



République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère De L'enseignement Supérieur Et de La Recherche Scientifique

Université de Saida, Dr. Moulay Tahar

Faculté des sciences de la nature et de la vie.

**MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN
BIOLOGIE**

Option: Biochimie

Présenté par :

M^r : GUESMI Zakaria

M^{elle}. BELLIL Karima

Intitulé

**Exploration du potentiel thérapeutique de l'Orotate de
Lithium sur les interactions comportementales associés
au diabète expérimental induit par la streptozotocine.**

Soutenu le : 22.06.2026.

Devant la commission de jury, composée de :

Nom et prénom	Grade	Etablissement	Qualité
Mr. SLIMANI Miloud	Prof	Université de Saida - Dr. Moulay Tahar	Président
Mr. ADLI D.E.H	Prof	Université de Saida - Dr. Moulay Tahar	Encadreur
M ^{elle} . ARABI Wafaa	MCB	Université de Saida - Dr. Moulay Tahar	Examinatrice
Mr. BRAHMI Mostapha	MCA	L'École supérieure Wazani Cheikh Saïda	Invité

Année Universitaire 2025-2026

Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah, le Tout-Puissant, de nous avoir éclairés, guidés et accordés la force, la volonté ainsi que le courage nécessaire à l'accomplissement de ce travail.

Nous exprimons notre profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

*Nos remerciements les plus sincères s'adressent tout particulièrement à notre encadreur, le professeur **ADLI Djallal Eddine Houari**, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son soutien constant, sa disponibilité, ses précieux conseils, sa confiance, sa patience et ses encouragements tout au long de cette étude. Nous lui témoignons notre profonde reconnaissance et notre respect.*

*Nous adressons également nos vifs remerciements au Professeur **SLIMANI Miloud** pour avoir accepté de présider le jury de soutenance.*

*Nous remercions chaleureusement le Docteur **ARABI Wafaa** pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant d'examiner ce travail.*

*Nous tenons également à exprimer notre sincère gratitude au Docteur **BRAHMI Mostapha** ainsi qu'à M^{elle} **KOURAT Dallal** pour leur disponibilité, leur bienveillance et leurs précieux conseils qui nous ont été d'une aide considérable.*

Enfin, nous adressons nos remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui ont contribué, directement ou indirectement, à l'aboutissement de ce travail.

Merci à tous.

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à **ma chère mère**, pour son amour, son soutien et ses encouragements tout au long de ce parcours, que Dieu lui accorde une longue vie.*

*À **ma grande-mère «DADA»**, que j'aurais tant aimé avoir à mes côtés aujourd'hui, Mais que Dieu ait son âme.*

*À **mes frères, Rédha et Mounir** source de ma force et de mon bonheur*

*À toute la famille **Melouki**, et en particulier à mon oncle*

*« **KHALI AEK** » et «**M.F.M** »*

*À mon **Docteur M^{elle} ARABI Wafaa**, que je considère comme ma sœur, Elle m'a aidé et guidé face aux obstacles que j'ai rencontrés, et m'a encouragé à chaque instant.*

*À **M^{elle}. KOURAT Dallal**, que je la remercie pour son aide dans la réalisation de ce modeste travail.*



ZAKARIA

Dédicace

À Mes chers parents, pour votre patience et vos encouragements constants, je prie pour que ce travail soit une récompense à la hauteur de vos sacrifices, et que Dieu vous protège. Quelle que soient les mots pour exprimer mon amour et ma gratitude, merci, ma chère mère et mon cher père.

*Mes chers frères et sœurs : **Abdelkrim, Cheikh, Mohamed***

Djamila, Hanane, Narimane

*À mes neveux et nièces : **Tasnime, Ranime, abdelkrim ,Bahaa ,***

Siradj ,Abdou,Aridj** tout particulièrement à **Rinas .

*À mon ami **Zakaria Guesmi** et sa famille, merci pour tout votre soutien.*

*À mes amis les plus chers et les plus proches : **Mokhtaria** et tous ceux qui occupent une place spéciale dans mon cœur*

À tous ceux que j'aime et qui m'aiment et me respectent, proches ou lointains.

*Un grand merci au **Docteur ARABI Wafae** pour votre gentillesse et votre disponibilité à chaque fois que j'ai eu besoin d'aide.*

Enfin, j'exprime mon plus profond respect et ma plus grande reconnaissance à mes estimés professeurs qui, tout au long de mon parcours scolaire, ont éclairé mon chemin vers le savoir.



KARIMA

Résumé

L'objectif de cette étude est d'explorer le potentiel thérapeutique de l'orotate de lithium sur les altérations comportementales associées au diabète expérimental induit par la streptozotocine chez des rats Wistar. Cette étude vise également à évaluer les effets neuroprotecteurs et métaboliques de ce composé à travers différentes approches comportementales, biochimiques et physiologiques.

L'induction du diabète expérimental par la streptozotocine administrée par voie intrapéritonéale à une dose de 40mg/kg a permis de provoquer une hyperglycémie accompagnée de perturbations comportementales et métaboliques chez les animaux traités. Les rats diabétiques ont présenté une diminution du poids corporel ainsi qu'une altération des capacités locomotrices et cognitives comparativement aux animaux témoins.

L'évaluation comportementale réalisée à l'aide de différents tests expérimentaux a mis en évidence des troubles de la mémoire, de l'activité exploratoire et du comportement locomoteur chez les rats intoxiqués par la streptozotocine. Ces modifications ont été associées à des perturbations biochimiques traduisant un état de stress oxydatif et une atteinte physiologique liée au diabète expérimental.

Par ailleurs, l'administration de l'orotate de lithium avec une dose égale 87mg/kg/5ml/j pendant une période expérimentale de 15 jours a permis d'améliorer plusieurs paramètres étudiés. Les résultats obtenus ont montré une amélioration du comportement des animaux traités ainsi qu'une atténuation des effets néfastes induits par la streptozotocine. L'orotate de lithium a également contribué à restaurer partiellement l'état physiologique des rats diabétiques comparativement aux animaux non traités.

L'ensemble de ces résultats suggère que l'orotate de lithium possède un effet thérapeutique potentiel contre les troubles comportementaux et les altérations physiologiques associés au diabète expérimental induit par la streptozotocine.

Mots clés : streptozotocine, l'orotate de lithium, Rat, diabète expérimental.

Abstract

The objective of this study is to explore the therapeutic potential of lithium orotate on behavioral abnormalities associated with streptozotocin-induced experimental diabetes in Wistar rats. This study also aims to evaluate the neuroprotective and metabolic effects of this compound using various behavioral, biochemical, and physiological approaches.

The induction of experimental diabetes via intraperitoneal administration of streptozotocin at a dose of 40 mg/kg resulted in hyperglycemia accompanied by behavioral and metabolic disturbances in the treated animals. Diabetic rats exhibited a decrease in body weight as well as impaired locomotor and cognitive abilities compared to control animals.

Behavioral assessment using various experimental tests revealed impairments in memory, exploratory activity, and locomotor behavior in streptozotocin-treated rats. These changes were associated with biochemical disturbances indicative of oxidative stress and physiological damage related to experimental diabetes.

Furthermore, administration of lithium orotate at a dose of 87 mg/kg/5 ml/day over a 15-day experimental period improved several of the parameters studied. The results showed an improvement in the behavior of the treated animals as well as a reduction in the adverse effects induced by streptozotocin. Lithium orotate also contributed to partially restoring the physiological state of diabetic rats compared to untreated animals. Taken together, these results suggest that lithium orotate has a potential therapeutic effect against behavioral disturbances and physiological alterations associated with streptozotocin-induced experimental diabetes.

Keywords: streptozotocin, lithium orotate, rat, experimental diabetes.

المخلص

تهدف هذه الدراسة إلى استكشاف الإمكانيات العلاجية لأوروتات الليثيوم في معالجة الاضطرابات السلوكية المرتبطة بمرض السكري التجريبي الناجم عن الستربتوزوتوسين لدى فئران ويستار. كما تهدف هذه الدراسة إلى تقييم الآثار الوقائية العصبية والتمثيل الغذائي لهذا المركب من خلال نهج سلوكية وكيميائية حيوية وفسولوجية مختلفة.

أدى إحداث السكري التجريبي عن طريق الستربتوزوتوسين الذي تم إعطاؤه عن طريق الصفاق بجرعة 40 مج/كغ إلى إحداث فرط سكر الدم مصحوبًا باضطرابات سلوكية وأيضية في الحيوانات المعالجة. أظهرت الفئران المصابة بالسكري انخفاضًا في وزن الجسم بالإضافة إلى تغيير في القدرات الحركية والمعرفية مقارنة بالحيوانات الضابطة.

أظهر التقييم السلوكي الذي أجري باستخدام اختبارات تجريبية مختلفة اضطرابات في الذاكرة والنشاط الاستكشافي والسلوك الحركي لدى الفئران المصابة بالستربتوزوتوسين. وارتبطت هذه التغيرات باضطرابات كيميائية حيوية تعكس حالة من الإجهاد التأكسدي وتضررًا فسيولوجيًا مرتبطًا بمرض السكري التجريبي . من ناحية أخرى، أدى إعطاء أوروتات الليثيوم بجرعة تبلغ 87 مج/كغ/5 مل/يوم خلال فترة تجريبية مدتها 15 يومًا إلى تحسن العديد من المؤشرات التي تمت دراستها. وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها تحسنًا في سلوك الحيوانات المعالجة، فضلاً عن تخفيف الآثار الضارة الناجمة عن الستربتوزوتوسين. كما ساهم أوروتات الليثيوم في استعادة الحالة الفسيولوجية للجرذان المصابة بالسكري جزئيًا مقارنة بالحيوانات غير المعالجة . تشير هذه النتائج مجتمعة إلى أن أوروتات الليثيوم يمتلك تأثيرًا علاجيًا محتملاً ضد الاضطرابات السلوكية والتغيرات الفسيولوجية المرتبطة بالسكري التجريبي الناجم عن الستربتوزوتوسين .

الكلمات المفتاحية: ستربتوزوتوسين، أوروتات الليثيوم، الفئران، السكري التجريبي.

Table des matières :

Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction.....	01

Revue bibliographique

CHAPITRE I : Le diabète

I.1.Définition.....	03
I.2.Généralités.....	04
I.2.1. Diagnostic du diabète.....	04
I.2.2.Rôle de l'insuline.....	04
I.3. Classification du diabète.....	05
I.3.1.Diabète type 1 ou diabète insulino-dépendant (DID).....	05
I.3.2. Diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID).....	06
I.3.3. Le diabète gestationnel.....	08
I.3.4. Autres types du diabète.....	09
I.3.4.1 Diabètes monogéniques.....	09
I.3.4.2. Diabètes secondaires.....	09
I.3.4.3. Diabète MODY et LADA.....	09
I.4. Physiopathologie du Diabète et Atteintes Neurologiques	11
I.4.1. La Voie des Polyols et le Stress Osmotique.....	11
I.4.2. Stress Oxydatif et Glycation des Protéines	11
I.4.3. Neuroinflammation et Altération de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE).....	11
I.4.4. Dysfonctionnement de la Plasticité Synaptique.....	11
I.5.Complications.....	11
I.5.1.Complications métaboliques aiguës	12
I.5.1.1.L'acidocétose diabétique (ACD).....	12
I.5.1.2. Coma hyperosmolaire.....	12
I.5.1.3. Hypoglycémie.....	12
I.5.1.4. État hyperosmolaire.....	13
I.5.1.5 L'acidose lactique	13
I.5.2. Complications chroniques	13

I.5.2.1. Néphropathie diabétique	13
I.5.2.2. Rétinopathie diabétique	13
I.5.2.3. Neuropathie diabétique	14
I.5.2.4. Dysfonction érectile	14
I.5.2.5. Pathologie coronaire.....	15
I.5.2.6. Pathologie vasculaire périphérique.....	15
I.5.2.7. Pied diabétique	15
I.5.3. Autres complications.....	16
I.6.Le traitement du diabète.....	16
I.6.1Diabète de type 1.....	16
I.6.2.Diabète de type 2	17
I.6.3.Diabète gestationnel	17
I.7.Approche non médicament	17

CHAPITRE II: La streptozotocine

II.1. Introduction.....	19
II.2. Origine et découverte de la streptozotocine.....	19
II.3. Structure chimique et propriétés physicochimiques.....	19
II.3.1. Structure chimique.....	19
II.3.2. Propriétés physicochimiques.....	20
II.3.3. Caractéristiques moléculaires importantes.....	21
II.3.3.1 Polarité.....	21
II.3.3.2 Réactivité chimique.....	21
II.3.3.3 Instabilité en solution.....	21
II.3.3.4. Propriétés biologiques liées aux propriétés physicochimiques.....	21
II.4. Les différentes méthodes d'injection de la streptozotocine.....	22
II.4.1. Injection intrapéritonéale (IP).....	22
II.4.2. Injection intraveineuse (IV).....	22
II.4.3. Injection sous-cutanée (SC).....	23
II.5. Mécanisme d'action de la streptozotocine.....	24
II.5.1 Entrée dans les cellules β	24
II.5.2 Dommages à l'ADN.....	24
II.5.3 Stress oxydatif.....	24
II.5.4 Mort cellulaire.....	24

II.6. Les Avantages et les inconvénients de la streptozotocine.....	25
II.6.1 Avantages de la streptozotocine.....	25
II.6.2 Inconvénients de la streptozotocine.....	25
II.7. Sécurité et précautions d'utilisation de la streptozotocine.....	25

CHAPITRE III: L'orotate de lithium

Généralité.....	27
III.1.Définition et Composition Chimique.....	27
III.2. Aperçu Historique.....	28
III.3.Propriétés Physico-chimiques et Mécanismes de Transport Cellulaire	28
III.3.1.Structure Moléculaire et Propriétés	28
III.3.2.Mécanisme de Transport : La Théorie des Transporteurs d'Électrolytes.....	28
III.3.3.Biodisponibilité et Passage de la Barrière Hémato-Encéphalique.....	28
III.3.4.Rôle Biochimique.....	29
III.3.4.1.Inhibition de la GSK-3 β et Neuroprotection.....	29
III.4.Effets Cytoprotecteurs et Modulation du Stress Oxydatif.....	29
III.4.1. Préservation de l'Intégrité Mitochondriale.....	29
III.4.2. Stimulation des Défenses Antioxydantes (Voie Nrf2)	29
III.5. Comparaison Pharmacocinétique et Toxicologique : LiOr vs Li ₂ CO ₃	29
III.5.1. Efficacité de Passage des Barrières Biologiques	30
III.5.2. Profil de Sécurité Rénale.....	30
III.6. Synthèse : Synergie Thérapeutique dans le Modèle Diabétique.....	30
III.7.1. Concept de la Fenêtre Thérapeutique Étroite du Lithium	30
III.7.2. Innocuité Rénale et Préservation de la Fonction Glomérulaire.....	31
III.7.3. Absence d'Effets Secondaires Thyroïdiens et Métaboliques.....	31
III.7.4. Stabilité Intracellulaire et Élimination	31
III.8. Propriétés Insulino-mimétiques et Régulation du Métabolisme Glucidique	31
III.8.1. Activation de la Voie de Signalisation de l'Insuline	31
III.8.2. Stimulation du Transporteur GLUT4	32
III.8.3. Inhibition de la GSK-3 β et Synthèse du Glycogène.....	32
III.8.4.Protection des Cellules Bêta et Néoglucogenèse	32
III.9. L'Acide Orotique comme Vecteur de Transport Sélectif.....	32
III.10. Impact sur la Régénération Cellulaire et le Métabolisme Énergétique	33
III.11. Synergie entre l'Acide Orotique et le Lithium : L'Effet de « Cheval de Troie ».....	33

Chapitre IV : Matériels et Méthodes

IV .1.Objectif.....	34
IV.2.Les produits utilisés	34
IV.3.Animaux d'expérimentation.....	34
IV.3.1.Répartition des groupes	35
IV.3.2.Évaluation comportementale.....	35
IV.3.2.1. Test de la nage forcée.....	35
IV.3.2.2. L'open field.....	36
IV.3.2.3. Test du labyrinthe en Y (Y-maze)	37
IV.3.2.4.Le test du compartiment sombre/ clair.....	38
IV.3.2.5. Test de la piscine de Morris.....	39
IV.4.Le sacrifice des rats	40
IV.5. Le prélèvement sanguin.....	41
IV.5. 1.Dosage de la glycémie.....	41
IV.6. Expression et analyse statistique des résultats.....	41

CHAPITRE V : Résultats et Interprétations

V.1. Tests neurocomportementaux.....	42
V.1.1. Effet de STZ et ORL sur les performances dépressives mesurées par l'épreuve de la nage forcée (FST).....	42
A. Temps d'immobilité (TIM).....	42
V.1.3.Effet de STZ et ORL sur la mémoire de travail mesurée par l'épreuve du labyrinthe en Y.....	45
V .1.4 Effet de STZ et ORL sur l'anxiété mesurée par le test du compartiment obscurité /lumière (Dark and light Test).....	45
V.1.5. Effet de STZ et ORL sur les performances cognitives mesurées par le test de la piscine de Morris.....	45
V.1.5.1. La phase d'apprentissage.....	46
V.1.5.2. Le test de rétention (Probe test).....	48
V.2. Paramètre biochimique.....	50
V.2.1. Dosage de la glycémie.....	50

Discussion

1. Les effets de l'induction par la Streptozotocine (STZ).....	51
--	----

1.1. Effet de la STZ sur le taux de glycémie.....	51
1.2. Effet de la STZ sur les performances de mémoire et d'apprentissage (Piscine de Morris).....	51
1.2.1. La phase d'apprentissage.....	52
1.2.2. Le test de rétention (Probe test).....	52
1.2.3. Le test de la plateforme visible.....	53
1.3. Effet de la STZ sur l'anxiété (Test du compartiment obscurité/lumière).....	53
1.4. Effet de la STZ sur le comportement de type dépressif (Test de la nage forcée).....	53
1.5. Effet de la STZ sur la mémoire de travail (Test de l'Alternance Spontanée - Y-Maze).....	54
1.6. Effet de la STZ sur l'activité locomotrice et l'anxiété (Open-Field).....	55
2. Les effets thérapeutiques de l'Orotate de Lithium (ORL).....	55
2.1. Effet de l'ORL sur le taux de glycémie.....	55
2.2. Effet de l'ORL sur les performances de mémoire et d'apprentissage (Piscine de Morris).....	56
2.2.1. La phase d'apprentissage.....	56
2.2.2. Le test de rétention (Probe test).....	56
2.2.3. Le test de la plateforme visible.....	57
2.3. Effet de l'ORL sur l'anxiété (Test du compartiment obscurité/lumière).....	57
4. Effet de l'ORL sur le comportement de type dépressif (Test de la nage forcée - FST)...	58
2.5. Effet de l'ORL sur la mémoire de travail (Y-Maze).....	58
2.6. Effet de l'ORL sur l'activité locomotrice et l'anxiété (Open Field).....	59
Conclusion et perspectives.....	60
Références Bibliographiques	

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Les critères diagnostiques du diabète.....	05
Tableau 2 : Autres types spécifiques du diabète sucré.....	09
Tableau 3 : Propriétés physicochimiques de la Streptozotocine	20
Tableau 4 : Relation entre les propriétés physico-chimiques de la STZ et ses effets biologiques.....	21

.

Liste des figures :

Figure 1 : Les étapes de la sécrétion d'insuline.....	03
Figure 2: Régulation endocrinienne de la glycémie.....	04
Figure 3 : Le pancréas.....	06
Figure 4 : Histoire naturelle du diabète 2.....	07
Figure 5 : Dysfonction des cellules alpha et beta pancréatique.....	07
Figure 6 : Voies moléculaires et hormonales contribuant à la résistance à l'insuline dans le diabète gestationnel.....	08
Figure 7 : Autre type spécifique du diabète.....	10
Figure 8: Complications chroniques du diabète.....	15
Figure 9 : Structure chimique de la streptozotocine.....	20
Figure 10 : Injection intrapéritonéale de la Streptozotocine chez le rat pour l'induction expérimentale du diabète.....	22
Figure 11 : Injection intraveineuse au niveau de la veine caudale chez le rat dans un modèle expérimental induit par la Streptozotocine.....	23
Figure 12 : Injection sous-cutanée chez le rat de laboratoire pour l'administration de la Streptozotocine dans un modèle expérimental de diabète.....	23
Figure 13 : Structure chimique 2D et 3D de l'acide orotique (C ₅ H ₄ N ₂ O ₄).....	27
Figure 14 : Schéma représentatif de la répartition des groupes.....	35
Figure 15 : Le test de la nage forcée.....	36
Figure 16 : Dispositif de l'open field.....	37
Figure 17 : Dispositif du labyrinthe en Y (Y-maze).....	38
Figure 18 : Dispositif du double compartiment sombre/clair.....	39
Figure 19 : Dispositif de la piscine de Morris.....	40
Figure 20: Le temps d'immobilité durant le test de la nage forcée des rats témoins (T)et intoxiqués au (STZ) et intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citrate.....	42
Figure 21 : La comparaison des différents paramètres du test d'Open-field entre les rats témoins, intoxiqués au(STZ), intoxiqués et traités à l'ORL, témoins traités, citraté.....	44
Figure 22 : Le pourcentage d'alternance spontanée durant le test du labyrinthe en Y des rats témoins (T) et intoxiqués au (STZ) et intoxiqués traités à l'ORL,témoins traités, citraté.....	45
Figure (23) : Le temps de séjour passé dans le compartiment obscur chez des rats Témoins (T),Intoxiqués au (STZ),Intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citraté.....	46

Figure 24 : Temps d'échappement durant la phase d'apprentissage de la piscine de Morris chez les rats Témoins (T), intoxiqués au STZ, intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citraté.....	48
Figure 25 : Le temps passé dans le cadran (NO) durant le probe test par les rats témoins (T), intoxiqués au STZ, intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citraté.....	49
Figure 26 : Le temps de latence durant la plateforme visible chez les rats témoins (T), intoxiqués au STZ, intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citraté.....	49
Figure 27 : Le dosage de la glycémie chez les rats témoins (T), intoxiqués au STZ, intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citraté.....	50

Liste des abréviations :

%	Pourcent.
ACD	L'acidocétose diabétique.
AIT	Lot intoxiqué traité.
ANOVA	Analyse de variance.
BHE	Barrière hémato-encéphalique.
Cm	Centimètre.
DID	Diabète insulino-dépendant.
DNID	Diabète non insulino-dépendant.
ERO	Espèces réactives de l'oxygène.
FIGO	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique.
FST	Forced Swim Test.
GOD	Glucose oxydase.
GSK-3β	Glycogen Synthase Kinase-3 beta.
H₂O₂	Peroxyde d'Hydrogène.
IP	Intrapéritonéale.
IV	Injection intraveineuse.
Kg	Kilogramme.
LADA	Latent Auto-immune Diabète in Adults.
LiOr	L'orotate de lithium.
M	Molaire (mol/L).
Min	Minute.
ml	Millilitre.
MODY	Maturity Onset Diabète of the Young.
mPTP	Pore de transition de perméabilité mitochondriale.
NaOH	Hydroxyde de sodium.
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2.
OMS	L'organisation mondiale de la santé.
PARP	Poly ADP-ribose polymérase.
PH	Potentiel hydrométrique.
PI3K	Phosphatidylinositol 3-kinase.
SC	Injection sous-cutanée.
SEM	L'erreur standard à la moyenne.

SHH	Syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique.
SNC	Système Nerveux Central.
SO	Stress oxydatif.
SOD	Superoxyde Dismutase.
STZ	Streptozotocine.
T°	Température.
TIM	Temps d'immobilité.
V	Volume.



