



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Environnement

Département de Biologie

Laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition



THESE

Présenté par

Mr. BENDIAF Youcef

Dans le cadre de l'obtention du diplôme de Doctorat LMD

Filière: Sciences Alimentaires

Spécialité: Nutrition et Sciences des Aliments

Thème

**Effets métaboliques et anti-inflammatoires de l'huile de
noyaux de dattes chez le rat Wistar diabétique : étude
préclinique**

Soutenue le : 17/07/2025, devant le jury composé de :

Président : M^{me}BOUANANE Samira, Professeur à l'Université de Tlemcen

Examineur: M^{me} ZAHZEH Touria, Professeur à l'Université de Sidi Bel Abbès

Examineur: M^{me} CHENNI Fatima Zohra, MCA à l'Université de Sidi Bel Abbès

Examineur: M^{me}MERZOUK Zoubida Amel, MCA à l'Université de Tlemcen

Rapporteur: M^{me} BABA AHMED Fatima Z., Professeur à l'Université de Tlemcen

Année universitaire : 2025-2026

Remerciements

*Je remercie sincèrement **ALLAH** le tout Miséricordieux, le plus Miséricordieux. Que toute la gloire Lui revienne («Alhamdoulillah»), car c'est par Sa puissance et Sa grandeur qu'Il m'a soutenu tout au long de mon parcours doctoral, m'accordant le courage, la volonté, la patience, la force et les capacités nécessaires à la réalisation de ce travail. Je souhaite exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement de cette thèse. Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères, ma reconnaissance profonde et tout mon respect à ma directrice de thèse, Mme BABA AHMED Fatima Zohra, professeure au département de biologie, Faculté SNVTU, Université de Tlemcen. Sa rigueur scientifique, ses conseils avisés, ses encouragements constants, ainsi que sa patience, sa disponibilité et sa bienveillance ont été déterminants pour la réussite de ce travail. Je vous remercie extrêmement pour la qualité de l'enseignement que vous avez partagé tout au long de ce cycle, pour la justesse de vos instructions, pour votre savoir-faire et pour votre sagesse. Ce travail se veut un humble témoignage de ma profonde gratitude. Je suis particulièrement reconnaissant pour votre encadrement attentif, votre soutien et pour votre disponibilité malgré vos nombreuses responsabilités. Que Dieu le tout puissant vous protège et vous conserve parmi nous, inchaallah. Je souhaite exprimer toute ma gratitude et mon profond respect aux membres du jury.*

Pr. BOUANANE Samira de m'avoir fait l'honneur et accepter de consacrer du temps à présider ce jury et à examiner ce travail. Veuillez trouver ici, l'assurance de mon admiration et de mon profond respect pour votre sympathie, votre modestie et pour vos qualités professionnelles.

Pr. ZAHZEH Touria que vous ayez accepté d'examiner et d'évaluer ce travail, ce qui me procure un immense plaisir et une grande fierté. Je vous adresse ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Je remercie particulièrement Mme CHENNI Fatima Zohra et Mme MERZOUK Zoubida Amel pour l'honneur qu'elles m'ont fait en acceptant de juger et d'examiner ce travail. Je leur témoigne ma gratitude, ma reconnaissance profonde et mon admiration sincère. Mes vifs remerciements s'adressent également à : Pr MERZOUK Hafida, Professeur à l'université de Tlemcen, Directrice du Laboratoire de Recherche « Physiologie, Physiopathologie et

Biochimie de la Nutrition » (PPABIONUT), vous avez tout donnée et tout fait afin que tous les manipulations de paillasse soient dans des meilleurs conditions et dans la bonne voie. Je vous exprime ma profonde reconnaissance et mon respect.

Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements à tous les enseignants ayant contribué à ma formation doctorale, ainsi qu'à tous les membres du laboratoire « PPABIONUT », pour leurs conseils précieux, leur conduite aimable, leur présence, leur soutien, leurs orientations et leurs encouragements, qui ont été essentiels dans la réalisation de ce travail de recherche.

Dédicace

Je dédie cette thèse à mes très chers parents, à mes très chères sœurs Meriem et Fatima-Zohra, à mon très cher frère Abdelkader, ma très chère grande mère Fatima,

mes accompagnants dans les moments les plus délicat

Vous etes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse, d'affection et l'exemple du dévouement. Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous.

Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mon parcours doctoral, vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessés de formuler dans vos prières et bénédictions.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, recevez ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je dédie ce travail également à toute ma famille ainsi qu'à mes collègues, À mes véritables amies, À toutes les personnes qui ont, de près ou de loin, participé à la réalisation de ce travail, Que Allah leur accorde santé et prospérité. Et à tous ceux que je n'aurais pas nommés, mais qui demeurent au plus profond de mon cœur et de mes pensées.

Résumé

Les noyaux de dattes, considérés comme des déchets, contiennent un potentiel écologique et un intérêt socio-économique. En tant que matières résiduelles, ils constituent une source de valorisation permettant d'obtenir des sous-produits. Les noyaux de dattes, qui suscitent un intérêt croissant chez les consommateurs, les diététiciens et les nutritionnistes renferment des composés précieux tels que des protéines, des fibres alimentaires, des composés phénoliques et des antioxydants. Ces composés possèdent plusieurs biofonctionnalités, tels que des propriétés anti-oxydantes, antibactériennes, anti-inflammatoires et antidiabétiques. L'objectif de ce travail est l'évaluation de l'impact d'un extrait d'huile de noyaux de dattes (HND), comparé à l'antidiabétique conventionnel oral, la metformine sur le contrôle glycémique, le statut redox et l'inflammation dans un modèle expérimental de diabète induit par un régime riche en fructose (65 %) chez des rats Wistar.

Dans ce contexte l'expérimentation *in vitro* a d'abord consisté en l'extraction de l'huile à partir de la poudre de noyaux de dattes à l'aide du Soxhlet. L'analyse phytochimique de l'extrait de l'HND ainsi que l'évaluation de ses propriétés antioxydantes ont été réalisées par la détermination de la teneur en composés phénoliques et le pouvoir antiradicalaire à l'aide du test DPPH et la méthode FRAP.

L'expérimentation *in vivo* a été menée sur un modèle de diabète expérimental induit par le fructose avant et après un traitement par gavage avec l'extrait d'HND, en vue d'évaluer ses effets biofonctionnels. Après le sacrifice des rats, le sang et les organes ont été prélevés, et plusieurs paramètres ont été dosés.

L'activité antihyperglycémiant a été évaluée par le suivi de la glycémie tout au long de la période du traitement, le dosage de l'insuline sérique et le calcul de l'indice de HOMA-IR ; indicateur de l'insulinorésistance et de la sensibilité des cellules à l'insuline. L'activité antioxydante a été examinée à travers l'évaluation du statut redox au niveau érythrocytaire et tissulaire. L'effet de l'HND sur les troubles métaboliques associés au diabète de type 2 a été étudié par le dosage des paramètres biochimiques sériques et tissulaires ainsi que par l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire à travers le dosage des biomarqueurs de l'inflammation. Ces analyses ont permis de mettre en évidence la réaction interdépendante entre le statut redox et l'inflammation en étudiant la corrélation entre les biomarqueurs des deux processus.

Le screening phytochimique des extraits a révélé la présence des polyphénols, flavonoïdes, tanins condensés et caroténoïdes ainsi qu'une activité anti-radicalaire notée. Le traitement par l'extrait de l'HND a permis de moduler l'équilibre glycémique et réduire l'insulino résistance chez les rats diabétiques. Cela a été démontré par une diminution significative de l'indice HOMA-IR et par conséquent la normalisation des taux de l'insuline sérique. L'administration par gavage de l'HND aux rats diabétiques induit une réduction en prooxydants et une augmentation en antioxydants permettant ainsi la restauration du statut redox, une correction des troubles métaboliques ainsi qu'une atténuation de l'inflammation via la modulation de la production des cytokines pro-inflammatoires et les médiateurs de l'inflammation.

En conclusion, l'extrait de l'HND riche en composés phénoliques, pourrait exercer une action comparable à celle de la metformine dans la correction des troubles métaboliques liés au diabète. Son effet bénéfique s'exprime par la modulation de l'homéostasie glucidique, la réduction du stress oxydatif, le rétablissement de l'équilibre redox et l'atténuation de la réponse inflammatoire. Ces résultats mettent en lumière le potentiel de l'HND comme approche thérapeutique alternative dans la prise en charge du diabète et de ses complications à long terme.

Mots clés: Huile des noyaux de dattes, insulinorésistance, statut redox, inflammation, diabète, rat.

Summary

This study focuses on the valorization of date pits, typically regarded as waste, which possess significant ecological and socio-economic value. Date pits are increasingly recognized by consumers, dietitians, and nutritionists for their valuable content, including proteins, dietary fibers, phenolic compounds, and antioxidants. These constituents exhibit diverse biofunctional properties such as antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory, and antidiabetic activities. The primary aim was to assess the effects of a date pit oil extract (DPO), compared to the conventional oral antidiabetic drug metformin, on glycemic control, redox balance, and inflammation in a high-fructose diet (65%) induced diabetes model in Wistar rats.

Initially, oil extraction from date pit powder was performed using Soxhlet apparatus *in vitro*. The phytochemical profile and antioxidant capacity of the DPO extract were analyzed by measuring phenolic compound content and evaluating radical scavenging activity via the DPPH and FRAP assays.

In vivo experiments involved treating fructose-induced diabetic rats with DPO extract by gavage to investigate its biofunctional effects. After treatment, blood and organs were collected for analysis of various metabolic and biochemical markers.

Antihyperglycemic efficacy was monitored through blood glucose tracking, serum insulin quantification, and HOMA-IR index calculation, reflecting insulin resistance and cellular sensitivity. Antioxidant effects were evaluated by examining erythrocyte and tissue redox status. The impact of DPO on type 2 diabetes-related metabolic disturbances was assessed via biochemical measurements and anti-inflammatory markers, addressing the interplay between oxidative stress and inflammation through correlated biomarker analysis.

Phytochemical screening confirmed the presence of polyphenols, flavonoids, condensed tannins, and carotenoids, alongside demonstrated radical scavenging activity. DPO treatment improved glycemic regulation and reduced insulin resistance, as evidenced by significant HOMA-IR reduction and normalized serum insulin. Gavage administration led to decreased pro-oxidants, enhanced antioxidant levels, restored redox homeostasis, corrected metabolic dysfunctions, and diminished inflammation by modulating pro-inflammatory cytokine and mediator expression.

In summary, the phenolic-rich DPO extract shows promise comparable to metformin in mitigating diabetes-associated metabolic impairments. Its therapeutic benefits include improved glucose homeostasis, reduced oxidative stress, redox balance restoration, and inflammation suppression, suggesting potential as an alternative treatment for diabetes and its complications.

Keywords: Date pit oil, insulin resistance, redox balance, inflammation, diabetes, rat.

ملخص

تعتبر نوى التمر، التي تُعد من المخلفات، ذات قيمة بيئية واهتمام اجتماعي واقتصادي. باعتبارها مواد بقايا، فهي تشكل مصدرًا للاستفادة من إنتاج منتجات ثانوية. تحتوي نوى التمر، التي تحظى باهتمام متزايد من المستهلكين وأخصائيي التغذية، على مركبات ثمينة مثل البروتينات، والألياف الغذائية، والمركبات الفينولية، ومضادات الأكسدة. تمتلك هذه المركبات العديد من الوظائف الحيوية مثل الخصائص المضادة للأكسدة، والمضادة للبكتيريا، ومضادة للالتهابات، ومضادة للسكري. يهدف هذا العمل إلى تقييم تأثير مستخلص زيت نوى التمر (زيت نوى التمر) مقارنة بالميتفورمين، الدواء التقليدي المضاد للسكري عن طريق الفم، على السيطرة على نسبة السكر في الدم، والحالة الأكسجينية (ريدكس)، والالتهاب في نموذج تجريبي لمرض السكري ناجم عن نظام غذائي غني بالفركتوز (65%) لدى فئران ويسترن. في هذا السياق، شملت التجارب المختبرية أولاً استخراج الزيت من مسحوق نوى التمر بواسطة جهاز سوكسلت. كما أُجري التحليل الكيميائي للنبات ومستخلص زيت نوى التمر وتقييم خصائصه المضادة للأكسدة من خلال تحديد محتوى المركبات الفينولية وقوة إزالة الجذور الحرة باستخدام اختبار DPPH وطريقة FRAP. أما التجارب الحية فقد أُجريت على نموذج سكري تجريبي مستحث بالفركتوز، قبل وبعد العلاج المعطى بالإجبار بواسطة مستخلص زيت نوى التمر، بهدف تقييم تأثيراته الحيوية. بعد التضحية بالفئران، جرى جمع الدم والأعضاء وتحليل عدة معايير. تم تقييم النشاط المضاد لفرط السكر في الدم من خلال متابعة نسبة السكر في الدم طوال فترة العلاج، وقياس الأنسولين في المصل، وحساب مؤشر HOMA-IR؛ وهو مؤشر لمقاومة الأنسولين وحساسية الخلايا للأنسولين. كما فُحص النشاط المضاد للأكسدة عبر تقييم الحالة الأكسجينية في خلايا الدم الحمراء والأنسجة. وتم دراسة تأثير زيت نوى التمر على الاضطرابات الأيضية المرتبطة بالسكري من النوع الثاني عبر قياس المعايير الحيوية في المصل والأنسجة بالإضافة إلى تقييم النشاط المضاد للالتهابات عبر قياس مؤشرات الالتهاب. كشفت هذه التحاليل عن التفاعل المتبادل بين الحالة الأكسجينية والالتهاب من خلال دراسة العلاقة بين مؤشرات كلا العمليتين. كشف التحليل الكيميائي للمستخلصات عن وجود البوليفينولات والفلافونويدات والتانينات المكثفة والكاروتينويدات، مع نشاط ملحوظ لمكافحة الجذور الحرة. مكن العلاج بمستخلص زيت نوى التمر من تعديل التوازن السكري وتقليل مقاومة الأنسولين لدى الفئران المصابة بالسكري. وأظهر ذلك بانخفاض كبير في مؤشر HOMA-IR، وبالتالي تطبيع مستويات الأنسولين في المصل. أدى إعطاء زيت نوى التمر عبر الإجبار إلى تقليل المواد المؤكسدة وزيادة مضادات الأكسدة، مما ساهم في استعادة الحالة الأكسجينية، وتصحيح الاضطرابات الأيضية، وتخفيف الالتهاب عبر تعديل إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهاب والوسطاء الالتهبيين. خلاصة القول، إن مستخلص زيت نوى التمر الغني بالمركبات الفينولية قد يمارس تأثيراً مماثلاً للميتفورمين في تصحيح الاضطرابات الأيضية المرتبطة بالسكري. ويتجلى تأثيره الإيجابي في تعديل توازن الجلوكوز، وتقليل الإجهاد التأكسدي، واستعادة التوازن الأكسجيني، وتخفيف الاستجابة الالتهابية. تسلط هذه النتائج الضوء على إمكانات زيت نوى التمر كنهج علاجي بديل لإدارة السكري ومضاعفاته طويلة الأمد.

الكلمات المفتاحية: زيت نوى التمر، مقاومة الأنسولين، الحالة الأكسجينية، الالتهاب، السكري، فئران

Valorisation des travaux de recherche

Le présent travail a été mené au laboratoire PPABIONUT (Physiologie et Biochimie de la Nutrition) de l'Université de Tlemcen. Il s'inscrit dans le cadre de projets nationaux financés par le programme PRFU (D01N01UN130120190006), sous la direction du Pr Fatima Zohra Baba Ahmed, et porte sur le thème “*Effets métaboliques et antioxydants de l'huile de noyaux de dattes : implication dans la prévention des pathologies humaines*”.

L'objectif du projet est d'évaluer le potentiel protecteur et/ou curatif des huiles de noyaux de dattes dans le cadre des maladies métaboliques, en particulier le diabète nutritionnel induit chez le rat Wistar.

Le travail de thèse a donné lieu à une publication scientifique et a été présenté lors de plusieurs communications lors de congrès nationaux et internationaux.

Publications scientifiques

Youcef Bendiaf, Fatima Zohra Baba Ahmed, Nadia Bouabdallah, Lamia Chaoui Boudghane, Salim Habi, Samira Bouanane (2025). Comparative Study Of Anti-diabetic, Antioxidant Activities And Anti-inflammatory Properties Of Date Seed Oil (*Phoenix Dactylifera L*) And Metformin In Diabetic Rats: Future directions For Drug discovery And Future Prospects. Studies in Science of Science. 43(5): 269p.

Communications nationales et internationales

- **Webinaire national sur la valorisation des matières résiduelles du secteur agro-alimentaire. Tlemcen, Algérie, 2021.**

Bendiaf Youcef, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouabdallah Nadia, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, Laroussi Mohamed Amine et Merzouk Hafida. Activité antibactérienne de l'huile de noyaux de dattes algériennes.

- **Webinaire national sur la valorisation des matières résiduelles du secteur agro-alimentaire. Tlemcen, Algérie, 2021.**

Laroussi Mohamed Amine, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouabdallah Nadia, **Bendiaf Youcef**, et Merzouk Hafida. Screening phytochimique de la poudre de noyaux de dattes.

- **The 1st Virtual International Seminar on Bioressources, Nutrition and Health «ISBNH». Mostaganem, Algérie, 2022.**

Bendiaf Youcef, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouabdallah Nadia, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, Laroussi Mohamed Amine et Merzouk Hafida. Evaluation de l'activité antioxydante et antidiabétique de l'huile des noyaux de datte algérienne (*Phoenix dactylifera*) chez le rat diabétique.

- **The 1st Virtual International Seminar on Bioressources, Nutrition and Health «ISBNH». Mostaganem, Algérie, 2022.**

Bouabdallah Nadia, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, **Bendiaf Youcef**, Laroussi Mohammed El Amine, Karaouzene N, Merzouk Hafida. Evaluation du profil lipidique de l'huile de noyaux de dattes.

- **International Seminar on Valorization of Agronomic, Ecological and Food Resources « ISVAEFR ». Skikda, Algérie, 2022.**

Bouabdallah Nadia, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, **Bendiaf Youcef**, Laroussi Mohamed Amine, Karaouzene Nesrine et Merzouk Hafida. Caractérisation physico-chimique de l'huile de noyaux de dattes et évaluation de leur profil lipidique.

- **The 1st International Days of Natural and life Science (Webinar) “INDNS2022” held on 01 and 02 March 2022. Ecole normale supérieure de Ourgla, Algérie.**

BOUABDALLAH Nadia, BABA AHMED Fatima Zohra, BOUANANE Samira, CHAOUI BOUDGHANE Lamia, **Bendiaf Youcef**, KARAOUZENE N., MERZOUK Hafida. Conséquences d'un régime diabétogène enrichi en fructose sur les altérations métaboliques chez les rats.

- **Séminaire National en Alimentation et Santé « SNAS ». Relizane, Algérie, 2022.**

Bendiaf Youcef, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouabdallah Nadia, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, Laroussi Mohamed Amine et Merzouk Hafida. Etude de l'effet modulateur de l'huile des noyaux de dattes (*phoenix dactylifera l.*) sur l'équilibre glycémique chez le rat diabétique.

- **Séminaire National en Alimentation et Santé « SNAS ». Relizane, Algérie, 2022.**

Bouabdallah Nadia, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, **Bendiaf Youcef**, Laroussi Mohamed Amine et Merzouk Hafida. Evaluation du statut oxydant/antioxydant et de l'activité des lipases chez des rats wistar rendus diabétiques.

- **Séminaire National en Toxicologie et phyto-Aromathérapie. Relizane, Algérie, 2023.**

Bendiaf Youcef, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouabdallah Nadia, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, Laroussi Mohamed Amine et Merzouk Hafida. Statut redox chez des rats rendus diabétiques avant et après traitement par l'huile des noyaux de dattes (*phoenix dactylifera l.*).

- **5^{ème} Séminaire LAREDIAB et 11^{ème} Journées AMIWIT. 9 et 10 Décembre 2022. Faculté de Médecine Benouda BENZERDJEB, Association de Médecine interne Universitaire de la Wilaya de Tlemcen « AMIWIT ».**

Bouabdallah Nadia, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, **Bendiaf Youcef**, Laroussi Mohammed El Amine, Karaouzene N, Merzouk Hafida. Evaluation du stress oxydatif chez des rats wistar diabétiques.

- **1^{er} Séminaire National : Valorisation des matières résiduelles du secteur agro-alimentaire et application en santé et maladies. Tlemcen, Algérie, 2023.**

Bendiaf Youcef, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouabdallah Nadia, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, Laroussi Mohamed Amine et Merzouk Hafida. Etude de l'activité antidiabétique et antioxydante de l'huile des noyaux de dattes chez le rat diabétique.

- **1^{er} Séminaire National : Valorisation des matières résiduelles du secteur agro-alimentaire et application en santé et maladies. Tlemcen, Algérie, 2023.**

Bouabdallah Nadia, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, **Bendiaf Youcef**, Laroussi Mohammed El Amine, Karaouzene N, Merzouk Hafida.

Valorisation de noyaux de dattes : effet sur le métabolisme chez des rats diabétiques.

- **The First International Webinar on Biodiversity roles in plants protection-Arid Regions «BRPP-AR». CRSTRA, Biskra, Algérie, 2023.**

Bendiaf Youcef, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouabdallah Nadia, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, Laroussi Mohamed Amine et Merzouk Hafida. Activité antibactérienne et antifongique de l'huile des noyaux de dattes algérienne comparativement à l'extrait aqueux.

- **The 1st International Seminar on Ecology and Biotechnology in Mediterranean Atmosphere Climate «ISEBMCE». Setif, Algérie, 2023.**

Bendiaf Youcef, Baba Ahmed Fatima Zohra, Bouabdallah Nadia, Bouanane Samira, Chaoui Boudghane Lamia, Laroussi Mohamed Amine et Merzouk Hafida. Evaluation in vitro et in vivo des activités pharmacologiques, antidiabétique, antioxydante et anti-inflammatoire de l'huile des noyaux de datte algérienne (*Phoenix dactylifera L.*).

- **The 5th National Seminar MGBIR between Student and Investor. The 06th Mai 2024. University of Tlemcen, Algeria.**

Baba Ahmed Fatima Zohra, Bereksi Reguig Selma, Bouanane Samira, **Bendiaf Youcef**, Karaouzene Nesrine, Merzouk Hafida. Effet des noyaux de dattes sur le statut oxydant/antioxydant chez les rats diabétiques.

Que ton aliment soit ta seule médecine.

Hippocrate

LISTE DES ABBREVIATIONS

HND	: Huile des Noyaux de Dattes
HDL-c	: High density lipoprotein cholesterol
MCV	: Maladies cardiovasculaires
RI	: Résistance à l'insuline
IR	: Insulinorésistance
ERO	: Espèces oxygénées réactives
ADN	: Acide désoxyribonucléique
GC-MS	: Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
HPLC	: Chromatographie liquide à haute performance
SDS-PAGE	: L'électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium
SM	: Syndrome métabolique
OMS	: Organisation mondiale de Santé
GLUT	: Transporteur du glucose
PPAR	: Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes
AGL	: Acide gras libre
SISG	: Sécrétion d'insuline stimulée par le glucose
ATP	: Adénosine triphosphate
FADH	: Flavine Adénine Dinucleotide hydrogéné
NADH	: Nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné
GTP	: Guanine triphosphate
CO₂	: Dioxyde de carbon
TCA	: Acide trichloroacétique
CTE	: Chaîne de transport d'électrons
ADP	: Adénosine diphosphate
KATP	: Canaux de potassium sensible à l'ATP
NADPH	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogen
GLP	: Glucagon like peptide
AMPK	: Adénosine monophosphate kinase (Protéine kinase active par l'AMP)
TNF	: Tumor necrosis factor
IL	: Interleukine

NAFLD	: Stéatose hépatique non alcoolique
LDL	: Low density lipoproteins
LPL	: Lipoprotéine lipase
ICAM	: Molécule d'adhésion intercellulaire
VCAM	: Molécule d'adhésion cellulo-vasculaire
EPC	: Cellules progénitrices endothéliales
RE	: Réticulum endoplasmique
JNK	: Jun N-terminal Kinase
UCP2	: UnCoupling Protein 2
Mfn	: Mitofusine
RNS	: Espèces réactives de l'azote
O₂⁻	: Anion superoxyde
•OH	: Radical hydroxyle
H₂O₂	: Peroxyde d'hydrogène
Fe²⁺	: Fer ferreux
AR	: Aldose réductase
MPTP	: Pore de transition de perméabilité mitochondriale
SOD	: Superoxyde dismutase
CAT	: Catalase
GPx	: Glutathione peroxydase
GSH	: Glutathion réduit
ROO•	: radicaux peroxydes
SH	: Sulfhydryle
AGEs	: Advanced glycation end products
ADNmt	: Acide désoxyribonucléique mitochondrial
PKC	: Protéine kinase C
Ang-2	: Angiopoïétine endothéliale-2
RAGE	: Advanced glycation end products receptor
SDH	: sorbitol déshydrogénase
DPN	: Neuropathie diabétique périphérique
AR	: Aldose réductase
DAG	: Diacylglycérol
GAPDH	: Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase

VEGF	: Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
NO	: Oxyde nitrique
eNOS	: Oxyde nitrique Synthase endothéliale
G-6-P	: Glucose-6-phosphate
UDP-GlcNac	: uracil-N-acétylglucosamine diphosphate
MG	: Méthylglyoxal
CPT1	: Carnitine Palmitoyl Transferase 1
MTP	: Protéine de transfert des triglycerides microsomaux
VLDL	: Very low density lipoproteins
LDN	: Lipogénèse de novo hépatique
TLR	: Toll like receptor
iNOS	: Oxyde nitrique synthase inductible
NFκB	: Nuclear factor kappa-B
DAMPs	: Damage associated molecular pattern
GSSG	: Disulfure de glutathione
MDA	: Malondialdéhyde
PC	: Proteins carbonylées
CRP	: Protéine C-réactive
PHOSOX	: Phosphorylation oxidative
Hcl	: Acide chlorhydrique
DPPH	: 1, 1-Diphényl-2-picrylhydrazyl
Fe³⁺	: Fer ferrique
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
(K₃[Fe(CN)₆])	: ferricyanure de potassium
FRAP	: Pouvoir réducteur des ions ferriques
FeCl₃	: Chlorure ferrique
EDTA	: Acide éthylènediaminetétraacétique
NaCl	: Chlorure de sodium
PBS	: Tampon phosphate-buffered saline
LHS :	Lipase hormono-sensible
GOD	: Glucose oxydase
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
PNPB	: Ester p-nitrophényle-butyrate

LCAT	:	lécithine cholestérol acyltransférase
TBA	:	Acide thiobarbiturique
DNPH	:	Dinitrophénylhydrazine
KH₂PO₄	:	Tampon phosphate
NBT	:	Tétrazolium nitroblue
DTNB	:	Acide 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoïque
TNB	:	Acide thionitrobenzoïque
PTCE	:	Tris [2-carboxyéthyle] phosphine
CBS	:	Cystathionine bêta synthase
CBL	:	Cystathionine bêta-lyase
LDH	:	Lactate déshydrogénase
BHA	:	Hydroxyanisole butylé
FeSO₄	:	Sulfate ferreux
CER	:	Céramides
TAG	:	Triacylglycérol
I_R	:	Indice de réfraction
I_p	:	Indice de peroxyde
I_A	:	Indice acide
I_I	:	Indice d'iode
I_S	:	Indice de saponification
UV	:	Rayons ultra-violets

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:	Constituants phytochimiques, leurs teneurs et activité anti-radicalaire de l'extrait de l'HND.....	66
Tableau 2:	Comportement, manifestations de toxicité et taux de mortalité chez les rats traités par administration orale d'huile extraite de noyaux de dattes à la dose de 2000 mg/kg.....	68
Tableau 3:	Évolution du poids corporel, consommation alimentaire et apport énergétique chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	69
Tableau 4:	Valeurs des paramètres biochimiques mesurés chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	76
Tableau 5:	Matrice de corrélation entre les biomarqueurs inflammatoires et le statut redox (coefficients de corrélation de Pearson).....	90

LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXES

Tableau A1:	Caractéristiques physico-chimiques testées sur l'extrait de l'HND...	153
Tableau A2:	Suivi de la glycémie à jeun chez les différent lots des rats	154
Tableau A3:	Test de la tolérance au glucose.....	155
Tableau A4:	Poids absolu des organes chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	156
Tableau A5:	Teneurs en protéines totales et en lipides (mg/g) dans les organes des différents groupes expérimentaux de rats.....	157
Tableau A6:	Activité de l'enzyme lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) et de la lipase hormonosensible (LHS) au niveau des organes chez les différents groupes expérimentaux de rats.	158
Tableau A7:	Marqueurs du statut pro-oxydant/antioxydant au niveau érythrocytaire et plasmatique chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	159
Tableau A8:	Marqueurs du statut pro-oxydant/antioxydant au niveau hépatique chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	160
Tableau A9:	Marqueurs du statut pro-oxydant/antioxydant dans le tissu adipeux chez les différents groupes expérimentaux de rats	161

Tableau A10: Biomarqueurs inflammatoires chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	162
--	------------

