

Doc / 574.88 - 03/02

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Aboubekr Belkaid Tlemcen
Faculté des sciences
Département de biologie Moléculaire et cellulaire

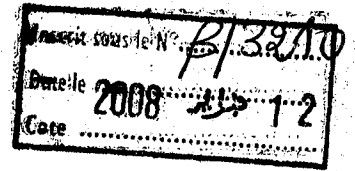
THESE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT

Option

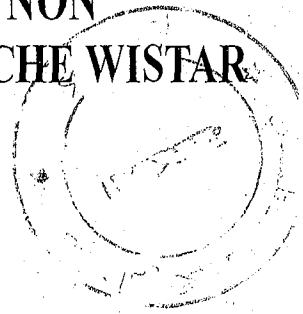
BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

Présentée par

Nabahat SEBBAGH



**INFLUENCES DE QUELQUES HUILES VEGETALES SUR LES
MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES ET PLASTICITE DU PANCREAS
ENDOCRINE DANS UN MODELE DE DIABETE NON
INSULINODEPENDANT CHEZ LE RAT MALE DE SOUCHE WISTAR.**



Soutenue Janvier 2008. Devant le jury composé de:

Taleb Bendiab S.A.	Président	Professeur	Univ. de Tlemcen (Algérie)
Chabane Sari D.	Directeur de thèse	Professeur	Univ. de Tlemcen (Algérie)
Merzouk H	Examineur	Professeur	Univ. de Tlemcen (Algérie)
Briksi Réguig K.	Examineur	Maître de conférences	Univ. de Sidi Bel Abbès (Algérie)
Ktorza A.	Examineur	Professeur	Univ. de Paris 7 (France)
Lahouel M	Examineur	Maître de conférences	Univ. de Jijel (Algérie)

مكتبة كلية العلوم

ملحقة "الوجيا"

REMERCIEMENTS

Je veux remercier sincèrement mon directeur de thèse, Mr Chabane Sari Daoudi , Professeur au département de biologie cellulaire et moléculaire , pour avoir bien voulu encadrer cette thèse et d'être patient avec moi au cours de ce long travail , pour tout le temps qu'il a consacré à mes réunions de thèse ainsi pour l'aide et l'encouragement prodigués tout au long de ce travail de recherche . Les mots me manquent pour vous remercier. Merci beaucoup pour votre excellente direction et votre amitié. Je suis très reconnaissante d'avoir reçu une formation de première qualité. Suite à ce travail, je me sens entièrement préparée à poursuivre le chemin de la recherche. Je vous remercie d'y avoir consacré tant de temps et de patience pour faire, en moi, une personne beaucoup plus confiante et sûre d'elle même. Vous avez su garder mon intérêt en biologie (physiologie) en me faisant toujours raisonner aux réponses à mes propres questions avant même d'y répondre. Au laboratoire, vous m'avez démontré l'importance du travail sérieux et précis qu'est la science".

Je tiens à exprimer ma très vive reconnaissance envers Mr Taleb Bendiab Sid Ahmed, professeur, université Aboubakr Belkaid, et Directeur du laboratoire de produits naturels (LAPRONA) pour son aide ainsi que sa collaboration qu'il m'a apportées au cours de cette recherche, et pour avoir accepté de présider ce jury.

J'ai le plaisir sincère de remercier ici le professeur Ktorza Alain, laboratoire de physiopathologie de la nutrition , Paris 7, France, pour avoir accepté de m'accueillir pour la première fois au sein de son laboratoire, pour sa gentillesse et son intérêt et ses précieux conseils qui m'ont été d'un grand profit. Je tiens à le remercier également d'avoir accepté de participer à ce jury et ce sans aucune hésitation.

Mes remerciements vont également à Magnan Christophe, professeur université paris 7, laboratoire de physiopathologie de la nutrition paris7, Jussieu, France pour la gentillesse et la patience qu'il a manifestées à mon égard durant la réalisation de cette thèse, pour tous les conseils qui n'a cessé de me prodiguer , pour son accueil dont il a fait preuve envers moi lors des stages que j'ai effectués dans son groupe.

Je tiens à remercier Merzouk Hafida , Professeur à l'université Aboubakr Belkaid Tlemcen & Briksi Reguig Karima , Maître de conférences à l'université Jilali el Yabbes , Sidi bellabés (Algérie), pour leur gentillesse et leur sympathie, je leur présente ici mes vifs remerciements d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je souhaite aussi témoigner ma reconnaissance à Lahouel Mesbah, maître de conférence à l'université de Jijel (Algérie), pour son aide précieuse quand à la réalisation de quelques dosages au sein de son laboratoire , ainsi d'avoir accepté de participer à ce jury , qu'il trouve ici mes sincères remerciements.

J'aimerais remercier toute l'équipe du laboratoire de physiopathologie de la nutrition ,Paris 7, pour leur accueil très chaleureux et leur aide ainsi que leur sympathie et gentillesse, je pense à Fetta Ouali, Claude, Céline, Nadim, Stéphanie,

Julien et plus particulièrement à Marie France pour sa patience et ses conseils précieux sur la réalisation de la partie histologie du pancréas, qu'elle trouve ici mon entière reconnaissance .

Je remercie Mr Benyoucef Mohammed , Professeur, et chef de service de biochimie, du Centre Hospitalo universitaire de Tlemcen pour sa gentillesse et son aide très précieuse pour la réalisation de quelques dosages plasmatiques, je tiens à remercier tout le personnel du laboratoire et à leur tête Ali pour sa collaboration et sa gentillesse.

J'exprime ma sincère gratitude en vers Merad (Benmansour) Nadia, assistante, au service d'hématologie de m'avoir permis de réaliser les dosages hématologiques (résultats non exploités dans cette thèse), je remercie également Benhmidat Amine pour son aide et son accueil dans son laboratoire d'analyses pour effectuer quelques dosages.

Je remercie tout le personnel du service Médecine nucléaire de CHU, de Tlemcen, pour leur gentillesse et leur aide, je pense particulièrement à Berber rawida & koujati Abdenacer.

Je dis merci à tous les enseignants du département de biologie, je pense particulièrement à mes amies qui mont soutenues durant la réalisation de cette thèse : Benkalfat Batoul & Bensalah Fatima Zohra .

Je tiens à remercier Zaoui Salah, enseignant au département de Biologie pour son aide et sa gentillesse, je tiens à lui témoigner ma reconnaissance pour avoir mis à ma disposition tout le matériel dont j'avais besoin, il na jamais hésité à m'aider.

Je remercie également Mebitil Khalil et Belakacem Nacera pour leur aide et leur gentillesse.

Je tiens à remercier tous les membres du laboratoire produits naturels, je pense particulièrement à Belarbi Meriem pour son aide et sa gentillesse.

Je présente mes remerciements à Megueni Kaoual, Doyen de la faculté de médecine pour sa gentillesse et sa sympathie, ainsi qu'à tout le personnel de la faculté de médecine et particulièrement :Oula, Bahija, Najiba, hakima, Soumia & Souad.

Je remercie vivement mes amies et sœurs : Abiyad Bouchra (faculté de médecine, Bemmoussat Fatima Zohra & Benariba Nabila (faculté des sciences), pour leur soutien dans les moments difficiles, pour leur sympathie. Je leur souhaite beaucoup de bonheur et de succès.

Je tiens à dire un grand merci à Marok Abbas, Maître de conférences, département des sciences de la terre, université ABB, Tlemcen , pour son soutien , son aide très efficace, pour sa gentillesse ainsi que pour son amitié. Qu'il trouve ici ma parfaite reconnaissance. Je lui souhaite beaucoup de succès dans son parcours scientifique.

Je remercie également Hadji Fatiha & Bensfia kamareddine , département des sciences de la terre , pour leur amitié ainsi que pour leur gentillesse.

Je tiens à adresser mes remerciements les plus reconnaissants aux personnes de mon entourage qui ont su être présentes, mes chers parents, ma sœur Meriem et mon frère Abderrahmane, pour leur affection, leur soutien, leur patience et leur compréhension, je leur souhaite une vie pleine de bonheur , de santé et beaucoup de succès.

Je remercie également mon oncle Daoudi ainsi que son épouse Ismahane pour leur soutien et leur gentillesse.

Je tiens à remercier tous le personnel du département de biologie , en particulier les ATS.

Je remercie également tout le personnel de la firme PROCHIMA à leur "tête Taleb A et Mme Hassaine pour leur aide et leur gentillesse.

Je remercie Mr Boudilimi (centre vétérinaire), et Mr Boudia Kamel pour leur gentillesse et leur aide.

En fin, je tiens à remercier toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

SOMMAIRE :

	Pages
INTRODUCTION GENERALE	1
MATERIEL ET METHODES	9
Description de la plante utilisée	9
Extraction de l'huile de coloquinte	10
Composition des régimes	10
Détermination en acides gras des huiles utilisées	11
Expérimentation animale	11
I) Etude biochimique	14
II) Détermination des lipides au niveau hépatique	15
III) Détermination du statut oxydant/antioxydant	15
IV) Etude morphométrie et histologique du pancréas	19
V) Analyse statistique	20
CHAPITRE I : Evolution pondérale, prise alimentaire journalière, apport énergétique, métabolismes glucidique, protéique, lipidique et électrolytique	
Introduction	21
Résultats et interprétations	26
Discussion	59
CHAPITRE II : Stress oxydant	
Introduction	67
Résultats et interprétations	74
Discussion	77
CHAPITRE III : Modifications histomorphologiques du pancréas	
Introduction	80
Résultats et interprétations	89
Discussion	101
CONCLUSION GENERALE	110
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	113
ANNEXES	

COMMUNICATIONS

Ce travail a fait l'objet de participation à des congrès internationaux et à des journées nationales :

1- Journées internationales de nutrition (Mehdià, Tunisie, Février 2005).

Etude de l'effet de quelques huiles végétales (coloquinte et tournesol) sur le métabolisme glucidique et lipidique chez des rats rendus diabétiques par la streptozotocine

2- Participation au congrès international de biochimie , (Agadir, Maroc, Mai 2006) Effets de l'huile de la coloquinte " *Citrullus colocynthis* " sur le métabolisme glucidique et lipidique chez les rats mâles de souche Wistar rendus diabétiques.

3- Symposium Algéro - Français de pharmacologie sur le stress (Alger, septembre 2006).
Étude de quelques paramètres du stress oxydatif chez des rats Wistar rendus diabétiques et ayant reçu un régime à base de quelques huiles végétales.

4- Congrès Alfediam –SFE Diabète –Endocrinologie (Marseille, France, Mars 2007)
Effets de l'huile de coloquinte « *Citrullus colocynthis* » sur le métabolisme glucidique et lipidique chez le rat Wistar rendu diabétique par la streptozotocine»

5- XI^e Symposium ICSN chimie et produits naturels (Paris, France, juin ,2007)
La coloquinte « *Citrullus colocynthis* » ; plante à activité hypoglycémiant.

6- Deuxièmes journées sur la biodiversité, l'environnement naturel et la qualité de vie dans la région des Aurés (Batna, Algérie, Avril 2007).
« *Citrullus colocynthis* » plante médicinale et effets de son huile sur quelques paramètres biochimiques les chez des rats Wistar rendus diabétiques

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac :	Anticorps
AGL :	Acides Gras Libres
AGM :	Acides Gras Monoinsaturé
AGPI:	Acides Gras Polyinsaturés
AGS :	Acides Gras Saturés
B:	Bilan
C :	Cholestérol
DID :	diabète insulino-dépendant
DNID :	diabète non insulino-dépendant
HDL:	High density lipoproteins
LDL:	Low density lipoprotein
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
STZ :	Streptozotocine
TCA:	Acide trichloroacétique
Tg :	Triglycérides
VLDL :	Very Low Density Lipoprotein

NOMENCLATURE DES ACIDES GRAS

NOM USUEL	NOM SYSTEMATIQUE	ABREVIATIONS
Myristique	Tétradécanoïque	C14 :0
Palmitique	Hexadécanoïque	C16 :0
Stéarique	Octadécanoïque	C18 :0
Oléique	Octadéca-9-énoïque	C18 :1n-9
Linoléique	Octadéca-9,12-diénoïque	C18 :2n-6
<u>α-linoléique</u>	Octadéca-9,12,15-trinoïque	C18 :3n-3
Arachidonique	Eicosa-8,11,14,17-tétraénoïque	C20 :4n-6

α -linoléique.

LISTES DES FIGURES

Figure 1	<i>Citrullus colocynthis</i>	9
Figure 2	Nourriture ingérée (g/j/100g pc) chez les rats diabétiques et non diabétiques recevant les régimes à base des différentes huiles végétales (HT,HO et HC).	28
Figure 3	Apport énergétique (Cal/j/g) chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes.	29
Figure 4	Teneur plasmatiques moyennes en glucose chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT, HO et HC).	33
Figure 5	Teneur plasmatiques moyennes en insuline chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC).	35
Figure 6	Teneurs sériques moyennes en AGL chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC).	37
Figure 7	Teneurs plasmatiques moyennes en cholestérol chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes(HT,HO et HC).	38
Figure 8	Teneurs sériques moyennes en LDL-C chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC).	39
Figure 9	Teneurs sériques moyennes en HDL-C chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes(HT,HO et HC).	40
Figure 10	Teneurs sériques moyennes en triglycérides chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC).	42
Figure 11	Teneurs plasmatiques moyennes en urée chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC).	55
Figure 12	Teneurs plasmatiques en Ca^{++} chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes.	57
Figure 13	Teneurs plasmatiques en PO_4^- chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC).	58
Figure 14	Les valeurs moyennes du poids du pancréas chez les rats	90

diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT, HO et HC).

Figure 15	Valeurs moyennes de la surface totale du pancréas chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC).	91
Figure 16	Les valeurs moyennes des îlots de Langerhans chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes(HT,HO et HC).	92
Figure 17	Les valeurs moyennes en (%) des cellules B chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes(HT,HO et HC).	94
Figure 18	Les valeurs moyennes de la masse des cellules B chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes(HT,HO et HC).	95
Figure 19	Les valeurs moyennes de la surface des cellules B chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC).	96
Figure 20	Îlot d'un rat non diabétique ayant reçu un régime à base de HT âgé de trois mois, Grossissement x 40	98
Figure 21	Îlot d'un rat rendu diabétique par la STZ ayant reçu un régime à base de HT âgé de trois mois, Grossissement x 40	98
Figure 22	Îlot d'un rat non diabétique ayant reçu un régime à base de HO âgé de trois mois, Grossissement x 40	99
Figure 23	Îlot d'un rat rendu diabétique par la STZ ayant reçu un régime à base de HT âgé de trois mois, Grossissement x 40	99
Figure 24	Îlot d'un rat non diabétique ayant reçu un régime à base de HC âgé de trois mois, Grossissement x 40	100
Figure 25	Îlot d'un rat rendu diabétique par la STZ52en % ayant reçu un régime à base de HT âgé de trois mois, Grossissement x 40	100

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau 1	Composition des régimes en pourcentages pondéraux et en valeurs énergétiques. 10
Tableau 2	Composition en acides gras en % des huiles utilisées (HT, HO et HC). 11
Tableau 3	Evolution pondérale moyenne chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT, HO et HC). 27
Tableau 4	Aliment ingéré (g/j/100gpc), et apport énergétique (Kjoule pc^{0.75}) chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes. annexes
Tableau 5	Quantités moyennes des lipides (g/j) et celles des acides gras ingérés (% pondéraux). 31
Tableau 6 (A,B et C)	Evaluation du poids et de quelques paramètres plasmatiques à t=0h, T=48h, T=96H, T=144H,T=336H et à la fin de l'expérimentation 43 -44
Tableau 7	Valeurs moyennes de la glycémie, Insulinémie n Protéïnémie, Urémie et des électrolytes ($Na^+, K^+, Ca^{++}, PO_4^-$) des rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes à base des différents huiles(HT,HO et HC). annexes
Tableau 8	Valeurs moyennes de cholestérol plasmatique, triglycérides, acides gras libres, HDL- Cholestérol et LDL- Cholestérol des rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes à base des différentes huiles (HT,HO et HC). annexes
Tableau 9	Valeurs moyennes des lipides totaux, cholestérol total, triglycérides et phospholipides hépatiques des rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes à base des différentes huiles (HT,HO et HC). 48
Tableau10	Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques (en % pondéraux) chez les rats non diabétiques après 3 semaines de régime à base des différentes huiles (HT, HO et HC). 49
Tableau11	Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques (en % pondéraux) chez les rats diabétiques après (48 h de l'injection de la STZ° ayant reçu les régimes à base des différentes huiles (HT,HO et HC). 50
Tableau12	Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques (en % pondéraux) chez les rats diabétiques après (96 h de l'injection de la STZ°) ayant reçu les régimes à base des différentes huiles (HT,HO et HC). 51
Tableau13	Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques (en % pondéraux) chez les rats diabétiques après (144 h de l'injection de la 52

STZ)^o ayant reçu les régimes à base des différentes huiles (HT,HO et HC).

Tableau14	Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques (en % pondéraux) chez les rats diabétiques après (336 h de l'injection de la STZ) ^o ayant reçu les régimes à base des différentes huiles (HT,HO et HC).	53
Tableau15	Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques (en %pondéraux) chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes à base des différents huiles (HT,HO et HC) à la fin de l'expérimentation.	54
Tableau16	Valeurs moyennes du MDA (nmole/g du foie) et du glutathion hépatiques (mmole/gde foie) chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu des régimes à base des différentes huiles (HT, HO,et HC).	75
Tableau17	. Valeurs moyennes des enzymes érythrocytaires (U/g Hb) chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu des régimes à base des différentes huiles(HT,HO,et HC).	75
Tableau18	Valeurs moyennes des vitamines plasmatiques (µg/ml) chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu des régimes à base des différentes huiles (HT,HO, et HC).	76
Tableau19	Modifications histologiques du pancréas (poids, masse, surface totale et surface des îlots de Langhérans, cellules B, surface des cellules B et % des cellules B).	annexes

AVANT PROPOS

Ce travail s'inscrit dans le cadre de la valorisation de la flore locale d'intérêt thérapeutique. Nous nous intéressons particulièrement aux plantes utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement du diabète sucré ou ses symptômes. En effet la phytothérapie pratique ancestrale, est encore bien ancrée dans les mœurs et habitudes de la population algérienne et fait partie intégrale de leur culture. Le recours aux plantes pour leur vertu thérapeutique est assez fréquent aussi bien pour soigner les affections bénignes que les maladies les plus graves (hypertension, diabète sucré).

Les principaux objectifs visés dans ce travail peuvent être résumés comme suit :

1-Procéder à un inventaire et une identification (classification taxonomique) des plantes médicinales, notamment utilisées dans le traitement du diabète

2- Procéder à des études phytochimiques.

3-Procéder à des tests biologiques sur les animaux de laboratoire (rat wistar) qui consiste en :

a) l'évaluation de l'effet hypoglycémiant des composés de ces plantes (huile) sur des modèles expérimentaux d'animaux rendus diabétiques par la streptozotocine.

b) évaluation de leurs effets toxiques

c) rôle nutritionnel de ces huiles.

Notre but est de rechercher et de déterminer si l'huile extraite de cette plante possède un pouvoir correcteur et régulateur de la glycémie chez les rats diabétiques.

Pour ce faire, à partir des graines de la coloquinte, nous avons extrait l'huile, ensuite la compléter à un régime équilibré en protéines, glucides et en lipides afin d'étudier son influence sur :

- le métabolisme glucidique et lipidique chez le rat rendu diabétique par la STZ .
- régulation de la glycémie
- la stimulation de la sécrétion de l'insuline par les îlots de Langerhans in vivo
- la néogénèse des cellules B.

INTRODUCTION GENERALE



Un régime alimentaire équilibré en macromolécules (protéines, glucides et lipides), vitamines, oligoéléments et sels minéraux, permet à l'organisme de réguler l'ensemble des réactions métaboliques et par conséquent, il peut assurer l'ensemble des fonctions vitales.

Actuellement, la majorité des recherches en nutrition sont basées sur le lien existant entre la composition de certains aliments et la prévention de divers dysfonctionnements au sein de l'organisme qui se traduit généralement par des pathologies dites maladies métaboliques (maladies coronariennes, obésité, hypertension, diabète sucré...). De ce fait les nutritionnistes et les diététiciens portent un intérêt particulier quant à l'aspect qualitatif des aliments d'une part, et d'autre part sur leurs propriétés thérapeutiques qui ne sont pas négligeables ainsi que pour leur actions sur le développement et la croissance de l'organisme (Borel, 1999).

Généralement, les maladies métaboliques citées résultent des dysfonctionnements cellulaires, eux-mêmes provoqués par des anomalies d'action des enzymes cellulaires et/ou de systèmes hormonaux chargés de contrôler certains mécanismes physiologiques réactions contribuant à l'intégrité cellulaire et ainsi celle de l'organisme.

Par ailleurs, l'incidence de ces maladies métaboliques, comme le diabète sucré dans la région méditerranéenne et précisément au Maghreb, représente 47% de l'ensemble de maladies (Khatib *et al.*, 2004). Ce pourcentage tend à augmenter pour atteindre une valeur de 60% au cours des prochaines décennies, cette augmentation est probablement due à des facteurs de risque potentiels qui sont le changement du mode de vie (stress quotidien, habitudes alimentaires) et la civilisation rapide qui conduit à une faible activité physique (Chanson *et al.*, 1991 & Calles -Escandon *et al.*, 2001).

Parmi ces maladies métaboliques recensées dans notre pays et précisément la région ouest «le diabète sucré», occupe une place non négligeable. Cette maladie constitue un problème de santé universelle touchant aussi toutes les sociétés humaines quelque soit leur niveau de vie (**Ajlouni et al., 1998& Bernard –Kargar et al.,2001**). Le diabète sucré reste une maladie chronique affectant principalement le métabolisme des glucides, des lipides ainsi que celui des protéines et par conséquent d'autres systèmes dans l'organisme sont directement atteints tel les systèmes immunitaire et hématologique (**Davis.,2001 &OMS, 2006**). Cette pathologie est caractérisée par un état d'hyperglycémie chronique résultant d'un déficit de la sécrétion de l'insuline et/ou d'une résistance à l'action de celle-ci, au niveau des organes cibles (foie et pancréas) (**Bayenes et al ., 1991& Battula et al., 2000**).

Le diabète sucré se manifeste sous deux formes majeures ; diabète type I ou insulino-dépendant (DID) et diabète de type II ou non insulino-dépendant (DNID).

Le diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète de type 1 représente 25 % des diabètes, apparaît le plus souvent pendant l'enfance, se déclarant au moment de la puberté et reste marqué par une carence en insuline, conséquence de la destruction auto-immune progressive des cellules B des îlots de Langerhans. Cette destruction est provoquée par un ou plusieurs agents de l'environnement sur un terrain génétiquement prédisposé (**Rodier, 2001 & Vambergue ,1990**). Dans ce cas l'insulinothérapie est indispensable à la vie (**Delcourt et al.,1994& Suk et al.,2001**).

Le diabète non-insulino-dépendant (DNID) ou diabète de type 2, est un problème majeur de santé publique puisqu'il atteint aujourd'hui plusieurs millions de personnes, ce nombre a tendance à augmenter d'après les experts internationaux de l'OMS (**Zimmet et Mc Carty, 2003**). Le vieillissement de la population, un mode de vie sédentaire, une alimentation trop riche et déséquilibrée sont autant des facteurs responsables de l'augmentation de la fréquence de cette maladie. Le DNID survient généralement après 40 ans, chez des patients présentant des antécédents familiaux de

diabète, et le plus souvent obèses (50% à 80 %). (La Fédération internationale du diabète (**Chanson *et al.*, 1991 & F.I.D., 2006**).

Généralement, deux anomalies interdépendantes conduisent au DNID : une diminution de la sensibilité tissulaire (foie, muscle et tissu adipeux) à l'action de l'insuline (insulinorésistance) et une anomalie de la réponse insulino-sécrétoire au glucose (**revue par DE Fronzo *et al.*, 1992 & Busch, 2001**).

Le DNID est à la fois une affection des principaux organes cibles de l'insuline et une maladie du pancréas endocrine (**Maedler, 2004**). L'origine de cette altération est loin d'être clairement élucidée. Cependant plusieurs observations cliniques et des données expérimentales font ressortir d'une part le rôle de la réduction de la masse des cellules B (**Clark *et al.*, 1988 & Rahier *et al.*, 1987**) et d'autre part une détérioration éventuelle d'une propriété particulière du pancréas endocrine, qui est sa plasticité. La plasticité du pancréas endocrine se définit comme sa capacité à modifier la masse des cellules B pour adapter la production d'insuline en fonction des demandes physiologiques particulières. (**Parssons *et al.*, 1992 & John *et al.*, 2003**).

Le diabète non insulino-dépendant se complique généralement par de micro-angiopathie et de neuropathie mais son pronostic est en réalité dominé par le risque vasculaire. Le DNID est classé comme maladie non transmissible grave par sa chronicité et la sévérité de ces complications invalidantes et dont la prise en charge médicale est très coûteuse. Les enjeux du traitement consistent d'une part une prise en charge diététique, le contrôle du niveau glycémique, et l'administration des antidiabétiques oraux (**Charbonel *et al.*, 1997 & Bastard *et al.*, 2001**), ainsi que l'utilisation de certaines plantes connues par leur effet hypoglycémiant (**The Vegetarian resource group, 1990**). A l'heure actuelle, la recherche de nouveaux médicaments s'appuie encore largement sur la chimie de synthèse, mais aussi sur les ressources naturelles des plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle comme alternative (**Swantton *et al.*, 2004**).

Ces dernières années, l'étude ethnobotanique des plantes utilisées par les diabétiques a suscité un grand intérêt, le nombre important de travaux publiés dans les revues spécialisées le montre bien (**Bnouham et al., 2006**).

De nos jours, 80 % de la population mondiale utilisent les plantes médicinales à défaut d'accès aux soins modernes. Depuis, 1970, l'OMS a procédé à un inventaire de 20000 plantes médicinales connues dans 90 pays et l'évaluation de leurs actions.

En Algérie, comme les autres pays du Maghreb, le recours à la médecine traditionnelle est largement répandu, et plusieurs remèdes à base de végétaux sont recommandés pour soigner le diabète (**Zyyat et al., 1997 & Jouad et al., 2004**).

Une enquête ethnobotanique faite dans la région de Tlemcen (Ouest d'Algérie) par **Benmehdi** (1999-2000), dans le but de valoriser la flore d'intérêt thérapeutique, a montré que l'utilisation de ces plantes reste importante dans cette région pour le traitement du diabète par ces populations.

Parallèlement aux enquêtes ethnobotaniques, l'étude pharmacologique des propriétés régulatrices de la glycémie donne une explication rationnelle sur l'effet thérapeutique et l'utilisation des plantes. Les travaux de Saware (**Saware et al, 1998**), sur *Trigonella foenicum graecum*; (la plante la plus utilisée et la plus étudiée) ont montré que l'effet de cette espèce est lié à la présence des acides aminés libres à effet insulinothrompe. Très peu d'études sont consacrées aux propriétés antidiabétiques de *Citrullus colocynthis* (espèce largement utilisée) par la population des diabétiques algérienne, elle est considérée comme la deuxième plante (**Burkill, 1985, Nmila et al., 2000 & Duke, 2001**).

Le fruit de cette espèce est largement répandu en médecine naturelle, (**Hironymus Bock, 1556**), a remarqué que la coloquinte possède diverses propriétés thérapeutiques. Elle est utilisée dans le traitement des infections uro-génitales, comme

anti inflammatoire, contre les hémorroïdes, et comme plante hypoglycémiant (Schafferman *et al.*, 1998 & Adam *et al.*,2001.).

Plusieurs chercheurs se sont intéressés à utiliser les propriétés phytopharmaceutiques de la plante " la coloquinte " dans le traitement du diabète sucré en essayant de mettre en évidence l'action de quelques molécules (saponosides) ainsi que la présence d'autres molécules dont les acides aminés non conventionnels, et les résultats obtenus restent encourageants (Wasfi ,1994 ; Nmila *et al.*,2000 & Abdelhassan *et al.*,2004.).

Par ailleurs, Abdelhassan *et al*, 2003, ont montré que les alcaloïdes et les glycosides isolés des fruits présentent un effet régulateur de la glycémie mais aucune étude n'a été faite sur l'utilisation de l'huile de coloquinte extraite à partir des graines et incorporée dans des régimes alimentaires où la prise en charge diététique est à la base de la thérapeutique du diabète non insulino dépendant avec pour objectifs la prévention , la correction et l'amélioration de l'équilibre glycémique ainsi que le contrôle des autres facteurs(Coulston *et al.*,1999 ;Joël *et al.*, 2001 ; Delplanque *et al.*, 2002 & Chadwick *et al.*,2006).

Outre les facteurs génétiques et familiaux, le régime alimentaire joue un rôle déterminant sur l'évolution du diabète. Plusieurs études épidémiologiques semblent indiquer que la nature des glucides ingérés intervient toute fois, ainsi que les aliments à fort index glycémique et pauvres en fibres pourraient être diabétogènes chez des sujets fortement prédisposés au diabète. Par ailleurs les lipides particulièrement les acides gras saturés à long terme pourraient favoriser l'apparition du diabète en modulant l'insulinorésistance, car il existe une relation inverse entre la sensibilité à l'insuline et la teneur en acides gras saturés des phospholipides membranaires, cette teneur étant en partie déterminée par la nature des graisses consommées. Des études réalisées chez l'Homme ont clairement montré que l'ingestion d'un régime à base d'acides gras saturés (AGS) trouvés essentiellement dans les lipides d'origine animale augmente généralement la cholestérolémie ; par contre un régime à base d'acides gras

mono insaturés (AGMI), non peroxydables entraîne une baisse du cholestérol total sans

la diminution parallèle du cholestérol lié aux lipoprotéines lourdes (HDL-C) (**Gaeg et al., 1998 & Giupina et al.,2003**). Les AGMI sont représentés principalement par l'acide oléique qui est majoritaire au niveau des huiles végétales principalement l'huile d'olive (**Giuspina et al.,2003& Cuvelier et al.,2004**). De plus, les acides gras poly insaturés (AGPI) alimentaires représentés par le famille de n-3 et des n-6 ; ayant des rôles bénéfiques sur le métabolisme des lipides en réduisant le taux du cholestérol et des triglycérides modulant ainsi le taux de la glycémie(**Mensink et al.,1992 ; Pincemail et al .,1998 & Hooroks et al.,1999**).Parallèlement à ces désordres, viennent s'ajouter l'instabilité des paramètres hématologiques, sachant qu'une déficience en acides gras essentiels (**Scacini et al.,1992& Freyzs et al.,2003**) augmente les risques d'infections bactériennes et d'inflammation (**Renne et al., 2005**). De plus, les lipides remplissent plusieurs fonctions physiologiques ; elles sont source d'énergie, elles apportent et véhiculent les vitamines liposolubles (A.D.E.K) qui sont les précurseurs d'un grand nombre de médiateurs chimiques (messagers) tels que les prostaglandines et les leucotriènes (**Beriziat et al.,1999**). Par ailleurs d'autres études ont montré que les acides gras peuvent modifier l'homéostasie, la morphologie, l'histologie des cellules et par conséquent les fonctions des organes voire de l'organisme (**Girard 2003**). D'autres études ont bien établi que, l'insuffisance des acides gras poly insaturés peut provoquer des altérations dans la transduction des signaux cellulaire voire un arrêt de l'activité biologique (**Helga et al.,1978**).

A partir des études ultérieures faites, on remarque que l'aspect qualitatif de quelques nutriments joue un rôle important dans le développement du diabète sucré (**HU et al.,2001**). Il existe un grand intérêt sur le métabolisme des acides gras à cause de l'appréciation du rôle potentiel de ces derniers dans l'aggravation du diabète (**Vollen Wieder et al., 2001**). Parmi les complications induites par le diabète sucré, on note un déséquilibre entre le statut oxydant et le statut prooxydant.

patients (West 2000). En effet, au cours du diabète l'équilibre oxydant/antioxydant est modifié, en augmentant la production des radicaux libres et/ou en déprimant les défenses antioxydantes naturelles. Le système glucose insuline influe là aussi profondément sur l'apparition du stress oxydatif (Valabhji *et al.*,2001). Ainsi , l'effet protecteur des enzymes antioxydantes peut diminuer suite à leur glycation (Vlassara ;1994 ;Feki *et al.*,2000& Mertens *et al.*,2001). D'autre part, l'hyperglycémie peut réduire certains antioxydants naturels tels que la vitamine C, vitamine A , vitamine E et quelques oligoéléments tels que le zinc, (Szaleczky *et al.*,1997).

Afin de contrôler cette production physiologique des espèces réactives de l'O₂, notre organisme dispose de moyens de protection composés d'enzymes (superoxydes dismutases Cu-Zn, catalase, glutathion peroxydase ...) des protéines transporteuses du fer (transferrine, ferretine), de molécules de petites tailles (glutathion, acide urique, vitamines A.C.E...) et d'oligoéléments (Cuivre, Zinc, Sélénium) (Joël *et al.*, 2001& Wu *et al.*,2001).

Actuellement l'alimentation n'est plus suffisamment saine et équilibrée et qu'elle nous apporte de moins en moins d'antioxydants naturels nécessaires pour contrôler les effets nocifs de l'oxygène (Miranda *et al.*, 2000 ; Pratico *et al.*, 2000& Temple, 2000).

Dans le but de prévenir et/ou de réduire les risques du diabète non insulino-dépendant par le biais de la diététique, on a jugé utile d'introduire quelques huiles d'origine végétale ; l'huile de tournesol " cévital " constituée de 63% AGMI et de 16.5 AGPI , l'huile d'olive caractérisée d'une part par sa richesse en AGMI, principalement l'acide oléique (64.8%) (Berry *et al.*,1991, Jacotot ,1997 ;Kiritsakis *et al.*,1999& Sebbagh *et al.*, 2007),d'autre part par la présence de composants mineurs notamment par des teneurs non négligeables d'antioxydants et de phytostérols (Bernard, 1997) et l'huile de coloquinte riche en acides gras insaturés(70.3%), principalement l'acide linoléique (60 à 70 %) et l'acide oléique (11.7à15%) (Sebbagh

et *al.*, 2007), dans des régimes conçus pour des rats Wistar rendus diabétiques par la Streptozotocine.

Le travail proposé vise à valoriser la flore locale utilisée traditionnellement dans le traitement du diabète, et l'initiation par la même occasion à une pratique rationnelle de la phytothérapie dans notre pays. Pour cela, une connaissance approfondie des plantes médicinales utilisées dans le traitement de toute maladie est plus que nécessaire.

De ce fait, le présent travail est consacré à l'étude des différents désordres métaboliques obtenus par le diabète. Il a pour objectifs :

1. La détermination des effets de ces régimes avec les différentes huiles (HT,HO et HC) sur l'évolution pondérale et sur la consommation alimentaire journalière ainsi que les paramètres biochimiques (la glycémie, le cholestérol total, le cholestérol lié au HDL et aux LDL, les triglycérides, les acides gras libres, les protéines, la créatinine, l'urée et quelques électrolytes).
2. L'étude des effets des huiles utilisées sur quelques paramètres du stress oxydatif .
3. La mise en évidence des éventuelles modifications histologiques du pancréas endocrine et évaluation morphométrique de cette glande.

Pour cela trois groupes de rats Wistar ont été étudiés :

Groupe 1 est constitué de 10 rats Wistar mâles ayant reçu un régime à base d'huile de tournesol « cévital »

Groupe 2 est constitué de 10 rats Wistar mâles ayant reçu un régime à base d'huile d'olive

Groupe 3 est constitué de 10 rats Wistar mâles ayant reçu un régime à base d'huile de coloquinte.

Chaque groupe est constitué de 2 lots de 5 rats chacun , le premier lot est formé de rats non diabétiques(témoins), et le deuxième lot est formé de rats rendus diabétiques par la streptozotocine , et chaque lot reçoit le même régime .

MATERIEL ET METHODES

Notre travail expérimental a porté sur l'introduction d'une variété d'huiles végétales (huile de Tournesol « Cévitral », Huile d'olive et l'huile de coloquinte) pour leur richesse en acides gras insaturés dans des régimes alimentaires équilibrés et isoénergétiques chez des rats mâles en croissance de type Wistar rendus diabétiques par la streptozotocine et des rats non diabétiques. L'ensemble des rats utilisés pour cette étude sont élevés et suivis au sein de notre animalerie du département de Biologie, (université Abou Bakr Belkaid), Tlemcen.

Description de la plante utilisée

La plante qui a fait l'objet de cette étude est la Coloquinte (*Citrullus colocynthis*), appelée en arabe el handal, originaire des sols arides et très fréquente dans les régions tropicales humides ou modérément sèches, elle est peu présente dans les zones tempérées. C'est une plante herbacée, elle appartient à la famille des Cucurbitacées. C'est une espèce annuelle, à tiges angulaires rampantes ou migrantes, munies de fleurs jaune verdâtres à sexes séparés, pédonculés. Les feuilles sont larges de 5 à 7 lobes. Chaque plante produit 15 à 30 fruits appelés gourdes de 8 à 12 Cm de diamètre, dont la couleur varie du jaune au roux, garnis de pulpe intérieure spongieuse dans laquelle se fixent les graines. Les graines sont petites de 6mm de longueur, brunes, lisses, d'une amertume excessive. La figure 1 illustre les différentes parties végétales de *Citrullus colocynthis*.

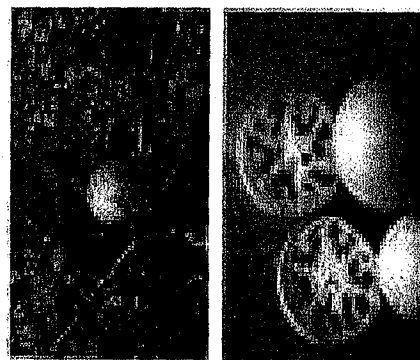


Figure 1 : *Citrullus colocynthis*

Extraction de l'huile de coloquinte

Dans notre travail, le fruit provient de la région de Ain Sefra (Sud Ouest Algérien) ; les graines sont récupérées à partir du fruit ensuite séchées à l'air libre puis broyées en fine poudre. A partir de cette poudre on extrait l'huile, par un solvant organique « Hexane » à l'aide d'un appareil de Soxlet pendant 06 heures.

Après évaporation de la solution obtenue (solvant +matières grasses) grâce à un rotavapor (Laborato 4000, Heichlph) , l'huile est ainsi obtenue et conservée à l'abri de la lumière afin d'éviter toute oxydation. Le rendement est de 17% environ.

NB : les deux autres huiles utilisées (huile de tournesol et l'huile d'olive locale) sont ramenées du commerce.

1)Composition des régimes :

la préparation des régimes se fait quotidiennement, la composition des régimes est donnée en tableau °1 .