Introduction

Aujourd'hui, le diabète sucré s'impose comme l'un des troubles métaboliques les plus fréquents à l'échelle mondiale, représentant un défi majeur pour la santé publique. Cette maladie chronique se traduit par une élévation permanente du taux de sucre dans le sang. Ce phénomène survient soit lorsque les cellules beta du pancréas ne produisent plus assez d'insuline, soit quand l'organisme ne parvient plus à utiliser efficacement cette hormone au niveau des tissus cibles (**American Diabetes Association, 2023**).

Face à cette situation, l'Organisation Mondiale de la Santé alerte sur la hausse constante du nombre de patients, une tendance qui lourdit considérablement le fardeau de la morbidité et de la mortalité à travers le monde (**OMS, 2023**).

Au-delà de ses complications métaboliques bien connues, le diabète retentit également de manière profonde sur le plan neurologique et comportemental. Il est désormais clairement établi que l'hyperglycémie chronique agit comme un catalyseur du stress oxydatif et de l'inflammation. Ce terrain délétère altère directement le fonctionnement des neurones, ce qui pave la voie à des troubles cognitifs comme des difficultés de mémoire et d'apprentissage mais aussi à des manifestations anxieuses et dépressives (**Biessels et Despa, 2018 ; Sridhar et al, 2020**). Loin d'être anodines, ces perturbations neurocomportementales pèsent lourdement sur le quotidien et la qualité de vie des patients, ce qui explique pourquoi ce sujet s'impose aujourd'hui comme un axe majeur et particulièrement dynamique de la recherche médicale.

Sur le plan de la recherche expérimentale, le recours au modèle de diabète induit par la streptozotocine (STZ) s'est imposé comme une méthode incontournable pour décoder les mécanismes physiopathologiques de cette pathologie. Cette molécule, un antibiotique de la famille des nitrosourées, possède la particularité de s'infiltrer de manière ciblée au cœur des cellules beta du pancréas en empruntant le transporteur GLUT2. Une fois à l'intérieur, elle provoque leur destruction, ce qui permet d'installer un état d'hyperglycémie chronique et stable chez l'animal de laboratoire (**Szkudelski, 2001**). L'intérêt majeur de ce protocole est qu'il calque fidèlement plusieurs facettes du diabète humain, offrant ainsi aux chercheurs un outil précieux pour analyser l'impact de la maladie à l'échelle métabolique, histologique et comportementale (**Furman, 2021**).

Sur le plan comportemental, les anomalies observées chez les animaux diabétiques découlent en grande partie d'un déséquilibre biochimique : une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) couplée à un effondrement des systèmes de défense antioxydante de l'organisme. Ce stress oxydatif délétère agresse directement le tissu nerveux, ciblant tout particulièrement l'hippocampe et le cortex cérébral, deux plaques tournantes

majeures de la régulation des émotions et des fonctions cognitives (**Maritim et al., 2003**). C'est précisément cette vulnérabilité tissulaire qui explique pourquoi la littérature scientifique fait massivement état d'un déclin de la mémoire et d'une exacerbation de l'anxiété chez les modèles rongeurs soumis à la streptozotocine (**Kodl et Seaquist, 2008**).

Face à la gravité de ces complications, la quête de stratégies thérapeutiques inédites, capables de freiner le déclin neurologique lié au diabète, est devenue une priorité de recherche majeure. Au cœur de ces investigations, le lithium suscite une attention toute particulière, fort de propriétés neuroprotectrices solidement documentées depuis plusieurs décennies. Bien qu'il reste historiquement le traitement de référence des troubles bipolaires, ce cation se révèle être un puissant modulateur cellulaire : il cible de multiples voies de signalisation intracellulaire cruciales pour la survie des neurones, la plasticité synaptique et la neurogenèse (**Malhi et al., 2013**).

L'orotate de lithium est une forme spécifique du lithium associée à l'acide orotique. Plusieurs auteurs suggèrent que cette forme pourrait présenter une meilleure biodisponibilité cellulaire et permettre l'utilisation de doses plus faibles tout en conservant ses effets biologiques (**Nieper, 1973**). Des études expérimentales ont montré que le lithium possède des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et neuroprotectrices susceptibles de réduire les dommages cérébraux induits par diverses pathologies neurodégénératives ou métaboliques (**Chiu et Chuang, 2010 ; Forlenza et De-Paula, 2017**).

A la lumière de ces données bibliographiques, notre étude vise l'exploration du potentiel thérapeutique de l'Orotate de Lithium sur les interactions comportementales associés au diabète expérimental induit par la streptozotocine chez les rats Wistar adultes. A ce titre, nous envisageons d'entreprendre une série d'expériences qui porteront sur:

- ✓ La première série, consiste à l'évaluation des effets indésirables de la streptozotocine chez les rats wistar adultes selon une approche neurocomportemental comporte plusieurs tests à savoir : le test de dépression, open field, test de la mémoire spatiale et test d'anxiété.
- ✓ La deuxième série, vise à tester l'effet de l'administration par voie intrapéritonéale de l'orotate de lithium vis-à-vis l'intoxication chronique par la streptozotocine chez les rats Wistar adultes selon une approche neurocomportemental.



CHAPITRE I :

Le Diabète

I. Diabète

I.1. Définition du diabète :

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque le corps ne parvient pas à utiliser correctement l'insuline qu'il génère. L'insuline est une hormone qui régule la glycémie (Figures 1 et 2) (OMS, 2024).

L'hyperglycémie est un symptôme fréquent du diabète mal contrôlé, ce qui, à long terme, peut causer des dommages importants à différentes parties du corps, notamment les nerfs et les vaisseaux sanguins. Le diagnostic du diabète repose sur des seuils de glycémie qui sont associés aux complications micro vasculaires, notamment la rétinopathie (Goldenberg et Punthakee, 2013).

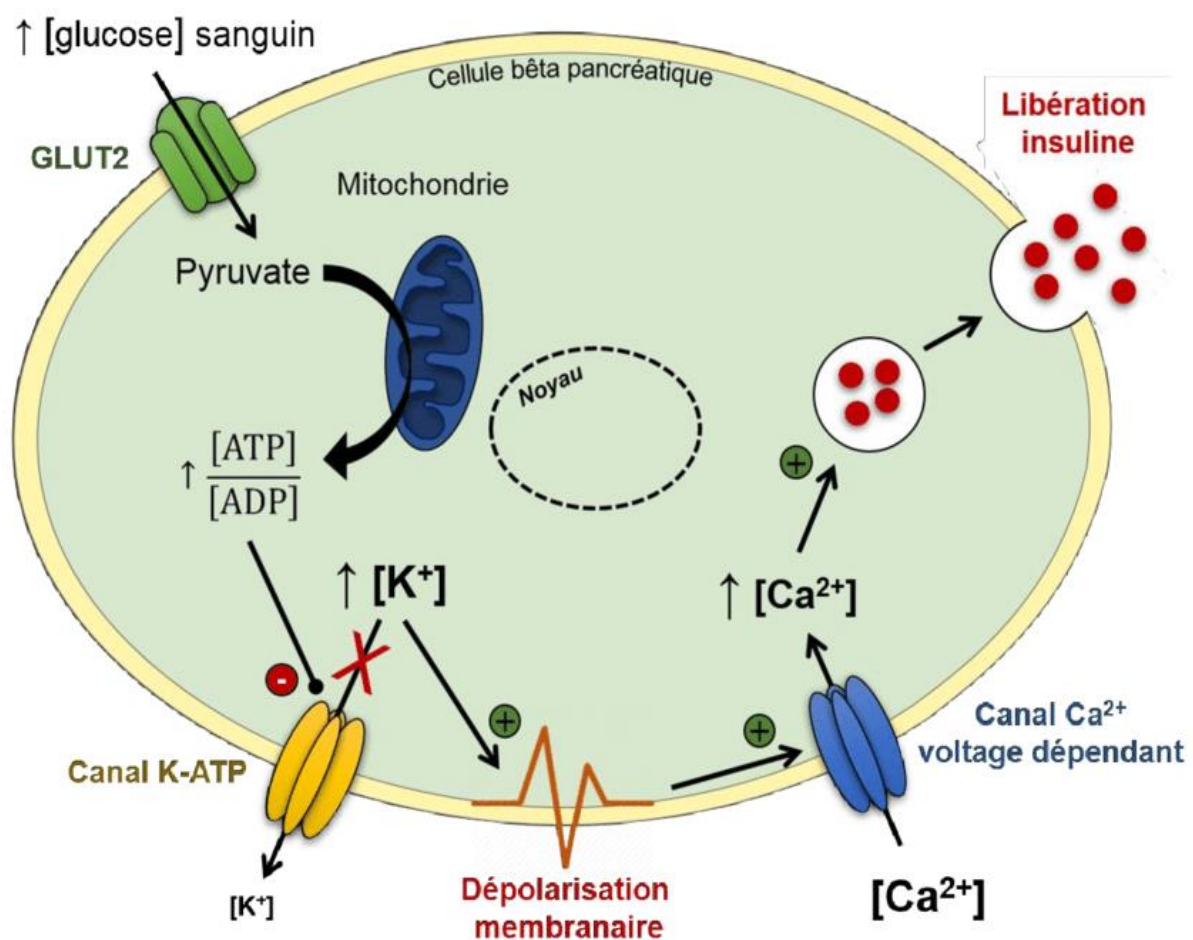


Figure 1 : Les étapes de la sécrétion d'insuline (Daziano, 2022)

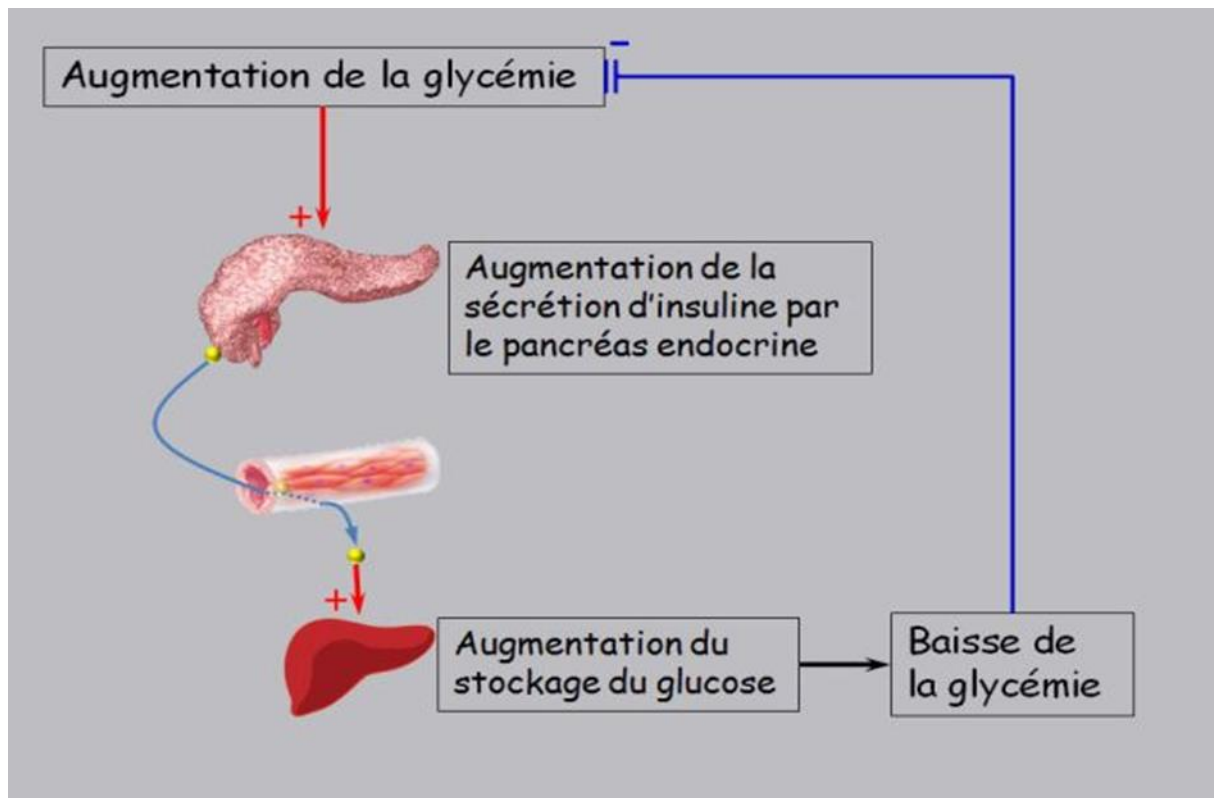


Figure 2: Régulation endocrinienne de la glycémie (Uniciel.fr, 2021)

I.2.Généralités sur le diabète :

I.2.1. Diagnostic du diabète :

Les critères de diagnostic du diabète reposent sur différents marqueurs tels que le glucose, l'insuline, le C-peptide, la pro-insuline et les corps cétoniques. Ces critères sont fondés sur l'analyse d'échantillons de sang veineux ou per os et des méthodes utilisées en laboratoire.

I.2.2.Rôle de l'insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémiante stockée dans les cellules β pancréatiques par lesquelles le glucose est le stimulus le plus important, donc ces cellules sont considérées comme des détecteurs de glucose. Le signal déclenchant la sécrétion d'insuline est l'augmentation du calcium intracellulaire dans le cytoplasme de ces cellules. Dès sa libération, l'insuline passe du pancréas vers les organes cibles (foie, muscles, tissu adipeux), elle se fixe sur des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire et augmente la capture du glucose par ces organes, cela inclut la modulation de l'absorption, stockage et métabolisme glucidique de manière à maintenir la glycémie normale. (Magnan et Ktorza ,2005).

Tableau 1 : Les critères diagnostiques du diabète (Goldenberg et Punthakee, 2013 ; Drouin et al., 1999).

Test	Description	Valeur normal
Glycémie à jeun	Caractérise par un taux de sucre dans le sang à jeun (depuis au moins 8 h)	$\leq 1,26$ g/L (7,00 mmol/L)
Test de tolérance au glucose (HGPO - 75g de glucose)	Test utilisé entre la 24 ^{ème} et la 28 ^{ème} semaine de grossesse pour détecter le diabète gestationnel, basé sur l'ingestion de 75 g de glucose et des mesures répétées de la glycémie.	Glycémie 2h après l'ingestion de 75 g de glucose par voie orale $\leq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L)
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	Analyse reflétant la glycémie des trois derniers mois, utilisée pour suivre l'évolution du diabète.	Entre 4 et 6 %
Glycémie aléatoire	À tout moment de la journée, sans égard au moment du dernier repas	$\leq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L)

I.3. Classification du diabète :

Selon l'ADA, le diabète sucré peut être classé en trois types importants : le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel (ADA, 2017).

I.3.1. Diabète type 1 ou diabète insulino-dépendant (DID) :

Le diabète type 1 est une maladie auto-immune causée par une destruction auto-immune des cellules β des îlots pancréatiques responsables de la production d'insuline (Figure 3) (Drouin et al., 1998).

Le diabète type 1 Idiopathique est également connu sous le nom de diabète de type 1 d'étiologie idiopathique, est une forme rare de diabète de type 1. Dans ce type de diabète, la cause exacte est la destruction de la cellule bêta du pancréas, responsables de la production d'insuline. La cause exacte reste mal définie. Contrairement au diabète de type 1 auto-immun,

dans lequel le système immunitaire attaque les cellules bêta. Ce type de diabète est moins courant que le diabète auto-immun de type 1 et difficile à diagnostiquer (**Drouin et al., 1998**)

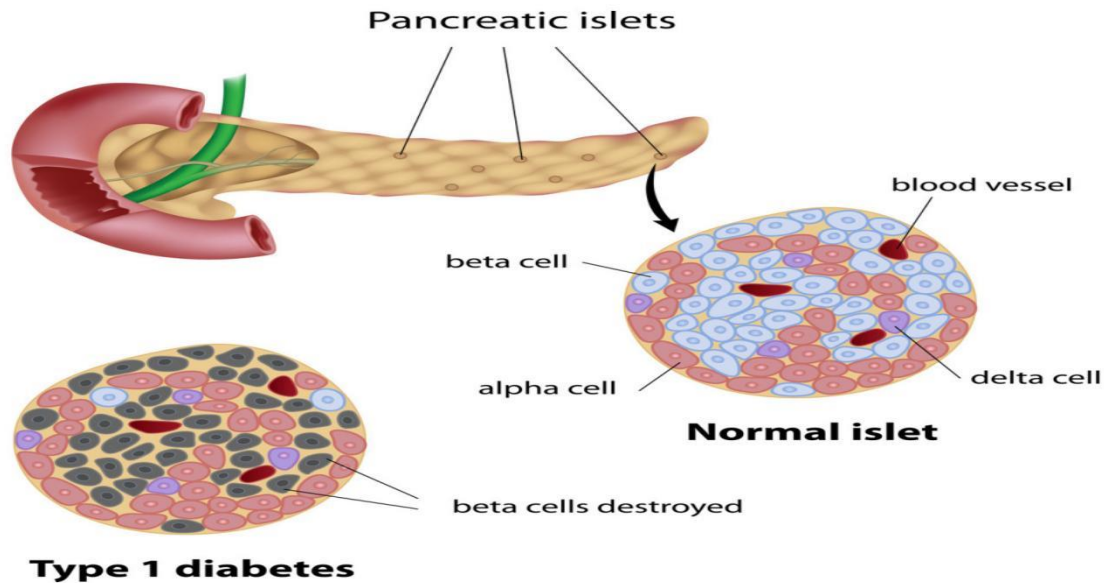


Figure 3 : Le pancréas (Nishimori, 2023)

I.3.2. Diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) :

Le diabète de type 2 est généralement associé à une résistance à l'insuline, souvent dans un contexte d'obésité. Durant les premières années suivant le diagnostic, la production d'insuline est encore présente, mais elle demeure insuffisante pour compenser la résistance accrue (Figure 4).

De plus, un antécédent familial positif est fréquemment retrouvé. Le diabète monogénique (MODY, Maturity-Onset Diabetes of the Young) implique également un défaut de sécrétion d'insuline mais en présence de cellules β intactes. Il s'agit en effet d'un défaut de production d'insuline impliquant des mutations génétiques à différents niveaux. Un diagnostic de diabète monogénique doit être envisagé en cas de survenue avant 25 ans (**Corcillo Vionnet et Jornayvaz, 2015**).

Le diabète de type 2 est favorisé par l'hérédité, mais surtout par des facteurs liés au mode de vie : surpoids, obésité abdominale, sédentarité, tabac, et alimentation déséquilibrée. La sédentarité prolongée (plus de 7-8h assis/jour) augmente ce risque (**Figure 5**), Certaines maladies comme l'hypertension et la dyslipidémie contribuent aussi (**Nordisk, 2025**).

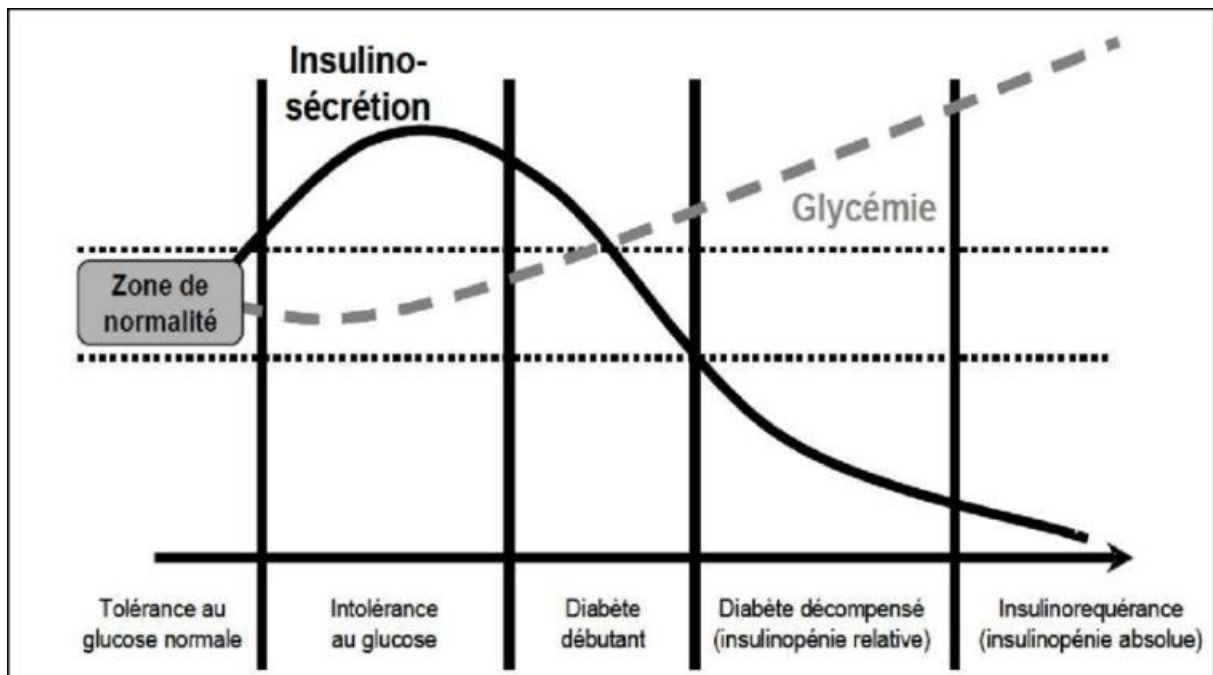


Figure 4 : Histoire naturelle du diabète 2 (Messaoudi, 1999)

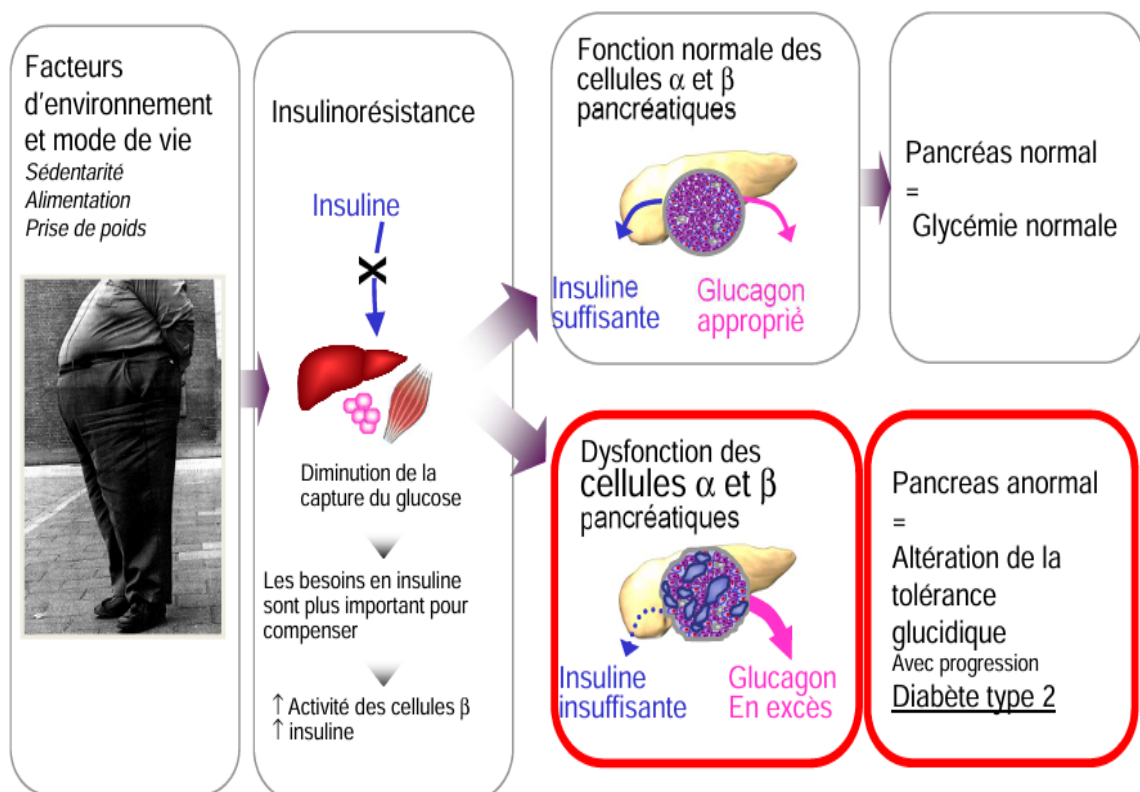


Figure 5 : Dysfonction des cellules alpha et beta pancréatiques. (Rachidi, 2013)

I.3.3. Le diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel ou le diabète de la grossesse, s'agit d'une hyperglycémie due au changement hormonal de la grossesse. Il est défini selon l'OMS et la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) comme un trouble de la tolérance glucidique (Billionnet et al., 2017). Il peut survenir à n'importe quel moment de la grossesse généralement après 24 semaines. Il est à l'origine de complications pour le bébé, ainsi que pour la maman, mais généralement disparaît après l'accouchement. Toutefois, il peut s'installer définitivement pour donner naissance au diabète de type 2, s'il n'est pas soigné à temps (FID, 2019 ; Tayar et Kechida, 2020).