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie des noyaux de dattes.....	8
Figure 2 : Préparation de la poudre des noyaux de dattes torréfiés.....	13
Figure 3 : Le diabète, un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale.....	15
Figure 4 : Dysfonctionnement cellulaire associé à l'obésité, contribuant au développement de la résistance à l'insuline.....	17
Figure 5 : Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant.....	18
Figure 6 : Contribution majeure du tissu adipeux au développement de la résistance à l'insuline.....	24
Figure 7 : Dysfonctionnement mitochondriale et insulino-résistance.....	25
Figure 8 : La balance entre le système de défense antioxydant et la libération des espèces oxygénées réactives.....	27
Figure 9 : Espèces oxygénées réactives (ERO).....	28
Figure 10 : Facteurs endogènes et exogènes des ERO.....	29
Figure 11 : Conséquences des ERO sur les molécules biologiques	31
Figure 12 : Mécanismes de libération des espèces oxygénées réactives dans le cas du diabète.....	35
Figure 13 : L'inflammation métabolique dans le cas du diabète de type 2.....	37
Figure 14 : Conséquences métabolique de la consommation excessive du fructose..	40
Figure 15 : Les sites majeurs et les mécanismes d'action impliqués de différentes classes d'antidiabétiques oraux.....	42
Figure 16 : Diagramme illustrant les étapes du processus d'extraction de l'huile à partir des noyaux de dattes.....	45
Figure 17 : Différents indices physico-chimiques testés sur l'extrait de l'HND.....	63
Figure 18 : Courbe d'étalonnage pour la détermination des polyphénols totaux, détermination des flavonoïdes totaux, détermination des tannins condensés totaux et détermination des caroténoïdes	67
Figure 19 : Suivi de la glycémie à jeun chez les différents lots de rats et test de	

	tolérance au glucose de l'HND sur des rats diabétiques induit par le fructose.....	72
Figure 20 :	Concentrations sériques de glucose, d'insuline et valeurs de l'indice HOMA chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	74
Figure 21 :	Poids absolu des organes et teneurs en protéines totales (mg/g de tissu) au sein des organes des différents groupes expérimentaux de rats.....	77
Figure 22 :	Teneurs en lipides (mg/g de tissu) au sein des organes des différents groupes expérimentaux de rats.	78
Figure 23 :	Activités enzymatiques de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) au niveau sérique et de la lipase hormonosensible (LHS) au niveau du tissu adipeux chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	80
Figure 24 :	Profil pro-oxydant/antioxydant chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	82
Figure 25 :	Profil pro-oxydant/antioxydant hépatique chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	84
Figure 26 :	Profil pro-oxydant/antioxydant dans le tissu adipeux des différents groupes expérimentaux de rats.....	85
Figure 27 :	Concentrations sériques d'interleukines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α) et de la protéine C-réactive (CRP) chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	87
Figure 28 :	Teneurs sériques en homocystéine totale, en fibrinogène, en ferritine et en transferrine chez les différents lots de rats.....	88

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Abstract

ملخص

Avant-propos

Valorisation des travaux de recherche

LISTE DES ABBREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXES

LISTE DES FIGURES

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION..... 1

Partie I : ETAT ACTUEL DU SUJET

I.	Potentiel écologique et intérêt socio-économique des noyaux de dattes...	8
I.1.	Caractéristiques des noyaux de datte.....	8
I.2.	Valorisaion et exploitation des noyaux de dattes.....	10
I.3.	Huile des noyaux de dattes.....	11
II.	Le diabète de type 2.....	14
II.1.	Mécanismes physiopathologiques impliqués.....	19
II.1.1.	Résistance à l'Insuline.....	19
II.1.2.	Syndrome métabolique.....	20
II.1.3.	Dyslipidémie.....	20
II.1.4.	Glucotoxicité.....	22
II.1.5.	Lipotoxicité.....	22
II.1.6.	Dysfonctionnement mitochondriale et dérèglement du métabolisme énergétique.....	23
III.	Stress oxydant diabétogène.....	26
III.1.	Stress oxydatif physiologique et physiopathologique.....	26
III.2.	Interaction stress oxydant / diabète.....	30
III.3.	L'hyperglycémie chronique et anomalies des voies métaboliques du	

	stress oxydatif.....	32
IV.	Inflammation chronique et diabète.....	34
V.	Impact du fructose dans l'induction du diabète nutritionnel	38
VI.	Mécanisme d'action de la metformine dans la prise en charge thérapeutique du diabète.....	41

Partie II: MATERIEL ET METHODES

I.	Préparation du matériel végétal et extraction de l'huile de noyaux de dattes.....	44
I.1.	Caractérisation physico-chimique de l'HND.....	44
I.1.1.	Indice de réfraction (I_R).....	44
I.1.2.	Indice d'acide (I_A).....	46
I.1.3.	Indice de peroxyde (I_P).....	47
I.1.4.	Indice d'iode (I_I).....	47
I.1.5.	Indice de saponification (I_S).....	48
I.1.6.	Absorbance dans l'ultraviolet (UV).....	49
I.2.	Screening phytochimique de l'HND.....	49
I.3.	Caractérisation in vitro de la capacité antioxydante de l'huile de noyaux de dattes.....	50
I.3.1.	Extraction des composés phénoliques (extraction liquide-liquide).....	50
I.3.2.	Estimation de la teneur totale en polyphénols.....	50
I.3.3.	Estimation de la teneur en flavonoïdes.....	50
I.3.4.	Estimation de la teneur en tanins condensés.....	51
I.3.5.	Estimation de la teneur en caroténoïdes.....	51
I.3.6.	Dosage de l'activité de piégeage des radicaux libres DPPH (1, 1- Diphényl-2-picrylhydrazyl).....	51
I.3.7.	Dosage du pouvoir antioxydant réducteur des ions ferriques (Fe^{3+}) (FRAP).....	51
II.	Animaux et traitement.....	52
II.1.	Induction du diabète expérimental par fructose.....	52
II.2.	Test de toxicité aigue.....	52
II.3.	Test de tolérance au glucose.....	53
II.4.	Sacrifices et prélèvements du sang et d'organes.....	53
III.	Analyse des paramètres biochimiques.....	54

III.1.	Détermination des teneurs en glucose sérique	54
III.2.	Dosage de l'insuline.....	54
III.3.	Dosage d'hémoglobine glyquée (HbA1c).....	55
III.4.	Détermination des teneurs en urée sérique.....	55
III.5.	Détermination des teneurs en créatinine.....	55
III.6.	Détermination des teneurs en protéines totales.....	55
III.7.	Détermination des teneurs en albumine.....	55
III.8.	Détermination des teneurs en protéines totales au sein des organes.....	55
III.9.	Quantification des triglycérides et du cholestérol total dans le sérum ainsi que dans les organes (foie et tissu adipeux).....	56
III.10.	Dosage des activités enzymatiques sérique et tissulaire	56
III.10.1.	Évaluation de l'activité de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT).....	56
III.10.2.	Évaluation de l'activité de la lipase hormonosensible (LHS).....	56
IV.	Identification des marqueurs du profil oxydant/antioxydant.....	57
IV.1.	Évaluation du statut pro-oxydant.....	57
IV.1.1.	Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans les érythrocytes et les tissus...	57
IV.1.2.	Dosage des protéines carbonylées (PC) dans les érythrocytes et les tissus	57
IV.2.	Exploration du statut antioxydant enzymatique.....	57
IV.2.1.	Activité enzymatique de la catalase dans les érythrocytes et les tissus.....	57
IV.2.2.	Activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) dans les érythrocytes et les tissus.....	58
IV.3.	Exploration de la défense antioxydante non-enzymatique.....	58
IV.3.1.	Dosage du glutathion réduit (GSH) érythrocytaire et tissulaire.....	58
IV.3.2.	Dosage de la vitamine C plasmatique.....	58
V.	Détermination des biomarqueurs Inflammatoires.....	58
V.1.	Dosage des interleukines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6 et TNF- α	58
V.2.	Dosage de la protéine C-réactive (CRP).....	59
V.3.	Dosage de l'homocystéine totale.....	59
V.4.	Dosage de fibrinogène.....	59
V.5.	Dosage de la ferritine.....	59
V.6.	Dosage de la transferrine (TRF).....	60
VI.	Analyse statistique.....	60

PARTIE III: RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS

I.	Evaluation in vitro de l'extrait de l'HND.....	62
I.1.	Détermination du rendement d'extraction de l'HND.....	62
I.2.	Caractérisation physico-chimique de l'extrait de l'HND.....	62
I.3.	Quantification des composés phénoliques, des caroténoïdes et évaluation de l'activité antioxydante de l'extrait de l'HND.....	64
II.	Effets in vivo de l'extrait de l'HND chez les rats diabétiques.....	65
II.1.	Évaluation de la toxicité aiguë orale de l'huile de noyaux de dattes chez le rat Wistar.....	65
II.2.	Suivi de l'évolution du poids corporel, de la consommation alimentaire et de l'apport énergétique des différents groupes de rats.....	65
II.3.	Suivi de la glycémie et du test de tolérance au glucose chez les rats diabétiques.....	70
II.3.1.	Variation de la glycémie au cours du traitement.....	70
II.3.2	Effets de l'extrait de l'HND sur la tolérance au glucose	70
III.	Effets de l'extrait de l'HND sur le profil biochimique.....	71
III.1.	Dosage sérique du glucose, de l'insuline et calcul de l'indice HOMA.....	71
III.2.	Teneurs sériques en hémoglobine glyquée, en protéines totales et en albumine chez les différents lots de rats.....	71
III.3.	Teneurs sériques en urée et en créatinine chez les différents lots de rats...	73
III.4.	Teneurs en lipides sériques chez les différents groupes de rats.....	73
IV.	Effets de l'extrait de l'HND sur les paramètres tissulaires.....	73
IV.1.	Poids absolu des organes chez les différents groupes de rats.....	73
IV.2.	Concentrations en protéines totales au niveau des organes chez les différents groupes de rats.....	75
IV.3.	Teneurs en lipides au niveau des organes chez les différents groupes de rats.....	75
IV.4.	Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) au niveau sérique et l'activité de la lipase hormono-sensible (LHS) au niveau du tissu adipeux chez les différents lots de rats.....	79
V.	Effets de l'extrait de l'HND sur le statut prooxydant/antioxydant.....	79

V.1.	Marqueurs circulants du stress oxydatif au niveau érythrocytaire et plasmatique chez les différents groupes de rats.....	79
V.2.	Statut antioxydant au niveau érythrocytaire et plasmatique chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	81
V.3.	Statut pro-oxydant/antioxydant au sein des organes.....	81
V.3.1.	Statut pro-oxydant/antioxydant hépatique chez les différents groupes expérimentaux de rats.	81
V.3.2.	Statut pro-oxydant/antioxydant dans le tissu adipeux chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	83
VI.	Effets de l'extrait de l'HND sur les biomarqueurs inflammatoires chez les différents groupes expérimentaux de rats.....	83
VI.1.	Quantification des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6, TNF- α et de la protéine C-réactive.....	83
VI.2.	Teneurs sériques en homocystéine totale et fibrinogène.....	86
VI.3.	Estimation du bilan martial lors de l'inflammation chronique.....	86
VII.	Corrélation entre les biomarqueurs inflammatoires et les marqueurs du statut redox.....	86
DISCUSSION.....		92
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....		115
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		117
ANNEXES.....		152
ARTICLE.....		163

INTRODUCTION

Les maladies métaboliques regroupent des troubles caractérisés par un métabolisme anormal, c'est-à-dire des réactions chimiques qui transforment les aliments en énergie et en molécules vitales au sein des cellules. L'augmentation de l'obésité, du diabète sucré, de la stéatose hépatique non alcoolique et de l'hyperlipidémie associée est un sujet de préoccupation actuel, tout comme le rôle de la génétique et du système endocrinien dans ces troubles métaboliques **(Heindel et al., 2017)**. Ces troubles sont associés à des perturbations ou des dysfonctionnements des processus chimiques et biochimiques qui se produisent dans le corps **(Clemente-Suárez et al., 2022)**, processus qui visent à convertir les aliments en énergie, remplissant ainsi diverses fonctions vitales et affectant l'équilibre des substances chimiques dans le corps humain, telles que les hormones, les enzymes et d'autres molécules clés essentielles au bon fonctionnement corporel **(Barroso et McCarthy, 2019)**. Le syndrome métabolique désigne une constellation de facteurs de risque métaboliques, définie par la présence concomitante d'au moins trois des composantes suivantes : obésité centrale, dyslipidémie, insulino-résistance, hypertension artérielle et taux de cholestérol HDL-cholestérol anormalement bas **(Castro-Barquero et al., 2020)**. Cette condition repose sur un état pro-inflammatoire associé à une altération du métabolisme du glucose, qui contribue à accroître le risque cardiovasculaire. Les complications fréquemment associées au syndrome métabolique incluent les maladies cardiovasculaires (MCV) et le diabète de type 2 (DT2) **(Ambroselli et al., 2023)**. Au cours de ces dernières années, la nutrition est devenue un enjeu majeur des initiatives mondiales en matière de santé, avec de plus en plus de preuves mettant en évidence son influence sur les résultats de santé, tant au niveau individuel qu'à l'échelle de la population **(Xiao et al., 2024)**. L'augmentation de la consommation de sucre est l'une des principales caractéristiques du mode de vie moderne. Le fructose, composant très présent dans l'alimentation contemporaine, constitue l'un des facteurs étiologiques majeurs dans le développement de troubles métaboliques **(Tappy et Le, 2010)**. En effet, son ingestion a été associée à l'adiposité viscérale, à l'obésité, à la dyslipidémie et au diabète de type 2 tant chez l'homme que chez les modèles animaux **(Pereira et al., 2017)**. Le diabète non insulino-dépendant est influencé par des facteurs de risque à la fois non modifiables (génétique, âge, sexe biologique) et modifiables (socio-économiques et liés au mode de vie), ce qui ouvre la voie à la prévention. L'inactivité physique, le tabagisme, une mauvaise alimentation, le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque modifiables bien établis **(Duquenne et al., 2024)**.

Le diabète nutritionnel reflète l'influence directe des habitudes alimentaires sur le risque et le contrôle du diabète, et illustre comment les régimes modernes, caractérisés par une consommation élevée de glucides raffinés, de sucres ajoutés et en particulier de fructose, contribuent à la pathogenèse du diabète de type 2 (T2D) **(Talegawkar et al., 2024)**. Les résistances à l'insuline (RI) jouent un rôle central dans de nombreuses maladies chroniques graves, notamment le T2D et les maladies cardiovasculaires, et leur prévalence croissante en fait une cause majeure de mortalité et de morbidité mondiales. Ces affections imposent un fardeau substantiel aux systèmes de santé et entraînent une souffrance physique et psychologique chez les patients, avec des coûts totaux comprenant les soins médicaux et la perte de productivité estimés à des niveaux macroéconomiques **(Saklayen, 2018)**. La dysfonction des cellules β , qui conduit à une sécrétion insuffisante d'insuline, est étroitement liée à l'obésité, l'un des facteurs de risque majeurs de RI. Comprendre ces mécanismes est essentiel pour appréhender la pathogenèse du T2D et pour la gestion des comorbidités associées à l'obésité **(Maksymets et al., 2018)**. Cependant, lorsque RI interagit avec des facteurs environnementaux et génétiques spécifiques au T2D, une suralimentation persistante peut engendrer un cercle vicieux d'hyperinsulinémie et d'aggravation de la RI, menant potentiellement à une défaillance des cellules β sous l'effet de la glucotoxicité, de la lipotoxicité et d'autres facteurs, et à l'établissement d'un diabète de type 2 significatif **(Kahn, 2003)**. L'inflammation chronique, alimentée par des facteurs génétiques et environnementaux tels que le mode de vie sédentaire et une alimentation inadéquate, occupe une place centrale dans le cadre du syndrome métabolique **(Stephens et al., 2020)**. Par ailleurs, l'inflammation chronique dans le tissu adipeux, ou méta-inflammation, est associée à une adiposité accrue et se manifeste par l'activation de macrophages et d'autres cellules immunitaires libérant des cytokines pro-inflammatoires **(Burhans et al., 2018)**. La lipotoxicité dans le tissu adipeux augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), dont l'excès peut endommager les cellules et favoriser une inflammation chronique **(Mancuso et Bouchard, 2019)**. Dans l'obésité et le syndrome métabolique, le tissu adipeux est altéré: le stress et une oxydation insuffisante induisent l'apoptose des adipocytes, entraînant l'accumulation et l'activation des macrophages M1 (pro-inflammatoires) et une diminution du phénotype M2 (anti-inflammatoire) **(Uribe-Querol et Rosales, 2022)**. L'hyperglycémie associée au diabète entraîne une surproduction d'ERO, provoquant des dommages tissulaires et contribuant aux complications diabétiques **(Gonzalez et al., 2011)**. Ces ERO altèrent les lipides, les protéines et l'ADN, et sont associées à une diminution de la sensibilité à l'insuline, ce qui peut aggraver la résistance à l'insuline **(Bhatti et al., 2017)**. Le stress oxydatif, de plus en plus étudié pour

son impact sur la santé, est particulièrement lié au diabète. Il résulte d'un déséquilibre entre la production des ERO et la capacité des antioxydants à les neutraliser. Les ERO, y compris les radicaux libres, sont des sous-produits normaux du métabolisme cellulaire. Cependant, lorsque leur production dépasse la capacité antioxydante, un stress oxydatif se produit, endommageant les protéines, les lipides et l'ADN (**Forman & Zhang, 2021**). Ce dysfonctionnement cellulaire perturbe les fonctions physiologiques, entraînant une inflammation et affectant les structures cellulaires vitales, contribuant ainsi au développement de maladies comme le diabète (**Evans et al., 2002**). Bien que les espèces ERO soient indispensables à la signalisation cellulaire et à l'expression des gènes, le stress oxydatif peut entraîner des maladies et des lésions cellulaires. Il est donc essentiel de comprendre comment contrer ce stress pour développer de nouvelles thérapies. En l'absence de lignes directrices spécifiques pour sa gestion, des recherches supplémentaires sur des approches thérapeutiques innovantes sont nécessaires. La metformine est reconnue pour ses effets bénéfiques et sa capacité à atténuer les effets néfastes du stress oxydatif aux niveaux moléculaire et cellulaire (**Buczyńska et al., 2024**). Les recommandations récentes et les revues systématiques soulignent l'importance des interventions nutritionnelles comme pierre angulaire de la prévention et de la gestion du diabète, insistant sur la nécessité de stratégies alimentaires fondées sur des preuves pour atténuer le risque métabolique et améliorer les résultats pour les patients. Les régimes méditerranéen et à base de plantes, ainsi que les approches à faible teneur en glucides, ont démontré des avantages significatifs en matière de contrôle glycémique, de réduction du poids et d'atténuation du risque cardiovasculaire (**Baskin & Karp, 2025**). L'utilisation de composés phytochimiques dans le traitement du syndrome métabolique est un domaine de recherche prometteur. Les phytochimiques issus des fruits, des légumes, des herbes et des épices présentent un potentiel thérapeutique en raison de leurs effets anti-inflammatoires, antioxydants et sensibilisateurs à l'insuline. Ils améliorent les voies métaboliques, augmentent la sensibilité à l'insuline, réduisent le stress oxydatif et diminuent l'inflammation chronique, ciblant des zones clés comme le tissu adipeux, le foie, les muscles squelettiques et les vaisseaux sanguins (**Gauttam et al., 2024**). La phytothérapie, en particulier avec des composés phénoliques, est de plus en plus reconnue comme une approche prometteuse pour la gestion des troubles métaboliques tels que le syndrome métabolique, l'obésité, le diabète de type 2 et la stéatose hépatique non alcoolique. Des revues récentes soulignent que les acides phénoliques et autres composés phytochimiques provenant d'extraits de plantes en particulier ceux dérivés de sous-produits de fruits exercent des effets antioxydants, anti-inflammatoires, anti-hyperglycémiant, anti-hypertenseurs et anti-obésité

(Nunes et al., 2025). Les molécules bioactives présentes dans les plantes, appelées composées phytochimiques, sont bénéfiques pour la promotion de la santé et la prévention des maladies. Abondants dans les fruits, les légumes, les céréales et les huiles de noyaux, ils sont considérés comme sûrs pour la consommation en raison de leur coévolution avec les mammifères (Hossain et al., 2025). Les résidus, dont les noyaux de dattes, sont des matériaux riches en molécules bioactives offrant une importance économique, socio-économique, et industrielle considérable. Les noyaux sont considérés comme déchets agro-industriels, mais peuvent être transformés en extraits riches en composés phénoliques, flavonoïdes et d'autres molécules antioxydantes avec des propriétés antimicrobiennes et anti-inflammatoires nommées nutraceutiques et bénéfiques sur le plan nutritionnel (Ait Mouhoub et al., 2020; Al-Farsi et al., 2021). Leur biotransformation soutenue signifie une économie circulaire et une source locale d'emploi, tout en réduisant les impacts environnementaux associés aux déchets. Ces données donnent un aperçu de la source de la revalorisation socio-économique et industrielle possible (Fikry et al., 2019). Le palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.) et ses noyaux ont été largement caractérisés sur le plan chimique, révélant que les noyaux de dattes constituent une source élevée de composés bioactifs précieux, notamment des fibres alimentaires et des phénoliques. Ces derniers exercent des activités antioxydantes puissantes en inhibant la peroxydation lipidique (Tafti et al., 2017). Des évaluations pharmacologiques récentes ont démontré que les noyaux offrent des nutriments fonctionnels susceptibles de contribuer à la régulation de la santé humaine par une variété d'actions biologiques, notamment la réduction des carences nutritionnelles, le soutien à la lutte contre les infections et la protection contre le stress oxydatif (Kong et al., 2022). Par ailleurs, de nombreuses études ont examiné les effets des noyaux de dattes, y compris leur huile, sous l'angle de propriétés pharmacologiques telles que l'activité antioxydante et anti-inflammatoire, ainsi que des effets potentiellement bénéfiques dans le diabète, l'activité antibactérienne et l'activité antivirale (Moslemi et al., 2022). En conséquence, des efforts de recherche considérables s'orientent vers l'extraction de l'huile des noyaux de dattes et son utilisation potentielle dans les industries alimentaire et pharmaceutique.

À ce jour, aucune étude approfondie n'a été spécifiquement consacrée à ce sujet. La présente recherche s'intéresse à la relation entre l'aspect nutritionnel des phytonutriments et des micronutriments présents dans les extraits d'huile de noyaux de dattes (HND) et leurs propriétés antidiabétiques, anti-inflammatoires et antioxydantes sur les perturbations métaboliques et oxydatives dans un modèle expérimental de diabète induit chez le rat Wistar.

L'objectif principal de ce travail est de confirmer la capacité de l'HND à réguler favorablement les métabolismes glucidique et lipidique tout en renforçant les défenses cellulaires, et ce, de manière comparable au traitement de référence par la metformine.

Ce projet se décline en deux volets majeurs et complémentaires :

Un volet in vitro, consacré à l'étude physicochimique de l'HND et à l'évaluation de son activité antioxydante.

Un volet in vivo, visant à déterminer les effets préventifs et correctifs de l'HND dans un modèle expérimental de diabète nutritionnel

Les résultats attendus de cette étude permettront fournir des données essentielles sur le potentiel de l'HND en tant qu'agent bioactif et ouvrir la voie à de nouvelles approches nutritionnelles et pharmaceutiques innovantes pour la prise en charge du diabète et de ses complications.

ETAT ACTUEL DU SUJET

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

I. Potentiel écologique et intérêt socio-économique des noyaux de dattes

I.1. Caractéristiques des noyaux de dattes

Les noyaux de dattes sont considérés comme une source d'ingrédients précieux, comme le montrent des études phytochimiques (**Guizani et al., 2014**). Ils sont riches en glucides, fibres, protéines, huiles, antioxydants naturels tels que les polyphénols biologiquement actifs, qui sont des métabolites secondaires dans les plantes liés à la prévention contre des processus inflammatoires, du cancer, des MCV et neurodégénératives (**Pinto et al., 2021**). Ces constituants bénéfiques n'empêchent pas les noyaux de dattes d'être largement considérés comme un déchet. Ces dernières années, la recherche s'est concentrée sur la possibilité d'utiliser les noyaux de dattes commercialement dans divers domaines et secteurs tels que les milieux cliniques (**Saryono et al., 2020**), les nutraceutiques (**Alharbiet al., 2021**) et les cosméceutiques, l'aquaculture (**Al-Alawi et al., 2017**), et autres.

Les noyaux de dattes, provenant du palmier dattier (*Phoenix dactylifera*), représentent une proportion variable du fruit, allant généralement de 6 à 30% en fonction de la variété et du stade de maturation. Ces noyaux se distinguent par une forme allongée et une consistance dure et cornée. Leur enveloppe externe, appelée endocarpe, est fine et parcheminée, parfois lisse ou présentant des reliefs latéraux sous forme d'ailes, avec un sillon marqué sur la face ventrale. À l'intérieur, l'embryon est disposé du côté dorsal, entouré par un endosperme coriace. La taille des noyaux varie en longueur de 0,5 à 3 centimètres, avec un poids oscillant entre 0,4 et 2 grammes, et leur coloration peut aller du jaune clair au brun foncé selon les variétés. Cette structure solide joue un rôle protecteur essentiel pour l'embryon et suscite un intérêt croissant pour sa valorisation, notamment en raison des quantités importantes de résidus générées lors de la transformation des dattes (**Figure 1**). Ces caractéristiques ont été confirmées dans plusieurs études récentes conduites principalement dans les régions productrices comme l'Algérie et la péninsule arabe (**Berretima et Medjour, 2021**).

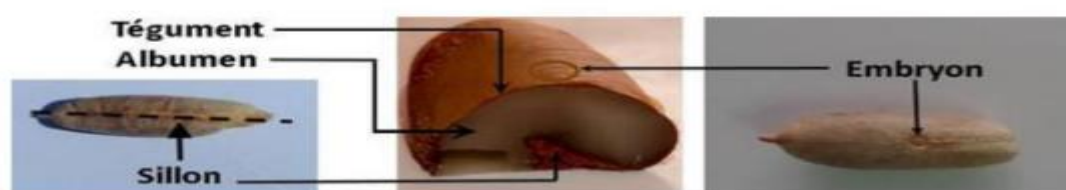


Figure 1. Anatomie des noyaux de dattes (**Boussena et Khali, 2016**).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

Le noyau de datte renferme une collection de constituants chimiques biologiquement actifs comprenant des acides gras, des acides aminés, des fibres, des composés phénoliques, des vitamines et des minéraux, dont la composition est précisément déterminée par un ensemble de méthodes analytiques validées (**Alkhoori et al., 2022**). Les techniques couramment employées incluent la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) pour l'identification et la quantification des constituants volatils au sein de mélanges complexes; la GC-MS offre une résolution élevée et une détection fiable des impuretés volatiles, malgré son coût élevé (**Ren et al., 2013; Bolla et al., 2020**). La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est utilisée pour obtenir des informations quantitatives sur la teneur en acides aminés présents dans le noyau de datte (**Gao et al., 2023**). L'électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium (SDS-PAGE) permet, quant à elle, la séparation des protéines et leur analyse plus approfondie (**Saraswathy et Ramalingam, 2011**). La composition précise des acides gras dans le HND peut varier en fonction de facteurs tels que la variété de datte, le stade de maturation et la méthode d'extraction. Les noyaux contiennent environ 20 à 24% de matières grasses totales, et les principaux acides gras présents – acide oléique, acide linoléique, acide palmitique, acide myristique et acide laurique – constituent collectivement plus de 90% de la teneur totale en acides gras, indiquant un potentiel nutritionnel et thérapeutique notable des huiles dérivées des noyaux (**Yu et al., 2020; Mrabet et al., 2020**). Par ailleurs, les noyaux de dattes contiennent des acides aminés non protéinogènes tels que le γ -aminobutyrique (GABA) et l'acide 1-aminocyclopropane-1-carboxylique (ACC). Ces acides aminés présentent des capacités immunomodulatrices et biologiquement actives, notamment via des mécanismes de liaison immunitaire, de modulation des lymphocytes T, de détoxification hépatique et de réduction des niveaux de créatinine, ce qui souligne les propriétés nutritionnelles et thérapeutiques variées des noyaux de dattes (**Ali et al., 2014**). Parmi les principaux acides aminés non essentiels identifiés, on compte l'acide aspartique (1,72 g/100 g), l'alanine (1,2 g/100 g) et la tyrosine (1,2 g/100 g).

En revanche, les acides aminés essentiels déterminés étaient la leucine (1,7 g/100 g), la lysine (1,1 g/100 g) et la phénylalanine (1,08 g/100 g) (**Alkhoori et al., 2022**). Les noyaux de dattes sont très riches en fibres alimentaires à raison d'environ 15% de leur composition, avec une présence significative de fibres de mannane insolubles. Ils surpassent les céréales en termes de teneur en fibres (**Attia et al., 2021**). Le contenu élevé en fibres des noyaux de dattes, associé à leurs propriétés antioxydantes, confère à ces matrices un potentiel considérable pour

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

diverses applications alimentaires et laisse entrevoir des implications thérapeutiques potentielles pour des pathologies telles que le diabète, l'obésité et l'hyperlipidémie (**Niazi et al., 2017**). Les composés phénoliques, générés en tant que métabolites secondaires via les voies de l'acide shikilimique et des phénylpropanoïdes et ne relevant pas traditionnellement des nutriments, présentent néanmoins des propriétés bioactives étendues, agissant notamment comme antioxydants et contribuant, par leur présence dans l'alimentation, à des effets protecteurs sur la santé (**Rosa et al., 2019**). Ces phénoliques antioxydants se rencontrent dans la phase insaponifiable, ou « constituants mineurs », des huiles et pourraient être présents dans l'ensemble des noyaux de datte (**Boukouada et al., 2014**). En moyenne, la teneur totale en composés phénoliques des HND varie entre 0,64 et 1,27 mg/g, mais la concentration et l'activité antioxydante dépendent du cultivars étudié (**Abdul Afiq et al., 2013**). Les phénoliques présents dans les HND jouent un rôle clé dans la détermination de la saveur, de la stabilité des produits et de la résistance à l'oxydation. Une instabilité oxydative accrue des HND est parfois attribuée à une teneur en peroxydes plus élevée après des durées et températures d'extraction prolongées; à l'inverse, une meilleure stabilité peut être associée à une richesse en composés phénoliques (**Mrabet et al., 2020**).

