommateurs d'énergie. Longtemps considéré comme un simple tissu de stockage emmagasinant les graisses en période d'abondance et les relarguant lors des périodes de jeun, il est actuellement établi que le tissu adipeux sécrète de nombreuses molécules (Figure 5) de nature peptidique (ou non peptidique) dotées de propriétés régulatrices (Guerre-Millo, 2002 ; Gaillard, 2003) et regroupées sous le terme d'adipocytokines. C'est le cas de la leptine : hormone impliquée dans le contrôle de l'homéostasie énergétique ; de l'adiponectine : hormone insulinosensibilisante ; des cytokines potentiellement impliquées dans l'insulino-résistance et l'inflammation (TNF- α , IL-6) ; de la résistine : hormone impliquée dans l'insulino-résistance ; du PAI-1 (agent anti-fibrinolytique) : facteur de risque cardiovasculaire ; de l'angiotensinogène (impliqué dans la régulation de la pression artérielle) ; du TGF- β (facteur angiogénique ubiquitaire) ; des protéines de la voie alterne du complément et des prostaglandines.

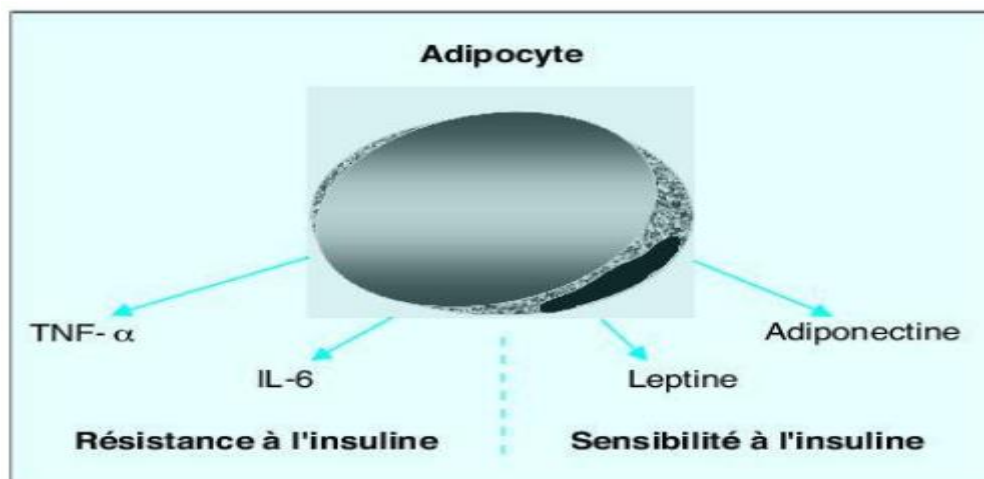


Figure 5 : Principales sécrétions d'un adipocyte blanc (Bastard, 2004)

Il existe deux types de tissu adipeux distincts, le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun. Le premier constitue la plus grande réserve énergétique de l'organisme. Son rôle essentiel est le maintien de l'équilibre énergétique. Le second est présent chez presque tous les endothermes nouveaux nés. Son rôle essentiel est de produire de l'énergie sous forme de chaleur à partir des triglycérides mis en réserve ou des acides gras provenant du tissu adipeux blanc.

I.5.1. Tissu adipeux blanc

Le tissu adipeux blanc se caractérise par ses adipocytes d'aspect uniloculaire. Chaque adipocyte est constitué par une grande et unique vacuole contenant les lipides. Les quantités relatives et la distribution du tissu adipeux blanc dépendent des états de contraintes, de l'âge, du sexe, de l'environnement et de l'alimentation (Cinti, 2001). Ce tissu possède des fonctions biochimiques spécialisées, comme la synthèse et le stockage des triglycérides (lipogénèse) et la production d'acides gras (lipolyse). Fonctionnellement, le principal rôle du tissu adipeux blanc est le stockage et la mobilisation de l'énergie mise en réserve. La localisation du tissu adipeux blanc varie selon le sexe. Chez l'homme, la majeure partie des graisses est accumulée dans la région abdominale, au-dessus des vertèbres lombaires L4-L5. Chez la femme, le tissu adipeux est surtout localisé dans la partie inférieure de l'organisme, en dessous des vertèbres lombaires L4-L5 (hanches, bassin, cuisses). Ces différences ont probablement eu une signification fonctionnelle pendant l'évolution. Il faut également noter que les femmes ont 50 % plus de tissu adipeux que les hommes. Chez la femme, le tissu adipeux fournit de l'énergie nécessaire au développement du fœtus, surtout pendant la dernière phase de la gestation. Le tissu adipeux d'une personne normale contient assez d'énergie pour jeûner pendant plus de deux mois (Björntorp et Rosmond, 2000).

I.5.2. Tissu adipeux brun

A la différence du tissu adipeux blanc, le tissu adipeux brun est fortement vascularisé et les adipocytes bruns sont directement innervés par les fibres sympathiques. Les adipocytes bruns contiennent plusieurs gouttelettes lipidiques (ce qui leur confère l'aspect multiloculaire) et sont principalement caractérisés par la présence d'un très grand nombre de mitochondries dans leur cytoplasme, montrant que ces cellules ont une très grande capacité d'oxyder les substrats et donc de production de chaleur (Nicholls et Locke, 1984), grâce à la protéine découplante-1 (Ucp-1) qui assure le découplage entre les oxydations et les phosphorylations.

Le tissu adipeux brun est présent chez tous les mammifères, où il joue un rôle important à la naissance en assurant une production de chaleur importante, permettant ainsi l'homéothermie. Il joue un rôle déterminant chez les espèces hibernantes (chez lesquelles la température diminue pendant l'hibernation), et assure le réchauffement corporel au cours des épisodes de réveil, correspondant à un changement de température corporel de 4 à 37 °C. De plus les mammifères de petites tailles sont contraints d'avoir un métabolisme énergétique important car les déperditions caloriques dépendent du rapport surface-volume. Jusqu'à 10 kg de masse corporelle, le tissu adipeux brun jouerait un rôle important dans le maintien de l'homéothermie (Heldmaier and Elvert, 2004).

I.5.3. Métabolisme des lipides

I.5.3.1. Lipogenèse

Les acides gras sont issus principalement de l'activité des lipoprotéines lipases (LPL) qui hydrolysent les lipoprotéines plasmatiques riches en triglycérides pour produire les acides gras et du monoacylglycerol. Les lipoprotéines lipases sont synthétisées dans l'adipocyte, sécrétées et transportées sur la paroi interne des capillaires où se produit l'hydrolyse des triglycérides. Les mécanismes impliqués dans le transport transmembranaire des acides gras à longue chaîne (LCFA) sont encore mal connus. Il est suggéré que les LCFA sont capturés passivement par les cellules en fonction de l'intensité de leur métabolisme, par un mécanisme de flip-flop dans la bicouche de phospholipides membranaires, correspondant à un mécanisme de diffusion passive (Civelek *et al.*, 1996 ; Trigatti et Geber, 1996). Trois protéines distinctes ont été identifiées et caractérisées dans le transport des LCFA : une translocase (fatty acid translocase : FAT, encore appelé FAT/CD36), une protéine membranaire de transport des acides gras (FABP-pm) et une protéine de transport des acides gras : FATP (Abumrad *et al.*, 1993 ; Schaffer et Lodish, 1994).

Le transport des acides gras à travers la membrane plasmique est un processus bidirectionnel. La lipoprotéine lipase hydrolyse les particules des VLDL (very low density

lipoproteins) et chylomicrons (contenant également le co-facteur apoCII) en libérant des acides gras alors captés par les cellules adipeuses. La régulation de la sécrétion de la LPL, avec pour corollaire l'augmentation dans le tissu adipeux de l'activité stimulée par l'insuline, est un mécanisme post-traductionnel, se produisant au niveau des citernes cis-golgiennes et des vésicules d'exocytose, l'insuline pouvant alors jouer un rôle positif sur ce processus de sécrétion. L'importance de la LPL dans l'accumulation des triglycérides, synthétisés dans les adipocytes à partir d'acides gras, est soulignée par la surexpression de l'activité LPL du tissu adipeux des patients obèses par rapport aux sujets normopondéraux, même après diminution importante et stabilisation de la masse adipeuse consécutive à la restriction calorique (Arner, 1997).

Les sites majeurs de la lipogénèse sont les cellules de la muqueuse intestinale, le foie, les tissus adipeux et, chez le mammifère allaitant, la glande mammaire. Chaque tissu a une fonction spécifique à cet égard. Les cellules de la muqueuse intestinale traitent les acides gras absorbés au cours des repas, tandis que le foie a un rôle central d'épuration, en captant et en estérifiant les acides gras du plasma, en synthétisant les acides gras de novo à partir de l'acetyl-coA issu du catabolisme des glucides et de leurs métabolites, et à un moindre degré des acides aminés. Les triglycérides ainsi synthétisés sont normalement sécrétés sous forme soit de chylomicrons (muqueuse intestinale), soit de lipoprotéines de très basse densité (foie) pour être utilisés ailleurs. Les acides gras sont utilisés par les tissus adipeux et mammaire. La lipoprotéine lipase hydrolyse les triglycérides sécrétés par le foie et les cellules de la muqueuse intestinale.

I.5.3.2. Lipolyse

Les triglycérides du tissu adipeux blancs sont hydrolysés lorsque les besoins énergétiques de l'organisme ne sont pas satisfaits par l'alimentation. Le catabolisme des triglycérides (lipolyse) aboutit à la libération des acides gras et d'un glycérol. Les principaux agents lipolytiques présents dans l'organisme sont des neurotransmetteurs du type catécholamines, respectivement l'adrénaline et la noradrénaline, neurotransmetteurs du système nerveux sympathique. Ces catécholamines agissent sur plusieurs types de récepteurs, essentiellement les récepteurs adrénérgiques présents dans le milieu extracellulaire à la surface de la membrane des adipocytes. L'adénylate cyclase joue un rôle important dans la régulation de la lipolyse. L'adénylate cyclase activée dégrade l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc), laquelle transforme ensuite une protéine kinase A inactive en protéine kinase A phosphorylée active, qui à son tour active l'hydrolyse des triglycérides en di, puis mono glycérides. La lipase hormono-sensible (LHS) joue un rôle clé dans l'hydrolyse des triglycérides. (Figure 6). L'activation de la lipolyse est mise en jeu par les hormones ou médiateurs activant le système adénylate cyclase (adrénaline, noradrénaline, glucagon) entraînant l'augmentation de la concentration intracellulaire en AMPc qui phosphoryle

une protéine kinase A. La protéine kinase activée va à son tour activer par phosphorylation la LHS et les périlipines (protéines entourant la gouttelette de lipides). Une lipase autre que la LHS a été trouvée chez les souris dont le gène codant pour la LHS a été inhibé (Villena *et al.*, 2004 ; Zimmermann *et al.*, 2004).

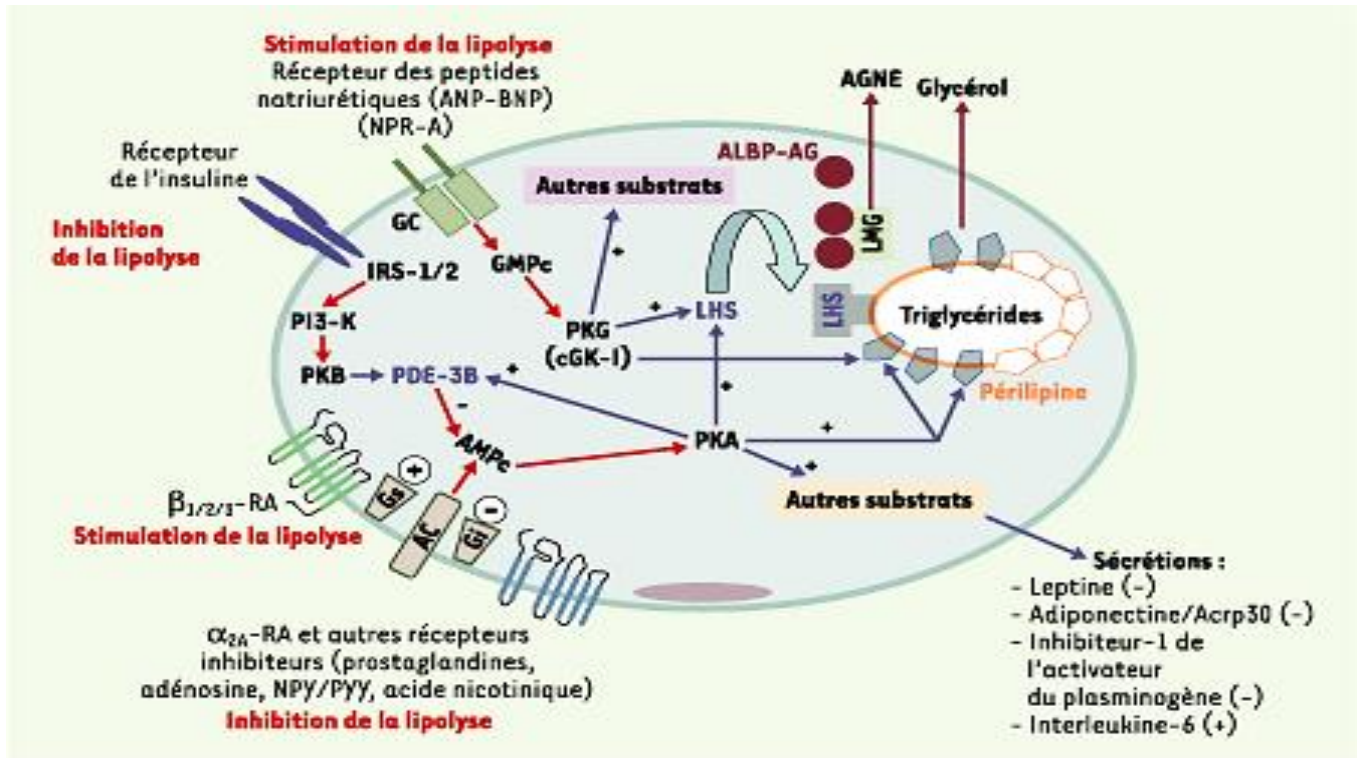


Figure 6 : Contrôle de la lipolyse dans l'adipocyte humain (Lafontan, 2003)

RA : récepteur adrénergique ; ALBP-AG : protéine de liaison des acides gras ; AGNE : acide gras non estérifié ; AMPc : adénosine mono phosphate cyclique ; PK : protéine kinase ; LHS : lipase hormono-sensible ; IRS : insulín receptor substrate ; PI3K : phosphatidyl-inositol-3 phosphate kinase ; LMG : lipase des monoglycérides, NPY : neuropeptide Y ; PYY : peptide YY ; AC : adénylate cyclase ; GC : guanylyl cyclase, NPR : récepteur des neuropeptides.

La stimulation des récepteurs β - ou α_2 -adrénergiques active les protéines Gs ou Gi respectivement. L'AMPc, produit par l'activation de l'adénylyl cyclase, active la protéine kinase A (PKA) qui va stimuler la phosphorylation des périlipines, de la LHS et d'autres protéines-cibles de l'adipocyte. Cette voie exerce de puissants effets modulateurs sur la lipolyse adrénérquique. Les peptides natriurétiques (ANP et BNP) stimulent l'activité guanylyl cyclase (GC) du récepteur des peptides natriurétiques (NPR-A), induisent une augmentation des taux intracellulaires de GMPc, l'activation d'une protéine kinase G (PKG) puis la phosphorylation et l'activation de la LHS. La LHS activée hydrolyse les tri- et di-glycérides. Les monoglycérides sont hydrolysés par une lipase des monoglycérides (LMG). L'activité lipolytique de l'adipocyte humain est sous le contrôle

permanent des voies pro-lipolytiques (β -adrénergiques, peptides natriurétiques d'origine cardiaque) et antilipolytiques (insuline, adénosine, prostaglandines, Neuropeptide (NPY) et α_2 -adrénergiques).

I.5.3.3. Contrôle nerveux du tissu adipeux

Le système nerveux sympathique (SNS) assure l'innervation et le contrôle noradrénergique de nombreux tissus y compris le tissu adipeux. Il contrôle également la sécrétion des hormones de la glande médullosurrénale, l'adrénaline et la noradrénaline en particulier. L'activation sélective du SNS, élément essentiel du contrôle physiologique normal, conduit à la stimulation des récepteurs adrénergiques localisés dans la membrane plasmique des cellules effectrices. Certains effets provoqués par l'activation du SNS peuvent être dus au contrôle sympathique de l'activité des glandes endocrines (pancréas en particulier) ou d'autres productions tissulaires (productions adipocytaires et peptide) (Lafontan, 2003) (Figure 7).

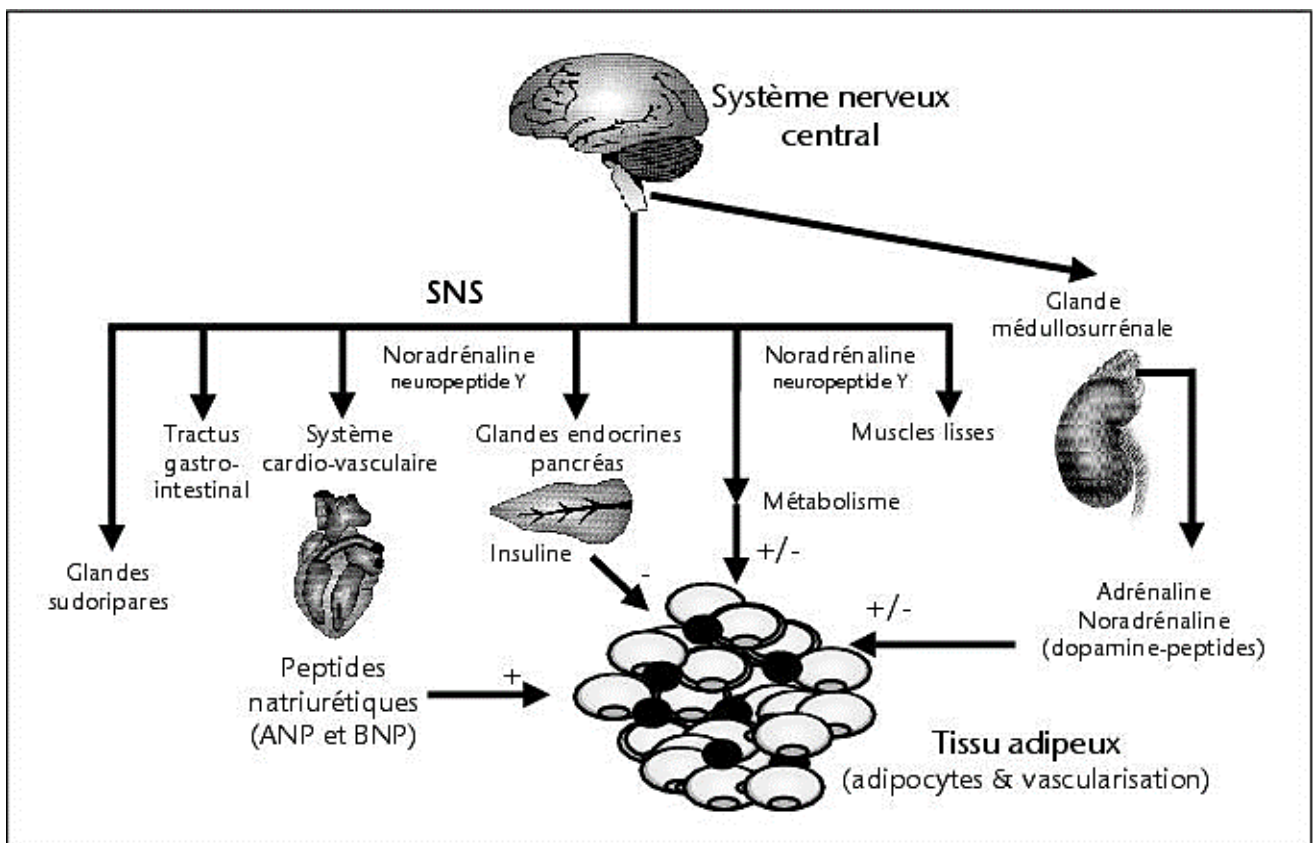


Figure 7 : Régulation orthosympathique des tissus périphériques et du tissu adipeux (Lafontan, 2003)

L'activation du système nerveux sympathique constitue le principal facteur de mobilisation des lipides stockés dans le tissu adipeux. Deux types de récepteurs contrôlent l'activité adipocytaire : les récepteurs beta-adrénergiques qui sont lipolytiques et les récepteurs alpha-adrénergiques qui sont anti-lipolytiques. Les peptides natriurétiques (PN) exercent un puissant effet lipolytique spécifiquement dans les adipocytes de l'Homme et des primates (Lafontan, 2003). Au niveau cellulaire, leur effet implique la stimulation de récepteurs spécifiques des peptides

natriurétiques de type A de la membrane plasmique, la production de GMPc et l'activation de la protéine kinase GMPc dépendante $I\alpha$, médiateur de la phosphorylation de la lipase hormono-sensible et de la stimulation de la lipolyse. Une perfusion locale d'ANP (Atrial Natriuretic Peptide), *in situ* dans le tissu adipeux sous-cutané *via* une sonde de microdialyse, augmente la lipolyse et le flux sanguin local chez des sujets de poids normal. Cet effet est altéré chez des individus en surpoids et restauré par un entraînement en endurance. L'ANP stimule la mobilisation des lipides au cours d'exercices d'endurance. L'administration d'un beta-bloquant avant l'exercice potentialise paradoxalement cet effet en raison d'une majoration des niveaux circulants d'ANP. Aucune différence sexuelle dans la réponse lipolytique de l'ANP n'a été observée au cours d'un exercice. Une injection intraveineuse d'ANP à dose physiologique induit une mobilisation des lipides. Des concentrations plus fortes d'ANP, telles qu'observées au cours de l'insuffisance cardiaque, stimulent l'oxydation des lipides. L'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une élévation chronique et soutenue des taux circulants de PN qui pourrait favoriser l'évolution vers la cachexie (Lafontan, 2003).

I.6. Hormones adipocytaires

I.6.1. Leptine

L'administration centrale de la leptine diminue la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique, ce qui se traduit par une diminution des triglycérides et des acides gras plasmatiques chez le rat (Dobbins *et al.*, 2003). La leptine agit sur son principal tissu cible, l'hypothalamus, après s'être liée à un récepteur de type « cytokine » qui lui est propre. Elle module ensuite l'expression de neuropeptides hypothalamiques. Par ce biais, elle exerce ses principaux effets centraux : induction de satiété, augmentation des dépenses énergétiques et adaptation neuroendocrinienne au jeun. La leptine est une sorte de lipostat qui va en réponse à l'augmentation des réserves adipeuses, provoquer l'arrêt de la prise alimentaire et augmenter les dépenses énergétiques, exerçant ainsi un rétrocontrôle négatif sur la masse adipeuse. A l'inverse, une diminution des réponses adipeuses va réduire la sécrétion de la leptine entraînant une reprise alimentaire et une diminution des dépenses énergétiques. La leptine augmente l'oxydation des acides gras et inhibe la lipogenèse dans les tissus autres que le tissu adipeux. Elle agit par l'intermédiaire de son récepteur qui est couplé au système Jak/Stat ou directement sur la stimulation de la 5'-AMP activated protein kinase (AMPK) qui phosphoryle et inhibe l'acetyl-coA carboxylase (Minokoshi *et al.*, 2002).

Le taux circulant de cette molécule, d'origine principalement adipocytaire, se comporterait alors comme un « adipostat » signalant au système nerveux central l'état des réserves énergétiques lipidiques de l'organisme et modulant le comportement alimentaire en fonction de cet état (Margetic

et al., 2002). Ainsi, la synthèse de leptine est régulée chez l'Homme par la masse adipeuse et par l'apport énergétique alimentaire, impliquant ainsi une interaction entre la leptine et l'insuline (Figure 8).

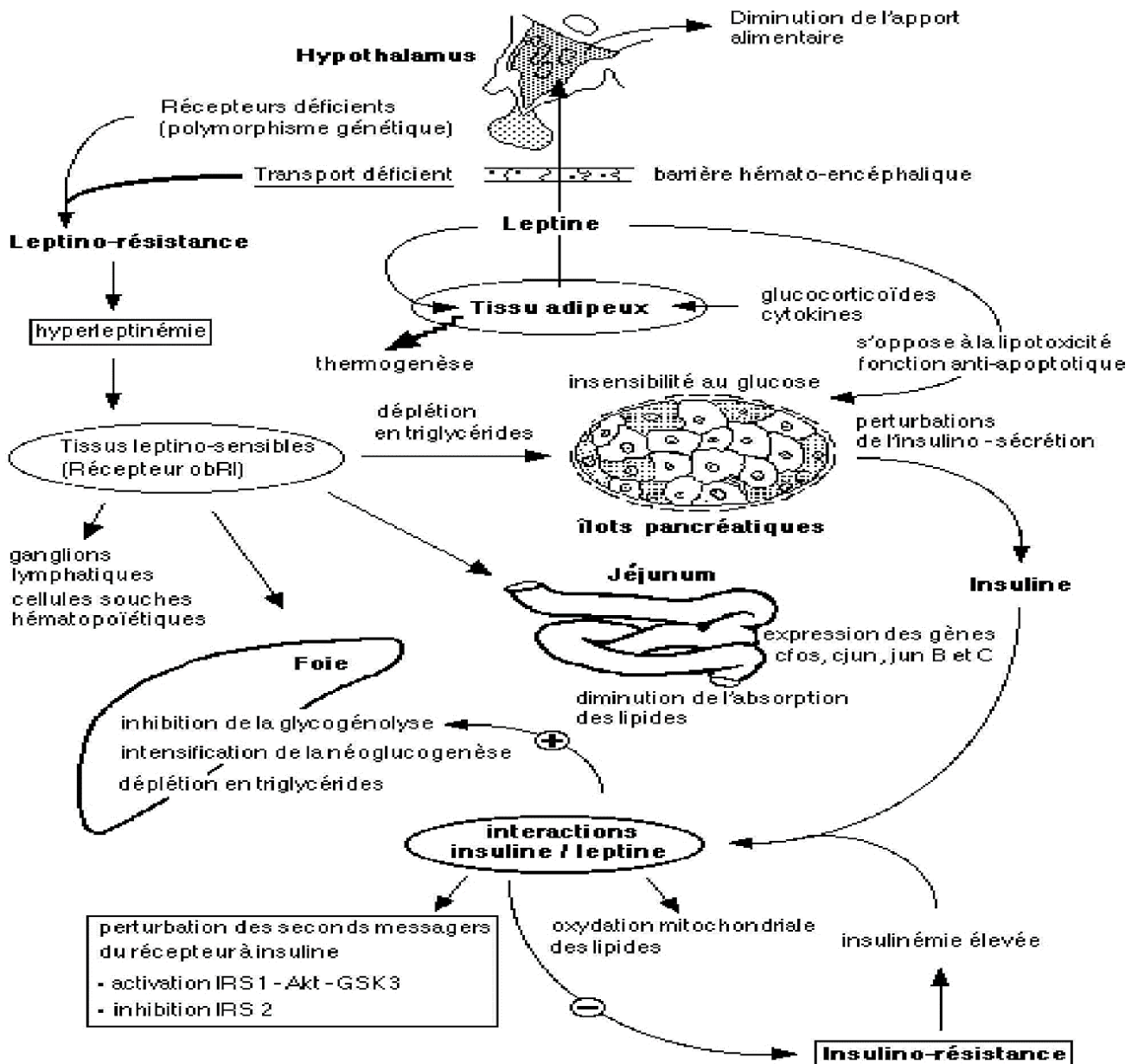


Figure 8 : Interaction insuline/leptine

I.6.2. Adiponectine

L'adiponectine est une protéine insulinosensibilisante, sécrétée essentiellement par les adipocytes. Les agonistes PPAR δ stimulent l'expression des gènes de l'adiponectine, tandis que le TNF- α et IL-6 diminuent cette expression (Maeda *et al.*, 2001 ; Brun *et al.*, 2003). L'expression transgénique de l'adiponectine dans le tissu adipeux se traduit par une inhibition de la production hépatique de glucose et une meilleure tolérance au glucose (Terry *et al.*, 2004). Les concentrations circulantes en adiponectine sont diminuées chez les souris obèses et diabétiques ; elles sont

également fortement abaissées chez l'Homme dans l'obésité, le diabète de type 2, l'insulinorésistance, et la dyslipidémie (Weyer *et al.*, 2001 ; Kadowaki *et al.*, 2003).

L'adiponectine est anti-athérogène et anti-inflammatoire (Glodstein et Scalia, 2004) ; augmente la vasodilatation (Tan *et al.*, 2004), joue un rôle dans la réorganisation tissulaire cardiaque après ischémie (Ishakawa *et al.*, 2004). La concentration plasmatique en adiponectine est inversement corrélée à celle de la C-réactive protein (Ouchi *et al.*, 2003). Une adiponectémie élevée est associée à une diminution du risque d'infarctus du myocarde chez l'Homme (Pischon *et al.*, 2004).

I.6.3. Résistine

La résistine est une protéine de 114 acides aminés, riche en proline et cystéine, sécrétée par les adipocytes et les macrophages chez l'Homme. Elle est appelée ainsi parce qu'elle serait responsable de la résistance à l'insuline. Le taux de sécrétion adipocytaire de la résistine diminue sous l'influence des thiazolidinediones ; inversement, il est augmenté en cas d'obésité. L'inhibition de la résistine améliore la glycémie et l'action de l'insuline chez des souris rendues obèses par un régime hypercalorique (Cherng *et al.*, 2005). Il semble donc que la résistine reproduise certaines caractéristiques de la résistance à l'insuline, et qu'inversement le blocage de la résistine restaure une sensibilité normale à l'insuline (Tsvia *et al.*, 2007).

