



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة باجيمختار - عنابة
Université Badji Mokhtar Annaba

Faculté des Sciences

Département de Biologie

Thèse Présentée en vue de l'obtention d'un Diplôme de DOCTORAT en
Biologie animale

Option : NEUROSCIENCES

Thème

*Effets d'un antioxydant sur les altérations neuro
comportementales et biochimiques chez
le rat mâle diabétique stressé de souche wistar.*

Présentée par : M^{me} BENSAOULA Doria Amina

Devant le jury :

Mr BAIRI Abdelmadjid	Professeur	Président	Université d'Annaba
Mr Tahraoui Abdelkrim	Professeur	Directeur	Université d'Annaba
Mr TADJINE Aïcha	Professeur	Examinatrice	Université d'El Taref
Mme BOUKHROUFA	MCA	Examinatrice	Université d'Annaba

Année universitaire 2016-2017

Remerciements

“ La reconnaissance est la mémoire du cœur. ”

Hans Christian Andersen

“ Plus on partage, plus on possède. Voilà le miracle. ”

Léonard Nimoy

A l'issue de la rédaction de cette thèse, je suis convaincu que la recherche est loin d'être un travail solitaire. En effet il est rare que la rédaction d'un livre soit une aventure individuelle et celui-ci ne fait pas exception car je n'aurais jamais pu réalisé ce travail doctoral de près de cinq années de recherche sans le concours d'un grand nombre de personne dont la générosité , le bonheur , l'humeur et l'intérêt manifesté à l'égard de mon travail m'ont permis de progresser dans cette phase délicate de l'apprenti-chercheur et a qui je voudrais en préambule témoigner toute ma reconnaissance .

Je tiens tout d'abord à témoigner ma profonde gratitude à Mr le professeur **A.TAHRAOUL** directeur du laboratoire de neuro-endocrinologie de l'université Badji Mokhtar Annaba, sans qui cette thèse n'aurais jamais vu le jour ,pour avoir accepté d'encadrer ce travail doctoral et fût pour moi un directeur de thèse attentif et disponible malgré ses obligations, pour sa gentillesse et la patience qu'il a manifesté à mon égard , ses conseils avisés ont fait légion durant cette entreprise, et m'ont permis de découvrir les fabuleux plaisirs de la recherche sous ses apparences les plus diverses, surtout concernant les bases de données et son support inestimable aussi bien moral que matériel qu'il a bien voulu mettre a ma disposition qui a grandement facilité mon travail pour la réalisation de cette thèse dans de bonne condition.

J'ai été extrêmement sensible par ses qualités humaines inestimables d'écoute et de compréhension et son dévouement de tous les instants tout au long de ce travail doctoral par l'accueil enthousiaste à chaque fois que je l'ai rencontré pour des séances de travail nonobstant la relecture méticuleuse de chacun des chapitres m'a sans aucun doute permis de préciser mon propos.

Merci monsieur pour m'avoir appris à être plus autonome tout au long de mon passage dans votre laboratoire durant ces sept dernières années, merci pour votre confiance en me faisant

l'honneur de me déléguer des initiatives dont j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Vous êtes une inspiration pour moi.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements à Mr le professeur **BAIRI** Abdelmadjid qui m'a fait l'honneur de présider le jury de soutenance de ce travail de recherche. Cher maître, j'ai eu également le plaisir de vous avoir aussi comme enseignant en biologie, soyez assuré de mon estime et ma reconnaissance la plus profonde. Je ne sais comment vous exprimer ma gratitude qu'en vous promettant d'agir comme vous avec les étudiants si un jour l'occasion m'en été donné.

Mes vifs remerciements aux membres du jury pour le temps qu'elles ont accordé à la lecture de cette thèse et à l'élaboration de leur rapport : Ainsi je cite Mme le professeur **TADJINE** aïcha pour avoir fait le déplacement et m'honorer par sa présence à la soutenance de cette thèse. Tout le plaisir est pour moi.

Je suis également redevable à la contribution de Mme **BOUKHROUFA** Feriel également membre du jury, pour l'intérêt dont elle a fait preuve envers ma recherche et ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion. Mais, le début de mon aventure avec Mme **BOUKHROUFA**. F, il y'a de cela dix huit ans, c'était en 1998, j'avais à peine 10 ans quand j'ai eu le plaisir d'être son élève. Depuis ses conseils ont été et resteront pour moi des moteurs pour ma vie professionnelle

Je réitère une nouvelle fois mes plus chaleureux remerciements aux membres du jury. j'aimerais également leur dire à quel point j'ai apprécié leur grande disponibilité à l'égard de ma recherche et au respect sans failles des délais serrés de relecture des documents malgré les nombreuses charges de travail.

Enfin ma reconnaissance va à ceux qui ont plus particulièrement assuré le soutien affectif de ce travail doctoral et à ce titre j'adresse toute mon affection ainsi que mes sincères remerciements à mes deux grandes familles **BENSAOULA ET BENSLIMANE** et à tous mes amis qui m'ont aidé, soutenu et accompagné tout au long de la réalisation de cette thèse.

Les mots les plus simples étant les plus forts je m'adresse plus particulièrement à ma **mère** qui fût pour moi une source d'énergie en lui disant merci maman pour ton sourire, pour ta patience ainsi que pour ta présence rassurante dans les moments les plus difficiles de ma vie.

Sache que c'est si bon de savoir que tu étais à mes côtés en présence de ma sœur **NESRINE** et que cette main tendue restera à jamais dans mon cœur.

A mon **père** pour son soutien morale et sa présence tout au long de cette période difficile et son aide fut plus qu'appréciable. Merci pour ta relecture aussi scrupuleuse qu'efficace et tes conseils toujours pertinent. **PAPA !!** J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes, et je serai très honorée que tu sois fière de moi car ce travail t'est entièrement dédié.

Une mention spéciale à ma petite sœur **CHANEZ** à qui je dois beaucoup pour son aide à la réalisation de ce projet. Chère sœur, je t'es très reconnaissante et toutes mes excuses pour avoir puisé de ton temps si précieux en ces moments de fin d'année, toi qui étais très occupés par tes examens, car je n'aurais pas pu progresser aussi rapidement si tu n'avais pas été là.

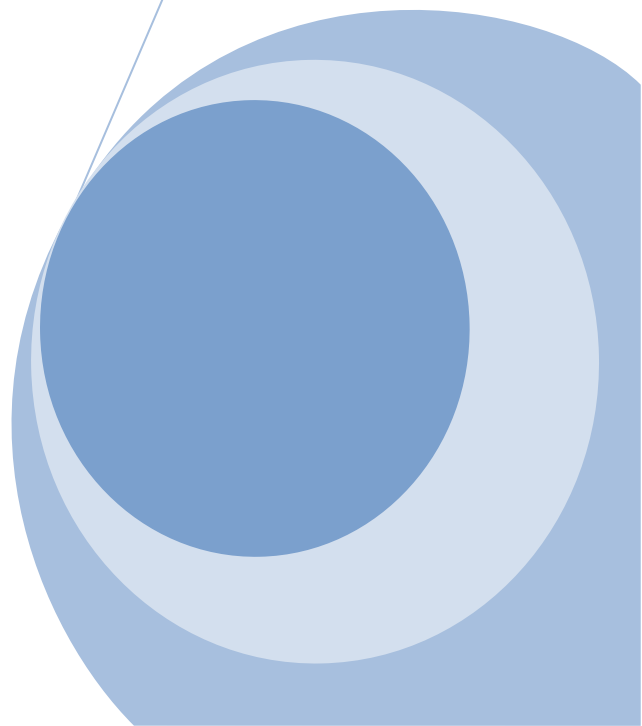
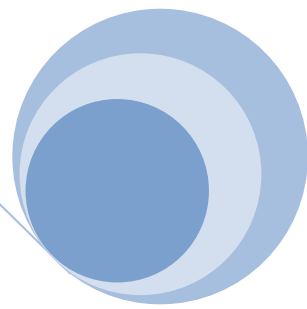
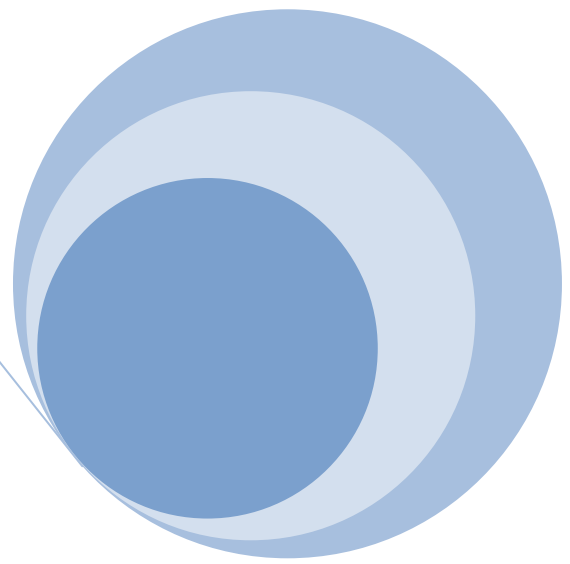
Je remercie vivement mon cher époux **MESSAOUD** pour son soutien indéfectible et son enthousiasme contagieux à l'égard de mes travaux comme dans la vie en général. Notre couple a grandi en même temps que prenne forme mon projet de recherche. Le premier servant de socle solide à l'épanouissement du second.

La venue au monde de ma petite fille **ELINE ARYAME** a illuminé mes jours et donné plus de force afin que je puisse progresser encore mieux et atteindre finalement le but tant attendu de ma vie à savoir le doctorat.

Je souhaite également exprimer ma gratitude a mes collègues du lycée Mohamed **OUACHRIA** oued el kouba Annabapour leur soutien, leurs encouragements dans mon travail dans un climat serein et sympathique en me prodiguant leurs conseils avisés de par leurs expériences.

***Ma gratitude envers DIEU pour tous ce qu'il m'a donné
comme force et courage pour être arrivée enfin
au bout d'une étape et de s'arrêter pour regarder en arrière
le chemin déjà parcouru.***

RESUME



Summary

Diabetes can affect health in the short or long term patient. The impact of the diabetic disease may be either physical (target organ) or psychosocial (behavioral disorders, anxiety and even depression).

Based on the latest data on diabetes and neurobehavioural disorders, the whole scientific community agrees that, diabetics are more prone to emotional suffering, which can lead to depression. Today, there is enough scientific evidence to support the existence of a relationship between diabetes on one side and neuropsychiatric conditions of the other bidirectionally.

Many investigators have implicated oxidative stress in the development of some chronic diseases such as cardiovascular diseases, cancers, respiratory diseases, diabetes, certain rheumatic diseases, and neurodegenerative, allergies).

The objective of this study was to evaluate the one hand, the effects of stress and diabetes on the behavior of male Wistar rats stressed and stressed diabetics in the acute phase after induction of diabetes, and other hand, assess the ability of an antioxidant to exert a probable protective effect on diabetes and its complications, as well as the secondary neurobehavioural changes to diabetes and stress. Diabetes was induced by a single intra peritoneal injection of streptozotocin (STZ) at a dose of 60 mg / Kg. In addition to the psychological stress, injection streptozotocine rats generates a chemical stress.

So in this study, we evaluated the one hand the effects of diabetes and stress (chemical and psychological) in the acute phase, the anxious and depressive behavior, as well as on body weight and organ weight, taken after decapitation; secondly we evaluated the ability of an antioxidant (hesperidin) to restore metabolic and neurobehavioral disturbances related to stress and diabetes. Behavioral tests in the open field (Open Field, OF) and the elevated plus maze (Elevated plus-maze, EPM) reveal anxiety and impaired locomotor activity and exploratory in diabetic male rats and stressed diabetic compared the control rats. Hesperidin reduces anxiety and decreases the damage associated with hyperglycemia.

Thus our results confirm the capacity of hesperidin to prevent and / or restore metabolic and neurobehavioral disorders to diabetes and its complications by neutralizing free radicals, which are their attributes the main role in cellular aging and apoptosis.

Keywords :

Diabetes, oxidative stress, cognitive disorders, hesperidin, Wistar rats

Résumé

Le diabète peut avoir un impact à la fois au quotidien et à long terme sur les personnes atteintes de cette affection – tant physiquement qu'en termes d'effets psychosociaux. On sait désormais que les personnes atteintes de diabète sont beaucoup plus exposées à une souffrance morale, en particulier à la dépression. En outre, de plus en plus d'études révèlent une relation bidirectionnelle entre ces affections.

L'objectif de cette étude a été de quantifier les effets comportementaux après induction du diabète, la combinaison diabète-stress aigue chez le rat mâle wistar et l'effet protecteur d'un antioxydant sur les anomalies neurocomportementales et les complications qui en découlent.

Le diabète a été induit par une seule injection intra péritonéale de streptozotocine (STZ) à une dose de 60 mg/Kg. L'induction du diabète a pour but de démontrer d'une part, l'effet de ce stress chimique en plus du stress psychologique d'une part sur le comportement anxieux et dépressif, le poids corporel ainsi que le poids des différents organes prélevés, et d'autre part, la capacité d'un antioxydant (l'héspéridine) à restaurer les perturbations causées par la STZ. Les tests comportementaux effectués dans le champ ouvert (Open Field ; OF) et le labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus-maze ; EPM), révèlent une anxiété et une altération des activités locomotrices et exploratrices chez les mâles diabétiques et diabétiques stressés, comparativement aux control. L'héspéridine réduit l'anxiété et diminue les dommages liés à l'hyperglycémie. Nos résultats indiquent la capacité de l'héspéridine de prévenir les troubles du comportement associés aux complications du diabète.

Mots clé

Diabète, troubles cognitifs, héspéridine, stress oxydatif, rat wistar.

الملخص

مرض السكر ييكن أن تؤثر على كل من الدم واليو ميو الطويل علدا لأشخاص الذين يعانون من هذا الحالة -
علد سوا عجديا ومنحيث الأثار النفسية والاجتماعية.
ونحن نعرف أن الأنا الناس المصابين بداء السكر يهأ أكثر عرضة للاضطرابا النفسية والعقلية، وخاصة الاكتئاب.
وبالإضافة لذلك، المزيدو المز يدمنالدر اساتتكشفعن وجود علاقة ثنائية الاتجاه بين هذا الاضطرابا.
وكان الهدف من هذا الدراسة لتحديد الأثار السلوكية بعد تحريض السكر يوالضغط السكر يمجموعة الفئران الذكور وبستار الحادة وتأثير وقائ
يمنمضادات الأكسدة على شذوذ السلوك العصبوي المضاعفات المرتبطة بها.
وكان المستحضر السكر يعطر يقالحنالبريتونيداخلوا احد منالستربتوز وتوسين (STZ) بجرعة 60 ملغ / كغ.
ويهدفتحريض السكر يلاثباتأولا، وتأثير هذا الضغط الكيمياء والمز يدمنالضغط النفسيدواحدة على السلوك كالقلق والاكتئاب، ووزنالج
سموزنالأجهزة المختلفة إزتها، وثانيا، فإنقدر مضاد للأكسدة (هيسبير يدين) لاستعادة الاضطراباالناجمة عن STZ.
الاختبار السلوكية في حقل مفتوح (حقل مفتوح، ل) والمتاهة مرتفعة بالإضافة إلى
(مرتفعة بالإضافة للمتاهة، EPM)، تكشفنا القلق وضعف النشاط الحر كيو الاستكشافية في الذكور السكر يوشدد السكر ي، مقارنة السيطرة.
هيسبير يدين يقلل من القلق يقلل من الأضرار المرتبطة بارتفاع السكر في الدم.
نتائجنا تشير إلى قدر هيسبير يدين لمنع الاضطرابا السلوكية المرتبطة بمضاعفات مرض السكر ي.

الكلمات المفتاحية:

داء السكر ي، اضطرابا السلوك، الهيسبير يدين، القلق، الأكسدي، الفئران وبستار.

TABLE DES MATIERES

1 INTRODUCTION.....	01
2 MATERIEL ET METHODES	11
2.1 Matériel biologique	11
2.1.1 Conditions d'élevage	11
2.1.2 Lotissement des animaux	11
2.2 Méthodes	11
2.2.1 Procédure expérimentale	11
2.2.1.1 Administration de la Streptozotocine	13
2.2.1.2 Administration de la solution glucosée	13
2.2.3 Traitement par un l'hespéridine	14
2.2.3.1 Présentation de l'hespéridine	13
2.2.3.2 Administration de l'hespéridine	15
2.2.4 Tests Comportementaux	15
2.2.4.1 Test du champ ouvert (Open Field ; OF)	15
2.2.4.2 Test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus maze)	16
2.2.4.3 Application du stress Water Avoidance (WAS)	17
2.2.5 Prélèvements	18
2.2.5.1 Prélèvement sanguin	18
2.2.5.2 Prélèvement des organes	18
2.2.6 Etude des paramètres biochimiques	18
2.2.7 Etude statistique	18

3 RESULTATS	19
3.1 Variation du comportement	19
3.1.1 Labyrinthe en croix surélevé	19
3.1.2 Le champ ouvert	34
3.2 Variation glycémique	41
3.3 Variation pondérale	43
3.4 Variation du poids des organes	44
3.4.1 Le cerveau	44
3.4.2 Le foie	46
3.4.3 Le pancréas	48
3.4.4 Les glandes surrénales	49
3.4.5 Les testicules	51
4 DISCUSSION	53
5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES	63
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	65
PUBLICATION	

LISTE DES FIGURES

N°	Figure	Page
01	Mécanisme de destruction auto-immune de la cellule β dans le diabète de type 1.	04
02	Insuline, chaînes A et B réunies par deux ponts disulfures et le peptide C.	05
03	Balance entre les pro-oxydants (ERO) et les antioxydants.	08
04	Schéma représentatif du protocole expérimental.	12
05	Structure chimique de la streptozotocine.	13
06	Structure chimique de l'héspéridine.	14
07	Voies possibles de l'absorption intestinale de l'héspéridine et de l'héspéridine ingérée.	15
08	Illustration schématique du champ ouvert (Open Field).	16
09	Illustration schématique du labyrinthe en croix surélevée (Elevated plus-maze).	17
10	Water Avoidance Stress (WAS).	17

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre	Page
01	Effets du diabète sur le nombre d'entrée dans les parties distales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B).	20
02	Effets du stress sur le nombre d'entrée dans les parties distales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B).	21
03	Effets du diabète sur le temps passé dans les parties distales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B).	23
04	Effets du stress sur le temps passé dans les parties distales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B).	24
05	Effets du diabète sur le nombre d'entrée dans les parties proximales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B).	25
06	Effets du stress sur le nombre d'entrée dans les parties proximales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B).	27
07	Effets du diabète sur le temps passé dans les parties proximales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B).	28
08	Effets du stress sur le temps passé dans les parties proximales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B).	29
09	Effets du diabète sur le nombre d'entrée dans la partie centrale.	30
10	Effets du stress sur le nombre d'entrée dans la partie centrale.	31
11	Effets du diabète sur le temps passé dans la partie centrale.	31
12	Effets du stress sur le temps passé dans la partie centrale.	32
13	Effets du diabète sur le nombre d'escalades.	33
14	Effets du stress sur le nombre d'escalades.	34

15	Effets du diabète sur le nombre d'entrée dans le centre (A) et la bordure (B).	35
16	Effets du stress sur le nombre d'entrée dans le centre (A) et la bordure (B).	36
17	Effets du diabète sur le temps passé dans le centre (A) et la bordure (B).	37
18	Effets du stress sur le temps passé dans le centre (A) et la bordure (B).	38
19	Effets du diabète sur la distance parcourue par carreaux traversés.	39
20	Effets du stress sur la distance parcourue par carreaux traversés	40
21	Effets du diabète sur le temps d'escalade.	40
22	Effets du stress sur le temps d'escalade.	41
23	Effets du diabète sur la glycémie post décapitation mg/dl.	42
24	Effets du stress sur la glycémie post décapitation mg/dl.	43
25	Effets du diabète sur le poids corporel avant décapitation.	43
26	Effets du stress sur le poids corporel avant décapitation.	44
27	Effets du diabète sur le poids du cerveau.	45
28	Effets du stress sur le poids du cerveau.	46
29	Effets du diabète sur le poids du foie.	47
30	Effets du stress sur le poids du foie.	47
31	Effets du diabète sur le poids du pancréas.	48

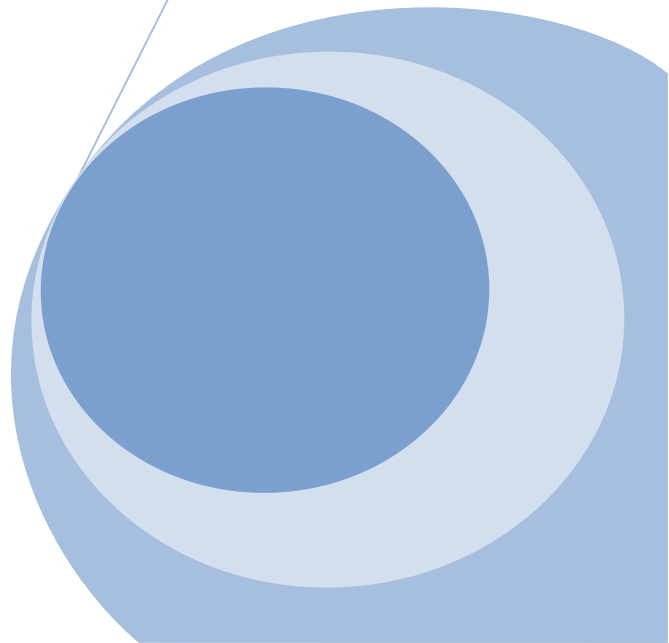
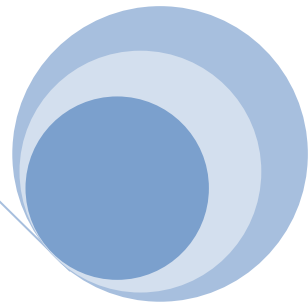
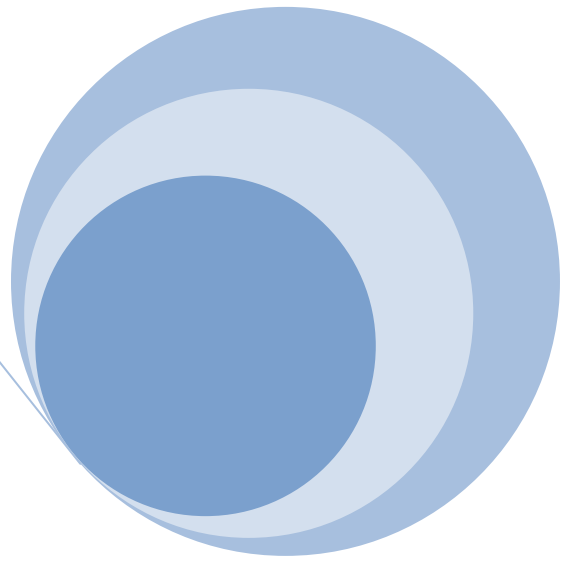
32	Effets du stress sur le poids du pancréas.	49
33	Effets du diabète sur le poids de la surrénale.	50
34	Effets du stress sur le poids de la surrénale.	51
35	Effets du diabète sur le poids des testicules.	51
36	Effets du stress sur le poids des testicules.	52

LISTE DES ABREVIATIONS.

ADA	Association Américaine des diabétiques.
ATP	Adénosine tri phosphate.
AGL	Acide gras libre.
C	Control.
CH	Control hespéridine.
CMV	Sarl production locale aliment souris et rats Bouzareah - Alger.
CVS	Control véhicule stress.
D	Diabète.
DH	Diabète hespéridine.
DID	Diabète insulino dépendant.
DM	Diabète Mellitus.
DNID	Diabète non insulino dépendant.
DS	Diabète stress.
DVS	Diabète véhicule stress.
EPM	Elevated Plus Maze.
ERO	Espèces réactive d'oxygène.
ERA	Espèces réactive d'azote.
FID	Fédération internationale des diabétiques.
GSH	Glutathion.

GST	Glutathion-S-transférase.
HPA	Axe hypothalamo hypophysaire surrénalien.
H ₂ O ₂	Peroxyded'hydrogène.
IGF	Insuline like growth factor.
INJ-IP	Injection-intra péritonéale.
NO	Monoxyded'azote.
OFT	Open Field test.
OH	Radical Hydroxyl.
OMS	Organisation mondial de la santé.
PTP	Port de transition de perméabilité.
S	Stress.
SNC	Système nerveux central.
STZ	Streptozotocine.
VS	Véhicule stress.
WAS	Water avoidance stress.
5-HT	5 hydroxytryptamine.

