

Manuscrit reçu le 16 septembre 2010 et accepté le 8 octobre 2011

## **Influence de la streptozotocine sur l'axe corticotrope du rat Wistar (*Rattus norvegicus*).**

### **Influence of the streptozotocin on the corticotrope axis of the Wistar rat (*Rattus norvegicus*).**

N. OMARI<sup>1</sup>, Y. DAHMANI-AÏT AKLI<sup>1</sup>, F. LABROUSSE<sup>2</sup>, F. HADJ BEKKOUCHE<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Laboratoire de Nutrition et Métabolisme -Physiologie, F.S.B. – USTHB. BP. 32, Alger.

<sup>2</sup> Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Dupuytren, Limoges, France.

<sup>3</sup> Laboratoire d'Endocrinologie, F.S.B. – USTHB. BP. 32, Alger.

#### **Résumé**

Ce travail présente les altérations de paramètres biologiques et histologiques de l'axe cortico-surrénalien pendant 1, 2 et 3 semaines chez le rat Wistar rendu diabétique insulino-dépendant suite à l'administration intrapéritonéale de streptozotocine (STZ) à raison de 45mg/kg de poids corporel.

Le travail a été axé sur l'étude histophysiologique de la glande surrénale, appuyé par un dosage de certains paramètres plasmatiques (glycémie, triglycéridémie, cholestérolémie et ACTHémie plasmatique) chez les rats traités par rapport aux rats témoins.

Au vu des résultats obtenus, il ressort que la streptozotocine entraîne l'installation du syndrome diabétique qui se caractérise par une polyphagie, une polyurie, une polydipsie et une glycosurie.

Ce syndrome diabétique se traduit aussi par une chute du poids corporel couplée à un désordre métabolique affectant la glycémie, la triglycéridémie ainsi que la cholestérolémie.

L'évolution des différents paramètres biologiques est transitoire car les variations observées retrouvent le niveau basal observé avant l'administration de STZ.

Une nette augmentation du taux plasmatique d'ACTH s'opère à la deuxième semaine suivie d'une baisse progressive pour rejoindre le taux basal en fin d'expérimentation.

En outre, l'étude histologique de la glande surrénale révèle l'existence de corrélations entre l'état physiologique de l'animal et les modifications structurales et fonctionnelles de cette glande après traitement par la STZ.

On assiste également à une migration de la zone médullaire vers la glomérulée et à l'installation d'une fibrose d'intensité progressive signalant ainsi l'état pathologique de l'animal.

---

<sup>1</sup> Auteure correspondante : [omarinaima13@yahoo.fr](mailto:omarinaima13@yahoo.fr)

Le rétablissement de l'état normal en fin d'expérimentation chez les animaux sous STZ nous laisse supposer que la dose de STZ administrée à raison de 45 mg/kg de poids corporel semble être insuffisante pour maintenir l'état diabétique.

Mots clés : rat Wistar, streptozotocine, diabète insulino-prive, glande surrénale, ACTH.

### **Summary**

This work presents the alterations of biological and histological parameters of cortico- adrenal axis during 1, 2 and 3 weeks in Wistar rats made insulin-dependent diabetic following the intraperitoneal administration of streptozotocin (STZ) at a rate of 45mg/kg of body weight.

Work was centered on the histophysiological study of the adrenal gland, supported by a proportioning of certain plasmatic parameters (glycemia, triglyceridemy, cholesterolemia and plasmatic ACTHemia) in the rats treated compared to the control rats.

Considering the results obtained, it appears that the streptozotocine involves the installation of the diabetic syndrome which is characterized by a polyphagy, a polyury, a polydipsy and a glycosury. This diabetic syndrome also results in a fall of the body weight coupled to a metabolic disorder affecting the glycaemia, the triglyceridemy as well as the cholesterolemia. The evolution of biological parameters is transient because the variations observed find the basal level prior to administration of STZ.

A clear increase in the plasmatic rate of ACTH takes place at the second week of experimentation followed by a progressive fall to join the basal rate at the end of the experimentation. Moreover, the histological study of the adrenal gland reveals the existence of correlations between the physiological state of the animal and the structural and functional modifications of this gland after treatment by the STZ.

We also attend with a proliferation of the medullar zone in glomerulosa and the installation of a fibrosis of progressive intensity, thus announcing the pathological state of the animal. The re-establishment of the normal state at the end of the experimentation in the animals under STZ lets us suppose that the amount of STZ managed at a rate of 45 mg/kg of body weight seems to be insufficient to maintain the diabetic state.

Keywords: Wistar rat, streptozotocin, insulinoprive diabetes, adrenal gland, ACTH.

### **Introduction**

L'organisme possède un système de coordination qui met en relation toutes ses parties constituantes, afin d'harmoniser ses fonctions et de les subordonner aux besoins de l'individu et de l'espèce : c'est l'axe neuroendocrinien.

Le système endocrinien comporte des glandes endocrines compactes et des cellules endocrines diffuses qui synthétisent des hormones que le courant sanguin distribue dans tout le corps où elles vont agir au niveau des organes cibles.

Il est possible de reproduire chez l'animal un état diabétique simulant le diabète humain, par divers procédés expérimentaux afin de pouvoir comprendre les mécanismes physiopathologiques liés au syndrome diabétique.

D'après PORTHA (1974), la streptozotocine « zanosar » est une substance de référence pour l'étude expérimentale du diabète. Elle a un poids moléculaire de 265,2 Da, soluble dans l'eau, le sérum physiologique et les solvants organiques. Isolée en 1956 à partir de *Streptomyces* (dérivés de la glucosamine) et utilisée pour la première fois en 1967, cette substance est d'autant plus diabétogène que la glycémie est basse au moment de son administration. Elle possède une toxicité sélective et toxique sur les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas endocrine induisant ainsi un diabète insulino-dépendant (DID). Cette endocrinopathie se caractérise par la destruction des cellules  $\beta$  langerhansiennes responsable d'une carence insulinique (BENDAYAN *et al.*, 1995), suivie par une hypersécrétion d'hormones de contre-régulation glycémique comme le glucagon, les catécholamines, le cortisol et l'hormone de croissance. Pour toutes ces manifestations, nous avons jugé intéressant d'analyser l'influence des dysfonctionnements métaboliques sur le système adrénocorticotrope chez *Rattus norvegicus* rendu diabétique par la streptozotocine.

### **Matériel et méthodes**

Le rat blanc (*Rattus norvegicus* ou norvégien) est une espèce génétiquement sélectionnée, issue par croisement, de race albinos (FESTING, 1979). C'est un rongeur nocturne, omnivore et coprophage. Le pelage du jeune rat blanc est soyeux mais devient progressivement rugueux et décoloré avec l'âge. Il possède une large tête, de petites oreilles des yeux rouges globuleux et une petite queue. Il se reproduit pendant toute l'année et la gestation dure 21 jours. Le rat Wistar mâle adulte pèse 100 à 400g, sa durée de vie est de 2 à 3 ans (BAKER *et al.*, 1980).

#### *Conditions d'élevage*

Pour cette étude, nous avons utilisé 20 rats Wistar adultes de sexe mâle, provenant de l'Institut Pasteur d'Alger (Kouba).

Le poids des rats est compris entre 170 et 280 g. Au laboratoire, les rats Wistar sont placés dans des cages en matière plastique ayant un couvercle en acier inoxydable, munies de biberons. Une épaisse couche de sciure est déposée au fond des cages et renouvelée tous les 3 à 4 jours et plus souvent pour les animaux expérimentés.

- **Besoins nutritionnels**

D'après ROGERS (1979), les quantités d'éléments nutritifs devant entrer dans la composition du régime alimentaire des rats sont :

- Un taux adéquat de protéines et d'acides aminés  $\approx 12\%$  chez les jeunes rats et moindre chez les adultes.
- Une quantité minimale de graisse  $\geq 5\%$  quoique les rations contiennent jusqu'à 15%.
- Un taux d'acides linoléique d'au moins 0,3 % par poids corporel utilisé tel quel ou converti en acide arachidonique qui est un acide aminé essentiel des membranes cellulaires et important précurseur des prostaglandines (ROGERS, 1979).
- Les micro-éléments : vitamines et minéraux.
  - Nourriture et approvisionnement en eau.

Les rats Wistar sont nourris quotidiennement par un aliment, sous forme de granulés d'origine commerciale, fourni par l'Office National de l'Aliment du Bétail (O.N.A.B.) et reçoivent de l'eau « *ad libitum* ».

La valeur énergétique pour 100 g de granulés est de 310 kcals. Les rats consomment environ 12 à 30 g d'aliments secs et boivent 140 ml d'eau/kg de poids corporel à raison de 2 ml d'eau pour chaque gramme de nourriture qu'ils mangent (N.R.C., 1978).

#### *Protocole expérimental*

Dans le cadre de cette étude 20 rats Wistar adultes, de sexe mâle, sont répartis en quatre lots : le premier lot est constitué de 5 animaux témoins, les deuxième, troisième et quatrième lots sont constitués chacun de 5 animaux. L'identification individuelle des expérimentaux se fait au niveau de la queue par des marques colorées.

15 rats Wistar subissent une injection unique intrapéritonéale, voie privilégiée car facile à pratiquer et véhiculant de manière homogène le traitement (STZ) via la vascularisation du péritoine. La dose administrée de streptozotocine à raison de 45 mg/kg de poids corporel (IKEDA *et al.*, 1985) s'avère optimale pour produire une intolérance au glucose et des désordres métaboliques et endocrinologiques.

Les 5 rats témoins subissent également une injection unique d'eau physiologique afin de rester dans les mêmes conditions d'expérimentation.

La durée d'expérimentation a été de:

- 1 semaine pour le deuxième lot,
- 2 semaines pour le troisième lot,
- 3 semaines pour le quatrième lot.

L'ensemble des rats Wistar a fait l'objet de pesées et de prélèvements sanguins (Tableau 1), au niveau du sinus rétro-orbital, durant toute cette période d'expérimentation.

**Tableau 1:** Intervalle de temps compris entre deux ponctions et pesées de tous les animaux.

Animaux	Témoins	Expérimentaux		
		1 semaine	2 semaines	3 semaines
<b>Intervalle de temps (jours)</b>	2	2	3	4

Les tests de contrôle de glycémie et des corps cétoniques sont effectués à l'aide de bandelettes (Dextrostix, Labtix). Sur les plasmas recueillis, le dosage hormonal (ACTH) et plasmatique de certains paramètres biochimiques (glucose, triglycérides, cholestérol total), est effectué.

