

ETUDE DE LA NOCIVITE D'UN TRAITEMENT DIABETOGENE SUR LES CAPACITES ADAPTATIVES AU COURS D'UN STRESS CHRONIQUE A L'ETHER CHEZ LE RAT MALE WISTAR.

OUALI K. ; BAIRI A. ; FRIH H. ; TAHRAOUI A. & GUELLATI MA.

Département de biologie, Faculté des sciences, Université Badji Mokhtar Annaba.

RESUME

Ce travail contribue à la mise en évidence d'interrelations entre le système neuroendocrinien et le système immunitaire chez un modèle diabétique soumis à un stress chronique cognitif à l'éther.

Les résultats révèlent l'effet de différents traitements sur les métabolismes glucidiques, lipidiques et sur le système de détoxification. En effet, l'administration de la streptozotocine a induit un diabète, révélé par une hyperglycémie durable associée à une augmentation significative des triglycérides, du cholestérol et d'une diminution du glutathion réduit. L'addition du stress montre une altération de la riposte des sujets diabétiques en comparaison avec les normo-glycémiques, au niveau métabolique et endocrinien. A partir de nos résultats, nous pouvons conclure d'une part que le stress non cognitif diabétogène (STZ) et cognitif (éther) altèrent le métabolisme glucidique et lipidique et d'autre part les rats l'insulinopinie affecte la riposte des rats au stress éther.

Mots clés : Streptozotocine, éther, métabolisme, insuline, rat.

SUMMARY

This work contributes to the determine the relation between the neuro-endocrine system and the immune system in a diabetic model subjected to a chronic ether stress.

The results reveal an effect of various treatments on the glucid and lipide metabolisms and on the system of detoxification. Indeed, the administration of streptozotocin induced a diabetes, revealed by a permanent hyperglycaemia associated with a important increase in triglycerides, cholesterol mean while a decrease in the reduced glutathion. The addition of the ether stress shows an alteration in the response of the diabetic subjects in comparison with the controls groups, at the metabolic level and endocrine system.

Key words: Streptozotocin, ether, metabolism, insulin, rat.

INTRODUCTION

Les composantes physico-chimique et sociales de l'environnement exercent une influence sur le développement de l'individu ; depuis longtemps on a attribué au stress la morbidité et la mortalité qui affectent certains élevages [1].

Le stress est défini comme une stimulation ponctuelle agressive ou non qui déclenche un ensemble de réponses neuronales, neuroendocriniennes, métaboliques et comportementales. Ces réponses se rassemblent dans le syndrome général d'adaptation ou stress qui permet à un individu de faire face au stress de manière plus ou moins adaptée.

Lors du stress, l'hypothalamus reçoit des stimulations directes du système limbique et des innervations noradrénergiques et répond à ces stimulations par la sécrétion dans le sang de nombreuses hormones (ACTH, PRL, TSH ; catécholamines) [2]

Une altération de la coopération ou de la régulation des cellules immunitaires (SI) à la suite d'un déséquilibre au niveau de tel ou tel axe

neuroendocrinien (SNE) altère le métabolisme. Beaucoup de travaux récents ont démontré l'existence d'interrelations entre ces deux systèmes (SNE, SI) et le métabolisme [3].

A ce titre, plusieurs travaux ont confirmé la responsabilité du stress dans l'induction de certaines pathologies somatiques et métaboliques [4]; parmi ces atteintes engendrées par le stress figure le diabète. Le diabète juvénile (insulino-dépendant DID ou le diabète de type 1) résulte de la destruction du potentiel insulino-sécréteur qui serait secondaire à une réaction auto-immune provoquée par un ou plusieurs agents de l'environnement (Facteurs toxiques, infections virale) sur un terrain génétiquement prédisposé [5]. Plusieurs facteurs sont impliqués dans le déclenchement de la maladie (héréditaire, infectieux et auto-immun) mais les facteurs psychologiques en relation avec le stress et les événements de vie demeurent les plus importants.