Tableau 1: Composition des régimes en pourcentages pondéraux et en valeurs

Energétiques

Constituants (g/100g de régime)	Régime à base de l'huile de tournesol		Régime à base de l'huile d'olive		Régime à base de l'huile de Coloquinte		Valeurs énergétiques (Kcal)
Caséine	16		16		16		64
Méthionine	0.3		0.3		0.3		1.2
Amidon	55.7		55.7		55.7		222.8
Saccharose	05		05		05		20
Cellulose	05		05		05		-
Sels minéraux	7.37		7.37		7.37		-
Vitamines	02		02		02		-
Les huiles	08	20.5% AGS	08	17.4% AGS	08	17% AGS	72
		63.5% AGMI		64.8% AGMI		8.7% AGMI	
		16% AGPI		17.8% AGPI		74.3% AGPI	
Total	100		100		100		380

2) Détermination en acides gras des huiles utilisées :

La composition en acides gras des huiles utilisées a été faite par chromatographie phase liquide au laboratoire de physiopathologie de la nutrition, Paris 7, France.(Tableau N°2)

Tableau 2 : Composition en acides gras en (%) des huiles utilisées dans nos régimes expérimentaux.

Composition	Huile de tournesol	Huile d'olive	Huile de coloquinte
AGS			
14 :0	0	0	0.8
16 :0	15.5	13	8.1
18 :0	5	4.4	6.1
Total AGS	20.5	17.5	15
AGMI			
18 :1	63	64.8	7.8
Total AGMI	63	64.8	7.8
AGPI			
n-6			
18 :2	12.8	14	76.4
20 :4	1.9	1.8	0.3
Total n-6	14.7	15.8	76.7
n-3 :			
18 :3	1.8	2	0.5
Total n-3	1.8	2	0.5
Total AGPI	16.5	17.8	77.2
AGPI/AGS	0.80	1.02	5.14
n-6/n-3	8.18	7.9	153.7

3-Expérimentation animale

3-1 : Induction du diabète par la Streptozotocine(STZ) :

La streptozotocine est largement utilisée dans l'induction du diabète sucré chez l'animal, elle exerce une action cytotoxique sur les cellules B des îlots de Langerhans (Maldonato *et al.*, 1976 ; Higdon *et al.*,2001).

Dans notre travail, on a induit le diabète par une injection unique intra péritonéale de la substance diabétogène (STZ) (Sigma, ST .Luis MO) à une dose de 65 mg/ kg de poids

NB : les rats non diabétiques ont reçu une injection du tampon citrate à la même période que les rats injectés par la STZ (à la fin de la deuxième semaine du deuxième mois).

3-2 : Choix et préparation des animaux :

Notre étude expérimentale a porté sur des rats mâles de type Wistar en croissance (n=30), ayant un poids de départ moyen de 80 ± 5 g. Après un mois (3 semaines d'allaitement et une semaine d'adaptation, les animaux sont répartis en trois groupes (n=10), dont chaque groupe est constitué de 2 lots (n=5) ; un lot est formé de rats non diabétiques, et l'autre lot est formé de rats diabétiques, recevant les mêmes régimes respectivement.

Ces rats sont élevés dans notre animalerie, et avant l'administration des régimes, ils sont nourris avec un aliment de commerce équilibré, ONAB (office national de l'alimentation de bétail), boivent de l'eau de robinet à volonté et sont gardés à une température ambiante de $25^{\circ}\text{C} \pm 2$, cycle lumière 12h/12h et ceci pendant toute l'expérimentation.

L'aliment ONAB est constitué de maïs, tourteaux de soja, calcaire, phosphate, sels, acides aminés, oligoéléments, poly vitamines, antioxydants, facteurs de croissance (15,68%) de protéines, 7.83% matières grasses, 7.11% fibres, 49.59% de glucides, 5.89% cendres, 1% vitamines et minéraux et 12.9% teneur en eau.

Lors de notre étude expérimentale, chaque lot est soumis à une expérimentation de deux mois.

NB : L'introduction des régimes expérimentaux est faite à la fin du premier mois (4^{ème} semaine)

Groupe1 est constitué de 15 rats non diabétiques :

- lot 1 (n=5): rats nourris avec un régime à base de (16% de caséine et8% de l'huile de tournesol) (HT) ,
- lot2(n=5) : rats nourris avec un régime à base de (16% de caséine et8% de l'huile d'olive)(HO),
- lot3 (n=5): rats nourris avec un régime à base de (16% de caséine et8% de l'huile de coloquinte) (HC).

•

Groupe2 est constitué de 15 rats rendus diabétiques par la STZ à la fin de la deuxième semaine du deuxième mois :

- lot1 (n=5): rats nourris avec un régime à base de (16% de caséine et8% de l'huile de tournesol) (HTD),
- lot2 (n=5): rats nourris avec un régime à base de (16% de caséine et8% de l'huile d'olive) (HOD),
- lot3 (n=5): rats nourris avec un régime à base de (16% de caséine et8% de l'huile de coloquinte) (HCD).

Pour les rats rendus diabétiques, un suivi des rats a été réalisé toutes les 48heures jusqu'à 336 heures et ceci après l'injection de la STZ. Un prélèvement sanguin à été effectué juste avant l'injection de la STZ, à t=48h, 96h,144h et à t=336 heures après l'injection de la STZ, le sang est récupéré au niveau de la veine caudale dans des tubes à EDTA afin de réaliser les différents dosages plasmatiques.

Le dosage glucose se fait en déposant une goutte de sang total sur une bandelette réactive (GOD,POD) et la lecture se fait à l'aide d'un glucomètre (Acku check Activ, Roche).

Le dosage du cholestérol total, triglycérides et acides gras libres se fait par des kits enzymatiques (Boeringer, France).

Le dosage de l'insuline se fait par une méthode radioimmunologique (RIA) (Sorin, Rome, Italie) et la lecture se fait par un compteur type Cobra II auto gamma, Packard.

Les poids des rats ainsi que la quantité d'aliment ingérée sont pris quotidiennement. A la fin de la troisième semaine de l'expérimentation ; c.a.d. après huit semaines de régimes les rats sont mis à jeun pendant 12 heures, puis anesthésiés par une injection intrapéritonéale de pentobarbital (Sanofi santé Animale, Libourne, France), à une dose de (100mg/kg de poids corporel).

Les prélèvements sanguins sont effectués à partir de l'artère abdominale pour obtenir la totalité du sang et ceci après une incision abdominale. Une partie aliquote est recueillie sur des tubes héparinés pour réaliser l'étude biochimique, une autre partie aliquote est recueillie sur des tubes secs pour la séparation des lipoprotéines de haute densité (HDL).

Les organes (foie, pancréas) sont immédiatement prélevés, rincés avec de l'eau physiologique salée (9g/l Na Cl), séchés avec du papier filtre puis pesés.

NB : le pancréas doit d'abord être dégraissé puis déganglionné.

I. Etude biochimique

Les paramètres biochimiques sont analysés sur du plasma (centrifugation du sang à 3500tr/mn, pendant 15mn).

- a) dosage des protéines totales : le dosage des protéines est réalisé par la méthode colorimétrique de Biuret (Kit Prochima). Le taux de protéines totales est exprimé en g/l.
- b) dosage de la créatinine : le dosage de la créatinine est réalisé grâce à la méthode au picrate alcalin selon la méthode de Jaffé. (Kit Prochima). Les valeurs sont exprimées en g/l.
- c) dosage de l'urée : le taux de l'urée plasmatique est déterminé par la méthode enzymatique de l'uréase-Berthelot (Kit Prochima). Les résultats sont exprimés en g/l.
- d) dosage des électrolytes : Ce dosage est réalisé au niveau de (CHUT), service de biochimie par un compteur à spectre d'émission atomique type Beckman coulter. Les valeurs sont exprimées en meq/l.
- e) dosages du cholestérol total, triglycérides, acides gras libres, et insuline sont réalisés selon les méthodes décrites auparavant.

II. Détermination des lipides au niveau hépatique :

- a) quantification des lipides totaux : la quantification des lipides totaux du foie est réalisée à partir d'un gramme de tissu , selon la méthode de Folch (Folch *et al.*, 1957). les valeurs sont exprimées en mg/g de foie.
- b) dosage du cholestérol total, acides gras libres, et triglycérides, ces dosages se font par des kit enzymatiques dans l'homogénat obtenu.

III. Détermination du statut oxydant/antioxydant

Le plasma est prélevé pour le dosage des vitamines (vitamine A, E et C). les érythrocytes restants sont lavés avec de l'eau physiologique trois fois de suite, puis sont lysés par addition de l'eau distillée glacée et incubés ensuite pendant 15 min dans la glace. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 tr/min pendant 15 min. le lysat est ensuite récupéré afin de doser les enzymes antioxydantes érythrocytaires.

III.1) Dosage des vitamines

a) Dosage des vitamines A et E

Les vitamines A (rétinol) et E (α tocoférol) sériques, sont analysés sur le plasma des différents groupes de rats par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse selon la méthode de ZAMAN et al.(1993). Cette méthode permet une analyse quantitative basée sur le fait que l'aire des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration des vitamines A et E présente dans le sérum, par comparaison au pic de l'étalon interne, Tocol (Lara Spiral, Couternon, France), introduit dans l'échantillon avant l'injection dans le chromatographe.

La phase stationnaire inverse est composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 18 atomes de carbones (colonne C18 ;HP ODS hypersil C18 ;200mmx 4.6 mm ;Lara Spiral, maintenance température of analytical column, 35°C). La phase mobile est constituée par le mélange méthanol/eau (98/2, V/V), délivré à un débit constant ,1ml/min grâce à une pompe (Waters 501 HPLC Pomp).

Après précipitation des protéines par l'éthanol et addition de l'étalon interne (5 µg de tocol pour 200µl de plasma), les vitamines A et E sont extraites du plasma par 2 ml d'hexane. La phase supérieure est reprise soigneusement et est évaporée sous vide. Le résidu est repris dans 50 µl de diethyl éther, et complété avec 150 µl de la phase mobile méthanol/eau (95/5 ; V/V). les dosages des vitamines A et E sont réalisées par HPLC équipé d'un détecteur à absorption UV qui permet de détecter le pic correspondant à la vitamine E à 292 nm et celui de la vitamine A à une longueur d'onde 325 nm.

b) Dosage de la vitamine C

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de **ROE et KUETHER (1943)** utilisant le réactif de coloration, le Dinitrophenylhydrazine- Thiourée-Cuivre (DTC) et une gamme étalon d'acide ascorbique.

Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique(10%) et centrifugation à 3500trs/min, pendant 15 min ;500µl de surnageant sont mélangés à 100µl de réactif de DTC (acide sulfurique 9 N, contenant 2,4-dinitrophenylhydrazine à 3% , le thiourée à 0.4% et du sulfate de cuivre à 0.05%)et incubés pendant 3 heures à 37°C. la réaction est stoppée par addition de 750µld'acide sulfurique à 65%(V/V),et la lecture de l'absorbance se fait à 520nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration de la vitamine C présente dans l'échantillon. La concentration est déterminée à partir de la courbe étalon obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

III.2) Dosages des enzymes érythrocytaires

a) Dosage de l'activité de la glutathion peroxydase (GSH-Px ;1.11.1.9)

L'activité enzymatique est estimée par la méthode de **PAGLIA et Valentine (1967)** modifiée par **LAWRENCE et BURK (1976)**. Le principe de cette méthode est de mesurer la capacité d'une solution à catalyser l'oxydation du glutathion réduit par l'H₂O₂. Pour cela, on utilise le recyclage du glutathion par la glutathion réductase. L'oxydation du NADPH qui lui est couplé, est utilisée pour suivre la réaction. La vitesse de la formation du GSH est donc mesurée en suivant la diminution de l'absorbance à 340 nm liée à la conversion du NADPH en NADP⁺.

Le milieu réactionnel contient 10µl de lysat, 150µl de réactif contenant dans 1 ml de tampon phosphate à 50 mM, Ph =7.0(0.3 mg de glutathion réduit, 1µl de glutathion réductase à 1 U/l et 0.26 mg de NADPH) et 10 µl de cumène) 1.5 mM. La lecture se fait à 340 nm toutes les 30 sec pendant 10 min.

Une gamme d'activité est nécessaire avec une enzyme d'activité connue. Pour la Glutathion réductase (100U/0.22ml), 6.6 µl de la solution mère sont prélevés et mis dans 3 ml d'eau distillée, soit une solution de 1U/ml. Des dilutions de $\frac{1}{2} = 500U/l$) $\frac{1}{64} = 15.63 U/l$ sont effectuées.

(Une unité de glutathion peroxydase est égale à 1µM de NADPH oxydé par min et par mg de protéine).

b) Dosage de l'activité de la Glutathion réductase (GSSG-red ; EC 1.6.4.2)

Cette activité enzymatique est déterminée par la mesure du taux d'oxydation du NADPH en présence du glutathion oxydé(GOLDBERG et SPOONER,1992).

Le milieu réactionnel contient 13.5 ml de tampon phosphate (0.12 mol/l, Ph=7.2 et EDTA 1 mol/l), 0.5 ml de glutathion oxydé (40mg /ml), 0.5 ml de DTNB (colorant), 10 µl de NADPH (9.6 mmol/l de Na_2HCO_3 à 1%) sont ajoutés au mélange.

L'activité de la glutathion réductase est déterminée en suivant l'oxydation de NADPH et donc par conséquent la disparition du NADPH du milieu réactionnel. Par action de la glutathion réductase et en présence du NADPH, le glutathion oxydé GSSG est réduit en GSH.

La gamme d'activité est celle de la GLut réductase (100 U/0.22ml), à partir des dilutions de $\frac{1}{2} = 500 U/l$ à $\frac{1}{64} = 15.63U/l$.

La mesure de la densité optique (qui régresse) se fait à 340 nm toutes les 30 sec. L'activité enzymatique est exprimée en unité. Une unité de l'activité de la glutathion réductase est définie comme le taux d'enzymes capable d'oxyder 1 mM de NADPH oxydé par min.

c) Dosage de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD ; EC 1.15.1.1)

L'activité de cette enzyme est mesurée selon la méthode de **ELSTNER et al. (1983)**. Le principe est basé sur la réaction chimique qui génère l'ion superoxydede

(O²⁻) à partir de l'oxygène moléculaire en présence d'EDTA, MnCl₂ et du mercaptoéthanol.

L'oxydation du NADPH est liée à la disponibilité des ions superoxydes dans le milieu. Dès que la SOD est ajoutée dans le milieu réactionnel, elle entraîne l'inhibition de l'oxydation du NADPH.

400µl de réactif (éthanol/chloroforme ; 62.5/37.5 ;V/V) sont ajoutés à 250 µl de lysat afin de précipiter les protéines. Après centrifugation à 4000 tr/min pendant 5 min, le surnageant est récupéré.

Le milieu réactionnel contient 5 µl de lysat, 10µl de tampon et 100 µl de réactif 1(contenant 5ml de tampon phosphate (0.2 mol/l, pH=7.8), 1 ml d'hydroxylamine chloride (0.69 mg/ml), 1 ml d'antraquinone(0.132 mg/ml) et 1 ml de diaphorase (1 mg/ml d'une solution de 15 U/ml). Le mélange est ensuite incubé avec 10 % de NADPH pendant 15 min à température ambiante. Puis 100µl de réactif 2(contenant 6 ml de sulfanilamide à 10 mg/ml d'HCl à 25% et 6 ml de naphthylethylène diamine à 0.2 mg/ml) sont ajoutés. La lecture se fait à 540 nm, après incubation de 20 min. La gamme d'activité est réalisée avec la SOD étalon.

III.3) Dosage du Malondialdéhyde (MDA) hépatique

Le dosage du MDA se fait par utilisation d'un gramme de foie ajouté à 3 ml de solutions de KCL (1,15 M), homogénéisé par un appareil (Ultra-Turrax) , après on ajoute 0,5 ml de l'acide (TCA 20%) trichloracétique et 1 ml de l'acide thiobarbiturique (0,67%) à 0,5 ml de l'homogénat.

Le mélange est chauffé à 100C° pendant 15 min, laisser refroidir et ajouter 4 ml du butanol.

Après centrifugation à 3000 tr/min pendant 15 min, on détermine la densité optique (D.O) à530 nm par un spectrophotomètre (LKBII) contre un blanc (TCA 20%) préparer dans les mêmes conditions.

La concentration du MDA est exprimée par nano mole/mg/ml.

III.4) Dosage du Glutathion hépatique

On utilise un gramme de foie ajouté à 3 volumes de TCA (5%) (l'acide trichloracétique), homogénéiser par un appareil (Ultra-turrax), centrifuger à 2000 tr/min. Après on dilue 50 µl de surnageant dans 10 ml de phosphate tampon (0,1 M, pH=8).

Ensuite on ajoute 20µl de l'acide dithiobis nitrobenzène (DINB) (0,01 M) à 3 ml du mélange dilué.

La densité optique est mesurée à 412 nm grâce à un spectrophotomètre (LKB II) contre un blanc TCA (05%) préparé dans les mêmes conditions.

La concentration du glutathion est exprimée par m mole de glutathion / gramme de foie (m mole /gr) et elle est déterminée à partir de la courbe étalon qui est préparée dans les mêmes conditions que les dosages précédents :

- *GSH 0 mM : 50 µl H₂O distillée.
- *GSH 1,25 mM : 12,5 µl de solution GSH.
- * GSH 2,5 mM : 25 µl de solution GSH.
- * GSH 5 mM : 50µl de solution GSH.
- * GSH 10 mM : 50 µl de solution GSH.

IV) Etude morphométrie et histologique du pancréas

Tout juste après avoir pesé le pancréas, on l'a fixé dans du liquide de Bouin , puis inclus dans de la paraffine. Chaque bloc pancréatique est découpé en fines coupes(7µm) d'épaisseur à l'aide d'un microtome DIS M1R, chaque block a été sectionné en série dans toute la longueur ,pour éviter la répétition des îlots mêmes , on fait tourner 35 fois le microtome (**Bernard et al,1998**), et on prend 10 segments aléatoires, et pour chaque segment on choisi 5 lames pour avoir la moyenne.(**Bernard ; 1998 & Movassat et al, 1997**).

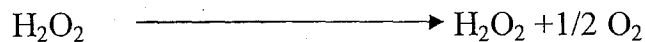
***Immunocytochime du pancréas**

L'immunocytochime consiste en l'identification des constituants tissulaires , cela par une réaction antigène anticorps spécifique. La méthode utilisée est une technique indirecte qui se déroule en deux temps.

Dans un premier temps, un anticorps spécifique mais non marqué est appliqué sur la coupe. L'étape suivante est l'application d'un second anticorps fabriqué contre l'immunoglobuline de l'espèce animale ayant produit le premier anticorps. Ce deuxième anticorps est marqué par une enzyme. Le signal ainsi obtenu reflète la présence de la molécule recherchée dans le tissu étudié.

Les cellules recherchées sont les cellules B pancréatiques. Pour cela, le premier anticorps anti-insuline est produit chez le cobaye. Le deuxième anticorps est un anti-immunoglobuline de cobaye fabriqué chez la chèvre marqué à la peroxydase.

La peroxydase catalyse la réaction d'hydrolyse de l'eau oxygénée :



l'oxygène libéré entraîne l'oxydation d'une molécule de diaminobenzidine(DAB) incolore. Le diaminobenzidine oxydé se colore en brun.

- **Morphométrie :**

l'évaluation quantitative de la surface totale des cellules B et celle des îlots de Langerhans a été obtenue en utilisant un microscope type Olympus BH2 connecté via une caméra vidéo en couleur à compact PC computer et Imagenia 2000 software(Biocom,Les Ulis, France).

- **V) Analyse statistique**

Les résultats obtenus sont exprimés sous forme de moyenne \pm erreur standard (ES).

Après analyse de variance, la comparaison des moyennes entre les différents lots de rats est réalisée par le test "t" de student. Une différence est considérée significative pour une valeur de $P < 0.05$.

CHAPITRE I

**EVOLUTION PONDERALE, PRISE ALIMENTAIRE
JOURNALIERE, APPORT ENERGETIQUE,
METABOLISMES GLUCIDIQUE, PROTEIQUE,
LIPIDIQUE ET ELECTROLYTIQUES**

INTRODUCTION

L'influence des facteurs nutritionnels sur le métabolisme des lipides et sur le développement des maladies cardiovasculaires tels que l'athérosclérose ainsi que sur le diabète sucré principalement le diabète type II, a engendré depuis plusieurs décennies de nombreuses études chez l'Homme. En effet les facteurs alimentaires affectent les taux circulants de cholestérol, des triglycérides et par conséquent les lipoprotéines riches en ces composés lipidiques, notamment les VLDL & les LDL (Pelletier *et al.*, 1995 ; Berra *et al.*, 1997, Nieuwenhuyse *et al.*, 1998 & Froste *et al.*, 1999).

Les anomalies du métabolisme lipidique sont à l'origine de perturbations biologiques avec des conséquences importantes en termes de santé publique. Elles sont en grande partie responsables du développement de l'athérome et des pathologies cardio-vasculaires (Scaccini *et al.*, 1992 ; Zimmet *et al.*, 1993 & Lopez-Pedrosa *et al.*, 1998).

A côté du défaut cellulaire intrinsèque génétiquement hérité, il existe aussi dans le diabète de type 2 des défauts significatifs acquis de la sécrétion d'insuline, consécutifs à la gluco- et lipotoxicité (Girard, 2000). Une hyperglycémie permanente entraîne à la longue une gluco-toxicité en rapport avec une « désensibilisation » et plus tard une apoptose des cellules β . Une exposition des cellules β à de hautes concentrations d'acides gras (hyperlipidémie) entraîne, après une phase initiale de sécrétion d'insuline augmentée, une réduction successive des réserves d'insuline des cellules β . (Gravana *et al.*, 2002 & Rodriguez *et al.*, 2002)

L'hyperlipidémie est une conséquence du trouble métabolique lipidique chez le patient diabétique de type 2 insulino-résistant (et en règle générale obèse) (Guerci *et al.*, 1994 & Loitout *et al.*, 2002). Dans les conditions physiologiques, le tissu adipeux hydrolyse une partie de ses réserves de triglycérides en acides gras libres et glycérol, lesquels sont ensuite libérés dans le courant sanguin. Chez le diabétique de type 2 avec excès pondéral, les acides gras libres sont excrétés en plus grande quantité dans le sang en raison de l'augmentation de la masse de tissu adipeux. Une partie de ces acides gras libres est aussi accumulée dans le tissu musculaire où, en conséquence, le métabolisme

des hydrates de carbone et l'utilisation du glucose sont perturbés (**Randle,1998**) renforçant ainsi la résistance à l'insuline. En plus, l'offre en dérivés d'acides gras étant augmentée dans les cellules hépatiques, la gluconéogenèse s'intensifie.

En résumé, on peut donc dire que le diabète de type 2 est une maladie hétérogène, suscitée par une insensibilité à l'insuline d'une part et d'autre part ; par une anomalie de la sécrétion des cellules β . La résistance à l'insuline aussi bien que la dysfonction des cellules β sont toutes deux renforcées par des troubles au niveau du métabolisme lipidique. Cette pathologie multifactorielle complexe devrait toujours être considérée dans le traitement du diabète de type 2.

Le diabète de type 2 ne se caractérise pas seulement par un trouble de la sensibilité périphérique à l'insuline, mais aussi et dans la même mesure par un trouble fonctionnel des cellules β . On admet actuellement que dans le diabète de type 2 il existe au niveau des cellules β elles mêmes des défauts intrinsèques de la sécrétion et de la production d'insuline.(**Poitout et al.,2002**).

Parmi les facteurs nutritionnels, les acides gras jouent un rôle important sur les mécanismes de production des lipoprotéines par les organes mais également sur leur remaniement et leur captation tissulaire , ce rôle est différent selon la nature des acides gras (**Howard et al.,1994& Kalyana ,1997**).

Le diabète sucré se complique fréquemment de macro angiopathie qui constitue la principale cause de morbidité et de mortalité chez le diabétique de type II (**Mertens et al.,2001**). Cependant, le défaut de l'action de l'insuline et l'hyperglycémie semble jouer un rôle très important dans le développement de cette complication en perturbant la production et le catabolisme des lipoprotéines plasmatiques (**Calles et al.,2001**). Ces altérations conduisent à la dyslipidémie diabétique, caractérisée essentiellement par une élévation des triglycérides plasmatiques ainsi qu'une diminution des HDL (**Brun 1997, Carr et al.,2000**). Cette diminution est considérée par certains auteurs comme un facteur principal des maladies cardiovasculaires. Pour d'autres auteurs, la baisse du HDL-C n'est qu'un marqueur de l'accumulation de lipoprotéines riches en triglycérides, traduite par une hypertriglycémie , qui est responsable du

développement de ces complications. Ces deux facteurs agissent certainement ensemble. De ce fait, il semble intéressant de prendre en compte les variations relatives des triglycérides et du HDL-C. Les mécanismes de physiopathologies de la dyslipidémie diabétique sont le résultat de l'inefficacité de l'insuline. En effet, cette hormone joue des rôles multiples, notamment celui de la régulation de l'activité de nombreuses enzymes (lipoprotéine lipase, lipase hormonosensible...) et de la production hépatique des apoprotéines. Celle-ci peuvent servir à leur tour de régulateurs d'enzymes ou de ligands aux récepteurs cellulaires pour modifier le catabolisme des lipoprotéines plasmatiques (**Goldberg 2001 & Von Eckardstein et al., 2001**). En effet, au cours du diabète non insulino-dépendant, la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie sont associés à des perturbations importantes du renouvellement protéique et des interrelations glucido-protéique (**Darmand, 2002**).

Par conséquent, un sujet diabétique de type II peut avoir des variations du renouvellement protéique (**Darmand, 2002**), souvent accompagnés d'une augmentation des paramètres protéiques plasmatiques (**Greenspan et al. 1996**); de même le métabolisme des électrolytes est aussi touché par cette pathologie (**Singh et al., 1999**). De nombreuses études cliniques et épidémiologiques ont clairement démontré que le traitement diététique du diabète non insulino-dépendant pouvait améliorer ou normaliser l'hyperglycémie (**Monnier et al., 1995, Monnier et al., 1997**), donc une alimentation équilibrée est à la base du traitement du diabète (**Sandram, 1997 & Salonen, 2002**).

De ce fait, il est important de conseiller aux diabétiques de suivre une alimentation équilibrée qui porte sur une bonne hygiène de vie (**Coulston, 1997**), en réduisant d'une part le pourcentage des calories lipidiques et en agissant d'autre part sur la nature des lipides alimentaires (**Burcelin, 2002**). Des recommandations théoriques de 30% à 35% d'apport lipidique semblent raisonnables chez certains nutritionnistes (**Grundy, 1999**), sachant que les graisses animales riches en acides gras saturés sont néfastes pour l'organisme, car elles contribuent à l'athérosclérose, obésité, complications majeures du diabète non insulino-dépendant. (**Hu, 2001**). Donc au sein de

l'apport lipidique, l'apport en graisses saturées devrait être inférieur à 10 % de l'apport calorique total (Kaare,1992).

Pour cela, les régimes riches en graisses d'origines végétales sont recommandés par certains nutritionnistes (Patrick *et al.*,2001& Stuchlik,2002), particulièrement les acides gras poly insaturés ayant pour rôle de veiller au fonctionnement des processus physiologiques du corps(Taconni,2000), en améliorant la microcirculation , entraînant ainsi une meilleure oxygénation des tissus(Von Schaky, 2000), contribuant à l'amélioration de la fonction rénale chez les diabétiques par l'intermédiaire de l'acide linoléique(Rodriguez –Villar *et al.*,2000) alors que la présence de l'acide gamma linoléique est indispensable pour l'activité du canal Na⁺/K⁺ ATPase (Bruce ,2002), par contre l'acide oléique qui fait partie des graisses monoinsaturées et présent en quantité importante dans les huiles végétales principalement l'huile d'olive (Jacotot ,1997& Sebbagh *et al.*,2007) transporte le cholestérol lié aux LDL jusqu'au foie où il est éliminé , ce qui réduirait les risques de thrombose artérielle et d'infarctus(Berry,1991& pederson *et al.*,2001) donc l'intégration des graisses d'origine végétales dans l'alimentation surtout les huiles végétales est recommandée grâce à leur richesse en acides gras insaturés qui peuvent intervenir dans la régulation ou la prévention de certaines pathologies tel que le diabète sucré(Hilber *et al.*,1978,&Brown *et al.*,2000).

La qualité des LDL ne peut pas être corrigée directement. En revanche, il est possible de diminuer le taux de cholestérol LDL. Le traitement est le même que pour des personnes non diabétiques qui ont trop de cholestérol, mais les taux à partir desquels on commence à traiter sont plus bas. Ainsi, un taux de cholestérol LDL inférieur à 1 g/l est recommandé chez le sujet diabétique de type 2 à haut risque.

Dans cette partie, on va étudier l'impact des régimes équilibrés et iso énergétiques à base des trois huiles végétales (HT, HO et HC) sur la croissance pondérale le métabolisme des lipides, glucides, protéique ainsi que électrolytique.

Des études réalisées auparavant, ont montré qu'une diététique adaptée est un préalable obligatoire, et l'élément central du traitement du diabète (**Monnier et al.,1995**)

L'évaluation des apports et des besoins énergétiques est la première étape de toute prise en charge diététique. Comme le risque de maladies cardiovasculaires est deux à quatre fois plus élevé chez les diabétiques que dans une population générale, il est important de déterminer la consommation alimentaire afin de leur conseiller de suivre une alimentation considérée comme peu athérogène et peu thrombogène en réduisant d'une part le pourcentage de calories lipidiques et en agissant d'autre part sur la nature des lipides alimentaires (**Ohkubo et al,1995 & Coulston ,1999**).

Chez l'Homme, les études réalisées à l'échelle d'une population ont clairement montré que, l'ingestion d'un régime à base d'acides gras saturés augmentent généralement la cholestérolémie essentiellement suite à l'élévation des taux plasmatiques des LDL (**Zock et al,1994&Grundy et al,1997**), par contre un régime à base d'acides gras monoinsaturés, non peroxydables entraîne une baisse du cholestérol total sans diminution parallèle du HDL -cholesterol (**Stampfer et al,1997 & Lichtensen et al,1998.**). L'acide oléique est largement réparti dans l'alimentation mais son apport peut être assuré de manière quasi élective par l'huile d'olive qui contient 65 à 75 % d'acide oléique à défaut d'autres huiles végétales (arachide par ex). De plus, les AGPI alimentaires ont des rôles bénéfiques sur le métabolisme des lipides en réduisant les taux du cholestérol et des triglycérides (**Kaare et al, 1992 ; Mensink et al ,1992 & de Iorgeril et al.,1994**).

L'homme transforme facilement l'acide stéarique saturé en acide oléique monoinsaturé (série n-9) grâce à une $\Delta 9$ désaturase. Les autres désaturases humaines ($\Delta 6$, $\Delta 5$, $\Delta 4$) ne peuvent créer de doubles liaisons que dans la position 6.5 ou 4 à partir du groupement carboxylique. Il y a donc impossibilité pour l'homme de transformer l'acide linoléique. Ces deux acides gras sont indispensables ou essentiels (AGE) et doivent être apportés par l'alimentation.(poisson etc.)(**Lagarde et al, 2007**).

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

Evolution pondérale :

Les valeurs moyennes sont exprimées en g (**Tableau 3**).

L'évolution pondérale chez les rats diabétiques recevant un régime à base de l'huile de tournesol (HT) et l'huile d'olive (HO) reste satisfaisante, par contre le profil des rats recevant le régime à base de l'huile de coloquinte(HC)diminue significativement (de 20%). Par ailleurs, l'effet inhibiteur de la STZ sur l'évolution pondérale chez les rats étudiés reste très marqué.

Quantité d'aliment ingérée et valeurs énergétiques

Les valeurs moyennes de la prise alimentaire journalière sont exprimées en g/j, et celles de l'apport énergétique sont exprimées en K joule/PC^{0.75}, (**Figure2,3 et Tableaux 4 en annexes**).

On remarque qu'au cours de la première semaine quelque soit le groupe de rats étudié, la quantité d'aliment ingérée reste presque identique chez tous les lots de rats avec un apport énergétique presque équivalent.

Au cours de la 12^{ème} semaine (BIV), la quantité d'aliment ingérée chez les rats non diabétiques recevant le régime à base HT et HO diminue significativement par rapport à la première semaine par contre les rats non diabétiques recevant le régime à base HC, la quantité d'aliment ingérée est plus importante par rapport aux autres groupes de rats. Par ailleurs chez les rats diabétiques recevant le même régime les résultats obtenus sont similaires. Cependant l'AET a tendance à être significativement plus basse chez les rats diabétiques recevant le régime à base de HO ou HC, comparativement aux rats diabétiques recevant le régime à base HT.

Tableau3: Evolution pondérale moyenne chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC).

	S4 (g)	S5 (g)	S6 (g)	S7 (g)	S8 (g)	S9 (g)	S10 (g)	S11 (g)	S12 (g)
HT (n=5)	85±4.39	112.5±2.98	132.3±4.94	159.5±2.23	186±5.44	192±7.82	217±4.04	233.5±8.62	255±4.00
HT D (n=5)	82.2±2.83	96.32*±2.7	132±8	158±5.09	170±5.96	190±6.44	204*±4.24	211*±3.68	217*±5.09
HO (n=5)	77.6±2.37	100.8±3.43	122±2.56	164±6.35	182±6.30	228±4.93	236±6.7	246±7.37	260.7±3.60
HO D (n=5)	77±3.68	95*±5.09	111±4	157±5.44	165*±4.04	180*±5.40	194*±4.93	204*±7.82	212*±5.38
HC (n=5)	85±4.04	94.4±3.32	117.6±3.95	137.2±3.54	147.6±3.75	157.5±5.76	163.6±4.24	168.7±5.54	177.7±5.61
HCD (n=5)	77±3.4	86.79*±4.9	101.37*±4.59	123.15*±5.88	129.7*±5.2	147.4*±5.81	158*±5.26	163.7±4.12	168±7.92

Chaque valeur représente la moyenne± ES. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de student $p<0.05$

Nb : S4 correspond à la fin du premier mois. $p<0.05^*$: HT/HTD ; $p<0.05^+$:HO/HOD ; $p<0.05^*$ HC/HCD

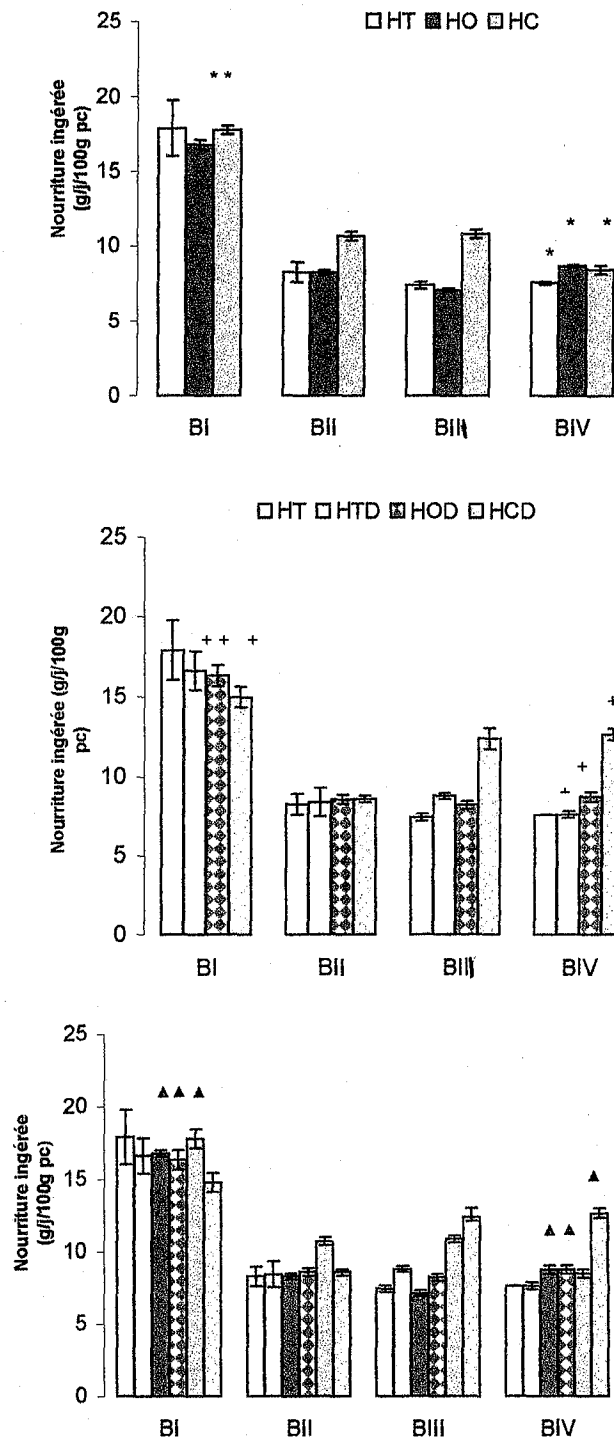


Figure 2 : Nourriture ingérée (g/j/100g pc), chez les rats diabétiques et non diabétiques recevant les régimes à base des huiles végétales (huile de tournesol, l'huile d'olive et l'huile de coloquinte)
Chaque valeur représente la moyenne ± l'erreur standard (ES)

P<0.05 : différence significative BI et BIV rats non diabétiques*

P<0.05+ : différence significative BI et BIV rats diabétiques versus rats non diabétiques HT

P<0.05 ^ : différence significative BI et BIV rats diabétiques/rats non diabétiques même régime

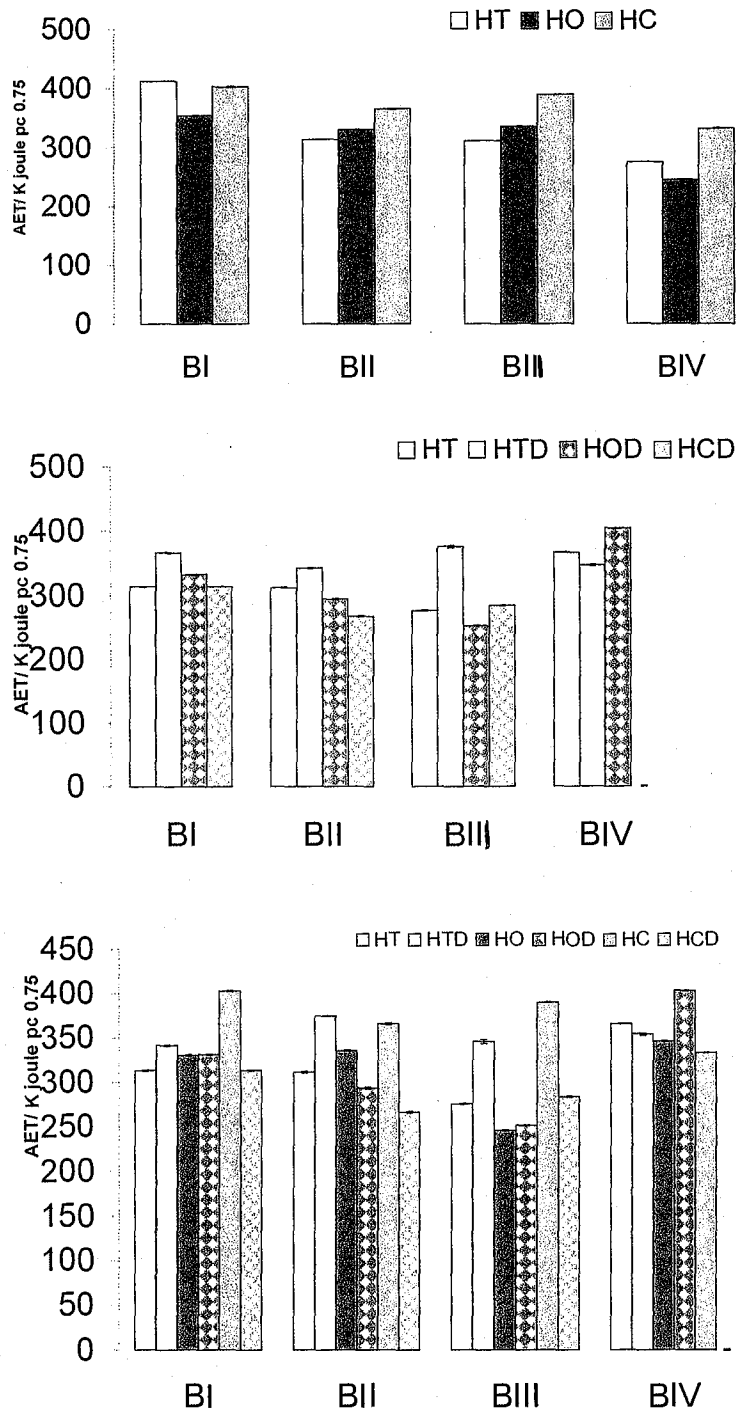


Figure 3 : Apport énergétique (Kjoule PC0,75) chez les rats diabétiques et non diabétiques recevant les différents régimes à base d'huiles végétales (huile de tournesol, huile d'olive et l'huile de coloquinte)
 Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)
P<0.05* : différence significative BI et BIV rats non diabétiques
P<0.05+ : différence significative BI et BIV rats diabétiques versus rats non diabétiques HT
P<0.05 ^ : différence significative BI et BIV rats diabétiques/rats non diabétiques même régime

La quantité des lipides ingérés est exprimée en g/j (Tableau 5).