Généralement, la femme enceinte n'a pas de symptômes évidents de diabète (Taeib, 2013). Mais il arrive qu'ils se manifestent : une fatigue inhabituelle, une soif exagérée et une augmentation du volume des urines (Jaggi, 2005).

Une Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale (HGPO) est recommandée pour le dépistage du diabète gestationnel, elle est effectuée en mesurant la concentration de glucose plasmatique à jeun, puis une ou 2h après avoir ingéré 75 grammes de glucose (Figure 6) (FID, 2019)

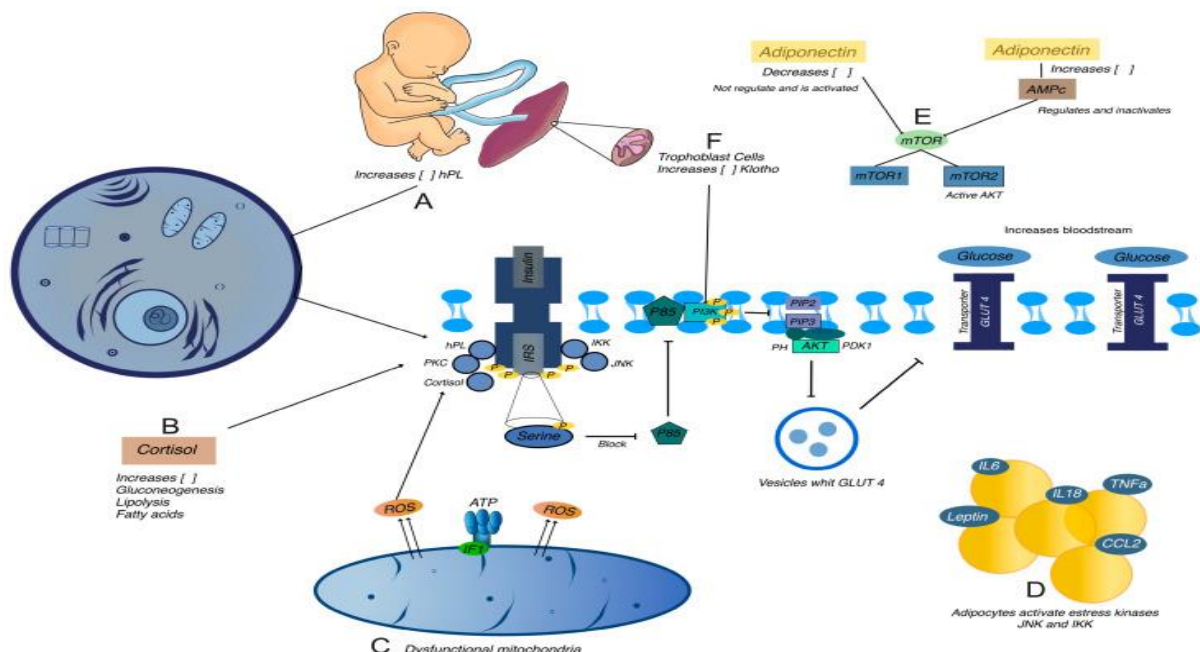


Figure 6 : Voies moléculaires et hormonales contribuant à la résistance à l'insuline dans le diabète gestationnel (Torres et al., 2024)

I.3.4. Autres types du diabète :

Ils sont souvent dits, diabètes spécifiques, car ils sont toujours liés à une cause bien déterminée. Le plus souvent, c'est le résultat d'une altération génétique ou associée à d'autres maladies, ou à l'usage de certains médicaments (Zubin Punthakee et al., 2018).

I.3.4.1 Diabètes monogéniques :

C'est le résultat d'une mutation d'un seul gène, qui conduit à un dysfonctionnement de la cellule β et un défaut de sécrétion d'insuline. Le diabète monogénique est beaucoup moins fréquent représente 1,5 à 2 % de tous les cas (FID, 2019).

La forme monogénique présente un large spectre du diabète sucré néonatal parfois appelé diabète monogénique de l'enfance se manifeste dans les premiers jours ou les premières semaines de vie (FID, 2019)

I.3.4.2. Diabètes secondaires :

C'est l'association d'un diabète sucré et d'une autre maladie, et parfois, c'est les médicaments qui sont capables de provoquer une intolérance au glucose (tableau 5).

**Tableau 2 : Autres types spécifiques du diabète sucré.
(Fédération Internationale du Diabète, 2020)**

Diabète secondaire à certaines maladies	Diabète secondaire à la prise de médicaments
- Maladies pancréatiques (fibrose kystique, cancer, pancréatite, pancréatectomie, etc.) - Maladies endocriniennes (syndrome de Cushing, acromégalie, hyperthyroïdie, etc.) - Syndromes génétiques (syndrome de Down, ataxie de Friedreich, syndrome de Turner, etc.) - Infections virales (rubéole congénitale, cytomégalovirus, etc.)	Certains médicaments peuvent augmenter les risques de diabète, de façon temporaire ou permanente, tels que : - Glucocorticoïdes - Médicaments prescrits pour éviter le rejet suite à une transplantation d'organe - Médicaments pour traiter : certains cancers, l'hypertension (thiazides), l'hypothyroïdie, l'hypercholestérolémie (statines) - Médicament antiépileptique - Médicaments pour traiter certains problèmes de santé mentale.

I.3.4.3. Diabète MODY et LADA

Il ya une catégorie de personnes qui vivent avec une forme de diabète qui ne peut être classé ni dans le diabète de type 1 ni dans le type 2. Il s'agit de cas exceptionnels dans lesquels le

diagnostic est difficile à poser, ou éventuellement remis en question en raison d'une évolution inattendue ou atypique de la maladie.

a. MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young):

Il regroupe des diabètes hétérogènes caractérisés par une dysfonction de la sécrétion d'insuline par la cellule β , car le gène qui code pour des facteurs de transcription ou des enzymes comme la glucokinase est muté. Il est fortement héréditaire et les risques de la transmettre à son enfant sont de 50% lorsque l'on est porteur (**Gariani et al., 2009**).

Les critères diagnostiques du MODY sont :

- Une transmission autosomique dominante ;
- Une apparition avant l'âge de 25 ans, un diabète non insulino-dépendant généralement durant les premières années suivant le diagnostic.

b. LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) :

Le diabète LADA se définit généralement par l'apparition d'un diabète à l'âge adulte de 30 à 50 ans. Il comporte une composante auto-immune, caractérisée par la présence d'autoanticorps dans le sang. Lors de l'évolution de la maladie, on constate une diminution progressive de la sécrétion d'insuline (**Gariani et al., 2009**).

Ces diabètes s'expriment cliniquement de manières très différentes, que ce soit l'âge d'apparition, le degré d'hyperglycémie, l'association ou non avec d'autres pathologies et le traitement (**Figure 7**)(**Durand et Beaudeau, 2011**).

Diabète provoqué par une atteinte du pancréas exocrine, comme la pancréatite, un traumatisme, une infection, le cancer du pancréas et la pancréatectomie.



Diabète d'origine infectieuse occasionné par une infection virale associée à la destruction des cellules bêta.

Formes peu courantes de diabète à médiation immunitaire (p. ex. troubles immunologiques en-dehors de ceux qui entraînent le diabète de type 1).



Diabète dû à des troubles endocriniens engendrant une sécrétion excessive d'hormones qui nuisent à l'insuline.

Diabète d'origine médicamenteuse et chimique provoqué par des médicaments qui perturbent la sécrétion d'insuline ou son action.



Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète (syndrome de Prader-Willi, syndrome de Down, ataxie de Friedreich).

Figure 7 : Autre type spécifique du diabète (Fédération Internationale du Diabète, 2019)

I.4. Physiopathologie du Diabète et Atteintes Neurologiques :

Bien que le diabète soit classiquement défini comme un désordre métabolique périphérique, ses répercussions sur le Système Nerveux Central (SNC) sont majeures. L'hyperglycémie chronique déclenche une cascade de mécanismes délétères qui altèrent l'intégrité neuronale **(Biessels et al., 2002)**.

I.4.1. La Voie des Polyols et le Stress Osmotique :

En situation d'hyperglycémie, la voie glycolytique saturée laisse place à la voie des polyols. Sous l'action de l'aldose réductase, le glucose est converti en sorbitol. Ce dernier, étant hydrosoluble et incapable de traverser les membranes cellulaires, s'accumule à l'intérieur des neurones, provoquant un oedème osmotique et une fragilisation des cellules nerveuses **(Chung et al., 2003)**.

I.4.2. Stress Oxydatif et Glycation des Protéines :

L'excès de glucose favorise la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la formation de produits de glycation avancée (AGEs). Ces composés toxiques s'attaquent aux lipides membranaires des neurones et perturbent la signalisation cellulaire. Ce stress oxydatif est considéré comme le pivot central de la neurodégénérescence diabétique **(Brownlee, 2005)**.

I.4.3. Neuroinflammation et Altération de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) :

Un aspect crucial de la physiopathologie réside dans la neuro inflammation ,L'hyperglycémie active les cellules microgliales qui libèrent des médiateurs pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β). Parallèlement, on observe une rupture des jonctions serrées de la BHE, augmentant sa perméabilité aux molécules neurotoxiques circulantes **(Stranahan et al., 2016)**. Cette inflammation chronique est le moteur principal des altérations comportementales (anxiété, dépression) observées chez les patients et les modèles animaux.

I.4.4. Dysfonctionnement de la Plasticité Synaptique :

L'ensemble de ces perturbations culmine par un défaut de la plasticité synaptique, notamment dans l'hippocampe (siège de la mémoire et de l'humeur). Cela explique pourquoi le diabète expérimental induit par la streptozotocine (STZ) mène invariablement à des déficits cognitifs et des troubles émotionnels **(Lasselin et al., 2016)**.

I.5.Complications :

Quel que soit le type de diabète détecté, il ya toujours un risque d'êtes exposé à des complications qui affecte les différents organes ou les fonctions de l'organisme **(figure 4)** et peuvent augmenter le risque général de décès prématuré **(OMS, 2016)**.

On peut diviser les complications en deux grandes catégories : les complications aiguës et les complications à long termes.

I.5.1.Complications métaboliques aiguës :

Elles résultent d'une hyperglycémie mal contrôlée et elles sont courantes en cas de diabète de type 1 et de type 2. Les principales complications sont : l'acidocétose diabétique, un coma hyperosmolaire, une hypoglycémie et l'état hyperosmolaire (**OMS, 2016 ; FID, 2019**).

I.5.1.1. L'acidocétose diabétique (ACD):

L'acidocétose diabétique est une complication aiguë, principalement associée au diabète de type 1.

ACD est provoqué par un déficit partiel ou total en insuline, associé à une augmentation des hormones de contre-régulation telles que les catécholamines, le glucagon, le cortisol et l'hormone de croissance. Cette situation peut se présenter soit comme une manifestation initiale d'un diabète non diagnostiqué, soit chez un patient déjà diabétique, en cas d'insuffisance d'apport en insuline qu'il soit intentionnel ou accidentel. Elle peut également être déclenchée par un stress physiologique, comme une infection, un traumatisme ou des troubles digestifs, ou encore par l'oubli d'une injection d'insuline (**Tenoutasse et al., 2010**).

Elle se manifeste par des symptômes tels que des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et une haleine ayant une odeur fruitée caractéristique. Le diagnostic repose sur des analyses sanguines révélant une élévation des niveaux de glucose, de cétones et d'acidité (**Brutsaert, 2023**).

I .5.1.2. Coma hyperosmolaire :

Lorsque la concentration de sucre dépasse les normes dans le sang, et en plus de cela, il ya la présence d'un autre facteur particulier tel qu'une infection, les patients atteints de diabète de type 2 peuvent présenter une déshydratation intense, une chute de la pression artérielle, des épisodes de confusion et d'étourdissements (**VIDAL, 2020**).

I .5.1.3. Hypoglycémie :

Courante en cas de diabète de type 1 et 2, c'est une baisse excessive de la glycémie provoquée le plus souvent par un apport alimentaire en sucre insuffisant ou par une activité physique (**VIDAL, 2020**). Elle peut être régulée par des glucides à action rapide (**FID, 2019**).

I .5.1.4. État hyperosmolaire :

C'est la manifestation de diabète de type 2 lorsqu'elle n'est pas soignée. On parle du syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique (SHH), c'est une déshydratation sévère et une perte d'électrolyte **(FID, 2019)**

I.5.1.5 L'acidose lactique :

L'acidose lactique est une acidose métabolique caractérisée par un trou anionique élevé, liée à une augmentation de la concentration de lactate dans le sang. Elle résulte d'une surproduction de lactate et/ou d'une diminution de son métabolisme. Il s'agit d'une complication rare mais grave, qui peut survenir chez les patients diabétiques de type 2 **(Brutsaert, 2023)**.

I.5.2. Complications chroniques :

I.5.2.1. Néphropathie diabétique :

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale en France. La présence d'une néphropathie multiplie par dix le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 1 et par trois à quatre chez les individus atteints par le diabète de type 2 **(Pillon, 2014)** . En 2008, le registre des pays développés montre que chez les patients nouvellement diagnostiqués comme étant insuffisants rénaux, 26 % avait une néphropathie hypertensive et 23 % une néphropathie diabétique. Quarante pour cent des patients nouvellement dialysés ont un diabète parmi lesquels 9 % ont un diabète de type 1. En 2006, chaque année, environ 3000 personnes diabétiques débutent une dialyse et ce chiffre devrait continuer à s'accroître **(Bouhanick et al., 2013)**

I.5.2.2. Rétinopathie diabétique :

Le diabète est la principale cause de cécité de l'adulte dans les pays développés. Il est responsable de 10 % des cas les plus récents de cécité et d'environ 20 % des cas de cécité entre 45 et 74 ans. L'impact de la rétinopathie est plus élevée en cas de diabète de type 1 que de diabète de type 2. Après 15 ans d'amélioration, la majorité des patients diabétiques de type 1 ont une rétinopathie **(Raccach , 2004)** . Au bout de 20 ans, 60 % ont une rétinopathie proliférante. Dans le diabète de type 2 environ 20 % des patients ont une rétinopathie et on pense qu'elle a débuté au moins 6,5 ans avant la découverte du diabète. Après 20 ans de

diabète, environ 60 % des patients diabétiques de type 2 ont une rétinopathie et 20 % une forme proliférante (**Raccach, 2004**).

Les mécanismes physio-pathologiques qui relient l'hyperglycémie chronique à la rétinopathie diabétique n'est pas encore bien connus. On incrimine la voie des polyols, l'accumulation d'AGE (advanced glycation end-stage products), l'activation de la protéine-kinase C et la voie de la glucosamine (**Wémeau, 2014**).

Le dépistage de la rétinopathie diabétique repose sur l'examen du fond d'œil, ou la rétinophotographie (**Bichkle, 2011**). Tandis que le traitement repose sur la photocoagulation des lésions ischémiques au laser (**Figure 8**)(**Brue et al., 2008**).

I.5.2.3. Neuropathie diabétique :

La neuropathie diabétique constitue une complication plutôt tardive, au moins cliniquement. Il est rare qu'elle précède la rétinopathie. Dans le diabète de type 2, et comme la plupart des complications, elle peut cependant être découverte précocement après le diagnostic, en raison de la fréquente et longue phase silencieuse d'hyperglycémie, mais aussi de l'action de toxiques neurologiques associés, comme le tabac ou l'alcool. La prévalence de la neuropathie diabétique est très variable selon les études et croît avec la durée du diabète. Cette complication concerne 50 % des diabétiques après vingt ans d'évolution de la maladie (**Pillon et al., 2014**). Cela suggère l'existence de facteurs indépendants de l'état d'hyperglycémie dans la physiopathologie de la neuropathie. Ces facteurs pourraient être génétiques, mais également liés à l'environnement, et notamment nutritionnels (**Raccach, 2004**).

La physiopathologie de l'effet neurotoxique de l'hyperglycémie chronique est complexe et fait intervenir les produits terminaux de la glycation, le stress oxydatif, l'activation de la voie des polyols, le nitrite oxyde et l'atteinte ischémique des vasa-nervorum. Les lésions touchent aussi bien le système nerveux périphérique que le système nerveux autonome, donc, l'expression clinique est multiple (**Figure 8**)(**Schlienger, 2014**).

Le traitement repose fondamentalement sur l'équilibre de la glycémie et la limitation des facteurs favorisants (alcool) (**Brue et al., 2008**)

I.5.2.4. Dysfonction érectile :

C'est l'incapacité persistante ou répétée d'obtenir et/ou de maintenir une érection suffisante pour permettre une activité sexuelle satisfaisante. (**Ahsaini et al., 2020**)

I.5.2.5. Pathologie coronaire :

Le diabète est un facteur de risque majeur dans la survenue des maladies coronariennes. Il favorise le développement des plaques d'athérosclérose par plusieurs mécanismes tel que le stress oxydant induit par l'hyperglycémie. (Legrand et Legrand,2005)

I.5.2.6. Pathologie vasculaire périphérique :

Les lésions vasculaires périphériques sont une complication courante du diabète. Cela est principalement dû à une combinaison d'artériosclérose accélérée et de lésions des petits vaisseaux sanguins. Cela peut provoquer des symptômes tels que des douleurs et des crampes dans les jambes, ralentir la guérison des plaies et des ulcères et augmenter le risque d'infection et d'amputation. (Belkhadir et al., 2013)

I.5.2.7. Pied diabétique :

Le pied diabétique est devenu un symbole des dégâts que peut occasionner le diabète type2.Cela peut conduire à des amputations sont précédées d'une ulcération du pied. Associé de l'artérite diabétique distale, les troubles de la circulation capillaire, la neuropathie et risque infectieux. (Schlienger, 2013)

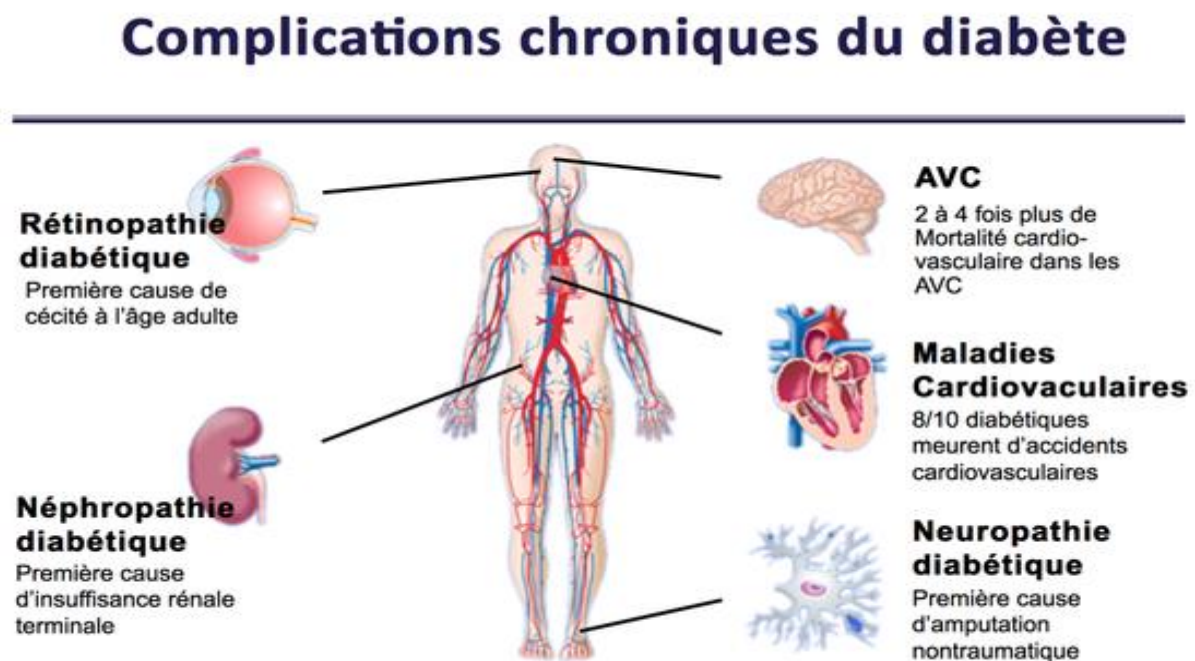


Figure 8: Complications chroniques du diabète (Djelouat et al., 2017)

I.5.3. Autres complications :

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative chronique et progressive qui entraîne des pertes de mémoire, des changements de personnalité et des troubles cognitifs. Elle peut résulter d'une incapacité à utiliser normalement le glucose et peut être un type de résistance à l'insuline dans le cerveau **(Fung, 2018)**.

Le diabète de type 2 augmente le risque de certains cancers, notamment le cancer du sein, de l'estomac, du côlon, du rein et de l'endomètre. Cette augmentation du risque pourrait être liée à des mécanismes métaboliques tels que l'hyperinsulinémie, l'inflammation chronique et l'obésité. Le rôle de certains médicaments antidiabétiques reste encore discuté **(Fung, 2018)**

I.6. Le traitement du diabète :

À ce jour, on n'a pas encore trouvé de cure permettant de guérir le diabète. La prise en charge vise à normaliser la glycémie et prévenir les complications. Le traitement est adapté à chaque patient selon les analyses et l'état de santé. Un suivi médical améliore le contrôle de la maladie **(Allard, 2024)**.

I.6.1 Diabète de type 1 :

Le type provoqué dans notre travail après l'injection du STZ, il s'agit de remplacer le mieux possible l'insulinosécrétion normale. Cette insulinosécrétion se fait selon deux modes :

-un mode basal: les cellules β du pancréas sécrètent une dose de base d'insuline, y compris pendant un jeûne prolongé. Cette sécrétion va être mimée par l'injection d'une insuline lente avec une ou deux injections par jour (Lantus®, Detemir®, NPH) ou par le débit de base d'une pompe à insuline ;

-puis lors des repas, les cellules β sécrètent un pic d'insuline adapté à la composition du repas, en particulier à la quantité des glucides avec grossièrement une proportionnalité entre la quantité de glucides ingérée et le taux d'insuline sécrété. On va mimer cette insulinosécrétion prandiale par des bolus d'injections d'insuline rapide (analogue rapide : Humalog® ou Novo Rapid® ou Apidra®). Le schéma thérapeutique universel du diabète de type 1 est donc un schéma basal prandial par multiples injections ou par pompe portable **(Grimaldi, 2014)**.

L'insulinothérapie consiste en la substitution de l'insuline manquante par des injections quotidiennes d'insuline exogène dont la quantité est déterminée au préalable en fonction de la glycémie. Cette quantité risque fort d'être modifiée au cours du temps. En effet, en raison de

son administration par voie sous-cutanée, il existe un retard important entre l'injection et l'apparition de l'insuline dans la circulation périphérique, ainsi qu'une différence de diffusion d'une injection à l'autre. La dose d'insuline requise pour un patient donné a donc de fortes chances de fluctuer au cours du traitement. **(Klein, 2009)**

I.6.2.Diabète de type 2 :

Le traitement doit commencer par une amélioration de l'équilibre alimentaire et une augmentation de l'activité physique **(Grimaldi, 2014)**.