Beaucoup de travaux de recherches ont été orientées vers les complications physiopathologiques engendrées par le DID mais peu d'entre elles se sont focalisés sur les altérations humorales (endocrines, immunitaires ou métaboliques). A ce titre, Yogev et

al. 1991 et Scribner et al. 1992 [6,7] ont respectivement montré l'altération de la réponse de la prolactine chez des rats diabétiques soumis au stress éther et de même de la corticostérone après un stress de contention. Ils ont suggéré que cette altération serait due à une modification au niveau des structures centrales responsables du contrôle de ces deux axes endocriniens. Holstad et Sandler [8] ont montré récemment que l'administration de la prolactine exerce un effet bénéfique sur l'hyperglycémie soit par une action inhibitrice sur les mécanismes immunologique auto-immun soit par stimulation de la régénération des cellules β du pancréas. En dépit des effets protecteur de la prolactine dans le diabète insulino-dépendant, cette hormone semble être un puissant marqueur des manifestations de l'organisme vis à vis des contraintes de son milieu extérieur [9]

A fin d'étudier l'impact du stress chronique de l'environnement sur les réponses métaboliques et endocriniennes nous avons choisi trois modèles animaux :

- Diabétique : administration d'une molécule diabétogène la streptozotocine.
- Stressé : exposition des animaux aux vapeurs d'éther
- Stressé diabétique : administration de la streptozotocine et exposition aux vapeurs d'éther.

MATERIELS ET METHODES

L'étude a porté sur des rats blancs mâles adultes *Rattus rattus* de souche Albino *wistar*, provenant de l'Institut Pasteur d'Alger. Au début de l'expérimentation, le poids moyen des rats était de 200 ± 10 g chacun. Les animaux sont préalablement acclimatés aux conditions de l'animalerie (température 20°C à 22°C , hygrométrie de 50% et photopériode naturelle) pendant un mois.

Ils sont élevés dans des cages (30cm/45cm) qui sont nettoyées régulièrement. Ils reçoivent une alimentation à base d'orge, maïs et l'eau est servie *ad libitum*. Les animaux sont répartis en quatre lots expérimentaux de 16 animaux chacun (témoin T, stressé S, diabétique D et diabétique stressé DS) dont 4 sont sacrifiées à 0J, 7J, 14J et à 21 jours.

La streptozotocine [Mo, Sigma Chemical] est injectée par voie intra péritonéale à raison de 50 mg/kg de poids vif, à 9 heure ; la solution mère est préparée dans du tampon citrate 0.1M à pH=4.5. Les rats témoins ont reçu une injection avec le tampon citrate.

L'éther ou l'oxyde d'éthyle est un liquide très volatile incolore d'odeur forte et suave. Nous avons utilisés une enceinte étherée où les rats sont exposés à ce stress pendant 30 secondes chaque jour à 9 heure

chaque jour et ceci durant toute l'expérimentation (21 jours) [2].

Les prélèvements sanguins sont effectués par décapitation, 10 minutes après le stress [10]. Le sang est recueilli dans des tubes héparinés, puis centrifugé à 3500 t/min pendant 15 minutes et le plasma obtenu est aliquoté et conservé à une température de -20°C . Le glucose, le cholestérol et les triglycérides plasmatiques sont évalués par des méthodes enzymatiques qui sont respectivement la glucose oxydase [11], la cholestérol oxydase [12] et glycérol peroxydase GPO [13] utilisant des kits (RANDOX LABORATORIES, LTD). L'insuline et la prolactine sont déterminées par une méthode immuno-enzymatique ELISA utilisant un kit Boehringer ES 22 [14]. Le glutathion hépatique a été dosé par une méthode colorimétrique selon weckbeker et Coy [15], les protéines hépatique ont été déterminé par la méthode de Bradford [34]. Après sacrifice, le pancréas est prélevé, ensuite fixé dans des piluliers contenant du Bouin aqueux, après inclusion de l'organe dans de la paraffine des coupes de $7\mu\text{m}$ sont réalisées par le microtome et colorées par hémalum-éosine.

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes plus ou moins écart standard [$m \pm sd$]. Ils ont été analysés par le test ANOVA suivi du test de Newman et Keuls pour la comparaison multiple des moyennes.