I.2. Valorisation et exploitation des noyaux de dattes

La valorisation des noyaux de dattes est en plein essor, grâce à leurs caractéristiques intéressantes qui favorisent leur exploitation dans des domaines variés tels que l'agroalimentaire, la cosmétique et la pharmacie. Le noyau de datte présente des molécules extractibles à forte valeur nutritionnelle, susceptibles d'améliorer la valeur nutritionnelle des produits alimentaires (**Khali et al., 2014**). Dans certains pays arabes, **Rahman et al. (2007)** rapportent la pratique consistant à préparer une boisson chaude en incorporant de la poudre de noyaux de dattes grillés à la poudre de café, afin de réduire l'apport en caféine. La poudre de noyaux de dattes peut également être employée comme masque capillaire et comme agent thérapeutique pour certaines infections oculaires, et peut être intégrée à des produits cosmétiques destinés aux soins des yeux et au maquillage (**Chaira et al., 2007**). Chez la variété algérienne Degla Baïda, le potentiel de fractionnement des polysaccharides des noyaux est démontré; ces polysaccharides se dissolvent dans l'eau pour former des solutions colloïdales ou des gels, ouvrant des perspectives d'utilisation industrielle comme épaississants, gélifiants et viscosifiants dans les secteurs alimentaire et pharmaceutique (**Bouanani et al., 2007**).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

I.3. Huile des noyaux de dattes

Les huiles végétales, ou huiles fixes, constituent une composante majeure de l'alimentation mondiale et proviennent des cellules oléifères des plantes, y compris l'huile des noyaux. La production mondiale moyenne d'huile végétale entre 1996 et 2000 était de 105×10^6 tonnes et est projetée dépasser $184,7 \times 10^6$ tonnes entre 2016 et 2020 (**Wang et al., 2012**). Ces huiles présentent une composition variée en composants non volatils (**Morin et Pagés-Xatart-Parés, 2012**). Les noyaux de dattes sont considérés comme un sous-produit agricole valorisable, offrant une huile relativement stable à l'oxydation comparée à l'huile d'olive (**Basuny et Al-Marzooq, 2011**). La composition du HND, riche en vitamines, minéraux et acides gras, en fait une source précieuse pour les formulations alimentaires, avec des données littéraires qui soutiennent son intérêt nutritionnel et ses effets bénéfiques sur la santé humaine (**Habib et al., 2013**).

L'extraction par le biais des solvants organiques est la méthode la plus courante pour extraire l'huile. De nombreux chercheurs ont rapporté l'utilisation de l'extraction conventionnelle pour l'HND avec différents solvants (éther de pétrole, hexane, chloroforme, méthanol, etc.) qui ont des caractéristiques telles qu'une élimination facile par évaporation des extraits, un rapport solvant-soluté élevé, la viscosité de l'huile et la polarité en utilisant la méthode de Soxhlet qui est généralement utilisée comme référence (**Takadas et Docker, 2017**). Le choix du type de solvant est dépendant de sa capacité à conduire le processus d'extraction et à assurer un rendement maximal. Dans le cas des solvants organiques, les noyaux de dattes sont nettoyés, séchés et broyés pour rompre les cellules huileuses, rendant l'huile accessible au solvant. Le rendement d'extraction dépend du degré d'accessibilité des solvants aux cellules contenant de l'huile (**Moreno et al., 2003**). Pendant l'extraction par solvant, la diffusion est le mécanisme principal. Le noyau et le solvant entrent en contact, ce dernier se diffuse à travers la masse du noyau et extrait l'huile disponible des cellules huileuses brisées. L'huile est ensuite séparée des solvants à l'aide d'un rotavapor (**Palaniappan, 2012**).

L'utilisation de solvants organiques pour l'extraction de composés bioactifs est soumise à des réglementations de plus en plus strictes, visant à protéger à la fois l'environnement et l'humain. Le besoin de technologies nouvelles et propres est aujourd'hui impératif. Ces technologies présentent plusieurs avantages, tels que la réduction des coûts et de la durée (réalisée en quelques minutes) et l'amélioration de la qualité de l'huile extraite (**De Melo et al., 2014**). La préparation des noyaux de dattes pour les boissons de type café imite celle des

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

grains de café. Le processus commence par le retrait de la pulpe des noyaux, suivi de quatre étapes supplémentaires : trempage, séchage, broyage et extraction à l'eau chaude pour créer une infusion de type café (**Wahini et al., 2016**). Les noyaux dépulpés sont trempés et nettoyés en profondeur. Une fermentation peut être ajoutée pour éliminer les résidus de mucilage et améliorer la saveur de la boisson. Après un séchage pouvant durer jusqu'à 8 heures à 80 °C, les graines sont torréfiées (**Ghnimi et Almansoori, 2015**).

La torréfaction des noyaux de dattes, comme celle des grains de café, comprend trois étapes : séchage, torréfaction (pyrolyse) et refroidissement (**Franca et al., 2005**). Les machines à torréfier le café peuvent être utilisées pour les noyaux de dattes (**Figure 2**) (**Fikry et al., 2019**). Une étude a torréfié des noyaux de dattes à 220 °C pendant 6 heures, mais cette durée est inhabituellement longue. Les noyaux denses nécessitent des températures plus élevées, la phase exothermique n'étant atteinte qu'au-dessus de 145 °C (**Allam, 2009**). La composition des macronutriments est légèrement modifiée (**Franca et al., 2005**). Une température de 180 à 220 °C pendant environ 20 minutes est suggérée (**Souda et al., 2022**), et une étude a révélé qu'une poudre de noyaux torréfiés à 220 °C pendant 20 minutes avait un meilleur goût (**Babiker et al., 2020**). La torréfaction diminue légèrement le poids des noyaux, les fonce, abaisse le pH (de 5,67 à 4,56) et modifie la dureté et l'humidité dont le temps de torréfaction optimal est de 21,5 minutes à 200 °C, notant que bien qu'un temps plus court (10 minutes) puisse améliorer l'arôme et le goût, l'impact global du temps de torréfaction doit être pris en compte (**Fikry et al., 2019**). Après la torréfaction, les noyaux de dattes sont broyés, un processus où le degré de mouture influence l'absorption d'eau et la perméabilité. La torréfaction réduit la dureté et la densité des noyaux, facilitant le broyage (**Fikry et al., 2019**). L'étape finale consiste à verser de l'eau sur la poudre et à filtrer pour séparer le marc ce qui affecte la solubilité (**Abdillah et al., 2012**). Le café de dattes peut être préparé en faisant bouillir la poudre de noyaux moulus avec de l'eau et des épices (cardamome, safran) pendant 10 à 15 minutes. La boisson chaude est ensuite servie directement, le sédiment restant au fond (**Alalwan et al., 2017**).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET



Figure 2. Préparation de la poudre des noyaux de dattes torréfiés (Anchisi et al., 2001).

A : Séchage des noyaux de dattes, B : Torréfaction des noyaux de dattes, C : Mouture des noyaux torréfiés, D : Poudre du café des noyaux des dattes.

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

II. Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est une affection métabolique progressive caractérisée par une résistance à l'insuline périphérique et une sécrétion d'insuline insuffisante par les cellules bêta pancréatiques. Sa pathogenèse résulte d'interactions complexes entre prédisposition génétique, facteurs environnementaux et influences liées au mode de vie, notamment l'obésité, l'inactivité physique et l'alimentation **(Galicia-Garcia et al., 2020)**. Le DT2 connaît une progression rapide à l'échelle mondiale et concerne également les populations infantiles. Dans les pays développés, il représente une cause majeure de cécité chez les adultes âgés de 20 à 65 ans. En 2016, le nombre de personnes atteintes dépassait largement les estimations initiales de l'Organisation mondiale de la santé formulées au début des années 2000 **(Chevalier et Fénichel, 2017)**. Entre 1980 et 2014, le nombre de personnes vivant avec le diabète est passé de 108 millions à 422 millions, et la prévalence chez les adultes a presque doublé sur cette période **(OMS, 2018)**. Le diabète et l'hyperglycémie ont entraîné respectivement des dizaines de millions de décès en 2015 et 2012 **(Figure 3)**. La résistance à l'insuline et les perturbations métaboliques associées reflètent une gouvernance multifactorielle dans laquelle des variantes génétiques peuvent influencer des voies critiques, notamment la cascade JAK-STAT, impliquée dans la signalisation hormonale et pouvant contribuer à la résistance à l'insuline et à la stéatose hépatique, soutenant l'obésité et le DT2 **(Karin et Kim, 2024)**. Des altérations génétiques peuvent impacter directement la bioactivité de l'insuline, les récepteurs à l'insuline, le transport du glucose via GLUT4, l'activité de la glucokinase, les récepteurs des facteurs PPAR et les hormones dérivées des adipocytes (leptine, adiponectine, résistine), ainsi que d'autres voies métaboliques **(Zhao et al., 2023)**.

Cadre génétique et contribution des variants Des études récentes soulignent l'importance de la contribution génétique au risque de DT2, indiquant une architecture polygénique complexe et des interactions gène–environnement **(Alibegovic et al., 2010)**. L'environnement joue également un rôle crucial, les choix alimentaires inappropriés et les modes de vie sédentaires aggravant ces conditions en perturbant l'équilibre métabolique et en générant des substances nocives. Cela peut entraîner des signaux métaboliques altérés, contribuant à la pathogenèse du syndrome métabolique **(Roddick et al., 2024)**. Les facteurs liés au mode de vie jouent un rôle crucial tant dans l'apparition que dans la gestion du diabète de type 2. Des modifications alimentaires et une activité physique accrue peuvent améliorer la sensibilité à l'insuline et le contrôle glycémique, soulignant ainsi l'importance d'une intervention précoce **(Basak et Laskar, 2024)**.

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

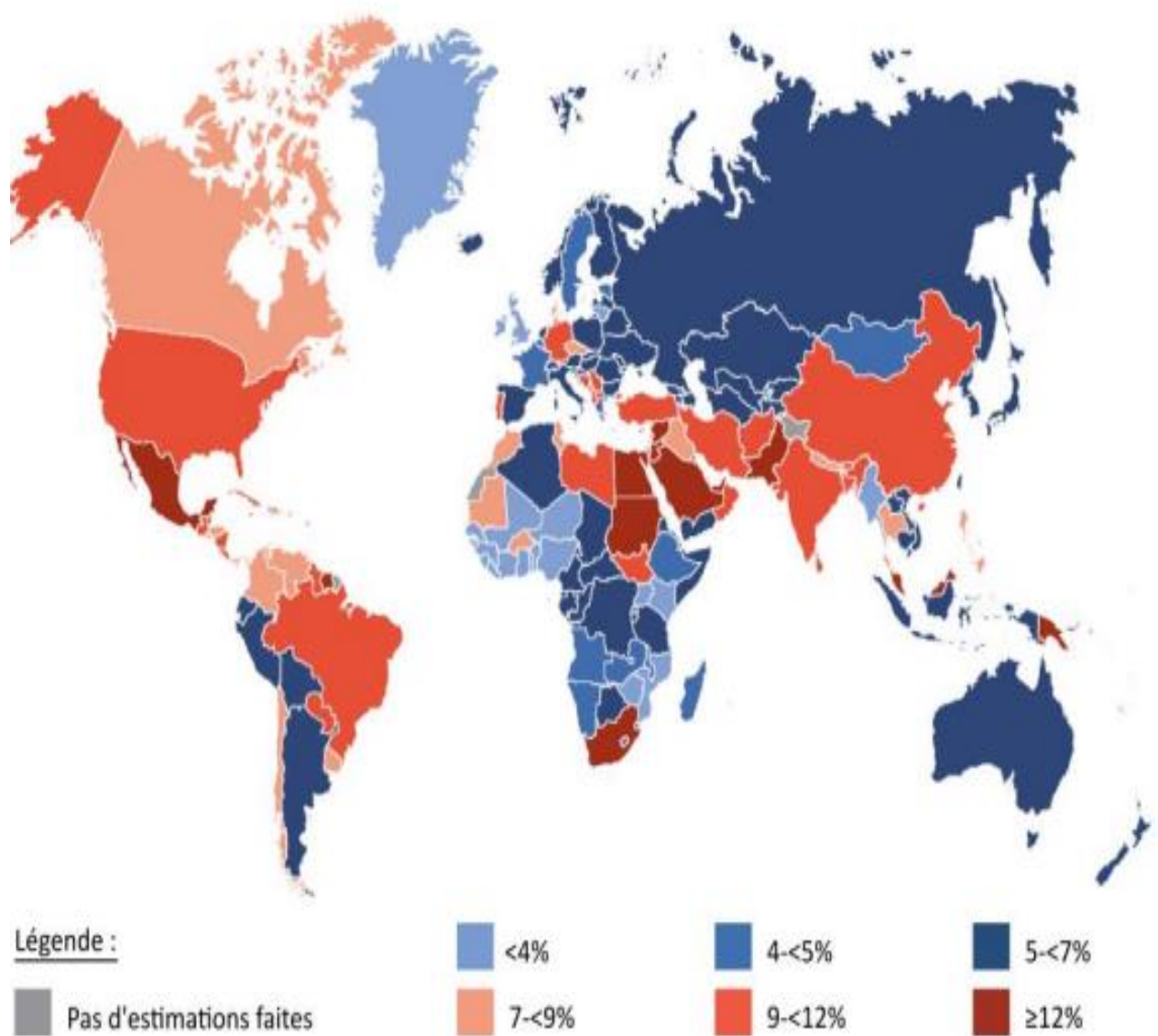


Figure 3. Le diabète, un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale (Perrier, 2021).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

En outre, un mode de vie sédentaire et un régime hypercalorique peuvent conduire à l'obésité, qui est un facteur de risque majeur de résistance à l'insuline **(Boosani et al., 2018)**. L'obésité, considérée comme un facteur de risque majeur pour les troubles métaboliques, interfère avec la signalisation intracellulaire de l'insuline en produisant des substances inflammatoires et des adipokines. Cela conduit à une résistance à l'insuline, à une hyperglycémie, à une hypertension artérielle et à des niveaux de lipides anormaux **(Zhou et Gao, 2024)**. L'obésité entraîne une hypertrophie des adipocytes, un recrutement de macrophages pro-inflammatoires, et une libération excessive d'acide gras libre (AGL), d'espèces oxygénées réactives (ERO) et de cytokines pro-inflammatoires. Ces AGL s'accumulent dans les organes non adipeux, causant une lipotoxicité et un dysfonctionnement des organites cellulaires. Ce dysfonctionnement induit une inflammation systémique qui perturbe la signalisation de l'insuline et l'homéostasie du glucose, menant à une dérégulation systémique **(Ahmed, 2021)** **(Figure 4)**. Au cœur du diabète de type 2 se trouve la RI, où les tissus sensibles à l'insuline principalement les muscles, le foie et le tissu adipeux ne réagissent pas correctement à cette hormone. Cela entraîne une réduction de l'absorption du glucose dans les muscles et le tissu adipeux, une augmentation de la production de glucose par le foie, ainsi qu'un métabolisme lipidique déséquilibré **(Figure 5)**. Des niveaux élevés d'acides gras libres et de cytokines pro-inflammatoires aggravent cet état de résistance à l'insuline **(Khardori et Romesh, 2013)**.

Parallèlement, la dysfonction des cellules bêta altère la sécrétion d'insuline, un phénomène souvent plus prononcé que la résistance à l'insuline elle-même et crucial pour la progression de la maladie. L'insuffisance des cellules bêta découle de plusieurs mécanismes, tels que le stress oxydatif, la dysfonction mitochondriale, la dédifférenciation cellulaire et la perturbation de l'architecture des îlots, qui compromettent la synthèse et la libération de l'insuline **(Mlynarska et al., 2025)**. D'autres aspects physiopathologiques incluent l'hyperglucagonémie, conséquence de la perte de la régulation paracrine normale entre les cellules α et β , aggravant ainsi l'hyperglycémie. L'inflammation chronique, le stress oxydatif et les altérations du microbiote intestinal jouent aussi un rôle clé dans le développement et la progression de la maladie **(Tegege et al., 2024)**.

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

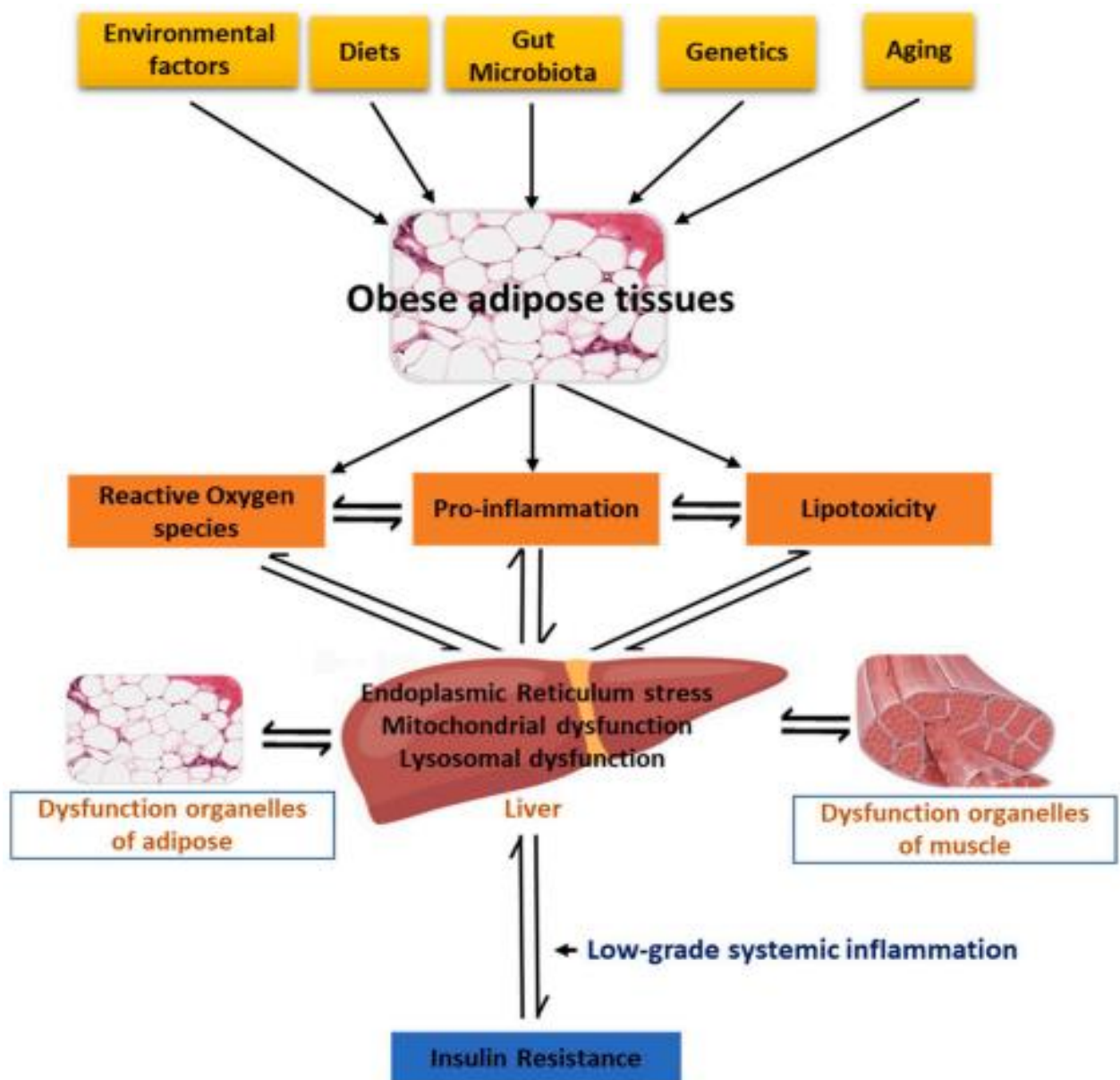


Figure 4. Dysfonctionnement cellulaire associé à l'obésité, contribuant au développement de la résistance à l'insuline (Ahmed, 2021).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

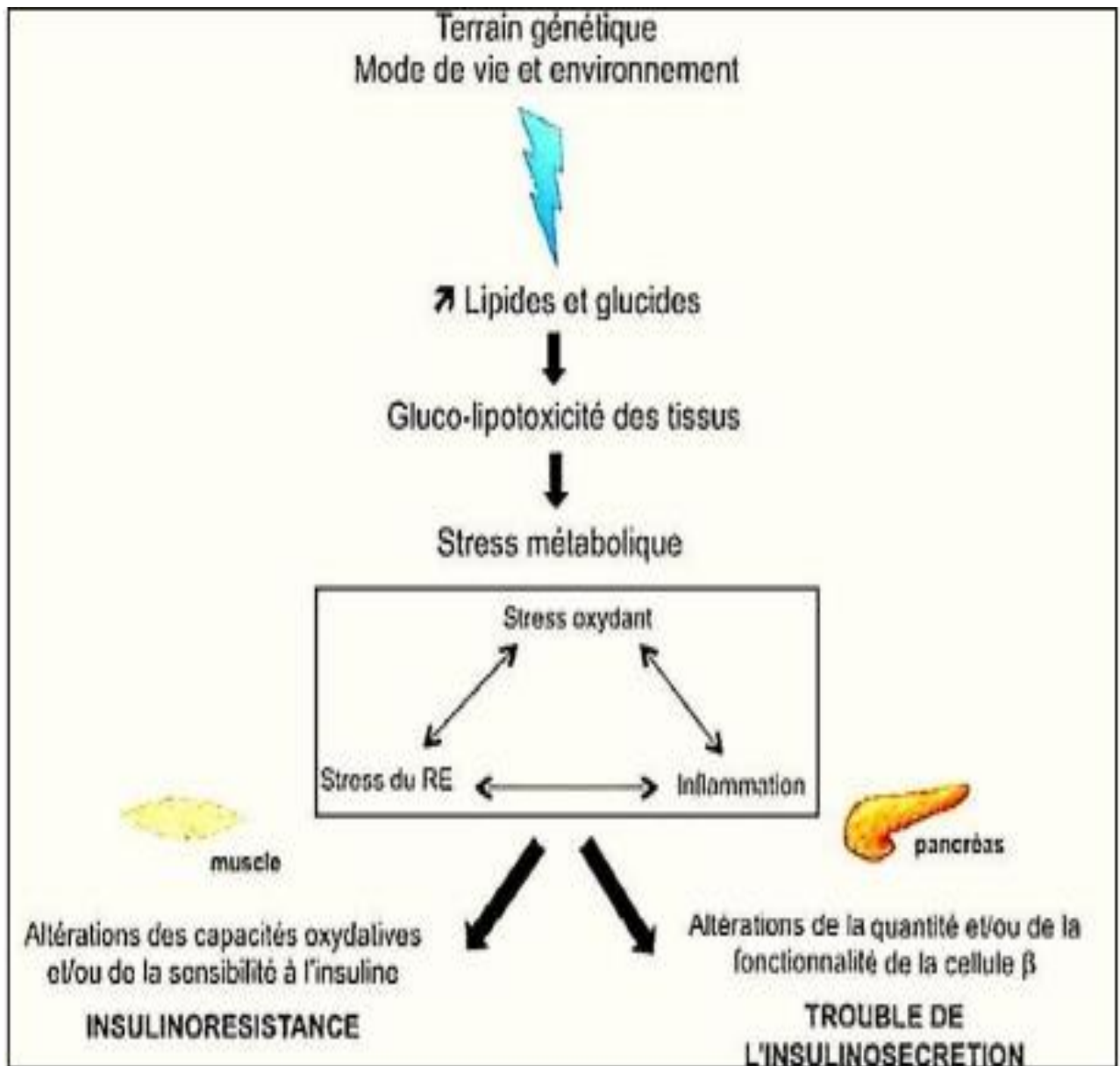


Figure 5. Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant (Desposito, 2015).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

Des études récentes soulignent une diminution de l'activité de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) dans le diabète de type 2, exacerbant l'hyperglycémie et les troubles lipidiques par un dysfonctionnement du métabolisme glucidique et lipidique. Cette réduction est liée à une signalisation amoindrie de l'adiponectine ainsi qu'à des voies inflammatoires qui dégradent les composants de l'AMPK (Lu et al., 2024).

II.1. Mécanismes physiopathologiques impliqués

II.1.1. Résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline, composante clé du syndrome métabolique, survient lorsque les cellules de l'organisme perdent leur sensibilité à l'insuline, provoquant une augmentation des concentrations de glucose sanguin (Alemany, 2024). Ce phénomène trouve une origine majeure dans la dysfonction du tissu adipeux, en particulier de la graisse viscérale, qui joue un rôle central dans le développement de la résistance à l'insuline (Shi et al., 2024). Ce tissu libère une variété d'adipokines et de cytokines susceptibles de déclencher un état inflammatoire, contribuant ainsi à la résistance à l'insuline et au syndrome métabolique (Zhou et Gao, 2024). L'inflammation chronique est un facteur déterminant dans l'apparition de cette résistance, avec des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-6, souvent augmentées chez les sujets obèses, qui perturbent les voies de signalisation de l'insuline et compromettent l'absorption du glucose par les cellules (Kelly et al., 2024). Le stress oxydatif aggrave cet état inflammatoire en endommageant les composants cellulaires et en perturbant les processus métaboliques normaux (Lal et Agrawal, 2024). Par ailleurs, le foie joue également un rôle important dans le syndrome métabolique. La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est fréquemment liée à la résistance à l'insuline et est considérée à la fois comme une cause et une conséquence du syndrome métabolique. Une défaillance du foie dans le métabolisme des lipides entraîne une élévation des acides gras libres circulants, ce qui peut intensifier la résistance à l'insuline dans les tissus périphériques (Radwan et al., 2013). Par ailleurs, la prédisposition génétique influence également la résistance à l'insuline et l'apparition du syndrome métabolique. Certaines variations génétiques affectent les voies de signalisation de l'insuline, le métabolisme lipidique et la production d'adipokines, augmentant la vulnérabilité des individus à ces troubles (Moon et al., 2024).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

II.1.2. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique (SM) et les troubles métaboliques associés, tels que l'obésité, le diabète de type 2 et la stéatose hépatique non alcoolique, représentent des défis majeurs pour la santé publique mondiale. Le SM se caractérise par une association entre plusieurs facteurs de risque interconnectés, notamment la résistance à l'insuline, l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, ce qui accroît de manière significative le risque de maladies cardiovasculaires (MCV), d'accidents vasculaires cérébraux et de cancer (**Swarup et al., 2024**). Cette condition contribue non seulement à la morbidité individuelle, mais aussi à une charge lourde pour les systèmes de santé et les sociétés, en augmentant les taux d'invalidité et de mortalité. L'association entre SM et MCV est particulièrement préoccupante, car la présence du SM augmente substantiellement le risque de développer une MCV et un DT2, justifiant une compréhension approfondie des facteurs de risque et de la prévalence du SM afin de guider des stratégies préventives et de gestion efficaces (**Lu et al., 2024**). Par ailleurs, le SM est associé à une inflammation chronique de faible intensité et à une activation accrue des cytokines inflammatoires, entraînant des dommages organiques et des elevations des biomarqueurs inflammatoires plasmatiques; cela souligne la nécessité d'identifier les déclencheurs inflammatoires et les voies d'interférence organique afin de cibler des approches thérapeutiques potentielles (**Boosani et al., 2018**). Les mesures de santé publique et les stratégies de prévention personnalisées sont cruciales pour répondre à la prévalence croissante du SM, en mettant l'accent sur la promotion de modes de vie sains, notamment une activité physique régulière, une alimentation équilibrée et la réduction de comportements à risque tels que le tabac et l'alcool, comme le recommandent les analyses récentes en santé publique (**Maitland et al., 2024**). En outre, l'obésité abdominale peut être perçue comme métaboliquement saine ou malsaine. Des résultats récents suggèrent que les niveaux sériques de calcium pourraient servir de biomarqueur pour évaluer et diagnostiquer l'obésité malsaine par rapport à l'obésité saine (**Li et al., 2024**).

II.1.3. Dyslipidémie

La dyslipidémie, un trouble du métabolisme lipidique aux causes multiples (génétiques, environnementales, mode de vie), se divise en deux catégories : primaire et secondaire. La forme primaire résulte de mutations génétiques affectant la synthèse, le transport ou la dégradation des lipoprotéines, avec des exemples tels que l'hypercholestérolémie familiale, dont la prévalence varie de 1/500 à 1/250, atteignant même 1/67 dans certains groupes

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

(**Tokgozoglu et Kayikcioglu, 2021**), l'hypertriglycéridémie familiale, estimée à 1/500, plus fréquente chez les Hispaniques et Amérindiens (**Daley et al., 2024**), l'hyperlipidémie combinée familiale, évaluée à 1/100, et la dysbétalipoprotéïnémie familiale, à 1/10 000. Ces conditions impliquent des gènes tels que LDL, LPL, apo C-II et apo E, augmentant les risques cardiovasculaires et de pancréatite (**Defesche et al., 2017**).