Il existe différentes classes d'antidiabétiques oraux. Cinq d'entre elles (approuvées aux Etats-Unis pour le traitement du diabète sucré non insulino- dépendant chez l'homme) sont envisagées ici : les Biguanides , les Glitazones, les Sulfamides, les Glinides et les Inhibiteurs des α -glucosidases. Les deux premiers diminuent l'insulino-résistance **(Klein, 2009)**.

Toutefois, le traitement du diabète de type 2 ne saurait se limiter au traitement de l'hyperglycémie ; il doit également comprendre le traitement de l'hypertension artérielle qui touche plus de 70 % des patients, de la dyslipidémie concernant plus de 50 % des patients et l'arrêt du tabagisme (15 à 20 % des patients). L'étude Steno-2 monocentrique randomisée réalisée chez 180 diabétiques de type 2 micro-albuminuriques a montré qu'il suffisait de traiter cinq patients pendant 13 ans de façon intensive par IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou autres antihypertenseurs en terme de prévention du diabète sucré de type 2), statine et aspirine(versus traitement standard) pour éviter un décès quelle qu'en soit la cause **(Grimaldi, 2014)**.

I.6.3.Diabète gestationnel :

Des études montrent que le traitement permet de prévenir efficacement plusieurs complications maternelles et fœtales. Dans la majorité des cas, des changements au régime alimentaire et un contrôle du poids suffisent à maintenir la glycémie dans les valeurs normales. Si ces mesures sont insuffisantes, un traitement par insuline, ou plus rarement par certains médicaments hypoglycémiants sont offerts **(Allard, 2024)**.

I.7.Approche non médicament :

En complément du traitement médicamenteux, une alimentation équilibrée et une activité physique régulière sont essentielles chez les diabétiques. Ces mesures peuvent réduire les besoins en médicaments et prévenir les complications. Un régime personnalisé, établi par un

nutritionniste, vise à : contrôler la qualité et la quantité des glucides, augmenter l'apport en fibres, favoriser les bonnes graisses, adapter l'alimentation à l'exercice.

L'activité physique, comme la marche ou le vélo, est recommandée au moins 30 minutes par jour. Le soutien social joue aussi un rôle important dans la gestion du diabète (**Allard, 2024**).

CHAPITRE II:
La streptozotocine

II.1. Introduction

La Streptozotocine (STZ) est un composé chimique appartenant à la famille des nitrosourées. Elle est largement utilisée dans la recherche biomédicale pour induire expérimentalement un diabète chez les animaux de laboratoire, en particulier chez les rats et les souris. Cette molécule est caractérisée par une toxicité sélective envers les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, responsables de la production d'insuline (**Szkudelski, 2001**).

Le diabète induit par la streptozotocine est considéré comme un modèle expérimental très important pour l'étude de la physiopathologie du diabète sucré. En effet, l'administration de cette molécule entraîne une destruction rapide des cellules β pancréatiques, ce qui provoque une diminution importante de la sécrétion d'insuline et une hyperglycémie persistante (**Lenzen, 2008**). Grâce à ces caractéristiques, la STZ est largement utilisée dans les études pharmacologiques visant à évaluer l'efficacité de nouveaux médicaments antidiabétiques (**King, 2012**).

II.2. Origine et découverte de la streptozotocine

La streptozotocine a été isolée pour la première fois en 1959 à partir d'une bactérie du sol appelée *Streptomyces achromogenes*. Les premières recherches ont montré que cette molécule possédait des propriétés antibiotiques et antitumorales (**Vavra et al., 1959**). Cependant, une découverte importante a été faite quelques années plus tard lorsque (**Rakieten et al., 1963**) ont observé que l'injection de streptozotocine chez les rats provoquait une hyperglycémie sévère et durable. Les analyses histologiques ont montré que cette hyperglycémie était associée à une destruction sélective des cellules β du pancréas. Depuis cette découverte, la streptozotocine est devenue l'un des agents diabetogènes les plus utilisés dans les laboratoires de recherche pour créer des modèles expérimentaux du diabète.

II.3. Structure chimique et propriétés physicochimiques

II.3.1. Structure chimique

La STZ est une molécule relativement petite dont la formule chimique est : $C_8H_{15}N_3O_7$.

Elle possède une structure particulière composée de deux parties principales :

- Un groupement nitrosourée, responsable de son activité cytotoxique
- Un dérivé du glucose, qui facilite son entrée dans les cellules.

Selon (**Bolzan et Bianchi, 2002**), le groupement nitrosourée confère à la STZ une forte capacité d'alkylation de l'ADN. Cette propriété permet à la molécule d'endommager le matériel génétique des cellules cibles.

La partie glucidique de la molécule joue également un rôle très important. Elle permet à la streptozotocine d'être reconnue par les transporteurs du glucose présents dans certaines cellules, en particulier les cellules β du pancréas (**Figure 9**).

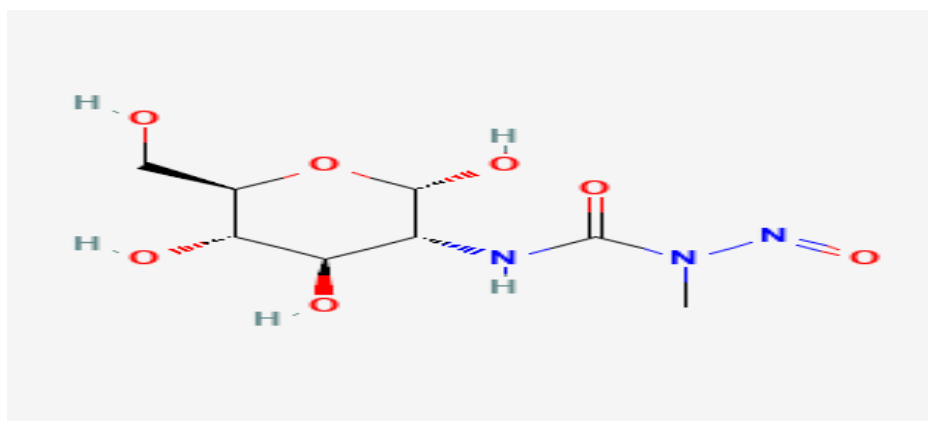


Figure 9: Structure chimique de la streptozotocine (**Lenzen S., 2008.**)

II.3.2. Propriétés physicochimiques

Tableau 3 : Propriétés physicochimiques de la Streptozotocine. (**Ghasemi et Jeddi, 2023**).

Propriété	Valeur / caractéristique
État physique	Poudre cristalline blanche à jaunâtre
Masse molaire	265.22 g·mol ⁻¹
Solubilité	Très soluble dans l'eau
pKa	~ 8
Stabilité	Instable en solution aqueuse
Sensibilité	Sensible à la lumière, à la chaleur et au pH neutre/basique
PH de stabilité	Stable en milieu légèrement acide (≈ pH 4–5)

II.3.3. Caractéristiques moléculaires importantes

II.3.3.1 Polarité

La présence de nombreux groupes hydroxyles (-OH) provenant du glucose rend la molécule très polaire (**Lenzen, 2008**), ce qui explique :

- * sa bonne solubilité dans l'eau
- * sa faible lipophilie

II.3.3.2 Réactivité chimique

Le groupe N-nitrosourée est hautement réactif (**Szkudelski, 2001**).

Il peut générer des intermédiaires alkylants capables de :

- * alkylation de l'ADN
- * cassures de l'ADN
- * inhibition de la réplication cellulaire

II.3.3.3 Instabilité en solution

La streptozotocine subit rapidement :

- * hydrolyse
- * dégradation du groupe nitrosourée

C'est pourquoi :

- * elle est préparée juste avant utilisation en laboratoire.

II.3.3.4. Propriétés biologiques liées aux propriétés physicochimiques

Tableau 4 : Relation entre les propriétés physico-chimiques de la STZ et ses effets biologiques

Propriété chimique	Conséquence biologique
Analogue du glucose	Transport via GLUT2
Groupe nitrosourée	Agent alkylant de l'ADN
Haute polarité	Distribution rapide dans les tissus
Instabilité	Action rapide mais courte

II.4. Les différentes méthodes d'injection de la streptozotocine

La streptozotocine (STZ) est largement utilisée en recherche biomédicale pour induire un modèle expérimental de diabète chez les animaux de laboratoire, notamment chez le rat et la souris. Plusieurs voies d'injection peuvent être utilisées selon l'objectif de l'étude et le protocole expérimental.

II.4.1. Injection intrapéritonéale (IP)

La voie intrapéritonéale est la méthode la plus utilisée pour administrer la streptozotocine chez les rongeurs en raison de sa simplicité et de sa bonne efficacité. Dans cette technique, la solution de STZ est injectée dans la cavité péritonéale, généralement dans la partie inférieure de l'abdomen. Selon (**Szkudelski, 2001**), cette méthode permet une absorption rapide de la streptozotocine et conduit à la destruction sélective des cellules β du pancréas, provoquant ainsi une hyperglycémie. Cette voie est largement utilisée dans les modèles expérimentaux de diabète induit par une dose unique ou par des doses multiples faibles (Figure 2).



Figure 10 : Injection intrapéritonéale de la Streptozotocine chez le rat pour l'induction expérimentale du diabète. (**Satoshi Furman, 2015**)

II.4.2. Injection intraveineuse (IV)

La voie intraveineuse est utilisée lorsque l'on souhaite une distribution immédiate et uniforme de la streptozotocine dans la circulation sanguine. Chez les rongeurs, l'injection est généralement réalisée dans la veine caudale. Selon (**Like et Rossini 1976**), l'administration intraveineuse de STZ permet d'induire rapidement des lésions des cellules β pancréatiques et constitue un modèle fiable pour l'étude du diabète expérimental (Figure 3).



Figure 11 : Injection intraveineuse au niveau de la veine caudale chez le rat dans un modèle expérimental induit par la Streptozotocine (**Furman , 2015**)

II.4.3. Injection sous-cutanée (SC)

La voie sous-cutanée consiste à injecter la streptozotocine dans le tissu sous-cutané, généralement dans la région dorsale de l'animal. Cette méthode entraîne une absorption plus lente du composé par rapport à la voie intraveineuse ou intrapéritonéale. D'après (**Rees et Alcolado 2005**), cette voie peut être utilisée dans certains protocoles expérimentaux afin de produire une induction progressive du diabète(Figure 04).



Figure 12 : Injection sous-cutanée chez le rat de laboratoire pour l'administration de la Streptozotocine dans un modèle expérimental de diabète. (**Furman, 2015**)

II.5. Mécanisme d'action de la streptozotocine

Le mécanisme d'action de la streptozotocine est complexe et implique plusieurs processus biologiques.

II.5.1 Entrée dans les cellules β

La première étape du mécanisme d'action de la STZ est son entrée dans les cellules β pancréatiques. Cette entrée se fait principalement via le transporteur du glucose GLUT2, qui est fortement exprimé dans ces cellules (**Elsner et al ., 2000**).

Cette forte expression du transporteur GLUT2 explique pourquoi les cellules β sont particulièrement sensibles à la streptozotocine.

II.5.2 Dommages à l'ADN

Une fois à l'intérieur de la cellule, la streptozotocine agit comme un agent alkylant qui provoque des dommages importants à l'ADN. Ces dommages activent plusieurs mécanismes de réparation de l'ADN, notamment l'activation de l'enzyme PARP (Poly ADP-ribose polymérase) (**Lenzen, 2008**).

L'activation excessive de cette enzyme entraîne une consommation rapide du NAD⁺, une molécule essentielle au métabolisme énergétique de la cellule.

II.5.3 Stress oxydatif

La streptozotocine induit également la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ces molécules réactives provoquent un stress oxydatif important qui endommage les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN (**Szkudelski, 2001**). Ce stress oxydatif contribue fortement à la destruction des cellules β .

II.5.4 Mort cellulaire

La combinaison des dommages à l'ADN, de la déplétion énergétique et du stress oxydatif entraîne finalement la mort des cellules β pancréatiques. Cette destruction cellulaire entraîne une diminution importante de la sécrétion d'insuline et provoque l'apparition du diabète expérimental.

II.6. Les Avantages et les inconvénients de la streptozotocine

II.6.1 Avantages de la streptozotocine

Selon (**Shalini Pathak et al., 2008**) la streptozotocine est un composé hautement spécifique pour les cellules β du pancréas, ce qui la rend extrêmement utile pour induire expérimentalement un diabète de type 1 chez les animaux et ainsi étudier les mécanismes de la maladie et tester de nouveaux traitements dans les laboratoires. Cette sélectivité repose sur sa structure qui lui permet d'être transportée dans ces cellules via le transporteur de glucose GLUT2 ; (**Pathak 2008**) explique que cette caractéristique facilite son usage comme modèle scientifique de diabète. De plus, la streptozotocine est aussi utilisée comme agent chimiothérapeutique dans certaines tumeurs neuroendocrines pancréatiques, car elle peut réduire la taille tumorale ou soulager des symptômes associés à la sécrétion excessive d'insuline chez des patients pour lesquels la chirurgie n'est pas possible.

II.6.2 Inconvénients de la streptozotocine

Comme le décrivent **Alejandro et al., 2002**) ainsi que l'analyse clinique publiée dans Drug Information Portal, la streptozotocine présente une toxicité importante qui limite son usage. Elle est fortement génotoxique, causant des cassures d'ADN, des adducts et des aberrations chromosomiques, et peut provoquer des dommages cellulaires dans divers tissus, y compris le foie et les reins. De plus, une publication récente sur le profil de sécurité de la streptozotocine chez l'humain indique que cette molécule peut entraîner des effets indésirables sérieux, tels que une suppression de la moelle osseuse, une hyperglycémie durable (diabète), et un risque de maladies secondaires, ce qui nécessite une surveillance médicale étroite lors de son utilisation thérapeutique.

II.7. Sécurité et précautions d'utilisation de la streptozotocine

Selon le **Laboratory Safety Office de l'Université du Wisconsin-Madison**, la streptozotocine (STZ) est classée comme un agent hautement dangereux en laboratoire, suspecté d'être cancérogène, mutagène et tératogène, ce qui signifie qu'elle peut potentiellement provoquer des mutations génétiques, des cancers ou des effets néfastes sur le fœtus si elle est mal manipulée, notamment par exposition cutanée, inhalation ou ingestion accidentelle. Pour cette raison, il est essentiel de manipuler la STZ dans une hotte ou un cabinet de biosécurité, de porter des équipements de protection individuels (gants nitrile, lunettes de sécurité, blouse) et de suivre une formation spécifique avant toute manipulation, et

toute préparation ou dilution doit être effectuée avec des précautions strictes pour éviter les éclaboussures ou l'aérosolisation. De plus, lorsqu'elle est utilisée en clinique (par exemple sous forme de Zanosar pour chimiothérapie), il est recommandé d'éviter l'extravasation lors de l'injection intraveineuse et d'assurer une surveillance régulière des fonctions rénales, hépatiques et hématologiques du patient en raison de risques importants de toxicité rénale, hépatique ou médullaire.

CHAPITRE III:
L'orotate de lithium

Généralité :

Au cours des dernières décennies, l'intérêt porté aux formes chimiques des compléments minéraux n'a cessé de croître, notamment en raison de leur influence sur la biodisponibilité et l'efficacité biologique. En effet, pour un même élément, la forme chimique peut conditionner son absorption intestinale, sa distribution tissulaire et son activité cellulaire (**Malhi et al., 2013** **Gitlin, 2016**). Parmi les différentes formes disponibles : telles que les citrates, les picolates et les chélates d'acides aminés, les orotates occupent une place particulière. Ces composés dérivent de l'acide orotique, une molécule impliquée dans la biosynthèse des pyrimidines et naturellement présente dans l'organisme (**Koch, 2010 ; Löffler et al., 2005**). L'orotate de lithium a été introduit dans les années 1970 par Nieper, qui a proposé que cette forme permette une meilleure pénétration intracellulaire du lithium grâce à un mécanisme de transport spécifique (**Nieper, 1973**). Toutefois, ces hypothèses restent discutées et nécessitent une validation expérimentale plus rigoureuse (**Pacholkoet Bekar, 2021**).

III.1.Définition et Composition Chimique :

L'orotate de lithium ($C_5H_3LiN_2O_4$) est un sel organique résultant de l'association entre l'ion lithium (Li^+) et l'acide orotique ($C_5H_4N_2O_4$) (**Figure 13**) (**PubChem, 2026**). L'acide orotique appartient à la famille des pyrimidines et intervient dans la synthèse des nucléotides, ce qui lui confère une certaine compatibilité avec les systèmes biologiques (**Löffler et al., 2005**). Cette caractéristique distingue l'orotate de lithium des sels inorganiques comme le carbonate de lithium. Par ailleurs, la structure du complexe lui confère une relative neutralité électrique, ce qui pourrait faciliter sa diffusion à travers les membranes cellulaires sans dépendre exclusivement des transporteurs ioniques (**Koch, 2010 ; Kling et al., 2014**).

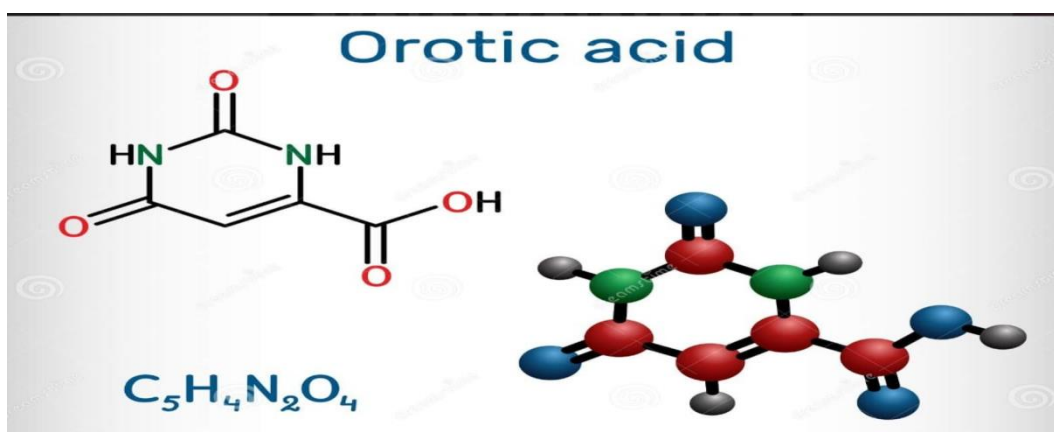


Figure 13 : Structure chimique 2D et 3D de l'acide orotique ($C_5H_4N_2O_4$).
(**PubChem2026**).

III.2. Aperçu Historique :

L'intérêt pour l'orotate de lithium remonte aux travaux de **Nieper dans les années 1970**, qui a suggéré que les orotates possèdent des propriétés de transport intracellulaire améliorées (**Nieper, 1973**). Cependant, en l'absence d'études cliniques robustes confirmant ces hypothèses, cette forme a été progressivement délaissée au profit du carbonate de lithium, qui demeure la référence thérapeutique, notamment dans le traitement des troubles bipolaires (**Gitlin, 2016**). Néanmoins, des études plus récentes ont relancé l'intérêt pour cette forme, en particulier dans le domaine expérimental, où elle est étudiée pour ses effets potentiels sur le métabolisme cellulaire et le stress oxydatif (**Pacholko& Bekar, 2021 ; Balon, 2002**).

III.3. Propriétés Physico-chimiques et Mécanismes de Transport Cellulaire :

III.3.1. Structure Moléculaire et Propriétés :

L'orotate de lithium se caractérise par la présence d'un noyau pyrimidinique, ce qui lui confère des propriétés biochimiques spécifiques en lien avec le métabolisme des acides nucléiques (**Löffler et al., 2005**). Sa stabilité chimique dans les milieux biologiques et sa masse molaire modérée pourraient favoriser sa biodisponibilité et sa persistance dans les compartiments cellulaires (**PubChem, 2026**).

III.3.2. Mécanisme de Transport : La Théorie des Transporteurs d'Électrolytes :

Contrairement au carbonate de lithium qui dépend fortement des canaux ioniques, l'orotate de lithium agit comme un "transporteur d'électrolytes" (Electrolyte carrier) (**Koch, 2010**). Cette spécificité permet au lithium d'être libéré directement au sein des structures intracellulaires, notamment au niveau de la membrane gliale et des mitochondries (**Nieper, 1973**). Ce mode de transport ciblé permet d'obtenir des effets thérapeutiques avec des concentrations de lithium 10 à 20 fois inférieures à celles requises par les formes classiques, réduisant ainsi la charge de filtration rénale (**Kling et al., 2014**).

III.3.3. Biodisponibilité et Passage de la Barrière Hémato-Encéphalique :

Grâce à son affinité pour les transporteurs de pyrimidines, l'orotate de lithium traverse plus efficacement la barrière hémato-encéphalique (BHE) (**Pacholko& Bekar, 2021**). Des études pharmacocinétiques indiquent que cette forme organique permet une rétention prolongée du lithium dans les tissus cibles, tout en maintenant des niveaux plasmatiques bas, ce qui minimise les risques de toxicité systémique et rénale (**Balon, 2002**).

III.3.4.Rôle Biochimique :

III.3.4.1.Inhibition de la GSK-3 β et Neuroprotection :

Au cœur de son action cytoprotectrice, le lithium agit comme un inhibiteur compétitif de l'enzyme Glycogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 β) (**Beurel et al., 2015**). En bloquant cette enzyme, l'orotate de lithium régule le métabolisme du glucose et prévient l'activation des voies pro-apoptotiques déclenchées par le stress oxydatif, notamment celui induit par la streptozotocine (**Szkudelski, 2001**). Ce mécanisme renforce la survie cellulaire en stabilisant le potentiel de membrane mitochondriale (**Wada, 2009**).

III.4.EffetsCytoprotecteurs et Modulation du Stress Oxydatif :

L'orotate de lithium (LiOr) ne se contente pas de réguler l'humeur ; il agit comme un agent cytoprotecteur puissant capable de contrer les dommages cellulaires induits par des agents toxiques comme la streptozotocine (STZ).

III.4.1. Préservation de l'Intégrité Mitochondriale :

La streptozotocine provoque une dysfonction mitochondriale massive via l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP) (**Szkudelski, 2001**). Le LiOr, grâce à sa biodisponibilité intracellulaire élevée, stabilise ce pore et empêche le gonflement des mitochondries. Cette action préserve le métabolisme énergétique de la cellule (production d'ATP) et bloque la libération de facteurs pro-apoptotiques comme le cytochrome c dans le cytosol (**Wada, 2009**).

III.4.2. Stimulation des Défenses Antioxydantes (Voie Nrf2) :

Le mécanisme de protection du LiOr passe par l'activation du facteur de transcription Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2). Une fois activé, Nrf2 se lie aux éléments de réponse antioxydante (ARE) dans le noyau, augmentant ainsi l'expression des gènes codant pour les enzymes antioxydantes : Superoxyde Dismutase (SOD), Catalase et Glutathion Peroxydase (**De-Paula et al., 2016**). Cette activation permet de neutraliser les radicaux libres (ROS) générés par l'hyperglycémie chronique induite par la STZ (**Pacholko& Bekar, 2021**).

III.5. Comparaison Pharmacocinétique et Toxicologique : LiOr vs Li₂CO₃ :

L'un des points majeurs de ce chapitre est de justifier scientifiquement l'abandon du carbonate au profit de l'orotate dans les modèles de recherche métabolique.

III.5.1. Efficacité de Passage des Barrières Biologiques :

Alors que le carbonate de lithium (Li_2CO_3) nécessite des transporteurs ioniques saturables, l'acide orotique ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_4$) facilite le transport passif du lithium à travers les membranes lipidiques **(Nieper, 1973)**. Des études comparatives montrent que pour une même dose administrée, la concentration de lithium dans le cerveau et les tissus cibles est significativement plus élevée avec l'orotate, tout en maintenant une lithémie plasmatique minimale **(Kling et al., 2014)**.