INTRODUCTION



1 INTRODUCTION

Le diabète est une maladie métabolique complexe et progressive, caractérisée par une hyperglycémie chronique, résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées. L'hyperglycémie chronique est associée à long terme à des complications organiques spécifiques touchant essentiellement les yeux, le rein, le cœur et les vaisseaux (ADA-OMS). La résistance à l'insuline est associée à long terme à des complications touchant préférentiellement les artères (aorte et artères périphériques), les nerfs et les yeux. (Northam et al., 2006; Schwarz et al., 2009).

La douleur chronique des neuropathies périphériques diabétiques est parmi les complications les plus fréquentes du diabète, dont les répercussions sur la qualité de vie du patient ne sont pas négligeables (Benbow et al., 1994). Le diabète sucré (DM) est la maladie chronique la plus répandue dans le monde (Spruce et al., 2003). Aux États-Unis elle est la cause la plus fréquente des neuropathies périphériques, touchant plus de 14 millions de personnes (Mokdad et al., 2000) soit une incidence de 5% dans la population générale (Moree et al., 2013).

Le diabète sucré a été classé par l'OMS comme étant une épidémie, dont la prévalence a augmenté de façon importante au cours de ces dernières années (Aubervale et al., 2010). En effet le nombre de personnes atteintes de la maladie n'a cessé d'augmenter ces 35 dernières années. Le nombre d'adultes souffrant de la maladie chronique est passé de 108 millions en 1980 à 422 millions en 2014, soit 8,5% de la population. Le diabète sucré est étroitement lié au surpoids et à l'obésité qui ne font que progresser également. En 2014 plus d'un adulte sur trois était en surpoids et plus d'un sur dix était obèse (OMS avril 2014).

Les dernières estimations de la fédération internationale du diabète (FID) datant de 2013, montrent que 8,3 % d'adultes soit 382 millions de personnes sont atteints de diabète et ce nombre est supposé dépasser les 592 millions dans le monde dans moins de 25 ans. Pourtant, avec 175 millions de cas non diagnostiqués à l'heure actuelle, nombreuses sont les personnes atteintes de diabète qui s'exposent à des complications sans le savoir. De surcroît, avec 80 % du nombre total de personnes atteintes dans les pays à faible et moyen revenu où l'épidémie s'amplifie à une vitesse alarmante, les derniers chiffres de l'Atlas du Diabète de la

FIDdonnent une indication inquiétante de l'impact futur du diabète en tant que menace majeure pour le développement mondial (Atlas: ADA & FID., 2010).

En Algérie, le diabète occupe la deuxième place dans le classement des maladies non transmissibles, avec plus de 4 millions de diabétiques. (source: ministère de la santé)

Classé comme épidémie à l'échelle mondiale par l'OMS, La situation du diabétique dans les paysenvoie de développementse dégradede jour en jour (Kumar& Sharma, 2010;Manna, Das,Ghosh&Sil., 2010). L'étatd'hyperglycémiechronique est la cause de dommages cellulaires à long terme, dont le dysfonctionnement de diversorganes(yeux, reins, nerfs, cœur et vaisseaux sanguins) (American diabète association, 2007, Ramachandran et al.,2011).

Le diabète sucré est une maladie liée à une défaillance des mécanismes biologiques de la régulation du glucose. Il s'agit d'une maladie chronique liée à une carence ou à un défaut d'utilisation de l'insuline, entraînant une hyperglycémie dont les conséquences sont néfastes pour le malade. En effet, le diabète peut entraîner, des complications rénales, cardio-vasculaires, neurologiques centrales (SNC) et/ou périphériqueset oculairespouvant aboutir même à la cécité.

La nouvelle classification du diabète repose sur le caractère étiologique de la maladie. Ainsi le terme de diabète de type 1 et de type 2 (chiffres arabes) remplacent les termes DID et DNID. (ADA & OMS).En plus des critères cliniques, le diagnostic de diabète,repositégalementsur des paramètres biologiques.

Une personne est dite "non diabétique", quand sa glycémie à jeun est inférieure à 1.10 g/l.

On parle de diabètequand la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/l, ou supérieure ou égale à 2 g/l à la 2ème heure après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par 75 gr de glucoseprie par voie orale (HGPO).

On parle d'intolérance au glucose quand la glycémie est comprise entre 1,40 et 2 g/l à la 2ème heure après une HGPOou inférieur à 1.26 g/l à jeun (ADA, OMS)(Allain Langlois 2008).

Enfin on parle d'hyperglycémie modérée à jeun, mais non diabétique, quand la glycémie à jeun est comprise entre 1,10 et 1,25 g/l, ou inférieur à 1.40 g/l,deux heures après une charge en glucose.

L'HGPO est un critère biologique de diagnostic du diabète, recommandé par l'OMS (HAS – ansm 2013).

Le diabète de type 1, autrefois appelé diabète insulino-dépendant (DID), diabète maigre ou diabète juvénile, est caractérisé par une carence absolue en insuline et il est de survenue le plus souvent brutale. Le diabète de type 1 est l'apanage de l'enfant, l'adolescent ou de l'adulte jeune, mais peut survenir à n'importe quel âge de la vie, voire même après 70 ans.

Cliniquement, la maladie se manifeste par une polyurie, une polydipsie, une polyphagie et un amaigrissement, malgré un bon appétit. Sur le plan biologique le diabète se manifeste par une hyperglycémie à jeun supérieure à 1.26 g/l, confirmé par un deuxième prélèvement à distance du premier, ou bien par une glycémie supérieure à 2 g/l, prélevé à n'importe quel moment de la journée en dehors du jeun. On retrouve parfois dans les urines du patient du glucose et de l'acétone, et son haleine dégage une odeur acétonique dite de pomme reinette, traduisant une accumulation excessive de corps cétoniques dans le sang (Lai et al., 2006).

Des complications métaboliques aiguës peuvent émailler l'évolution d'un diabète, ou le révéler ; elles sont sévères pouvant aboutir au coma, être létales nécessitant un traitement urgent. L'hospitalisation est indispensable en phase de complication confirmée. Certaines complications tels que l'acido-cétosédiabétique et l'accident hyper-osmolaire sont en rapport direct avec la maladie, d'autres complications du diabète comme l'acidose lactique et l'accident hypoglycémique sont secondaires au traitement antidiabétique lui-même (anti diabétiques oraux et insuline).

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, caractérisée par la destruction des cellules bêta (β) des îlots de Langerhans spécialisées dans la sécrétion de l'insuline. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules β fonctionnelles. Le diabète de type 1 est divisé en deux sous-groupes: le diabète de type 1 auto-immun et le diabète de type 1 idiopathique. Dans le diabète de type 1 auto-immun le processus responsable d'une insulite traduisant une atteinte inflammatoire des cellules bêta (β) des îlots de Langerhans, et secondairement leur destruction, se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans) voire plus, avant l'apparition de la maladie. Ce processus auto-immun est mis en évidence par la présence dans le sang, d'anticorps anti-cellule d'îlots de Langerhans, anti-insuline, anti – glutamate décarboxylase (GAD) et anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA-2b. Cette réaction

auto-immune par auto-anticorps est initiée par des facteurs déclenchants, sur un terrain génétiquement prédisposé et on peut même prédire la survenue de la maladie par le dosage sanguin des anticorps sus cités, avant même que le taux de la glycémie n'augmente. (Allain Langlois., 2008). Le diabète de type 1 idiopathique, affecte une minorité de personnes, dont certaines présentent une insulino-pénie avec acidocétose d'origine inconnue. Cette forme de diabète à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique.

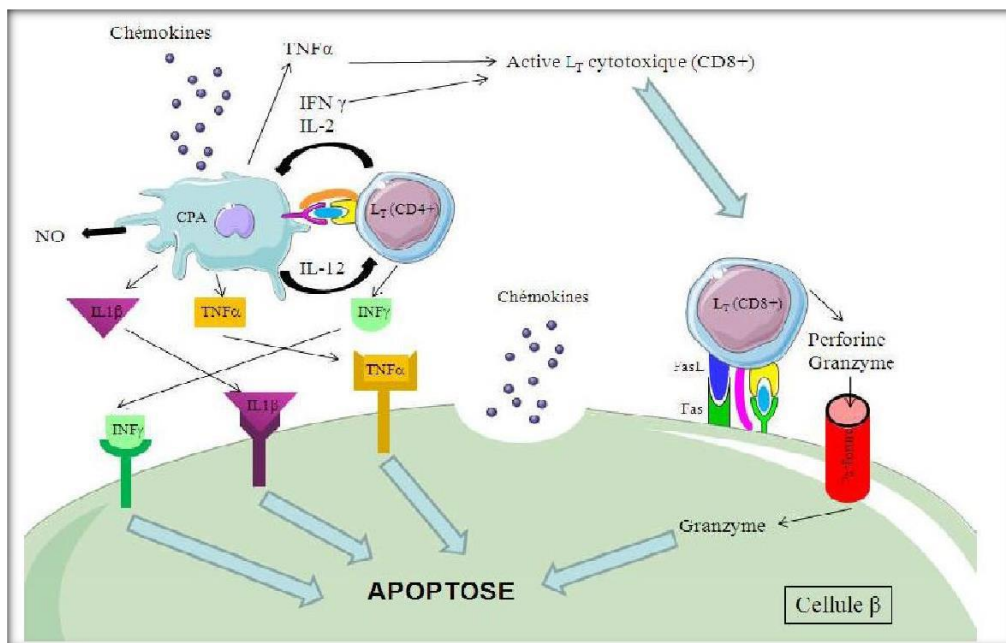


Figure 01: Mécanisme de destruction auto-immune de la cellule β dans le diabète de type 1.

(Pilot et al., 2008)

En 1848, Claude Bernard découvre la fonction glycogénique du foie, et c'est grâce aux travaux d'Oscar Minkowski et Joseph Von Mehring en 1886 à l'université de Strasbourg en France, que le rôle du pancréas dans la régulation du métabolisme du glucose fût élucidé. Ils notèrent qu'en enlevant le pancréas des chiens, ceux-ci devenaient diabétiques. C'est à partir de ce moment-là, que les scientifiques essayèrent d'isoler la molécule qui est à l'origine de ces mécanismes biochimiques, appelée aujourd'hui insuline, responsable de la régularisation du glucose. En 1879, le Français Emile Lancereaux différencie, le diabète maigre appelé aujourd'hui diabète de type 1, du diabète gras ou diabète de type 2 selon la dénomination actuelle (Allain Langlois., 2008).

En août 1921, Paulesco à Bucarest fit la découverte d'une hormone pancréatique hypoglycémiant qu'il appela pancréine. Quelques mois après, en décembre 1921 à Toronto, deux chercheurs canadiens, Frédéric Grant Banting et Charles Herbert Best (Banting et al., 1921) publièrent un article sur la découverte d'une hormone pancréatique hypoglycémiant qu'ils appelèrent insuline et c'est cette dernière dénomination qui sera retenue. Ils réussirent à isoler et à mettre au point une méthode de préparation des extraits pancréatiques à la fois sûre et efficace pour la production d'insuline, ce qui leur a valu un prix Nobel en 1923.

Cette découverte a révolutionné la prise en charge du diabète et de ses complications, aussi bien sur le plan thérapeutique que préventif de la maladie. En effet la prise en charge précoce des complications principales causes de mortalité du diabète, s'est vu amélioré le pronostic de la maladie (Allain Langlois., 2008).

L'insuline est une hormone constituée de deux chaînes polypeptidiques A et B. La chaîne A est composée de 21 acides aminés et la chaîne B de 30 acides aminés, reliées entre elles par deux ponts disulfures (S-S) et un pont disulfure intra chaîne dans la chaîne A après élimination du peptide C par hydrolyse (Fig.02). L'insuline est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas dont le rôle principal est la normalisation de la glycémie. Elle fait partie du groupe des peptides appelés IGF (Insuline like Growth Factor) ou somatomédines (Allain Langlois., 2008).

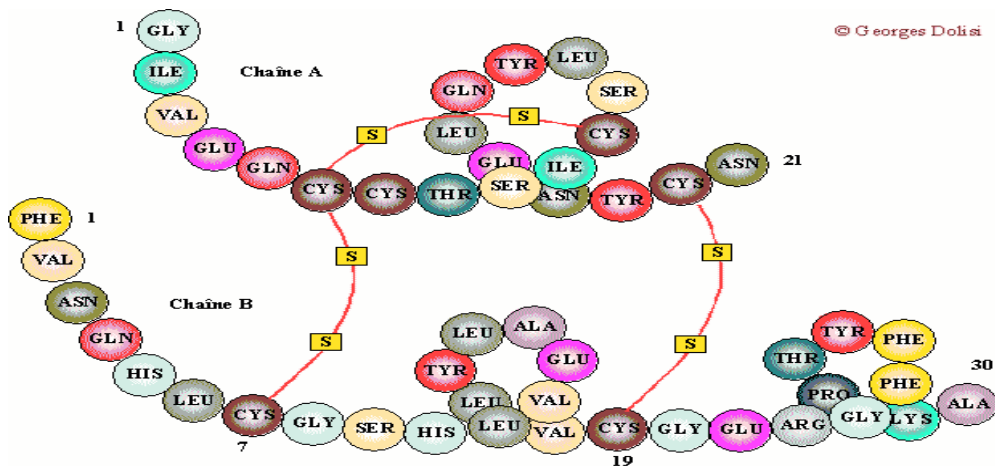


Figure 02: Insuline, chaînes A et B réunies par deux ponts disulfures et le peptide C.
(Banting et al., 2006)

La définition du diabète a beaucoup évoluées dernières années, surtout depuis les récentes découvertes sur la maladie. Se définissant initialement comme un simple désordre de la régulation du métabolisme des glucides, aujourd'hui, compte tenu des progrès réalisés dans la recherche sur cette maladie, il est possible d'associer au diabète des manifestations psychiatriques, comme la dépression, les troubles du comportement et l'anxiété (Oldroyd J et al., 2005).

Plusieurs disciplines biomédicales se sont investis dans l'étude du diabète de type I au vu de la multiplicité de ses complications, englobant plus particulièrement les affections cardiovasculaires, les néphropathies et les neuropathies, résultant de la persistance des troubles immuno-endocriniens et métaboliques subséquents (Breyer MD et al., 2005) (Ghosh S et Rodrigues B., 2006).

La gravité des répercussions métaboliques et neuro-dégénératives du diabète a incité les chercheurs à plus de travaux scientifiques, afin de mieux comprendre l'étiopathogénie de la maladie. En 1974 Portha a induit expérimentalement le diabète de type 1 chez le rat, par l'administration de la streptozotocine. Bien que non recherché comme effet en thérapeutique médicale humaine, la cyto-toxicité sélective sur les cellules β des îlots de Langerhans pancréatique de la streptozotocine lui confère une propriété essentielle dans le domaine de la recherche sur le modèle animal (Omari et al., 2011).

Au 17^{ème} siècle, Thomas Willis décrivit déjà chez le diabétique, l'association du diabète à une grande détresse psychologique, dont les conséquences sont la détérioration de la qualité de prise en charge de la maladie (Wang Z, Hoy WE., 2004).

Les premières observations ont signalé la présence d'un déficit neurologique périphérique. Ce déficit s'inscrit dans la dégénérescence neuronale, débutant habituellement en périphérie et pouvant se traduire par une perte de la sensibilité cutanée. En effet, les rats diabétiques de type 1, induit par la streptozotocine, présentent dans 50% des cas des symptômes de neuropathies et dans 20% des cas des signes de rétinopathies diabétiques (Wuarin., 1987). Des études plus récentes ont corroboré ces résultats (Gispén et Biessels., 2000) et précisaient à ce sujet, que les rats atteints de diabète présentaient un ralentissement de l'influx nerveux.

Les modifications du comportement et de la cognition chez le diabétique de type 1, ont depuis toujours attiré l'attention des chercheurs. Mais ces dernières années leurs

préoccupations pour le diabète de type 1 et ses effets délétères sur le système nerveux central ont grandi, surtout devant l'incidence croissante de cette maladie, fréquente chez l'enfant et l'adolescent.

De nombreuses études ont clairement mis en évidence les changements cognitifs et comportementaux dans ce type de diabète (Adghate et al., 2006) aussi bien chez l'homme que chez les rats diabétiques, avec des niveaux de dépression et d'anxiété élevés, ainsi qu'un ralentissement de la vitesse et de la flexibilité mentale (Ramanathan et al., 1998 ; Brands et al., 2005).

Le diabète sucré est un trouble métabolique endocrinien complexe et multifactoriel (Permut., et al., 2005). Il entraîne des altérations néfastes sur le système nerveux central (SNC), affecte le comportement et engendre la dépression (Anderson et al., 2001). On assiste également chez le diabétique, à une dysfonction cognitive (Alvarez et al., 2009); (Reijmer et al., 2010) et à une mauvaise réponse au stress, comme le montre l'augmentation de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Chanet et al., 2003); (Saravia et al., 2001).

Des études réalisées sur des rongeurs diabétiques de type 1 induit par la streptozotocine, montrent un niveau élevé du comportement anxieux, mis en évidence par des tests réalisés sur le dispositif du champs ouvert (OFT) ainsi que par celui du labyrinthe en croix surélevé (EPM) (Miyata et al., 2007); (Ramanathan et al., 1998).

Les changements comportementaux et cognitifs liés au diabète sont la conséquence de multiples facteurs. Chez les diabétiques de type 1 (DT1), les perturbations métaboliques de la synthèse de la sérotonine (5-hydroxy-tryptamine, 5-HT) semblent jouer un rôle dans ces changements comme facteur biochimique (Ryan et al., 1998); (Thore et al., 1997).

En définitive, cette cascade d'événements conduisant à une perte neuronale, provoque de profonds déficits des fonctions comportementales et cognitives (Sima et al., 2009). Cependant, les mécanismes sous-jacents spécifiques de ces changements ne sont pas encore bien élucidés dans leur rapport avec la chronicité de l'hyperglycémie. Bien que le niveau de la plupart de ces déclinés cognitifs soit relativement modéré, ils peuvent entraver progressivement les activités de l'enfant diabétique. Toutefois dans des situations plus exigeantes et critiques, ces changements peuvent entraîner des problèmes pouvant avoir un impact négatif sur la qualité de vie du patient (Ravishankar et al., 2011).

L'induction du diabète chez les animaux peut se faire soit par voie chirurgicale, chimique, immunologique ou génie génétique. L'utilisation de substances chimiques détruisant sélectivement les cellules β pancréatiques est plus simple et pratique pour l'induction du diabète de type 1 chez les animaux. Chez les rats, les substances habituellement utilisées sont l'alloxane et la streptozotocine (McLetchie N.G.B., 2002).

La notion de stress oxydant a été évoquée en 1956 par Denham Harman lorsqu'il émit l'hypothèse selon laquelle le vieillissement serait dû en partie à une accumulation de dommages moléculaires et cellulaires provoqués par les espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Claeysen., 2009). Le concept de stress oxydant fut développé par Sies et ses collaborateurs avec des termes synonymes tels que «stress pro-oxydant» ou «stress réducteur», décrivant ainsi le stress oxydant comme un déséquilibre entre pro-oxydant et antioxydant en faveur des premiers (figure 03) (Coste et al., 2007). Cette notion était modifiée en se définissant comme un déséquilibre entre les processus biochimiques de production des ERO et ceux qui sont responsables de leur contrôle et élimination (Browne et al., 2008); (Powers et al., 2010).

Ce déséquilibre peut se produire quand le système de défense antioxydant est surmené par l'augmentation des oxydants ou lorsque les défenses sont affaiblies par une carence d'apport et/ou de production d'antioxydants (Kirschvink et al., 2008). L'équilibre ou l'homéostasie redox est perturbé et les cellules deviennent vulnérables aux attaques par les ERO (Mac Laren., 2007).

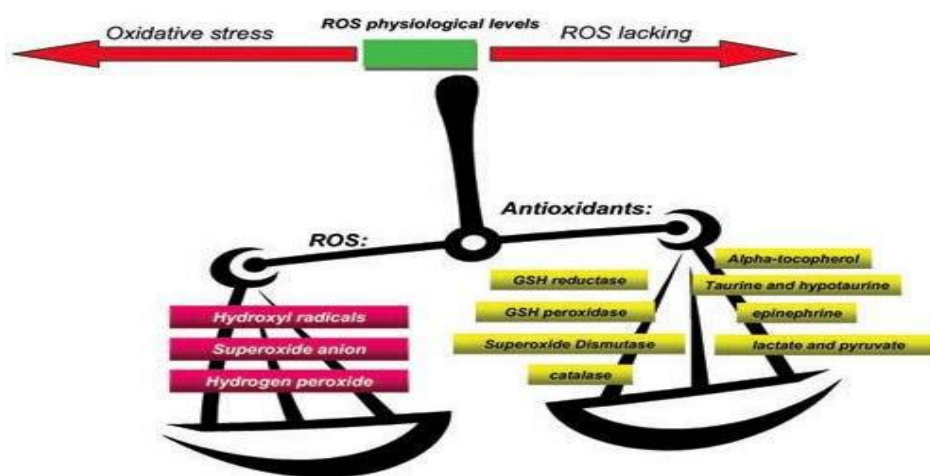


Figure 03: Balance entre les pro-oxydants (ERO) et les antioxydants (Fontaine., 2007).

Bien que la pathogénie des défauts de l'apprentissage et de la mémoire chez les diabétiques ne soit pas encore bien élucidée, on incrimine toutefois plusieurs facteurs, comme les perturbations métaboliques, les complications vasculaires et l'accumulation de radicaux libres (Biessels, Kerssen, De Haan, & Kappelle., 2007); (Kucukatay et al., 2007); (Stewart & Liolitsa., 1999); (Tuma., 2007). Cependant, à l'heure actuelle il n'existe aucun traitement spécifique pour la prise en charge du déclin cognitif lié au diabète (Biessel et al., 2007). Toutefois l'intérêt porté à l'utilisation d'agents nootropiques naturels pour l'amélioration des déficits cognitifs a augmenté ces dernières années (Ahmad et al., 2005, Ansari et al., 2004). A cet égard aujourd'hui, les diabétologues semblent convaincus qu'un complément thérapeutique à bases d'extraits de plantes est nécessaire pour optimiser le traitement du diabète (Jin et al., 2008).

Les flavonoïdes sont des composés phénoliques abondamment présents dans les plantes (Rice et al., 1996). Ils ont été proposés comme de bon piègeurs d'ion de fer (Shackelford et al., 2004). Ce sont des pigments de végétaux universels constituant un groupe de plus de 6000 composés ayant une origine biosynthétique commune (Winkel-Shirley B., 2002). Leur puissante propriété anti oxydante, leur permet d'une part d'inhiber fortement la formation des radicaux libres et d'autre part de s'opposer à l'oxydation des macro-molécules rendant compte de l'efficacité de plusieurs plantes médicinales comme "anti-diabétiques" naturelles (Toumi et al., 2009).

L'introduction dans la thérapeutique d'éléments phyto-chimiques pharmacologiquement actifs, dans un contexte diabète-psychologique est un rayon d'espoir prometteur pour la correction des désordres neuro-comportementaux liés au diabète (Chouba et al., 2016). C'est donc une piste prometteuse dans la prise en charge du diabète et de ses complications micro ou macro-vasculaires.