I.7. Cholestérol et syndrome métabolique

Le cholestérol est une graisse naturelle indispensable à l'organisme. Il permet la synthèse de la vitamine D et de la bile et entre dans la composition de nombreuses hormones, comme les hormones sexuelles. Le cholestérol est l'un des constituants essentiels de la membrane cytoplasmique. Un niveau trop élevé de cholestérol dans le sang augmente le risque des accidents cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, l'infarctus, l'attaque cardiaque, l'apoplexie. Il est pour l'essentiel produit par le foie (aux 3/4), et le reste provient de l'alimentation (Kastelein *et al.*, 2008). Le cholestérol n'est pas soluble dans le sang, et son transport nécessite des transporteurs spécifiques appelés lipoprotéines. Ces particules sont de deux types :

- Les lipoprotéines à haute densité ou HDL. Plus le cholestérol lié à ces HDL est élevé (HDL-cholestérol), plus le risque d'athérosclérose est faible (Watts et Burnett, 2004).
- Les lipoprotéines à basse densité ou LDL. Le cholestérol lié à ces LDL (LDL-cholestérol) représente le « mauvais cholestérol ». En effet, la probabilité d'athérosclérose est d'autant plus forte que la valeur du LDL-cholestérol est élevée (Watts et Burnett, 2004).

L'augmentation de la masse adipeuse s'accompagne d'une augmentation du facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et des acides gras libres (AGL). Ces acides gras libres circulants vont

dans le foie, font augmenter le taux des lipoprotéines à très basse densité (VLDL) et inhibent la sensibilité à l'insuline du muscle ; le foie en réponse produit du glucose qui stimulera la production de l'insuline par le pancréas (Minehira *et al.*, 2008). La sécrétion de la protéine C réactive par le foie augmente, le HDL-cholestérol diminue et la concentration des lipoprotéines de faible densité (LDL petites et denses) augmente (Puri *et al.*, 2007) (Figure 9).

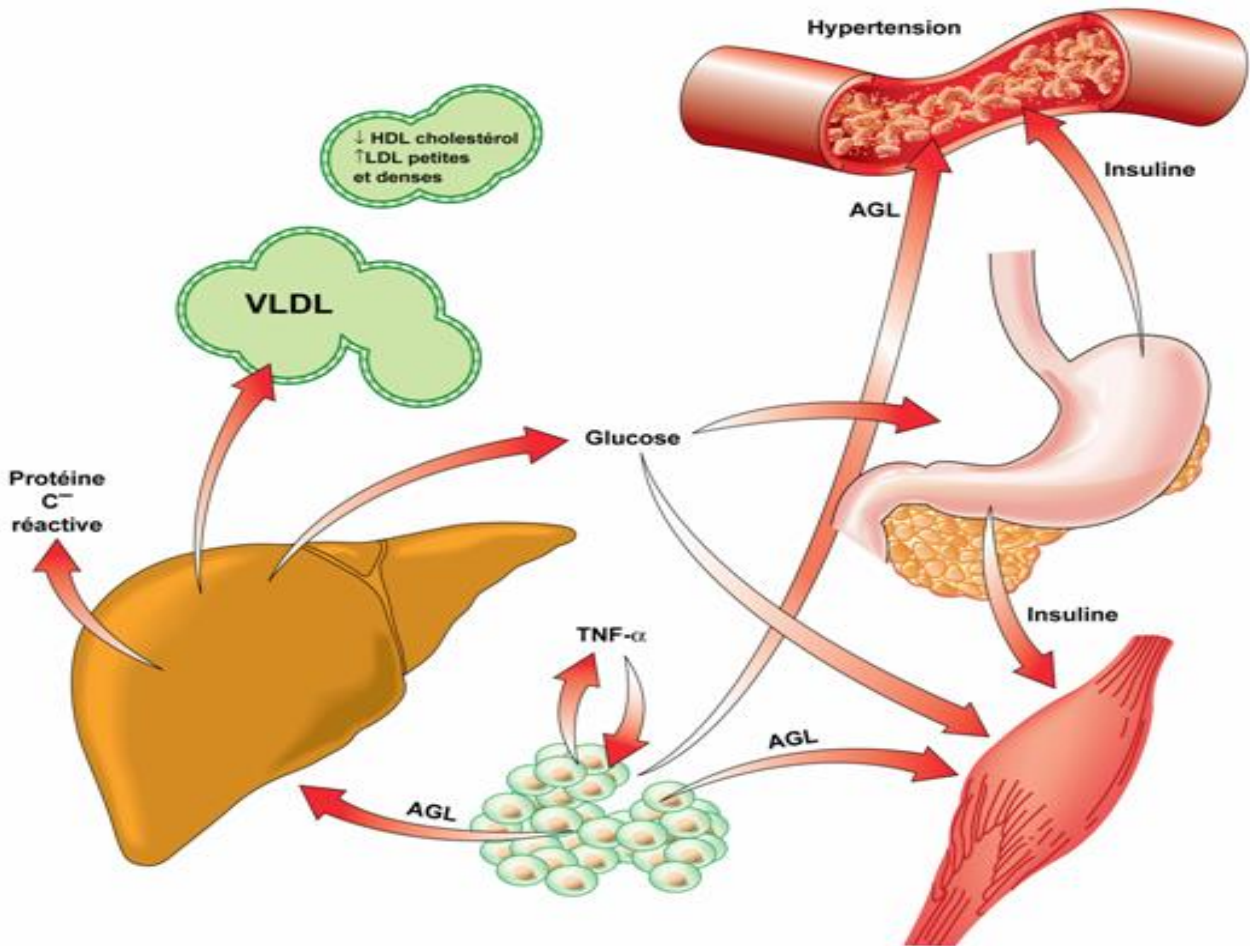


Figure 9 : Pathophysiologie du syndrome métabolique (Bélangier, 2007)

L'artériosclérose se caractérise par le cholestérol en excès qui se dépose sur les parois internes des artères, forme des plaques graisseuses (ou plaques d'athérome) qui s'épaississent au fil des ans en favorisant le développement des maladies cardiovasculaires telles que les atteintes coronaires (angine de poitrine, infarctus du myocarde), les artérites, les troubles rénaux, l'insuffisance circulatoire cérébrale, l'hypertension artérielle (Smirnov et Repin, 1985). Cette hyperlipidémie s'accompagne assez souvent d'une tendance à l'hypercoagulabilité sanguine qui favorisent les obstructions vasculaires, l'apparition d'embolies, et une résistance tissulaire à l'insuline (diabète de type 2) parfois difficile à contrôler (Watts et Burnett, 2004).

Les apolipoprotéines A1 et B sont des protéines qui jouent un rôle important dans le métabolisme du cholestérol et exercent des effets antagonistes vis-à-vis de l'athérosclérose. Un taux élevé d'apolipoprotéine A1 exerce à l'instar du HDL-cholestérol, un effet protecteur et un taux élevé d'apolipoprotéine B, à l'instar du LDL-cholestérol, une action délétère (Hadziomerovic *et al.*, 2004). Pour traiter une hypercholestérolémie, il est conseillé de suivre un régime alimentaire pauvre en graisses et si les facteurs de risques d'accidents cardiovasculaires sont trop importants, il est recommandé d'utiliser des médicaments synthétiques. Parmi les molécules recommandées, on peut citer : les statines qui diminuent la synthèse endogène (synthèse par le foie) du cholestérol, les fibrates qui paraissent augmenter le catabolisme des lipides sanguins tout en diminuant leur synthèse hépatique ; la colestyramine qui bloque la réabsorption du cholestérol dans le tube digestif et par voie indirecte diminue le LDL-cholestérol plasmatique. Le foie est l'organe clé dans la régulation de la cholestérolémie. Il assure sa synthèse à partir des molécules simples (acétyl coenzyme A) et aussi son excrétion. Les sels biliaires (nécessaires à la bonne digestion des graisses) sont produits par le foie et excrétés par les voies biliaires vers l'intestin (duodénum). Ils contiennent beaucoup de cholestérol et ne sont que partiellement réabsorbés au niveau intestinal. Une bonne partie de ces sels s'évacue dans les matières fécales.

I.8. Métabolisme des glucides

Le glucose est le substrat énergétique le plus rapidement utilisable par les cellules de l'organisme. La glycémie est déterminée par l'équilibre entre le glucose libéré dans le compartiment extracellulaire (apports exogènes, réserves endogènes), et le glucose consommé par les différents tissus de l'organisme. Le glucose ingéré lors d'un repas est absorbé au niveau de l'intestin grêle, puis passe dans le système porte jusqu'au foie où une partie (environ 30 %) est captée par les hépatocytes puis métabolisée. Le reste (environ 70 %), passe dans la circulation systémique pour être utilisé par des tissus périphériques, essentiellement les muscles.

Entre les périodes de repas, des réserves endogènes de glucose permettent de fournir du glucose aux organes, si nécessaire. Ces réserves sont essentiellement constituées dans le foie, qui contient du glycogène d'une part, et est capable de produire du glucose par la gluconéogenèse d'autre part. Le glycogène hépatique est une forme de stockage de glucose immédiatement mobilisable en cas de besoin tel que le jeûne, ou un exercice musculaire important. La gluconéogenèse quant à elle, fournit du glucose endogène à partir des substrats non glucidiques que sont le lactate, le pyruvate, les acides aminés et le glycérol, généralement lors de jeûne prolongé. Certains organes dépendent de l'insuline pour utiliser le glucose, notamment le foie, le muscle et le tissu adipeux. D'autres, comme le cerveau, la rétine, la médullaire rénale et les hématies, assimilent le glucose sans avoir besoin de l'insuline et, dans ces organes l'utilisation du glucose est fonction de

la glycémie. Plusieurs hormones interviennent dans la régulation du métabolisme glucidique. L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante. Elle stimule la synthèse de glycogène et des lipides, ainsi que le transport de glucose à l'intérieur des cellules. Par ailleurs, elle inhibe la gluconéogenèse et la glycogénolyse hépatique. Les principales hormones hyperglycémisantes connues sont au nombre de quatre, il s'agit du glucagon, des glucocorticoïdes, des catécholamines et l'hormone de croissance (Porcellati *et al.*, 2003). Le glucagon augmente la production de glucose hépatique en stimulant la gluconéogenèse et la glycogénolyse, et en diminuant la production de glycogène (Vella *et al.*, 2003). Les catécholamines agissent en stimulant la libération de glycogène hépatique. L'hormone de croissance et l'IGF-1 (Insuline-like growth factor) stimulent la production hépatique de glucose et réduisent son utilisation périphérique. Les glucocorticoïdes potentialisent les effets du glucagon et des catécholamines, et entraînent une insulino-résistance (Jacobson *et al.*, 2006).

I.8.1. Insuline et biosynthèse

Au niveau des cellules β pancréatiques, la préproinsuline synthétisée au niveau du réticulum endoplasmique granulaire (REG) libère la proinsuline, qui est clivée dans la vésicule de sécrétion en peptide C et en insuline par des enzymes protéolytiques. Ces 2 molécules sont libérées par exocytose, en quantité équimolaires. Normalement, 90 à 97 % des produits sécrétés par les cellules β sont l'insuline et le peptide C. Le reste est beaucoup plus la proinsuline. Dans certains cas de diabète de type 2, il apparaît une hyperproinsulinémie disproportionnée qui caractérise un dysfonctionnement des cellules β (Frier *et al.*, 2000).

I.8.2. Régulation de l'insulinosécrétion

Un pancréas humain normal sécrète entre 40 à 50 unités d'insuline par jour (Vella *et al.*, 2003). La concentration basale d'insuline dans le sang pendant la période de jeûne est de l'ordre de 0,4 ng/mL (ou environ 69 pmol/L). Une dizaine de minutes après ingestion d'un repas, la concentration sanguine périphérique d'insuline augmente et atteint son pic après environ 30 à 45 minutes. Chez un sujet normal, il est rare que le taux d'insuline s'élève au-delà de 690 pmol/L après un repas. Par la suite, il y a une diminution assez rapide de la glycémie qui revient aux valeurs basales après environ 90 à 120 minutes (Porcellati *et al.*, 2003).

Plusieurs molécules stimulent la sécrétion de l'insuline, mais le glucose reste le principal stimulus. Il existe une sécrétion basale d'insuline (c'est-à-dire en l'absence de stimulus) en présence d'une glycémie normale 4,4 à 5,6 mmol/L. Parmi les hormones, l'acétylcholine, le glucagon, l'hormone de croissance, et les hormones gastro-intestinales comme le peptide intestinal vasoactif (vip) et la gastrine favorisent l'insulinosécrétion. Par contre l'adrénaline, la noradrénaline, et la

somatostatine ont un effet inhibiteur direct sur la sécrétion de l'insuline. La stimulation β -adrénergique amplifie l'insulinosécrétion induite par le glucose tandis que les agents α -adrénergiques, inhibent l'insulinosécrétion (Porcellati *et al.*, 2003). En réponse à une charge alimentaire en glucose, la sécrétion de l'insuline est biphasique. En effet, il existe une phase précoce de sécrétion d'insuline, suivie d'une phase retardée si la glycémie reste élevée. Toutefois, si la glycémie reste élevée pendant longtemps (plus de 24 heures), il en résulte une phase de désensibilisation réversible des cellules β du pancréas, en réponse au glucose.

I.8.3. Mécanisme d'action de l'insuline

En période d'hyperglycémie, les molécules de glucose pénètrent dans les cellules β par diffusion facilitée par l'existence d'un transporteur membranaire spécifique appelé glucose transporter-2 (Glut-2). Au niveau des tissus cibles, l'action de l'insuline se fait par l'intermédiaire de récepteurs membranaires (Kahn, 1992). De fait, l'action de l'insuline au niveau des cellules du tissu adipeux, du foie, et des muscles, est médiée par l'interaction entre la molécule d'insuline et les récepteurs spécifiques tels que le Glut-4 (Stephen et Pilch, 1995) (Figure 10).

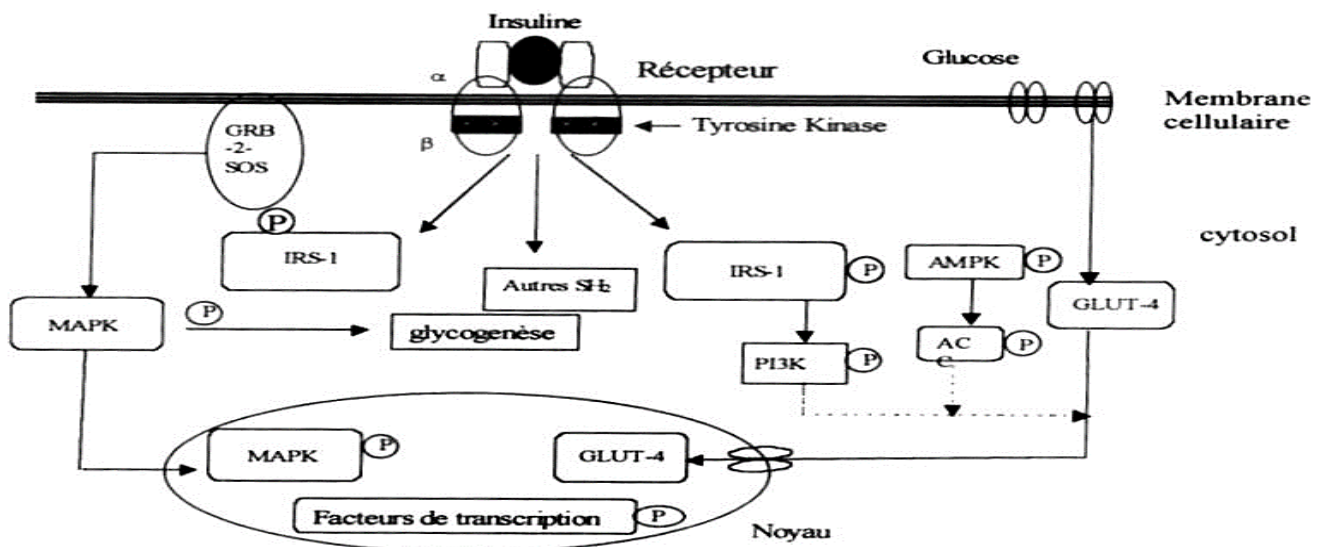


Figure 10 : Transduction du signal insulinaire : effets mitogènes et métaboliques (adapté de Seedorf, 1995)

MAPK : mitogene activated protein kinase ; GRB-2-SOS: complexe dont la phosphorylation active les MAPK ; AMPK : adénosine monophosphate kinase ; AC : adényl cyclase ; IRS : insuline receptor substrate ; PI3K : phosphatidylinositol-3-kinase ; Glut4 : glucose transporter 4 ; SH2 : domaine homologue à un produit de l'oncogène viral src

Ces récepteurs sont des glycoprotéines de membranes, composés de deux sous-unités : une grande et une petite. La grande (PM 130000) est chargée de lier la molécule d'insuline, alors que la plus petite (PM 90000) se situe plutôt du côté cytoplasmique et possède une activité enzymatique de

phosphorylation (Vella *et al.*, 2003). L'insuline se lie à la sous-unité cellulaire du récepteur et stimule l'activité tyrosine kinase de la sous-unité β par autophosphorylation. Elle stimule le transport de glucose dans le muscle et le tissu adipeux en favorisant la translocation de vésicules intracellulaires qui contiennent les transporteurs de glucose. Elle stimule également l'activité intrinsèque des transporteurs et régule leur synthèse. L'insuline bloque la glycogénolyse hépatique par inhibition du glucose 6-phosphatase, inhibe la lipolyse, stimule la synthèse d'acides gras et diminue la production des corps cétoniques. Elle améliore la fonction endothéliale après 6 mois de traitement chez le diabétique non insulino-dépendant. Il apparaît clair que des anomalies de récepteurs à l'insuline, que ce soit leur concentration et/ou leur affinité, vont affecter l'action et l'effet de l'insuline (Vehkavaara et Yki-Järvinen, 2004). Ainsi au cours du phénomène de « *down regulation* », il y a une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline en présence du taux chroniquement élevé d'insuline. Les principales situations cliniques au cours desquelles ces phénomènes sont observés sont l'obésité et l'hyperinsulinisme chronique d'origine exogène.

I.8.4. Effets métaboliques de l'insuline

L'effet métabolique principal de l'insuline est de promouvoir le stockage des nutriments ingérés dans les tissus, notamment le foie, le tissu adipeux et le muscle. Le foie est le premier organe atteint par l'insuline où elle induit un phénomène anabolique, en stimulant la synthèse de glycogène et en inhibant simultanément sa dégradation par le biais d'une modulation enzymatique du cycle de synthèse. Elle stimule également la synthèse hépatique des protéines, des triglycérides, et de VLDL. Par contre, elle inhibe la gluconéogenèse et la céto-genèse (Vehkavaara et Yki-Järvinen, 2004).

Au niveau musculaire, l'insuline stimule la synthèse protéique en augmentant simultanément le transport des acides aminés et la fonction ribosomale ; de plus, la synthèse de glycogène est accrue pour pallier aux dépenses musculaires. Bien que ce tissu stocke environ 600 g de glycogène pour un Homme de 70 kg, cette source d'énergie ne peut pas être utilisée directement par le muscle (en raison du manque de glucose-6-phosphatase) et doit donc être transporté vers le foie pour être transformée en glucose *via* le lactate (Burcelin *et al.*, 1995).

Le tissu adipeux, est le mode de stockage d'énergie le plus efficace, car il fournit 9 kcal par gramme de tissu. Au niveau de ce tissu, l'insuline augmente la synthèse des triglycérides *via* plusieurs mécanismes. Premièrement, la lipoprotéine-lipase est activée, ce qui a pour conséquence une hydrolyse des triglycérides attachés aux lipoprotéines circulantes. Deuxièmement, en augmentant le transport de glucose vers les adipocytes. L'insuline permet une meilleure utilisation de l' α -glycérol phosphate, substance importante dans l'estérification des acides gras libres en

triglycérides. L'insuline inhibe la lipolyse intracellulaire en inhibant la lipoprotéine-lipase intracellulaire (Bach, 1994).

I.9. Obésité

I.9.1. Généralités sur l'obésité

L'obésité est un état caractérisé par un excès de masse adipeuse répartie de façon généralisée dans les diverses zones grasses de l'organisme. Le tissu adipeux est constitué de cellules dénommées adipocytes, dont l'essentiel de l'espace cellulaire est occupé par des triglycérides. La quantité de triglycérides contenue dans un organisme dépend à la fois de la taille et du nombre des adipocytes. En d'autres termes, l'hypertrophie des cellules adipeuses (augmentation de la taille) et l'hyperplasie de ces cellules (augmentation du nombre) sont des paramètres importants témoignant d'une augmentation de la masse grasseuse appelée obésité. *In vivo*, l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules adipeuses sont des mécanismes intimement imbriqués. L'augmentation du nombre des adipocytes est d'abord précédée par une augmentation de la taille des adipocytes jusqu'à un seuil critique, qui déclenche le recrutement de nouvelles cellules adipeuses (Basdevant, 2007). L'adipocyte va donc excréter dans le sang une lipase pour cliver les triglycérides en acide gras et glycérol qui sont facilement assimilables par l'adipocyte. Le mécanisme inverse est effectué lors de l'excrétion des réserves lipidiques par l'intermédiaire de la lécithine (Sasaki et Goldberg, 1992). Habituellement, le nombre d'adipocytes augmente avec l'âge et cette hyperplasie est particulièrement importante durant la première année de la vie. Il est donc important de veiller à l'alimentation des enfants jusqu'à l'adolescence pour éviter de préparer un terrain favorable à l'obésité à l'âge adulte. A un moment de la croissance, l'on dispose normalement d'un nombre fixe d'adipocytes. Le grossissement commence par le remplissage des adipocytes sans en multiplier le nombre (phase hypertrophique). Si cette hypertrophie n'est pas suffisante et que l'apport en graisses est trop important pour être emmagasiné dans nos adipocytes, ceux-ci vont se diviser et se multiplier, c'est la phase hyperplasique. Pour maigrir, les adipocytes peuvent être vidés de leur surcharge lipidique (lipolyse à l'aide de lécithine) mais leur nombre ne peut jamais être réduit (sauf en cas de liposuccion). C'est pour cette raison qu'on reprend très facilement le poids perdu après l'arrêt d'un régime hypocalorique (Halimi, 2005). L'obésité peut donc être de type hypertrophique (grossissement des adipocytes), hyperplasique (multiplication du nombre d'adipocytes) ou mixte (grossissement et multiplication des adipocytes).

L'obésité est susceptible d'intervenir dans de nombreuses maladies telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires, certains cancers, l'ostéoarthritis, les affections de la vésicule biliaire, les

anomalies respiratoires, notamment l'apnée du sommeil. L'obésité abdominale est associée à de nombreuses altérations lipidiques, thrombotiques et inflammatoires (Poirier et Despres, 2003). Un indice de masse corporelle (IMC) élevé constitue une variable anthropométrique simple permettant d'évaluer l'adiposité des individus en fonction de leur poids (kg) et de taille (m²). Un IMC élevé augmente le risque d'infarctus du myocarde, d'insuffisance coronarienne et de mort subite (Poirier et Eckel, 2000). La présence de l'obésité viscérale aggrave considérablement le profil métabolique résultant d'un surpoids. Cette forme d'obésité caractérisée par une accumulation sélective du tissu adipeux dans la cavité abdominale et d'un dysfonctionnement endothélial, est reliée à un ensemble de facteurs de risques synergiques et délétères : baisse du HDL-cholestérol et hausse des triglycérides, des LDL petites et denses, des apolipoprotéines B, de la lipidémie postprandiale, de l'activité du PAI-1, de l'activité des facteurs VII et VIIIc, des molécules d'adhérence, des cytokines (TNF- α , IL-6), du fibrinogène, de la protéine-C réactive (Despres, 2001).

L'obésité s'accompagne d'une augmentation des lipides circulants (acides gras libres et triglycérides) et d'une accumulation de ceux-ci dans de nombreux tissus. Cette stéatose tissulaire est impliquée dans l'altération de la sécrétion pancréatique d'insuline, dans la modification de l'expression des gènes clés du métabolisme glucidique et lipidique et dans l'instauration de l'insulinorésistance (Faye *et al.*, 2007). Ces dysfonctionnements du métabolisme lipidique résultent en partie d'une altération de l'oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne longue (AGCL) dans la plupart des tissus dont le foie et les muscles squelettiques (Figure 11).

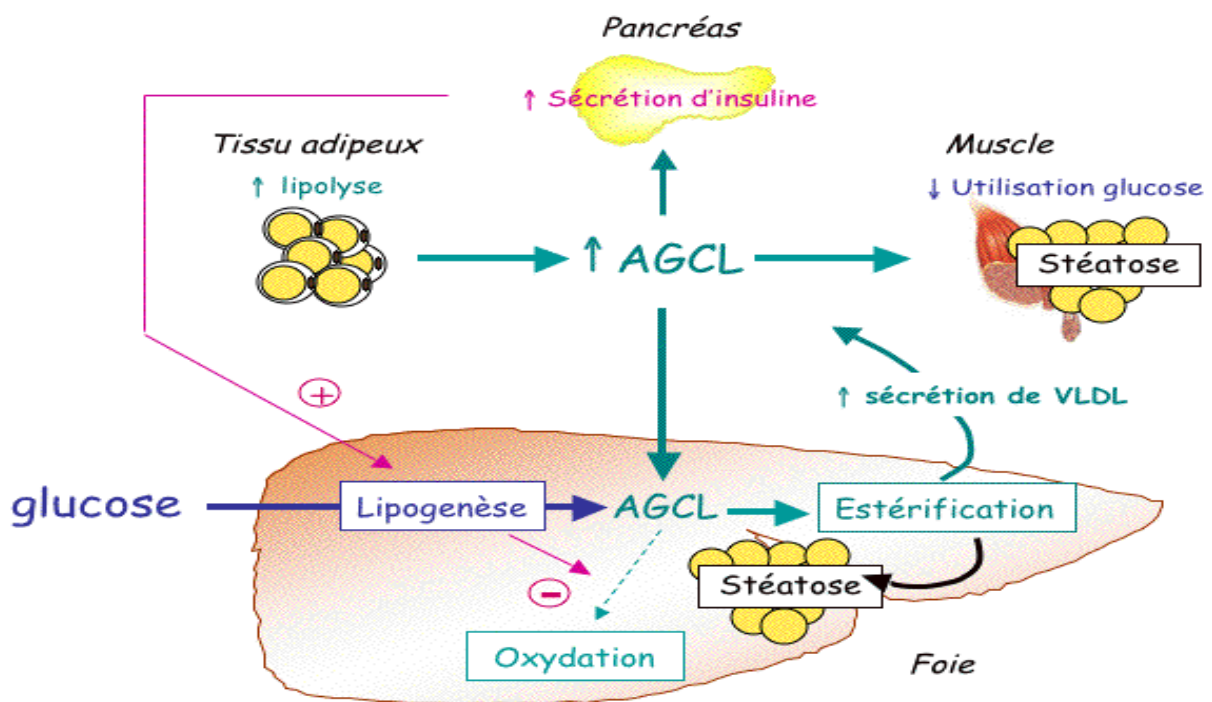


Figure 11 : Obésité et lipides circulants (Faye *et al.*, 2007)

I.9.2. Prise en charge de l'obésité

I.9.2.1. Régime associé à une activité physique

L'activité physique et une alimentation pauvre en graisse et sucres diminuent la masse grasse. En faisant plus d'exercices physiques, les besoins énergétiques augmentent, la combustion de calories augmente et les dépôts de graisse (tissu adipeux) peuvent être dégradés. L'activité physique peut entraîner une baisse de la pression artérielle et influencer positivement le taux sanguin de cholestérol. Une amélioration du métabolisme glucidique, c'est-à-dire une meilleure réponse à l'insuline est constatée après une activité physique chez les obèses (Aires *et al.*, 2008).

I.9.2.2. Traitements médicamenteux

Les médicaments coupe-faim sont retirés du marché pour leurs effets secondaires néfastes.

➤ La sibutramine : elle agit comme un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Elle ne doit être prescrite qu'aux patients dont l'IMC est au moins égal à 30 kg/m² ou à 27 kg/m² et présentant un facteur de risque supplémentaire tel que le diabète de type 2 ou une dyslipidémie (Payer *et al.*, 2004).

➤ Le xénical : il bloque une partie de l'absorption des graisses ingérées dans les aliments (30 %) et permet d'éliminer 30 g de graisses par jour, soit l'équivalent de 300 calories. Il n'a pas d'effets secondaires sur le système nerveux, cardiaque ou pulmonaire et agit uniquement sur l'intestin.

I.9.2.3. Utilisation des produits naturels

Les composés naturels anti-obésité, du fait de leur plus grande complexité par rapport aux médicaments qui sont des molécules purifiées, ont souvent des effets combinés sur différentes cibles (Yun, 2010), ce qui représente peut-être, compte tenu de l'origine multifactorielle de l'obésité, un avantage par rapport aux médicaments qui sont souvent ciblés sur un nombre limité de mécanismes.

Au Cameroun, les plantes de la famille des *asteracées*, des *apocynacées*, des *euphorbiacées*, riches en flavonoïdes sont très utilisées pour leur activité anti-obésité (Nguene *et al.*, 2015).

I.9.2.4. Procédés chirurgicaux

Ils sont souvent indiqués dans les cas d'obésité morbide. C'est le cas de la gastroplastie qui a pour but de diminuer la capacité de l'estomac en le divisant en deux compartiments comme un sablier. Le passage étroit est créé à l'aide d'un anneau. L'utilisation de la chirurgie laparoscopique permet d'éviter une grande incision de l'abdomen.

I.9.2.5. Traitement du diabète à partir des plantes médicinales

I.10. Plante d'étude

T. glaucescens est une plante de la famille des *Combretaceae*. Les feuilles fraîches de cette plante ont été récoltées à Mbalmayo, ville de la Région du Centre (Cameroun). La plante a été identifiée par le Dr Siméon TCHOULAGUEU de l'Ecole Normale Supérieure de Yaoundé (Université de Yaoundé I).

I.10.1. Répartition géographique, description et noms vernaculaires

Terminalia glaucescens Planch ex Benth est répandue dans les savanes de la Guinée, de l'Ethiopie, de l'Ouganda, de la Tanzanie, de la République Démocratique du Congo et du Cameroun. Au Cameroun, *T. glaucescens* est particulièrement fréquente et abondante en zone de savane péri-forestière. C'est un arbuste ligneux pouvant atteindre une dizaine de mètres, avec une écorce gris-noir fissurée. Ses feuilles sont alternes entières avec un limbe long de 12-18 cm, large de 5-9 cm et ses fruits sont étroits, jaunâtres à verdâtres ou brunâtres à bords parallèles de 4-5 cm de long et 15 mm de large. Connue en français sous le nom de Badamier glauque, *T. glaucescens* est appelée « Eton ongalé » chez les Bafia, « Sarâ » chez les Bamoun, et « Akom nlong » chez les Ewondo (Uzoechina, 1978 ; Liben, 1983).

