

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة سعيدة مولاي الطاهر

Université de Saida Dr MOULAY Tahar



كلية العلوم الطبيعية والحياة

Faculté des Sciences de la nature et de la vie

قسم البيولوجيا

Département de Biologie

Mémoire de Master En sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

Thème

L'évaluation de l'orotate de lithium dans l'atténuation de la toxicité hépatique et rénale par la streptozotocine

Présenté par :

BELGACEM Sara

BOUZIAN Hadil Hafsa

Soutenu le : 22/06/2026

Devant le jury composé de:

Président	Mr. KAHLOULA Khaled	Pr. Université UMTS
Encadreur	Mr. ADLI Djallal Eddine Houari	Pr. Université UMTS
Examineur	Mr. ZIANI Kaddour	Pr. Université UMTS
Invité	Mr. BRAHMI Moustapha	Pr. Université UZAR

Année universitaire 2025/2026

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة سعيدة د مولاي الطاهر

Université de Saida Dr MOULAY Tahar



كلية العلوم الطبيعية والحياة

Faculté des Sciences de la nature et de la vie

قسم البيولوجيا

Département de Biologie

Mémoire de Master En sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

Thème

L'évaluation de l'orotate de lithium dans l'atténuation de la toxicité hépatique et rénale par la streptozotocine

Présenté par :

BELGACEM Sara

BOUZIAN Hadil Hafsa

Soutenu le : 22/06/2026

Devant le jury composé de :

Président	Mr. KAHLOULA Khaled	Pr. Université UMTS
Encadreur	Mr. ADLI Djallal Eddine Houari	Pr. Université UMTS
Examineur	Mr. ZIANI Kaddour	Pr. Université UMTS
Invité	Mr. BRAHMI Moustapha	Pr. Université UZAR

Année universitaire 2025/2026

Remerciements

Avant tout, nous remercions **Allah** le Tout-Puissant de nous avoir accordé la force, la patience et le courage nécessaires pour accomplir ce modeste travail.

Nous adressons nos plus sincères remerciements à Monsieur le Professeur **KAHLOULA Khaled** pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire. Votre savoir, votre rigueur scientifique et vos qualités humaines ont été pour nous une véritable source d'inspiration. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre grande considération.

Nous tenons à exprimer notre profonde et sincère gratitude au Docteur **ARABI Wafaa**, à qui nous adressons un remerciement tout particulier. Aucun mot ne saurait exprimer pleinement notre reconnaissance pour votre immense gentillesse, votre disponibilité permanente, votre patience et votre précieux soutien tout au long de ce travail. Merci d'avoir toujours été présente pour nous aider, nous orienter et nous encourager avec bienveillance. Vos conseils précieux, votre générosité et votre humanité nous ont profondément touchés et ont grandement contribué à l'aboutissement de ce mémoire. Nous vous sommes profondément reconnaissants pour tout ce que vous avez fait pour nous.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à qui nous Mlle **KOURAT Dallal** a accompagnés avec bienveillance tout au long de ce travail. Toujours disponible pour nous orienter, nous conseiller et nous encourager, elle a largement contribué à l'aboutissement de ce mémoire. Son soutien, sa générosité et son dévouement resteront pour nous une source d'inspiration. Nous lui adressons nos plus sincères remerciements et notre profonde gratitude.

Nous remercions également très chaleureusement le Docteur **BRAHMI Moustapha** pour sa disponibilité, ses conseils et son aide précieuse. Nos remerciements vont aussi à Mlle **SIDI IKHLEF Amel** pour son soutien, sa gentillesse et sa présence chaque fois que nous en avons eu besoin.

Nous tenons également à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur, le Docteur **ADLI Djallal Eddine Houari**, pour son accompagnement, ses conseils avisés, sa patience et sa disponibilité durant toute la réalisation de ce mémoire. Grâce à vos orientations pertinentes et à votre soutien constant, ce travail a pu être mené dans les meilleures conditions. Votre professionnalisme et vos qualités humaines resteront pour nous un exemple à suivre.

Nos sincères remerciements vont également au Professeur **ZIANI Kaddour** pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'examiner ce mémoire. Nous vous remercions pour l'intérêt porté à notre travail, ainsi que pour vos remarques et observations qui contribueront à l'enrichissement et à l'amélioration de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère considération.

Nous remercions aussi tous les enseignants du département de Biologie qui ont contribué à notre formation universitaire, ainsi que toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.



Dédicace

(بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ)

Louange à Dieu et prière et paix sur le Messager d'Allah Louange à Dieu qui a réussi à accomplir cette humble œuvre que je dédie :

À moi-même,

Pour la patience face à l'inconnu, la discipline face à la fatigue, et la confiance accordée à mes propres capacités tout au long de ce Master.

À toutes les nuits de fatigue, aux moments de doute transformés en motivation, et à cette volonté qui ne m'a jamais permis d'abandonner.

*Je suis fière du chemin parcouru et de chaque étape franchie pour arriver jusqu'ici.
Que ce mémoire soit le symbole de ma détermination, de mon courage et de mon ambition pour l'avenir.*

À mes parents,

Ma mère, *qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

Mon père, *qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.*

À mes chères sœurs, ASMAA RACHIDA et RANIA

Pour leur amour, leur soutien et leurs encouragements constants tout au long de mon parcours.

À mes chères amies,

AMEL, AHLEM, RACHIDA, YASMINA, HADJER, RANIA, BOUCHRA, NIHED

À tous les membres de MA FAMILLE, petits et grands qu'ils trouvent ici l'expression de mon affection

BELGACEM Sara

Dédicace

Avant tout, je remercie Allah le Tout-Puissant pour la force, la patience et la réussite qu'Il m'a accordées tout au long de ce parcours.

J'adresse également une pensée remplie d'amour et de douleur à ma grand-mère maternelle, partie trop tôt...

J'aurais tant aimé qu'elle soit présente aujourd'hui pour voir ce moment dont elle aurait sûrement été fière.

Qu'Allah lui accorde Sa miséricorde et l'accueille dans Son vaste paradis.

*Je dédie ce travail à ma très chère **maman**,*

Mon refuge, ma force et ma plus grande bénédiction.

Merci pour chaque sacrifice, chaque prière et chaque moment où tu as cru en moi même lorsque je doutais de moi-même.

Aucun mot ne suffira pour exprimer tout l'amour et la reconnaissance que je te porte.

*À mon cher **père**,*

Merci pour tous les efforts que tu as faits pour moi, pour ta patience, ton soutien silencieux et ta présence rassurante.

Tu as toujours travaillé et donné le meilleur pour nous voir réussir.

Aujourd'hui, j'espère être une source de fierté pour toi.

*À mon frère **Aimene Mohamed**,*

Mon soutien dans les moments difficiles, mon repère et ma force.

Merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir encouragée et protégée à ta manière.

Avoir un frère comme toi est une véritable chance.

À ma belle-sœur,

Avec toute mon affection, mon respect et mes meilleurs sentiments.

*À mes très chères sœurs, **Djihane** et **Imane**,*

Mes complices de vie, mes plus beaux souvenirs et une partie essentielle de mon bonheur.

Merci pour votre amour, vos encouragements, vos rires et tous les moments partagés ensemble.

Que notre lien reste éternel malgré le temps et la distance.

*À ma chère tante **Zouleikha**,
que je considère comme une seconde maman,
merci pour ton affection, ta tendresse, ta présence et ton soutien tout au long de ma vie.
Tu as toujours su m'entourer d'amour et de bienveillance dans les moments les plus importants.
Que Dieu te protège et te récompense pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*Et à ma petite princesse **Djouaria**,
cette petite lumière qui apporte de la joie dans nos vies.
Ton sourire suffit à embellir les journées les plus difficiles.
Tu occupes une immense place dans mon cœur, ma petite fille de cœur.
Que Dieu te protège et t'offre un avenir rempli de bonheur, de réussite et d'amour.*

*À mes très chères amies : Sarah, Yasmine, Ahlam, Bouchra, Nihad, Hadjer et Kheira,
merci pour votre présence, votre soutien, vos encouragements et tous les beaux moments partagés ensemble.
Vous avez été une source de joie, de motivation et de réconfort tout au long de ce parcours.
Que notre amitié reste forte et sincère malgré le temps et la distance.*

Je vous porte toutes dans mon cœur avec énormément d'affection et de gratitude.

*À tous ceux qui m'aiment, me soutiennent et ont cru en moi de près ou de loin,
je dédie ce modeste travail.*

BOUZIAN Hadil Hafsa

Résumé

Le diabète expérimental est associé à de nombreuses complications métaboliques, hépatiques et rénales. Dans ce contexte, cette étude vise à évaluer l'effet thérapeutique de l'orotate de lithium sur les altérations induites par le diabète expérimental provoqué par la streptozotocine chez des rats Wistar. Les animaux ont été répartis en cinq groupes : témoin, tampon citrate, diabétique induit par la streptozotocine (40 mg/kg, voie intrapéritonéale), témoin traité par l'orotate de lithium (87 mg/kg/jour, par voie intrapéritonéale pendant 15 jours) et diabétique traité par l'orotate de lithium.

Les résultats ont montré que l'induction du diabète par la streptozotocine a provoqué une hyperglycémie persistante, une diminution du poids corporel, une augmentation des biomarqueurs rénaux (urée et créatinine), des enzymes hépatiques (TGO et TGP), des paramètres lipidiques (cholestérol total et triglycérides), ainsi que des perturbations des paramètres hématologiques.

Le traitement par l'orotate de lithium a permis d'atténuer ces altérations en réduisant la glycémie, en améliorant le poids corporel ainsi que les paramètres biochimiques rénaux, hépatiques, lipidiques et hématologiques des rats diabétiques.

L'ensemble de ces résultats suggère que l'orotate de lithium exerce un effet bénéfique contre les perturbations induites par le diabète expérimental et pourrait contribuer à limiter les complications hépatiques et rénales associées à cette pathologie.

Mots-clés : Diabète expérimental, streptozotocine (STZ), orotate de lithium, glycémie, rats Wistar, toxicité hépatique, toxicité rénale.

Abstract

Experimental diabetes is associated with numerous metabolic, hepatic, and renal complications. In this context, the present study aimed to evaluate the therapeutic effect of lithium orotate on alterations induced by streptozotocin-induced experimental diabetes in Wistar rats. The animals were divided into five groups: control, citrate buffer, streptozotocin-induced diabetic (40 mg/kg, intraperitoneal route), lithium orotate-treated control (87 mg/kg/day, intraperitoneal injection for 15 days), and lithium orotate-treated diabetic group.

The results showed that streptozotocin-induced diabetes caused persistent hyperglycemia, a reduction in body weight, increased renal biomarkers (urea and creatinine), elevated liver enzymes (AST and ALT), increased lipid parameters (total cholesterol and triglycerides), as well as alterations in hematological parameters. Treatment with lithium orotate attenuated these alterations by reducing blood glucose levels, improving body weight, and restoring renal, hepatic, lipid, and hematological parameters in diabetic rats.

Overall, these findings suggest that lithium orotate exerts a beneficial therapeutic effect against metabolic disturbances induced by experimental diabetes and may contribute to reducing hepatic and renal complications associated with this condition.

Keywords: Experimental diabetes, Streptozotocin (STZ), Lithium orotate, Blood glucose, Wistar rats, Biochemical parameters, Hematological parameters.

الملخص

يرتبط داء السكري التجريبي بالعديد من المضاعفات الأيضية والكبدية والكلوية. وفي هذا السياق، هدفت هذه الدراسة إلى تقييم التأثير العلاجي لأوروتات الليثيوم على الاضطرابات الناجمة عن داء السكري التجريبي المستحث بالستربتوزوتوسين لدى جرذان ويستار. وقد قُسمت الحيوانات إلى خمس مجموعات: مجموعة شاهدة، مجموعة عازلة السيترات، مجموعة مصابة بالسكري المستحث بالستربتوزوتوسين (40 ملغ/كغ، عن طريق الحقن داخل الصفاق)، مجموعة شاهدة معالجة بأوروتات الليثيوم (87 ملغ/كغ/اليوم، عن طريق الحقن داخل الصفاق لمدة 15 يومًا)، ومجموعة مصابة بالسكري ومعالجة بأوروتات الليثيوم.

أظهرت النتائج أن السكري المستحث بالستربتوزوتوسين أدى إلى حدوث فرط سكر الدم بشكل مستمر، وانخفاض في وزن الجسم، وارتفاع في المؤشرات الحيوية الكلوية (اليوريا والكرياتينين)، وارتفاع في إنزيمي الكبد (AST) و(ALT)، وارتفاع في المؤشرات الدهنية (الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية)، إضافةً إلى اضطرابات في المؤشرات الدموية. كما أظهر العلاج بأوروتات الليثيوم قدرةً على التخفيف من هذه الاضطرابات، من خلال خفض مستوى سكر الدم، وتحسين وزن الجسم، وتحسين المؤشرات الكلوية والكبدية والدهنية والدموية لدى الجرذان المصابة بالسكري.

تشير هذه النتائج إلى أن أوروتات الليثيوم يمتلك تأثيرًا علاجيًا واعدًا في الحد من الاضطرابات الأيضية الناتجة عن داء السكري التجريبي، وقد يساهم في التخفيف من المضاعفات الكبدية والكلوية المرتبطة بهذا المرض.

الكلمات المفتاحية: داء السكري التجريبي، الستربتوزوتوسين (STZ)، أوروتات الليثيوم، سكر الدم، جرذان ويستار، المؤشرات البيوكيميائية، المؤشرات الدموية.

LISTE DES ABREVIATIONS

- % : Pourcent.
- °C: Degré Celsius.
- 3c : diabète pancréatogène
- 4-AF : 4-aminophénazone
- A β : amyloid-beta
- ADP: Adénosine-5-diphosphate
- AGEs :Advanced Glycation End-products.
- Akt / PKB:Protein Kinase B (Kinase B)
- ALAT : Alanine aminotransférase
- AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
- AND : AcideDésoxyribonucléique
- ANOVA :Analysis of variance.
- AO : Acide orotique
- AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- ASAT : Aspartate aminotransférase
- ATP : Adénosine triphosphate
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- CAT : Catalase
- CCNU :Lomustine (Chloroethyl-Cyclohexyl-Nitrosourea)
- CO2 : Dioxyde de carbone
- cSur : probablement une abréviation maladroite pour cœur (ici dans “cSur (l'insuffisance cardiaque)”))
- DAG :Diacyl Glycérol
- DAP : Dihydroxyacétone phosphate
- DID :diabète insulino-dépendant
- DMSO :Dimethyl Sulfoxide (Diméthylsulfoxyde)
- DT1 : diabète de type 1
- DT2 : diabète de type 2
- DT3 :diabètes types 3.
- EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique.

- **ERN** : Espèces réactives de l'azote
- **ERO** : Espèces réactives d'oxygène
- **FDA** : Food and Drug Administration (Agence américaine des médicaments)
- **FID** : International Diabetes Federation
- **FNS** : Formule Numération Sanguine
- **G3P**: Glycérol-3-phosphate
- **GB** : Globules blancs
- **G-CSF** : Granulocyte Colony-Stimulating Factor (facteur stimulant les colonies de granulocytes)
- **Gi** : Protéine G inhibitrice
- **GK** : Glycérol kinase
- **GLUT2** : Glucose Transporter Type 2 : transporteur membranaire du glucose dans les cellules β
- **GLUT4** : Glucose Transporter Type 4 (Transporteur de glucose de type 4)
- **GOD** : Glucose oxydase
- **Golgi** : Appareil de Golgi
- **GPO** : Glycérophosphate déshydrogénase (ou Glycérol phosphate oxydase dans la suite de la réaction)
- **GR** : Globules rouges
- **GRB2** : Growth factor receptor-bound protein 2 (Protéine adaptatrice)
- **Gs**: Protéine G stimulatrice
- **GSH-Px** : la glutathion peroxydase
- **GSK-3** : Glycogène Synthase Kinase 3
- **GSK-3 β** : Glycogène Synthase Kinase 3 bêta
- **H₂O** : Eau
- **H₂O₂** : Peroxyde d'Hydrogène.
- **HbA1c** : Hémoglobine glyquée
- **HCT** : Hématocrite
- **HDL** : High-Density Lipoprotein
- **HEC** : Hydroxyéthylcellulose
- **HGB** : Hémoglobine
- **HGPO** : Hyperglycémie provoquée par la voie orale

- **HI :High (élevé)** : la glycémie est au-dessus de la limite de mesure du glucomètre. l'affichage HI signifie que la glycémie est > 600 mg/dL (> 33,3 mmol/L).
- **HTA** : Hypertension artérielle
- **IR**:InsulinReceptor (Récepteur de l'insuline)
- **IRS**:InsulinReceptorSubstrate (Substrats du récepteur de l'insuline)
- **IUPAC** : International Union of Pure and Applied Chemistry (Union internationale de chimie pure et appliquée)
- **Kg** : Kilogramme.
- **LDL** :Low-Density Lipoprotein
- **Li** : Lithium
- **LO** :Orotate de lithium
- **LPL** : Lipoprotéine lipase
- **M** : Molaire (mol/L). **MDA** : Malondialdéhyde.
- **MA** : maladie d'Alzheimer
- **MAPK** :Mitogen-ActivatedProtein Kinase (Kinase activée par les mitogènes)
- **mg/dL**: Milligramme par deciliter
- **ml** : Millilitre
- **MODY** : Maturity-Onset Diabetes of the Young
- **Na⁺**: Ion sodium
- **NAD⁺**: Nicotinamide Adenine Dinucleotide (coenzyme impliqué dans le métabolismecellulaire)
- **NaOH** : Hydroxyde de sodium
- **NFS** :NumérationFormule Sanguine
- **NH₄⁺** : Ion ammonium
- **nm** : nanomètre.
- **NO** :Nitric Oxide (monoxyded'azote)
- **NOAEL** : No Observed Adverse Effect Level
- **NPD** : Neuropathie Périphérique Diabétique
- **O₂**: Oxygène Singulet.
- **OMS** : organisation mondiale de la santé
- **panNETs**:Pancreatic Neuroendocrine Tumors
- **PARP**:Poly (ADP-ribose) Polymerase
- **peptide C** :ConnectingPeptidefragment libéré lors du clivage de la proinsuline
- **pH** : potentiel hydrométrique.
- **PI3K** :Phosphoinositide 3-Kinase (Kinase des phosphoinositides 3)
- **PIP₃**:Phosphatidylinositol (3,4,5) -trisphosphate

- **PKA** : Protéine Kinase A
- **PKC** : protéine kinase C
- **PLT** : Plaquettes (de l'anglais Platelets)
- **POD** : Peroxydase
- **RE** : Réticulum endoplasmique
- **RNS** : ReactiveNitrogenSpecies (espècesréactives de l'azote)
- **ROS** : ReactiveOxygenSpecies (espècesréactives de l'oxygène)
- **SEM** : Standard error of the mean
- **Shc** : Src Homology 2 domain-containing (Protéineadaptatrice)
- **SOD** : superoxyde dismutase
- **STZ** : Streptozotocine
- **T°** : Température
- **WBC** : Leucocytes
- **α / β** : Sous-unités du récepteurinsulinique (α = extracellulaire, β = intracellulaire)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:Propriétés physico-chimiques de la streptozotocine (STZ)	40
Tableau 2:Evaluation des paramètres pondéraux chez les différents	68
Tableau 3 : L'évaluation de glycémie chez les différents groupes.....	68
Tableau 4 : Comparaison des paramètres hématologiques entre les rats : témoins, témoins traités, intoxiqués par STZ, intoxiqués traités à LO, Tampon citrate.....	73

LISTE DE FIGURE :

Figure 1 : Physiopathologie du diabète de type 2	21
Figure 2 : Facteurs contribuant à la destruction des cellules β et les complications liées au diabète.....	23
Figure 3 : Schéma représentant la Physiopathologie du diabète	24
Figure 4 : schéma représente anatomie de pancréas	25
Figure 5 : Comparaison entre un œil sain et un œil atteint de rétinopathie diabétique	30
Figure 6 : Chronologie de la découverte et du développement de la streptozotocine (STZ) de 1959 à 2022.....	37
Figure 7 :Structure chimique 2D de la molécule Streptozotocine.	39
Figure 8: L'impact de l'hyperglycémie après injection de STZ dans le cerveau animal	42
Figure 9: Lithium orotate monohydrate structural formula PubChem identifier 46942246, URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46942246#section=2D-Structure	52
Figure 10: l'orotate de lithium	60
Figure 11: Streptozotocine	61
Figure 12: Diagramme récapitulant le protocole expérimental.....	63
Figure 13: la chronologie de la période expérimentale.	63
Figure 14: Le dosage de la glycémie chez les rats : témoins, témoins traités par orotate de lithium, tampon citrate, intoxiqués au STZ, intoxiqués et traités à Orotate de Lithium. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM ; (***) : $P < 0,001$	69
Figure 15:Le taux des transaminases (ASAT et ALAT) des rats : témoins, témoins traités, tampon citrate, intoxiqués par STZ, intoxiqués traités à l'Orotate. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM : **: $P < 0.01$ (ASAT). *: $P < 0.05$ (ALAT).	70
Figure 16 : le taux plasmatique de l'urée des rats : témoins, témoins traités, tampon citrate, intoxiqués par STZ, intoxiqués traités à l'orotate. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM (***) : $P < 0.001$	71
Figure 17: le taux de créatinine des rats : témoins, témoins traités, tampon citrate, intoxiqués par STZ, intoxiqués traités à l'orotate. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM (***) : $P < 0.001$	71
Figure 18: le taux de cholestérol des rats : témoins, témoins traités, tampon citrate, intoxiqués par STZ, intoxiqués traités à l'orotate. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM (***) : $P < 0.001$	72
Figure 19: le teneur en triglycérides des rats : témoin, témoin traité, tampon citrate, intoxiqué par STZ, intoxiqué traité à l'orotate. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM (***) : $P < 0.01$	73

Table des matières

Remercîment

Dédicace

Résumer

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction15

CHAPITRE 01: Diabète

1. Diabète :	18
1.1. Historique :	18
1.2. Définition de diabète :	18
2. Classification de diabète :	19
2.1. Diabète de type1 :	19
2.1.1. Facteur génétique :	19
2.1.2. Facteurs immunitaires :	20
2.1.3. Facteurs environnementaux :	20
2.2. Diabète de type 2 :	20
2.3 Diabète types 3 :	21
3. Physiopathologie de diabète :	24
4. Pancréas :	25
5. Insuline :	26
5.1 Historique de la découverte de l'insuline :	26
5.2. Définition de l'insuline :	26
5.3. Nature hormonale de l'insuline :	26
5.4. Lieu de production : cellules β pancréatiques :	27
5.5. Importance dans la régulation du glucose :	27
5.6. Synthèse et sécrétion de l'insuline	27
Formation : préproinsuline $\rightarrow$ proinsuline $\rightarrow$ insuline.....	27
5.7. Mécanisme d'action de l'insuline :	27
Fixation sur le récepteur insulinaire :	27

Signalisation intracellulaire :	28
Entrée du glucose dans les cellules :	28
5.8. Rôles physiologiques de l'insuline :	28
Régulation de la glycémie :	28
Stockage du glucose (glycogène).....	28
Effets sur les lipides et les protéines :	29
6. Complication de diabètes :	29
6.1. Complications microvasculaires : Atteinte des petits vaisseaux.	29
La rétinopathie diabétique :	30
La neuropathie diabétique	31
6.2. Complications Macrovasculaires: Risques liés au système cardiovasculaire.	31
Le Syndrome du Pied Diabétique et Complications Infectieuses :	32
Complications Métaboliques Aiguës et Risques Émergents :	32
7. Diabète et stress oxydative	32

CHAPITRE 02: Streptozotocine

1. Streptozotocine :	36
2.1 Historique et généralités :	36
2.2 Définition :	37
2.3 Structure de streptozotocine :	38
2.4 Propriétés physico-chimiques de la streptozotocine :	39
2.5 Mécanisme d'action :	40
☐ Le mécanisme d'action de la streptozotocine dans le cerveau :	41
2.6 Production par fermentation :	43
2.7 Effets de la streptozotocine :	43
2.8 Toxicité de la streptozotocine (STZ) :	44
☐ Néphrotoxicité :	45
☐ Hépatotoxicité :	46
☐ Toxicité gastro-intestinale :	47
☐ Toxicité hématologique :	48
2.9 Effet bénéfique :	48

CHAPITRE 03: Orotate de lithium

1. Introduction :	51
2. Lithium de l'orotate :	52
2.1 Définition et propriété physico-chimique :	52
2.2 Pharmacocinétique :	53
2.2.1. Absorption :	53
2.2.2. Distribution :	53

2.2.3.Métabolisme :	54
2.2.4. Elimination :	54
2.3Mécanisme d'action :	54
□ Adénosine monophosphate cyclique (AMPc)	55
□ Glycogène Synthase Kinase 3 (GSK-3)	55
2.4 Effets biologiques et pharmacologiques	55
2.5 Toxicité de lithium orotate :	56
2.5.1. Toxicité aiguë et subchronique	56
2.5.2. Toxicité rénale	56
2.5.3. Toxicité hépatique.....	56
2.5.4. Accumulation tissulaire.....	57
2.5.5. Facteurs influençant la toxicité.....	57
2.6 Comparaison avec les autres sels de lithium.....	57
2.7 Limites et controverses	57

CHAPITRE 04: Matériels et Méthodes

1. Objectif de l'étude :	60
2. Produits utilisés :	60
3. Animaux d'expérimentation :	61
4. Induction de diabète :	61
5. Préparation de solution injectable :	61
6. La répartition des groupes	62
7. Sacrifice.....	64
8. Le prélèvement sanguin :	64
9. Les analyses médicales.....	64
9.1 Les dosages biochimiques :	64
9.1.1 Dosage de la glycémie	64
9.2 Exploration de la fonction hépatique :	64
9.2.1. Dosage des transaminases (ASAT-ALAT).....	64
9.3 Exploration de la fonction rénale :	65
9.3.1 Dosage de l'urémie	65
9.3.2 Dosage de la créatinine	65
9.4 Dosage des lipides.....	65
9.4.1 Dosage de Cholestérol.....	65
9.4.2 Dosage des triglycérides.....	66
9.5 Détermination des paramètres hématologiques :	66
10. Expression et analyse statistique des résultats	66

CHAPITRE 05: Résultats et interprétations

1. L'évaluation du poids corporel	68
2. Le suivi de la glycémie des rats	68
3. Signes cliniques observés au cours de l'expérimentation.....	68
4. Dosage biochimie :.....	69
4.1. Glycémie :	69
4.2. Exploration de la fonction hépatique :	69
Dosage des transaminases ASAT (TGO) – ALAT (TGP).....	70
4.3. Exploration de la fonction rénale	70
4.3.1. Dosage de l'urémie	70
4.3.2. Dosage de créatinine	71
4.4. Dosage des lipides.....	72
4.4.1. Cholestérol.....	72
4.4.2. Triglycérides	72
5. Déterminer les paramètres hématologiques	73
o Discussion :	75
1. L'effet du streptozotocine et l'effet du traitement par l'orotate de lithium sur le poids corporel ..	75
2. Impact du Streptozotocine et l'Orotate de lithium sur les paramètres biochimiques	76
2.1. Impact du streptozotocine et l'orotate de lithium sur la glycémie	76
2.2. Sur la fonction hépatique.....	77
2.3. Sur la fonction rénale	78
2.4. Sur les lipides.....	79
2.5. Les paramètres hématologiques.....	80
Conclusion	81
Référence bibliographique :	84

Introduction

Introduction

Le diabète sucré constitue actuellement l'une des maladies métaboliques chroniques les plus répandues dans le monde et représente un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence croissante et de ses nombreuses complications systémiques. Cette pathologie est caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant soit d'un déficit de la sécrétion d'insuline, soit d'une résistance des tissus périphériques à l'action de cette hormone (**American Diabetes Association [ADA], 2023**). Selon International DiabetesFederation, environ 537 millions d'adultes vivaient avec le diabète en 2021, et ce nombre pourrait atteindre 783 millions d'ici 2045 (**International DiabetesFederation [IDF], 2021**). L'évolution prolongée du diabète favorise le développement de complications affectant plusieurs organes, notamment le foie et les reins, principalement à travers des mécanismes impliquant le stress oxydatif, l'inflammation et les perturbations métaboliques.