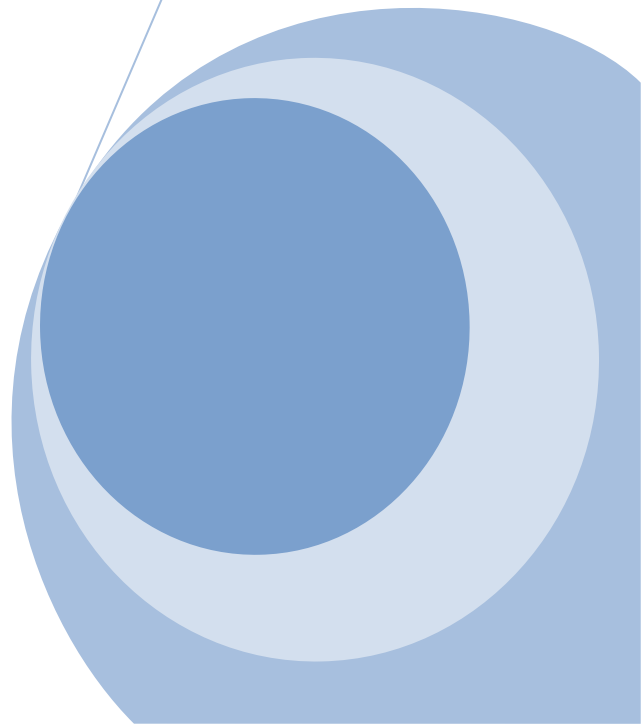
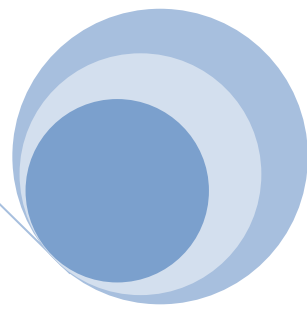
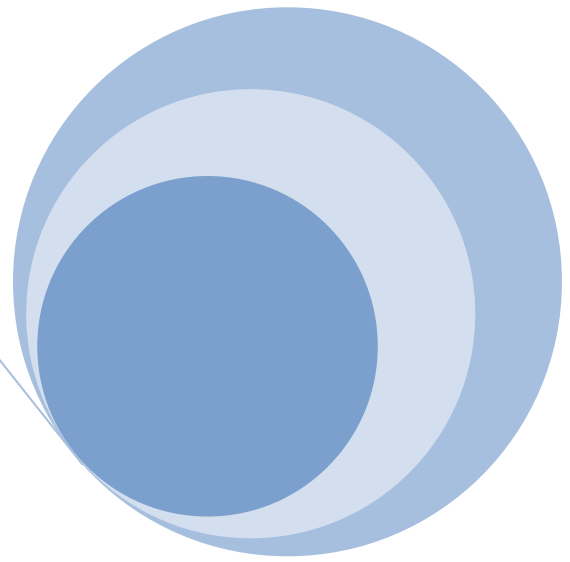
L'hésperidine (3,5,7-trihydroxy flavanone-7-rhamnoglucoside) que l'on trouve dans les agrumes est un antioxydant de la famille des bioflavonoïdes pharmacologiquement actif. C'est un bon piègeur de radicaux libres, doté également de propriétés biologiques de peroxydation lipidiques membranaires. (Suarez et al., 1998).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet d'un stress aigüe (the water avoidance stress-WAS) sur des rats mâles de type wistar après induction du diabète et traitement préventif à

l'hésperidine durant 21 jours de protocole, afin de mieux comprendre les propriétés pharmacologiques de l'hésperidine dans l'équilibre du diabète et l'importance de sa place dans la prévention des désordres neuro-comportementaux liés au diabète tel que le déclin cognitif, les troubles comportementaux et dans la gestion du stress due aux complications du diabète.

L'expérimentation se déroulera selon un protocole élaboré au préalable et sur lequel nous reviendrons plus tard dans la partie "matériel et méthodes". L'étude débutera par l'analyse des comportements ambulateurs et anxieux des rats, ayant reçu auparavant une injection de streptozotocine, stressés et traités à l'hésperidine, à travers deux tests largement pratiqués (l'Open field et l'Elevated plus-maze), par la suite, on passera à la lecture de la glycémie, puis à la pesée des rats et de leurs organes, prélevés après décapitation.

**MATERIEL
ET
METHODES**



2MATERIEL ET METHODES

2.1Matériel biologique

Le matériel biologique de base retenu est le rat mâle de la souche Wistar provenant de l'institut pasteur d'Alger. Les rats sont des mammifères nocturnes de l'ordre des rongeurs. La puberté survient entre 50 et 60 jours après la naissance, et ceci dans les deux sexes. L'espérance de vie moyenne d'un rat se situe entre 02½ ans et 03 ans, selon la souche d'appartenance, les conditions environnementales et autres facteurs(Baker et al., 1980).

Après une période d'adaptation de trois semaines, 56 rats mâles ont été sélectionnés. Au début de l'expérimentation ces rats pesaient entre (200±20) grammes.

2.1.1Conditions d'élevage

Les rats sont élevés dans des cages translucides en polyéthylène.Celles-ci sont tapissées d'une litière composée de copeaux de bois. La chambre contrôlée, pour la photopériode : lumière de 12/h cycle jour / nuit.Les cages sont nettoyées et la litière changée une fois tous les deux jours. Les 56 rats sont acclimatés deux mois aux conditions de l'animalerie, à une température moyenne de 25 ±2°C et une hygrométrie de 50%. La nourriture des rats leur est présentée sous forme de bâtonnets, composées de maïs, de son, de remoulage de blé, soja, CMV (Sarl la production locale aliment souris et rats Bouzaréah - Alger). Pour ce qui est de l'eau de boisson, elle leur est présentée dans des biberons *ad libitum*.

2.1.2Lotissement des animaux

Après une période d'adaptation de trois semaines, nous avons sélectionné 56 rats en fonction de leurs poids (compris approximativement entre 200 ± 20grammes) que nous avons divisé une première fois en 4 lots expérimentaux de 14 rats chacun : lot control (C) n=14 rats, lot diabétique (D) n=14, lot stressé (S) n=14 et lot diabétique stressé (DS) n=14. Chaque lot initial fut divisé en deux sous-groupes de 07 rats chacun. Dans chaque lot de 14 rats, un sous-groupe de 07 rats reçoit par gavage gastrique 1 ml/kg de solution saline de Nacl 0.9 % (véhicule) et l'autre sous groupe de07 rats, reçoitégalement par gavage gastrique une dose de 100 mg/kg d'hésperidine (antioxydant) dissoute dans la même solution de Nacl 0.9 %.

2.2Méthodes

2.2.1Procédure expérimentale

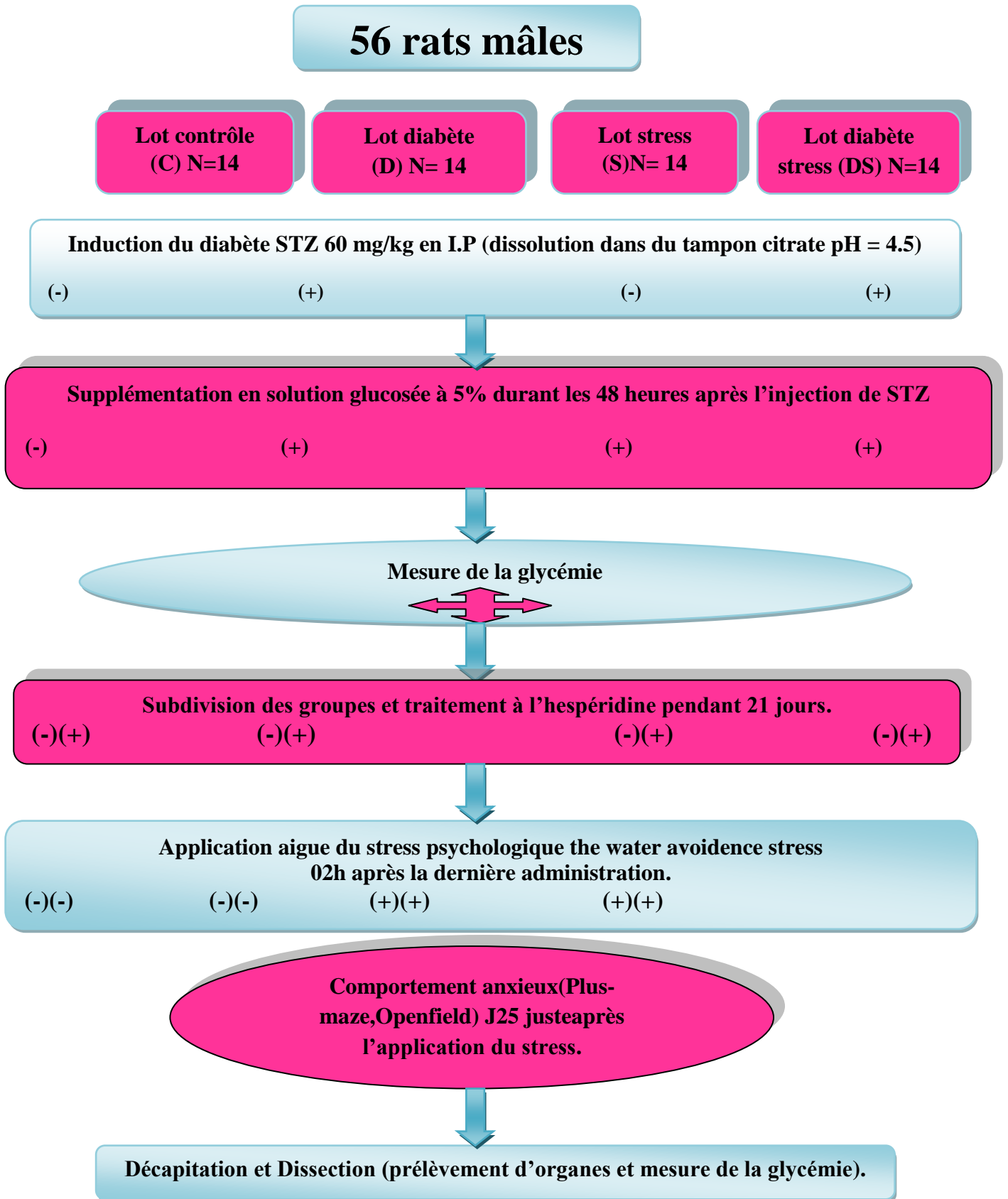


Figure 04: Schéma représentatif du protocole expérimental.

l'aide de bandelettes réactives de type *BILI-LABSTIX®*, paramètre biologique assez important pour le diagnostic de la maladie diabétique.

2.2.3 Traitement par l'hésperidine

2.2.3.1 Présentation de l'hésperidine

L'hésperidine [Sigma, approx. 80%] est un flavanoneglycosylé (glycoside) constitué d'un flavanone appelé hésperitine et d'un disaccharide nommé rutinose. C'est une substance solide peu hydrosoluble. Elle est cependant plus hydrosoluble que son aglycone, l'hésperitine.

La molécule d'hésperidine est composée de 77 atomes (C₂₈H₃₄O₁₅), dont 28 carbones, 34 hydrogènes et 15 oxygènes. Son poids moléculaire est de 610.57 Da, et son disaccharide le rutinose, est composé de glucose et de rhamnose (6-désoxy-L-mannose) (Park et al., 2008).

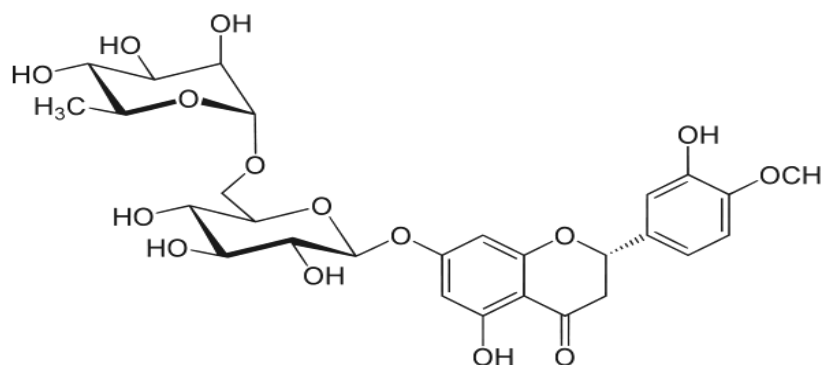


figure 06: Structure chimique de l'hésperidine (Park *et al.*, 2008).

La pharmacocinétique de l'hésperidine est mal connue et son absorption par l'épithélium intestinal sous forme de glycoside reste imprécise. (Kobayashi et al., 2008). La génine (aglycone) correspondant à l'hésperitine est détectée dans le sérum après son ingestion et pourrait être formée avant l'absorption dont elle pourrait subir une glucoronidation soit au niveau de la paroi intestinale soit dans le foie (Nielsen et al., 2006).

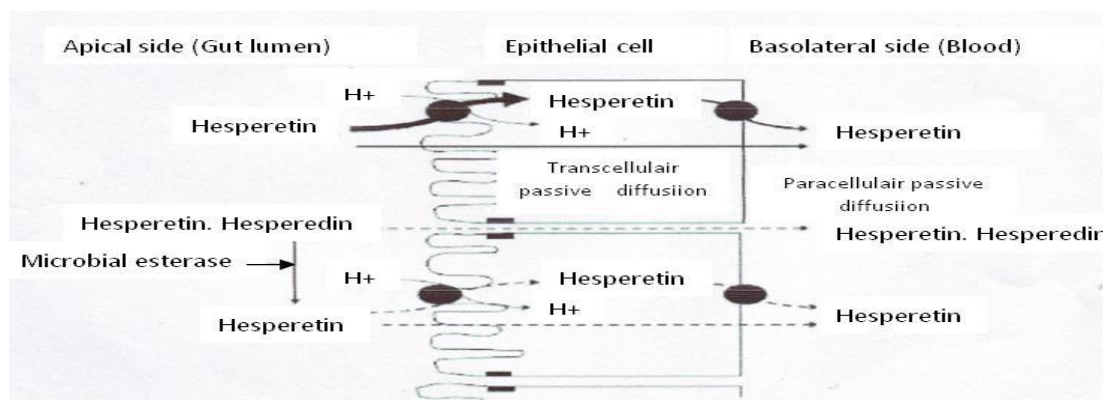


Figure 07: Voies possibles de l'absorption intestinale de l'héséridine et de l'héséridineingéré. (Kobayashiet al., 2008).

2.2.3.2 Administration de l'héséridine

L'héséridine est l'antioxydant retenu pour le traitement des rats. Il se présente sous forme de poudre jaunâtre. La quantité d'héséridine indispensable à la préparation de la solution est de 50 mg/ kg de poids corporel, dans ces conditions la balance de précision est plus que nécessaire. Les doses quantifiées sont mis dans des tubes à Eppendorf pour être dissoutes par la suite dans une solution saline à 0.9 % à raison de 01 ml par kg de poids corporel. Il est nécessaire de bien agiter les tubes, jusqu'à obtention d'une solution blanche semi aqueuse avant son administration. Le traitement par l'antioxydant ou par le véhicule (NaCl) pour les contrôles se fera par gavage et débutera 72 heures après l'induction du diabète soit le 4ème jour et ceci durant 21 Jours, ce qui correspond exactement à la durée du traitement.

2.2.4 Tests comportementaux

Le comportement anxieux inné est une composante fondamentale du comportement des rongeurs en général. Il se manifeste par l'attitude de l'animal à avoir peur lorsqu'il est mis, sans expérience au préalable dans un environnement non protégé. Ce comportement peut être évalué à l'aide de dispositifs expérimentaux validés, dont le labyrinthe en croix surélevé (EPM), le champ ouvert (OF) et le water avoidance stress (WAS), qui sont les plus utilisés sont pour tester : l'attention, l'apprentissage et la mémoire.

2.2.4.1 Test du champ ouvert (Open field) (Hall, 1934)

Le test de l'Open Field, initialement décrit par Hall en 1934, a été développé dans le but de mesurer les différentes formes de réactivités émotionnelles chez le rat.

Le dispositif comporte une base entourée par des parapets en plexiglas, mesurant respectivement 70cm×70cm×40cm. Le plancher est sous forme de carrés de 10cm×10cm de diamètre, il a été divisé en deux zones: une zone centrale et une zone périphérique mesurant chacune 35cm. La durée de réalisation d'un seul test de champ ouvert est de 5mn; dans ce cas l'animal est placé au centre du dispositif (Sáenz et al., 2006). Son déplacement permet de mesurer le nombre de carrés traversés ainsi que le temps passé dans chaque zone traduisant respectivement, l'activité locomotrice et le comportement anxieux. Ce dernier est d'autant plus prononcé quand le rat passe plus de temps dans la zone périphérique que dans la zone centrale. Son exploration représente un signe de moindre anxiété.

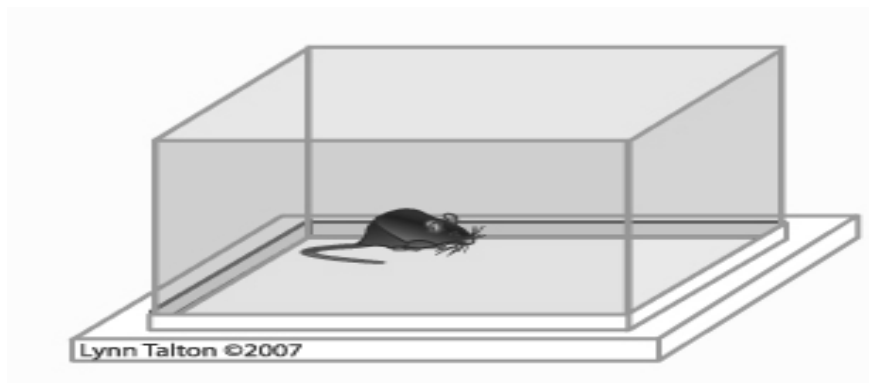


Figure 08: Illustration schématique du champ ouvert (Open field) (Hall, 1934).

2.2.4.2 Test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated plus maze) (Montgomery, 1955)

Le labyrinthe en croix surélevé est utilisé pour mesurer le degré d'anxiété chez les rongeurs (Handley and Mithami., 1984). Pour ce qui est de sa structure, il est surélevé de 50 cm du sol et composé de quatre bras en bois, dont deux ouverts de (50×10cm) s'opposant à deux autres fermés de (50×10 cm) de façon perpendiculaire. Les deux bras fermés s'élèvent de 40 cm de plexiglas à partir de leur base. L'intersection des quatre bras appelée plate-forme centrale, mesure 10cm (Montgomery, 1955; Roy, 2002; Patin et al., 2005).

Le test du labyrinthe en croix surélevé est réalisé pendant 5 min en plaçant l'animal dans l'aire centrale face à un bras ouvert. Etant donné que le rat craint les espaces vides et hauts, son exploration dans les bras ouverts témoigne d'un comportement moins anxieux. A l'inverse, plus l'animal est localisé dans les bras fermés plus son comportement est perçu comme anxieux (Pellow et al., 1985). Après chaque test, le rat est remis dans sa cage et le labyrinthe est nettoyé avec une solution alcoolique par des serviettes en papier humide et séché, avant le prochain test. Au décours de ce test, on mesure le temps passé dans les bras ouverts, le temps

passé dans les bras fermés, le nombre d'entrée dans les bras ouverts et le nombre d'entrée dans les bras fermés.

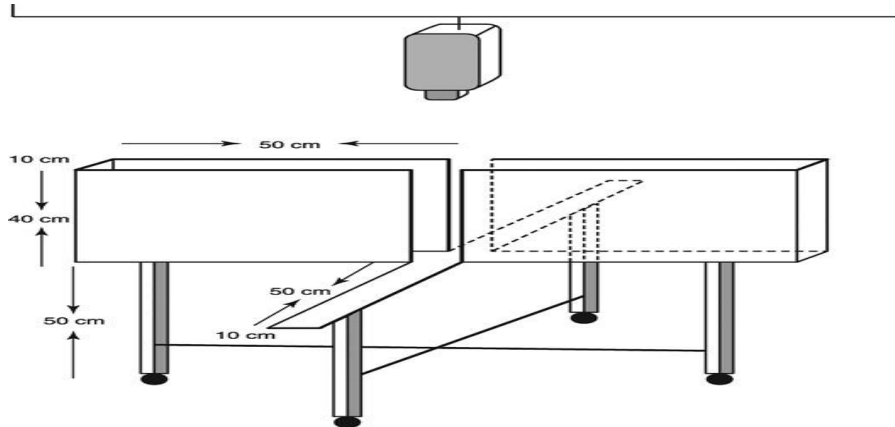


Figure 09: Illustration

schématique du labyrinthe en croix surélevé.elevated plus-maze(Patin et al.,2005).

2.2.4.3 Application du stress water avoidance (WAS) (Santos et al., 2000)

Le type de stress d'évitement de l'eau que nous utilisons dans notre laboratoire est celui de (Santos et al., 2000,HirooAmanoet al., 2008). Il consiste à placer durant 01heureles rats sur une plateforme en verre située à une hauteur de 11 cm de la base du récipient. La plateforme d'un diamètre de 07 cm est située au milieu d'un aquarium de 60cm×58cm (figure10).L'eau est maintenue à une température constante de 25°C.

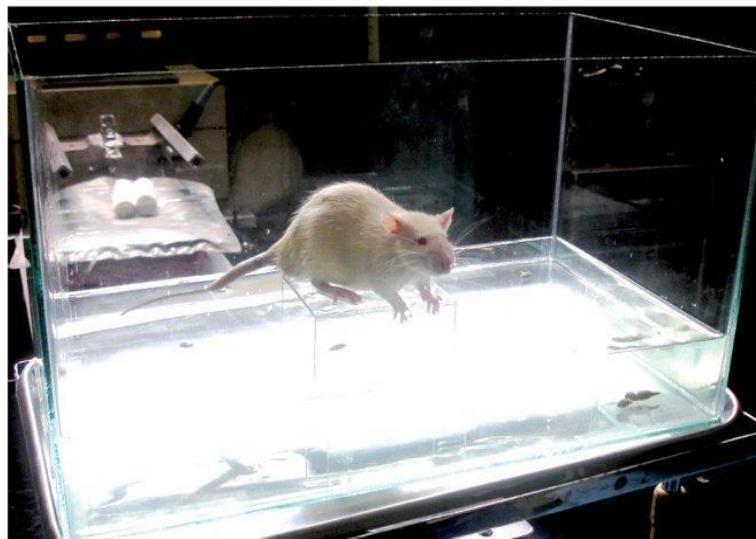


Figure 10: Water avoidance stress (WAS) (Santos et al., 2000)

2.2.5 Prélèvements

2.2.5.1 Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins se font au moment du sacrifice. Les échantillons sont recueillis dans des tubes secs et EDTA puis centrifugés à 4500 tours/minute pendant 15 minutes. Le sérum est séparé en trois fractions dans des tubes Eppendorfs, puis mis au congélateur jusqu'au moment du dosage.

2.2.5.2 Prélèvement des organes

A la fin du protocole de chaque lot, les rats sont sacrifiés, disséqués et les organes sont prélevés, puis pesés à l'aide d'une balance de précision (SCALTEC SBC 51): les organes prélevés sont ceux: de l'axe du stress (cerveau, surrénales), de l'axe gonadotrope (les testicules) et du métabolisme énergétique (le foie).

2.2.6 Etude des paramètres biochimiques

La mesure du taux de glucose dans le sang a été faite de façon instantanée par un glucomètre.

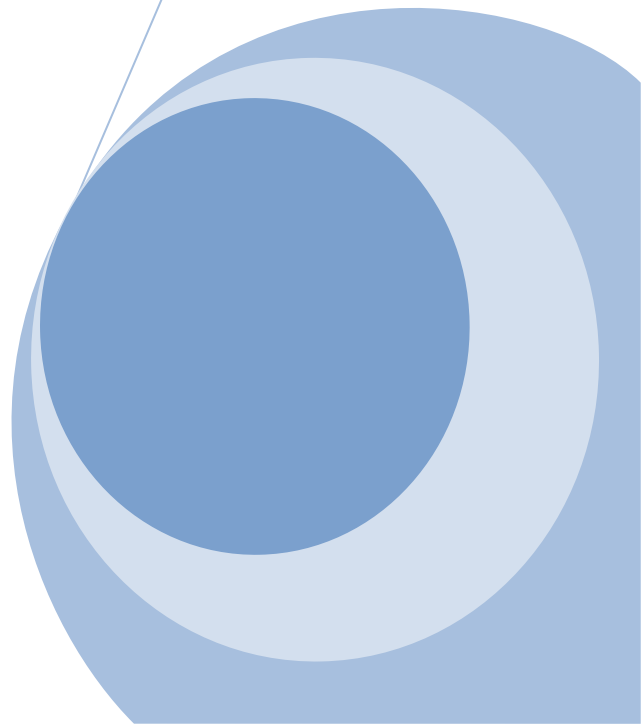
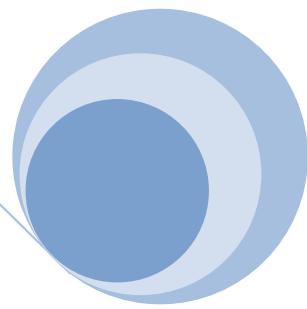
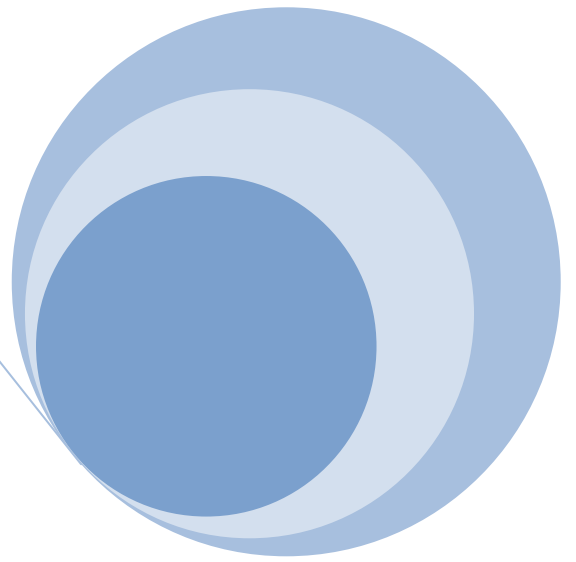
2.2.7 Etude statistique

Les résultats sont présentés en mean \pm standard error (SEM) et ont été analysés en utilisant le test T de Student avec le programme Minitab (version 13).