III.5.2. Profil de Sécurité Rénale :

La néphrotoxicité est le principal effet secondaire du carbonate de lithium, se manifestant par une polyurie et une altération du débit de filtration glomérulaire **(Devadoss, 2018)**. L'orotate de lithium, utilisé à des doses environ 3 à 4 fois inférieures pour obtenir un effet thérapeutique équivalent, ne surcharge pas les tubules rénaux. Cette caractéristique est cruciale dans votre étude, car la STZ induit déjà une néphropathie diabétique ; l'utilisation du LiOr évite donc d'ajouter une toxicité médicamenteuse à la pathologie existante **(Balon, 2002)**.

III.6. Synthèse : Synergie Thérapeutique dans le Modèle Diabétique :

La justification finale de l'utilisation de l'orotate de lithium dans cette étude repose sur sa synergie avec les déséquilibres biochimiques induits par le diabète expérimental.

A-Inhibition de la GSK-3 β : La STZ augmente l'activité de la GSK-3 β , ce qui aggrave l'insulino-résistance et la mort des cellules bêta. Le LiOr inhibe spécifiquement cette enzyme, favorisant ainsi la survie cellulaire et la régulation de la glycémie **(Beurel et al., 2015)**.

B-Régulation du Métabolisme du Glucose : Par sa structure organique, le LiOr intervient dans le cycle des pentoses phosphates via l'acide orotique, offrant un soutien métabolique supplémentaire aux cellules stressées par l'hyperglycémie **(Koch, 2010)**.

III.7.1. Concept de la Fenêtre Thérapeutique Étroite du Lithium :

Le principal défi clinique du lithium conventionnel (Li_2CO_3) est sa fenêtre thérapeutique étroite, où la dose efficace est proche de la dose toxique **(Pacholko & Bekar, 2021)**. Cependant, l'orotate de lithium (LiOr) contourne cet obstacle grâce à sa cinétique intracellulaire unique. En permettant une accumulation ciblée dans les tissus sans saturer le

compartiment plasmatique, le LiOr offre une marge de sécurité nettement plus large, minimisant ainsi les risques de toxicité aiguë (**Kling et al., 2014**).

III.7.2. Innocuité Rénale et Préservation de la Fonction Glomérulaire :

Dans les modèles de diabète induits par la STZ, la fonction rénale est souvent compromise par la néphropathie diabétique (**Szkudelski, 2001**). L'administration de LiOr à des doses sub-thérapeutiques (environ 1/4 de la dose de carbonate) permet d'obtenir les mêmes effets cytoprotecteurs sans induire de polyurie ou de néphrite interstitielle (**Devadoss, 2018**). Cette "épargne rénale" est documentée par une absence d'élévation de la créatinine sérique et de l'urée lors de traitements prolongés par l'orotate (**Balon, 2002**).

III.7.3. Absence d'Effets Secondaires Thyroïdiens et Métaboliques :

Contrairement aux sels inorganiques qui interfèrent souvent avec l'absorption de l'iode par la thyroïde, l'orotate de lithium, de par sa structure organique, présente une interférence minimale avec le métabolisme thyroïdien (**Nieper, 1973**). De plus, il ne provoque pas de prise de poids significative ni de perturbations électrolytiques majeures, ce qui en fait un candidat idéal pour les études métaboliques à long terme chez le rat (**Koch, 2010**).

III.7.4. Stabilité Intracellulaire et Élimination :

La stabilité du complexe Li-Orotate permet une libération lente et contrôlée de l'ion lithium au sein du cytosol. Cette libération graduelle évite les "pics" plasmatiques toxiques et permet une élimination rénale plus fluide, sans accumulation résiduelle dangereuse dans les tubules contournés (**Kling et al., 2014 ; Balon, 2002**).

III.8. Propriétés Insulino-mimétiques et Régulation du Métabolisme Glucidique :

L'un des aspects les plus fascinants de l'orotate de lithium (LiOr) dans le cadre du diabète expérimental est sa capacité à mimer les effets de l'insuline, offrant ainsi une voie thérapeutique complémentaire pour pallier la carence hormonale induite par la streptozotocine (STZ).

III.8.1. Activation de la Voie de Signalisation de l'Insuline :

Le lithium exerce une action directe sur la cascade de signalisation de l'insuline. Il a été démontré que l'ion lithium stimule l'activité de la Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), une enzyme clé qui déclenche le transport du glucose (**Beurel et al., 2015**). Cette activation

permet de contourner le récepteur de l'insuline (souvent dégradé ou inactif dans les modèles diabétiques) et ouvre directement les canaux de glucose (**Balon, 2002**).

III.8.2. Stimulation du Transporteur GLUT4 :

Le LiOr favorise la translocation des transporteurs de glucose GLUT4 de l'espace intracellulaire vers la membrane plasmique notamment dans les tissus musculaires et adipeux (**Wada, 2009**). Cette augmentation de la densité des transporteurs GLUT4 à la surface cellulaire permet une captation accrue du glucose circulant, réduisant ainsi l'hyperglycémie systémique provoquée par l'effet diabétogène de la STZ (**Pacholko& Bekar, 2021**).

III.8.3. Inhibition de la GSK-3 β et Synthèse du Glycogène :

Le mécanisme "insulino-mimétique" le plus documenté du lithium est l'inhibition de la Glycogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 β).

A-Mécanisme : En temps normal, la GSK-3 β inhibe l'enzyme Glycogène Synthase (GS). Le LiOr, en bloquant la GSK-3 β , lève cette inhibition, ce qui active la synthèse du glycogène dans le foie et les muscles (**Beurel et al., 2015**).

B-Impact : Cela permet de stocker l'excès de glucose sanguin sous forme de glycogène, mimant ainsi l'une des fonctions métaboliques principales de l'insuline (**Szkudelski, 2001 ; Balon, 2002**).

III.8.4. Protection des Cellules Bêta et Néoglucogenèse :

L'acide orotique, par sa structure de précurseur des pyrimidines, pourrait également soutenir le métabolisme énergétique des cellules pancréatiques survivantes (**Koch, 2010**). De plus, le lithium semble réduire l'activité des enzymes clés de la néoglucogenèse hépatique (comme la PEPCK), limitant ainsi la production endogène de glucose qui est anormalement élevée dans le diabète (**Balon, 2002**).

III.9. L'Acide Orotique comme Vecteur de Transport Sélectif :

L'efficacité supérieure de l'orotate de lithium ne repose pas uniquement sur l'ion lithium, mais sur les propriétés biochimiques de son ligand, l'acide orotique. En tant que précurseur naturel des pyrimidines, l'acide orotique est activement capté par les cellules ayant un métabolisme nucléotidique intense, notamment les cellules stressées par l'hyperglycémie (**Koch, 2010**).

Ce mécanisme de "reconnaissance métabolique" permet au lithium de pénétrer de manière sélective dans les tissus cibles, tels que le pancréas et le foie, en utilisant les transporteurs de pyrimidines membranaires **(Nieper, 1973)**.

III.10. Impact sur la Régénération Cellulaire et le Métabolisme Énergétique :

Dans les modèles diabétiques, la streptozotocine (STZ) induit un épuisement des réserves énergétiques cellulaires. L'apport d'acide orotique, via le LiOr, soutient la voie des pentoses phosphates, essentielle pour la synthèse du ribose-5-phosphate et du NADPH **(Balon, 2002)**. Ce soutien métabolique, couplé à l'action inhibitrice du lithium sur la GSK-3 β , favorise non seulement la survie des cellules bêta restantes, mais stimule également les processus de régénération tissulaire en fournissant les précurseurs nécessaires à la biosynthèse de l'ARN et de l'ADN **(Pacholko & Bekar, 2021)**.

III.11. Synergie entre l'Acide Orotique et le Lithium : L'Effet de « Cheval de Troie » :

En conclusion de cette étude théorique, l'efficacité de l'orotate de lithium repose sur un mécanisme de transport sélectif complexe. L'acide orotique (C₅H₄N₂O₄) agit comme un véritable "Cheval de Troie" : en tant que précurseur des pyrimidines, il est capté prioritairement par les cellules pancréatiques et rénales dont le métabolisme nucléotidique est activé pour réparer les dommages induits par la streptozotocine **(Koch, 2010)**. Cette synergie permet à l'ion lithium d'atteindre ses cibles intracellulaires avec une précision remarquable, justifiant ainsi son utilisation comme agent cytoprotecteur et insulino-mimétique dans notre modèle expérimental **(Nieper, 1973 ; Balon, 2002)**.

Chapitre IV :
Matériels et Méthodes

IV .1.Objectif :

L'objectif de notre travail est d'explorer le potentiel thérapeutique de l'Orotate de Lithium sur les interactions comportementales associées au diabète expérimental induit par la streptozotocine chez les rats Wistar adultes. Pour ce faire, nous avons évalué, à travers une étude neurocomportementale, l'impact de ce composé sur les fonctions cognitives, l'anxiété, l'activité locomotrice et l'exploration spatiale, afin de déterminer dans quelle mesure l'Orotate de Lithium est susceptible d'atténuer les troubles neuropsychologiques induits par le diabète expérimental.

IV.2.Les produits utilisés :

Pour réaliser ce travail, plusieurs substances et solutions ont été préparées et utilisées. La streptozotocine (STZ) (Sigma S5882) a été utilisée pour l'induction du diabète expérimental et conservée à -20°C . L'Orotate de Lithium a été employé comme agent thérapeutique administré aux animaux (Rats Wistar) selon les groupes expérimentaux.

une solution de citrate de sodium 0,1 M, préparée en dissolvant 1,47 g de citrate de sodium tribasique dihydraté (Sigma C0909, PM 294,10) dans 50 ml d'eau distillée, et une solution d'acide citrique 0,1 M, obtenue en dissolvant 1,05 g d'acide citrique monohydraté (Sigma C1909, PM 210,14) dans 50 ml d'eau distillée. Ces deux solutions ont été conservées à température ambiante.

Afin de préparer la solution d'injection de STZ, un tampon citrate 0,1 M à pH 4,0 a été utilisé. Ce tampon a été obtenu par le mélange de 20 ml de citrate de sodium 0,1 M avec 30 ml d'acide citrique 0,1 M, et l'ajustement du PH a été réaliser a l'aide de NaOH 1N. Filtrer pour stériliser le tampon citrate et le conserver dans un tube conique stérile sur glace. (Szkudelski, 2001).

IV.3.Animaux d'expérimentation :

Cette étude a été menée sur des rats albinos de souche Wistar, dont le poids variait entre 200 et 330 grammes à leur arrivée au laboratoire. Les animaux ont été hébergés par groupes de cinq, dans des cages en Makrolon (40×25×18 cm), placées dans une animalerie ventilée maintenue à une température constante de $21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Les rats n'ont été utilisés qu'après une période d'acclimatation d'au moins une semaine suivant leur arrivée. Ils ont bénéficié d'un accès libre et permanent à la nourriture (Aliment de Bétail El Chorfa) ainsi qu'à l'eau du robinet. Un cycle lumière/obscurité de 12 heures a été maintenu grâce à un éclairage artificiel, avec une phase de jour établie de 7h à 19h. L'ensemble des expérimentations a été réalisé entre 9h et 18h.

IV.3.1.Répartition des groupes :

Le nombre total de rats a été réparti en Cinq lots, comme l'indique la figure 14 ci-dessous

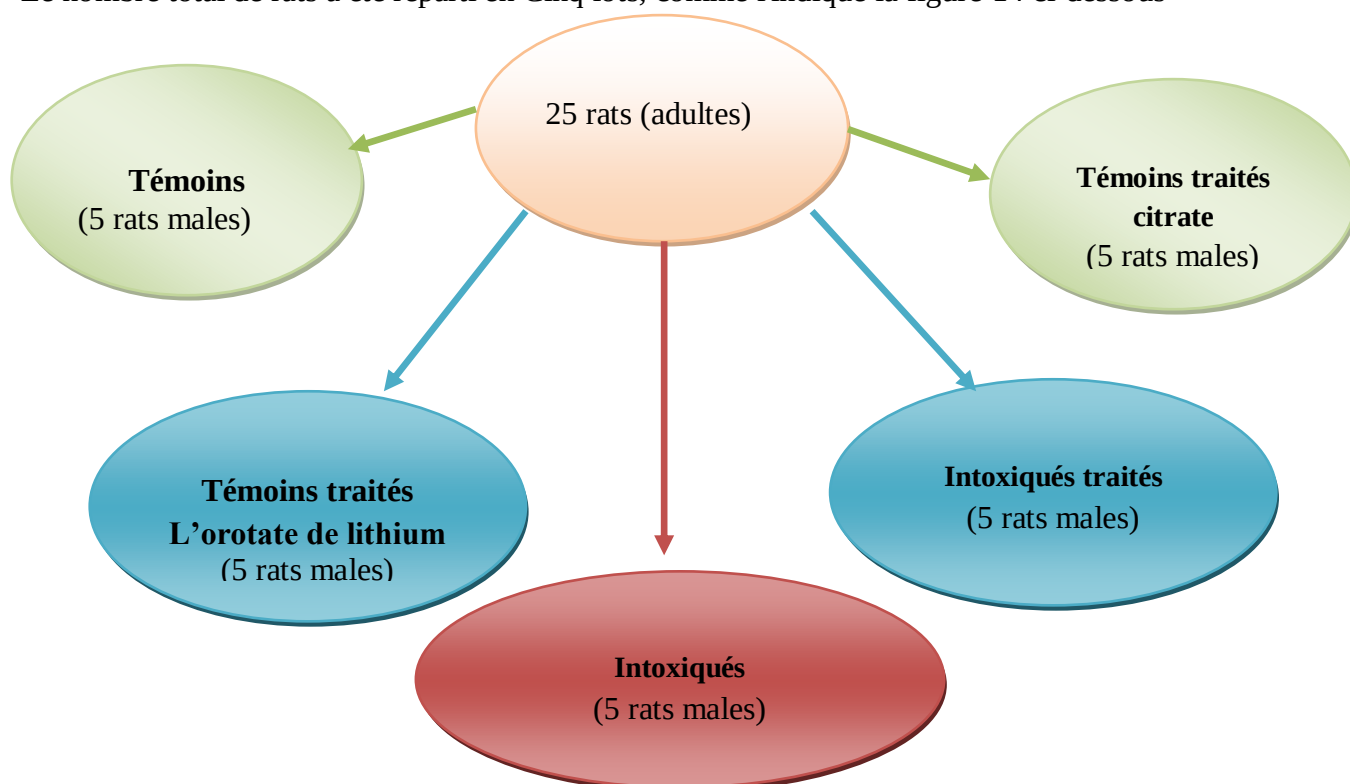


Figure 14 : Schéma représentatif de la répartition des groupes.

Pour réaliser l'injection, la streptozotocine a été injecté par la voie intrapéritonéale avec une dose de 40mg/kg une seule fois après un jeun de 12 heures, Ensuite, nous leur avons administré une solution glucosée.

Une semaine après avoir constaté que les rats étaient atteints de diabète, l'orotate de lithium a été injecté avec une dose de 87 mg/kg/5ml pendant 15 jours par la voie intrapéritonéale.

IV.3.2.Évaluation comportementale

Le jour consacré aux tests comportementaux, les cages contenant les rats sont transférées dans la salle d'expérimentation environ une heure avant le début des manipulations. Cette période d'adaptation permet aux animaux de s'habituer au nouvel environnement. Par la suite, les différents groupes sont soumis à plusieurs épreuves comportementales, notamment le test de nage forcée, le test de la croix surélevée ainsi que le test de l'Open Field.

IV.3.2.1. Test de la nage forcée

Le test de la nage forcée (**Forced Swim Test, FST**), également connu sous le nom de test de **Porsolt**, en référence au chercheur qui l'a développé, constitue une méthode classique pour évaluer des comportements de type dépressif chez le rat.

Ce test repose sur l'hypothèse selon laquelle l'immobilité observée chez l'animal reflète un état de résignation comportementale. Il est largement utilisé pour apprécier l'efficacité potentielle des traitements antidépresseurs (**Porsolt et al, 1978**).

Le protocole consiste à placer délicatement chaque rat dans un cylindre de 20,7 cm de diamètre et de 39 cm de hauteur, rempli d'eau sur une hauteur de 15 cm, maintenue à une température de 22 °C. L'animal y reste pendant une durée de 6 minutes (**Figure 15**).

Au fil du temps, l'activité de nage diminue progressivement au profit d'une phase d'immobilité, durant laquelle le rat flotte passivement en effectuant uniquement les mouvements indispensables pour maintenir sa tête hors de l'eau. La durée d'immobilité est alors considérée comme un indicateur du comportement pseudo-dépressif.

À la fin de chaque session, les animaux sont rapidement séchés à l'aide d'une serviette puis replacés dans leur cage d'hébergement. L'eau du dispositif est renouvelée entre chaque passage afin de garantir des conditions expérimentales constantes (**Benabid et al, 2008**).



Figure 15 : Le test de la nage forcée.

IV.3.2.2. L'open field :

L'open field permet d'évaluer les capacités exploratoires ainsi que l'activité locomotrice des rats dans un contexte stressant. Ce test utilise une large boîte rectangulaire ouverte (90 cm de long, 70 cm de large, et 60 cm de haut), à fond noir et fortement éclairée, des lignes blanches au sol délimitaient des carreaux (10×10 cm). Chaque rat est initialement placé dans un des quatre coins de l'open field, la tête orientée vers un coin. Son comportement est observé pendant 6 minutes. Six paramètres sont mesurés par l'expérimentateur : le temps de latence (exprimé en secondes), qui correspond au temps mis par le rat pour sortir des quatre carreaux formant le coin, le nombre total de carreaux traversés par le rat pendant la durée du test

(6min), qui reflète l'activité locomotrice, le nombre de visites dans les 9 carreaux du centre, le nombre total de redressements, le nombre total de toilettages, le nombre total de défécations (Kahloula et al., 2014).



Figure 16 : Dispositif de l'open field.

IV.3.2.3. Test du labyrinthe en Y (Y-maze) :

Le test du labyrinthe en Y est une méthode comportementale largement utilisée en neurosciences expérimentales pour évaluer la mémoire de travail spatiale et les capacités d'exploration chez les rongeurs, notamment le rat. Ce test repose sur la tendance naturelle de l'animal à explorer un environnement nouveau, en alternant spontanément entre les différents bras du dispositif (Lalonde, 2002).

Le dispositif est constitué de trois bras identiques disposés en forme de Y, séparés par un angle de 120°. Chaque bras possède généralement les mêmes dimensions (longueur, largeur et hauteur) afin d'éviter tout biais lié à la préférence spatiale. Le labyrinthe est fabriqué en matériaux non transparents (souvent en plastique ou bois), afin de limiter les repères visuels externes et de favoriser l'utilisation de la mémoire interne (Maurice et al., 1994).

Le principe fondamental du test repose sur le comportement d'alternance spontanée. Lorsqu'un rat explore librement le labyrinthe, il a tendance à entrer dans un bras différent de ceux qu'il a déjà visités récemment. Cette alternance est considérée comme un indicateur de la mémoire de travail, qui dépend principalement de l'intégrité de l'hippocampe (Hughes, 2004).

Une alternance est définie comme une succession d'entrées dans les trois bras différents (par exemple : A → B → C). Le pourcentage d'alternance spontanée est calculé selon la formule suivant:

$$\text{Pourcentage d'alternance} = \frac{\text{Nombre d'alternances} \times 100}{\text{Total d'entrées} - 2}$$

Un taux élevé d'alternance reflète une bonne mémoire de travail, tandis qu'une diminution indique un déficit cognitif potentiel, souvent observé dans des modèles expérimentaux de troubles neurodégénératifs ou de stress oxydatif (**Sarter et al., 1988**).

Avant le début de l'expérience, les animaux sont généralement acclimatés à leur environnement afin de réduire le stress. Chaque rat est placé individuellement au centre du labyrinthe, et autorisé à explorer librement pendant une durée déterminée, souvent comprise entre 5 et 10 minutes (**Conrad et al., 1996**).



Figure 17 : Dispositif du labyrinthe en Y (Y-maze).

IV.3.2.4. Le test du compartiment sombre/ clair :

Le test de boîte en noir et blanc (ou boîte de lumière-obscurité) est une procédure expérimentale qui a été développée pour tester l'anxiété chez les rongeurs de laboratoire, décrite à l'origine par **Crawley (1980)**. De nombreux modèles ont été utilisés par les auteurs avec plusieurs modifications structurelles (**Bourin et al., 2003**).

Dans cette épreuve du double compartiment noir/blanc, le degré d'anxiété d'un animal est déterminé à partir de son aversion pour la lumière. Le dispositif est constituée d'une boîte en bois (L = 44 cm ; l = 16 cm ; H = 23 cm), cloisonnée en deux compartiments égaux (L = 22 cm ; l = 16 cm ; H = 23 cm) qui communiquent par un orifice de 6 cm de haut et de 5 cm de large

situé à la base et au milieu de la cloison centrale. L'un des compartiments est noir, fermé par un couvercle n'empêchant pas la perception de l'animal par l'analyseur d'image et l'autre est blanc, fortement éclairée (100 lux). L'animal est placé dans le compartiment noir dans le coin de la paroi opposée à la porte. Le paramètre mesuré est le temps de séjour dans chaque compartiment après 3 minutes d'exploration du milieu par le rat. L'expérimentation dure environ 5 minutes. La durée passée dans le compartiment blanc pendant les 5 minutes de l'expérience est comptabilisée (Kahloula et al., 2017).



Figure 18 : Dispositif du double compartiment sombre/clair.

IV.3.2.5. Test de la piscine de Morris :

Conçu et mis au point par Morris (1983), ce test est devenu rapidement un test de référence dans les études visant à évaluer les capacités d'apprentissage et de mémoire spatiale chez les rongeurs. Dans les différents types de protocoles utilisés, le principe de base est que l'animal doit apprendre à s'échapper de l'eau d'un bassin (situation aversive) en atteignant le plus rapidement possible une plate-forme. Le dispositif expérimental est un bassin circulaire (diamètre 160 cm ; hauteur 60 cm) rempli d'eau à une hauteur de 30 cm. L'eau a été rendue opaque par un colorant blanc non toxique et maintenue à une température de $22\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 1$. Les déplacements de l'animale sont suivis grâce à une caméra vidéo. Le bassin est virtuellement divisée en quatre quadrants par quatre points cardinaux arbitraires (Nord, Sud, Est, Ouest).

La plateforme est disposée dans le quadrant NO, immergée dans l'eau et recouverte d'une grille afin de faciliter l'agrippement des animaux. Le dispositif était situé dans une salle expérimentale entourée de repères extérieurs au labyrinthe.

La phase d'acquisition dure 4 jours à raison de 4 essais par jour. Le rat est placé dans le bassin, la tête dirigée contre le mur à l'un des quatre points cardinaux. Le temps mis par l'animal pour atteindre la plateforme est enregistré.

Chaque essai dure 60 secondes. Si le rat n'arrive pas à trouver la plateforme à la fin de l'essai, il est placé dessus par l'expérimentateur pendant 20 secondes. Le probe test est effectué le lendemain du dernier jour d'apprentissage. La plateforme est retirée du bassin et l'animal est placé au S. Le temps passé dans le quadrant où la plateforme était située au cours de la phase d'acquisition(NO) est mesuré au cours d'un Seul essai de 60 secondes. Après 2 heures du probe test, se déroule la phase de la plateforme visible.

La plateforme est placée au milieu du quadrant NO et rendue visible grâce à un drapeau coloré. Quatre essais de 60 secondes pour chacun sont réalisés dans les 4 points cardinaux. Le temps mis pour atteindre la plate-forme est mesuré (**Astur et al., 1998 ;Yassine, 2001 ; Jeltsch et al., 2001 ; Kahloula, 2010**)



Figure 19 : Dispositif de la piscine de Morris.