L'insuline joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie glucidique en favorisant l'utilisation et le stockage du glucose par les tissus périphériques. Toute perturbation de cette régulation entraîne une accumulation excessive du glucose dans le sang, responsable de nombreuses altérations métaboliques (**Guyton et Hall, 2021 ;American Diabetes Association, 2024**).

L'hyperglycémie chronique observée au cours du diabète est impliquée dans l'apparition de plusieurs complications aiguës et chroniques affectant différents organes. Les complications micro vasculaires comprennent principalement la néphropathie diabétique, la rétinopathie et la neuropathie périphérique, tandis que les complications macrovasculaires concernent les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires (**Forbes et Cooper, 2013**).

Dans la recherche expérimentale, la Streptozotocine est principalement utilisée pour l'induction du diabète expérimental en raison de sa toxicité spécifique associée aux cellules β pancréatiques grâce au transporteur GLUT2 (**Goud 2015, Lenzen 2008, Szkudelski 2001, Damasceno et al. 2014**).

La STZ, en plus de son impact sur le pancréas, soulève un problème significatif en raison de ses effets secondaires. Elle est connue pour provoquer des complications organiques sérieuses, touchant principalement les reins (néphropathie diabétique) et le foie (hépatopathie), qui sont des organes essentiels du métabolisme et de l'élimination(**Derbal et al., 2022**).

Ces dernières années, l'intérêt pour les sels de lithium, et particulièrement l'orotate de lithium, a fortement augmenté. Contrairement aux formes classiques comme le carbonate de lithium, l'orotate de lithium est une forme chélatée qui offre une meilleure biodisponibilité membranaire, permettant l'utilisation de doses beaucoup plus faibles tout en réduisant les effets secondaires systémiques(Nieper, 1973 ; Kling et al., 1978 ; Malhi et Gitlin, 2016).

Dans ce contexte, l'intérêt scientifique se porte vers des composés présentant des propriétés antioxydants, anti inflammatoire et cytoprotectrices(Malhi et al., 2020). . L'orotate de lithium est une forme organique du lithium dans laquelle l'ion lithium est associé à l'acide orotique. Certaines hypothèses suggèrent que cette forme pourrait présenter des caractéristiques pharmacocinétiques spécifiques, bien que les données cliniques restent limitées. Les études disponibles indiquent que les effets biologiques du lithium sont principalement liés à l'ion Li^+ lui-même, indépendamment du sel utilisé(Malhi et Gitlin, 2013).

A la lumière de ces données,notre étude est l'évaluation l'effet protecteur de l'orotate de lithium contre les dommages structuraux et fonctionnels induit par la streptozotocine chez les rats wister .A ce titre, nous envisageons d'entreprendre une série d'expériences qui porteront sur :

- L'induction du diabète expérimental par une injection unique de streptozotocine et le suivi des paramètres glycémiques.
- L'évaluation de l'effet toxique de la STZ sur le statut biochimique (marqueurs rénaux et hépatiques) chez les rats Wistar.
- L'évaluation de l'effet protecteur de l'administration par voie intra péritonéale de l'orotate de lithium sur les fonctions biochimiques hépato-rénales chez les rats intoxiqués.

CHAPITRE I :

DIABETE

1. Diabète :

Le diabète est une pathologie métabolique chronique qui survient lorsque l'organisme ne produit pas une quantité suffisante d'insuline ou lorsqu'il présente une altération de la sensibilité à cette hormone, entraînant une utilisation inefficace de celle-ci (**Fatoumata et al., 2020**) En réalité, l'insuline est la principale hormone qui contrôle l'absorption du sucre dans la plupart des cellules. Sans l'insuline, le corps n'arrive pas à utiliser le glucose, ce qui entraîne une situation d'hyperglycémie chronique (**Todkar, 2016**).

1.1. Historique :

La première référence au diabète apparaît dans un papyrus égyptien datant d'environ 1500 av. J.-C. Le nom de diabète sucré – d'après le mot latin mel, signifiant « miel » – fut donné, à cause de la douceur de l'urine diabétique, par Thomas Willis, médecin britannique du XVII^e siècle. Il remarqua également que, bien que la maladie soit rare dans les temps anciens, sa fréquence augmentait. La cause du diabète resta inconnue jusqu'à la fin du XIX^e siècle, lorsque Joseph von Mering et Édouard Hedon trouvèrent l'association entre diabète et pancréas (**WASS, 2016**). Le prix Nobel de médecine de 1923, attribué à Banting et MacLeod pour la découverte de l'insuline, a été marqué par une controverse scientifique liée au partage du mérite de cette découverte (**Karamanou et al., 2016**).

1.2. Définition de diabète :

Le diabète n'est pas une affection unique, mais un syndrome caractérisé par une hyperglycémie due à une altération de la sécrétion d'insuline, à un défaut d'insuline ou aux deux (**Punthakee et al., 2018**). Cette hyperglycémie résulte également d'un dysfonctionnement des cellules β pancréatiques (**James et al., 2021**) mais aussi aux risques accrus de lésions nerveuses, rénales, oculaires, du cœur et des vaisseaux de moyens et gros calibres (**Genuth et al., 2018**).

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le diabète est défini par :

Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dL) à deux reprises

Glycémie $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL) à tout moment

HGPO $\geq 11,1$ mmol/L à 2 h

HbA1c $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) reconnu comme critère alternatif (**Organisation mondiale de la Santé, 2025**).

Le diabète sucré est un problème de santé majeur dont la prévalence ne cesse d'augmenter dans le monde. Selon la 11^e édition de l'*Atlas du Diabète* de la Fédération Internationale du Diabète (FID), environ 589 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans vivent avec le diabète en 2025, ce qui représente près de 11,1 % de la population adulte mondiale. De plus, un grand nombre de personnes restent encore non diagnostiquées, ce qui accroît les risques de complications graves **(FID, 2025)**.

En Algérie, la situation est également préoccupante : en 2025, on estime que environ 4,8 millions d'adultes sont atteints de diabète, soit une prévalence d'environ 17,5 % de la population adulte (20-79 ans). Ces chiffres mettent en évidence l'importance croissante du diabète comme enjeu de santé publique dans le pays **(FID, 2025)**.

2. Classification de diabète :

Le diabète sucré peut être classé en quatre catégories cliniques **(Damasceno et al., 2014)**.

2.1. Diabète de type 1 :

Le diabète de type 1 (DT1) était autrefois connu sous le nom de diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète juvénile. Il existe une prédisposition génétique, mais la cause de ce type de diabète est mal connue et elle n'est actuellement pas évitable. Les symptômes comprennent une miction excessive et soif, faim constante, perte de poids, changements de vision et fatigue **(OMS., 2016)**.

Le diabète sucré de type 1 (DT1), est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une hyperglycémie, due à une carence en insuline consécutive à la perte des cellules β des îlots pancréatiques. Il présente 5 à 10% de cas de diabète. Le DT1 est l'une des maladies endocriniennes et métaboliques les plus courantes de l'enfance **(Marchand et Thivolet, 2016; Katsarou et al., 2017)**.

2.1.1. Facteur génétique :

Terrain génétique lié à certains gènes du système HLA. Environnement (virus, toxines, protéines) : cause mal connue. Chez les sujets génétiquement prédisposés, les cellules bêta sont attaquées par des facteurs extérieurs lors de la phase prédiabétique. Lors d'un diabète de type 1, les cellules bêta du pancréas, qui fabriquent l'insuline, sont progressivement détruites par le système immunitaire du patient. On ignore encore les raisons pour lesquelles les cellules immunitaires cessent de reconnaître ces cellules comme faisant partie du corps. Dans

l'état actuel des connaissances, il semble que le diabète de type 1 soit, dans 95 % des cas, la résultante de l'action de facteurs externes sur un terrain génétiquement favorable. L'existence d'un terrain génétique favorisant l'apparition d'un diabète de type 1 est fortement indiquée par l'étude de vrais et faux jumeaux diabétiques, par la forte probabilité de développer un diabète de type 1 lorsque les deux parents sont eux-mêmes diabétiques, et par la mise en évidence de particularités génétiques (marqueurs cellulaires) plus fréquentes chez les personnes diabétiques(**Université numérique Cheikh Hamidou Kane. (s.d.). Journal de la santé (N°3, Chapitre 1 : Les différents types de diabète) [Couverture]. Unité médico-sociale.**

2.1.2. Facteurs immunitaires :

Le diabète de type 1 est généralement caractérisé par la présence des anticorps anti-îlots, des anticorps antidécarboxylase de l'acide glutamique (GAD), des anticorps anti-insuline qui sont impliqués dans les processus auto-immuns conduisant à la destruction des cellules β . Cette destruction peut se produire sur plusieurs années, mais les symptômes de la maladie se développent généralement sur une courte période de temps (**Baynest, 2015**).

2.1.3. Facteurs environnementaux :

D'autres facteurs externes sont suspectés : la nature de l'alimentation dans la petite enfance (l'allaitement maternel 10 semble réduire le risque de diabète chez l'enfant) ou l'ensoleillement de la région d'origine (par le biais de la fabrication de vitamine D sous l'action des rayons ultra-violetes)(**Université numérique Cheikh Hamidou Kane. (s.d.). Journal de la santé (N°3, Chapitre 1 : Les différents types de diabète) [Couverture]. Unité médico-sociale.**

2.2. Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 (DT2) est l'un des troubles métaboliques les plus fréquents au monde et son développement est principalement dû à la combinaison de deux facteurs principaux : une sécrétion d'insuline défectueuse par les cellules β du pancréas et l'incapacité des tissus sensibles à l'insuline à répondre à cette hormone .La libération et l'action de l'insuline doivent répondre précisément aux besoins métaboliques ; par conséquent, les mécanismes moléculaires impliqués dans la synthèse et la libération de l'insuline, ainsi que dans la réponse insulinique des tissus, doivent être étroitement régulés. Ainsi, des anomalies dans l'un de ces mécanismes peuvent entraîner un déséquilibre métabolique qui conduit à la pathogenèse du DT2 (**Roden ,2019**).

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle dont les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux concourent à son développement et à son évolution (**Gupta et al., 2015**). De nombreuses études ont confirmé que l'obésité est le facteur de risque principal de cette maladie. Les patients atteints le diabète de type 2 sont généralement en surcharge pondérale et présentent un excès de tissus adipeux intra-abdominal (obésité androïde), qui est étroitement liée à l'insulinorésistance. De plus, l'hypertension et la dyslipidémie sont souvent présentes chez ces personnes (**Baynest, 2015**).

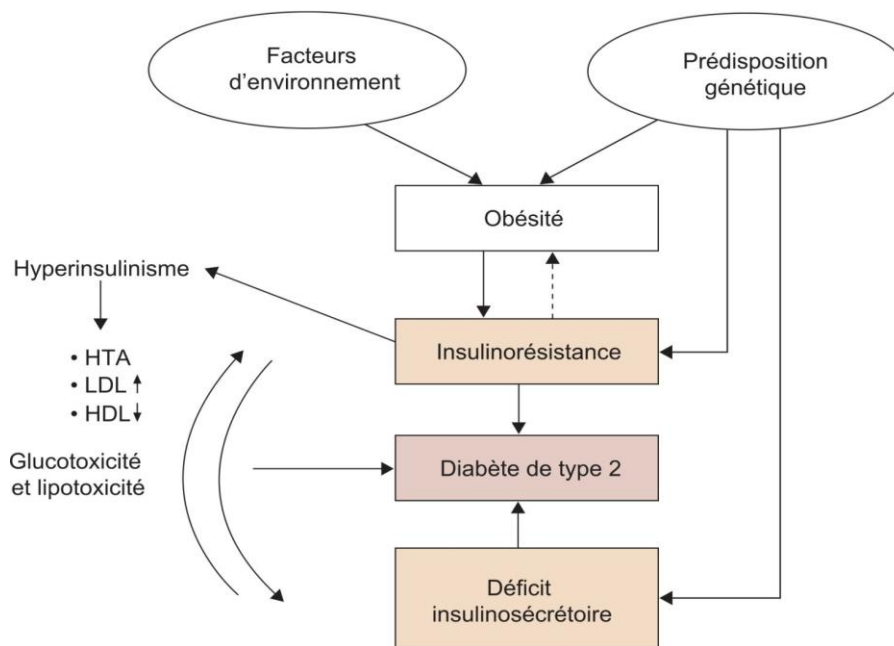


Figure 1 : Physiopathologie du diabète de type 2(Source : CEEDMM, 2021)

2.3 Diabète types 3 :

Le cerveau humain dépend fortement du glucose comme principale source d'énergie, et l'insuline joue un rôle clé dans la régulation de ce processus (**Coelho ,2024 ; Nurkolis ,2025**). Lorsque la signalisation de l'insuline dans le cerveau est perturbée, cela peut entraîner des changements associés à la maladie d'Alzheimer, tels que la formation de plaques amyloïdes-bêta ($A\beta$), la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires et l'inflammation chronique (**Ayoub ,2025**). En même temps, les déséquilibres métaboliques observés dans le diabète, tels que l'hyperglycémie, le stress oxydatif et la production de produits de glycation avancée (AGEs) nocifs, parallèles aux mécanismes qui contribuent à la dysfonction cérébrale (**Khalid,2022 ;González, 2023**). Ces voies qui se chevauchent suggèrent que le DT3 pourrait

être plus qu'une simple métaphore ; il pourrait représenter une forme spécifique de la maladie d'Alzheimer induite par des perturbations métaboliques.

Le diabète de type 3 n'est pas encore un diagnostic clinique officiel. Le terme est le plus souvent utilisé pour décrire la résistance à l'insuline qui se produit spécifiquement dans le cerveau et qui est censée contribuer à l'apparition et à la progression de la maladie d'Alzheimer. Certains scientifiques se réfèrent même à la maladie d'Alzheimer comme au « diabète cérébral », soulignant que l'altération de la signalisation de l'insuline dans le système nerveux central peut entraîner des processus neurodégénératifs. Il est important de distinguer ce concept du diabète de type 3c (diabète pancréatogène), qui résulte de dommages structurels au pancréas tels que la pancréatite chronique ou les tumeurs pancréatiques. La discussion actuelle se concentre sur la forme centrée sur le cerveau liée à la MA (**Lutfullayev., 2026**).

Autre type de diabètes :

Diabète gestationnel : Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le diabète gestationnel est une complication de la grossesse définie comme un trouble de la tolérance au glucose entraînant une hyperglycémie d'intensité variable, apparaissant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse, indépendamment du traitement requis et de son évolution après l'accouchement.

La gravité des risques associés au diabète gestationnel est directement liée au niveau d'hyperglycémie. Toutefois, une prise en charge appropriée permet de réduire significativement les complications maternelles et fœtales.

Au cours de la grossesse, certaines hormones sécrétées par le placenta ont un effet hyperglycémiant. L'organisme doit alors produire d'avantage d'insuline afin de maintenir une glycémie normale. Cependant, il arrive que le pancréas ne parvienne pas à couvrir ces besoins accrus en insuline, ce qui favorise l'apparition du diabète gestationnel (**Akinyemi et al., 2023**).

Plusieurs formes de diabète sont associées à des mutations monogéniques portant sur la régulation de la sécrétion insulinaire par les îlots de Langerhans. Ces variétés de diabète sont généralement caractérisées par la survenue d'un diabète chez les sujets jeunes ayant moins de 25 ans. Elles sont désignées sous le terme générique de diabète de la maturité chez le sujet jeune (MODY) (**Baynest, 2015**). Le diabète sucré peut être également secondaire à des maladies du pancréas (pancréatite chronique) ou à d'autres endocrinopathies par le biais d'un excès d'hormones (acromégalie, syndrome de Cushing). Les produits chimiques toxiques et

certaines médicaments tels que les glucocorticoïdes peuvent aussi être une cause de diabète **(Harikumar et al., 2015)**. Tous les types de diabète sont susceptibles de voir évoluer des complications liées à l'état d'hyperglycémie chronique. En effet, l'hyperglycémie mal contrôlée peut endommager avec le temps divers systèmes organiques, entraînant le développement de plusieurs complications aiguës et chroniques **(Baynest, 2015; Harikumar et al., 2015)**. L'acidocétose, le coma hyperosmolaire, l'acidose lactique et l'hypoglycémie sont les principales complications métaboliques aiguës qui peuvent survenir au cours du diabète **(Hanumanthaiah et al., 2017)**. Les complications chroniques du diabète concernent à la fois les gros vaisseaux (macroangiopathie) et les petits vaisseaux (microangiopathie) (Figure 2). Les complications microangiopathiques comprennent la néphropathie, la neuropathie et la rétinopathie diabétique, tandis que les complications macroangiopathiques concernent le cœur (l'insuffisance cardiaque), le cerveau et les membres inférieurs **(Tarigan et al., 2015)**. Le diagnostic précoce et la prise en charge du diabète aident à prévenir ces complications.

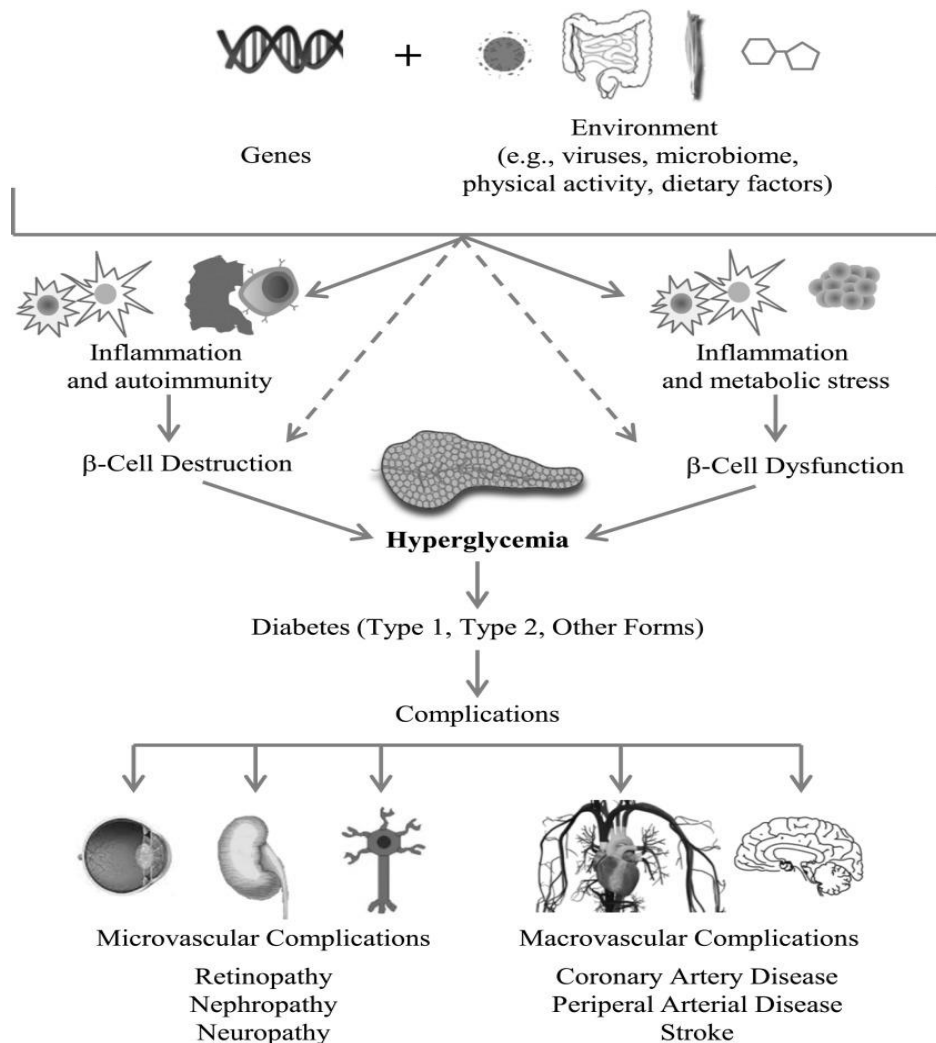


Figure 2 : Facteurs contribuant à la destruction des cellules β et les complications liées au diabète **(Skyler et al., 2017)**

3. Physiopathologie de diabète :

Le diabète sucré est l'une des maladies non transmissibles les plus courantes, et s'il n'est pas contrôlé, il cible les systèmes multi-organes avec des séquelles débilantes et potentiellement mortelles. Chez les personnes en bonne santé, le pancréas, un organe situé derrière le foie et l'estomac, sécrète des enzymes digestives et les hormones insuline et glucagon dans la circulation sanguine pour contrôler et réguler la quantité de glucose dans le corps. La libération d'insuline dans le sang abaisse le taux de glucose sanguin (sucres simples provenant des aliments) en permettant au glucose d'entrer dans les cellules du corps, où il est métabolisé. En revanche, si la glycémie devient trop basse, le pancréas sécrète du glucagon pour stimuler la libération de glucose par le foie. Juste après un repas, le glucose et les acides aminés sont absorbés directement dans la circulation sanguine et la glycémie augmente fortement. L'augmentation de la glycémie signale à des cellules importantes du pancréas, appelées cellules bêta, de sécréter de l'insuline, qui se déverse dans la circulation sanguine. Dans les 20 minutes qui suivent un repas, l'insuline atteint son niveau maximal (Kindred, 2013).

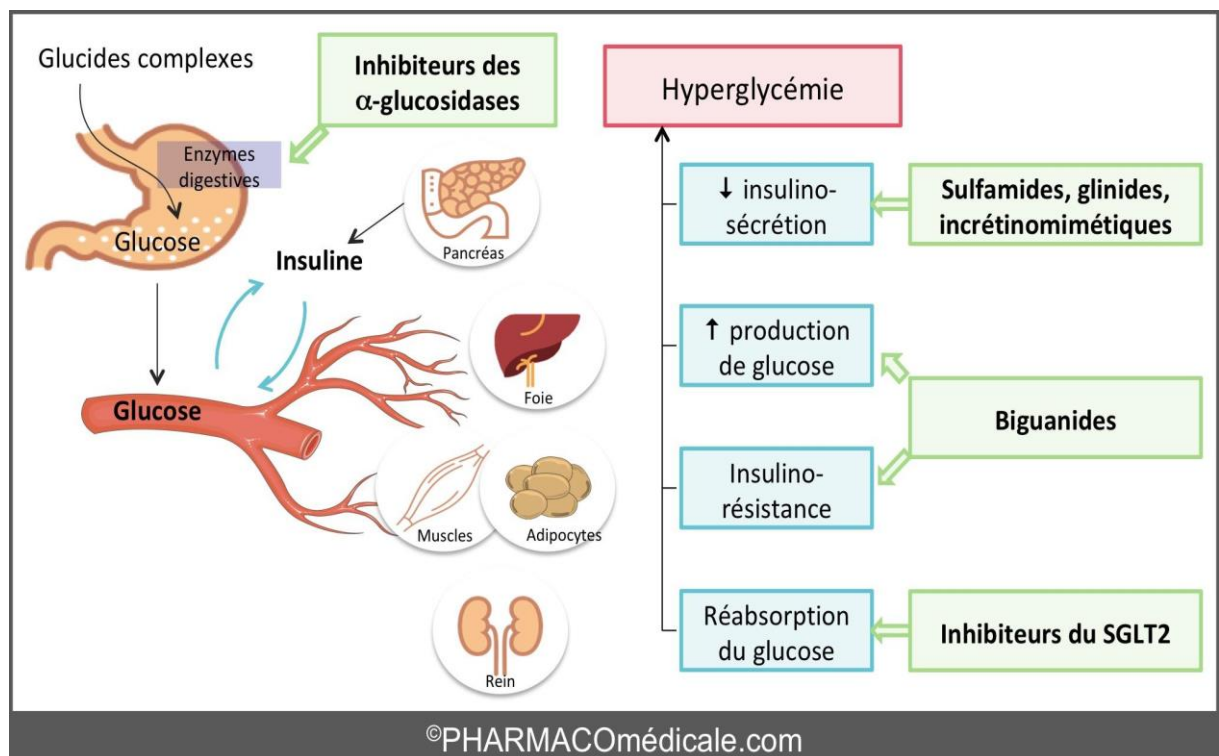


Figure 3 : Schéma représentant la Physiopathologie du diabète (CNPM., 2019)

4. Pancréas :

Le pancréas est un organe aplati et allongée, situé sur le plancher abdominal supérieur sous l'estomac. Une glande mixte, constituée d'un tissu exocrine qui participe à la digestion en produisant le suc pancréatique, et d'un tissu endocrine caractérisé par la synthèse et la sécrétion des principales hormones pancréatiques impliquées notamment dans le métabolisme glucidique (Lacaine et al., 2009 ; Lévy, 2009).