RESULTATS

L'application d'un stress systémique à l'éther induit rapidement une augmentation significative de la glycémie chez les groupes traités non diabétiques et diabétiques. Ainsi, nous enregistrons en fin d'expérimentation respectivement chez les stressés (S), les diabétiques (D) et les diabétiques stressés (DS) une glycémie de $2,17 \pm 0,28$; $2,51 \pm 0,16$ et $3,19 \pm 0,11$ g/l vs $0,65 \pm 0,28$ chez les témoins. Nous remarquons en outre que l'hyperglycémie est plus marqué chez les DS.

Le traitement des rats par la streptozotocine affecte particulièrement la sécrétion d'insuline chez les animaux soumis ou non au stress. En effet à J7, les taux d'insuline chez les D et chez les DS sont de $10,2 \pm 1,6$ et $12,4 \pm 1,8$. Une diminution des taux de l'hormone est observée à J14 et s'accroît en fin d'expérimentation. En effet, la concentration plasmatique en insuline atteint à J21, $6,3 \mu\text{UI/ml}$ chez les D et $6,5 \mu\text{U/ml}$ chez les DS. L'hyperglycémie et l'insulino-déficience enregistrées chez les lots traités par la streptozotocine va de pair avec l'altération de la structure microscopique des flots pancréatiques (Planche 1).

L'évaluation du taux de cholestérolémie indique que l'exposition des rats au stress engendre une augmentation significative de ce paramètre à J7 ($98,9 \pm 4,3$ chez les S vs $66,3 \pm 3,7$ chez les T). Au delà de cette période, à J14 et J21, les taux redeviennent

comparables à ceux des témoins. En revanche chez les D et les DS, nous notons une augmentation progressive de la cholestérolémie et l'analyse statistique se révèle significative en fin d'expérimentation ($102,3 \pm 4,9$ chez les D ; $110 \pm 4,4$ mg/dl chez les Ds vs $63,1 \pm 2,5$ chez les T). De même, nos résultats indiquent une augmentation significative des triglycérides chez les animaux stressés, au J7 seulement ($69,7 \pm 2,3$ chez les S vs $52,7 \pm 1,3$ mg/dl) alors que chez les diabétiques et durant les trois périodes de l'expérimentation, nous enregistrons des valeurs statistiquement supérieures à celle des témoins ($125,3 \pm 4,5$ chez les D; $137,5 \pm 3,5$ mg/dl chez les DS vs $50,8 \pm 1,4$ chez les T).

L'administration de la streptozotocine fait augmenter le taux de glutathion hépatique chez les D et DS au cours de la 1^{ère} semaine seulement. En effet, à J7 nous enregistrons $50,9 \pm 2,2$ chez les D et $47,3 \pm 1,2$ nmol/mg chez les DS vs $40,6 \pm 1,9$ chez les T. Entre le 14 le 21^{ème} J, nous assistons à une diminution significative du taux de l'hormone puisque au 21^{ème} J est de $26,3 \pm 1,1$ chez les D et $24,5 \pm 2,2$ chez les DS vs $38,2 \pm 1,4$ nmol/mg chez les T.

Pendant toutes les périodes de l'expérimentation, la concentration de la prolactine est sensiblement plus faible chez les D que chez les T. En fin d'expérimentation, elle est de $5,68 \pm 1,31$ ng/ml vs $10,12 \pm 1,98$ ng/ml chez les T ($P < 0,01$).

L'application du stress à l'éther provoque une augmentation très à la fin de la première semaine. Ainsi, nous relevons $31,8 \pm 3,1$ ng/ml chez les S et $16,8 \pm 2,6$ ng/ml chez les DS vs $8,7 \pm 1,5$ ng/ml chez les T ($P < 0,01$). Par ailleurs si l'on compare les deux groupes de stressés, nous notons que l'hyperprolactinémie est majorée chez les rats normoglycémiques (S) que chez les diabétiques (DS) ($P < 0,01$).

DISCUSSION

Actuellement, on connaît peu d'informations sur la responsabilité des états de stress dans l'induction de certaines altérations métaboliques conduisant à des pathologies redoutables telles que les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose et le diabète insulino-dépendant ou de type I, de ce fait et dans le but de mieux comprendre les différents mécanismes par lesquels le stress peut affecter le métabolisme glucidique et lipidique, nous avons choisi le Rat de laboratoire connu par son aptitude à développer un diabète expérimental de type I, offrant donc un modèle de choix pour l'étude expérimentale du diabète.