La dyslipidémie secondaire est liée à des facteurs modifiables, incluant l'inactivité physique, une alimentation déséquilibrée, l'obésité, le diabète, l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale chronique, les maladies hépatiques, l'abus d'alcool, le tabagisme et certains médicaments (**Saavedra et al., 2020**). Ce trouble accroît le risque de maladies cardiovasculaires (coronaropathie, artériopathie périphérique, accident vasculaire cérébral et insuffisance cardiaque) en favorisant l'athérosclérose et ses complications, en affectant la production d'oxyde nitrique, en induisant un dysfonctionnement endothélial, et en altérant la structure et la fonction du muscle cardiaque. Elle impacte également le métabolisme d'autres organes (foie, pancréas, tissu adipeux, muscle squelettique) en modifiant le métabolisme des lipides et du glucose, la sensibilité à l'insuline et l'état inflammatoire, tout en interagissant avec d'autres troubles métaboliques (obésité, diabète, syndrome métabolique), exacerbant leurs complications (**Iqbal et al., 2018**). L'élévation des LDL et des lipoprotéines riches en triglycérides favorise leur rétention dans les parois artérielles, déclenchant une réponse inflammatoire qui contribue au développement de l'athérosclérose (**Zhang et al., 2019**). Cette dernière, caractérisée par l'accumulation de plaques graisseuses réduisant le flux sanguin et augmentant le risque de thrombose, est exacerbée par la dyslipidémie, qui active les cellules inflammatoires (macrophages, lymphocytes T) et les médiateurs (cytokines, chimiokines), infiltrant et endommageant l'endothélium. La dyslipidémie augmente également l'expression des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1), facilitant la migration des cellules inflammatoires, et altère la fonction des cellules progénitrices endothéliales (EPCs), compromettant l'intégrité endothéliale (**Pappan et al., 2024**). Enfin, le stress oxydatif, induit par la dyslipidémie, résulte de la modification oxydative des LDL retenues dans les parois artérielles, les transformant en LDL pro-inflammatoires oxydées et pro-athérogènes, augmentant ainsi la production des ERO et diminuant les antioxydants (**Gau et Wright, 2006**).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

II.1.4. Glucotoxicité

L'hyperglycémie chronique entraîne une suractivation persistante du métabolisme du glucose. Cette situation, potentiellement toxique pour les cellules β , est désignée sous le terme de glucotoxicité (**Bensellam et al., 2012**). Ce terme décrit un effet délétère supposé irréversible, caractérisé par un défaut fonctionnel des cellules β (**van Raalte and Diamant, 2011**). Les dommages aux cellules β pancréatiques induits par la combinaison d'hyperglycémie et d'hyperlipidémie sont particulièrement étudiés en raison de l'augmentation de l'obésité, y compris infantile, à l'échelle mondiale. L'élévation des AGL dans la circulation, associée à l'IR et à l'hyperglycémie, fréquemment observées chez les personnes obèses, définit la glucolipotoxicité, impliquée dans la pathogenèse du diabète de type 2 (**Flores-López et al., 2024**).

II.1.5. Lipotoxicité

La lipotoxicité survient lorsque la capacité de stockage du tissu adipeux est dépassée, notamment en cas d'obésité ou de suralimentation, conduisant à une accumulation excessive de lipides dans des tissus non adipeux ectopiques tels que le foie, le cœur, le pancréas et les muscles. Des concentrations élevées de lipides et de leurs dérivés exercent des effets toxiques sur les cellules via divers mécanismes, notamment le stress oxydatif, le stress du réticulum endoplasmique (RE), la toxicité médiée par la c-Jun NH₂-terminal kinase (JNK), ainsi que le dysfonctionnement mitochondrial et lysosomal induit par la protéine BH3-pure (**Lipke et al., 2022**). La malnutrition du tissu adipeux ou le dysfonctionnement du tissu adipeux peut entraîner une élévation pathologique des AGL. L'élévation chronique des AGL semble provoquer la production de facteurs inflammatoires par les adipocytes, une diminution de la biosynthèse de l'insuline, une sécrétion d'insuline stimulée par le glucose et une sensibilité au glucose dans les cellules β . La voie du stress du RE est un médiateur clé de l'inflammation induite par l'excès d'AGL sériques et la RI dans divers types de cellules (**Jiao, 2011**). L'augmentation du volume des adipocytes et de la masse tissulaire induite par l'obésité entraînera une inflammation, des perturbations supplémentaires de la fonction du tissu adipeux et, finalement, une fibrose du tissu adipeux (**DeBari et Abbott, 2020**). Les macrophages du tissu adipeux sont une composante immunitaire abondante de l'hypertrophie (**Figure 6**), qui joue un rôle clé dans le diabète de type 2 induit par l'alimentation et la RI (**Dahik et al., 2020**).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

II.1.6. Dysfonctionnement mitochondriale et dérèglement du métabolisme énergétique

L'augmentation du métabolisme énergétique provoquée par l'entrée massive de glucose et d'acides gras dans la cellule bêta conduit à une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), à l'origine du stress oxydatif pouvant causer la mort cellulaire. Pour y faire face, la cellule accroît la synthèse d'UCP2 (UnCoupling Protein 2), un agent découplant qui favorise la dissipation de l'énergie excédentaire sous forme de chaleur, au détriment de la production d'ATP **(Prentki, M. et Nolan, C. J. 2006)**. L'ATP joue un rôle clé dans la sécrétion d'insuline, notamment par l'intermédiaire de canaux potassiques dépendants de l'ATP, qui se ferment pour dépolariser la membrane lorsque le rapport ATP/ADP augmente suite au métabolisme du glucose **(Komatsu, M. et al. 2013)**. Outre une réduction du métabolisme mitochondrial affectant la synthèse des cofacteurs nécessaires à la phosphorylation et au renouvellement de l'ATP, la glucolipotoxicité provoque une baisse de l'efficacité de la chaîne respiratoire ainsi qu'un découplage des protons dans la mitochondrie **(Figure 7)**. Ces altérations compromettent le renouvellement optimal de l'ATP et impactent ainsi la fonction des cellules β **(Perrier, 2021)**.

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

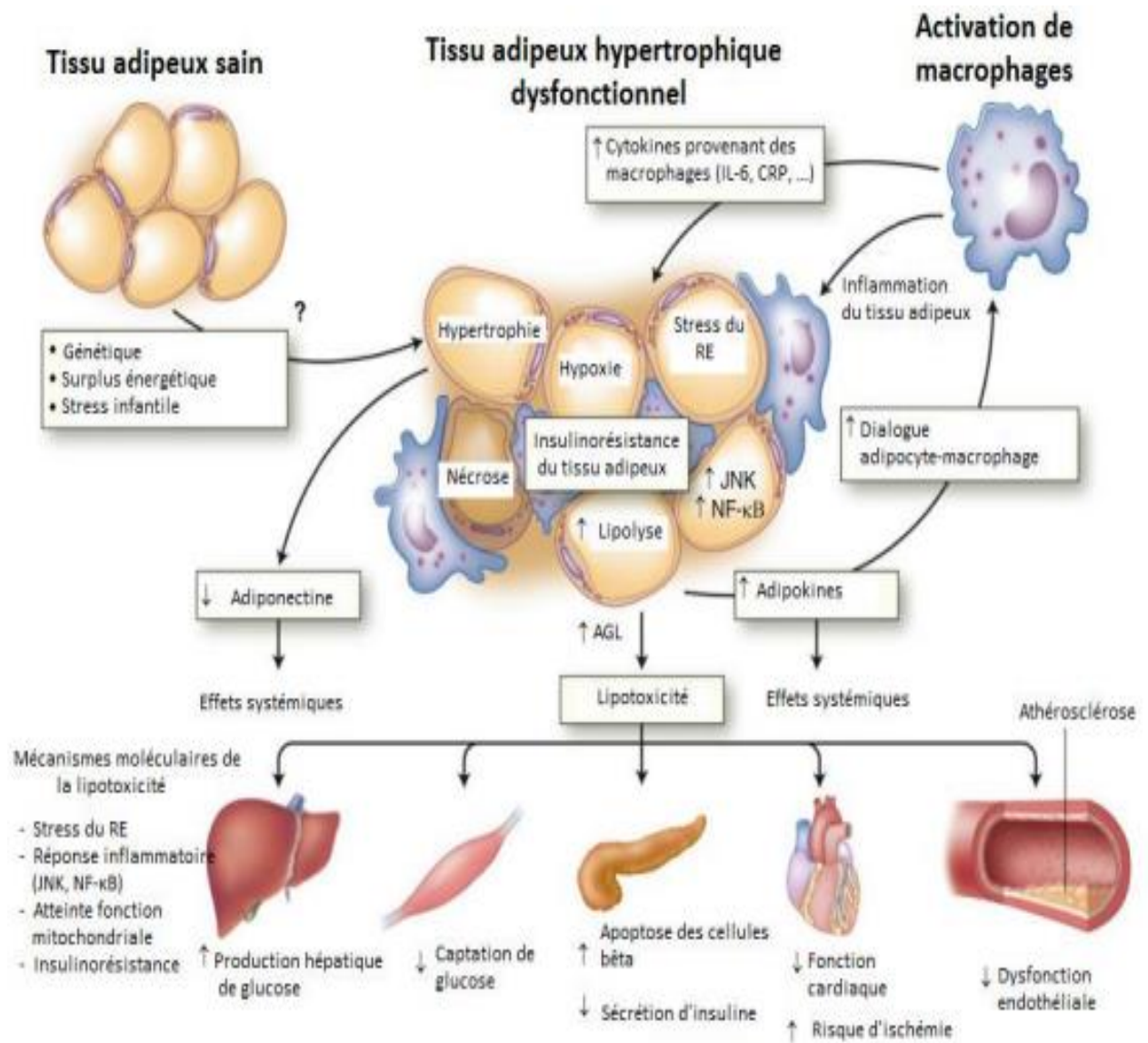


Figure 6. Contribution majeure du tissu adipeux au développement de la résistance à l'insuline (Cusi, 2010).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

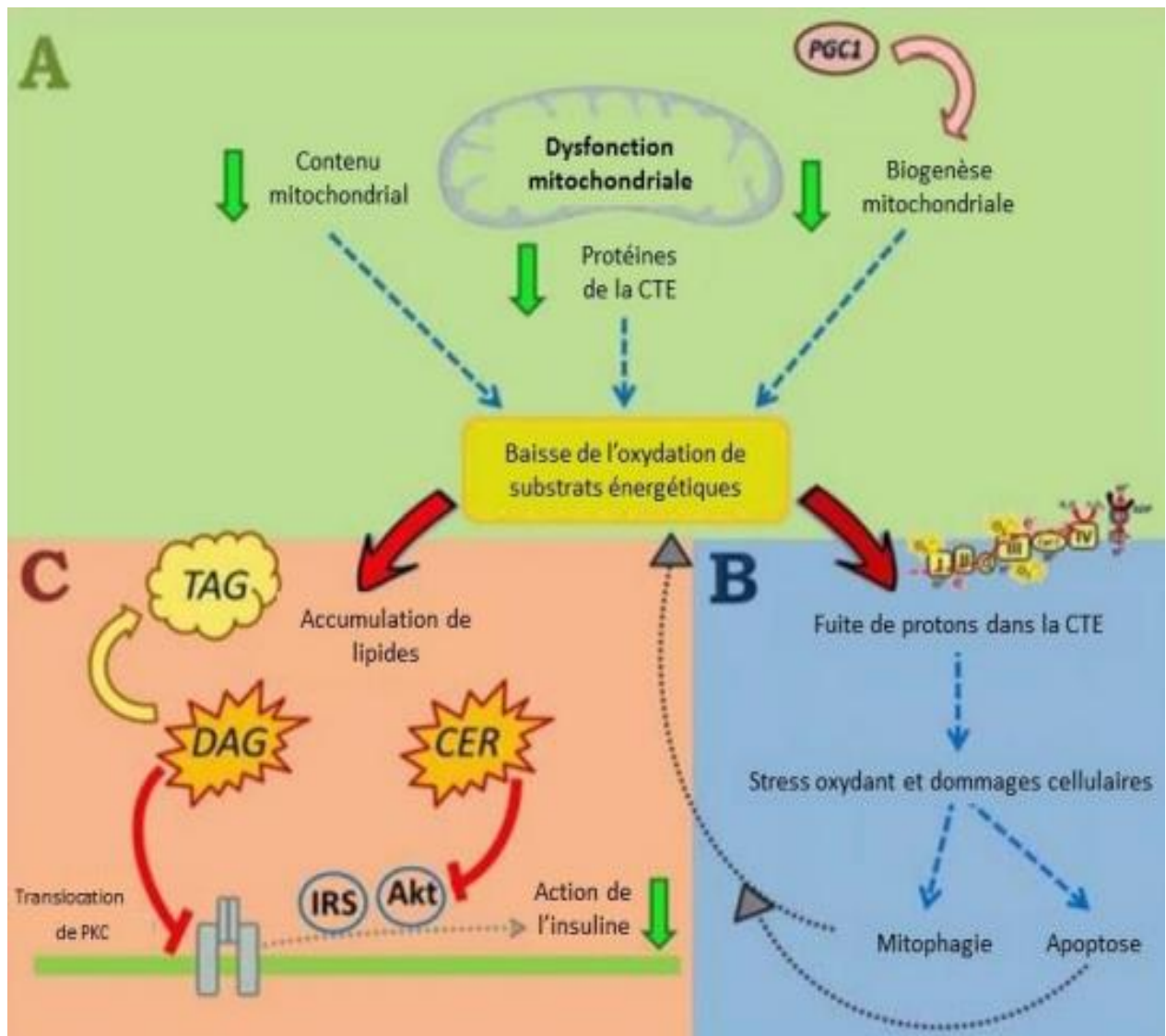


Figure 7. Dysfonctionnement mitochondriale et insulino-résistance (Montgomery et Turner, 2015).

CTE : Chaîne de Transport d'Electrons; CER : Céramides. TAG : triacylglycérol (triglycérides). PKC : protéine kinase C.

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

III. Stress oxydant diabétogène

III.1. Stress oxydant physiologique et physiopathologique

Le stress oxydatif (SO), notion introduite par **Sies et al. (2017)**, correspond à un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants. Ce phénomène pathologique résulte d'une rupture de l'équilibre entre la production de radicaux libres et la capacité antioxydante de l'organisme, favorisant une accumulation de radicaux libres (**Figure 8**). Le stress oxydatif est impliqué dans de nombreuses maladies chroniques (**Fratta et al., 2020**). Les radicaux libres sont des molécules hautement réactives, caractérisées par la présence d'au moins un électron non apparié. Ils incluent des dérivés des ERO et des espèces réactives de l'azote (RNS), jouant un rôle crucial dans l'initiation du SO (**Zarkovic, 2020**). Les ERO intracellulaires sont principalement composées de O_2^- et ses dérivés. Les trois principales formes réactives sont l'anion superoxyde (O_2^-), le radical hydroxyle ($\bullet OH$, le plus réactif) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (**Figure 9**) (**Nakai et Tsuruta, 2021**). Cependant, Fe^{2+} et Cu^+ peuvent réagir avec des électrons non appariés, endommageant les protéines, les acides nucléiques et les lipides, et formant des produits réticulés toxiques (**Sies et al., 2017**).

Les mitochondries sont la principale source d'ERO et une cible clé du stress oxydatif (**Dan et al., 2015**). La CTE est essentielle à la fonction mitochondriale, utilisant le transfert d'électrons pour créer un gradient de protons qui entraîne la production d'ATP via l'ATP synthase F_1F_0 (**Nolfi-Donagan et al., 2020**). L'activation du pore de transition de perméabilité mitochondriale (MPTP) augmente également la libération d'ERO (**Zorov et al., 2014**).

Ce stress peut être exacerbé par des facteurs endogènes, tels que des déséquilibres métaboliques, des dommages mitochondriaux, des dérèglements du système immunitaire et des produits inflammatoires, qui augmentent la production de ERO (**Liu et al., 2021**). De plus, des facteurs exogènes comme les rayonnements ionisants, les xénobiotiques, la lumière ultraviolette, l'abus d'alcool et le tabagisme contribuent à l'apparition et à la progression du vieillissement et des maladies métaboliques en favorisant également la production de ERO dans l'organisme (**Figure 10**) (**Ruzza et al., 2021**).

La production excessive des ERO peut provoquer des dommages aux lipides, aux protéines et à l'ADN (**Figure 11**) entraînant une réduction de la prolifération cellulaire et une augmentation de la mortalité cellulaire (**Poljsak et al. 2013 ; Halim et Halim 2019**).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

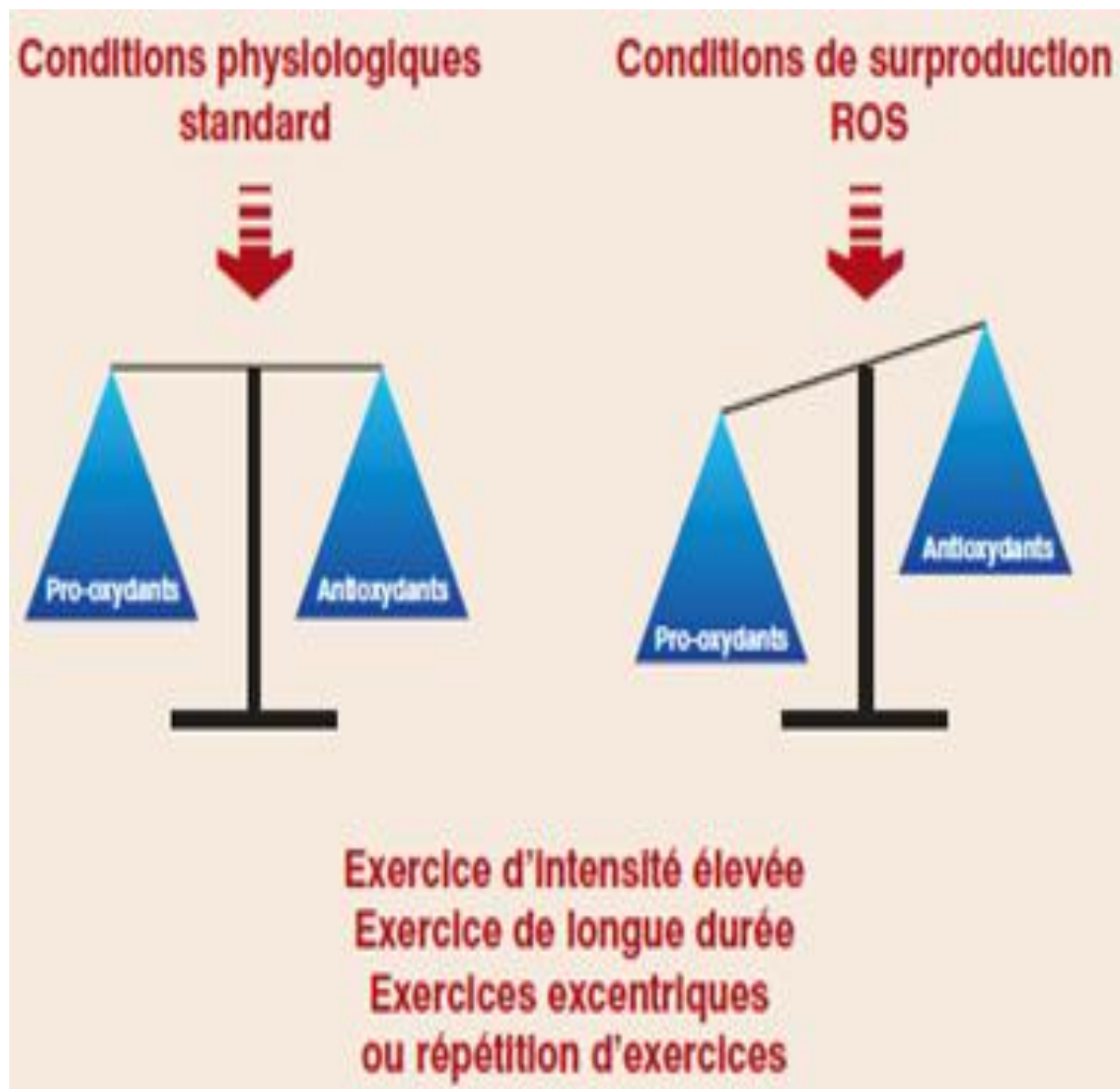


Figure 8. La balance entre le système de défense antioxydant et la libération des espèces oxygénées réactives (Pincemail &al., 2012).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

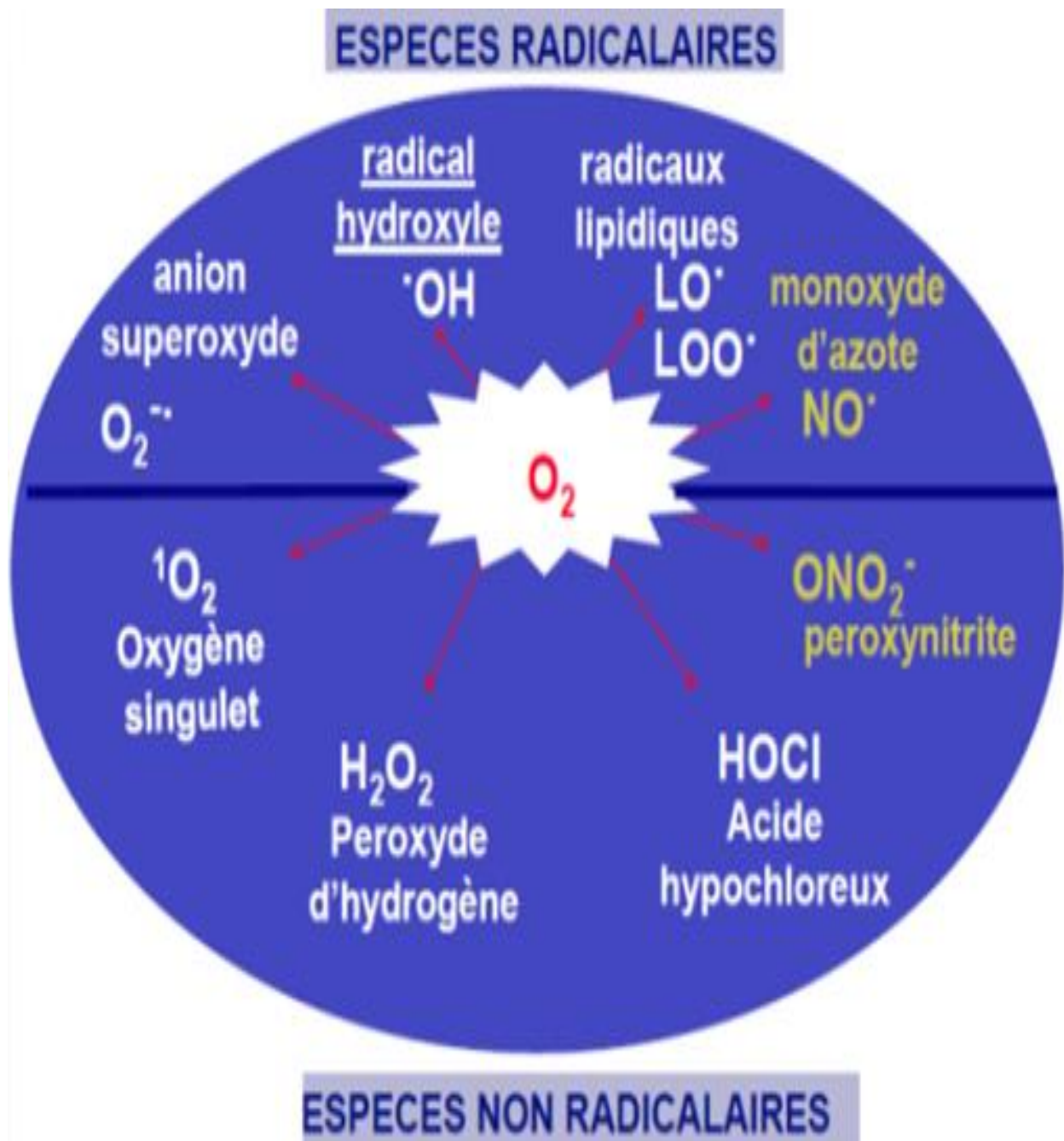


Figure 9. Espèces oxygénées réactives (ERO) (Boucelha et Djabbar, 2014).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

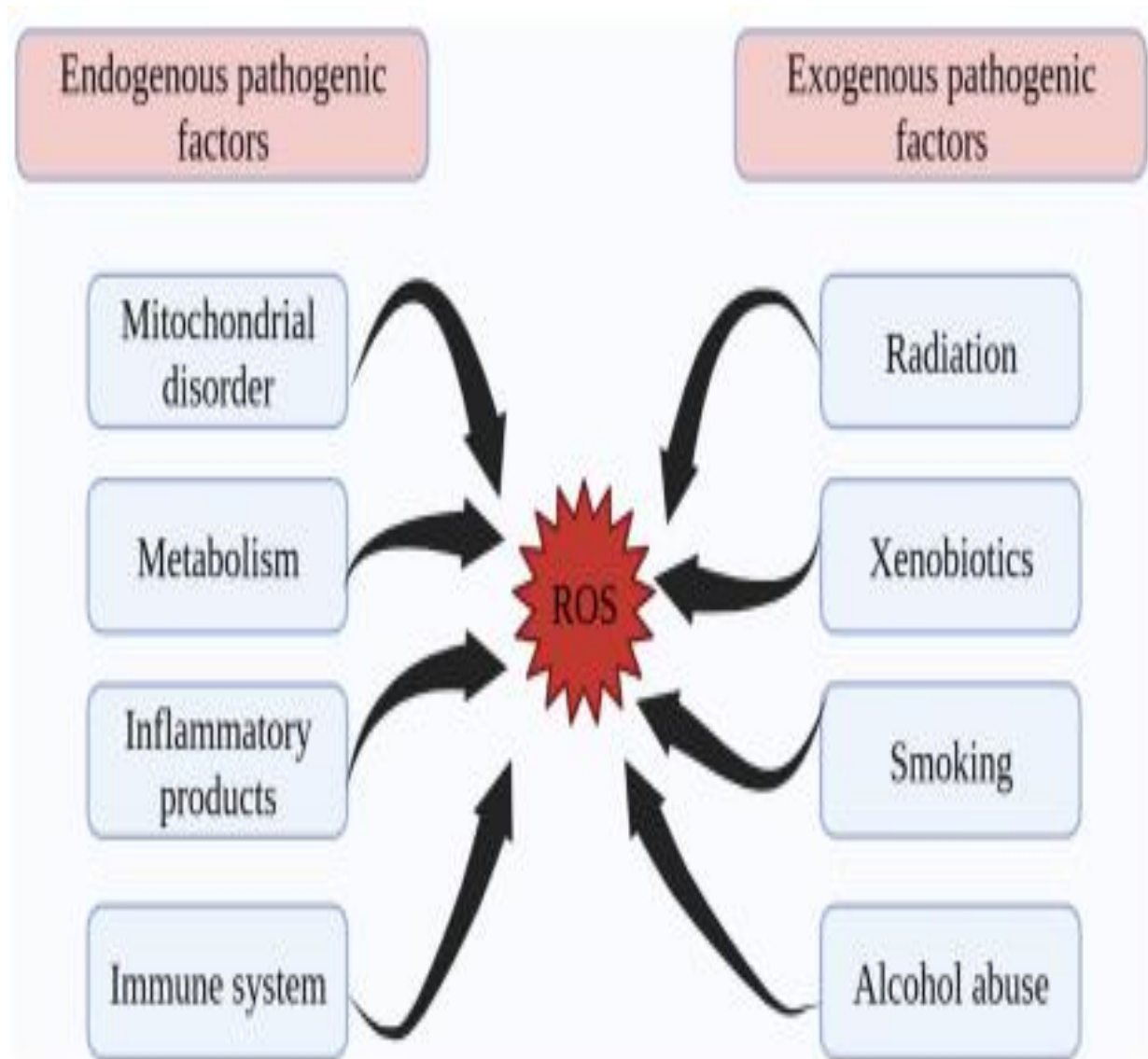


Figure 10. Facteurs endogènes et exogènes des ERO (Zhang et al., 2023).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

L'attaque radicalaire de l'ADN peut entraîner l'oxydation des bases, provoquant diverses altérations, et perturber la liaison entre la base et le désoxyribose, générant des sites abasiques ou des cassures en simple brin (**Burton et Jauniaux, 2011 ; Charbon et al., 2014**). Ces modifications compromettent la fonction mitochondriale, produisent des espèces mutagènes et activent des mécanismes de réparation (**Bensakhria, 2018**), ce qui peut gravement perturber la réplication du génome. Plusieurs systèmes de réparation de l'ADN existent, dont l'efficacité varie selon l'âge et le type cellulaire. Un contrôle défaillant de la division cellulaire peut alors conduire à l'apoptose ou à la formation de tumeurs (**Florence, 2016**).