Les travaux de Lullmannrauch et Marieb en 2008 ont affirmé que le pancréas est composé de ;

_ La tête : La plus volumineuse, est en contact avec l'ossature oséale, la veine porte et les artères mésentériques, elle est traversée par la dernière partie du canal cholédoque ;

_ Le col ou l'isthme : Un segment intermédiaire entre la tête et le corps, croisé par les vaisseaux mésentériques supérieurs ; Le corps allongé.

_ Le corps et la queue de couleur rose, Il pèse entre 60 et 80 g, et mesure 12 à 15 cm de long et 2 à 4 cm de large ;

_ La queue est située à gauche de l'abdomen et à proximité d'un autre organe, la rate (Figure4) (Bessaguet et Desmoulière, 2021).

Dans un îlot, il existe quatre types de cellules (A, B, D et F) qui ne sont pas représentés de manière uniforme. Les cellules β sécrétrice d'insuline, représentent la majorité de cellules de l'îlot. Les îlots de Langerhans sont donc à l'origine de la sécrétion de nombreuses hormones telles que l'insuline, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique (Klein, 2009 ; Fischer, 2021).

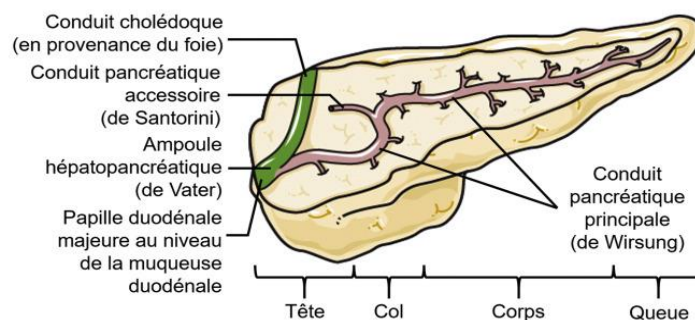


Figure 4: Schéma représente anatomie de pancréas(Bessaguet et al ;2021)

5. Insuline :

5.1 Historique de la découverte de l'insuline :

La découverte de l'insuline constitue une avancée majeure dans l'histoire de la médecine moderne. Au début du XX^e siècle, le diabète sucré, notamment le diabète de type 1, était presque toujours fatal, car aucune thérapie efficace n'existait pour réguler la glycémie. En **1921**, le médecin canadien **Frederick Banting** proposa l'hypothèse qu'une hormone produite par le pancréas contrôlait le métabolisme du glucose. Avec l'aide de **Charles Best**, et sous la direction de **J.J.R. Macleod** à l'**University of Toronto**, ils commencèrent des expériences sur des chiens pancréatectomisés. Ces expériences permirent d'isoler un extrait pancréatique capable de réduire la glycémie des animaux diabétiques (**Banting et al., 1922**).

Le biochimiste **James Collip** participa ensuite à la purification de cet extrait, permettant son administration sécurisée chez l'homme. En janvier**1922**, le premier patient, Leonard Thompson, reçut une injection d'insuline, entraînant une amélioration spectaculaire de son état. Cette découverte transforma le diabète d'une maladie mortelle en pathologie chronique contrôlable et valut à Banting et Macleod le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1923 (**Vecchio et al., 2018; Rosenfeld, 2002**). Depuis lors, l'insuline est devenue un traitement fondamental pour les personnes atteintes de diabète et a ouvert la voie à la recherche moderne en endocrinologie (**Bliss, 1982**).

5.2. Définition de l'insuline :

L'insuline est une hormone peptidique essentielle au métabolisme énergétique de l'organisme. Elle est principalement impliquée dans la régulation de la glycémie en facilitant l'entrée du glucose dans les cellules et en favorisant son stockage sous forme de glycogène dans le foie et les muscles. Selon l'**American Diabetes Association**, l'insuline constitue l'hormone centrale du contrôle du métabolisme glucidique et joue également un rôle important dans le métabolisme lipidique et protéique (**ADA, 2024**).

5.3. Nature hormonale de l'insuline :

L'insuline est une hormone de nature protéique appartenant à la famille des hormones peptidiques. Elle est synthétisée sous forme de préproinsuline, puis transformée en proinsuline avant d'être clivée en insuline active et peptide C. Cette structure protéique explique sa sensibilité à la digestion enzymatique et justifie son administration par voie injectable chez les patients diabétiques (**Guyton, 2021**).

5.4. Lieu de production : cellules β pancréatiques :

L'insuline est produite par les cellules β des îlots de Langerhans situés dans le pancréas endocrine. Ces cellules détectent les variations de la glycémie et sécrètent l'insuline en réponse à une élévation du glucose sanguin. Cette sécrétion dépend notamment de l'entrée du glucose dans les cellules β via les transporteurs GLUT2 et de l'activation de mécanismes intracellulaires conduisant à l'exocytose des granules d'insuline (**Rorsman, 2018**).

5.5. Importance dans la régulation du glucose :

L'insuline est indispensable au maintien de l'homéostasie glucidique. Elle diminue la glycémie en stimulant l'absorption du glucose par les tissus périphériques, en inhibant la production hépatique de glucose et en favorisant son stockage. Une déficience en insuline ou une résistance à son action conduit à une hyperglycémie chronique, caractéristique du diabète sucré. D'après l'**World Health Organization**, le dysfonctionnement de l'insuline est le mécanisme physiopathologique central du diabète et de ses complications métaboliques (**WHO, 2023**).

5.6. Synthèse et sécrétion de l'insuline

Formation : préproinsuline $\rightarrow$ proinsuline $\rightarrow$ insuline

L'insuline est synthétisée dans les cellules β des îlots de Langerhans sous forme initiale appelée préproinsuline. Cette molécule subit d'abord un clivage dans le réticulum endoplasmique pour former la proinsuline. La proinsuline est ensuite transportée vers l'appareil de Golgi où elle est clivée en insuline active et peptide C, les quels sont stockés dans des granules sécrétoire avant leur libération dans la circulation sanguine. Ce processus de maturation est essentiel pour l'obtention d'une hormone biologiquement active capable de réguler la glycémie (**Guyton, 2021 ;Rorsman, 2018**)

5.7. Mécanisme d'action de l'insuline :

Fixation sur le récepteur insulinaire :

L'insuline exerce ses effets biologiques en se liant à son récepteur spécifique situé à la surface des cellules cibles, appelé récepteur de l'insuline (IR). Ce récepteur est un hétéro dimère $\alpha_2\beta_2$ avec une activité enzymatique de type tyrosine kinase. La fixation de l'insuline sur les sous- unité extracellulaire α provoque un changement conformationnel qui active

l'activité tyrosine kinase intracellulaire de la sous - unité β , entraînant l'autophosphorylation du récepteur sur des résidus tyrosine. Cette étape est essentielle pour initier la transmission du signal à l'intérieur de la cellule **(Choi, 2023)**.

Signalisation intracellulaire :

Une fois activé, le récepteur phosphoryle plusieurs substrats intracellulaires, en particulier les protéines IRS (InsulinReceptorSubstrates). Ces protéines phosphorylées servent de plateformes d'ancrage pour le phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), qui génère des phosphoinositides (PIP3). Cela conduit à l'activation de la kinase Akt (PKB), un élément central de la transmission du signal insulinique métabolique. Parallèlement, d'autres voies, telles que la voie Ras/MAP kinase, sont activées à partir de protéines adaptatrices comme Shc et GRB2, ce qui influence des réponses telles que la prolifération ou la différenciation cellulaire **(Le et al., 2023)**.

Entrée du glucose dans les cellules :

L'activation de la voie **PI3K/Akt** est fondamentale pour l'effet métabolique de l'insuline. Akt active un ensemble de protéines qui favorisent la translocation des transporteurs de glucose de type GLUT4 depuis des vésicules intracellulaires vers la membrane plasmique des cellules musculaires et adipocytaires, augmentant ainsi l'entrée du glucose dans la cellule. Sans cette signalisation, la cellule ne peut pas importer efficacement le glucose circulant **(He et al., 2025)**.

5.8. Rôles physiologiques de l'insuline :

Régulation de la glycémie :

L'insuline joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie glucidique. Elle facilite l'absorption du glucose par les tissus périphériques après un repas, réduisant ainsi la glycémie postprandiale. En stimulant la captation du glucose par les cellules musculaires et adipeuses et en inhibant la production hépatique de glucose (gluconéogenèse et glycogénolyse), l'insuline assure une régulation dynamique de la concentration sanguine de glucose **(Le et al., 2023)**.

Stockage du glucose (glycogène)

Dans le foie et les muscles, l'insuline favorise la transformation du glucose en glycogène, un polymère de stockage. L'insuline active des enzymes clés de la glycogénogenèse, telles que la glycogène synthase, tout en inhibant les enzymes de dégradation du glycogène. Ce double effet permet au corps de stocker le glucose excédentaire après les repas et de le mobiliser durant les périodes de jeûne (**van et al., 2023**).

Effets sur les lipides et les protéines :

Outre son rôle glucidique, l'insuline influence également le métabolisme des lipides et des protéines. Elle stimule la lipogenèse dans le tissu adipeux en favorisant la synthèse des acides gras et inhibe la lipolyse, réduisant ainsi la libération des acides gras libres dans la circulation. Sur le plan protéique, l'insuline favorise la synthèse des protéines et limite la protéolyse, ce qui contribue à l'entretien et à la croissance tissulaire (**He et al., 2025**).

6. Complication de diabètes :

6.1. Complications microvasculaires : Atteinte des petits vaisseaux.

Les complications microvasculaires, qui affectent principalement les yeux, les reins et les nerfs, sont caractéristiques de l'hyperglycémie chronique.

La rétinopathie diabétique, qui peut induire un œdème maculaire, est la principale cause de cécité chez les adultes, résultant de lésions des capillaires de la rétine (**OMS, 2024**). En outre, la néphropathie diabétique se manifeste par une détérioration graduelle de la capacité de filtration des reins, généralement détectée grâce à une micro albuminurie persistante avant de progresser vers l'insuffisance rénale en phase terminale (**ADA, 2025**).

Finalement, la neuropathie diabétique, qu'elle se manifeste sous une forme périphérique ou autonome, altère la conduction nerveuse, induisant des douleurs chroniques, une diminution de la sensibilité ou des dysfonctionnements digestifs et cardiovasculaires (IDF, 2025).

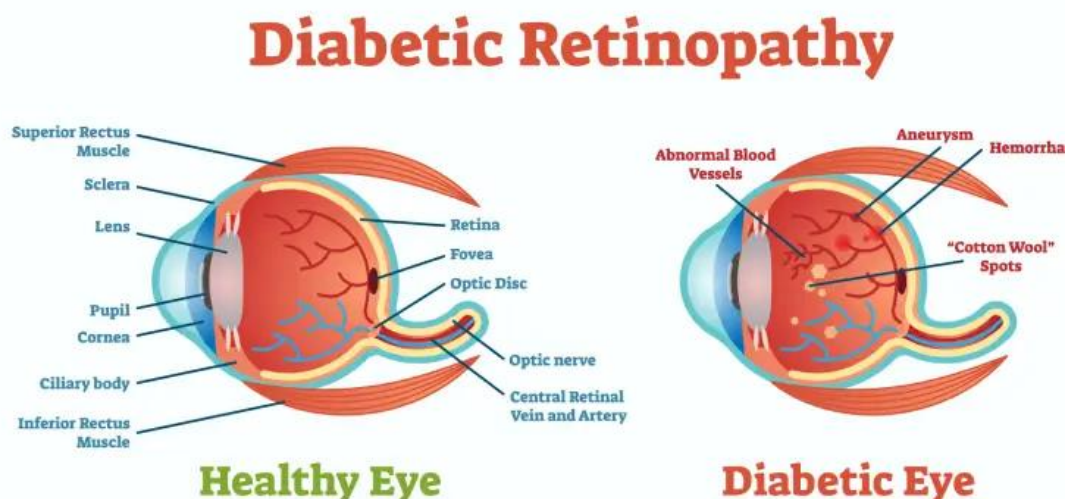


Figure 5 : Comparaison entre un œil sain et un œil atteint de rétinopathie diabétique (National Eye Institute, 2022)

La rétinopathie diabétique :

La rétinopathie diabétique est une microangiopathie qui découle directement du diabète sucré et reste la principale cause de la cécité (Lin et al.,2021). L'étude réalisée par Wang et al., sur la rétinopathie diabétique, observe que cette dernière résulte d'une neurodégénérescence associée d'un stress oxydatif liés à une hyperglycémie et d'une altération des voies métaboliques. Ces perturbations sont suivies de lésions endothéliales vasculaires, de développement de micro anévrisme et d'un écoulement intra rétinienne qui représentent les premières caractéristiques de la rétinopathie non proliférante. Un dérèglement de la barrière hémato-rétinienne avec un échappement de cytokines conduisent aux exsudats. La progression de la maladie avec le temps aura tendance à entraîner une vasoconstriction et les occlusions capillaires responsables d'une ischémie rétinienne et on pourrait observer à ce stade des tâches cotonneuses. Au stade terminal de la rétinopathie, des hypoxies sévères

peuvent entraîner un décollement de la rétine (**Wong et al.,2016**). La rétinopathie diabétique est classée en deux stades : non prolifératif et prolifératif. Le stade non prolifératif est caractérisé par de multiples altérations microvasculaires intra rétiniennes évolutives occasionnant des hémorragies intra rétiniennes. Tandis que le stade prolifératif est marqué par une croissance des nouveaux vaisseaux sur la rétine ou le disque optique responsables d'hémorragie, d'épaississement rétinien avec des œdèmes maculaires **sévères (Amoaku et al.,2020)**. Du point de vue épidémiologique, la prévalence de la rétinopathie diabétique a fortement régressé dans le monde. En effet, l'étude réalisée par Yau W.J et al., en 2012 avaient observé une prévalence de 34,6% ; il s'agissait d'une revue systématique dans laquelle, l'auteur a réalisé une analyse groupée utilisant les données individuelles des participants provenant d'études de population à travers le monde. Cette revue avait donc inclus 35 études et qui ont fourni des données provenant de 22 896 personnes atteintes de diabète (**Yau et al.,2012**) ; tandis qu'une méta-analyse réalisée en 2020 par Teo et al., a trouvé une prévalence de 22,3% (**Teo et al.,2021**).

La neuropathie diabétique

C'est une complication majeure et fréquente du diabète qui affecterait un tiers à plus de la moitié des patients diabétiques (**Ye ,2022 ; Kamalarathnam ,2022**). La NPD est associée à une hyperglycémie, une résistance à l'insuline et une hyperlipidémie ; à ces troubles s'associent l'obésité et les maladies cardiovasculaires qui seraient responsables d'un stress oxydatif, d'un dysfonctionnement mitochondrial et d'une inflammation. Le stress oxydatif et l'hyperglycémie occasionnent des lésions des nerfs périphériques. Ce stress oxydatif serait également responsable d'une apoptose, d'un dysfonctionnement neurovasculaire et d'un déficit neurosensoriel (**Zhou,2014 ; Schreiber ,2015**). La NPD peut se manifester sous différentes formes notamment la polyneuropathie symétrique distale sensorimotrice, la neuropathie autonome, la neuropathie sensorielle et les mononeuropathies.

6.2. Complications Macrovasculaires: Risques liés au système cardiovasculaire.

Le diabète accélère considérablement le processus d'athérosclérose, ce qui augmente le danger de maladies affectant les gros troncs artériels. L'incidence de maladies cardiaques ischémiques (infarctus du myocarde) et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) est plus élevée chez les patients atteints de diabète, avec un pronostic généralement plus grave que chez ceux qui ne le sont pas (**Inserm, 2025**). L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) complète le tableau, diminuant le flux sanguin vers les jambes et rendant la

guérison des blessures plus complexe, ce qui accroît la menace d'ischémie sévère **(ADA, 2025)**.

Le Syndrome du Pied Diabétique et Complications Infectieuses :

Le "pied diabétique" représente une complication complexe où s'entremêlent neuropathie et artériopathie. La perte de sensation protectrice permet l'apparition d'ulcérations plantaires indolores qui, combinées à une mauvaise vascularisation, s'infectent rapidement **(IDF, 2025)**. De plus, l'hyperglycémie altère la réponse immunitaire, rendant les patients plus vulnérables aux infections opportunistes, notamment cutanées, urinaires et buccodentaires comme la parodontite **(WHO, 2024)**.

Complications Métaboliques Aiguës et Risques Émergents :

À court terme, le déséquilibre glycémique peut provoquer des crises métaboliques graves telles que l'acidocétose diabétique (principalement dans le type 1) ou le coma hyperosmolaire (dans le type 2), nécessitant une hospitalisation immédiate **(WHO, 2024)**. Des données récentes soulignent également l'émergence de complications à long terme moins classiques, notamment un risque accru de déclin cognitif précoce et de certains types de cancers (foie, pancréas), liés à l'inflammation systémique et à l'hyperinsulinémie **(Inserm, 2025)**.

7. Diabète et stress oxydatif

De nos jours, des études expérimentales et cliniques appuient le rôle du stress oxydatif dans la pathogenèse du diabète sucré **(Ullah et al., 2016)**. Le stress oxydatif est manifeste lorsqu'il y a une production excessive d'espèces réactives et/ou une déficience des systèmes de défense antioxydants enzymatiques et non enzymatiques **(Hancock et al., 2001)**. Le terme espèces réactives de l'oxygène (ERO) englobe tous les métabolites instables de l'oxygène moléculaire (O_2), tels que le radical superoxyde ($O_2^\bullet$) et le radical hydroxyle ($HO^\bullet$), ainsi que des molécules non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) **(Schieber et Chandel, 2014)**. Le terme espèces réactives de l'azote (ERN) fait référence aux métabolites instables de l'azote comme le monoxyde d'azote (NO), le peroxyde d'azote ($ONOO^-$) et l'oxyde nitrique ($NO^\bullet$) **(Droge, 2011)**.

Dans le diabète sucré, le siège principal de la formation des espèces réactives est la mitochondrie. Pendant le métabolisme oxydatif, une partie de l'oxygène utilisé est réduite en

eau, et le reste de l'oxygène est transformé en radical libre d'oxygène ($O\bullet$) qui est un important radical libre converti en d'autres espèces réactives telles que $ONOO^-$, $HO\bullet$ et H_2O_2 (Moussa, 2008).

La signalisation de l'insuline est modulée par les radicaux libres de deux manières. D'une part, en réponse à l'insuline, les ERO/ERN sont produites pour exercer leur fonction physiologique, et d'autre part, les ERO/ERN ont une régulation négative sur la signalisation de l'insuline, les interprétant comme un développement de la résistance à l'insuline, qui est un facteur de risque pour le DT2 (Erejuwa, 2012).

La formation de radicaux libres dans le diabète, résultant de la glycation non enzymatique des protéines, de l'oxydation du glucose et d'une peroxydation lipidique accrue, entraîne des dommages aux enzymes, aux machineries cellulaires, et également une augmentation de la résistance à l'insuline (Maritim et al., 2003). De plus, le stress oxydatif joue un rôle crucial dans l'altération de la fonction des cellules β en raison de leur faible défense antioxydante (Kajimoto et Kaneto, 2004).

L'élévation des niveaux de stress oxydatif dans le diabète peut être due à une diminution de la destruction et/ou à une augmentation de la production des espèces réactives (ERO/ERN) par des antioxydants tels que la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GSH-Px). La variation des niveaux de ces enzymes rend les tissus susceptibles au stress oxydatif, entraînant le développement de complications diabétiques (Lipinski, 30 Chapitre II Le diabète sucré 2001). Le stress oxydatif est impliqué dans le développement du dysfonctionnement des cellules β , de la résistance à l'insuline et des complications du diabète par le biais de quatre principaux mécanismes moléculaires : la voie des polyols, la formation de produits finaux de glycation avancée (AGE), la voie du diacylglycérol (DAG) et de la protéine kinase C (PKC) et la voie des hexosamines (Brownlee, 2001 ; Evans et al., 2003).

Les complications liées au stress oxydatif dans le diabète comprennent les maladies coronariennes, la neuropathie, la néphropathie, la rétinopathie (Phillips et al., 2004) et l'AVC (Asfandiyarova et al., 2007). Les études in vivo soutiennent le rôle de l'hyperglycémie dans la génération du stress oxydatif conduisant au dysfonctionnement endothélial dans les vaisseaux sanguins des patients diabétiques (Ceriello, 2006). L'augmentation des niveaux de glucose et d'insuline, ainsi que la dyslipidémie chez les patients atteints de diabète, entraîne le

développement de macroangiopathies provoquant un stress oxydatif conduisant à l'athérosclérose (**Giugliano et al., 1995**).

CHAPITRE 02 :

STREPTOZOTOCINE

1. Streptozotocine :

2.1 Historique et généralités :

La **streptozotocine (STZ)** a été identifiée dans les années 1960 comme un agent possédant des propriétés anti tumorales. En **1965, John S. Evans** et ses collaborateurs ont rapporté que cette molécule présentait une activité cytotoxique importante contre certaines tumeurs expérimentales, ce qui a conduit à son étude comme agent anticancéreux potentiel (**Evans et al., 1965**). Par la suite, Ian M. Murray-Lyon et ses collaborateurs ont utilisé la streptozotocine pour traiter un patient souffrant d'un carcinome métastatique des îlots pancréatiques associé à une hypoglycémie sévère. Les auteurs ont observé une amélioration clinique significative ainsi qu'une réduction de la taille des métastases hépatiques après traitement (**Murray-Lyon et al., 1968**). Au cours des années 1960 et 1970, le National Cancer Institute a entrepris plusieurs études afin d'évaluer l'efficacité de la streptozotocine en chimiothérapie anticancéreuse, notamment pour les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (**Schein et al., 1974**). Des études expérimentales ont également montré que la streptozotocine et certains de ses analogues possédaient une activité contre d'autres types de cancers, notamment certaines formes de leucémie (**Rakieten et al., 1963**). Par ailleurs, dans plusieurs essais cliniques de phase II, la streptozotocine a été utilisée en association avec différents agents chimio thérapeutiques tels que la procarbazine, la 6-thioguanine et la lomustine (CCNU) dans le traitement du cancer colorectal métastatique (**Moertel et al., 1980**). Elle a également été testée en combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux, notamment la bléomycine et certains analogues nucléosidiques, dans le traitement du cancer du sein (**Carter et al., 1977**). Ainsi, la streptozotocine est devenue un agent chimio thérapeutique important, utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments dans le traitement de plusieurs types de cancers, en particulier les tumeurs neuroendocrines du pancréas (Figure 01).

Le 7 mai 1982, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé l'utilisation de la streptozotocine (STZ) pour le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (panNETs). Ainsi, l'année 2022 a marqué le 40e anniversaire de cette approbation historique (**Halfdanarson et al., 2020**).

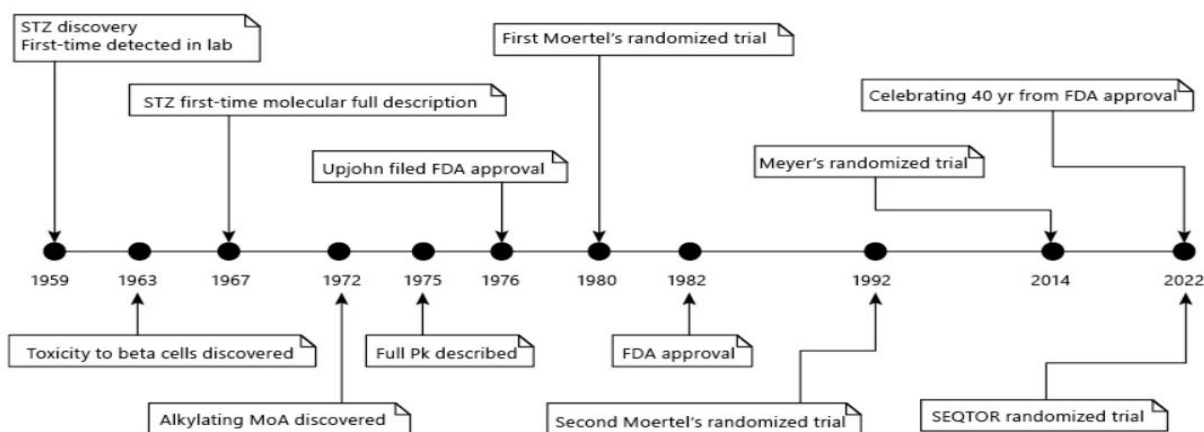


Figure 6 : Chronologie de la découverte et du développement de la streptozotocine (STZ) de 1959 à 2022(Kulke et al., 2022).

2.2 Définition :

La streptozotocine (STZ) a été d'abord isolée d'un micro-organisme du sol, *Streptomyces acromogenes*, et a montré une activité antibiotique à large spectre (Szkudelski, 2001). Depuis sa découverte en 1959, la STZ a été largement utilisée pour l'induction du diabète chez les animaux expérimentaux et dans les études précliniques (Lenzen, 2008).

Parmi les nombreux produits chimiques disponibles pour induire le diabète, la streptozotocine (STZ) est la plus utilisée pour modéliser le diabète humain chez les animaux. Les altérations structurelles, fonctionnelles et biochimiques observées dans le diabète induit par la STZ ressemblent à celles qui apparaissent généralement dans le diabète humain. Par conséquent, le diabète induit par la STZ représente un modèle cliniquement pertinent pour étudier la pathogenèse du diabète et les complications associées chez les animaux expérimentaux (Ghasemi et al., 2014).