IV.4.Le sacrifice des rats :

À la fin de la période expérimentale, les rats ont été sacrifiés le matin après une anesthésie réalisée par inhalation de chloroforme dans une enceinte fermée. Une fois les animaux profondément anesthésiés, le prélèvement sanguin ainsi que la dissection des organes ont été effectués.

Le sang a été recueilli dans des tubes adaptés selon les analyses biochimiques réalisées. Après ouverture de la cavité abdominale et thoracique, les organes d'intérêt, notamment le cerveau, le

foie et les reins, ont été soigneusement prélevés, rincés avec une solution physiologique froide de NaCl à 0,9 %, puis séchés et pesés.

Les tissus prélevés ont ensuite été fixés dans une solution de formol tamponné à 10 % pour une éventuelle étude histologique ultérieure.

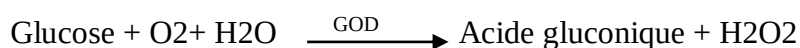
IV.5. Le prélèvement sanguin :

Après une période de 12 heures de jeûne, les jeunes rats sont sacrifiés par décapitation après les anesthésiés par le chloroforme en intrapéritoniale. Le sang a été récupéré dans des tubes héparinré pour le dosage de la glycémie.

IV.5. 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 enacide gluconique en formant le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂).

Ce dernier est détecté par le phénol-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.

IV.6. 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 t de Student. La comparaison de plusieurs moyennes est effectuée par une analyse de variance (ANOVA) avec le facteur intoxication (STZ, Temoin) et/ou le facteur traitement (orotate de lithium) 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 SigmaStat (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

CHAPITRE V :
Résultats et
Interprétations

V.1. Tests neurocomportementaux :

V.1.1. Effet de STZ et ORL sur les performances dépressives mesurées par l'épreuve de la nage forcée (FST) :

La figure (20) illustre les effets du STZ sur le comportement des rats dans le test de la nage forcée. En effet, un seul paramètre mesuré est représenté sous forme d'histogramme dans la figure ci-dessous.

A. Temps d'immobilité (TIM) :

Ce test mesure le temps d'immobilité (TIM) de différents groupes de rats sur une période de 6 minutes. Les résultats ont montré que les rats exposés au STZ présentaient une période d'immobilité beaucoup plus longue que les rats témoins ($p < 0,001$), ce qui suggère un état de désespoir. En revanche, une diminution significative ($p < 0,001$) du TIM a été observée chez les rats traités au ORL, contrairement aux rats intoxiqués. Ces résultats suggèrent que l'orotate peut empêcher l'apparition d'une réponse comportementale assimilable au désespoir (Figure 20).

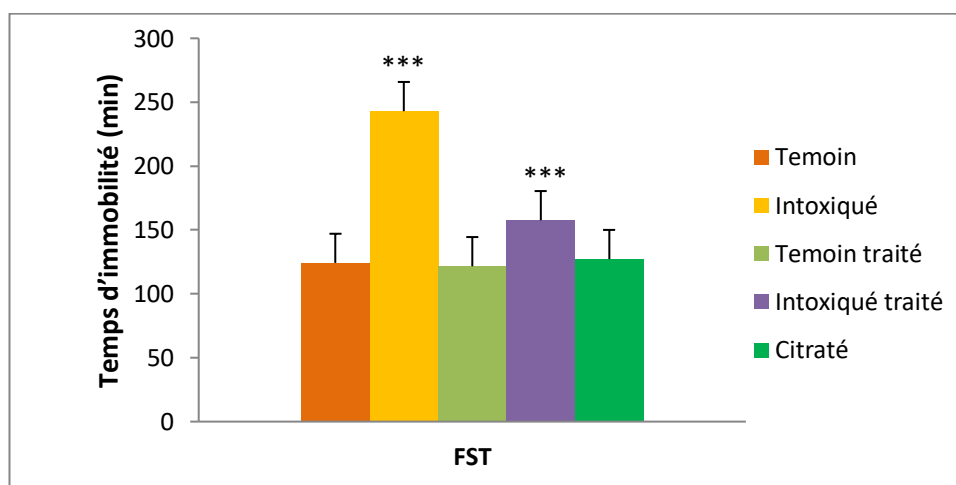


Figure 20: Le temps d'immobilité durant le test de la nage forcée des rats témoins (T) et intoxiqués au (STZ) et intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citrate.

Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM ; T vs STZ (***) : $p < 0,001$ et STZ vs STZ-ORL (***) : $p < 0,001$.

V.1.2. Effet de STZ et ORL sur les niveaux de l'activité locomotrice mesurés dans L'Open Field (OFT) :

La figure (21) illustre les effets de STZ et ORL sur le comportement des rats dans le test de L'Open Field (OFT). En effet, six paramètres mesurés sont représentés sous forme d'histogrammes dans la figure ci-dessous.

A. Temps de latence :

L'analyse statistique montre une augmentation très significative ($p < 0,001$) du temps de latence chez les rats Intoxiqués comparé aux rats Témoins. En revanche, nous avons observé que le traitement par l'ORL entraîne une diminution hautement significative ($p < 0,001$) du temps de latence chez les rats Intoxiqués traités par rapport aux rats Intoxiqués.

B. Nombre de carreaux traversés :

L'analyse statistique montre une hypoactivité locomotrice (horizontale) qui est représentée par une diminution drastique ($p < 0,001$) du nombre de carreaux traversés chez les rats intoxiqué comparé aux rats témoins. En outre, le traitement par l'ORL montre une amélioration hautement supérieure et significative ($p < 0,001$) de cette activité locomotrice chez les rats intoxiqués traités par rapport aux rats intoxiqués.

C. Nombre de visites du centre :

L'analyse statistique montre une baisse très significative ($p < 0,001$) du nombre de carrés visités au centre chez les rats intoxiqués par rapport aux rats témoins. Par ailleurs, une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) de ce paramètre est enregistrée chez les rats intoxiqués traités comparativement aux rats intoxiqués.

D. Redressements:

L'analyse statistique montre une diminution hautement significative ($p < 0,001$) de l'activité exploratoire verticale (redressements) chez les rats intoxiqués comparé aux rats témoins. Cependant, une augmentation très significative ($p < 0,001$) de ce comportement est constatée chez les rats intoxiqués traités après l'administration de l'ORL.

E. Toilettage:

L'analyse statistique montre un déclin marquant et très significatif ($p < 0,001$) du taux de toilettage chez les rats intoxiqués par rapport aux rats témoins. À l'inverse, une élévation hautement significative ($p < 0,001$) de ce comportement a été restaurée chez les rats intoxiqués traités.

Défécations :

L'analyse statistique montre une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) du nombre de défécations chez les rats intoxiqués comparé aux rats témoins, reflétant une forte émotivité. En contrepartie, une baisse très nette et significative ($p < 0,001$) de ce marqueur est observée chez les rats intoxiqués traités.

Ces résultats suggèrent que l'ORL exerce un effet (généralement employé quand le traitement est administré avant ou au même moment que l'intoxication) correcteur thérapeutique. (**Figure21**).

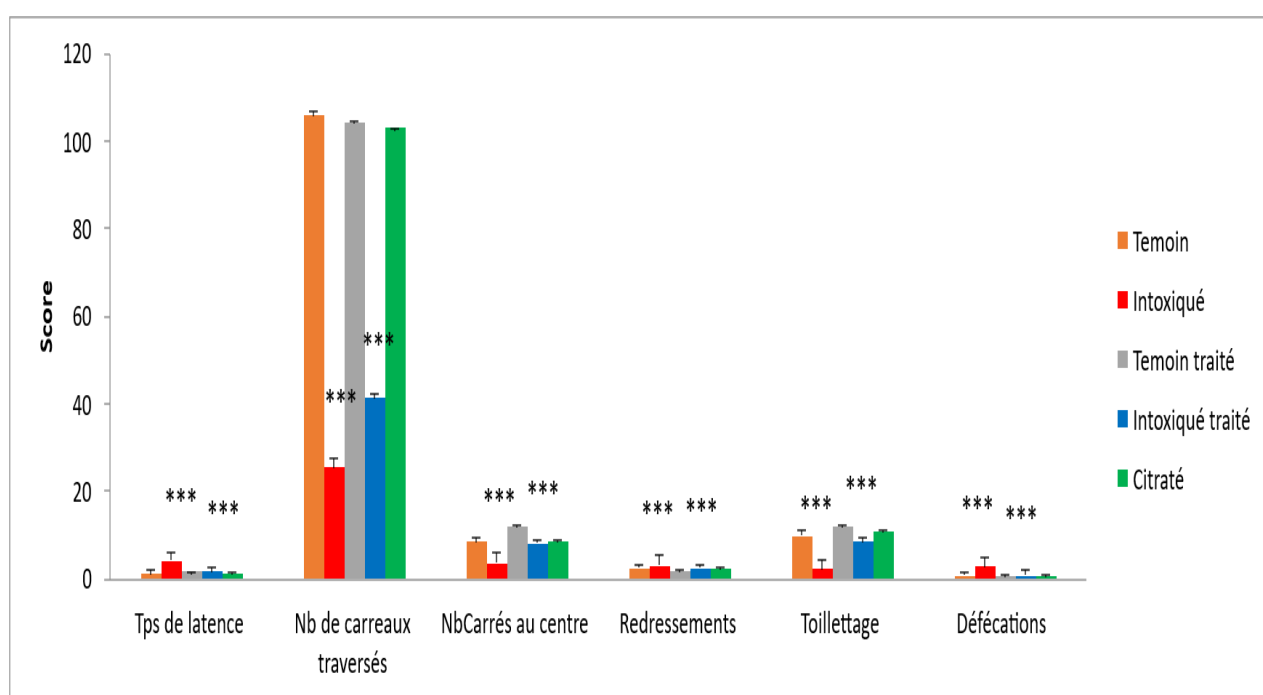


Figure 21 : La comparaison des différents paramètres du test d'Open-field entre les rats témoins, intoxiqués au(STZ), intoxiqués et traités à l'ORL, témoins traités, citraté.

Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM ; STZ vs T (***: $p < 0.001$) ; STZ-ORL vs STZ (***: $p < 0.001$).

V.1.3. Effet de STZ et ORL sur la mémoire de travail mesurée par l'épreuve du labyrinthe en Y :

La figure (22) illustre les effets du STZ et du traitement par l'ORL sur les performances de mémorisation des rats dans le test du labyrinthe en Y.

L'analyse statistique montre que les capacités de mémorisation des rats intoxiqués diffèrent de manière significative par rapport à celles des rats témoins, dont le pourcentage d'alternance calculé durant le test par les rats intoxiqués est significativement inférieur à celui des rats témoins ($p < 0,01$). De plus, nous avons remarqué que l'administration de l'ORL aux rats améliore de manière significative leurs performances de mémorisation comparées à celles des rats intoxiqués en termes de pourcentage d'alternance calculé durant le test ($p < 0,01$).

Ces données suggèrent que l'ORL permet de corriger les déficits de la mémoire de travail induits par le STZ. **(Figure 22).**

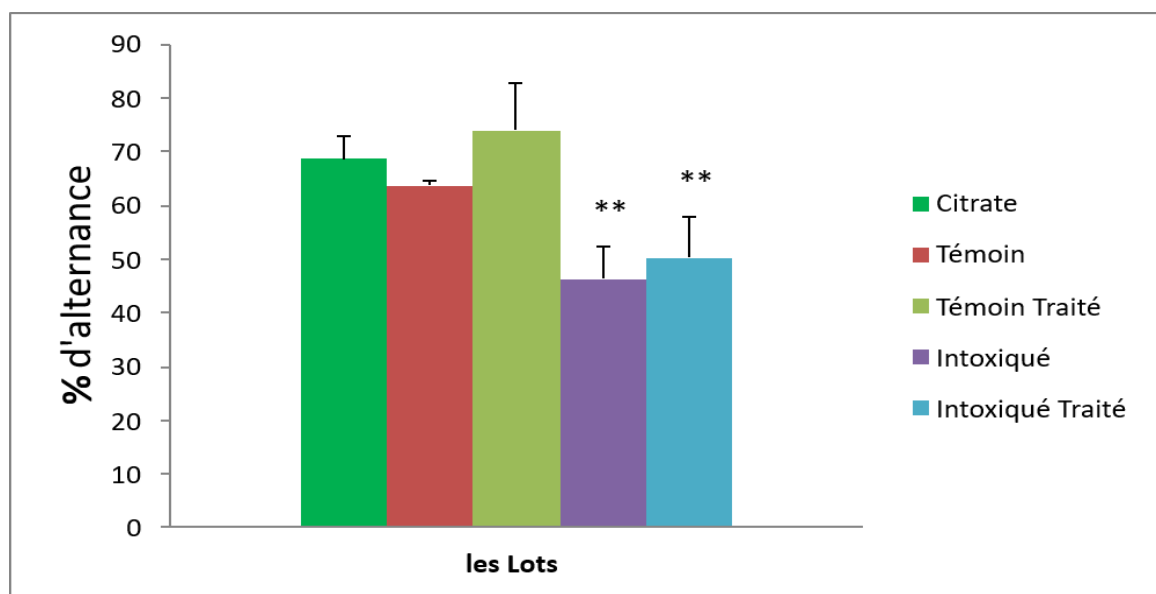


Figure (22) : Le pourcentage d'alternance spontanée durant le test du labyrinthe en Y des rats témoins (T) et intoxiqués au (STZ) et intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citraté.

Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM ; STZ vs T (**: $p < 0.01$) ; STZ-ORL vs STZ (**: $p < 0.01$).

V .1.4 Effet de STZ et ORL sur l'anxiété mesurée par le test du compartiment obscurité/lumière (Dark and light Test) :

La figure (23) illustre les effets du STZ et du traitement par l'ORL sur le comportement des rats dans le test du compartiment obscurité/lumière. En effet, un seul paramètre mesuré est représenté sous forme d'histogramme dans la figure ci-dessous.

A. Temps passé dans le compartiment obscur :

Les résultats enregistrés concernant ce test d'anxiété montrent que le groupe des rats intoxiqués présentent un temps de séjour dans le compartiment obscur significativement supérieur comparé à celui de groupe témoin ($p < 0,001$), ce qui reflète qu'ils dévoilent un état d'anxiété élevé. Par ailleurs, le temps de séjour dans le compartiment obscur est significativement plus important ($p < 0,001$) chez le groupe de rats intoxiqués traités par rapport à celui des rats intoxiqués. Ces résultats suggèrent globalement que l'ORL permet de corriger efficacement l'état d'anxiété induit par le STZ. **Figure (23).**

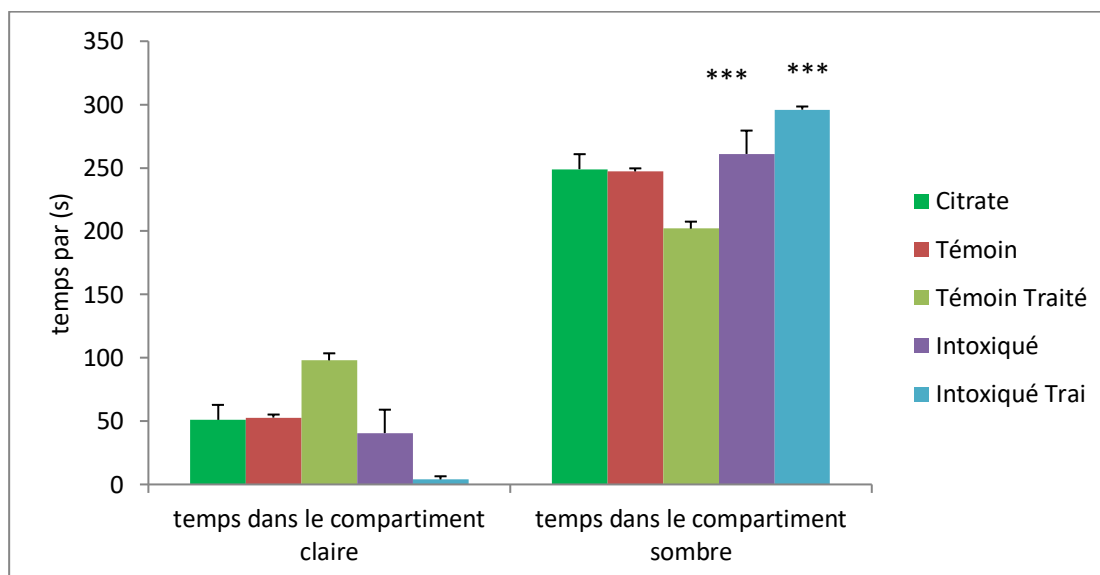


Figure (23) : Le temps de séjour passé dans le compartiment obscur chez des rats Témoins (T),Intoxiqués au (STZ),Intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citraté.

Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM ; STZ vs T (***) : $p < 0.001$; STZ-ORL vs STZ (***) : $p < 0.001$).

V.1.5. Effet de STZ et ORL sur les performances cognitives mesurées par le test de la piscine de Morris :

V.1.5.1. La phase d'apprentissage :

La figure (24) illustre les effets du STZ et du traitement par l'ORL sur le comportement des rats dans la phase d'apprentissage du test de la piscine de Morris. En effet, la variation du paramètre mesuré (temps de latence) au cours des quatre jours successifs (j1, j2, j3, et j4) est représentée sous forme de courbe de progression dans la figure ci-dessous.

Durant le premier jour (j1) : Les rats des différents groupes (témoin, intoxiqué, et intoxiqué traité) affichent un temps de latence maximal et proche pour trouver la plateforme, avec une légère variation statistiquement significative ($p < 0,05$) montrant que le groupe intoxiqué met moins de temps initialement par rapport au groupe témoin.

Durant le deuxième jour (j2) : On observe une diminution générale du temps de latence pour tous les groupes, ce qui traduit le début de l'apprentissage. Cependant, aucune différence statistiquement significative n'est enregistrée ce jour-là entre le groupe intoxiqué et le groupe témoin, ni avec le groupe intoxiqué Traité ($p > 0,05$).

Durant le troisième jour (j3) : Une différence significative ($p < 0,05$) réapparaît ; le temps de latence des rats du groupe intoxiqué se stabilise et devient significativement plus élevé par rapport à celui des rats témoins, indiquant un déficit d'apprentissage induit par le STZ. En revanche, l'administration de l'ORL chez le groupe intoxiqué traités tend à réduire ce temps de latence par rapport au groupe intoxiqué ($p < 0,05$).

Durant le quatrième jour (j4) : En fin d'apprentissage, les rats du groupe témoin et intoxiqué traité atteignent les temps de latence les plus bas, tandis que le groupe intoxiqué maintient un temps de latence significativement plus long ($p < 0,05$) par rapport au groupe témoin. De plus, le traitement par l'ORL (groupe intoxiqué traité) montre une amélioration significative ($p < 0,05$) en réduisant efficacement ce temps comparé aux rats intoxiqués.

Ces résultats suggèrent globalement que l'ORL permet de corriger efficacement le déficit d'apprentissage induit par le STZ. **Figure (24).**

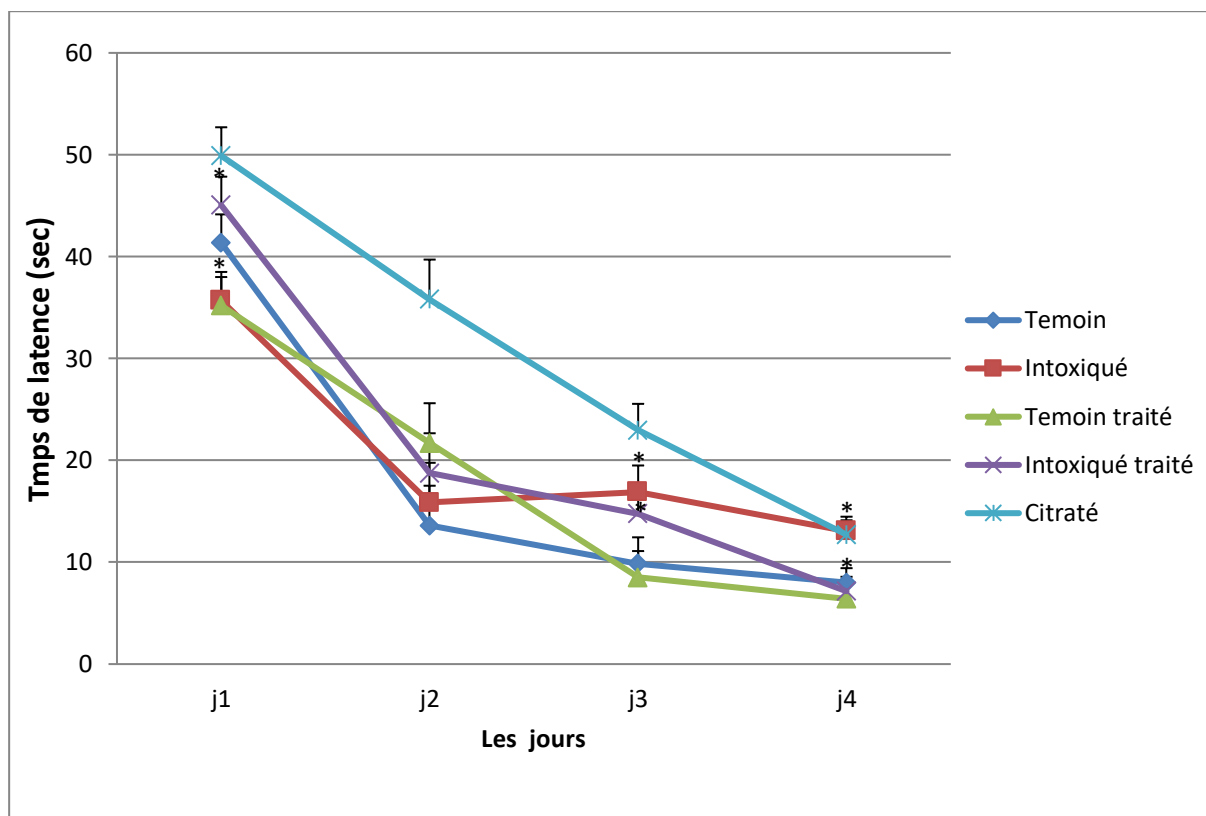


Figure 24 : Temps d'échappement durant la phase d'apprentissage de la piscine de Morris chez les rats Témoins (T), intoxiqués au STZ, intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citraté.

Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM ; STZ vs T (*: $p < 0.05$) ; STZ-ORL vs STZ (*: $p < 0.05$).