La quantité des lipides ingérés chez l'ensemble des rats diabétiques et non diabétiques reste presque identique lors de la 1^{ère} semaine d'expérimentation (S4) par contre la quantité des lipides ingérés reste élevée chez les rats diabétiques comparés aux rats non diabétiques durant la douzième semaine (S12) et ceci pour le même régime.

Les valeurs des acides gras ingérés sont exprimées en pourcentage des lipides ingérés par jour (Tableau 5).

Pour les acides gras saturés, on remarque que le taux ingéré est le même pour les rats ayant reçu les régimes à base de HO et HT alors que les rats ayant reçu le régime à base de HC, la quantité ingérée est très basse par rapport aux autres rats et la même observation est notée pendant S12.

Pour les acides gras mono insaturés, on remarque que le taux ingéré est presque le même pour les rats ayant reçu les régimes à base de HT et HO mais pour les rats ayant reçu le régime à base de HC il est très important.

Concernant les AGPI, on constate que le taux est pratiquement le même chez les rats recevant les régimes à base de HT et HO par contre les rats ayant reçu le régime à base de HC présentent un taux élevé et ceci pendant (S4 et S12)

Pour les n-6 on remarque que le taux est significativement élevé chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les régimes à base de HO et de HC par rapport aux rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu le régime à base de HT et ceci pendant (S4 et S12) .

Pour les n-3, on remarque que le taux est pratiquement le même pour les rats diabétiques et non diabétiques recevant les régimes HT et HO, alors que pour les

Tableau 5 : Quantités moyennes des lipides (g/j) et celles des acides gras ingérés (% pondéraux).

	Lipides ingérés g/jours	AGS (%)	AGMIS	AGPIS	n-6	n-3	AGPI/AGS	n-6/n-3
HT	S4	6.17±0.01	0.65±0.03	0.17±0.01	0.15±0.01	0.02±0.001	1.00±0.04	7.50±0.8
	S8	6.18±0.02	0.70±0.04	0.18±0.02	0.16±0.01	0.02±0.002	1.00±0.04	8.00±0.4
	S9	0.23±0.03	0.71±0.05	0.18±0.01	0.16±0.02	0.02±0.004	0.78±0.04	8.00±0.5
	S12	0.22±0.01	0.68±0.02	0.17±0.04	0.16±0.03	0.02±0.003	0.77±0.4	7.50±0.9
HTD	S4	0.22±0.02	0.68±0.01	0.17±0.06	0.15±0.01	0.02±0.002	0.77±0.3	7.50±0.5
	S8	0.19±0.03	0.76±0.03	0.19±0.03	0.16±0.03	0.02±0.004	1.0±0.01	8.00±0.6
	S9	0.25±0.01	0.79±0.04	0.20±0.02	0.16±0.05	0.02±0.004	0.80±0.02	8.00±0.8
	S12	0.27±0.04	0.83±0.05	0.21±0.01	0.17±0.04	0.02±0.004	0.77±0.03	8.50±0.7
HC	S4	0.18±0.03	0.07±0.06	0.78±0.05	0.77±0.06	0.005±0.004	4.33±0.04	154.00±15
	S8	0.35±0.05	0.09±0.02	0.96±0.03	0.95±0.04	0.006±0.004	2.74±0.04	158.33±12
	S9	0.38±0.02	0.10±0.01	1.04±0.02	1.03±0.05	0.006±0.004	2.73±0.04	171.66±40
	S12	0.33±0.01	0.09±0.01	0.92±0.01	0.91±0.06	0.005±0.004	2.78±0.02	182±31
HCD	S4	0.13±0.03	0.07±0.02	0.71±0.04	0.70±0.01	0.004±0.004	5.46±0.03	175±10
	S8	0.19±0.01	0.99±0.03	0.98±0.04	0.97±0.01	0.006±0.004	5.15±0.01	161.66±32
	S9	0.21±0.02	0.11±0.02	1.11±0.03	1.10±0.02	0.007±0.004	5.10±0.3	157.14±21
	S12	0.25±0.03	0.13±0.03	1.30±0.04	1.29±0.01	0.008±0.004	5.20±0.4	161.25±13
HO	S4	0.17±0.01	0.66±0.02	0.18±0.03	0.90±0.01	0.02±0.004	1.05±0.04	45.00±5
	S8	0.21±0.02	0.77±0.05	0.21±0.04	1.05±0.01	0.02±0.004	1.00±0.01	52.00±4
	S9	0.21±0.03	0.81±0.04	0.22±0.01	1.10±0.02	0.02±0.004	1.04±0.02	55.00±2
	S12	0.17±0.01	0.73±0.03	0.20±0.03	1.01±0.02	0.02±0.004	1.17±0.03	50.5±4
HOD	S4	0.17±0.01	0.64±0.04	0.17±0.04	0.89±0.03	0.02±0.001	1.00±0.02	44.5±3
	S8	0.21±0.23	0.81±0.05	0.22±0.01	1.10±0.01	0.02±0.003	1.04±0.02	55.00±3
	S9	0.23±0.02	0.86±0.03	0.23±0.03	1.18±0.01	0.03±0.001	1.00±0.01	39.33±3
	S12	0.26±0.05	0.97±0.06	0.26±0.02	1.33±0.2	0.03±0.0004	1.00±0.03	44.33±4

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± l'erreur standard (ES)

rats ayant reçu le régime à base de HC, le taux est significativement bas et ceci est dû à la composition de l'huile de la coloquinte.

De ce fait, on remarque pour le rapport AGPI/AGS est le même chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les régimes à base de HT et HO alors qu'il reste significativement élevé chez les rats ayant reçu le régime à base de HC.

Pour n-6/n-3, on constate que ce rapport est significativement augmenté chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu le régime à base de HO et présente une augmentation significative chez les rats recevant le régime à base de HC versus HT.

Les valeurs moyennes de la glycémie sont exprimées en g/l (Figure 4 et Tableau 6: "A,B,C" et Tableau 7 en annexes).

On remarque qu'au cours du temps, et ceci après l'injection de la STZ, que les valeurs moyennes augmentent très significativement à t=48h, t=96h et à t=144h par contre à t=336h elle diminue de la même façon et ceci quelque soit le régime donné mais sans atteindre les valeurs physiologiques, par contre chez les rats ayant reçu le régime à base de l'huile de coloquinte elle diminue significativement à t=144h comparativement aux autres rats.

Alors qu'à la fin de l'expérimentation on remarque que les valeurs moyennes de la glycémie sont significativement basses chez les rats non diabétiques ayant reçu les régimes à base HO et HC comparés aux rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HT, mais elles restent toujours dans les normes physiologiques. Par contre celles-ci restent significativement élevées en présence de la STZ pour les rats ayant reçu un régime à base d'huile d'olive et d'huile de tournesol, néanmoins celles-ci diminuent significativement et se rapprochent de la valeur physiologique chez le lot de rats qui a reçu le régime à base de HC.

Par contre, on remarque que les valeurs moyennes restent toujours dans les normes physiologiques chez les rats non diabétiques quelque soit le régime.

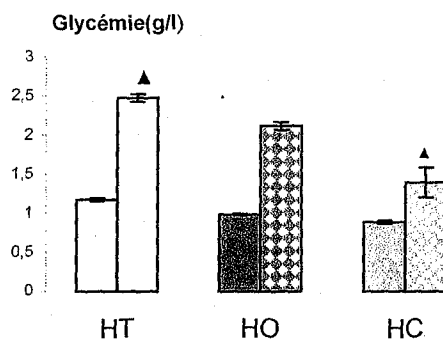
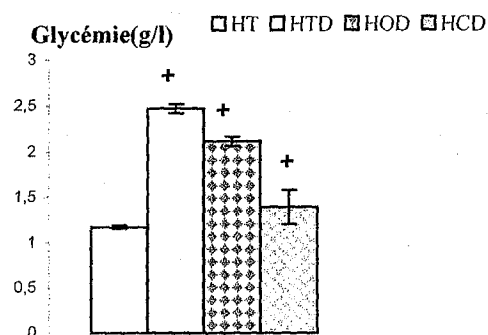
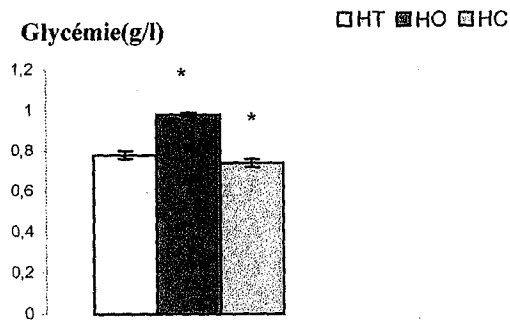


Figure 4: Teneurs plasmatique moyennes en glucose chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT, HO et HC) ($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0,05^*$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT

$P < 0,05^+$: différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0,05^\wedge$: différence significative (HTD/HT, HOD/HO, et HCD/HC)

Les valeurs moyennes de l'insuline sont exprimées en μ UI/ml (figure 5 Tableau 6 " A,B,C "et, Tableau 7en annexes).

Pour les valeurs moyennes de l'insuline, on remarque qu'au cours du temps et ceci après injection de la STZ une diminution significative à $t=48h$, $t=96h$, $t=144h$, et à $t=336h$. Par contre après les trois mois de l'expérimentation, on remarque que les valeurs moyennes chez les lots de rats non diabétiques recevant les régimes à base de HT, HO et HC sont équivalentes, par contre elle sont presque identique chez les rats diabétiques recevant le régime à base de HC comparés aux rats non diabétiques recevant le même régime. Les résultats obtenus montrent qu'avant injection de la STZ c.a.d. à $t=0h$, que les valeurs de l'insuline restent plus au moins équivalentes quelque soit le régime administré, par contre, une augmentation significative est notée à $t=48h$ chez les rats ayant reçu le régime à base de HC.

Alors qu' à la fin de l'expérimentation on remarque que les valeurs moyennes de l'insulinémie sont significativement basses chez les rats ayant reçu les régimes à base HO et HC comparés aux rats ayant reçu le régime à base de HT, mais elles restent toujours dans les normes physiologiques. et on remarque aussi que les valeurs moyennes de l'insulinémie chez les rats diabétiques ayant reçu le régime à base de HC comparés aux rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de l'huile de tournesol atteignent plus ou moins les valeurs normales.

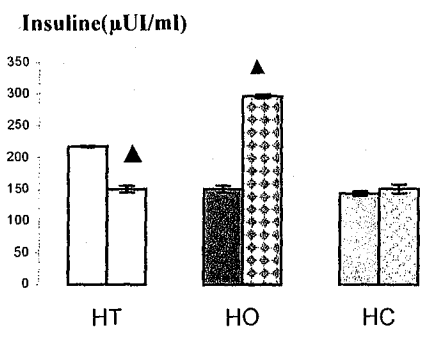
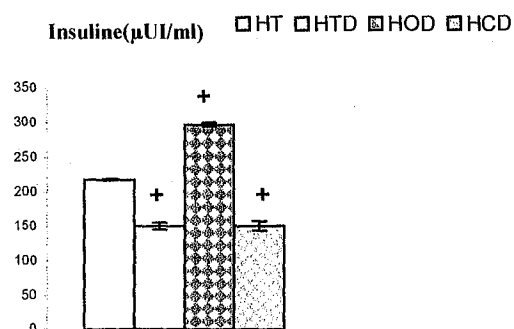
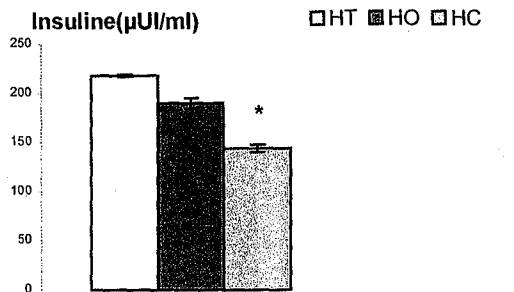


Figure 5 :Teneurs plasmatiques moyennes en insuline chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes(HT,HO e HC)(p<0,05)

Chaque valeur représente la moyenne ± l'erreur standard (ES)

P<0.05 : différence significative (HO et HC) par apport à HT*

P<0.05+ :différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

P<0.05 ^ :différence significative (HTD/HT,HOD/HO,et HCD/HC)

Les valeurs moyennes des acides gras libres sont exprimées en g/l (Figure 6, Tableau 6: "A,B,C" et Tableau 8 en annexes).

Concernant le taux des acides gras libres, on constate une augmentation significative des valeurs moyennes chez les rats ayant reçu les régimes HO et HC par rapport aux rats ayant reçu le régime à base de HT .

On remarque aussi des fluctuations au cours du temps jusqu'à obtenir une diminution significative à la fin de l'expérimentation chez les rats diabétiques et ceci quelque soit le régime donné.

Les valeurs moyennes du cholestérol (Total, lié au LDL, lié aux HDL) sont exprimées en g/l (Figures 7,8,9, Tableau 6: "A,B,C" et Tableau 8 en annexes)

Pour le taux du cholestérol total, on remarque une diminution significative chez les rats ayant reçu les régimes à base de HO et HC par rapport aux rats ayant reçu le régime à base de HT à $t=0h$, mais à $t=144h$ une augmentation significative est notée chez les rats ayant reçu les régimes à base de HT et HC par rapport à $t=0h$ alors qu'une augmentation non significative est observée chez les rats ayant reçu le régime à base de HO à $t=144h$.

Mais à la fin de l'expérimentation on note que les valeurs moyennes du cholestérol restent significativement basses chez les rats non diabétiques ayant reçu les régimes à base de HO par rapport aux rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HT, par contre on note une augmentation non significative du taux des triglycérides chez les rats ayant reçu le régime à base de HC par rapport aux rats non diabétiques recevant le régime à base de HT, mais cette augmentation reste dans les normes physiologiques, on remarque aussi une augmentation significative chez les rats diabétiques par rapport à leurs rats non diabétiques quelque soit le régime reçu mais chez les rats ayant reçu le régime à base de HC cette valeur reste très basse par rapport aux autres lots de rats diabétiques.

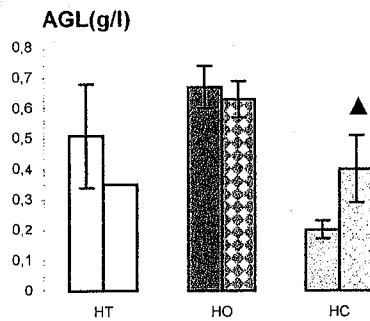
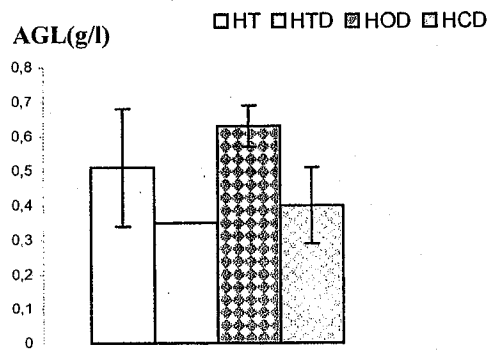
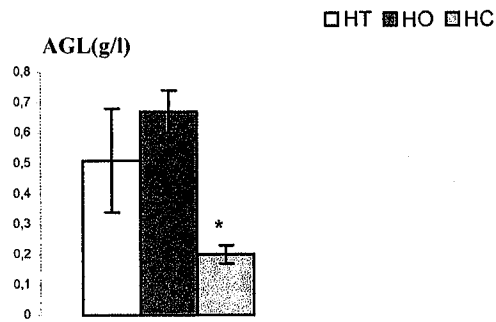


Figure 6 :Teneurs sériques moyennes en AGL chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes(HT,HO e HC)($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0.05^$: différence significative (HO et HC) par apport à HT*

$P < 0.05^+$:différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0.05^\wedge$:différence significative (HTD/HT,HOD/HO,et HCD/HC)

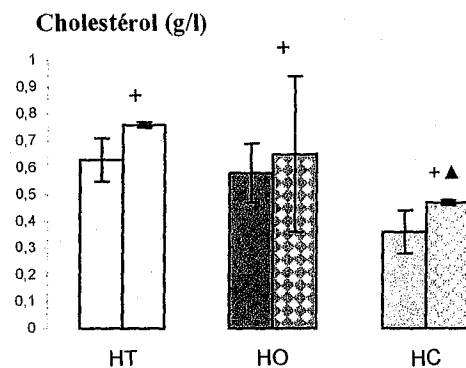
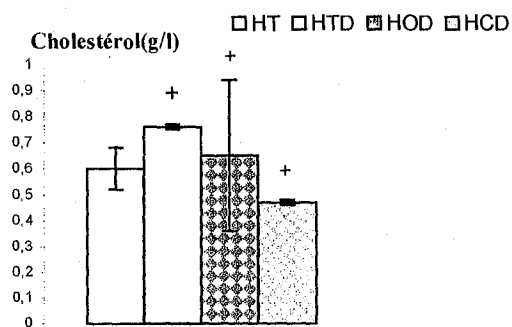
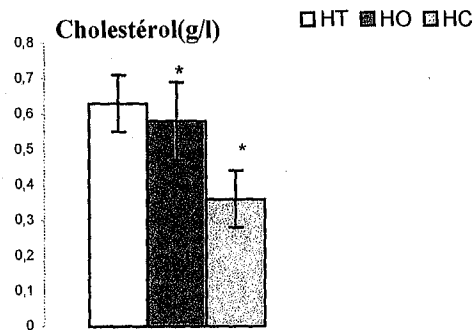


Fig7 : Teneurs plasmatiques moyennes en cholestérol chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes(HT,HO e HC)($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0,05^*$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT

$P < 0,05^+$: différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0,05^\Delta$: différence significative (HTD/HT,HOD/HO,et HCD/HC)

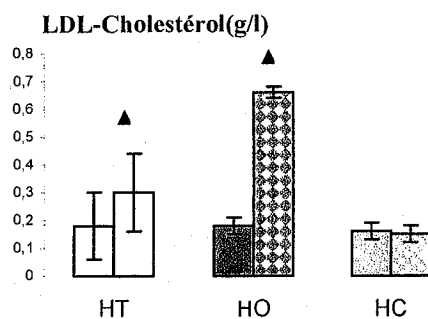
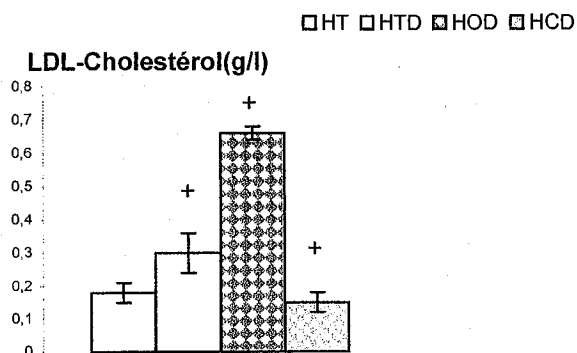
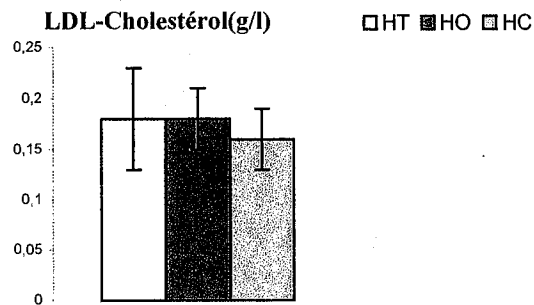


Figure8: Teneurs sériques moyennes en LDL- cholestérol chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes(HT,HO e HC)($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0.05^$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT*

$P < 0.05^+$:différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0.05^\blacktriangle$:différence significative (HTD/HT,HOD/HO,et HCD/HC)

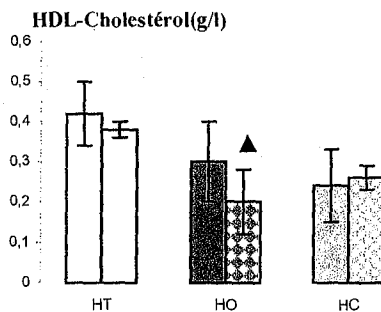
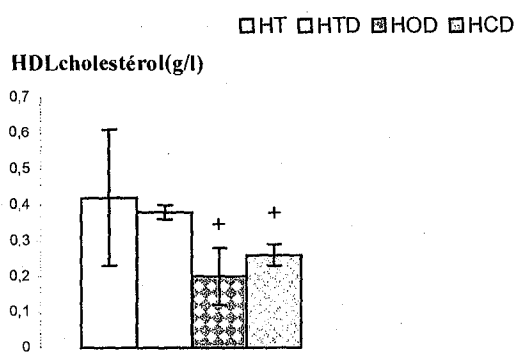
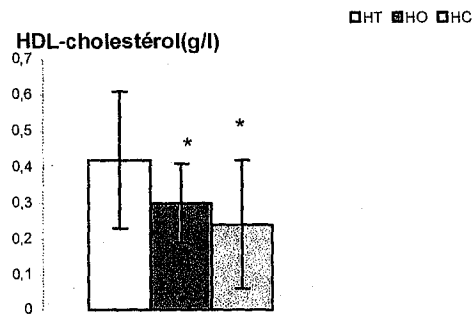


Figure9: Teneurs sériques moyennes en HDL-Cholestérol chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT, HO e HC) ($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0.05^*$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT

$P < 0.05^+$: différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0.05^\Delta$: différence significative (HTD/HT, HOD/HO, et HCD/HC)

Concernant le cholestérol lié aux lipoprotéines de légère densité (LDL), les valeurs obtenues montrent une diminution significative chez les rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HC comparés aux autres lots de rats non diabétiques, parallèlement on remarque une augmentation significative chez les rats diabétiques ayant reçu les régimes à base de HT et HO par rapport à leur témoins respectivement mais chez les rats diabétiques recevant le régime à base de HC, ce taux n'a pas vraiment tendance à être modifié.

Concernant le cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (C-HDL), on remarque que les valeurs sont physiologiques chez tous les rats et ceci quelque soit le régime donné.

Les valeurs moyennes des triglycérides sont exprimées en g/l, (Figure 10 Tableau 6: "A,B,C" et Tableau 8 en annexes),

Pour le taux des triglycérides, on note à $t=0h$ que le taux est significativement élevé chez les rats recevant les régimes à base de HO et HC par rapport aux rats recevant le régime à base de HT, et à $t=144h$ on remarque une augmentation significative chez tous les rats par rapport à $t=0h$ et ceci quelque soit le régime mais à $t=336h$, le taux diminue chez les rats qui reçoivent les régimes à base de HT et HC mais les autres rats présentent par contre une élévation. Par contre à la fin de l'expérimentation on remarque une augmentation significative chez tous les rats diabétiques par rapport à leurs témoins et ceci quelque soit le régime donné, une augmentation significative est notée chez les rats non diabétiques et diabétiques recevant les régimes à base de HO et HC par rapport aux rats non diabétiques recevant le régime à base de HT et la même observation est notée chez les rats diabétiques par rapport à leur témoins respectivement.

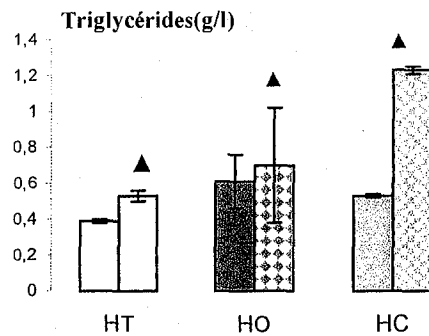
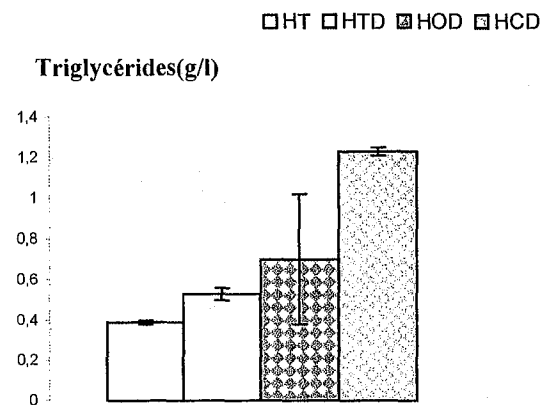
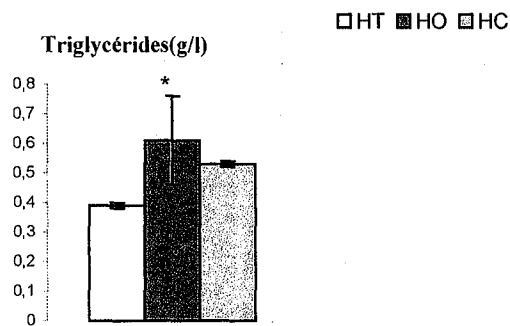


Figure 10: Teneurs sériques moyennes en triglycérides chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT, HO e HC) ($p < 0,05$)
Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0.05^*$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT

$P < 0.05^+$: différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0.05^\wedge$: différence significative (HTD/HT, HOD/HO, et HCD/HC)

Tableau 6 : Evaluation du poids et de quelques paramètres plasmatiques à T=0h, T=48h, T=96h et à t=136h et à la fin de l'expérimentation chez les rats diabétiques et non diabétiques .

A

HT(n=5)	T= 0h	T= 48h	T= 96h	T= 144h	T= 336h	Final ND	Final STZ
Poids(g)	176±1.9	181±2.1	183.33±3.1	178.4±3.5	170.50±4.3	255±4.6	217±5.04
Glycémie(g/l)	1.2±0.01	3.75±0.32	3.94±0.17	4.94±0.09	2.91±0.04	0.78±0.07	2.47±0.03
Insuline(μUI/ml)	150.32±1.99	169.66±0.01	111.23±1.17	120±8.93	135±3.22	218.11±1.09	151±5.02
NEFA(g/l)	0.40±0.1	0.57±0.09	0.58±0.07	1.18±0.32	0.67±0.18	0.51±0.17	0.35±0.05
CT(g/l)	0.95±0.04	0.87±0.01	0.80±0.02	1.70±0.14	0.75±0.02	0.63±0.08	0.76±0.01
TG(g/l)	0.18±0.01	0.45±0.01	0.12±0.02	1.04±0.03	0.34±0.02	0.11±0.01	0.23±0.03

B

HO(n=5)	T= 0h	T= 48h	T= 96h	T= 144h	T= 336h	Final ND	Final STZ
Poids(g)	170.0±3.1	167.5±2.4	157.75±1.6	149.52±2.3	150.33±	260.7±3.2	212.11±2.7
Glycémie(g/l)	0.82±0.02	3.39±0.03	4.42±0.6	4.40±0.5	2.35±0.09	0.98±0.02	2.11±0.05
Insuline(μUI/ml)	171±3.6	289.16±5.1	185±2.9	294±4.5	141±3.2	190.15±2.0	297.12±2.18
NEFA(g/l)	0.95±0.2	0.88±0.1	0.85±0.25	0.139±0.03	0.49±0.09	0.67±0.04	0.63±0.05
CT(g/l)	0.72±0.03	0.65±0.08	0.66±0.2	0.81±0.1	0.72±0.08	0.58±0.11	0.65±0.29
TG(g/l)	0.36±0.06	0.43±0.04	0.48±0.03	0.81±0.09	0.55±0.1	0.61±0.15	0.70±0.32

C

HC(n=5)	T= 0h	T= 48h	T= 96h	T= 144h	T= 336h	Final ND	Final STZ
Poids(g)	172±4.05	131±3.08	146.25±2.9	144±3.1	167.33±2.6	177.0±2.32	168±1.98
Glycémie(g/l)	0.74±0.02	3.22±0.02	2.96±0.01	3.01±0.03	2.91±0.01	0.98±0.02	1.39±0.02
Insuline(μU/ml)	149.6±8.01	168±6.0	111.3±4.200	122.7±2.8	148±9.6	144±3.70	151±6.8
NEFA(g/l)	0.58±0.05	0.53±0.03	0.57±0.02	0.51±0.06	0.80±0.31	0.20±0.3	0.40±0.11
CT(g/l)	0.85±0.06	0.79±0.04	0.80±0.03	1.40±0.02	0.80±0.09	0.36±0.08	0.47±0.01
TG(g/l)	0.28±0.01	0.24±0.03	0.30±0.04	0.45±0.02	0.56±0.01	0.18±0.01	0.37±0.02

Chaque valeur représente la moyenne ± erreur standard (ES)

Les valeurs moyennes des lipides hépatiques sont exprimées en (mg/g du foie), (Tableau 9)

On remarque que le taux des lipides totaux présente une augmentation significative chez les rats non diabétiques recevant les régimes à base de HO et HC par rapport aux rats non diabétiques recevant le régime à base de HT, la même observation est notée chez les rats diabétiques recevant les régimes à base de HO et HC par rapport aux rats non diabétiques recevant le régime à base de HT. Par contre une diminution significative est notée chez les rats diabétiques recevant les régimes à base de HO et HC par rapport aux rats non diabétiques ayant reçu les mêmes régimes respectivement.

Les valeurs moyennes des acides gras des phospholipides plasmatiques sont exprimées en pourcentage pondéraux des acides gras totaux (Tableau 10,11,12,13,14et15)

On ne remarque aucune différence significative pour les AGS et ceci de $t=0h$ à $t=336h$ quelque soit le régime administré néanmoins à la fin de l'expérimentation on note une augmentation significative chez les rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HC par rapport aux rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HT et la même remarque a été faite pour les rats diabétiques ayant reçu le régime à base de HC par rapport aux rats non diabétiques recevant le même régime.

Pour les AGMI on remarque qu'à $t=0h$ une augmentation significative chez les rats recevant le régime à base de HO par rapport aux rats recevant les régimes à base de HT et HC et le même résultat est obtenu au cours du temps, par contre à la fin de l'expérimentation on remarque une augmentation significative chez les rats recevant les régimes à base de HO et HC par rapport aux rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HT, et la même remarque est notée chez les rats diabétiques recevant le régime à base de HT, HO et HC par rapport aux rats non diabétiques recevant le régime à base de HT.

Concernant le taux des AGPI , on remarque à $t=0$ h et à $t=48$ h une diminution significative chez les rats non diabétiques recevant le régime HO par rapport aux rats non diabétiques recevant les régimes à base de HT et HC cela est du à la diminution significative des acides gras de la famille des n-6 chez les m[^]mes lots de rats bien que les n-3 représentent une augmentation significative mais elle reste sans importance quant à la somme des AGPI, par contre à $t=96$ h, on note une augmentation chez les rats ayant reçu le régime à base de HC par rapport aux autres rats mais sans fluctuation des n-6.

A $t=144$ h, on ne remarque différence significative entre les rats et ceci quelque soit le régime administré.

A $t=336$ h ,on remarque une diminution significative chez les rats recevant le régime à base de HO par rapport aux autres rats et ceci est du à la diminution des n-6 chez ces rats(HC).

A la fin de l'expérimentation on remarque que les rats diabétiques ayant reçu le régime à base de HO présentent une diminution significative des AGPI par rapport aux rats non diabétiques ayant reçu les deux autres régimes et la même remarque est notée pour les rats diabétiques recevant le régime à base de HC par rapport aux rats non diabétiques ayant reçu le même régime, on remarque aussi une diminution chez les rats non diabétiques ayant reçu les régimes à base de HO et HC par rapport aux rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HT. Tous ces résultats sont la conséquence des modifications du taux des n-6.

Pour le AGPI/AGS, de $t=0$ h à $t=336$ h une diminution significative a été observée chez les rats ayant reçu le régime à base de HO par rapport aux autres rats et la même remarque est faite pour les rats ayant reçu le régime à base de HC par rapport aux rats recevant le régime à base de HT. Mais à la fin de l'expérimentation on note une diminution significative chez les rats diabétiques ayant reçu le régime à

base de HO par rapport aux rats non diabétiques ayant reçu les régimes à base de HT et HO, par contre une diminution significative a été notée chez les rats diabétiques ayant reçu le régime à base de HC par rapport aux rats diabétiques recevant le même régime et par rapport aux rats non diabétiques recevant régime à base de HT.

Concernant le n-6/n-3, on note à $t=0h$, $t=96$, à $t=144h$ et à $t=336h$, une diminution significative chez les rats nourris par le régime à base de HO par rapport aux autres rats, mais à $t=48 h$, une élévation significative est notée chez les rats nourris par le régime à base de HO par rapport aux autres rats.

A la fin de l'expérimentation, on note une diminution significative chez les rats diabétiques nourris par le régime à base de HO versus les rats non diabétiques nourris par les régimes HT et HO, une augmentation significative est notée chez les rats diabétiques et non diabétiques nourris par le régime HC par rapport aux rats non diabétiques nourris par le régime HT, alors qu'on note une diminution significative chez les rats diabétiques nourris par le régime à base de HC par rapport aux rats non diabétiques nourris par le même régime.

Les valeurs moyennes de l'urée sont exprimée en g/l, (Figure 10&Tableau 7 en annexes),

Nos résultats montrent une augmentation significative du taux de l'urée chez les non diabétiques recevant le régime à base de HC par rapport aux rats non diabétiques recevant le régime à base de HT, le même résultat est obtenu chez les rats diabétiques recevant le régime à base de HC par rapport aux rats non diabétiques recevant le même régime.

Tableau 9 : Valeurs moyennes des lipides totaux, cholestérol total, triglycérides et phospholipides hépatiques des rats témoins et diabétiques ayant reçu les différents régimes à base des différentes huiles (HT,HO,HC). Les valeurs ont été calculées en prenant la moyenne obtenue ($p < 0.05$)

	Lipides totaux Mg/g du foie	Cholestérol $\mu\text{mole/g}$ du foie	AGL $\mu\text{mol/g/tissu}$	Triglycérides $\mu\text{mole/g}$ du foie
HT (n=5)	155.03 \pm 2.50	3.18 \pm 0.16	378 \pm 7.56	7.07 \pm 0.45
HTD (n=5)	160* \pm 2.79	4.06 ⁺ \pm 0.17	307 \pm 6.14	10.00 ⁺ \pm 0.21
HO (n=5)	285* \pm 6.01	3.06 \pm 0.28	429 \pm 8.58	9.42* \pm 0.11
HOD (n=5)	214.7 ⁺ \pm 8.62	6.02 ⁺ \pm 0.21	249 \pm 4.98	9.80 ⁺ \pm 0.25
HC (n=5)	288 * \pm 17.95	1.84* \pm 0.13	452 \pm 9.04	6.90* \pm 0.31
HCD n=5	194 ⁺ \pm 3.95	4.04 ⁺ \pm 0.17	407 \pm 8.14	9.5 ⁺ \pm 0.31

P<0.05* : différence significative (HO et HC) par rapport à HT

P<0.05+ : différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

P<0.05⁺ : différence significative (HTD par rapport à /HT,HOD par rapport à HO, et HCD par rapport à HC)

Tableau 10 : Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques (en% pondéraux) chez les rats non diabétiques après 3 semaines de régimes à base des différentes huiles (HT,HO,HC).

AG (%)T=0h(avant injection de la STZ)	HT (n=5)	HO (n=5)	HC (n=5)
AGS			
14 :0	2.56±0.11	2.58±0.20	2.00±0.25
16 :0	16.56±2.43	16.82±1.70	24.70±1.66
18 :0	7.86±0.13	7.64±0.42	09.65±0.76
Total AGS	26.98±2.67	27.04±2.32	36.35±2.67
AGMI			
18 :1	21.75±1.50	47.82 [•] ±1.66	25.20 [†] ±2.12
Total AGMI	21.75±1.50	47.82[•]±1.66	25.20[†]±2.12
AGPI			
n-6			
18 :2	35.66±1.42	11.86 [•] ±1.52	20.10 [‡] ±0.83
20 :4	15.00±1.48	11.88 [•] ±0.44	20.30±1.14
Total n-6	50.66±2.9	23.74[•]±1.96	40.40[‡]±1.97
AGPI			
n-3			
18 :3	0.80±0.13	1.15 [•] ±0.13	1.40 [‡] ±0.12
Total n-3	0.80±0.13	1.15[•]±0.13	1.40[‡]±0.12
Total AGPI	51.46±3.03	24.89[•]±2.09	41.8[‡]±2.09
AGPI/AGS	1.90±0.13	0.92[•]±0.09	1.13[‡]±0.07
n-6/n-3	63.59±2.08	20.50[•]±2.90	28.58[‡]±2.05

Chaque valeur représente la moyenne ± l'erreur standard(ES)

[•]P<0.05 : différence significative HO rapport à HT.