#### *Techniques opératoires*

Le bilan métabolique et hormonal est établi à partir de prélèvement sanguin. Celui-ci est effectué chez l'ensemble des animaux (témoins et expérimentaux) par ponction au niveau du sinus rétro- orbital, entre 9h et 11h du matin afin de limiter les variations dues aux rythmes nyctéméraux. Le sang recueilli est ensuite centrifugé à 3000 tours/min. pendant 10 minutes. Le plasma obtenu est stocké à -25 °C., jusqu'au moment des dosages.

Pour le dosage de l'ACTH nous utilisons du matériel en plastique ou en verre et de l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA) à 5% pour réduire l'activité des enzymes protéolytiques (DONALD, 1977).

#### *Prélèvement des surrénales*

Les glandes surrénales sont prélevées après une fixation in situ, par perfusion (BALEYDIER., 1973). Après anesthésie, par injection intrapéritonéale d'uréthane à 25%, soit 0,4 ml/100 g de poids corporel, la perfusion s'effectue par voie intracardiaque, avec des fixateurs adéquats : le Bouin aqueux pour l'étude morphologique, le Bouin Holland subliminé et le liquide de Ciaccio pour l'étude histochimique.

La durée de la perfusion est de 15 à 20 minutes. Les glandes surrénales prélevées sont dégraissées et conservées dans le fixateur restant pendant 2 à 3 jours. Elles sont ensuite lavées, déshydratées avec de l'éthanol et incluses dans la paraffine pour l'étude morpho-histochimique. Les coupes de 4 à 5 µm d'épaisseur sont colorées par le trichrome de Masson, le P.A.S et le noir soudan (GABE, 1968).

#### *Techniques analytiques*

Le glucose sanguin est dosé par la méthode D.O.D-P.A.P. de TRINDER (1969), les triglycérides par la méthode enzymatique colorimétrique (FOSSATI et PRENCIPE, 1982), le

cholestérol total par la méthode de SIEDEL et *al.*, (1981) et l'ACTH par la méthode radioimmunologique (trousse : Elsa-ACTH).

#### *Techniques morphométriques*

La morphométrie a été réalisée sur des coupes histologiques des glandes surrénales chez l'ensemble des expérimentaux. Les mesures ont été calculées par un micromètre oculaire, gradué au centième de millimètres. [Objectif 100 : une division correspond à 12,5µm].

#### *Traitement statistique*

L'ensemble des résultats est analysé statistiquement par le test de STUDENT « *t* ». La moyenne arithmétique  $\bar{X}$  des valeurs individuelles est calculée pour chaque série et pour chaque paramètre, elle est suivie par la valeur de l'erreur standard à la moyenne « ESM » qui constitue l'intervalle de confiance de celle-ci.

$$\bar{X} = \sum \frac{X}{N}$$

avec :

$N$  = nombre d'animaux ;  $X$  = chaque donnée.

$$ESM = \sqrt{\frac{(X - \bar{X})^2}{N(N-1)}}$$

La validité statistique des différences entre les moyennes est évaluée d'après le test « *t* » de Fischer Student et la valeur de probabilité « *p* ».

$$t = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)}{\sqrt{1/N_1 + 1/N_2}}$$

avec :

$\bar{X}_1$  et  $\bar{X}_2$  = moyennes à comparer ;  $N_1$  et  $N_2$  = nombre de valeurs pour chaque moyenne.

La valeur de « *t* » calculée pour un nombre de degré de liberté  $(N_1+N_2) - 2$  fixe le degré de signification « *p* », lu dans la table de Student.

**Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne.**

\*  $p < 0,05$  la différence est peu significative

\*\*  $p < 0,02$  la différence est significative

\*\*\*  $p < 0,01$  la différence est très significative

\*\*\*\*  $p < 0,001$  la différence est hautement significative.

La significativité est calculée par rapport au temps zéro pour les témoins des expérimentaux 1, 2 et 3 semaines.

La significativité des expérimentaux est calculée par rapport aux témoins du même lot.

**Résultats**

- Poids et paramètres biochimiques

Les rats Wistar témoins ne présentent aucune variation significative durant toute la période d'expérimentation. Les valeurs moyennes du poids corporel passent de  $226,00 \pm 6,89$  g en début d'expérimentation à  $241,40 \pm 4,82$  g en fin de cette étude (tableau 2 ; figure 1). La variation est de l'ordre de 6,81%.

Les animaux traités à la streptozotocine présentent une chute du poids corporel par rapport aux animaux témoins. Cette chute, qui est de 7,70 %, est peu significative ( $p < 0,05$ ) pour les expérimentaux d'une semaine (tableau 2; figure 1).

Les rats Wistar traités à la streptozotocine de deux semaines affichent une variation du poids corporel de 7,45 % (tableau 2 ; figure 1). Cette chute pondérale est très significative ( $p < 0,01$ ).

Chez les expérimentaux de trois semaines la variation moyenne du poids corporel est très significative ( $p < 0,01$ ), elle passe de  $240,80 \pm 5,71$  g en début d'expérimentation à  $197,40 \pm 17,21$  g en fin d'expérimentation d'où une chute de 18 % (tableau 2 ; figure 1).

La glycémie, chez les rats Wistar témoins, subit une légère variation. Elle est de 10,86 % au cours des deux premiers jours (tableau 3 ; figure 2) puis régresse vers le cinquième jour de l'expérimentation ; elle passe de  $0,92 \pm 0,03$  g/l de plasma à  $0,95 \pm 0,05$  g/l de plasma.

Au cours de la première semaine d'expérimentation, une hyperglycémie s'installe et ce dès le quatrième jour de traitement par la streptozotocine. Elle augmente de façon très significative ( $p < 0,01$ ) et atteint une valeur de  $3,00 \pm 0,54$  g/l de plasma (tableau 3 ; figure 2).

Chez les expérimentaux de deux semaines, la glycémie augmente considérablement et atteint une valeur de  $4,46 \pm 0,70$  g/l de plasma en fin d'expérimentation (tableau 3 ; figure 2). Cette hyperglycémie est de l'ordre de 412,64 % par rapport à celle des rats témoins, elle est hautement significative ( $p < 0,001$ ).

Chez les expérimentaux de trois semaines, l'hyperglycémie se maintient et se déclare hautement significative ( $p < 0,001$ ) puisque la valeur glycémique passe de  $0,94 \pm 0,03$  g/l à  $4,86 \pm 0,19$  g/l de plasma (tableau 3 ; figure 2). La hausse est de 417 %.

Chez les rats Wistar témoins, la triglycéridémie subit une variation de faible amplitude au cours de l'expérimentation. Elle passe de  $0,41 \pm 0,07$  g/l à  $0,79 \pm 0,29$  g/l de plasma, (tableau 4 ; figure 3).

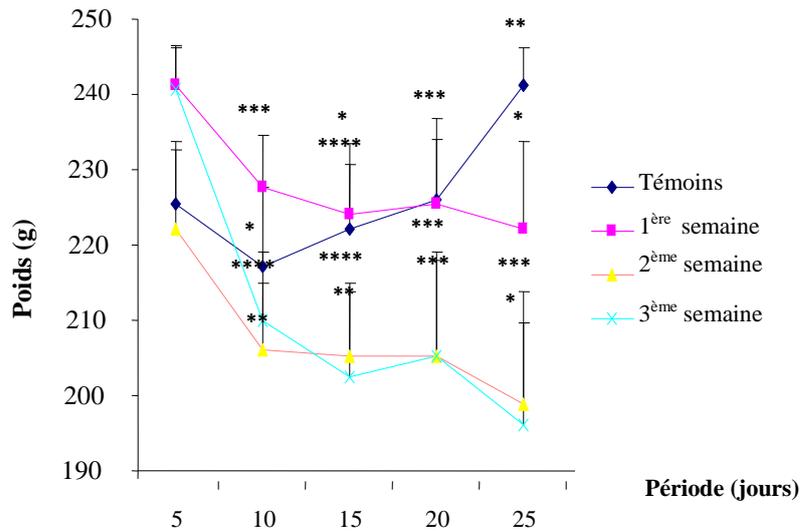


Figure 1: Évolution pondérale chez les rats Wistar normaux et traités à la streptozotocine.

Tableau 2: Valeurs moyennes du poids corporel (g) chez les rats Wistar témoins et traités à la streptozotocine.

Périodes Animaux	1	2	3	4	5
Témoins	226.00	217.80	222.80	226.40	241.40
(x=2 j)	±6.89	±10.23*	±8.23*	±7.83	±4.82**
1 <sup>ère</sup> semaine	241.40	228.00	224.60	226.00	222.80
(x=2j)	±4.82	±6.96****	±9.15*****	±10.93****	±11.30*
2 <sup>ème</sup> semaine	222.80	207.00	206.20	206.20	200.00
(x=3 j)	±11.30	±8.60**	±9.57**	±12.57****	±10.46*
3 <sup>ème</sup> semaine	240.80	210.80	203.40	206.20	197.40
(x=4j)	±5.71	±8.87****	±11.30*****	±13.66****	±17.21****

x = intervalle de temps entre 2 pesées.

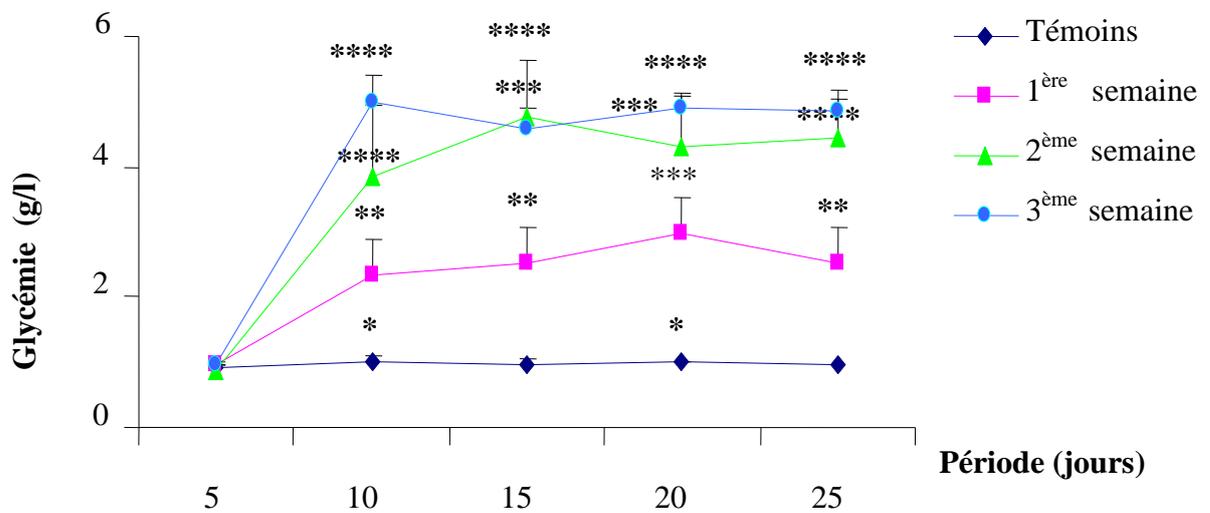


Figure 2: Valeurs moyennes du glucose sanguin (g/l) chez les rats Wistar témoins et diabétiques.

