

## **ABRÉGÉ**

### **De la thèse de doctorat au titre**

#### **Induction de certaines entités de nature métabolique aux animaux de laboratoire en utilisant les diètes spéciales élaborée par drd. Ene VLASE**

**Mots-clés:** diabète, l'athérosclérose, les régimes spéciaux, les souris, les rats.

La thèse de doctorat est structurée classiquement dans la Partie Ière, attribuée à la présentation théorique et la Partie II, destinée aux recherches propres. La partie I est précédée par une Introduction où est présentée la problématique dans le domaine du thème proposé, celui des modèles animaux expérimentaux pour l'étude du diabète sucré et de l'athérosclérose.

Dans la Partie I, l'auteur fait une présentation presque exhaustive du stade actuel des données de littérature concernant :

- le métabolisme et la physiopathologie des troubles métaboliques du fructose et du glucose
- le diabète sucré,
- caractérisation générale, absorption et métabolisme des lipides
- physiopathologie du métabolisme des lipides aux animaux
- physiopathologie de la résistance à l'insuline et au diabète de type 2 induit d'obésité.

Partie I conclut par un chapitre concernant l'utilisation des modèles animaux et des modèles diététiques (diètes naturelles et diètes purifiées) dans l'étude des différentes affections métaboliques.

La Partie II de la thèse, dédiée aux recherches propres, commence avec le chapitre Matériel et méthodes où sont décrits des modèles animaux utilisés, la composition des diètes purifiées, des méthodes de travail ainsi que la gestion des expérimentations.

La Partie II continue avec le Chapitre Résultats et discussion qui contient deux grands sous-chapitres :

1. Résultats et discussion concernant la reproduction expérimentale du syndrome hyperglycémique par l'utilisation des diètes spéciales aux souris et rats.

Au sein de ce sous-chapitre, sont présentés les résultats et se fait la discussion de ceux-ci à la suite de la nourriture expérimentale de deux lots, de souris et respectivement rats pendant 93 jours avec une diète purifiée enrichie en fructose 60% réalisant un pourcentage de 68% glucides, comparativement au lots témoins afférents nourris par une diètes standard (AIN-93M).

On a surveillé les effets sur la consommation d'aliments composés, du poids corporel, des paramètres morphologiques du sang (numéro d'érythrocytes, hémoglobines, hématocrite et des paramètres érythrocytaires dérivés, la leucogramme, les paramètres biochimiques du sang (glucides, lipides, cholestérol), les enzymes métaboliques sanguines (ALT, AST,  $\gamma$ GT, ALP et LDH), le poids de certains organes internes et les effets sur la structure histologique des différents organes internes.

Les consommations moyennes d'aliment composé ont été plus basses envers les témoins afférents, la diminution étant supérieure à la rate. La cause de cette consommation plus réduite des lots expérimentaux pourrait être celle de la palatabilité de la nourriture, mais peut être aussi un corolaire des modifications métaboliques de l'excès de fructose.

L'évolution pondérée des animaux a présenté une évolution descendante, prévisible tenant compte des consommations de nourriture. Les différences entre lots ont devenu significatives du point de vue statistique plus tard aux souris (27 jours) envers les rats (21 jours de nourriture expérimentale). L'évolution pondérée négative des lots expérimentaux est expliquée par la consommation réduite d'aliment composé, mais aussi par les modifications du métabolisme intermédiaire indu par l'excès de fructose, centrée au premier lieu par la mobilisation et la consommation de lipides, qui surclasserait les effets lipogéniques du fructose.

Application expérimentale de la recapture enrichie en fructose n'a pas affecté significativement les paramètres érythrocytaires, excepté la diminution du contenu en hémoglobine (et la modification des paramètres érythrocytaires afférents (HEM, CHEM), expliquée seulement par les modifications métaboliques générées indues par l'excès de fructose.

Le nombre de leucocytes est accru tant à la souris et au rat. Ces croissances du nombre total de leucocytes sont réalisées à la charge de la croissance du pourcentage de neutrophiles. Ces effets sur le nombre total de leucocytes se sont superposés sur le fond des troubles de métabolisme.