[‡]p<0.05 : différence significative HC par rapport à HT.

[†]p<0.05 : différence significative HO/HC.

Tableau 11 : Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques chez les rats diabétiques (après 48h de l'injection de la STZ)ayant reçu les régimes à base de (HT,HO,HC).

AG(%)T=48h	HT (n=5)	HO (n=5)	HC (n=5)
AGS			
14 :0	2.46±0.11	3.33±0.62	3.83±0.21
16 :0	22.86±2.43	25.02±2.25	27.53±0.98
18 :0	8.03±0.13	11.82±1.96	09.50±0.64
Total AGS	33.35±2.67	40.17±4.83	40.86±1.83
AGMI			
18 :1	23.90±1.50	41.08 [•] ±1.79	17.83 ^γ ±1.28
Total AGMI	23.90±1.50	41.08[•]±1.79	17.83^γ±1.28
AGPI			
n-6			
18 :2	28.23±0.13	11.92 [•] ±0.65	28.60±0.12
20 :4	13.53±1.48	11.29 [•] ±0.81	11.83±1.93
Total n-6	41.76±1.61	23.21[•]±1.46	40.43[♦]±2.05
AGPI			
n-3			
18 :3	1.39±0.13	0.50 [•] ±0.06	1.03 [♦] ±0.08
Total n-3	1.39±0.13	0.50[•]±0.06	1.03[♦]±0.08
Total AGPI	43.15±1.74	23.71[•]±1.52	41.46[♦]±2.9
AGPI/AGS	1.29±0.06	0.59[•]±0.03	1.01^γ±0.09
n-6/n-3	30.16±1.67	42.95[•]±12.34	39.67^γ±4.27

Chaque valeur représente la moyenne ± l'erreur standard (ES)

[•]P<0.05 : différence significative HO rapport à HT.

^γp<0.05 : différence significative HC par rapport à HT.

[♦]p<0.05 : différence significative HO/HC.

Tableau 12: Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques (en% pondéraux) chez les rats diabétiques (après 96h de l'injection de la STZ)ayant reçu les régimes à base de (HT,HO,HC).

AG (%) T=96h	HT (n=5)	HO (n=5)	HC (n=5)
AGS			
14 :0	1.7±0.11	2.9±0.19	2.15±0.08
16 :0	21.8±1.50	22.2±2.40	22.2±1.62
18 :0	10.00±1.18	9.3±0.70	9.2±
Total AGS	33.5±2.79	34.4±3.29	34.1±2.3
AGMI			
18 :1			
Total AGMI	26.3±1.67	23.4±1.52	20.6±0.63
AGPI			
n-6			
18 :2	26.2±2.40	19.8±1.79	26.65±0.51
20 :4	14.8±1.08	21.8±1.78	17.6±0.81
Total n-6	40.8±3.84	41.6±3.57	44.55±1.32
AGPI			
n-3			
18 :3	0.3±0.05	0.6±0.07	0.75 [†] ±0.09
Total n-3	0.3±0.05	0.6±0.07	0.75^{γ†}±0.09
Total AGPI	41.1±3.35	42.2±3.64	53.3^{γ†}±1.41
AGPI/AGS	136±5.6	69.33±3.8	59.4[†]±4.6
n-6/n-3	48.12±5.07	33.02±3.37	47.55[†]±5.01

Chaque valeur représente la moyenne ± l'erreur standard (ES)

•P<0.05 : différence significative HO rapport à HT.

^γp<0.05 : différence significative HC par rapport à HT.

[†]p<0.05 : différence significative HO/HC.

Tableau 13: Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques (en% pondéraux) chez les rats diabétiques (après 144h de l'injection de la STZ)ayant reçu les régimes à base de (HT,HO,HC).

AG (%) T=144h	HT (n=5)	HO (n=5)	HC (n=5)
AGS			
14 :0	1.7±0.11	2.9±0.19	2.40±0.1
16 :0	21.8±1.50	22.2±2.40	26.80±3.4
18 :0	10.0±0.30	9.3±0.70	9.2±0.6
Total AGS	33.5±2.22	34.4±3.29	34.1±2.3
AGMI			
18 :1	26.3±1.67	23.4±3.08	20.66±0.63
Total AGMI	26.3±1.67	23.4±3.08	20.66±0.63
AGPI			
n-6			
18 :2	26±2.40	19.8±1.76	26.65±0.51
20 :4	14.8±1.08	21.8±1.78	17.9±0.81
Total n-6	40.8±3.48	41.6±3.57	44.55±1.32
AGPI			
n-3			
18 :3	0.3±0.05	0.6±0.07	0.75±0.09
Total n-3	0.3±0.05	0.6±0.07	0.75±0.09
Total AGPI	41.1±3.53	42.2±3.64	53.3±1.41
AGPI/AGS	1.22±0.01	0.22±0.04	1.56±0.05
n-6/n-3	136.42±3.6	69.33±4.2	59.4±6.1

Chaque valeur représente la moyenne ± l'erreur standard(ES)

•P<0.05 : différence significative HO rapport à HT.

γp<0.05 : différence significative HC par rapport à HT.

♦p<0.05 : différence significative HO/HC.

Tableau 14 : Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques (en% pondéraux) chez les rats diabétiques (après 336h de l'injection de la STZ)ayant reçu les régimes à base de (HT,HO,HC).

AG(%)T=336h(après injection de la STZ)	HT (n=5)	HO (n=5)	HC (n=5)
AGS			
14 :0	2.2±0.08	3.1±0.40	2.40±0.04
16 :0	27.2±3.86	23.5±1.70	26.80±3.5
18 :0	6.6±0.30	9.4±0.56	6.4±0.8
Total AGS	35.8±4.22	38.6±6.2	35.6±5.1
AGMI			
18 :1	17.20±1.58	46.3 [•] ±3.08	17.50 [†] ±2.9
Total AGMI	17.20±1.58	46.3[•]±3.08	17.50[†]±2.9
AGPI			
n-6			
18 :2	28.6±2.80	11.9±0.78	34.8±4.3
20 :4	16.3±1.50	4.7±0.39	10.90±3.1
Total n-6	44.9±4.3	16.6[•]±2.5	45.7[†]±5.4
AGPI			
n-3			
18 :3	1.7±0.35	1.1±0.11	1.20±0.06
Total n-3	1.7±0.35	1.1±0.11	1.20±0.06
Total AGPI	46.6±4.65	17.7±1.28	49.9[†]±6.2
AGPI/AGS	1.36±0.1	0.45±0.04	1.40[†]±0.2
n-6/n-3	26.41±3.5	15.4±1.5	38.6[†]±4.6

Chaque valeur représente la moyenne ± l'erreur standard(ES)

[•]P<0.05 : différence significative HO,HC rapport à HT.

[†]p<0.05 : différence significative HC,HO par rapport à HTD.

[▲]p<0.05 : différence significative HT/HTD,HO/HOD et HC/HCD.

Tableau 15 : Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques (en % pondéraux) chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu ayant reçu les différents régimes à base des différentes huiles (HT,HO,HC) après 2 mois de régimes .

AG (%)	HT (n=5)	HTD (n=5)	HO (n=5)	HOD (n=5)	HC (n=5)	HCD (n=5)
AGS						
14 :0	3.88±2.13	2.76±0.43	3.46±1.4	6.72±0.34	2.1±0.20	2.72±0.45
16 :0	27.72±4.8	28.58±2.36	20.54±1.02	20.54±0.85	26.76±2.57	30.86±2.49
18 :0	9.64±1.12	6.9±0.93	7.8±0.52	9.00±0.27	10.68±0.27	12.66±2.24
Total AGS	41.4±2.46	38±1.52	33±0.61	36.26±0.5	39.54*±1.51	46.24±1.62
AGMI						
18 :1	23.24±4.28	27.3 ⁺ ±1.39	43.5*±1.09	46.36 ⁺ ±2.75	14.84*±0.46	14.26 ⁺ ±2.42
Total AGMI	23.24±4.28	27.3±1.39	43.5*±1.09	46.36±2.75	1 4.84±0.46	14.26⁺±2.42
AGPI						
n-6						
18 :2	19.54±3.6	16.76±1.71	12.52±0.83	10.28±0.71	30.88±0.83	25.64±2.18
20 :4	15.4±2.11	15.58±2.29	11.78±0.60	6.34±0.4	14.68±1.16	13.34±1.62
Total n-6	34.94±5.5	32.34±3.5	24.3⁺±2.4	16.62±1.37	45.56*±1.04	38.98[▲]±2.8
AGPI						
n-3						
18 :3	0.7±0.01	0.68±0.11	0.70±0.14	1.28 ⁺ ▲±0.1	0.30±0.06	0.54 ⁺ ▲±0.06
Total n-3	0.70±0.01	0.68±0.11	0.70±0.14	1.28⁺▲±0.1	0.30±0.06	0.54⁺▲±0.06
Total AGPI						
	35.64±4.14	33.02±0.68	25.00*±0.48	17.9⁺±0.49	45.86±2.4	39.52±3.4
AGPI/AGS	0.87±0.06	0.86±0.04	0.75±0.06	0.49⁺±0.09	1.15±0.14	0.85⁺▲±0.15
n-6/n-3	50.1±5.6	48.2±4.3	34.2±3.4	13.5⁺▲±1.6	152.4*±10.2	75⁺▲±4.5

Chaque valeur représente la moyenne ± l'erreur standard (ES)

*P<0.05** : différence significative (HO et HC) par apport à HT

P<0.05+ : différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

P<0.05[▲] : différence significative (HTD/HT, HOD/HO, et HCD/HC)

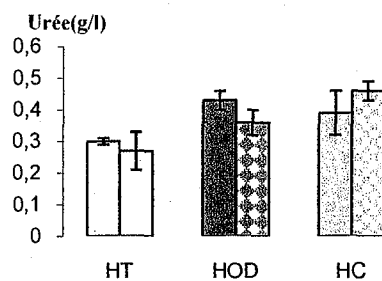
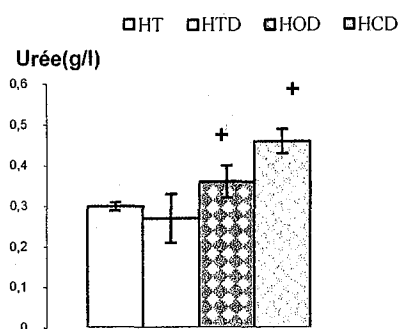
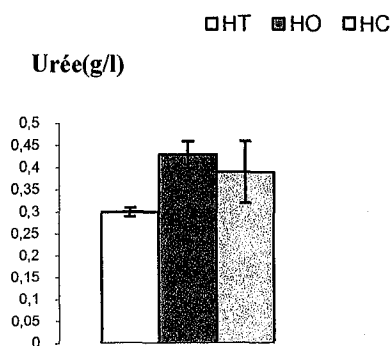


Figure11 : Teneurs plasmatiques moyennes en urée chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT, HO e HC) ($p < 0,05$)
Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0.05^$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT*

$P < 0.05^+$: différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0.05^\wedge$: différence significative (HTD/HT, HOD/HO, et HCD/HC)

**Les valeurs moyennes du calcium en (meq/l) et du phosphate en (mg/l)
(Figures 11, 12 et Tableau 7 en annexes).**

On remarque que le taux du calcium est significativement bas chez les rats diabétiques recevant le régime à base de HT par rapport aux rats non diabétiques recevant le même régime par contre il est significativement élevé chez les rats diabétiques recevant les régimes à base de HO par rapport aux rats non diabétiques recevant le même régime. Une diminution significative est notée chez les rats diabétiques recevant le régime à base de HC par rapport aux rats non diabétiques recevant le régime à base de HT.

Par ailleurs, le taux du PO_4^- reste significativement élevé chez les rats diabétiques recevant le régime à base de HC par rapport aux rats non diabétiques recevant le même régime.

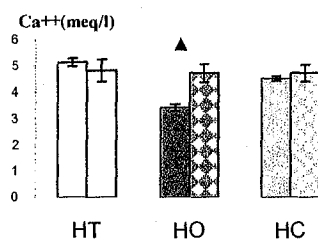
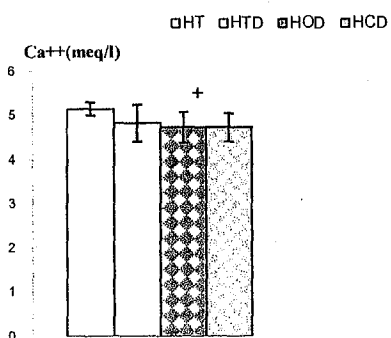
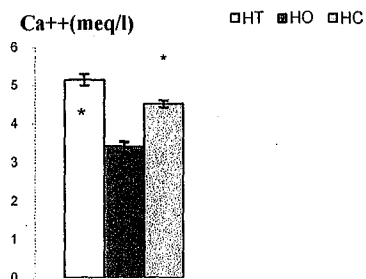


Figure12 : Teneurs sériques moyennes en Ca++ chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes(HT,HO e HC)($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0.05^*$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT

$P < 0.05^+$: différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0.05^{\Delta}$: différence significative (HTD/HT,HOD/HO,et HCD/HC)

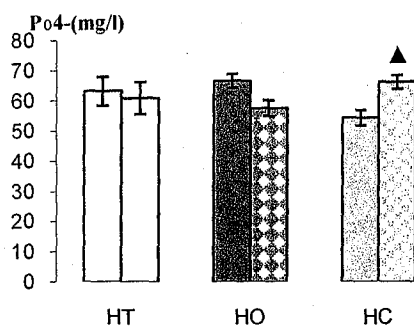
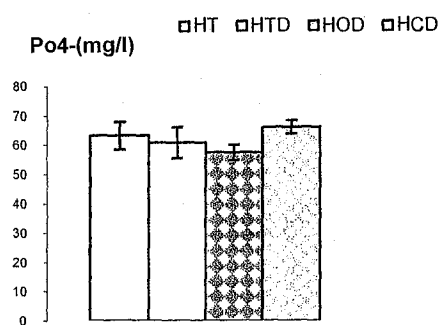
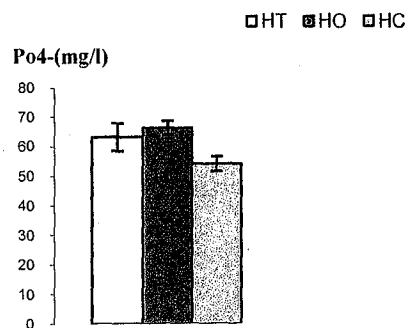


Figure 13 :Teneurs sériques moyennes en Po4 chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes(HT,HO e HC)($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0.05^*$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT

$P < 0.05^+$:différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0.05^\blacktriangle$:différence significative (HTD/HT,HOD/HO,et HCD/HC)

DISCUSSION

Le diabète sucré, est un trouble du métabolisme du glucose qui perturbe le stockage et l'utilisation par l'organisme de ce carburant nécessaire à son fonctionnement. Ce trouble résulte soit d'un défaut, partiel ou complet, du pancréas à synthétiser l'insuline, soit d'une inaptitude des cellules à utiliser l'insuline pour absorber le glucose. Comme il est mal absorbé par les cellules, le glucose s'accumule dans le sang et cause l'hyperglycémie. Les cellules étant privées de leur principale source d'énergie, il s'ensuit forcément des conséquences physiologiques importantes (Roberston *et al.*, 2000 & Mari José 2001).

Afin d'étudier l'étiologie de ce diabète et en raison de la gravité de ses nombreuses répercussions métaboliques et dégénératives, l'utilisation de modèles expérimentaux représente autant de voies d'accès dans la compréhension de la genèse et des multiplications de cette pathologie. Durant ces dernières années, les études entreprises visant à la mise au point de modèles adéquats de diabète chez l'animal, notamment dans le cas du diabète non insulino-dépendant (sans obésité associée) ont abouti à différents types de modèles obtenus essentiellement chez le rat. L'exploitation de ces modèles de diabète apporte des confirmations en faveur de l'idée selon laquelle les anomalies de l'insulino-sécrétion et de la sensibilité à l'insuline seraient secondaires à une réduction plus ou moins marquée de la population de cellules B (Kawano *et al.*, 1992).

Schématiquement, le diabète de type 2 résulte d'une résistance à l'insuline par les cellules B des îlots de Langerhans. En effet, avec la résistance des tissus, l'homéostasie glucidique se maintient au dépend d'une sécrétion accrue d'insuline. Quand les cellules B ne peuvent plus accroître leur production d'insuline, la glycémie augmente. A terme, la capacité de sécrétion s'altère puis s'épuise (Darmand, 2002).

De nombreuses études ont montré une relation importante entre le diabète non insulino-dépendant ou diabète de type 2 ou appelé diabète gras et l'obésité principal facteur des maladies cardiovasculaires (Chanson *et al.*, 1991 ; Charbonel *et al.*, 1997 ; Calles-Escandon *et al.*, 2001). De plus, chez les mammifères, l'ensemble des

fonctions vitales de l'organisme est régulé par des facteurs endogènes et/ou exogènes. Parmi ces facteurs ; l'alimentation, par sa diversité ainsi que par sa composition, permet à l'organisme de croître et générer des fonctions indispensables pour le maintien de la vie de l'individu.

L'alimentation fournit néanmoins un moyen simple de lutter contre les affections qui y sont liées: de simples mesures nutritionnelles conjointes à une activité physique accrue améliorent l'état de bien des diabétiques! Des compléments alimentaires à base de plantes ont montré chez l'animal une réelle efficacité (**de Lorgeril et al.,1994 ;Coulston,1999 &Eric,2001,**). Ainsi, le pancréas-tonic, un de ces compléments, induit une réduction de la glycémie, une diminution des effets de glycation de l'hémoglobine et un accroissement du nombre de cellules endocrines pancréatiques chez des rats diabétiques. Cependant, l'alimentation est devenue chez l'être humain davantage un rituel social qu'une nécessité biologique: elle génère des peurs irraisonnées, des comportements préjudiciables et des réactions passionnelles qui limitent la portée des découvertes effectuées en sciences de la nutrition.

Dans de nombreux produits alimentaires, les lipides sont associés aux glucides. Alors qu'une surcharge lipidique alimentaire est dangereuse pour les cellules B. La sensibilité de ces cellules aux lipides est illustrée par les réactions d'un modèle animal du diabète NID, la souris Spiny, soumise à deux types de régimes alimentaires hypercaloriques, l'un à base de graisses et l'autre de sucres: dans les deux cas on observe tout d'abord une hyperplasie et une hypertrophie des îlots pancréatiques, ceux-ci dégénéralent dans le régime gras alors qu'ils demeurent majoritairement fonctionnels dans l'autre régime. Cet exemple fournit une raison supplémentaire pour tendre à réduire l'apport alimentaire de lipides, associés ou non aux sucres (**De Fronzo et al.,1992 ;Davis,1999**).

De ce fait un apport alimentaire mal équilibré peut déplacer la constance métabolique créant ainsi certaines formes de dysfonctionnement physiologiques et par conséquent l'apparition de certaines formes de pathologies métaboliques telles ; l'obésité, l'hypertension artérielle et le diabète sucré (**Comte et al.,2003**). Cependant,

plusieurs études ont montré l'intérêt porté aux protéines alimentaires ; en plus de subvenir le corps en azote et en carbone pour le métabolisme, les protéines maintiennent le système immunitaire, digestif, sexuel et permettent la croissance et la réparation des tissus (**Gutiérrez et al.,2003**).

Néanmoins, d'autres études montrent que les lipides jouent un rôle central dans le fonctionnement de l'organisme, participant à diverses fonctions telle que le maintien de l'intégrité cellulaire, le stockage de l'énergie, la transmission et la transduction des signaux cellulaires et la synthèse hormonale. Parmi les composants majoritaires des lipides, les acides gras dont découlent la plus part de leur propriétés nutritionnelles et métaboliques.(**Delplanque et al.,2002 & Ernest, 2002**).

Pour cela une alimentation saine est recommandée (**Eric,2001**), il a été conclu qu'un régime à base d'huiles végétales riches en acides gras insaturés est conseillé non seulement pour les personnes diabétiques mais en plus même pour les personnes saines, car plusieurs travaux ont montré que l'ingestion des AGS augmentent les risques des maladies cardiovasculaires (**Mensink et al.,1992&Jones,1997**), diminuant parallèlement la fluidité membranaire (**Girard,2000 & Ernest 2002**).

Nos résultats montrent que la cinétique de la prise alimentaire reste équivalente chez l'ensemble de groupes de rats étudiés bien que celle-ci reste plus ou moins faible chez les rats diabétiques et non diabétiques recevant le régime à base de HC, ceci est du probablement à la présence de facteurs inhibiteurs (représentés essentiellement par les hydrocarbures et les cires), d'une part et l'effet combiné de la streptozotocine d'autre part. Néanmoins il faut souligner qu'il y a eu une acceptabilité de cette huile malgré sa légère amertume.

Contrairement aux autres huiles végétales qui permettent une bonne structuration de la masse cellulaire, l'huile de coloquinte utilisée dans notre expérimentation montre un effet régressif sur ces paramètres (prise alimentaire et le poids corporel), par contre nos résultats montrent que la quantité d'aliment ingérée à base de HC est bien élevée

bien que l'AET reste plus ou moins identique entre l'ensemble des groupes de rats, ceci est le résultat de certaines réactions métaboliques qui peuvent engendrer des variations de la valeur énergétique au sein de l'organisme.

La capacité à maintenir une forme énergétique stable au sein de l'organisme dépend principalement des glucides, néanmoins les lipides par leur différence de composition peuvent engendrer des modifications sur la valeur énergétique dans des conditions physiologiques.

Par ailleurs, beaucoup d'études ont montré que lors des pathologies induites chez le rat tel le diabète sucré, l'obésité ou l'hypertension ; la cinétique métabolique est peut être altérée, ceci est dû probablement aux modes de réactions d'oxydation ainsi que la présence de certains cofacteurs spécifiques pour chaque pathologie (Schein et al.,1971 ;Abbey et al.,1993& Szkudelsi , 2001).

De plus, nos résultats montrent que le taux des lipides ingérés reste élevé chez les rats ayant reçu le régime à base de HC et ceci est dû à l'ingestion importante des AGS, induisant l'augmentation des ces acides gras au niveau plasmatique, témoignant ainsi une corrélation positive entre le taux ingéré et le taux plasmatique. Par contre chez ces mêmes rats on note une diminution des AGM, ceci peut être expliqué par la pauvreté de cette huile (HC) en acide oléique qui reste l'acide majoritaire de l'huile d'olive(ce qui reflète son augmentation plasmatique chez les rats recevant le régime à base de cette huile.

D'autre part, les AGPI ingérés restent élevés chez les rats ayant reçu le régime à base de HC conséquence de l'ingestion importante des n-6 ingérés qui sont majoritaires au niveau de cette huile, principalement l'acide linoléique (18 :2n-6) ce qui va provoquer impérativement l'augmentation de ces acides au niveau plasmatique chez ces mêmes rats.

Concernant le rapport des AGPI sur les AGS, nos résultats montrent que ce rapport est très proche des recommandations internationales (c a d égal à 1) chez tous les rats sauf pour les rats ayant reçu le régime à base de HC qu'ils soient diabétiques ou non, ce rapport est significativement élevé et ce ci est probablement du à la composition ainsi qu'à la spécificité de certaines fonctions régulatrices du métabolisme des acides gras plasmatiques.

Les recommandations théoriques sont de réduire les apports lipidiques à moins de 30% des calories totales (**Coulston ,1999**).au sein de l'apport lipidique , les apports en AGMI/AGPI/AGS devraient être théoriquement égaux à 2 :1 :1. Ainsi, l'apport en graisses saturées (athérogènes) devrait être <à10% de l'apport calorique total. Les AGPI ne devraient présenter que le ¼ des apports lipidiques totaux, soit environ 10% de l'énergie totale. Leurs apports doivent être modulés en fonction de leur nature. Les acides gras de la série n-6(acide linoléique et ses dérivés supérieurs) ont un effet hypocholestérolémiant en respectant les doses (10 à 15g/j), pour éviter la production de lipoperoxydes (**Grundy, 1997 ; Gibley,1999 &Grundy1999**). Les acides gras poly insaturés de la série n-3, sont intéressants par leurs effets hypotriglycéridémiant et antithrombogène (**HU et al., 2001&Gerhard et al.,2004**).

Par ailleurs, le choix d'une huile repose sur son rapport n-6/n-3, et non pas sur la quantité des n-3. A partir des résultats obtenus lors des analyses de nos huiles, on remarque que ce rapport est presque le même pour les deux huiles ; de HT et HO et il s'approche des recommandations internationales($n-6/n-3= 6$), alors que ce rapport pour l'huile d'olive est presque équivalent à celui trouvé par certains auteurs , par contre il est très bas au niveau de notre huile de tournesol (Cévital) par rapport à l'huile de tournesol utilisée dans travaux ultérieurs, mais ce taux est très important au niveau de notre huile de coloquinte, il est proche de celui trouvé au niveau de l'huile de tournesol utilisée généralement qui est égal à 126.

Par ailleurs, les AGMI non peroxydables, devraient représenter en minimum 10% au plus 20% de l'AET. Ils entraînent une baisse du cholestérol total sans

diminution du HDL cholestérol (**Bery et al.,1991 ;Bourre et al.,2004**). Le taux de HDL-C est un indicateur significatif du risque cardiovasculaire chez les diabétiques (**Simopoulos, 1999 & Mertens et al., 2001**). L'effet protecteur des HDL contre les maladies cardiovasculaires en assurant le rôle majeur dans le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie où il peut être catabolisé et excrétés en sels biliaires (**Quig et al,1990 & Berliner et al.,1996, Pedersson et al.,2000**). En effet nos résultats montrent une réduction des ces paramètres dits athérogènes (CT,TG,LDL-C) au niveau des rats diabétiques. Bien que plusieurs études ont montré que lors de l'installation du diabète sucré les anomalies du métabolisme lipidique sont bien installées (**Brun,1997 & Battula et al.,2002**).

Ainsi , les perturbations de la composition en acides gras des lipides peuvent entraîner des altérations métaboliques et modifier le fonctionnement des membranes biologiques au niveau cellulaires (**Comte et al.,2003 ;Cuverlier et al.,2004 ;**). Ces perturbations se traduisent par, une augmentation du C18 :2 avec diminution du C20 :4 ce qui aggrave les complications métaboliques. (**Comte et al., 2003 & Gleiz et al.,2004**)

Le diabète non contrôlé conduit à une importante perturbation de l'homéostasie du glucose et des autres combustibles, suite à une production insuffisante d'insuline par le pancréas endocrine et/ou à une résistance des tissus à l'action de l'insuline. L'ensemble de ces troubles constitue un problème majeur chez les diabétiques en favorisant l'apparition des complications liées à cette pathologie. Dans les conditions normales , l'insuline joue le rôle principal dans la régulation des métabolismes glucidiques et lipidiques de par ses multiples sites d'actions (**Laville et al.,1996**). Ainsi, le manque relatif ou absolu de l'insuline chez les diabétiques altère profondément le métabolisme des lipoprotéines (**Hedrick et al, 2000**).

Par ailleurs,nos résultats montrent qu'à la fin de l'expérimentation les valeurs moyennes de la glycémie et de l'insulinémie redeviennent presque normales (physiologiques)(=1.34g/l)s chez les rats diabétiques nourris par le régime à base de

HC ce ci est du probablement au rôle régulateur et/ou protecteur de notre huile qui montre des résultats probants ,par la présence des acides gras insaturés qui ont un effet régulateur sur la glycémie et sur la sécrétion de l'insuline d'une part,et à la présence de composants mineurs qui apparemment ont un rôle dans la régulation d'autre part et peut être aussi dans la prévention du diabète sucré (*Wilkins et al., 2004&Lagarde et al.,2007*).

Cette pathologie entraine des anomalies fonctionnelles et cytomorphologiques de certains organes, en plus du pancréas vient s'ajouter le foie, le rein et les yeux.

D'autre part, des études réalisées ont montré que le foie est l'un des tissus les plus impliqués dans la synthèse et la sécrétion des triglycérides. Il a été remarqué qu'au cours du diabète expérimental, une synthèse accrue des triglycérides au niveau hépatique (*Tacconi et al ;1999*). Nos résultats montrent que le taux des TG hépatiques reste normal chez tous les lots de rats. Il a été démontré par certains auteurs que l'administration de régimes à base d'acides gras n-6 et n-3 à des rats rendus diabétiques diminue significativement la synthèse des TG (*Coulston,1999& Freyes et al.,2003*).Par ailleurs Il a été démontré que chez les obèses, on observe une augmentation de la concentration circulante d'acides gras libres provenant des tissus adipeux(*Kaare et al,1992 ; Lichtensen et al.,1998 & Loitout et al.,2002*), la lipolyse est augmentée malgré l'action anti-lipolytique de l'insuline, elle même plus élevée chez les obèses(*Vollen et al.,2001*) .

Les conséquences du diabète sucré se manifestent aussi par une atteinte rénale qui se manifeste essentiellement sous la forme d'une glomérulosclérose 5 à 15 ans après le diabète. Ces lésions affectent 15 à 30 % des patients présentant un diabète de type 2. Elle évolue vers une insuffisance rénale chronique dans 30 à 40% des cas.

D'autres atteintes rénales notamment peuvent également se développer. La glomérulosclérose diabétique résulte de l'interaction de multiples facteurs. Les principaux incriminés sont l'hyperfiltration , l'hypertension intra-glomérulaire et les complications métaboliques du diabète. Une concentration élevée d'insuline

plasmatique peut augmenter la rétention sodique et diminuer la clairance de l'acide urique. D'autres études tendraient à démontrer que cette réabsorption tubulaire de Na^+ ne serait directement liée à l'hyperinsulinémie, mais étroitement corrélée à l'activation des systèmes sympathique et rénine - angiotensine. Elle pourrait également dépendre d'une augmentation du volume du milieu extracellulaire (MEC) dans les reins. Les réponses compensatoires pour surmonter l'augmentation de réabsorption tubulaire et maintenir la balance sodique se traduisent par une vasodilatation rénale marquée et une augmentation du débit de la filtration glomérulaire (DFG). Cette vasodilatation chronique augmente la pression hydrostatique et par voie de conséquence inflige plus des contraintes de la lame basale glomérulaire. Ces phénomènes accompagnés d'une augmentation du taux des lipides circulants et d'une intolérance au glucose, pourraient être à l'origine de la glomérulosclérose et de la perte de fonctionnalité du néphron. Il existe des liens directs entre l'hyperglycémie, l'accumulation de protéines modifiées par glycation et le déclin fonctionnel des reins. Des travaux ultérieurs ont aussi prouvé par rapport à la fonction rénale les clairances de la créatinine et de l'urée sont élevées chez les diabétiques. Ces perturbations fonctionnelles ont entraîné une augmentation des clairances du zinc, du fer, du magnésium etc., une augmentation des taux sériques et urinaires de l'urée.

A partir de ces résultats, on a pu observer une nette régulation ainsi qu'une nette correction de la glycémie ainsi que des paramètres dits athérogènes (cholestérol, LDL-C et les triglycérides) chez les rats diabétiques recevant les régimes à base de nos différentes huiles (HT, HO et HC), et ces phénomènes sont observés principalement chez les rats recevant le régime à base de HC.

CHAPITRE II

STRESS OXYDATIF

INTRODUCTION

La découverte d'espèces chimiques radicalaires présentes normalement dans notre organisme a bouleversé notre compréhension sur les mécanismes biologiques. Ces radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable ; mais la production peut devenir excessive ou résulter de phénomènes toxiques exogènes et l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants. Dans les circonstances quotidiennes normales, des radicaux libres sont produits en permanence en faible quantité comme les médiateurs tissulaires ou les résidus des réactions énergétiques ou de défense. Cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense, d'ailleurs adaptatifs par rapport au niveau de radicaux présents. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/prooxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé " stress oxydant " (**Morel et al., 1999**).

La rupture d'équilibre peut provenir d'une défaillance nutritionnelle ou de la carence en un ou plusieurs des antioxydants apportés par la nutrition comme les vitamines ou les oligo-éléments, présents en quantité limitée dans l'alimentation .

Généralement, le stress oxydant sera la résultante de plusieurs de ces facteurs et se produira dans un tissu et un type cellulaire bien précis, objet de la défaillance et non pas dans tout l'organisme. Les radicaux libres peuvent aussi servir de relais physiologiques entre cellules différentes, dans la stimulation de certains récepteurs membranaires et régulent de nombreuses fonctions comme la vasodilatation des vaisseaux, la prolifération cellulaire. Les radicaux oxygénés pourraient même être les premiers responsables de l'activation des kinases.

Ayant besoin d'une certaine quantité d'espèces réactives de l'oxygène, l'organisme ne cherche donc pas à les détruire mais à contrôler leur niveau pour éviter le stress oxydant. Ceci explique la régulation très fine du génome antioxydant et de ses mécanismes d'adaptation (**Guzik et al., 2000**).

De très nombreux composés alimentaires peuvent aussi avoir ce comportement : polyphénols, alcaloïdes, phytates (**Brownlee et al.,1988 ; Bors et al 1990 & Diebolt et al.,2001**). Il existe de plus des composés endogènes synthétisés par les cellules et jouant le même rôle ; le plus important est le glutathion réduit qui protège non seulement contre les radicaux oxygénés, mais aussi contre les peroxydes ou le NO•.

La plupart des composés biologiques réagissant avec (donc piégeant) le radical hydroxyle, il conviendra de réserver le terme d'antioxydant à des composés dont la teneur dans les tissus diminue lors d'un stress oxydant *in vivo* et qui ne donnent pas de dérivés toxiques. L'autre stratégie utilisée est de nature enzymatique, visant à détruire les superoxydes et peroxydes. Ainsi, les superoxydes dismutases sont capables d'éliminer l'anion superoxyde par une réaction de dismutation, formant avec deux superoxydes une molécule d'oxygène et une molécule de peroxyde d'hydrogène.

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides. L'organisme peut aussi réagir contre ces composés anormaux par production d'anticorps, qui malheureusement peuvent aussi être des auto-anticorps créant une troisième vague d'attaque chimique.

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle. Si la chimie de l'attaque radicalaire des polysaccharides a été beaucoup moins étudiée que celle des autres macromolécules, il n'en demeure pas moins que les espèces réactives de l'oxygène attaquent les mucopolysaccharides et notamment les protéoglycanes du cartilage. Par ailleurs, le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques, en présence de traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes, H₂O₂ et OH•, qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhyde, formant un dérivé AGE. Ce phénomène de glycosoxydation est très important chez les diabétiques et

contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine. Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (SH). C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées. D'autres lésions irréversibles conduisent à la formation d'un intermédiaire radicalaire (**Graier et al.,1997 ;Hamilton et al.,2001 & Droge ,2002**).

Les conséquences biologiques du stress oxydant seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire. De légers stress augmenteront la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion, des stress moyens faciliteront l'apoptose, alors que de forts stress provoqueront une nécrose et des stress violents désorganiseront la membrane cellulaire, entraînant des lyses immédiates. De nombreuses autres anomalies biologiques sont induites par le stress oxydant : mutation, carcinogenèse, malformation des foetus, dépôt de protéines anormales, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt de lipides oxydés, immunosuppression. Le stress oxydant est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tels le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires (**Jain et al.,1982 ; Montagnier et al.,1998 &Favier ;2003**).

La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux (**Hamilton et al., 2001& Sohal et al.,2002**). En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en surexprimant certains gènes, le stress oxydant sera la principale cause initiale de plusieurs maladies : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aigu, oedème pulmonaire, vieillissement accéléré.

Les causes essentielles de ce stress oxydant sont soit d'origine nutritionnelle dans les cas de carences en vitamines et oligo-éléments, ou inversement de surcharges en

facteurs prooxydants (fer, acides gras), soit d'origine accidentelle (inflammation, exposition à des xénobiotiques prooxydants...), soit d'origine génétique. Le plus souvent, l'association de ces différents facteurs aboutira au mécanisme pathogène.

Le stress oxydant étant à l'origine de nombreuses maladies, il semble logique de chercher à le supprimer. Toutefois, il faut bien se garder d'être « simpliste » sur un sujet aussi complexe et ambigu. Tout d'abord, le stress oxydant est souvent à l'origine des premières anomalies responsables de modifications irréversibles de molécules et de cellules, et ces anomalies se produisent plusieurs années avant l'apparition des signes de la maladie qui sont irréversibles.

On peut envisager sous le titre d'« antioxydants » au sens large, l'ensemble des molécules susceptibles d'inhiber directement la production, de limiter la propagation ou de détruire les espèces actives de l'oxygène (Pincemail *et al.*, 1998 a, Pincemail *et al.*, 1998 b).

L'augmentation de l'apport nutritionnel en antioxydants visera donc essentiellement à prévenir ces maladies.

L'alimentation contient un grand nombre d'antioxydants, non seulement les vitamines (E, C, Q, β carotène) et les oligo-éléments (sélénium, cuivre, zinc, manganèse), mais aussi 600 sortes de caroténoïdes, 4 000 polyphénols et flavonoïdes (trouvés dans les choux, le thé, le vin, les céréales, les fruits), En dehors de la prévention primaire, l'apport d'antioxydants pourra être utile pour éviter les récives. Il permettra aussi de stabiliser la tolérance à l'insuline, d'améliorer l'immunité. Enfin, les antioxydants pourront être utilisés pour diminuer la toxicité des médicaments, souvent générateurs de radicaux oxygénés dans leur métabolisme. Toutefois, il faudra se méfier des effets paradoxaux de fortes doses d'antioxydants, car tous deviennent prooxydants s'ils sont administrés en excès (Kuzuya *et al.*, 1998).

Il a été récemment montré qu'il était ainsi possible de faire entrer des protéines antioxydantes dans des îlots de Langerhans de les protéger des stress oxydants très importants chez le diabétique.

Le stress oxydant est devenu une notion incontournable en biologie médicale et porteuse d'espoir thérapeutique, mais une notion plus complexe et plus riche que ce que nous en percevions initialement. De nombreuses lacunes demeurent dans l'arsenal thérapeutique contre le stress oxydant. Nous ne disposons d'antioxydants efficaces et utilisables en médecine que contre les radicaux superoxydes (peu toxiques) ou hydroxyles (difficiles à atteindre car réagissant instantanément). Il est donc capital de trouver de nouvelles molécules efficaces pour neutraliser le peroxyde d'hydrogène, l'oxygène singulet, le monoxyde d'azote et surtout le peroxyde d'azote.