Les différences sont considérées comme :

- Significatives lorsque ($p < 0.05$).
- Hautement significatives lorsque ($p < 0.01$)
- Très hautement significatives lorsque ($p < 0.001$). Avec p : Seuil de signification

RESULTAS



3 RESULTATS

3.1 Variation du comportement

3.1.1 Labyrinthe en croix surélevé

Le labyrinthe en croix sur élevé évalue la tendance normale des rats à explorer un nouvel environnement. Le tableau 01 présente le nombre d'entrée dans les parties distales des bras fermés et ouverts de la croix surélevé. Les rats contrôles prospectent les bras fermés 2.29 ± 1.89 fois, alors que le nombre d'entrée dans les bras ouverts varie entre 2 et 9 fois, avec une moyenne de 6 ± 2.31 fois (**Tab.01**).

L'administration de l'hésperidine aux rats influe significativement sur le nombre d'entrées des rats dans les bras fermés du labyrinthe ($p : 0.015$). En effet dans ce groupe cette dernière agit de façon très hautement significative sur le nombre d'entrées dans les bras ouverts ($p : < 0,0001$), qui est compris entre 19 et 46, alors que dans les bras fermés le nombre d'entrée est compris entre 2 et 9 (**Tab.01**).

Le diabète augmente le nombre d'entrée des rats dans les différents bras du labyrinthe. En effet on a enregistré dans les bras fermés une moyenne de 4.75 ± 0.96 avec une variance de 0.92 et dans les bras ouverts une moyenne de 35.17 ± 25.15 avec une variance du nombre d'entrée entre 0 et 65. La comparaison des moyennes montre que le groupe des rats diabétiques diffèrent significativement des rats contrôles ($t_{obs.} = -2.4 ; p : 0.04$) (**Tab. 01A**). Pour ce qui est de la comparaison des moyennes entre le groupe des rats diabétiques et celui des rats contrôles on a enregistré une différence hautement significative entre les deux moyennes relatives aux bras ouverts ($t_{obs.} = -3.02 ; p : 0.001$) (**Tab.01B**).

Lorsque le groupe des rats diabétiques est traité par l'hésperidine le nombre d'entrées dans les différents bras du labyrinthe augmente avec une moyenne de 8 ± 1.93 dans les bras fermés et de 28.8 ± 18.35 dans les bras ouverts (**Tab.01**).

Tableau 01: Effets du diabète sur le nombre d'entrées dans les parties distales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B)

A						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	t_{obs}	P
CV	2,29±1,89	3,57	0	5		
CH	5,67±2,33	5,47	2	9	-2,89	0,0105*
DV	4,75±0,96	0,92	4	6	-2,4	0,04
DH	8±1,83	3,33	6	10	-4,88	0,001
B						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	t_{obs}	P
CV	6±2,31	5,33	2	9		
CH	31,83±11,01	121,37	19	46	-6,09	<0,0001***
DV	35,17±25,15	632,57	0	65	-3,02	0,001
DH	28,80±18,35	336,7	12	58	-3,03	0,001

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau02représente le nombre d'entrées dans les parties distales du labyrinthe après un stress psychologique appliqué sur les différents lots de rats. Les rats contrôles prospectent les bras ouverts 2.29±1.98, alors que les rats contrôles stressés (VS) explorent les bras fermés 2.86±1.95 fois avec une variance de 3.81 (Tab.02).

L'administration de l'hespéridine aux rats stressés (HS) influe significativement sur le nombre d'entrées des rats dans les bras fermés ($p : 0.01$). Le nombre d'entrées dans les bras fermés dans ce groupe varie entre 3 et 6, alors que le nombre d'entrées des rats dans les bras ouverts influe de façon hautement significative chez ce groupe ($p : 0,007$) avec une moyenne de 28.33±17.84 (Tab.02).

Le stress chez les rats diabétiques influe de manière hautement significative sur le nombre d'entrées dans les différents bras du labyrinthe ($p : 0.001$; 0.001) avec une moyenne de 8.25±1.71 dans les bras fermés et de 79±42.16 dans les bras ouverts (Tab.02).

Lorsque le groupe des rats diabétiques stressés est traité par l'hespéridine (DHS), on enregistre une moyenne du nombre d'entrées dans les bras fermés de 3.60±2.07 avec une variance de 3.81 ce qui montre que l'échantillon testé est hétérogène. La comparaison des moyennes montre que les groupes

de rats diabétiques stressés puis traités à l’hespéridine ne diffère pas significativement du groupe des rats contrôles ($T_{obs.} = -1.14$; $P : 0.28$) (Tab.02.A). Pour ce qui est des bras ouverts, le nombre d’entrées varie entre 21 et 40 avec une moyenne de 31.4 ± 7.83 . On enregistre des différences très hautement significatives ($T_{obs.} = -8.24$; $P : < 0,0001$).

Tableau 02: Effets du stress sur le nombre d’entrées dans les parties distales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B)

A						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	$T_{obs.}$	P
CV	2,29±1,89	3,57	0	5		
VS	2,86±1,95	3,81	1	6	-0,56	0,59
HS	4,83±1,17	1,37	3	6	-2,86	0,01*
DVS	8,25±1,71	2,92	6	10	-5,2	0,001**
DHS	3,60±2,07	4,3	1	6	-1,14	0,28
B						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	$T_{obs.}$	P
CV	6±2,31	5,33	2	9		
VS	44,43±27,26	742,95	11	89	-3,71	0,003**
HS	28,33±17,84	318,27	13	60	-3,3	0,007**
DVS	79±42,16	1777,33	36	120	-4,7	0,001**
DHS	31,4±7,83	61,3	21	40	-8,24	<0,0001***

CV: Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Hespéridine stressé ;

DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Hespéridine stressé ;]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 03 représente le temps passé dans les parties distales des bras fermés et ouverts du plus maze. Les rats contrôles mettent en moyenne 2.29 ± 1.89 secondes dans les bras fermés alors que dans les bras ouverts le temps passé varie entre 14 et 158 secondes avec une moyenne de 54.85 ± 48.29 (Tab.03).

L’administration de l’hespéridine aux rats influe de façon significative sur le temps passé dans les

bras fermés du labyrinthe ($P : 0.04$), tandis que le temps passé dans les bras ouverts dans ce même groupe est de 50.67 ± 53.69 . La comparaison des deux moyennes, de ce groupe avec le groupe contrôle, montre qu'il n'y a pas de différence significative ($P : 0.88$) (**Tab.03**). Dans le groupe des rats diabétiques le temps passé dans les bras fermés augmente de façon significative ($P : 0.04$). On enregistre ainsi une moyenne de 4.75 ± 0.96 avec une variance de 0.92. Concernant les bras ouverts le temps passé varie entre 0 et 53 secondes avec une moyenne de 21.4 ± 19.97 . Aucune différence significative n'était observée entre les moyennes ($T_{obs.} 1.34 ; P : 0.18$) (**Tab.03.B**).

Le traitement du groupe des rats diabétiques par l'hésperidine (DH), augmente le temps passé dans les différents bras du labyrinthe, avec une variation entre 6 et 10 dans les bras fermés et entre 25 et 146 dans les bras ouverts (**Tab. 03**).

Tableau 03 : Effets du diabète sur le temps passé dans les parties distales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B)

A						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	$T_{obs.}$	P
CV	2,29±1,89	3,57	0	5		
CH	5,67±2,34	5,46	2	9	-2,89	0,01**
DV	4,75±0,96	0,92	4	6	-2,4	0,04*
DH	8±1,83	3,33	6	10	-4,88	0,001***
B						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	$T_{obs.}$	P
CV	54,85±48,29	2331,81	14	158		
CH	50,67±53,69	2883,67	20	159	0,15	0,88
DV	21,4±19,97	398,8	0	53	1,45	0,18
DH	56,8±50,53	2553,7	25	146	-0,006	0,95

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hésperidine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hésperidine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 04 représente l'effet du stress sur le temps passé dans les parties distales des bras fermés et ouverts de l'elevated plus maze. Les groupes contrôles passent environ 2.29 ± 1.89 secondes dans les bras fermés, alors que dans les bras ouverts ils passent 54.85 ± 48.29 secondes (**Tab.04**).

Les groupes contrôles stressés mettent en moyenne 2.86 ± 1.95 avec une variance de 3.81 (**Tab.04.A**) ce qui montre que l'échantillon testé est hétérogène. La comparaison des moyennes entre ce groupe et le groupe contrôle indique qu'il n'existe pas de différences significatives concernant le temps passé dans les bras ouverts, car ces derniers passent 38.86 ± 32.42 secondes avec une variance de 10050.81 (**Tab.04.B**).

L'administration de l'hésperidine au groupe de rats stressés influe significativement sur le temps passé dans les bras fermés ($P : 0.02$), alors que le temps passé dans les bras ouverts chez ce même groupe est de 47.83 ± 28.66 secondes. La comparaison des moyennes montre qu'il n'existe pas de différence significative (**Tab.04**).

L'administration de l'hésperidine au groupe de rats diabétiques stressés entraîne une augmentation du temps passé dans les bras fermés et ouverts, variant entre 1 et 6 dans les bras fermés et entre 26 et 56 dans les bras ouverts. La comparaison des moyennes de ces deux groupes de rats (stressés et diabétiques stressés) avec le groupe de rats contrôles, montre qu'il n'existe pas de différence significative ($P : 0.28 ; 0.72$) (**Tab.04**).

Dans le groupe de rats diabétiques, le temps passé dans les bras fermés augmente, variant entre 6 et 10 secondes avec une moyenne de 8.25 ± 1.71 . La comparaison des moyennes de ce groupe avec le groupe contrôle montre qu'il y a des différences hautement significatives ($T_{obs.} = -5.2 ; P : 0.001$) (**Tab.04.A**), tandis que la comparaison des moyennes de ce groupe avec le groupe contrôle concernant le temps passé dans les bras ouverts, montre qu'il n'existe pas de différences significatives ($T_{obs.} = 2.01 ; P : 0.07$) avec une moyenne de 5 ± 5.83 (**Tab.04.B**).

Tableau 04: Effets du stress sur le temps passé dans les parties distales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B)

A						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	<i>T_{obs.}</i>	P
CV	2,29±1,89	3,57	0	5		
VS	2,86±1,95	3,81	1	6	-0,56	0,58
HS	4,83±1,17	1,37	3	6	-2,86	0,02*
DVS	8,25±1,71	2,92	6	10	-5,2	0,001**
DHS	3,6±2,07	4,3	1	6	-1,14	0,28
B						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	<i>T_{obs.}</i>	P
CV	54,85±48,29	2331,81	14	158		
VS	38,86±32,42	1050,81	0	100	0,73	0,48
HS	47,83±28,66	821,37	9	98	0,31	0,76
DVS	5±5,83	34	0	11	2,01	0,07
DHS	47,5±13,33	177,67	26	56	0,37	0,72

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Hespéridine stressé ;

DVS : Diabète Véhicule stressé DHS : Diabète Hespéridine stressé ;]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 05 représente l'effet du diabète sur le nombre d'entrées dans les parties proximales des bras fermés et ouverts. Les rats contrôles prospectent les bras fermés 4.14±2.41 fois, alors que le nombre d'entrées dans les bras ouverts varie entre 3 et 10, avec une moyenne de 5.86±2.41 fois(**Tab.05**).

L'administration de l'hespéridine aux rats n'influe pas significativement sur le nombre d'entrées dans les bras fermés ($P : 0.13$), alors qu'elle influe significativement sur le nombre d'entrée dans les bras ouverts ($P : 0.05$)(**Tab.05**). Les rats diabétiques prospectent les bras fermés de 1 à 14 fois avec une moyenne de 7±4.67 fois, alors que ce même groupe parcourt les bras ouverts environ 21.4±19.97 fois avec une variance de 398.8, ce qui montre que l'échantillon testé est hétérogène.

La comparaison des moyennes montre qu'il n'existe pas de différences significatives relatives au nombre d'entrées des rats dans les différents bras du labyrinthe ($P : 0.19 ; 0.06$) (**Tab.05**). Lorsque le groupe de rats diabétiques est traité par l'héspéridine, le nombre d'entrées dans les bras fermés diminue variant entre 2 et 7 fois, mais dans les bras ouverts ce dernier augmente, variant entre 25 et 146 fois (**Tab.05**).

Tableau 05: Effets du diabète sur le nombre d'entrées dans les parties proximales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B)

A						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	4,14±2,41	5,81	1	8		
CH	6,33±2,34	5,47	3	9	-1,66	0,13
DV	7±4,64	21,5	1	14	-1,4	0,19
DH	4,4±2,07	4,3	2	7	-0,19	0,85
B						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	5,86±2,41	5,81	3	10		
CH	50,67±53,69	2883,07	20	159	-2,22	0,05*
DV	21,4±19,97	398,8	0	53	-2,08	0,06
DH	56,8±50,53	2553,7	25	146	-2,72	0,02

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 06 représente l'effet du stress sur le nombre d'entrées dans les parties proximales des bras fermés et ouverts. Les rats contrôles parcourent les bras fermés environ 4.14±2.41 secondes, alors que les bras ouverts sont parcourus pendant 5.86±2.41 secondes (**Tab.06**).

Le groupe contrôle stressé inspecte les bras fermés entre 4 et 14 secondes et les bras ouverts entre 0 et 100 secondes. La comparaison des moyennes de ce groupe avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences significatives relatives au temps passé dans les différents bras ($P : 0.01 ; 0.02$) (**Tab.6**)

L'administration de l'héspéridine aux rats stressés n'influe pas significativement sur le nombre d'entrées dans les bras fermés, mais influe de manière hautement significative sur le nombre d'entrées dans les bras ouverts. Le nombre d'entrées dans les bras fermés chez ce groupe est de 5.83±3.06, alors que dans les bras ouverts il est de 47.83±28.66 fois (**Tab.6**).

L'induction du diabète aux rats stressés, augmente le nombre d'entrées dans les bras fermés et ouverts avec une moyenne de 8.25 ± 1.5 fois dans les bras fermés et de 5 ± 5.82 fois, avec une variance de 34 dans les bras ouverts, ce qui prouve que l'échantillon testé est hétérogène. La comparaison des moyennes du groupe de rats diabétiques avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences significatives relatives au nombre d'entrées dans les bras fermés ($P : 0.01$) (Tab.6.A), comparativement au nombre d'entrées dans les bras ouverts ($P : 0.73$) (Tab.06.B).

Lorsque le groupe de rats diabétiques stressés est traité par l'hésperidine, le nombre d'entrées dans les bras fermés diminue et varie de 2 à 6 fois, mais le nombre d'entrées dans les bras ouverts augmente, variant entre 26 et 56 fois. La comparaison des moyennes de ce dernier avec le groupe contrôle, montre qu'il existe des différences très hautement significative (Tab.06).

Tableau 06: Effets du stress sur le nombre d'entrées dans les parties proximales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B)

A						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	4,14±2,41	5,81	1	8		
VS	8,57±3,05	9,29	4	14	-3,02	0,01*
HS	5,83±3,06	9,37	3	10	-1,11	0,29**
DVS	8,25±1,5	2,25	7	10	-3,04	0,01*
DHS	4±1,83	3,33	2	6	0,1	0,92
B						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	5,86±2,41	5,81	3	10		
VS	38,86±32,42	1050,81	0	100	-2,69	0,02
HS	47,83±28,66	821,37	9	98	-3,88	0,003
DVS	5±5,83	34	0	11	0,35	0,73
DHS	47,5±13,33	177,67	26	56	-7,96	<0,0001

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Hespéridine stressé ;

DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Hespéridine stressé ;]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 7 représente le temps passé dans les parties proximales des bras ouverts et fermés. Les rats contrôles prospectent les bras fermés pendant 25.14 ± 31.90 secondes alors que le temps passé dans les bras ouverts est estimé à 72.85 ± 44.57 (tab.07).

L'administration de l'héspéridine montre qu'il n'existe aucune différence significative entre les variances sur le temps passé dans les bras ouverts et les bras fermés du labyrinthe ($p : 0.64 ; 0.33$).

Le temps passé dans les bras ouverts de ce groupe est compris entre 9 et 48. (Tab .07).

L'induction du diabète à ce groupe de rats, diminue le temps passé dans les bras fermés et les bras ouverts dans la partie proximale. On enregistre une moyenne de 35.17 ± 25.15 dans les bras fermés avec une variance de 632.57. Le temps passé dans les bras ouverts varie entre 0 et 75 secondes avec une moyenne de 28.8 ± 29.5 . Il n'existe aucune différence significative entre les moyennes ($T_{obs} 1.92 ; p : 0.08$). (tab.07B).

Lorsqu'on administre de l'héspéridine au groupe de rats diabétiques on enregistre une moyenne du temps passé dans les bras fermés de 26.8 ± 18.35 , alors que dans les bras ouvert elle est de 49 ± 23.94 . (tab.07).

Tableau 07: Effets du diabète sur le temps passé dans les parties proximales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B)

A						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	25,14±31,90	1017,48	0	91		
CH	31,83±11,02	121,37	19	46	-0,48	0,64
DV	35,17±25,15	632,57	0	65	-0,62	0,55
DH	26,8±18,35	336,7	12	58	-0,1	0,92
B						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	72,85±44,57	1986,48	9	137		
CH	50,83±31,56	995,77	9	84	1,01	0,33
DV	28,8±29,5	870,2	0	75	1,92	0,08
DH	49±23,94	573,5	25	78	1,08	0,3

[CV : Control véhicule ; CH : Control Héspéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Héspéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 08 représente le temps passé par les rats ayant subis un stress psychologique dans les différents bras du labyrinthe. Les rats contrôles explorent les bras ouverts, 72.85 ± 44.57 secondes et les bras fermés, 25.14 ± 31.9 secondes (**tab.08**).

Le groupe contrôle stressé mais non diabétique passe entre 11 à 89 secondes dans les bras fermés et entre 17 à 120 secondes dans les bras ouverts. La comparaison des moyennes montre qu'il n'existe pas de différences significatives entre les deux groupes (**tab.08**).

L'administration de l'hésperidine aux rats stressés n'influe pas significativement sur le temps passé dans les différents bras ($p : 0.83 ; 0.55$) (**tab.08**).

L'induction du diabète aux rats stressés, entraîne une augmentation du temps passé dans les bras fermés, avec un temps variant entre 36 et 120 secondes (**Tab.08A**), tandis que le temps passé dans les bras ouverts diminue de manière hautement significative ($p : 0.002$) avec une moyenne de 7.75 ± 3.86 et une variance de 14.92 ce qui montre que l'échantillon testé est hétérogène. (**Tab .08B**).

L'administration de l'hésperidine aux rats stressés diabétiques, objective une diminution du temps passé dans les bras ouverts entre 25 et 84 secondes. Dans les bras fermés les rats passent en moyenne 31.4 ± 7.83 secondes. La comparaison des moyennes montre qu'il n'existe pas de différences significatives entre ces groupes. ($T_{obs.} -0.42 ; p : 0.68$) (**tab.08**).

Tableau 08: Effets du stress sur le temps passé dans les parties proximales des bras fermés (A) et des bras ouverts (B)

A						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	25,14±31,9	1017,48	0	91		
VS	44,43±27,26	742,95	11	89	-1,21	0,25
HS	28,33±17,84	318,27	13	60	-0,22	0,83
DVS	79±42,16	1777,33	36	120	-2,41	0,04
DHS	31,4±7,83	61,3	21	40	-0,42	0,68
B						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	72,85±44,57	1986,48	9	137		
VS	65,14±40,22	1617,81	17	120	0,34	0,74
HS	59±34,13	1164,8	20	100	0,62	0,55
DVS	7,75±3,86	14,92	4	12	2,85	0,002**
DHS	49±25,65	658	25	84	0,97	0,36

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Hespéridine stressé ; DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Hespéridine stressé ;](* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 09 représente l'effet du diabète sur le nombre d'entrées dans la partie centrale. Les rats contrôles l'examinent en moyenne 8.14 ± 2.26 fois. (tab.09).

Le groupe ayant reçu de l'hespéridine examine la partie centrale de 5 à 11 fois, la comparaison des moyennes montre qu'il n'existe pas de différences significatives. ($p : 0.91$)(tab.09).

Après induction du diabète, on objective une diminution du temps passé dans le centre 2 ± 1.41 fois avec une variance de 2. La comparaison des moyennes montre des différences hautement significatives (T_{obs} . 5.32 ; $p : 0$)(tab.09).

L'administration de l'hespéridine aux rats diabétiques montre une prospection du centre par ces derniers, variant entre 4 et 7 avec une moyenne de 5 ± 1.22 fois. La comparaison des moyennes montre qu'il existe des différences significatives avec le groupe contrôle ($p : 0.02$)(tab.09).

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	t_{obs}	P
--	--------------	------------	------------	------------	-----------	----------

Tableau 09: Effets du diabète sur le nombre d'entrées dans la partie centrale

CV	8,14±2,26	5,14	5	12		
CH	8±2,36	5,6	5	11	0,11	0,91
DV	2±1,41	2	1	4	5,32	0**
DH	5±1,22	1,5	4	7	2,8	0,02

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 10 représente l'effet du stress sur le nombre d'entrées dans la partie centrale. Concernant cette partie, les rats témoins l'explorent de 5 à 12 fois(**tab.10**).

Les rats contrôles stressés examinent cette partie $10.28 \pm 3,15$ fois avec une variance de 9.9. Il n'existe pas de différences significatives entre les moyennes ($p : 0.17$)(**tab.10**).

Les rats traités par l'hespéridine entrent environ 9 ± 1.41 fois avec un nombre d'entrées variant de 7 à 11 fois (**tab.10**).L'induction du diabète chez les rats stressés, entraînent une diminution significative du nombre d'entrées dans le centre ($T_{obs} 5.87 ; p : 0$) avec une variance de 0.25 (**tab.10**).

Les rats diabétiques stressés traités par l'hespéridine entrent dans le centre environ 3.4 ± 1.14 fois. La comparaison des moyennes montre des différences hautement significatives avec le groupe contrôle ($p : 0.002$)(**tab.10**).

Tableau 10: Effets du stress sur le nombre d'entrées dans la partie centrale

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	8,14±2,26	5,14	5	12		
VS	10,28±3,15	9,9	5	15	-1,46	0,17*
HS	9±1,41	2	7	11	-0,8	0,44
DVS	1,25±0,5	0,25	1	2	5,87	0*
DHS	3,4±1,14	1,3	2	5	4,26	0,002**

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Hespéridine stressé ; DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Hespéridine stressé ;](* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 11 explique le temps passé dans le centre par les différents lots de rats. Le groupe contrôle passe 104±82.91 secondes dans le centre avec un temps qui varie de 15 à 220 secondes(**tab.11**).

Les rats traités par l'hespéridine passent de 100 à 210 secondes avec une variance de 2640.57 ce qui montre que l'échantillon testé est hétérogène(**tab.11**).

Le diabète entraîne une diminution du temps passé dans le centre avec une moyenne de 33.4±11.5 et une variance de 132.3(**tab.11**).

Même après traitement à l'hespéridine on constate que les rats diabétiques stressés ne présentent aucune différence significative($T_{obs} 1.22$; $p : 0.25$), avec une moyenne de 57.6 ±12.91(**tab.11**).

Tableau 11: Effets du diabète sur le temps passé dans la partie centrale

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	104±82,91	6873,33	15	220		
CH	166,16±51,39	2640,57	100	210	-1,59	0,14
DV	33,4±11,5	132,3	21	52	1,87	0,092
DH	57,6±12,91	166,8	36	70	1,22	0,25

[CV : Control véhicule ; CH: Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine s ;](* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 12 représente l'effet du stress sur le temps passé dans la partie centrale du labyrinthe. Pour le

groupe contrôle on a enregistré une moyenne de 104 ± 82.91 avec un minimum de temps passé de 15 secondes et un maximum de 220 secondes. **(tab.12)**.