L'abstraction d'un atome d'hydrogène à partir des acides gras polyinsaturés des phospholipides membranaires déclenche la peroxydation lipidique, favorisant la propagation des réactions radicalaires (**Sharma et al., 2012**).

Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont celles portant un groupement sulfhydryle (SH), notamment de nombreuses enzymes et protéines de transport, susceptibles d'être oxydées ou inactivées. Ces altérations provoquent une perte de leurs fonctions biologiques et augmentent leur fragilité face aux protéases. Les protéines oxydées deviennent hydrophobes, soit par perte de groupements amines ionisables, soit par exposition de zones hydrophobes, formant des agrégats anormaux dans et autour des cellules. Ces agrégats, souvent associés à des lipides, participent à la formation des dépôts de lipofuscine observés dans les tissus des individus âgés (**Meghlaoui et al., 2022**).

III. 2. Interaction stress oxydant / diabète

Dans le cadre du diabète de type 2, l'hyperglycémie chronique agit comme un facteur majeur d'aggravation du stress oxydatif, qui constitue un élément pathophysiologique clé dans le développement, la progression de la maladie et ses complications. Ce stress oxydatif provoque des dommages aux lipides, aux protéines et à l'ADN, contribuant ainsi à la dysfonction endothéliale, à l'inflammation vasculaire et aux événements cardiovasculaires secondaires (**Caturano et al., 2023**).

Défini comme un déséquilibre entre la production des ERO et la capacité de l'organisme à détoxifier ces intermédiaires réactifs ou à réparer les dommages causés, le stress oxydatif est désormais reconnu comme un moteur clé des lésions cellulaires chez les patients diabétiques (**Panth et al., 2016**). Des niveaux élevés de glucose dans le sang stimulent plusieurs voies qui augmentent la production des ERO, notamment la formation de produits de glycation avancés

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

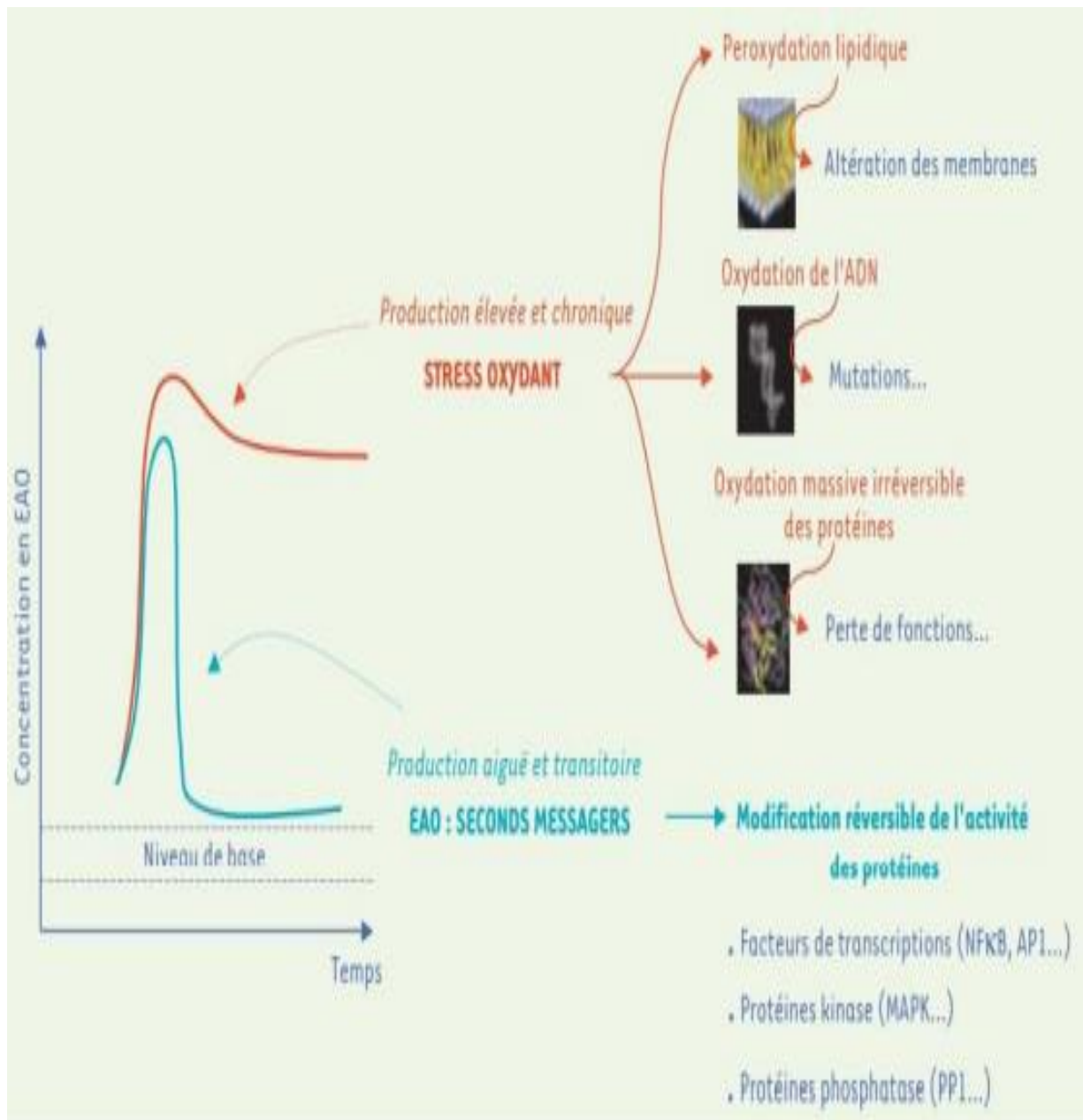


Figure 11. Conséquences des ERO sur les molécules biologiques (Carriere et al., 2017).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

(AGEs), l'activation de la voie des polyols et la dysfonction mitochondriale (**Forman et Zhang, 2021**).

Ces processus génèrent des ERO excessifs qui submergent les défenses antioxydantes de l'organisme, préparant ainsi le terrain pour des dommages tissulaires étendus (**Halliwell, 2024**). Ce stress oxydatif accru entraîne une résistance à l'insuline, altérant la tolérance au glucose, provoquant une dyslipidémie et conduisant à une dysfonction des cellules β (**Tangvarasittichai, 2015**).

Dans le diabète sucré, une glycémie élevée augmente la production d'ERO mitochondriale et modifie la morphologie mitochondriale. Des niveaux élevés de glucose prolongés entraînent une production excessive de NADH et de FADH₂ dans le cycle de l'acide tricarboxylique, submergeant la CTE et créant un gradient de tension mitochondriale maximal (**Brownlee, 2005**). Cependant, une production excessive de superoxyde (O₂⁻) submerge les défenses antioxydantes, entraînant un SO, une altération de la respiration cellulaire, l'apoptose et un dysfonctionnement tissulaire (**Shopit et al., 2020**). Le complexe I (NADH oxydoréductase) et le complexe III (cytochrome bc₁ oxydoréductase) sont les principaux sites de production de superoxyde dans la CTE (**Cadenas, 2018**). La fonction PHOSOX mitochondriale et les dommages à l'ADNmt sont étroitement liés au stress oxydatif (**Lin et Beal, 2006**). Le SO induit par une glycémie élevée et le dysfonctionnement mitochondrial interagissent pour favoriser la progression du diabète et de ses complications (**Alnahdi et al., 2019**).

III.3. L'hyperglycémie chronique et anomalies des voies métaboliques du stress oxydatif

L'hyperglycémie chronique active plusieurs voies métaboliques impliquées dans le stress oxydatif, notamment celles des produits finaux de glycation avancée (AGEs), la protéine kinase C (PKC), le polyol et les hexosamines. Cette activation favorise la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans les mitochondries et le cytoplasme, entraînant un dysfonctionnement mitochondrial, un stress oxydatif accru, une dysfonction cellulaire et l'aggravation de la progression pathologique (**Figure 12**) (**Sul et Ra, 2021**). Par ailleurs, les AGEs stimulent la production d'ERO, augmentent l'expression de l'angiopoïétine endothéliale 2 (Ang-2) et sensibilisent les cellules aux facteurs pro-inflammatoires tels que la molécule d'adhésion vasculaire VCAM-1, contribuant ainsi aux complications vasculaires du diabète (**Yao et al., 2007**). Formés via une glycosylation non enzymatique, les AGEs se lient à leurs récepteurs spécifiques (RAGEs), initiant des cascades inflammatoires et oxydatives (**Lee et al., 2022**), altérant la structure et la fonction protéique, et perturbant les processus

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

physiologiques normaux (**Julius, 2019**). Le stress oxydatif induit par les AGEs perturbe la chaîne de transport des électrons (CTE), amplifiant la production d'ERO (**Akhter et al., 2021**). Cet accroissement d'ERO favorise lui-même la formation de AGEs, établissant un cercle vicieux délétère (**Moldogazieva et al., 2019**). L'interaction des AGEs avec les RAGEs active également des voies de signalisation inflammatoires et fibrotiques conduisant à des réponses cellulaires délétères (**Wang et al., 2020**). Dans un contexte hyperglycémique, la voie des polyols est stimulée (**Garg et Guptan, 2022**) : le glucose est transformé en sorbitol par l'aldose réductase, puis converti en fructose via la sorbitol déshydrogénase (SDH), un processus consommant du NADPH. La déplétion du NADPH compromet la régénération du glutathion réduit (GSH), principal antioxydant cellulaire, et diminue ainsi la capacité antioxydante globale (**Niimi et al., 2021**). De plus, l'accumulation de sorbitol induit un stress osmotique intracellulaire et favorise la formation de AGEs, exacerbant la sensibilité au stress oxydatif et contribuant aux neuropathies périphériques diabétiques (DPN) et à la rétinopathie diabétique (DR) (**Ighodaro, 2018**). Des recherches font également état du rôle de l'aldose réductase dans l'activation de l'inflammasome NLRP3 : son inhibition réduit l'activation inflammatoire, diminue la production de médiateurs pro-inflammatoires et atténue la génération d'ERO en situation de stress oxydatif, suggérant un rôle clé de cette enzyme dans l'immunité innée via l'inflammasome NLRP3 (**Pal et al., 2017**). Par ailleurs, l'hyperglycémie stimule la glycolyse, ce qui élève la production de diacylglycérol (DAG). Simultanément, l'inhibition de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH), enzyme centrale de la glycolyse, intensifie l'activité du DAG et active la voie de la PKC (**Volpe et al., 2018**). L'activation de la PKC constitue un mécanisme principal du stress oxydatif induit par l'hyperglycémie (**González et al., 2023**) ; elle est amplifiée par le stress oxydatif, l'angiotensine II, le facteur de croissance dérivé des plaquettes et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), majorant ainsi leurs effets cytopathologiques (**Waldron et al., 2004**). La signalisation par PKC favorise la production accrue de facteurs inflammatoires et de VEGF, participant activement au développement des complications liées au diabète (**Min et al., 2017**). Enfin, l'activation de la PKC aggrave la dysfonction endothéliale en inhibant la synthèse de l'oxyde nitrique endothélial (eNOS) et en réduisant la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) (**Naruse et al., 2006**).

La voie des hexosamines contribue au développement du diabète sucré et de ses complications (**Giacco et Brownlee, 2010**). L'hyperglycémie agit comme un interrupteur qui déclenche la production ds ERO, inhibant l'activité de la GAPDH et favorisant la conversion

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

du fructose-6-phosphate (G-6-P) en uracil-N-acétylglucosamine diphosphate (UDP-GlcNAc) **(Nie et Yi, 2019)**. Ceci s'accompagne d'une augmentation des ERO et des facteurs fibrogéniques en aval de la voie, induisant un SO mitochondrial et étant étroitement associé à l'épaississement de la membrane basale dans la néphropathie diabétique **(Daniels et al., 2020)**.

IV. Inflammation chronique et diabète

L'hyperglycémie chronique associée au diabète exerce de multiples effets délétères sur l'organisme. Des concentrations élevées de glucose dans le sang facilitent la formation des produits de glycation avancée (AGEs), issus de réactions non enzymatiques entre le glucose et des protéines ou lipides. Ces AGEs s'accumulent dans les tissus et participent au développement des complications diabétiques en se liant à leurs récepteurs spécifiques (RAGEs), initiant ainsi une réponse pro-inflammatoire **(Ranbhise et al., 2010)**. Cette liaison active plusieurs voies inflammatoires, dont la voie NF- κ B, qui stimule la production de cytokines pro-inflammatoires. Cet état d'inflammation de bas grade persistant dans le diabète entraîne des dommages tissulaires, y compris aux vaisseaux sanguins, aux nerfs et à d'autres organes. Ce processus inflammatoire chronique influence également la réponse immunitaire, rendant plus difficile la résolution des infections et entraînant une mauvaise cicatrisation **(Kolb et Mandrup-Poulsen, 2010)**. L'hyperglycémie altère la fonction immunitaire de plusieurs manières. Des niveaux élevés de glucose inhibent la fonction des neutrophiles, essentiels pour éliminer les infections bactériennes. De plus, le diabète modifie le fonctionnement des macrophages et des cellules T, qui sont cruciaux pour une réponse immunitaire appropriée **(Touch et al., 2017)**. Le syndrome métabolique englobe spécifiquement un ensemble de maladies liées à une alimentation excessive et à une activité physique insuffisante, dans des conditions où une inflammation chronique subaiguë constitue une cause mécaniste commune et potentiellement unificatrice. Cela s'accompagne de l'activation d'au moins deux voies inflammatoires majeures : les kinases activées par le stress Jun N-terminal (JNK) et le facteur de transcription NF-kappaB. Cet état inflammatoire, par la production de cytokines pro-inflammatoires, est amplifié par les adipokines. Plusieurs études ont démontré que les adipokines stimulent des réponses inflammatoires supplémentaires dans l'obésité et favorisent les maladies métaboliques et cardiovasculaires induites par l'obésité **(Tsalamandris et al., 2019)**.

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

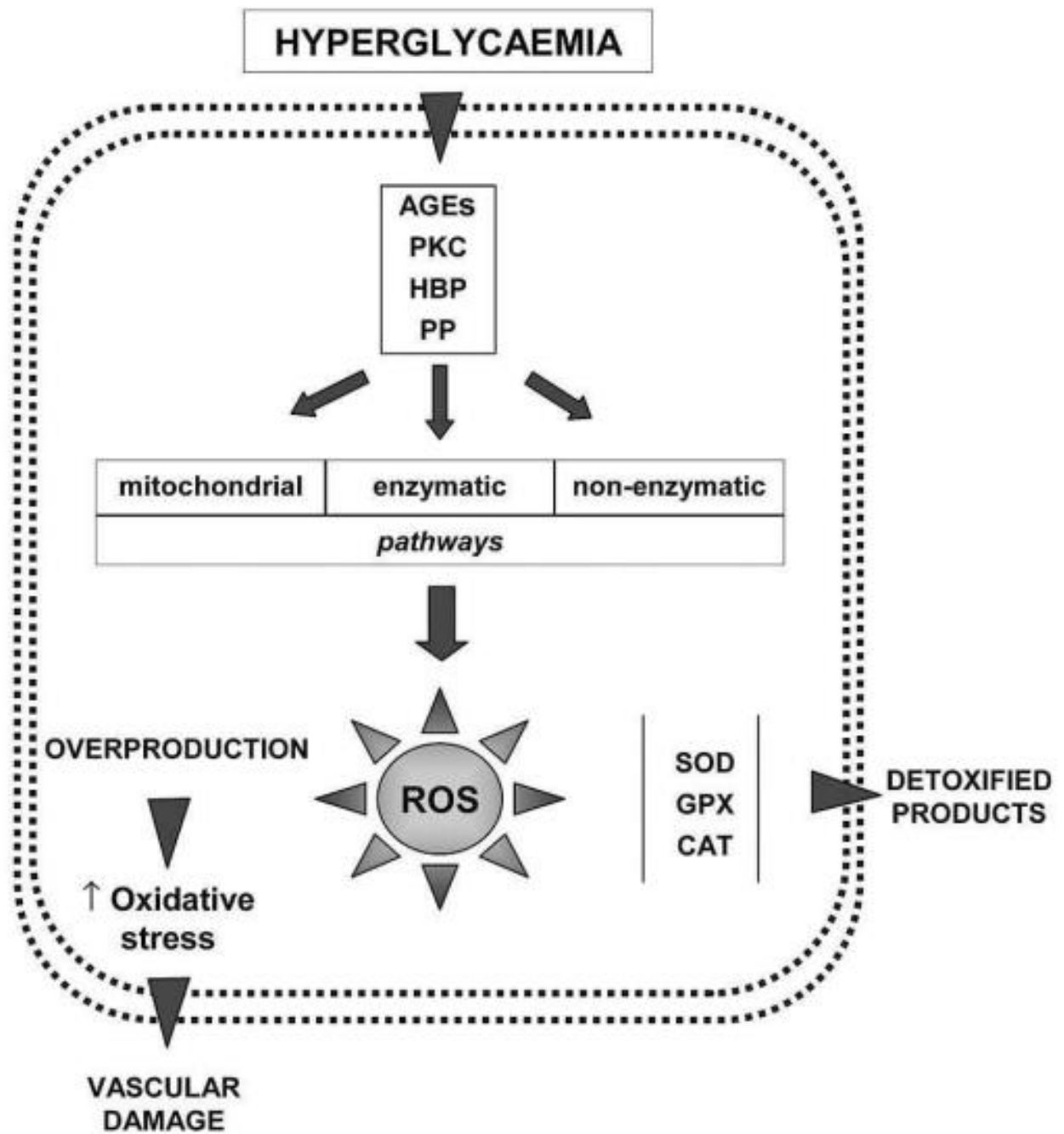


Figure 12. Mécanismes de libération des espèces oxygénées réactives dans le cas du diabète (Sul et Ra, 2021).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

Indépendamment des mécanismes étiopathogéniques sous-jacents aux différents types de diabète, un élément commun prédominant est l'inflammation des îlots de Langerhans, notamment des cellules bêta pancréatiques (insulite), dans le cadre d'un processus auto-inflammatoire conduisant à une réduction de la masse et de la fonction des cellules bêta (**Brooks-Worrell et Palmer, 2012**). Il a été postulé que, chez les individus présentant une prédisposition génétique, les cellules bêta « stressées » pourraient induire une inflammation locale, altérant ainsi l'équilibre entre la masse cellulaire et la fonction des cellules bêta au sein des îlots (**Halban et al., 2014**). Des modèles expérimentaux ainsi que des études observationnelles humaines ont démontré le rôle essentiel des macrophages dans l'inflammation des îlots caractéristique du diabète de type 2 (**Jourdan et al., 2013**). Il est probable que d'autres populations cellulaires immunitaires contribuent également à cette inflammation, tandis que l'auto-immunité des îlots a été proposée comme facteur aggravant le déclin fonctionnel des cellules bêta dans le diabète de type 2 (**Brooks-Worrell et al., 2014**). Parmi les stimuli incitant les macrophages des îlots à sécréter de l'interleukine-1 bêta (IL-1beta), figurent les acides gras libres (AGL) et les endocannabinoïdes. Les AGL peuvent eux-mêmes induire la production et la libération d'IL-1beta ainsi que de cytokines pro-inflammatoires dépendantes de l'IL-1 dans les îlots pancréatiques, favorisant un état inflammatoire chronique. De plus, l'IL-1beta, après sa sécrétion initiale, exerce une régulation positive autocrine sur sa propre expression dans les cellules bêta, ce qui accroît la synthèse de monoxyde d'azote (NO). Cette augmentation provoque une diminution de la concentration d'ATP mitochondrial, pouvant induire une dysfonction cellulaire supplémentaire et une altération de la sécrétion d'insuline (**Yang et al., 2010**). L'activation du système immunitaire joue un rôle central dans la survenue et la progression du diabète de type 2 (T2D), avec une implication conjointe des immunités adaptative et innée dans l'inflammation du tissu adipeux. Le basculement phénotypique des macrophages de la forme anti-inflammatoire M2 vers une augmentation des macrophages M1 pro-inflammatoires constitue un facteur clé dans l'initiation et l'amplification de l'inflammation des îlots (**Sell et al., 2012**). Toutefois, les données suggèrent que le recrutement des lymphocytes B et T précède celui des macrophages dans le tissu adipeux (**Nikolajczyk et al., 2011**). Enfin, plusieurs autres organes — notamment le foie, le système nerveux et potentiellement le muscle squelettique — participent à l'homéostasie métabolique et contribuent à l'état inflammatoire observé dans le diabète de type 2 (**Figure 13**) (**Kiechl et al., 2013**).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

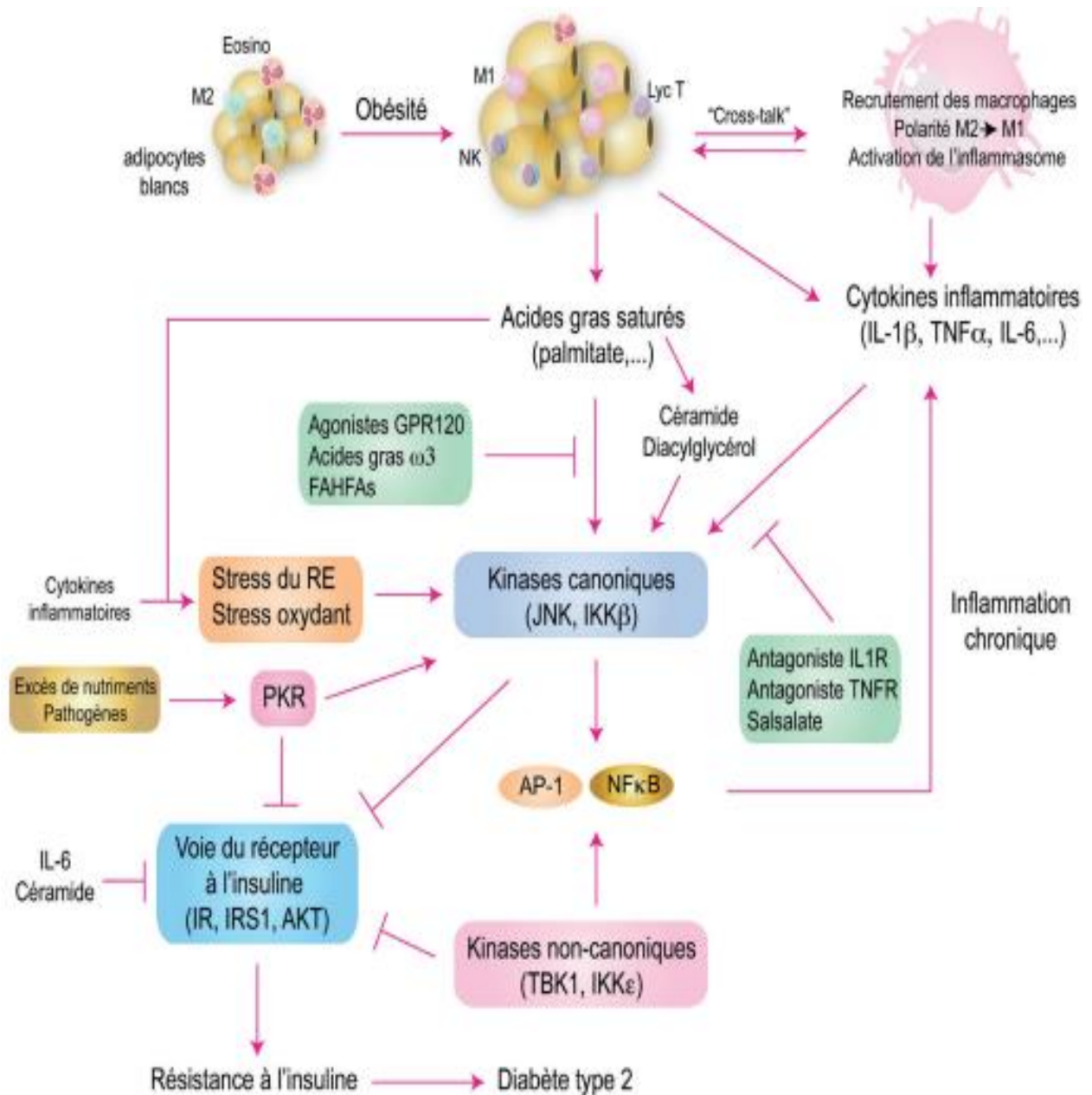


Figure 13. L'inflammation métabolique dans le cas du diabète de type 2 (Dali-Youcef, 2015).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

V. Impact du fructose dans l'induction du diabète nutritionnel

Des études épidémiologiques ont établi une corrélation entre une consommation élevée de boissons sucrées riches en fructose et une augmentation significative du risque d'obésité, de syndrome métabolique et de diabète de type 2 (**Figure 14**). La réduction de l'apport en fructose permet de diminuer l'accumulation de lipides hépatique et d'améliorer la sensibilité à l'insuline, soulignant ainsi l'implication du fructose dans la pathogénie du diabète. Par ailleurs, une exposition chronique au fructose entraîne une diminution de la sécrétion d'adiponectine, exacerbant la résistance à l'insuline, ainsi qu'une altération de la régulation de l'appétit via une résistance à la leptine, conduisant à une augmentation de l'ingestion calorique et à une détérioration du profil métabolique (**Agarwal et al., 2024**).

Le fructose génère un SO par plusieurs mécanismes. Sa structure distincte du glucose entraîne des dommages hépatocellulaires plus importants. Une charge aiguë en fructose cause une fructosylation des protéines, sept fois plus rapide que la glycation par le glucose, et produit 100 fois plus d'ERO (**Lim et al., 2010**). Un apport prolongé en fructose chez les souris augmente l'accumulation hépatique de carboxyméthyllysine, un produit de glycation (**Mastrocola et al., 2016**).

De plus, la phosphorylation du fructose consomme de l'ATP, entraînant une carence en phosphate et une accumulation d'AMP, ce qui augmente la synthèse d'acide urique (**Theytaz et al., 2014**). L'acide urique stimule ensuite la production des ERO (**Lanaspa et al., 2012**).

Le métabolisme hépatique du fructose conduit à la formation de composés tels que le méthylglyoxal, un agent glyquant très réactif qui induit un stress cellulaire et perturbe l'insulino-sécrétion (**Wei et al., 2013**). Sous alimentation standard, le taux de formation de MG représente 0,1 % à 0,4 % du flux glycolytique (**Allaman et al., 2015**), mais un flux glycolytique accéléré avec le fructose augmente cette formation. De plus, la dysfonction mitochondriale peut être induite par la lipotoxicité liée aux perturbations du métabolisme lipidique hépatique causées par le fructose (**Alwahsh et al., 2014**).

Les mécanismes en question comprennent une réduction de la dégradation des lipides, résultant d'une expression diminuée du PPAR α , qui régule les gènes de la β -oxydation, notamment la Carnitine Palmitoyl Transferase 1 (CPT1), et une baisse de l'élimination des

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

lipides due à une expression inférieure de la protéine de transfert des triglycérides microsomaux (MTP), impliquée dans la production de VLDL (**Jegatheesan, 2015**).