Chimiquement, la streptozotocine (STZ) est un composé de glucosamine-nitrosourea et est nommée dans le système IUPAC comme un dérivé de 2-désoxy-D-glucose de N-méthyl-N-nitrosourea. D'un point de vue structurel, il ressemble au 2-désoxy-D-glucose mais contient une substitution en position C2 avec un groupe N-méthyl-N-nitrosourea (Szkudelski, 2001; Lenzen, 2008; Bolzán & Bianchi, 2002).

La streptozotocine (STZ) est un composé hydrophile se présentant sous forme de poudre cristalline jaune pâle ou blanc cassé avec un poids moléculaire de 265 g/mol et une formule moléculaire de $C_8H_{15}N_3O_7$ (Lenzen, 2008; Bolzán et Bianchi, 2002).

La streptozotocine est largement utilisée dans les modèles expérimentaux du diabète en raison de sa capacité à détruire sélectivement les cellules β pancréatiques et à induire une

hyperglycémie persistante. Ce modèle permet d'étudier les mécanismes physiopathologiques du diabète ainsi que ses complications métaboliques et organiques **(Yan, 2022; Rais et al., 2022)**. Des études récentes ont également montré que la STZ peut provoquer des altérations dans plusieurs organes, notamment les poumons et les reins, ce qui confirme son potentiel toxique systémique dans les modèles animaux **(Al-Hamdani et al., 2024; Pointeau et al., 2025)**.

2.3 Structure de streptozotocine :

La streptozotocine (STZ) est une version des nitrosourées qui se distingue par la présence d'un groupement N-méthyl-N-nitrosourée (MNU) attaché au carbone 2 d'un hexose, ce qui lui donne des caractéristiques chimiques et biologiques spécifiques **(Lenzen, 2008)**. À l'inverse des autres nitrosourées qui sont généralement lipophiles, la STZ possède une hydrophilie renforcée due à la substitution glucidique. Cela affecte son passage à travers la membrane plasmique et sa sélectivité cellulaire **(Lenzen, 2008)**. D'un point de vue structurel, la STZ est une nitrosourée de la glucosamine dont la configuration se rapproche du 2-désoxy-D-glucose, avec un substitut spécifique en position C2 par un groupement N-méthyl-N-nitrosourée **(Goyal et al., 2016)**.

Cette caractéristique structurelle est la raison pour laquelle elle est identifiée par les transporteurs de glucose. En outre, la streptozotocine se caractérise par une poudre cristalline de couleur jaune clair à blanc cassé, ayant une masse moléculaire de 265 g/mol et une formule chimique $C_8H_{15}N_3O_7$ **(Figure 07)(PubChem, 2023)**. En effet, elle a une demi-vie biologique très brève, estimée entre 5 et 15 minutes, ce qui illustre sa vitesse d'action et sa rapide décomposition au sein de l'organisme **(Szkudelski, 2001)**.

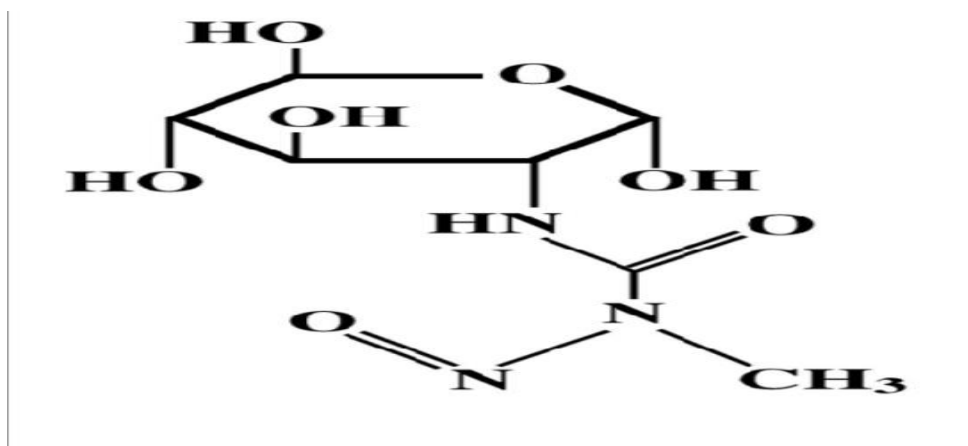


Figure 7 :Structure chimique 2D de la molécule Streptozotocine(National Center for Biotechnology Information. (2026). *PubChem Compound Summary for Streptozotocine (CID 29327)*. PubChem.).

2.4 Propriétés physico-chimiques de la streptozotocine :

La streptozotocine (STZ) est un composé chimique appartenant à la famille des nitrosourées et dérivé structurellement du glucose. Sa formule moléculaire est $C_8H_{15}N_3O_7$ et sa masse moléculaire est d'environ 265,22 g/mol. Sur le plan physique, la streptozotocine se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche à jaune pâle, hygroskopique et sensible à la lumière. Cette molécule possède une structure particulière composée d'un noyau glucosamine lié à un groupement méthylnitrosourée, ce qui lui confère à la fois des propriétés hydrophiles et une forte réactivité chimique. En raison de la présence de plusieurs groupements hydroxyles, la STZ est hautement soluble dans l'eau et dans certains solvants polaires tels que le diméthylsulfoxyde (DMSO), tandis que sa solubilité reste limitée dans les solvants organiques non polaires. Le composé présente un point de fusion compris entre 115 et 121 °C, avec une décomposition partielle lors du chauffage, et un coefficient de partage octanol/eau (log P) négatif, indiquant un caractère fortement hydrophile. Sur le plan chimique, la streptozotocine est relativement instable en solution aqueuse, car elle peut subir des réactions d'hydrolyse et de dégradation, notamment à température ambiante ou à pH non contrôlé. Cette instabilité explique pourquoi les solutions de STZ utilisées dans les études expérimentales sont généralement préparées immédiatement avant l'administration. La présence du groupement nitrosourée rend également la molécule capable de générer des espèces alkylantes réactives pouvant interagir avec l'ADN et provoquer des dommages cellulaires. Ces caractéristiques physico-chimiques jouent un rôle important dans la capacité de la STZ à pénétrer dans certaines cellules via les transporteurs du glucose et à induire des

effets cytotoxiques, ce qui explique son utilisation fréquente dans les modèles expérimentaux du diabète et dans certaines applications pharmacologiques (**Tableau 1**) (**Yan, 2022; PubChem, 2023; Asghar et al., 2025**).

Tableau 1: Propriétés physico-chimiques de la streptozotocine (STZ) (**PubChem 2023; Szkudelski 2001 ; Lenzen 2008**).

Propriété	Valeur/ description
Nom chimique	Streptozotocine (stz)
Formule moléculaire	C ₈ H ₁₅ N ₃ O ₇
Lasse moléculaire	265.22g/mol
Famille chimique	Nitrosouréedérivée de glucose
Aspect physique	Poudre cristalline blanche a jaune pale
Point de fusion	115-121 C° (décomposition)
Solubilité	Très soluble dans l'eau et solvants polaires (DMSO)
Coefficient de partage (log p)	-1.4 (molécule hydrophile)
Debsité	=1.44g/cm ³
Pka	=1.3
Stabilité	Instable en solution aqueuse, sensible à la lumière et a l'humidité
Structure chimique	Glucosamine liée a un groupement methyl-nitrosourée
Réactivité chimique	Agent alkylant capable d'endommager l'ADN

2.5 Mécanisme d'action :

La streptozotocine (STZ) est un analogue de la glucosamine N-méthyl-N-nitrosourée qui présente une affinité spécifique pour les cellules β des îlots de Langerhans grâce à leur expression élevée du transporteur de glucose GLUT2. Après son entrée dans la cellule, la STZ exerce son effet cytotoxique par plusieurs mécanismes complémentaires. Tout d'abord, elle induit une alkylation de l'ADN, principalement sur les bases de guanine, ce qui provoque des cassures de brins et l'activation de la voie de réparation de l'ADN médiée par l'enzyme poly (ADP-ribose) polymérase (PARP). L'hyperactivation de PARP entraîne une

consommation massive de NAD^+ et d'ATP, provoquant un déficit énergétique sévère et conduisant à la mort cellulaire par apoptose ou nécrose (**Lenzen, 2008 ; Szkudelski, 2001**).

En parallèle, la STZ génère un stress oxydatif important en stimulant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'oxyde nitrique (NO), ce qui provoque la peroxydation des lipides membranaires, des dommages protéiques et de l'ADN, exacerbant la destruction des cellules β . Ces mécanismes combinés aboutissent à une diminution marquée de la sécrétion d'insuline, à l'apparition d'une hyperglycémie persistante et à l'induction expérimentale d'un diabète de type 1. Ce ciblage sélectif des cellules β , couplé à l'action cytotoxique directe, explique à la fois l'efficacité de la STZ comme agent diabétogène dans les modèles expérimentaux et son utilisation thérapeutique dans certaines tumeurs neuroendocrines pancréatiques (**Furman, 2021; Kato et al., 2023**).

➤ **Le mécanisme d'action de la streptozotocine dans le cerveau :**

Altération de la signalisation insulinaire. La résistance à l'insuline cérébrale se définit comme l'incapacité des cellules neuronales à répondre de manière adéquate à l'insuline. Des études ont mis en évidence une association étroite entre cette résistance et le déficit insuline observé chez les patients atteints de diabète de type 2 (**Talbot et al., 2012**). Par ailleurs, bien que les diabètes de type 1 et de type 2 diffèrent sur le plan physiopathologique, ils présentent tous deux une dysrégulation de l'insuline susceptible d'affecter les fonctions cérébrales (**De la Monte & Wands, 2008**). De plus, une alimentation chronique riche en lipides peut perturber la signalisation insulinaire au niveau cérébral, favorisant ainsi l'apparition de troubles cognitifs (**Correia et al., 2011**).

Dans des conditions physiologiques normales, l'insuline active la voie PI3K/AKT par phosphorylation de la thréonine 308, conduisant à l'activation de la protéine AKT. Cette activation induit la phosphorylation de la glycogène synthase kinase-3 β (GSK-3 β) sur la sérine 9, entraînant son inhibition. En revanche, en situation de résistance à l'insuline, cette voie est altérée, ce qui se traduit par une diminution de l'activité d'AKT et une activation accrue de GSK-3 β (**Deng et al., 2009**). Cette kinase joue un rôle central dans la phosphorylation pathologique de la protéine tau sur plusieurs sites, notamment Ser199, Ser202 et Ser396, contribuant à la formation des enchevêtrements neurofibrillaires (**Kandimalla et al., 2017**). Par ailleurs, l'activation de GSK-3 β est également associée à une augmentation de la production et de l'accumulation du peptide β -amyloïde ($\text{A}\beta$), impliqué dans les processus neurodégénératifs.

L'accumulation d'A β peut à son tour amplifier la phosphorylation de la protéine tau et perturber la signalisation insulinique en inhibant le substrat du récepteur de l'insuline-1 (IRS-1) via l'activation de la voie JNK (Talbot et al., 2012). L'administration intra cérébro ventriculaire de STZ constitue un modèle expérimental largement utilisé pour induire une résistance à l'insuline centrale. Ce modèle se caractérise par une altération de la signalisation du récepteur de l'insuline, une diminution de l'expression d'IRS-1 ainsi qu'une désensibilisation des récepteurs (Grieb, 2016). Il est également associé à une activation accrue de GSK-3 β et à une hyper phosphorylation de la protéine tau.

En outre, l'administration périphérique de STZ, notamment par voie intra péritonéale, n'altère pas directement la signalisation insulinique cérébrale, mais agit indirectement par l'induction d'une hyperglycémie consécutive à une carence en insuline (Grieb, 2016). Dans ce contexte, (Bathina et al,2017) ont montré que l'hyperglycémie induite par la STZ chez le rat s'accompagne d'une diminution significative de l'expression des protéines clés de la voie PI3K/AKT, notamment pAKT/AKT, pPI3K/PI3K et mTOR, ainsi que d'une dérégulation de GSK-3 β . Ces résultats confirment que la STZ perturbe profondément la signalisation insulinique via la voie PI3K/AKT, contribuant ainsi aux dysfonctionnements neuronaux (Figure08).

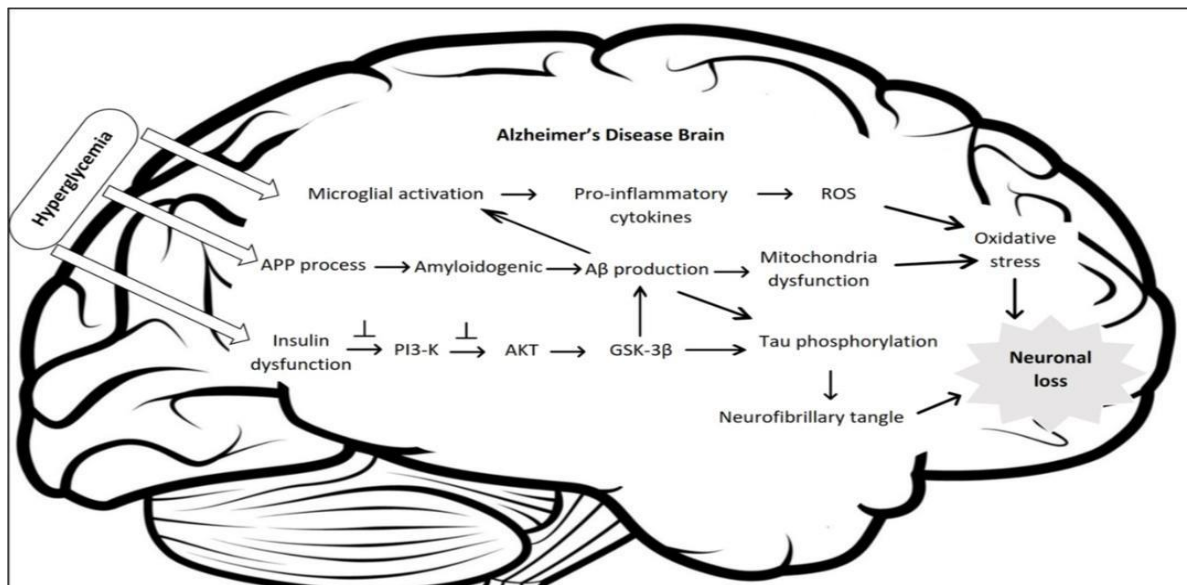


Figure 8: L'impact de l'hyperglycémie après injection de STZ dans le cerveau animal (Titisari et al., 2025).

2.6 Production par fermentation :

Organisme producteur *Streptomyces achromogenes*. Cette bactérie est cultivée dans des conditions contrôlée en laboratoire ou à l'échelle industrielle afin de produire des antibiotiques, notamment dans le cadre de procédés fermentaires. La disponibilité et la qualité de la culture microbienne constituent des facteurs déterminants pour assurer une production constante et influencent directement les stratégies d'approvisionnement (**Bérdy, 2005 ; Demain & Sanchez, 2009**).

La streptozotocine est obtenue par fermentation aérobie submergée à partir de *Streptomyces achromogenes*. Le procédé débute par la culture de la souche dans un milieu nutritif approprié, suivie de son transfert vers des fermenteurs de plus grande capacité contenant des sources de carbone telles que le glucose, des sources d'azote et des sels minéraux. La fermentation est généralement conduite à une température comprise entre 28 et 37 °C, sous agitation et aération continues pendant plusieurs jours, conditions favorables à la biosynthèse de la streptozotocine (**Vavra et Dulaney, 1970 ; Demain et Sanchez, 2009**).

À l'issue de la fermentation, le milieu est soumis à une filtration afin d'éliminer la biomasse microbienne, puis la streptozotocine est extraite, concentrée et purifiée par des techniques telles que l'extraction par solvant et la chromatographie, permettant d'obtenir un produit de qualité pharmaceutique (**NCBI, 2023**).

2.7 Effets de la streptozotocine :

La streptozotocine est un agent chimio thérapeutique utilisé principalement dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (panNETs), notamment dans les formes avancées ou métastatiques. Son effet thérapeutique repose sur sa capacité à agir comme un agent alkylant qui induit des lésions de l'ADN des cellules tumorales, entraînant des cassures de brins d'ADN, une inhibition de la réplication cellulaire et l'induction de l'apoptose. Grâce à la présence d'un groupement glucose dans sa structure, la streptozotocine est transportée préférentiellement dans les cellules pancréatiques via le transporteur GLUT2, ce qui permet de cibler les cellules tumorales dérivées des cellules β pancréatiques. Cette propriété explique son efficacité dans le traitement des carcinomes des îlots pancréatiques et d'autres tumeurs neuroendocrines. En pratique clinique, la streptozotocine est souvent utilisée en association avec d'autres agents chimio thérapeutiques tels que le 5-fluorouracile ou la doxorubicine, afin

d'augmenter l'efficacité antitumorale et d'améliorer la réponse thérapeutique chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées. Plusieurs études cliniques ont montré que les schémas thérapeutiques à base de streptozotocine peuvent entraîner des taux de réponse tumorale d'environ 30 à 40 % et contribuer à prolonger la survie des patients. En raison de ces propriétés, la streptozotocine demeure l'un des agents chimio thérapeutiques les plus importants dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines pancréatiques, en particulier lorsque la chirurgie n'est pas possible ou en présence de métastases (**La Salvia et al., 2025 ; Arrivi et al., 2025 ; Capdevila et al., 2022**).

2.8 Toxicité de la streptozotocine (STZ) :

La streptozotocine (STZ) est une molécule appartenant à la famille des nitrosourées et possédant une forte toxicité pour les cellules β du pancréas. Cette cytotoxicité sélective explique son utilisation fréquente dans les modèles expérimentaux du diabète, notamment pour induire un diabète de type 1 chez les animaux de laboratoire (**Raza et John, 2017**). La STZ agit principalement après son entrée dans les cellules β via le transporteur du glucose GLUT2, fortement exprimé dans ces cellules, ce qui explique leur sensibilité particulière à ce composé (**Lenzen, 2008**).

Une fois à l'intérieur de la cellule, la STZ provoque des dommages cellulaires par plusieurs mécanismes moléculaires. L'un des principaux mécanismes est l'alkylation de l'ADN, due à la présence du groupement nitrosourée dans la structure chimique de la molécule. Cette alkylation entraîne des cassures de l'ADN et active l'enzyme poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) dans le but de réparer ces dommages. Cependant, l'activation excessive de cette enzyme conduit à une déplétion importante du NAD^+ , une molécule essentielle au métabolisme énergétique cellulaire, ce qui entraîne finalement une diminution de la production d'ATP et la mort cellulaire (**Szkudelski, 2001 ; Raza et John, 2017**).

Un autre mécanisme important de la toxicité de la STZ est la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'espèces réactives de l'azote (RNS). Ces molécules réactives provoquent un stress oxydatif important dans les cellules β , entraînant la peroxydation des lipides membranaires, l'altération des protéines et les dommages mitochondriaux. Les cellules β pancréatiques sont particulièrement vulnérables à ce phénomène car elles possèdent des systèmes antioxydants relativement faibles, notamment des niveaux réduits de catalase et de glutathion peroxydase (**Lenzen, 2008**).

La STZ perturbe également la fonction mitochondriale. Des études ont montré que l'exposition à la STZ entraîne une diminution du potentiel de membrane mitochondriale, une inhibition des enzymes de la chaîne respiratoire et une réduction de la synthèse d'ATP. Ces altérations énergétiques contribuent à l'activation des voies de l'apoptose et de la nécrose cellulaire selon la dose administrée. À faibles doses, la STZ induit principalement l'apoptose des cellules β , tandis qu'à des doses élevées elle provoque une nécrose rapide et massive de ces cellules **(Al-Nahdi et al., 2017)**.

Outre le pancréas, la STZ peut également exercer des effets toxiques sur d'autres organes tels que le foie, les reins et le tissu cardiaque. Cela s'explique par la présence du transporteur GLUT2 dans ces tissus, permettant l'accumulation de la molécule et l'induction d'un stress oxydatif et de perturbations métaboliques. Ces effets peuvent conduire à des lésions hépatiques, une néphro toxicité et des altérations métaboliques dans les modèles expérimentaux **(Eleazu et al., 2013)**.

Ainsi, la toxicité de la streptozotocine repose sur plusieurs mécanismes complémentaires, notamment l'alkylation de l'ADN, l'activation excessive de PARP, la production de radicaux libres, le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale. L'ensemble de ces processus conduit à la destruction sélective des cellules β pancréatiques et à l'apparition d'une hyperglycémie persistante caractéristique du diabète expérimental**(Szkudelski, 2001 ;Eleazu et al., 2013)**.

➤ **Néphrotoxicité :**

La néphrotoxicité constitue l'un des effets indésirables les plus importants associés à la streptozotocine (STZ), principalement en raison de son élimination majoritairement rénale. Après administration, une proportion significative de la molécule et de ses métabolites est excrétée dans l'urine, exposant directement les cellules épithéliales des tubules rénaux à des concentrations élevées du médicament. Cette accumulation peut entraîner des lésions tubulaires rénales, caractérisées par des dommages de l'ADN, une altération des transporteurs membranaires et l'activation de voies de signalisation pro-apoptotiques. Des recherches récente sont montré que la STZ pénètre également dans les cellules tubulaires proximales via des transporteurs du glucose et induit des lésions de l'ADN qui activent la voie de signalisationp53, conduisant à une apoptose des cellules épithéliales tubulaires et à une altération progressive de la fonction rénale**(Kato et al., 2023)**. Cette toxicité est généralement

dose-dépendante et peut se manifester cliniquement par une augmentation du taux de créatinine sérique, une diminution de la clairance de la créatinine, ainsi qu'une augmentation de l'urée sanguine et de la protéinurie. Dans les cas les plus graves, une insuffisance rénale irréversible peut apparaître, ce qui fait de la toxicité rénale un facteur limitant majeur dans l'utilisation thérapeutique de la streptozotocine, notamment chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines traités par chimiothérapie **(La Salvia et al., 2024)**. Par conséquent, la surveillance de la fonction rénale est essentielle pendant le traitement. Les recommandations cliniques suggèrent d'effectuer des analyses régulières comprenant l'analyse d'urine, l'évaluation de l'urée sanguine, la mesure de la créatinine plasmatique, le dosage des électrolytes sériques et l'estimation de la clairance de la créatinine avant, pendant et jusqu'à plusieurs semaines après l'administration de STZ. La détection précoce de la protéinurie, souvent évaluée par une collecte urinaire de 24 heures, permet d'identifier rapidement les signes de toxicité rénale et d'adapter la dose ou d'interrompre le traitement si nécessaire. De plus, plusieurs études indiquent que le maintien d'une hydratation adéquate peut réduire la concentration du médicament dans les tubules rénaux et ainsi diminuer le risque de néphrotoxicité, contribuant à améliorer la tolérance du traitement **(Kato et al., 2023 ; La Salvia et al., 2024)**.

➤ **Hépatotoxicité :**

La streptozotocine est également associée à une hépatotoxicité, en particulier lorsqu'elle est administrée à des doses élevées ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques potentiellement hépatotoxiques tels que la Doxorubicine. Après administration, la streptozotocine peut induire des altérations métaboliques et oxydatives dans les hépatocytes, entraînant une perturbation de l'homéostasie cellulaire et une altération de la fonction hépatique. Des études récentes indiquent que la toxicité hépatique de la STZ est principalement liée à la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), à la peroxydation lipidique des membranes cellulaires et aux dommages oxydatifs de l'ADN et des protéines hépatiques. Ces mécanismes peuvent provoquer une augmentation des enzymes hépatiques circulantes, notamment l'alanine aminotransférase (ALT) et l'aspartate aminotransférase (AST), reflétant une atteinte hépatocellulaire. Sur le plan histopathologique, plusieurs travaux ont rapporté l'apparition d'une stéatose hépatique, d'une dégénérescence cellulaire et, dans les cas les plus sévères, d'une nécrose hépatique pouvant évoluer vers une insuffisance hépatique. Le risque de ces complications est particulièrement élevé chez les

patients présentant une maladie hépatique préexistante ou recevant simultanément d'autres traitements pouvant aggraver les lésions hépatiques. Pour cette raison, la surveillance régulière de la fonction hépatique est fortement recommandée pendant le traitement par streptozotocine. Les protocoles cliniques préconisent l'évaluation des tests de la fonction hépatique, notamment les taux sériques d'ALT, d'AST, de phosphatase alcaline et de bilirubine, avant le début du traitement et à intervalles réguliers pendant la thérapie. La détection précoce d'une élévation anormale de ces paramètres doit conduire à une réévaluation du schéma thérapeutique, pouvant inclure une réduction de dose ou l'arrêt du traitement afin de prévenir des complications hépatiques plus graves (**La Salvia et al., 2024 ; Arrivi et al., 2025**).

➤ **Toxicité gastro-intestinale :**

La toxicité gastro-intestinale constitue l'un des effets indésirables fréquemment observés lors du traitement par streptozotocine. Elle se manifeste principalement par des symptômes tels que des nausées, des vomissements et des épisodes de diarrhée, qui apparaissent généralement peu de temps après l'administration du médicament. Ces effets indésirables sont principalement liés à l'action cytotoxique de la streptozotocine sur les cellules à renouvellement rapide de la muqueuse gastro-intestinale ainsi qu'à la stimulation des centres du vomissement au niveau du système nerveux central. Des études cliniques récentes indiquent que l'intensité de ces symptômes peut varier en fonction de la dose administrée, de la durée du traitement et de l'association avec d'autres agents chimio thérapeutiques. Dans la majorité des cas, ces manifestations restent modérées et peuvent être contrôlées par l'administration de traitements antiémétiques et de thérapies de soutien visant à prévenir la déshydratation et les déséquilibres électrolytiques. Toutefois, dans certains cas plus sévères, la persistance des troubles gastro-intestinaux peut nécessiter une réduction de la dose de streptozotocine ou même l'interruption temporaire ou définitive du traitement afin d'éviter des complications plus graves et d'améliorer la tolérance thérapeutique chez les patients. Pour cette raison, une surveillance clinique attentive des symptômes digestifs est recommandée pendant toute la durée du traitement afin d'adapter rapidement la stratégie thérapeutique si nécessaire (**La Salvia et al., 2024 ; Arrivi et al., 2025**).