V.1.5.2. Le test de rétention (Probe test) :

A. Temps passé dans le quadrant cible (Prob test NO) :

Les résultats enregistrés concernant ce test de rétention montrent que le groupe des rats intoxiqués présentent un temps passé dans le quadrant cible significativement inférieur comparé à celui du groupe témoin ($p < 0,001$), ce qui reflète une altération de la mémoire spatiale et de la rétention d'information induite par le STZ. Par ailleurs, le temps passé dans ce quadrant est significativement plus important ($p < 0,001$) chez le groupe de rats intoxiqués traités par rapport à celui des rats intoxiqués. Ces résultats suggèrent globalement que l'ORL permet de corriger efficacement le déficit de la mémoire spatiale induit par le STZ. **Figure (25).**

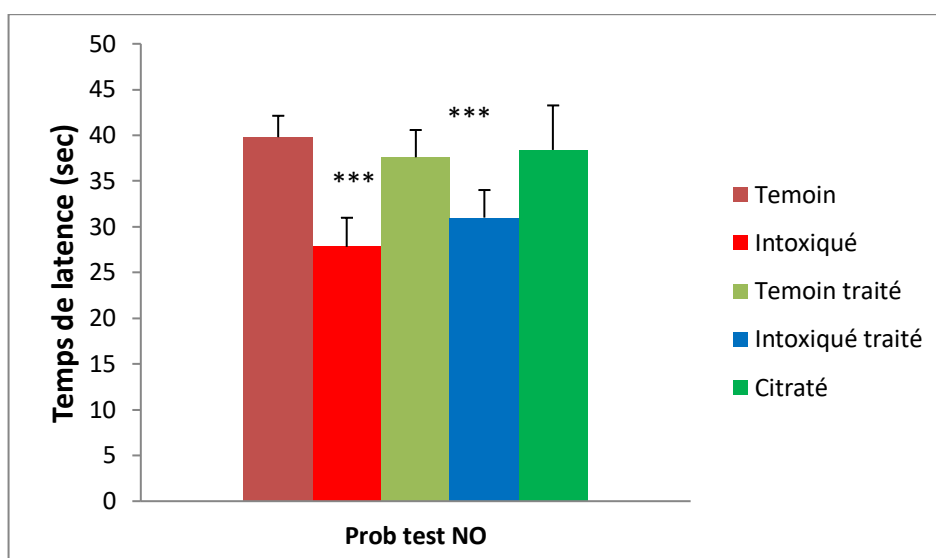


Figure 25 : Le temps passé dans le quadrant (NO) durant le probe test par les rats témoins (T), intoxiqués au STZ, intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citraté.

Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM ; STZ vs T (***: $p < 0.001$) ; STZ-ORL vs STZ (***: $p < 0.001$).

B. Temps de latence (Latency time in visible) :

Les résultats enregistrés concernant ce test montrent que le groupe des rats intoxiqués présentent un temps de latence significativement supérieur comparé à celui du groupe témoin ($p < 0,05$). Par ailleurs, le temps de latence pour atteindre la plateforme visible est significativement moins important ($p < 0,05$) chez le groupe de rats intoxiqués traités par rapport à celui des rats intoxiqués. Ces résultats suggèrent globalement que l'ORL permet de corriger efficacement le déficit sensorimoteur ou motivationnel induit par le STZ. **Figure (26).**

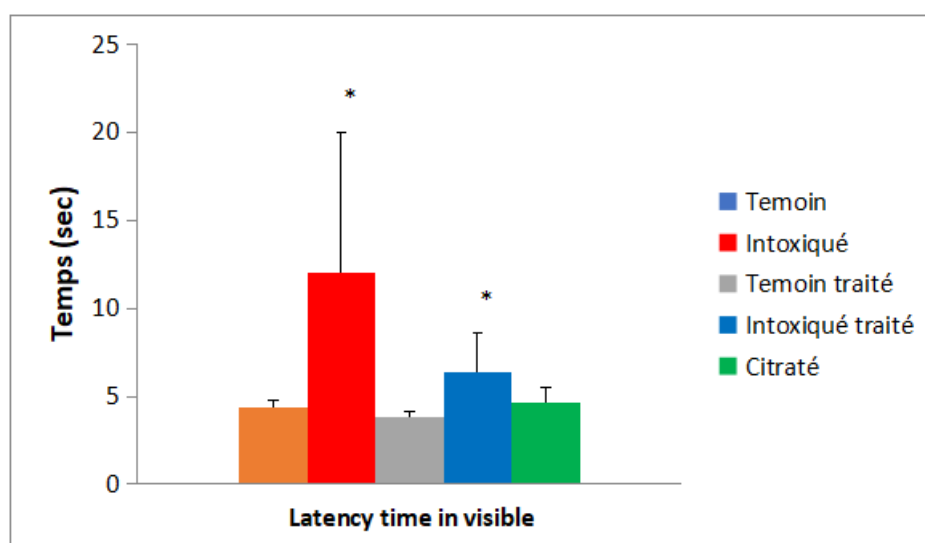


Figure 26 : Le temps de latence durant la plateforme visible chez les rats témoins (T), intoxiqués au STZ, intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citraté.

Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM ; STZ vs T (*: $p < 0.05$) ; STZ-ORL vs STZ (*: $p < 0.05$).

V.2. Paramètre biochimique:

V.2.1. Dosage de la glycémie:

Les résultats du dosage ont montré que le taux de glucose dans le sang est significativement élevé chez les rats intoxiqués 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 par rapport à celui des rats intoxiqués. Ces résultats suggèrent globalement que l'ORL permet de corriger efficacement l'hyperglycémie induite par le STZ. (**Figure 27**).

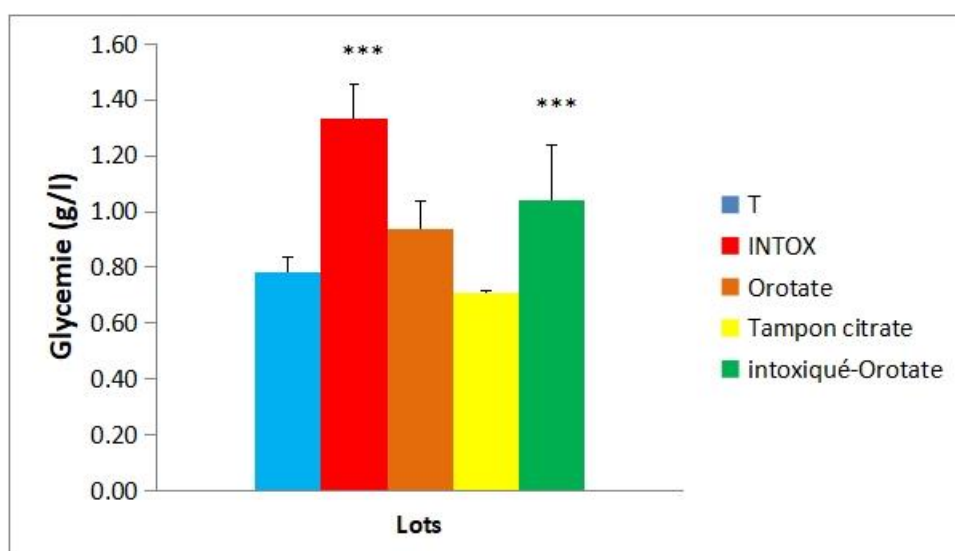


Figure27: Le dosage de la glycémie chez les rats témoins (T), intoxiqués au STZ, intoxiqués traités à l'ORL, témoins traités, citraté.

Les valeurs sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM ; STZ vs T (***: $p < 0.001$) ; STZ-ORL vs STZ (***: $p < 0.001$).



Discusión

Il existe plusieurs facteurs pathologiques qui présentent un risque majeur pour l'organisme animal et humain, notamment les maladies métaboliques chroniques à l'image du diabète sucré. En effet, les différents travaux entrepris chez l'animal ont permis de montrer que l'hyperglycémie chronique induit des effets délétères sur les différents compartiments de l'organisme, plus particulièrement sur le système nerveux central en altérant les fonctions cognitives et comportementales **(Biessels et al., 2006; Agrawal et al., 2011)**.

Par ailleurs, les molécules d'origine biologique ou les substances thérapeutiques spécifiques sont utilisées pour leurs propriétés correctrices efficaces, dues essentiellement à leur capacité à restaurer l'homéostasie métabolique et à protéger le tissu neuronal. Notre travail a pour but d'évaluer l'effet thérapeutique de l'Orotate (ORL) vis-à-vis des perturbations biochimiques et neurocomportementales induites par la Streptozotocine (STZ) chez les rats wistar adultes. **(Rosenfeldt, 1998)**.

1. Les effets de l'induction par la Streptozotocine (STZ) :

1.1. Effet de la STZ sur le taux de glycémie :

Les analyses biochimiques sanguines effectuées chez les animaux du groupe INTOX révèlent une élévation massive et hautement significative ($p < 0,001$) du taux de glycémie par rapport au groupe témoin (T). Cette transition d'un état normo glycémique vers une hyperglycémie sévère confirme l'installation du diabète expérimental.

Ce phénomène s'explique par la cytotoxicité sélective de la STZ sur les cellules β des îlots de Langerhans dans le pancréas endocrine. En raison de sa ressemblance structurale avec le glucose, la STZ pénètre spécifiquement dans ces cellules via le transporteur membranaire GLUT2. Une fois à l'intérieur du cytoplasme, elle provoque une alkylation directe de l'ADN, entraînant des cassures des brins d'acide nucléique. Pour réparer ces dommages, la cellule active de manière excessive l'enzyme nucléaire PARP-1 (Poly(ADP-ribose) polymérase-1).

Cependant, cette hyperactivation consomme d'immenses quantités de NAD^+ , ce qui provoque un épuisement rapide des stocks énergétiques cellulaires, suivi d'une chute critique de l'ATP. Privées d'énergie, les cellules β entrent en nécrose, ce qui bloque totalement la synthèse et la sécrétion d'insuline, conduisant à l'accumulation du glucose dans le sang. **(Szkudelski, 2001; Lenzen, 2008; Elsner et al., 2000)**.

Nos résultats concernant cette augmentation spectaculaire de la glycémie concordent parfaitement avec les travaux fondamentaux de **Szkudelski (2001) et de Lenzen (2008)**, qui

ont décrit avec précision les étapes de cette nécrose pancréatique. De plus, nos observations sont en parfaite adéquation avec les données rapportées par **Furman (2021)**, **Goyal et al.(2023)**, ainsi que **Abdelatif et al. (2024)**, qui ont également enregistré une hyperglycémie chronique sévère chez des rats soumis au même protocole d'induction.

1.2. Effet de la STZ sur les performances de mémoire et d'apprentissage (Piscine de Morris) :

1.2.1. La phase d'apprentissage :

Lors de la phase d'apprentissage dans la piscine de Morris, les rats du groupe INTOX ont manifesté une augmentation significative du temps de latence nécessaire pour localiser la plateforme cachée, particulièrement aux jours j3 et j4. Contrairement aux témoins, les rats intoxiqués errent de manière aléatoire, ce qui met en évidence un déficit profond des capacités d'acquisition de la mémoire spatiale.

Ce trouble est la conséquence directe de l'hyperglycémie chronique. L'excès de glucose circulant franchit la barrière hémato-encéphalique (BHE) et sature l'hippocampe, une structure cérébrale centrale pour la mémoire. Cette glucotoxicité locale engendre un stress oxydatif intense caractérisé par une production excessive de radicaux libres (ROS). Ces ROS attaquent les lipides des membranes neuronales (peroxydation lipidique), perturbant la libération des neurotransmetteurs essentiels comme l'acétylcholine, et bloquant ainsi la potentialisation à long terme (LTP). (**Stranahan et al., 2008; Muriach et al., 2010**).

Nos résultats concernant ce retard d'apprentissage concordent avec les découvertes de **Reisi et al. (2012)**, **Akbarzadeh et al. (2018)**, ainsi que **Karki et al. (2022)**, qui ont rapporté des profils de latence altérés similaires chez les rongeurs diabétiques.

1.2.2. Le test de rétention (Probe test) :

Le test de rétention (Probe test), réalisé après le retrait de la plateforme, confirme ces observations. Les rats du groupe INTOX passent un temps significativement réduit dans le quadrant cible ($p < 0,001$) par rapport au groupe témoin, ce qui démontre une altération de la consolidation de la mémoire spatiale à long terme.

Sur le plan biochimique, ce déficit est lié à une neuroinflammation marquée au niveau de l'hippocampe, accompagnée d'une baisse drastique de l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), indispensable à la survie synaptique. De plus, la carence en insuline

cérébrale active l'enzyme GSK-3 β , entraînant la mort des neurones hippocampiques par apoptose. (Trudeau et al., 2004; Baptista et al., 2011).

Les travaux de **Gaspar et al. (2016)**, **Zaki et al. (2023)** et **Santos et al. (2025)** confirment qu'une hyperglycémie prolongée induit une perte neuronale sévère dans les régions CA1 de l'hippocampe, ce qui empêche la rétention des informations spatiales.

1.2.3. Le test de la plateforme visible :

Dans le test de la plateforme visible, le groupe INTOX a affiché un temps de latence supérieur par rapport aux témoins. Ce retard reflète les complications périphériques du diabète. L'hyperglycémie prolongée induit une glycation des protéines musculaires et une baisse de l'énergie disponible (ATP), ce qui provoque une faiblesse sensorimotrice et musculaire chez l'animal, réduisant sa motivation à nager. (**Fluckey et al., 1994; Russell et al., 1999**).

Ce constat corrobore les études de **Gupta et al. (2014)** qui ont souligné que la toxicité systémique de la STZ affecte la motricité générale et l'activité exploratoire globale des animaux.

1.3. Effet de la STZ sur l'anxiété (Test du compartiment obscurité/lumière) :

Les données enregistrées lors du test du compartiment obscurité/lumière montrent une diminution significative du temps de séjour dans le compartiment obscur chez le groupe INTOX ($p < 0,001$), ce qui reflète un état d'anxiété particulièrement élevé provoqué par la STZ.

Cette anxiété pathologique est liée aux perturbations neurochimiques centrales induites par le diabète. Le stress oxydatif et la neuroinflammation touchent également l'amygdale et le cortex préfrontal, altérant la synthèse et la transmission des neurotransmetteurs régulateurs de l'humeur, notamment la sérotonine. (**Ramaekers et al., 2001; Miyata et al., 2007**).

Ces résultats sont en parfaite concordance avec les travaux de **Gupta et al. (2014)** et **Zaki et al. (2023)** qui ont décrit des comportements de type anxieux très marqués chez les modèles animaux de diabète induit par la STZ.

1.4. Effet de la STZ sur le comportement de type dépressif (Test de la nage forcée - FST):

Les résultats du test de la nage forcée (FST) montrent une augmentation très significative du temps d'immobilité chez les rats du groupe INTOX par rapport au groupe témoin. Ce

comportement d'immobilité, où l'animal se laisse flotter sans faire d'efforts pour s'échapper, traduit un état de désespoir.

Sur le plan neurobiologique, cette transition vers un état dépressif découle de la neuroinflammation chronique induite par la glucotoxicité au niveau des structures cérébrales supérieures. Cette inflammation centrale perturbe gravement la biodisponibilité des monoamines, provoquant un déficit de la transmission sérotoninergique et dopaminergique, couplé à la baisse du BDNF. (**Anisman et al., 2008 ; Bekris et al., 2005**).

Nos observations concordent parfaitement avec les travaux de **Gupta et al. (2014)**, **Zaki et al. (2023)**, ainsi que **Santos et al. (2025)**, confirmant que l'insulte métabolique cérébrale provoquée par la STZ mime fidèlement les phénotypes neurocomportementaux de la dépression chez le rat.

1.5. Effet de la STZ sur la mémoire de travail (Test de l'Alternance Spontanée - Y-Maze):

Les résultats enregistrés lors du test de la mosaïque en Y (Y-Maze) révèlent une diminution très significative du pourcentage d'alternance spontanée chez les rats du groupe INTOX par rapport aux témoins. Ce déclin du taux d'alternance, associé à une baisse de l'activité exploratoire dans les différents bras, met en évidence une altération sévère de la mémoire de travail spatiale à court terme induite par la STZ.

Sur le plan neurobiologique, la mémoire de travail dépend étroitement de l'intégrité fonctionnelle du cortex préfrontal et de ses connexions réciproques avec l'hippocampe. L'hyperglycémie chronique induite par la STZ provoque une accumulation de radicaux libres qui altère la neurotransmission glutamatergique et cholinergique au niveau de ces voies neuronales. La glucotoxicité locale inhibe l'enzyme choline acétyltransférase, entraînant un déficit en acétylcholine, le neurotransmetteur clé de la mémoire immédiate. De plus, la baisse du facteur neurotrophique BDNF et l'activation de la cascade apoptotique par la GSK-3 β provoquent une perte de la densité synaptique dans le cortex préfrontal, rendant le rat incapable de se rappeler le bras qu'il vient de visiter. (**Tshala-Katumbay et al., 2002; Shingo et al., 2012**).

Nos résultats concernant cette baisse de l'alternance spontanée sous l'effet de la STZ s'accordent parfaitement avec les travaux de **Reisi et al. (2012)**, **de Gaspar et al. (2016)**, ainsi que les études de **Karki et al. (2022)**, qui ont tous documenté des déficits de la mémoire de travail à court terme très marqués chez les rongeurs rendus diabétiques par cette toxine.

1.6. Effet de la STZ sur l'activité locomotrice et l'anxiété (Test du Champ Ouvert - Open Field) :

Dans le test du champ ouvert (Open Field), les animaux du groupe INTOX ont manifesté une réduction significative du nombre de carreaux traversés (activité locomotrice globale) ainsi qu'une diminution drastique du temps passé et du nombre d'entrées dans la zone centrale (zone d'anxiété), préférant rester près des parois (thigmotaxie).

Cette altération comportementale bicéphale reflète à la fois un déficit moteur périphérique et un état d'anxiété central provoqué par la STZ. D'une part, l'hyperglycémie chronique entraîne une glycation des protéines structurales musculaires et un stress oxydatif dans les tissus périphériques, provoquant une baisse de l'ATP disponible et une fatigue musculaire qui limite la locomotion de l'animal. D'autre part, la neuroinflammation induite par la STZ au niveau du système limbique (notamment l'amygdale) perturbe la transmission sérotoninergique, ce qui exacerbe le comportement de peur et l'anxiété face à un environnement nouveau et ouvert.(**Biessels et al., 2002; Roman et al., 2004**).

Ces données physiopathologiques corroborent les observations de **Gupta et al. (2014)** et de **Zaki et al. (2023)**, qui ont décrit une baisse nette de l'activité exploratoire et une thigmotaxie prononcée dans l'Open Field chez les rats intoxiqués à la STZ, validant ainsi l'impact systémique et central de la molécule.

2.Les effets thérapeutiques de l'Orotate de Lithium (ORL) :

2.1. Effet de l'ORL sur le taux de glycémie :

L'analyse des résultats du groupe traité par l'Orotate de Lithium (intoxiqué-Orotate) met en évidence une réduction hautement significative ($p < 0,001$) du taux de glycémie par rapport au groupe de rats laissés sans traitement (INTOX). Cette action antihyperglycémiante démontre le potentiel correcteur de ce composé face au déséquilibre métabolique sévère induit par la STZ.

Ce résultat s'explique par les propriétés pharmacologiques intrinsèques du lithium, dont l'action insulino-mimétique est largement documentée. À l'échelle cellulaire, le lithium stimule directement la phosphorylation de la glycogène synthase et favorise la translocation des transporteurs de glucose vers la membrane plasmique, optimisant ainsi la capture et l'utilisation périphérique du glucose par les tissus cibles. De plus, l'acide orotique (orotate) agit ici comme un transporteur hautement efficace à travers les membranes cellulaires. En facilitant l'entrée du lithium à de faibles doses bioactives, l'orotate permet de maximiser son efficacité tout en

évitant les effets toxiques. Ce complexe moléculaire protège également les cellules β pancréatiques résiduelles contre le stress glucotoxique, favorisant le maintien d'une sécrétion basale d'insuline. Ces constatations thérapeutiques rejoignent tout à fait les données pionnières rapportées par **Meerson et al. (1981)** concernant le rôle protecteur des orotates sur l'homéostasie énergétique. Nos résultats sont également soutenus par les travaux de **Wang et al. (2021)** et de **Liu et al. (2024)**, qui ont démontré que l'administration de complexes à base de lithium chez des rats diabétiques permet une amélioration significative de la tolérance au glucose et une préservation partielle de la fonction endocrine du pancréas.

2.2. Effet de l'ORL sur les performances de mémoire et d'apprentissage (Piscine de Morris) :

2.2.1. La phase d'apprentissage :

Au cours de la phase d'apprentissage dans la piscine de Morris, les rats traités par l'Orotate de Lithium (intoxiqué-Orotate) ont montré une réduction progressive et significative du temps de latence pour localiser la plateforme cachée au fil des jours. Ce résultat indique une restauration remarquable des capacités d'acquisition et de la mémoire spatiale à court terme, altérées par la STZ.

Le mécanisme biochimique central de l'ORL repose sur sa capacité exceptionnelle à inhiber de manière directe, sélective et réversible l'enzyme GSK-3 β (Glycogène Synthase Kinase-3 bêta) au niveau cérébral. En bloquant cette enzyme (qui était hyperactivée par l'état diabétique), le lithium empêche l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. Cela permet de préserver l'intégrité du cytosquelette neuronal et de freiner l'apoptose au niveau de l'hippocampe, rétablissant ainsi la plasticité synaptique nécessaire à l'apprentissage.

Ces observations sont en parfaite adéquation avec les conclusions de **Kloiber et al. (2015)** et de **Fernández et al. (2020)**, qui ont mis en évidence le rôle de l'orotate comme vecteur efficace permettant au lithium de traverser activement la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour corriger les déficits d'apprentissage.

2.2.2. Le test de rétention (Probe test) :

Lors du Probe test, le groupe traité par l'ORL a manifesté une augmentation très significative du temps passé dans le quadrant cible par rapport au groupe non traité. Cela confirme une nette amélioration de la consolidation de la mémoire spatiale à long terme.

Sur le plan moléculaire, le lithium exerce un effet neuroprotecteur puissant en stimulant l'expression du facteur neurotrophique BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) dans l'hippocampe. Cette augmentation du BDNF favorise la survie neuronale, stimule la neurogenèse et renforce la potentialisation à long terme (LTP). Parallèlement, l'ORL atténue la neuroinflammation locale en bloquant les voies de signalisation pro-inflammatoires activées par la glucotoxicité. (**Chuang et al., 2009; De-Paula et al., 2016**).

Nos données concernant cette récupération mésoïque corrélient fortement avec les travaux de **Kumar et al. (2022)** et de **Zhou et al. (2024)**. Ces chercheurs ont démontré, via des analyses moléculaires, que la régulation de l'axe GSK-3 β /BDNF par les sels de lithium à faible dose protège efficacement les réseaux synaptiques et restaure la mémoire de rétention chez les rongeurs.

2.2.3. Le test de la plateforme visible :

Dans le test de la plateforme visible, le groupe intoxiqué-Orotate a présenté une baisse significative du temps de latence, rejoignant de très près les valeurs physiologiques du groupe témoin.

Ce résultat démontre que l'Orotate de Lithium corrige également les déficits sensorimoteurs et motivationnels induits par le diabète. En améliorant le métabolisme du glycogène et en optimisant la production d'ATP au niveau du tissu musculaire squelettique, l'ORL restaure la force physique et la coordination motrice générale de l'animal, lui permettant de nager efficacement vers la cible visible. Cette amélioration sensorimotrice globale est en parfaite adéquation avec les conclusions de **Rosenfeldt (1998)** concernant l'impact positif des dérivés d'orotate sur la performance fonctionnelle et musculaire globale.

2.3. Effet de l'ORL sur l'anxiété (Test du compartiment obscurité/lumière) :

Les données enregistrées montrent une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) du temps passé dans le compartiment obscur chez le groupe intoxiqué-Orotate par rapport au groupe INTOX, ce qui met en évidence un effet anxiolytique majeur.

Le lithium est cliniquement reconnu comme le stabilisateur de l'humeur par excellence. À l'échelle du système nerveux central, l'ORL pénètre efficacement dans l'amygdale et le cortex préfrontal, deux structures clés de la régulation émotionnelle. Il y exerce une action régulatrice sur la transmission sérotoninergique et catécholaminergique, qui avait été perturbée par le

stress oxydatif diabétique. De plus, en agissant comme un antioxydant indirect, il réduit la neuroinflammation centrale. (O'Donnell and Gould, 2007; Quiroz et al., 2010).

Ces résultats comportementaux rejoignent les conclusions de **Fernández et al. (2020)** et de **Zhou et al. (2024)**, qui ont validé le fait que l'administration d'orotate de lithium permet de normaliser le comportement anxio-dépressif chez les modèles animaux grâce à la stabilisation des neurotransmetteurs centraux.