Une consommation excessive de fructose est fortement impliquée dans le développement et la progression du diabète de type 2 en raison de multiples perturbations métaboliques. Le fructose est principalement métabolisé dans le foie, où il bypass des étapes régulatrices clés de la glycolyse, entraînant une augmentation de la lipogenèse de novo hépatique. Ce phénomène provoque une accumulation de triglycérides et une production accrue de VLDL, conduisant à une hypertriglycémie postprandiale et favorisant l'adiposité viscérale. Cette accumulation de graisse viscérale aggrave la résistance à l'insuline au niveau du tissu adipeux et du foie, éléments centraux dans la pathogenèse du diabète de type 2 (**Młynarska et al., 2025**). Ce déséquilibre entre les LDL et la sécrétion de VLDL peut altérer la chaîne respiratoire mitochondriale et provoquer un découplage de la phosphorylation oxydative, augmentant ainsi la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Satapati et al., 2012**). L'effet d'un régime riche en fructose sur l'inflammation est bien documenté (**Dekker et al., 2010**). Le rôle spécifique du métabolisme hépatique du fructose dans l'inflammation hépatique est illustré par la protection conférée par le knockout de la fructokinase contre la stéatohépatite induite par un régime riche en graisses et en sucres (**Ishimoto et al., 2013**). L'accumulation de graisse ectopique dans le foie accroît la vulnérabilité des hépatocytes au stress cellulaire, initiant un processus inflammatoire (**Zámbó et al., 2013**). Par ailleurs, ce stress cellulaire est amplifié par l'inflammation déclenchée par l'activation des récepteurs TLR4 présents sur les cellules de Kupffer, via la synthèse par le fructose d'acides gras saturés comme le palmitate, capables d'activer ces récepteurs hépatiques (**Baffy, 2009**). L'activation de la voie TLR4/iNOS/NFκB induit un stress oxydatif dans les hépatocytes par la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNFα, sécrétées par les cellules de Kupffer. Ces phénomènes sont renforcés par l'augmentation des macrophages pro-inflammatoires M1 par rapport aux macrophages anti-inflammatoires M2, processus induit par les lipides (**Galván-Peña et O'Neill, 2014**). L'association du stress du réticulum endoplasmique et de l'inflammation provoque la libération de médiateurs comme les cytokines, hépatokines, glucides et dérivés lipidiques, appelés DAMPs (damage associated molecular pattern), qui signalent à l'échelle systémique et modifient le métabolisme global (**Jegatheesan et De Bandt, 2017**).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

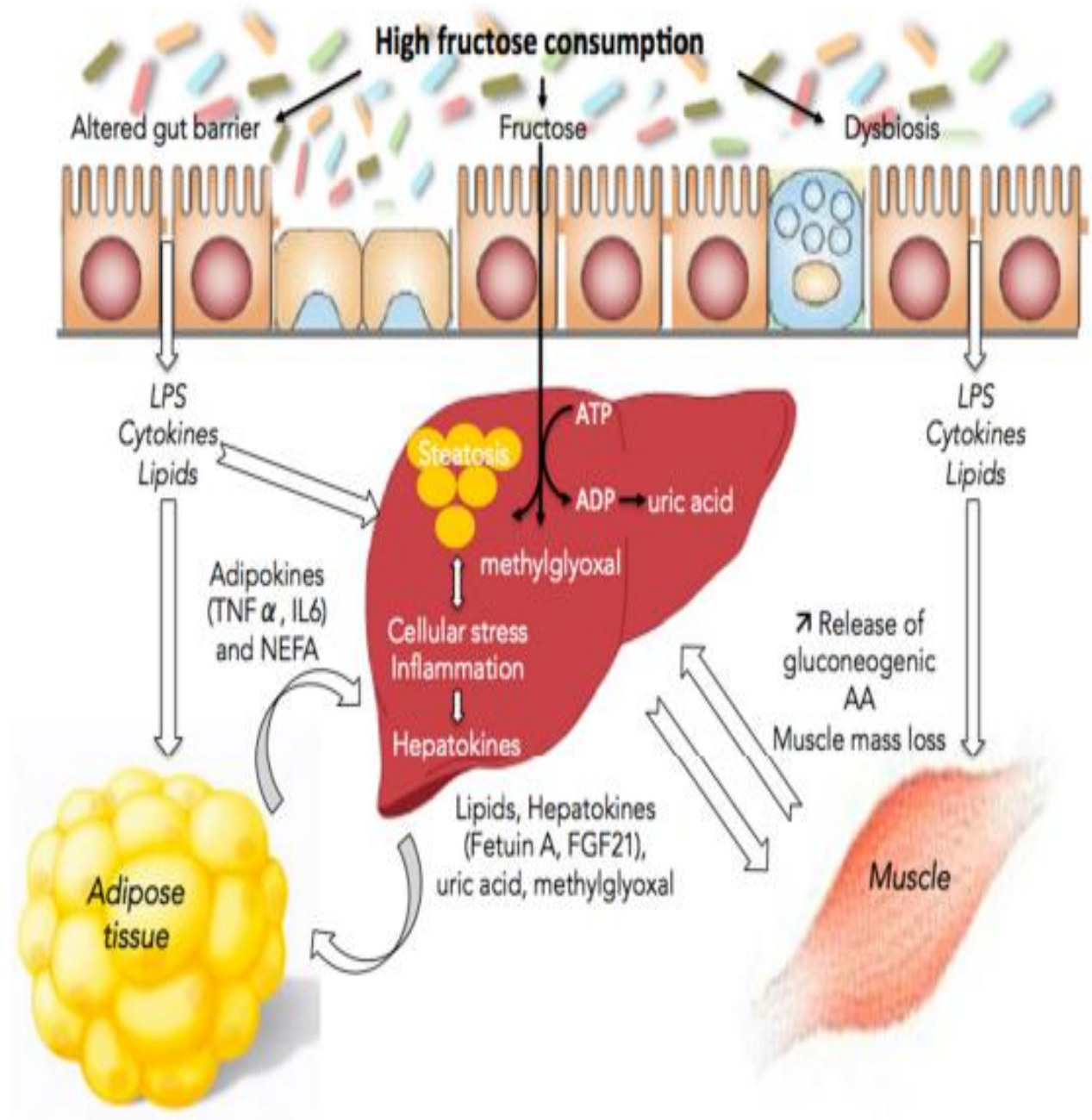


Figure 14. Conséquences métabolique de la consommation excessive du fructose (Jegatheesan et De Bandt, 2017).

PARTIE I : ETAT ACTUEL DU SUJET

VI. Mécanisme d'action de la metformine dans la prise en charge thérapeutique du diabète

La metformine constitue le traitement initial privilégié du diabète de type 2. Au-delà de ses effets sur le diabète, elle peut présenter des propriétés anti-âge, antivirales et anti-inflammatoires, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour élucider pleinement son mécanisme d'action. Historiquement, le foie a été identifié comme le principal site de réduction de la production de glucose par la metformine; toutefois, des preuves croissantes indiquent que le tractus gastro-intestinal joue aussi un rôle clé dans son action (**Figure 15**). Au niveau gastro-intestinal, la metformine influence l'absorption et l'assimilation du glucose, stimule la sécrétion du GLP-1, modifie la composition et la structure du microbiote intestinal et module la réponse immunitaire. Ses effets indésirables, notamment les troubles gastro-intestinaux rencontrés par les patients, ne peuvent être ignorés (**Cheng et al., 2024**). La metformine lutte contre la résistance à l'insuline et abaisse la glycémie sans provoquer de prise de poids. Elle améliore le métabolisme lipidique, diminue l'inflammation et réduit le risque cardiovasculaire. Elle peut être associée à d'autres antidiabétiques, est utilisée en prédiabète et parfois pendant la grossesse. Son efficacité et sa sécurité en font une molécule étudiée pour d'autres applications cliniques (**Bailey, 2024**). L'efficacité de la metformine pour diminuer la glycémie réside principalement dans une réduction de la production hépatique de glucose, ce qui agit surtout sur la réduction de la glycémie basale à jeun (**Foretz et al., 2023**). Cependant, elle exerce aussi des effets hypoglycémiant via une augmentation du métabolisme anaérobie du glucose au niveau intestinal et une élimination périphérique du glucose stimulée par l'insuline (**Herman et al., 2022**). Les concentrations sanguines de glucose diminuent progressivement au cours des deux premières semaines de traitement, puis lors de l'ajustement posologique. L'efficacité dépend de multiples facteurs, notamment la gravité de l'hyperglycémie initiale, le degré de dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques, l'étendue de la résistance à l'insuline et l'expression des transporteurs facilitant l'absorption cellulaire de la metformine (**Bailey, 2014**).

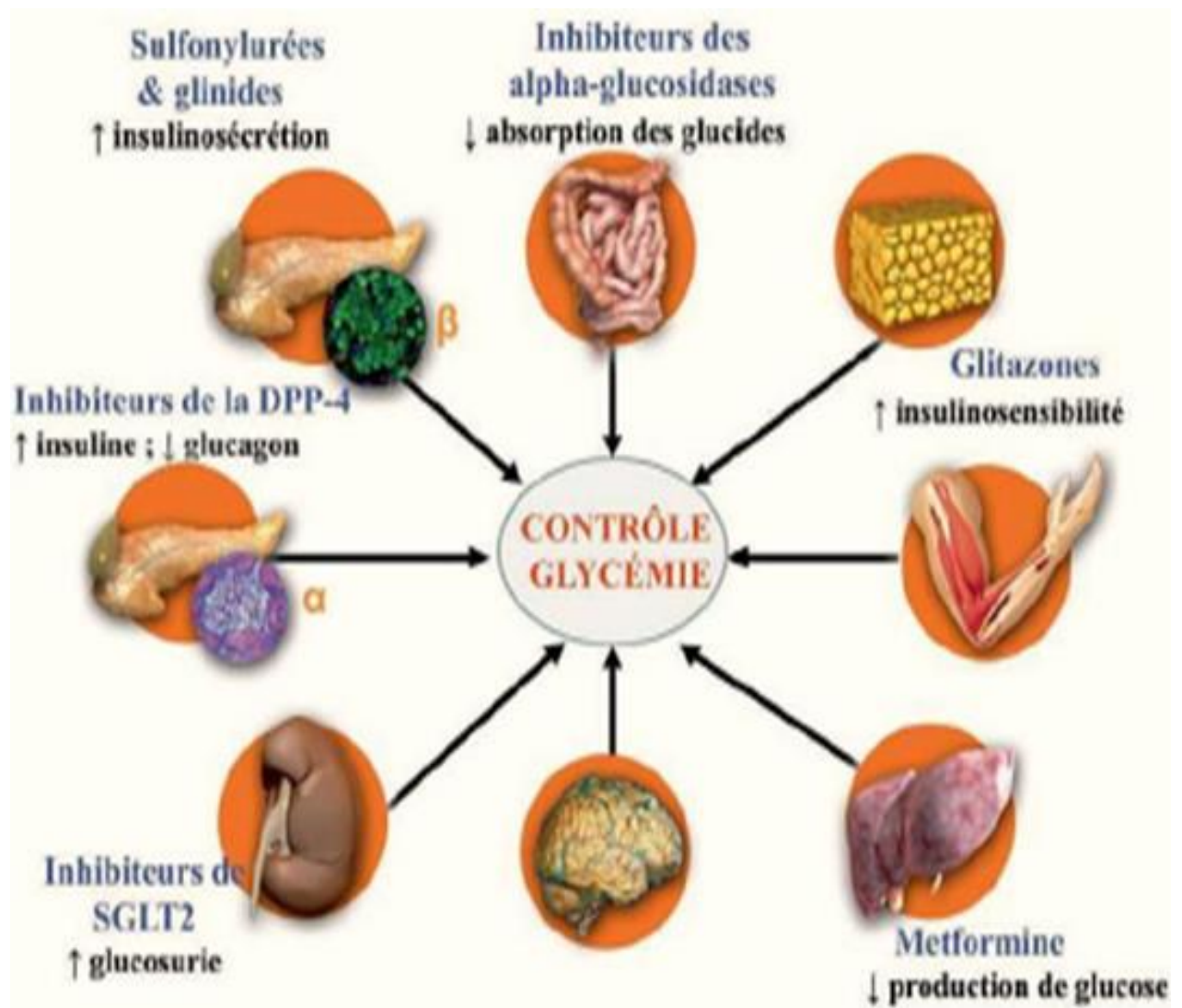


Figure 15. Les sites majeurs et les mécanismes d'action impliqués de différentes classes d'antidiabétiques oraux (Scheen, 2015).

MATERIEL & METHODES

!

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

I. Préparation du matériel végétal et extraction de l'huile de noyaux de dattes

Les noyaux de dattes utilisés dans cette étude proviennent de la variété du palmier dattier (*Phoenix dactylifera* L.), récoltée dans des palmeraies situées dans la région aride du sud-est de l'Algérie, précisément dans la province de Biskra. L'extraction solide-liquide de l'huile des noyaux de dattes (HND) a été réalisée par la méthode de Soxhlet, avec du n-hexane comme solvant d'extraction. Pour cela, 30 g de noyaux broyés ont été placés dans un dé à coudre, puis insérés dans un extracteur Soxhlet (SOXTHERM, Gerhardt, Allemagne), suivant la procédure décrite par **Wildana et al. (2012)**. Un reflux de 250 mL de n-hexane a été appliqué pendant 6 heures, avec une élévation progressive de la température jusqu'à 180 °C, conformément aux recommandations optimales pour maximiser le rendement lipidique des matrices végétales (**Hadj Abdelkader, 2023**). Après extraction, le solvant a été évaporé par distillation rotative sous vide, à une température comprise entre 40 et 50 °C. L'huile obtenue a été filtrée, transférée dans un flacon ambré et conservée à 4 °C en attendant son analyse phytochimique ainsi que l'évaluation de ses propriétés antioxydantes (**Figure 16**). Le rendement d'extraction, exprimé en pourcentage de matière grasse, a été calculé selon la formule suivante :

$$\text{Huile (\%)} = (P2 - P1 / P3) 100$$

Dont:

P1: Poids du ballon vide (g).

P2: Poids ballon contenant l'huile extraite (g).

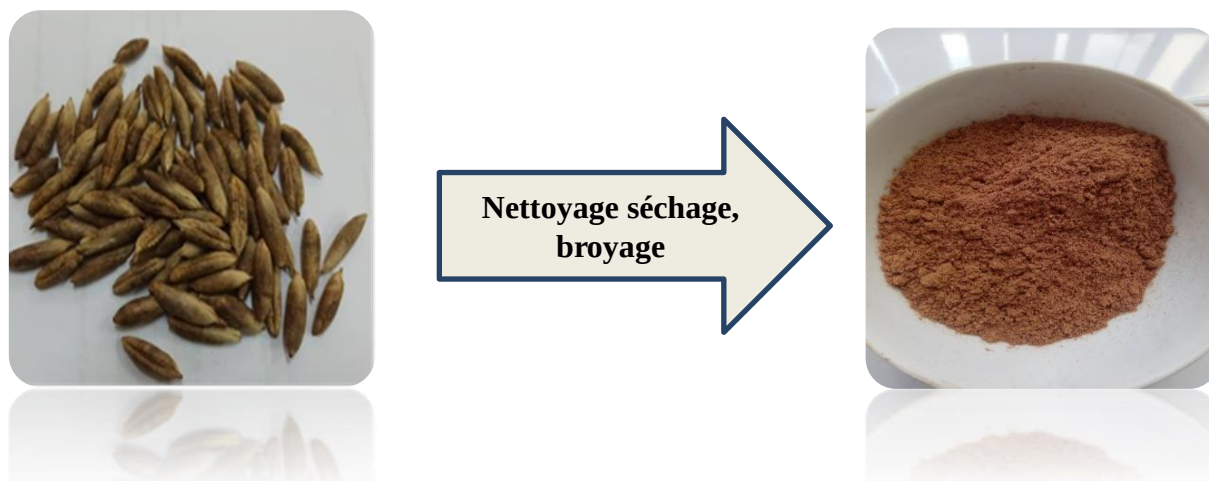
P3: poids de l'échantillon initial (g).

I.1. Caractérisation physico-chimique de l'HND

I.1.1. Indice de réfraction (I_R) (ISO6320)

L'indice de réfraction d'une substance sert à mesurer la pureté d'un échantillon et est défini comme étant le rapport entre la vitesse d'une lumière dans l'air à une longueur d'onde déterminée et sa vitesse dans cette substance. Cela consiste à mesurer à l'aide d'un réfractomètre approprié l'indice de réfraction de la matière grasse à une température de 40 °C. L'échantillon est d'abord filtré afin d'éliminer les impuretés éventuelles. Quelques gouttes sont ensuite déposées entre les prismes de l'appareil de manière à remplir complètement l'espace disponible. L'échantillon est laissé en contact avec les prismes quelques minutes, afin d'atteindre la température de mesure, avant de procéder à la lecture de l'indice de réfraction.

PARTIE II : MATERIELS & METHODES



Extraction de l'HND à chaud avec l'hexane à partir de la poudre de noyaux de dattes (Soxhlet) (NF EN ISO 734-1, 2000)

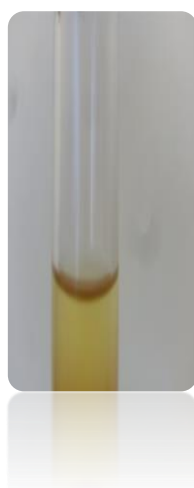


Figure 16 : Diagramme illustrant les étapes du processus d'extraction de l'huile à partir des noyaux de dattes.

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

Expression des résultats selon la relation suivante :

$$n_t' D = n_t D + 0,00035 \times (t - t')$$

où :

t' représente une température de référence égale à 40 °C,

t correspond à la température de l'échantillon lors de l'analyse,

$n_t D$ est l'indice de réfraction mesuré à la température t ,

0,00035 est le coefficient de variation de l'indice de réfraction des triglycérides par degré Celsius autour de 40 °C.

I.1.2. Indice d'acide (I_A) (NF EN ISO 660).

L'acidité d'une huile se définit comme le pourcentage d'acides gras libres (AGL), habituellement exprimé en équivalent d'acide oléique pour les huiles végétales (**Ollé, 2002**). L'indice d'acide (I_A) correspond au nombre de milligrammes d'hydroxyde de potassium (KOH) nécessaire pour neutraliser les AGL contenus dans 1 g d'échantillon (**Guderjan et al., 2007**).

La détermination de l'indice d'acidité (I_A) est réalisée en dissolvant 1 g d'huile dans 100 mL d'un mélange d'éthanol et d'éther diéthylique (50:50, v/v). Après addition de quelques gouttes de phénolphthaléine comme indicateur, la solution est titrée avec une solution éthanolique de KOH 0,05 N jusqu'à l'apparition d'une coloration rose stable. L'indice d'acide (I_A) est calculé comme suit :

$$\text{Acidité (\%)} = \frac{V \times C \times M}{10 \times m}$$

Dont :

$$I_A = 56,1 \times \frac{V \times C}{m}$$

V : est le volume, en ml, de KOH utilisé.

56,1 : est la masse molaire du KOH.

C : est la concentration exacte en moles par litre de la solution titrée de KOH utilisée.

m : la masse en gramme de la prise d'essai.

M : la masse molaire de l'acide oléique (282,4 g/mole).

L'acidité en (%) est calculée en équivalent acide oléique :

$$A\% = 0,5 \times I_A$$

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

I.1.3. Indice de peroxyde (I_p) (NE 1.2-50, 1985)

Il s'agit de la quantité de substances présente dans l'échantillon, exprimée en milliéquivalents gramme d'oxygène actif par kilogramme de corps gras, qui oxyde l'iodure de potassium (KI). Cette détermination informe sur le degré d'oxydation de l'huile. La méthode consiste à peser 2 g d'huile dans un ballon de 250 mL, puis à y ajouter 15 mL d'acide acétique et 10 mL de chloroforme. Après homogénéisation, on introduit 1 mL de solution d'iodure de potassium (KI). Le ballon est immédiatement bouché, agité vigoureusement pendant 1 minute, puis maintenu à l'abri de la lumière pendant 5 minutes. Par la suite, on ajoute 75 mL d'eau distillée et quelques gouttes d'empois d'amidon à 0,5% servant d'indicateur coloré. L'iode libéré par l'action des peroxydes est ensuite titré par une solution de thiosulfate de sodium 0,002 N, jusqu'à disparition complète de la coloration bleu-noir.

Expression des résultats :

L'indice de peroxyde est calculé comme suit :

$$I_p \text{ (meqg/ kg)} = N \times (V_1 - V_0) \times 100/m$$

L'indice de peroxyde (IP) est exprimé en milliéquivalents par gramme et par kilogramme. Les variables utilisées dans le calcul sont définies comme suit :

V_0 : volume (en mL) de la solution de thiosulfate de sodium utilisé pour le blanc d'essai,

V : volume (en mL) de thiosulfate de sodium employé dans le titrage,

N : normalité de la solution de thiosulfate de sodium, fixée à 0,002 N,

m : masse de l'échantillon analysé, exprimée en grammes.

I.1.4. Indice d'iode (I_i) (NE. I. 2.96, 1988)

L'indice d'iode correspond à la quantité en grammes d'iode susceptible de réagir avec les doubles liaisons des acides gras présents dans 100 grammes de corps gras, selon les conditions spécifiques de la méthode de Wijs. Les composés contenant une ou plusieurs doubles liaisons participent à une réaction d'addition avec le diiode. En raison de la lenteur de la fixation directe du diiode sur ces doubles liaisons, le monochlorure d'iode (ICl) est utilisé en solution dans l'acide acétique comme réactif de Wijs. Une quantité connue d'huile est dissoute dans 15 mL de tétrachlorure de carbone, puis mélangée avec 25 mL du réactif de Wijs. Après agitation, le mélange est maintenue 2 heures à l'abri de la lumière pour assurer une fixation complète de l'halogène.

Le diiode résiduel est ensuite libéré par addition de 20 ml de la solution KI à 10% , puis titré à l'aide d'une solution de thiosulfate de sodium (0,1 N). Le point d'équivalence est détecté par

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

l'utilisation d'un indicateur à base d'amidon, qui colore la solution en bleu foncé en présence de diiode. Les excès de réactif de Wijs sont éliminés par ajout d'eau. Cette méthode permet de quantifier le degré d'insaturation des acides gras contenus dans l'échantillon selon la formule suivante :

$$I_I = (V_0 - V_1) \times 1,29 / P$$

Où :

I_I : indice d'iode exprimé en grammes pour 100 grammes d'échantillon,

V₀ : volume (en mL) de thiosulfate de sodium (0,1 N) utilisé pour le titrage de l'échantillon,

V₁: volume (en mL) de thiosulfate de sodium (0,1 N) utilisé pour le titrage à blanc,

1,29 : masse en grammes d'iode équivalente à 0,1 mL de thiosulfate de sodium (0,1 N),

P : masse de l'échantillon analysé, exprimée en grammes d'iode correspondant à 0,1ml de thiosulfate de sodium (0,1 N).

I.1.5. Indice de saponification (I_s) (NF ISO 3657)

L'indice de saponification (I_s) représente la quantité, exprimée en milligrammes, d'hydroxyde de potassium nécessaire pour neutraliser les acides libres et saponifier les esters contenus dans 1 g de substance (**Lion, 1955**).

La méthode de détermination de l'I_s consiste à mélanger 5 g d'huile de noyaux de datte avec 10 mL d'hydroxyde de potassium alcoolique à 0,5 M, puis à soumettre le mélange à un chauffage à reflux pendant 30 minutes. La titration est réalisée immédiatement après l'ajout de 1 mL de solution de phénolphthaléine, en utilisant une solution d'acide chlorhydrique à 0,5 M. L'indice de saponification est ensuite déterminé selon la formule suivante:

$$I_s = (V_0 - V_1).M.N/m$$

V₀ : volume (en mL) de la solution d'acide chlorhydrique 0,5

N employée pour le témoin,

V₁ : volume (en mL) de la solution d'acide chlorhydrique 0,5 N utilisée pour l'échantillon,

M : masse molaire de l'hydroxyde de potassium (KOH), égale à 56,11 g/mol,

N : normalité de la solution de KOH utilisée pour le titrage,

m : masse de l'échantillon analysé (en grammes).

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

I.1.6. Absorbance dans l'ultraviolet (UV)

Conformément à la méthode établie par le Conseil Oléicole International (COI, 1996), la mesure de l'absorbance ultraviolet (UV) à 232 nm et 270 nm dans un corps gras permet d'évaluer la présence de systèmes diéniques (hydroperoxydes) et de systèmes triènes conjugués (aldéhydes, cétones, etc.) à travers la détermination des coefficients d'extinction. La concentration de ces composés est déterminée en dissolvant 0,25 g d'huile dans une fiole jaugée de 25 mL, complétée jusqu'au trait de jauge avec du cyclohexane, puis en transférant la solution dans des cuves à chemin optique de 1 cm. Les résultats sont exprimés comme suit : L'absorbance spécifique d'une solution à une concentration de 1% est mesurée avec un chemin optique de 1 cm à la longueur d'onde λ , selon la formule suivante :

$$\varepsilon_{1\text{cm}(\lambda)} = A(\lambda)/C \times d$$

$\varepsilon_{1\text{cm}(\lambda)}$: Densité optique à la longueur d'onde λ nm.

$A(1)$: densité optique à la longueur d'onde λ nm.

C : Concentration de la solution à analyser en g/100 ml.

D :Épaisseur de la cuve en cm.

I.2. Screening phytochimique de l'HND

Le screening phytochimique a été réalisé afin de détecter la présence potentielle de divers groupes de métabolites secondaires. Les résultats ont été interprétés selon l'échelle suivante : +++ : fortement positif ; ++ : moyennement positif ; + : faiblement positif ; – : négatif ; ND : non déterminé (Bouguenna et al., 2022).

Détection des polyphénols totaux

À 2 mL de l' extrait, quelques gouttes d'une solution alcoolique de chlorure de fer (FeCl_3) à 2% ont été ajoutées. La formation d'une coloration variant du bleu noirâtre au vert indique la présence de composés polyphénoliques, l'intensité colorimétrique reflétant leur concentration dans l'échantillon. Cette réaction est spécifique aux dérivés polyphénoliques (Li et al., 2007).

Détection des flavonoïdes

Un volume de 1 mL d'extrait a été traité avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré (HCl) et 0,5 g de copeaux de magnésium. Après incubation de trois minutes, l'apparition d'une coloration rosée ou rouge est indicative de la présence de flavonoïdes (Zhishen et al., 1999).

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

Détection des tanins condensés

Les tanins sont détectés en ajoutant quelques gouttes de chlorure de fer (FeCl_3) à 1% (préparé dans du méthanol) à 1 ml d'extrait. Après agitation, la présence de tanins est indiquée par un changement de couleur : un vert à bleu noir pour les tanins galliques, et une teinte brun verdâtre pour les tanins catéchiques. Cette réaction permet ainsi de différencier les deux types de tanins en fonction de la coloration obtenue (**Sun et al., 1998**).

I.3. Caractérisation in vitro de la capacité antioxydante de l'HND

I.3.1. Extraction des composés phénoliques (extraction liquide-liquide)

Les composés phénoliques ont été extraits selon le protocole décrit par **Pirisi et al. (2000)**. Pour cela, 2 g d'huile ont été placés dans un tube et mélangés avec 1 mL de n-hexane et 2 mL de méthanol à 60%. Après homogénéisation, le mélange a été centrifugé à 3000 tours par minute pendant 5 minutes. Le surnageant, contenant les polyphénols, a été récupéré. Cette étape a été répétée deux fois afin d'assurer une extraction complète des composés phénoliques. Les surnageants collectés ont été combinés, concentrés à sec sous vide à 40 °C, puis dissolus dans 1 mL de méthanol à 50%.

I.3.2. Estimation de la teneur totale en polyphénols

La teneur totale en composés phénoliques a été quantifiée selon la méthode du réactif de Folin-Ciocalteu, en utilisant l'acide gallique comme étalon, conformément à la procédure décrite par **AL-Farsi et Lee (2008)**. Un volume de 0,3 mL de l'extrait d'échantillon a été mélangé avec 1,5 mL du réactif de Folin-Ciocalteu (préalablement dilué en mélangeant 1 mL de réactif et 10 mL d'eau distillée) et 1,2 mL d'une solution saturée de bicarbonate de sodium à 7,5% (p/v). Le mélange a ensuite été incubé à température ambiante, à l'obscurité, pendant 1 heure. L'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 760 nm. La concentration en phénols totaux est exprimée en équivalent acide gallique (GAE) en milligrammes par gramme de masse sèche, standard couramment utilisée comme référence.

I.3.3. Estimation de la teneur en flavonoïdes

La teneur en flavonoïdes des extraits d'huile de noyaux de dattes (HND) a été quantifiée selon la méthode de **Kumazawa et al. (2004)**. Un volume de 1 mL de chaque échantillon a été additionné à 1 mL d'une solution de trichlorure d'aluminium à 2% préparée dans du méthanol absolu. Après une incubation de 10 minutes à température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 430 nm en comparaison avec un blanc. La concentration en flavonoïdes a été déterminée par interpolation sur une courbe d'étalonnage réalisée avec la quercétine comme standard.

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

I.3.4. Estimation de la teneur en tanins condensés

La teneur en tanins condensés a été déterminée selon la méthode de **Sun et al. (1998)**, basée sur la dépolymérisation des tanins en présence d'acide chlorhydrique, suivie d'une réaction avec la vanilline conduisant à la formation d'anthocyanidols rouges. Ces composés sont quantifiés par spectrophotométrie à 510 nm. Pour ce faire, 50 µL d'extrait sont mélangés à 1,5 mL d'une solution de vanilline à 4% et à 0,75 mL d'acide chlorhydrique concentré (HCl). Après homogénéisation et incubation à température ambiante pendant 15 minutes, l'absorbance est mesurée à 510 nm en comparaison avec un blanc. Les concentrations en tanins condensés sont exprimées en milligrammes d'équivalent catéchine par gramme d'huile (mg EC/g H), déterminées à partir d'une courbe d'étalonnage de catéchine (0 à 500 µg/mL).

I.3.5. Estimation de la teneur en caroténoïdes

Les caroténoïdes ont été extraits selon la méthode de **Sass-Kiss et al. (2005)**. Un volume de 20 mL d'un mélange hexane/acétone/éthanol (2:1:1, v/v/v) a été ajouté à 5 g d'huile de noyaux de dattes. Après agitation pendant 30 minutes, la phase supérieure a été récupérée. Une seconde extraction a été réalisée à l'aide de 10 mL d'hexane. Les deux phases extractives ont ensuite été combinées pour la quantification des caroténoïdes totaux par spectrophotométrie à 450 nm.

I.3.6. Dosage de l'activité de piégeage des radicaux libres DPPH (1, 1-Diphényl-2-picrylhydrazyl)

Le test d'activité de piégeage des radicaux libres DPPH (1,1-Diphényl-2-picrylhydrazyl) évalue la capacité d'un extrait à neutraliser les radicaux libres stables de DPPH. La méthode consiste à mélanger l'extrait à différentes concentrations avec une solution de DPPH, puis à incubuer le mélange pendant 30 minutes. La diminution de l'absorbance à 517 nm est ensuite mesurée. L'effet antioxydant est exprimé en pourcentage d'inhibition de la DPPH. La valeur IC₅₀, définie comme la concentration d'extrait nécessaire pour inhiber 50% des radicaux libres, est déterminée à partir de la courbe représentant la capacité réductrice en fonction des concentrations d'extrait (**Sánchez-Moreno, 2002**).