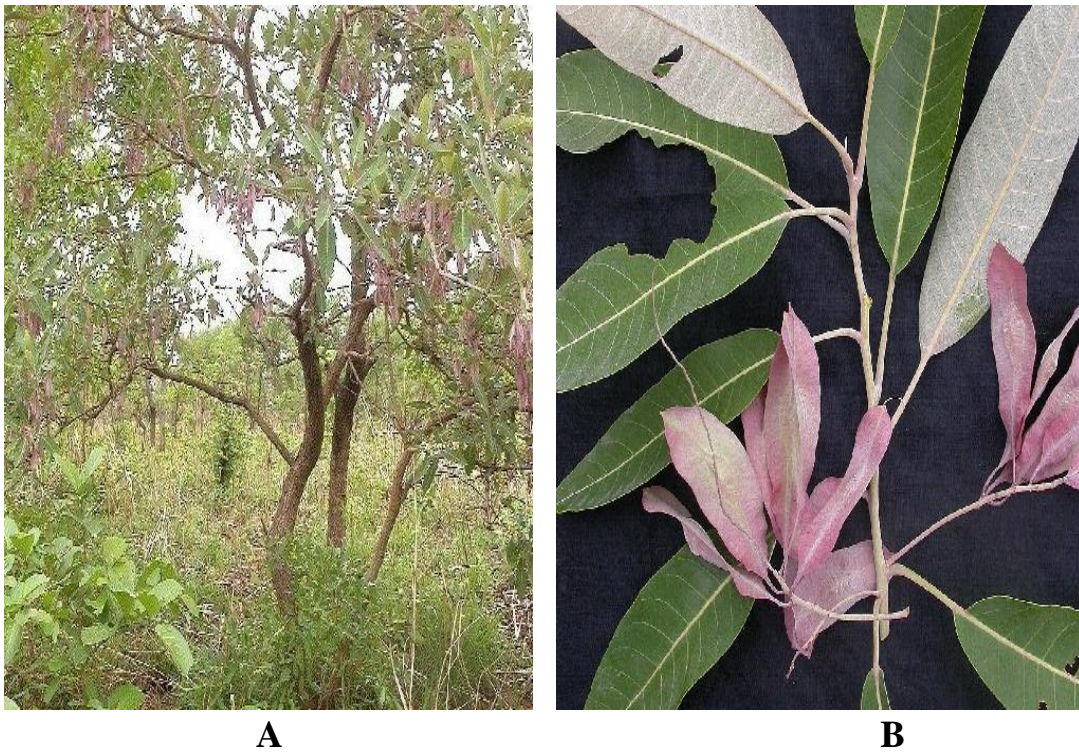


Figure 12 : Photographie de *T. glaucescens* (Photos prises par Nya Njomen Guy, à Mbalmayo à Mbalmayo)

A : Aspect morphologique, **B** : Branche avec feuilles

I.10.2. Usages traditionnels et investigation phytochimique

En médecine traditionnelle africaine, *T. glaucescens* est une plante particulièrement connue en Afrique de l'Ouest pour ses activités antibactériennes (Magassouba *et al.*, 2007), antifongiques (Batawila *et al.*, 2005) et antiparasitaires (Ndukwe *et al.*, 2005).

Au Cameroun, dans la Région du Centre, certains tradithérapeutes utilisent les feuilles et les écorces de *T. glaucescens* pour le traitement du diabète et de l'hypertension. Les études phytochimiques réalisées sur cette plante ont montré que *T. glaucescens* contient des composés de la classe des triterpènes, glycosides, stéroïdes, coumarins, phénols (Atta-ur-Rahman *et al.*, 2002), tanins, alcaloïdes, saponines et flavonoides (Ingabire *et al.*, 2007).

Terminalia glaucescens a plusieurs synonymes :

- *Terminalia schimperiana* Hochst
- *Terminalia baumannii* Engl. & Diels
- *Terminalia passargei* Engl. ex Engl.
- *Terminalia longipes* Engl.
- *Terminalia togoensis* Engl. & Diels



CHAPITRE II :
MATERIEL ET METHODES

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

II.1. Matériel

II.1.1. Plante

Les feuilles fraîches de *T. glaucescens* ont été récoltées à Mbalmayo, ville située dans la Région du Centre (Cameroun). Elles ont été séchées à l'ombre pendant une semaine puis, écrasées, emballées et stockées dans un coffre sec.

II.1.2. Animaux

Les travaux ont été réalisés avec des souris albinos mâles de souche *Mus musculus*. Ces animaux ont été élevés dans des cages en plastique à l'animalerie du Laboratoire de Physiopathologie des lipides et des membranes de l'INSA de Lyon, pour l'évaluation des paramètres métaboliques et du stress oxydant chez la souris ; et à l'animalerie du laboratoire de physiologie animale de l'Université de Yaoundé 1 pour l'étude de la toxicité. Ils ont été maintenus à température ambiante avec aération suffisante sous un cycle lumineux naturel (diurne et nocturne) et ont eu un libre accès à l'eau et à l'aliment classique de laboratoire. Les conditions d'expérimentation ont été en accord avec les lignes directrices CEE Council 86/609 de l'Union Européenne adoptées par le Comité d'Ethique du Ministère de la Recherche Scientifique et de l'Innovation du Cameroun (Reg.no.FWA-IRD0001954).

II.1.3. Substances et réactifs

Les substances et réactifs de travail étaient constitués de :

Streptozotocine (STZ) Sigma-Aldrich; tampon citrate ; dimethylsulfoxyde (DMSO) Sigma-Aldrich ; méthanol ; chlorure de méthylène ; réactif de Mayer (tétra iodomercurate de potassium) ; chloroforme ; anhydride acétique ; acide sulfurique ; NaOH ; HCl ; chlorure ferrique ; liqueur de Fehling ; acide acétique ; solution glucosée ; EDTA ; azote liquide ; DMEM ; SVF ; glutamine ; insuline ; solution antibiotique-antimycotique ; CO₂ ; IBMX ; dexaméthazone ; tampon PBS ; tampon Krebs seul ; bleu de TRYPAN ; la norépinephrine ; solution tampon de broyage [(KH₂PO₄ (100 mM), DTT (1 mM), EDTA-Na₂ (2 mM, pH 7,4)] ; H₂O₂ ; éthanol ; triton ; TMP ; SDS ; TBA ; Folin ; pentobarbital.

II.1.4. Dispositifs expérimentaux

Des bandelettes réactives (Roche) et un glucomètre (Glucotrend, Boehringer Mannheim) ont été utilisés pour l'évaluation de la glycémie des animaux.

Le dispositif de l'Open Field a été utilisé pour évaluer le niveau de locomotion et d'anxiété des animaux.

En plus de ces réactifs, nous avons utilisé les :

- Kit de dosage des lipides (Biomeyrieux de Lyon) : Triglycérides, cholestérol total, AGNE ; HDL-C ; glycérol ;
- Kit de dosage des protéines (Biomeyrieux de Lyon) ;
- Kit de dosage des enzymes antioxydants (Sigma-Aldrich) : SOD ; GPx ;
- Kit dosage du marqueur du MDA (Sigma-Aldrich) ;
- Kits de dosage des hormones : leptine (Merck) ; insuline (Merck).

Le spectrophotomètre pour microplaque a été utilisé pour les paramètres lipidiques et protéiques, et le spectrophotomètre à cuve pour le dosage des enzymes antioxydants.

II.2. Méthodes

II.2.1. Protocole de préparation de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de *T. glaucescens*

Deux kilogrammes (2 kg) de poudre des feuilles sèches de *T. glaucescens* ont été macérés dans un mélange de chlorure de méthylène/méthanol (v/v) pendant 7 jours à température ambiante. Après filtration du macérât, le filtrat a été concentré sous pression et 125 g d'extrait ont été obtenus, soit un rendement de 6,25% (Figure 13).

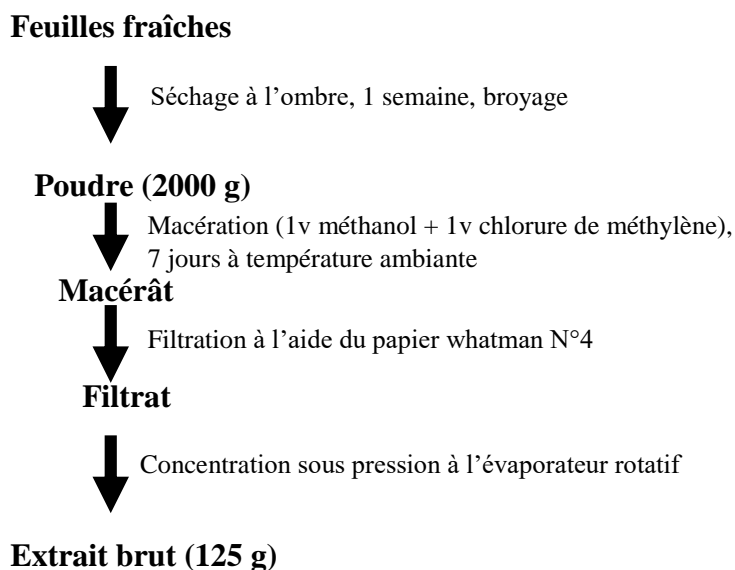


Figure 13 : Protocole de préparation de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de *T. glaucescens*

II.2.2. Détermination des doses

La dose pharmacologique administrée aux animaux a été obtenue à partir de l'utilisation traditionnelle. En effet, la dose équivalente humaine (HED) calculée pour un individu de 70 kg a été

de 32 mg/kg p.c. La dose équivalente chez le rat n'induisant aucun effet secondaire (NOAL) a été calculée à partir de la formule : $NOAL = HED/0,16$ (FDA/CDER, 2005).

Cette formule a permis d'obtenir la dose de 200 mg/kg p.c à administrer chez le rat. De cette dose, deux autres doses ont été générées : 100 et 300 mg/kg p.c.

II.2.3. Préparation du volume d'extrait à utiliser

Une solution mère de 50 mg/mL a été préparée en mélangeant 50 mg d'extrait brut sec à 100 μ L du Diméthylsulfoxyde (DMSO) et le volume complété à 1 mL avec de l'eau bidistillée. Le mélange obtenu a été agité à l'aide d'un agitateur magnétique. Le volume d'extrait à administrer à chaque animal a été déterminé par la formule suivante :

$$V = \frac{D \times P}{1000 \times C}$$

Avec V= volume d'extrait à administrer (mL) ; D= dose à administrer (mg/kg) ; P= poids de l'animal (g) ; C = concentration de la solution mère (mg/mL).

II.2.4. Analyse phytochimique de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens*

L'identification des classes de composés d'intérêt pharmacologique de l'extrait a été réalisée selon la méthode décrite par Odebiyi et Sofowara (1978).

- Les alcaloïdes (Test de Mayer)

Quelques gouttes de réactif de Mayer (tétra iodomercurate de potassium) ont été introduites dans un tube à essai contenant 0,5 mL d'extrait. La présence des alcaloïdes a été révélée par l'apparition d'un précipité blanc jaunâtre.

- Les triterpènes

Cent (100) mg d'extrait ont été dissouts dans un tube à essai contenant 2,5 mL de chloroforme. A ce mélange, 1 mL d'anhydride acétique et quelques gouttes d'acide sulfurique ont été ajoutés. La présence des triterpènes a été révélée par l'apparition d'une coloration violacée.

- Les flavonoïdes

Dans un tube à essai, 1 mL d'extrait a été dissout dans 2 mL de NaOH, 1N. La présence des flavonoïdes a été révélée par l'apparition d'une coloration jaune qui disparaît immédiatement après addition du HCl, indique.

- Les Tanins

Un demi-gramme d'extrait a été dissout dans un tube à essai contenant 5 mL d'eau distillée. Le mélange a été chauffé dans un bain-marie à 70 °C pendant 3 min puis filtré. Au filtrat obtenu (3 mL), ont été ajoutés 2 mL de chlorure ferrique à 3 %. La présence des tanins a été révélée par une coloration verte foncée.

- Les saponines

Dans un tube à essai, 0,5 g d'extrait a été dissout dans 5 mL d'eau distillée. Le mélange obtenu a été chauffé et agité vigoureusement. La présence des saponines a été révélée par l'apparition d'une mousse persistante pendant 15 min.

- Les polysaccharides

Un gramme d'extrait a été dissout dans un tube à essai contenant 5 mL de HCl. 5 mL de soude 5 % et 6 gouttes d'une solution de liqueur de Fehling ont été ajoutés au mélange. La présence des polysaccharides a été révélée par l'apparition d'un précipité rouge.

II.2.5. Traitement des souris à la streptozotocine

Les souris ont été traitées par une administration unique de streptozotocine (STZ, 45 mg/kg, i.p.) pendant 5 jours consécutifs.

La STZ a été préparée dans du tampon citrate. 45 mg de STZ ont été dissouts dans 5 mL de tampon citrate.

Le tampon citrate a été obtenu en introduisant progressivement une solution d'acide citrique (0,1 M) dans du citrate de sodium (0,1 M) jusqu'à obtenir un pH 4,5.

Au cours des expérimentations, la solution de STZ a été préparée au moment de l'administration.

➤ Prélèvement du sang

Au terme du traitement, les animaux ont été sacrifiés après anesthésie au pentobarbital (60 mg/kg, i.p.). Le sang a été prélevé dans les tubes EDTA par ponction intracardiaque et centrifugé (8000 g, 10 min). Le plasma prélevé a été réparti en fractions aliquotes pour les dosages des paramètres biochimiques.

➤ Prélèvement des organes

Le prélèvement des organes s'est fait par cisaillement de la peau et dissection de l'animal. Après dissection, les tissus adipeux paramétrieux, rétropéritonéaux et inguinaux ont été prélevés puis pesés.

Le tissu adipeux total a été calculé par addition des différentes masses de tissu adipeux.

Le foie, les reins et le cœur ont été prélevés, nettoyés et pesés.

La cavité abdominale a été vidée et la carcasse pesée.

➤ **Préparation des homogénats**

Les homogénats utilisés dans ce travail ont été préparés à une concentration de 20 % (0,2 g d'organe puis le volume a été complété à 1 mL avec du tampon).

Une portion de foie a été coupée, pesée et broyée à l'aide du potter teflon-verre sur un bac de glace dans une solution tampon [KH₂PO₄ (100 mM), DTT (1 mM), EDTA-Na₂ (2 mM, pH7,4)]. Après centrifugation (8000 g, 10 min, 4 °C), le surnageant recueilli a été conservé à -20 °C pour le dosage des paramètres biochimiques.

II.2.6. Evaluation de l'effet de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* sur le comportement et les paramètres anthropométriques

➤ **Test de comportement (Open Field Test)**

Certains paramètres comportementaux peuvent être évalués chez la souris au moyen d'un open field de forme carrée (Misslin *et al.*, 1976). Au 28^e jour de traitement, chaque animal a été soumis au test de comportement (Open Field test) pendant 2 minutes pour évaluer les niveaux de locomotion et d'anxiété (le redressement, le toilettage et la défécation). Chaque souris a été introduite dans une enceinte en plexiglas de dimensions 125 cm x 125 cm x 50 cm. A l'intérieur de l'enceinte, la souris ne voit rien de l'extérieur. Après le passage d'une souris, le dispositif a été nettoyé à l'aide de l'acide acétique 0,1% pour éliminer toute odeur pouvant perturber l'animal suivant. La traversée d'un carreau de l'enceinte par une souris, correspondant à une locomotion.

➤ **Détermination des paramètres de croissance**

Les paramètres de croissance ont été déterminés par le calcul de l'index de Lee et l'efficacité métabolique.

- **Index de Lee** : à l'aide d'un pied à coulisse, la longueur naso-anale de la carcasse a été mesurée. La formule suivante a été utilisée pour le calcul de l'index de Lee (indice d'adiposité).

$$Li = \frac{\sqrt[3]{bw}}{Lna}$$

Avec Li = index de Lee ; bw = poids corporel ; Lna = longueur naso-anale.

- **Efficacité métabolique** : c'est le quotient entre la croissance pondérale pendant une période donnée et la prise alimentaire correspondant à la même période. Elle est déterminée à partir de la formule suivante :

$$ME = \frac{bw_g}{FI}$$

avec bw_g = croissance pondérale pour une période donnée t. FI = consommation alimentaire pour une période donnée.

II.2.7. Evaluation de l'effet de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* sur les paramètres métaboliques

II.2.7.1. Métabolisme lipidique

➤ Effets *in vivo* sur la masse grasse

Ce test a été réalisé avec 40 souris mâles albinos réparties en 4 lots de 10 souris chacun et traitées par voie orale pendant 30 jours avec l'extrait de *T. glaucescens* comme suit :

- **Lot 1 (Témoin Normal, NC)** : souris recevant le DMSO 10 %.
- **Lot 2 (NE100)** : souris recevant l'extrait de *T. glaucescens* à la dose de 100 mg/kg.
- **Lot 3 (NE200)** : souris recevant l'extrait de *T. glaucescens* à la dose de 200 mg/kg.
- **Lot 4 (NE300)** : souris recevant l'extrait de *T. glaucescens* à la dose de 300 mg/kg.

Les animaux consommaient une nourriture standard et de l'eau *ad libitum*. Les traitements ont été effectués par voie orale pendant 30 jours avec un volume d'administration de 5 µL/g de poids corporel. Chaque animal a été placé dans une cage individuelle. Le poids corporel, la prise alimentaire et la consommation d'eau ont été évalués 2 fois par semaine.

➤ Effets sur les lipides et hormone plasmatiques

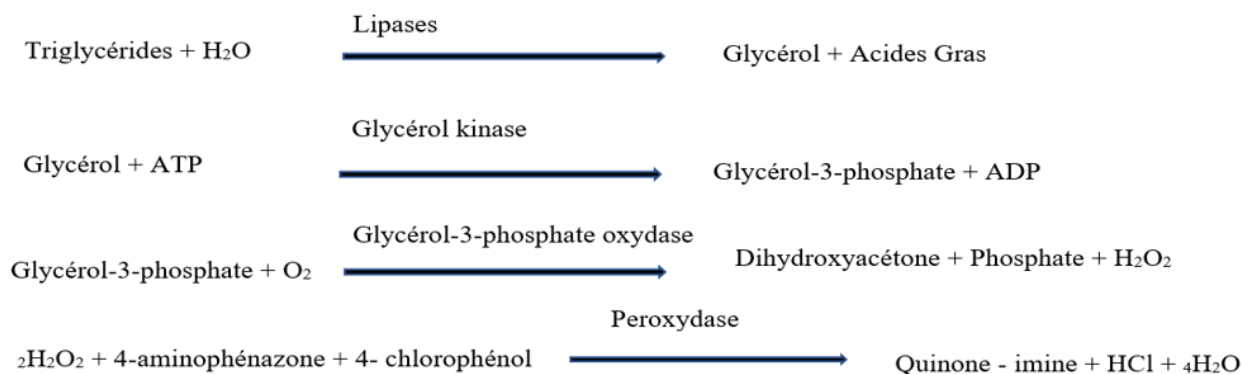
Au terme du traitement, les animaux ont été sacrifiés après anesthésie au pentobarbital (60 mg/kg, i.p.). Le sang a été prélevé dans les tubes EDTA par ponction intracardiaque et centrifugé (8000 g, 10 min). Le plasma prélevé a été utilisé pour la détermination des lipides plasmatiques : Triglycérides, cholestérol total, cholestérol-HDL, cholestérol-LDL et acides gras non estérifiés, glycérol et l'hormone leptine.

- **Dosage des triglycérides**

Il a été effectué par la méthode décrite par Tietz (1990).

Les triglycérides ont été dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases. L'indicateur est une quinone-imine formée à partir du peroxyde d'hydrogène, de 4-aminophénazone et de 4-chlorophénol. La réaction est catalysée par la peroxydase.

Principe



Plus il y a de triglycérides dans l'échantillon, plus il y a de quinone-imine formé.

Mode opératoire

Le dosage des triglycérides a été effectué à l'aide du kit Biomérieux Triglycérides PAP. Le réactif a été préparé selon les recommandations du fabricant (à l'aide de 2 flacons R2 et R3) : 25 mL de R2 ont été ajoutés au contenu du flacon R3. La concentration de l'étalon standard de 2 µg/µL, a été diluée 5 fois afin d'obtenir une solution de 0,4 µg/µL utilisée pour la gamme.

Le tableau I présente la procédure de détermination de la courbe d'étalonnage et le dosage des triglycérides.

Tableau I : Protocole de détermination de la courbe d'étalonnage utilisée pour le dosage des triglycérides

Etalon triglycéride (µg)	Standard dilué (µL)	Eau distillée (µL)	Réactif (µL)
0	0	50	200
2	5	45	200
4	10	40	200
8	20	30	200
12	30	20	200
16	40	10	200
20	50	0	200
Echantillon (40 µL)	0	10	200

Le temps d'agitation sur agitateur électromagnétique, a été fixé à 30 min à la température ambiante et la lecture de la DO a été faite à 505 nm.

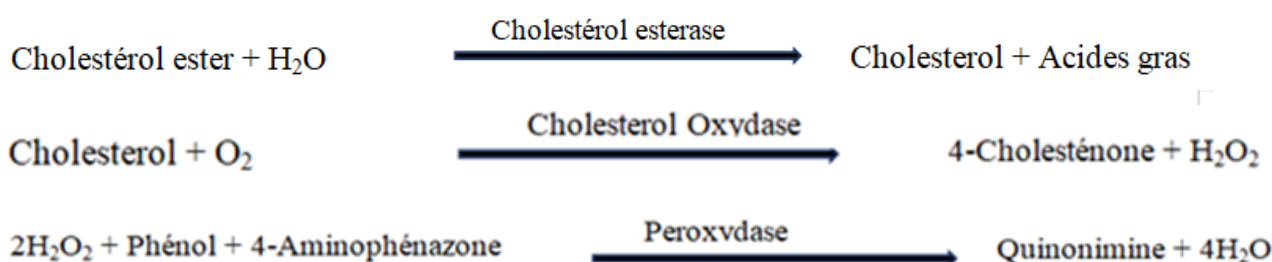
A partir de courbe d'étalonnage, l'équation de régression $DO = ax + b$ a été obtenue. A partir de cette équation, la quantité de triglycérides (en µg) contenus dans 40 µL d'échantillon a été déterminée, puis la concentration en triglycérides.

- **Dosage du cholestérol total**

Il a été effectué par la méthode colorimétrique décrite par Tietz (2006).

Principe

Le dosage du cholestérol total se fait après hydrolyse et oxydation enzymatiques. Le cholestérol libre est oxydé en 4-cholestén-3-one et peroxyde d'hydrogène par le cholestérol oxydase. Le phénol et le 4-aminoantipyrine se combinent avec le peroxyde d'hydrogène en présence de la peroxydase pour donner la quinonéimine de coloration rouge absorbant entre 500-550 nm.



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon.

Mode opératoire

Le dosage du cholestérol total a été effectué à l'aide du kit (Biomérieux/Cholestérol RTU). La concentration de l'étalon standard de 2 µg/µL, a été diluée 5 fois afin d'obtenir une solution de 0,4 µg/µL utilisée pour la gamme. La courbe d'étalonnage et le dosage du cholestérol total dans les échantillons ont été déterminés suivant le tableau II.

Tableau II : Protocole de détermination de la courbe d'étalonnage utilisée pour le dosage du cholestérol total

Etalon cholestérol (µg)	Standard dilué (µL)	Eau distillée (µL)	Réactif (µL)
0	0	50	200
2	5	45	200
4	10	40	200
8	20	30	200
12	30	20	200
16	40	10	200
20	50	0	200
Echantillon (20 µL)	0	30	200

Le temps d'agitation a été fixé à 20 min à la température ambiante et la lecture de la DO a été faite à 505 nm.

A partir de la courbe d'étalonnage, l'équation de régression $DO = ax + b$ a été obtenue.

La quantité de cholestérol (en μg) contenu dans 20 μL d'échantillon a été déterminée, puis la concentration en cholestérol total.

- **Dosage du HDL-cholestérol et détermination du taux de LDL-cholestérol**

La concentration en HDL-cholestérol dans l'échantillon a été déterminée suivant le même protocole que celui du cholestérol total à l'aide du Kit HDL-cholestérol direct de biomérieux.

Le taux de LDL-cholestérol a été déterminé selon la formule de Friedewald (1972) :

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \left(\text{HDL-C} + \frac{\text{TG}}{n} \right),$$

avec TC = cholestérol total; HDL-C: HDL-cholestérol; TG: triglycerides; $n = 2,2$ (mmol/L).

- **Dosage des acides gras non estérifiés**

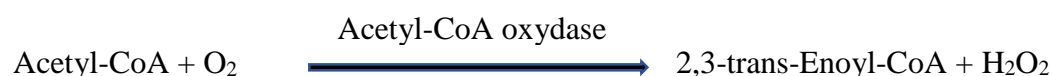
Principe

Le dosage a été effectué selon la méthode colorimétrique décrite par Tietz (2006).

L'acide gras non estérifié (NEFA) dans l'échantillon est converti en Acyl-CoA, AMP et en acide pyrophosphorique (PPi) par l'action de l'Acyl-CoA synthétase (ACS), en présence de la coenzyme A (CoA) et du sel disodique d'adénosine 5-triphosphate (ATP).

L'Acyl-CoA obtenu est oxydé et produit du 2,3-trans-Enoyl-CoA et du peroxyde d'hydrogène par l'action de l'Acyl-CoA oxydase (ACOD). En présence de peroxydase (POD), l'hydrogène réagit avec l'oxyde formé et donne un pigment bleu violet par condensation avec le 3-méthyl-N-éthyl-N-(β -hydroxyéthyl)-aniline (MEHA) et le 4-aminoantipyrine (4-AA).

La concentration en acides gras non estérifiés (AGNE) est obtenue en mesurant l'absorbance du pigment bleu violet obtenu.





Mode opératoire

Le kit Wako NEFA (non esterified fatty acid) a été utilisé pour le dosage des acides gras non estérifiés.

La concentration de l'étalon standard de 1 mmol/L, a été diluée 2 fois afin d'obtenir une solution de 0,5 mmol/L utilisée pour la gamme. La courbe d'étalonnage des acides gras non estérifiés a été déterminée suivant le tableau III.

Tableau III : Protocole de détermination de la courbe d'étalonnage utilisée pour le dosage des acides gras non estérifiés

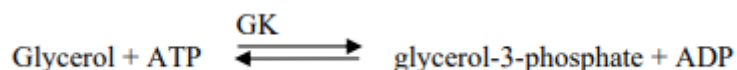
NEFA (mmol/L)	NEFA dilué (μL)	Eau (μL)	Réactif A	Incubation 10 minutes à 37 °C	Réactif B	Incubation 10 minutes à 37 °C
0	0	20	100		200	
0,075	3	17				
0,125	5	15				
0,25	10	10				

Pour le dosage des acides gras non estérifiés, à 20 μL d'échantillon dilué 5 fois, 100 μL de réactif A, puis 200 μL de réactif B ont été ajoutés. La lecture de la DO a été faite à 505 nm. A partir de courbe étalonnage, l'équation de régression $\text{DO} = ax + b$ a été obtenue. A partir de cette équation, la quantité en μg contenue dans 20 μL d'échantillon a été déterminée, puis la concentration en acides gras non estérifiés.

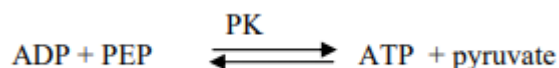
• Dosage du glycérol

Principe

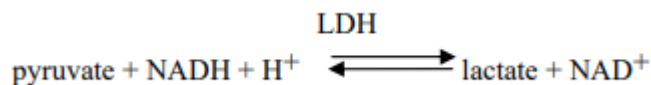
La glycérokinase (GK) catalyse la phosphorylation du glycérol en glycérol-3- phosphate par l'adénosine-5'-triphosphate (ATP) :



L'adénosine-5'-diphosphate (ADP) formé est à nouveau transformé en ATP par le phosphoénol-pyruvate (PEP) en présence de pyruvate-kinase (PK) avec formation de pyruvate :



Le pyruvate est réduit en lactate par le nicotinamide-adénine dinucléotide réduit (NADH) en présence de lactate-déshydrogénase (LDH) :



La quantité de NAD⁺ formé durant la réaction est proportionnelle à la quantité de glycérol. L'oxydation de NADH est mesurée par la diminution de son extinction à la longueur d'onde de 340 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

Mode opératoire

La concentration de l'étalon standard de 0,4 µg/mL, a été diluée 10 fois pour donner une solution de 0,04 µg/mL utilisée pour la gamme. Les solutions 2 et 3 du kit R-Biopharm ont également été diluées 10 fois. La courbe d'étalonnage du glycérol a été déterminée suivant le tableau IV.

Tableau IV : Protocole de détermination de la courbe d'étalonnage utilisée pour le dosage du glycérol

Glycérol (µg)	0	0.4	0.8	1.2	2.4	3.6	4.8
Solution 1 (µL)	100						
Eau (µL)	150	140	130	120	90	60	30
Glycérol dilué (µL)	0	10	20	30	60	90	120
Solution 2 diluée (µL)	10						
Attendre 10 minutes en agitant et lire la DO1 à 340 nm							
Solution 3 diluée (µL)	10						
Attendre 40 minutes en agitant et lire la DO2 à 340 nm							

Le dosage du glycérol a été déterminé suivant le tableau V.

Tableau V : Protocole de dosage du glycérol dans les échantillons

Solution 1 (µL)	100
Eau (µL)	110
Echantillon (µL)	40
Solution 2 diluée (µL)	10
Attendre 10 minutes en agitant et lire la DO1 à 340 nm	
Solution 3 diluée (µL)	10
Attendre 40 minutes en agitant et lire la DO2 à 340 nm	

Les dosages ont été faits en duplicat sur les plaques de culture de 96 puits (Corning Costar 3599 "96 well cell culture cluster-sterile") et les DO1 et DO2 ont été chacune lue simultanément sur

toute la plaque à l'aide d'un spectrophotomètre power wave X (Biotek Instruments) muni d'un logiciel KC4 : $DO = DO1 - DO2$. La courbe étalon a permis d'extrapoler les concentrations.