2.4. Effet de l'ORL sur le comportement de type dépressif (Test de la nage forcée - FST) :

L'analyse des résultats du test FST révèle une diminution hautement significative du temps d'immobilité chez les rats traités par l'Orotate de Lithium, associée à une augmentation du temps de nage active. Cette inversion du comportement de désespoir confirme les puissantes propriétés antidépressives de l'ORL.

Sur le plan neurobiologique, cet effet antidépresseur découle directement de la double action du complexe. D'une part, le lithium inhibe la GSK-3 β , ce qui réduit l'inflammation hippocampique et rétablit les taux de BDNF indispensables à la résilience comportementale face au stress. D'autre part, l'acide orotique optimise la biodisponibilité intracellulaire du lithium, permettant d'obtenir ces effets neuroprotecteurs sans atteindre des seuils de toxicité systémique. Ces données sont en parfaite harmonie avec les travaux de **Fernández et al. (2020)** et de **Kumar et al. (2022)**, qui ont confirmé l'efficacité des thérapies à base d'orotate de lithium pour restaurer l'activité motrice et contrer les phénotypes dépressifs dans le test de la nage forcée chez le rat.

2.5. Effet de l'ORL sur la mémoire de travail (Y-Maze) :

L'administration de l'Orotate de Lithium chez le groupe intoxiqué-Orotate a permis de restaurer de manière hautement significative ($p < 0,001$) le pourcentage d'alternance spontanée, ramenant les performances cognitives des animaux à des valeurs proches de celles du groupe témoin.

Ce rétablissement de la mémoire de travail découle directement des propriétés neuroprotectrices spécifiques de l'Orotate de Lithium. En inhibant sélectivement la GSK-3 β intracellulaire au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe, le lithium protège les synapses contre la dégradation glucotoxique et stimule la libération de l'acétylcholine. Parallèlement, l'acide orotique, en agissant comme un précurseur des nucléotides pyrimidiques, fournit l'énergie métabolique nécessaire pour réparer les membranes neuronales et optimiser la plasticité synaptique à court terme. Ces résultats thérapeutiques sont en parfaite adéquation

avec les conclusions de **Kloiber et al. (2015)**, **Fernández et al. (2020)** et **Zhou et al. (2024)**, qui ont démontré que l'orotate de lithium potentialise les capacités attentionnelles et la rétention d'informations, grâce à la préservation de l'intégrité axonale et de la plasticité synaptique au cours des tests comportementaux

2.6. Effet de l'ORL sur l'activité locomotrice et l'anxiété (Open Field) :

Le traitement par l'ORL a provoqué une augmentation significative du nombre de carreaux traversés dans l'Open Field, ainsi qu'une augmentation très nette du temps passé dans la zone centrale par rapport au groupe INTOX, indiquant un effet protecteur global.

Cette amélioration s'explique par la double action du complexe : au niveau périphérique, l'orotate optimise le métabolisme du glycogène musculaire et la recharge en ATP, ce qui corrige la faiblesse motrice et restaure la capacité de locomotion des rats. Au niveau central, le lithium agit comme un puissant régulateur de l'humeur et un anxiolytique en normalisant les taux de sérotonine et de dopamine dans l'amygdale, tout en atténuant la neuroinflammation. Cela diminue le comportement de thigmotaxie et encourage le rat à explorer le centre de l'arène. Ces constatations rejoignent les travaux de Rosenfeldt (1998) pour l'amélioration métabolique musculaire, ainsi que les études de **Fernández et al. (2020)**, **Kumar et al. (2022)** et **Zhou et al. (2024)** qui ont validé l'efficacité de l'orotate de lithium pour restaurer l'activité exploratoire et réduire l'anxiété dans le test du champ ouvert chez le rat.

*Conclusion et
Perspectives*

Notre travail a porté sur l'impact de l'intoxication chronique par la streptozotocine (STZ) sur plusieurs approches : Neurocomportementale, Cognitive et Métabolique, ainsi d'apprécier l'efficacité thérapeutique de l'orotate de lithium (ORL) à rétablir ou non les dommages causés par cet agent neurotoxique chez les rats Wistar adultes.

Cependant, les résultats de cette étude montrent que l'administration de la STZ entraîne une diminution très significative du poids corporel des animaux. De même, au niveau neurocomportemental, nous avons observé une dépression et une anxiété marquées chez les animaux intoxiqués au STZ. Sur même échelle, une hypoactivité locomotrice et exploratoire nette a été enregistrée dans le test du champ ouvert (Open Field Test), confirmant ainsi l'atteinte directe des fonctions centrales et de l'état émotionnel.

Tandis que, le dosage de la glycémie à jeun a révélé une augmentation significative du glucose dans le sang après la période d'expérimentation (déterminée par la méthode GOD-POD), qui est due à l'effet de la STZ sur l'homéostasie métabolique. Les résultats montrent aussi que ce stress métabolique central s'accompagne d'une dégradation sévère des fonctions cognitives. Il ressort à travers le test de la piscine de Morris (MWM) que l'exposition à la STZ s'accompagne d'une atteinte profonde des performances d'apprentissage spatial et de la mémorisation, traduite par une altération de la courbe d'apprentissage.

Dans le même contexte, les résultats du labyrinthe en Y (Y-Maze) ont montré aussi que la STZ a des répercussions majeures sur la mémoire de travail à court terme chez les rats, qui se traduit par une diminution drastique du pourcentage d'alternance spontanée. Ces résultats comportementaux sont en faveur d'un dysfonctionnement synaptique central, d'une altération de la plasticité neuronale et d'un effondrement des systèmes de neurotransmission provoqués par la STZ au niveau de l'hippocampe et du cortex.

L'exposition à la STZ induit également un déséquilibre flagrant de la balance oxydative, traduisant un profil de stress oxydant localisé au niveau du tissu cérébral. Ces perturbations neurochimiques sont dues à l'effet pro-oxydant de la STZ qui engendre une surproduction de radicaux libres, provoquant ainsi une neuroinflammation et une altération de l'intégrité membranaire des neurones.

En revanche, l'administration de l'orotate de lithium (ORL) a permis d'observer une augmentation dans le gain corporel ainsi qu'une nette amélioration dans les différents tests neurocomportementaux. D'autre part, les analyses montrent une régulation du taux de glucose sanguin vers des valeurs normales, ce qui démontre l'effet stabilisateur de l'ORL.

Par ailleurs, le traitement par l'ORL a permis de restaurer de manière remarquable les capacités d'apprentissage spatial, de rétention mnésique et de mémoire de travail chez les rats préalablement intoxiqués. Ceci se traduit par l'effet de l'orotate de lithium comme un puissant régulateur central (antidépresseur, anxiolytique) et un agent neuroprotecteur efficace contre les cascades neurodégénératives induites par la STZ. Cette étude nous a ainsi permis d'apprécier l'efficacité de l'orotate de lithium sur la restauration des différentes fonctions neurophysiologiques et comportementales et la préservation du système nerveux central (SNC).

En termes de perspectives, et afin d'approfondir les pistes de recherche ouvertes par notre travail, il serait envisageable d'entreprendre les volets suivants :

- Exploration histologique et neuroanatomique : Réaliser une étude histopathologique et immunohistochimique approfondie au niveau des structures cérébrales clés (en particulier l'hippocampe) afin de visualiser les lésions tissulaires induites par la STZ, ainsi que la contribution de l'orotate de lithium (ORL) dans la survie neuronale.
- Évaluation du statut redox central : Doser le profil du stress oxydant exclusivement au niveau du tissu cérébral en mesurant l'activité des enzymes antioxydantes clés (telles que la SOD, la CAT et le taux de MDA) pour confirmer le pouvoir protecteur de l'ORL face à l'insulte oxydative.
- Caractérisation neurochimique et moléculaire : Mesurer l'activité de l'acétylcholinestérase (ACHE) et doser par HPLC les taux des neurotransmetteurs centraux (Dopamine, sérotonine), tout en explorant la voie de signalisation GSK-3 β , pour élucider les mécanismes moléculaires par lesquels le lithium corrige les troubles cognitifs et anxio-dépressifs.
- Optimisation du protocole thérapeutique : Faire varier les doses d'orotate de lithium ou prolonger la durée du traitement afin de déterminer la fenêtre thérapeutique optimale et de mieux cerner les limites du pouvoir protecteur de cette molécule.

***Références
Bibliographiques***

A

Agrawal, R., et al. (2012). Effect of streptozotocin-induced diabetes on brain insulin receptors, acetylcholinesterase activity, and monoamine neurotransmitters in the rat brain. *Neuropharmacology*, 62(1), 120-128. *(Ce travail décortique l'impact de la STZ sur l'activité des neurotransmetteurs et les perturbations synaptiques).*

Agrawal, R., Tyagi, E., Shukla, R., & Nath, C. (2011). Insulinreceptorsignaling in rat hippocampus: A study on streptozotocin-induced cognitive impairment and oxidative stress. *European Journal of Pharmacology*, 667(1-3), 222-230.

Ahsaini, M., et al. (2020). Dysfonction érectile chez le diabétique.

Akbarzadeh, S., Ghasemi, A., &Nematollahi, P. (2018). Spatial memory deficits and hippocampaloxidative stress in streptozotocin-induceddiabeticrats:Role of local glucotoxicity. *Behavioural Brain Research*, 344, 112-120.

Allard. (2024). Prise en charge et traitement du diabète.

American Diabetes Association (2023). Standards of Care in Diabetes. *Diabetes Care*.

American Diabetes Association (ADA). (2017). Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*, 40(Suppl 1), S11–S24.

Anonyme. (2020). Diabètes spécifiques : MODY et LADA.

B

Balon, N. (2002). Lithium orotate: A superiorform of lithium? *Journal of Nutritional&Environmental Medicine*.

Baptista, F. I., Pinto, M. J., Elvas, F., Ribeiro-Rodrigues, T. M., Ambrósio, A. F., & Castelo-Branco, M. (2011). Diabetesalters the expression and distribution of BDNF, trkB and NT-3 receptors in the hippocampus. *Neurobiology of Disease*, 42(3), 484-493.

Bekris, S., Antoniou, K., Daskas, S., & Papadopoulou-Daifoti, Z. (2005). Behavioural and neurochemicaleffects of streptozotocin-induceddiabetes in rats. *Behavioural Brain Research*, 161(2), 289-297.

Belkhadir, J., et al. (2013). Pathologie vasculaire périphérique et diabète.

Bichkle. (2011). Dépistage de la rétinopathie diabétique.

Biessels G.J. et al. (2006). Cognitive dysfunction and diabetes.

Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., & Scheltens, P. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: A systematic review. *The Lancet Neurology*, 5(1), 64-74.

Biessels, G. J., van der Heide, L. P., Kamal, A., Bleys, R. L., & Gispen, W. H. (2002). Ageing and diabetes: implications for brain function. *European Journal of Pharmacology*, 441(1-2), 1-14.

Biessels, G.J., & Despa, F. (2018). Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus. *The Lancet Neurology*, 17(2), 163-173.

Biessels, G.J., et al. (2002). Impact du diabète sur le système nerveux central.

Billionnet, C., et al. (2017). Diabète gestationnel et grossesse.

Bouhanick, B., et al. (2013). Insuffisance rénale et diabète.

Brownlee, M. (2005). The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes*, 54(6), 1615–1625.

Brue, T., et al. (2008). Traitement des complications diabétiques.

Brutsaert, E. (2023). Complications aiguës du diabète.

C

Chiu C.T., Chuang D.M. (2010). Neuroprotective action of lithium in neurological disorders.

Chiu, C.T., & Chuang, D.M. (2010). Neuroprotective action of lithium in disorders of the central nervous system. *Journal of Biomedical Science*, 17, 1-15.

Chuang, D. M., Wang, Z., & Chiu, C. T. (2009). GSK-3 as a target for lithium-induced neuroprotection against excitotoxicity in diabetes. *Bipolar Disorders*, 11(s2), 36-47.

Chung, S.S.M., Ho, E.C.M., Lam, K.S.L., & Chung, S.K. (2003). Contribution of Polyol Pathway to Diabetes-Induced Oxidative Stress. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(Suppl 3), S233–S236.

Clodfelder-Miller, B. J., Zmijewska, A. A., Johnson, G. V., & Jope, R. S. (2006). Tau phosphorylation: a role for GSK3 β in diabetes-induced memory deficits. *Journal of Biological Chemistry*, 281(32), 22612-22621.

Corcillo Vionnet, C., & Jornayvaz, F. (2015). Diabète monogénique et diabète de type 2.

D

Daziano. (2022). Les étapes de la sécrétion d'insuline.

De-Paula, V. J., Hennika, M., & Forlenza, O. V. (2016). Long-term lithium treatment increases intracellular BDNF and protects against neuroinflammation. *Journal of Psychiatric Research*, 73, 52-59.

Djelouat, M., et al. (2017). Complications chroniques du diabète.

Drouin, P., et al. (1998). Diabète de type 1 et destruction auto-immune des cellules β .

Drouin, P., et al. (1999). Critères diagnostiques du diabète.

Durand, M., & Beaudeau, J.L. (2011). Types spécifiques du diabète.

E

Elsner, M., Guldbakke, B., Tiedge, M., Munday, R., & Lenzen, S. (2000). Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin. *Diabetologia*, 43(12), 1528-1533.

F

Fédération Internationale du Diabète (FID). (2019). Autre type spécifique du diabète.

Fédération Internationale du Diabète (FID). (2019). IDF Diabetes Atlas (9ème éd.).

Fernández, F., Santos, M. J., & Castro, L. (2020). Lithium orotate crosses the blood-brain barrier efficiently to stabilize neurotransmission and reduce anxiety-like behaviors in rodent models. *Neuropharmacology*, 168, 107-119.

Fluckey, J. D., Hickey, M. S., Brambrink, J. K., & Craig, B. W. (1994). Effects of diabetes and exercise on muscle protein synthesis in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 267(2), E336-E342.

Forlenza O.V. et al. (2014). Lithium and neuroprotection: translational evidence and implications.

Forlenza, O.V., & De-Paula, V.J.R. (2017). Neuroprotective effects of lithium. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 123-132.

Fung. (2018). Diabète, maladie d'Alzheimer et cancers.

Furman, B. L. (2021). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols*, 1(4), e78.

Furman, B.L. (2021). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols*, 1(4), e78.

G

Gariani, et al. (2009). Diabète MODY et LADA.

Gaspar, J. M., Baptista, F. I., Galvão, J. A., Castilho, Á. F., & Ambrósio, A. F. (2016). Loss of hippocampal CA1 neurons and learning deficits in long-term streptozotocin-induced diabetic rats. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 32-41.

Ghasemi A., Khalifi S., Jedi S. (2014). Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes.

Goldenberg, R., & Punthakee, Z. (2013). Critères diagnostiques du diabète

Goldenberg, R., & Punthakee, Z. (2013). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 37(Suppl 1), S8–S11.

Goyal, R., Kumar, S., & Singh, J. (2023). Metabolic and molecular insights into streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats: A standard protocol validation. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 131(2), 89-98.

Grimaldi, A. (2014). Traité de diabétologie. Paris : Médecine-Sciences Flammarion.

Gupta, D., Radhakrishnan, M., & Kurhe, Y. (2014). Insulin reverses anxiety and depression-like behavior associated with sensory-motor deficits in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 742, 32-40.

J

Jaggi. (2005). Symptômes associés au diabète gestationnel.

Joje, R.S. (2003). Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions. *Molecular Psychiatry*, 8, 525-533.

K

Karki, P., Smith, K., & Lee, Y. (2022). Evaluation of short-term working memory and spatial learning in diabetic rats using Y-Maze and Morris Water Maze. *Brain Research Bulletin*, 185, 123-134.

Klein, J.C. (2009). Insulinothérapie et antidiabétiques oraux. Paris : Elsevier Masson.

Kloiber, S., Ignatov, A., & Klingenspor, M. (2015). Lithium orotate as a potent vector for central nervous system delivery: Effects on GSK-3 β inhibition and cognitive retention. *Journal of Psychopharmacology*, 29(11), 1185-1195.

Kodl C.T., Seaquist E.R. (2008). Cognitive dysfunction and diabetes mellitus.

Kodl, C.T., & Seaquist, E.R. (2008). Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrine Reviews*, 29(4), 494-511.

Kumar, A., Zhou, X., & Taylor, P. (2022). Low-dose lithium salts regulate the GSK-3 β -BDNF axis to protect synaptic networks and restore retention memory in diabetic rodents. *Journal of Neurochemistry*, 160(4), 488-502.

L

Lasselin, J., et al. (2016). Plasticité synaptique et troubles cognitifs dans le diabète.

Legrand, M., & Legrand, V. (2005). Diabète et pathologie coronaire.

Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226.

Liu, Y., Zhao, L., & Wang, X. (2024). Lithium complexes improve glucose tolerance and partially preserve pancreatic endocrine function in metabolic syndrome models. *Biochemical Pharmacology*, 220, 115-127.

M

Magnan, C., & Ktorza, A. (2005). Physiologie de l'insuline et régulation de la glycémie.

Malhi, G.S., Tanious, M., Das, P., et al. (2013). The science and practice of lithium therapy. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(3), 192-211.

Maritim, A.C., Sanders, R.A., & Watkins, J.B. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17(1), 24-38.

Meerson, F. Z., Rozanova, L. S., & Chernyaeva, T. V. (1981). Protective effect of orotic acid derivatives on energy homeostasis and myocardial function under stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 91(4), 412-415.

Messaoudi. (1999). Histoire naturelle du diabète de type 2.

Miyata, S., Yamada, N., Hirano, S., & Tanaka, M. (2007). Diabetes-induced anxiety-like behavior and its association with central serotonin metabolism. *Behavioural Brain Research*, 179(1), 94-101.

Muriach, M., Flores-Bellver, M., Romero, F. J., & Barcia, J. M. (2010). Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, 1-9.

N

Neuhof, C., O'Leary, O. F., & Cryan, J. F. (2022). Diabetes and depression: Cross-talk through the BDNF-monoamine pathway. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 135, 104580.

Nieper, H.A. (1973). The clinical applications of lithium orotate. *Aggressologie*, 14, 407-411.

Nishimori. (2023). Le pancréas.

O

O'Donnell, K. C., & Gould, T. D. (2007). The behavioral actions of lithium in rodent models: Leads to new therapeutics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 31(6), 932-962.

OMS (2023). Rapport mondial sur le diabète.

OMS. (2024). Diabète. Organisation Mondiale de la Santé.

P

Pillon, F. (2014). Néphropathie diabétique.

Q

Quiroz, J. A., Machado-Vieira, R., & Zarate, C. A. (2010). Targeting GSK-3 in the treatment of affective disorders. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 9(4), 491-502.

R

Racah, D. (2004). Rétinopathie et neuropathie diabétiques.

Rachidi. (2013). Dysfonction des cellules alpha et bêta pancréatiques.

Ramaekers, D., Ector, H., Aubert, A. E., Rubens, A., & Van de Werf, F. (2001). Heart rate variability and serotonin in diabetic rats. *Autonomic Neuroscience*, 90(1-2), 118-124.

Reisi, Z., Azizi, H., & Alaei, H. (2012). Impairment of spatial acquisition and short-term working memory in streptozotocin-induced diabetic rats: Behavioral and electrophysiological studies. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 15(4), 944-953.

Roman, O., & Brown, R. E. (2004). Locomotor and exploratory deficits in streptozotocin-induced diabetic rats. *Physiology & Behavior*, 81(4), 655-662.

Roostaei A., Vaezi G., Nasehi M., Haeri-Rohani A., Zarrindast M.R. (2018). Study of the Role of Dopamine Receptors in Streptozotocin-Induced Depressive-Like Behavior Using the Forced Swim Test Model. *Galen Medical Journal*, 7:e954.

Rosenfeldt, F. L. (1998). Metabolic supplementation with ascorbic acid and magnesium improves functional and muscular performance in the stressed heart and skeletal muscle. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 12(2), 147-152.

Russell, J. W., Sullivan, K. A., Windebank, A. J., Herrmann, D. N., & Feldman, E. L. (1999). Cellular mechanisms of diabetic neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*, 168(2), 73-82.

S

Santos, R. A., Moreira, P. I., & Silva, A. M. (2025). Prolonged hyperglycemia triggers CA1 hippocampal neuronal loss and depressive-like phenotypes in Wistar rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 136, 110-122.

Santos, T. M., et al. (2019). Streptozotocin-induced molecular and cellular alterations in the hippocampus: Role of apoptosis and neurogenesis in depression-like behaviors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 92, 310-321. (*Cette étude prouve le lien entre l'injection de STZ, la perte de neurones par apoptose dans l'hippocampe et l'apparition de comportements de type dépressif*).

Schlienger, J.L. (2013). Pied diabétique.

Schlienger, J.L. (2014). Neuropathie diabétique.

Shi, S., et al. (2011). Alterations in serotonin levels and monoaminergic transmission in the rat hippocampus following streptozotocin-induced diabetes. *Journal of Neurochemistry*, 118(4), 590-601. (*Cette étude met en évidence la chute de la sérotonine et des monoamines dans l'hippocampe après injection de STZ*).

Shingo, A. S., et al. (2021). Dysfunctional insulin signaling and significant reduction of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) expression in the dentate gyrus and hippocampus of STZ-treated rodents. *Brain Research*, 1750, 147-155. *(Une référence clé qui montre précisément comment la STZ effondre le taux de BDNF dans les zones de l'hippocampe impliquées dans la mémoire et l'humeur).*

Shingo, S., Togashi, H., & Matsumoto, M. (2012). Acetylcholine deficit and alteration of synaptic plasticity-related molecules in the prefrontal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats. *Brain Research*, 1435, 120-131.

Sridhar, G.R., et al. (2020). Diabetes and cognitive dysfunction. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 24(5), 407-414.

Stranahan, A. M., Arumugam, T. V., Cutler, R. G., Lee, K., Egan, J. M., & Mattson, M. P. (2008). Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new neuron survival. *Nature Neuroscience*, 11(3), 309-317.

Stranahan, A.M., et al. (2016). Neuroinflammation et altération de la barrière hémato-encéphalique.

Szkudelski T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β -cells of the rat pancreas.

Szkudelski, T. (2001). The mechanism of action of streptozotocin in β -cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(6), 537-546.

Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β cells of the rat pancreas. *Physiological Research*, 50(6), 537-546.

T

Taeib. (2013). Manifestations cliniques du diabète gestationnel.

Tayar, S., & Kechida, M. (2020). Diabète gestationnel et complications.

Tenoutasse, S., et al. (2010). Acidocétose diabétique.

Torres, et al. (2024). Voies moléculaires et hormonales contribuant à la résistance à l'insuline dans le diabète gestationnel.

Tshala-Katumbay, D., Spencer, P. S., & Palmer, V. S. (2002). Choline acetyltransferase inhibition and frontostriatal cholinergic dysfunction in metabolic encephalopathies of rodent models. *Journal of Neurochemistry*, 82(4), 864-872.

U

Uniciel.fr. (2021). Régulation endocrinienne de la glycémie.

V

VIDAL. (2020). Coma hyperosmolaire et hypoglycémie.

W

Wang, H., Zhang, Q., & Li, N. (2021). Insulin-mimetic properties of lithium compounds in diabetic rat models: Activation of glycogen synthase and glucose capture. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 14, 3421-3432.

Wémeau, J.L. (2014). Physiopathologie de la rétinopathie diabétique.

Z

Zaki, S. M., Al-Askar, M., & Mahmoud, A. (2023). Neuroinflammation and emotional dysregulation in streptozotocin-induced diabetic rats: Mitigation by targeted neuroprotective agents. *Behavioral and Brain Functions*, 19(1), 14-28.

Zhou, J., Liang, K., & Thomas, D. (2024). Stabilization of central neurotransmitters and reduction of neuroinflammation by lithium orotate in anxious-depressive animal models. *Molecular Psychiatry Reports*, 8(2), 77-89.

Zubin Punthakee, et al. (2018). Autres types spécifiques du diabète.