Tableau 3 : Valeurs moyennes du glucose sanguin (g/l) chez les rats Wistar témoins et traités à la streptozotocine.

Périodes Animaux	1	2	3	4	5
Témoins (x=2 j)	0.92 ±0.03	1.02 ±0.02*	0.94 ±0.04	1.00 ±0.03*	0.95 ±0.06
1 <sup>ère</sup> semaine (x=2j)	0.95 ±0.06	2.32 ±0.55**	2.50 ±0.56**	3.00 ±0.54***	2.51 ±0.58**
2 <sup>ème</sup> semaine (x=3j)	0.87 ±0.10	3.84 ±1.09****	4,77 ±0.87****	4.31 ±0.80****	4.46 ±0.70****
3 <sup>ème</sup> semaine (x=4j)	0.94 ±0.03	4.97 ±0.43****	4.60 ±0.28****	4.92 ±0.16****	4.86 ±0.19****

x = intervalle de temps entre 2 prélèvements sanguins.

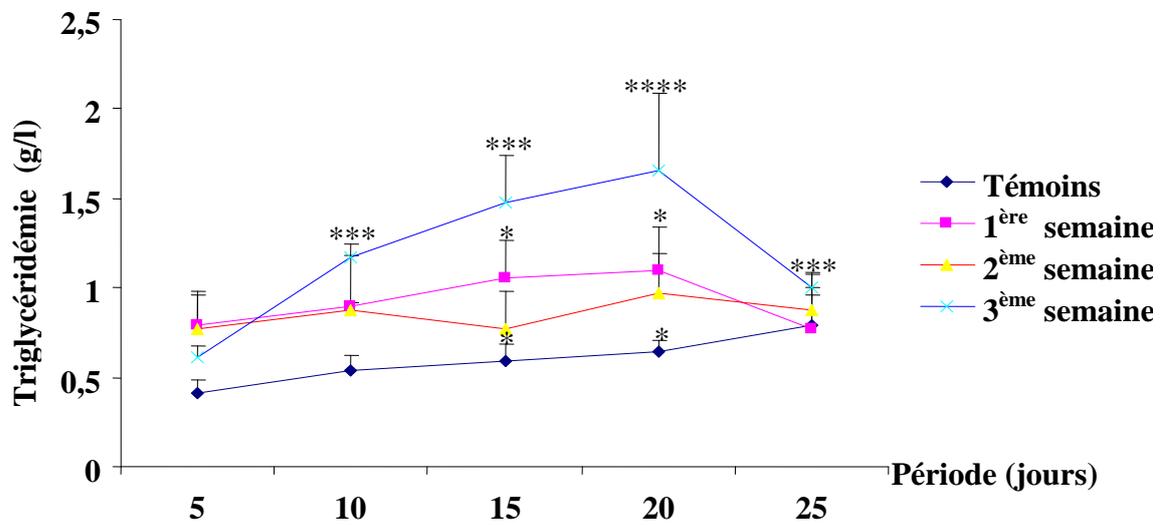


Figure 3: Valeurs moyennes des triglycérides plasmatiques chez les rats Wistar témoins et traités à la streptozotocine.

Tableau 4 : Valeurs moyennes des triglycérides plasmatiques chez les rats Wistar témoins et traités à la streptozotocine.

Périodes Animaux	1	2	3	4	5
Témoins (x=2 j)	0.41 ±0.07	0.54 ±0.08	0.59 ±0.10	0.64 ±0.07*	0.79 ±0.29*
1 <sup>ère</sup> semaine (x=2j)	0.79 ±0.19	0.90 ±0.28	1.05 ±0.22*	1.10 ±0.24**	0.77 ±0.19
2 <sup>ème</sup> semaine (x=3 j)	0.77 ±0.19	0.88 ±0.04	0.77 ±0.21	0.97 ±0.22	0.88 ±0.12
3 <sup>ème</sup> semaine (x=4j)	0.61 ±0.06	1.17 ±0.08***	1.48 ±0.26***	1.66 ±0.43****	1.00 ±0.09***

x = intervalle de temps entre 2 prélèvements sanguins

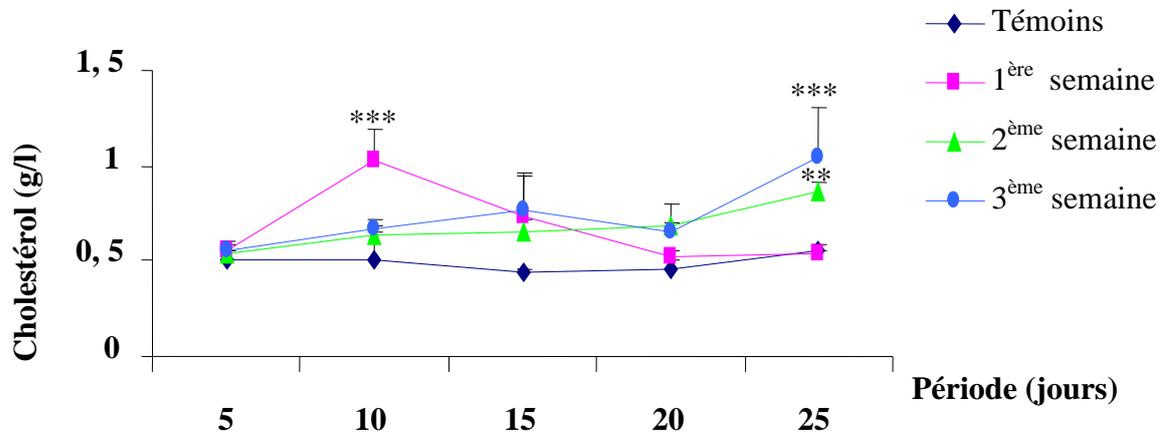


Figure 4: Valeurs moyennes du cholestérol total plasmatique chez les rats Wistar témoins et traités à la streptozotocine.

Tableau 5: Valeurs moyennes du cholestérol total plasmatique chez les rats Wistar témoins et traités à la streptozotocine.

Périodes Animaux	1	2	3	4	5
Témoins (x=2 j)	0.51 ±0.05	0.51 ±0.15	0.44 ±0.02	0.46 ±0.04	0.56 ±0.03
1 <sup>ère</sup> semaine (x=2j)	0.56 ±0.03	1.02 ±0.17***	0.74 ±0.23	0.52 ±0.04	0.53 ±0.02
2 <sup>ème</sup> semaine (x=3 j)	0.53 ±0.02	0.63 ±0.06	0.65 ±0.07	0.68 ±0.12	0.86 ±0.05**
3 <sup>ème</sup> semaine (x=4j)	0.55 ±0.05	10.67 ±0.05	0.77 ±0.18	0.66 ±0.04	1.04 ± 0.26***

x = intervalle de temps entre 2 prélèvements sanguins.

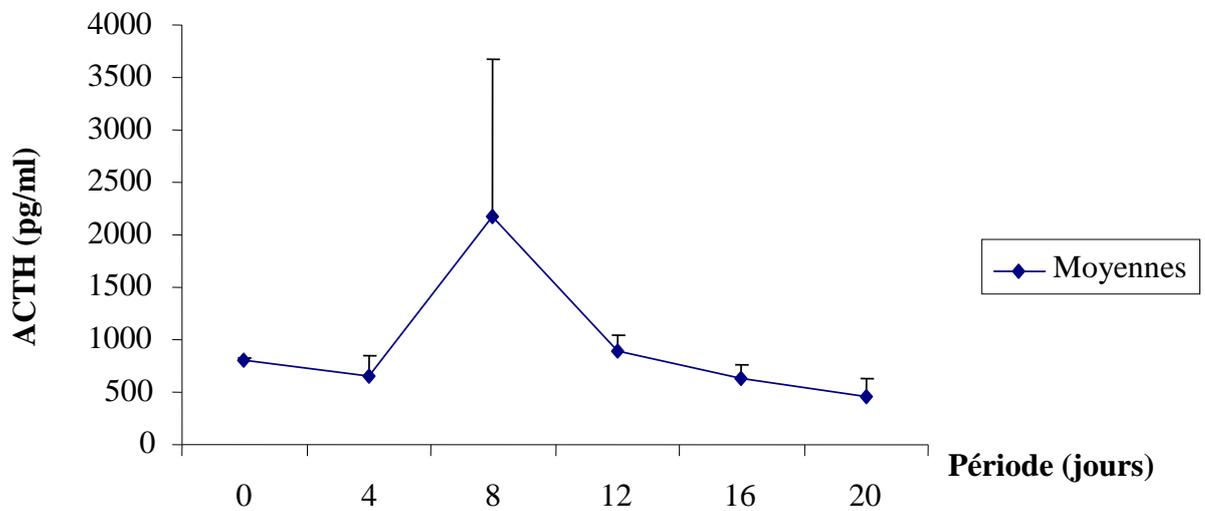


Figure 5: Variation du taux moyen de l'ACTH plasmatique chez les Rats Wistar traités à la streptozotocine.

Tableau 6: Valeurs moyennes du taux d'ACTH plasmatique chez les rats Wistar témoins et traités à la streptozotocine.

Périodes	0 1 <sup>ère</sup> semaine	4	8 2 <sup>ème</sup> semaine	12	16 3 <sup>ème</sup> semaine	20
ACTH (Pg/ml)	813.48	652.54	2174.97	891.08	638.29	461.32
Moyenne ±ESM	±17	±19.60	±1502	±14.60	±123	±159

Les erreurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne (±ESM).