L'application de la diète à contenu élevé de fructose a déterminé la croissance de la glycémie. Mais, cette croissance est devenu significative relativement tard, dans la seconde partie de la période expérimentale, respectivement après les premiers 39 jours de diète. La croissance finale de la glycémie s'est chiffrée à 46,89% aux souris et 62,29% à la rate.

L'analyse de l'évolution du niveau des triglycérides a relevé augmentations significatives déjà après 39 jours d'administration de la diète expérimentale, augmentations plus accentuées

aux rats ( $P < 0,001$ ) qu'aux souris ( $P = 0,011$ ). Le fait que dans notre expérimentation s'est obtenu une augmentation significative du niveau des triglycérides sériques tant à la souris et à la rate peut être attribuée à une intensification de la synthèse hépatique de novo par l'excès de fructose.

Le niveau plasmatique sanguin du cholestérol est augmenté significativement à partir le moment zéro de l'expérimentation jusqu'à 93 jours mais sans importance envers les témoins afférents à chaque lot.

L'activité des transaminases sériques s'est doublée ou même triplée dans la plupart des cas, les augmentations étant plus accentuées à la souris qu'à la rate. La courbe d'évolution du niveau de la phosphatase alcaline a commencé à se modifier par rapport à celle du témoin déjà à 39 jours de nourriture expérimentale : le fait révèle une sensibilité supérieure de cette enzyme dans la surveillance de l'état de santé du foie. L'activité LDH a présenté des particularités d'espèce étant plus élevée à la rate qu'à la souris, en se mettant en relief par un plus haut degré de sensibilité.

La surveillance de l'évolution du poids de certains organes (foie, reins, rate, cœur, pancréas et cerveau) a relevé le fait qu'aux deux lots expérimentaux, les souris et les rats, le poids du foie est plus élevé qu'aux témoins adéquats. Le poids des autres organes analysés ne diffère pas significativement par rapport au témoin, étant même réduite qu'à celui-ci.

Concernant le test de tolérance au glucose après 39 jours de nourriture expérimentale à diète enrichie en fructose, se met en relief une variabilité des réactions individuelles, à niveaux maximes de 210-215 mg dL<sup>-1</sup>, atteints plus tard au rat (T30) qu'à la souris (T15), le niveau maxime plus haut qu'aux souris et aux rats normaux, mais en gardant la capacité de rétablissement de la glycémie aux valeurs normales à chaque espèce après 120 min. depuis l'administration de la solution de glucose.

À la fin de la période expérimentale, le test de tolérance à glucose a présenté les particularités suivantes :

- le niveau de la glycémie à jeune a été au-dessus les valeurs normales (environ 150 mg·dL<sup>-1</sup>) ;
- le peak hyperglycémique est atteint à T30: 360 – 400 mg·dL<sup>-1</sup> ;
- le rétablissement de la glycémie se fait après une courbe plus lente, à T120 les valeurs étant chiffrées entre 275 et 300 mg·dL<sup>-1</sup>, plus basses à la souris ;
- à T150 les valeurs de la glycémie sur ceux à jeune, plus basses à la souris (225 mg·dL<sup>-1</sup>) et plus élevée au rat (280 mg·dL<sup>-1</sup>)

Les modifications à niveau microscopique ont été examinées sur preuves de tissu rénal, cardiaque et pancréatique, tant aux souris et aux rats. Dans une appréciation d'ensemble, les

modifications sont dans la plupart insignifiantes, apparaissant avec une fréquence rare et une amplitude réduite. Avec une fréquence rare et une amplitude réduite ont été : la dégénérescence stéatosique du foie, hyperémies, microhémorragies pancréatiques, rénales et hépatiques, œdèmes et infiltrations pancréatiques inter lobulaires, l'ectasie et la formation de cylindres hyalines (rénaux), sans différences significatives d'espèce ;

2. Résultats et discussion concernant l'induction de l'athérosclérose à la souris et au rat à travers l'emploi des diètes spéciales.