Le groupe contrôle stressé passe environ 46.57 ± 21.65 avec une variance de 468.95. La comparaison des moyennes montre qu'il n'existe pas de différences significatives avec le groupe contrôle **(tab.12)**.

Le groupe stressé et traité par l'héspéridine passe de 15 à 41 secondes dans le centre avec une moyenne de 51.66 ± 19.23 secondes et une variance de 369.87. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il n'existe pas de différences significatives ($p : 0.16$) **(tab.12)**.

Concernant le groupe diabétique stressé, le temps passé dans le centre diminue de manière non significative avec une moyenne de 25.5 ± 11.27 **(tab.12)**.

Le groupe diabétique stressé et traité par l'héspéridine montre qu'il n'existe pas de différences significatives avec le groupe contrôle ($T_{obs} = 1.39 ; p : 0.2$) **(tab.12)**.

Tableau 12: Effets du stress sur le temps passé dans la partie centrale

	MOY \pm S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	104 \pm 82,91	6873,33	15	220		
VS	46,57 \pm 21,65	468,95	13	77	1,77	0,1
HS	51,66 \pm 19,23	369,87	26	71	1,5	0,16
DVS	25,5 \pm 11,27	127	15	41	1,84	0,1
DHS	51,6 \pm 10,06	101,3	38	66	1,39	0,2

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Héspéridine stressé ; DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Héspéridine stressé ;] (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 13 représente l'effet du diabète sur le nombre d'escalade. Le groupe contrôle escalade le dispositif environ 7 ± 5.03 fois, tandis que le groupe traité par l'héspéridine l'escalade entre 5 et 16 fois. La comparaison des moyennes de ce groupe avec le groupe contrôle montre qu'il n'existe pas de différences significatives ($p : 0.72$) **(tab.13)**.

En ce qui concerne le groupe diabétique, le nombre d'escalade est de 8.25 ± 5.68 fois avec une variance de 32.25 ce qui montre que l'échantillon testé est hétérogène (**tab.13**).

Quand le groupe diabétique est traité par l'hespéridine, il escalade 11.5 ± 2.64 fois. La comparaison des moyennes de ce groupe avec le groupe contrôle indique qu'il n'existe pas de différences significatives ($T_{obs.} -1.63$; $p : 0.14$) (**tab.13**).

Tableau 13: Effets du diabète sur le nombre d'escalade

	MOY \pm S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	7 \pm 5,03	25,33	0	16		
CH	7,83 \pm 2,32	5,37	5	11	-0,37	0,72
DV	8,25 \pm 5,68	32,25	0	13	-0,38	0,71
DH	11,5 \pm 2,64	7	9	15	-1,63	0,14

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 14 explique l'effet du stress sur le nombre d'escalade. Les rats contrôles escaladent le dispositif de 0 à 16 fois alors que le groupe contrôle stressé escalade 7.71 ± 2.28 avec une variance de 5.24 (**tab.14**).

Les rats traités par l'hespéridine ayant subi un stress escaladent environ 7.33 ± 2.06 . La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il n'existe pas de différences significatives entre les deux groupes ($p : 0.88$) (**tab.14**).

L'application du stress chez les rats diabétiques entraîne une diminution du nombre d'escalade de 0 à 14 avec une variance de 38.25 (**tab.14**).

L'administration de l'hespéridine aux rats diabétiques stressés montre un nombre d'escalade de 4.25 ± 1.70 (**tab.14**).

Tableau 14: Effets du stress sur le nombre d'escalade

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	7±5,03	25,33	0	16		
VS	7,71±2,28	5,24	5	12	-0,34	0,74
HS	7,33±2,06	4,27	5	10	-0,15	0,88
DVS	8,75±6,18	38,25	0	14	-0,51	0,62
DHS	4,25±1,70	2,92	2	6	1,03	0,32

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Hespéridine stressé ; DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Hespéridine stressé ;](* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

3.1.2 Le champ ouvert

Le tableau 15 représente l'effet du diabète sur le nombre d'entrées dans le centre et la bordure du champ ouvert (openfield). Le groupe contrôle examine la partie centrale en moyenne 2.29 ± 1.11 fois, tandis qu'il prospecte la bordure en moyenne 1.57 ± 0.79 fois (**tab.15**).

Le groupe traité par l'hespéridine entre dans la partie centrale de 0 à 3 fois alors que le nombre d'entrées dans la bordure varie entre 1 et 3 fois. La comparaison des moyennes montre qu'il n'existe pas de différences significatives du nombre d'entrées dans les différentes parties du champ ouvert ($p : 0.36 ; 0.83$) (**tab.15**).

Le diabète entraîne une diminution du nombre d'entrées dans le centre de 0 à 1 fois et une augmentation du nombre d'entrées dans la bordure de 4 à 6 fois. La comparaison des moyennes montre qu'il existe des différences significatives concernant le nombre d'entrées dans le centre ($p : 0.03$) (tab.15 A) et des différences très hautement significatives pour ce qui est du temps passé dans la bordure ($p < 0.0001$) (**tab.15B**).

L'administration de l'hespéridine chez les rats diabétiques montre que le nombre d'entrées dans le centre est de 3.6 ± 1.95 fois avec une variance de 3.8 tandis que le nombre d'entrées dans la bordure est de 6.8 ± 1.48 fois avec une variance de 2.2 (**tab.15**).

Tableau 15: Effets du diabète sur le nombre d'entrées dans le centre (A) et la bordure (B)

A						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	t_{obs}	P
CV	2,29±1,11	1,24	1	4		
CH	1,67±1,21	1,47	0	3	0,96	0,36
DV	0,75±0,5	0,25	0	1	2,57	0,03*
DH	3,6±1,95	3,8	2	7	-1,49	1,16
B						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	t_{obs}	P
CV	1,57±0,79	0,62	1	3		
CH	1,67±0,81	0,67	1	3	-0,21	0,83
DV	5,25±6,96	0,92	4	6	-6,92	<0,0001***
DH	6,8±1,48	2,2	5	9	-7,98	<0,0001***

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 16 représente l'effet du stress sur le nombre d'entrées dans les différentes parties du dispositif du champ ouvert. On constate que le nombre d'entrées dans la partie centrale du groupe contrôle est de 2.29 ± 1.11 fois, alors que le nombre d'entrées dans la bordure est de 1.57 ± 0.79 fois (**tab.16**).

Le groupe contrôle stressé entre dans le centre 2.71 ± 1.5 fois avec une variance de 2.24 et dans la bordure 1.86 ± 0.9 fois. L'étude comparative montre qu'il n'existe pas de différences significatives entre les deux moyennes. ($p : 0.55 ; 0.54$) (**tab.16**).

L'administration de l'hespéridine aux rats montre qu'il n'existe pas de différences significatives dans les différentes parties du champ ouvert ($p : 0.5 ; 0.3$). Le nombre d'entrées dans le centre varie de 2 à 4 et dans la bordure de 1 à 4 (**tab.16**).

L'induction de diabète aux rats, entraîne une diminution du temps passé dans le centre de 0 à 1 (**tab.16A**) et une augmentation du temps passé dans la bordure de 4 à 9 (**tab.16B**). La comparaison des moyennes de ce groupe avec le groupe contrôle montre qu'il y a des différences significatives relatives au temps passé dans le centre ($T_{obs} 2.94, p : 0.01$) alors que dans la bordure il y a des différences hautement significatives ($T_{obs} -6, p : 0$) (**tab.16**).

Après traitement du groupe diabétique stressé par l'héspéridine, on enregistre un nombre d'entrée dans le centre de 2.75 ± 0.96 fois et dans la bordure de 3 ± 2.16 fois. Il n'existe donc pas de différences significatives entre les moyennes relatives aux différentes parties du champ ouvert. (**tab.16**).

Tableau 16: Effets du stress sur le nombre d'entrées dans le centre (A) et la bordure (B)

A						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	2,29±1,11	1,24	1	4		
VS	2,71±1,5	2,24	1	5	-0,6	0,55
HS	2,67±0,82	0,67	2	4	-0,69	0,5
DVS	0,5±0,58	0,33	0	1	2,94	0,01*
DHS	2,75±0,96	0,92	2	4	-0,7	0,5
B						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	1,57±0,79	0,62	1	3		
VS	1,86±0,9	0,81	1	3	-0,63	0,54
HS	2,17±1,17	0,37	1	4	-1,09	0,3
DVS	7,25±2,36	5,58	4	9	-6	0**
DHS	3±2,16	4,67	1	6	-1,62	0,13

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Héspéridine stressé ; DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Héspéridine stressé ;]

Le tableau 17 montre l'effet du diabète sur le temps passé dans les différentes parties du champ ouvert. Le groupe contrôle parcourt le centre pendant 11 ± 2.24 secondes et la bordure pendant 289 ± 2.24 (**tab.17**).

Le groupe traité par l'héspéridine passe dans le centre de 0 à 14 secondes et dans la bordure de 286 à 300 secondes. Il n'existe donc pas de différences significatives entre les moyennes dans les différentes parties du champ ouvert ($p : 0.21 ; 0.21$)(**tab.17**).

Après induction du diabète, on assiste à une diminution du temps passé dans le centre de 2 ± 1.41 secondes avec une variance de 2 (tab.17 A). Le temps passé dans la bordure est de 223 ± 148.67 secondes avec une variance de 22 à 102 (tab.17 B). La comparaison des moyennes avec le

groupe contrôle montre qu'il existe des différences très hautement significatives relatives au temps passé dans le centre ($p : <0.0001$)(**tab.17A**).

L'administration de l'hésperidine aux rats diabétiques montre qu'il n'existe pas de différences significatives entre les moyennes avec le groupe contrôle ($p : 0.1 ; 0.1$)(**tab.17**).

Tableau 17: Effets du diabète sur le temps passé dans le centre (A) et la bordure (B)

A						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	11±2,24	5	9	15		
CH	8,33±4,76	22,67	0	14	1,33	0,21
DV	2±1,41	2	0	3	7,18	<0,0001***
DH	14±3,54	12,5	11	20	-1,81	0,1
B						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	289±2,24	5	285	291		
CH	291,67±4,76	22,67	286	300	-1,22	0,21
DV	223±148,67	22102	0	298	1,22	0,25
DH	286±3,54	12,5	280	289	1,81	0,1

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hésperidine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hésperidine]

(* $p : < 0,05$; ** $p : < 0,01$; *** $p : < 0,001$)

Le tableau 18 montre l'effet du stress sur le temps passé dans les différentes parties du champ ouvert. le groupe contrôle passe de 9 à 15 secondes dans le centre et de 285 à 291 secondes dans la bordure(**tab.18**).

Le groupe contrôle stressé examine le centre pendant 11±4.32 secondes tandis que la bordure 290±2.67 secondes. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il n'existe pas de différences significatives(**tab.18**).

Le temps passé dans le centre du groupe des rats stressés traité à l'hésperidine, varie de 7 à 14 secondes avec une moyenne de 9.5±2.51 (tab.18A) et dans la bordure de 286 à 293 secondes avec une moyenne de 290±2.79(**tab.18B**).

L'induction du diabète aux rats stressés entraîne une diminution très hautement significative du temps passé dans le centre ($p : < 0.0001$) et une augmentation très hautement significative du temps passé dans la bordure ($p : < 0.0001$)(**tab.18**).

L'administration de l'hésperidine chez les rats diabétiques stressés montre que le temps passé dans le centre est de 9.25 ± 2.5 et le temps passé dans la bordure est de 290.75 ± 2.5 (**tab.18**)

Tableau 18: Effets du stress sur le temps passé dans le centre (A) et la bordure (B)

A						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	11±2,24	5	9	15		
VS	11±4,32	18,67	6	19	0	1
HS	9,5±2,51	6,3	7	14	1,14	0,28
DVS	1±1,15	1,33	0	2	8,2	<0,0001***
DHS	9,25±2,5	6,25	6	12	1,2	0,26
B						
	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	289±2,24	5	285	291		
VS	290±2,67	6,62	286	294	-1,22	0,25
HS	290±2,79	7,8	286	293	-1,1	0,29
DVS	299±1,15	1,33	298	300	-8,2	<0,0001
DHS	290,75±2,5	6,25	288	294	-1,2	0,26

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Hésperidine stressé ; DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Hésperidine stressé ;]($* p : < 0,05$; $** p : < 0,01$; $*** p : < 0,001$)

Le tableau 19 décrit l'effet du diabète sur la distance parcourue par les rats en carreaux traversés. Les rats contrôles traversent environ 34.29 ± 8.65 carreaux tandis que le groupe traité par l'hésperidine traverse de 35 à 76 carreaux avec une moyenne de 59.17 ± 14.94 carreaux(**tab.19**).

Le diabète entraîne une diminution de la distance parcourue évaluée à 11.5 ± 3.70 .

La comparaison des moyennes avec le groupe témoin montre qu'il existe des différences hautement significatives ($p : 0.001$)(**tab.19**).

Après traitement à l'héspéridine, la distance parcourue est de 43 ± 18.25 avec une variance de 333, ce qui montre que l'échantillon testé est hétérogène (**tab.19**).

Tableau 19: Effets du diabète sur la distance parcourue par carreaux traversés

	MOY \pm S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	34,29 \pm 8,65	74,9	20	46		
CH	59,17 \pm 14,94	223,37	35	76	-3,74	0,003
DV	11,5 \pm 3,70	13,67	8	16	4,92	0,001**
DH	43 \pm 18,25	333	19	70	-1,11	0,2934

[CV : Control véhicule ; CH : Control Héspéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Héspéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 20 décrit l'effet du stress sur la distance parcourue par carreaux traversés. Les rats contrôles examinent le dispositif en 34.29 ± 8.65 carreaux, tandis que le groupe contrôle stressé parcourt environ 34.43 ± 11.66 carreaux (**tab.20**).

Le groupe stressé traité par l'héspéridine parcourt de 39 à 70 carreaux avec une moyenne de 57 ± 12.65 et une variance de 160. (**tab.20**).

L'effet du stress sur le groupe diabétique entraîne une diminution de la locomotion calculée de 4 à 10 carreaux traversés. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre des différences très hautement significatives ($T_{obs} 6.18$; $p : 0$) (**tab.20**).

Lorsque le groupe diabétique stressé est traité par l'héspéridine, la locomotion est calculée à 17.5 ± 5.68 carreaux alors que la comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre des différences hautement significatives ($p : 0.007$) (**tab.20**).

Tableau 20: Effets du stress sur la distance parcourue par carreaux traversés

	MOY \pm S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	34,29 \pm 8,65	74,9	20	46		
VS	34,43 \pm 11,66	135,95	13	47	-0,03	0,98

HS	57±12,65	160	39	70	-3,72	0,004
DVS	6,25±2,63	6,92	4	10	6,18	0***
DHS	17,5±5,68	32,33	11	24	3,44	0,007**

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Hespéridine stressé ;

DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Hespéridine stressé ;]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 21 décrit l'effet du diabète sur le temps d'escalade. En ce qui concerne le groupe contrôle, les rats escaladent le dispositif 8.86 ± 1.34 secondes tandis que le groupe traité par l'hespéridine mais non diabétique escalade pendant 15.83 ± 2 secondes avec une variance de 7.77. La comparaison des moyennes de ce groupe avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences hautement significatives ($p : 0$) (**tab.21**). Le diabète entraîne une diminution du temps d'escalade compris entre 0 et 3. La comparaison des moyennes montre des différences très hautement significatives ($t_{obs} 8.67, p < 0.0001$) (**tab.21**). L'administration de l'hespéridine aux rats diabétiques montre que le temps d'escalade est de 12.5 ± 5.96 avec une variance de 35.5 ce qui montre que l'échantillon testé est hétérogène (**tab.21**).

Tableau 21: Effets du diabète sur le temps d'escalade

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	8,86±1,34	1,81	7	11		
CH	15,83±2,79	7,77	12	20	-5,9	0**
DV	1,25±1,5	2,25	0	3	8,67	<0,0001***
DH	12±5,96	35,5	6	20	-1,37	0,2

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 22 décrit l'effet du stress sur le temps d'escalade dans les différents groupes de rats testés. Le groupe contrôle escalade de 7 à 11 secondes alors que le groupe contrôle stressé (CVS) escalade le dispositif pendant 12.71 ± 3.15 secondes. La comparaison des moyennes avec le groupe témoin montre des différences significatives ($p : 0.01$) (**tab.22**).

Le groupe traité par l'hespéridine met plus de temps d'escalade, compris entre 9 et 17 secondes avec une moyenne de 13 ± 3.4 secondes et une variance de 1.6 (**tab.22**).

L'induction du diabète, entraîne une diminution très hautement significative du temps d'escalade ($t_{obs}9.22$; $p : <0.0001$)(**tab.22**).

L'administration de l'héspéridine aux rats diabétiques stressés montre une augmentation du temps d'escalade compté à 14 ± 2.16 secondes avec une variance de 4.67. La comparaison des moyennes avec le groupe témoin montre des différences hautement significatives ($p : 0.001$)(**tab.22**).

Tableau 22: Effets du stress sur le temps d'escalade

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	8,86±1,34	1,81	7	11		
VS	12,71±3,15	9,9	9	18	-2,98	0,01*
HS	13±3,4	1,6	9	17	-2,98	0,01*
DVS	1,25±1,26	1,58	0	3	9,22	<0,0001***
DHS	14±2,16	4,67	11	16	-4,94	0,001**

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* $p : < 0,05$; ** $p : < 0,01$; *** $p : < 0,001$)

3.2Variation glycémique

Le tableau 23 représente les taux de glycémie des rats après le sacrifice. La glycémie du groupe contrôle est de 1.07 ± 0.03 mg/dlavec une variance de 0.001(**tab.23**).

Après injection de l'héspéridine aux rats, La glycémie varie de 0.09 à 1.4. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre des différences hautement significatives(t_{obs} ; -3.97 $p : 0.002$)(**tab.23**).

L'induction du diabète montre qu'il ya une augmentation de 2.7 à 5.3 avec une moyenne de 3.92 ± 1.24 mg/dl et une variance de 1.55. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre des différences très hautement significatives ($p : 0$)(**tab.23**).

La moyenne de la glycémiechez les rats diabétiques après injection de l'héspéridine est de 3.3 ± 0.1 mg/dl avec une variance de 0.99. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre des différences très hautement significative ($p : 0$)(**tab.23**).

Tableau 23: Effets du diabète sur la glycémie post décapitation

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	t_{obs}	P
CV	1,07±0,03	0,001	1,02	1,11		
CH	1,27±0,13	0,016	0,09	1,42	-3,97	0,002**
DV	3,92±1,24	1,55	2,7	5,3	-6,3	0***
DH	3,3±0,1	0,99	2,17	4,6	-6,14	0***

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 24 montre l'effet du stress sur la glycémie après décapitation. La glycémie du groupe contrôle est de 1.07 ± 0.03 mg/dl tandis que celle du groupe contrôle stressé (VS) est de 1.16 ± 0.16 . La comparaison des moyennes avec le groupe témoin montre qu'il n'existe pas de différences significatives ($p : 0.2$) (tab.24).

Le groupe stressé traité par l'hespéridine a une glycémie, variant entre 1.02 et 1.63 avec une moyenne de 1.29 ± 0.21 mg/dl. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre des différences significative ($p : 0.021$) (tab.24).

Dans le groupe stressé et diabétique la glycémie augmente de 2.95 à 6 avec une moyenne de 4.48 ± 1.49 . La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre des différences très hautement significatives ($p : 0$) (tab.24).

Lorsque le groupe diabétique stressé reçoit de l'hespéridine, la glycémie est de 2.64 ± 0.64 mg/dl avec des différences très hautement significatives, en comparaison avec le groupe témoin ($p < 0.0001$) (tab.24).

Tableau 24: Effets du stress sur la glycémie post décapitation

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	1,07±0,03	0,001	1,02	1,11		
VS	1,16±0,16	0,003	1,03	1,5	-1,35	0,2

HS	1,29±0,21	0,04	1,02	1,63	-2,68	0,021*
DVS	4,48±1,49	2,23	2,95	6	-6,28	0***
DHS	2,64±0,64	0,42	2,04	3,21	-6,65	<0,0001***

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Hespéridine stressé ; DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Hespéridine stressé ;](* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

3.3Variation pondéraleLe tableau 25 explique l'effet du diabète sur le poids corporel des différents groupes de rats avant la décapitation. Le groupe témoin montre que le poids corporel des rats est de 318.57±49.04 avec une variance de 247,286(**tab.25**). Le poids du groupe traité par l'hespéridine (CH) varie entre 209 et 287 gr avec une moyenne de 249±35.59gr.(**tab.25**). Le diabète entraîne une diminution du poids corporel des rats de 164 à 191 gr avec une moyenne de 179.50±11.45 gr. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences hautement significatives avec le groupe contrôle ($p > 0$)(**tab.25**). L'administration de l'hespéridine aux rats diabétiques montre des différences hautement significatives par rapport au groupe témoin (t_{obs} :3.71 ; p : 0.005) avec une moyenne de 222±18.83 et une variance de 354.66. (**tab.25**).

Tableau 25: Effets du diabète sur le poids corporel avant décapitation

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	318,57±49,04	247,286	236	369		
CH	249±35,59	1266,8	209	287	2,88	0,015
DV	179,50±11,45	131	164	191	5,47	0***
DH	222±18,83	354,66	196	240	3,71	0,005**

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 26 montre l'effet du stress sur le poids corporel chez les différents groupes de rats. Le groupe contrôle a un poids corporel de 318.57±49.04 g.

Le groupe contrôle stressé a un poids de 276.43 ± 28.57 gr et une variance de 815,29. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il n'existe pas de différences significatives entre les moyennes ($p > 0.073$)(**tab.26**). Le groupe stressé traité par l'hespéridine a un poids qui varie de 254 à 294gr avec une moyenne 270.67±14.57. La comparaison des moyennes montre qu'il n'existe pas de différences significatives avec le groupe contrôle($p > 0.043$)(**tab.26**). Lorsque le groupe diabétique est stressé (DVS), son poids corporel diminue, variant

entre 180 et 234 gr avec une moyenne 205.5 ± 22.13 . La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences hautement significatives ($p : 0.002$)(**tab.26**).

Le poids corporel du groupe diabétique stressé et traité par l'hésperidine, diminue avec une moyenne de 249.5 ± 16.74 et une variance de 280.33. La comparaison des moyennes montre des différences significatives avec le groupe contrôle ($t_{obs} ; 2.67 ; p : 0.025$)(**tab.26**).

Tableau 26: Effets du stress sur le poids corporel avant décapitation

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	318,57	247,286	236	369		
VS	276,43±28,57	815,29	224	304	1,96	0,073
HS	270,67±14,75	217,47	254	294	2,29	0,043
DVS	205,5±22,13	489,67	180	234	4,29	0,002**
DHS	249,5±16,74	280,33	229	270	2,67	0,025*

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Hésperidine stressé ; DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Hésperidine stressé ;]

3.4 Variation du poids des organes

3.4 Le cerveau

Le tableau 27 montre les valeurs du poids du cerveau, des différents groupes de rats. Le groupe contrôle montre des poids du cerveau de 1.63 ± 0.09 gr avec une variance de 0.01. Le poids du cerveau des rats ayant reçu de l'hésperidine varie de 1.6 à 1.9 gr avec une moyenne de 1.72 ± 0.12 gr. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il n'existe pas de différences significatives ($p : 0.17$)(**tab.27**).

Après induction du diabète, on assiste à une diminution du poids du cerveau de 0.1 à 1.2 avec une variance de 0.01. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences très hautement significatives ($p : <0.0001$)(**tab.27**).

L'administration de l'hésperidine aux rats diabétiques entraîne une diminution du poids du cerveau en comparaison avec le groupe contrôle, évalué à 1.24 ± 0.21 gr et varie de 0.93 à 1.4 gr. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences hautement significatives ($p : 0.002$) (**tab.27**).

Tableau 27: Effets du diabète sur le poids du cerveau

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	1,63±0,09	0,01	1,5	1,77		
CH	1,72±0,12	0,01	1,6	1,9	-1,47	0,17
DV	1,63±0,09	0,01	0,1	1,2	8,52	<0,0001***
DH	1,24±0,21	0,04	0,93	1,4	4,35	0,002**

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* p : < 0,05; ** p : < 0,01; *** p : < 0,001)

Le tableau 28 représente l'effet du stress psychologique sur le poids du cerveau. Le groupe contrôle a un poids du cerveau de 1.63±0.09(**tab.28**).