Plusieurs études ont montré qu'au cours du diabète, le stress oxydant joue un rôle majeur dans l'apparition des complications et dans les réponses insuliniques. De ce fait, les patients diabétiques présentent un état de stress oxydant, c'est-à-dire de déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène et les défenses antioxydantes, au profit des premières (**Rouchy, 2001**) en augmentant la production des radicaux libres et/ou en déprimant les défenses antioxydantes naturelles. Par ailleurs, plusieurs études menées chez les patients diabétiques ont montré une sévère augmentation du stress oxydatif (**West, 2000**). En effet au cours du diabète l'équilibre oxydant /antioxydant est modifié, Ainsi l'effet protecteur des enzymes antioxydantes peut diminuer suite à leurs glycation (**Leonhardt et al., 1996, Maxwells et al., 1997 & Szaleczky et al., 1997**).

Pour cela le régime alimentaire est un facteur critique pour la régulation des niveaux de glucose dans le sang chez les diabétiques, il maintient la constante de l'ensemble des fonctions de l'organisme. Plusieurs études ont démontré que beaucoup de composants naturellement présents dans les huiles végétales ont des propriétés bénéfiques sur la santé et le traitement de certaines maladies. (**Verschuren et al, 1995 & Mazlen, 2000**).

Le rapport P/S est une composante aussi importante que la masse de lipides ingérés. Si l'augmentation de ce rapport est souhaitable, il ne doit pas favoriser outrancièrement le risque associé au stress oxydant, lui-même croissant avec l'insaturation. Ce rapport dépendra aussi du statut anti/pro-oxydant du sujet.

Donc, et comme source de graisses végétales, notre choix s'est porté sur l'huile d'olive et l'huile de coloquinte.

L'huile d'olive est caractérisée d'une part par sa composition en acides gras mono insaturés (64,8 %) : l'acide oléique, (Sebbagh *et al*, 2007) d'autre par la présence de composant mineurs, notamment par des teneurs non négligeables d'antioxydants. (Bernard, 1997 & Wahl, 2004).

L'huile de coloquinte est caractérisé par sa richesse en acide gras poly insaturés (70,3%), principalement l'acide linoléique (60-70%) et l'acide oléique (11,7-15%) (Sebbagh *et al*, 2007).

Par ailleurs les propriétés antioxydants de l'huile d'olive jouent un grand rôle dans la prévention des maladies cardiovasculaires. De ce fait plusieurs études ont comparé les effets de régime riche en acides gras mono insaturés avec des régimes riche en acides gras poly insaturés sur la capacité des LDL (Low density lipoprotéin) à développer des modifications oxydatives. Il a été démontré que les LDL d'individus consommant des graisses mono insaturées sont moins sensibles aux modification oxydatives. (Berry *et al*, 1991 ; Delplanque *et al*, 2002 & Wilkins *et al*, 2004).

L'appréciation de l'importance du stress oxydant de nombreuses pathologies rend nécessaire l'utilisation de différents dosages dont les plus utilisés sont : le malondialdéhyde et le glutathion (Léfèvre *et al*, 1998 & Gutman, 2000).

Le malondialdéhyde est un des produits terminaux formés lors de la décomposition des acides gras poly insaturés médiée par les radicaux libres, il est un

excellent substrat des peroxydases (**Bonnes *et al*, 1992**) de plus le glutathions reste une molécule antioxydante de petite taille qui protège les cellules, les tissus et les organes contre le stress oxydatif. (**Jones *et al*, 2002**), il est sous deux formes, l'une réduite GSH, l'autre oxydée GSSG. Le GSH empêche certains processus d'oxydation de la membrane probablement par intervention de radicaux libres. Il existe un système enzymatique particulier pour réduire le glutathion : c'est la glutathion réductase et autre système enzymatique pour oxyder cet glutathion : c'est la glutathion peroxydase (**Grankvist *et al*, 1981 & Corrocher *et al*, 1998**).

Dans cette partie, on a déterminé le statut antioxydant chez des rats mâles de souche « wistar » non diabétiques et diabétiques, par le dosage de quelques paramètres antioxydants : malondialdéhyde et le glutathion, vitamines à pouvoir antioxydant (A,E et C) ainsi que quelques enzymes tel que (la SOD, la GLut red et la glut dis). On a introduit l'huile d'olive et l'huile de coloquinte dans un régime alimentaire chez ces rats mâles « wistar » pour vérifier expérimentalement l'impact de ces huiles sur la régulation et la prévention du diabète et le stress oxydatif, et de déterminer la relation entre la constitution de ces huiles et les paramètres antioxydants.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

Les valeurs moyennes du MDA et du Glutathion hépatiques sont exprimées en n mole/g de foie (tableau 16)

Nos résultats montrent que tous les rats diabétiques présentent une augmentation significative du MDA par rapport à leur rats non diabétiques quelque soit le régime mais cette augmentation reste dans les normes physiologiques. Pour le glutathion, on note une diminution significative chez les rats diabétiques par rapport aux rats non diabétiques et ceci quelque soit le régime donné.

Les valeurs moyennes des enzymes érythrocytaires sont exprimées en U/g Hb (tableau 17).

Nos résultats montrent que toutes les enzymes (superoxyde dismutase, la glutathion réductase et la glutathion peroxydase) restent significativement basses chez tous les rats diabétiques par rapport aux rats non diabétiques quelque soit le régime donné.

Les valeurs moyennes des vitamines (A, E et C) sont exprimées en µg /ml, tableau (18).

On remarque que les valeurs moyennes de la vitamine A et de la vitamine C sont significativement basses chez les rats diabétiques par rapport aux rats non diabétiques quelque soit le régime administré. Alors que les valeurs moyennes de la vitamine E restent significativement élevées chez les rats diabétiques par rapport aux rats non diabétiques quelque soit le régime administré.

Tableau16 : Valeurs moyennes du MDA (nmole/g de foie) et du Glutathion hépatiques (mmole/g de foie) chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes.

	Rats non diabétiques (HT) (n=5)	Rats diabétiques (HT) (n=5)	Rats non diabétiques (HO) (n=5)	Rats diabétiques (HO) (n=5)	Rats non diabétiques (HC) (n=5)	Rats diabétiques (HC) (n=5)
MDA (n mole/g)	35,92±0,58	38,64*±0,36	35.65±0.75	39.11±0.69	46,95±2,01	51,14*±0,72
Glutathion (mmole/g)	0,9±0,06	0,75±0,05	2.65±0.16	0.85*±0.03	0,98±0,03	0,8±0,04

Tableau17 : Valeurs moyennes des enzymes érythrocytaires (U/g Hb) chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes

	Rats non diabétiques (HT) (n=5)	Rats diabétiques (HT) (n=5)	Rats non diabétiques (HO) (n=5)	Rats diabétiques (HO)(n=5)	Rats non diabétiques (HC) (n=5)	Rats diabétiques (HC) (n=5)
SOD U/g Hb	858.38±6.93	793.24*±3.62	609.81±6.48	501±3.84	403.98±3.76	206.1*±9.08
GSSG-red U/g Hb	84.4±1.85	56.04*±1.56	79.45±2.13	64.26±1.50	89.36±2.45	74.62*±2.59
GSH-PX U/g Hb	133.24±1.9	67.20*±2.31	143.2±1.82	88.40±1.98	243.32±2.30	198.02*±1.4

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± l'erreur standard
 p* < 0.05 rats diabétiques versus rats non diabétiques pour le même régime

Tableau 18: Valeurs moyennes des vitamines plasmatiques ($\mu\text{g/ml}$) chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes

	Rats non diabétiques (HT)(n=5)	Rats diabétiques (HT) (n=5)	Rats non diabétiques (HO)(n=5)	Rats diabétiques (HO)(n=5)	Rats non diabétiques (HC)(n=5)	Rats diabétiques (HC)(n=5)
Vit A ($\mu\text{g/ml}$)	1.06 \pm 1.32	12.0* \pm 0.6	13.12 \pm 0.34	8.42* \pm 1.40	10 \pm 1.08	7.94* \pm 0.75
Vit E ($\mu\text{g/ml}$)	8.7 \pm 0.9	11.6 \pm 0.54	10.42 \pm 0.45	13.22* \pm 0.84	9.19 \pm 0.96	15.08 \pm 0.62
Vit C ($\mu\text{g/ml}$)	17.03 \pm 2.13	14.27* \pm 2.32	14.12 \pm 1.13	15.44* \pm 0.13	18.8 \pm 1.2	16.22* \pm 1.3

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm l'erreur standard
 P* < 0.05 rats diabétiques versus rats non diabétiques pour le même régime

DISCUSSION

Le stress oxydatif est fonction de la quantité de radicaux libres qui concernent l'organisme et de l'efficacité de ses défenses antioxydantes (statut vitaminique et minéral en particulier). Le stress oxydatif peut être évalué par un certain nombre de mesures biologiques.

Le plasma contient un grand nombre de substances douées d'un pouvoir anti-oxydant ; elles sont d'ailleurs présentes à des concentrations extrêmement variables. On peut les classer selon 3 catégories :

Les chélateurs de métaux comme la transferrine et la céruloplasmine qui s'opposent à la phase d'initiation de la production des radicaux libres oxygénés ;

Les capteurs de radicaux libres qui agissent sur la phase de propagation de la peroxydation lipidique ; il s'agit des vitamines E et C, du glutathion réduit, de l'acide urique, de la bilirubine et de certaines protéines comme la sérualbumine.

Les enzymes anti-oxydantes comme la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase. Toutes fois leur activité dans le plasma est faible (**Bode *et al.*, 1993, Cao *et al.*, 1993 & Beauchamps *et al.*, 1997**).

Il est maintenant admis que des concentrations élevées de glucose dans les milieux extra et intracellulaires induisent un stress oxydant défini comme un déséquilibre de la balance entre pro-oxydant et anti-oxydants (**Gerald ,2000&Paris *et al.*,2003**). Plusieurs mécanismes semblent impliqués dans la genèse de ce stress oxydant. En faisant appel aux marqueurs classiques, un stress oxydant a été mis en évidence dans le diabète expérimental chez l'animal et chez les patients diabétiques de type 1 et 2. Les macromolécules, comme les lipoprotéines et l'acide désoxyribonucléique subissent également des dommages dus aux radicaux libres dans le diabète sucré.

Une supplémentation en antioxydant a été envisagée comme thérapeutique d'appoint. Des études réalisées sur des cellules endothéliales d'origine humaine, montre que des concentrations élevées en glucose augmentent les activités des

enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) ainsi que l'expression des ARN_m de ces enzymes selon les auteurs de cette étude, la surexpression cellulaire de ces enzymes anti-oxydantes constitue une réponse au stress oxydant consécutif à des taux de glucose élevés (Nakazono *et al.*,1991 ; Fuller *et al.*,1996 ;Kushi ,1999 &Poitout *et al.*,2001). Plusieurs mécanismes semblent impliqués dans le développement d'un stress oxydant en présence de concentration élevées de glucose : l'auto oxydation du glucose, la glycation des protéines et la voie des polyols.

Dans le diabète expérimental du rats induit par la streptozotocine, il a été observé une augmentation de la vitamine E à la fois dans le plasma et dans les organes de l'animal (cœur et foie) les investigations menées chez des patients diabétiques ont donné lieu à des résultats très hétérogènes . En effet selon les auteurs le taux de la vitamine E peut être inchangé , augmenté ou diminué (Prech *et al.*,1997&Pryor ,2000).

La vitamine C a également fait l'objet de plusieurs investigations chez l'animal et chez l'Homme. On sait le rôle important que joue cette substance anti oxydante puisqu'elle permet la régénération de la vitamine E. Selon certains auteurs, les concentrations plasmatiques en vitamine C sont inchangées chez les diabétiques (Cerellio *et al.*,1997). En revanche Asayama *et al.*,1996 trouvent des valeurs plasmatiques augmentées dans une population de diabétiques de type 1 alors qu'Armstrong *et al.*,1991 mentionnent des valeurs nettement abaissées dans une population de diabétiques de type 2.

De nombreuses études ont été consacrées à la détermination de l'activité des enzymes anti-oxydantes, et en particulier de la superoxyde dismutase. Ces détermination ont été essentiellement effectuées sur les érythrocytes. les résultats obtenus sont très discordants (Sinclar *et al.*, 1997 &Thérond *et al.*,2000). Ainsi, l'activité de la superoxy dismutase érythrocytaire a été trouvée soit inchangée, soit augmentée, soit diminuée chez des patients diabétiques de type 2. par ailleurs, il a

été rapporté , chez des patients diabétiques mal équilibrés, que la superoxyde dismutase érythrocytaire présente un taux de glycation élevé avec, comme conséquence , une perte de l'activité de l'enzyme (**Schackenberg *et al.*,1998 & Zelko, 2002**). Par ailleurs l'activité de la glutathion peroxydase plasmatiques est élevée chez les deux types de diabétiques alors que l'activité érythrocytaire de l'enzyme est inchangée ou abaissée dans le diabète de type 1 et augmentée dans le diabète de type 2 (**Favier, 2003**) .

Par ailleurs, plusieurs publications démontrent qu'un traitement anti-oxydant améliore la sensibilité des tissus à l'insuline dans le diabète de type2 : **Polisso, 2000** a observé qu'un traitement anti-oxydant par la vitamine E augmente l'utilisation globale du glucose, et en particulier son utilisation non oxydative. Le même groupe a montré les mêmes effets avec la vitamine C sur la sensibilité à l'insuline (**May,1998**).observant de plus une amélioration des lipides circulants (**Serhan *et al.*,2004**).

De ce fait, on constate, à la fois pour les systèmes de défense non enzymatiques et enzymatiques, une grande discordance des résultats obtenus chez les patients diabétiques. Ces divergences sont vraisemblablement dues à l'hétérogénéité des populations diabétiques étudiées, au degré de leur contrôle glycémique, à leur âge et à la présence ou non de complications vasculaires. De nouvelles études s'avèrent nécessaires afin de mieux préciser l'influence de l'ensemble de ces facteurs.

CHAPITRE III

MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES ET PLASTICITE DU PANCREAS

INTRODUCTION

1. Embryogenèse du pancréas et apparition des cellules exocrines

- **Organogenèse du pancréas :**

Le pancréas se développe à partir de deux bourgeons, l'un ventral, l'autre dorsal, qui dérivent de l'intestin primitif, qui est d'origine endodermique. Le bourgeon dorsal, issu de la paroi du duodénum, apparaît au 9.5^{ème} jour de gestation chez la souris et au 10.5^{ème} jour chez le rat. Chez l'Homme, il apparaît entre la 4^{ème} et la 5^{ème} semaine de gestation. Le bourgeon ventral se développe plus tardivement au niveau de la jonction du canal biliaire hépatique et de la paroi intestinal. Les deux bourgeons pancréatiques se développent indépendamment l'un de l'autre jusqu'à la 7^{ème} semaine de gestation chez l'Homme et le 16-17^{ème} jour chez le rat. A ce moment, le futur duodénum subit une rotation amenant le bourgeon ventral en position caudale par rapport au bourgeon dorsal permettant ainsi la fusion des deux bourgeons. Des excroissances se forment alors à partir de l'endoderme, pénétrant dans le mésoderme qui les entourent et formant des structures très ramifiées qui constituent les canalicules et les acini (revue par Slack,1995).

- **Apparition des cellules exocrines :**

Les enzymes digestives produites par le pancréas exocrine mature sont détectables dans l'intestin primitif de l'embryon (revue par Pictet et Rutter,1972). Lors de la première phase importante du développement du pancréas, qui correspond à la formation du diverticule pancréatique, de faibles quantités d'enzymes hydrolytiques sont décelées. Cependant, à ce stade très précoce, aucune cellule exocrine différenciée n'est détectable. Au cours de cette phase initiale du développement, les cellules du mésenchyme s'accumulent autour de l'intestin primitif formant une couche cellulaire qui coiffe le diverticule pancréatique. Les facteurs synthétisés par le tissu mésenchymateux sont essentiels à la prolifération des cellules épithéliales. Après le première phase du développement, il existe une période de croissance rapide appelée stade "protodifférencié". Elle est caractérisée par un niveau faible et constant des

produits spécifiques du tissu exocrine et par l'absence de différenciation cellulaire très active permet la formation de nouvelles structures lobulaires. Le stade "protodifférencié" est suivi d'une phase de différenciation au cours de laquelle la synthèse des enzymes pancréatiques s'accroît considérablement et conduit à la formation des grains de zymogènes.

2. Embryogenèse du pancréas endocrine :

- **Origine embryologique**

L'origine embryologique précise du pancréas endocrine reste un sujet de débat depuis plus de vingt ans. Deux théories ont été avancées pour tenter d'expliquer l'ontogénèse des îlots de langerhans : l'hypothèse de l'origine endodermique et celle de l'origine neurectodermique.

L'hypothèse « endodermique » : des expériences réalisées à partir d'embryons de rat ont montré que l'endoderme et le mésoderme maintenus en culture pouvaient donner naissance au pancréas endocrine malgré l'ablation du neurectoderme avant la migration des crêtes neurales (Pictet *et al.*, 1976). Les travaux de **Le Douarin (Le Douarin, 1978)** ont montré que l'implantation précoce de crêtes neurales de caille dans un embryon de poulet produit des chimères dans lesquelles aucune cellule d'origine "caille" n'apparaît dans les îlots pancréatiques alors que des cellules d'origine "caille" apparaissent dans l'intestin. Ces mêmes auteurs ont également montré que des cultures de mésoderme et endoderme issus d'embryons de souris âgées de 9 jours contenaient des cellules endocrines après une semaine de culture (Teitelman, 1990). Ces cellules localisées à proximité de l'intestin primitif expriment du glucagon, la NSE (neuron-spécifique enolase) et la tyrosine hydroxylase. Ces données sont très fortement en faveur de l'hypothèse de l'origine embryologique

endodermique des îlots pancréatiques et cette hypothèse prévaut largement actuellement. Cependant, aucune des expériences précitées, exclut la possibilité d'une migration très précoce de cellules d'origine neurectodermique vers la région entéropancréatique. De plus, certains arguments plaident aussi en faveur d'une origine neurectodermique du pancréas.

- **L'hypothèse neurectodermique :**

L'origine neurectodermique des cellules endocrines a été proposée par **Pearse (Pearse, 1977)** qui s'appuyait sur des travaux réalisés par **Feyrter (revue par le Douarin, 1988)**. En 1938, **Feyrter** avait observé la présence de cellules endocrines dispersées dans le tractus gastro-intestinal et notamment dans l'intestin et il proposa que ces cellules formaient une sorte d'organe endocrinien diffus. Cependant, pour **Feyrter**, ce système agissait plutôt par des effets paracrines que par des effets endocrines. Plus tard, **Pearse** montra qu'un certain nombre de ces cellules possédaient certaines caractéristiques ultrastructurales communes et avaient la capacité de capter des précurseurs d'amines et de décarboxyler. Il appela cette catégorie cellulaire, les cellules APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). L'originalité de la théorie de **Pearse** a été de proposer que les cellules APUD constituaient un système neuroendocrinien diffus ayant pour fonction la production de polypeptides hormonaux et ayant pour origine un précurseur commun dérivant des crêtes neurales (**Pearse, 1977**). Les cellules chromaffines de la médullosurrénale, les cellules corticotropes et mélanotropes de l'hypophyse, certaines cellules endocrines de l'épithélium intestinal et des cellules produisant des neuropeptides.

En résumé, de solides arguments expérimentaux appuient l'hypothèse d'une origine endodermique du pancréas endocrine, mais on reste troublé par les nombreuses caractéristiques communes aux cellules B pancréatiques et aux cellules nerveuses.

Le pancréas endocrine représente environ 2% du pancréas total chez les mammifères. Les cellules endocrines sont regroupés en amas compacts et sphériques appelés îlots de langerhans (du nom **Meda et al.,1981**) qui le premier, décrivit ces structures pancréatiques en 1869 Les îlots de Langerhans sont disséminés au sein du pancréas exocrine chez les vertébrés les plus évolués. Chez les espèces les plus primitives, les cellules endocrines sont encore dispersées dans l'épithélium digestif. Chez l'Homme, le pancréas endocrine est constitué de 1 à 2 millions d'îlots, chaque îlot contenant en moyenne 2500 cellules. Les cellules ne sont pas organisées autour de canaux collecteurs. Elles sont richement irriguées. Ainsi, leurs sécrétions endocrines sont d'abord déversées dans l'espace extracellulaire avant d'être drainées dans le sang. Les méthodes classiques d'histologie ont permis de révéler quatre types cellulaires principaux au sein des îlots en fonction de leur affinité tinctoriale :

Les cellules B (ou β) sécrétrices d'insuline, seule hormone hypoglycémiante, représentent la majorité des cellules de l'îlot (environ 80%). Les cellules B sécrètent également le peptide amyloïde, ou amyline, et l'acide λ -amino butyrique (GABA).

Les cellules A (ou α) sécrétrices de glucagon, hormone hyperglycémiante, représentent 15 à 20% de la masse insulaire.

Les cellules D(ou δ ou AI) sécrétrices de somatostatine inhibitrices de la sécrétion d'insuline et de glucagon, représentent 2-5% de l'îlot.

Les cellules PP sécrétrices du polypeptide pancréatique, dont le rôle physiologique n'est pas encore bien élucidé, ne représentent que 1% de la masse des cellules endocrines.

Les cellules endocrines sont séparées par une capsule de collagène qui entoure l'îlot. Les différents types cellulaires au sein de chaque îlot établissent de nombreuses jonctions lacunaires qui permettent de faire transiter des petites molécules telles que des ions (le calcium notamment) ou l'AMPc (**Meda et al.,1981**). Grâce à ce réseau de communication intercellulaire, les cellules d'un îlot fonctionnent comme un syncytium, micro-organe très élaboré où chacun des types cellulaires participe au fonctionnement intégré de l'ensemble. L'intégrité de l'architecture de l'îlot est

indispensable au bon fonctionnement de chacune des cellules endocrines (**Halban et al.,1982&Pipeleers et al.,1982;**) et à une réponse coordonnée des cellules du pancréas endocrine à un stimulus.

La localisation précise des différentes catégories cellulaires est caractéristique d'un îlot de Langerhans d'une espèce donnée chez les mammifères. Ainsi, chez les rongeurs, les cellules B occupent le centre de l'îlot, et les cellules A, D et PP occupent la périphérie . Chez l'Homme, on observe le même type d'organisation, mais la séparation nette entre les cellules B et non B est moins évidente. Dans d'autres espèces telles que le singe, le chat ou le cheval, la situation est inversée (cellules non-B au centre de l'îlot et cellules B à la périphérie).

Il existe une hétérogénéité de la répartition des îlots et de leur contenu dans le pancréas. La densité en îlots est plus importante dans la région de la « queue » (région proche de la rate ou région dorsale) que dans la région de la « tête » du pancréas (ou région ventrale). De plus, la proportion relative des cellules A et PP dans les îlots varie selon la région du pancréas. Ainsi, dans la région de la tête, les îlots contiennent essentiellement des cellules A. la proportion relative des autres types cellulaires (cellules B et cellules D) n'est pas modifiée selon la région du pancréas. Il existe donc deux catégories d'îlots caractérisés par une densité différentes en cellules A et PP..

A l'échelon moléculaire, le développement du pancréas endocrine dépend de gènes qui contrôlent la différenciation et la prolifération cellulaire.

La mise en place et la différenciation de cellules endocrines au cours du pancréas à réguler l'homéostasie glucidique au cours de la vie néonatale et de la vie adulte. Un autre point à prendre en compte est celui de la croissance de ces cellules, qui va déterminer leur proportion relative dans l'îlot. Ce point est particulièrement important pour les cellules B, type cellulaire largement majoritaire du pancréas endocrine, et dont la masse est un élément essentiel de l'activité insulinosécrétrice du pancréas et, donc de la régulation de l'homéostasie glucidique.

La masse des cellules B augmente au cours de la vie embryonnaire et tout au long de la période postnatale. Elle est contrôlée à chaque instant par l'équilibre entre la mort et la croissance cellulaire. Trois processus régissent cet équilibre :

- La réplication des cellules B différenciées préexistantes .
- La différenciation de cellules souches en cellules B, ou néogénèse.
- La mort cellulaire programmée, ou apoptose.

Pendant de nombreuses années, on a pensé que la masse des cellules B était déterminée à la naissance de façon quasi définitive. A l'heure actuelle, on sait que les trois processus définis plus haut existent aussi à l'âge adulte, et permettent d'adapter la masse des cellules B aux conditions physiologiques et extra-physiologiques .

Chez le nouveau né de mammifères, la croissance des cellules B est due principalement à la réplication de cellules différenciées préexistantes (**revue par Swenn, 1992**). Des études de la prolifération des cellules B réalisées sur des îlots des rongeurs et des îlots humains ont montré qu'avec l'âge, la capacité des cellules à se diviser diminue (**Swenn, 1983 & Tyberg et coll., 1996**). Ainsi, chez le rat âgé de trois mois, moins de 3% des cellules B prolifèrent (**Swenn, 1983**).

Les différentes étapes du cycle de division cellulaire des cellules B ont été étudiées par **Swenn (1982 ; 1984)**. En utilisant un système d'îlots isolés de foetus de rat où le cycle cellulaire était synchronisé, il a montré que le cycle des cellules B dure environ 15 heures. Il est divisé en 4 phases de durée différentes :

- ❖ La phase G1 (2 heures 30) : la cellule synthétise les ARN et les protéines nécessaires à la réplication de l'ADN.
- ❖ La phase S (6 heures 20) : l'ADN se réplique.
- ❖ La phase G2 (5 heures 30) : les erreurs de réplifications de l'ADN sont réparées.
- ❖ La phase M (30 minutes) : les chromosomes dupliqués sont répartis dans les deux cellules filles.

Malgré la faible proportion de cellules en prolifération, le temps relativement court du cycle cellulaire pourrait permettre le renouvellement permanent des cellules B au sein du pancréas. Ainsi, chez le rat adulte, 50 % des cellules B sont renouvelées tous les 1 à 2 mois (**Fine good et al.,1995**).

Des études *in vivo* et *in vitro* ont montré que les cellules B répondent aux mêmes stimuli chez l'adulte et chez le fœtus. Ces facteurs, nutriments, hormones ou facteurs de croissance, permettent un contrôle physiologique très étroit de la réplication des cellules B. les facteurs qui régulent la, prolifération cellulaire ne semblent pas influencer sur la durée des différentes phases du cycle mais plutôt sur l'entrée des cellules en phase G1 ou sur la poursuite du cycle cellulaire (**revue par Swenn,1992**).

Parmi les éléments indispensables à la réplication des cellules B, un apport suffisant en nutriments et en facteurs de croissance est déterminant.

Le glucose , les acides aminés et les facteurs de croissance comme hormone de croissance et les insulin-like Growth Factors, IGF , insuline et B celluline ,ainsi que l'apport en acides gras vue que le métabolisme de ces deniers à tendance à jouer un rôle important dans la structure cellulaire, signalisation cellulaire, synthèse et plasticité. En effet, plusieurs études ont montré que la placticité ainsi que l'efficacité fonctionnelle de la majorité des cellules (endocrines) dépendent de l'aspect qualitatif et du pourcentage des acides gras ingérés.

Néogénèse des cellules B :

Néogénèse chez le nouveau né

Chez le nouveau né la capacité de néogénèse du pancréas endocrine reste élevée. Ceci a été démontré initialement par des expériences utilisant la streptozotocine, agent cytotoxique spécifique des cellules B (**Portha et al, 1974**). L'injection de streptozotocine à la naissance détruit massivement des cellules B et un diabète sévère apparaît (**Portha et al., 1974 ;Bonner et al.,1981**). Ce diabète sévère évolue par la

suite vers un diabète beaucoup plus modéré s'apparentant au DNID (revue par **Portha et al., 1994**). **Cantenys et al.,(1981)** ont montré que cette évolution correspondait à une régénération partielle du pancréas grâce au processus de néogénèse. Plus tard, **Wang et al.(1994)** montraient que cette régénération était aussi due en partie à la réplication des cellules B préexistantes.

Néogénèse chez l'adulte :

On a longtemps pensé qu'à l'âge adulte, le renouvellement de la masse insulaire était presque exclusivement à la réplication des cellules préexistante, plutôt qu'à une néogénèse. Mais, **Müller et al.(1990)** ont montré que l'activité proliférative des cellules insulaires diminue avec l'âge alors que la prolifération des cellules canalaire reste importante. De plus, chez le rat adulte, la présence de bourgeonnements de cellules insulaires à partir des canaux indique que le processus pourrait être présent (**Bertelli et al.,1994**). En 1998, **Bouwens & Pipleers** ont montré qu'il existait une néogénèse insulaire chez l'homme, dans le pancréas d'individus âgés de 17 à 49 ans. Chez les rongeurs, l'étude du processus de néogénèse a été réalisée dans plusieurs modèles utilisant des agents diabétogènes ou des techniques chirurgicales, qui conduisent à la régénération, plus ou moins complète, du pancréas.

Plasticité du pancréas endocrine chez le sujet adulte :

L'homéostasie glucidique est maintenue grâce au contrôle rigoureux de la quantité d'insuline par les cellules B. cette quantité d'insuline est régulée par des modifications rapides du taux d'hormones libérées par des cellules b individuelles en fonction des variations de concentrations de glucose circulant. Cependant, il existe également une régulation à plus long terme qui permet d'adapter la production d'insuline par des changements de la masse totale des cellules B aux modifications de son environnement. Ainsi, on observe des variations de la masse des cellules B lorsque la demande en insuline augmente. L'accroissement de cette demande s'observe dans des situations physiologiques ou physiopathologiques où il existe une diminution de

l'efficacité biologique de l'insuline (insulinorésistance), telles que la grossesse ou l'obésité.

De ce fait, on peut dire que l'alimentation exerce une influence sur le risque de diabète revient à énoncer une banalité. Toutefois, parmi les nombreuses recommandations et conseils, il n'est pas toujours aisé de faire la part des choses. C'est l'intérêt d'une nouvelle étude ayant passé au crible les données épidémiologiques, expérimentales et celles provenant d'études d'intervention axées sur la nutrition. Les études humaines effectuées avec un suivi important sont celles qui comptent le plus sur l'échelle des valeurs. Les auteurs font ainsi émerger les grandes relations existantes, en les classant selon le degré de certitudes.

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

Poids du pancréas : les valeurs moyennes du poids du pancréas des différents lots de rats sont exprimées en mg et représentées sur la figure (14) et le tableau (19) en annexes.

Nos résultats montrent une diminution significative chez les rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HO par rapport aux rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HT. Par contre les rats non diabétiques recevant le régime à base de HC présentent une augmentation significative comparés aux rats non diabétiques recevant le régime à base de HT. On remarque aussi que les rats diabétiques présentent un poids de pancréas diminué par rapport aux rats non diabétiques et ceci quelque soit le régime donné.

Le surface totale du pancréas : les résultats sont exprimés en μm^2 et sont représentés sur la figure 15 et le tableau 19 en annexes.

Nos résultats ne montrent aucune différence significative entre les rats et ceci que ce soit chez les rats diabétiques ou non diabétiques.

La surface des îlots : les valeurs moyennes de la surface des îlots de Langerhans sont exprimées en μm^2 sur le figure 16 et tableau 19 en annexes.

On remarque une augmentation significative chez les rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HO par rapport aux rats ayant reçu le régime à base de HT. D'autre part, on remarque que les rats diabétiques recevant les régimes à base de HT présentent une diminution significative comparés aux rats non diabétiques recevant le même régime, en revanche les rats diabétiques recevant le régime à base de HO présentent une augmentations significative comparés aux rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HT. Par ailleurs on remarques que les rats diabétiques recevant le régime à base de HO présentent une diminution significative les comparant aux rats non diabétiques ayant reçu le même régime.

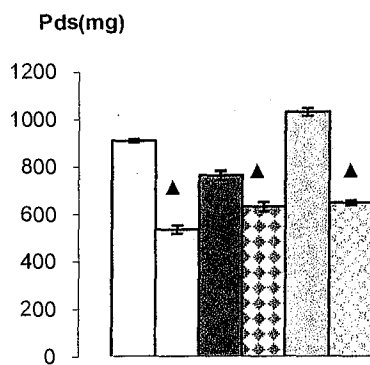
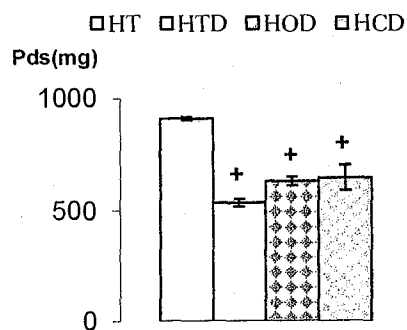
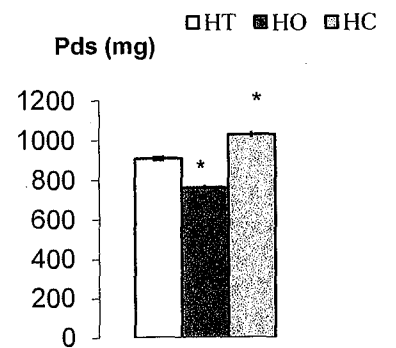


Figure 14 : Valeurs moyennes du poids du pancréas chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT, HO et HC) ($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0.05^$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT*

$P < 0.05^+$: différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0.05^\wedge$: différence significative (HTD/HT, HOD/HO, et HCD/HC)

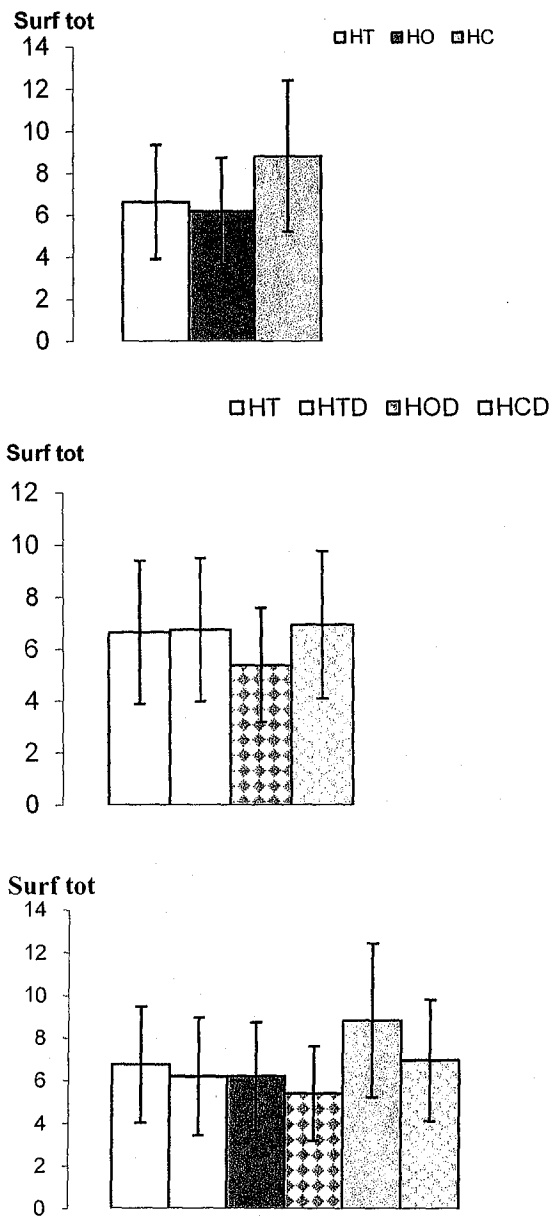


Figure 15 : Surface totale du pancréas chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC)($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0.05^$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT*

$P < 0.05^+$: différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0.05^\Delta$: différence significative (HTD/HT, HOD/HO, et HCD/HC)

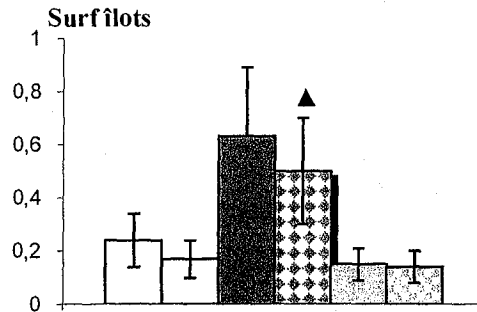
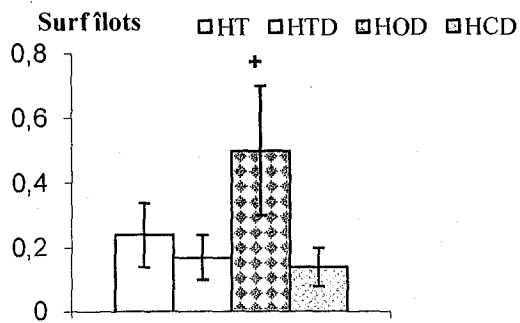
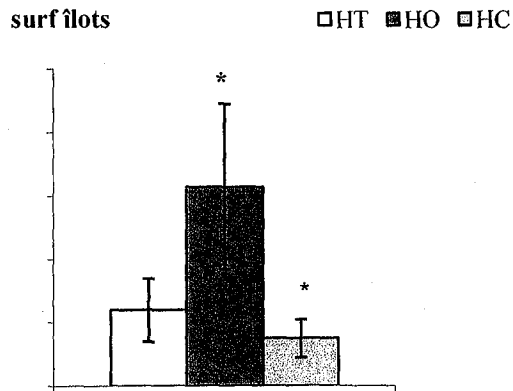


Figure 16 : Surface des îlots chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC)($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

*$P < 0.05$ * : différence significative (HO et HC) par rapport à HT*

$P < 0.05$ + : différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0.05$ ▲ : différence significative (HTD/HT,HOD/HO,et HCD/HC)

On remarque une diminution significative chez les rats non diabétiques recevant le régime à base de HC par rapport aux rats non diabétiques recevant le régime à base de HT

Le pourcentage des cellules B : les valeurs moyennes sont exprimées en % des cellules B sont représentées sur la figure 17 et tableau 19 en annexes.

Les valeurs obtenues montrent une diminution significative chez tous les rats diabétiques les comparant aux rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HT. Le même résultat est obtenu chez les rats diabétiques par rapport aux rats non diabétiques recevant les mêmes régimes respectivement.

La masse des cellules B : les valeurs sont exprimées en mg/pancréas sur la figure 18, Tableau 19 en annexes.

Nos résultats montrent que les valeurs moyennes présentent une diminution significative chez les rats diabétiques ayant reçu le régime à base de HT par rapport aux non diabétiques ayant reçu le même régime et la même observation est faite concernant les rats diabétiques ayant reçu les régimes à base de HO les comparant avec les rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HT.

La surface des cellules B : les valeurs moyennes de la surface des cellules B sont exprimées en $\mu\text{m}^2/\text{CB}$ et sont représentées par la figure 19 ; Tableau 19.

On remarque que les valeurs moyennes représentent une diminution significative chez les rats diabétiques recevant les régimes HT et HO par rapport aux rats non diabétiques recevant le régime à base de HT .