Les résultats obtenus montrent d'une part, que les traitements utilisés, en l'occurrence la streptozotocine et le stress systémique à l'éther, provoquent un déséquilibre métabolique, (métabolisme glucidique et lipidique) et d'autre part, une altération du système

de détoxification au niveau hépatique qui est révélée par une déplétion importante du taux de glutathion réduit (GSH) qui s'installe trois semaines après le traitement diabétogène.

Par ailleurs, nous avons noté que les rats normoglycémiques ripostent mieux au stress, et ont tendance à équilibrer leur homéostasie (rétablissement des taux de glucose, cholestérol, triglycérides et insuline) par rapport aux rats diabétiques.

Le stress peut potentiellement participer au développement d'une hyperglycémie, par la mise en jeu du système sympathique, par l'activation de la fonction corticotrope, par la sécrétion d'hormone de croissance avec l'augmentation de la production hépatique de glucose et la diminution de sa clairance périphérique et par la libération d'endorphines inhibant la sécrétion d'insuline [4].

La responsabilité des émotions dans la survenue du diabète avait déjà été évoquée dès 1679 par Willis [16]. Chez l'animal des études ont mis en évidence une action hyperglycémisante des catécholamines libérées suite à des facteurs de stress expérimentaux: "réponse de combat" [17, 18]. Chez le "BB Wistar rat", animal connu pour développer une insulite auto-immune au bout de quelques mois, il a été démontré qu'un stress expérimental permettait de raccourcir le délai de survenue de la maladie [4]. Des évènements de vie qualifiés de stressants (décès, chômage chez l'adulte) sont rapportés en plus grand nombre que chez des populations témoins dans les trois années précédant le début de la maladie [19,20, 21] pour l'adulte ou chez des enfants diabétiques au cours des deux premières années de la vie [22]. Ces résultats posent donc la question soit d'un rôle précipitant du stress dans le déclenchement de la maladie [19,20,21] soit d'une interaction plus directe de type psycho-immunologique dans l'étiopathogénie du DID [23].

Les études expérimentales ont montré, chez des rats ayant un diabète chimiquement induit ou chez des diabétiques adultes et juvéniles, que le stress entraînait un déséquilibre métabolique important, une hyperglycémie, augmentation du cholestérol et de la concentration plasmatique des triglycérides [24, 25, 26]. Shimazu [27] a rapporté que la stimulation électrique de la région ventro-médiane de l'hypothalamus augmente la lipolyse dans le tissu adipeux par stimulation du système nerveux sympathique, les catécholamines peuvent stimuler la lipolyse par l'activation de la triglycérol-lipase, enzyme qui scinde les triglycérides en acides grâce et glycérol, les processus cellulaires font intervenir l'interaction des catécholamines avec les récepteurs B adrénergiques par une activation de l'adénylate-cyclase et la phosphorylation de la lipase inactive [28]. Le traitement chronique par la prazosine (un antagoniste des récepteurs α -adrénergiques) réduit les niveaux des triglycérides plasmatiques, tandis que le propranolol (un antagoniste des récepteurs β adrénergiques) augmente les niveaux de triglycérides hépatiques [29] d'autre part, l'étude

récente de Thierry [30] a montré que l'insuline inhibe la triglycéride-lipase responsable de la lipolyse et stimule donc la lipogénèse [31]

Nos résultats montrent une déplétion de la concentration de la prolactine plasmatique après induction du diabète et une hyperprolactinémie chez les lots stressés à l'éther. Dans ce contexte, il a été révélé que le stress à l'éther augmente la taux des endorphines et de la prolactine le matin et entraîne une diminution de ces derniers, le soir, par arrêt de la sécrétion centrale de la β endorphines [32]. Ceci suggère que la β endorphine est un élément clé dans la régulation de la sécrétion de la prolactine au cours du stress.