Le poids du groupe contrôle stressé varie de 1.38 à 1.97gr avec une moyenne de 1.53±0.21. La comparaison des moyennes montre qu'il n'existe pas de différences significatives avec le groupe contrôle(p : 0.24).

Le groupe de rats stressés non diabétiques(CVS) mais traité à l'hespéridine a un poids de cerveau de 1.32±0.24gr avec une variance de 0.06. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences significatives (p : 0.01)(**tab.28**).

L'induction du diabète chez les rats stressés, entraîne une baisse du poids du cerveau évalué à 1.08±0.1 avec une variance de 0.01. La comparaison des moyennes montre qu'il existe des différences très hautement significatives avec le groupe contrôle (p : <0.0001)(**tab.28**).

L'administration de l'hespéridine chez les rats diabétiques et stressés montre que le poids du cerveau varie de 0.98 à 1.2. La comparaison des moyennes montre des différences significatives avec le groupe contrôle (p : 0.02) (**tab.28**).

28: Effets du stress sur le poids du cerveau

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	1,63±0,09	0,01	1,5	1,77		
VS	1,53±0,21	0,04	1,38	1,97	1,23	0,24
HS	1,32±0,24	0,06	0,86	1,5	3,1	0,01*
DVS	1,08±0,1	0,01	0,98	1,2	9,32	<0,0001***

DHS	1,46±0,1	0,01	1,37	1,6	2,78	0,02*
------------	----------	------	------	-----	------	-------

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Hespéridine stressé ; DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Hespéridine stressé ;](* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

3.4.2 Le foie

Le tableau 29 montre le poids du foie des différents groupes de rats testés. Le groupe contrôle montre une moyenne de poids de 11.31 ± 0.33 avec une variance de 0.11 (**tab.29**).

Le groupe traité par l'hespéridine a un poids variant entre 5.95 et 7.42. La comparaison des moyennes montre qu'il n'existe pas de différences significatives avec le groupe contrôle ($p : 0.97$) (**tab.29**).

Après induction du diabète, on assiste à une diminution du poids de 6.61 ± 0.6 gr avec une variance de 0.37. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences très hautement significatives ($p : < 0.0001$) (**tab.29**).

L'application du stress aux rats diabétiques traités par l'hespéridine entraîne une diminution du poids du foie par rapport au groupe contrôle évalué à 9.01 ± 0.2 gr. Les différences sont très hautement significatives ($p : < 0.0001$) (**tab.29**).

Tableau 29: Effets du diabète sur le poids du foie

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	11,31±0,33	0,11	10,94	11,9		
CH	11,30±0,35	0,14	10,8	11,8	0,04	0,97
DV	6,61±0,6	0,37	5,95	7,42	16,92	<0,0001***
DH	9,01±0,2	0,04	8,83	9,24	12,5	<0,0001***

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 30 montre le poids du foie des différents groupes de rats testés après application du stress. Le groupe contrôle montre un poids de 11.31 ± 0.33 avec une variance de 0.11 (**tab.30**).

Dans le groupe contrôle non diabétique et stressé, le poids varie de 10.7 à 11.5 gr avec une moyenne de 11.05 ± 0.3 gr. La comparaison des moyennes montre qu'il n'existe pas de différences significatives avec le groupe contrôle ($p : 0.15$) (**tab.30**).

En ce qui concerne les rats du groupe traité par l'héspéridine et stressés, le poids du foie est de 10.89 ± 0.72 avec une variance de 0.52. La comparaison des moyennes montre qu'il existe des différences très hautement significatives ($p : < 0.0001$) (**tab.30**).

Tableau 30: Effets du stress sur le poids du foie

	MOY \pm S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	11,31 \pm 0,33	0,11	10,94	11,9		
VS	11,05 \pm 0,3	0,09	10,7	11,5	1,55	0,15
HS	10,89 \pm 0,72	0,52	10,01	11,8	1,39	0,19
DVS	6,98 \pm 0,52	0,27	6,5	7,69	17,003	<0,0001***
DHS	8,84 \pm 0,12	0,01	8,73	8,98	14,07	<0,0001***

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Héspéridine stressé ;

DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Héspéridine stressé ;]

(* $p : < 0,05$; ** $p : < 0,01$; *** $p : < 0,001$)

3.4.3 Le pancréas

Le tableau 31 représente l'effet du diabète sur le poids du pancréas. Dans le groupe contrôle le poids du pancréas est de 0.92 ± 0.18 avec une variance de 0.03 (**tab.31**).

Le groupe traité par l'héspéridine possède un poids de 0.80 ± 0.33 avec une variance de 0.11. La comparaison des moyennes avec le groupe témoin montre qu'il n'existe pas de différences significatives ($p : 0.41$) (**tab.31**).

Le diabète entraîne une diminution du poids du pancréas variant de 0.3 à 0.41 gr avec une moyenne de 0.36 ± 0.05 gr. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences très hautement significatives ($p : 0$) (**tab.31**).

L'administration de l'héspéridine aux rats diabétiques entraîne une diminution du poids du pancréas avec une moyenne de 0.63 ± 0.11 gr. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences significatives ($p : 0.02$) (**tab.31**).

Tableau 31: Effets du diabète sur le poids du pancréas

	MOY \pm S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
--	-------------	-----	-----	-----	-----------	---

CV	0,92±0,18	0,03	0,7	1,15		
CH	0,80±0,33	0,11	0,48	1,4	86	0,41
DV	0,36±0,05	0,003	0,3	0,41	5,98	0****
DH	0,63±0,11	0,01	0,49	0,74	2,9	0,02*

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 32 représente l'effet du stress psychologique sur les rats des différents groupes testés. Le groupe contrôle présente une moyenne de 0.92 ± 0.18 avec une variance de 0.03(**tab.32**).

Le groupe non diabétique et non traité par l'hespéridine mais stressé a un poids de pancréas variant de 0.43 à 1.02 avec une moyenne de 0.69 ± 0.21 . La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre des différences significatives($p : 0.04$)(**tab.32**).

Le groupe non diabétique traité à l'hespéridine et stressé a un poids de pancréas de 0.53 ± 0.07 avec une variance 0.005.La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences très hautement significatives ($p : 0$)(**tab.32**).

Le stress chez les rats diabétiques entraine une diminution du poids du pancréas qui est de 0.51 ± 0.05 gr avec une variance de 0.003.La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences hautement significatives ($p : 0.002$)(**tab.32**).

Le stress chez les rats diabétiques entraine une diminution du poids du pancréas allant de 0.52à0.6 avec une variance de 0.001.La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences significatives ($p : 0.003$)(**tab.32**).

Tableau 32: Effets du stress sur le poids du pancréas

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	0,92±0,18	0,03	0,7	1,15		
VS	0,69±0,21	0,04	0,43	1,02	2,23	0,04*
HS	0,53±0,07	0,005	0,45	0,63	4,98	0****
DVS	0,51±0,05	0,003	0,47	0,6	4,34	0,002**
DHS	0,55±0,04	0,001	0,52	0,6	3,98	0,003*

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Hespéridine stressé ; DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Hespéridine stressé ;](* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

3.4.4 Les glandes surrénales

Le tableau 33 représente l'effet du diabète sur le poids des glandes surrénales. Le groupe contrôle a un poids de glandes de 0.11 ± 0.01 gr avec une variance de 0 (**tab.33**).

Le groupe traité par l'hésperidine a un poids de 0.11 ± 0.02 gr avec une variance de 0.001. La comparaison des moyennes montre qu'il n'existe pas de différences significatives avec le groupe contrôle ($p : 0.58$)(**tab.33**).

Le diabète entraîne une diminution du poids des glandes surrénales variant de 0.04 à 0.1gr avec une moyenne de 0.07 ± 0.03 gr. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences hautement significatives ($p : 0.004$)(**tab.33**).

L'administration de l'hésperidine entraîne une augmentation du poids des glandes surrénales avec une moyenne de 0.13 ± 0.03 gr et une variance de 0.001. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il n'existe pas de différences significatives ($p : 0.1$).

Tableau 33: Effets du diabète sur le poids de la surrénale

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	0,11±0,01	0	0,1	0,13		
CH	0,11±0,02	0,001	0,09	0,16	-0,57	0,58*
DV	0,07±0,03	0,001	0,04	0,1	3,92	0,004**
DH	0,13±0,03	0,001	0,1	0,16	-1,8	0,1*

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hésperidine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hésperidine]

Le tableau 34 montre l'effet du stress sur le poids des glandes surrénales. Le poids des glandes surrénales du groupe contrôle est de 0.11 ± 0.01 g avec une variance de 0.

Le groupe des rats stressés non diabétiques et non traités par l'hésperidine ont un poids de glandes de 0.17 ± 0.04 gr avec une variance de 0.002. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences significatives ($p : 0.01$)(**tab.34**).

Le groupe des rats traités par l'hésperidine, stressés mais non diabétique, ont un poids de glandes surrénales de 0.1 ± 0.008 gr avec une variance de 0. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il n'existe pas de différences significatives ($p : 0.07$).

Le stress chez le groupe stressé et non traité par l'héspéridine entraîne une diminution du poids des glandes surrénales variant de 0.005à0.07gr avec une moyenne de 0.06 ± 0.01 gr et une variance de 0. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences très hautement significatives ($p < 0.0001$)(**tab.34**).

L'application du stress aux rats diabétiques et traités par l'héspéridine entraîne une diminution du poids des glandes surrénales de 0.05à0.07gr(**tab.34**).

Tableau 34: Effets du stress sur le poids de la surrénale

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	0,11±0,01	0	0,1	0,13		
VS	0,17±0,04	0,002	0,1	0,22	-3,05	0,01*
HS	0,1±0,008	0	0,09	0,11	2,004	0,07
DVS	0,06±0,01	0	0,05	0,07	7,55	<0,0001***
DHS	0,06±0,01	0	0,05	0,07	7,55	<0,0001***

[CV : Control véhicule ; VS : Control véhicule stressé ; HS : Control Héspéridine stressé ; DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Héspéridine stressé ;](* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

3.4.5 Les testicules

Le tableau 35 représente l'effet du diabète sur le poids des testicules. Le groupe contrôle a un poids des testicules de 3.49 ± 0.16 avec une variance de 0.024.

Le poids des testicules dans le groupe de rats traité par l'héspéridine est de 3.44 ± 0.14 avec une variance de 0.021. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il n'existe pas de différences significatives avec le groupe contrôle ($p : 0.66$)(**tab.35**). Le diabète entraîne une diminution du poids des testicules variant de 1.82à2.2gr avec une moyenne de 2.01 ± 0.15 gr. La comparaison des moyennes montre qu'il existe des différences très hautement significatives ($p : < 0.0001$)(**tab.35**). L'administration de l'héspéridine aux rats diabétiques entraîne une diminution du poids des testicules de 1.83à2.41gr. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences très hautement significatives ($p : < 0.0001$)(**tab.35**).

Tableau 35: Effets du diabète sur le poids des testicules

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
--	-------	-----	-----	-----	-----------	---

CV	3,49±0,16	0,024	3,31	3,73		
CH	3,44±0,14	0,021	3,23	3,6	0,44	0,66
DV	2,01±0,15	0,024	1,82	2,2	15,1	<0,0001***
DH	2,1±0,26	0,06	1,83	2,41	11,31	<0,0001***

[CV : Control véhicule ; CH : Control Hespéridine ; DV : Diabète Véhicule ; DH : Diabète Hespéridine]

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Le tableau 36 représente l'effet du stress sur le poids des testicules. Le groupe contrôle possède un poids des testicules de 3.49±0.16gr(**tab.36**).

Le groupe stressé non diabétique et non traité par l'hespéridine a un poids des testicules de 3.46±0.19gr avec une variance de 0.04. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il n'existe pas de différences significatives ($p : 0,82$)(**tab.36**).

Le poids des testicules chez le groupe traité par l'hespéridine et stressé est de 3.41±0.2gr avec une variance de 0.04(**tab.36**).

L'application du stress dans le groupe diabétique entraîne une diminution du poids des testicules de 1.96à2.25gr avec une moyenne de 208±0.13gr. La comparaison des moyennes avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences très hautement significatif ($p : <0,0001$)(**tab.36**).

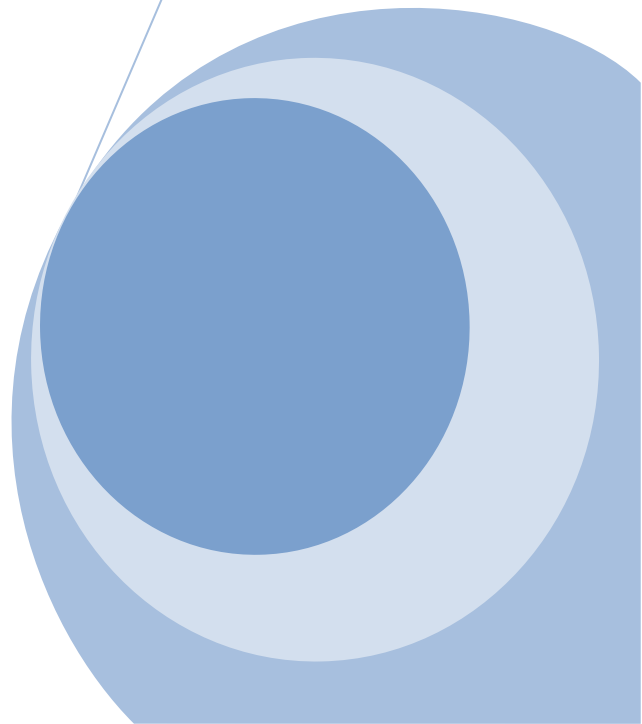
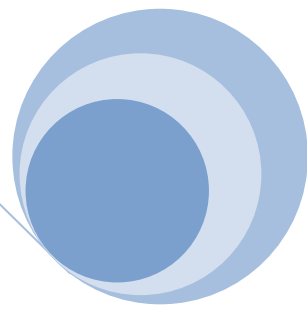
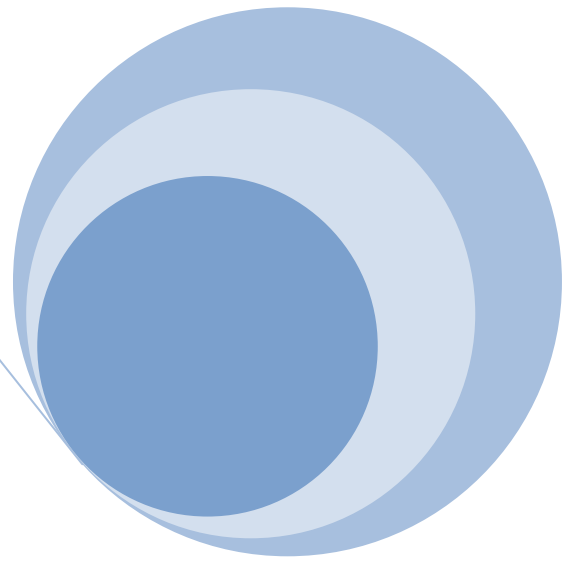
L'application du stress dans le groupe diabétique et traité par l'hespéridine entraîne une diminution du poids des testicules, variant entre 1.31 et 1.7 gr, avec des différences de moyennes très hautement significatives à la comparaison ($p : <0,0001$)(**tab.36**).

Tableau 36: Effets du stress sur le poids des testicules

	MOY±S	VAR	MIN	MAX	T_{obs}	P
CV	3,49±0,16	0,024	3,31	3,73		
VS	3,46±0,19	0,04	3,1	3,69	0,23	0,82
HS	3,41±0,2	0,04	3,05	3,6	0,73	0,47
DVS	208±0,13	0,02	1,96	2,25	15,2	<0,0001***
DHS	1,49±0,19	0,03	1,31	1,7	19,01	<0,0001***

[CV : Control véhicule ; CVS : Control véhicule stressé ; CHS : Control Hespéridine stressé ; DVS : Diabète Véhicule stressé ; DHS : Diabète Hespéridine stressé ;

DISCUSSION



4DISCUSSION

Le diabète sucré se définit comme un trouble endocrinien du métabolisme des glucides, caractérisé par une hyperglycémie chronique résultant soit d'un défaut de sécrétion de l'insuline, de l'action de l'insuline ou de l'association de ces deux anomalies. Le diabète augmente le risque de complications à court ou à long terme, marqué soit par des lésions micro-vasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et/ou macro-vasculaires (infarctus du myocarde, artérite et accident vasculaire cérébral) (Schuster et Duvuuri., 2002). Ces complications peuvent toucher diverses parties de l'organisme et se manifester de différentes façons selon les personnes. Elles sont une cause majeure d'handicap, de diminution de la qualité de vie et de décès.

Par ailleurs, il a été démontré que le diabète était lié à un risque accru de déficit cognitif (Awad et al., 2004) et de démence (Arvanitakis et al., 2004 ; Xu et al., 2004), touchant préférentiellement la mémoire, les fonctions exécutives et la vitesse d'exécution d'une tâche. Ces complications neurologiques chroniques font suite à un processus dégénératif à l'origine d'anomalies lésionnelles du système nerveux central (SNC) et périphériques. Les troubles cognitifs survenant au cours du diabète et du vieillissement constituent un problème de santé publique d'importance croissante compte tenu des répercussions somatiques, psychiques et sociales, mettant ainsi en jeu l'autonomie du malade sur un plan général, et plus particulièrement sur la possibilité de prise en charge efficacement de son diabète. (Reijmer et al., 2011).

En dehors de toutes pathologies évolutives, la maturité cérébrale des mammifères, nécessite le glucose comme principale source d'énergie biologique (ATP), pour un bon fonctionnement structurel. Au cours du diabète, le cerveau consomme moins d'oxygène, ce qui le rend plus vulnérable à tout type d'affections aiguës (Pari et Latha., 2004), avec un risque majeur d'atteinte des organes cibles. Le système nerveux central et périphérique, n'est pas lui aussi épargné des effets délétères du diabète. (Alp et al., 2012). De nombreuses données scientifiques issues d'études validées, confirment l'impact des troubles psychologiques sur les personnes atteintes de pathologies chroniques, comme le diabète. (Anderson et al., 2001).

Parmi ces troubles, la dépression et le diabète forment un ensemble synergique, capable de s'opposer à un bon équilibre glycémique. Ces deux affections sont associées à de nombreuses

complications neuro-endocrines, ainsi on a une réduction des taux de monoamine cérébrale, une perte neuronale et une anomalie de l'activité de l'axe HPA(DeGroot et al.,2001).Au cours de ces dix dernières années, les scientifiques ont beaucoup progressé dans la recherche sur l'existence d'un éventuel lien entre le diabète et la dépression. Les données actuelles laissent penser que chacune des deux maladies est un facteur de risque pour le développement de l'autre, que les deux troubles peuvent partager des mécanismes physiopathologiques similaires (Ajilore et al.,2007) et que la dépression peut masquer de graves maladies sous-jacentes, particulièrement le diabète. (Black et al., 2003).

Deux questions auxquelles les chercheurs tentent de répondre : pourquoi le risque de développer une dépression est deux fois plus grand chez un diabétique, que chez un non diabétique ? (Anderson et al 2001; Knolet al., 2006), aussi pourquoi la dépression semble augmenter le risque d'avoir un diabète de type 2?(Carnethon et al., 2003; Mezuk et al., 2008). Depuis, les scientifiques ont axé leurs travaux sur la recherche d'une relation de causalité entre le diabète et la dépression.

La prévalence du diabète a augmenté dans les deux populations ; aussi bien générale que psychiatrique (Katon et al., 2009). Cette inquiétante tendance à l'augmentation doit être stoppée, plus particulièrement pour les personnes à haut risque de développer aussi bien l'une que l'autre des deux maladies. Partout dans le monde les scientifiques tentent d'expliquer le mécanisme pouvant lier la dépression au diabète, aussi bien dans un sens que dans l'autre; car il est admis aujourd'hui que le retentissement entre ces deux affections est bidirectionnel. Les résultats de ces travaux nous permettront de mieux prendre en charge ces troubles (cognitifs et dépressifs) surtout avec la découverte de nouvelles molécules à visée thérapeutiques. Ainsi la prise en charge des patients diabétiques, consiste non seulement à réduire la morbi-mortalité par un contrôle glycémique correct, mais aussi à se pencher sur l'aspect psychosocial, conséquence directe des maladies chroniques, suscitant ainsi un vif intérêt (Lloyd et al., 2000).

Notre axe de recherche s'est focalisé sur l'évaluation de la capacité d'un flavonoïde à restaurer l'équilibre glycémique et à prévenir l'apparition du déclin cognitif ou à retarder sa progression, chez le diabétique. Dans ce travail, notre choix s'est porté sur l'utilisation de l'héspéridine comme flavonoïde, dans la prise en charge des troubles neurocomportementaux

liés au diabète, pour ses puissantes propriétés anti-oxydantes, testée sur des rats mâles wistar diabétiques (diabète induit à la STZ) et exposé à un stress psychologique aiguë.

L'élévation de la glycémie dans le lot des rats diabétiques et le lot des rats diabétiques stressés, témoigne de l'installation de la maladie diabétique, (Frode et al., 2008). D'après les conclusions de plusieurs études sur ce type de diabète induit, cette hyperglycémie serait due aux effets de la STZ par son action sur les cellules β des îlots de Langerhans pancréatique, entraînant ainsi une réduction de la masse cellulaire. (Georg P et Ludvik B., 2000; Aughsteen A.A., 2000; Szkudelski T., 2001; Chen et Ianuzzo., 1981).

La SZT active l'expression de la protéine kinase C, responsable de la déphosphorylation du récepteur de l'insuline (Divadoff et al., 2004). Plusieurs auteurs ont pu montrer que cette hyperglycémie aiguë était associée à une réduction de la réserve oxydative des leucocytes. (Kwoun et al., 1997).

Ces dernières années, les scientifiques ont tendance à incriminer de plus en plus le stress oxydant dans la survenue de diverses pathologies, dont les plus répandues dans le monde sont le diabète, les cancers, les maladies inflammatoires et neuro-dégénératives, et bien d'autres maladies moins fréquentes. En effet dans les deux types de diabète 1 et 2, l'activation de la glycolyse liée à l'hyperglycémie chronique est responsable d'un stress oxydant, qui peut être associé ou non à un état d'insulino-résistance.

Le stress oxydant se caractérise par un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (*ERO*, *ERA*) d'un côté et le système de défense antioxydant de l'autre. Certains travaux ont pu montrer que dans le diabète de type 1, le stress oxydant finit par aboutir à long terme à la destruction insulaire du pancréas, soit par nécrose ou par apoptose de la cellule bêta (Bonfont-Rousselot., 2002). Les effets délétères de l'hyperglycémie chronique (glucotoxicité) et des acides gras libres (lipotoxicité) trouvent leur impact au niveau mitochondrial (Brownlee., 2001). En effet, l'élévation accrue des AGL favorise la synthèse de céramides qui vont activer la NO synthase. L'excès de NO formé accentue la formation du radical du monoxyde d'azote, ce qui va inhiber le cytochrome C oxydase, entraînant l'ouverture des pores de transition de perméabilité de la membrane interne mitochondriale. Cette brèche du PTP conduit d'une part à la fuite de protons et entraîne à son tour un gonflement mitochondrial, la sortie du cytochrome C dans le cytosol et l'activation

des caspases, phénomène relié à la mort de la cellule bêta (Detaillé et al., 2002) et d'autre part, les ERA vont agir comme second messenger des interleukines, ce qui explique la destruction de la cellule bêta dans le diabète type 1 auto-immun (Cunningham et Green., 1994).

Les complications d'ordres physiopathologiques liées au diabète semblent se répercuter négativement sur le comportement explorateur et l'état anxieux des rats diabétiques. Cela a été décrit par les tests d'EPM et OF. La comparaison avec le lot control montre une hypoactivité locomotrice aiguë et persistante, représentée par une diminution de la distance parcourue. Cette hypoactivité locomotrice est probablement liée aux dommages de la performance périphérique neuro-motrice et oculaire des rats diabétiques (Wuarin et al., 1987). L'injection de streptozotocine chez le rat entraîne une altération du système nerveux périphérique, une perte de l'autonomie des membres inférieurs ainsi qu'une rétinopathie. (Wuarin et al., 1987); un ralentissement de l'influx nerveux a été également décrit (Gispén et Biessels., 2000).