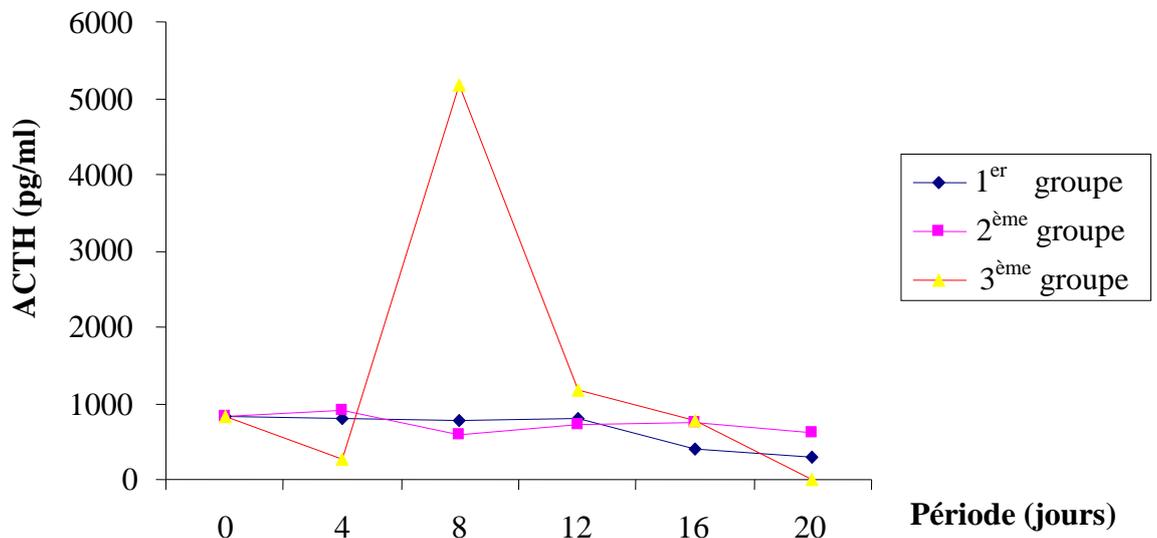


Figure 6 : Valeurs individuelles du taux d'ACTH plasmatique chez les Rats Wistar témoins et traités à la streptozotocine.

Tableau 7: Taux d'ACTH plasmatique (pg/ml) chez les trois groupes d'expérimentaux.

Période (jours)	0	4	8	12	16	20
Groupe 1	813.48	791.77	762.34	787.04	393.03	302.68
Groupe 2	813.48	899.67	584.78	707.73	749.41	619.96
Groupe 3	813.48	266.20	5177.81	1178.47	772.45	/

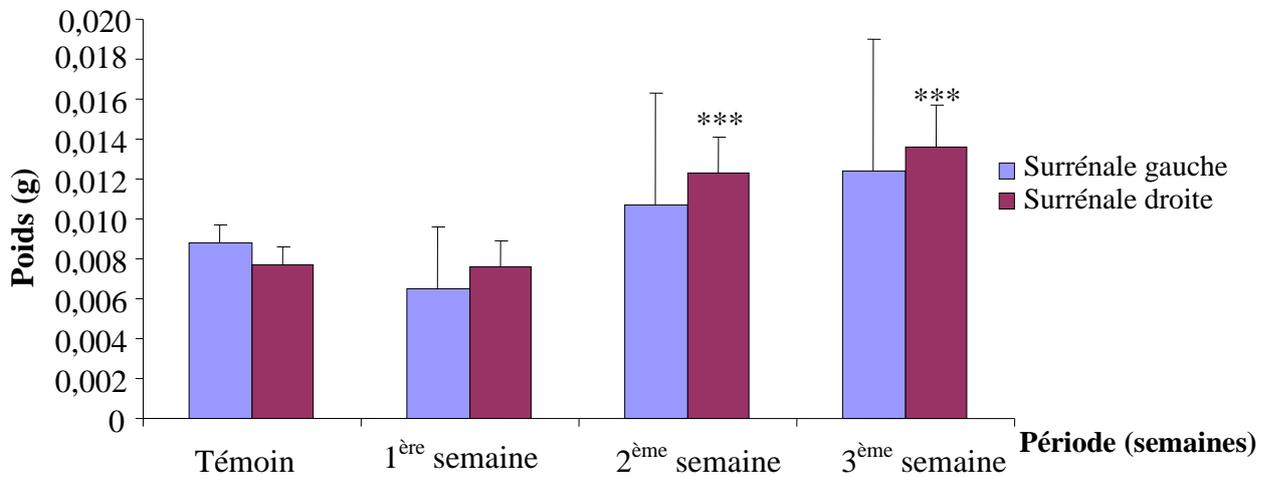


Figure 7: Valeurs moyennes des poids relatifs des glandes surrénales droite et gauche chez les rats Wistar normaux et rendus diabétiques par la streptozotocine.

Tableau 8 : Valeurs moyennes des poids relatifs des glandes surrénales droites et gauche chez les rats Wistar normaux et rendus diabétiques par la streptozotocine.

Animaux Moyenne des poids relatifs	Témoins (n = 5)	Diabétiques (n = 15)		
		1 semaine	2 semaines	3 semaines
Moyenne du poids relatif de la surrénale gauche ± ESM (mg/100g)	8.80 ± 0.90	6.50 ± 3.10	10.70 ± 5.60	12.40 ± 6.60
Moyenne du poids relatif de la surrénale droite ± ESM (mg/100g)	7.70 ± 0.90	7.60 ± 1.30	12.30 ± 1.80***	13.60 ± 2.10***

Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne (± ESM).

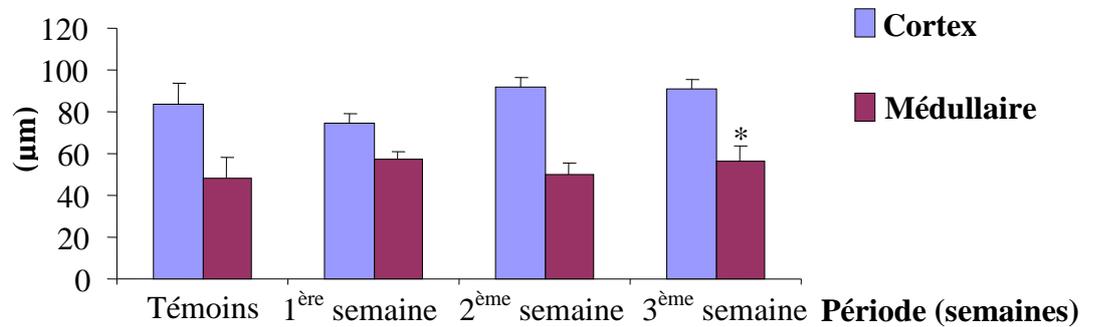


Figure 8 : Valeurs morphométriques moyennes des zones corticales et médullaires de la glande surrénale des rats Wistar normaux et traités à la streptozotocine.

Tableau 9: Valeurs morphométriques moyennes des zones corticales et médullaires de la glande surrénale des rats Wistar normaux et traités à la streptozotocine.

Animaux Zones (µm)	Témoins (n = 5)	Rats Wistar traités à la streptozotocine (n=15)		
		1 semaine	2 semaines	3 semaines
Cortex ± ESM	84.00 ± 9.29	74.28 ± 4.41	92.16 ± 4.01	91.20 ± 3.80
Médullaire ± ESM	48.48 ± 9.95	57.60 ± 3.39	49.92 ± 5.47	56.56 ± 7.11*

Les valeurs moyennes sont affectées de l'erreur standard à la moyenne (± ESM).

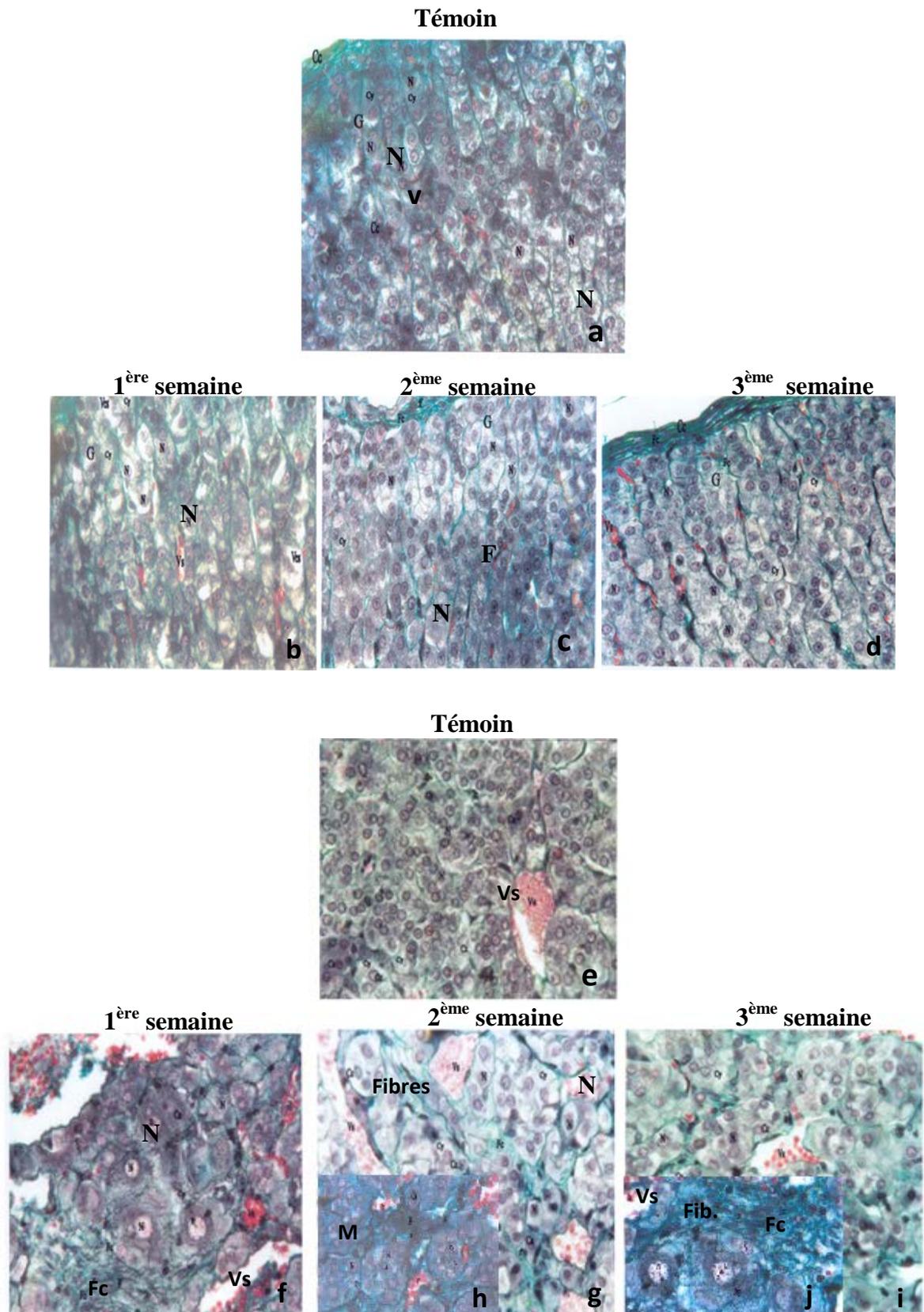
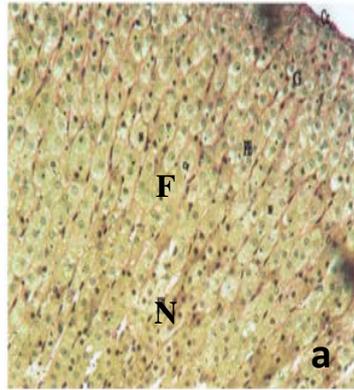


Figure 9: Aspect histologique de la glande surrénale des rats Wistar (*Rattus norvegicus*) normaux et diabétiques d'une, de deux et de trois semaines.