I.3.7. Dosage du pouvoir antioxydant réducteur des ions ferriques (Fe³⁺) (FRAP)

Ce test évalue le pouvoir réducteur du fer(III) dans les extraits, considéré comme un indicateur de la capacité antioxydante. La procédure consiste à mélanger l'extrait avec une solution de ferricyanure de potassium et un tampon phosphate. Après incubation, un ajout d'acide trichloroacétique est réalisé, puis le mélange est centrifugé. Le surnageant est ensuite

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

combiné avec de l'eau distillée et une solution de chlorure ferrique. L'absorbance est mesurée à 700 nm. Une augmentation de l'absorbance reflète une élévation du pouvoir réducteur des extraits. Le pourcentage de pouvoir réducteur du fer est calculé à partir des valeurs d'absorbance obtenues (Amarowicz et al., 2004).

II. Animaux et traitement

Des rats mâles jeunes de souche Wistar, âgés de 4 semaines et pesant entre 100 et 150 g, ont été obtenus auprès de l'Institut Pasteur (Algérie). Les animaux ont été maintenus dans des conditions contrôlées, à une température ambiante de 25 °C, avec un cycle lumière-obscurité de 12 heures et une humidité relative de $60 \pm 5\%$. Les rats ont reçu un régime standard (338 Kcal/100g) composé de 54,5% de glucides, 21% de protéines, 4% de matières grasses, 5% de minéraux, 4,5% de fibres et 2% de vitamines (régime commercial de contrôle des rats ONAB, Algérie), avec un accès ad libitum à l'eau potable.

II.1. Induction du diabète expérimental par fructose

Les rats Wistar ont été répartis en deux groupes et alimentés pendant huit semaines avec des régimes distincts :

Groupe 1 (contrôle, C ; n = 12) a reçu une nourriture de laboratoire standard (ONAB, Algérie).

- Groupe diabétique au fructose (FD, n = 18) : régime standard enrichi à 65 % de fructose (D(-)-fructose > 99 %, Sigma-Aldrich, France), conformément au protocole de **Szepesi (1973)**.

Au terme de la huitième semaine, seuls les animaux présentant une glycémie à jeun supérieure à 18 mmol/L et une glycosurie positive (+++) ont été retenus pour l'étude. Les rats de chaque groupe (contrôle ou diabétique induit par fructose) ont été ensuite répartis de manière aléatoire en cinq sous-groupes. Les groupes témoins non traités (C ou FD, n = 6) ont reçu une solution saline à 0,9% administrée par gavage. Les groupes expérimentaux (C-HND, FD-HND, n = 6) ont été traités par gavage toutes les 48 heures, pendant 28 jours, avec de l'huile de noyaux de dattes (HND) à la dose de 1000 mg/kg/jour. Le groupe (FD-Met, n = 6) a reçu de la metformine à la dose de 350 mg/kg /jour, dissoute dans l'eau distillée, utilisée comme traitement de référence.

II.2. Test de toxicité aiguë

L'objectif de cette étude était d'évaluer, de manière qualitative et quantitative, les effets toxiques d'une dose unique de la substance testée sur l'organisme entier. Le protocole expérimental a été conduit conformément aux lignes directrices de **l'OCDE (2001)** et du **CCPA (1993)**.

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

Les tests de toxicité aiguë représentent la première étape essentielle des expérimentations précliniques et constituent un préalable incontournable avant tout essai clinique chez l'être humain.

Avant le début de l'expérience, les animaux ont été soumis à un jeûne nocturne. Une dose unique de 2000 mg/kg de poids corporel d'HND a été administrée par voie orale à un groupe de rats Wistar ($n = 8$), en suivant la méthode de test des limites recommandée par l'**OCDE (2001)**.

Les animaux ont ensuite été surveillés attentivement durant les 24 premières heures afin de déceler tout signe de toxicité ou toute mortalité, puis observés quotidiennement pendant 14 jours, conformément aux recommandations de l'**OCDE (2001)** et du **CCPA (1993)**.

Toutes les observations cliniques ont été soigneusement consignées, incluant les anomalies telles que les troubles de l'équilibre, les modifications posturales, le grattage, la perte ou l'altération de l'aspect du pelage, les épisodes diarrhéiques, les variations de poids, l'hypersalivation, les hémorragies, les modifications de la température rectale, ainsi que toute autre manifestation pathologique inhabituelle (**Silva et al., 2021**).

II.3. Test de tolérance au glucose

Pour évaluer l'effet de l'huile de noyaux de dattes (HND) sur la régulation et l'utilisation périphérique du glucose, un test de tolérance au glucose a été réalisé le 27^e jour (J27) chez des rats diabétiques, traités ou non. Une injection intrapéritonéale de glucose à la dose de 4 g/kg de poids corporel a été administrée. La glycémie a été mesurée à différents intervalles (0, 30, 60 et 120 minutes) sur une période de 2 heures. La détermination glycémique a été effectuée selon la méthode décrite précédemment (**Nagy et Einwallner, 2018**).

II.4. Sacrifices et prélèvements du sang et d'organes

Au terme de la phase expérimentale, les rats de chaque groupe ont été anesthésiés par injection intrapéritonéale d'une solution de chloral à 10% (0,3 mL/100 g de poids corporel) puis sacrifiés après un jeûne de 12 heures. Le sang a été prélevé par ponction de l'aorte abdominale. Une partie du sang a été recueillie dans des tubes contenant un anticoagulant (EDTA) et l'autre dans des tubes secs. Le sang a été centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 minutes afin d'obtenir le plasma destiné à la quantification des marqueurs plasmatiques du stress oxydatif (vitamine C, MDA et protéines carbonylées). Les érythrocytes restants ont été lavés dix fois avec une solution physiologique, puis lysés dans de l'eau distillée glacée et incubés 15 minutes sur glace. Les débris cellulaires ont été éliminés par centrifugation à 5000 tours/min pendant 5 minutes. Le lysat érythrocytaire obtenu a été utilisé pour doser les marqueurs intracellulaires du stress oxydatif (GSH, catalase, SOD, MDA et protéines

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

carbonylées). Après coagulation, le sang collecté dans les tubes secs a été centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 minutes pour récupérer le sérum destiné aux dosages biochimiques. Les organes (foie, tissu adipeux) ont été soigneusement prélevés, rincés avec une solution de NaCl à 0,9%, puis pesés pour la préparation des homogénats. Une aliquote des organes a été immédiatement broyée dans un tampon PBS à pH 7,4. L'homogénat obtenu a été utilisé pour la détermination des paramètres du statut oxydant/antioxydant. D'autres aliquotes ont été conservées à -20 °C en vue des dosages lipidiques et protéiques.

III. Analyse des paramètres biochimiques

III.1. Détermination des teneurs en glucose sérique

Le glucose sérique a été quantifié par une méthode enzymatique et colorimétrique utilisant la glucose oxydase (GOD). Le glucose est oxydé en acide gluconique et en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène incolore (le 4-amino-antipyrine) en un composé rouge de structure quinonéimine. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon. La mesure d'absorbance a été effectuée à 505 nm.

III.2. Dosage de l'insuline

Le taux d'insuline sérique est mesuré par la méthode de dosage immunoenzymatique en phase solide, ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), suivant le protocole du kit Rat Ins1 / Insulin ELISA, utilisant l'étalon d'insuline de rat (SIGMA/RAB0904). Cette méthode repose sur des plaques ELISA dont les micro-puits sont revêtus d'anticorps monoclonaux anti-insuline de rat. L'insuline présente dans l'échantillon se lie à ces anticorps adsorbés. Un second anticorps polyclonal anti-insuline conjugué à la biotine est ensuite ajouté, se fixant à l'insuline capturée par le premier anticorps. Après un lavage éliminant l'anticorps biotinylé non lié, une enzyme, la Peroxydase de Raifort (Horse radish peroxidase, HRP), est ajoutée et se lie à l'anticorps biotinylé immobilisé. Un second lavage est réalisé, puis le substrat de la peroxydase (3,3',5,5'-tetraméthylbenzidine) est ajouté. La quantification du complexe anticorps-enzyme s'effectue en suivant l'activité de la peroxydase sur son substrat, formant un produit coloré proportionnel à la concentration d'insuline dans l'échantillon. La réaction est arrêtée par addition d'acide et l'absorbance est mesurée à 450 nm. La concentration en insuline est calculée à partir d'une gamme étalon d'insuline de rat. La résistance à l'insuline est estimée par le modèle d'homéostasie HOMA-IR, calculé ainsi : $\text{Insuline } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glucose (mmol/L)} / 22,5$ (Pickavance et al., 1999).

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

III.3. Dosage d'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est effectué par chromatographie échangeuse de cations. Le sang total est mélangé à un agent contenant un détergent ; toutes les formes d'hémoglobine se lient à la résine, puis un agent éluant est utilisé pour séparer l'HbA1c de la résine. La proportion d'HbA1c est exprimée en pourcentage de l'hémoglobine totale présente dans l'échantillon (**Kit Spinreact**).

III.4. Détermination des teneurs en urée sérique

L'urée sérique a été dosée par une méthode colorimétrique reposant sur la formation d'un complexe entre le diacétyl monooxime et les ions Fe^{3+} . En présence d'ions Fe^{3+} et d'un agent réducteur, l'urée réagit avec le diacétyl monooxime pour former un complexe rose dont l'intensité colorimétrique est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon. La lecture de l'absorbance a été réalisée à 525 nm (**Kit Prochima**).

III.5. Détermination des teneurs en créatinine

La créatinine sérique a été déterminée par la méthode de Jaffé, qui repose sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine en milieu basique, formant un complexe de couleur jaune orangé. L'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm (**Kit Prochima**).

III.6. Détermination des teneurs en protéines totales

En milieu alcalin, les protéines réagissent avec les sels de cuivre contenant de l'iodure, agissant comme antioxydant, pour former une coloration violette à bleue. L'intensité de cette coloration est proportionnelle à la concentration en protéines totales dans l'échantillon analysé (**Kit Spinreact**).

III.7. Détermination des teneurs en albumine

L'albumine réagit avec le vert de bromocrésol à un pH légèrement acide, provoquant un changement de couleur de l'indicateur, qui passe du jaune-vert au vert bleuté, de manière proportionnelle à la concentration d'albumine dans l'échantillon testé (**Kit Spinreact**).

III.8. Détermination des teneurs en protéines totales au sein des organes

Dans les homogénats d'organes, le dosage des protéines totales est réalisé par la méthode de **Lowry et al. (1951)** utilisant l'albumine sérique bovine comme standard (Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA). En milieu alcalin, le complexe formé par les ions Cu^{2+} et les groupements tyrosine et tryptophane des protéines est réduit par le réactif de Folin. La coloration bleue développée est proportionnelle à la quantité de protéines de l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 689 nm.

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

III.9. Détermination des teneurs en triglycéride et en cholestérol total au niveau du sérum et des organes (foie et tissu adipeux)

Les triglycérides et le cholestérol total sont dosés par des méthodes enzymatiques sur le sérum total et les homogénats des organes (préparés après broyage d'une aliquote dans du tampon phosphate/EDTA, pH 7,2, avec ajout de lauryl sulfate de sodium (SDS) 1%, suivi d'une centrifugation à 3000 t/min pendant 10 minutes). Ces méthodes reposent sur l'utilisation d'enzymes estérases ou lipases, oxydases ou kinases et peroxydases, conduisant à la formation d'un chromogène coloré dont l'intensité est mesurée à 500 nm (**Kit Spinreact**).

III.10. Dosage des activités enzymatiques sérique et tissulaire

III.10.1. Évaluation de l'activité de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT)

L'activité de la LCAT est évaluée sur sérum frais par estimation de la conversion du cholestérol sérique en cholestérol estérifié, suivant la méthode **d'Albers et al. (1986)**. Le cholestérol estérifié est mesuré avant et après incubation du sérum frais à 37 °C pendant 1 heure. Le cholestérol libre est précipité à l'aide de la digitonine, et l'augmentation de la concentration en cholestérol estérifié correspond à l'activité enzymatique de la LCAT, exprimée en nmoles de cholestérol estérifié par heure et par millilitre de sérum.

III.10.2. Évaluation de l'activité de la lipase hormonosensible (LHS)

L'activité lipolytique du tissu adipeux est quantifiée selon la méthode de **Kabbaj et al. (2003)**. Cette activité est dosée à l'aide de l'ester p-nitrophényl-butyrate (PNPB), hydrolysé en présence de la lipase en p-nitrophénol et acide butyrique. La libération de p-nitrophénol induit une coloration jaune détectée à 400 nm. Les homogénats de tissu adipeux sont incubés avec le PNPB dans un tampon (0,1 M NaH₂PO₄, pH 7,25, 0,9% NaCl, 1 mM dithiothréitol) à 37 °C pendant 10 minutes. La réaction est arrêtée par addition d'un mélange méthanol/chloroforme/heptane (10/9/7). Après centrifugation à 800 g pendant 20 minutes, les solutions sont ensuite incubées 3 minutes à 42 °C. L'absorbance mesurée à 400 nm permet de calculer la concentration à l'aide d'un coefficient d'extinction molaire de $12,75 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ pour le p-nitrophénol. L'activité enzymatique LHS est exprimée en nanomoles de p-nitrophénol formé par minute et par milligramme de tissu adipeux.

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

IV. Identification des marqueurs du profil oxydant/antioxydant

IV.1. Evaluation du statut pro-oxydant

IV.1.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans les érythrocytes et les tissus

Le malondialdéhyde (MDA) constitue le marqueur le plus couramment utilisé pour l'évaluation de la peroxydation lipidique, en raison de la simplicité et de la sensibilité de la méthode. La quantification a été réalisée selon la méthode décrite par **Nourooz-Zadeh et al. (1996)**. Cette technique repose sur un traitement acide à chaud, permettant la réaction des aldéhydes avec l'acide thiobarbiturique (TBA), conduisant à la formation d'un produit de condensation chromogène composé de deux molécules de TBA et d'une molécule de MDA. Ce complexe présente une absorption maximale à 532 nm. La concentration plasmatique ou érythrocytaire en MDA est calculée en appliquant le coefficient d'extinction molaire du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$).

IV.1.2. Dosage des protéines carbonylées (PC) dans les érythrocytes et les tissus

Les protéines carbonylées (PC) ont été quantifiées selon la méthode spectrophotométrique décrite par **Reznick et Packer (1994)**, utilisant le réactif dinitrophénylhydrazine (DNPH). Les groupes carbonyles des protéines réagissent avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) pour former des dinitrophénylhydrazones chromophores. Les protéines ont été précipitées avec de l'acide trichloroacétique à 20% (p/v). Les précipités ont été dissous dans une solution de guanidine-HCl à 6 M, et l'absorbance a été mesurée à 370 nm. Les résultats sont exprimés en nanomoles de groupes carbonyle par milligramme de protéine, en utilisant un coefficient d'extinction molaire approprié de $22\,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

IV.2. Exploration du statut antioxydant enzymatique

IV.2.1. Activité enzymatique de la catalase dans les érythrocytes et les tissus

L'activité enzymatique de la catalase a été déterminée selon la méthode de **Claiborne (1985)**. Le principe de cette méthode repose sur la dégradation du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en présence de la source enzymatique, à une température de 25 °C. La catalase a été dosée dans les érythrocytes. Pour cela, un mélange se compose de 500 μL de tampon phosphate (KH_2PO_4 , pH 7,4 et 0,1 M) et de 487,5 μL d' H_2O_2 fraîchement préparé (0,091 M) et de 12,5 μL échantillons. L'absorbance est estimée à 560 nm en deux fois T_0 et après deux minutes. Les érythrocytes, les organes et les cellules ont été lysés, avant tous les dosages, dans un tampon de lyse.

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

IV.2.2. Activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) dans les érythrocytes et les tissus

L'activité de la superoxyde dismutase (SOD) a été évaluée par l'inhibition de la réduction du tétrazolium nitrobleu (NBT). Le mélange réactionnel contenait 50 mM de tampon phosphate de potassium (pH 7,8), 13 mM de méthionine, 75 μ M de NBT, 0,1 μ M d'EDTA, 4 μ M de riboflavine et une quantité appropriée d'extrait enzymatique. La réaction a été lancée par adjonction de riboflavine, puis les tubes ont été exposés à deux lampes fluorescentes de 15 W pendant 15 minutes. Un mélange complet sans enzyme, donnant la coloration maximale, a servi de témoin négatif, tandis qu'un mélange complet non irradié a constitué le blanc. Une unité d'activité SOD a été définie comme la quantité d'enzyme nécessaire pour inhiber à 50% la réduction du NBT, mesurée à 560 nm, conformément à la méthode de **Giannopolitis et Ries (1977)**.

IV.3. Exploration de la défense antioxydante non-enzymatique

IV.3.1. Dosage du glutathion réduit (GSH) érythrocytaire et tissulaire

La quantification du glutathion réduit dans les érythrocytes (GSH) est réalisée par la méthode colorimétrique **d'Ellman (1959)** utilisant le réactif DTNB. Cette réaction repose sur la rupture de la molécule d'acide 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, libérant de l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Ce dernier, à pH alcalin (8-9), absorbe à 412 nm avec un coefficient d'extinction de $13,6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

IV.3.2. Dosage de la vitamine C plasmatique

La vitamine C plasmatique a été dosée en utilisant le réactif de Folin et une gamme d'étalons d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par ajout d'acide trichloroacétique à 10% suivie d'une centrifugation, le réactif de Folin a été ajouté au surnageant. La vitamine C réduit ce réactif, produisant une coloration jaune dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en vitamine C, mesurée à 769 nm. La concentration a été déterminée par interpolation à partir d'une courbe étalon préparée avec une solution d'acide ascorbique (**Jagota et Dani, 1982**).

V. Analyse des marqueurs de l'inflammation

V.1. Dosage des interleukines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6 et TNF- α

Le dosage des interleukines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6 et TNF- α a été réalisé par la technique immunoenzymatique de type Elisa. Des kits Elisa Invitrogen ont été utilisés pour mesurer les niveaux de différents marqueurs IL-1 β , IL-6 et TNF- α dans les compartiments intracellulaires de tous les groupes. L'estimation a été réalisée à l'aide d'un lecteur ELISA à 450 nm (**BioVendor Human ELISA**).

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

V.2. Dosage de la protéine C-réactive (CRP)

Le Turbilatex CRP est un test immuno-turbidimétrique quantitatif utilisé pour doser la protéine réactive C (CRP) dans le sérum ou le plasma humain. Des particules de latex recouvertes d'anticorps anti-CRP humains s'agglutinent en présence d'échantillons contenant la CRP. Cette agglutination provoque une variation d'absorbance proportionnelle à la concentration de CRP dans l'échantillon, qui est quantifiée en référence à un calibrateur de concentration connue (**Kit Spinreact**).

V.3. Dosage de l'homocystéine totale

Ce test comporte deux étapes principales : Réduction : les formes dimérisées, les disulfures mixtes et les formes liées aux protéines de l'homocystéine (HCys) présentes dans l'échantillon sont réduites pour générer de l'homocystéine libre à l'aide du tris [2-carboxyéthyle] phosphine (PTCE). Conversion enzymatique : l'homocystéine libre est transformée en cystathionine par la cystathionine bêta-synthase (CBS) en présence d'un excès de sérine. La cystathionine est ensuite clivée en homocystéine, pyruvate et ammoniac par la cystathionine bêta-lyase (CBL). Le pyruvate est converti en lactate via la lactate déshydrogénase (LDH) avec la participation du nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH) comme coenzyme. La diminution du NADH en NAD^+ est mesurée par absorbance à 340 nm et est proportionnelle à la concentration d'homocystéine (**Kit Spinreact**).

V.4. Dosage de fibrinogène

Le fibrinogène, en présence d'un excès de thrombine, se convertit en fibrine. Le temps de formation du caillot est inversement proportionnel à la concentration de fibrinogène dans l'échantillon plasmatique. La détermination du fibrinogène par le temps de coagulation à la thrombine repose sur la méthode décrite par Clauss 1. Avec des concentrations élevées de thrombine, la durée nécessaire à la formation du caillot dans le plasma dilué est inversement corrélée à la concentration de fibrinogène (**Kit Spinreact**).

V.5. Dosage de la ferritine

Le test Ferritine-turbilatex est une méthode turbidimétrique quantitative utilisée pour la mesure de la ferritine dans le sérum ou le plasma humain. Des particules de latex enduites d'anticorps spécifiques anti-ferritine humaine s'agglutinent en présence d'échantillons contenant de la ferritine. Cette agglutination entraîne une variation d'absorbance proportionnelle à la concentration de ferritine dans l'échantillon, laquelle est quantifiée par comparaison à un calibrateur de ferritine de concentration connue (**Kit Spinreact**).

PARTIE II : MATERIELS & METHODES

V.6. Dosage de la transferrine (TRF)

Les anticorps anti-transferrine, lorsqu'ils sont incubés avec des échantillons contenant de la transferrine (TRF), forment des complexes insolubles. Cette formation de complexes induit une variation d'absorbance proportionnelle à la concentration de TRF dans l'échantillon, laquelle est quantifiée par comparaison à un calibrateur de concentration connue de TRF (**Kit Spinreact**).

VI. Analyse statistique

Pour chaque groupe d'animaux, les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ écart-type ($n = 6$). Les données ne respectant pas une distribution normale ont été transformées logarithmiquement. Une analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA) a été réalisée pour comparer les cinq groupes de rats (C, C-HND, FD, FD-HND et FD-Met).

Le test de Tukey a été appliqué en post-hoc afin d'identifier les différences significatives entre les paires de groupes. Les différences significatives ($p < 0,05$) sont indiquées par des lettres distinctes (a, b, c) associées aux moyennes.

Pour évaluer les corrélations entre les marqueurs inflammatoires et le statut oxydant/antioxydant, le coefficient de corrélation de Spearman (r) a été utilisé, avec un seuil de significativité fixé à $p < 0,05$.

RESULTATS & INTERPRETATIONS

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

I. Évaluation in vitro de l'extrait de l'HND

I.1. Détermination du rendement d'extraction de l'HND

Le rendement d'extraction est défini comme le pourcentage obtenu en divisant la masse d'huile extraite par la masse de matière végétale initiale, puis multiplié par 100. Une durée de cinq heures dans un extracteur de type Soxhlet utilisant de l'hexane comme solvant d'extraction a été jugée suffisante pour assurer une extraction complète des noyaux et une récupération efficace de l'huile à haute température. Dans notre travail, le rendement de l'huile extraite obtenue par extraction à chaud était de $9,25 \pm 1,155\%$.

I.2. Caractérisation physico-chimiques de l'extrait de l'HND (Figure 17; Tableau A1 en annexe)

La caractérisation physico-chimique réalisée sur l'extrait d'huile de noyaux de dattes (HND) a inclus la détermination de plusieurs indices physico-chimiques tels que l'indice de réfraction, les indices de peroxyde, d'acidité, d'iode, de saponification, ainsi que la mesure de l'absorbance dans la région ultraviolette. L'indice de réfraction mesuré à 40 °C qui reflète le degré de pureté de notre échantillon, a été de $1,358 \pm 0,3$, valeur indicative d'une bonne pureté et d'une faible présence d'oxydation dans notre échantillon.

L'indice de peroxyde, indicateur du degré d'oxydation primaire des lipides, a été évalué dans notre étude à $1,30 \pm 0,05$ milliéquivalents d'oxygène par kilogramme (mék d'O₂/kg), attestant une huile faiblement oxydée. L'indice acide représente une valeur de $1,44 \pm 0,27$ mg KOH/g correspondant à un taux d'acidité de 0,7% dans notre échantillon. L'indice d'iode exprimé en nombre de gramme d'iode contenus dans 100 grammes de matière grasse a atteint $54,88 \pm 1,65$ g I₂/100 g dans notre échantillon, valeur caractéristique d'une huile contenant une proportion modérée d'acides gras insaturés.

Par ailleurs, l'indice de saponification, représentant la quantité de potasse (KOH) requise pour saponifier 1 g d'huile, a été déterminé à 173,941 mg KOH/g d'huile de noyaux de dattes (HND), ce qui suggère la présence prédominante d'acides gras à chaîne moyenne. L'absorbance de l'huile de noyaux de dattes (HND) dans l'ultraviolet (UV) permet d'évaluer son état d'oxydation, de suivre l'évolution de la peroxydation lipidique et de quantifier la teneur en produits d'oxydation. Les résultats montrent que l'HND présente une absorbance de 1,98 à 232 nm et de 0,53 à 270 nm.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

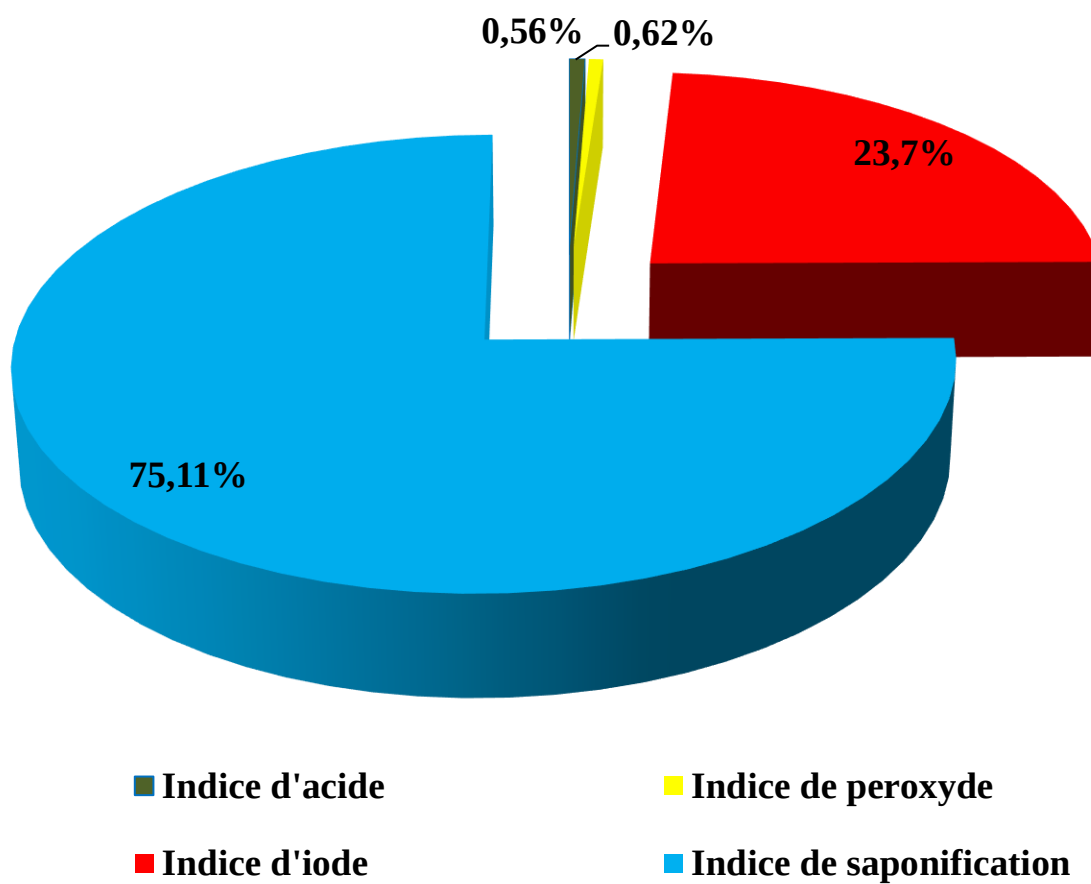


Figure 17. Différents indices physico-chimiques testés sur l'extrait de l'HND.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

I.3. Quantification des composés phénoliques, des caroténoïdes et évaluation de l'activité antioxydante de l'extrait de l'HND (Figure 18; Tableau 1)

Dans notre étude, le criblage phytochimique des extraits de l'HND a mis en évidence la présence de polyphénols, de flavonoïdes, de caroténoïdes et de tanins condensés, et ce de manière inégale, après la réalisation de trois tests positifs. La concentration totale en polyphénols de l'extrait de l'HND, déterminée à partir de la courbe d'étalonnage et exprimée en moyenne $\pm$ SEM (équation de la courbe standard : $y = 0,572x + 0,073$; $R^2 = 0,998$), est de $43,34 \pm 0,171$ mg de GAE/g d'extrait.

La concentration totale en flavonoïdes de l'échantillon: $y = 0,106x + 0,122$; $R^2 = 0,996$) était de $42,361 \pm 4,29$ mg d'équivalents de quercétine/g d'extrait de l'HND. La concentration totale en tanins condensés de l'échantillon (équation de courbe standard: $y = 0,0007x + 0,0006$; $R^2 = 0,999$) atteint $0,896 \pm 1,34$ mg d'équivalents de catéchine/g d'extrait de l'HND. La teneur totale en caroténoïdes dans l'échantillon (équation de la courbe standard: $y = 0,537x + 0,059$; $R^2 = 0,941$) était de $20,637 \pm 2,307$ mg/kg. Ces résultats révèlent une quantité importante de composés phénoliques et de flavonoïdes, témoignant un potentiel bioactif contenus dans l'extrait d'HND.

L'activité antioxydante de l'extrait d'HND évaluait à l'aide de deux méthodes complémentaires : le test DPPH et la méthode FRAP. Le test DPPH repose sur la capacité de l'extrait à piéger les radicaux libres, a permis de déterminer une valeur d'IC₅₀ moyenne de 45,445 μ g/mL, traduisant une activité antioxydante mesurée. Le coefficient antiradicalaire ($1/IC_{50}$) s'élève à 0,022. Le contrôle positif, représenté par le BHA (Hydroxyanisole butylé), présente une IC₅₀ plus faible (30,84 μ g/mL ; $1/IC_{50} = 0,032$). Ainsi, bien que l'extrait d'HND soit légèrement moins puissant que le BHA, il manifeste une activité antioxydante significative, suggérant la présence de molécules réductrices efficaces.