Certaines études de haut niveau, ont pu montrer que le diabète de type 1 augmente le risque de survenir de troubles affectifs et anxieux. Partant des résultats d'une méta-analyse d'approximation de très grande envergure, Anderson et ses collègues ont conclu à l'existence d'un lien entre les troubles de l'anxiété et l'hyperglycémie chez les patients diabétiques (Anderson et al., 2002).

Durant ces dix dernières années, certaines études ont pu également démontrer que la prévalence de troubles neuro-psychiatriques (anxiété, agoraphobie, phobie sociale, et le syndrome de stress post-traumatique) était plus élevée chez les patients diabétiques que dans la population générale, (Kruse et al., 2003; Herzer et Hood., 2010) confortant ainsi la similitude des résultats avec d'autres études, sur l'existence d'une relation entre le diabète et l'anxiété.

Les rats diabétiques présentent une hyperinsulinémie (Havel et al., 1998; Jöhren et al., 2006), une hyperglycémie, une glycosurie, une polyurie, une polydipsie et une polyphagie (Lin et al., 2008). Cette symptomatologie clinique est caractéristique du diabète de type 1 chez l'homme, pouvant être également associée à d'autres signes aussi bien biochimiques que cliniques. Une perte nette du poids corporel est également observée chez les animaux au laboratoire (Junod et al., 1969; Jöhren et al., 2006; Barber et al., 2003). La comparaison des

résultats obtenus, avec le groupe de rats contrôles, montre une baisse très hautement significatives du poids corporel chez les rats traités par la streptozotocine, ainsi qu'une baisse hautement significative du poids chez les rats diabétiques stressés, ceci va de pair avec l'hyperglycémie qui se manifeste de manière très hautement significative chez les rats diabétiques et chez les rats diabétiques stressés ce qui appuie les résultats rapportés précédemment. Une chute pondérale est également observée chez les rats diabétiques (diabète induit par une injection intra péritonéale de STZ à raison de 60 mg/kg de poids corporel).

Les rats diabétiques ainsi que diabétiques stressés ont tous présenté des symptômes de diabète, marqué essentiellement par une polyurie et une perte de poids. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature, qui rapportent également qu'une injection intra péritonéale de 35 mg/kg de poids corporel de streptozotocine entraîne une chute pondérale chez le rat Wistar (Medina-Sanchez et al., 1994).

Dans l'étude sur le comportement, nos résultats montrent une augmentation du nombre d'entrées dans les parties distales du dispositif (EPM), ce qui souligne la grande anxiété chez les rats diabétiques et diabétiques stressés par rapport aux rats contrôles. Cependant aucune différence significative n'a été enregistré dans la partie proximale des différents bras du dispositif, ou nous avons noté surtout des différences significatives et hautement significatives en rapport avec le temps passé dans la partie distale des bras fermés par rapport aux rats contrôles respectivement dans les deux groupes diabétiques et diabétiques stressés, par contre on n'a pas observé de différence dans la partie proximale des différents bras, ce qui laisse suggérer qu'il n'y a aucun changement d'activité locomotrice des rats diabétiques.

Des niveaux élevés d'anxiété liés à la chronicité de la maladie surtout en situation de déséquilibre du diabète (hyperglycémie) pourraient aggraver le métabolisme cérébral. De nombreuses études ont montré que l'anxiété chez les rats diabétiques pourrait être attribuée à la carence en 5-HT, adénylylcyclase de type VIII, et le peptide tubéro de 39 (Thorre et al., 1997, Sima et al., 2009; Schaefer et al., 2000; Fegley et al., 2008).

Ces effets nous les avons constatés essentiellement au niveau de l'élevated plus maze, test largement utilisé dans la plupart des études portant sur l'anxiété aussi bien chez les rongeurs que chez d'autres modèles d'animaux (Pellow et al., 1985; Rodgers and Dalvi., 1997).

L'elevated plus maze est suffisamment sensible pour détecter les déficits de l'apprentissage et de la mémoire associative chez le rat (Carrie et al., 2000).

Nous avons également constaté une anxiété d'un niveau élevé, à partir de l'analyse des tests de champ ouvert sur le comportement et la fonction locomotrice. Ceci a été mis en évidence par l'augmentation du temps et du nombre d'entrée dans la bordure, aussi bien chez les rats diabétiques que les rats diabétiques stressés. Pour ce qui est de la fonction locomotrice, il y a un grand changement chez les rats diabétiques et diabétiques stressés par rapport aux rats contrôles. Les changements comportementaux et cognitifs secondaires au diabète sont liés à plusieurs facteurs, dont les complications micro et macro vasculaire.

les fluctuations du métabolisme et la réduction de la synthèse de la sérotonine au niveau central (SNC) (5-hydroxytryptamine 5-HT) sont impliquées dans la genèse des dysfonctionnements cognitifs et comportementaux chez les rats diabétiques (DT1) (Ryan et al., 1993; Thorre et al., 1997). Aujourd'hui il est bien admis que le déficit en insuline et en peptide C, ou des perturbations dans la cascade de leurs signalisations, conduisent à un trouble du métabolisme cérébral et une interférence avec la régulation des facteurs neurotrophiques et leurs récepteurs. En définitive, cette cascade d'événements conduit à une perte neuronale, ce qui provoque de profonds déficits des fonctions comportementales et cognitives (Sima et al., 2009). Cependant, les mécanismes sous-jacents spécifiques à ces changements se rapportant à la chronicité de l'hyperglycémie sont mal élucidés. Bien que le déclin cognitif et les modifications neurocomportementales sont relativement modérés dans leurs ensembles, mais ils sont potentiellement capables de contrarier à long terme le quotidien du diabétique. Dans des situations plus exigeantes et critiques, ces troubles peuvent entraver la qualité de vie du patient et restreindre son autonomie. Les patients atteints de diabète avant l'âge de 5 ans peuvent présenter une plus grande sensibilité aux complications liées à la maladie et plus particulièrement aux complications du système nerveux périphérique et central SNC (encéphalopathie).

De nombreux chercheurs ont montré qu'il existe une relation entre les changements neuropsychologiques et l'apparition précoce du DMT1 (Kuhadet al., 2007; Toth et al., 2006; Schoenleet al., 2002). L'implication de plusieurs facteurs liés à la maladie, tels que la chronicité du diabète, l'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme, ainsi que la progression du développement des déficits neuropsychologiques restent toujours d'actualité.

L'insuline reste aujourd'hui la principale molécule de synthèse utilisée dans le traitement du diabète par voie parentérale, surtout dans le diabète de type 1 en dépit de ses effets secondaires. Ces effets indésirables sont le plus souvent sans conséquences pour le malade tel que : la résistance aux médicaments, l'œdème, la prise de poids et l'hypoglycémie. Dans le diabète de type 2, on a parfois recours également à l'insuline, surtout quand il s'agit de patients difficiles à équilibrer par les anti-diabétiques oraux seuls. (Tahrani et al., 2010). L'hypoglycémie reste toutefois l'une des complications aiguës la plus redoutable du traitement insulinaire, pouvant même enrayer la vie du diabétique, si elle n'est pas prise à temps, compte tenu du risque d'handicap neurologique le plus souvent définitif. De nos jours, grâce aux journées médicales de sensibilisation sur l'éducation thérapeutique des patients diabétiques, le risque hypoglycémique se fait de plus en plus rare. En revanche, de nombreux produits traditionnels ont fait leurs preuves dans la prise en charge de la maladie diabétique avec moins d'intolérance et d'effets secondaires. Ainsi, il y a un besoin croissant à la recherche d'agents anti diabétiques oraux naturels dans le domaine de la médecine traditionnelle.

Aujourd'hui, on accorde un grand intérêt à l'utilisation d'agrumes, car leur apport semble être en rapport avec la réduction de certaines maladies chroniques et de l'augmentation de l'espérance de vie, grâce à leurs richesses en flavonoïdes dont les propriétés anti-oxydantes ne sont plus à démontrer (Chen et al., 2002). Quelques études ont évalué les effets antidiabétiques des flavonoïdes d'agrumes, parmi lesquelles on retrouve l'héspéridine (Jung et al., 2004). À ce titre, on a fixé comme objectif principal de notre étude, l'évaluation des effets de ce flavonoïde (l'héspéridine) sur la prévention à long terme des troubles de la fonction locomotrice, cognitives et comportementaux, sur des rats diabétiques exposés à un stress puis traités à l'héspéridine, ainsi que l'effet hypoglycémiant et anxiolytique probable et son mécanisme d'action. Les résultats obtenus dans notre étude sur ces différents axes, nous laissent évoquer l'existence d'un effet protecteur probable de l'héspéridine sur le stress oxydatif.

En effet le stress oxydatif entraîne une neuro-inflammation conduisant vraisemblablement à des troubles anxieux, cognitifs et locomoteurs chez le rat diabétique ayant subi un stress psychologique présentement le water avoidance stress. Les résultats obtenus dans notre étude montrent que l'administration de l'héspéridine chez les rats diabétiques ainsi que les rats diabétiques stressés améliore la glycémie de façon très hautement significative, on

constate également une amélioration du poids corporel, dont les différences sont hautement significatives.

Concernant le poids du cerveau l'effet du traitement à l'héspéridine entraîne des différences hautement significatives, le même effet est retrouvé chez les rats diabétiques stressés ce qui confirme l'effet préventif au stress.

Pour ce qui est du poids du pancréas, ce dernier a subi une agression chimique avec de la STZ entraînant un diabète du type 1, son poids a significativement baissé chez les rats diabétiques, mais après traitement à l'héspéridine le poids change de façon significative comparativement au groupe contrôle. Lorsque ces groupes subissent un stress, le poids du pancréas diminue de façon significative chez les rats diabétiques, alors que chez ceux traités par de l'héspéridine il ya des différences hautement significatives.

En effet, l'héspéridine parvient à capturer les espèces réactives de l'oxygène ce qui se traduit par une protection de la composition hématologique, favorisant ainsi la prévention des leucopénies et des thrombopénies. Les flavonoïdes peuvent moduler l'activité d'une grande variété d'enzymes impliquées dans des voies importantes de la prolifération cellulaire, l'agrégation des plaquettes, la détoxification, l'inflammation et de la réponse immunitaire. Ils ont le pouvoir de modifier le comportement de plusieurs systèmes cellulaires dont les tissus musculaires et adipeux font partis, en inhibant l'apoptose de ces tissus, favorisant la gluconéogénèse et la glycogénolyse (Kim et al., 2003) en conséquence, éviter la perte de poids corporel des groupes traités.

Les dommages causés par les radicaux libres et certaines macromolécules (lipides, protéines acides nucléiques) sont considérés comme un facteur important dans l'accélération du vieillissement et les troubles neuro-dégénératifs liés à l'âge, y compris la maladie d'Alzheimer (Liu et al., 2001). Le système antioxydant utilise le glutathion réduit (GSH), le plus abondant thiol non protéique, qui résiste à des radicaux libres dans les tissus du cerveau (Dringenet al., 2000). Elle élimine les peroxydes organiques et H₂O₂ par la glutathion peroxydase (Meister et al., 1988). Une réduction du taux de GSH peut nuire au dédouanement du H₂O₂ et favorise la formation de OH, les radicaux libres les plus toxiques au cerveau conduisant plus de charge d'oxydant et par conséquent l'oxydation.

Les peroxydes lipidiques et hydro peroxydes causent un dommage secondaire en générant relativement des agents cytotoxiques plus stables et diffusables comme malondi-aldéhyde (MDA) et intensifie la cascade oxydative. L'effet bénéfique de l'hésperidine a été rapporté sur la peroxydation lipidique et de glutathion. Le niveau des lésions cérébrales est probablement dû à ces radicaux libres de balayage et leurs propriétés neuro protectrices (Gaur et al.,2010).

L'hésperidine augmente l'activité de la glucokinase hépatique et maintient une concentration de glycogène au niveau du foie, tout en inhibant l'activité du glucose-6-phosphatase et de la phosphoénol pyruvate carboxykinase (Jung U J et al.,2006), c'est ce qui explique les résultats obtenus sur le poids du foie, montrant ainsi un changement de poids significatif dans les lots traités par l'hésperidine comparativement aux lots non traités. Il a été également démontré, que l'hésperidine stimule la sécrétion de l'insuline, augmente la concentration plasmatique du peptide-C et améliore la sensibilité périphérique à cette hormone chez les modèles animaux diabétiques (Jung UJ et al.,2004).

Nous avons également constaté que le traitement par l'hésperidine a augmenté le nombre d'entrée dans les bras ouverts du labyrinthe en croix surélevé chez les rats diabétiques et les rats diabétiques stressés. La comparaison avec le groupe contrôle montre qu'il existe des différences significatives, ce qui conforte l'hypothèse de l'effet préventif anti-stress et anxiolytique de l'hésperidine.

Dans cette étude, le traitement par l'hésperidine a également diminué l'anxiété chez les rats diabétiques et diabétiques stressés, rétabli l'équilibre glycémique, ainsi que le poids des rats, et celui des différents organes après décapitation. Nos résultats montrent également une amélioration de l'activité locomotrice et du temps de redressement au cours des tests à l'EPM et à l'OF. Ces résultats viennent conforter les conclusions d'études précédentes, qui montrent également, une amélioration du nombre d'entrée ainsi que le temps passé dans les bras ouverts de l'EPM après traitement répété à l'hésperidine chez les rats. (Wattanathorn et al.,2007).

Au vu de ces résultats, on peut dire que l'hésperidine à 0.12 %, donnée par voie orale aux rats diabétiques, exercerait des effets hypoglycémisants au détriment d'une insulino-déficience expérimentale. Les flavonoïdes agissent sur le système nerveux central grâce à leurs propriétés sédatives et dépressinogènes (Fernandez SP et al.,2006). A forte dose les

flavonoïdes deviennent néfastes pour l'organisme, car à cette dose ils se comportent comme des agents pro-oxydants, (Rietjens I M.C M et al.,2002), exerçant ainsi des effets paradoxaux au niveau des matrices extracellulaires (Mustata G T et al., 2005), jouant également un rôle ambigu dans les interactions médicamenteuses (Brand W et al.,2006), ce qui nous incite à plus de précautions, quant à leur consommation quotidienne , de même qu'en thérapeutique.

The background features a decorative graphic consisting of three overlapping circles in shades of blue, arranged vertically on the right side. Two thin, light blue lines intersect at the top left and extend diagonally across the page, framing the central text.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le diabète est une maladie métabolique chronique, complexe, et grave de par ses complications aussi bien aiguës que chroniques. Aujourd'hui il est admis que le stress oxydant joue un rôle prépondérant dans la survenue et/ou l'aggravation de la maladie diabétique et qu'il occupe une place importante dans le déroulement des mécanismes étiopathogéniques de plusieurs autres pathologies, tel que les cancers, certaines maladies inflammatoires et neurodégénératives. Le concept de stress oxydant traduit une situation dans laquelle, les cellules n'arrivent plus à contrôler les radicaux oxygénés toxiques, d'où l'accumulation progressive de dommages cellulaires, jouant un rôle important dans l'origine du vieillissement, y compris cognitif. En effet le stress oxydatif, associé au dysfonctionnement métabolique, conséquence directe de l'hyperglycémie, de la carence en insuline ou à l'inverse de l'hyperinsulinisme, est en grande partie responsable des troubles du comportement et du déclin cognitif chez le diabétique.

L'objectif de cette étude s'articule autour du potentiel d'une approche par antioxydant dans le traitement des troubles neurocomportementaux et cognitifs liés au diabète. En effet en augmentant la capacité anti-oxydante globale de nos cellules, dont cérébrales, il devient possible de lutter contre le déclin cognitif et les maladies neuro-dégénératives liés à l'âge et au diabète, comme la maladie d'Alzheimer et de Parkinson.

À l'issue de cette étude, réalisée sur des rats diabétiques du type 1, induit par la streptozotocine, stressés puis traités à l'hespéridine (antioxydant naturel) s'intégrant facilement dans les besoins alimentaires journaliers de l'homme ; et après analyse des résultats obtenus à partir de tests sur le comportement (OF, EPM et WAS), on a constaté que nos résultats rejoignent ceux de la littérature. Toutefois deux constatations méritent d'être soulevées.

1. La première : le système nerveux central, comme tous les autres organes cibles (cœur, vaisseaux, rein, yeux et nerfs périphériques), n'est pas lui aussi épargné par les effets délétères du diabète.
2. La deuxième : Il a été mis en évidence, un rôle neuro-protecteur de l'hespéridine, par la constatation d'une part, de la diminution de l'anxiété et du retour de la

locomotion à son état antérieur et d'autre part, le rétablissement de l'équilibre glycémique, du poids des rats et de leurs organes également après décapitation.

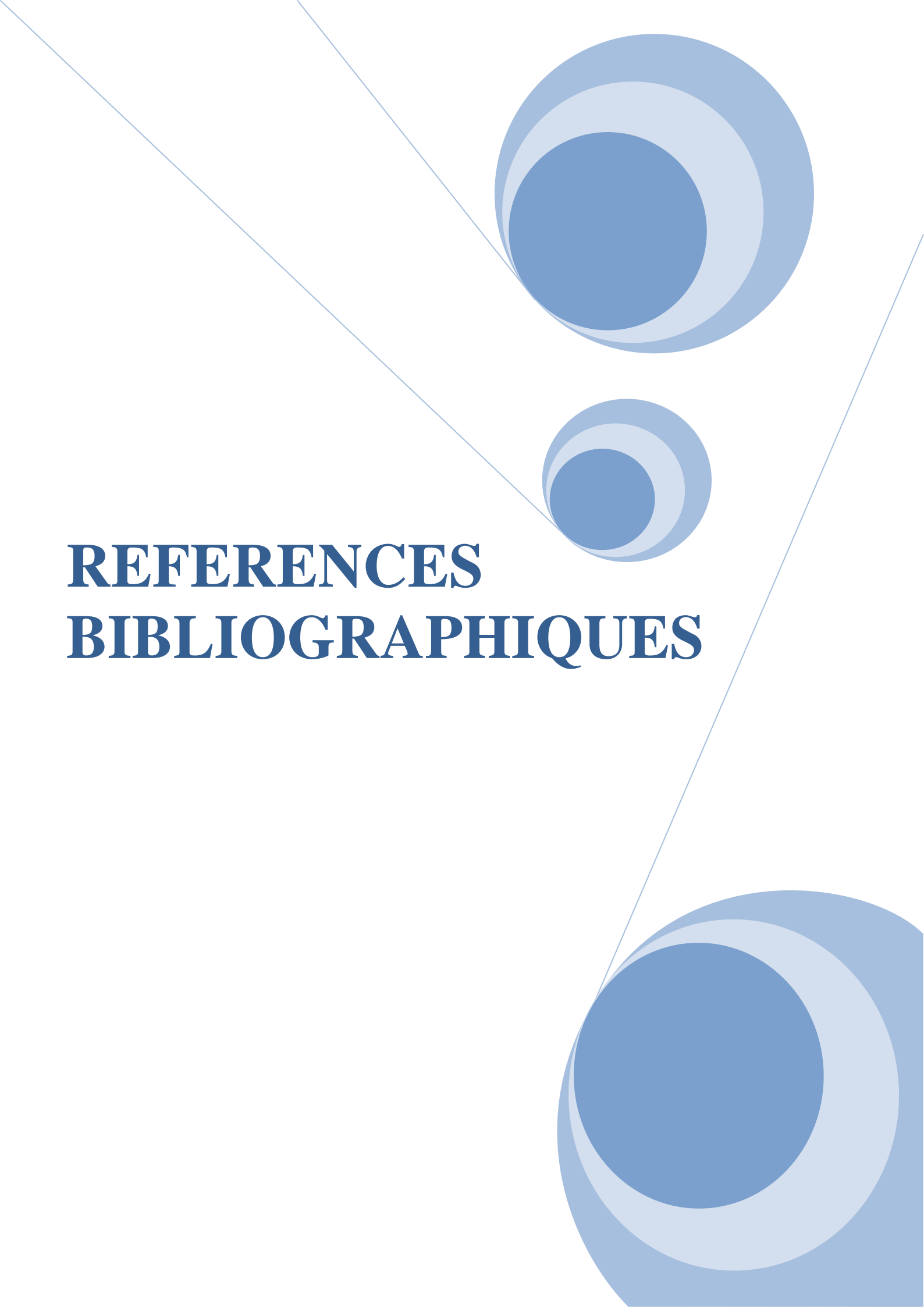
Au terme de cette étude, il convient d'envisager comme perspectives thérapeutiques et axes de recherche:

- ❖ L'exploration des effets des troubles comportementaux liés aux complications du diabète sur les fonctions neuroendocriniennes et immunitaires en les valorisant par des dosages hormonaux (testostérone) et des cytokines (les interleukines *IL1* et *6*, le facteur de nécrose tumorale *TNF- α* et l'interféron *IFN- γ*).
- ❖ L'évaluation des troubles comportementaux liés aux complications du diabète sur le système antioxydant par le dosage de la GSH au niveau hépatique et de la GST au niveau du cerveau.
- ❖ La détermination de l'efficacité de l'hespéridine sur la dépression à travers le test de la nage forcée et l'évaluation du degré d'anxiété et de la perte de mémoire liés au diabète en utilisant d'autres tests de comportement, comme le test de Morris par exemple.
- ❖ De tester le pouvoir anxiolytique et antioxydant par d'autres molécules actives tels que la cannelle, le curcumin, le resvératrol.
- ❖ On suggère également à ce que le déclin cognitif, figure parmi les complications du diabète au même titre que les autres complications micro et macro-vasculaires liées à la maladie.
- ❖ Enfin, il est d'un grand intérêt d'intégrer dans l'examen clinique des patients, des tests neuro-psychologiques d'évaluation du comportement, surtout chez les sujets âgés diabétiques du type 2.

Plusieurs études, ont soulevé le voile sur l'avantage à l'utilisation de composés antioxydants, permettant de moduler le stress oxydant, impliqué dans le déclenchement, le développement et les complications de certaines maladies chroniques. Nous soutenons cette conduite thérapeutique et proposons à notre tour également, l'utilisation d'antioxydants comme compléments thérapeutiques chez le

diabétique ; un message –clé qui doit rester au centre des recommandations internationales.

Et pour conclure, on peut dire que cette étude est positive sur les promesses des thérapies à venir. En effet s'il subsiste encore de nombreuses lacunes dans la compréhension des effets des dommages oxydatifs dans les troubles neuro-dégénératifs, il est de mieux en mieux admis que de nombreuses maladies partagent des voies communes de dommages oxydatifs liés au stress et il est probable que des progrès significatifs seront réalisés dans la conception de stratégies thérapeutiques efficaces au cours de ces prochaines années. C'est tout le message de ces travaux, ou l'on suggère que les thérapies anti-oxydantes peuvent contribuer à la lutte contre les maladies neuro-dégénératives.

The page features a decorative graphic consisting of three blue circles of varying sizes, each composed of concentric rings of different shades of blue. These circles are arranged in a vertical line, with the largest at the top and bottom, and a smaller one in the middle. Two thin, light blue lines intersect at the top left and extend diagonally across the page, framing the central text and circles.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Adeghate, E., Schattner, P., Dunn, E.,2006. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus.*Ann N Y Acad Sci.*; 1084:1–29.

Ahmad, M., Saleem, S., Ahmad, A. S., Yousuf, S., Ansari, M. A., & Khan, M. B., 2005. Ginkgo biloba affords dose-dependent protection against 6-hydroxydopamine-induced parkinsonism in rats: Neuro-behavioral, neuro-chemical and immune-histochemical evidences. *Journal of Neurochemistry.* 93, 94–104.

Ajilore, O., Ebrahim, H., Senthil, K., Christine, D., Nader, B., Jim, M., Jacqueline, M., Albert, T., Anand K., 2007. Measurement of brain metabolites in patients with type 2 diabetes and major depression using proton magnetic resonance spectroscopy. *6*, 1224-1231.

Allan Langlois.,2008. Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation: approche génétique ou pharmacologique.

Alp A., S. Varol, M. M. Celik et al., 2012. “Protective effects of beta glucan and gliclazide on brain tissue and sciatic nerve of diabetic rats induced by streptozosin,” *Experimental Diabetes Research*, Article ID 230-342.

Alvarez, E.O., Beauquis, J., Revsin, Y., Banzan, A.M., Roig, P., De Nicola, A.F., and Saravia, F., 2009. Cognitive dysfunction and hippocampal changes in experimental type 1 diabetes. *Behav. Brain Res.* 198: 224–230.