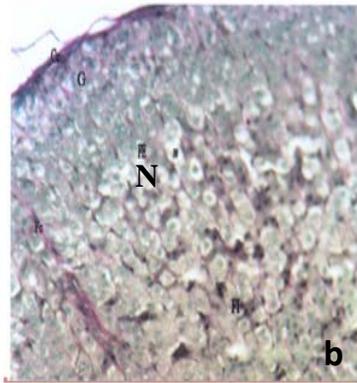
Coloration par le trichrome de Masson des zones corticales et médullaires.  
 (a : x 192 ; b : x 192 ; c : x 192 ; d : x 192 ; e : x 192 ; f : x 192 ; g : x 192 ; h : x 192 ; i : x 384 ; j : x 384)

**G** (zone glomérulée) ; **F** (zone fasciculée) ; **R** (zone réticulée) ; **M** (médullaire).  
**Cc** (capsule conjonctive) ; **Fc** (fibres collagènes) ; **v** (vacuolisations) ; **N** (noyau) ; **Vs** (vaisseaux sanguins).

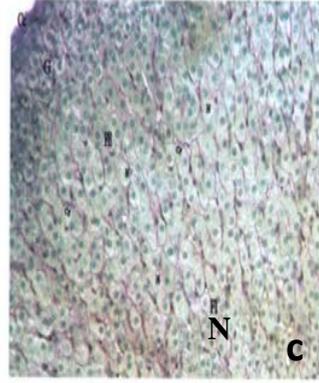
**Témoin**



**1<sup>ère</sup> semaine**



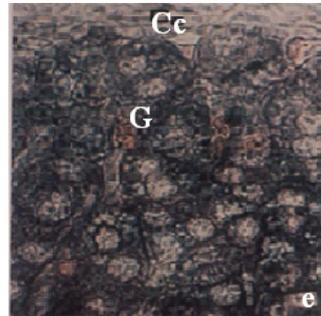
**2<sup>ème</sup> semaine**



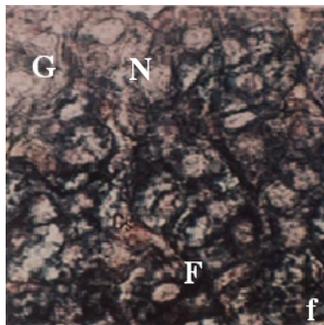
**3<sup>ème</sup> semaine**



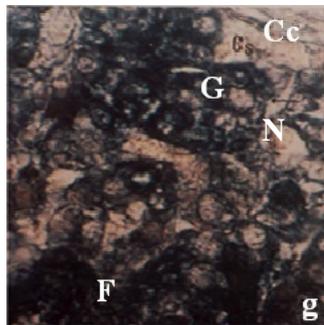
**Témoin**



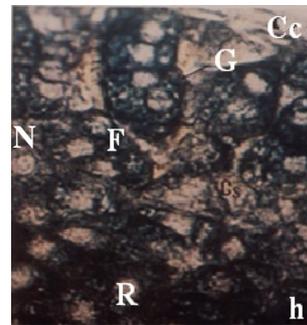
**1<sup>ère</sup> semaine**



**2<sup>ème</sup> semaine**



**3<sup>ème</sup> semaine**



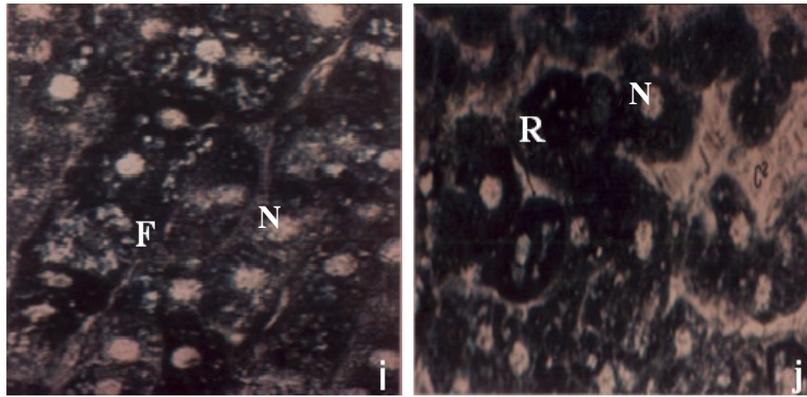


Figure 10 : Aspects histochimiques de la zone corticale de la surrénale des rats Wistar normaux et sous streptozotocine.

Coloration par le réactif de Schiff (P.A.S) et par le noir soudan de la zone corticale (a : x 96 ; b : x 96 ; c : x 96 ; d : x 96 ; e : x 384 ; f : x 384 ; g : x 384 ; h x 384 ; i x 768 ; j x 768).

**G** (glomérulée zone) ; **F** (fasciculée zone) ; **R** (zone réticulée) ; **M** (médullaire) ; **Fc** (fibres collagènes) ; **v** (vacuolisations) ; **N** (noyau) ; **Cs** (capillaires sanguins).

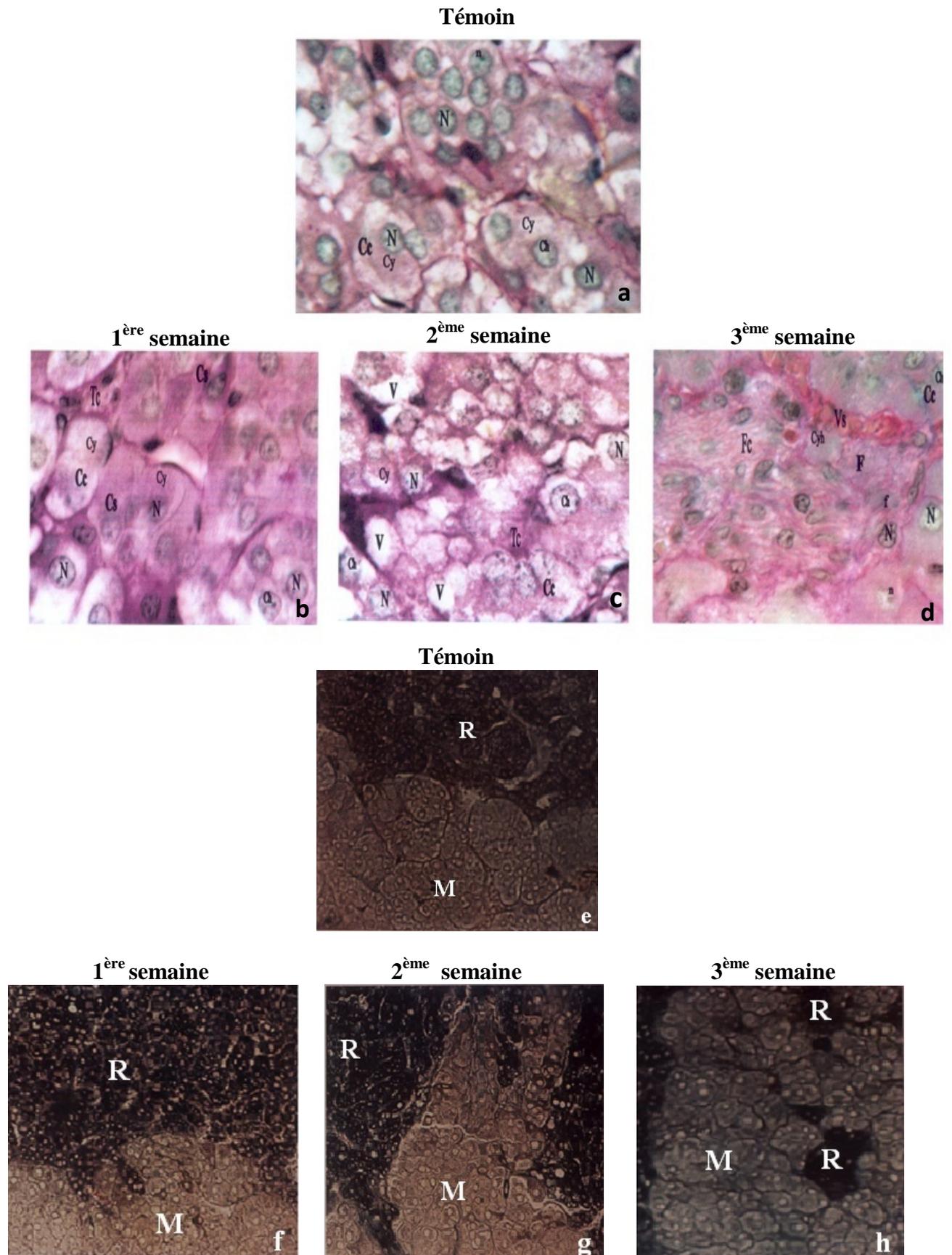


Figure 11 : Aspect histochimiques de la zone médullaire de la zone surrénale des rats Wistar normaux et sous streptozotocine.

Coloration par le réactif de Schiff (P.A.S.) et par le noir soudan de la zone médullaire (a : x384 ; b : x 384 ; c : x 384 ; d : x 384 ; e : x 96 ; f : x 96 ; g : x 96 ; h : x 96).

La triglycéridémie chez les animaux, soumis à la streptozotocine, d'une semaine reste pratiquement constante. En début d'expérimentation les triglycérides affichent une valeur moyenne de  $0,79 \pm 0,29$  g/l de plasma et  $0,77 \pm 0,19$  g/l de plasma en fin de semaine (tableau 4 ; figure 3).