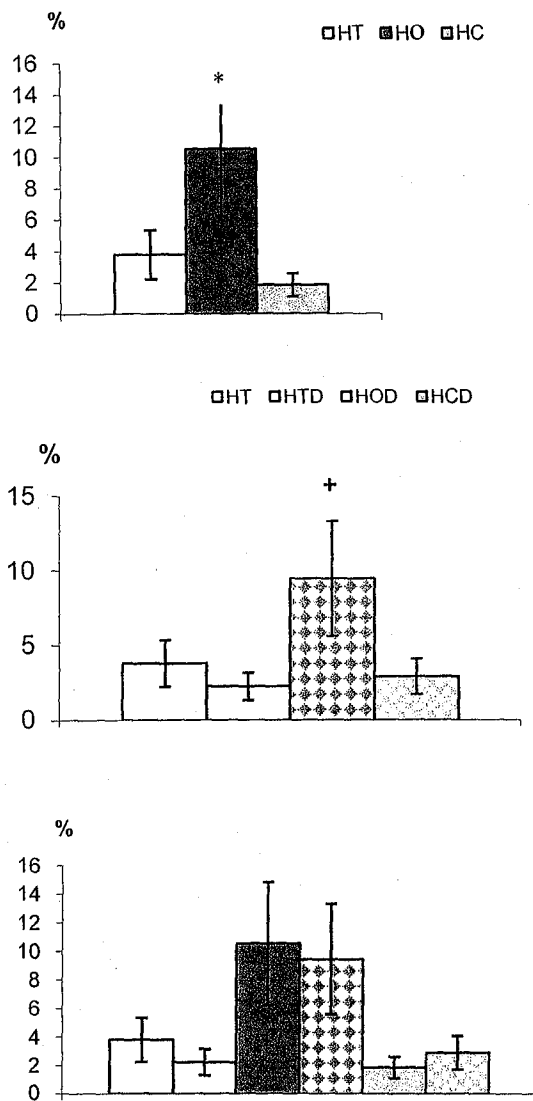


Figure 17 : Les cellules B en pourcentage du pancréas chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC)($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)
 $P < 0.05$ * : différence significative (HO et HC) par rapport à HT
 $P < 0.05$ + : différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT
 $P < 0.05$ \blacktriangle : différence significative (HTD/HT,HOD/HO,et HCD/HC)

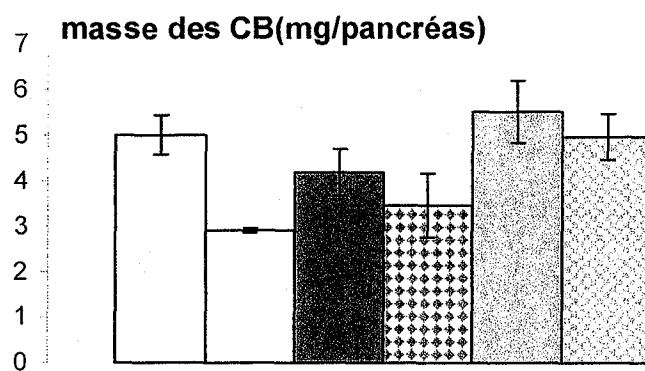
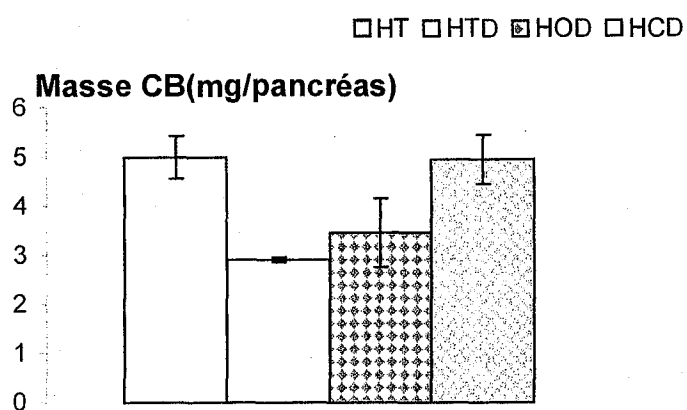
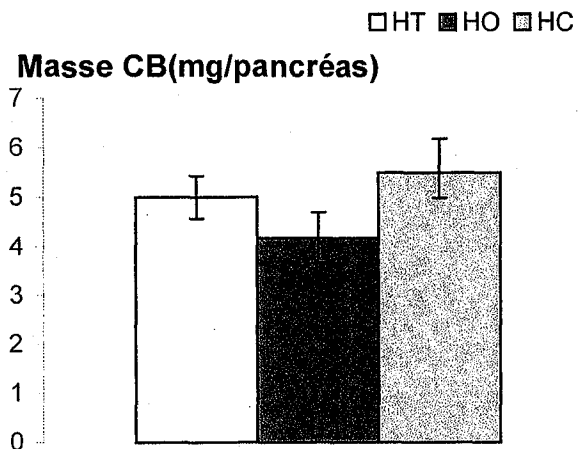


Figure 18 : Valeurs moyennes de la masse des cellules B chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC)($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0.05^$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT*

$P < 0.05^+$: différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0.05^\wedge$: différence significative (HTD/HT, HOD/HO, et HCD/HC)

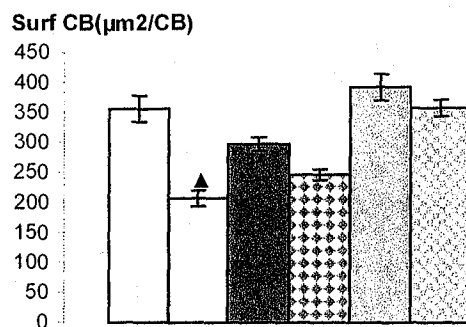
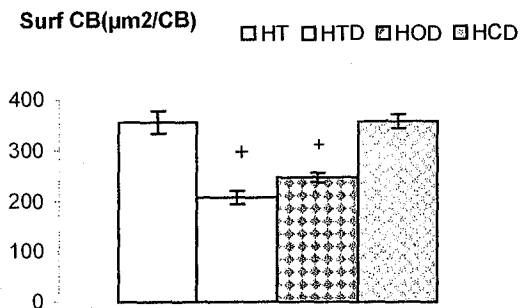
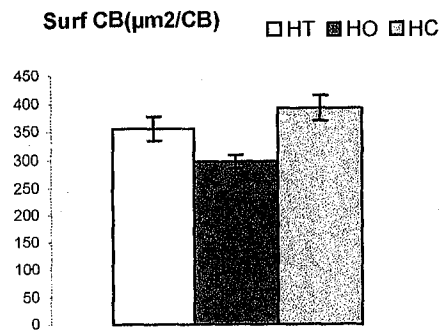


Figure 19 : surface des cellules B du pancréas chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes (HT,HO et HC)($p < 0,05$)

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'erreur standard (ES)

$P < 0.05^$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT*

$P < 0.05^+$: différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

$P < 0.05^\wedge$: différence significative (HTD/HT, HOD/HO, et HCD/HC)

Les figures des îlots de Langerhans des différents rats sont représentées comme suit :

Figure 20 (Ilot d'un rat non diabétique ayant reçu un régime à base de HT).

Figure 21 : (Ilot d'un rat rendu diabétique par la STZ ayant reçu un régime à base de HT).

Figure 22 : (Ilot d'un rat non diabétique ayant reçu un régime à base de HO)

Figure 23 : (Ilot d'un rat rendu diabétique par la STZ ayant reçu un régime à base de HO).

Figure 24 : (Ilot d'un rat non diabétique ayant reçu un régime à base de HC)

Figure 25 : Ilot d'un rat rendu diabétique par la STZ ayant reçu un régime à base de HC).

Pour toutes ces figures, on ne remarque aucune anomalie ni de la taille ni en inclusions cellulaires et ceci quelque soit le régime donné et quelque soit chez le rat diabétique ou non diabétique .

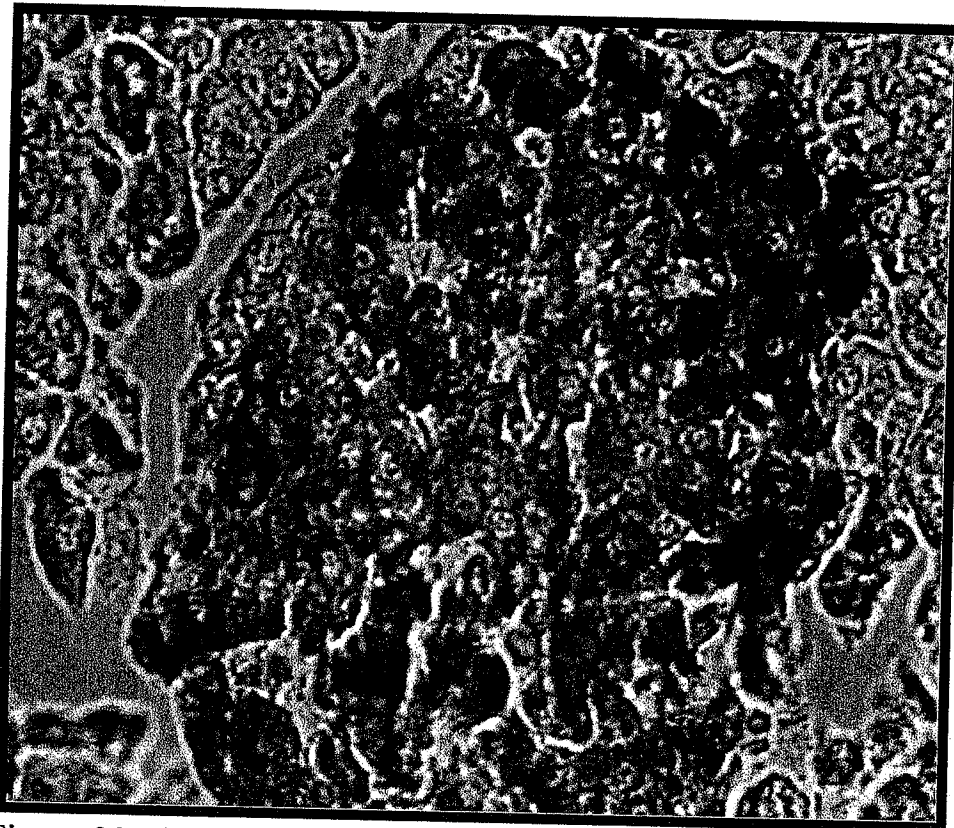


Figure 20: Ilot d'un rat non diabétique ayant reçu un régime à base de HT âgé de 3 mois, Grossissement x40

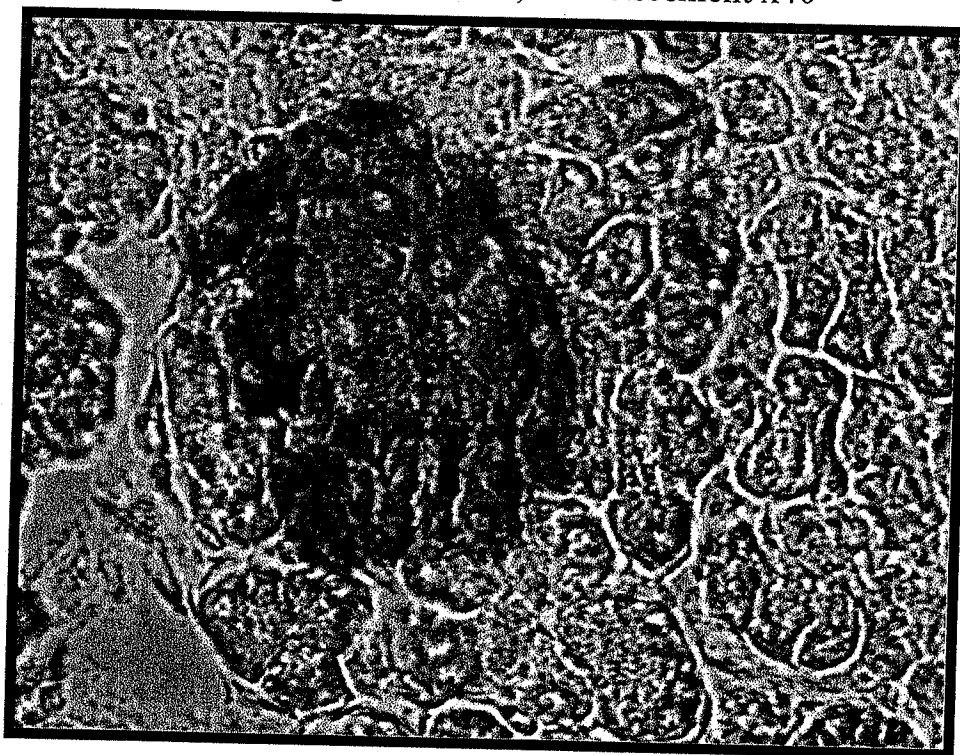


Figure 21: Ilot d'un rat rendu diabétique par la STZ ayant reçu un régime à base de HT, âgé de trois mois. Grossissement x40



Figure 22: Ilot d'un rat non diabétique ayant reçu un régime à base de HO âgé de 3 mois, Grossissement x40

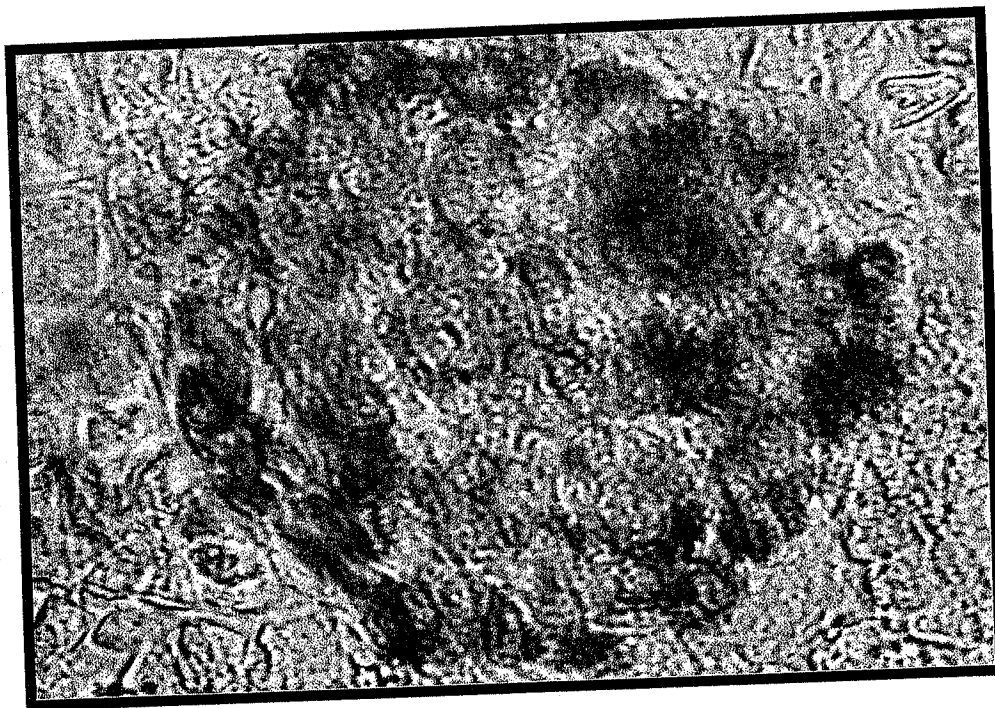


Figure 23: Ilot d'un rat rendu diabétique ayant reçu un régime à base de HO âgé de 3 mois, Grossissement x40



Figure 24: Ilot d'un rat non diabétique ayant reçu un régime à base de HC âgé de 3 mois, Grossissement x40

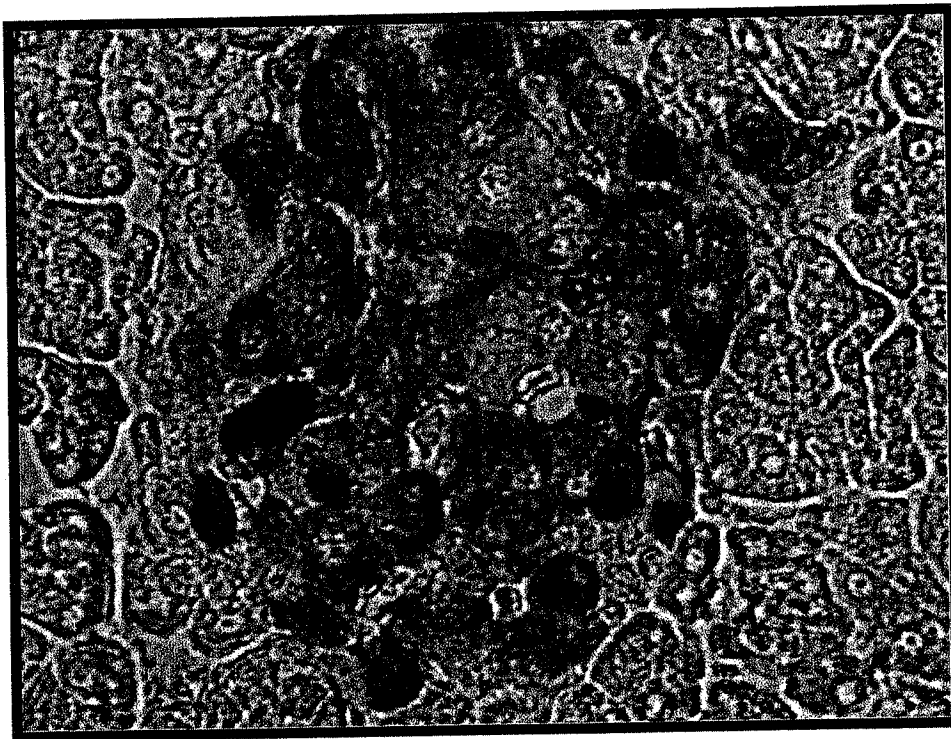


Figure 25: Ilot d'un rat rendu diabétique par la STZ ayant reçu un régime à base de HC, âgé de trois mois. Grossissement x40

DISCUSSION

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant d'une déficience de sécrétion d'insuline et d'anomalies de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance). Les cellules β pancréatiques représentent chez les mammifères, l'unique type cellulaire capable de synthétiser et de sécréter l'insuline. Il est clairement reconnu que la masse des cellules β est soumise à des variations chez l'adulte, avec des implications évidentes pour le diabète de type 2. L'équilibre dynamique qui régit la masse des cellules β résulte de 3 processus : la réplication de cellules différenciées pré-existantes¹, la différenciation en cellules β de cellules précurseurs², la mort cellulaire programmée ou apoptose³. Ces processus sont nécessaires chez l'adulte au maintien de la masse des cellules β , et leur équilibre conditionne la plasticité du pancréas. La rupture de cet équilibre induit une perte de la masse des cellules β et conduit à l'altération de la production et de la sécrétion d'insuline. L'équipement en cellules β du pancréas endocrine adulte peut s'adapter aux modifications de la demande insulinique pour garantir un contrôle optimal de l'homéostasie glucidique. Dans la grande majorité des cas, la demande accrue en insuline est liée à une diminution de l'efficacité de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles. Le sujet obèse est un bon exemple. Les individus obèses, qui ne développent pas de diabète, présentent une augmentation de la masse des cellules β qui compense les demandes de l'organisme en insuline et l'insulinorésistance périphérique induite par l'obésité. Ces individus parviennent à maintenir une homéostasie glucidique face à un degré d'insulinorésistance. Néanmoins, cette élévation compensatrice de la masse des cellules β s'altère chez certains individus obèses qui développent un diabète de type 2. Ainsi, face à une insulinorésistance, le pancréas endocrine peut compenser en augmentant la masse de cellules β et la sécrétion d'insuline. Sur un terrain génétique particulier qui prédispose à l'apparition du diabète, ces mécanismes compensatoires deviennent inopérants, la cellule β ne peut répondre à la demande accrue, aboutissant à une aggravation de l'hyperglycémie. Cette hypothèse n'est pas unanimement acceptée, mais elle a le mérite d'expliquer pourquoi certains individus parviennent à maintenir une homéostasie glucidique face à un degré d'insulinorésistance qui, chez d'autres individus, entraîne un diabète.

De nombreuses études mettent en évidence une activité apoptotique anormalement élevée, une réduction nette de la masse des cellules β et donc une réduction de la production et de la sécrétion d'insuline chez les diabétiques de type 2. Ces données non équivoques plaident en faveur d'une diminution de la masse des cellules β fonctionnelles et d'un défaut de plasticité du pancréas endocrine chez les diabétiques de type 2. Le glucose, en concentrations physiologiques, est un puissant stimulus de la sécrétion d'insuline, favorise la croissance des cellules β , et est un agent protecteur vis à vis de l'apoptose en permettant la survie des cellules β par inhibition de leur programme "suicide". Néanmoins, depuis quelques années, le concept de la « glucotoxicité » s'est développé. En effet, il est maintenant établi que l'hyperglycémie chronique représente un des éléments déterminants de la réduction de la masse par apoptose des cellules β fonctionnelles.

Ainsi de nombreux arguments forts font de l'équilibre dynamique de la masse des cellules β et de la plasticité du pancréas endocrine l'un des éléments clés du contrôle à long terme de l'homéostasie glucidique. Il est maintenant clairement établi que la masse des cellules β fonctionnelles est inférieure à la normale et se dégrade au cours de l'évolution de la maladie. Cette notion nouvelle renforce l'importance que l'on doit accorder aux études sur le maintien et/ou la restauration de la masse des cellules β pancréatiques fonctionnelles chez les diabétiques de type 2 dans la recherche de voies thérapeutiques nouvelles (Portha,2003).

Plusieurs études suggèrent qu'une réduction de la masse des cellules B pourrait contribuer au déficit insulinosécrétoire caractéristique du DNID. Ces travaux réalisés après autopsie, rapportent une diminution de 40 à 60 % de la masse de ces cellules (Jestermark et Wilander,1978; Saito *et al.*,1979 ;Gepts et Lecompte, 1981 ; Klöppel *et al.*,1985 ; Rahier *et al.*,1987 & Clark *et al.*, 1988 &). Aucune variation de la masse des cellules B n'a toutefois été détectée dans certaines études (Stefan *et al.*, 1982 ; Rahier *et al.*,1983). Lorsque elles sont décelables, les modifications de masse semblent assez spécifiques des cellules B puisque la masse des autres cellules insulaires (A, D et PP) ne varie pas (revue par Khan *et al.*,1990a). La diminution du nombre de la taille des îlots est également corrélée avec une réduction du contenu

pancréatique en insuline (Gepts, 1972). Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que la fréquence d'apparition de l'intolérance au glucose augmente avec l'âge alors que la capacité de répllication des cellules B diminue (Reaven *et al.*,1979 & Swenn,1983 ;),d'autre part la nutrition reste elle aussi un facteur important dans l'insulinorésistance car selon l'hypothèse du « thrifty phenotype » (phénotype d'épargne), la conséquence, chez certains sujets DNID, d'une malnutrition *in utero* (revue par Hales *et al.*,1992). Ce concept postule qu'une malnutrition fœtale conduit à un retard de croissance chez le fœtus et le nourisson , et en particulier, à un développement insuffisant des îlots de Langerhans et des cellules B, qui serait l'un des facteurs essentiels dans l'étiologie du DNID dans cette population (Garofano *et al.*,1997).

Certains arguments expérimentaux tirés d'études chez le rat appuient l'hypothèse du « thrifty phenotype ». Garofano *et al.*,1997, ont montré que des rates gravides recevant une ration alimentaire réduite de 50 % donnent naissance à des nouveaux – nés présentant des altérations du développement de la masse des cellules B. Ces anomalies sont dues à un défaut de la néogénèse insulaire plutôt qu'à une répllication insuffisante. Un jour après la naissance, les nouveaux nés présentent une masse de cellules B réduite associée à une diminution du contenu en insuline pancréatique. Au sevrage, ces animaux n'ont pas récupéré une masse cellulaire et un contenu en insuline normaux bien qu'ils soient allaités par des mères normalement nourries. Le retard de développement des cellules B acquis *in utero* semblerait donc un phénomène irréversible. Ces travaux demandent confirmation, notamment chez le rat plus âgé.

Par ailleurs, et c'est sans doute le cas majoritaire , la réduction du nombre des cellules B peut également refléter une altération du développement et/ou de la répllication des cellules B chez des patients DNID liées à des facteurs génétiques . En effet, plusieurs études réalisées sur des modèles animaux de DNID, montrent que le terrain génétique est un paramètre important de la croissance des cellules B (Like & Chik, 1970 ; Anderson , 1983 & Swen *et al.*,1984).

Les mécanismes qui, dans ce cas, conduisent à la réduction de la masse des cellules B chez les sujets DNID sont loin d'être élucidés. On peut penser qu'en tout état de cause, le développement insuffisant de cette masse est la conséquence d'une rupture de l'équilibre entre la croissance et la mort cellulaire, et notamment, d'une augmentation du processus d'apoptose. Il est vrai que très peu d'études ont montré l'implication de l'apoptose dans l'apparition du diabète non-insulino dépendant (DNID). Cependant, l'étude de **Lorenzo *et al.*,1994**, a permis de montrer une augmentation du processus d'apoptose en relation avec la présence de dépôts amyloïdes. Ces dépôts, essentiellement constitués par l'amyline, sont connus depuis longtemps comme caractéristiques des lésions des îlots pancréatiques dans le DNID (**revue par porte *et al.*,1989**). L'amyline est cosécrtée en faible quantités avec l'insuline et son rôle possible dans l'altération de la sécrétion d'insuline a souvent été évoqué (**Kahn *et al.*,1990b**). chez le sujet normal, la sécrétion d'amyline n'aboutit pas à la formation de dépôts amyloïdes sauf parfois chez le sujet âgé (**revue par Porte *et al.*,1989**). Chez le sujet diabétique, en revanche, la sécrétion d'amyline est augmentée et conduit fréquemment à la formation de dépôts amyloïdes (**revue par Porte *et al.*,1989**). **Lorenzo *et al.*,1994**, laissent penser dans leur conclusion que, dans le DNID, les dépôts amyloïdes pourraient être à l'origine d'une diminution du nombre des cellules B par induction du processus d'apoptose.

Ainsi chez l'Homme, une réduction de la masse des cellules B pourrait participer au développement du diabète et à son aggravation. Chez la femme enceinte ou l'individu obèse, une augmentation trop faible de la masse des cellules B peut conduire à une production d'insuline insuffisante pour s'opposer à l'insulinorésistance et, à partir de là, un diabète peut s'installer. Le cas du diabète gestationnel illustre bien ce phénomène. Le diabète gestationnel est à présent reconnu comme un type de diabète à part entière. Il se définit comme une intolérance au glucose de sévérité variable, qui apparaît ou est reconnue pour la première fois au cours de la grossesse.

Chez les patients obèses, prédisposés aux diabète, un défaut de plasticité du pancréas pourrait conduire à une production d'insuline trop faible pour répondre à la diminution de sensibilité des tissus périphériques. Cette hypothèse est appuyée par des études réalisées à l'aide d'un modèle animal spontané de DNID : le rat OLEFT. Cette lignée de rats prédisposés au DNID présente une hypertriglycémie dès le très jeune âge et développe une intolérance au glucose à l'âge adulte (Kawano *et al* ;1992). Zhu *et al* 1996, ont montré que ces rats ont un défaut de prolifération des cellules B. selon ces auteurs, cette altération empêche l'accroissement de la production d'insuline capable de contrebalancer l'insulinorésistance. Une étude récente a également montré que le rat Zucker diabétique et obèse (ZDF) est incapable d'augmenter suffisamment la masse des cellules B afin de compenser l'insulinorésistance, (Pick *et al* ;1998). Cette réponse inadaptée du pancréas semble être la conséquence d'une augmentation du processus d'apoptose. Dans ces deux modèles, l'évolution vers le DNID semble provenir d'une compensation insuffisante de l'insulinorésistance qui trouverait sa source dans un défaut de plasticité du pancréas endocrine.

Il existe donc de plus en plus d'arguments convergents qui font de l'insuffisance de la masse des cellules B endocrines et/ou du défaut de plasticité du pancréas, des éléments clés de l'apparition et du développement du DNID. On comprend, dans ces conditions, l'importance d'une meilleure compréhension des facteurs responsables de la réduction de la masse des cellules B chez les patients DNID, pour mieux en appréhender la pathogénie et, par là, mettre au point de nouvelles approches thérapeutiques les plus ciblées possibles. L'utilisation de modèles animaux de DNID dans lesquels on peut provoquer une diminution de la masse des cellules B et, en tous cas, en suivre de manière précise les variations, représente une aide certaine dans cette approche. C'est dans ce contexte que se situe notre travail

Dans notre étude expérimentale, les rats utilisés sont âgés de trois mois en moyenne et à cet âge la croissance des cellules B a atteint, une phase de plateau qui correspond à un équilibre entre la croissance et la mort cellulaire (Finewood *et al.*,1995).

Le premier élément, important à nos yeux, qui ressort de notre travail expérimental est l'augmentation très nette de poids du pancréas sous l'effet de l'introduction de l'huile de coloquinte chez les rats diabétiques et non diabétiques. Cette augmentation représente 9% par rapport aux rats non diabétiques qui reçoivent un régime à base de HC par rapport à HT et 69%aux rats diabétiques recevant le régime HC par rapport à HT résultats On remarque une restauration des cellules B., car la perte de cellules B chez ces rats est de 10%, par rapport aux rats non diabétiques recevant le régime HT,ceci peut s'expliquer par le fait qu'il y a eu une activation de synthèse de cellules B (restauration des cellules B)chez ces rats, ce qui nous laisse à suggérer qu'il y a eu une néogénèse importante et ceci est du à la composition qualitative de cette huile qui ne reste pas sans importance.

La masse des cellules est contrôlée par l'équilibre entre la croissance des cellules β , et la mort cellulaire. Il a été récemment établi que la masse des cellules est inférieure à la normale chez les diabétiques de type II. Cette notion renforce l'importance que l'on doit accorder aux études sur le maintien et/ou la dans la recherche de thérapeutiques et/ou de la restauration de la masse des cellules β nouvelles. Les études morphométriques ont montré que les rats diabétiques ont une masse de cellules B diminuée de 65% par rapport aux rats ND., nos résultats vont dans le même sens avec un pourcentage équivalent en moyenne de 62%, néanmoins, le pourcentage des cellules B renouvelé en présence de HC est ~à 44%, 39% chez les rats recevant HO et 28% chez les rats recevant HT , d'où est le signe d'une régénération des cellules B progressive.

Un autre modèle consiste dans l'injection de streptozotocine pendant tous les premiers jours après la naissance (jour 0,2 ou 5). Ce traitement détruit massivement les cellules B. A cette phase de destruction succède une régénération progressive de la

masse des cellules B, qui atteint 50 à 70 % de la population de cellules B normales (**Bonner-Weir *et al.*, 1981** & **Cantenys *et al.*, 1981**). Dans ce modèle, comme dans le modèle précédent, la masse des cellules B ne retourne jamais à des valeurs normales. La caractéristique commune à tous ces modèles est l'hyperglycémie. En effet, elle persiste malgré la restauration de la masse des cellules B car cette restauration n'est que partielle. La présence de cette hyperglycémie est retenue comme l'un des arguments en faveur de l'implication du glucose dans la régulation de la croissance des cellules B.

Dans notre étude, on peut alors envisager que les mécanismes impliqués dans la régénération du pancréas endocrine sous l'effet de l'huile de la coloquinte soient différents des mécanismes impliqués dans la régénération spontanée et qu'ils mettent en jeu des facteurs différents (les facteurs de croissance, cytokines) (**Bouwnes & Klöpel, 1996**).

Par ailleurs, d'autres études ont montré que la croissance de la masse des cellules B était le résultat d'une stimulation de processus de néogénèse insulaire, et que ce processus était plus marqué chez les rats diabétiques que chez les rats non diabétiques.

Chez l'homme, les relations entre néogénèse insulaire et diabète sont loin d'être élucidées. De rares études décrivent une régénération des îlots dans le pancréas de sujets diabétiques. Ainsi, on a observé ce phénomène dans le pancréas de patients Mody dont le diabète s'était déclaré récemment (**Gepts & Lecompt, 1981**). Dans cette étude, la régénération des îlots était due à la prolifération et à la différenciation des cellules canalaire en cellules endocrines. Dans un premier temps, les îlots néoformés contiennent principalement des cellules B, puis le nombre de cellules A et D augmente progressivement. Le processus de néogénèse ne s'observe pas lorsque le diabète est installé depuis longtemps (**Gepts & Lecompt, 1981**). De même, une hyperplasie des cellules insulaires a été démontrée chez l'adolescent prédiabétique (**revue par Rosenberg, 1995**). Il semble donc que le pancréas des sujets diabétiques garde un

potentiel de régénération , au moins chez les individus jeunes chez qui le diabète n'est pas installé depuis une période trop longue.

Par ailleurs l'étude histomorphologique réalisée sur nos rats montre que les îlots de langerhans ne présentent aucune anomalie ni de forme ni en inclusions chez les rats diabétiques et non diabétiques recevant le régime à base de HC. Ces résultats sont en désaccord avec certains auteurs qui ont trouvé que les îlots des rats diabétiques sont de sont très souvent volumineux et leur structure souvent anarchique (**Aughusteen, 2000**). Chez les rats ND et STZ perfusées de glucose 24h, la morphologie des îlots est très particulière, puisqu'on a remarqué des îlots très gros, de formes allongées est souvent multilobulaires. Ces observations suggèrent une hyperplasie du tissu endocrine.

De plus, il a été démontré par des études ultérieures que 24 h de perfusion de glucose suffisent à augmenter la masse des cellules B pancréatiques de manière considérable. Ceci indique la mise en place extrêmement rapide des processus qui favorisent l'expansion de la masse de cellules B en réponse à une demande insulinique brutalement accrue chez les rats diabétiques on retrouve une masse réduite de cellules B lorsque la sollicitation particulière du pancréas liée à la perfusion de glucose, cesse.

Par ailleurs, des études ultérieurs ont montré l'intégrité de l'architecture de l'îlot de langerhans pourrait jouer un rôle essentiel dans la plasticité du pancréas. Ceci est en accord avec les études qui font ressortir l'importance des relations entre les cellules endocrines du pancréas et une activité sécrétoire optimale (ref ontogénèse).

En résumé, les données morphologiques et l'analyse histologiques fine de l'îlot montrent de manière claire l'existence d'une relation entre la nutrition et le diabète..

Cependant, contrairement aux rats non diabétiques , l'augmentation de la masse de cellules B ne permet pas de restaurer la fonctionnalité des ces cellules chez les rats diabétiques. Ce résultat nous paraît particulièrement intéressant, car il montre une dissociation complète chez ces rats entre régénération du pancréas endocrine, masse des cellules B et fonction insulinosécrétoire. Il est possible que l'altération de

l'insulinosécrétion des îlots de rats diabétiques soit due à des différences de sensibilité à la STZ de sous-population de cellules B, distinctes sur le plan fonctionnel. La STZ pourrait donc détruire essentiellement les cellules B très réactives et conduire ainsi à la suppression de la sous population de cellules la plus active. Les cellules B résiduelles seraient majoritairement des cellules peu actives. Cette hypothèse implique que l'un des processus qui conduit à l'augmentation de la masse B soit la réplication à partir de cellules B préexistantes.

L'ensemble des résultats rapportés dans cette thèse permet de conclure que l'imprégnation des acides gras et principalement les acides gras de la famille des n-6 ont tendance à jouer un rôle important dans la régulation de la plasticité du pancréas en agissant principalement sur le glucose et probablement sur la concentration d'insuline par et conséquence sur le nombre ainsi que sur la stimulation de la néogénèse des cellules B pancréatiques d'où on peut parler d'une forme et/ou de régulation.

En conclusion à ce chapitre, nous pouvons dire que la croissance et le développement des cellules B font intervenir différents processus qui impliquent de nombreux facteurs. L'association de plusieurs facteurs métaboliques et hormonaux est nécessaire à l'équilibre entre la croissance et la mort cellulaire. La qualité de cet équilibre est essentielle tout d'abord c'est la mise en place d'une masse de cellules suffisante pendant la vie fœtale et néonatale, puis aux variations de cette masse pour répondre aux modifications des besoins en insuline de l'organisme selon les conditions physiologiques. Et tout cet équilibre dépend impérativement de l'apport équilibré en nutriments

CONCLUSION GENERALE

Lors du diabète de type 2, la carence insulinosécrétoire reste un processus important dans le passage de l'insulinorésistance asymptomatique vers le diabète. Les acides gras pourraient jouer un rôle dans la réduction de la sécrétion d'insuline par les cellules β . A court terme (< 24 heures), les acides gras stimulent l'insulinosécrétion dépendante du glucose par l'augmentation de l'ATP disponible et par une production extramitochondriale de diacylglycérol et d'inositol tri phosphate (IP3) (qui stimulent l'exocytose des granules contenant l'insuline). Ces effets ont été retrouvés in vitro et in vivo chez l'homme. Par contre, l'exposition chronique (> 24 heures) des cellules β aux acides gras réduit l'insulinosécrétion en réponse au glucose. Cet effet s'explique actuellement par un effet des acides gras sur l'expression de certains gènes de la cellule β . Ainsi, chez le rongeur, les acides gras augmentent l'expression du gène codant pour la carmitine palmitoyl transférase (CPT-1, l'enzyme clef de la pénétration des acides gras dans la mitochondrie) et diminuent l'expression du gène codant pour l'acétyl coxylase (enzyme qui synthétise le malonyl CoA, inhibiteur de l'oxydation des acides gras), ainsi, suite à une exposition chronique, les acides gras sont préférentiellement orientés vers la mitochondrie (parce que le malonyl CoA diminue et la CPT-1 augmente) ce qui réduit leur métabolisme extramitochondrial et la production d'IP3 stimulant l'exocytose des granules sécrétoires. Enfin, chez le rat Zucker Fatty, le diabète s'accompagne d'une accumulation de triglycérides dans la cellule β . Ceci est corrélé avec une réduction de l'insulinosécrétion et une augmentation des phénomènes d'apoptose cellulaire. Les thiazolidinediones empêchent l'accumulation lipidique intracellulaire et retardent l'apparition du diabète. La réduction de ces phénomènes de lipotoxicité pourrait ainsi être une nouvelle stratégie thérapeutique pour préserver l'insulinosécrétion chez le patient diabétique de type 2.

La prise en charge diététique est un préalable obligatoire pour un diabétique de type 2, car une alimentation riche en lipides et principalement en acides gras insaturés augmentent les risques des maladies cardiovasculaires, principales causes de décès chez les diabétiques. Pour cela l'introduction des huiles végétales dans notre

alimentation semble d'un intérêt exceptionnel vu sa richesse en acides gras insaturés ainsi qu'en oligoéléments et en vitamines antioxydantes (A, E, et C). Tous ces

paramètres semblent avoir un effet régulateur et préventif contre certaines pathologies métaboliques.