II.2.7.3. Métabolisme protéique

Dosage de la leptine

Principe

Le principe du dosage est basé sur l'utilisation d'anticorps de cobaye dirigés contre la leptine humaine et présentant une bonne affinité pour les leptines des autres espèces, selon la méthode décrite par Yalow et Berson (1960). Une concentration connue d'antigène marqué à I^{125} (antigène traceur, leptine humaine marquée à l'iode 125) est incubée avec une dilution connue d'antisérum de manière à ce que les sites de liaison à l'anticorps soient limitants. Lorsqu'on ajoute de la leptine non marquée (froide), il y a compétition avec le traceur sur les sites de liaison des anticorps. Par conséquent la quantité de leptine marquée liée aux anticorps va décroître en fonction de la concentration de leptine apportée par l'échantillon. La leptine liée est séparée de la leptine libre par centrifugation après ajout d'anticorps de chèvre anti IgG de cobaye (agent précipitant). La concentration de leptine de l'échantillon est déterminée par référence à une courbe de calibration établie en parallèle.

Mode opératoire

Le dosage de la leptine a été effectué à l'aide d'un kit de dosage radioimmunologique de leptine (Linco Research, Inc. St Charles, MO).

D'après le protocole du fabricant, dans un tube de polypropylène de 5 mL contenant un volume de tampon phosphosalin (100 μ L), ont été ajoutés 50 μ L de plasma à doser et 100 μ L de l'anticorps spécifique à la leptine. Après 24 h d'incubation à température ambiante, 100 μ L de leptine marquée à l'iode 125 (traceur) ont été ajoutés. Le tout a été homogénéisé et laissé en incubation pendant 24 h à température ambiante. Le 3^{ème} jour, 1 mL de solution de précipitant a été ajouté et le tout mélangé (vortex) et incubé à 4°C pendant 20 min. Après centrifugation (2000 g, 20 min, à 4°C), le surnageant a été prélevé et la radioactivité restante dans les tubes, quantifiée au compteur gamma.

La radioactivité mesurée, correspond à la quantité de leptine marquée qui a pu se fixer aux anticorps ; et est inversement proportionnelle à la quantité de leptine présente dans l'échantillon à doser. Une gamme étalon a été réalisée grâce aux solutions d'étalonnage de concentrations connues de l'hormone à doser : 0,1 ; 0,2 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 5 ; 10 ; 20 et 50 ng/mL. Après soustraction de la radioactivité non spécifique des valeurs données par le compteur, la quantité de leptine en ng/mL de chaque échantillon a été calculée par différence en se référant à la courbe étalon.

➤ Effets *in vitro* sur les adipocytes 3T3-L1 différenciés

Les 3T3-L1 sont des fibroblastes de souris.

Dans une première étape, les cellules ont été mises en multiplication jusqu'à préconfluence, dans le milieu suivant : DMEM + SVF (10 %) + glutamine (4 %) + insuline (40 nM) + la solution antibiotique-antimycotique (1 %) à 37° C / 5 % CO₂.

Ces cellules ont été par la suite « trypsinées » puis réensemencées.

Avant confluence, la différenciation des 3T3-L1 en adipocytes a été induite par ajout du cocktail suivant dans le milieu de culture : insuline (5 µg/mL) + IBMX (0,5 mM) + dexaméthazone (1 µM). Le temps d'incubation a été de 48 h.

L'efficacité de la différenciation a été attestée par la présence de gouttelettes de triglycérides dans les cellules. Les adipocytes ont été différenciés pendant 14 à 17 jours.

Après différenciation, les traitements suivants ont été effectués :

- Rinçage des cellules 2 fois avec du tampon PBS à froid ;
- Ajout de 5 ml de tampon PBS et transfert des cellules dans les tubes de cultures de 50 ml ;
- Incubation des cellules avec du tampon Krebs ;
- "Trypsination" des cellules et estimation du nombre de cellules (en ml de milieu, par comptage sur cellule de MALASSEZ) ;
- Détermination de la viabilité des cellules à l'aide du bleu de TRYPAN (coloration en bleu des cellules mortes et cellules vivantes bien réfringentes) ;
- Incubation du milieu de culture (5 puits chacun) avec : la norépinephrine (5M), l'extrait de *T. glaucescens* à la concentration de 0,05 mg/mL et l'extrait de *T. glaucescens* à la concentration de 0,1 mg/mL. Cinq autres puits non incubés (aucun ajout de substance) ont été utilisés comme témoin. Deux prélèvements du milieu de culture ont été faits à T0 (début de l'incubation) et à T1 (60 min après incubation).

L'évaluation de l'activité lipolytique *in vitro* de l'extrait a été effectuée par le dosage du glycérol.

II.2.7.2. Métabolisme glucidique

➤ Test de tolérance au glucose

Au 29^e jour, le test de tolérance au glucose a été effectué. Ce test suppose que la glycémie est artificiellement augmentée par une injection de glucose et le temps de retour de la glycémie à la normale est utilisé comme index de la tolérance au glucose (Picard *et al.*, 1973). Pour se faire, les animaux ont été soumis à un jeun non hydrique de 18 heures avant le début du test. Une administration intrapéritonéale de solution glucosée (2 g/kg) a été effectuée chez chaque souris. La glycémie a été mesurée sur du sang prélevé au niveau de la queue des animaux aux temps 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 et 150 min après l'injection de la solution glucosée.

➤ Effets anti-hyperglycémiques de l'extrait chez les souris traitées à la streptozotocine

Les souris albinos mâles âgées de 8-10 semaines avec un poids corporel compris entre 23-27 g, ont été réparties en 6 lots de 8 souris chacun :

Lot 1 (Témoin Normal, NC) : souris recevant les véhicules (DMSO 10 %, p.o. et tampon citrate, i.p.) ;

Lot 2 (NE100) souris recevant l'extrait à la dose de 100 mg/kg (p.o.) et le tampon citrate (i.p.) ;

Lot 3 (NE300) : souris normales recevant l'extrait à la dose de 300 mg/kg (p.o.) et le tampon citrate (i.p.) ;

Lot 4 (Témoin Négatif, DC) : souris recevant le DMSO 10 % (p.o.) et la streptozotocine (45 mg/kg, i.p.) ;

Lot 5 (DE100) : souris recevant l'extrait à la dose de 100 mg/kg (p.o.) et à la streptozotocine (45 mg/kg, i.p.) ;

Lot 6 (DE300) : souris recevant l'extrait à la dose de 300 mg/kg (p.o.) et à la streptozotocine (45 mg/kg, i.p.).

Tableau VI : Répartition et traitements des animaux

Traitements					
Lots	Jour 0	Jour 1 à jour 5			Jour 6 à jour 14
		8 h	10 h	14 h	
NC	DMSO 10% Per os	DMSO 10% per os	Mise à jeun	Tampon citrate, I.p.	DMSO 10% per os
NE100	Extrait à 100 mg/kg per os	100 mg/kg extrait per os			Extrait à 100 mg/kg per os
NE300	Extrait à 300 mg/kg per os	300 mg/kg extrait per os			Extrait à 300 mg/kg per os
CD	DMSO 10% per os	DMSO10% Per os		STZ, 45 mg/kg, i.p.	DMSO 10% per os
DE100	Extrait à 100 mg/kg per os	100 mg/kg extrait per os			Extrait à 100 mg/kg per os
DE300	Extrait à 300 mg/kg per os	300 mg/kg extrait per os			Extrait à 300 mg/kg per os

Les animaux ont été logés individuellement dans des cages.

Le poids corporel a été évalué aux jours 0, 3, 6, 9, 12 et 15.

La glycémie à jeun a été évaluée les jours 0, 3, 6 et 12.

La prise alimentaire et la consommation d'eau ont été mesurées aux jours 1, 3, 6 et 12.

Le sang a été directement placé sur la bandelette après incision de la queue.

Au terme de 15 jours de test, les animaux ont été anesthésiés au pentobarbital (60 mg/kg ; ip) puis sacrifiés.

➤ **Dosage de l'insuline plasmatique**

Il a été fait par la méthode radio-immunologique décrite par Yalow et Berson (1960).

Principe

La technique de dosage radio-immunologique est basée sur le même principe que celui utilisé pour le dosage de la leptine. Il s'agit d'un dosage par compétition (RIA) entre la substance à doser (antigène) et un réactif spécifique (anticorp monoclonal). Les fractions libres et liées doivent être totalement séparées, de façon à ne mesurer que l'activité de l'une ou de l'autre.

Mode opératoire

Le dosage a été effectué à l'aide d'un kit de dosage radio-immunologique d'insuline de souris (Linco Research, Inc. St Charles, MO). Suivant les recommandations du fabricant, tous les réactifs ont été placés à température ambiante 30 min avant le dosage.

A 50 μ L de plasma, 100 μ L d'insuline marquée à l'iode 125 ont été ajoutés, puis 100 μ L d'anticorps anti-insuline. Le mélange a été homogénéisé et incubé pendant 24 heures à 4 °C. Le 2^{ème} jour, 1 mL de solution de précipitant a été ajouté et le tout agité au vortex et incubé pendant 20 min à 4 °C. Le mélange a été par la suite centrifugé (2 000 g, 20 min, à 4 °C). Le surnageant a été prélevé et à l'aide d'un compteur gamma (cpm), la quantité de radioactivité restante dans les tubes a été mesurée. La radioactivité correspond à la quantité d'insuline marquée qui a pu se fixer aux anticorps. Elle est inversement proportionnelle à la quantité d'insuline déjà présente dans l'échantillon. Une gamme étalon a également été réalisée. Après soustraction de la radioactivité non spécifique des valeurs données par le compteur des tubes contrôles, la quantité d'insuline en ng/mL de chaque échantillon a été calculée par différence en se référant à la courbe d'étalonnage.

II.2.7.3. Effets de l'extrait sur les marqueurs du stress oxydant

➤ Dosage de la catalase

Principe

La catalase dégrade le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en eau et dioxygène suivant la réaction :



La disparition du peroxyde d'hydrogène peut être mesurée en spectrophotométrie (Servais *et al.*, 2003).

Mode opératoire

Deux (2) µL d'éthanol 95 % ont été ajoutés à 200 µL de surnageant puis incubés pendant 30 min à 4 °C. A ce mélange, 2 µL de triton x 100 à 1 % ont été ajoutés et la solution obtenue incubée pendant 10 min à 4 °C. La mesure de l'absorbance a été faite à 240 nm.

Pour faire l'autozéro du spectrophotomètre, deux blancs sont préparés dans 2 cuves. L'échantillon est mesuré contre le blanc (Tableau VII). La réaction a été déclenchée par l'ajout du surnageant. La constance de vitesse de disparition de H₂O₂ a été calculée à l'aide de la formule suivante :

$$K = 2,3/\Delta t \times \log_{10} (D_{00}/D_{0t}) \text{ sec}^{-1} \text{ (Aebi, 1984),}$$

Δt = durée de la mesure ; D_{00} = densité optique mesurée au temps 0 ; D_{0t} = densité optique mesurée au temps t.

Tableau VII : Protocole de dosage de l'activité de la catalase

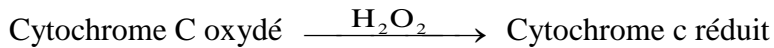
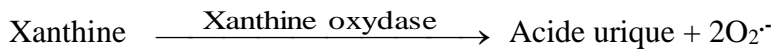
Solution	Blanc	Echantillon
MR (µL)	1200	900
Surnageant (µL)	50	50
H ₂ O ₂ à 1/200 (µL)	0	300

➤ Dosage de la superoxyde dismutase

Principe

L'activité de la SOD a été mesurée de manière indirecte en utilisant le système xanthine/xanthine oxydase comme producteur d'O₂⁻, et le cytochrome oxydé (Flohe et Otting, 1984).

La réduction du cytochrome c par l' $O_2^{\cdot -}$ est mesurée à 550 nm.



Mode opératoire

Deux milieux réactionnels (MR1 et MR2) et deux solutions (S1 et S2) préalablement préparées ont été utilisés pour évaluer l'activité de la SOD totale. Dans une cuve de mesure en quartz contenant 925 μL de MR1, 50 μL de surnageant (issu de l'homogénat de foie) ont été ajoutés. Le mélange a été agité par retournement de la cuve fermée.

La réaction est déclenchée en ajoutant 25 μL de S1 et la mesure de la DO a été faite à 550 nm. Pour évaluer l'activité de la SOD mitochondriale, les étapes précédentes ont été reprises en remplaçant le MR1 par le MR2 et S1 par S2.

L'activité de la SOD cytosolique a été déterminée en retranchant l'activité de la SOD mitochondriale de celle de la SOD totale.

La concentration de SOD est déterminée suivant la formule suivante :

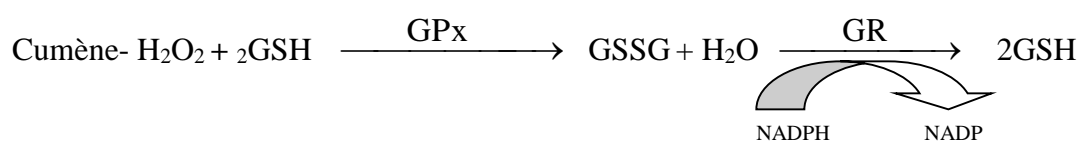
$DO = \epsilon \cdot L \cdot C$, avec ϵ = coef d'extinction moléculaire ; L = longueur de la cuve de mesure ; C = concentration recherchée.

➤ Dosage de la glutathione peroxydase

Principe

Le glutathion peroxydase (GPx) catalyse la réduction des hydroperoxydes par le glutathion (réducteur) suivant la réaction : $ROOH + 2GSH \longrightarrow ROH + GSSG + H_2O$.

L'activité de la GPx est déterminée, via la formation du glutathion oxydé (GSSG) à partir du glutathion réduit (GSH) (Tappel, 1978). Cette réaction est couplée à l'oxydation du NADPH en NADP en présence d'un oxydant (cumène - H_2O_2) et de la glutathion réductase (GR).



Mode opératoire

La mesure de l'activité de la GPx consiste à suivre par spectrophotométrie, la disparition du NADPH à 340 nm à 37°C dans un tampon réactionnel contenant : du GSH (0,25 mM), du NADPH (0,12 Mm), du GR (1U/ml) et du NaCN (10 mM).

Une 1^{ère} mesure a été effectuée en présence du tampon réactionnel et du cumène - H₂O₂ (1 mg/ml).

Une 2^{ème} mesure a été effectuée en ajoutant l'échantillon au mélange précédent.

Le calcul de l'activité de la GPx a été faite à partir du coefficient d'extinction molaire (ϵ) du NADPH = $6,22 \times 10^3$ L/mol/cm.

➤ Dosage du malondialdéhyde

Principe

Le principe du dosage repose sur la réaction en milieu acide et à chaud entre une molécule de MDA et deux molécules de TBA qui aboutit à la formation d'un pigment fluorescent (Noury, 2016).



Afin d'éviter la formation artefactuelle de MDA durant la procédure, un antioxydant (BHT) est ajouté au milieu réactionnel. La détection du pigment par spectrophotométrie (532 nm) se fait après extraction du pigment au moyen d'un solvant organique.

L'étalonnage de la mesure est réalisé au moyen d'une gamme de MDA, substance fabriquée extemporanément par hydrolyse acide d'une solution de TMP.

Mode opératoire

La courbe d'étalonnage du malondialdéhyde (MDA) a été déterminée suivant le tableau VIII. Les réactifs ont été ajoutés progressivement en agitant le mélange au vortex.

Tableau VIII : Protocole de détermination de la courbe d'étalonnage et du dosage du MDA

TMP (nmol)	0	5	10	15	20	24	28	32	Homogénat
TMP (40µM) en µL	0	125	250	375	500	600	700	800	100
SDS 8% (µL)	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Ac. Acétique, 20% (µL)	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500
TBA 0,8% (µL)	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500
H ₂ O _{bd} (µL)	800	675	550	425	300	200	100	0	700
Volume final (µL)	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000
TMP (nmol/µL)	0,00	1,25 x 10 ⁻³	2,50 x 10 ⁻³	3,75 x 10 ⁻³	5,00 x 10 ⁻³	6,00 x 10 ⁻³	7,00 x 10 ⁻³	8,00 x 10 ⁻³	

A l'issue des mélanges, le tout (les échantillons et la gamme étalon) a été chauffé à 95°C pendant 60 minutes. La réaction a été stoppée pendant 5 minutes en plaçant la préparation sur de la glace. A l'aide d'un solvant organique (5 mL butanol/pyridine (15v/v) + 1 mL H₂O_{bd}), une extraction a été réalisée et la solution agitée au Vortex, puis centrifugée pendant 10 minutes à 4000 rpm. Deux cent (200 µL) de la phase organique (surnageant) ont été prélevés et la DO lue à 532 nm.

➤ Dosage des protéines totales

Principe

Les protéines ont été dosées par la méthode de Lowry décrite en 1951. En effet, la protéine réagit tout d'abord avec un réactif cuivrique alcalin (réactif de Gornall de la méthode du biuret) puis un second réactif, dit phosphotungstomolybdique (réactif de Folin-Ciocalteu), est ajouté. Il est composé d'un mélange de tungstate de sodium et de molybdate de sodium en solution dans de l'acide phosphorique et de l'acide chlorhydrique. Ce réactif permet la réduction des acides aminés aromatiques (tyrosine et tryptophane) conduisant à la formation d'un complexe coloré bleu foncé dont on mesurera l'absorbance entre 650 et 750 nm.

Mode opératoire

La courbe d'étalonnage des protéines totales a été déterminée suivant le tableau IX.

Tableau IX : Protocole de détermination de la courbe d'étalonnage du BSA

Etalon	Etalon, 50 µg/10 µL à prélever	DO approximative à 700 nm
50 µg/10 µL		700
25 µg/10 µL	100 µL dans 100 µL H ₂ O _{bd}	450-500
10 µg/10 µL	60 µL dans 240 µL H ₂ O _{bd}	250-300
5 µg/10 µL	20 µL dans 180 µL H ₂ O _{bd}	180-220
0 µg/10 µL	0	110-130

Le dosage a été réalisé en deux étapes :

- Etape 1 : dans chaque puit d'une plaque, 10 µL d'étalon ou d'échantillon d'homogénat de foie ont été introduits. Un (1) mL de mélange réactionnel a été ajouté et le tout agité doucement pendant 10 min sur agitateur électromagnétique.
- Etape 2 : 100 µL de Folin dilué au 1/2 ont été ajoutés dans les puits tout en agitant au vortex. Le mélange a été incubé pendant 30 min et la DO a été lue à 700 nm.

II.2.8. Evaluation de la toxicité orale aiguë de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de *T. glaucescens*

La DL₅₀ de l'extrait a été déterminée par 2 voies d'administration (en administration unique) chez la souris : la voie intrapéritonéale et la voie orale. Les différentes doses d'extrait administrées par voie orale ont été de 50, 100, 250, 500 et 1000 mg/kg. Pour la voie intra-péritonéale, les doses suivantes ont été administrées : 20, 40, 60, 80 et 100 mg/kg. Après 48 heures d'observation, le taux de mortalité a été déterminé avec la formule :

% mortalité = (nombre total de souris mortes / nombre total de souris traitées) X 100.

La DL₁₀₀ est la dose administrée qui a provoqué 100 % de morts dans un lot d'animaux traités et la dose létale médiane DL₅₀, celle induisant la mort de la moitié des animaux traités. Cette DL₅₀ a été déterminée graphiquement et par calcul suivant la formule de Molle (1986) :

$$DL_{50} = X_s - d (\Sigma p - 1/2), \text{ avec}$$

X_s = dose létale maximale ; d = intervalle entre les doses administrées ;

p = proportion d'animaux morts par lot ; Σp = somme de toutes les proportions.

II.2.9. Analyse statistique

Les résultats obtenus ont été exprimés sous forme de moyenne ± erreur standard sur la moyenne (ESM).

L'analyse de ces résultats a été effectuée par le test d'ANOVA suivi du post-hoc test de Fisher à l'aide du logiciel Graphpad Prism (version 5.03).

Les valeurs de probabilité p < 0,05 ont été considérées comme significatives.



CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. RESULTATS

III.1.1. Analyse phytochimique qualitative de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens*

L'analyse phytochimique de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* a révélé des composés d'intérêt pharmacologique tels que les triterpènes, les flavonoïdes, les tanins, les saponines et les polysaccharides (Tableau X).

Tableau X : Phytochimique quantitative de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens*

Classes de composés	Résultats
Alcaloïdes	-
Triterpènes	++
Flavonoïdes	+++
Tanins	+++
Saponines	++
Polysaccharides	+++

- : Absence ; ++ : Faible quantité ; +++ : Grande quantité

III.1.2. Effets de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* sur les paramètres anthropométriques

III.1.2.1. Effets sur les prises alimentaire et hydrique après 30 jours de traitement

L'analyse des résultats sur les prises alimentaire (A) et hydrique (B) présentés à la figure 14 montre que comparé au témoin NC, l'extrait de *T. glaucescens* à toutes les doses testées n'a induit aucune variation significative.

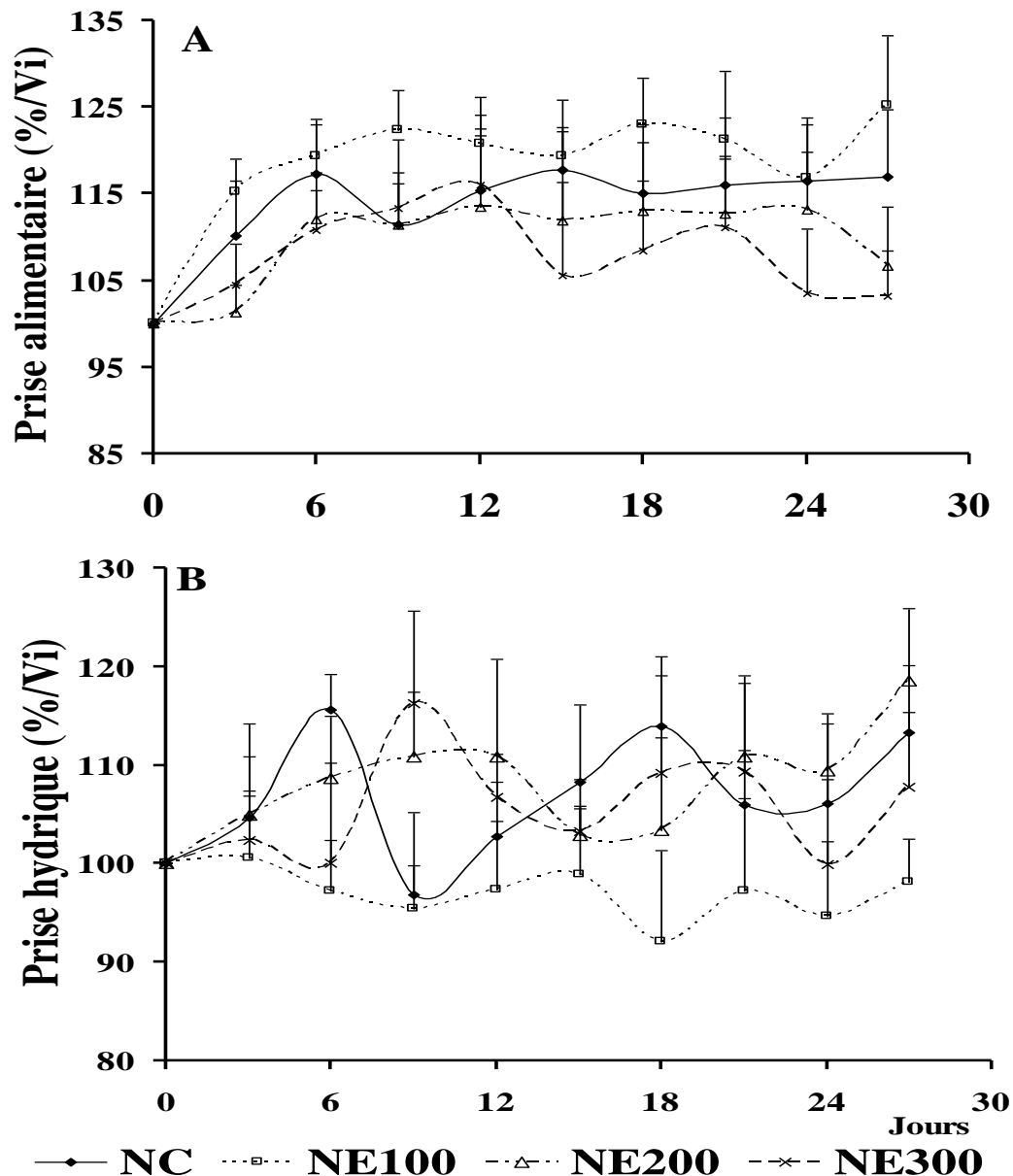


Figure 14 : Variations des prises alimentaire (A) et hydrique (B) chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens*

NC : témoin normal ; NE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (NE100), 200 mg/kg (NE200) et 300 mg/kg (NE300), n = 10.

III.1.2.2. Effets de l'extrait sur le poids corporel après 30 jours de traitement

Les résultats présentés à la figure 15 montrent qu'au cours des 12 premiers jours d'expérimentation, les animaux traités à l'extrait de *T. glaucescens*, présentent une évolution du poids corporel similaire à celui du témoin NC. Après 18 jours de traitement, comparé au témoin NC, le poids corporel des animaux recevant l'extrait aux doses de 200 et 300 mg/kg a diminué significativement ($p < 0,05$; $p < 0,01$) (Figure 18). Au 30^{ème} jour, cette baisse de poids corporel est de 11 % dans le groupe NE200 et de 19 % dans le groupe NE300.

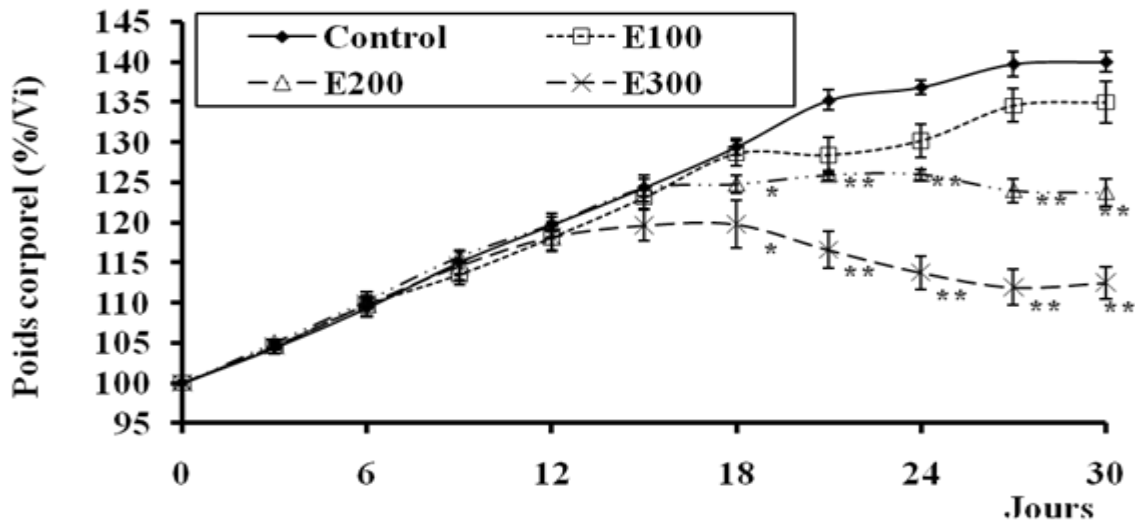


Figure 15 : Variations du poids corporel chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens*

Control (NC) : témoin normal ; E (NE) : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (E100), 200 mg/kg, (E200) et 300 mg/kg (E300), n=10. *p < 0,05 et **p < 0,01 par rapport aux témoins normaux.

III.1.2.3. Effets de l'extrait sur quelques paramètres de croissance après 30 jours de traitement

Les résultats obtenus sur l'évaluation de quelques paramètres de croissance sont consignés dans le tableau XI. Comparé au témoin normal, l'extrait de *T. glaucescens* aux doses de 200 et 300 mg/kg a induit une baisse significative ($p < 0,05$; $p < 0,01$) de la masse de tissu adipeux (paramétrial, rétro-péritonéal et inguinal). L'efficacité métabolique est significativement altérée ($p < 0,05$) dans les groupes d'animaux recevant l'extrait aux doses de 200 et 300 mg/kg en comparaison au groupe NC (Tableau XI). Les plus fortes baisses sont obtenues avec la dose d'extrait de 300 mg/kg.

Tableau XI : Quelques paramètres de croissance chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de *T. glaucescens*

	Contrôle	NE100	NE200	NE300
Tissu adipeux inguinal (mg)	16,14 ± 1,35	13,64 ± 1,49	12,43 ± 0,86	8,23 ± 0,60**
Tissu adipeux rétropéritonéal (mg)	16,57 ± 1,51	14,71 ± 0,65	13,29 ± 0,60	11,14 ± 0,56*
Tissu adipeux parametrial (mg)	38,00 ± 2,79	36,71 ± 1,68	21,00 ± 0,28*	13,29 ± 0,46**
Tissu adipeux total (mg)	70,71 ± 4,95	65,07 ± 1,93	46,71 ± 1,42*	32,66 ± 0,75**
Foie (g)	2,20 ± 0,05	2,17 ± 0,03	2,18 ± 0,03	2,19 ± 0,03
Coeur (mg)	124,71 ± 2,58	121,57 ± 2,52	120,33 ± 2,18	118,67 ± 3,35
Reins (mg)	225,71 ± 0,83	221,86 ± 1,62	222,33 ± 1,98	224,33 ± 1,89
Carcasse (g)	22,57 ± 0,61	22,28 ± 0,52	21,71 ± 0,52	21,86 ± 0,40
Longueur naso-anale (cm)	9,64 ± 0,10	9,57 ± 0,09	9,56 ± 0,09	9,54 ± 0,08
Poids corporel (g)	34,93 ± 0,28	33,50 ± 0,12	31,10 ± 0,11**	28,55 ± 0,16**
Lee index (x 1000)	340,00 ± 8,13	338,00 ± 8,67	332,29 ± 8,01	322,43 ± 5,65
Efficacité métabolique	0,074 ± 0,007	0,061 ± 0,010	0,042 ± 0,015*	0,023 ± 0,019*

NC : témoin normal ; NE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (NE100), 200 mg/kg (NE200) et 300 mg/kg (NE300), n = 10. *p < 0,05 ; **p < 0,01 par rapport aux témoins normaux.