Par ailleurs, chez le rat diabétique, le blocage du système opioïde endogène (SOE) par la naloxone ou la sensibilisation des récepteurs opiacés par la morphine (agoniste du SOE) n'entraîne aucun effet sur la concentration plasmatique de la prolactine. Ceci serait dû à de la biosynthèse ou du mode d'action du SOE qui associe à l'insulinopénie chronique [6]. De plus Ratner *et al* [33] ont remarqué que l'insulino-déficience peut affecter la réponse de la prolactine et de la corticostérone au cours d'un stress de contention chez le rat wistar. Ces résultats montrent que la diminution de la sécrétion de la prolactine et d'autres hormones hypophysaires hyperglycémiantes telles que la somatotrophine (GH), la thyroestimuline (TSH), la corticotrophine (ACTH) chez le rat diabétique pourrait être une forme d'adaptation de ce modèle à l'hyperglycémie chronique d'une part et d'autre part l'altération de la réponse de ces hormones au stress cognitif est une conséquence des changements de la sensibilité des composants neuronaux du système neuroendocrinien à la stimulation et/ou à l'inhibition.

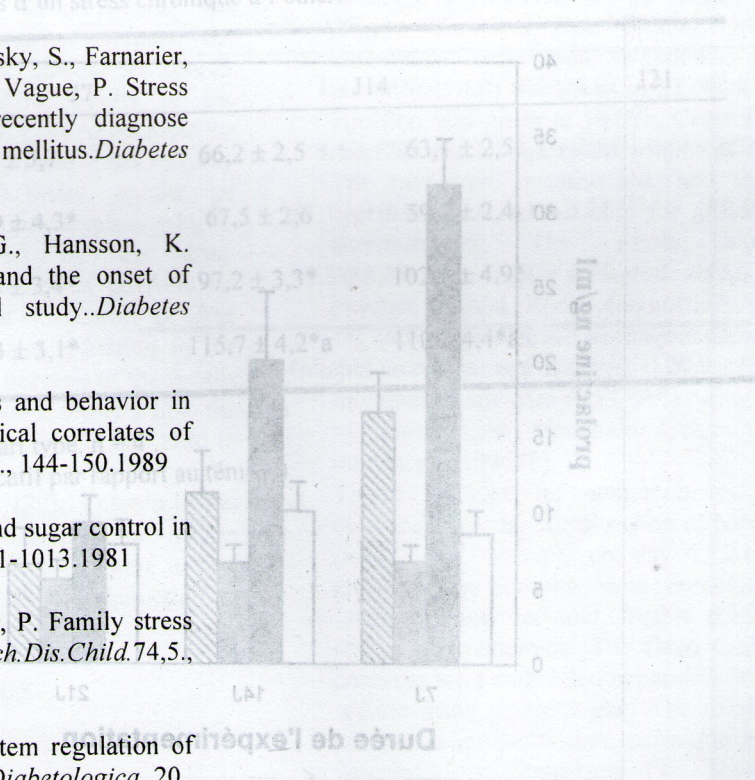
CONCLUSION

Notre étude consiste à étayer un schéma multidirectionnel mettant en évidence les interactions psycho-neuro-immunologiques et leur impact sur la régulation de l'homéostasie de l'organisme en l'occurrence le métabolisme glucidique et lipidique. L'étude du stress dans le diabète insulino-dépendant s'intègre naturellement dans une perspective de psychologie de la santé. Ainsi on ne peut affirmer, en l'absence de larges études prospectives, que le stress et des événements de vie dits négatifs aient un rôle dans la survenue de la maladie. A partir de nos résultats, nous pouvons conclure que le stress non cognitif diabétogène (STZ) et cognitif (éter) altèrent le métabolisme glucidique et lipidique. Le stress à l'éther est un facteur activateur des structures centrales (noyaux hypothalamiques) responsables du contrôle de la sécrétion de la prolactine impliquée dans la régulation du métabolisme. Ces structures se trouvent probablement altérées après installation du diabète.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dantzer, R., Kelly, K.W. Stress and immunity, an integrated view of relation ship between the brain and immune system. *Life Sci*.44,1995-2008.1983
2. Guellati, M.A. Les relations immuno corticotropes, effets de la burséctomie embryonnaire et du traitement substitutif par la bursine. Thèse de doctorat. Univ. Montpellier II.1991
3. Guellati, M.A., Bayle, J.D., Roux, J. Brucella abortus antigen stimulates the pituitary-adrenal axis through the extrapituitary B lymphoid system. *Pog.Immun.Neuroendocrinology*. 4., 99-102.1991
4. Surwit, RS., Schneider, M.S., Feinglos, M.N. Stress and Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 15,10.1413-1422.1992
5. Robinovitch, A. Roles of cytokines in IDDM pathogenesis and islet β -cell destruction. *Diabetes reviews* 2.215-233.1993
6. Yogev, L., Yavetz, H., Gottriech, A., Oppenhiem, D., Homonnai, Z.T., Paz, G. Serum prolactin response to ether stress in diabetic rats : Opiate system contribution. *Life Sci*.148,887-91.1991
7. Scribner, K.A ; Akana, S.F., Walker, C.D ; Dallman, N.F. Streptozotocin-diabetic rats exhibit facilitated adrenocorticotropin responses to acute stress, but normal sensitivity to feed back by corticosteroids. *Endocrinology*, 133.6,2667-74.1991
8. Holstad, M., Sandler, S. Prolactin protect against diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin in mice. *Endocrinology*.163,229-234.1999
9. Zhu, XH., Zellweger, R., Wichmann, MW., Ayala, A., Chaudry, ICH. Effect of prolactin and metoclopramide on macrophage cytokine gene expression in late sepsis. *Cytokine*.9,437-446.1997
10. Ramade, F. Bouille, G., Bayle, J.D. Adrenocortical response in chronically catheterized thalamic pigeons. *Neuroendocrinology*.30,323-328.1982
11. Trinder, L. Determination of glucose in blood using using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann. Clin. Biochem*. 6,24-28.1969
12. Thomas et Labor. Colorimetric method for biological analysis. *Lab.Diag*.4., 99-115.1992