Au terme de cette étude expérimentale, nous avons obtenus des résultats très probants et encourageants. Chez les rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu le régime à base de HC, ces résultats ont montré réellement l'aspect positif de l'huile utilisée " l'huile de coloquinte " sur la régulation de la glycémie et d'autres paramètres endogènes . De ce fait, il a été constaté que la glycémie a tendance à baisser de 50% chez les rats diabétiques en présence de HC, ce qui n'est pas le cas pour les autres huiles, c'est une forme de restabilisation des paramètres endogènes tels que l'insuline ,le cholestérol total, les triglycérides et le Cholestérol -LDL-C. ces résultats montrent l'influence des acides gras contenus dans cette huile sur les mécanismes cellulaires qui contrôlent ces paramètres., ce qui va diminuer ainsi les risques athérogènes, alors que la consommation alimentaire reste importante chez ces rats par rapport aux autres rats recevant les autres régimes, ceci est probablement dû à la présence de certains facteurs inhibiteurs de la digestibilité présents dans cette huile, corrélativement l'A.E.T. ainsi que les pourcentages énergétiques ont tendance à diminuer.

D'autre part, le statu oxydatif ne semble pas très affecté chez ces rats malgré la présence du diabète, car les résultats obtenus montrent que les valeurs du MDA et Glutathion hépatiques ne varient pas et restent plus ou moins dans les normes physiologiques. . Nos résultats montrent que toutes les enzymes (superoxyde dismutase, la glutathion réductase et la glutathion peroxydase) restent significativement basses chez tous les rats diabétiques, les valeurs moyennes de la vitamine A et de la vitamine C sont significativement basses chez les rats diabétiques par rapport aux rats non diabétiques quelque soit le régime administré. Alors que les valeurs moyennes de la vitamine E restent significativement élevées chez les rats diabétiques par rapport aux rats non diabétiques quelque soit le régime administré.

Pour les modification histologiques du pancréas , on note une augmentation significative du poids du pancréas chez les rats non diabétiques recevant le régime à base de HC comparés aux rats non diabétiques recevant le régime à base de HT. On remarque aussi que les rats diabétiques présentent un pancréas ayant un faible poids par rapport aux rats non diabétiques et ceci quelque soit le régime donné. Pour les îlots,

on remarque que les rats diabétiques recevant les régimes à base de HT présentent une diminution significative comparés aux rats non diabétiques recevant le même régime, en revanche les rats diabétiques recevant le régime à base de HO présentent une augmentations significative comparés aux rats non diabétiques ayant reçu le régime à base de HT. Par ailleurs on remarques que les rats diabétiques recevant le régime à base de HO présentent une diminution significative comparativement aux rats non diabétiques ayant reçu le même régime. Il semble aussi que la stimulation de la synthèse des cellules B est bien réelle chez les rats diabétiques ayant reçu le régime à base de HC.

A partir de ces résultats et d'autres résultats obtenus par d'autres chercheurs sur les extraits fais à partir des graines de la coloquinte, il semble intéressant de regrouper le tout et de faire une étude plus approfondie en essayant d'identifier les molécules responsables de cette correction et régulation. Il serait aussi, souhaitable d'intégrer l'huile de coloquinte dans l'alimentation vue sa richesse en acides gras ainsi qu'en d'autre composants et ce ci après purification.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abbey M., Belling G.B., Noakes M., Hirata F. & Nestel P.J. (1993)**
Oxidation of low-density lipoproteins: intraindividual variability and the effect of dietary linoleate supplementation. *Am J Clin Nutr.* 57:391-8.
- Abdel hassan I. A., Abdel bary J.A. & Mohammeda S.T. (2000).** ✕
The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology.* 71:325-330.
- Adam SEI., Al-Yahia M.A. & AL-Farhan A. (2001).**
Combined Toxicity of *Cassia senna* and *Citrullus colocynthis* in rats. *Vet. Human. Toxicol.* 43:70-72.
- Ajlouni K., Jaddou H. & Batieha A. (1998).**
Diabetes and impaired glucose tolerance in Jordan: prevalence and associated risk factors. *Journal of International Medicine.* 244:317-323.
- Anderson A. (1983) .**
The influence of hyperglycaemia, hyperinsulinaemia and genetic background on the fate of intrasplenically implanted mouse islets. *Diabetologia.* 25:269-72
- Armstrong J.E., Gilliam J., & Stem J.r., D.E. (1996).**
The effect of dietary treatment on lipid peroxidation and antioxidant status in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes. *Free Radic Biol Med.* 21: 719-26.
- Asayama K., Uchida N., Nakane T., Hayashibe H. & Dobashi K. (1996).**
Antioxidants in serum of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med.* 15 : 597-602.
- Aughusteen A. (2000).**
An ultrastructural study on the effect of streptozotocine on the islets of Langerhans in mice. *Journal of Electron Microscopy.* 49:681-690.
- Badifu G. & Ogunsua A.D. (1991).**
Chemical composition of Kernels from some species of Cucurbitaceae grown in Nigeria. *Plant foods human. Nutr.* 41: 35-44.
- Bastard J.P., Vigouroux C. & Barrou Z. (2001).**
Le syndrome métabolique ou syndrome X, dix ans plus tard. *Sang thrombose vaisseaux:* 329-41.
- Battula S., Fitzimons O. & Morenos S. (2000).**
Postprandial apolipoprotein B-48 and B100-containing lipoproteins in type 2 diabetes : do status have a specific effect on triglyceride metabolism. *Metabolism* 49:1049-1054.

Baynes J.W. & Thorpe S.R. (1991).

Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes care*. 40: 405-412.

Beauchamps C. & Fridovich L. (1971).

Superoxide dismutase : improved assays and assay applicable to acrylamide gels. *Anal. Biochem.* 44: 276-287.

Benmehdi H. (2000).

Valorisation de certaines plantes médicinales à activité hypoglycémiantes comme la Coloquinte. Mémoire de magistère en chimie organique appliquée. Département de chimie, faculté des sciences, Université Tlemcen (Algérie).

Berra B.; Montorfano G.; Adorni L. ; Zoppi S.; Mazzali P. & Rapelli S. (2000).

Serum lipids and lipidic composition of red blood cell membranes after diet with sunflower oil at normal or high content of oleic acid. *Riv. Ital. Sostanze Grass.* 10 : 11-15.)

Berliner J.A., Brewer H.B. & Chapma M.J. (1996).

The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free radic boil med;* 20:707-27.

Bernard C., Thibault C., Berthault M.F., Magnan C., Saulnier C., Portha B., Pralong W.F. , Penicaud L. & Ktorza A. (1998).

Pancreatic B -cell regeneration after 48 h glucose infusion in mildly diabetic rats is not correlated with functional improvement. *Diabetes* 22:687-693.

Bernard -Kargar C. & Ktorza A. (2001).

Endocrine pancreas plasticity under physiological and pathological conditions *Diabetes* 50(1):S30-S35.

Berry E.M., Eisenberg S. & Haratz D. (1991).

Intérêt nutritionnel de la consommation de l'huile d'olive. *Amer. J. Clin. Nutr.* 53 : 899-907.

Bertelli E., Regoli M. & Bastiani A. (1994).

Endocrine tissue associated with the pancreatic ductal system : a light and electron microscopic study of the adult rat pancreas with a special reference to a new endocrine arrangement. *Anat.rec.* 239:371-8.

Bnouham M., Zyyat A., Mekhfi H., Tahri A. & Legssyer A. (2006).

Medicinal plants with potential antidiabetic activity. A review of ten years of herbal medicine research (1990-2000). *Int. J. Diabetes & metabolism.* 14:1-25.

- Bode A.M., Yavarow C.R., Fry. D.A & Vargas T. (1993).**
Enzymatic basis for altered ascorbic acid and dehydroascorbic acid levels in diabetes. *Biochem biophys Res Commun.* 191: 1347-53.
- Bonner –Weir S., Trent D.F., Honney R.N. & Weir G.C. (1981).**
Responses of neonatal rat islets to streptozotocin: limited B-cell regeneration and hyperglycemia. *Diabetes.* 30:64–69
- Bonner –Weir S., Deery D., Leahy J.L. & Weir G. (1989).**
Compensatory growth of pancreatic B-cell in adult rats after short-term glucose infusion. *Diabetes* 38:49-5
- Bonnes Taourel D., Guérin M.C. & Torreilles J. (1992).**
Is malonaldehyde a valuable indicator of lipid peroxidation? *Biochem Pharmacol*, 44: 985-8.
- Borrel A. (1999).**
Food and Nutrition Adviser Policy Development and Evaluation Unit Concern Worldwide. 1-18.
- Bors W., Heller W., Michel C. & Satan M. (1990).**
Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies, *Methods in Enzymology.* 186. 343.
- Bourre J.M., Dumont O. & Durant G. (2004).**
Dose –effect of dietary oleic acid : oleic acid is conditionally essential for some organs. *Reprod. Nutr. Dev.* 44:371-380.
- Bouwens L., & Pipeleers D.G. (1998).**
Extra –insular B cells associated with ductules are frequent in adult human pancreas. *Diabetologia* 41:629-33
- Brown. K.M. & Morrice P.C. (2000).**
Dose réponse to vitamin E supplementation. *Am. j clin nutr.* 157 : 226-232.
- Brownlee M., Cerami A. & Vlassara H. (1988).**
Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 318 : 1315-21.
- Bruce J. (2002).**
Clinical nutrition : 4. Omega -3 fatty acids in cardiovascular care. *CMAJ.* 166:608-15.
- Brun J.M. (1997).**
Quel objectif de triglycémie rechercher lors du traitement du diabète non insulino-dépendant? *Diabetes & métabolisme* 23 :258-263.

- Burcelin R., Crivelli V., Dacosta A., Roy-Tirelli A., & Thorens B.**(2002).
Heterogeneous metabolic adaptation of C57BL/6J mice to high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E834–E842.
- Burkill H. M.** (1985).
The useful plants of west tropical Africa. *Royal Botanic Garden. 1: 964- 966.*
- Calles –Escandon J. & Cipolla M.** (2001).
Diabetes and endothelial dysfunction : A clinical perspective. *Endocrine reviews* 22 :36-52.
- Cantenys D., Portha B, Dutrillaux M.C Holland E., Roz C. & Picon L.**(1981).
Histogenesis of the endocrine pancreas in newborn rats after destruction by streptozotocine .An immunocytochemical study. *Virchows Arch B cell Pathol Incl Mol pathol.*35:109-22.
- Cao G. H.M., Alessio R. & Cutler R.G.**(1993).
Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants, *Free. Rad. Biol. Med.* 14 303-311.
- Carr A.C., Zhu B.Z. & Frei B.** (2000).
Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and α –
Tocopherol (Vitamin E). *Circulation research; 87:349.*
- Cerellio A., Bortolotti N. & Pirisi M.** (1997).
Total plasma anti-oxidant capacity predicts thrombosis-prone status in NIDDM patients. *Diabetes Care . 20 : 1589-93.*
- Chadwik W.A., Roux S., Van de venter M., Louw J. & Oelofsen W.**(2006).
Anti-diabetic of Sutherlandia frutescens in Wistar rats fed a diabetogenic diet. *Journal of Ethnopharmacology .4311 .*
- Chanson P., Ferré P. & Timsit P.** (1991). ✖
Physiologie du diabète non-insulinodépendant. *Médecine/Science. 7 :1065-70.*
- Charbonel B. & Cariou B.** (1997). ✖
Diabète non insulinodépendant :indications thérapeutiques. *Médecine thérapeutique .3 :103-11.*
- Clark A., Wells C.A., Buly I.D., Cruickshank J.K., Vanhegan R.I., Matthews D.R., Cooper G.J., Homan R.R. & Turner RC.**(1988).
Islet amyloid, increased A cells, reduced B cells and exocrine fibrosis: Quantitative changes in the pancreas in type 2 diabetes. *Diabetes res.*9:151- 9.

Comte C., Bellenger S., Bellenger J., Merlin J. F., Tessier C., Poisson J. P. & Narce (2003).

Régulation de la biosynthèse des acides gras polyinsaturés lors de l'hypertension artérielle associée aux diabètes de type 1 et 2. *Oléagineux corps gras, lipids*. 10:321-7.

Corrocher R., Casaril M. & Guidi C. (1980).

Glutathione peroxidase and glutathione reductase activities of normal and pathological human liver: relationship with age. *Scand. J. Gastroent.* 15: 781-786.

X Coulston A.M. (1999).

The role of dietary fasts plant based diets. *Am. J. clin. Nutri.* 70: 512- 515.

Cuvelier C., Cabaraux J.F., Dufrasne L & Hornick. J.L. (2004).

Acides gras : nomenclature et sources alimentaires, *Ann. Med. Vegetal.* 148 : 133-140.

Darmand D. (2002).

Insuline-diabète et métabolisme des acides aminés. *Flammarion- Médecine sciences. journées de diabétologie*. 105.

Davis N. (1999).

Pharmacology of endocrine pancreas. In the pharmacological basis of therapeutics. 10:1679-1714, *Mc Graw medical publishing division*.

De Fronzo R., Bonadonna R. & Ferranini E. (1992).

Pathogenesis of NIDDM : a precarious balance between insulin action and insulin secretion. *Int. Textbook of diabetes Mellitus J.W.a.s.LTD, New-York*.

X de Lorgeril M., Renaud S., Mamelle N., Salen P., Martin J.L., Monjaud I., Guidollet J., Touboul P. & Delaye J. (1994).

Mediterranean alpha- linolenic acid- rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 343: 1454-9.

Delcourt C. & Papoz L. (1996).

Le Diabète et ses complications dans la population française. *Edi inserm.* 250:18-22.

Delplanque B., Le Roy B., Mendy F., Fenart E., Syeda F., Combe N., Ruelland A., Borel P., Tangy S. & Vandepute. B. (2002).

Définition des limites de flexibilité des apports en acides oléique, linoléique et alpha-linoléique sur la lipidémie et les paramètres d'athéromatose chez l'homme : intérêt des huiles végétales combinées. *Oléagineux, Corps Gras, lipides.* 9 : 237-243.

Delplanque B., Le Roy B., Mendy F., Fenart E., Thaminy-Dekar A., Syeda F., Combe N., Ruelland A., Borel P., Tangy S. & Vandeputte B. (2002).

Equilibre entre acides gras insaturés: contribution à l'étude de la prévention des maladies cardiovasculaires. *Oléagineux, Corps Gras, lipides.* 9 : 233-236.

Diebolt M., Bucher B., Andriantsitochaina N & Wine R. (2001).

Polyphénols decrease blood pressure, improve vasodilatation, and induce gene expression. *Hypertension*;38:159-165.

Droge W. (2002).

Free radicals in the physiological control of cell function, *Cellular Physiol. Rev.* 82: 47.

Duke J.A. (2001).

Chemicals in: *Citrulus colocynth* is (Cucurbitaceae) Colocynth. In phytochemical Database, USDA-ARS- NGRL? Beltsville Agricultural Research center, Beltsville, Maryland Web. 14: 6-11.

Elststner E., Youngman R. & Obwad W. (1983).

Superoxyde dismutase. In Bergmeyer H, editor. Methods of enzymatic analysis. *Verglag Chemie, Weinheim, germany.* 3:293-302.

✕ Eric B. (2001).

Fonctionnalités des lipides dans le contexte d'une relation alimentation- santé : les phytostérols, place dans la prise en charge du patient hyperlipidémique. *Oléagineux, Corps Gras, lipides* 8 : 312-316. ✕

✕ Ernest J Schaefer. (2002).

Lipoproteins, nutrition, and heart disease . *The Almerican journal of Clinical Nutrition.* 75:191-212. ✕

FAO/ WHD (Food and agriculture organisation/ World Health organisation); (1994).

Fats and oils in human nutrition. Rome, food and agriculture Organisation.

Favier A. (2003).

Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique.* 108-115.

Feinbrun-Dothan N. & Danin A. (1991).

Analytical flora of Eretz- Israel. Jerusalem: cana publishing house Lt. 4: 1040.

Feki M., Souissi M., Mokhtar E., Hsairi M., Kaabachi N., Antebi H., Alcindor L.G., Mechmeche R. & Mebazaa A. (2000).

Vitamin E and coronary heart disease in Tunisians . *Clinical Chemistry* 46: 1401-1405.

FID. (Fédération internationale du diabète).2006

Communiqué de presse 2006, il faut agir contre le diabète. Genève

Finegood D.T., Scalia L. & Bonner –Weir S. (1995).

Dynamics of B cell mass in the growing rat pancreas. Estimation with a simple mathematical model. *Diabetes.* 44:249-56.

Folch J., Lee S.M. & Stanley G.H.S. (1957).

A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal studies. *J. Biol. Chem.*, 226 : 497.

Freyse E J., Giessman K., Petske J. & Knospe S. (2003).

Effects of fatty acids on hepatic acid catabolism and fibrinogen synthesis in young healthy volunteers. *American physiology society*; 285:53-62.

Fuller C. J., Chandalia M., Garg A., Grundy S.M. & Jialal I. (1996).

RRR—alpha-tocopherol acetate supplementation at pharmacologic doses decreases low-density-lipoprotein oxidative susceptibility but not protein glycation in patients with diabetes mellitus. *American journal of clinical nutrition*. 63:753-759.

***Frost G., Leeds A., Trew G., Margara R. & Dornhorst A. (1999).**

Glycemic index as a determinant of serum HDL cholesterol concentration. *Lancet* 353:1045-48.

Garg A., Bonanome A., Grundy S.M., Zhang Z.J. & Unger R.H. (1998).

Intérêt nutritionnel de la consommation d'huile d'olive. *N. Engl. J. Med* ; 13 :319-829.

Garofano A., Czernichow P. & Breant B. (1997).

In utero undernutrition impairs rat beta-cell development. *Diabetologia*. 40:1231-4.

Gepts W. (1972).

Quantitative histochemistry of the human endocrine pancreas. *Verh K Vlaam Acad Geneesk Belg*. 34:89-124.

Gepts W. & Lecompte P. (1981).

The pancreatic islets in diabetes. *Am.J.Med*. 70 :105-114.

Gerald I. Schulman. (2000).

Cellular mechanisms of insulin resistance. *The journal of Clinical investigation*. 106:171-175.

***Gerhard G .T., Ahmann A., Meeuws K., Murry M.P., Barton Duell P. & Connor W.E. (2004).**

Effects of a low diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 80:668-73.

Gerbi A., Bernard M., Gleiz B., Coste T.C., Maixent J.M., Lan C., Paganelli F. & Pieron G. (2004).

Dose dependent accretion of docosahexaenoic acid (DHA) in cardiac membranes of rats fed egg yolk powder enriched in DHA. *Cellular and molecular biology*. 50:855-860.

***Gibley M.J. (1999).**

Optimal macronutrient balance. *Proceeding of the nutrient society*. 58:421-425.

X **Girard J.** (2000).

Acides gras, insulinosécrétion et lipotoxicité. *Med Ther Endocrinal.* 12 : 29- 36. X

Giuspina I., Togna N. & Togna A.R. (2003).

Olive oil isochromans inhibit human platelet reactivity. *American Society for nutritional sciences;* 2532-2536.

Gleize B., Payet M., Esmail M.H., Pieroni G. & Coste T.C. (2004).

Docosahexanoic acid-enriched egg phospholipids supplementation induces accretion of arachidonic acid in rat blood lipids. *Cellular and Molecular biology* 50:861-867.

Goldberg .D & Spooner R. (1992).

Glutathione reductase. In: Bergmeyer H.editor .Methods of enzymatic analysis. *Verlag chemie, Weinheim, Germany.* 3:258-65 .

Graier W.F.& Kostner G.M. (1997).

Glycated low-density lipoprotein and atherogenesis : the missing link between diabetes mellitus and hypercholesterolaemia ? *Eur J Clin Invest;* 27 : 457-9.

Grankvist K., Marklund S.L. & Taljedal I.B. (1981).

Cu Zn- Superoxide olismutase, Mn- superoxide dismutase, catalase and glutathione in pancreatic islets and other tissues. *Biochem J.* 199: 393- 398.

Gravena C., Mathias P.C. & Ashcroft S.J.H. (2002). X

Acute effects of fatty acids on insulin secretion from rat and human islets of Langerans. *Journal of endocrinology;* 173:73-80.

Greenspan F.S.& Strewler .G.J. (1996).

Basic and clinical endocrinology. 5thed. Appleton and Lange, *Norwalk CT/san Mateo CA, USA,*595-610.

X **Grundy S. M.** (1997).

What is the desirable ratio of saturated polyunsaturated and monounsaturated fatty acids in the diet? *Am J Clin Nutr.* 66:988-90.

X **Grundy S. M.** (1999).

The optimal rations of fat -to- carbohydrates in diet, *Revi. Nutri.* 19: 325- 341.

Gutiérrez I., Espinosa A., García J., Carabaño R. & De Blas C. (2003).

Effect of protein source on digestion and growth performance of early-weaned rabbits. *Anim. Res.* 52 461-471.

Gutman J .M.D.& Stephen S. (2000).

Le guide ultime du GSH (Glutathion). 28: 17-9.

Guzik T.J., Mussa S., Gastaldi D., Sadowski J., Ratnatunga C., Pillai R. & C. K.M. (2000).

Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus. Role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*; 105:1656-1662.

Halban P.A., Wolheim C.B., Blondel B., Meda P., Niessor E.N. & Mintz D.H. (1982).

The possible importance of contact between pancreatic islet cells for the control of insulin release. *Endocrinology*. 111:86-94

Hales C.N. & Barker D.J. (1992).

Type 2 (non -insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 35:595:601.

Hamilton C.A., Brosnan M.J, McIntyre M., Graham D. & Dominiczak A.F. (2001).

Superoxide excess in hypertension and aging. A common cause of endothelial dysfunction. *Hypertension*; 37:529-534.

Haward D., Hullin F. & Salem N. (1994).

Asymmetric incorporation of dietary n-3 fatty acids into membrane amino phospholipids of human erythrocyte. *J.lipid.res.*35:1283-1291.

Hedrick C.C., Thorpe S.R., Fu M.X., Harper C.M., Yoo J., Kim S.M., Wong H. & Peters AL Helga E. (2000).

Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia* 43:312-320.

Higdon H. L., Parnell P. G., Hill J. E. & Spitzer J. C. (2001). ✕

Streptozocin-induced Pancreatic Islet Destruction in Beef Cows. *V et Pathol*. 38:715-720

✕ Hilbebr and -Stark & Don W. (1978).

Effects of deficiency of essential fatty acids and treatment with prostaglandine E2 on the ultrastructure of the rat testis. *Biology of .reproduction*. 19:736-747

Horroks L. A. & Yeho Y. K. (1999).

Health benefits of docosahexaenoic acids. *Pharmacol. Res.* 40: 443-749.

✕ Hu F.B., Dam R.M.V. & Lius S. (2001).

Diet and risk of type II diabetes : the role of types of fat carbohydrate. *Diabetologia* .44:805-817.

✕ Jacotot B. (1997).

Nutrition, interret nutritionnel de la consommation de l'huile d'olive. *Oléagèneux, Corps Gras Lipides*. 4 :373-4. ✕

Jain S.K., Kannan K., Lim G., McVie R. & Bocchini J.r. (2002).

Hyperketonemia increases tumor necrosis factor - α secretion in culture 937 monocytes

and type 1 diabetic patients and is apparently mediated by oxidative stress and cAMP deficiency. *Diabetes*; 51:2287-2293.

Jain S.K., McVie R., Duett J. & Hebest J.J. (1989).

Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*;38:1539-1543.

Joël P., Jean O.D. & Raymond L. (2001).

Vitamines, acides gras et Prévention de maladies cardiovasculaire. *Medi Sphère* 13 1-3.

John S. & Schmieder R.E. (2003).

Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:199-207.

Jones P.J., MacDougall D.E., Ntanios F. & Vanstone C.A. (1997).

x Dietary phytosterols as cholesterol-lowering agents in humans. *Can. J. physiol pharmacol.* 75: 217-27.

x **Jones D.P., Mody V.C. Jr., Carlson J.L., Lynn M.J. & Sternberg P. Jr.** (2002).

Redox analysis of human plasma allows separation of pro-oxidant events of aging from decline in antioxidant defenses. *Free Rad Biol Med* 33: 1290-1300.

Jouad H., Halaoui M., Rhioui H., El Hilaly J. & Eddouks M. (2001).

Ethnobotanical survey of medicinal used for treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the north center region of Morroco. *Journal of ethnopharmacology.*77:175-82

x **Kaare M. & Norum M.D.** (1992).

Dietary fat and blood lipids. *Nutrition Reviews* 50: 30-37.

Kahn S.E. & Porte D. (1990a).

x The physiology of type II (non insulin-dependant) diabetes mellitus: implication for treatment. In diabetes mellitus : theory and practice. *Elsevier. New York.* 436-455.

Kahn S.E., D'Alessio D.A., Schwartz M.W., Fujimo W.Y., Ensink J.W., Taborsky G.J. & Porte D.JR. (1990b).

Evidence of cosecretion of islet amyloid polypeptide and insulin by B cells. *Diabetes* .39:634-8.

Khan I.Y., Taylor P.D., Dekou V., Seed P.T., Lakasing. L.,Graham D., Dominiczak A.F., Hanson M.A. & Poston L. (2003).

Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats. *Hypertension* 41: 68-175.

Kaliana S. (1997).

Modulation of human lipids and lipoproteins by dietary palm oil and palm olein. *J.Clin.Nutr.* 6:12-16.

Khatib F.A. & Shafagoj Y.A. (2004)

Metabolic alterations as result of Ramadan fasting in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients in relation to food intake. *Saudi Med J.* 25:1858-1863.

Kawano K., Hirashima T., Mori S., Saitoh Y., Kurosumi M. & Natori T. (1992).

Spontaneous long-term hyperglycaemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLEFT) strain. *Diabetes.* 41:1422-8.

Kiritsakis A. & Markakis P. (1999).

Olive oil: a review. *Adv. Food Res.* 31: 453-82.

Klöppel G., Löhr M., Habich K., Oberholzer M. & Heitz P. (1985).

Islet pathology and pathogenesis of type 1 and 2 diabetes mellitus revisited. *Surv. Synth. Path. Res.* 4:110-125.

Kushi L.H. (1999).

Vitamin E and heart disease: a case study. *American journal of clinical Nutrition.* 69:1322S-1329.

Kuzuya M., Satake S., Asa A., Kanda S., Ramos M. A, Miura H., Ueda M. & Iguchi A. (1998).

Inhibition of angiogenesis on glycated collagen lattices. *Diabetologia* 41 491-9.

Lagarde M. & Lafont H. (2007).

Acides gras d'intérêt nutritionnel : métabolisme et rôle. L'athérosclérose – Physiologie, diagnostics, thérapeutiques. 12 :45-60.

Laville M., Auboeuf D., Khalfallah Y., Vega N., Riou J.P. & Vidal H. (1996).

Acute regulation by insulin of phosphatidylinositol-3-kinase, Rad, Glut 4 and lipoprotein lipase mRNA levels in human muscle. *J. Clin. Invest.* 98 : 43-49

Lawrence R.A. & Burk R.F. (1976).

Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 23:952-958.

Le Douarin N. (1978).

The embryological origin of the endocrine cells associated with the digestive tract. Experimental analysis based on the use of stable cell making technique gut Hormone. *S.R.Blom, London: Churchill Livingstone.* 49-56.

Le Douarin N.M. (1988).

On the origin of pancreatic endocrine cells. *Cell.* 53:169-71.

Lefèvre G., Beljean-Leymarie M., Beyerle F., Bonnefont-Rousselot D., Cristol J. Thérond P. & Torreilles J. (1998).

Evaluation de la peroxydation lipidique par le dosage des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique. *Annales de biologie Clinique.* 56 : 305-19.

Leonhardt W., Hanefeld M., Müller G., Hora C., Meissner D., Lattke P., Paetzold A., Jaross W. & Schroeder H.E. (1996).

Impact of concentrations of glycated haemoglobin, α -tocopherol, copper, and manganese on oxidation of low-density lipoproteins in patients with type I diabetes, type II diabetes and control subjects. *Clinica chimica Acta*, 254:173-186.

Lichtenstein A.H., Kennedy E., Barrier P., Danford D., Ernst N.D., Grundy S.M., Leveille G.A., Van Horn L., Williams C.L. & Booth S.L. (1998).

Dietary fat consumption and health. *Nutrition Review* 56: 3-28.

Like A & Chick W.L. (1970).

Studies in the diabetic mutant mouse. I. light microscopy and radioautography of pancreatic islets. *Diabetologia* 6:207-15.

Loiout V. & Roberston R.P. (2002).

Secondary B-cell failure in type 2 diabetes. A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*; 143:339-42.

Lopez-Pedrosa J., Torres M., Fernandez M., Rios A. & Gil A. (1998).

Severe malnutrition alters lipid composition and fatty acid profile of small intestine in newborn piglets. *J of Nutrition* 182:224-233.

Lorenzo A., Razzaboni B., Weir G.C. & Yankner B.A. (1994). ✕

Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature*. 368:756-760.

Loscalzo J. & Welch G. (1995).

No and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis*; 38:87-104.

Maedler K. & Donath M.Y. (2004). ✕

Beta-cells in type 2 diabetes: a loss of function and mass. *Horm Res* 62 :3:67-73.

Maldonado A., Truheart P.A., Renold A.E. & Sharp G.W. (1976).

Effects of streptozotocine in vitro on proinsulin biosynthesis, insulin release and ATP content of isolated rat islets of Langerhan. *Diabetologia* 12:471-481.

Mari-Jose J., Pouwels J. & CEES. Tack A. (2001).

Role of hexosamines in insulin resistance and nutrient sensing in human adipose and muscle tissue. *The journal of clinical endocrinology & Metabolism*. 89:5132-5137.

Maxwell S R., Thomason H., Sandler D. (1997).

antioxidant status with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J clin invest*, 27:484-490.

May J.M. (1998).

Ascorbate function and metabolism in the human erythrocyte. *Frontiers in bioscience*. 3 :1-10.

Mazlen. D & Cheney. N. (2000).
Glutathion et radicaux libres. 12 : 47-3.

Meda P., Amherdt M., Perrel A. & Orci L. (1981).
Gap junctions and B cells. *Exp cell res.* 133:421-30.

Mensink R.P. & Katan M.B. (1992).
Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoprotein- A. meta- Analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 12: 911-9.

Mertens A. & Holvoet P. (2001).
Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *The FASEB Journal*. 15:2073-2084.

Miranda S., Opazo C. & Larrondol F. (2000).
The role of oxidative stress in the toxicity induced by amyloid B-peptide in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*. 62: 633-648.

Monnier L., Avignon A., Colette C. & Lapinski H. (1997).
Alimentation et athérosclérose : les résultats des études d'intervention nutritionnelles. *Sang, thrombose vaisseaux* .9 :417-427.

Monnier L., Mas E., Ginet C., Michel F., Villon L., Cristol J.P. & Colette C. (2006)
Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAM*. 295:1707-8.

Monnier L., Slama G., Vialettes B. & Ziegler O. (1995) ✕
Dietétique du diabète : Une démarche patiente et Pédagogique. *Alfediam. Diabète & métabolisme*. 21:207-216.

Monnier V.M., Glomb M, Elgawish A. & Sell D.R. (1996).
The mechanism of collagen cross-linking in diabetes. A puzzle nearing resolution. *Diabetes* 45: S67-71.

Montagnier L., Olivier R. & Pasquier C. (1998)
Oxidative stress in cancer, AIDS and neurodegenerative diseases, Marcel Dekker, New York,.

Morel Y. & Barouki R. (1999).
Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem J*, 342.3:481-496.

Movassat J., Saulnier C. & Portha B. (1997).
Insulin administration enhances growth of the B cell mass in streptozotocine-treated newborn rats. *Diabetes*. 46 :1445-52.

- Müller R., Laucke R., Trimper B. & Cossel L. (1990).**
Pancreatic cell proliferation in normal rat studied by *in vivo* autoradiography with 3H-thymidine. *Virchows Arch.* 59:133-6.
- Nakazono K., Watanabe N., Matsuno K., Sasaki J., Sato T. & Inoue M. (1991)**
Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Nat Acad Sci U S A.* Nov 15;88(22):10045-8.
- ✕ **Nieuwenhuyes C., Beguin S , Offermans R. F.G., Emeis J, Hornostra G & Heemskerk J.W.N. (1998).**
Hypocoagulant and lipid-lowering effects of dietary platelet activation in rats. *Arterioscler Throm Vasc Biol.* 18:1480-1489.
- Nmila R.,Gross R.,Rchid H., Roye M. , Manteghetti M. , Petit P. , Tijane M., Ribes G. & Sauvaire Y. (2000).**
Insulinotropic effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. *Planta medica* 66:418-423.
- Ohkubo Y., Kishawa H., Arak E., Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N. & Shichiri M.E (1995).**
Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non insulin dependant diabetes mellitus a randomized prospective 6 year. *Diabetes Res Clin Pract.* 28:103-17
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). (2006). ✕**
Diabetes mellitus. *Report WHO Study group. Geneva.* 727
- Owen RW., Mier W., Giacosa A., Hull WE., Spiegelhalder B. & Bartsch H. (2000).**
Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem. Toxicol.* 38: 647-59.
- Paglia D.E ., W.N & Valentine. (1967).**
Studies on the quantitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J.Lab.Clin.Med* 70: 158-69.
- Paris M., Bernard-Kargar C., Berthault MF., Bouwens & Ktorza A. (2003).**
Specific and combined effects of insulin and glucose on functional pancreatic B-cell mass *in Vivo* in adult rats. *Endocrinology*, 144(6):2717-2727
- ✕ **Patrick J.D. & Bouic C. (2001).**
The role of phytosterols and phytosterolins in immune modulation : a review of the past 10 years. *Clinical journal and metabolic care* .4:471-475.

Pearse A.G. (1977).

The diffuse neuroendocrine system and APUD concept . Related « endocrine » peptides in brain , intestine, pituitary, placenta and anuran cutaneous glands. *Med. Boil.*35:115-119.

Pederson A., Baumstark M. W., Marckmann P., Gylling & Sandström B. (2000).

An olive oil-rich diet results in higher concentrations of LDL cholesterol and a higher number of LDL subfraction particles than rapessed oil and sunflower oil diets. *Journal of lipid research* .41:1901- 1911.

Pelletier X., Belbraouet S., Mirabel D., Mordret F., Perrin J.L., Pages X & Debry G. (1995).

A diet moderately enriched in phytosterols lowers plasma cholesterol concentrations in normocholesterolemic humans. *Ann. Nutr. Metab.* 39:291-5.

Pick A., Clark J., Kubstrup C., Levistti M., Pugh W., Bonner-Weir S Polonsky KS. (1998)

Role of apoptosis in failure of B cell mass compensation for insulin resistance and B cell defectects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes.*47:358-64.

Pictet R.L., Rall L.B., Phelps P. & Rutter W.J. (1976).

The neural crest and the origin of the insulin-producing and other gastro intestinal hormone-producing cells. *Science.*191:191-2.

Pincemail J., Defraigne J. O. & Limet R. (1998a).

Antioxydants et prévention des maladies cardio-vasculaires. *Medi- Sphere* 89 : 27-39

Pincemail. J., Defraigne J. O. & Limet R. (1998b).

Vitamines, acides gras et prévention de maladies cardiovasculaires. *Medi-Sphere* 90 : 17-23.

Pipeleers D., in't Veld P.I., Maes E. & Van De Winkel M. (1982).

Glucose –induced insulin release depends on functional cooperation between islet cells. *Proc Natl. Acad Sci USA.*79:7322-5.

Poitout V., Tanaka Y., Reach G. & Robertson R.P. (2001)

Stress oxydatif, insulinosécrétion et insulinorésistance. *Diabetes.*52:1-8.

Poitout V. & Robertson P. (2002).

: Secondary β -Cell Failure in Type 2 .Diabetes—A Convergence of Glucotoxicity and Lipotoxicity. *Endocrinology*, 143:339–342

Polisso V. (2002).

Alpha-tocopherol supplementation decrease serum C-reactive protein and monocyte interleukine-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. *Free Radical Biology & Medicine.*29 :790-792

Porte D., & Kahn S.E. (1989).

Hyperproinsulinemia and amyloid in NIDDM. Clues to etiology of islet B cell dysfunction? *Diabetes*. 38:1333-6.

Portha B., Levacher C., Picon L. & Rosselin G. (1974).

Diabetogenic effect of streptozotocin in the rat during the perinatal period
Diabetes. 23:889-95.

Portha B. (2003)

Anomalies programmées de la sécrétion d'insuline dans le diabète de type 2: paradigme du rat GK. *M/S n° 8-9, vol. 19.*

Portha B., Giroix M.H., Serradas P., Morin L., Saulnier C. & Bailbe D. (1994).

Cellular basis for glucose refractoriness of pancreatic B cells in rat models of non insulin dependent diabetes. *Diabetes Metab.* 20:108-15.

Pratico S.D. & Delanty N. (2000).

Oxidative injury in diseases of the central nervous system: Focus on Alzheimer disease. *Am.J.Med* 109: 577-585.

Prechl J., Szaleczky E. & Husztai. P. (1997).

Effect of clinical duration of diabetes mellitus on various antioxidants in blood. *Med. Sci. Monit.* 3: 167-170.

Pryor W. (2000).

Vitamin E and head disease: basic science and clinical intervention trials. *Free Rad Biol med* 28: 141-164.

X Quig D.W & Zilvermist D.B. (1990).

Plasma lipid transfer activities. *Ann Rev Nutri.* 10:169-193.

Rahier G., Goebbels R. & Henquin J. (1983).

Cellular composition of the human diabetic pancreas. *Diabetologia.* 24:366-371.

Randle P.J. (1998).

Regulatory interactions between the lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev.*; 14:263-83.

Reaven E.P., Gold G. & Reaven G.M. (1979).

Effect of age on glucose-stimulated insulin release by the B cell of the rat. *J.Clin invest.* 64:591-9.

Ren H. & Okpala I. (2005).

Blood mononuclear cells and platelets have abnormal fatty acid composition in homozygous cell disease. *Ann Hematol.* 17: 23-9.