III.1.2.4. Effets de l'extrait sur les niveaux de locomotion et d'anxiété

Les résultats obtenus de locomotion et d'anxiété ont été consignés dans le tableau XII. Comparé aux souris témoin normal (NC), l'extrait de *T. glaucescens*, aux doses de 100, 200 et 300 mg/kg, n'a induit aucune modification significative concernant les niveaux de locomotion et d'anxiété, quoique souvent en hausse ou en baisse chez les souris traitées à l'extrait de plante.

Tableau XII : Niveaux de locomotion et d'anxiété chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens*

Comportements	NC	NE100	NE200	NE300
Locomotion	137.29 ± 19.27	144.28 ± 23.85	159.57 ± 19.68	168.29 ± 18.98
Nettoyage	0.43 ± 0.20	0.43 ± 0.02	0.43 ± 0.30	0.71 ± 0.36
Redressement	32.86 ± 6.31	30.86 ± 8.53	22.14 ± 4.09	31.29 ± 7.52
Défécation	0.43 ± 0.30	0.86 ± 0.46	0.43 ± 0.30	0.57 ± 0.30

NC : témoin normal ; NE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (NE100), 200 mg/kg (NE200) et 300 mg/kg (NE300), n=10.

III.1.3. Effets de l'extrait sur les prises alimentaires, hydriques et sur le poids corporel chez les souris traitées à la streptozotocine

Les résultats présentés à la figure 16 montrent que comparé au témoin normal (NC), les animaux témoins négatifs (DC) recevant la streptozotocine (STZ) présentent dès le 3^{ème} jour une prise alimentaire élevée. Cette augmentation est significative ($p < 0,01$) les 6^{ème} et 12^{ème} jour. Cette hyperphagie s'accompagne d'une augmentation significative ($p < 0,01$) de la prise hydrique, et d'une baisse significative ($p < 0,01$) du poids corporel dès le 6^{ème} jour.

Les animaux recevant la STZ et l'extrait *T. glaucescens* à la dose de 300 mg/kg (DE300) présentent une prise alimentaire comparable à celle du groupe témoin normal, alors que les animaux traités avec l'extrait à la dose de 100 mg/kg (DE100) présentent une prise alimentaire comparable à celle du groupe témoin négatif (Figure 16A).

Comparé au témoin négatif, le traitement des animaux recevant la STZ à l'extrait *T. glaucescens* (à la dose de 300 mg/kg) a induit une baisse significative ($p < 0,01$) de la prise hydrique le 12^{ème} jour de traitement (Figure 16B). La prise hydrique des animaux traités avec l'extrait à la dose de 100 mg/kg (DE100) présente une évolution comparable à celle du groupe témoin négatif.

Les poids corporels des souris traitées à la STZ et à l'extrait de *T. glaucescens* (à la dose de 300 mg/kg (DE300) augmentent progressivement en comparaison au témoin négatif. Cette augmentation est significative le 15^{ème} jour ($p < 0,01$), alors que les animaux traités avec l'extrait à la dose de 100 mg/kg (DE100) présentent une évolution pondérale comparable à celle du groupe témoin négatif (Figure 16C)

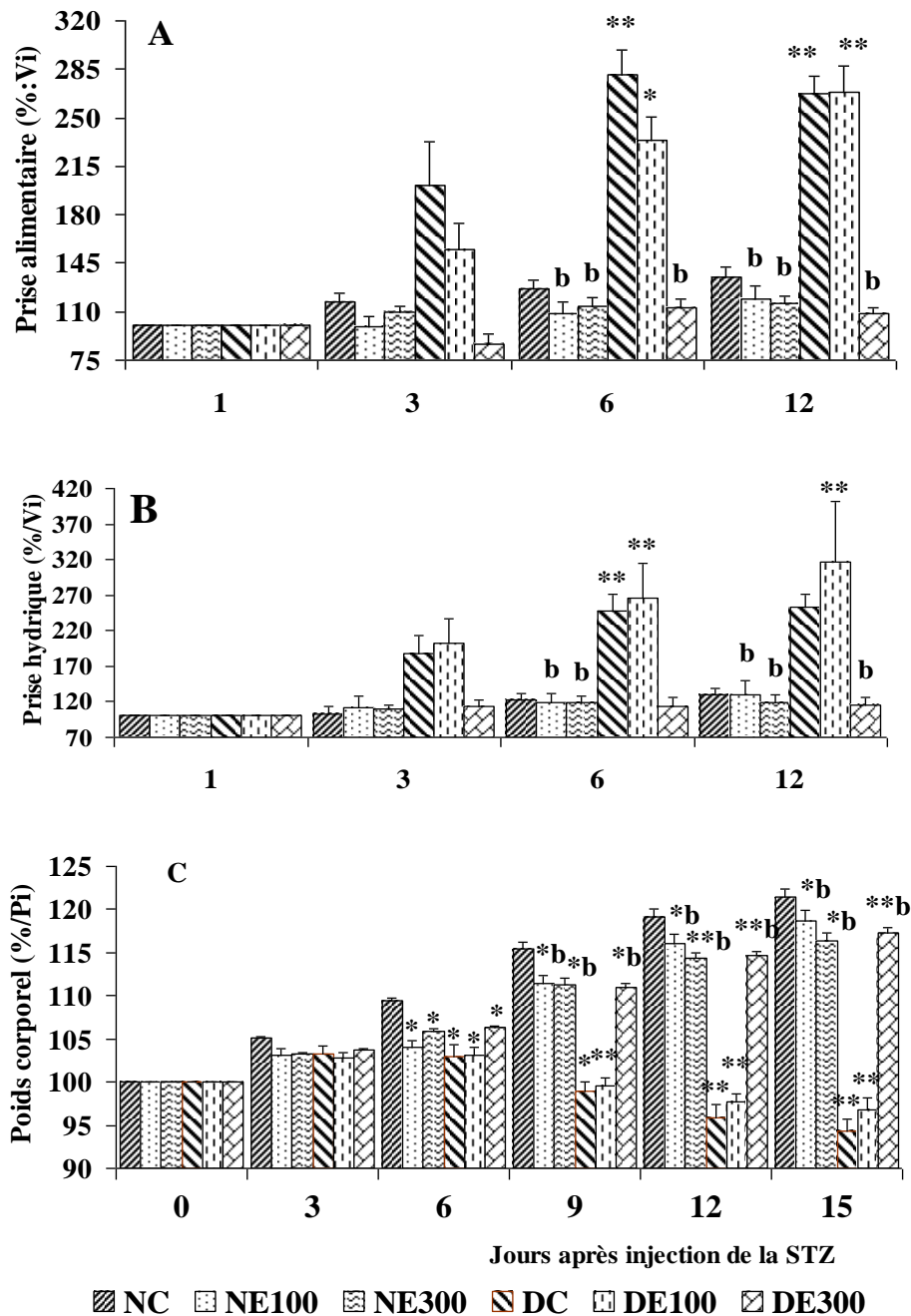


Figure 16 : Variation de la prise alimentaire et hydrique, et le poids corporel chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* après injection de la streptozotocine

NC : témoin normal ; NE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (NE100) et 300 mg/kg (NE300) ; DC : témoin négatif recevant la streptozotocine ; DE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (DE100) et 300 mg/kg (DE300) et la streptozotocine, n = 8. *p < 0,05 ; **p < 0,01 par rapport aux témoins normaux, ^{bp} p < 0,01 par rapport aux témoins négatifs.

III.1.4. Effets de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* sur le métabolisme lipidique

III.1.4.1. Activité lipolytique *in vitro* : Effets de l'extrait sur les adipocytes 3T3-L1

Les résultats présentés à la figure 17 montrent l'activité lipolytique de l'extrait de *T. glaucescens* sur les adipocytes 3T3-L1. A la concentration 0,05 mg/mL, l'extrait a induit une libération de glycérol comparable à celle du contrôle (NE-5M). Comparé au contrôle, l'extrait à la concentration de 0,1 mg/mL a induit une augmentation significative ($p < 0,01$) de la libération de glycérol (soit 340 % d'augmentation) (Figure 17).

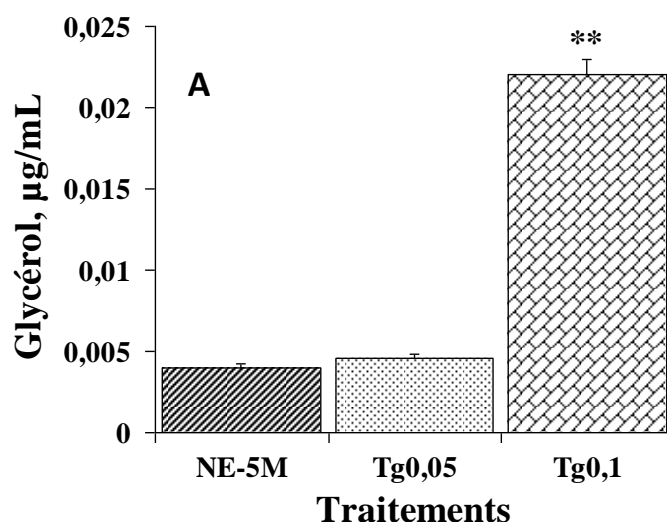


Figure 17 : Taux de glycérol libérés *in vitro* par les 3T3-L1 adipocytes traitées à l'extrait des feuilles de *T. glaucescens*

NE-5M : Contrôle recevant la norépinephrine 5M, Tg : extrait de *T. glaucescens* à la concentration de 0,05 mg/mL (Tg0,05) et 0,1 mg/mL (Tg0,1). ** $p < 0,01$ par rapport au contrôle.

III.1.4.2. Activité lipolytique *in vivo* : Effets de l'extrait sur les paramètres lipidiques et le taux de leptine après 30 jours de traitement

L'analyse des résultats présentés dans le tableau XIII montre que comparé au témoin normal, l'extrait de *T. glaucescens* a induit une diminution significative ($p < 0,05$) de la leptine, du cholestérol total, des triglycérides et des acides gras non estérifiés. La dose de 300 mg/kg a induit les plus grandes baisses.

Tableau XIII : Taux des paramètres lipidiques et de leptine chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens*

	NC	NE100	NE200	NE300
Triglycerides (mmol/L)	0.91 ± 0.03	0.86 ± 0.03	0.78 ± 0.03*	0.79 ± 0.02*
Cholestérol total (mmol/L)	1.33 ± 0.08	1.00 ± 0.04*	1.00 ± 0.10*	0.83 ± 0.11*
AGNE (mmol/L)	0.38 ± 0.03	0.34 ± 0.02	0.28 ± 0.01*	0.23 ± 0.01*
HDL-c (mmol/L)	0.065 ± 0.004	0.068 ± 0.002	-	0.077 ± 0.007
LDL-c (mmol/L)	0.860 ± 0.109	0.714 ± 0.197	-	0.682 ± 0.092
Leptine (ng/L)	5.86 ± 0.50	5.37 ± 0.36	4.94 ± 0.26	4.23 ± 0.46*

NC : témoin normal ; NE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (NE100), 200 mg/kg (NE200) et 300 mg/kg (NE300), n =10. *p < 0,05 par rapport aux témoins normaux. AGNE : acides gras non estérifiés ; HDL-c : HDL-cholesterol ; LDL-c : LDL-cholesterol.

III.1.5. Effets de l'extrait sur les paramètres lipidiques chez les souris traitées à la streptozotocine

Les résultats consignés dans le tableau XIV montrent que comparé au témoin normal (NC), l'administration de STZ aux animaux du lot témoin négatif (DC), a induit d'une part une augmentation significative (p < 0,05) des taux plasmatiques de triglycéride, de cholestérol total et des acides gras non estérifiés et d'autre part une baisse significative (p < 0,05) de HDL-cholestérol. Comparé au groupe témoin négatif (DC), le traitement des animaux à l'extrait de *T. glaucescens* n'a induit aucune variation significative des paramètres plasmatiques, excepté le groupe DE300 qui a présenté une baisse significative (p < 0,05) du taux de triglycéride (Tableau XIV).

Tableau XIV : Paramètres lipiques chez les souris traitées à la streptozotocine et à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens*

Lipides plasmatiques	NC	NE100	NE300	DC	DE100	DE300
Triglycéride (mmol/L)	0,889 ± 0,040	0,941 ± 0,060	0,871 ± 0,060	1,407 ± 0,185*	1,292 ± 0,162	1,022 ± 0,0332* ^a
Cholestérol total (mmol/L)	1,334 ± 0,111	1,320 ± 0,170	1,141 ± 0,066	1,724 ± 0,119*	1,515 ± 0,096	1,440 ± 0,138
HDL-c (mmol/L)	0,065 ± 0,004	0,068 ± 0,002	0,077 ± 0,007	0,042 ± 0,002*	0,039 ± 0,006*	0,063 ± 0,008
LDL-c (mmol/L)	0,860 ± 0,109	0,714 ± 0,197	0,682 ± 0,092	1,015 ± 0,141	0,816 ± 0,178	0,766 ± 0,102
AGNE (mmol/L)	0,321 ± 0,036	0,293 ± 0,035	0,273 ± 0,016	0,413 ± 0,041*	0,356 ± 0,039	0,303 ± 0,044

NC : témoin normal ; NE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (NE100) et 300 mg/kg (NE300) ; DC : témoin négatif recevant la streptozotocine ; DE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (DE100) et 300 mg/kg (DE300) et la streptozotocine, n =8. *p < 0,05 par rapport aux témoins normaux, ^ap < 0,05 par rapport aux témoins négatifs. HDL-c : HDL-cholesterol ; LDL-c : LDL-cholesterol ; AGNE : acides gras non estérifiés.

III.1.6. Effets de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de *T. glaucescens* sur le métabolisme glucidique

III.1.6.1. Tolérance au glucose des souris traitées à l'extrait

Les résultats présentés à la figure 18 montrent une augmentation de la glycémie chez tous les groupes traités 30 min après l'administration du glucose. Après 30 min, une diminution dose dépendante de la glycémie est enregistrée dans tous les groupes traités. Comparé au témoin normal, l'extrait de *T. glaucescens* à la dose de 300 mg/kg a induit une baisse significative ($p < 0,01$) de cette glycémie (Figure 18), soit une baisse de 12 %, 15 % et 11 % respectivement au temps 30 min, 60 min et 90 min après l'administration du glucose.

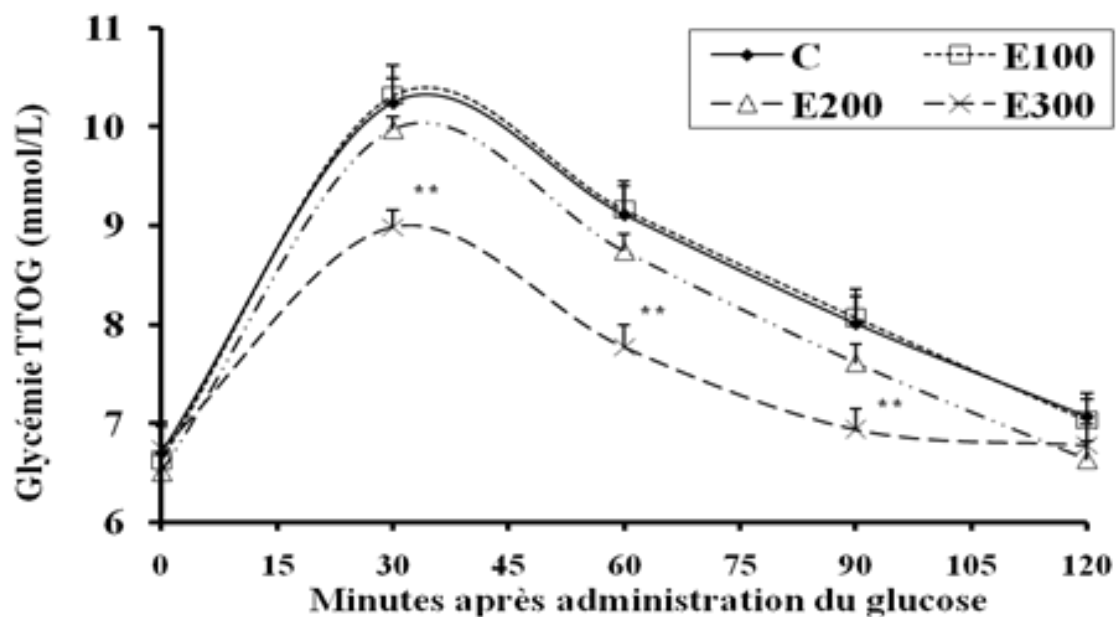


Figure 18 : Glycémie du test de tolérance au glucose chez les souris traitées à l'extrait des feuilles au chlorure de méthylène/méthanol de *T. glaucescens*

C (NC) : témoin normal ; E (NE) : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (E100), 200 mg/kg (E200) et 300 mg/kg (E300), $n = 10$. ** $p < 0,01$ par rapport aux témoins normaux.

III.1.6.2. Glycémie des souris traitées à la streptozotocine

Au début du traitement, les glycémies de tous les groupes traités sont comparables (Figure 19). Après 6 jours de traitement, comparé au groupe témoin négatif (DC), la glycémie des souris traitées à l'extrait de *T. glaucescens* (à dose 300 mg/kg) et à la STZ a significativement ($p < 0,01$) baissé. L'extrait à la dose 300 mg/kg (NE300 et DE300) n'a induit aucune variation significative de la glycémie en comparaison au groupe témoin normal (NC) entre le 6^{ème} jour et le 12^{ème} jour (Figure 20).

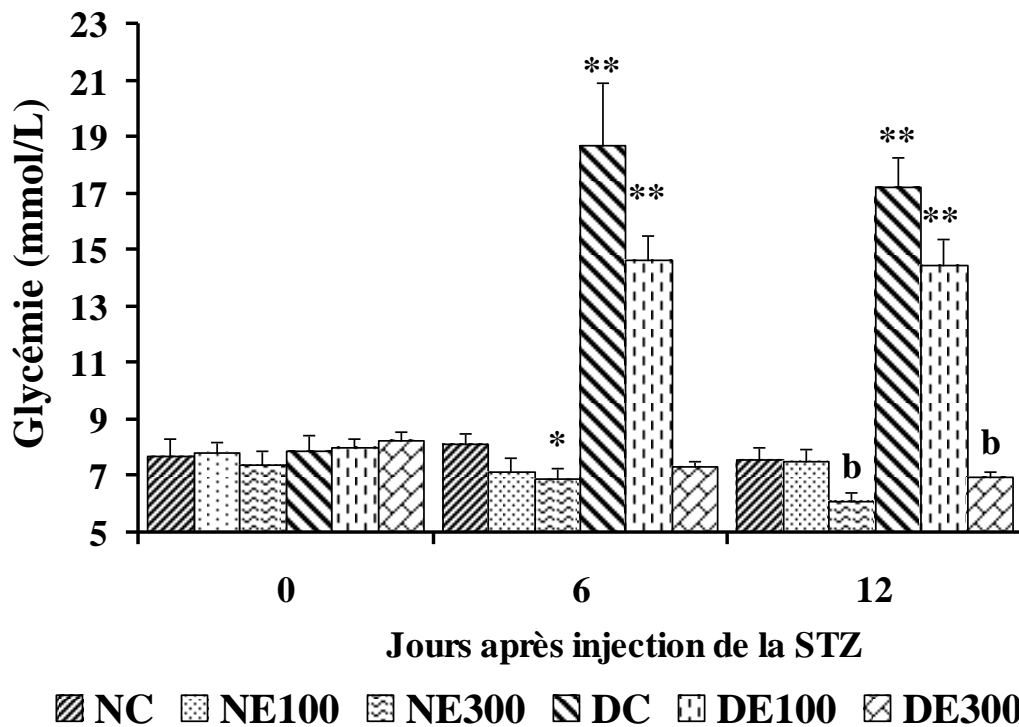


Figure 19 : Glycémie chez les souris traitées à l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* après administration de la streptozotocine

NC : témoin normal ; NE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (NE100) et 300 mg/kg (NE300) ; DC : témoin négatif recevant la streptozotocine ; DE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (DE100) et 300 mg/kg (DE300) et la streptozotocine, n = 8. *p < 0,05 ; **p < 0,01 par rapport aux témoins normal, ^bp < 0,01 par rapport aux témoins négatifs.

III.1.6.3. Taux d'insuline plasmatique chez les souris traitées à la streptozotocine

L'analyse de la figure 20 montre que comparé au témoin normal, la STZ a induit une baisse significative de l'insuline plasmatique dans le groupe DC. Le traitement des animaux recevant la STZ avec l'extrait de *T. glaucescens* à la dose de 300 mg/kg (DE300) a induit une augmentation significative (p < 0,01) de l'insuline plasmatique en comparaison au groupe témoin négatif DC. Cette valeur l'insuline plasmatique (groupe DE300) est similaire à celle du lot témoin normal (NC) (Figure 20).

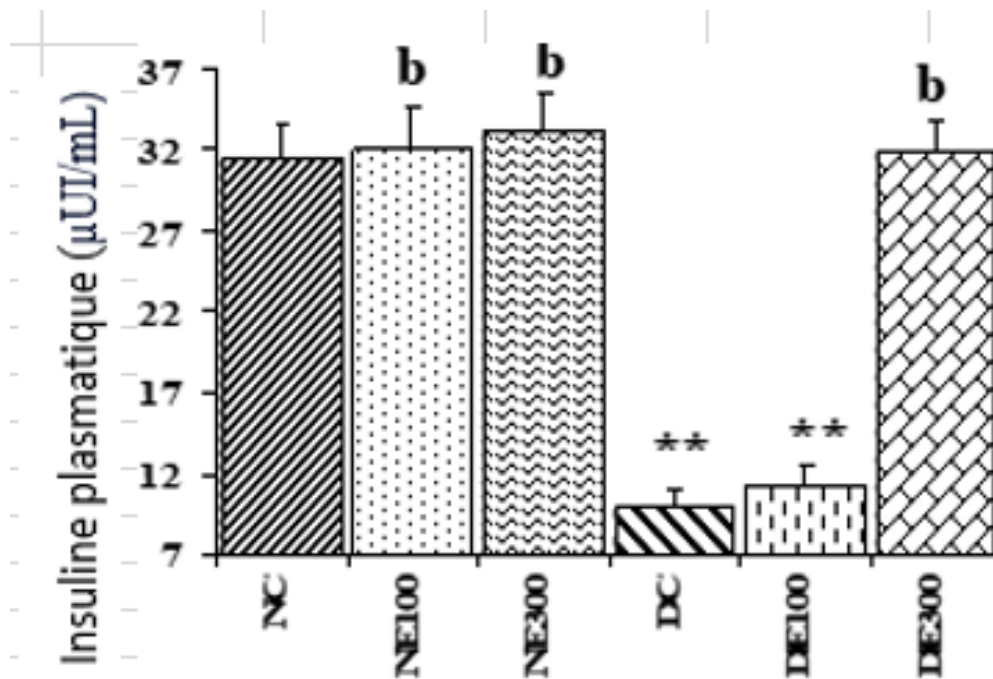


Figure 20 : Concentrations plasmatiques de l'insuline chez les souris traitées à la streptozotocine

NC : témoin normal ; NE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (NE100) et 300 mg/kg (NE300) ; DC : témoin négatif recevant la streptozotocine ; DE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (DE100) et 300 mg/kg (DE300) et la streptozotocine, n = 8. **p < 0,01 par rapport aux témoins normaux. ^bp < 0,01 par rapport aux témoins négatifs.

III.1.7. Effets de l'extrait sur les paramètres du stress oxydant chez les souris traitées à la streptozotocine

III.1.7.1. Effets sur les enzymes antioxydantes

L'analyse des résultats de la figure 21 montre une diminution significative de l'activité de la Catalase, de la SOD et du GPx chez les animaux du groupe DC en comparaison au groupe témoin normal (NC) ($p < 0,05$, $p < 0,01$ et $p < 0,01$). Comparé au groupe témoin négatif, le traitement des animaux ayant reçu la STZ avec l'extrait de *T. glaucescens* à la dose de 300 mg/kg a induit une augmentation significative ($p < 0,01$) de ces paramètres enzymatiques (Figure 21).

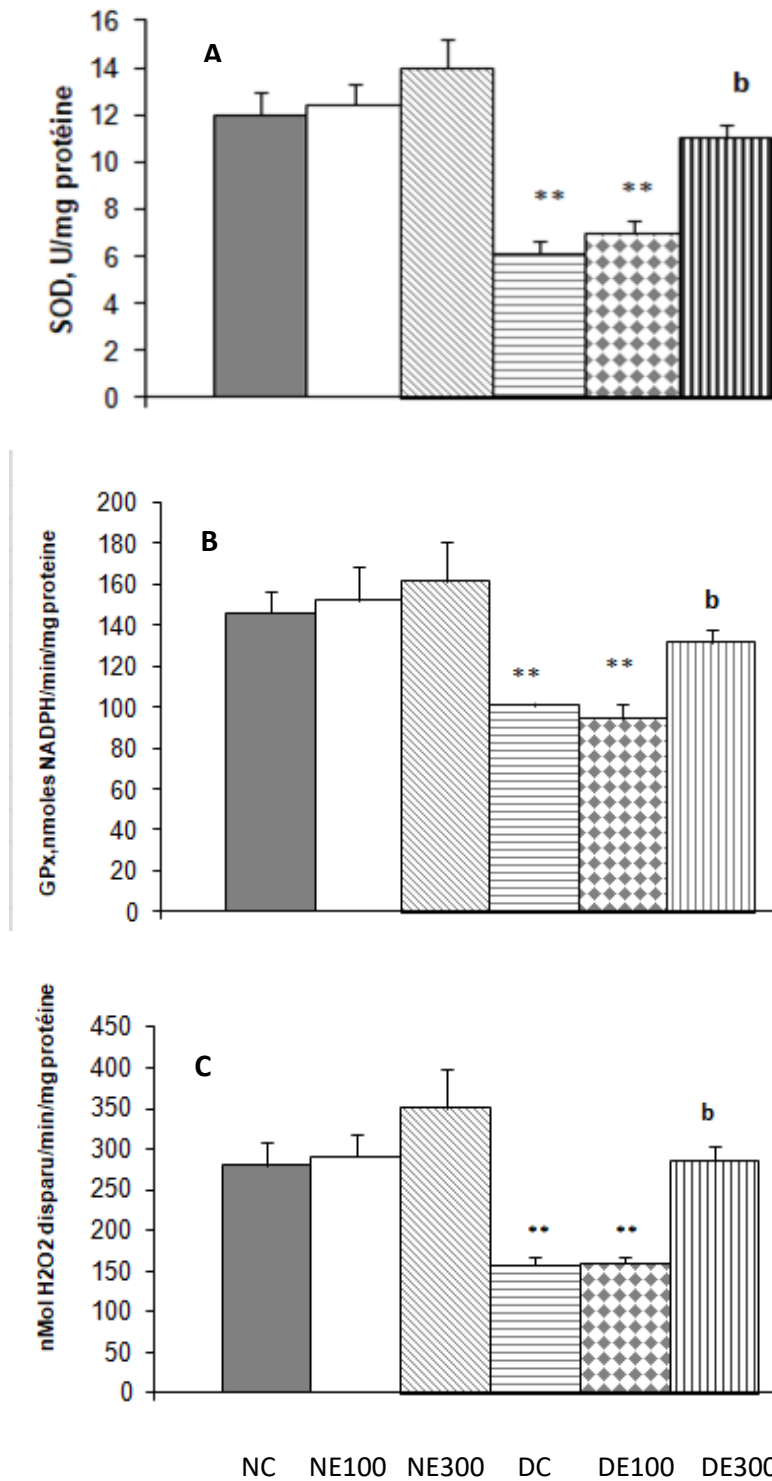


Figure 21 : Superoxyde dismutase (A), Glutathion peroxydase (B) et Catalase (C) chez les souris traitées à la streptozotocine

NC : témoin normal ; NE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (NE100) et 300 mg/kg (NE300) ; DC : témoin négatif recevant la streptozotocine ; DE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (DE100) et 300 mg/kg (DE300) et la streptozotocine, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ par rapport aux témoins normaux. bp $< 0,01$ par rapport aux témoins négatifs

III.1.7.2. Effets sur les marqueurs de la peroxydation lipidique

Les résultats de la figure 22 montrent que comparé au groupe témoin normal (NC), les animaux du groupe témoin négatif (DC) présentent une augmentation significative ($p < 0,01$) du taux de MDA. Le traitement des animaux ayant reçu la STZ avec l'extrait de *T. glaucescens* à la dose de 300 mg/kg (DE 300) a induit une baisse significative ($p < 0,01$) de ce taux, comparé au groupe témoin négatif.

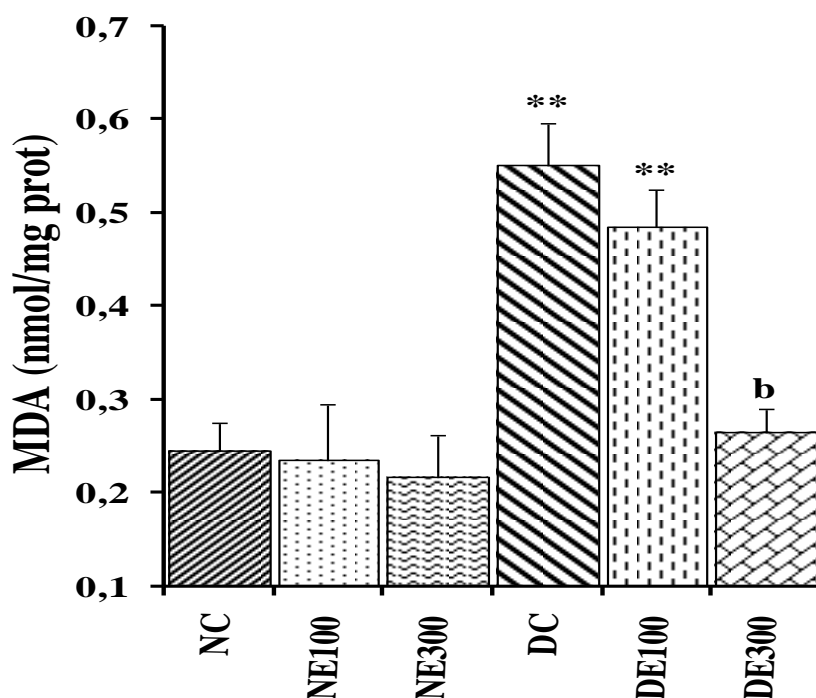


Figure 22 : Taux de Malondialdéhyde chez la souris traitée à la streptozotocine

NC : témoin normal ; NE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (NE100) et 300 mg/kg (NE300) ; DC : témoin négatif recevant la streptozotocine ; DE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (DE100) et 300 mg/kg (DE300) et la streptozotocine ; ** $p < 0,01$ par rapport aux témoins normaux. bp $< 0,01$ par rapport aux témoins négatifs. MDA = Malondialdéhyde.