13. You, J.S., Chang, K.J. Effect of taurine supplementation on lipid peroxidation, blood glucose and blood lipid metabolism in streptozocin-induced diabetic rats. *Adv Exp Med Biol.* 42.,163-168.1998
14. Kujlin, B., Rjasnowski, I., Gries, F.A., Kold, H. Antibodies to proinsulin and insulin as predictive markers of type 1 diabetes. *Diabetic Med.*7., 310-314.1990
15. Weckbeker, G., Coy, Y.G. Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione depleted mouse. *Leukimia L.* 40., 257-264.1976
16. Freidman, S. Diabète insulinodépendant, stress et troubles psychaitriques .Stress and immunity. Proceedings of the Society of Medicineand Diabetes.200, 213-223.2001.
27. Carter, WR., Herman, J. Stokes, K., Cox, DJ. Promotion of diabetes onset by stress in BB rat. *Diabetologia.*30., 674-675. 1987
18. Cannon,WB. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. New York., MacMillan.1941
19. Robinson, N., Fuller, JH. Role of life events and difficulties in the onset of diabetes mellitus. *J Psychosom.Res.* 29., 583-591. 1985
20. Robinson, N., Lioyd, C., Fuller, JH., Yateman, N. Psychosocial factors and the onset of type 1 diabetes. *Diabetic Med.*6., 53-58.1988
21. Vialletes, B., Ozanon, JP., Kaplansky, S., Farnarier, C., Sauvaget, E., Lassman-vague, V. Vague, P. Stress antecedents and immune status in recently diagnose type1 insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab.*15., 45-50.1989
22. Thernlund, MG., Dahlquist, G., Hansson, K. Ivarsson, SA. Psychological Stress and the onset of IDDM in children a case control study. *Diabetes Care.*18, 10., 1323-1329.1995
23. Bellush, L., Rowland, NE. Stress and behavior in streptozotocin diabetic rats: biochemical correlates of passive learning. *Behav Neurosci.*, 103., 144-150.1989
24. Chase, HP., Jackson, GG. Stress and sugar control in children with IDDM. *J Pediatr.*98., 1011-1013.1981
25. Viner, R. Mcgrath, M., Trudinger, P. Family stress and metabolic control in diabetes. *Arch.Dis.Child.*74,5., 418-21.1996
26. Shimazu, T. Central nervous system regulation of liver and adipose tissue metabolism. *Diabetologica.* 20., 343-366.1999
27. Nonogaki, K., Iguchi, A. Stress acute hyperglycaemia and hyperlipidimia, role of the autonomic nervous system and cytokines. *Elsevier Sciences Inc.*5.,192-195.1997
28. Weinberger, M.H. Antihypertensive therapy and lipids evidence mechanisms and implications.(*Arch. Intern. Med.* 145.,1102-1105.1985
29. Thierry, V. Physiologie du tissu adipeux. *Physiol.*57.,55-65.2001
30. Chicouri M.J. Diabète . MA. Edition Paris. 195-200.1983
31. Gala, R.R. Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. **198**, 513-527.1991
32. Ratner, A., Pasternack, L.B., Weiss, GK. Effect of restraint stress on prolactin and corticosterone levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.*54.4., 261-266.1994
33. Bradford MM. A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72: 248-254.1976