➤ **Toxicité hématologique :**

La toxicité hématologique associée à la streptozotocine est généralement moins fréquente que celle observée avec de nombreux autres agents chimio thérapeutiques, mais elle peut néanmoins survenir, en particulier lorsque ce médicament est administré en association avec d'autres traitements cytotoxiques tels que le Fluorouracil ou la Doxorubicine. L'un des principaux effets indésirables hématologiques est la myélo suppression, qui correspond à une inhibition de l'activité de la moelle osseuse responsable de la production des cellules sanguines. Cette suppression médullaire peut entraîner plusieurs anomalies hématologiques, notamment une neutropénie (diminution des neutrophiles), une thrombocytopénie (réduction du nombre de plaquettes) et une anémie. Ces altérations hématologiques résultent de l'effet cytotoxique des agents chimio thérapeutiques sur les cellules pro génitrices hématopoïétiques de la moelle osseuse, ce qui perturbe la production normale des cellules sanguines. Bien que la streptozotocine seule présente un potentiel myélotoxique relativement modéré, les protocoles de chimiothérapie combinée peuvent augmenter significativement le risque de complications hématologiques. Par conséquent, une surveillance régulière de la numération formule sanguine (NFS) est essentielle pendant le traitement afin de détecter précocement toute anomalie hématologique. En cas de toxicité significative, des ajustements posologiques ou des retards dans l'administration du traitement peuvent être nécessaires afin de permettre la récupération de la moelle osseuse. Dans certains cas, l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques tels que le Filgrastim, un facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF), peut être envisagée afin de réduire la durée de la neutropénie et de prévenir les complications infectieuses associées (**La Salvia et al., 2024 ; Arrivi et al., 2025**).

2.9 Effet bénéfique :

La streptozotocine (STZ), initialement identifiée pour ses propriétés diabétogènes, est aujourd'hui largement utilisée en chimiothérapie, notamment dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (panNETs), en raison de ses effets cytotoxiques sur les cellules β pancréatiques (**Schein et DeCaprio, 1991**). Son activité anti tumorale repose principalement sur son action d'agent alkylant, induisant la formation d'adduits à l'ADN, responsables de cassures des brins d'ADN et conduisant à l'apoptose cellulaire. Par ailleurs, la composante glucose de la molécule permet son entrée sélective dans les cellules β pancréatiques via le transporteur GLUT2, ce qui explique sa forte affinité pour les tissus tumoraux dérivés de ces cellules (**Lenzen, 2008**).

Ainsi, bien que ce mécanisme soit exploité à des fins thérapeutiques pour cibler les cellules néoplasiques, il constitue également la base de son effet secondaire majeur, à savoir l'induction d'un état diabétique. La chimiothérapie à base de STZ est utilisée depuis les années 1980 dans le traitement des panNETs métastatiques. En effet, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé en 1982 l'utilisation de la streptozocine sous le nom commercial Zanosar pour le traitement du carcinome métastatique des cellules des îlots pancréatiques (U.S. Food and Drug Administration, 1982). Depuis cette approbation, la STZ a fait l'objet de nombreuses études cliniques confirmant son efficacité thérapeutique (**Kulke et al., 2011**).

Plus récemment, son utilisation a été intégrée dans les recommandations européennes pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines avancées ou métastatiques, notamment dans plusieurs pays européens (**Niederle et al., 2016**). Ces données confirment que la streptozotocine demeure un agent chimio thérapeutique de référence dans le traitement des panNETs, malgré ses effets secondaires métaboliques bien connus.

CHAPITRE 3 :

L'OROTATE DE

LITHIUM

1. Introduction :

Le lithium (Li), élément chimique de numéro atomique 3 et de masse atomique relative 7, appartient à la famille des métaux alcalins et constitue le plus léger de ce groupe dans le tableau périodique. Sa découverte remonte à l'année 1817 par le chimiste suédois Johann August Arfwedson, qui l'a identifié pour la première fois dans un minéral silicaté, la pétalite ($\text{LiAlSi}_4\text{O}_{10}$). Le lithium se caractérise par l'existence de deux isotopes stables, à savoir le lithium-6 (^6Li) et le lithium-7 (^7Li), ce dernier étant le plus abondant dans la nature. En termes de distribution géochimique, il occupe le 33ème rang parmi les éléments les plus abondants dans la croûte terrestre.

Le lithium n'a été isolé sous forme métallique pure que quelques années après sa découverte, grâce à des procédés d'électrolyse de ses composés. En raison de sa forte réactivité chimique, notamment vis-à-vis de l'air et de l'eau, il n'existe pas à l'état libre dans la nature, mais uniquement sous forme de sels. On le retrouve principalement dans des roches silicatées, en particulier les roches granitiques, ainsi que dans des saumures naturelles présentes dans les déserts salins d'Amérique du Sud. Par ailleurs, des pays comme l'Australie figurent parmi les principaux producteurs mondiaux de lithium (**U.S. Geological Survey, 2021**).

Le lithium présente un intérêt majeur dans les secteurs industriel, pétrochimique et énergétique, et sa production commerciale a débuté dès 1923. De nos jours, il est principalement connu pour son utilisation dans la fabrication des piles et batteries lithium-ion, lesquelles représentent près de 70 % de sa consommation mondiale (**U.S. Geological Survey, 2024**). Sous sa forme ionique en solution (Li^+), il constitue l'un des métaux alcalins les plus exploités dans l'industrie, se classant immédiatement après le sodium (Na^+), avec lequel il partage plusieurs propriétés physico-chimiques.

En raison de sa forte réactivité et de son caractère alcalin, le lithium est également employé comme additif dans certains carburants et polymères, ainsi que dans des procédés métallurgiques. Par ailleurs, il a trouvé des applications dans le domaine nucléaire, notamment pour la production de tritium, ainsi que dans la conception de dispositifs thermonucléaires à base de deutérum de lithium (LiH).

Toutefois, au-delà de ses applications industrielles, les sels de lithium occupent une place essentielle en thérapeutique. En effet, ils constituent des agents de référence dans le

traitement des troubles de l'humeur, en particulier en tant que thymorégulateurs largement utilisés en psychiatrie (**National Institute of Mental Health, 2023**).

Le lithium (Li) est un métal alcalin monovalent. Il se trouve naturellement dans tous les sols, les eaux de surface et les eaux potables. De plus, il s'accumule dans les animaux marins, les algues et les légumes, qui représentent les principales sources alimentaires de Li et peuvent contribuer de 66 % à 90 % de l'apport total en Li (**Curran et Ravindran 2014 ; McCartney et al. 2014**). Parmi ces sels, on retrouve le carbonate de lithium, le citrate de lithium et plus récemment le Lithium de l'orotate.

2. Lithium de l'orotate :

2.1 Définition et propriété physico-chimique :

Le lithiumorotateest un complexe organique de lithium résultant de la liaison de l'ion lithium (Li^+) avec l'acide orotique. L'orotate de lithium (LO) est disponible dans le commerce sous forme de sel monohydraté de masse moléculaire 180,1 g/mol et de formule moléculaire $\text{C}_5\text{H}_5\text{LiN}_2\text{O}_5$ (ou $\text{LiC}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Il est composé d'environ 3,86 % de lithium, 86,14 % d'orotate et 10,01 % d'eau. Comme les autres sels de lithium, le LO se dissocie en solution pour libérer des ions lithium libres et, dans le cas particulier du sel d'orotate, de l'acide orotique (AO). Selon Devadason, (LO) est utilisée comme supplément de lithium dans le monde entier depuis plus de trois décennies, et aux États-Unis et en Europe, depuis plus de quatre décennies (**Devadason, 2018**).

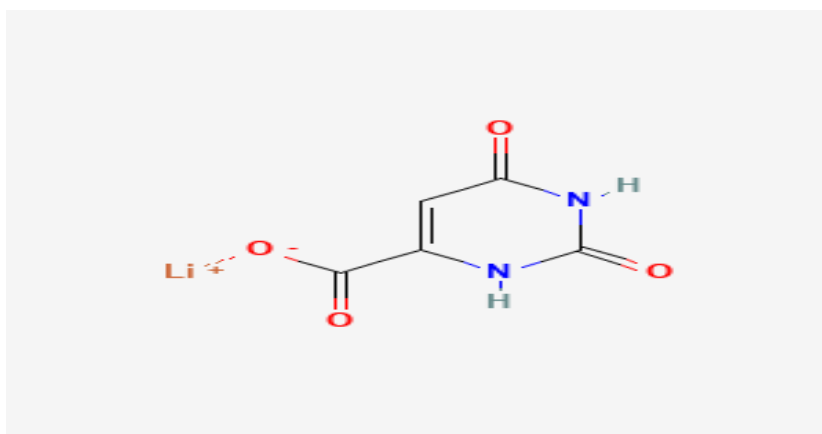


Figure 9: Lithium orotate monohydrate structural formula **PubChem identifier** 46942246, URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46942246#section=2D-Structure>.

2.2 Pharmacocinétique :

Les propriétés pharmacocinétiques du lithium sont globalement similaires entre les différentes formes salines, car l'activité biologique dépend de l'ion lithium.

Toutefois, les données disponibles concernant le lithium orotate restent limitées et proviennent essentiellement d'études expérimentales anciennes réalisées chez l'animal.

2.2.1. Absorption :

Après ingestion, les sels de lithium se dissocient complètement, libérant l'ion Li^+ qui est absorbé quasi intégralement au niveau du tractus gastro-intestinal, avec une biodisponibilité située entre 80 et 100 % (**Price et Heninger, 1994**).

Sous forme aqueuse (citrate), la concentration plasmatique maximale du lithium se situe entre 0,6 et 2,5 mmol/L et est atteinte en un délai maximal de 15 à 60 minutes. Pour les formes solides, telles que le carbonate de lithium et le lithium orotate, présentent une absorption légèrement retardée, avec des concentrations plasmiqes maximal sont obtenues après 30 minutes à 3 heures.

En ce qui concerne les formulations à libération prolongée, un intervalle de 2 à 6 heures est nécessaire pour parvenir à des concentrations deux fois inférieures (**Couffignal et al., 2017**).

2.2.2. Distribution :

Le lithium, de manière similaire au sodium, est soluble dans l'eau et ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Sa distribution commence dans le compartiment extracellulaire, avant de diffuser lentement vers le compartiment intracellulaire. Il se distribue de manière inégale dans l'organisme, avec un faible volume de distribution, compris entre 0,7 et 1,2 L/kg (**Ward et al., 1994**). Plus précisément, les concentrations de lithium les plus élevées sont trouvées dans les reins, le cerveau, la thyroïde et les os, et sont jusqu'à 2 fois supérieures aux concentrations mesurées dans le plasma et les tissus cardiaque et pulmonaire. Enfin, le foie et les muscles représentent les compartiments avec les plus faibles concentrations de lithium (**Couffignal et al., 2017; Ward et al., 1994**).

Sur le plan pharmacocinétique, la distribution du lithium est généralement décrite par un modèle bi-compartimental. Ce modèle distingue un compartiment central, correspondant au plasma et aux liquides extracellulaires, et un compartiment périphérique représentant les

tissus, où la diffusion est plus lente. Cette approche permet de mieux rendre compte de la cinétique de distribution du lithium dans l'organisme (**Ward et al., 1994**).

2.2.3.Métabolisme :

Le lithium ne subit pas de métabolisme hépatique. Il reste sous forme ionique inchangée dans l'organisme. L'anion orotate, quant à lui, peut être métabolisé dans les voies pyrimidiques, mais il ne semble pas influencer de manière significative le devenir systémique du lithium (**Smith, 1976**).

2.2.4. Elimination :

Le lithium n'est pas métabolisé dans l'organisme et est éliminé principalement par voie rénale, avec une clairance comprise entre 10 et 40 mL/min. Cette clairance peut diminuer en cas d'insuffisance rénale ou avec l'âge. La réabsorption tubulaire du lithium est importante, comme en témoigne une clairance nettement inférieure au débit de filtration glomérulaire (environ 120 mL/min) (**Thornhill et Field, 1982**).

La demi-vie d'élimination du lithium varie entre 18 et 36 heures, ce qui implique que l'état d'équilibre plasmatique est atteint après environ 4 à 8 jours de traitement. Une surveillance régulière de la lithémie est essentielle afin d'éviter les concentrations sous-thérapeutiques ou toxiques.

2.3Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action précis du lithium est encore à l'étude et n'est pas entièrement élucidé. Le lithium induit des modifications du transport du sodium dans les cellules nerveuses et musculaires et influence également le métabolisme des neurotransmetteurs, notamment les catécholamines et la sérotonine (**Perveen et al,2013**) Le lithium pourrait altérer la signalisation intracellulaire via les systèmes de seconds messagers en inhibant l'inositol monophosphate. Cette inhibition impacte ensuite la neurotransmission médiée par le système de seconds messagers du phosphatidylinositol. De plus, le lithium diminue l'activité de la protéine kinase C, entraînant des modifications de l'expression génomique associées à la neurotransmission. Le lithium semble augmenter l'expression des protéines cytoprotectrices, ce qui pourrait déclencher la neurogenèse et augmenter le volume de la substance grise (**Sheng et al,2011**).

L'action du lithium orotate est essentiellement basée sur l'activité biologique des ions lithium (Li^+), indépendamment de la forme chimique utilisée. Une fois libéré, le lithium influence divers mécanismes de signalisation cellulaire associés à la gestion du stress

oxydatif, à l'inflammation et à la pérennité cellulaire. Même si l'acide orotique a été suggéré comme un moyen d'aider à l'entrée du lithium dans les cellules, cette théorie demeure discutée et peu confirmée par les informations scientifiques présentes (**Murbach,2021**).

- **Adénosine monophosphate cyclique (AMPC)**

Le lithium exerce ses effets pharmacologiques en modulant plusieurs voies de signalisation intracellulaire impliquées dans la régulation de l'activité neuronale. Parmi ces mécanismes, il agit sur le système de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), un second messenger essentiel dans la transmission des signaux hormonaux et des neurotransmetteurs. Le lithium interfère avec les protéines G couplées aux récepteurs membranaires, en inhibant à la fois les protéines G stimulatrices (Gs) et inhibitrices (Gi). Cette double action permet de limiter les fluctuations excessives des concentrations d'AMPC, contribuant ainsi à la stabilisation de la signalisation cellulaire. En modulant les niveaux d'AMPC, le lithium régule indirectement l'activité de la protéine kinase A (PKA), impliquée dans la phosphorylation de nombreuses protéines neuronales, notamment celles du cytosquelette.

- **Glycogène Synthase Kinase 3 (GSK-3)**

Par ailleurs, le lithium inhibe de manière significative la glycogène synthase kinase 3 (GSK-3), en particulier l'isoforme GSK-3 β , une sérine/thréonine kinase impliquée dans divers processus biologiques tels que la prolifération cellulaire, l'apoptose, la différenciation et la plasticité synaptique. Cette inhibition peut être directe, par compétition avec les ions magnésium nécessaires à l'activation enzymatique, ou indirecte, via l'augmentation de la phosphorylation inhibitrice de la GSK-3 β . En conséquence, le lithium favorise la stabilisation des microtubules et du cytosquelette neuronal, améliorant ainsi la plasticité neuronale (**Malhi et al,2013**).

2.4 Effets biologiques et pharmacologiques

Le lithium est reconnu pour ses effets biologiques multiples, notamment ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et cytoprotectrices. Ces effets sont principalement attribués aux ions lithium (Li⁺), indépendamment de la forme saline administrée. En particulier, le lithium agit sur plusieurs voies de signalisation cellulaire, notamment par l'inhibition de l'enzyme Glycogen synthase kinase-3, ce qui permet de réguler le stress oxydatif, l'apoptose et les réponses inflammatoires (**Malhi et al., 2020**).

Par ailleurs, des études récentes ont montré que le lithium peut réduire la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et améliorer les défenses antioxydantes cellulaires, contribuant ainsi à la protection des tissus contre les dommages oxydatifs (**Machado-Vieira et al., 2022**). Ces propriétés expliquent l'intérêt croissant pour l'utilisation du lithium dans des modèles expérimentaux de lésions tissulaires.

2.5 Toxicité de lithium orotate :

Le lithium orotate, à l'instar des autres sels de lithium, peut induire des effets toxiques dépendants de la dose administrée. Cette toxicité est principalement liée à la libération d'ions lithium (Li^+), qui représentent la forme active responsable des effets biologiques observés (**Murbach et al., 2021**).

2.5.1. Toxicité aiguë et subchronique

Des investigations toxicologiques récentes menées chez le rat ont permis d'évaluer les effets d'une exposition orale répétée au lithium orotate. Les résultats indiquent l'absence d'effets indésirables significatifs jusqu'à une dose de 400 mg/kg, correspondant à la valeur de NOAEL. Par ailleurs, aucune activité génotoxique n'a été détectée dans les conditions expérimentales utilisées, ce qui suggère un profil de sécurité relativement favorable à court terme (**Murbach et al., 2021**).

2.5.2. Toxicité rénale

L'élimination du lithium s'effectue principalement par voie rénale, ce qui rend les reins particulièrement sensibles à ses effets toxiques. Certaines études ont montré que l'administration de lithium orotate peut entraîner une accumulation du lithium au niveau rénal, pouvant altérer la fonction de cet organe, notamment en cas d'exposition prolongée ou de doses élevées (**Smith et Schou, 1979**).

Ainsi, même si le lithium orotate est parfois présenté comme mieux tolérer, le risque de néphrotoxicité ne peut être exclu et doit être pris en considération.

2.5.3. Toxicité hépatique

Les données relatives à la toxicité hépatique du lithium orotate demeurent limitées. Néanmoins, compte tenu des effets systémiques du lithium, des perturbations indirectes de la fonction hépatique peuvent survenir, en particulier dans des conditions associées à un stress oxydatif accru (**Murbach et al., 2021**).

Dans les modèles expérimentaux utilisant la Streptozotocin, le foie est particulièrement exposé aux lésions oxydatives, ce qui peut accentuer les effets délétères potentiels **(Raza et al., 2023)**.

2.5.4. Accumulation tissulaire

Des travaux antérieurs ont suggéré que le lithium orotate pourrait favoriser une accumulation plus importante du lithium dans certains organes tels que les reins, le foie et le cerveau **(Smith et Schou, 1979)**. Toutefois, ces observations restent discutées, car des études plus récentes n'ont pas mis en évidence de différences marquées dans la distribution tissulaire du lithium selon la forme utilisée **(Murbach et al., 2021)**.

2.5.5. Facteurs influençant la toxicité

L'expression de la toxicité du lithium orotate dépend de plusieurs paramètres, notamment la dose administrée, la durée du traitement ainsi que l'état fonctionnel des reins. Une altération de la fonction rénale peut en effet entraîner une diminution de l'élimination du lithium, favorisant ainsi son accumulation et augmentant le risque d'effets indésirables **(Murbach et al., 2021)**.

2.6 Comparaison avec les autres sels de lithium

Le lithium orotate se distingue des autres sels de lithium, notamment le carbonate de lithium, par la présence de l'acide orotique comme ligand. Cependant, les données scientifiques disponibles indiquent que le mécanisme d'action reste similaire, puisque l'effet biologique est lié à l'ion lithium (Li^+).

En revanche, certaines différences pharmacocinétiques ont été suggérées, notamment une possible amélioration de la pénétration cellulaire. Toutefois, ces hypothèses restent controversées, car plusieurs études n'ont pas démontré de différences significatives en termes d'absorption, de distribution ou d'élimination entre les différentes formes de lithium **(Murbach et al., 2021 ; Pacholko et Bekar, 2023)**.

2.7 Limites et controverses

Malgré l'intérêt scientifique pour le lithium orotate, les connaissances actuelles présentent plusieurs limites. La majorité des études disponibles sont anciennes ou réalisées sur des modèles animaux, et les données cliniques chez l'homme restent très limitées.

De plus, l'absence de consensus concernant ses avantages pharmacocinétiques et thérapeutiques par rapport aux sels classiques de lithium constitue un point de controverse majeur. Cette situation est également liée au statut du lithium orotate, qui est généralement commercialisé comme complément alimentaire et non comme médicament, ce qui limite les recherches cliniques approfondies.

CHAPITRE 04 : MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Objectif de l'étude :

L'objectif de notre travail est évalué l'effet thérapeutique de l'orotate de lithium chez les rats wistar adulte suite à une intoxication hépatique et rénale par la streptozotocine est cela selon une étude biochimique, hématologique.

2. Produits utilisés :

L'orotate de lithium :

L'orotate de lithium $C_5H_5LiN_2O_5$ est un sel organique du lithium utilisé pour évaluer ses effets biologiques et protecteurs potentiels.

Ces produits ont été obtenus auprès de fournisseurs spécialisés Dr. GIOVANNI ROVIELLO senior Resaarsher at institue of Biostructure and Bioimaging (IBB) of the Italian National Council for Research (CNB) et préparés selon les besoins du protocole expérimental.

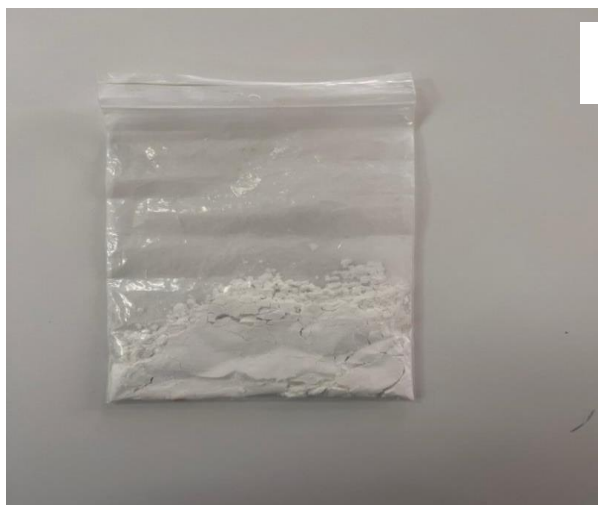


Figure 10: l'orotate de lithium

Streptozotocine :

La streptozotocine (STZ) $C_{14}H_{27}N_5O_{12}$ est un composé chimique naturellement produit par la bactérie *Streptomyces achromogenes*. Elle est largement utilisée dans la recherche expérimentale pour induire le diabète chez les animaux en raison de sa toxicité sélective



Figure 11: Streptozotocine

3. Animaux d'expérimentation :

Les expériences sont réalisées sur des rats, albinos, de souche wistar. Ils sont disposés dans une animalerie ventilée, à une température de $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Un éclairage artificiel établit un cycle jour/nuit. Les animaux étaient répartis dans des cages, en raison de 5 rats par cage, les rats avaient un poids qui varie entre 250 et 400. Les rats ont été divisé en cinqgroupes : témoin, tampon citrate, intoxiqué, témoin traité avec l'Orotate de lithium, intoxiqué traité avec l'Orotate de lithium.

4. Induction de diabète :

Les rats ont été rendus diabétiques par administration de streptozotocine. Une dose de 40 mg/kg de streptozotocine, diluée dans un tampon citrate de sodium froid fraîchement préparé (0,01 M, pH = 4,5), a été injectée aux rats par voie intra péritonéale après une nuit de jeûne.

Ensuite, une solution de glucose à 5 % a été ajoutée à l'eau potable pendant les 48 heures suivant l'injection afin de prévenir l'hypoglycémie précoce.

Le suivi de la glycémie et des corps cétoniques urinaires a été effectué pendant une semaine à partir du jour suivant l'injection.

Après une semaine, les rats présentant une glycémie à jeun supérieure à 250 mg/dL ont été considérés comme rats diabétiques (Kotian et al.,2019).

5. Préparation de solution injectable :

- L'orotate de lithium est diluée dans l'eau physiologie NaCl 0.9%

La dose injectée : 87mg/kg/5ml

Dissoudre 87mg lithium orotate dans 5ml NACL 0.9%

- Poudre de streptozotocine

Peser la streptozotocine (Sigma 85882) et la conserver à -20°C en aliquotes (25-100mg) dans des tubes coniques bien fermés avec bouchon et parafilm, clairement étiquetés avec le nom du produit chimique et le poids.

- Citrate de sodium 0.1M

Dissoudre 1.47g de citrate de sodium tribasique dihydraté (Sigma C0909, PM294.10) dans 50ml d'eau distillée, conserver à température ambiante.

- Acide citrique 0.1M

Dissoudre 1.05 g d'acide citrique monohydraté (Sigma C1909, PM210,14) dans 50ml d'eau distillée, conserver à température ambiante.

- Préparation le tampon citrate frais le matin en mélangeant 20ml de citrate de sodium 0.1M avec 30ml d'acide citrique 0.1M afin d'obtenir un tampon citrate 0.1M. Ajuster le p H à 4.0 à l'aide de NaOH 1N. Filtrer pour stériliser le tampon citrate et le conserver dans un tube conique stérile sur glace (**Like et al., 1976**).

6. La répartition des groupes

En premier lieux nous avons répartis 25 rats sont divisées on 5 lots :

- **Lot témoin (5 rats)** : Il sert de contrôle, les rats n'ont subis aucun traitement.
- **Lot tampon citrate (contrôle positif) (5rats)** : les rats ont subi une injection d'une dose de 0,1 ml/10 g de tampon citrate.
- **Lot intoxiqué (5rats)** : les rats ont subi une injection par une dose de 40mg/ Kg de STZ.
- **Lot témoin traité (5rats)** : les rats ont subi une injection par une dose de 87mg/Kg de l'orotate de lithium pendant 15 jours.
- **Lot intoxiqué traité par l'orotate (5rats)** : Les rats ont subi une injection par une dose de 40mg /kg de STZ. Après une semaine, permettant l'installation de l'hyperglycémie, un traitement par orotate de lithium 87 mg/kg a été administré quotidiennement pendant une durée de 15 jours (**Figure 12 et 13**).