III.1.8. Effets de l'extrait sur le taux hépatique des protéines totales

Les résultats de la figure 23 montrent que comparé au groupe témoin normal (NE), les animaux du groupe témoin négatif (DC) présentent une augmentation non significative du taux de protéines totales au niveau du foie. L'extrait à la dose de 300 mg/kg (DE 300) a induit une baisse apparente du taux des protéines totales du foie, comparé au groupe témoin négatif (Figure 23).

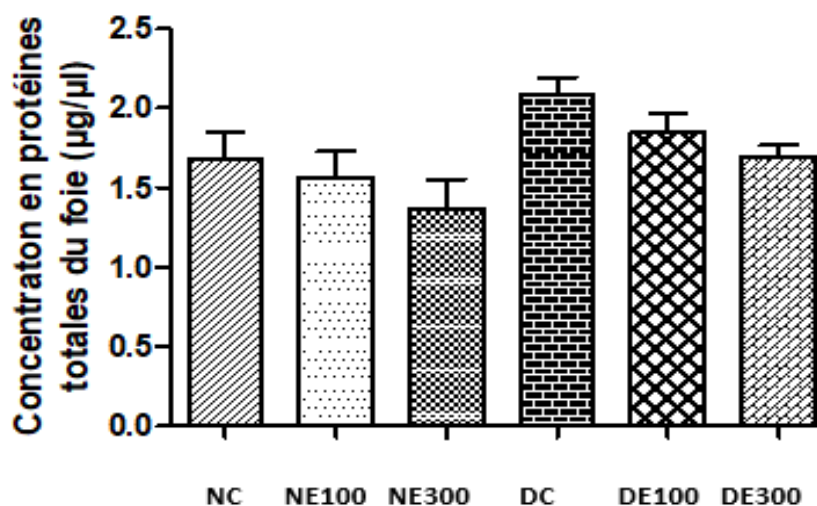


Figure 23 : Taux de protéines totales du foie des souris traitées à la streptozotocine

NC : témoin normal ; NE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (NE100) et 300 mg/kg (NE300) ; DC : témoin négatif recevant la streptozotocine ; DE : lot de souris recevant l'extrait à 100 mg/kg (DE100) et 300 mg/kg (DE300) et la streptozotocine.

III.1.9. Toxicité aiguë de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* chez la souris

L'administration unique par voie orale des différentes doses d'extrait au méthanol/chlorure de méthylène de *T. glaucescens* n'a induit aucun décès. Les doses létales sont observées chez les animaux recevant l'extrait de *T. glaucescens* par voie intrapéritonéale. La DL₅₀ par voie intrapéritonéale a été évaluée à 42,5 mg/kg. En utilisant la formule de Molle, la valeur de DL₅₀ obtenue graphiquement a été confirmée (Figure 24).

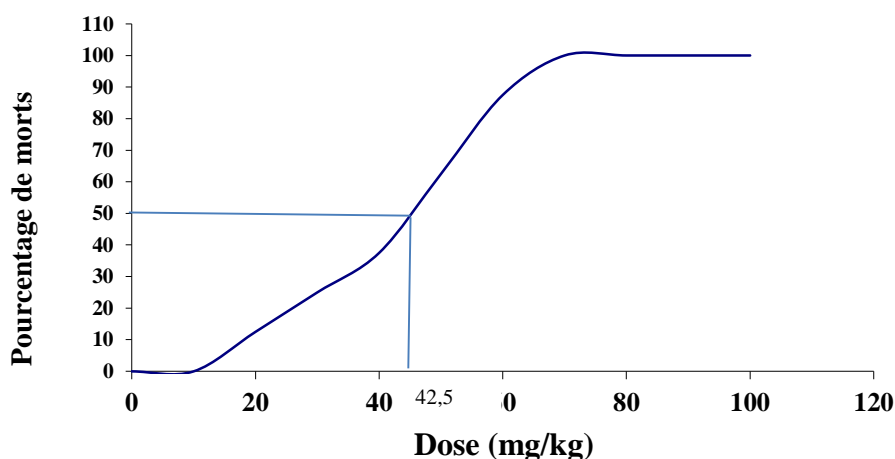


Figure 24 : Valeur de DL₅₀ de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol des feuilles de *T. glaucescens* en administration intrapéritonéale chez la souris

III.2. DISCUSSION

Dans la prise en charge du diabète, l'insuline est le traitement majeur prescrit par le personnel médical. Malgré l'efficacité avérée de l'insuline, les plantes médicinales sont très utilisées en médecine traditionnelle de nos jours, surtout dans les pays en développement où le coût élevé et la biodisponibilité de l'insuline freinent son utilisation par les populations. En effet, d'après l'OMS, près de 80 % de la population mondiale a recours à la médecine traditionnelle pour leurs besoins de santé primaire (OMS, 2022). Cette utilisation croissante de la phytothérapie peut s'expliquer par l'accessibilité facile, la disponibilité, les croyances traditionnelles et les effets secondaires « supposés » minimes des régimes phytothérapeutiques. Par ailleurs, les plantes ont pris un grand intérêt comme source énorme d'antioxydants et les études révèlent leur effet antidiabétique accompagné d'un pouvoir antioxydant élevé, ce qui donne plus d'espoir pour prévenir et ou guérir le diabète et ses complications (Ampa *et al.*, 2014). Face à cette utilisation sans cesse croissante des plantes médicinales, il est donc important de mener des travaux scientifiques pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des extraits issus de ces plantes. *T. glaucescens* est une plante de la pharmacopée camerounaise traditionnellement utilisée dans le traitement du diabète, de l'obésité, et de l'hypertension artérielle. Dans cette étude visant à proposer une alternative au traitement du diabète, les effets anti-hyperglycémiques et antioxydants de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de *T. glaucescens* ont été évalués chez la souris traitée à la streptozotocine.

Etant donné que l'adipogenèse est dépendante de l'activité lipolytique, les effets de l'extrait sur la masse grasse *in vivo* chez les souris traitées à l'extrait ont été évalués pendant 30 jours. Les marqueurs de l'obésité tels que la masse de tissu adipeux blanc, l'hormone régulatrice de la masse grasse (la leptine), la glycémie, et les paramètres lipidiques (triglycérides, acides gras non estérifiés, Cholestérol total, LDL-cholestérol et HDL-cholestérol) ont été évalués. Un test de tolérance au glucose a été effectué afin d'évaluer l'effet de l'extrait des feuilles de *T. glaucescens* sur la résistance aux hydrates de carbone. Il ressort de ce protocole expérimental que l'extrait des feuilles de *T. glaucescens* diminue de façon dose dépendante la prise de poids corporel, le tissu adipeux blanc et les paramètres lipidiques. Le tissu adipeux paramétrial est le plus réduit, ce qui permet de suggérer que l'extrait des feuilles de *T. glaucescens* agirait efficacement sur les dépôts de graisses intra-abdominales. La diminution de la masse corporelle serait principalement liée à la diminution des dépôts de graisses, car aucune variation significative n'a été observée dans les poids des organes mesurés (cœur, foie, reins) et les carcasses. La masse corporelle et principalement la masse du tissu adipeux, dépend de l'équilibre entre l'énergie consommée et l'énergie dépensée (Daisy *et al.*, 2013). La diminution de la masse corporelle résulterait soit de la diminution de la prise alimentaire, soit de l'augmentation de la dépense énergétique. Dans cette étude, les résultats sur la prise

alimentaire et la prise hydrique n'ont montré aucune variation significative entre les souris traitées à l'extrait et les souris du groupe témoin normal. Ces résultats suggèrent que la diminution du poids corporel observée après 12 jours de traitement résulterait d'une stimulation de la dépense énergétique par l'extrait. L'évaluation des niveaux de locomotion et d'anxiété, par le test de l'Open Field, comme indice de la dépense énergétique n'a montré aucune variation significative entre les différents groupes traités. L'efficacité métabolique, est significativement élevée chez les souris traitées aux doses d'extrait de 200 et 300 mg/kg ; ceci suggère que l'extrait de *T. glaucescens* à ces doses stimulerait la dépense énergétique. Ces effets induits par l'extrait seraient attribuables aux composés présents dans cette plante tels que les flavonoïdes. En effet, il a été démontré que les phytoœstrogènes (flavonoïdes) sont capables de réduire l'adipogenèse (Liao *et al.*, 2008 ; Zarrouki *et al.*, 2010). Par ailleurs, les flavonoïdes (génistéine), stimule la lipolyse chez les adipocytes isolés de rats (Szkudelska *et al.*, 2008) et diminue le dépôt adipeux chez la souris (Naaz *et al.*, 2003). Le taux de leptine plasmatique est positivement corrélé à la masse grasse, au poids corporel (Heng *et al.*, 2022) et au taux d'insuline plasmatique (Charchour *et al.*, 2020). La leptine, hormone sécrétée principalement par les cellules adipeuses, est le régulateur principal de l'obésité qui joue un rôle central dans le contrôle de la prise alimentaire, du poids corporel, et de la dépense énergétique (Bhat *et al.*, 2022). La baisse de la leptine plasmatique dans cette étude, serait liée à la baisse de la masse grasse et du poids corporel.

Lors du test de tolérance au glucose, la dose d'extrait de 300 mg/kg a induit une baisse considérable de la glycémie à jeun. Ce résultat suggère que l'extrait augmenterait la sensibilité des tissus à l'utilisation du glucose. L'effet de l'extrait sur le métabolisme du glucose serait attribuable aux composés contenus dans l'extrait. En effet, les flavonoïdes, les triterpènes et les composés phénoliques sont connus pour leurs propriétés antidiabétiques (Manickam *et al.*, 1997 ; Miaffo *et al.*, 2019). Il a été démontré que la β -oxydation augmente dans le foie des patients diabétiques obèses (Vallée *et al.*, 2020). Un taux élevé des acides gras libres, entraîne une augmentation excessive de la β -oxydation et diminue l'utilisation hépatique du glucose. Un des mécanismes d'action pour induire une baisse de la glycémie chez les diabétiques de type 2, serait de diminuer la β -oxydation (Bastin et Djouadi, 2019). Dans cette étude, une diminution des lipides plasmatiques a été observée chez les animaux traités à l'extrait de *T. glaucescens*. Ces résultats sont concordants avec la diminution de la masse grasse observée chez les animaux traités à l'extrait. Une élévation des lipides plasmatiques expose à des risques de maladies cardiovasculaires (Welborn *et al.*, 2003 ; He *et al.*, 2004). En diminuant le taux des lipides plasmatiques tels que les triglycérides, le cholestérol total et le LDL-cholestérol, et en augmentant le taux de HDL-cholestérol, l'extrait de *T. glaucescens* limiterait les risques de maladies cardiovasculaires ; ceci expliquerait en partie l'utilisation traditionnelle de *T. glaucescens* par les tradithérapeutes pour le traitement de

l'hypertension. Chez les diabétiques de types 2, une augmentation des acides gras plasmatiques et une stéatose hépatique participent à l'installation d'une insulino-résistance (Kozyra *et al.*, 2018). L'utilisation de l'extrait de *T. glaucescens* dans le traitement du diabète de type 2 s'avèrerait ainsi bénéfique.

En diminuant les acides gras plasmatiques, l'extrait pourrait induire une baisse de l'insulino-résistance et faciliter ainsi l'action de l'insuline. La diminution des paramètres lipidiques permet de suggérer que l'extrait de *T. glaucescens* induirait un effet lipolytique. Pour confirmer cette hypothèse, l'effet lipolytique de l'extrait a été testé *in vitro* sur les adipocytes 3T3-L1. L'administration de l'extrait à la concentration de 0,1 mg/mL a induit une augmentation de la libération du glycérol. Ce résultat confirme les effets lipolytiques de l'extrait observés *in vivo*. En effet, en présence d'un agent lipolytique, les triglycérides se décomposent et libèrent des acides gras et du glycérol. Plus l'activité lipolytique augmente, plus le glycérol est libéré. Cet effet lipolytique serait attribuable aux composés contenus dans la plante. En outre, il a été montré que les sécorosides (saponines) ont une activité lipolytique *in vitro* sur les adipocytes 3T3-L1 (Mochizuki et Hasegawa, 2006).

Afin d'évaluer les effets protecteurs de l'extrait de *T. glaucescens* contre le diabète, le modèle animal de diabète induit par la STZ a été utilisé. En effet, il a été montré que l'administration de la STZ à faible dose provoque une destruction des cellules β à l'origine d'un diabète (Fukudome *et al.*, 2008). Comparé au témoin négatif, l'extrait de *T. glaucescens* à la dose de 300 mg/kg a induit une baisse significative de la prise alimentaire, de la prise hydrique et de la glycémie. L'extrait à la même dose a induit une augmentation significative de la prise de poids corporel. La polyphagie, la polydipsie, l'hyperglycémie et la baisse du poids corporel sont les symptômes du diabète induit à la STZ (Daisy *et al.*, 2013). L'absence de ces symptômes chez les souris traitées concomitamment à la STZ et à l'extrait de *T. glaucescens* (300 mg/kg) permettent de suggérer que l'extrait protégerait les cellules β , ceci en bloquant l'infiltration des mononucléaires dans les cellules pancréatiques, protégeant les cellules β pancréatiques contre l'effet toxique de la STZ, et préservant ainsi leur fonction sécrétrice de l'insuline, hormone hypoglycémiant (Zheng *et al.*, 2007 ; Fukudome *et al.*, 2008). Ces résultats obtenus avec l'extrait à la dose de 300 mg/kg permettent de suggérer que l'extrait, à cette dose aurait une activité antidiabétique. Par contre, la perte de poids qui accompagne l'hyperglycémie, la polyphagie et la polydipsie, observées chez les souris traitées simultanément à la STZ et à l'extrait de *T. glaucescens* à la dose de 100 mg/kg montre que cette dose d'extrait n'est pas efficace pour pallier au effets néfastes de la STZ. Comparé au témoin normal, la baisse significative de l'insuline plasmatique observée chez les animaux du groupe témoin négatif et ceux traités à l'extrait à la dose de 100 mg/kg serait à l'origine de

l'hyperglycémie observée dans ces groupes. Comparé au témoin négatif, l'extrait à la dose de 300 mg/kg a induit une augmentation de l'insuline plasmatique, ramenant son taux aux valeurs normales ; ceci justifierait l'absence d'hyperglycémie observée chez ces sujets traités à l'extrait à la dose de 300 mg/kg. En effet, l'insuline joue un rôle majeur sur l'homéostasie glycémique par ses effets métaboliques multiples : stimulation de la glycogénogenèse (foie et muscle strié), inhibition de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatique (Baudin, 2002 ; Daisy *et al.*, 2013), augmentation de la transformation du glucose en graisses (lipogenèse). Comparé au témoin normal, aucune variation significative de la glycémie et de l'insuline plasmatique n'a été observée chez les souris normales traitées uniquement à l'extrait, ce qui signifie que l'extrait agirait en stimulant l'action périphérique de l'insuline et non sa sécrétion.

Il a été démontré que le diabète entraîne une augmentation du stress oxydant au niveau de plusieurs organes, particulièrement au niveau du foie (Aksoy *et al.*, 2003). Le stress oxydant semble jouer un rôle primordial dans l'apparition des complications du diabète (Gupta *et al.*, 2008 ; Moussa, 2008). Dans cette étude, comparé au témoin négatif, l'extrait à la dose de 300 mg/kg a induit une augmentation de l'activité de la catalase, de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase chez les souris traitées simultanément à la STZ et à l'extrait (dose 300 mg/kg). Ces résultats permettent de suggérer que l'extrait, à cette dose, protégerait les cellules pancréatiques β contre l'activité des radicaux libres produits par la STZ et ainsi préserverait la production de l'insuline. En effet, la toxicité de la STZ est due à l'inhibition de l'activité des enzymes antioxydantes causée par la présence permanente des espèces réactives de l'oxygène (Wassmann *et al.*, 2004). L'augmentation de la production des enzymes antioxydantes, entraîne une augmentation de la capture des radicaux superoxydes (Ramazan *et al.*, 2004 ; Lee, 2006), ce qui diminue l'exposition des cellules pancréatiques β à l'activité destructrice des radicaux libres et préserve ainsi l'activité sécrétrice de ces cellules en présence de l'extrait à forte dose (300 mg/kg). Ces résultats obtenus permettent de suggérer que l'activité antioxydante de la plante serait en partie responsable de ses effets antidiabétiques. Dans la présente étude, l'augmentation dose dépendante de l'activité de la catalase qui s'accompagne d'une augmentation dose dépendante de l'activité de la superoxyde dismutase, justifierait l'activité anti-hyperglycémique de l'extrait par ses composés antioxydants. En effet, l'hyperglycémie qui est le principal facteur caractéristique du diabète, contribue à une augmentation des perturbations métaboliques et à une production des radicaux libres (Ampa *et al.*, 2014). Chez les souris diabétiques, la diminution de l'activité des enzymes antioxydantes s'accompagne d'une augmentation des lipides plasmatiques et du taux de MDA, marqueur de la peroxydation lipidique et de la cytotoxicité. La baisse du taux de MDA chez les animaux traités simultanément à la STZ et à l'extrait (dose 300 mg/kg) suggère que l'extrait à cette dose protégerait contre la peroxydation lipidique. Cet effet serait en corrélation avec l'activité anti-hyperglycémique

de la plante, puisque l'hyperglycémie s'accompagne généralement d'une augmentation de la peroxydation lipidique (Cho *et al.*, 2002 ; Hunkar *et al.*, 2002). Le taux de protéines totales est apparemment élevé dans le foie des souris diabétiques et est diminué chez les souris traitées simultanément à la STZ et à l'extrait (dose 300 mg/kg), suggérant que l'extrait protégerait contre l'inflammation en diminuant la peroxydation des protéines. En effet, certaines études ont montré que le taux de carbonyl (produit de peroxydation peptidique) est augmenté dans le foie des souris traitées à la STZ (Marques *et al.*, 2021) et ces protéines oxydées sont augmentées chez le patient atteint d'insuffisance rénale chronique et peuvent être considérées comme des amplificateurs du syndrome stress oxydant/inflammation (Bagnoux *et al.*, 2009 ; Tanase *et al.*, 2016).

A la dose de 300 mg/kg, l'activité antioxydante de l'extrait de *T. glaucescens* protégerait les cellules β des effets toxiques de la STZ et justifierait l'absence de l'hyperglycémie induite par la STZ. Les flavonoïdes contenus dans l'extrait, sont connus pour leurs propriétés antioxydantes par piégeage des radicaux libres (Zuvela *et al.*, 2019). Leur présence dans l'extrait expliquerait les activités antioxydantes observées.

Les lipides jouent un rôle important dans la pathogenèse du diabète sucré. Le niveau des lipides sérique est généralement élevé dans le diabète, et une telle augmentation représente un facteur de risque de maladie coronarienne (Daisy *et al.*, 2013). Comparé au témoin négatif, l'extrait à la dose de 300 mg/kg a induit une diminution significative de la peroxydation lipidique, marquée par une augmentation du taux de HDL-cholestérol, et une diminution des taux d'autres lipides plasmatiques mesurés tels que : les triglycérides, les acides gras non estérifiés, le cholestérol total et le LDL-cholestérol. Il existe un lien étroit entre l'hypertension et l'insulinorésistance (Manucha *et al.*, 2015). Cette amélioration du profil lipidique expliquerait l'importance de l'utilisation de l'extrait de *T. glaucescens* dans la prévention des maladies cardiovasculaires liées au diabète. L'analyse phytochimique de l'extrait a révélé la présence de plusieurs substances telles que des flavonoïdes, tanins, saponines et triterpènes connues pour leur activité hypoglycémiant. La présence du glucose (polysaccharides) dans l'extrait permet de suggérer que l'extrait protégerait les cellules pancréatiques β par une compétition grâce à la similitude structurale entre le glucose et la STZ pour les mêmes récepteurs au niveau des cellules pancréatiques. En effet, la STZ agit en utilisant les mêmes récepteurs que le glucose (Szkudelski, 2001).

L'étude de la toxicité aiguë a révélé que l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de *T. glaucescens* présente des effets toxiques en administration intrapéritonéale avec une LD₅₀ de l'ordre de 50 mg/kg. Le traitement par voie orale n'a induit aucune morbidité et/ou mortalité jusqu'à la dose de 1000 mg/kg. Sur cette base, la LD₅₀ par voie orale est estimée supérieure à 1000 mg/kg p.c,

permettent de suggérer que l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de *T. glaucescens* présenterait de très faibles risques pour la santé en administration orale.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. Conclusion

Au terme de cette étude, dont l'objectif a été d'évaluer les effets anti-hyperglycémiques et antioxydants de l'extrait au chlorure de méthylène/méthanol de *T. glaucescens* sur un modèle de diabète induit par la streptozotocine, il ressort de ce travail que :

- L'extrait de *T. glaucescens* posséderait une activité lipolytique marquée par une baisse des paramètres lipidiques (triglycérides, acides gras non estérifiés, cholestérol total et LDL-cholestérol) et une diminution de la masse grasse (en réduisant la prise de poids corporel, le tissu adipeux blanc) *in vivo*. Cette activité lipolytique a été confirmée *in vitro* car l'extrait a stimulé de façon dose dépendante la production de glycérol par les adipocytes 3T3-L1.
- L'extrait posséderait des propriétés antihyperglycémiques à la dose de 300 mg/kg marquées par une réduction de l'hyperglycémie, de la polyphagie et de la polydipsie et une augmentation de l'insuline plasmatique observées chez les souris traitées simultanément à l'extrait et à la STZ, ce qui justifierait son utilisation traditionnelle pour le traitement du diabète.
- Par ailleurs l'extrait de *T. glaucescens* posséderait des effets antioxydants à la dose de 300 mg/kg, marqués par une augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes (SOD, CAT et GPx) et une réduction des produits de la peroxydation lipidique (MDA). L'extrait serait un puissant antioxydant qui protégerait les cellules β contre l'action destructrice des radicaux libres en situation de diabète.
- L'extrait de *T. glaucescens* serait faiblement toxique en administration orale. L'ensemble des résultats obtenus pourrait justifier l'utilisation traditionnelle de cette plante dans le traitement du diabète au Cameroun.

2. Perspectives

Cette étude n'étant pas exhaustive, d'autres investigations seraient nécessaires. Ainsi, dans des travaux ultérieurs, il serait judicieux de :

- Déterminer les mécanismes d'action de l'extrait de *T. glaucescens* sur la lipolyse ;
- Evaluer des effets préventifs et curatifs de l'extrait de *T. glaucescens* sur d'autres modèles de diabète ;
- Réaliser une étude phytochimique complète de l'extrait *T. glaucescens* afin de le standardiser ;
- Réaliser une étude sur la toxicité orale subchronique et chronique de l'extrait aqueux de *T. glaucescens*.
- Proposer une formulation de médicament traditionnel amélioré (MTA) à utiliser par des sujets obèses afin d'améliorer l'état de pléthore et de prévenir l'installation du diabète de type 2.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abumrad NA, el-Maghrabi MR, Amri EZ, Lopez E, Grimaldi PA. Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation. Homology with human CD36. *J Biol Chem.* 1993; 268: 17665-17668.
- Aebi H. Catalase *in vitro*. *Methods Enzymol.* 1984; 105: 121-126.
- Aires L, Silva P, Santos R, Santos P, Ribeiro JC, Mota J. Association of physical fitness and body mass index in youth. *Minerva Pediatr.* 2008; 60: 397-405.
- Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Aksoy S. Effects of melatonin on oxidative-antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct.* 2003; 21:121-125.
- Alejandro DB, Martha S, Bianchi. Genotoxicity of Streptozotocin. *Mutation Research.* 2002 ; 512 : 121-134.
- Ampa R, Diatewa M, Ahombo G, Dimo T, Nguimbi E, Abena AA. Effet de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *Trilepisium madagascariense* Leeuwenberg D.C. (Moraceae) contre le stress oxydant associé au diabète sucré chez le rat. *Afrique SCIENCE.* 2014 ; 10 : 278-287.
- Anne-Claire N. Diabète de type 2 : Des pannes multiples. Elsevier connect. 2022.
- Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M. Changing the name of diabetes insipidus: a position statement of the working group for renaming diabetes insipidus. *J Clin Endocr Metab.* 2022; 108: 1-3.
- Arner P. Regional adiposity in man. *J Endocrinol.* 1997 ; 155 : 191-192.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014 ; 383 : 69-82.
- Atta-ur-Rahman, Seema Zareen, Iqbal CM, Ngounou FN, Yasin A, Parvez TMA, A novel triterpenoid from *Terminalia glaucescens*. *Tetrahedron Letters.* 2002; 43: 6233-6236.
- Auberval N, Dal S, Bietiger W, Pinget M, Jeandidier N, Maillard-Pedracini E. Metabolic and oxidative stress markers in Wistar rats after 2 months on a high-fat diet. *Diabetol Metab Syndr.* 2014; 6: 130.
- Aughsteeen AA. An ultrastructural study on the effect of streptozotocin on the islets of Langerhans in mice. *J of Electron Microscopy.* 2000 ; 49 : 681-690.

- Aurousseau B. Les radicaux libres dans l'organisme des animaux d'élevage : conséquences sur la reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits. *INRA Prod Anim.* 2002 ; 15 : 67-82.
- Bach JF. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev.* 1994 ; 15 : 516-42.
- Bai Y, Zhang S, Kim KS, Lee JK, Kim KH. Obese gene expression alters the ability of 30A5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones. *J Biol Chem.* 1996 ; 271 : 13939-13942.
- Ballan B, Hernandez A, Rodriguez E, Meyer P. Diabète insipide central : diagnostic et prise en charge. *Rev. Med. Suisse.* 2012; 8: 362.
- Barnoux AS, Morena M, Badiou S, Dupuy AM, Canaud B, Cristol JP. Groupe de travail de la SFBC : Biologie des fonctions renales et de l'insuffisance rénale. Stress carbonylé et modifications oxydatives des protéines au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2009 ; 67 :153-158
- Basdevant, A. "Obésité : croire en la médecine." *Obésité 1.* 2006 ; 6-10.
- Bastard J-P. Résistance à l'insuline et expression des gènes du tissu adipeux chez l'homme. *Annales Biol Clin.* 2004; 62: 25-31.
- Bastin J, Djouadi F. Dysfunctions of mitochondrial fatty acid β -oxidation in rare and common diseases. *Med Sci (Paris).* 2019; 35: 779 – 786.
- Bhat H, Bhat J, Bhat M, Rashid M, Jan R, Alfroze D. Leptin in obesity end hypertension *Arterial Hypertens.* 2022; 26: 26-31.
- Boden G. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr Opinion in Clin Nutr Metab Care.* 2002 ; 5 : 545-549.
- Boissière M. Consommation des plantes médicinales par les patients suivis en cabinet de médecine générale à La Réunion : expériences, représentations et ressentis des patients dans le cadre de la communication médecin-patient. *Médecine humaine et pathologie.* 2018 ; 1 : 4-5.
- Borrás C, Gambini J, Gómez-Cabrera MC, Sastre J, Pallardó FV, Mann GE, Viña J. 17 β oestradiol up-regulates longevity related, antioxidant enzyme expression via the ERK1 and ERK2 [MAPK]/NF κ B cascade. *Aging Cell.* 2005 ; 4 : 113-118.
- Braillard O, Gastaldi G, Favrod-Coune T, dos Santos Bragança A. Prise en charge du diabète de type 2 - Service de médecine de premier recours – DMCPRU – HUG. 2017.

- Brian L, Meale Y, Gloria LO. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2007; 44: 127–153.
- Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285: E527- E533.
- Burcelin R, Eddouks M, Maury Kande J, Assan R, Girard J. Excessive glucose production, rather than insulin resistance, accounts for hyperglycaemia in recent-onset streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia.* 1995; 38: 283-290.
- Cammisotto PG, Bukowiecki LJ. Mechanisms of leptin secretion from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002 ; 283 : 244-250.
- Canep M, Jullier I. Une association d’hyperandrogénie à l’insulino-résistance et Acanthosis nigricans. *Annales d’endocrinologie.*2016; 77: 465.
- Carey GB. Mechanisms regulating adipocyte lipolysis. *Adv Exp Med Biol.* 1998; 441: 157-70.
- Chabane D, Saidi F, Rouibi A, Azine K. Activité hypoglycémique de l’extrait aqueux d’Ajuja iva L. schreber chez les rats diabétiques induite à l’alloxane. *Afrique Science.*2013; 9: 120-127.
- Charchour R, Dufour-Rainfray D, Morineau G, Vazier C, Fellahi S. Multifaceted biological roles of leptin. *Ann Bio Clin.* 2020; 78 (3): 231–242
- Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, Colditz GA. Unopposed estrogen therapy and risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1027-1032.
- Cho SY, Park JY, Park EM, Choi MS, Lee MK, Jeon SM, Jang MK, Kim MJ, Park YB. Alternation of hepatic antioxidant enzyme activities and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats by supplementation of dandelion water extract. *Clin Chim Acta.* 2002 ; 317 :109-117.
- Cicoella A, Nalbone G, Laot-Cabon S. Evaluation du lien entre environnement chimique, obésité et diabète (Projet ECOD). *La Féd Nat Mut Française.* 2012.
- Cinti S. The adipose organ : morphological perspectives of adipose tissues. *Proc Nutr Soc.* 2001 ; 60 : 319-328.
- Civelek VN, Deeney JT, Kubik K, Schultz V, Tornheim K, Corkey BE. Temporal sequence of metabolic and ionic events in glucose-stimulated clonal pancreatic beta-cells (HIT). *Biochem J.* 1996 ; 315 : 1015-1019.