Chez les expérimentaux de deux semaines, la triglycéridémie ne varie pas de façon significative en fin d'expérimentation, elle est de  $0,88 \pm 0,12$  g/l de plasma (tableau 4 ; figure 3). Le taux plasmatique en triglycérides chez les animaux suivis pendant trois semaines subit une augmentation hautement significative ( $p < 0,001$ ), puis diminue sensiblement vers la fin de la troisième semaine (tableau 4 ; figure 3).

Les rats Wistar témoins affichent une cholestérolémie légèrement augmentée passant de  $0,51 \pm 0,05$  g/l de plasma à  $0,56 \pm 0,03$ g/l de plasma en fin d'expérimentation (tableau 5 ; figure 4). Chez les expérimentaux d'une semaine, le cholestérol total n'évolue pas de façon importante. L'augmentation n'est pas significative et les paramètres varient entre  $0,56 \pm 0,03$  g/l chez les témoins et  $0,74 \pm 0,23$  g/l de plasma au bout du troisième jour du traitement par la streptozotocine.

Pour les expérimentaux de 2 semaines, la cholestérolémie augmente de façon significative ( $p < 0,02$ ). Elle va de  $0,53 \pm 0,02$  g/l de plasma en début d'expérimentation pour atteindre une valeur de  $0,86 \pm 0,05$  g/l de plasma en fin d'expérimentation (tableau 5 ; figure 4).

La cholestérolémie chez les animaux, traités à la streptozotocine, de trois semaines va de  $0,55 \pm 0,05$  g/l de plasma à  $1,04 \pm 0,26$  g/l de plasma (tableau 5 ; figure 4). La hausse du cholestérol total, dans ce cas est très significative ( $p < 0,01$ ), elle est de l'ordre de 89 %.

Le taux d'ACTH plasmatique moyen chez les rats Wistar témoins est de  $813,48 \pm 17$  pg/ml. Quatre jours après traitement par la streptozotocine, une diminution de la valeur d'ACTH plasmatique moyenne est observée.

Au bout de la deuxième semaine de traitement, les rats Wistar développent un taux d'ACTH très élevé de  $2174,97 \pm 1502$  pg/ml au lieu de  $813,48 \pm 17,00$  (tableau 6 ; figure 5) ; cette augmentation est 167,36%.

Les expérimentaux de 3 semaines affichent une régression du taux moyen d'ACTH de 43,29 % en fin d'expérimentation (tableau 6 ; figure 5). Ces valeurs moyennes d'ACTH ne sont pas toujours significatives.

Conjointement à ces valeurs moyennes, nous avons jugé important d'exposer et d'examiner les valeurs individuelles en considération du degré de variabilité du taux d'ACTH entre les

animaux et le nombre restreint en échantillons. Aussi, les résultats obtenus à l'échelle individuelle révèlent l'existence de 3 groupes d'animaux (tableau 7).

Le tracé de ces valeurs analytiques (figure 6) nous a permis de voir que les premières valeurs d'ACTH plasmatique du premier groupe de rats Wistar sont voisines à celles du témoin. Elles varient de 813,48 pg/ml à 780,38 pg/ml. En fin d'expérimentation, elles régressent de 57,24 %, c'est-à-dire au bout de la troisième semaine.

Les valeurs d'ACTH du deuxième groupe d'animaux traité par la streptozotocine, subissent des variations de faible amplitude (tableau 7 ; figure 6), tout au long de l'expérimentation. Cette variation est de 12,44 %.

Les animaux du troisième groupe marquent une notable augmentation de la valeur d'ACTH au cours de la 2<sup>ème</sup> semaine du traitement par la streptozotocine ; elle est de 290,68%. En fin d'expérimentation, c'est-à-dire à la fin de la troisième semaine, un brusque effondrement du taux d'ACTH plasmatique est observé chez les animaux de ce même groupe (tableau 7 ; figure 6).

Des résultats obtenus, il ressort que la streptozotocine entraîne l'installation du syndrome diabétique se caractérisant par une polyphagie, une polyurie, une polydipsie et une glycosurie.

Ce syndrome, se caractérise aussi par les perturbations suivantes :

- Une chute de poids couplée à un désordre métabolique affectant la glycémie, la triglycéridémie et la cholestérolémie.
- Ces paramètres plasmatiques affichent une élévation transitoire, puisque nos expérimentaux retrouvent les valeurs plasmatiques enregistrées en début d'expérimentation.
- Une nette augmentation du taux plasmatique d'ACTH s'opère à la 2<sup>ème</sup> semaine d'expérimentation, suivie d'une baisse progressive, pour rejoindre le taux basal en fin d'expérimentation.

- Evolution pondérale de la glande surrénale des rats Wistar (*Rattus norvegicus*) normaux et diabétiques sous streptozotocine.

L'étude a porté sur 5 rats témoins et 15 rats diabétiques. Chez les animaux témoins, le poids relatif moyen des glandes surrénales est de  $8,8 \pm 0,90$  mg pour la surrénale gauche et de  $7,70 \pm 0,90$  mg pour la surrénale droite.

Chez les animaux sous streptozotocine, suivis pendant une semaine les poids relatifs surrénaux sont de  $6,50 \pm 3,10$  mg, pour la surrénale gauche et  $7,60 \pm 1,30$  mg pour la surrénale droite (tableau 8 ; figure 7).

Concernant les rats suivis pendant deux semaines, les surrénales gauche et droite présentent respectivement un poids relatif moyen de  $10,70 \pm 5,60$  mg et  $12,30 \pm 1,80$  mg (tableau 8 ; figure 7). Ces valeurs montrent une nette augmentation par rapport à celles des animaux témoins. Cette élévation pondérale est d'environ 60,5 % pour la surrénale droite.

Chez les rats Wistar rendus diabétiques pendant trois semaines, l'augmentation du poids relatif est de l'ordre de 40,90 % pour la surrénale gauche et de 77,40 % pour la surrénale droite (tableau 8; figure 7). Cette dernière augmentation est très significative ( $p < 0,01$ ).

- Morphométrie des zones corticales et médullaires de la glande surrénale des rats Wistar (*Rattus norvegicus*) normaux et rendus diabétiques par la streptozotocine.

La morphométrie de ces zones, corticale et médullaire, a été effectuée sur 5 animaux témoins et 15 animaux traités à la streptozotocine.

La hauteur moyenne du cortex surrénalien chez l'animal traité par la streptozotocine à raison de 45 mg/kg de poids corporel, par rapport à celle du rat Wistar témoin n'affiche pas une nette variation. Les valeurs sont de  $84,00 \pm 8,29$   $\mu\text{m}$  chez les animaux témoins, de  $74,28 \pm 4,41$   $\mu\text{m}$  chez les animaux traités par la streptozotocine et suivis pendant une semaine, de  $92,16 \pm 4,01$   $\mu\text{m}$  chez les rats traités et suivis pendant deux semaines et de  $91,20 \pm 3,80$   $\mu\text{m}$  chez les rats suivis pendant trois semaines, soit une diminution de 11,57 % pour les animaux diabétiques d'une semaine et une légère augmentation de 9,71 % pour les animaux traités à la streptozotocine de deux semaines et de 8,57 % pour les animaux de trois semaines (tableau 9 ; figure 8).

Également pour la zone médullaire, la hauteur ne subit pas de variation significative par rapport à celles des animaux témoins. Elle est de  $48,48 \pm 9,95$   $\mu\text{m}$  chez les animaux témoins, de  $57,60 \pm 3,39$   $\mu\text{m}$  chez les traités d'une semaine, de  $49,92 \pm 5,47$   $\mu\text{m}$  chez les diabétiques de deux semaines et de  $56,56 \pm 7,11$   $\mu\text{m}$  pour les animaux diabétiques de trois semaines, soit une différence d'environ 17 % (tableau 9 ; figure 8).

L'injection d'une dose unique de streptozotocine à raison de 45 mg/kg de poids corporel chez le rat Wistar (*Rattus norvegicus*), induit un dimorphisme pondéral, entre les deux surrénales dès la première semaine d'expérimentation, qui devient important au cours de la deuxième et troisième semaine.

La morphométrie de ces glandes montre une augmentation de la hauteur de la zone médullaire par rapport à celle de la zone corticale en fin d'expérimentation.

- Histologie de la glande surrénale des rats Wistar (*Rattus norvegicus*) soumis à la streptozotocine par rapport aux animaux témoins.

Après coloration au trichrome de Masson, la zone glomérulée des animaux diabétiques de deux semaines (Fig. 9c : x 192) par rapport aux animaux témoins (Fig. 9a : x 192) semble la plus affectée ; la taille des cellules est volumineuse et on note une infiltration de cette zone par le tissu conjonctif (fc).

De même pour la zone fasciculée chez les animaux diabétiques de deux semaines (Fig. 9c : x 192), les cellules corticales affichent une intense vacuolisation (v) et une importante fibrose (fc).

La zone réticulée des mêmes animaux (Fig. 9g : x 192) montre une désintégration cellulaire, une vacuolisation, une dilatation des vaisseaux sanguins (vs) ; la fibrose (fc) est toujours présente.

La zone médullaire des diabétiques (Fig. 9i : x 384 ; Fig. 9j : x 384), toujours par rapport aux témoins (Fig. 9e : x 192) apparaît la plus affectée. Les coupes histologiques montrent une importante infiltration par le tissu conjonctif (Tc) et d'énormes noyaux (N) optiquement vides.

- Histochimie de la glande surrénale des rats Wistar (*Rattus norvegicus*) traités à la streptozotocine par rapport aux animaux témoins.

**Cortex** (Fig. 10a : x 96 ; Fig. 10b : x 96 ; Fig. 10c : x 96 ; Fig. 10d : x 96 ; Fig. 10e : x 384 ;

Fig. 10f : x 384 ; Fig. 10g : x 384 ; Fig. 10h : x 384 ; Fig. 10i : x 768 ; Fig. 10j : x 768).

Après coloration par le réactif de Schiff (P.A.S), la zone corticale des animaux témoins et diabétiques demeure négative. Seul le tissu conjonctif et les membranes plasmiques des cellules corticales sont P.A.S positif. Pour ce qui est de la coloration au noir soudan, une soudanophilie est observée seulement au niveau de la zone réticulée des animaux diabétiques d'une semaine (f). Alors que chez les animaux de deux semaines, cette soudanophilie est présente au niveau des zones réticulées et fasciculées (i ; j).