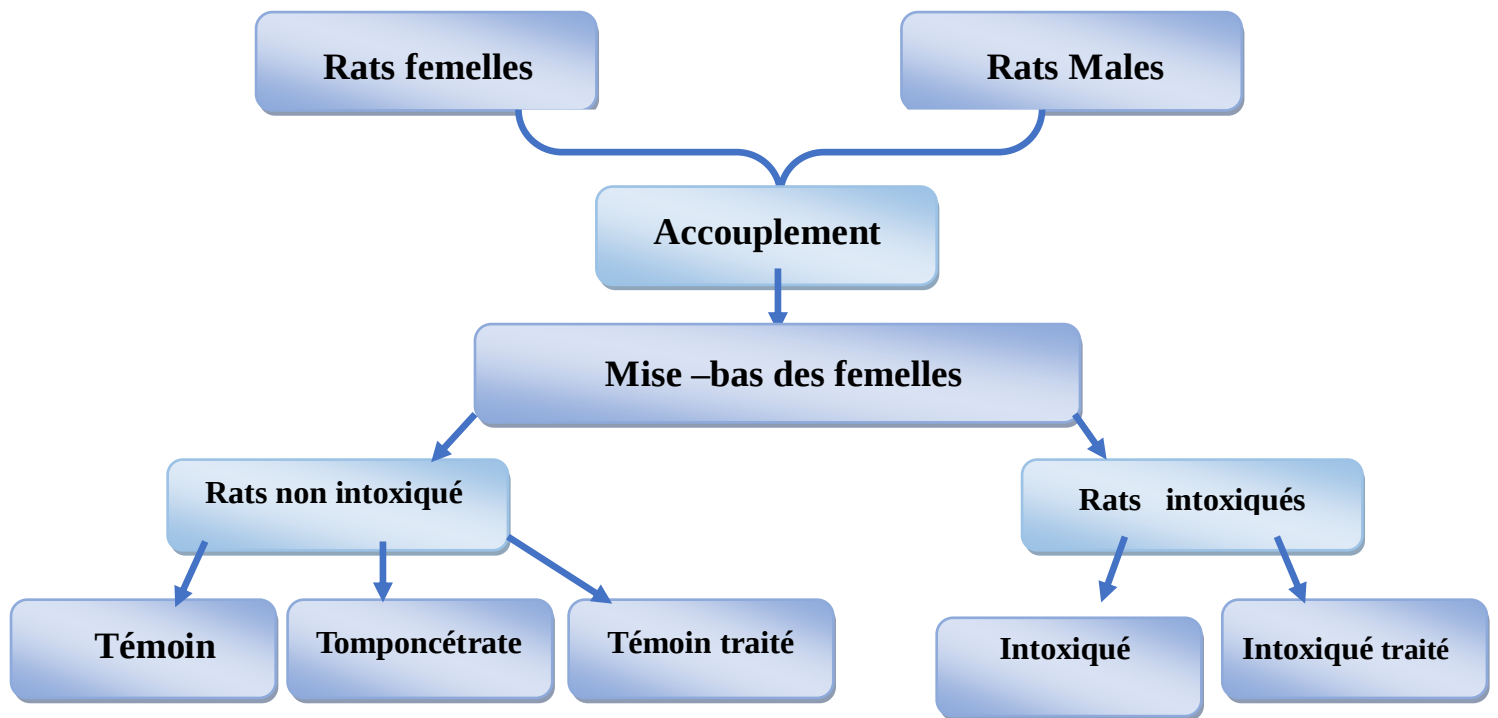


Figure 12: Diagramme récapitulant le protocole expérimental.

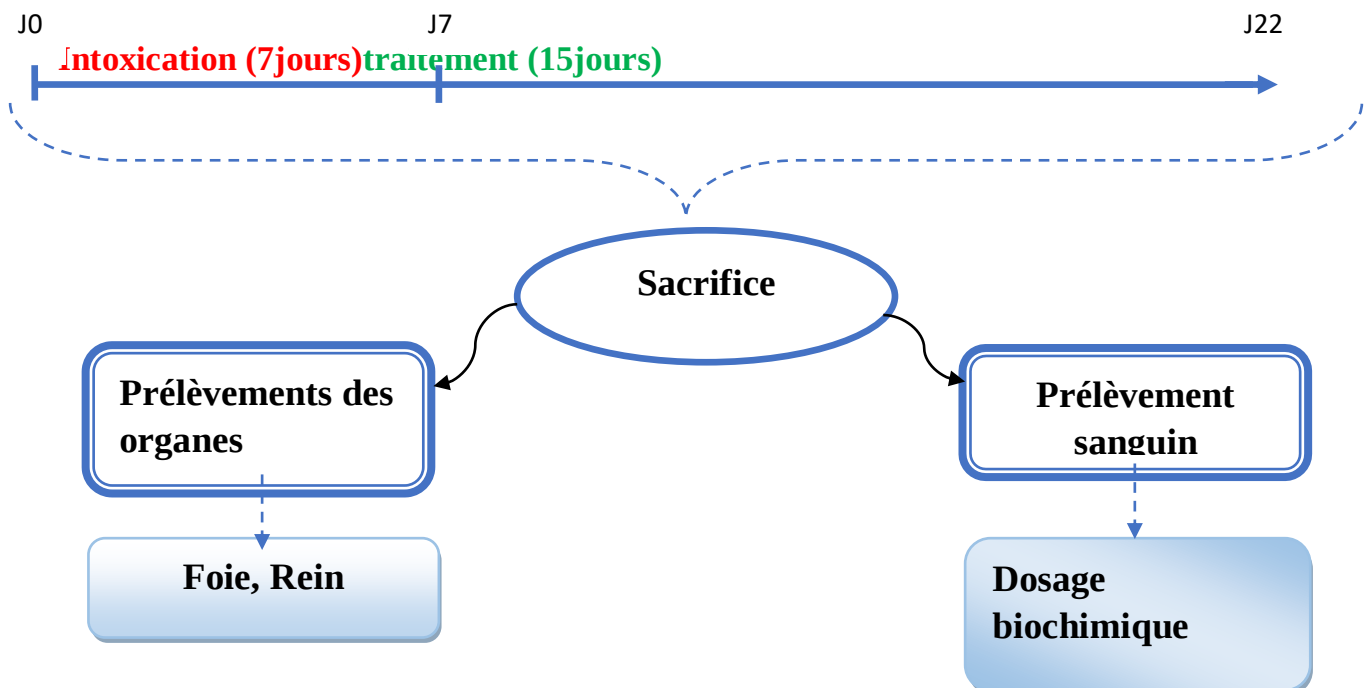


Figure 13: la chronologie de la période expérimentale.

7. Sacrifice

A la fin de l'expérimentation, les animaux sont sacrifiés le matin par décapitation. Les rats ont été préalablement anesthésiés à l'aide de chloroforme.

Le sang récupéré dans un tube EDTA pour les analyses hématologiques (FNS), dans des tubes héparines pour les analyses biochimiques.

Le corps de l'animal est ouvert les organes (foie, rein) sont soigneusement prélevée, rince avec l'eau physiologique (NaCl à 0.9%) froid, les organes sont fixés dans un formol.

8. Le prélèvement sanguin :

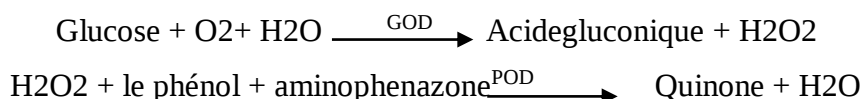
Après une période de 12 heures de jeûne, les jeunes rats sont sacrifiés par décapitation après les anesthésiés par le chloroforme en intrapéritonéale. Le sang a été récupéré dans des tubes à EDTA pour les analyses hématologiques et des tubes héparinés pour les dosages des différents paramètres biochimiques.

9. Les analyses médicales

9.1 Les dosages biochimiques :

9.1.1 Dosage de la glycémie

La méthode utilisée pour le dosage de la glycémie est une méthode colorimétrique (Kit SPINREACT). Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose sanguin en acide gluconique en formant le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ce dernier est détecté par le phenol-aminophenazone avec la présence de la peroxydase (POD).

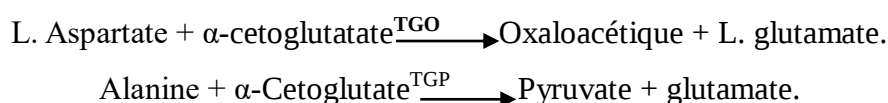


L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du glucose dans l'échantillon, calculé par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 505nm.

9.2 Exploration de la fonction hépatique :

9.2.1. Dosage des transaminases (ASAT-ALAT)

L'aspartateaminotransférase ASAT (TGP) et l'alanine aminotransférase ALAT (TGO), font partie d'un groupe d'enzymes, les aminotransférases ou transaminases, qui catalysent la transformation réversible des acides α -cétoniques en acides aminés par transfert de groupes amines.

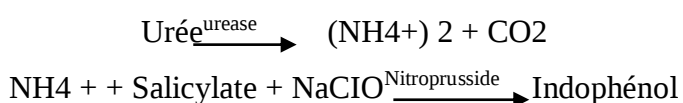


L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de ces enzymes dans le sang, calculé par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 505nm à l'aide d'un KitChronolab.

9.3 Exploration de la fonction rénale :

9.3.1 Dosage de l'urémie

L'urée sanguine est hydrolysée enzymatiquement en ammonium (NH₄⁺) et dioxyde de carbone (CO₂). L'ion ammonium former entre en réaction avec salicylate et hypochlorite (NaClO), dans la présence du catalyseur Nitroprusside pour former l'indophénol de couleur verte, le Kit utilisé est Chrono Lab.



L'intensité de la couleur est mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 580nm.

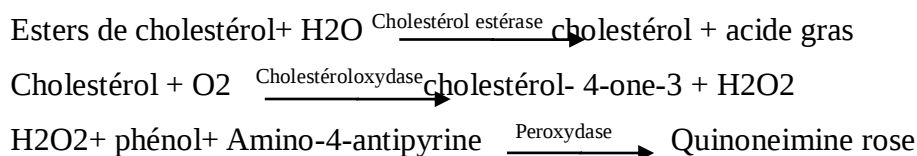
9.3.2 Dosage de la créatinine

La méthode utilisée pour le dosage de la créatinine est une méthode colorimétrique (Kit Chronolab). La Créatinine réagit avec le picrate alcalin en produisant une coloration orangée. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon, la densité optique est mesurée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 492 nm.

9.4 Dosage des lipides

9.4.1 Dosage de Cholestérol

Le dosage de cholestérol se fait par un test enzymatique colorimétrique. Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et d' amino 4 antipyrine en présence de phenol et de peroxydase (Kit Biomaghreb).



La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol. La lecture à 505 nm.

9.4.2 Dosage des triglycérides

Les triglycérides sont des graisses qui fournissent à la cellule son énergie. Tout comme le cholestérol, ils sont transportés vers les cellules de l'organisme par les lipoprotéines du sang. Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéine lipase (LPL) libèrent du glycérol et des gras libres. Le glycérol est phosphorylé par la glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par le GPO. Au final, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) réagit avec du 4-aminophénazone (4-AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge (Kit SPINERACT).

9.5 Détermination des paramètres hématologiques :

Les paramètres hématologiques à savoir les globules blancs (GB), globules rouges (GR), hémoglobine (HGB), Leucocyte (WBC), plaquettes (PLT), hématocrites (HCT).

10. Expression et analyse statistique des résultats

Les résultats sont exprimés par la moyenne (M) des valeurs individuelles, affectées de l'erreur standard à la moyenne (S.E.M). La comparaison de deux moyennes est effectuée par un test de Student. La comparaison de plusieurs moyennes est effectuée par une analyse de variance (ANOVA) avec le facteur intoxication (STZ, Témoin) et/ou le facteur traitement (orotate de lithium, eau physiologie) suivie éventuellement du test Post-Hoc Student-Newman-Keuls.

Les ANOVA à mesures répétées ont été utilisées pour l'analyse du facteur temps. Une probabilité $p < 0,05$ est considérée significative. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Sigma Stat (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Chapitre 05 :

Résultat et

interprétation

1. L'évaluation du poids corporel

Les résultats du poids corporel montrent que les animaux exposés à streptozotocine présentent une diminution significative ($p<0.05$) du poids corporel à celle des rats témoins pendant la durée de l'intoxication.

Par ailleurs, les résultats des poids corporels chez les rats intoxiqués par STZ et traité par l'orotate de lithium enregistré une augmentation significative ($p<0.05$) par rapport les rats intoxiqués non traité (**Tableau 2**).

Tableau 2:Evaluation des paramètres pondéraux chez les différents

Le lot	Poids
Témoin	381,20± 5,75
Tampon citrate	376,85± 4,21
Témoin traité	379,43± 4,87
Intoxiqué	298,71± 5,36 *
Intoxiqué traité	338,52± 5,02*

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SEM (*: $p<0.05$).

2. Le suivi de la glycémie des rats

Le suivi de la glycémie au cours de l'expérimentation a montré une augmentation importante des taux de glucose sanguin 7 jours après l'administration de la streptozotocine, confirmant ainsi l'installation de l'état diabétique chez les rats intoxiqués. Après 15 jours de traitement, les rats ayant reçu l'orotate de lithium ont présenté une diminution progressive de la glycémie par rapport au groupe intoxiqué non traité (**Tableau3**).

Tableau 3 : L'évaluation de glycémie chez les différents groupes.

Le lots	J0	J4	J7	J10	J13	J15
Témoin	1,33 ±13	1,36±9	0,91±2	0,91±0,02	1,12±0,08	1,18±0,10
tompon citrate	0,74±25,8	1,29±14,6	1,40±24	1,16±0,11	1,10±0,09	1,14±0,12
témoin traité	1,28±0,15	1,32±0,12	1,25±0,10	1,30±0,11	1,27±0,09	1,29±0,08
intoxique	4,05±165,5	HI	HI	HI	HI	HI
intoxique traité	HI	HI	HI	2,80±0,35	1,95±0,28	1,20±0,22

3. Signes cliniques observés au cours de l'expérimentation

Au cours de l'expérimentation, une augmentation de la fréquence des mictions a été observée chez les rats intoxiqués par la streptozotocine. Cette polyurie est apparue après l'installation de l'état diabétique et s'est accompagnée d'une consommation d'eau plus importante. Chez les animaux traités par l'orotate de lithium. Une diminution de l'intensité de ce signe clinique a été observée, suggérant une amélioration partielle de l'état métabolique.

4. Dosage biochimie :

4.1. Glycémie :

Les résultats du dosage ont montré que le taux de glucose dans le sang est significativement élevé chez les rats intoxiqués par Streptozotocine par rapport à celui des rats témoins ($p < 0,001$).

De plus, une diminution significative ($p < 0,001$) du taux de glucose est observée chez les rats intoxiqués traités à l'Orotate par rapport à celui des rats intoxiqués (**Figure14**).

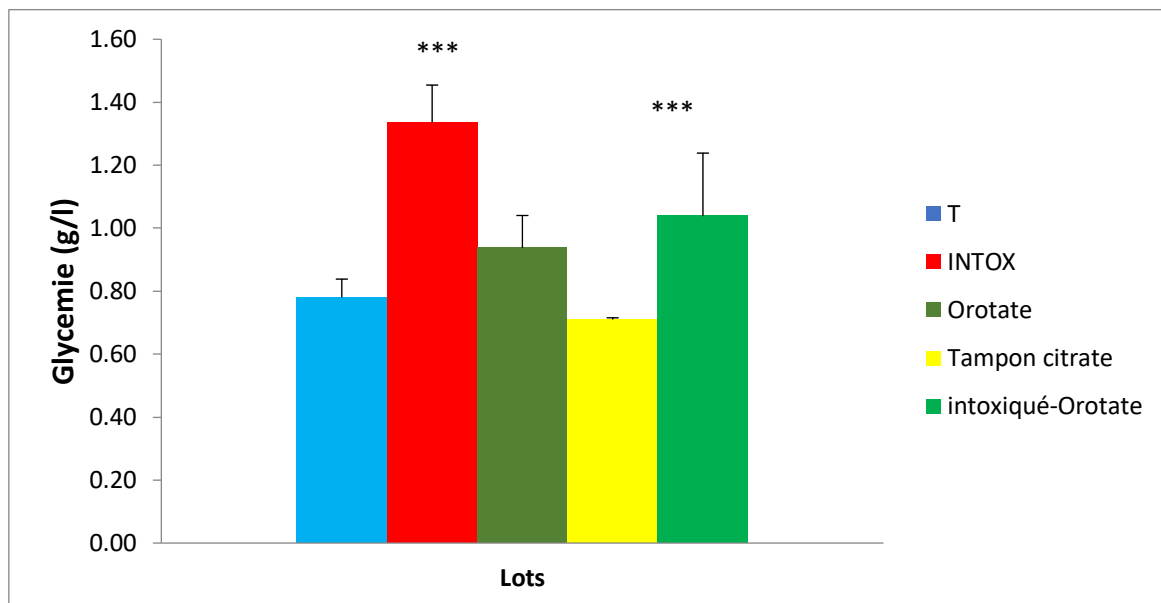


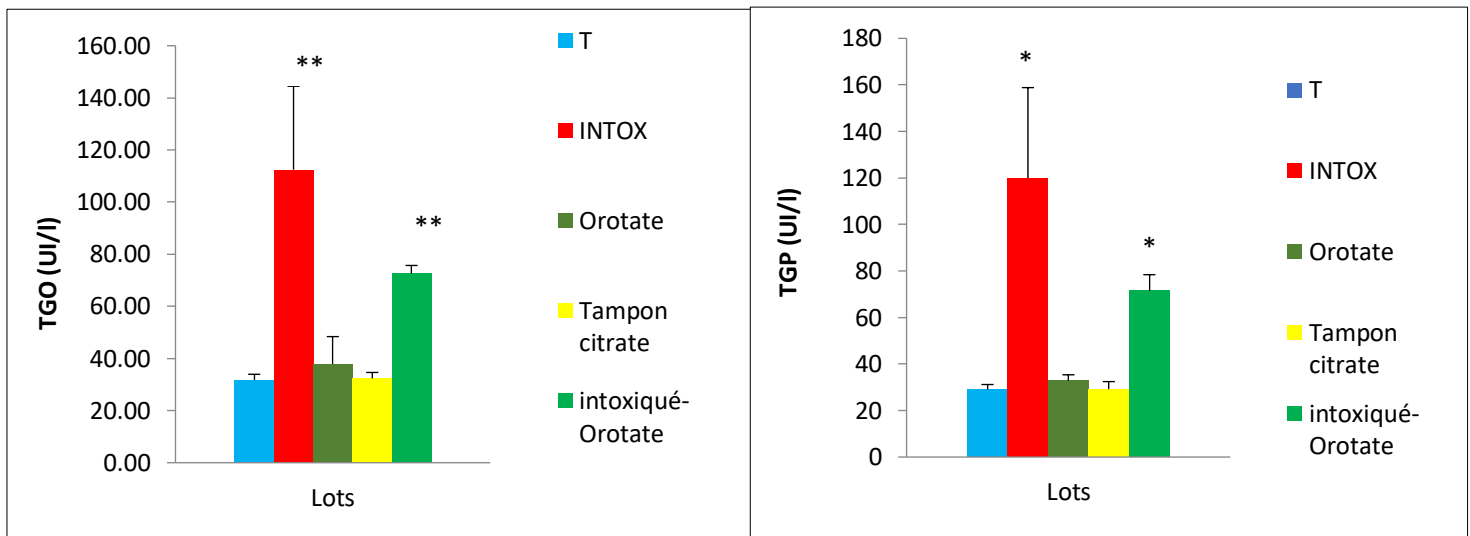
Figure 14:Le dosage de la glycémie chez les rats : témoins, témoins traités par orotate de lithium, tampon citrate, intoxiqués au STZ, intoxiqués et traités à Orotate de Lithium. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM ; (***) : $P < 0,001$.

4.2. Exploration de la fonction hépatique :

Dosage des transaminases ASAT (TGO) – ALAT (TGP)

Le dosage des transaminases a révélé une élévation significative dans le taux de l'ASAT chez les animaux intoxiqués par rapport à celui des rats témoins ($P < 0.01$), et une augmentation significative dans le taux de l'ALAT chez les rats intoxiqués par rapport à celui des rats témoins ($P < 0.05$). Cependant, les teneurs sériques de l'ASAT et de l'ALAT des animaux intoxiqués et traités par l'Orotate présentent une diminution significative par rapport à celle des animaux intoxiqués ($P < 0.01$; $P < 0.05$) (**Figure15**).

Figure 15: Le taux des transaminases (ASAT et ALAT) des rats : témoins, témoins traités,



tampon citrate, intoxiqués par STZ, intoxiqués traités à l'Orotate. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM : **: $P < 0.01$ (ASAT). *: $P < 0.05$ (ALAT).

4.3. Exploration de la fonction rénale

4.3.1. Dosage de l'urémie

Les résultats du dosage ont montré que le taux d'urée sanguine est significativement élevé chez les rats intoxiqués par rapport à celui des rats témoins ($P < 0.001$).

De plus, une diminution hautement significative du taux d'urée est observée chez les rats intoxiqués traités à l'Orotate ($P < 0.001$) par rapport à celui des rats intoxiqués (**Figure16**).

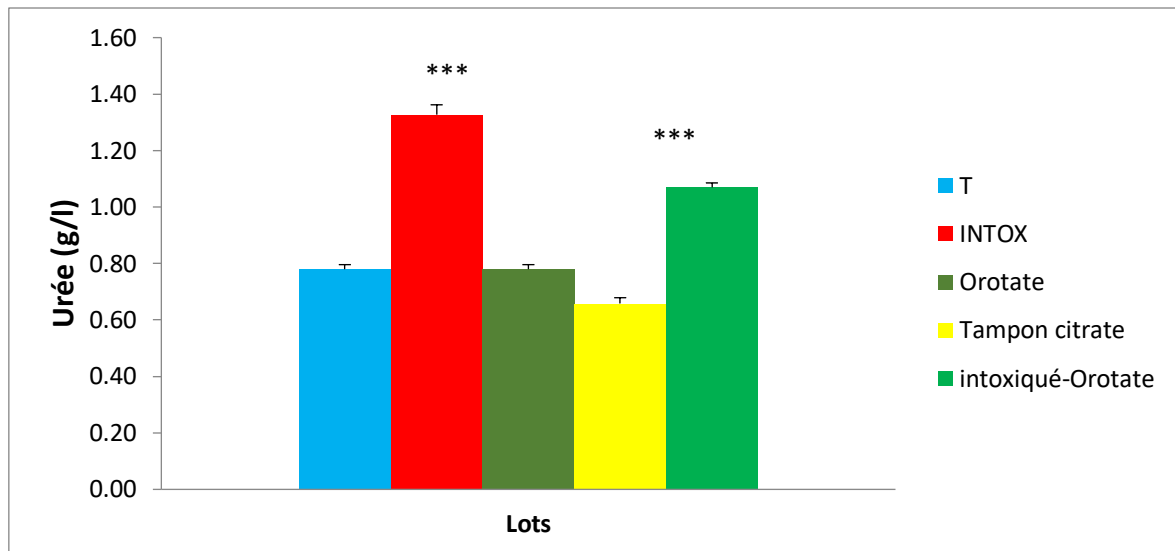


Figure 16 : le taux plasmatique de l'urée des rats : témoins, témoins traités, tampon citrate, intoxiqués par STZ, intoxiqués traités à l'orotate. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM (***: $P < 0.001$).

4.3.2. Dosage de créatinine

Les résultats du dosage ont montré que le taux de créatinine sérique est significativement élevé chez les rats intoxiqués par rapport à celui des rats témoins ($P < 0.001$).

De plus, une diminution significative du taux de créatinine est observée chez les rats intoxiqués traités à l'Orotate ($P < 0.001$) par rapport à celui des rats intoxiqués (**Figure 17**).

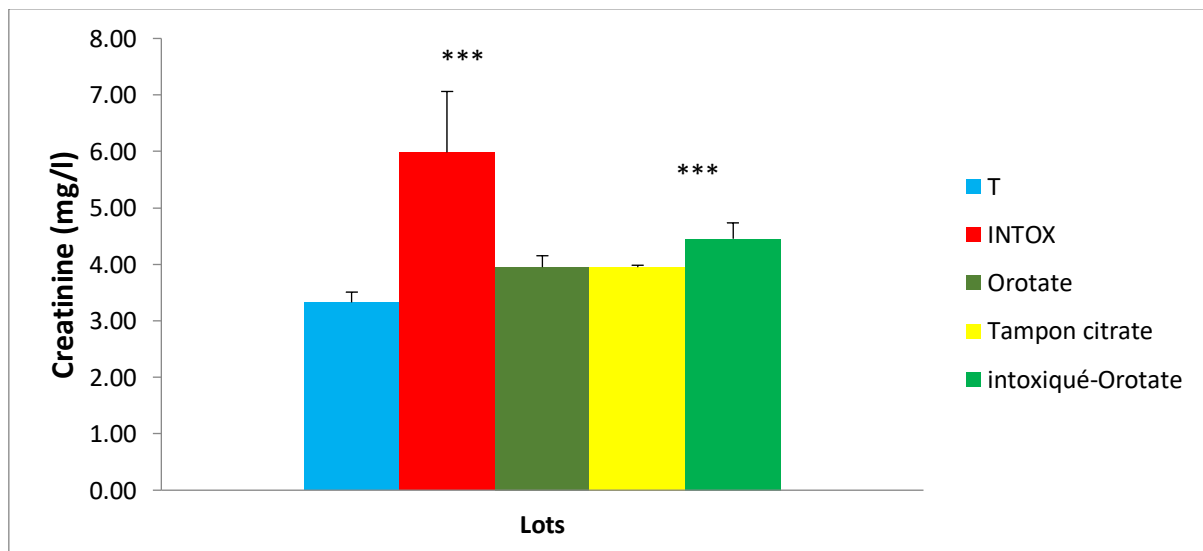


Figure 17: le taux de créatinine des rats : témoins, témoins traités, tampon citrate, intoxiqués par STZ, intoxiqués traités à l'orotate. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM (***: $P < 0.001$).

4.4. Dosage des lipides

4.4.1. Cholestérol

Les résultats du dosage ont montré que le cholestérol est significativement élevé chez les rats intoxiqués par rapport à celui des rats témoins ($P < 0.001$).

De plus, une diminution significative du cholestérol est observée chez les rats intoxiqués traités à l'Orotate ($P < 0.001$) par rapport à celui des rats intoxiqués (**Figure 18**).