- Crabbé JM. Tempête sur le diabète: Autopsie d'une épidémie planétaire *Académia-EME éditions*. 2014
- Daisy P, Feril G, Jeeva K. Hypolipidemic and hepatoprotective effects of *cassia auriculata* linn bark extracts on streptozotocin induced diabetics in male albinos wistar rats. *Asian J Pharm Clin Res*. 2013; 6: 43-48.
- Després JP. Increasing high-density lipoprotein cholesterol: an update on fenofibrate. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 30N-36N.
- Dobbins RL, Szczepaniak LS, Zhang W, McGarry JD. Chemical sympathectomy alters regulation of body weight during prolonged ICV leptin infusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 284: E778-787.
- Drame BSI, Kone A, Sylla SD, Goita Y, Coulibaly DM, Sanogo R, Cisse BM. Capacité Anti Oxydante des Feuilles du *Moringa Oleifera* chez les Diabétiques de Type 2. *Health Sci. Dis*. 2022; 23: 136-144.
- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Review*. 2002; 82: 47-95.
- Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289: 1799-1804.
- Etuk E, Muhammed B. Evidence Based Analysis of Chemical Method of Induction of Diabetes Mellitus in Experimental Animals. *Asian J. Exp. Biol.Sci*. 2010 ; 1 : 331-336.
- FID. Fédération internationale du diabète. Neuvième éd. 2019. Atlas du diabète. Bruxelles, Belgique.
- Flohe L, Otting F. Superoxide dismutase assays. *Methods Enzymol*.1984; 105: 93-104.
- Friedewald W, Levy R et Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18: 499-502.
- Frühbeck G, Aguado M, Martínez JA. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 240: 590-594.
- Fukudome D, Matsuda M, Kawasaki T, Ago Y, Matsuda T. The radical scavenger edaravone counteracts diabetes in multiple low-dose streptozotocin-treated mice. *Eur J Pharmacol*. 2008 ; 583 : 164-169.

- Gaillard RC. Le tissu adipeux : un véritable organe endocrine. *Rev Med Suisse*. 2003; 11: 326-329.
- Garaulet M, Marín C, Pérez-Llamas F, Canteras M, Tebar FJ, Zamora S. Adiposity and dietary intake in cardiovascular risk in an obese population from a Mediterranean area. *J Physiol Biochem*. 2004 ; 60 : 39-49.
- Gilles Lapointe, Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec, Service du répertoire toxicologique. Notions de toxicologie. Deuxième édition revue et augmentée, Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec. 2004 ; ISBN 2-551-22538-8.
- Glauser D. Patterns d'expression des gènes dans la cellule β du pancréas : rôle des gènes de réponse précoce dans l'intégration temporelle des stimuli métaboliques. Thèse de doctorat. Université de Genève. 2007.
- Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin : A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2563-2568.
- Goyal N, Navya M, Kalpesh R, Kartik T, Ojha S, Chandragouda R, Yogeeta O. Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes – A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chemico-Biological Interactions*. 2016; 244: 49-56.
- Grases G, Colom MA, Fernandez RA, Costa-Bauzá A, Grases F. Evidence of Higher Oxidative Status in Depression and Anxiety. *Oxidative Med Cellular Long*. 2014 : 1-5.
- Guerby, Vidal F, Garoby S, Vayssiere C, Salvayre R, Parant O, Nrgre-Salvayre A. Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la pré-éclampsie. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2015 ; 43 : 751-756
- Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25: 855-861.
- Gupta RK, Kesari AN, Diwakar S, Tyagi A, Tandon V, Chandra R, Watal G. *In vivo* evaluation of antioxidant and anti-lipidemic potential of *Annona scariosa* aqueous extract in type 2 diabetic models. *Journal of ethnopharmacology*. 2008; 118: 21-25.
- Hadziomerović M, Fazlibegović E, Fazlibegović F, Dilić M. Ateroskleroza u pacijenata hospitaliziranih na Internoj klinici u Mostaru u posljednje tri godine [Atherosclerosis in patients hospitalized at the Internal Medicine Clinic in Mostar in the past three years]. *Med Arh*. 2004; 58:27-29.
- Hahn M, Krieken V, Nord C, Alanentalo T, Morini F, Xiong Y, Eriksson M, Mayer J, Kostromina E. Topologically selective islet vulnerability and self-sustained downregulation of markers for β -cell maturity in streptozotocin-induced diabetes. *Commun Biol*. 2020 ; 3 : 541

- Halimi S. Obésité, renforcer la campagne de prévention et de traitement à l'échelon national [Obesity, strengthen the prevention and treatment campaign nationwide]. *Presse Med.* 2005; 34: 764-766.
- Halimi S. Obesity, strengthen the prevention and treatment campaign nationwide. *Presse Med.* 2005 ; 34 : 764-766.
- Hammami S, Khaldoun B, Maatoug F. Association entre les paramètres du stress oxydatif et les marqueurs de l'inflammation selon la gravité de l'atteinte coronarienne chez les diabétiques. *Annales d'endocrinologie.* 2017; 4: 410.
- He Y, Lam TH, Li LS, He SF, Liang BQ. Triglyceride and coronary hearth disease mortality in a 24-year follow-up study in Xi'an, *China. Ann Epidemiol.* 2004; 14: 1-7.
- Heldmaier G, Elvert R. How to enter torpor: Thermodynamic and physiological mechanisms of metabolic depression. Barnes BM, Carey HV, eds, 2004. *Life in the Cold. Evolution, Mechanisms, Adaptation, and Application.* Twelfth International Hibernation Symposium. Biological Papers of the University of Alaska, number 27, Fairbanks, Alaska, USA: Institute of Arctic Biology, University of Alaska, pp 185-198.
- Heng S, Betin M, Limon I. Obesity and cental leptin resistance: impact on alzheimer's disease. *Med Sci. (Paris).* 2022; 38: 746-748
- Huda-Faujan N, Noriham A, Norrakiah AS, Babji AS. Antioxidant activity of plants methanolic extracts containing phenolic compounds. *Afr J Biotechnol.* 2009; 8: 484-489.
- Hunkar T, Aktan F, Ceylan A, Karasu C. Effects of cod liver oil on tissue antioxidant pathways in normal and streptozotocin –diabetics. *Cell Biochem Funct.* 2002; 10:297-302.
- Hutchinson J, Dalziel J, Keay R. *Flora of West Tropical Africa*, ed. 2, 1: 1-828
- Ingabire G, Koumaglo HK, De Souza C, Dotse CK, Anani K, Kabera J, Mukazayire MJ. Antimicrobial activity and preliminary phytochemical screening of *Turraea heterophylla* and *Terminalia glaucescens* used in Togo ethnomedecine to treat common infections. *Planta Med.* 2007; 73.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA.* 2002; 287: 360-372.
- Ishikawa Y, Akasaka Y, Ishii T, Yoda-Murakami M, Choi-Miura NH, Tomita M, Ito K, Zhang L, Akishima Y, Ishihara M, Muramatsu M, Taniyama M. Changes in the distribution pattern of gelatin-binding protein of 28 kDa (adiponectin) in myocardial remodelling after ischaemic injury. *Histopathology.* 2003; 42: 43-52.

- Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004; 43:1318-1323.
- Jacobson L, Ansari T, Potts J, McGuinness OP. Glucocorticoid-deficient corticotropin-releasing hormone knockout mice maintain glucose requirements but not autonomic responses during repeated hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006 ; 291 : 15-22.
- Jaïdane H, Goffard A, Gharbi J, Hober D. Vers une meilleure compréhension de la relation entre entérovirus et diabète de type 1. *Virologie*. 2008; 12: 187-200.
- Jarrin M, Sánchez H, Fernández P, García-Layana A, López M. Streptozotocin Induced Diabetes in Wistar Rat: Is it a Good Model of Diabetic Retinopathy? *Invest Ophthalmol*. 2002; 43.
- Jong-Yuh C, Mei-Fen S. Potential hypoglycemic effects of Chlorella in streptozotocin-induced diabetic mice. *Life Sci*. 2005; 15: 77: 980-990.
- Kadowaki T, Kazuo H, Toshimasa Y, Yasuo T, Kazuyuki T, Ryozo N. Molecular Mechanism of Insulin Resistance and Obesity. *Exp Bio. and Med*. 2003; 228: 1111-1117.
- Kakuma T, Wang ZW, Pan W, Unger RH, Zhou YT. Role of leptin in peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 expression. *Endocrinology*. 2000; 141: 4576-4582.
- Kamgang R, Youmbi R, Mengue N'dille PR, Ngogang Yonkeu J. Cameroon local-diet induced glucose intolerance and dyslipidemia in adult wistar rat. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2005; 69: 224-230.
- Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, Deedwania P, Olsson AG, Boekholdt SM, Demicco DA, Szarek M, LaRosa JC, Pedersen TR, Grundy SM; TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation*. 2008; 117: 3002-3009.
- Kenny GP, Periard J, Journeay WS, Sigal RJ, Reardon FD. Effect of exercise intensity on the postexercise sweating threshold. *J Appl Physiol*. 2003; 95: 2355-2360.
- Kim Durand. Diabètes et stress oxydant. *Sciences pharmaceutiques*. 2018.
- Kozyra M, Johansson I, Nordling A, Ullah S, Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. Human hepatic 3D spheroids as a model for steatosis and insulin resistance. *Scientific report*. 2018; 8: 14297.
- Kuppermann N, Ghetti S, Schunk J. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018 ; 378(24) : 2275 – 2287.

- Lablanche S, Borot S. Prise en charge des patients atteints de diabète de type 1 instable. *Médecine des maladies métaboliques*. 2016; 4: 329-333.
- Lafontan M. [Metabolic and secretory activities of adipocytes]. *Pathol Biol (Paris)*. 2003; 51: 238-240.
- Lee Jeong-Sook. Effect of soy protein and genistein on blood glucose, antioxidant enzyme activities, and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life sciences* 2006; 79: 1578-1584.
- Liao QC, Li YL, Qin YF, Quarles LD, Xu KK, Li R, Zhou HH, Xiao ZS. Inhibition of adipocyte differentiation by phytoestrogen genistein through a potential downregulation of extracellular signal-regulated kinases 1/2 activity. *J Cell Biochem*. 2008.
- Liben L. Flore du Cameroun. *Ed. D.G.R.S.T*. 1983; 73-74.
- Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002; 360: 57-58.
- Lowry OH, Rosenbrough NJ, Forr AL, Randall RJ. Protein measurements with the Folin's reagent. *J. Biol. Chem*. 1951; 913; 265-275.
- Maeda N, Takahashi M, Funahashi T. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin and adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001; 50: 2094-2099.
- Magassouba, Diallo A, Kouyaté M, Mara F, Mara O, Bangoura O, Camara A, Traoré S, Diallo AK, Zaoro M, Lamah K, Diallo S, Camara G, Traoré S, Kéita A, Camara MK, Barry R, Kéita S, Oularé K, Barry MS, Donzo M, Camara K, Toté K, Vanden D, Berghe J, Totté L, Pieters, Vlietinck AJ, Baldé AM. Ethnobotanical survey and antibacterial activity of some plants used in Guinean traditional medicine. *J Ethnopharmacol*. 2007 ; 114 : 44-53.
- Majdoub M, Ach T, Abdelkrim A, Saad G, Maaroufi A, Ach K. Quelle évolution d'une hypertriglycéridémie familiale de type 5 lors d'une grossesse. *Annales d'endocrinologie*. 2023 ; 84 : 167
- Mandereau B, Fosse S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques. *Feuillets de Biologie*. 2018 ; 343 : 71-76.
- Manickam M, Ramanathan M, Farboodinay JMA, Chansouria JPN, Ray AB. Antihyperglycemic activity of phenolics from *Pterocarpus marsupium*. *J Nat Prod*. 1997; 60: 609-610.
- Manucha W, Ritchie B, Ferder L. Hypertension and insulin resistance: implications of mitochondrial dysfunction. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17: 504.

- Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26: 1407-1433.
- Marques LS, Zboroski VA, Heck SO, Fulco BC, Nogueira CW. 4,4'-Dichloro-diphenyl diselenide modulated oxidative stress that differently affected peripheral tissues in streptozotocin-exposed mice. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2021; 99: 943-951.
- Meagher C, Tang Q, Fife BT, Bour-Jordan H, Wu J, Pardoux C, Bi M, Melli K, Bluestone JA. Spontaneous development of a pancreatic exocrine disease in CD28-deficient NOD mice. *J Immunol*. 2008; 180: 7793-7803.
- Mi Y, Zhang C, Taya K. Quercetin protects spermatogonial cells from 2, 4-d- induced oxidative damage in embryonic chickens. *J Reprod Dev*. 2007; 53: 749-754.
- Miaffo D., Guessom Kamgue O., Ledang Tebou N., Maa Maa Temhoul C., Kamanyi A. Antidiabetic and antioxidant potentials of *Vitellaria paradoxa* barks in alloxan-induced diabetic rats. *Clin Phytosci*. 2019; 5:44.
- Minehira K, Young SG, Villanueva CJ, Yetukuri L, Oresic M, Hellerstein MK, Farese RV Jr, Horton JD, Preitner F, Thorens B, Tappy L. Blocking VLDL secretion causes hepatic steatosis but does not affect peripheral lipid stores or insulin sensitivity in mice. *J Lipid Res*. 2008; 49: 2038-2044.
- Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Müller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002 ; 415 : 339-343.
- Misslin R, Bouchon R, Ropartz P. Signification de certains paramètres comportementaux chez la souris placée dans un open-field. *Physiology and Behaviour*. 1976; 17 (5): 765-770.
- Mochizuki M, Hasegawa N. Acceleration of lipid degradation by sericoside of *Terminalia sericea* roots in Fully differentiated 3T3-L1 cells. *Phytother Res*. 2006; 20: 1020-1021.
- Moussa SA. Oxidative stress in diabetes mellitus. *Romanian J Biophysic*. 2008; 18: 225-236.
- Naaz A, Yellayi S, Zakroczymski MA, Bunick D, Doerge DR, Lubahn DB, Helferich WG, Cooke PS. The soy isoflavone genistein decreases adipose deposition in mice. *Endocrinology*. 2003; 144: 3315-3320.
- Nayeemunisa, Kumuda MR. Cardioprotective effects of *Cichorium intybus* in ageing myocardium of albino rats. *Curr Sci India*. 2003; 84: 94-943.
- Nicholls DG, Locke RM. Thermogenic mechanisms in brown fat. *Physiol. Rev*. 1984 ; 64 : 1-64.

- Nguene J, Ngoule C, Pouka C, Mvogo P, Ndjib R, Dibong S, Mpondo E. Importance dans la pharmacopée traditionnelle des plantes à flavonoïdes vendues dans les marchés de Douala est (Cameroun). *J. Appl. Biosci.* 88: 8194-8210.
- Noctor E, Crowe W, Carmody LA. Abnormal glucose tolerance postgestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria. *Eur J Endocrinol.* 2016 ; 175 :287-297.
- Noury P. Dosage en microplaque des substances réagissant à l'acide Thiobarbiturique (Tbars). *HAL.*2016: 10.
- Odebiyi OO, Sofowora EA. Phytochemical Screening of Nigerian. Medicinal Plants, Part II: *Iloydia*, 1978; 41: 1-25.
- Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Nagaretani H, Kumada M, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Hiraoka H, Iwashima Y, Ishikawa K, Ohishi M, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1195-1200.
- OMS. Le diabète, un tueur silencieux en Afrique. *Fiche de synthèse analytique.* 2023
- OMS. Maximiser le potentiel des médecines traditionnelles grâce à la science et à la technologie modernes. *Communiqué de presse.* 2022
- OMS. Sécurité des patients et protection des plantes médicinales. *Notes Info Médias.* 2004.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14: 561-566.
- Payer J, Hainer V, Ondrejka P, Kajtor Z. Sibutramin in obesity treatment. *Vnitr Lek.* 2004 ; 50 : 825-829.
- Picard A, Rouch C, Kassis N, Luquet S, Magnan C, Cruciani-Guglielmacci C. PO21 La délétion hippocampique de la LPL induit une intolérance au glucose associée à un défaut de sécrétion d'insuline chez la souris. *Diabetes & Metabolism.* 2013 ; 39 : 26-29.
- Pietta PG. Flavonoïdes as antioxydants. *J Nat Prod.* 2000 ; 63 : 1035-1042.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004; 291: 1730-1737.
- Poirier P, Després JP. Obesity and cardiovascular disease. *Med Sci (Paris).* 2003; 19: 943-949.

- Poirier P, Eckel RH. Advanced glycation end products and coronary heart disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1441-1442.
- Porcellati F, Pampanelli S, Rossetti P, Cordoni C, Marzotti S, Scionti L, Bolli GB, Fanelli CG. Counterregulatory hormone and symptom responses to insulin-induced hypoglycemia in the postprandial state in humans. *Diabetes*. 2003 ; 52 : 2774-2783.
- Puri A, Khaliq T, Rajendran SM, Bhatia G, Chandra R, Narender T. Antidyslipidemic activity of *Indigofera tinctoria*. *J Herb Pharmacother*. 2007; 7: 59-64.
- Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramaniam S. Antioxidant effect of *Aloe vera* gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacological Reports*. 2005; 57: 90-96.
- Ramazan Y, Efsan U, Nezahat Y, Irfan A, Nurten O. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. *J Biochem Molecular Toxicology*. 2004; 18: 234-238.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 157: 107843
- Sangwung P, Petersen K, Shulman G, Knowles J. Mitochondrial Dysfunction, Insulin Resistance, and Potential Genetic Implications: Potential Role of Alterations in Mitochondrial Function in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Endocrinology*. 2020; 161(4).
- Sasaki A, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase release from BFC-1 beta adipocytes. Effects of triglyceride-rich lipoproteins and lipolysis products. *J Biol Chem*. 1992; 267: 15198-15204.
- Schaffer JE, Lodish HF. Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein. *Cell*. 1994; 79: 427-436.
- Segersvärd R, Tsai JA, Herrington MK, Wang F. Obesity alters cytokine gene expression and promotes liver injury in rats with acute pancreatitis. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 23-28.
- Servais S, Couturier K, Koubi H, Rouanet J, Desplanches D, Sornay-Mayet M, Sempore B, Lavoie J, Favier R. Effect of voluntary exercise on H₂O₂ release by subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. *Free Radic. Biol. Med*. 2003; 35: 24- 32.
- Smirnov VN, Repin VS. [Atherosclerosis: its cellular manifestations and the mechanisms of the development of the disease in human arteries] *Biull Vsesoiuznogo Kardiol Nauchn Tsentra AMN SSSR*. 1985; 8: 13-31.

- Stoney CM, Niaura R, Bausserman L, Matacin M. Lipid reactivity to stress: I. Comparison of chronic and acute stress responses in middleaged airline pilots. *Health Psychol.* 1999; 18: 241-50.
- Suzuki K, Ito Y, Inoue T, Hamajima N. Inverse association of serum carotenoids with prevalence of metabolic syndrome among Japanese. *Clin Nutr* 2011; 30: 369-375.
- Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. Genistein, a plant-derived isoflavone, counteracts the antilipolytic action of insulin in isolated rat adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 109: 108-114.
- Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res.* 2001; 50: 536-546.
- Szkudelski T., Szkudelska K. Streptozotocin induces lipolysis in rat adipocytes in vitro. *Phys Res.* 2002; 51: 255-259.
- Tan KC, Xu A, Chow WS, Lam MC, Ai VH, Tam SC, Lam KS. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 765-769.
- Tanase M, Urbanska AM, Zolla V, Clement CC, Huang L, Morozova K, Santambrogio L. Role of carbonyl modifications on aging-associated protein aggregation. *Scientific reports.* 2016; 6: 19311.
- Tappel, A. Glutathione peroxidase and hydroperoxides. *Methods Enzymol.* 1978 ; 52 : 506-513.
- Tenenbaum p, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2018 ; 502 : 26-32.
- Terry P. Combs, Utpal B. Pajvani, Anders H. Berg, Ying Lin, Linda A. Jelicks, Mathieu Laplante, Andrea R. Nawrocki, Michael W. Rajala, Albert. F. Parlow, Laurelle Cheeseboro, Yang-Yang Ding, Robert G. Russell, Dirk Lindemann, Adam Hartley, Glynn R. C. Baker, Silvana Obici, Yves Deshaies, Marian Ludgate, Luciano Rossetti, Philipp E. Scherer, A Transgenic Mouse with a Deletion in the Collagenous Domain of Adiponectin Displays Elevated Circulating Adiponectin and Improved Insulin Sensitivity, *Endocrinology.* 2004; 145: 367–383.
- Tietz N. Clinical Guide to Laboratory Tests. *W.B. Saunders Company* .1990; 2: 554-556.
- Tietz N. Clinical Guide to Laboratory Tests. *W.B. Saunders Company* .2006; 4: 244-259.
- Trigatti BL, Geber GE. The effect of intracellular pH on long-chain fatty acid uptake in 3T3-L1 adipocytes: evidence that uptake involves the passive diffusion of protonated long-chain fatty acids across the plasma membrane. *Biochem. J.* 1996 ; 313 : 487-494.

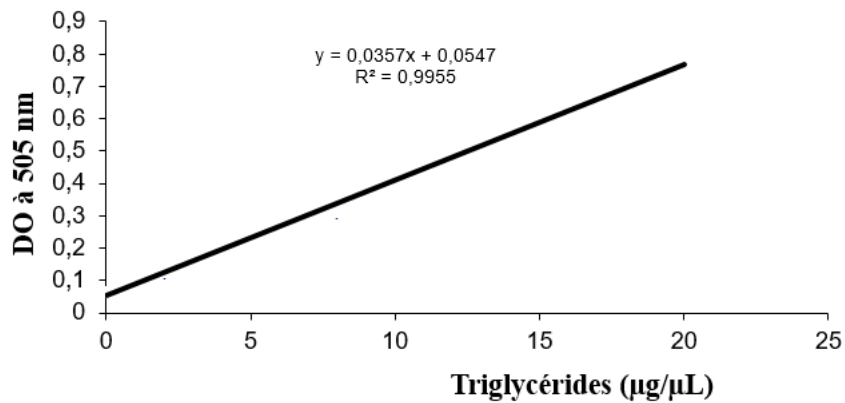
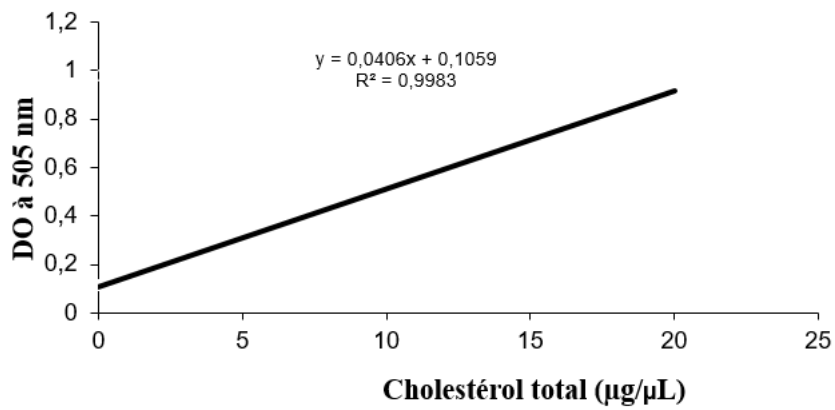
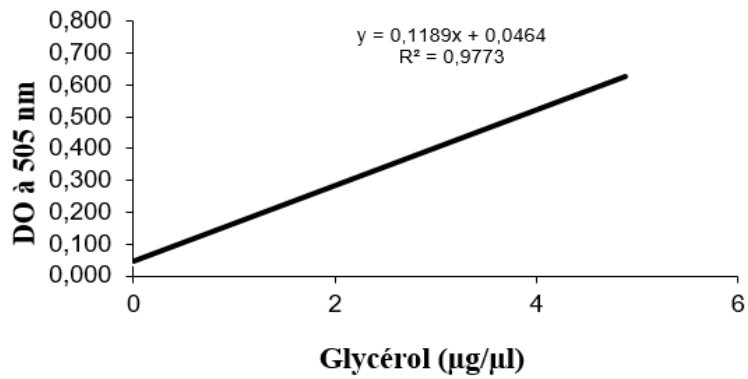
- Tsobou R, Tiokeng B, Neme Fotso S, Mekemzeu Fankem P, Nzetchou N. Plantes antidiabétiques et antihypertensives vendues dans les marchés de la ville de Yaoundé, Cameroun. *J. Anim.Plant Sci.* 2023; 55: 10067-10110.
- Tsvia P, Barak AT, Israel S. Clioquinol attenuates zinc-dependent β -cell death and the onset of insulinitis and hyperglycemia associated with experimental type I diabetes in mice.*Eur. J. Pharmacol.* 2007; 565: 232-239.
- Uzoechina CV. A taxonomic study of two closely related species: *Terminalia ivoirensis*. *Annals of Botany.*1978; 42: 1375-1381.
- Vallée D, Blanc M, Lebeaupin C, Bailly-Maitre B. Endoplasmic reticulum response and pathogenesis of non alcoholic steatohepatitis. *Med sci (paris).* 2020 ;36 : 119-129.
- Vanderijst JF, Debiève F, Doucet F, Emonts P, Haumont S. Stratégie de dépistage et critères diagnostiques du diabète gestationnel : Propositions du GGOLFB.*Revue Médicale de Bruxelles.* 2012; 33: 97-104.
- Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. 3.5 years of insulin therapy with insulin glargine improves in vivo endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 325-330.
- Vella A, Reed AS, Charkoudian N, Shah P, Basu R, Basu A, Joyner MJ, Rizza RA. Glucose-induced suppression of endogenous glucose production: dynamic response to differing glucose profiles. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285: 25-30.
- Villena JA, Roy S, Sarkadi-Nagy E, Kim KH, Sul HS. Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patatin domain-containing protein, is induced by fasting and glucocorticoids: ectopic expression of desnutrin increases triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem.* 2004; 279: 47066-47075.
- Wang PW, Kuo HM, Huang HT, Chang AY, Weng SW, Tai MH. Biphasic response of mitochondrial biogenesis to oxidative stress in visceral fat of diet-induced obesity mice. *Antioxid Redox Signal.* 2014, 20: 2572-2588.
- Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension.* 2004 ; 44 : P381-P386.
- Wattiez A, Dupuis A, Courteix C. Le rat STZ-diabétique : modèle adapté à l'étude de la neuropathie diabétique douloureuse. *Douleur analg.* 2012; 25: 38-45.
- Watts GF, Burnett JR. HDL Revisited: New Opportunities for Managing dyslipoproteinemia and cardiovascular disease. *Clin Biochem Rev.* 2004; 25: 7-18.

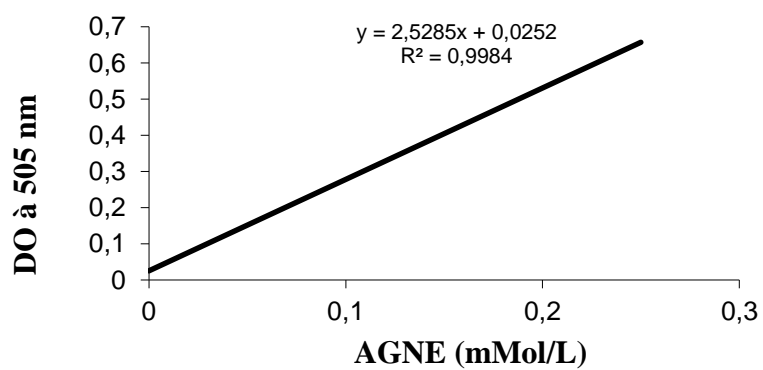
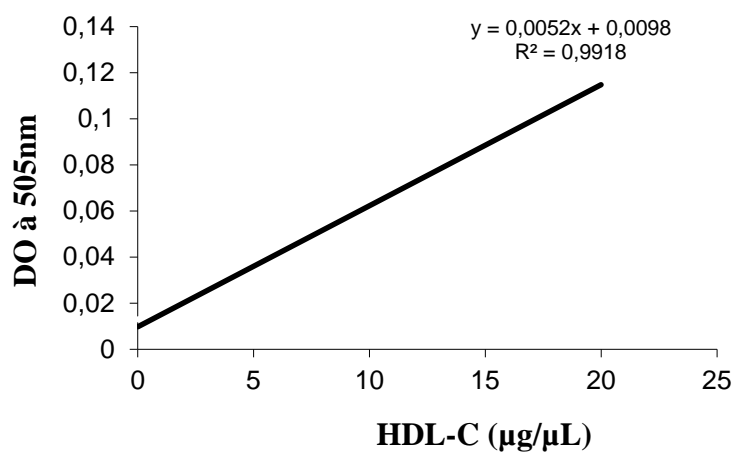
- Welborn TA, Dhaliwal SS, Bennett SA. Waist-hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia. *Med J. Austr.* 2003; 179: 580-583.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1930-1935.
- WHO, World Health Organization. Fighting the diabetes epidemic in Africa as critical as the battle against COVID-19. *Africa renewal.* 2021.
- Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest.* 1960; 39: 1157-75.
- Zarrouki B, Pillon N, Kalbacher E, Soula H, Nya Njomen G, Grand L, Chambert S, Geloën A, Soulage C. Cirsimarin, a potent antilipogenic flavonoid decreases fat deposition in mice intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes.* 2010; 34: 1566-1575.
- Zheng J, He J, Ji B, Li Y, Zhang X. Anti-hyperglycaemic activity of *Prunella vulgaris* L. in streptozotocin-induced diabetic mice. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007; 16: 427-431.
- Zimmermann R, Strauss, Juliane G; Haemmerle G, Schoiswohl G, Birner-Gruenberger, Riederer R, Lass K, Neuberger A, Eisenhaber G, Hermetter G. Fat Mobilization in Adipose Tissue Is Promoted by Adipose Triglyceride Lipase. *Science.* 2004; 306: 1383-1386.
- Zuvela P, David J, Yang X, Huang D, Wong MW. Non-Linear quantitative structure activity relationship modelling: Mechanistic study and in-silico design of flavonoids as potent antioxidants. *Int. J. Mol. Sci.* 2019 ; 20 : 2328.