- Robertson R.P., Harmon J.S. & Tamaka Y.** (2000).
Glucose toxicity of beta- cell: cellular and molecular mechanisms: diabetes mellitus. *A fundamental and clinical test. 2nd edition, Philadelphia. 34: 125- 132.*
- Rodier M.** (2001).
Le diabète type I. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique. 25 :95-101.*
- Rodriguez Y. & Armand B.C.** (2004).
Effect of diabetes mellitus and different treatments on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acid composition in type 2 diabetes. *Annals of Nutrition & Metabolism . 48 :335-342.*
- Rodriguez -Villar C., Manzanares J.M., Casals E., Pérez-Heras A., Ambon D., Gomis R. & Ros E.** (2000).
High-monounsaturated fat, olive oil-rich diet has effects similar to a high- carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles patients with type 2 diabetes. *Metabolisme. 49:1511-1517.*
- Roe J. H.C. & Kuether A.** (1943).
The determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivatives of dehydroascorbic acid. *J. Biolchem., 174:399-407.*
- Rosinberg L.** (1995)
In vivo cell transformation : neogenesis of B cell from pancreatic ductal cells. *Cell transplant. 4:371-83.*
- Rouchy A.** (2001).
Le traitement phytonutritionnel du diabète. *Nutraneus. 21 : 09- 01.*
- Saito K., Yaginuma N. & Takahashi T.** (1979).
Differential volumetry of A, B and D cells in the pancreatic islets of diabetic and non diabetic subjects . *Tohoku J. Exp. Med. 129:273-283.*
- Salonen J.T.** (2002).
Clinical trials testing cardiovascular benefits of antioxidant supplementation. *Free Rad Res 36: 1299-1306.*
- Sandram K.** (1997).
Modulation of human lipids and lipoproteins by dietary palm oil and palm olein. *J Clin. Nutr. 6:12-16.*
- Scaccini C., Naridni M., Aquino M. D., Felic M. D. & Tomassi G.** (1992)
. Effect of dietary oils on lipid peroxidation and on antioxidant parameters of rat plasma and lipoprotein fractions *journal of lipid research; 33:627-633.*

Schackenberg C.G., Welch W. J. & Wicox C.S. (1998)

Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane-permeable superoxide dismutase mimetic: role of nitric oxide. *Hypertension*; 32:59-66.

Schafferman D., Beharav A, Shabelshy E. & Yaniv Z. (1998).

Evaluation of *Citrullus colocynthis*, a desert plant native in Israel, as potential source of edible oil. *Journal of arid environments* .40:431:439.

Schein P.S., Alberti K.G.M. & Williamson D.H. (1971).

Effects of Streptozotocine on carbohydrate and lipid metabolism in rat *Traité de nutrition*.2 :59-147.

Sebbagh N., Chabane Sari D., Taleb S.A, Benyoucef M., Lahouel M.,Ktorza A.& Magnan C. (2007).

Effects of dietary *Colocynthis* and sunn flower fatty acids containing oils on lipids metabolism and on antioxidant stress parameters in streptozotocine- induced diabetic rats. *Research journal of applied sciences*. 2:832-838.

Serhan C.N., Arita M. & Gottinge –Resolvins K. (2004).

Docosatrienes and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators and their endogenous aspirin-triggered epimers, *lipids*,39:1125-1132.

Simopoulos A. P. (1999).

Essential f in health and chronic diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 560-569.

Sinclair A.J. (1993).

Free radical mechanisms and vascular complications of diabetes mellitus, *Diabetes Rev.* 2 7-10.

Singh J., Adeghate E., Salido G.M., Pariente JA., Yago M.D. & Juma L.A. (1999).

Interaction of islet hormones with cholecystokinin octapeptide-evoked secretory responses in the isolated pancreas of normal and diabetic rats. *Exp. physiol* 84:299-318.

Slack JM. (1995).

Developmental biology of the pancreas. *Development* .121:1569-80.

Sohal R.S., Mockett R.J., & Orr W.C. (2002).

Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis, *Free Rad. Biol. Med.*,33: p 575.

Stefan Y., Orci L., Malaisse-Lagae F., Perrelet A., Patel Y. & Unger H. (1982).

Quantification of endocrine cell content in the pancreas of nondiabetic and diabetic humans. *Diabetes* .31:694-700.

Stéphane Dalle R. (2003).

Insulin and Insulin-like Growth Factor I Receptors Utilize Different G Protein Signaling Components. *J. Biol. Chem.*19:1878-1890.

Stuchlik M. & Zak S. (2002).

Vegetable lipids as components of functional foods. *Biomed.Papers* .146:3-10.

Suk K., Kim S., Kim Y., Ah Kim A., Chang I., Yagita I, Shong M & Lee M. (2001).

IFN- λ /TNF- α Synergism as the Final Effector in Autoimmune Diabetes: A Key Role for STAT1/IFN Regulatory Factor-1 Pathway in Pancreatic B Cell Death. *The Journal of Immunolog.*, 166: 4481-4489.

Szaleczky E., Prechl J., Pusztai P., Rosta A., Feher J.& Somogyi A.(1997).

Antioxidant status of patients with well controlled type I diabetes. *Med. Sci. Monit.* 3: 163- 166.

Szkudelski T. (2001).

The mechanism of alloxan an streptozotocin action in Bcells of the rat pancreas. *Physio Res.* 50: 537-546.

Swantson-Flatt S.K., Day C., Bailey C.J.& Flatt P.R.(2004).

Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice.*Diabetologia.*33:462-464.

Swen I. & Andersson A. (1984).

Effect of genetic background on the capacity for islet cell replication in mice. *Diabetologia.*27:464-7.

Swenn I. (1992)

Pancreatic B cell growth and diabetes mellitus. *Diabetologia* .35:193- 201.

Swenne I. (1983).

Effects of aging on the generative capacity for islet cell replication in Mice. *Diabetologia.* 27:464:7.

Taconni De Gomez Dumm I.N. & Ariel Igal R. (2000).

Acylglycerol synthesis in liver of type II diabetics fed a diet supplmented with either n-6 or n-3 fatty acids .

Teitelman G. (1990).

Insulin cells of pancreas extend neuritis but do not arise from the neuroectoderm . *Dev.Biol.*142:368-79.

Temple N.J. (2000).

Antioxidants and diseases: more questions than answers. *Nutrition Res.* 20: 449-459.

- The Vegetarian Resource Group.** (1990).
P.O.Box 1463. Baltimore , Maryland 21203 (E- U), 410: 366-8343.
- Therond D., Bonnefont-Rousselot A., Davit-Spraul M., Conti A.& Legrand A.** (2000).
Biomarkers of oxidative stress : an analytical approach, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 3) 373-384.
- Tyberg B., Eizirik D.L., Hellestrom C., Pipellers D.G. & Anderson A .** (1996).
Human pancreatic B cell deoxyribonucleic acid-synthesis in islet grafts decreases with increasing organ donor age but increases in response to glucose stimulation *in vitro*.
Endocrinology .137:5694-9.
- Valabhji J., Mccoll J., Schachter M., Dhanjil S., Richmond W&Elkeles R.** (2001).
High-density lipoprotein composition and paraoxonase activity in Type I Diabetes. *Clinical Science*.101:659-670.
- Vambergue A.** (1990).
Dépistage et diagnostic du diabète gestationnel. *Diabètes au quotidien*. 46 : 223-234.
- Varizi N.D., Liang K.&Barton C.H.** (1999).
Effect of increased afterload on cardiac lipoprotein lipase and VLDL receptor expression..*Biochem bioohy Acta* .1436:577-84
- Verschuren W.M.M., Jacobs D.R, Bloemberg & Metal B. P.** (1995).
Serum total cholesterol and longterm coronary heart disease mortality in different cultures: Twenty- five- year follow- up of seven countries study. *JAMA*. 274: 131-6.
- Vlassara H.** (1994)
Recent progress on the biologic and clinical significance of advanced glycosylation end products. *J Lab Clin Med* . 124 : 19-30.
- Vollen Weider P.& Scherrer U.** (2001).
Résistance à l'insuline : nouvelles perspectives. *Forum Med. Suisse*. 18 : 475-479.
- Von Eckardstein A ., Nofer J.& Assman R.**(2001).
High density Lipoprotéins and Arthériosclérosis.Role oh cholesterol flux and reverse cholesterol Transport.Arterioscler.Throm.Vasc.Biol.21:13.
- Von Schaky .**(2000).
Fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *American journal of clinical Nutrition*: 40: 224-227.
- Wahl K.W., Caruso D., Ochoa J.J. &Quiles J.L.** (2004).
Olive oil and modulation of cell signalling in disease prevention. *Lipids*. 39:1223-31.

- Wang R.N., Bouwens L. & Kloppel G. (1994).** B cell proliferation in normal and streptozotocine-treated newborn rats : site, dynamics and capacity. *Diabetologia*.37:1088-96.
- Wasfi I. A. (1994).** Somme pharmacological studies on *Citruillus colocynthis*. *Journal of hearbs. Species and medicinal plants*. 2: 65-79.
- West I. (2000).** Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet.metab* 17:171-180.
- Westermarck P.& Wilander E.(1978)** The influence of amyloid deposits on the islet volume in maturity- onset diabetes mellitus. *Diabetologia*.15:417-421.
- Wilkins C.,Robert M.S., Long C.,Waldron M.,Ferguson D.C.& Hoenig M. (2004).** Assessment of the influence of fatty acids on indicec of insulin sensitivity and myocellular lipid content by use of magnetic resonance spectroscopy in cats.
- Wu R., Millette E., Wu L. & deChamplain J. (2001).** Enhanced superoxide anion formation in vascular tissues from spontaneously hypertensive and desoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *J. Hypertens.*, 19 : 741-748.
- Wright J. (1998).** Effect of high- carbohydrates Versus high- monounsaturated fatty acid diets on metabolic control in diabetes and hyperglycaemic patients. *Clinical Nutrition* 17: 35-45. -633.
- Yam D., Bott-Kanner G., Friedman J., Genin I. , Klainman E. & Shinitzky M. (2002).** Omega fatty acids reduce hypoerlipidamia hyperinsulinaemia and hypertension in cardiovasculair patients. *Journal of Clinical Basic. Cardiology*.5:229-231.
- Zaman Z., Fielden P. & Frost P.G. (1993).** Simultaneous determination of vitamins A and E and carotenoids in plasma by reversed -phase HPLC in elderly and younger subjects. *Clin chem*. 39:2229-2234.
- XZelko I.N., Mariani T.J.& Folz RJ. (2002).** Superoxide dismutase multigenefamily: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), andEC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression, *Free Rad.Biol. Med.*. 33.. 337.
- Zhu M.,Noma.,Mizunu A.,Sano T & Shima K. (1996).** Poor capacity for proliferation of pancreatic B cells in Otsuka-Long -Evans-Tokushima fatty rat:a model of spontaneous NIDDM. *Diabetes*.45:941-6.

ZIEGLER O. & PARAH G. (1990).

Depletion in choline containing phospholipids of LPB particules in adequately controlled type I. Insuline – dependant diabetes mellitus . *Diabete Metab* ,16:64-9.

X Zimmet P.& Mc Carthy D. (2003).

The NIDDM eoidemic :global estimates and projections-a « into the crystall ball ». *IDF Buletin*. 40:8-17.

Ziyyat A., Legsseyerand A. & Mekhfi H.(1997).

Phytotherapy of hypertension and in oriental Morroco journal of ethnopharmacologie 58:45-54.

X Zock P.L.,de Vries J.H.M. & Katan M.B. (1994).

Impact of myristic acid versus palmitic acid on serum lipid and lipoprotein levels in healthy women and men. *Aryheriosclérosos Throm* 14:567-575.

ANNEXES

Inclusions de pancréas en paraffine :

Réactifs :

- 1- Liquide de BOUIN
 - 450ml d'acide picrique saturé (reconstitué la bouteille en ajoutant de l'eau distillée et de la poudre acide picrique, dissoudre 15 min sous agitation, et filtrer au moment de la préparation du Bouin)
 - 150ml de formol 37% (ou formaldéhyde ou aldéhyde formique MERK104003-1000)
- 2- Alcool 70 C°
 - 100ml d'alcool 95C° + 40ml d'eau distillée
- 3-Parafine Paraplast Labnord

PROTOCOLE

- 1- Mettre le pancréas
environ 36 H dans le liquide de Bouin puis
 - 30 min dans l'alcool 70C°
 - 30 min dans l'alcool 95C°
 - 3X 30 min dans l'alcool 100C°
 - 3 X 15 min dans le xylène

Remarque : éponger le pancréas sur un papier absorbant entre chaque bain.

- 2- Déposer le pancréas dans un bain de paraffine I,incuber à 63C° 2H
- 3- Chauffer une pince à la flamme, prendre le pancréas et le transférer dans un nouveau bain de paraffine II et incuber pendant 2 H
- 4- Préparer des barres d'inclusion, déposer de la paraffine fondue,chauffer la pince et déposer l'étiquette d'identification et le pancréas dans le sens de la longueur, laisser la paraffine se solidifier au moins 30 min
- 5- Désinclure les blocs de paraffine des barres et mettre au réfrigérateur jusqu'à la coupe

Remarque : Transférer le pancréas dans la paraffine le plus vite possible car la paraffine se solidifie rapidement.

REACTIFS MARQUAGE IMMUNOLOGIQUE

Borel de xylène (2X) d'alcool 100C° (2X),95C° (1X),70C°(1x)

Xylène (Prolabo 28975291)

Alcool 100C° (Prolabo 20820362),Alcool 95C° (Prolabo 20824365)

Plaque chauffante sur le numéro 8, boîtes humides, dacopen S4002)

Lames dégraissées dépolies (Labnord 05305060), lamelles 20X20 mm (Labnord 05305020),24X60 mm(Labnord 05305060)

1-Tris solution mère 1M pH 7.6

125 g de tris base (Sigma ref :T1503) qsp 1 L d'eau distillée, régler le pH avec HCl 1 N

2-Tris solution fille 0.05 M

50ml de tris mère qsp 1 L d'eau distillée ajouter 9g de Na Cl (Sigma S9888)

3-Solution H₂ O₂ à 0.9% :

3ml H₂ O₂ à 30 % (MERK 108597) qsp 100ml avec du tris fille

4- Sérum de chèvre (Sigma ref :G9023) aliquoter par 250 µl en tube de 1.5 ml.

5-Solution anticorps

Insuline

Ac anti insuline fait chez le cobaye (ICN645-104) (Guinée pig) l'anticorps est dilué à 1/2 dans du glycérol puis aliquoté en 30%

Cette solution stock est conservée à -20 C°.

- Ac anti cobaye couplé à la peroxydase (DAKO ref :P0141) conservé à 4C°

6-Révélation :

- kit révélation DAB (Valbiotech VSK 4100)
- kit révélation PA (Valbiotech VSK 5100)
-

7-Milieu synthétique Eukitt Labnord 05347505

Marquage immunocytochimie de l'insuline Protocole

Le tampon tris utilisé dans toutes les étapes est le tampon tris 0.05 m pH= 7.6

1- Déparaffinage des lames sur plaque chauffante

2- Réhydratation des lames dans des bains :

- de xylène X 2
- d'alcool 100° X2
- d'alcool 95° X1
- d'alcool 70° X1
- d'eau distillée.

3- Blocage des peroxydases endogènes :

- incubation dans une solution D'H₂ O₂ pendant 30min (1 ml d'H₂O₂ 30% dans 100ml de tris)

Ou :

- incubation dans une solution D'H₂ O₂ pendant 5 min (10 ml d'h₂o₂ 30% dans 90 ml de tris.)

4- Rinçage des lames :

- 3 X 5 minutes dans du tampon tris.
- Essuyage di contour des coupes.
- Cerclage des coupes avec le DAKO-pen.

Remarque : A partir de cette étape , les incubations des différents sérums ou anticorps sont réalisées en chambre humide.

5- Blocage du bruit de fond :

- pour éviter une réaction non spécifique entre les protéines tissulaires et l'anticorps utilisé).
- Déposer sur les coupes du sérum de chèvre normal à une dilution de 1/20. laisser incubé pendant 30 min.

6- Essorage rapide sans essuyage .

7- Marquage avec l'anticorps anti-insuline de cobaye :

- déposer sur les coupes l'anticorps (dilution 1/1000). Incuber pendant 1 heure.

8- Essorage rapide avec rinçage :

- 2 X5 minutes dans du tampon Tris.

9- Marquage avec l'anticorps anti-immunoglobuline de cobaye marqué à la peroxydase

*Déposer sur les coupes 40µl de l'anticorps dilué au 1/50. Incuber pendant 1 heure.

DOSAGE DES ACIDES GRAS LIBRES DU PLASMA

PRINCIPE :

Après précipitation des protéines par l'isopropanol, les acides gras du plasma sont extraits par l'heptane, évaporés à sec et reconstitués dans du méthanol. Les acides gras ne contenant pas de chromophores, il est nécessaire d'effectuer une dérivatisation pour faciliter leur détection dans le domaine de la fluorescence,.

MATERIELS ET METHODES :

Le sang est prélevé sous héparine, centrifugé à 4°C pendant 4mn à 4000g, le plasma est conservé à - 20°C jusqu'à l'analyse.

Préparation d'une solution standard de chaque acide gras à 5 g/l dans du méthanol. conservée à -20°C.

Au moment de l'analyse, la solution de standard est diluée afin d'obtenir une concentration molaire de :

Acide Linoléique	57,5 μM
Acide Myristique	70,1 μM
Acide Arachidonique	52,2 μM
Acide Linoléique	57,1 μM
Acide Palmitique	62,4 μM
Acide Oléique	56,6 μM
Acide Stéarique	56,2 μM

Extraction :

Les acides gras libres du plasma sont extraits suivant la méthode modifiée de DOLE

(Dole, V.P ; Meinertz, H . Microdetermination of long chain fatty acids in plasma and tissues. J.Biol.Chem.1960,235,2595-2599)

Dans des flacons ambrés de 1,5 ml contenant 500 μl d'un mélange isopropanol/n-heptane/1M Acide sulfurique (40 :10 :1, v/v) est ajouté 100 μl de n échantillons de plasma , 100 μl de la solution standard (n=2), 100 μl d'eau distillée (blancs, n=2) dans tous les tubes est ajouté 10 μl d'Acide Margarique (2mmol/L) comme standard interne.

- Mélanger
- Ajouter 200 μl n-heptane + 300 μl eau distillée
- Vortexer doucement 30 secondes
- Incuber 5mn à température ambiante
- Centrifuger 10 mn à 1000 g à température ambiante
- Transférer dans d'autres flacons ambrés 150 μl du surnageant

- Evaporer sous azote à 37°C toute une nuit

Dérivatisation :

Le lendemain, ajouter 100 µl de méthanol aux produits d'extractions

- Vortexer
- Après 30 secondes, ajouter 50 µl de 4-Bromomethyl-7-Methoxy-Coumarin (BrMMC)
- - 50 µl de 18-Crown-6
 - Vortexer 30 secondes
 - Incuber 30 mn à 80°C
 - Injecter 20 µl

N.B : Peser 10 mg de BrMMC dans 10 ml d'acétonitrile, stocker à l'abri de la lumière à 4°-8°C.

Peser 26,5 mg de 18-Crown-6 dans 5 ml d'acétonitrile, ajouter 100 mg de K₂CO₃ + 10µl d'eau distillée, soniquer la solution pendant 30 mn, ajouter 5 ml d'acétonitrile, laisser reposer 20 secondes, séparer le surnageant du K₂CO₃, garder la solution à l'abri de la lumière à 4-8°C.

Système de chromatographie liquide :

Le dosage des acides gras est réalisé par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse, avec une détection en fluorescence. La phase stationnaire est constituée d'une colonne Kromasil C18, de granulométrie égale à 5 µm, d'une longueur de 250 mm et d'un diamètre interne de 4,6 mm. Le débit de la phase mobile est assuré par une pompe Beckman 128 à 1,7 ml/mn, la phase mobile est constituée d'un mélange A méthanol-eau (92:8, v/v) pendant 9mn et de B 100% méthanol pendant 11mn.

La détection se fait à une longueur d'onde d'excitation de 325 nm et une longueur d'onde d'émission de 395 nm avec un détecteur fluorométrique (modèle RF.551, Shimadzu).

La limite de sensibilité de la méthode est de 0,8 µM/20 µl injecté.

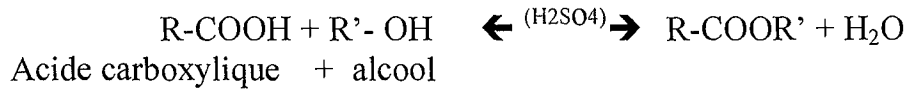
La concentration de chaque composé se fait par rapport à celle connue des standards.

Lorsque la solution d'extraction à un pH acide, un maximum d'acides gras se retrouve dans la phase supérieure. L'acidité de la phase d'extraction permet aux phospholipides de se retrouver dans la phase inférieure.

Quand la matrice est dans une phase aqueuse (plasma), un solvant apolaire(heptane) est utilisé pour l'extraction, et les protéines du plasma sont précipitées par l'isopropanol.

Les acides gras sont aisément extraits avec des solvants apolaires, en baissant le pH pour former un groupe carboxyl neutre, pH acide utilisé pour éliminer les triglycérides, cholestérol et esters de cholestérol.

Les lipides sont formés par estérifications, c'est-à-dire élimination d'une molécule d'eau entre un alcool et un acide gras



La réaction d'estérification est réversible. La dissociation par addition d'eau est l'hydrolyse.

Les acides gras saturés sont très stables, alors que les acides gras insaturés sont sensibles à l'oxydation, plus il y a de double liaison, plus la sensibilité est grande.

Le temps de rétention peut être compris en termes de nombre d'atomes de carbone et double liaison.

Les Acides gras avec un ECL (equivalent chain reaction) élevé sont plus longtemps retenus dans la colonne.

$$\text{ECL} = \text{N (nombre de carbone)} - 2n \text{ (n=double liaison)}$$

DOSAGE DES LIPIDES DANS LE FOIE

TECHNIQUE DE FOLCH

- Prendre 1g de tissus frais (foie).
- découper en petits fragments et centrifuger.
- ajouter (13.3 ml) d'un mélange de (2V) chloroforme (1V) méthanol.
- mixer à l'aide d'un homogénéisateur à une grande vitesse pendant 15 à 20 minutes.
- ajouter (7.3 ml) du chloroforme pur.

- mettre l'homogéinat dans un flacon.

- pour dénaturer les protéines, placer au vibreur pendant 2 heures.

- ajouter (4.2 ml) d'une solution H CL (0.37 M).

- Homogénéiser et centrifuger (3000 tours pendant 5 min).

- formation de 3 phases :
 - * supérieure : hydro-alcoolique.
 - * moyenne : résidus protéiques.
 - *inférieure : chloroformique.

- éliminer la phase supérieur à l'aide d'une micropipette

- Ajouter (10 ml) d'un mélange eau/méthanol/ chloroforme (47ml/48ml/13ml).

- Homogénéiser, centrifuger comme avant (3000 tours pendant 5 min)

- Aspirer la phase supérieure.

- refaire une seconde fois (ajouter 10 ml du mélange(eau, méthanol, chloroforme) centrifuger et aspirer la phase supérieure).

- filtrer le reste à l'aide d'un papier filtre pour obtenir la phase chloroformique qui sera extraite.

- l'extrait lipidique est séparé du solvant par une évaporation sous vide à une température de 40 C° au rotavapeur

Tableau 4 : Aliment ingéré (g/j/100g pc) , et apport énergétique (Kjoule pc^{0.75}) chez les rats diabétiques et non diabétiques recevant les différents régimes à base d'huile de tournesol , huile d'olive et l'huile de coloquinte.

		Alim ingéré g/j/100g pc	AET/ K joule pc ^{0.75}
HT	BI	17.94* ⁺ ▲± 1.86	412±0.74
	BII	8.28±0.67	314±1.08
	BII	7.43±0.22	312±0.73
	BIV	5.4* ⁺ ▲±0.09	276±0.33
HTD	BI	16.63* ⁺ ▲±1.20	366±0.75
	BII	8.41±0.90	342±0.61
	BII	8.79±0.19	375±2.12
	BIV	7.61* ⁺ ▲±0.20	346±1.26
HO	BI	16.79* ⁺ ▲±0.32	354±0.90
	BII	8.28±0.14	331±0.78
	BII	7.10±0.13	336±0.67
	BIV	5.49* ⁺ ▲±0.06	246±0.67
HOD	BI	16.33* ⁺ ▲±0.22	346±0.68
	BII	8.58±0.19	332±1.05
	BII	8.19±0.19	294±0.63
	BIV	8.86* ⁺ ▲±0.29	252±0.47
HC	BI	17.81* ⁺ ▲±0.66	403±0.63
	BII	10.71±0.28	366±0.81
	BII	10.85±0.24	390±0.18
	BIV	8.48* ⁺ ▲±0.29	333±0.78
HCD	BI	14.97* ⁺ ▲±0.66	314±0.60
	BII	8.61±0.19	267±1.09
	BII	12.38±0.64	284±0.63
	BIV	12.64* ⁺ ▲±0.36	264.49±0.69

Chaque valeur représente la valeur moyenne ± ES.

Tableau 7 : Valeurs moyennes de la glycémie, insulïnémie, protéïnémie, urémie et des électrolytes (Na⁺,K⁺,Ca⁺⁺,PO⁴⁻) des rats diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes à base des différentes huiles(HT,HO,HC).

Les valeurs ont été calculées en prenant la moyenne obtenue \pm erreur standard (ES) ($p < 0.05$)

	Glycémie (g/l)	Insuline (μ UI/ml)	Protéïnes (g/l)	Créatinine (mg/l)	Urée (g/l)	Na ⁺ (meq/l)	Ca ⁺⁺ (meq/l)	K ⁺ (meq/l)	Po ⁴⁻ (mg/l)
HT (n=5)	0.78 \pm 0.02	218 \pm 1.00	65.7 \pm 1.66	5.95 \pm 1.58	0.30 \pm 0.01	137.68 \pm 1.55	5.16 \pm 0.15	5.19 \pm 0.17	63.4 \pm 4.72
HT-D (n=5)	2.47 ⁺ \pm 0.05	151 ⁺ \pm 5.00	65 \pm 1.58	7.11 \pm 2.46	0.27 \pm 0.06	142.3 \pm 3.49	4.84 ⁺ \pm 0.24	5.12 \pm 0.58	61 \pm 5.29
HO (n=5)	0.98* \pm 0.01	190.15 \pm 5.26	63.64 \pm 3.55	7.56 \pm 1.08	0.43 \pm 0.03	139.98 \pm 1.65	3.42* \pm 0.13	5.02 \pm 0.23	66.6 \pm 2.30
HO-D (n=5)	2.11 ⁺ \pm 0.05	297.12 ⁺ \pm 2.8	58.73 \pm 10.94	7.14 \pm 1.57	0.36 ⁺ \pm 0.04	139.2 \pm 2.58	4.74 ⁺ \pm 0.35	5.32 \pm 1.47	57.6 \pm 2.60
HC (n=5)	0.74* \pm 0.02	144* \pm 3.7	56.99 \pm 10.07	4.76 \pm 1.95	0.39* \pm 0.07	140.2 \pm 5.93	4.53* \pm 0.09	5.24 \pm 0.63	54.4 \pm 2.
HC-D (n=5)	1.39 ⁺ \pm 0.19	151 ⁺ \pm 6.8	64.86 \pm 14	7.65 \pm 1.45	0.46 ⁺ \pm 0.03	140.08 \pm 2.42	4.74 ⁺ \pm 0.32	5.02 \pm 0.27	66.2 ⁺ \pm 2.

P<0.05* : différence significative (HO et HC) par rapport à HT

P<0.05+ : différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

P<0.05⁺ : différence significative (HTD/HT,HOD/HO,et HCD/HC)

Tableau 8 : Valeurs moyennes de cholestérol plasmatique, triglycérides, acides gras libres, HDL-cholestérol et LDL- Cholestérol des diabétiques et non diabétiques ayant reçu les différents régimes à base des différentes huiles (HT,HO,HC).

Les valeurs ont été calculées en prenant la moyenne obtenue ($p < 0.05$)

	Cholestérol (g/l)	Triglycérides (g/l)	Acides gras libres (g/l)	HDL-Cholestérol (g/l)	LDL-Cholestérol (g/l)
HT (n=5)	0.63 ± 0.08	0.39±0.01	0.51±0.17	0.42±0.19	0.18 ± 0.25
HT-D (n=5)	0.76 ⁺ ± 0.01	0.53±0.03	0.35±0.05	0.38±0.02	0.30 ⁺ ±0.14
HO (n=5)	0.60*± 0.11	0.61*±0.15	0.67±0.04	0.30*±0.11	0.18*±0.03
HO-D (n=5)	0.60±± 0.29	0.7±0.32	0.63±0.05	0.20 ⁺ ±0.08	0.36 ⁺ ±0.02
HC (n=5)	0.36*± 0.08	0.53±0.01	0.20*±0.03	0.24*±0.18	0.16*±0.03
HC-D (n=5)	0.47 ⁺ ± 0.01	1.23±0.02	0.40 ⁺ ±0.11	0.26 ⁺ ±0.03	0.15 ⁺ ±0.03

$P < 0.05^*$: différence significative (HO et HC) par rapport à HT

$P < 0.05^+$: différence significative (HTD,HOD ,HCD à par rapport à HT

$P < 0.05^\Delta$: différence significative (HTD/HT,HOD/HO,et HCD/HC)

Les variations histologiques du pancréas endocrine chez les rats diabétiques et non diabétiques recevant les différents

traitements ont été calculées en prenant la moyenne obtenue ($p < 0.05$) sss

HT (n=5)	HTD (n=5)	HO (n=5)	HOD (n=5)	HC (n=5)	HCD (n=5)
910,5 ± 7.18	535.50 [▲] ± 17.33	763* [▲] ± 12.58	631.66 ± 19.83	1030.0* [▲] ± 16.32	647.50 ± 9.95
6.66 ± 2.72	6.76 ± 2.76	6.21 ± 2.54	5.41 ± 2.21	8.83 ± 3.60	6.95 ± 2.84
0.24 ± 0.1	0.17 [†] ± 0.07	0.63* ± 0.26	0.50 [†] ± 0.20	0.15* ± 0.06	0.14 ± 0.06
0.45 ± 0.02	0.13 [▲] ± 0.03	0.38 ± 0.04	0.15 [†] ± 0.04	0.50 ± 0.04	0.22 [†] ± 0.03
5.00 ± 0.43	2.91 [†] ± 0.05	4.18 ± 0.51	3.46 [†] ± 0.7	5.50 ± 0.68	4.95 ± 0.50
356 ± 0.22	207 [†] ± 13	297 ± 11	246 [†] ± 09	392 ± 22	357 ± 14

▲ : différence significative (HO et HC) par rapport à HT
 * : différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT
 † : différence significative (HTD par rapport à /HT, HOD par rapport à HO, et HCD par rapport à HC)

Tableau 19. Modifications histologiques du pancréas endocrine chez les rats diabétiques et non diabétiques recevant les différents Régimes
 Les valeurs ont été calculées en prenant la moyenne obtenue ($p < 0.05$)_{sss}

	HT (n=5)	HTD (n=5)	HO (n=5)	HOD (n=5)	HC (n=5)	HCD (n=5)
Poids (mg)	910,5±7.18	535.50 [▲] ±17.33	763* [▲] ±12.58	631.66±19.83	1030.0* [▲] ±16.32	647.50±9.95
Surf totale (μm^2)	6.66±2.72	6.76±2.76	6.21±2.54	5.41±2.21	8.83±3.60	6.95±2.84
Surf îlots (μm^2)	0.24±0.1	0.17 ⁺ ±0.07	0.63*±0.26	0.50 ⁺ ±0.20	0.15*±0.06	0.14±0.06
% cellules B	0.45±0.02	0.13 [▲] ±0.03	0.38±0.04	0.15 ⁺ ±0.04	0.50±0.04	0.22 ⁺ ±0.03
Masse (CB) (mg/pancréas)	5.00±0.43	2.91 ⁺ ±0.05	4.18±0.51	3.46 ⁺ ±0.7	5.50±0.68	4.95±0.50
Surf (CB) ($\mu\text{m}^2/\text{CB}$)	356±0.22	207 ⁺ ±13	297±11	246 ⁺ ±09	392±22	357±14

P<0.05* : différence significative (HO et HC) par rapport à HT

P<0.05+ : différence significative (HTD, HOD, HCD) par rapport à HT

P<0.05[▲] : différence significative (HTD par rapport à /HT, HOD par rapport à HO, et HCD par rapport à HC)

العلاقة الموجودة بين التغذية و داء السكري لفتت إهتمام معظم الباحثين و المعارف كثرت و اعتدت في هذا الميدان و في عصرنا هذا، كل الأبحاث جلبت الإنتباهات حول النمط الغذائي الموجود في بلدان البحر الأبيض المتوسط الذي يتميز بكثرة الغذاء النباتي مثل الحبوب الخضر و الزيوت النباتية و هذا لاحتوائها على كمية كبيرة من الأحماض الدهنية الغير مشبعة و احتوائها أيضا على بعض الجزيئات الدقيقة و الناذرة و التي تساهم في تصحيح بعض الاضطرابات الناتجة عن الأمراض الأيضية و زيادة عن هذه الاضطرابات فالأشخاص المصابون بداء السكري يتميزون باختلال في الإفراط التأكسدي و هذا بين الجنور الحرة و الجزيئات المسؤولة عن تثبيط الإفراط التأكسدي. فمن هذه المعلومات الأحماض الدهنية الغير مشبعة لا يتحدد دورها في تخفيض نسبة الكولسترول و ثلثي الغليسريد و لكن لها دور أيضا في تخفيض أعراض الأمراض القلبية و في الأخير الغذاء الغني بالأحماض الدهنية الغير مشبعة له دور إيجابي عند الأشخاص المصابون بداء السكري و هذا بتصحيح نسبة السكر في الدم لأن هذه الأحماض الدهنية تعتبر كمواد أيضا لخلايا β البنكرياسية و من ناحية أخرى تم تبين أن الحمض γ linoléique من السلسلة $\omega 3$ يمكن أن يزيد فعالية و نشاط القناة K^+, Na^+ ATP ase, الموجودة في الكلية على الرغم من أن النشاط يقل في حالة داء السكري و لهذا الحمض γ linoléique له أدوار مهمة جدا و لهذا قمنا بإدماج زيت نبات الحنظل (*Citrullus colocynthis*) (كثيرة الإستعمال في منطقتنا " تلمسان" غرب الجزائر من طرف الأشخاص المصابين بداء السكري) في غذاء مختص للفئران ذكور (Wistar) و هذا لفترة 3 أشهر و النتائج المحصل عليها بينت إنخفاض نسبة السكر في الدم و نسبة الكولسترول و ثلاثي الغليسريد و الكولسترول LDL و النتائج تقريبا عادية فيما يخص الأنزيمات الموجودة في الخلايا الحمراء (SOD, RED) و الفيتامينات التي تمنع الإفراط في التأكسد (Vit A, E, C) عند الفئران التي حصلت على غذاء يحتوي على زيت نبات الحنظل و عند هذه الحيوانات النتائج بينت أن هناك تحريض على زيادة و إنسقام الخلايا β من جديد.

الكلمات المفتاحية: فئران التجارب، داء السكري، التغذية، مرونة المعتكلة، إستقلاب الدم، إفراط التأكسد، نبات الحنظل (*Citrullus colocynthis*).

Résumé

La relation entre l'alimentation et le diabète sucré a fait l'objet depuis plusieurs années de nombreux travaux scientifiques, et les connaissances sur ce sujet s'enrichissent de plus en plus. Aujourd'hui les recherches ont attiré l'attention sur le régime méditerranéen qui est caractérisé par une abondance d'aliments d'origine végétale tel que les céréales, les légumes verts et les huiles végétales et ceci par leur richesse en composants mineurs, ainsi que par leurs richesses en acides gras insaturés qui ont un indiscutable intérêt dans la prévention, ainsi dans la correction de certaines pathologies. En plus des perturbations du métabolisme glucidique et lipidique vient s'ajouter le stress oxydant, de ce fait les patients diabétiques présentent un état de stress oxydant, c.a.d de déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène et les défenses antioxydantes. En outre, les acides gras insaturés ne se limitent pas à leur effet hypolipidémiant, il est montré qu'ils sont capables de diminuer le risque de thrombose artérielle. En fin, le régime riche en graisses insaturées peut exercer un effet bénéfique chez le diabétique dont la régulation de la glycémie car les acides gras sont des substrats énergétiques majeurs des cellules bêta des îlots de Langerhans); a court terme, ils stimulent l'insulinosécrétion en présence de concentrations normales ou élevées de glucose dans le sang. Par ailleurs; il a été démontré que l'acide gamma linoléique de la série oméga 3 peut augmenter l'activité du canal $NA+K^+$ ATPase de la partie médullaire externe rénale normalement diminué en cas de diabète sucré. Ainsi l'acide linoléique a des effets bénéfiques améliorant la néphropathologie chez les diabétiques (protéinurie, sclérose glomérulaire, anomalies tubulaires). c'est pourquoi nous avons intégré l'huile de coloquinte "*Citrullus colocynthis*" plante antidiabétique largement utilisée par notre population diabétique (la région de l'ouest d'Algérie) dans des régimes conçus pour des rats mâles Wistar (trois mois d'expérimentation), nos résultats ont montré une baisse de la glycémie, des paramètres dits athérogènes (CT, C-LDL, TG), des valeurs presque physiologiques des enzymes érythrocytaires (SOD, RED ...) ainsi qu'en vitamines antioxydantes (A, E, C) chez les rats nourris par le régime à base de HC. En plus, nos résultats ont montré une stimulation prononcée de la néogénèse des cellules B pancréatiques chez ces mêmes rats.

Mots clés : Rats, diabète, nutrition, plasticité du pancréas, métabolisme lipidique, stress oxydant.

Abstract:

The relationship between diet and diabetes mellitus has been for several years of several scientific works and knowledge on the subject are enriched more and more. Today research has drawn attention to the Mediterranean diet which is characterized by an abundance of plant foods such as cereals, green vegetables and vegetable oils and that their riches in minor components, as well as by their wealth in unsaturated fatty acids that have an undeniable interest in the prevention, and in the correction of certain diseases. In addition to the disruption of carbohydrate metabolism and metabolic adds oxidative stress, thus patients with diabetes have a state of oxidative stress, c.a.d imbalance between reactive oxygen species and antioxidant defences. In addition, the unsaturated fatty acids are not restricted to their effect Lipid, it is shown that they are able to reduce the risk of arterial thrombosis. In the end, the diet rich in unsaturated fat can have a beneficial effect on diabetes in which the regulation of blood glucose because fatty acids are major energy substrates beta cells of the islets of Langerhans); Short term, they stimulate insulinosécrétion in the presence of normal or elevated concentrations of glucose in the blood. Furthermore; It has been demonstrated that the gamma-linolenic acid in the series Omega 3 can enhance the activity of the channel $NA + K^+$ ATPase of the renal outer medullary normally decreased in the case of diabetes mellitus. Thus linoleic acid has beneficial effects improving néphropathologie among diabetics (proteinuria, glomerular sclerosis, tubular abnormalities). That is why we have integrated oil coloquinte "*Citrullus colocynthis*" antidiabetic plant widely used by our diabetic population (the region west of Algeria) in schemes designed to male Wistar rats (three months of experimentation), our results showed a decrease in blood glucose levels, parameters called atherogenic (TC, LDL-C, TG), values almost physiological enzymes érythrocytaires (SOD, RED), as well as antioxidant vitamins (E, C) in rats fed by the regime based on HC. In addition, our results showed a pronounced stimulation of the néogénèse of pancreatic B cells in these same rats