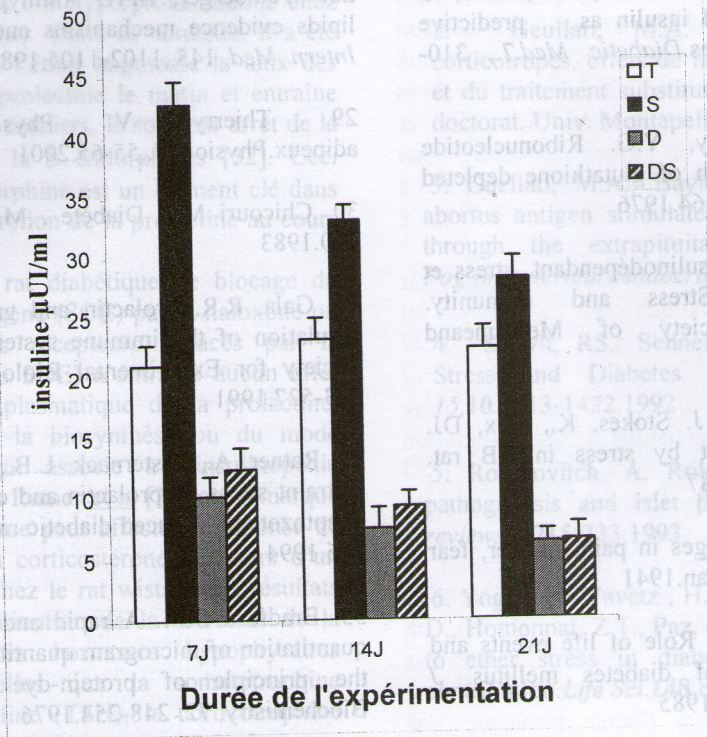


Fig.1

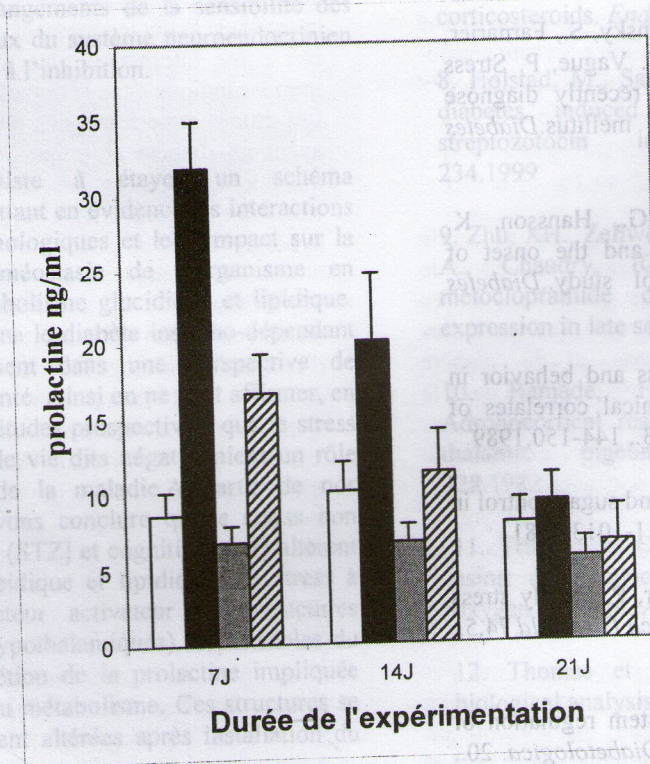


Fig.2

LOW DOSE STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES IN WISTAR RATS IS ASSOCIATED WITH REDUCED INSULIN IMMUNOREACTIVE PANCREATIC ISLETS.