Au cas des diètes à ajout de cholestérol en proportion de 1% et acide colique 0,5% la consommation d'aliments composés des lots expérimentaux a évolué de nouveau sous celui des témoins afférents. Causes incriminables : le défaut de palatabilité de la nourriture et éventuellement les effets indus par le surplus de cholestérol sur le métabolisme intermédiaire et par conséquent sur l'entier état de santé des animaux.

Tant le poids du lot expérimental de souris et celui du lot expérimental de souris ont évolué sous le niveau du témoin respectif. Pratiquement, les animaux ont affaibli dans les conditions où les lots témoin ont gagné en poids. Le fait est en corrélation avec les lots témoin ont gagné en poids. Le fait est en corrélation avec la consommation d'aliment composé, relevé au-dessus.

Le numéro d'érythrocytes est abaissé durant la période de l'alimentation expérimentale avec la diète sur base de cholestérol. Cet abaissement a été plus accentué dans l'intervalle 0-39 jours qu'au dernier intervalle, 40-93 jours.

Le numéro de leucocytes a augmenté pendant l'alimentation expérimentale, fait réalisé sur la base de la croissance du pourcentage de neutrophiles. La croissance du nombre de leucocytes à la charge des neutrophiles est en quelque mesure physiologique mais elle a été accélérée par la diète avec cholestérol.

Le cholestérol total a augmenté significativement du point de vue statistique déjà à 39 jours depuis le début de l'administration de la diète avec cholestérol et après cette étape, jusqu'à 93 jours, en illustrant au premier lieu l'efficacité de la diète expérimentale. Le rat s'est prouvé être une espèce plus sensible que la souris au sens de la réalisation de certaines valeurs sanguines du cholestérol supérieurs à la souris et avec différences supérieures au témoin.

Les lipides totaux ont présenté une augmentation du niveau plasmatique sanguin aux deux espèces.

L'activité ALT, AST et  $\gamma$ GT a présenté des augmentations significatives du point de vue statistique depuis le moment zéro de la durée de l'expérimentation à 93 jours de nourriture expérimentale. On a constaté des différences inter-espèces (entre souris et rat) concernant seulement l'activité  $\gamma$ GT. La plus grande croissance de l'activité a été présentée par GPT à la souris, mais la moindre intensification de l'activité a été présentée par  $\gamma$ GT au rat.

L'activité ALP a augmenté significativement ( $P < 0,001$ ) envers la valeur initiale encore des 39 premiers jours d'alimentation expérimentale. La grande sensibilité du niveau de cette enzyme fait que la détermination du niveau de celle-ci puisse être utilisée comme marker de l'état préathéromateuse.

L'application de la diète à cholestérol a indu après 93 jours de nourriture expérimentale l'augmentation significative ( $P < 0,001$ ) de la masse hépatique tant aux souris et aux rats. Mais, on n'a pas constaté des augmentations significatives de la masse cardiaque et ni de celle rénale ( $P > 0,05$ ).

L'analyse histologique a mis en relief lésions aux animaux des lots expérimentaux tant dans les vaisseaux grands (aorte) tant au niveau de certains organes parenchymateux (foie, pancréas, rate, cœur et reins), comme il suit. Au niveau de l'aorte ont prédominé des déformations non uniformes de la paroi à épaissements de l'intima et du média dû au blocage de l'absorption du cholestérol. À niveau hépatique ont prédominé des lésions de dégénérescence lipidique sévère à hyperémie, stéatose exo-lobulaire et vacuolisations. À niveau cardiaque on a constaté des infiltrations lipidiques sous-épicardiques, inter-fibrillaires et intercellulaires, à hyperémie et hyalinisations des myocardiocytes. A niveau rénal, on a constaté des hyalinisations tubulaires, des hémorragies interstitielles, dégénérescence et vacuoles lipidiques en cellules épithéliales de la structure des tubes contournés.

Le chapitre suivant de la Partie II est dédié aux conclusions générales.

La thèse finit par un numéro de 182 références bibliographiques citées dans le texte.