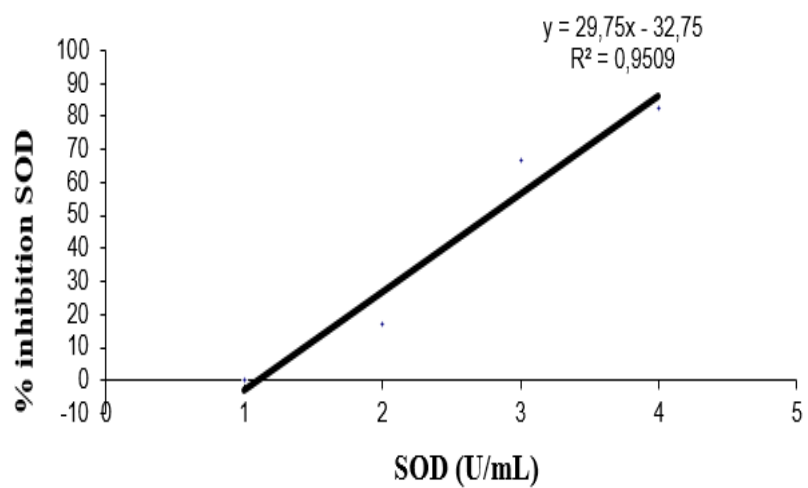
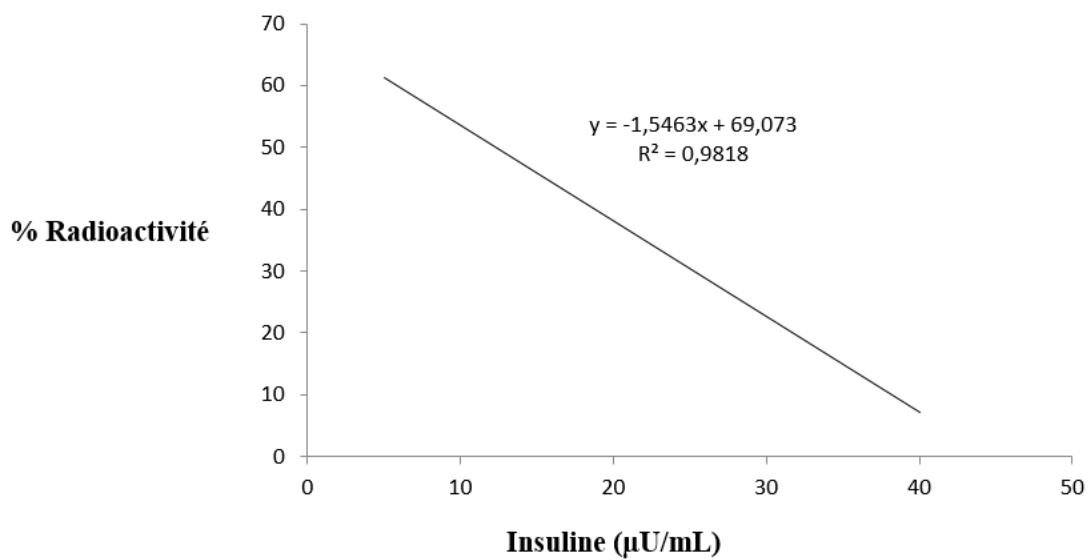
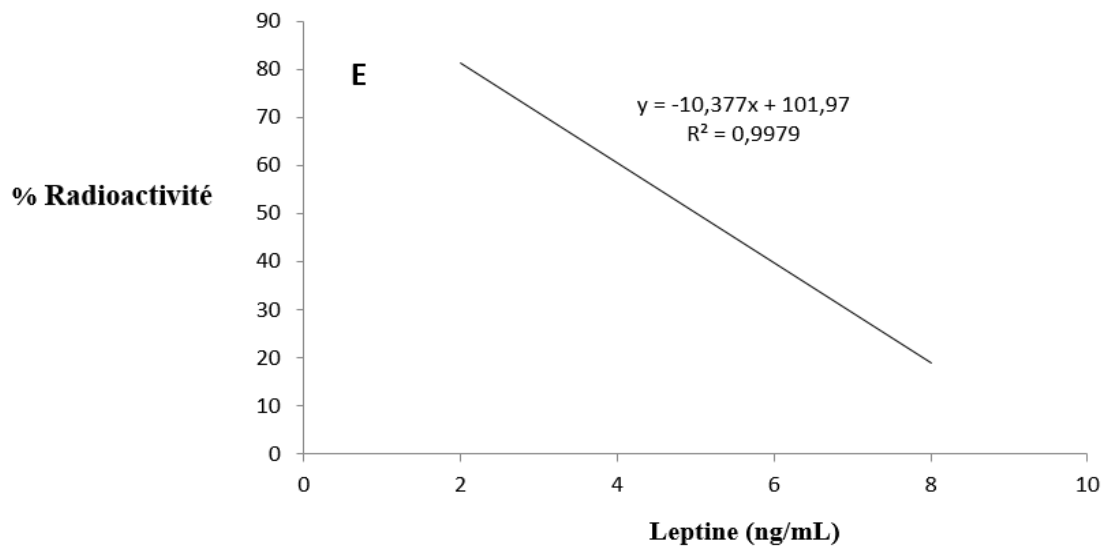


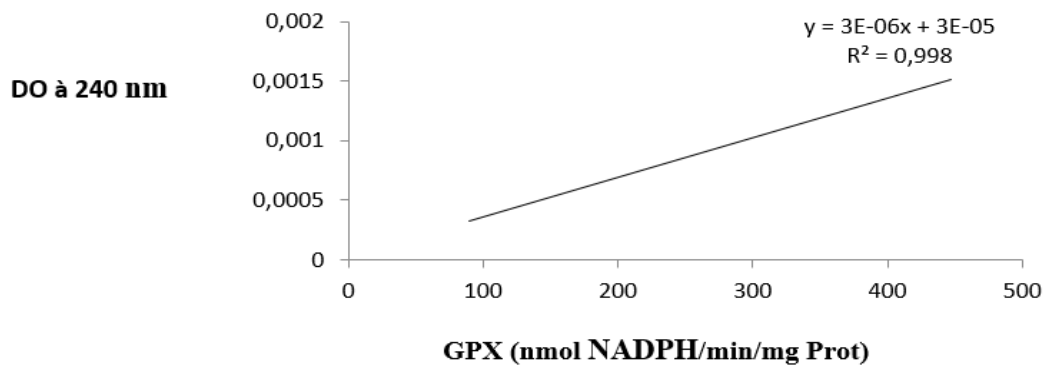
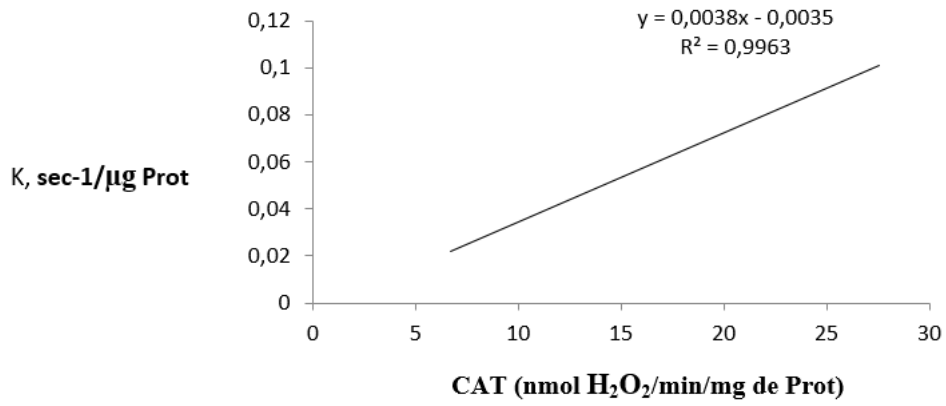
ANNEXES

Annexe 1 : Gammes étalon

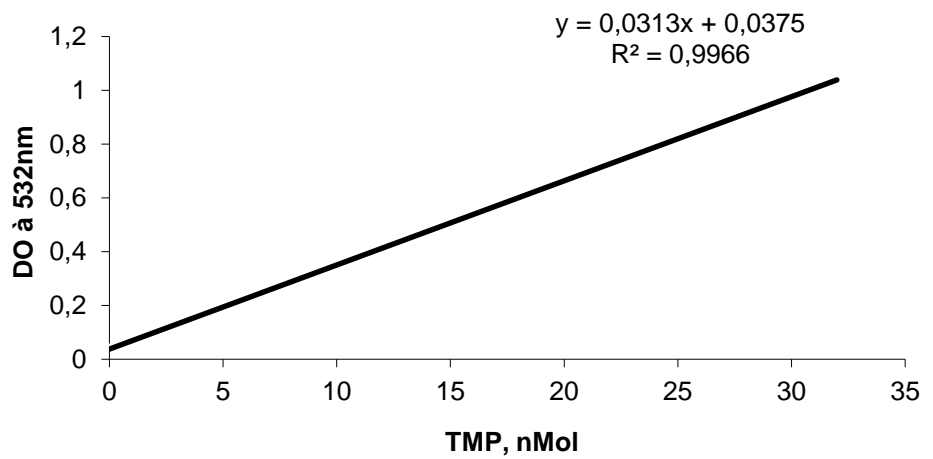


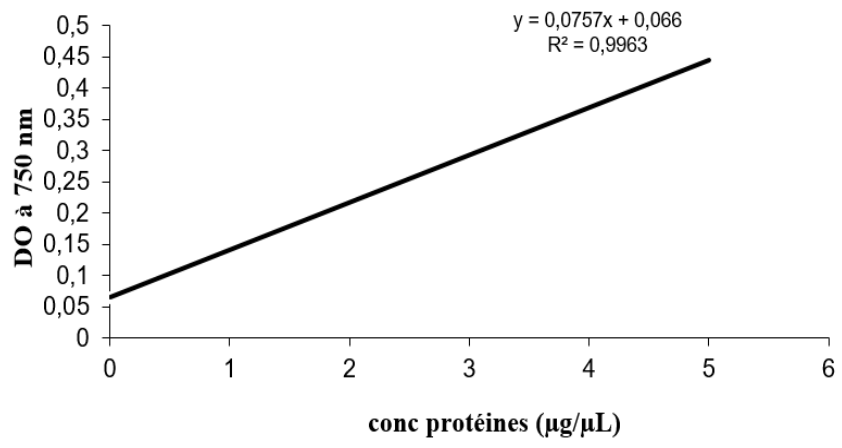






ETALON TMP





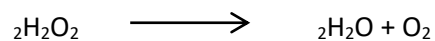
Annexe 2

MISE AU POINT DU DOSAGE DE L'ACTIVITE DE LA CATALASE DANS LES TISSUS

Guy NYA NJOMEN, Salim BENSAID et Christophe SOULAGE

I- Principe

La catalase dégrade le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau et dioxygène suivant la réaction :



La disparition du peroxyde d'hydrogène peut être mesurée en spectrophotométrie.

II- Dosage spectrophotométrique de H_2O_2

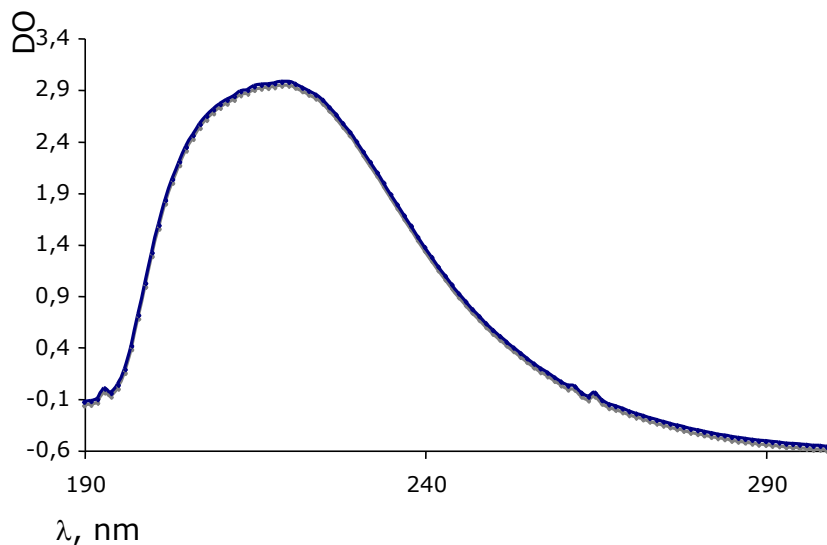


Figure 25 : Spectre d'absorption du H_2O_2 mesuré à l'aide d'un spectrophotomètre KONTRON UVIKON 932

H_2O_2 absorbe dans l'ultraviolet. La longueur d'onde traditionnellement utilisée pour doser H_2O_2 en spectrophotométrie est 240 nm (Beer & Sizer, 1959, Aebi et al, 1984). En conséquence, toutes les mesures seront réalisées dans des cuves en quartz.

II-1 Méthode de mesure

L'absorbance est mesurée à 240 nm à l'aide d'un spectrophotomètre KONTRON UVIKON 932. Avant la mesure, deux cuves remplies chacune de 1250 mL de milieu réactionnel (MR) permettent de faire le blanc ; l'une des deux sera conservée et servira à la mesure de l'absorbance des cuves échantillons. Le tableau de remplissage des cuves échantillon contenant du H₂O₂ dilué à 1/200 est le suivant :

Volume de H ₂ O ₂ (µL)	MR (µL)	Volume final (µL)
50	1200	1250
100	1150	1250
150	1100	1250
200	1050	1250

II-2 Résultats

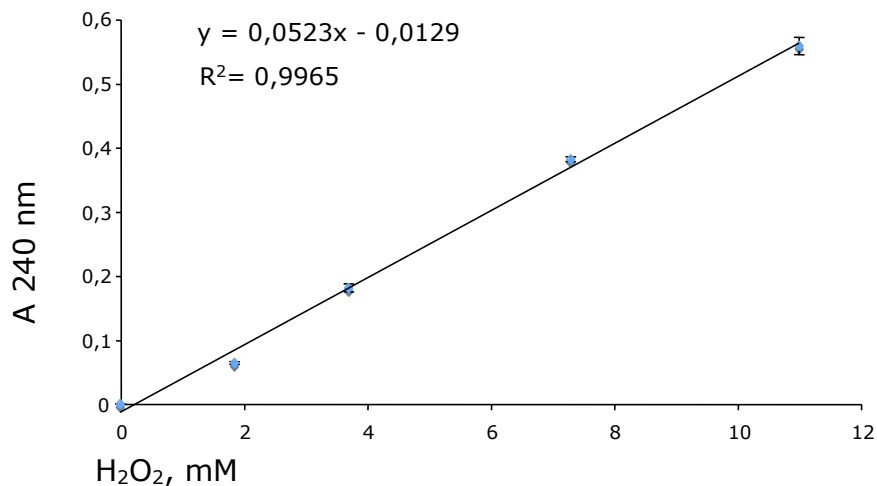


Figure 26 : Courbe étalon H₂O₂

II-3 Conclusion

L'absorbance à 240 nm est bien proportionnelle à la concentration en H₂O₂, donc la disparition de H₂O₂ peut être suivie à 240 nm.

III- Méthode de dosage de l'activité de la catalase

III-1 Test de reproductibilité

III-1-1 Méthode (1) adaptée d'après Tanguy, 1999

III-1-1-1 Solutions :

KH₂PO₄ 50 mM

NaH₂PO₄ 50 mM

Tampon de broyage : KH₂PO₄ 100 mM, DTT 1 mM, EDTA-Na₂ 2 mM, pH7.4

H₂O₂ 30 mM

TRITON X 100 à 1 % dans H₂O

Ethanol 95 %.

III-1-1-2 Homogénéisation des tissus pour dosages

- * Peser 20-30 mg de tissus (muscle gastrocnémien)
- * Broyer dans 1 mL de tampon de broyage à 4 °C.
- * Aliquoter 200 µL d'homogénat pour le dosage des protéines totales.
- * Centrifuger 5 min à 5500 rpm, 4 °C.
- * Prélever et aliquoter le surnageant en fraction de 200 µL.
- * Congeler les aliquots à – 20 °C jusqu'à utilisation

III-1-1-3 Préparation des surnageants

- *Ajouter 2 µL d'éthanol 95 % à 200 µL de surnageant
- *Incuber 30 min à 4 °C.
- *Ajouter 2 µL de triton x 100 à 1 %
- *Incuber 10 min à 4 °C

III-1-1-4 Dosage spectrophotométrique de l'activité de la catalase

La mesure de l'absorbance est réalisée à 240 nm. Deux blancs sont préparés dans 2 cuves pour faire l'autozéro du spectrophotomètre. L'échantillon est mesuré contre le blanc.

Solution	Blanc	Echantillon
MR (μL)	900	600
Surnageant (μL)	50	50
H ₂ O ₂ à 1/200 (μL)	0	300

La réaction est déclenchée par l'ajout du surnageant.

La catalase étant une enzyme à cinétique non Michaélienne, donc non saturable, l'activité catalase sera estimée en calculant la constante de vitesse de premier ordre de disparition de H₂O₂ (Aebi H, 1982). La constante de vitesse de disparition de H₂O₂ (K) est définie telle que :

$$K = 2,3/\Delta t \times \log_{10} (DO_0/DO_t) \text{ en sec}^{-1}$$

Avec :

Δt : Durée de la mesure (sec)

DO₀ : Densité optique à l'instant 0

DO_t : Densité optique à l'instant t

III-1-1-5 Résultats

Mesure	K (sec ⁻¹)
1	1,68 x 10 ⁻³
3	1,84 x 10 ⁻³
4	1,85 x 10 ⁻²
5	6,58 x 10 ⁻³
6	7,44 x 10 ⁻³
7	1,17 x 10 ⁻²
8	1,20 x 10 ⁻²
9	4,56 x 10 ⁻³
10	7,96 x 10 ⁻³
11	1,15 x 10 ⁻²

Le traitement statistique des résultats nous donne une moyenne de $(8,65 \pm 2,07) \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ avec un coefficient de variation de 23.9 %.

III -1-1-6 Conclusion

Le dosage spectrophotométrique de la catalase fonctionne, mais la variabilité des résultats dans cette séquence de mesure est importante.

III-1-2 Methode (2) : SERVAIS *et al.*, 2003

III-1-2-1 Matériel et méthode

Seule la concentration de H₂O₂ change par rapport à la méthode précédente (180 mM) et donc le volume ajouté (50 µL).

III-1-2-2 Mesure de la DO

Solution	Blanc	Echantillon
MR (μL)	850	800
Surnageant (μL)	50	50
H ₂ O ₂ (μL)	0	50

III-1-2-3 Résultats

Mesure	K (en sec ⁻¹)
1	$5,89 \times 10^{-3}$
2	$4,51 \times 10^{-3}$
3	$2,47 \times 10^{-3}$
4	$4,22 \times 10^{-3}$

La moyenne est $K = (4,29 \pm 0,99) \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$, avec un coefficient de variation de 23 %.

Remarque : Les échantillons 5 ; 6 et 7 sont conservés sur glace de 11h à 14h, suite à un problème de spectrophotomètre et les mesures sont reprises à 14h. Les résultats suivants sont obtenus :

Mesure	K (sec ⁻¹)
5	$4,21 \times 10^{-4}$
6	$1,95 \times 10^{-3}$
7	$1,54 \times 10^{-2}$

La moyenne est $K = (8,24 \pm 4,76) \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$, avec un coefficient de variabilité de 50 %.

III-1-2-4 Conclusion

Le dosage spectrophotométrique de la catalase fonctionne, mais la variabilité des résultats dans cette séquence de mesure est importante.

III-2 Adaptation de la méthode

Nous avons modifié les deux méthodes précédentes en nous basant sur les connaissances bibliographiques.

III-2-1 Mesure de la DO à 240 nm

La réaction sera déclenchée en ajoutant H₂O₂ dans la cuve et non le surnageant comme dans les cas précédents. Le plus grand volume ajouté (300 µL au lieu de 50 µL) devrait favoriser un mélange rapide des réactifs dans la cuve de mesure et le déclenchement instantané de la réaction. Les cuves de mesure ayant une contenance de 1500 µL, le volume réactionnel plus grand (1250 µL au lieu de 950 µL) assurera un meilleur passage du faisceau de mesure dans la solution.

Solution	Blanc	Echantillon
MR (µL)	1200	900
Surnageant (µL)	50	50
H ₂ O ₂ (µL)	0	300

Résultats :

Mesure	K (sec -1)
1	2,98 x 10 ⁻³
3	2,57 x 10 ⁻³
4	2,36 x 10 ⁻³
5	3,24 x 10 ⁻³
6	1,74 x 10 ⁻³
7	2,92 x 10 ⁻³
8	1,75 x 10 ⁻³
9	1,81 x 10 ⁻³
10	1,31 x 10 ⁻³
11	2,69 x 10 ⁻³

La moyenne est $K = (2,64 \pm 0,2) \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$, avec un coefficient de variabilité de 8,3 %.

Conclusion : Bonne reproductibilité de cette méthode

III-2 Test de proportionnalité

La constante K étant directement proportionnelle à la quantité de catalase présente dans la cuve de mesure, l'ajout de volumes croissants de surnageant devrait résulter en une augmentation des valeurs de K mesurées.

Cuve	Surnageant (μL)	MR (μL)	H ₂ O ₂ à 1/200 (μL)	Volume final (μL)
Blanc 1	50	1200	0	1250
Test 1	50	900	300	1250
Blanc 2	100	1150	0	1250
Test 2	100	850	300	1250
Blanc 3	200	1050	0	1250
Test 3	200	750	300	1250

III-2-2 Résultats

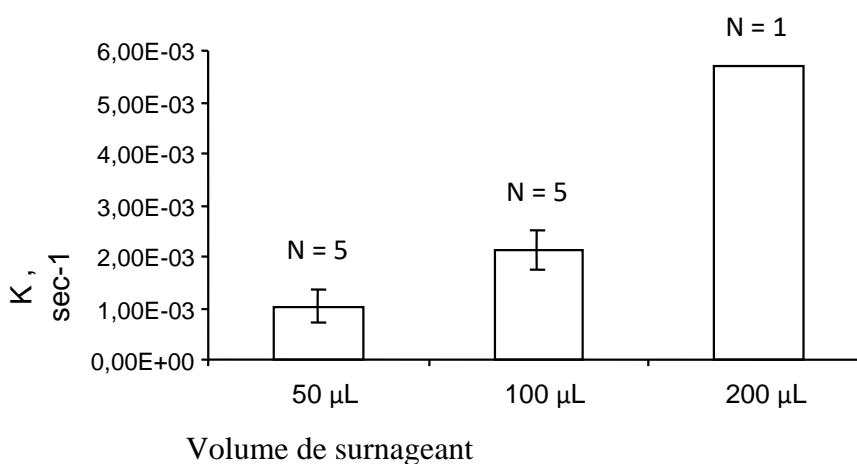


Figure 27 : Vitesse de disparition de H₂O₂ en fonction de volumes de surnageant tissulaire

III-2-3 Conclusion

Bonne proportionalité et bonne reproductibilité.

III-3 Test de la spécificité de la mesure

III-3-1 Matériel et méthode

Le matériel utilisé est le même, mais les modifications suivantes ont été faites :

Tissu : 55 mg de muscle gastrocnémien sont broyés dans 1 mL de Tp de broyage, pH 7,4.

900 μ L de surnageant + 8 μ L éthanol 95 % (incubation 30 min, 4 °C) + 8 μ L TRITON X 100 à 1 % (incubation 10 min, 4 °C).

450 μ L de surnageant sont dénaturés par chauffage au bain marie, à 90 °C pendant 15 min et le reste, soit 450 μ L (surnageant natif) sont utilisés pour la mesure de la DO à 240 nm.

III-3-2 Mesure de la DO à 240 nm.

Au départ 2 cuves sont remplies chacune de 900 μ L de MR et de 50 μ L de surnageant. Ces 2 cuves permettent de faire l'autozero du spectrophotomètre. Un tube servira de blanc et 300 μ L de MR seront ajoutés à ce tube.

Solution	Blanc	Echantillon
MR (μ L)	1200	900
Surnageant (μ L)	50	50
H ₂ O ₂ à 1/200 (μ L)	0	300

III-3-3 Résultats

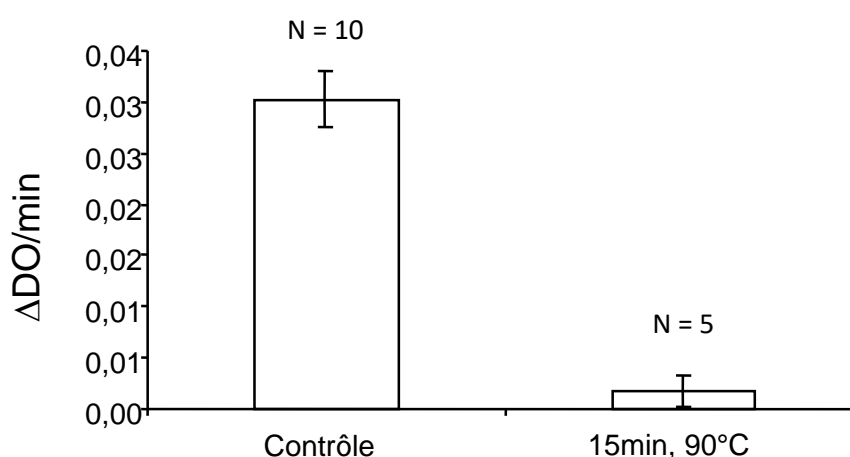


Figure 28 : Mesure spectrophotométrique de la dégradation de H₂O₂ par un surnageant natif ou un surnageant inactivé par incubation pendant 15 min à 90 °C

III-4 Conclusion

Bonne reproductibilité des résultats dans chacune des séquences.

En comparant les activités des deux surnageants, il ressort que la disparition de H_2O_2 dans la cuve en présence du surnageant natif et donc la variation de DO est bien due à l'activité de la catalase, puisque aucune variation significative n'est observée dans les mêmes conditions en présence du surnageant traité.

III-5 Test de stabilité de H_2O_2 dans les conditions de mesure

III-5-1 Mesure de la DO à 240nm

Le tableau de remplissage des cuves de mesure est le suivant :

Volume de H_2O_2 (μL)	MR (μL)	Volume final (μL)
50	1200	1250
100	1150	1250
150	1100	1250
200	1050	1250

III-5-2 Résultat

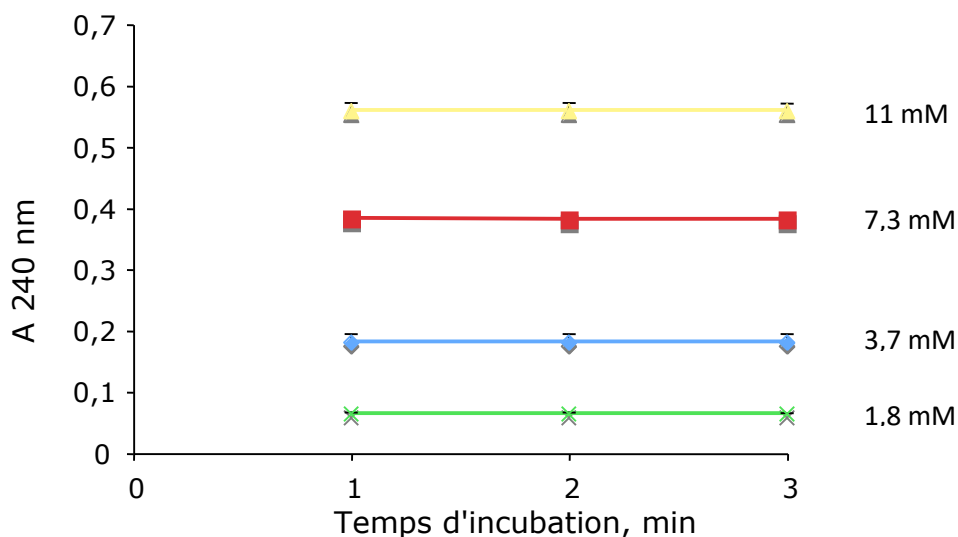


Figure 29 : Stabilité de l'absorbance à 240 nm de solutions de concentrations croissantes en H_2O_2

III-5-3 Conclusion

La stabilité de l'absorbance pour chaque concentration en H_2O_2 , nous permet de confirmer que la disparition du H_2O_2 en présence du substrat est bien due à l'activité de la catalase et non à une dismutation spontanée de H_2O_2 en O_2 et H_2O .

Protocole de mesure de l'activité de la catalase

I – Solutions

KH_2PO_4 50 mM, NaH_2PO_4 50 mM, H_2O_2 1/200, Triton x 100

Bb dilué dans H_2O , Ethanol 95%.

II - Homogénéisation des tissus pour dosages

Tampon de broyage : : KH_2PO_4 100 mM, DTT 1 mM, EDTA- Na_2 2 mM, pH7.4

Préparation des homogénats tissulaires :

- * Peser 20-30 mg de tissus
- * Broyer dans 1mL de tampon de broyage à 4°C.
- * Aliquoter 200 μL d'homogénat pour le dosage des protéines totales.
- * Congeler.
- * Centrifuger 5 min à 5500 rpm, 4°C.
- * Prélever et aliquoter le surnageant en fraction de 200 μL .
- * Congeler les aliquots à – 20°C

III - Préparation des surnageants

- *Ajouter 2 μL d'éthanol 95% à 200 μL de surnageant
- *Incuber 30 min à 4°C.
- * Ajouter 2 μL de triton x 100 à 1%
- * Incuber 10 min à 4°C

IV - Dosage spectrophotométrique de l'activité de la catalase.

La mesure de l'absorbance est faite à 240 nm

Deux blancs sont préparés dans 2 cuves pour faire l'autozéro du spectrophotomètre

L'échantillon est mesuré contre le blanc.

Solution	Blanc	Echantillon
MR (μL)	1200	900
Surnageant (μL)	50	50
H ₂ O ₂ à 1/200 (μL)	0	300

La réaction est déclenchée par l'ajout du surnageant.

La constante de vitesse de disparition de H₂O₂ est définie telle que :

$$K = 2,3/\Delta t \times \log_{10} (DO_0/DO_t) \quad \text{sec}^{-1} \text{ (Aebi H, 1982),}$$



PUBLICATIONS ISSUES DE LA THESE

PUBLICATIONS ISSUES DE LA THESE

Guy Bertrand Sabas Nya Njomen, René Kamgang, Petit Robert Nkomo Soua, Jean Louis Essame Oyono, Njifutie Njikam.

Effect of methanol/methylene chloride extract of *Terminalia glaucescens* leaves on glucose level, weight gain and lipids parameters on normal mice. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2008; 1(3):54-55.

Guy Bertrand Sabas Nya Njomen, René Kamgang, Jean Louis Essame Oyono, Njifutie Njikam.

Antioxidant potential of the methanol/methylene chloride extract of *Terminalia glaucescens* leaf on mice liver in streptozotocin-induced stress. *Indian J. Pharmacol.* 2008; 40(6):266-270.

Guy Bertrand Sabas Nya Njomen, René Kamgang, Petit Robert Nkomo Soua, Jean Louis Essame Oyono, Njifutie Njikam.

Protective effect of methanol/methylene chloride extract of *Terminalia glaucescens* leaves against streptozotocin-induced diabetes in mice. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2009; 8(1):19-26.