OUALI K., BAIRI A., TREA F., FRIH H., SIAUD P., GUELLATI MA.

*Family of sciences, Department of biology, Laboratory of animal biology, BP 237 El Harrach, Algiers, Algeria

Tableau 1 : Variations de la concentration plasmatique en glucose (g/l) chez les rats témoin et traité par la streptozotocine à 50 mg/kg au cours d'un stress chronique à l'éther.

| | J0 | J7 | J14 | J21 |
|----|-------------|--------------|---------------|----------------|
| T | 0,65 ± 0,28 | 0,67 ± 0,25 | 0,64 ± 0,26 | 0,65 ± 0,28 |
| S | 0,62 ± 0,25 | 1,11 ± 0,30* | 2,37 ± 0,40** | 2,17 ± 0,28 |
| D | 0,64 ± 0,26 | 1,26 ± 0,26* | 2,42 ± 0,30** | 2,51 ± 0,16** |
| DS | 0,65 ± 0,26 | 1,12 ± 0,31* | 2,76 ± 0,24** | 3,18 ± 0,11**a |

valeurs exprimées en moyennes ± écart type n = 4.

*et **: S, D, DS, vs T respectivement P < 0,05 et P < 0,01

a: S vs DS P < 0,05

Tableau 2 : Variations de la concentration plasmatique en cholestérol (mg/100ml) chez les rats témoin et traité par la streptozotocine à 50 mg/kg au cours d'un stress chronique à l'éther.

| | J0 | J7 | J14 | J21 |
|----|------------|-------------|---------------|--------------|
| T | 66,6 ± 4,1 | 66,3 ± 3,7 | 66,2 ± 2,5 | 63,1 ± 2,5 |
| S | 65,2 ± 3,2 | 98,9 ± 4,3* | 67,5 ± 2,6 | 59,4 ± 2,4 |
| D | 60,1 ± 5,3 | 90,5 ± 3,4* | 97,2 ± 3,3* | 102,3 ± 4,9* |
| DS | 61,1 ± 2,9 | 89,3 ± 3,1* | 115,7 ± 4,2*a | 110 ± 4,4*a |

valeurs exprimées en moyennes ± écart type. n = 4.

*S, D, DS, vs T P < 0,05 (significatif par rapport au témoin)

a: S vs DS P < 0,05

Tableau 3 : Variations de la concentration plasmatique des triglycérides (mg/100ml) chez les rats témoin et traité par la streptozotocine à 50 mg/kg au cours d'un stress chronique à l'éther.

| | J0 | J7 | J14 | J21 |
|----|------------|-------------|----------------|----------------|
| T | 50,6 ± 3,6 | 52,7 ± 4,1 | 48,8 ± 2,2 | 50,8 ± 3,1 |
| S | 43,2 ± 2,2 | 69,7 ± 2,3* | 54,1 ± 4,2** | 52,6 ± 3,3 |
| D | 51,5 ± 1,3 | 78,9 ± 3,4* | 119,7 ± 3,3** | 125,3 ± 4,5** |
| DS | 46,7 ± 2,2 | 71,7 ± 2,6* | 132,8 ± 3,1**a | 137,1 ± 3,5**a |

valeurs exprimées en moyennes ± écart type. n = 4.

*et **: S, D, DS, vs T respectivement P < 0,05 et P < 0,01 (significatif par rapport au témoin)

a : S vs DS P < 0,05

Tableau 4 : Variations de la teneur du glutathion hépatique nmol/mg protéine chez les rats témoin et traité par la streptozotocine à 50 mg/kg au cours d'un stress chronique à l'éther.

| | J7 | J14 | J21 |
|----|-------------|------------|-------------|
| T | 40,6 ± 1,94 | 39,3 ± 1,6 | 38,2 ± 1,4 |
| S | 42,1 ± 2,5 | 38,6 ± 2,4 | 36,2 ± 1,6 |
| D | 50,9 ± 2,2* | 35,6 ± 1,6 | 26,3 ± 1,1* |
| DS | 47,3 ± 1,2* | 34,1 ± 1,3 | 24,5 ± 2,2* |

valeurs exprimées en moyennes ± écart type. n = 4.

*: D, DS, vs T P < 0,05 (significatif par rapport au témoin).