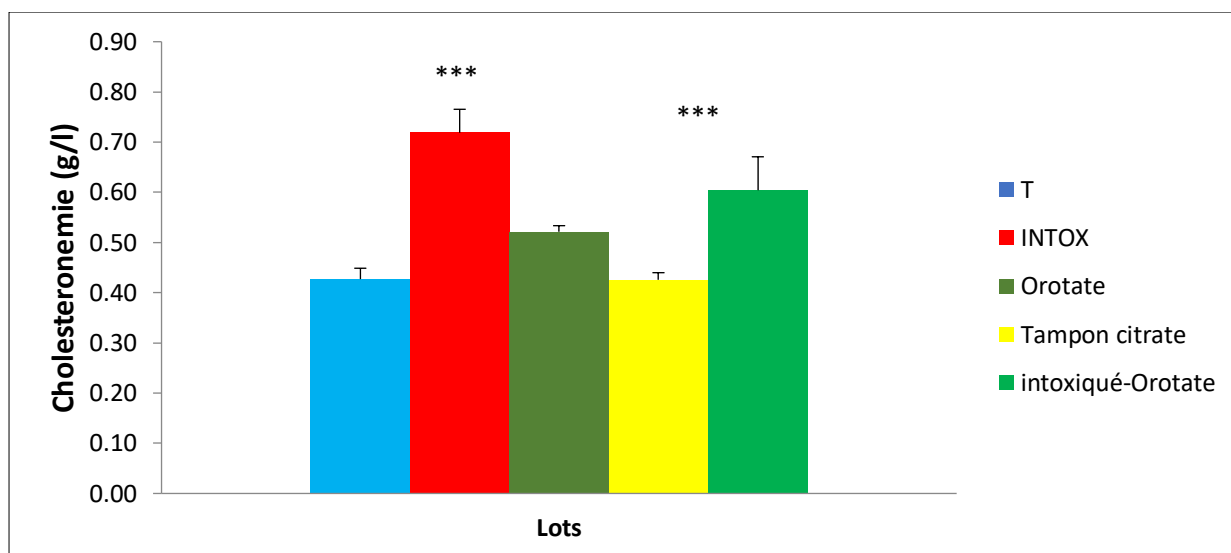


Figure 18: le taux de cholestérol des rats : témoins, témoins traités, tampon citrate, intoxiqués par STZ, intoxiqués traités à l'orotate. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM (***: $P < 0.001$).

4.4.2. Triglycérides

Les résultats du dosage ont montré que la teneur en triglycérides est significativement élevée chez les rats intoxiqués par rapport à celui des rats témoins ($P < 0.01$).

De plus, une diminution significative de la teneur en triglycérides est observée chez les rats intoxiqués traités à l'Orotate ($P < 0.01$) par rapport à celui des rats intoxiqués (**Figure 19**).

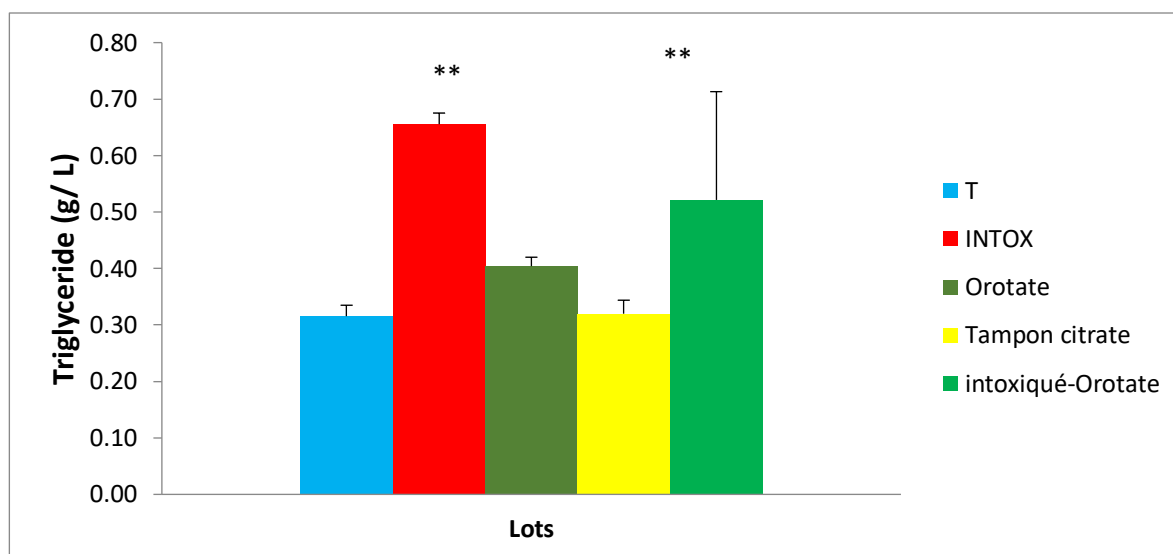


Figure 19: le teneur en triglycérides des rats : témoin, témoin traité, tampon citrate, intoxiqué par STZ, intoxiqué traité à l'orotate. Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM (**: $P < 0.01$).

5. Déterminer les paramètres hématologiques

L'analyse de la lignée rouge montre une augmentation simultanée du nombre de globules rouges (**RBC**), du taux d'hémoglobine (**HGB**) et de l'hématocrite (**HCT**) chez les rats intoxiqués en comparaison avec les rats témoins. À l'inverse, on enregistre une diminution de l'ensemble de ces trois paramètres chez les rats intoxiqués traités par l'orotate de lithium par rapport aux rats intoxiqués, marquant un retour vers les valeurs normales.

Les **plaquettes (PLT)**, on note une **chute importante** de leur nombre chez les rats intoxiqués par rapport aux rats témoins. À l'inverse, une **augmentation nette** du taux de plaquettes est enregistrée chez les rats intoxiqués traités par l'orotate de lithium en comparaison avec les rats intoxiqués.

Pour les **globules blancs (WBC)**, on observe une **baisse** de leur nombre chez les rats intoxiqués ainsi que chez les rats intoxiqués traités par l'orotate de lithium par rapport aux rats témoins.

Tableau 4 : Comparaison des paramètres hématologiques entre les rats : témoins, témoins traités, intoxiqués par STZ, intoxiqués traités à LO, Tampon citrate

Le lot	WBC	RBC	HGB	HCT	PLT
Témoin	8.32 $\pm$ 5.3	6.70 $\pm$ 1.2	15.16 $\pm$ 0.24	37.28 $\pm$ 1.88	1072.4 $\pm$ 183
Tampon citrate	8.3 $\pm$ 1.5	7.11 $\pm$ 0.20	13.7 $\pm$ 0.8	35.44 $\pm$ 1.54	702.4 $\pm$ 481
témoin traité	9.98 $\pm$ 3.98	6.29 $\pm$ 0.50	14.04 $\pm$ 0.89	33.68 $\pm$ 2.55	765 $\pm$ 81.25
Intoxiqué	7.7 $\pm$ 4.4	7.86 $\pm$ 1.17	16.12 $\pm$ 2.1	40.54 $\pm$ 5.55	214.4 $\pm$ 65.55
intoxiqué traité	5.96 $\pm$ 1.34	6.97 $\pm$ 0.76	13.5 $\pm$ 1.75	35.46 $\pm$ 4.7	487.6 $\pm$ 208

DISCUSSION

○ **Discussion :**

Le diabète sucré constitue l'une des maladies métaboliques les plus répandues dans le monde. Cette pathologie chronique est caractérisée par une hyperglycémie persistante résultant d'une altération de la sécrétion de l'insuline, de son action ou des deux à la fois. En effet, de nombreux travaux expérimentaux ont montré que l'hyperglycémie prolongée induit des perturbations métaboliques et physiologiques affectant plusieurs organes, notamment le foie, les reins, le pancréas ainsi que le système cardiovasculaire (**American Diabetes Association, 2024 ; International DiabetesFederation, 2021**). Dans les modèles expérimentaux, le diabète induit par la streptozotocine (STZ) est largement utilisé pour étudier les mécanismes physiopathologiques de la maladie ainsi que l'efficacité potentielle de nouvelles approches thérapeutiques (**Szkudelski, 2001**).

Par ailleurs, l'intérêt porté aux sels de lithium, notamment l'orotate de lithium, s'est considérablement accru ces dernières années en raison de leurs propriétés biologiques potentiellement bénéfiques. En effet, plusieurs études suggèrent que cette forme pourrait exercer des effets thérapeutiques contre les altérations cellulaires induites par le stress oxydatif et les désordres métaboliques, notamment grâce à ses propriétés antioxydantes et cytoprotectrices(**Zhang et al., 2021**). De plus, **Murbach et al. (2021)** ont démontré l'innocuité et la bonne tolérance du lithium orotate chez le rat, ce qui soutient son utilisation dans les études expérimentales et ouvre des perspectives quant à son potentiel intérêt biomédical.

Notre travail a pour but d'évaluer l'effet thérapeutique de l'orotate de lithium face aux toxicités hépatique et rénale induit par la streptozotocine chez les rats Wistar.

1. L'effet du streptozotocine et l'effet du traitement par l'orotate de lithium sur le poids corporel

Les résultats de poids corporelobtenu ont montré qu'il existe un effet du STZ chez les rats. La perte de poids observée chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine a également été rapportée dans des études récentes, confirmant que ce phénomène est une conséquence directe des altérations métaboliques liées à l'insulinopénie et au catabolisme énergétique accru (**Srinivasan et Ramarao, 2022**).

Les résultats de poids corporel obtenu ont montré qu'il existe un effet bénéfique de l'orotate chez les rats témoins traités par rapport témoin et intoxiqué traité par rapport intoxiqué non traité.

De plus, certains sels de lithium ont été associés à des effets métaboliques indirects, bien que les données spécifiques concernant l'orotate de lithium restent limitées et principalement extrapolées des effets généraux du lithium (**Malhi et Gitlin, 2016**). Cette variation corporelle peut donc refléter un effet thérapeutique potentiel du traitement sur l'équilibre énergétique des animaux diabétiques.

2. Impact du Streptozotocine et l'Orotate de lithium sur les paramètres biochimiques

Notre schéma expérimental réalisé sur des rats wistar a permis de constater les perturbations causées par Streptozotocine et leurs désordres sur les paramètres biochimiques et l'effet de l'Orotate de lithium contre ces perturbations.

2.1. Impact du streptozotocine et l'orotate de lithium sur la glycémie

La glycémie est un indicateur biologique représentant la quantité de glucose présente dans la circulation sanguine (**American Diabetes Association, 2024**).

L'exposition des rats au streptozotocine a induit une augmentation significative du taux de glucose sanguin en comparaison avec la glycémie des rats témoins. Ces résultats sont en accords avec les résultats de **YAZID et al (2024)**; **CHERRAD (2022)** ; **DJELLOULI (2019)** où la glycémie était plus élevée chez les rats intoxiqués par streptozotocine que chez les rats témoins. Cela signifie que l'administration de la streptozotocine provoque une altération du métabolisme énergétique, se traduisant par une hyperglycémie persistante. Cette élévation de la glycémie pourrait être liée à une augmentation de la glycogénolyse hépatique et musculaire, mobilisée afin de répondre aux besoins énergétiques de l'organisme (**Szkudelski, 2001** ; **Lenzen, 2008**). De plus, **King (2012)** a confirmé que le modèle expérimental induit par la STZ reproduit efficacement les principales caractéristiques biochimiques du diabète, notamment l'élévation de la glycémie à jeun et l'altération du métabolisme énergétique. Ces observations corroborent parfaitement nos résultats, qui montrent une perturbation marquée de l'homéostasie glucidique chez les animaux diabétiques par rapport aux rats normoglycémiques.

En revanche, les résultats obtenus concernant la glycémie chez les rats diabétiques induits par la STZ et traités par le lithium orotate montrent une diminution du taux de glucose sanguin par rapport au groupe diabétique non traité. Cette diminution pourrait suggérer un effet bénéfique du lithium orotate sur le métabolisme glucidique. Des études ont rapporté que le lithium exerce des effets thérapeutiques contre certaines complications du diabète expérimental, notamment par la réduction du stress oxydatif et la préservation de la fonction des cellules β pancréatiques (**Zhang et al., 2021**).

Cependant, **Murbach et al. (2021)** n'ont observé aucune modification significative de la glycémie chez les rats traités par le lithium orotate dans leur étude toxicologique, indiquant que ce composé n'altère pas le métabolisme du glucose dans des conditions physiologiques normales. La diminution observée dans notre étude pourrait donc être liée au contexte diabétique induit par la STZ et nécessite des investigations complémentaires pour élucider les mécanismes impliqués.

2.2. Sur la fonction hépatique

Le foie est un organe central du métabolisme, impliqué dans la régulation de l'homéostasie énergétique, la synthèse des protéines plasmatiques et la détoxification de nombreux composés (**Hall et Hall, 2021**). Les enzymes hépatiques, notamment l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT), sont considérées comme des marqueurs biochimiques sensibles de l'intégrité hépatocellulaire. Leur augmentation dans le sérum est généralement associée à une atteinte ou une nécrose des hépatocytes (**Giannini et al., 2005**). Ainsi, le dosage de ces transaminases constitue un outil essentiel pour l'évaluation de la fonction hépatique et la détection précoce des lésions du foie (**Kwo et al., 2017**).

Nous avons également remarqué que le taux des teneurs sériques des transaminases (ASAT et ALAT) est augmenté significativement chez les rats intoxiqués par STZ comparé à celle de témoins. L'étude de **CHERRAD (2022)** a montré que STZ provoquent des atteintes hépatiques avec une augmentation des transaminases **Rehman et al (2023) ; Suhail et al (2008)**.

Par ailleurs, on a remarqué une baisse significative des paramètres hépatiques suite à l'administration de l'orotate chez les rats intoxiqués traités par rapport les rats intoxiqués. Ces résultats est en accord avec **murbach (2021)** qui ont rapporté que l'orotate de lithium

augmentait progressivement avec la dose, mais restait dans les limites normales et n'était associée à aucune lésion du tissu hépatique. Les chercheurs ont donc considéré qu'il s'agissait d'une adaptation et non d'une véritable toxicité hépatique.

2.3. Sur la fonction rénale

L'urée et la créatinine sont des biomarqueurs couramment utilisés pour évaluer la fonction rénale. Leurs concentrations sanguines reflètent la capacité des reins à filtrer et à éliminer les déchets métaboliques de l'organisme (**Burtis et Bruns, 2015**). Une augmentation des taux sériques de l'urée et de la créatinine est généralement associée à une altération de la fonction rénale et à une diminution du débit de filtration glomérulaire (**Levey et al., 2019**).

Nous avons enregistré des taux élevés d'urée et de créatinine au niveau sérique chez les rats exposés à streptozotocine par rapport aux rats témoins. Plusieurs auteurs reportent des résultats similaires **Djellouli (2019) ; yazid et loukkad (2023)**

L'augmentation du taux d'urée et de créatinine chez les rats intoxiqués à streptozotocine reflète un dysfonctionnement rénal. Par ailleurs, l'élévation de l'urée et de la créatinine reflète une altération de la fonction rénale chez les animaux diabétiques. Cette néphrotoxicité est une conséquence bien documentée du diabète expérimental induit par la STZ, résultant à la fois de la glycation des protéines, et de la dégradation progressive de la fonction glomérulaire (**Furman, 2015; Eleazu et al., 2013**). Ainsi, ces modifications confirment que le modèle STZ reproduit les complications rénales associées au diabète humain. De plus, l'hyper urémie est un indicateur de pronostic de la maladie rénale du diabète sucré, des maladies cardiovasculaires et de l'inflammation (**Sheikhbaahaei et al ., 2014**).

D'autre part, après le traitement par l'orotate de lithium sur les rats intoxiqués, on a remarqué une diminution de l'urée et la créatinine chez les rats intoxiqués traité par rapport les rats intoxiqués, nos résultats sont en concordance avec les travaux de **MURBACH (2021) ; SHATERPOUR et al (2017);ABOULTHANA et al (2018);PACHOLKO (2023)** qui ont évalué que l'orotate de lithium présente un effet protecteur contre l'hépatonéphrotoxicité.

Les taux de créatinine (CREA) n'ont pas varié significativement entre les groupes, ce qui indique l'absence d'effet indésirable manifeste sur la fonction rénale. L'urée (UREA) a

légèrement augmenté, mais est restée dans les valeurs de référence normales et n'était pas associée à des modifications histologiques rénales (**Murbach, 2021**).

L'amélioration observée des paramètres rénaux chez les rats traités par l'orotate de lithium pourrait être liée à la capacité de cette forme de lithium à pénétrer plus efficacement dans les cellules. Selon **Nieper (1973)**, l'orotate agirait comme un transporteur facilitant l'entrée du lithium dans les tissus, permettant ainsi l'obtention d'effets biologiques à de faibles doses. Cette propriété pourrait contribuer à la thérapeutique cellulaire rénale et à l'atténuation des lésions provoquées.

2.4. Sur les lipides

Les lipides constituent un ensemble hétérogène comprenant les acides gras (saturés et insaturés), les triglycérides, les phospholipides ainsi que le cholestérol (**Nelson et Cox, 2021**). Après leur digestion au niveau intestinal, les lipides alimentaires sont absorbés par les entérocytes, où ils sont reconstitués sous forme de triglycérides puis incorporés dans des lipoprotéines, principalement les chylomicrons, afin d'être transportés vers les tissus périphériques pour être utilisés comme source d'énergie ou stockés (**Berg et al., 2019**).

Les résultats des paramètres lipidiques indiquent que le cholestérol sont significativement élevés chez les rats intoxiqués par STZ par rapport aux rats témoins. L'étude de **YAZID (2023)** ; **Ragbetli et Ceylan (2010)** le taux concentration de cholestérol montre une augmentation chez les rats intoxiqués.

Le traitement par le lithium orotate chez les rats intoxiqués par la STZ a entraîné une diminution du taux de cholestérol par rapport au groupe diabétique non traité. Cette amélioration pourrait être attribuée à un effet bénéfique du lithium sur le métabolisme lipidique et à sa capacité à atténuer les perturbations métaboliques induites par le diabète. En effet, plusieurs études ont montré que le lithium exerce un effet protecteur contre les complications du diabète expérimental en réduisant l'hyperglycémie, le stress oxydatif et les altérations des cellules β pancréatiques (**Zhang et al., 2021**). Par ailleurs, **Murbach et al. (2021)** ont démontré l'innocuité et la bonne tolérance du lithium orotate chez le rat, ce qui soutient son utilisation comme composé sûr dans les études expérimentales.

2.5. Les paramètres hématologiques

L'analyse des paramètres hématologiques révèle que l'induction du diabète expérimental par la streptozotocine (STZ) entraîne des perturbations significatives chez le lot intoxiqué, caractérisées par une augmentation des taux de globules rouges (RBC), d'hémoglobine (HGB) et d'hématocrite (HCT). Ce phénomène est classiquement attribué à une hemoconcentration sévère consécutive à la déshydratation et à la polyurie osmotique induites par l'état diabétique **(Eleazu et al., 2013)**. De plus, une thrombocytopénie marquée a été enregistrée chez ce même lot. Selon Hajam et al. **(2020)**, le stress oxydatif systémique généré par la STZ altère l'homéostasie hématopoïétique et accélère la destruction des plaquettes.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Murbach et al. **(2021)**, qui ont montré que l'administration répétée de l'orotate de lithium chez le rat n'entraîne pas de toxicité hématologique significative. Les auteurs ont rapporté que les variations observées des paramètres sanguins demeuraient dans les limites physiologiques et n'étaient associées à aucune lésion histopathologique. Ainsi, ces résultats suggèrent que l'orotate de lithium présente une bonne tolérance hématologique, sans effet délétère notable sur les paramètres sanguins étudiés.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'effet de l'orotate de lithium sur le diabète expérimental induit par streptozotocine chez le rat Wistar à travers l'analyse des différents paramètres biochimiques (glycémie, TGO, TGP, urée, créatine, cholestérol, triglycéride) et hématologique.

Les résultats obtenus de cette étude ont confirmé l'installation de l'état diabétique chez les animaux intoxiqués à la dose 40 mg/kg du STZ, comme en témoigne l'augmentation de la glycémie ainsi que les perturbations observées au niveau des paramètres biochimiques. En effet, les rats diabétiques ont présenté une élévation de l'urée et de la créatinine, traduisant une altération de la fonction rénale. Par ailleurs, une augmentation des activités des transaminases hépatiques (TGO et TGP) a été observée, indiquant une atteinte hépatique associée à l'hyperglycémie chronique.

L'administration de la streptozotocine a provoqué une altération du métabolisme lipidique, mise en évidence par une augmentation des concentrations sériques du cholestérol total et des triglycérides chez les rats diabétiques comparativement au groupe témoin. Ces modifications témoignent du déséquilibre métabolique associé à l'état diabétique et confirment les effets néfastes de l'hyperglycémie chronique induite par la STZ.

L'étude hématologique nous a permis d'observer que la streptozotocine a entraîné une perturbation au niveau des paramètres hématologiques (GB, GR, HGB, VMP, PLT, HCT, TMH),

Le traitement par l'orotate de lithium de dose 87 mg/kg a montré un effet bénéfique sur plusieurs paramètres étudiés. Les animaux traités ont présenté une amélioration de la glycémie ainsi qu'une tendance à la normalisation des paramètres rénaux, hépatiques, lipidiques et hématologiques par rapport au groupe diabétique non traité. Ces résultats suggèrent que l'orotate de lithium pourrait exercer un effet thérapeutique contre les altérations métaboliques induites par le diabète.

A la lumière de ces résultats trouvés :

Il serait envisageable d'entreprendre un protocole expérimental plus approfondi portant sur différents volets :

- Étudier l'effet de l'orotate de lithium sur le stress oxydatif (MDA, SOD, CAT, GPx).

- Réaliser une étude histopathologique du foie et des reins afin de mettre en évidence les éventuelles modifications tissulaires induites par le diabète et d'apprécier l'effet protecteur de l'orotate de lithium au niveau cellulaire.
- Évaluer son influence sur la sécrétion d'insuline et la régénération des cellules β pancréatiques.
- Tester différentes doses et durées de traitement.

Référence bibliographique

Référence bibliographique :

- Aboulthana, W. M., & Ibrahim, N. E.-S. (2018). A renoprotective role of chitosan against lithium-induced renal toxicity in rats. *Bulletin of the National Research Centre*, 42, Article 34.
- Akinyemi, O. A., Weldeslase, T. A., Odusanya, E., Akueme, N. T., Omokhodion, O. V., Fasokun, M. E., Makanjuola, D., Fakorede, M., & Ogundipe, T. (2023). Profiles and Outcomes of Women with Gestational Diabetes Mellitus in the United States. *Cureus*, 15(7), e41360. Doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.41360>
- Al-Nahdi, A. M. T., John, A., & Raza, H. (2017). Elucidation of molecular mechanisms of streptozotocin-induced oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial dysfunction in pancreatic β -cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 7054272. <https://doi.org/10.1155/2017/7054272>
- American Diabetes Association. (2023). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46(Supplement_1), S19–S40.
- American Diabetes Association. (2024). *Standards of care in diabetes—2024*. *Diabetes Care*, 47(Suppl. 1), S1–S350. <https://doi.org/10.2337/dc24-SINT>
- American Diabetes Association. (2024). *Standards of care in diabetes—2024*. *Diabetes Care*, 47(Suppl. 1), S1–S321.
- American Diabetes Association. (2024). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement_1), S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- **American Diabetes Association.** (2025). Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48(Supplement 1), S1-S21.
- Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, Banerjee S, Banerjee S, Downey L, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. *Eye*. juin 2020;34(S1):1-51.
- Arrivi, G., Fazio, N., Tafuto, S., Falconi, M., Campana, D., & Panzuto, F. (2025). Streptozotocin-based chemotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors: efficacy and toxicity profile. *Cancer Treatment Reviews*, 134, 102899.
- Arrivi, G., Fazio, N., Tafuto, S., Falconi, M., Campana, D., & Panzuto, F. (2025). Streptozotocin-based chemotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors: efficacy and toxicity profile. *Cancer Treatment Reviews*, 134, 102899.
- Arrivi, G., Fazio, N., Tafuto, S., Falconi, M., Campana, D., & Panzuto, F. (2025). Streptozotocin-based chemotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors: efficacy and toxicity profile. *Cancer Treatment Reviews*, 134, 102899.

- Arrivi, G., Fazio, N., Tafuto, S., Falconi, M., Carnaghi, C., Campana, D., Rinzivillo, M., & Panzuto, F. (2025). The efficacy of streptozotocin in managing pancreatic neuroendocrine neoplasms: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, 134, 102899. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2025.102899>
- Asfandiyarova N., Kolcheva N., Ryazantsev I., Ryazantsev V. (2007). Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus; *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 3, pp. 57-60
- Asghar, M. A., Li, L., Wu, J., et al. (2025). Understanding the impact of streptozotocin on diabetic male infertility: Perspectives from rodent models and pharmacological networking. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 26, 161. <https://doi.org/10.1186/s40360-025-00998-w>
- Ayoub S, Arabi M, Al-Najjar Y, Laswi I, Outeiro TF, Chaari A. Glycation in Alzheimer's disease and type 2 diabetes: the prospect of dual drug approaches for therapeutic interventions. *Mol Neurobiol*. 2025.
- Banting, F. G., Best, C. H., Collip, J. B., & Macleod, J. J. R. (1922). Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 12(3), 141–146.
- Bathina, S., et al. (2017). *Lipids in Health and Disease*, 16, 150.
- Baynest HW (2015). Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab*. 6:1-9.
- Baynest HW (2015). Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab*. 6:1-9.
- Baynest, H. (2015). *Maturity-onset diabetes of the young (MODY)*. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 100(2), 123–135.
- Biochemistry Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Gatto, G. J., & Stryer, L. (2019). *Biochemistry* (9th ed.). W. H. Freeman.
- Bliss, M. (1982). The discovery of insulin. University of Chicago Press.
- Bolzán, A. D., & Bianchi, M. S. (2002) Genotoxicity of streptozotocin *Mutation Research*, 512(2–3), 121–134. [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(02\)00057-1](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(02)00057-1)
- Bolzán, A. D., & Bianchi, M. S. (2002). Genotoxicity of streptozotocin. *Mutation Research*, 512(2-3), 121-134. [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(02\)00057-1](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(02)00057-1)
- Brownlee M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications, *Nature*, vol. 414, no. 6865, pp. 813– 820.