American Diabetic Association., 1998. Consensus development conference on insulin resistance: 5–6 November 1997. *Diabetes Care*, 21, 310–314.

American Diabetes Association.,2007. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 30(Suppl. 1), S42–S47.

Anderson, R.J., Freedland, K.E., Clouse, R.E., and Lustman, P.J.,2001. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24: 1069–1078.

Anderson RJ, Grisby A, Freedland KE, de Groot M, McGill JB, Clouse RE., 2002. Anxiety and poor glycemic control: a meta-analytic review of literature. *Int J Psychiatry Med* 32(3):235–47.

Ansari, M. A., Ahmad, A. S., Ahmad, M., Salim, S., Yousuf, S., & Ishrat, T., 2004. Selenium protects cerebral ischemia in rat brain mitochondria. *Biological Trace Elements Research*, 101, 73–86.

Arvanitakis Z¹, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA., 2004. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol.* 2004 May;61(5):661-6.

- Auberval N., Langlois A., Bietiger W., Fougerousse A., Belcourt A., Jeandidier N., Pinget M et Sigrist S.,**2010.P 255 mesures du pH et du rH2 du sang de rat par la méthode bioélectronique de Vincent. *Diabetes&Metabolism*. 35 (1): A87.
- .AughsteenAA.,**2000. An ultrastructural study on the effect of streptozotocin on the islets of Langerhans in mice. *J of Electron Microscopy* 49 (5): 681-690.
- Awad N, Gagnon M, Messier C.,**2004.The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.26:1044–1080
- Baker HJ, Lindsey JR, WeisbrothRH.,**1980. The laboratory Rat, Vol 2 Research Application Academic press. New York, NY.
- Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA.,** 1991. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. 1922. *CMAJ*.145(10) :1281-6.
- Barber M, Kasturi BS, Austin ME, Patel KP, Mohan Kumar SM.,** 2003. Diabetes-induced neuroendocrine changes in rats: role of brain monoamines, insulin and leptin. *Brain Res*, 21(1):128–35.
- Benbow, J., Chan, A.W., Bowsher, D., MacFarlane, I.A., Williams, G.,** 1994.A prospective study of painful symptoms, small-fibre function and peripheral vascular disease in chronic painful diabetic neuropathy.*Diabet.Med*. 17.
- Biessels, G. J., Kerssen, A., de Haan, E. H., &Kappelle, L. J.,** 2007. Cognitive dysfunction and diabetes: Implications for primary care. *Primary Care Diabetes* 1, 187–193.
- Black,SA., Markides, KS., Ray, LA.,** 2003. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:2822-2828.
- Bonnefont-Rousselot D.,**2002.Glucose and reactive oxygen species.*CurrOpinClinNutr Met Care*, 5, 561-68.
- Brands, AM., Biessels,GJ., De Haan, EH., Kappelle, LJ., Kessels RP.,** 2005.The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: A meta-analysis. *Diabetes Care* :28(3):726 –735.
- Brand,W., Schutte,M E., Williamson,G., Van Zanden,JJ., Cnubben,NHP., Groten,JP.,VanBladern,PJ.,Reitjens,IMCM.,**2006.Flavonoid-mediated inhibition of intestinalABC transporters may effect the oral bioavailability of drugs, food-borne toxic compoundsand bioactive ingredients *Biomedicine &Pharmaco-therapy* 60: 508- 519.
- Breyer, MD., Böttinger,E., Brosius,FC,rd., Coffman,TM.,Harris, RC.,Heilig, cw.,Sharma K, AMDCC.,**2005.Mouse models of diabetic nephropathy.*J Am SocNephrol*. 2005 Jan;16(1):27-45.
- Brown, L.A., Harris, F.L., Ping, X.D., Gauthier,T.W.,** 2004. Chronic ethanol ingestion

and the risk of acute lung injury: A role for glutathione availability. *Alcohol* 33: 191-197.

Brown lee,M.,2001. Biochemistry and molecular cell biology of diabetes complications. *Nature*, 414, 813-20.

Carnethon, MR., Kinder,LS., Fair, JM., Stafford, RS., Fortmann, SP., 2003. Symptoms of depression as a risk factor for incident type 2 diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiological Follow up Study, 1971 –1991. *American Journal of Epidemiology*, 158:416–423.

Carrie, I., Clement, M., de Javel, D., Frances, H., Bourre,JM., 2000.Phospholipid supplementation reverses behavioral and biochemical alterations induced by n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency in mice. *J Lipid Res.*41(3):473–480.

Chan, O., Inouye, K., Riddell, M.C., Vranic, M., and Matthews, S.G.,2003.Diabetes and the hypothalamo-pituitaryadrenal (HPA) axis.*Minerva Endocrinol.*28: 87–102.

Chen,V.,andIanuzza CD., 1981. Dosage effect of streptozotocin on rat tissue enzyme activities and glycogen concentration. *Can J PhysiolPharmacol.* 60:1251-1256.

Chen, H., Ward,MH., Graubard,BI., 2002.Diattery patterns and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach.*AM J Clin NUTR* 2002. 75:137-144.

Chouba I., 2016. Effets maternels et postnataux de l’infection Gestationnelle chez des rattes wistar diabétiques Traitées à l’hespéridine. Thèse de doctorat en neuroscience.

Claeyssen, R., 2009. Zinc et brûlure : Etude du statut en zinc et de l’influence de la supplémentation sur un modèle animal de brûlure sévère. Approche métabolique et moléculaire. Thèse de doctorat, Ingénierie pour la santé, la cognition et l’environnement. *Grenoble*.

Coste,TC., Armand, M., Lebacq,J., Lebecque,P., Wallemacq,P., Leal T., 2007. An overview of monitoring and supplementation of omega 3 fatty acids in cystic fibrosis. *Clin. Biochem.* 40: 511-520.

Cunningham JM et Green IC.,1994. Cytokines, nitricoxide and insulin secreting cells. *G Reg*, 4, 173-180.

Davidoff,AJ., Davidson, MB., Carmody, MW., David, ME and Ren J., 2004. Diabetic Cardiomyocytodysfonction and myocyte insulin resistance: role of glucose-induced PKC activity. *Molecular and Cellular Biochemistry* 262: 155-163.

DeGroot,M., Anderson,R., Freedland,KE.,Clouse,RE., Lustman,PJ.,2001. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *PsychosomMed* ; 63:619-630.

Detaille,D., Guigas,B., Leverve,X., Wiernsperger,NF., Devos,P.,2002.Obligatory role of membrane events in the regulatory effect of metformin on the respiratory chain function. *BiochemPharmacol.*, 63: 1259-127.

Dringen,R, Gutterer, JM., Hirrlinger, J., 2000. Glutathione metabolism in brain metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species. *Eur J Biochem.* 267(16):4912-6.

Fegley, DB., Holmes, A., Riordan, T., Faber, CA., Weiss, JR., Ma, S., 2008. Increased fear- and stress-related anxiety-like behavior in mice lacking tuberoinfundibular peptide of 39 residues. *Genes Brain Behav.* 7(8):933–942.

Fernandez, SP., Wasowki, C.; Loscalzo, LM.; Granger, RE.; Johnston, G.A.R.; Paladini, A CetMarder, M., 2006. central nervous system depressant action of flavonoid glycosides *European Journal of Pharmacology.* 539: 168-176.

Frode TS and Medeiros YS., 2008. Animal models o test drugs with potential antidiabetic Activity *Journal of Ethnopharmacology* 155: 173-183.

Gaur, R.D.; Jyotsana, Sharma.; Painuli, R.M., 2010. Plant used in traditional healthcare of livestock by Gujjar community of Sub-Himalayan, Uttarakhand, India. *Indian J. Nat. Prod. Res.,* 1 (2): 243-248.

Georg P and Ludvik B., 2000. Lipids and diabetes *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 3:159-162.

Ghosh S and Rodrigues B., 2006. Cardiac cell death in early diabetes and its modulation by dietary fatty acids. *Biochimica et Biophysica Acta;* 1761(10):1148-62.

Gispén WH, Biessels GJ., 2000. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 23(11): 542.

Gravard, J., Lustman, P., Clouse, R., 1993. Prevalence of depression in adults with diabetes: An epidemiological evaluation. *Diabetes Care.* 16 :1167-1178.

Hall, CS and Halliwell., 1934. Emotional behavior in the rat. *J Comp Physical* 18 : 385-403.

Handley, SL., Mithani, S., 1984. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a Maze exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 327, 1-5.

Havel, PJ., Uriu-Hare, JY., Stanhope, KL., Sterns, JS., Keen, Cl., B., 1998. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin. *Am J Physiol.* 274:1482–91.

Herzer, M., Hood, KK., 2010. Anxiety symptoms in adolescents with type 1 diabetes: association with blood glucose monitoring and glycemic control. *J Pediatr Psychol.* 35(4): 415–25.

Hiroo,A., Izumi,N., Hiroshi,A., and Osamu Ishikawa., 2008.Psychological Stress can Trigger Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice: An Inhibitory Effect ofCorticotropin-Releasing Factor ;*Neuropsychopharmacology*33: 566–573.

Jin,H., Ogino,K., Fujioka,T., Yoshida,M., Ishimaru,K., 2008. New acylphloroglucinol glycoside from solidagoaltissima L.J Nat Med Apr 62(2):199-201.

Jung,UI.,Lee,MK., Jeong,KS., Choi,MS., 2004.The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJ-db/db mice.134(10):2499-2503.

Jung,U J., Lee,M-K., Park,Y B., Kang,M A., et Choi,MS., 2006. Effect of citrus flavonoidson lipid metabolism and glucose-regulating enzyme m RNA levels in type 2 diabetic mice.The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 28: 1134-1145.

Junod,A., Lambert,AE., Stauffacher., Renold,AE.,1969.Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response. J ClinInvestig.48:2129–39.

Jöhren,O., Gremmels,JA., Qadri,F., Dendorfer,A., Dominia,k,P., 2006. Adrenal expression of orexin receptor subtypes is differentially regulated in experimental streptozotocininduced type-1 diabetes. Peptides.27:2764–9.

Katon,W.,2009. Diabetes and poor disease control: Is comorbid depression associated with poor medication adherence or lack of treatment intensification? *PsychosomMedicine*, 71:965.

Kim,H K., Jeong,TS., Lee,M-K., Park,YB., et Choi,MS., 2003. Lipid-lowering efficacy ofhesperidin metabolites in high-cholesterol fed rats *ClinicaChimicaActa*327: 129-137.

Kirschvink,N., De Moffarts, B., Lekeux P., 2008. The oxidant/antioxidant equilibrium in horses. *The Veterinary*.177: 178–191.

Knol,M. J., Twisk,JWR., Beekman,ATF., Heine,RJ., Snoek,FJ., Pouwer,F., 2006. Depression as a risk factor for the onset of Type 2 diabetes mellitus.A meta-analysis.*Diabetologia*, 49: 837-845.

Kobayashi.,Tanabe,S., Sugiyama,M., Konishi,Y., 2008.Transepithelial transport of hesperetin and hesperedin in intestinal Caco-2 cell monolayers *Biochimica et biophysicaActa* 1778: 33-41.

Kruse,J., Scmitz,N., Thefeld,W., 2003. On the association between diabetes andmental disorders in a community sample: results from the GermanNationalHealthInterviewand Examination Survey. *Diabetes Care*.26(6):1841–6.

Kucukatay,V., Agar,A., Gumuslu,S., Yargicoglu,P., 2007. Effect of sulfur dioxide on active and passive avoidance in experimental diabetes mellitus: Relation tooxidant stress and antioxidant enzymes. *International Journal of Neuroscience*, 117: 1091–1107.

Kuhad,A., Chopra,K.,2007.Curcumin attenuate diabetic encephalopathy in rats: Behavioral and biochemical evidences. *Eur J Pharmacol.*576(1–3):34–42.

Kumar., and Sharma.S.S., 2010. NF-KappaB inhibitory action of resveratrol: a probable mechanism of neuro-protection in experimental diabetic neuropathy. *Biochem.Biophys.Rescommun.*394 : 360-365. (Medline) (Cross Ref).

Kwoun,MO., Ling,PR., Lydon,E., 1997. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats *JPEN J Parenter Enteral Nutr*21: 91-95.

Lai, MH.,Chen,YY., Cheng,HH.,2006.Chromium yeast supplementation improves fasting plasma glucose and LDL-cholesterol in streptozotocin-induced diabetic rats.*Int J VitamNutr Res.* Nov;76(6):391-7.

Lin,EH., Korff,MV., 2008. Mental disorders among persons with diabetes: results from the World Mental Health Surveys. *J Psychosom Res.* 65(6):571–80.

Liu,HC., Hong,CJ., Liu,CY., Lin,KN., Tsai,SJ., Liu,TY., Chi,CW., Wang,PN., 2001 .Association analysis of the 5-HT6 receptor polymorphism C267T with depression in patients with Alzheimer's disease.*PsychiatryClinNeurosci.*Aug;55(4):427-9.

Lloyd,CE., Dyer,PH., Barnett,AH., 2000.Prevalence of symptoms of depression and anxiety in a diabetes clinic population.*DiabetMed.* 17: 198-202.

Manna,P., Das,J., Ghosh,J., Sil,PC., 2010. Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of NOS, PARP, IkappaBalpha/NF-kappaB, MAPKs, and mitochondria-dependent pathways: Prophylactic role of arjunolic acid. *Jun* 1;48(11):1465-84. doi: 10.1016/j.freeradbiomed. 02.025.

McLetchie, N.G.B., 2002. Alloxan diabetes: A discovery, albeit a minor one. *R. Coll. Physicians Edinb.* 32: 134-142.

Medina –Sanchez,M., Barneo-Serra,L., Menendez-Peaz,A., and Martinez-Esteban,M., 1994. Effects of streptozotocin induced diabetes and islet transplantation in proximal skeletal muscle and histochemical and morphometric analysis. *J.Lab. Clin .Med* 123: 921-929.

Meister,A., 1988.Glutathione metabolism and its selective modification.*J.Biol Chem.*263(33):17205-8.

Mezuk,B., Eaton,W., Albrecht,S., Golden,SH., 2008. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care.*31:2383–90.

Miyata,S., Yamada,N., Hirano,S., Tanaka,S., and Kamei,J., 2007. Diabetes attenuates psychological stress-elicited 5-HT secretion in the prefrontal cortex but not in the amygdala of mice. *Brain Res.* 1147: 233–239.

Mokdad,A.H., Ford,E.S., Bowman,B.A., Nelson,D.E., Engelgau,M.M., Vinicor,F., Marks, J.S., 2000. Diabetes trends in the U.S.: 1990–1998. *Diabetes Care* 23, 1278–1283.

- Montgomery, K.C.**, 1955. The relation on skip between fear induced by novel stimulation Exploratory behaviour. *J. comp. physio.* 48:254-260.
- Moree, S.S., Kavishankar, G.B., Rajesha, J.**, 2013. "Antidiabetic effect of secoisolariciresinoldiglucoside in streptozotocin-induced diabetic rats," *Phyto-medicine*, vol. 20, no. 3-4, pp. 237-245.
- <
- Mustata, G.T., Rosca, M., Biemel, K.M., Reihl, O., Smith, M.A., Viswanathan, A., Strauch, C., Du, Y., Tang, J., Kern, T S., Lederer, M O., Brownlee, M., Weiss, M.F., Monnier V M.**, 2005. Paradoxical effects of green tea (*Camellia Sinensis*) and antioxidant vitamins in diabetic rats: improved retinopathy and renal mitochondrial defects but deterioration of collagen matrix glycoxidation and cross-linking *Diabetes* 54: 517-526.
- Nielsen, I.L.F., Chee, W.S.S., Poulsen, L., Offord-Cavin, E., Rasmussen, S.E., Frederiksen, M., Enslin, M., Barron, D., Horcajada, M-N., Williamson, G.**, 2006. Bioavailability is improved by enzymatic modification of the citrus flavonoid hesperidin in humans : A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial *J Nutr* 136 : 404-408.
- Northam, E., Rankins, D., Cameron, F.J.**, 2006. Therapy insight: the impact of type 1 diabetes on brain development and function. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2, 78-86.
- Oldroyd¹, J., Banerjee¹, G., Heald², A., Cruickshank, A.**, 2005 Diabetes and ethnic minorities *Postgrad Med J.* 81: 486-490.
- Omari, N., Dahmani-aïtakli, Y., Labrousse, F., Hadjbekkouche, F.**, 2005. Influence of the streptozotocin on the corticotrope axis of the Wistar rat (*Rattus norvegicus*). *V* 80, p. 907 – 938.
- Patin, V., Lord, B., Vincent, A., Caston, J.**, 2005. Effect of prenatal stress on anxiety and social interactions in adult rats *Dev Brain Res.* 160 : 265-74.
- Pari, L., Latha, M.**, 2004. "Protective role of *Scopariadulcis* plant extract on brain antioxidant status and lipid peroxidation in STZ diabetic male Wistar rats," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 4, article 16.
- Park, H.J., Kim, M-J., Ha, E., Chung, J-H.**, 2008. Apoptotic effect of hesperidin through caspase activation in human colon cancer cells, *SNU-C4 Phytomedicine* 15: 147-151.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S.E., Briley, M.**, 1985. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods* 14(3):149-167.
- Permutt, M.A., Wasson, J., and Cox, N.**, 2005. Genetic epidemiology of diabetes. *J. Clin. Invest.* 115: 1431-1439.
- Pirot, P., Cardozo, A.K., Eizirik, D.L.**, 2008. Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 52 (2): 156-165.

- Powers, SK., Smuder, AJ., Kavazis, AN., Hudson, MB.,** 2010. Experimental guidelines for studies designed to investigate the impact of antioxidant supplementation on exercise performance. *Sport Nutrition and Exercise Metabolism*.20: 2-14.
- Ramanathan, M., Jaiswal, AK., Bhattacharya, SK.,** 1998. Differential effects of diazepam on anxiety in streptozotocin induced diabetic and non-diabetic rats. *Psycho-pharmacology (Berl)*. 135(4):361–367.
- Ramachandran, S., Asokkumar, K., UmaMaheswari, M., Ravi, T.K., Sivashanmugam, A.T., Saravanan, S.,** 2011. Investigation of Antidiabetic, Anti-hyperlipidemic, and In vivo Antioxidant Properties of *Sphaeranthus indicus* Linn, in Type 1 Diabetic Rats: An Identification of Possible Biomarkers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1–8.
- Ravishankar, R., Sanjiva, D., Kholkute., Shivaprasad, S. Goudar.,** 2011. Effects of Duration of Diabetes on Behavioural and Cognitive Parameters in Streptozotocin-Induced Juvenile Diabetic Rats. *Malays J Med Sci*.18(4): 26–31.
- Reijmer, YD., Van Den Berg, E., De Bresser, J.,** 2011. “Accelerated cognitive decline in patients with type 2 diabetes: MRI correlates and risk factors,” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 27, no. 2, pp. 195–202.
- Rice-evans, C., Miller, G., Paganga, G.,** 1996. Structure-antioxydant activity relationships of flavonoids and phenolic acids, *free radical Biol Med* 20: 933-956.
- Rietjens, IMCM., Boersma, MG., de Haan, L., Spenkelink, B., Awad, HM., Cnubben, N H., VanZanden, J J., Van der Woude, H., Alink, G M., Koeman, J H.,** 2002. The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants, vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids *Environmental Toxicology and Pharmacology*1: 321-333.
- Rodgers, RJ., Dalvi, A.,** 1997. Anxiety, defense and the elevated-plus-maze. *Neurosci Biobehav Rev*. 2:801–10.
- Roy, V.,** 2002. Contribution à l'étude de conduites émotionnelles chez le rat : utilisation du Handling postnatal et de l'approche etho-expérimental du comportement, thèse de doctorat université de Rouen, France.
- Ryan, CM., Williams, TM.,** 1993. Effects of insulin-dependent diabetes on learning and memory efficiency in adults. *J Clin Exp Neuro-psycho*.15(5):685–700.
- Sáenz, JCB., Villagro, OR., Trias, JF.,** 2006. Factor analysis of Forced Swimming test, Sucrose Preference test and Open Field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behav Brain Res* 169: 57-65.
- Santos, J., Yang, P-C., Benjamin, M.,** 2000. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat 48:630–636.

Saravia,F.E., Gonzalez,S.L., Roig,P., Alves,V., Homo-Delarche,F., De Nicola,A.F., 2001. Diabetes increases the expression of hypothalamic neuropeptides in a spontaneous model of type I diabetes, the nonobese diabetic (NOD) mouse. *Cell. Mol. Neurobiol.*21: 15–27.

Schaefer,ML., Wong,ST., Wozniak,DF., Muglia,LM., Liauw, JA., Zhuo, M.,2000. Altered stress-induced anxiety in adenylylase type VIII-deficient mice. *J Neurosci.*20(13):4809–4820.

Schoenle,EJ., Schoenle,D., Molinari,L., Largo,RH.,2002. Impaired intellectual development in children with Type I diabetes: Association with HbA 1c, âge at diagnosis and sex. *Diabetologia.*45(1):108–114.

Schuster,DP., Duvuuri,V., 2002. “Diabetes mellitus,” *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, vol. 19, no. 1, pp. 79–107.

Schwarz,P.E., Li,J., Lindstrom,J., Tuomilehto,J., 2009. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm. Metab. Res.* 41, 86–97.

Setem,J., Pinheiro,AP., Motta,VA., Morato,S., Cruz,AP., 1999. Etho-pharmacological analysis of 5-HT ligands on the rat elevated plus-maze. *PharmacolBiochemBehav.*62(3):515–521.

Shackelford,RE.,Manuszak,RP., Jhonson,CD.,2004. Chelators increase the resistance of ataxia telangiectasia cells to oxidative stress, DNA repair (AMST), 3: 1263-1272.

Sima,AA., Zhang,W., Muzik,O., Kreipke,CW., Rafols,JA., Hoffman,WH.,2009. Sequential abnormalities in type 1 diabetic encephalopathy and the effects of C-Peptide. *RevDiabet Stud.* 6(3):211–222.

Spruce,M.C., Potter,J., Coppini,D.V., 2003. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabet. Med.* 20: 88–98.

Stewart, R., Liolitsa, D., 1999. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetes Medicine*, 16: 93–112.

Suarez,J.,Hereera,MD., Marhuenda., 1998. In vitro scavenger and antioxidant properties of hesperidin and neohesperidin hydrochalcone phytochemistry 5: 469-473.

Szkudelski T.,2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.* 50 (6): 537-546.

Tahrani,AA., Piya,MK., Kennedy,A., Barnett,AH., 2002. glycaemic control in type 2 diabetes : targets and new therapies. *Pharmacolther.*125:328-361.

Thorre,K., Chaouloff,F., Sarre,S., Meeusen,R., Ebinger,G, Michotte,Y., 1997. Differential effects of restraint stress on hippocampal 5-HT metabolism and extracellular levels of 5-HT in streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res.* 772(1–2):209–216.

Toth,C., Schmidt,AM., Tuor,UI., Francis,G., Foniok,T., Brussee,V., 2006.Diabetes, leuko-encephalopathy and rage. *NeurobiolDis.*23(2):445–461.

Toumi,ML., Merzoug,S., Boutefnouchet,A., Tahraoui,A., Ouali,K., Guellati,MA., 2009.Hesperidine, a natural citrus flavanone, alleviates hyperglycaemic state and attenuates embryopathies in pregnant diabetic mice. *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 3(11), pp. 862-869.

Tuma,I., 2007.Diabetes mellitus and cognitive impairments. *Vnitřní Lekarství*, 53: 486–488.

Wang, Z., Hoy WE.,2004. Body size measurements as predictors of type 2 diabetes in Aboriginal people *Int J Obes Relat Metab Disord*28: 1580-1584.

Wattanathorn, J., Phachonpai,W., Priprem, A., Suthiparin Yanout, S., 2007.Intranasal administration of hesperidin liposome decreases anxiety-like behavior and increases spatial memory. *Am J Agric .BiolSci*2 (1): 31-5.

White FR., 1963.Streptozotocin *Cancer Chemother*30: 49-53.

Winkel-Shirley B., 2002. Biosynthesis of flavonoids and effects of stress *Current Opinion in Plant Biology*5: 218-223.

Wuarin-Bierman,L., Zahnd,GR., Kaufman,F., Burcklen, L., Adler, J., 1987. hyperalgesia in spontaneous and experimental animal models of diabetic neuropathy.

Xu ,W., Qiu C., Wahlin,A., Winblad, B., Fratiglioni,L., 2004. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology* 63: 1181–1186.