**Médullaire** : (Fig. 11a : x 384 ; Fig. 11b : x 384 ; Fig. 11c : x 384 ; Fig. 11d : x 384 ;

Fig. 11e : x 96 ; Fig. 11f : x 96 ; Fig. 11g : x 96 ; Fig. 11h : x 96).

La coloration des zones médullaires des animaux témoins et diabétiques par le réactif Schiff (P.A.S) révèle une réponse positive. Cette réaction P.A.S positive paraît maximale chez les animaux diabétiques de deux semaines (c), vue la richesse de cette zone en fibres de collagènes « fibrose » (c). Cette zone ne montre aucune soudanophilie chez l'ensemble des animaux.

**Signalons l'importante migration de la zone médullaire vers la zone corticale (g, h).**

## Discussion

Nos résultats mettent en évidence une perte de poids corporel des rats Wistar rendus diabétiques par une injection intrapéritonéale de STZ (45 mg/kg de poids corporel).

Ces résultats rejoignent ceux de la littérature qui rapportent que l'injection intrapéritonéale de 35 mg/kg de poids corporel de streptozotocine provoque chez le rat Wistar une chute pondérale (MEDINA-SANCHEZ., 1994).

Cette régression rapide chez l'animal, peut être due aux actions lipolytiques exercées par les glucocorticoïdes sur le tissu adipeux. En effet, plusieurs auteurs ont observé la présence d'une boucle de feed-back positif existant entre l'adipocyte et l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

En plus de l'accélération de la lipolyse, les glucocorticoïdes potentialisent la protéolyse et stimulent la néoglucogénèse (WIDMAIER *et al.*, 1995). Ces actions métaboliques sont probablement liées à la déficience en insuline qui est une hormone lipogénique.

Chez le rat Wistar traité à la streptozotocine, la perte de poids est couplée à une hyperglycémie ainsi qu'à une hyperlipidémie (triglycérides et cholestérol total). Cette hyperglycémie relevée chez nos animaux a été également rapportée par MEDINA-SANCHEZ *et al.*, 1994; AUBERVAL *et al.*, 2009. Ces auteurs précisent que l'augmentation de la glycémie est un agent déterminant de la déficience insulinaire provoquée par l'injection de streptozotocine qui est sélective pour les cellules  $\beta$  Langerhansiennes et constitue un signal majeur de l'activité de l'axe Hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

D'autres travaux, réalisés sur des rats Wistar de sexe mâle, ont montré qu'après traitement par la streptozotocine apparaît un désordre métabolique typique du syndrome diabétique avec une hyperglycémie, une destruction des îlots de Langerhans, une hypoinsulinémie, une hyperglucagonémie ainsi qu'une hypersomatostatiniémie (KOLESNIK et ABRAMOV, 1993). De ce fait et comparativement aux témoins expérimentaux on peut penser que la glycémie ne serait très sensible qu'aux taux très élevés d'ACTH et ne baisserait que lorsque le rapport corticoïde/ACTH est faible. AGID *et al.*, (1965), constatent un syndrome du métabolisme, en injectant de l'ACTH à des lapins surrénalectomisés dont les troubles métaboliques ont été prévenus par l'administration de cortisol.

Selon MARQUIE *et al.*, (1980) la valeur de l'insuline est sensiblement voisine de celle du rat Wistar de laboratoire normal. Cependant après traitement par la streptozotocine des rats Wistar mâles, apparaît un désordre métabolique typique du diabète sucré : une hyperglycémie, destruction des îlots de Langerhans, une hypoinsulinémie, une hyperglucagonémie ainsi qu'une hypersomatostanémie (KOLESNIK et ABRAMOV, 1993).

Les travaux de CHALAS *et al.*, (1987), réalisés sur 96 sujets témoins et 95 diabétiques (71 insulino-dépendants et 24 non insulino-dépendants) mettent en évidence l'existence d'une corrélation entre la quantité de la fructosamine, marqueur de la glycémie chez les diabétiques et le pourcentage d'hémoglobine glycosylée chez les diabétiques (quelque soit le type de diabète) par rapport aux témoins.

Le retour progressif à la normale, observé chez les rats Wistar traités à la STZ, peut être dû à une régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par l'insuline ROBAÏ (2003) montre qu'à ce stade d'expérimentation, le rat Wistar rendu diabétique par la streptozotocine et suivi pendant 3 semaines arrive à ramener sa glycémie vers un état euglycémique, suite à une réorganisation, regranulation et une régénération des cellules  $\beta$  Langerhansiennes du pancréas endocrine (AÏT OULI et LAKEHAL, 1997), comme il peut être dû au feed-back négatif exercé par les glucocorticoïdes et en particulier le cortisol. Selon MICHAEL *et al.*, (1997), cette hormone peut agir au niveau de l'hypothalamus en modulant indirectement l'activité du CRF ou directement celle de l'ACTH chez les rats de laboratoire traités à la STZ.

Par ailleurs, en valeur individuelle chez les rats Wistar diabétiques, l'hyperACTHémie devient en fin d'expérimentation comparable à celle des rats des sables développant un diabète non insulino-dépendant, suite à un stress nutritionnel (MARQUIE *et al.*, 1982). En effet, le taux basal d'ACTH est de 365 pg/ml de plasma chez le rat des sables normal, il est de 475,5 pg/ml chez l'obèse et de 647,66 pg/ml de plasma chez le diabétique (MORIARTY *et al.*, 1975). Ce retour vers la normal du taux d'ACTH pour certains rats Wistar expérimentés, nous laisse penser à un feedback négatif exercé par les glucocorticoïdes pour inhiber la sécrétion du CRF.

En revanche, il a été souligné par REPETTO *et al.*, (2010), que le diabète expérimental est accompagné d'une diminution de la réponse à l'ACTH glucocorticoïdes et l'implication de l'oxyde nitrique (NO) dans la modulation de la production de corticostérone chez le rat traité à la STZ -diabétiques.

Chez le rat Wistar (*Rattus norvegicus*), rendu diabétique par la streptozotocine à raison de 45 mg/kg de poids corporel, un dimorphisme des surrénales apparaît dès la première semaine du traitement et augmente significativement au cours de la deuxième et troisième semaine d'expérimentation.

L'étude pondérale des glandes surrénales chez ces animaux présente une nette augmentation du poids relatif des surrénales gauches par rapport à celui des animaux témoins. Ces résultats s'accordent avec ceux de GINDA *et al.* (1992), lesquels suite à travers un traitement par l'ACTH observent une hausse pondérale des surrénales chez le Hamster.

La morphométrie des surrénales chez le rat Wistar rendu diabétique par la streptozotocine et suivi pendant 1, 2 et 3 semaines laisse voir un hypercorticisme suite à l'hypertrophie cellulaire des zones corticales, en particulier celle de la glomérulée et de la fasciculée. KOKO *et al.*, (2004) montre, chez le rat stressé par des températures élevées, une nette régression du volume cortical qui touche essentiellement celui de la zone fasciculée et une absence totale de gouttelettes lipidiques. En revanche, une augmentation hautement significative de la zone glomérulée est mise en évidence chez ces mêmes animaux. Cet auteur suppose alors une importante action de l'hormone corticotrope « ACTH » sur les cellules de la zone glomérulée sécrétrice d'aldostérone, pour rétablir l'homéostasie.

Par ailleurs LIU et SHU (1996); SRICHAROENVEJ (2009) montrent que le diabète expérimental, chez le rat Wistar rendu diabétique par la streptozotocine, provoque une atrophie et une dégénérescence réversible des organites de la glomérulée et que ces changements structuraux semblent être responsables de la désintégration et la perturbation fonctionnelle de cette glande.

Chez nos rats Wistar insulino-prives, les modifications structurales observées au niveau de la glande surrénale, se traduisent par une hypertrophie de ses différentes zones, particulièrement pour la zone glomérulée. Cet état d'hypertrophie serait le signe d'une hyperactivité cellulaire, suite à la polyurie occasionnée par l'injection de streptozotocine. Par conséquent, l'état de déshydratation de l'animal diabétique stimule la sécrétion de la rénine par les cellules juxtaglomérulaires. Cette enzyme catalyse la biosynthèse de l'angiotensine I qui à son tour et sous l'effet d'une phényléthanol amine-N-méthyle transférase (PNMT) donne l'angiotensine II et son dérivé l'angiotensine III qui ont tous deux une action stimulante sur la sécrétion de l'aldostérone.

La zone fasciculée des rats traités à la streptozotocine pendant 1 semaine, par rapport aux animaux témoins, ne montre aucune modification significative. Deux semaines après le traitement, nous enregistrons une hypertrophie de la zone fasciculée ainsi que des dépôts lipidiques et une vacuolisation.

Les rats Wistar adultes, rendus diabétiques par l'alloxane montrent des résultats semblables (IAMS et WEXLER, 1977).

Ces mêmes observations faites chez le rat ont été signalées chez le Hamster, suite à un traitement par l'ACTH (GINDA *et al.*, 1992).

Toujours à ce stade d'expérimentation, la zone réticulée ne subit pas d'importantes transformations. Ce qui est probablement dû à une résistance à l'ACTH et à une synthèse et une sécrétion hormonale réduites.

En revanche, les observations morphologiques et histochimiques notamment, montrent quelques amas de cellules de la zone réticulée dans la masse médullaire. Selon la littérature, les cellules réticulées de la zone corticale se trouvent dans la médullosurrénale sous forme d'îlots entourés de cellules chromaffines. Ce contact étroit entre ces deux types de cellules endocrines entraîne une importante interaction paracrine (BORNSTEIN *et al.*, 1998).

Chez les rats Wistar insulino-prives, les figures histophysiologiques montrent une migration de cette zone médullaire vers la glomérulée. En effet des travées de tissu chromaffine se terminent dans la zone glomérulée, appelée par certains chercheurs « rayon médullaire ». La présence de ces cellules chromaffines au niveau des cellules glomérulées explique certainement la source de nombreux stimuli endogènes agissant sur la sécrétion d'aldostérone ; parmi ceux-ci le PACAP. Ainsi, la médullosurrénale semble être capable, via ses productions endogènes, d'agir de façon paracrine pour assurer une régulation de la synthèse et de sécrétion d'aldostérone, d'où unité fonctionnelle médullo-corticale (GALLO-PAYET, 2004). Aussi, d'autres travaux effectués sur le rat Wistar, rapportent que les cellules chromaffines sont totipotentes et synthétisent de l'ACTH sous l'effet de doses dépendantes du CRF (ANDREIS *et al.*, 1992).