- Capdevila, J., Ducreux, M., García-Carbonero, R., Grande, E., Halfdanarson, T., Pavel, M., Tafuto, S., Welin, S., Valentí, V., & Salazar, R. (2022). Streptozotocin, 1982-2022: Forty years from the FDA's approval to treat pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 112(12), 1155-1167.
- Carter, S. K., Comis, R. L., & Blum, R. H. (1977). **Combination chemotherapy in solid tumors**. *Cancer Treatment Reviews*, 4(1), 1–28.
- CEEDMM. Diabète de type 2 [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 18 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/diabete-de-type-2/>
- Ceriello (2006). Oxidative stress and diabetes-associated complications; *Endocr. Pract.*, 12 (1)
- Choi, E., & Bai, X.-C. (2023). *The activation mechanism of the insulin receptor: A structural perspective*. *Annual Review of Biochemistry*, 92, 247–272. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-052521-033250>
- CNPM (collège national de pharmacologie médicale). Antidiabétiques : les points essentiels Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. 2019. <https://pharmacomedicale.org/>
- Coelho P, Rego AC. In: Ferreira R, Oliveira PF, Nogueira-Ferreira R, editors. Chapter 16 - Glucose, glycolysis, and neurodegenerative disorders. *Glycolysis: Academic*; 2024. pp. 333–84
- Correia, S. C., et al. (2011). *Ageing Research Reviews*, 10(2), 264–273.
- Couffignal, C., Chevillard, L., El Balkhi, S., Cisternino, S., & Declèves, X. (2017). The Pharmacokinetics of Lithium. In G. S. Malhi, M. Masson, & F. Bellivier (Éds.), *The Science and Practice of Lithium Therapy* (p. 25-53). Springer International Publishing.
- Curran G, Ravindran A (2014) Lithium for bipolar disorder: a review of the recent literature. *Expert Rev Neurother* 14:1079–1098
- Damasceno, D. C., Volpato, G. T., & Calderon, I. M. P. (2014). Experimental models for the study of diabetes mellitus. *Current Diabetes Reviews*, 10(4), 259–268. <https://doi.org/10.2174/1573399810666140826152753>
- Damasceno, D., Netto, A., Iessi, L., Gallego, Q., Corvino, B., Dallaqua, B., & Rudge, M. (2014). Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *Bio Med research international*, 1-11.
- Deng, Y., et al. (2009). *Journal of Neurochemistry*, 111(2), 426–436.
- Kandimalla, R., et al. (2017). *Biochimica et Biophysica Acta*, 1863(5), 1078–1089.

- Derbal, N., Hamri, S., & Beldi, H. (2022). Toxicité systémique et atteintes organiques des agents cytotoxiques : impact sur les fonctions hépatiques et rénales. *Journal de Toxicologie Expérimentale*, 12(3), 45-58.
- Devadason, P., 2018. Is there a role for lithium orotate in psychiatry? *Aust. N. Z. J. Psychiatr.* 52, 1107–1108.
- Djellouli, F. (2019). Effet d'un extrait aqueux de *Portulacaoleracea* sur la dyslipidémie, la glycémie, le statut redox et inflammatoire chez le rat soumis à un régime enrichi en cholestérol et rendu diabétique par injection de streptozotocine [Thèse de doctorat, Université Oran 1 Ahmed Ben Bella]. Dépôt institutionnel de l'Université Oran 1.
- Droge W. (2011). Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiol. Rev.*, 82. pp. 47-95
- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., & Chukwuma, S. C. (2013). Effect of streptozotocin-induced diabetes on liver and kidney function tests in rats. *Journal of Diabetes&MetabolicDisorders*, 12(1), 1–8.
- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013). Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals. *Journal of Diabetes&MetabolicDisorders*, 12, 60. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-60>
- **Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013).** Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 12(1), 60. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-60>
- Erejuwa O.O. (2012). Oxidative stress in diabetes mellitus: is there a role for hypoglycemic drugs and/or antioxidants; *Oxid. Stress Dis.* pp. 217-246
- Evans J. L., Goldfine I. D., Maddux B. A., and Grodsky G. M. (2003). Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?, *Diabetes*, vol. 52, no. 1, pp. 1–8.
- Evans, J. S., Gerritsen, G. C., Mann, K. M., & Owen, S. P. (1965). **Antitumor and diabetogenic activity of streptozotocin.** *Cancer Chemotherapy Reports*, 48, 1–5.
- Fatoumata BA, Mamadou Saïdou BAH, Mohamet SENE, Joseph Koulanzo SAMBOU, Modou Mbacké Gueye, El Hadji Makhtar BA (2020). Antidiabetic properties of *Moringa oleifera*: A review of the literature. *J. DiabetesEndocrinol.* 11: 18-29.
- Fischer, K. L., Jaffredo, M., Lang, J., & Raoux, M. (2021). Cellules α et β du pancréas Meilleures ennemies ou partenaires pour la vie. *médecine/sciences*, 37(9), 752-758

- Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93(1), 137–188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>
- Furman, B. L. (2015). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols in Pharmacology*, 70, 5.47.1–5.47.20.
- Furman, B. L. (2021). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols*, 1(4), e78. <https://doi.org/10.1002/cpz1.78>
- Genuth SM, Palmer JP, Nathan DM. Classification and Diagnosis of Diabetes. In: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al., éditeurs. *Diabetes in America*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018
- Ghasemi, A., Khalifi, S., & Jedi, S. (2014). Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes: A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Biochemical Pharmacology*, 87(3), 279–293. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.10.017>
- Giannini, E. G., Testa, R., & Savarino, V. (2005). Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. *CMAJ*, 172(3), 367–379. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040752>
- Gitlin, M. (2016). Lithium side effects and toxicity: Prevalence and management strategies. *International Journal of Bipolar Disorders*, 4, 27. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0068-y>
- Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. (1995). Diabetes mellitus, hypertension, and cardiovascular disease: which role for oxidative stress?; *Metabolism*, 44 (3)
- González P, Lozano P, Ros G, Solano F. Hyperglycemia and oxidative stress: an integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11).
- Goud, B. J. (2015). Streptozotocin-induced diabetes: Mechanism and its relevance in experimental models. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 6(3), 1–7.
- Goyal, S. N., Reddy, N. M., Patil, K. R., et al. (2016). Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes. *Chemico-Biological Interactions*, 244, 49–63. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.11.032>
- Grieb, P. (2016). *Molecular Neurobiology*, 53(3), 1741–1752.
- Gupta A, Sharma M, Sharma J (2015). A role of insulin in different types of diabetes. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci*. 4(1):58-77.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.

- **Hajam, Y. A., Rai, S., Ghosh, H., & Basheer, M. (2020).** Combined administration of exogenous melatonin and insulin ameliorates streptozotocin induced toxic alteration on hematological parameters in diabetic male Wistar rats. *Toxicology Reports*, 7, 353–359. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.01.020>
- Halfdanarson, T. R., Strosberg, J. R., & Tang, L. H. (2020). The role of chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*, 49(8), 1043–1052. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001621>
- Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (14th ed.). Elsevier.
- Hancock JT, Desikan R, Neill SJ. (2001). Role of reactive oxygen species in cell signalling pathways. *Biochem Soc Trans.* May;29(Pt 2):345–50.
- Hanumanthaiah, S., Kumar, R., & Raju, S. (2017). *Acute metabolic complications of diabetes mellitus. International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 37(1), 12–18.
- Harikumar, S., Prasanna, S., & Deepa, M. (2015). *Secondary diabetes: Causes and management. Diabetes Research and Clinical Practice*, 107(3), 345–352.
- He, Y., et al. (2025). *Mechanisms and therapeutics of insulin signaling transduction genes in diabetic cardiomyopathy: a comprehensive updated review. Frontiers in Endocrinology*, 16, Article 1589695. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1589695>
- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
- Inserm. (2025). Diabète de type 2 : Une épidémie liée à nos modes de vie. Dossier d'information. Institut national de la santé et de la recherche médicale. <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-de-type-2/>
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas* (10th ed.). Brussels, Belgium: International DiabetesFederation.
- International Diabetes Federation. (2025). *IDF Diabetes Atlas (11th ed.) — Diabetes facts and figures* [Rapport]. Fédération Internationale du Diabète. <https://idf.org/about%20diabetes/diabetes-facts-figures/>
- **International Diabetes Federation.** (2025). *IDF Diabetes Atlas* (11th ed.). Brussels, Belgium: IDF Publications
- International DiabetesFederation. (2025). *Diabetes country report – Algeria* [Fiche pays]. Fédération Internationale du Diabète. <https://idf.org/our-network/regions-and-members/middle-east-and-north-africa/members/algeria/>

- James DE, Stöckli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 1 nov 2021;22(11):751-71.
- Kajimoto Y, Kaneto H. (2004). Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction. *Ann N Y AcadSci.* 1011:168–76.
- Kamalarathnam S, Varadarajan S. Diabetic peripheral neuropathy in diabetic patients attending an urban health and training centre. *J Fam Med Prim Care.* 2022;11(1):113.
- Kato, T., et al. (2023). Streptozotocin induces renal proximal tubular injury through p53 signaling activation. *Scientific Reports*, 13, 10052. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37320-7>
- Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives. *Biomolecules.* 2022;12(4).
- Kindred Healthcare. Pathophysiology of Diabetes Mellitus. November 7, 2013. <https://www.kindredhealthcare.com/resources/blog-kindred-continuum/2013/11/07/pathophysiology-of-diabetes-mellitus>
- King, A. J. F. (2012). The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 166(3), 877–894.
- Klein.M, (2009). Relations entre le diabète sucré de type 2 et l’amyloïdose chez l. Thèse d’état en vitrine .Université de Toulouse, France.51 p.
- Kling, M. A., Manowitz, P., & Pollack, I. W. (1978). *Rat brain and serum lithium concentrations after acute injections of lithium carbonate and orotate. Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 30(6), 368–370. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1978.tb13258.x>
- Kotian, S. R., et al. (2019). Effect of Diabetes on the Male Reproductive System—A Histomorphological Study. *Journal of Morphological Sciences*, 36(01), 17–23.
- Kulke, M. H., et al. (2011). Treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors with streptozocin-based chemotherapy. *Journal of ClinicalOncology*, 29(27), 3621–3628.
- Kwo, P. Y., Cohen, S. M., & Lim, J. K. (2017). ACG Clinical Guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *American Journal of Gastroenterology*, 112(1), 18–35. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.517>
- La Salvia, A., Bellino, S., &Fanciulli, G. (2024). Streptozotocin in pancreatic neuroendocrine tumors: efficacy and safety considerations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*.

- La Salvia, A., Bellino, S., &Fanciulli, G. (2025). Streptozotocin in pancreatic neuroendocrine tumors: A focus on efficacy and safety. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 26(2), 115-118. <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2446618>
- La Salvia, A., et al. (2024). Streptozotocin in pancreatic neuroendocrine tumors: efficacy, safety and renal toxicity considerations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*.
- Lacaine, F., Sauvanet, A., Delpero, J. (2009). Chirurgie du pancréas et de la rate. Ed : Masson Elsevier. Paris. 14-147 p.
- Le pancréas. (2021). *Actualités Pharmaceutiques*, 60(607), 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.03.037>
- Le, T. K. C., Dao, X. D., Nguyen, D. V., Luu, D. H., Bui, T. M. H., Le, T. H., ... Nguyen, T. T. T. (2023). *Insulin signaling and its application*. *Frontiers in Endocrinology*, 14, Article 1226655. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226655>
- Lehninger Principles of Biochemistry Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2021). *Lehningerprinciples of biochemistry* (8th ed.). W. H. Freeman.
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
- Levey, A. S., Eckardt, K. U., Dorman, N. M., Christiansen, S. L., et al. (2020). Nomenclature for kidney function and disease: Executive summary and glossary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney International*, 97(6), 1117–1129. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>
- Levy, P. (2009).Hépto-gastro-entérologie, Ed : Masson Elsevier. Paris. P: 257.
- Like, A. A., & Rossini, A. A. (1976). Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus. *Science*, 193(4251), 415-417.
- Lin K, Hsih W, Lin Y, Wen C, Chang T. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J DiabetesInvestig*. août 2021;12(8):1322-5.
- Lipinski, B. (2001). Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus; *J. Diabetes its Complications*, 15 (4) pp. 203-210
- LutfullayevOltinOybekugli., 2026. TYPE 3 DIABETES MELLITUS: BIOLOGICAL MECHANISMS AND ITSRELATIONSHIP WITH ALZHEIMER’S DISEASE. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. ISSN NUMBER: 2692 – 5206 Volume 6. No 02. February ,2026
- Machado-Vieira, R., Andreazza, A. C., & Zarate, C. A. (2022). Lithium and oxidative stress pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1234.

- Malhi, G. S., & Gitlin, M. (2016). *Lithium: A review of its pharmacology and clinical uses*. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, 50(8), 731–746.
- Malhi, G. S., & Gitlin, M. J. (2016). Lithium therapy and its interactions. *CNS Drugs*, 30(10), 925–937
- Malhi, G. S., Bell, E., Hamilton, A., Morris, G., & Boyce, P. (2020). Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *CNS Drugs*, 34(7), 703–714.
- Malhi, G. S., Tanious, M., Das, P., Coulston, C. M., & Berk, M. (2013). The science and practice of lithium therapy. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(8), 740–756. <https://doi.org/10.1177/0004867413493523>
- Malhi, G. S., Tanious, M., Das, P., Coulston, C. M., & Berk, M. (2013). *Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder*. **CNS Drugs**, 27(2), 135–153.
- Marchand, L., & Thivolet, C. (2016). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. *EMC-Endocrinologie-Nutrition*, 13(4), 1-12.
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*. Jan;17(1):24–38.
- McCartney Y, Browne C, Little DM, Gulmann C (2014) Lithium induced nephrotoxicity: a case report of renal cystic disease presenting as a mass lesion. *Urol Case Rep* 2:186–188
- Mkhwanazi, B. N., Serumula, M. R., Myburg, R. B., Van Heerden, F. R., & Musabayane, C. T. (2014). Antioxidant effects of maslinic acid in livers, hearts and kidneys of streptozotocin-induced diabetic rats: effects on kidney function. *Renal Failure*, 36(3), 419–431. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.867799>
- Moertel, C. G., Hanley, J. A., Johnson, L. A. (1980). **Streptozotocin alone compared with streptozotocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma**. *The New England Journal of Medicine*, 303, 1189–1194.
- Moussa S.A. (2008). Oxidative stress in diabetes mellitus; *Romanian J. Biophys.*, 18 (3), pp. 225-236
- Murbach, T. S., et al. (2021). A toxicological evaluation of lithium orotate. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 119, 104973.
- Murray-Lyon, I. M., Eddleston, A. L. W. F., Williams, R., Brown, M., Hogbin, B. M., Bennett, A., Edwards, J. C., & Taylor, K. W. (1968). **Treatment of multiple-hormone-producing malignant islet-cell tumour with streptozotocin**. *The Lancet*, 292(7574), 895–898. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(68\)91035-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(68)91035-0)

- National Center for Biotechnology Information. (2026). *PubChem Compound Summary for Streptozotocin (CID 29327)*. PubChem.
- National Eye Institute. (2022). *Diabetic retinopathy*. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.nei.nih.gov>
- National Institute of Mental Health. (2023). *Bipolar Disorder and Lithium Treatment*.
- Niederle, B., et al. (2016). ENETS consensus guidelines for neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 103(2), 172–185.
- Nieper, H. A. (1973). The clinical applications of lithium orotate. A twoyearsstudy. *Agressologie: Revue Internationale de Physio-Biologie et de Pharmacologie Appliquées aux Effets de l'Agression*, 14(6), 407-411.
- Nieper, H. A. (1973). The clinical applications of lithium orotate. *Agressologie*, 14(6), 407–411.
- Nurkolis F, Harbuwono DS, Taslim NA, Soegondo S, Suastika K, Sparringa RA, et al. New insight on dietary strategies to increase insulin sensitivity and reduce diabetes prevalence: an expert perspective and recommendation. *Discover Food*. 2025;5(1):136.
- OMS. Organisation mondiale de la santé. Rapport Mondial sur le Diabète.2016. ISBN 978 92 4 256525 6.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS), 2024.Organisation mondiale de la Santé. (2024). Diabète. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Organisation mondiale de la Santé. (2025). Critères de diagnostic du diabète et de l'hyperglycémie intermédiaire [PDF]. Genève : Organisation mondiale de la Santé. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf>
- Pacholko, A. G. (2023). *Lithium orotate as an improved therapeutic agent in the treatment of mania: Preclinical evidence from a murine model* (Publication No. 2023) (Thèse de doctorat, University of Saskatchewan)
- Pacholko, A. G., & Bekar, L. K. (2023). Different pharmacokinetics of lithium orotate vs lithium carbonate. *Journal of Psychiatric Research*.
- Perveen T, Haider S, Mumtaz W, Razi F, Tabassum S, Haleem DJ. Attenuation of stress-induced behavioral deficits by lithium administration via serotonin metabolism. *Pharmacol Rep*. 2013;65(2):336-42. [[PubMed](#)]
- Phillips M, Cataneo R.N., Cheema T, Greenberg J. (2004). Increased breath biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus; *Clin. Chim. Acta*, 344 (1-2), pp. 189-194

- Pointeau, O., Barbosa, R., Lorient, M., et al. (2025). A simplified and robust model for the study of diabetic nephropathy: Streptozotocin-induced diabetic mice fed a high-protein diet. *International Journal of Molecular Sciences*, 26, 2477.
- Price, L. H., & Heninger, G. R. (1994). Lithium in the Treatment of Mood Disorders. *New England Journal of Medicine*, 331(9), 591-598.
- PubChem. (2023). *Streptozotocin compound summary*. National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/streptozotocin>
- PubChem. (2023). Streptozotocin. National Center for Biotechnology Information.
- PubChem. (2023). Streptozotocin. National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Streptozotocin>
- Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*. avr 2018;42:S10-5.
- Ragbetli, C., & Ceylan, E. (2010). Effect of streptozotocin on biochemical parameters in rats. *Asian Journal of Chemistry*, 22(3), 2375–2378.
- Rais, N., Ved, A., Ahmad, R., Parveen, K., Gautam, G. K., Bari, D. G., Shukla, K. S., Gaur, R., & Singh, A. P. (2022). Model of streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetes: A comparative review. *Current DiabetesReviews*, 18(8). <https://doi.org/10.2174/1573399818666211117123358>
- Rakieten, N., Rakieten, M. L., & Nadkarni, M. V. (1963). **Studies on the diabetogenic action of streptozotocin**. *Cancer Chemotherapy Reports*, 29, 91–98.
- Raza, H., et al. (2023). *Streptozotocin-induced oxidative damage in liver and kidney*. *Biomedicine&Pharmacotherapy*, 162, 114627.
- Rehman, H. U., Ullah, K., Rasool, A., Manzoor, R., Yuan, Y., Tareen, A. M., Kaleem, I., Riaz, N., Hameed, S., & Bashir, S. (2023). Comparative impact of streptozotocin on altering normal glucose homeostasis in diabetic rats compared to normoglycemic rats. *Scientific Reports*, 13(1), 7921. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29445-8>
- Roden, M.; Shulman, G.I. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* 2019, 576, 51–60. [CrossRef] [PubMed]
- Rorsman, P., & Ashcroft, F. M. (2018). Pancreatic β -cell electrical activity and insulin secretion: Of mice and men. *PhysiologicalReviews*, 98(1), 117–214. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2017>
- Rosenfeld, L. (2002). Insulin: Discovery and controversy. *Clinical Chemistry*, 48(12), 2270–2288.

- Schein, P. S., & DeCaprio, J. A. (1991). Streptozotocin: pharmacology and clinical use. *Cancer Treatment Reviews*, 18(2), 91–105.
- Schein, P. S., Loftus, S., & Anderson, T. (1974). **Streptozotocin therapy of metastatic islet-cell carcinoma of the pancreas**. *Cancer*, 34(4), 993–1000. <https://doi.org/10.1002/1097-0142>
- Schieber M, Chandel NS. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*. May;24(10):R453–62.
- Schreiber AK. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes*. 2015;6(3):432.
- Sedik, A. A., et al. (2025). Dose-dependent toxicity of streptozotocin inducing diabetic complications in male Sprague Dawley rats with metabolic biochemical histopathological effects. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-27100-y>
- Shaterpour, M., Shaki, F., Ghasemi, M., Jafari-Sabet, M., Ali, Ziar, A., & Ataee, R. (2017). The protective effect of curcumin against lithium-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmaceutical and Biomedical Research*, 3(2), 33-38 (p. 1). mazums.ac.ir (p. 1)
- Sheng R, Zhang LS, Han R, Gao B, Liu XQ, Qin ZH. Combined prostaglandin E1 and lithium exert potent neuroprotection in a rat model of cerebral ischemia. *Acta Pharmacol Sin*. 2011 Mar;32(3):303-10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JPH, Ratner RE (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 66(2): 241-255.
- Smith, D. F. (1976). *Lithium orotate, carbonate and chloride: pharmacokinetics and effects in rats*. *British Journal of Pharmacology*, 56(4), 399–402. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1976.tb07449.x>
- Smith, D. F., & Schou, M. (1979). *Kidney function and lithium concentrations in rats given lithium orotate*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 31(3), 161–163.
- Srinivasan, K., Ramarao, P. (2022). Streptozotocin-induced diabetes: mechanisms, animal models, and metabolic consequences including body weight loss. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.845123>
- Suhail, M., Patil, S., Khan, S., & Siddiqui, S. (2008). Altered liver morphology and enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Morphology*, 26(3), 561–566. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022008000300011>

- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(6), 537–546.
- Talbot, K., et al. (2012). *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1316–1338.
- De la Monte, S. M., & Wands, J. R. (2008). *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(6), 1101–1113.
- Tarigan, E., Sutanto, A., & Situmorang, R. (2015). *Macrovascular and microvascular complications in diabetes mellitus. Medical Journal of Indonesia*, 24(4), 210–218.
- Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045. *Ophthalmology*. nov 2021;128(11):1580-91
- The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes *Diabetologia*, 51(2), 216-226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
- Thornhill, D. P., & Field, S. P. (1982). Distribution of lithium elimination rates in a selected population of psychiatric patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 21(4), 351-354.
- Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics Burtis, C. A., & Bruns, D. E. (2015). *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics* (8th ed.). Elsevier.
- Titisari, N., Ahmad, H., Samsurizal, N., Fauzi, A., & Abdul Razak, I. S. (2025). The mechanism underlying streptozotocin injection for the development of a nontransgenic Alzheimer's disease animal model. *Open Veterinary Journal*, 15(2), 594–600. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2025.v15.i2.8>
- Todkar SS (2016). Diabetes mellitus the 8Silent Killer9 of mankind: An overview on the eve of upcoming world health day!. *J Med Allied Sci*. 6(1): 39-44.
- U.S. Food and Drug Administration. (1982). Approval of streptozocin (Zanosar) for pancreatic islet cell carcinoma.
- U.S. Geological Survey (2021). Mineral commodity summaries 2021. U.S. Geological Survey, 200 p.
- U.S. Geological Survey. (2024). *Mineral Commodity Summary: Lithium*.
- Ullah A, Khan A, Khan I. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review, *Saudi Pharmaceutical Journal*, Volume 24, Issue 5, Pages 547-553, ISSN 1319-0164, <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
- Université numérique Cheikh Hamidou Kane. (s.d.). *Journal de la santé* (N°3, Chapitre 1 : Les différents types de diabète) [Couverture]. Unité médico-sociale.

- van Gerwen, J., Shun-Shion, A. S., & Fazakerley, D. J. (2023). *Insulin signalling and GLUT4 trafficking in insulin resistance*. *Biochemical Society Transactions*, 51(3), 1057–1069. <https://doi.org/10.1042/BST20221066>
- Vecchio, I., Tornali, C., Bragazzi, N. L., & Martini, M. (2018). The discovery of insulin: An important milestone in the history of medicine. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 613. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00613>
- von Engelhardt D , éditeur. Diabète : son histoire médicale et culturelle . Berlin : Springer-Verlag 1989 ; 306-319, 350-358, 411-426
Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Jalons de l'histoire du diabète sucré : les principaux contributeurs. *Monde J Diabète* 2016 ; 7(1) : 1-7 [PMID : [26788261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26788261/) DOI : [10.4239/wjd.v7.i1.1](https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i1.1) .
- Ward, M. E., Musa, M. N., & Bailey, L. (1994). Clinical pharmacokinetics of lithium. *Journal of Clinical Pharmacology*, 34(4), 280–285. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1994.tb01994.x>
- WASS J.A.H. et coll., Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes, 2nd ed., vol. 1, 2016, Oxford University Press.
- Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primer*. 17 mars 2016;2(1):16012.
- World Health Organization. (2023). *Diabetes*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- **World Health Organization.** (2024). *Diabetes: Key facts and global impact*. WHO Newsroom
- Yan, L. J. (2022). Nicotinamide/streptozotocin rodent model of type 2 diabetes: Renal pathophysiology and redox imbalance features. *Biomolecules*, 12(9), 1225. <https://doi.org/10.3390/biom12091225>
- Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1 mars 2012;35(3):556-64
- Yazid, A. L., & Loukkad, N. E. H. (2023). Effet de l'extrait hydrométhanolique de la parche de café sur le profil lipidique des rats mâles Wistar rendus diabétiques par la streptozotocine [Mémoire de master, Université Oran 1 Ahmed Ben Bella]. Dépôt institutionnel de l'Université Oran 1
- Ye D, Fairchild TJ, Vo L, Drummond PD. Painful diabetic peripheral neuropathy: Role of oxidative stress and central sensitisation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. janv 2022;39(1):e14729.

- Zhang, J., Anshul, F., Malhotra, D. K., Jaume, J., Dworkin, L. D., & Gong, R. (2021). *Microdose lithium protects against pancreatic islet destruction and renal impairment in streptozotocin-elicited diabetes*. *Antioxidants*, 10(1), 138. <https://doi.org/10.3390/antiox10010138>
- Zhou J, Zhou S. Inflammation: Therapeutic Targets for Diabetic Neuropathy. *Mol Neurobiol.* févr 2014;49(1):536-46