Conjointement à toutes ces données, la médullosurrénale des animaux sous streptozotocine est exposée à une importante fibrose qui s'installe progressivement à partir de la première semaine de l'injection de streptozotocine. Cette fibrose devient intense au cours de la deuxième et troisième semaine du traitement. Elle est retrouvée chez des patients diabétiques accompagnée d'une infiltration lymphocytaire (BROWN *et al.*, 1990). En outre, nous observons chez ces mêmes animaux diabétiques, des vésicules optiquement vides qui seraient, d'après ROTTERDAM et DEMBITZER (1993), des corps hyalins associés souvent à des tumeurs.

## **Conclusion**

Chez le rat Wistar, défini comme une espèce diabéto-résistante, après injection de la streptozotocine nous notons :

- une hyperglycémie dès les premiers jours d'expérimentation,
- une polyurie liée à la diurèse osmotique suite à l'hyperglycémie,
- une hypoinsulinémie.

Au niveau de la glande surrénale, les modifications structurales sont observées. Toutefois la migration importante de la zone médullaire vers la zone corticale reste le résultat remarquable.

Cette migration pourrait signifier un rôle paracrine de cette zone sur les cellules de la glomérulée qui sécréterait l'aldostérone, laquelle assurerait l'homéostasie hydrominérale au cours de la polydipsie.

Chez *Rattus norvegicus*, les modifications biochimiques et structurales sont transitoires puisqu'elles disparaissent à la troisième semaine après l'expérimentation.

Ainsi, pour une meilleure contribution à la recherche des corrélations entre les désordres métaboliques endocrinologiques et les altérations morphologiques, cette étude devra être approfondie par des techniques plus complètes concernant surtout l'insulino-sécrétion, le dosage du cortisol adipocytaire et notamment le dosage des androgènes surrénaliens.

### Références.

AGID R., DESBALS B. et DESBALS P. (1965).- Mise en évidence d'une action propre de la corticotropine sur les métabolismes lipidiques et glucidiques chez le lapin. *C.R. Acad. Sci.*, Paris, **261**, 793-796.

AIT OULI L. et LAKEHAL F. (1997).- Etude histologique et histochimique du pancréas endocrine du rat Wistar témoin et traité à la streptozotocine. [Mémoire D.E.S.], Alger : U.S.T.H.B.

ANDREIS P.G., NERI G., MAZZOCCHI G., MUSAJO F., and NUSSDORFER G.G. (1992).- Direct secretagogue effect of corticotropin releasing factor on the rat adrenal cortex: the involvement of the zona medullaris. *Endocrinol. Soci.*, 134, **1**, 69-72.

AUBERVAL N., LANGLOIS A., BIETIGER W., FOUGEROUSSE A., BELCOURT A., JEANDIDIER N., PINGET M. et SIGRIST S. (2009).- P 255 Mesures du pH et du rH<sup>2</sup> du sang de rat par la méthode bioélectronique de Vincent. *Diabetes & Metabolism*, 35, 1: A87.

BAKER H.J., LINDSEY J.R., and WEISBROTH S.H. (1980).- The laboratory rat, 2. research application. *Academic Press. In: CC PA manuel. Vol. 2, chap. XXI: les rats d'expérimentation.*

BALEYDIER C. J. (1973).- *Microscopie* ; **17**, 233.

BENDAYAN M., MALIDE D., ZIV E. *et al.* (1995).- Immuno-cytochemical investigation of insulin secretion by pancreatic beta-cells in control and diabetic sand rats (*Psammomys obesus*). *J. Histochem. Cytochem.*, **43**, 771-784.

BORNSTEIN M.E., HINSON J.P., BORNSTEIN S.R., SCHERBAUM W. A., and VINSON G.P. (1998).- Interaction in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocrinol. Rev.*, 19, **2**, 101-143.

BROWN F.M., SMITH A.M., LONGWAY S., and RABINOWE S.L. (1990).- Adrenal medullaris in type I diabetes. *J. Cli. Endocrinol. Metab.*, **74**, 1491-1495.

CHALAS J., FRANÇOIS P., ABELLA A., LELUC R. et LINDENBAUM A. (1987).-

- La fructosamine, nouveau marqueur du contrôle glycémique chez le diabétique. *Press. Med.*, **16**, 665-668.
- DONALD R.A. (1977).- Radioimmunoassay of corticotrophin. *In: Handbook of Radioimmunoassay. G.E. Abraham ED.*, 319-390, *Marcel Dekker Inc., New York, Basel.*
- FESTING, M.F.W. (1979).- Suitability of the rat for different investigations. *In: Inbred and genetically defined strains of laboratory animals, part I, mouse and rat Fed. Am. Soc. Exper. Biol.*, 237-238.
- FOSSATI P. and PRINCIPE L. (1982).- Enzymatic determination of total serum triglycerides. *Clin. Chem.*; 8: 2077.
- GABE M. (1968).- Techniques histologiques. *Ed. Masson et Cie.*, 1113.
- GALLO-PAYET N. (2004).- La glande surrénale : un modèle pour la neuroendocrinologie. *Lecture J.B., Service d'Endocrinologie, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke ; Québec, Canada.*
- GINDA W.J., WARCHOL J.B., and MALENDOWICZ L.K. (1992).- ACTH induced ultrastructural changes in the zona fasciculata of the Hamster adrenal cortex. *Histol. Histopath*, **7**, 57-62.
- MORIARTY G.C., HALMI N., MORIARTY M.C., and SHADE R (1975).- The effect of stress on the cytology and immunocytochemistry of pars intermedia cells in the rat pituitary. *Endocrinol.*, 96, **6**, 1426-1436.
- IAMS S.G. and WEXLER B.C. (1977).- Alloxane diabetes in spontaneously hypertensive rats gravimetric metabolic and histopathological alterations. *Br. J. Exp. Path.*, 15, **58**, 2: 177 – 199 **189**, No. 6.10.
- IKEDA T., MOKUDA O., KUNO S., TOKUMORI Y., TOMINAGA M., and MASHIBA H. (1985).- Enhanced intestinal insulinotropic effect in streptozotocin-diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 248: E304-E308A.
- KOKO V., DJORDJEVIAE J., CVIJIAE G., and DAVIDOVIAE V. (2004).- Effect of acute heat stress on rat adrenal glands: a morphological and stereological study. *J. Exp. Biol.*, **207**, 4225-4230.
- KOLESNIK YU M. and ABRAMOV A.V. (1993).- In : interaction of the hypothalamo-hypophyseal adrenal and peptidergic systems of the hypothalamus in animals with experimental diabetes mellitus. *Neurosci. Behav. Physiol.*, 27, **1**, 91-96.
- LIU C. and SHU C. (1996).- Morphological studies of the adrenal zona glomerulosa cells and thyroid and pituitary glands in streptozotocin-induced experimental diabetic rats. *Chung Hua Ping Li Hsueh Tsa Chih.*; 25, **6**, 358-360.

- MARQUIE G., PETKOV P., DONEV S., DAHMANI Y., and DUHAULT J. (1980).- biochemical and ultrastructural studies of pancreatic islets in a desert rodent, the sand rat (*Psammomys obesus*). *Proceeding Intern. Union. Physiol. Sci.*, **14**, 2348A.
- MARQUIE G., DUFOUR P., SEMMAR S., MICHONDET C., KOCEIR E.H.A., HAMED-BEY D., BOUGUERRA S. et MESSAOUDI S. (1982).- Diabète sucré chez le rat des sables (*Psammomys obesus*). I- Evolution métabolique du syndrome diabétique. *Bull. Soc. Hist. Nat. Afr. Nord* (Alger), **4**, 65-78.
- MEDINA-SANCHEZ M., BARNEO-SERRA L., MENENDEZ-PEAEZ A., and MARTINEZ-ESTEBAN M. (1994).- Effect of streptozotocin induced diabetes and islet transplantation in proximal skeletal muscle and histochemical and morphometric analysis. *J. Lab. Clin. Med.*, **123**, 921-929.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC) - USA -. (1978).- Nutrient requirements of laboratory animals. *National academy of sciences*, Washington-DC., 10 (3<sup>rd</sup> revised Ed.) in: *CCPA manuel. Vol. 2, chap. XXI : les rats d'expérimentation*.
- PORTHA B. (1974).- In: *Le diabète non insulino-dépendant. Dr Fatalis CR. Raynal AFP*. Paris.
- REPETTO EM R., SANCHEZ J., CIPELLI F., ASTORT C., MARTINEZ CALEJMAN GG, PIROLI P., ARIAS, and CYMERYNG CB. (2010).- Dysregulation of Corticosterone Secretion in Streptozotocin-Diabetic Rats: Modulatory Role of the Adrenocortical Nitroergic System. *Endocrinol.*; 151:203-210.
- ROBAÏ, R. (2003).- Etude histophysiologique du pancréas endocrine du rat Wistar normal et rendu diabétique par la streptozotocine. [Magister en biologie et physiologie animale]. Alger: ISN-USTHB.
- ROGERS H.E. (1979).- Nutrition, in: the laboratory rat. *Biology diseases. Academic Press*. New York., **1**, 123-152.
- ROTTERDAM, H. and DEMBITZER, F. (1993).- The adrenal gland in AIDS. *Endocrinol. Pathol.*, **4**, 4-14.
- SIEDEL J., SCHLUMBERGER H., KLOSE S., ZIEGENHORN J., and WAHLEFELD AW. (1981).- Improved reagent for the enzymatic determination of serum cholesterol. *J Clin Chem Clin Biochem*; 19:838-839.
- SCHWARTZ M.W., STRACK A.M., and DALLMAN M.F. (1997).- Evidence that plasma levels are the cause of reduced hypothalamic corticotrophin releasing hormone gene expression in diabetes. *Regulatory peptides*. **72**:105-112.

SRICHAROENVEJ S., BOONPRASOP S., LANLUA P., PIYAWINIJWONG S., and NIYOMCHAN A. (2009). - Morphological and microvascular changes of the adrenal glands in streptozotocin-induced long-term diabetic rats. *J Anat Embryol.*; **114**, 1:1-10.

TRINDER, P. (1969).- Determination of glucose in blood using glucose oxydase with an alternative oxygen acceptor. *Ann. Clin. Biochem.*, **6** : 24-27.

WIDMAIER J., MARGENTHALER J., and SAREL I. (1995).- Regulation of pituitary-adrenocortical activity by free fatty acids in vivo and in vitro. *Prostaglandins leukotrienes and essential fatty acids.*, **52**, 179-183.