L'activité antioxydante de nos extraits a également été quantifiée par la méthode FRAP. Cette méthode évalue la capacité des antioxydants à réduire le fer ferrique (Fe^{3+}) en fer ferreux (Fe^{2+}) au sein du complexe $K_3Fe(CN)_6$. L'absorbance a été mesurée à 700 nm à l'aide d'un spectrophotomètre, et les résultats ont été exprimés en mM d'équivalent $FeSO_4$ /mg d'extrait d'HND.

Dans notre travail, l'extrait d'HND présente une capacité de réduire le fer, mais elle reste inférieure à celle de l'acide ascorbique utilisé comme contrôle positif. Les résultats obtenus sont confirmés par les valeurs de concentration efficace EC₅₀ (la concentration qui correspond

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

à une absorbance de 0,5 à 700nm) (tableau 1). Les résultats de l'activité réductrice du fer montrent que l'acide ascorbique (contrôle positif) a l'EC₅₀ la plus faible (0,21 mg/ml) tandis que l'extrait de l'HND a enregistré une EC₅₀ plus élevée (2,9 mg/ml) témoignant ainsi de la présence de composés bioactifs à effet protecteur.

II. Effets in vivo de l'extrait de l'HND chez les rats diabétiques

II.1 Évaluation de la toxicité aiguë orale de l'huile de noyaux de dattes chez le rat Wistar (Tableau 2)

Dans la présente étude, une évaluation de la toxicité aiguë orale à dose unique de l'HND a été effectuée chez le rat Wistar. Les résultats ont révélé que l'administration par gavage de l'extrait huileux à la dose de 2000 mg/kg du poids corporel n'a entraîné aucune mortalité parmi les animaux expérimentaux, comme l'indique clairement le Tableau 2. De plus, aucun signe clinique de toxicité n'a été observé. Les rats ont maintenu un comportement normal, un aspect général satisfaisant et un bon état physiologique tout au long de la période d'observation, confirmant ainsi l'absence d'effets toxiques apparents à la dose testée.

II.2. Suivi de l'évolution du poids corporel, de la consommation alimentaire et de l'apport énergétique des différents groupes de rats (Tableau 3)

Nos résultats obtenus montrent une augmentation de l'appétit traduite par une polyphagie accompagnée d'une prise de poids significative dans le groupe FD comparé au groupe control (C) alimentés avec un régime normal dont le poids évolue de manière régulière. Cependant, le poids de groupe FD-HND ayant reçu le traitement de l'HND est significativement inférieur à celui des groupes diabétiques non traités (FD).

La consommation alimentaire (g/j/rat) est notablement supérieure chez les rats diabétiques en comparaison avec les rats témoins par contre, l'apport énergétique (Kcal/j/rat) est significativement faible dans le lots diabétiques (FD) comparé au groupe témoin.

L'administration de l'extrait de HND et de la metformine par gavage aux rats diabétiques (FD-HND) et (FD-Met) respectivement, provoque une diminution remarquable et simultanée de la consommation alimentaire et du poids corporel, associée à une élévation significative de l'apport énergétique par rapport au groupe FD. De plus, l'effet de l'extrait d'HND est comparable à celui de la metformine.

Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée concernant la prise de nourriture et l'apport énergétique entre le groupe control recevant l'HND (C-HND) et les témoins (C), puisque les valeurs demeurent globalement similaires entre les deux groupes de rats.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

Tableau 1. Constituants phytochimiques, leurs teneurs et activité anti-radicalaire de l'extrait de l'HND.

Extraits / standards	Polyphénols (μg GAE/mg)	Flavonoïdes (μg QE/mg)	Tannins condensés (mg EC/g)	Caroténoïdes (mg/kg)	DPPH (IC50) ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	FRAP (EC50) $\text{mgFe}^{2+}/\text{ml}$
Screening phytochimique	+++	++	++	+	Nd	Nd
Extrait de HND	43.34 ± 0.171	42.361 ± 4.29	0.896 ± 1.34	20.637 ± 2.307	$45,445 \pm 2,12$	$2.9 \pm 0,72$
BHA	Nd	Nd	Nd	Nd	30.84 ± 0.69	Nd
Vitamine C	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	$0,21 \pm 0,13$

+ + +, présent en grande quantité (positif dans les 2 min); ++, modérément présent (positif dans les 5 min); +, traces (positif dans les 10 min) – -, complètement absent, Na: non déterminé. Chaque valeur est exprimée en moyennes $\pm$ écarts types pour les expériences en triple exemplaire. Quercétine (Q), équivalents de quercétine (QE), acide gallique (GA), équivalents de catéchine (EC), équivalents d'acide gallique (GAE), butylhydroxyanisole (BHA). IC50 est une concentration inhibitrice pour piéger 50% des radicaux libres. EC50 est une concentration efficace pour piéger 50% des radicaux libres.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

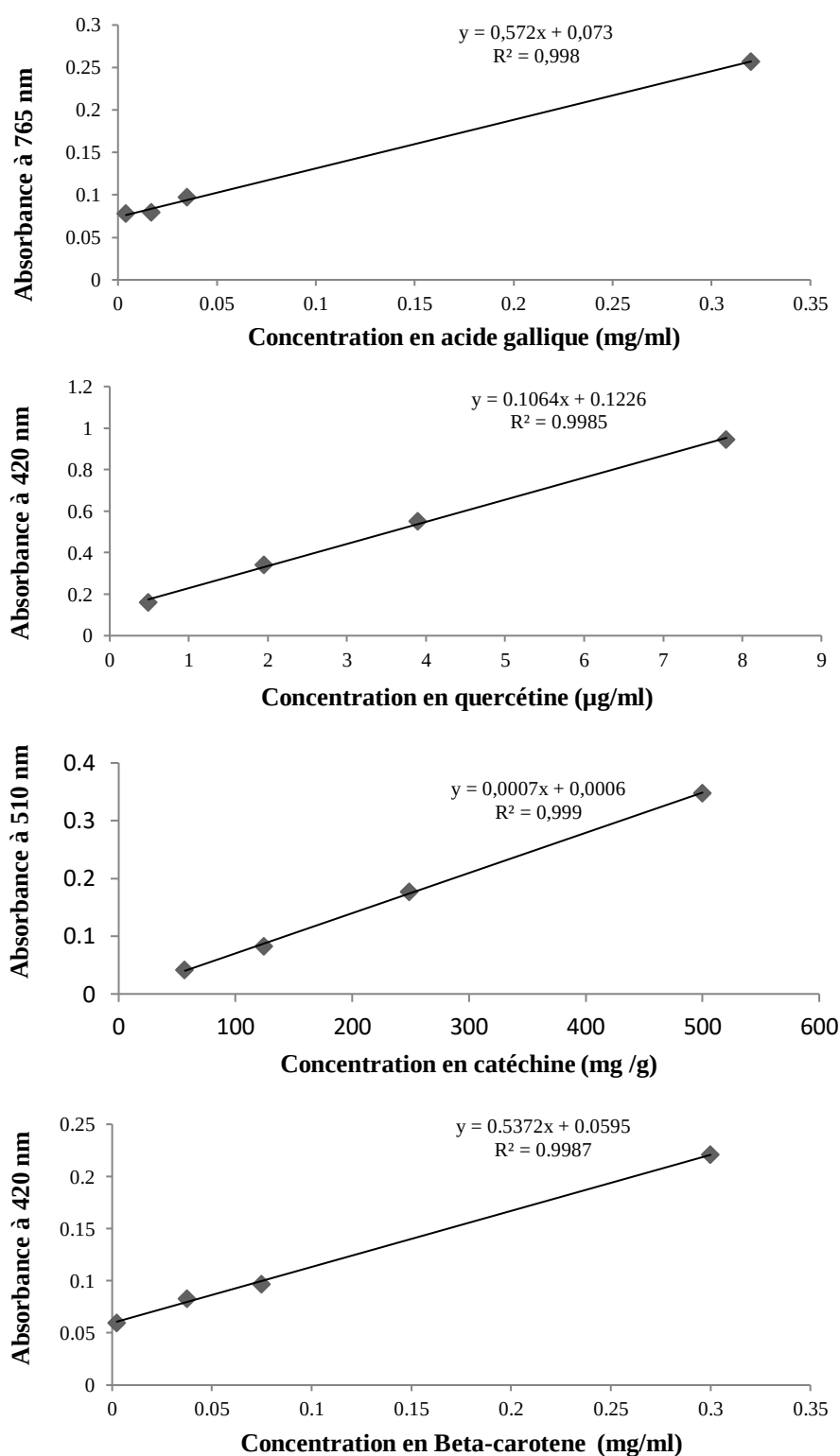


Figure 18. Courbe d'étalonnage pour la détermination des polyphénols totaux, détermination des flavonoïdes totaux, détermination des tannins condensés totaux et détermination des caroténoïdes.

Chaque valeur est exprimée en moyennes $\pm$ écarts types pour les expériences en triple exemplaire.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

Tableau 2. Comportement, manifestations de toxicité et taux de mortalité chez les rats traités par administration orale d'huile extraite de noyaux de dattes à la dose de 2000 mg/kg.

Paramètres observés	Résultats
Dose administrée	2000 mg/Kg
Aspect physique	Normal
Pelage	Lisse, toilettage normal
Posture	Normale
Yeux	Normaux
Salivation	Normale
Respiration	Normale
Comportement	Normal
Urine et feces	Normaux
Température rectale:	38 ° C
Taux de mortalité	00

Après administration par gavage à 2000 mg/kg de l'extrait aqueux de noyaux de dattes (*Phoenix dactylifera* L.), les rats ont été observés pendant 14 jours, à plusieurs reprises chaque jour. Les animaux ont été examinés pour leur apparence physique, les modifications comportementales, l'état du pelage, la posture, les signes oculaires, la température rectale ainsi que les changements des fréquences cardiaque et respiratoire.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

Tableau 3. Évolution du poids corporel, consommation alimentaire et apport énergétique chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Lots /	Rats Contrôles			Rats Diabétiques		
Paramètres	C	C-HND	FD	FD-HND	FD-Met	P(ANOVA)
Poids initial (g)	203.49 ± 9.46 ^b	207.72 ± 5.16 ^b	306.49 ± 14.17 ^a	298.68 ± 15.48 ^a	308.19 ± 11.31 ^a	0.0004
Poids final (g)	255.66 ± 8.14 ^c	244.14 ± 5.25 ^b	391.53 ± 6.87 ^a	344.62 ± 14,3 ^b	346.78 ± 8.9 ^b	0.0001
Gain (%)	25.64 ± 0.7 ^b	17.53 ± 1.8 ^c	27.82 ± 5.12 ^a	15.48 ± 2.31 ^c	12.93 ± 5.4 ^c	0.0006
Nourriture ingérée (g/jour/rat)	20.7 ± 0.1 ^a	19.3 ± 0.2 ^a	27.54 ± 0.2 ^b	16.12 ± 0.1 ^c	15 ± 0.4 ^c	0.0001
Apport énergétique (kcal/jour/rat)	78.82 ± 0.32 ^a	77.3 ± 0.42 ^a	67.64 ± 0.52 ^c	72.13 ± 0.42 ^b	70.05 ± 0.4 ^b	0.0003

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type (ET) pour six rats par groupe. C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD : rats diabétiques au fructose ; FD –HND: rats diabétiques au fructose traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD-Met: rats diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). Initiale: Avant le gavage; Finale: à la fin du gavage (après un mois). Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes ($P < 0,05$).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

II.3. Suivi de la glycémie et du test de tolérance au glucose chez les rats diabétiques

(Figure 19; Tableau A2 et A3 en annexes)

II.3.1. Variation de la glycémie au cours du traitement

Chez les rats témoins nourris au régime alimentaire standard, la glycémie à jeun est restée stable tout au long des 8 semaines variant entre 5,6 et 6 mmol/L. Ceci montre bien que ces rats ont conservé un équilibre glycémique normal sans apparition d'hyperglycémie.

Chez les rats témoins recevant l'huile de noyaux de dattes (C-HND) par gavage, de légères variations glycémiques ont été observées: (5,5 mmol/L) à la semaine 4 (S4), un pic à (6,11 mmol/L) à la semaine 6 (S6), puis une baisse à 5,33 mmol/L à la semaine 7 (S7) avant de se stabiliser à 5,53 mmol/L à la semaine 8 (S8). Ces fluctuations indiquent que le traitement par HND n'a pas provoqué de changement significatif de la glycémie.

Chez le groupe diabétique par fructose (FD), les niveaux de la glycémie à jeun augmentent de façon significative et progressive, passant de 16,36 mmol/L à la 4^e semaine à 23,36 mmol/L à la 8^e semaine par rapport aux rats témoins. Cette forte élévation confirme l'installation du diabète et l'effet néfaste du régime riche en fructose sur l'homéostasie glycémique.

Après l'induction du diabète, l'effet du traitement par l'HND et celui de la metformine ont été comparés chez les rats diabétiques (FD-HND vs. FD-Met). Chez le groupe diabétique traité par HND (FD-HND), la glycémie atteint un maximum à J7 (24,14 mmol/L), puis diminue fortement à J14 (10,99 mmol/L). Une légère remontée est notée à J21 (11,24 mmol/L) et J28 (13,17 mmol/L), suggérant un effet hypoglycémiant dès la deuxième semaine de traitement.

Chez le groupe traité par la metformine (FD-Met), une évolution similaire est observée ; la glycémie augmente à J7 (24,23 mmol/L), chute à J14 (8,23 mmol/L), puis se stabilise entre 10 et 13 mmol/L de J21 à J28. Cela indique également un effet bénéfique du traitement par la metformine. Il ressort que les deux traitements (FD-HND et FD-Met) présentent une réduction remarquable de la concentration en glucose comparé au groupe FD, indiquant leur efficacité potentielle.

II.3.2. Effets de l'extrait de l'HND sur la tolérance au glucose

Concernant le test de tolérance au glucose, la glycémie a atteint son pic 30 minutes après la charge de glucose pour tous les groupes, sauf le groupe diabétique. Chez les rats diabétiques (témoins positifs), la tolérance au glucose était altérée après 60 minutes. Les rats témoins, qu'ils consomment ou non de l'HND en plus de leur régime standard, ont présenté des valeurs proches de la normale après 120 minutes. Chez les rats FD, la glycémie a continué

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

d'augmenter jusqu'à atteindre son maximum après 120 minutes. De plus, le traitement avec de l'HND (FD-DSO) et la metformine (FD-Met) a significativement modifié la charge et la réponse glycémique, en particulier avec l'extrait de l'HND, qui a entraîné une diminution par rapport à la glycémie de base.

III. Effets de l'extrait de l'HND sur le profil biochimique

III.1. Dosage sérique du glucose, de l'insuline et calcul de l'indice HOMA

Les niveaux sériques de glucose, d'insuline, ainsi que les valeurs de l'indice HOMA sont présentés dans la **Figure 20**. Une augmentation significative ($p < 0,05$) des concentrations sériques de glucose, d'insuline et de l'indice HOMA a été observée chez les rats diabétiques non traités (FD) comparativement aux rats témoins, qu'ils aient reçu ou non l'extrait d'huile de noyaux de dattes (groupes C et C-HND). Le traitement par l'extrait de HND chez les rats diabétiques (FD-HND) a induit une diminution significative de ces paramètres par rapport au groupe FD non traité. Ces valeurs étaient comparables à celles du groupe traité à la metformine (FD-Met), suggérant un effet hypoglycémiant similaire entre l'extrait de HND et la metformine.

III.2. Teneurs sériques en hémoglobine glyquée, en protéines totales et en albumine chez les différents lots de rats (tableau 4)

Les résultats révèlent une augmentation significative des teneurs sériques en hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les rats diabétiques, comparés aux rats témoins. L'administration de l'extrait d'huile de noyaux de dattes (HND) dans le groupe FD-HND a exercé un effet comparable à celui de la metformine (FD-Met), se traduisant par une diminution significative du taux d'HbA1c par rapport au groupe diabétique non traité (FD). En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe C-HND et le groupe témoin C, confirmant l'absence d'effet perturbateur de l'extrait chez les rats normoglycémiques.

Par ailleurs, les concentrations sériques en protéines totales et en albumine sont significativement plus élevées chez le groupe FD par rapport aux autres groupes. Cependant, le gavage par l'extrait d'HND (FD-HND) ou par la metformine (FD-Met) chez les rats diabétiques a permis de corriger ces altérations protéiques, les valeurs de ces paramètres se rapprochant de celles observées dans le groupe témoin.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

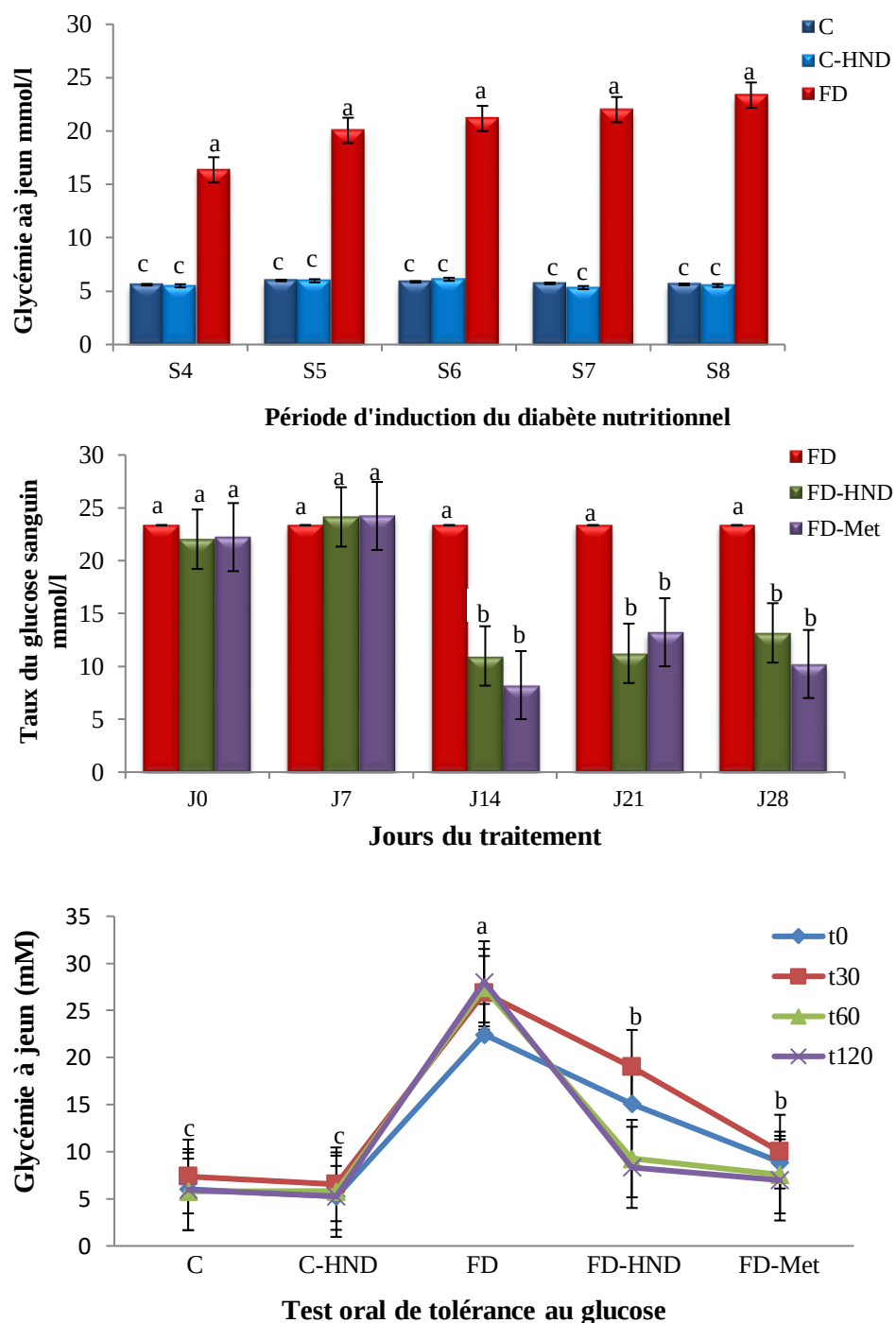


Figure 19. Suivi de la glycémie à jeun chez les différents lots de rats et test de tolérance au glucose de l'HND sur des rats diabétiques induit par le fructose.

Les rats diabétiques induits par le fructose traités par l'HND (1 ml/100 g par jour) et Metformine (1 ml/100 g par jour); C: Témoins; C-HND: Témoins traité par l'HND; FD-HND: Diabétique traité par l'HND; FD-Met: Diabétique traité par la Metformine. J: Jour; S: Semaine. Les données ont été exprimées en moyenne $\pm$ écart type (n = 6).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

III.3. Teneurs sériques en urée et en créatinine chez les différents lots de rats (tableau 4)

Les résultats sur les paramètres de la fonction rénale montrent une augmentation significative des concentrations sériques d'urée et de créatinine chez les rats diabétiques non traités (FD), comparativement aux rats témoins (C). En revanche, le traitement par l'extrait d'huile de noyaux de dattes (HND) (FD-HND) ou par la metformine (FD-Met) a induit une diminution significative des taux sériques d'urée et de créatinine par rapport au groupe diabétique non traité. Cette réduction, presque identique dans les deux groupes traités, suggère une efficacité comparable de l'HND et de la metformine. Les valeurs de ces paramètres tendent à se rapprocher de celles observées chez les rats témoins (C).

III.4. Teneurs en lipides sériques chez les différents lots de rats (Tableau 4)

Les résultats révèlent que le groupe FD présente des taux sériques de cholestérol total et de triglycérides nettement plus élevés que ceux des autres groupes. En revanche, le traitement par l'huile de noyaux de dattes (HND) (FD-HND) ou par la metformine (FD-Met) a permis de réduire significativement ces taux par rapport au groupe diabétique non traité. Cependant, ces valeurs sont comparables à celles observées chez le groupe control. L'effet de l'extrait d'HND apparaît similaire à celui de la metformine, ce qui suggère un potentiel hypolipémiant comparable.

IV. Effets de l'extrait de l'HND sur les paramètres tissulaires

IV.1. Poids absolu des organes chez les différents lots de rats (Figure 21; Tableau A4 en annexe).

Le suivi de l'évolution du poids absolu du foie et du tissu adipeux a été effectué chez les rats de tous les lots que ce soit témoins ou rats diabétiques, traité par l'HND ou par la metformine. Le poids absolu du foie montre une augmentation significative chez le groupe FD par rapport aux témoins C. Après traitement, une normalisation est observée dans le groupe FD-Met tandis que le poids du foie des rats traités par l'extrait de l'HND chez les diabétiques FD-HND présente une diminution significative, atteignant même des valeurs inférieures à celles du groupe témoin. Concernant le tissu adipeux, une diminution progressive et significative de son poids est observée chez les rats diabétiques, traités ou non, comparativement aux témoins.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

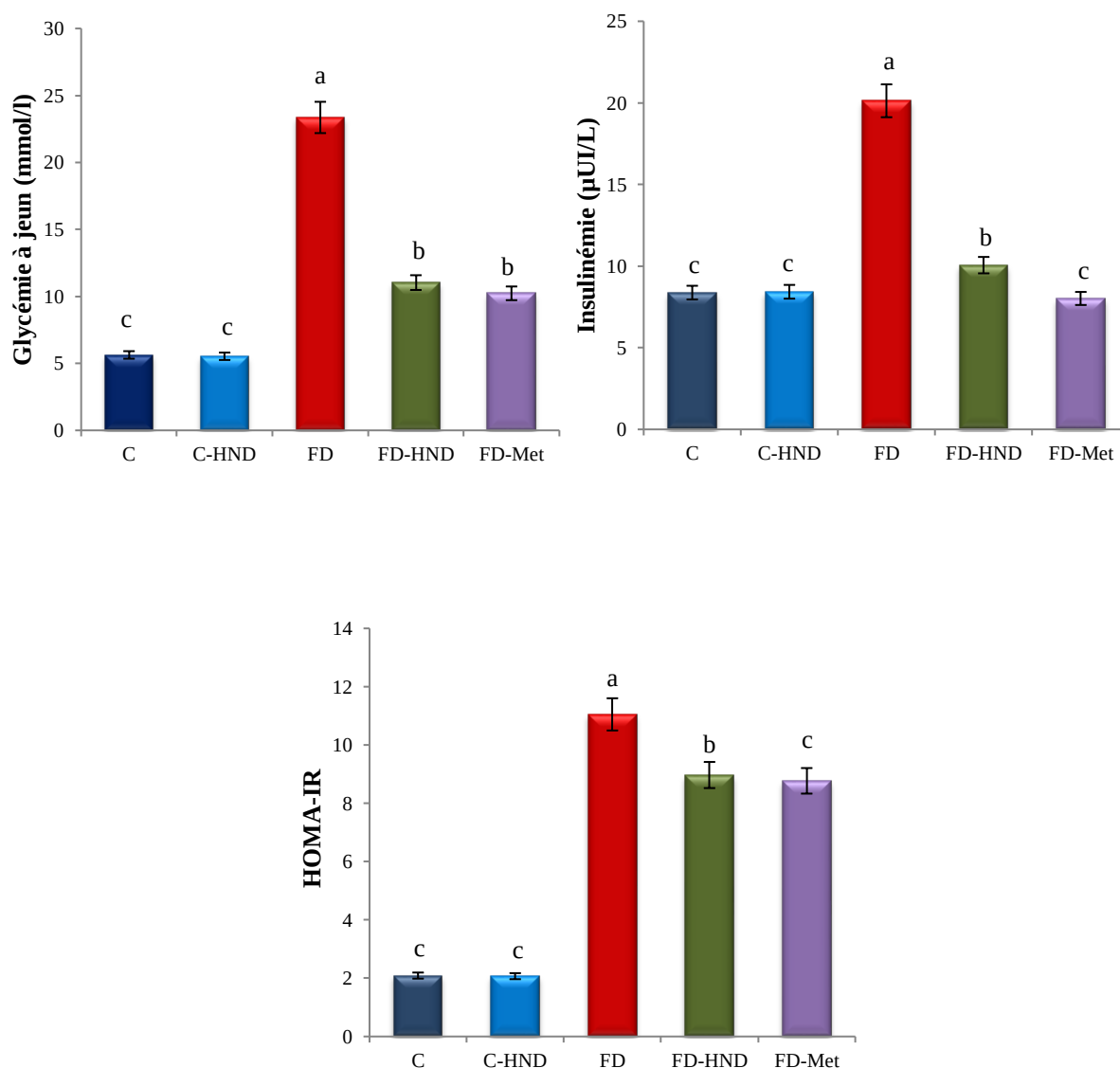


Figure 20. Concentrations sériques de glucose, d'insuline et valeurs de l'indice HOMA chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Rats témoins (C), rats témoins recevant l'HND (C-HND), rats diabétiques au fructose (FD), rats diabétiques au fructose traités avec de l'HND (*Phoenix Dactylifera* L) ou avec de la metformine (FD-Met). Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type, n=6. Les données ont été testées par des tests ANOVA et Tukey. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

L'administration de l'extrait d'HND chez les rats sains (C-HND) n'entraîne aucune modification significative du poids du foie ni de celui du tissu adipeux par rapport au groupe contrôle (C).

IV.2. Teneurs en protéines totales dans les organes des différents groupes de rats (Figure 21; Tableau A5)

Aucune différence significative n'a été observée dans les concentrations de protéines totales au niveau hépatique et du tissu adipeux entre les groupes témoins et diabétiques. De plus, le traitement n'a pas modifié de manière notable les teneurs protéiques hépatiques et adipocytaires, les valeurs restant similaires entre les différents groupes expérimentaux.

IV.3. Teneurs en lipides dans les organes des différents groupes de rats (Figure 22; Tableau A5 en annexes)

Les résultats montrent une augmentation significative des teneurs en cholestérol total et en triglycérides dans le foie et le tissu adipeux du groupe FD comparé aux autres groupes. En revanche, l'administration de l'extrait de l'HND et de la metformine aux rats diabétiques (groupes FD-HND et FD-Met) provoque une baisse significative des taux de cholestérol total et de triglycérides dans ces organes par rapport au groupe FD. Par ailleurs, le gavage avec l'extrait de l'HND chez le groupe C-HND n'a pas d'effet sur les teneurs en cholestérol total et triglycérides, que ce soit dans le foie ou le tissu adipeux, ces valeurs restant stables en comparaison des rats témoins.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

Tableau 4. Valeurs des paramètres biochimiques mesurés chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Lots	Rats Contrôles		Rats Diabétiques			
Paramètres	C	C-HND	FD	FD-HND	FD-Met	P(ANOVA)
HbA₁C (%)	5.52±0.40 ^b	5.63 ± 0.74 ^b	9.7±1,02 ^a	6.17±0,28 ^b	5.86 ±0.22 ^b	0.0001
Protéines totales (g/L)	50.71±2,59 ^b	50.22±2,40 ^b	59.35±2,62 ^a	50.81±2,17 ^b	48.91±2,11 ^b	0.0003
Triglycérides (mmol/l)	0.6±0.10 ^b	0.65±0.12 ^b	0.93±0.08 ^a	0.53±0.12 ^b	0.56 ±0.20 ^b	0.0003
Cholestérol total (mmol/l)	1.43±0.14 ^b	1.48±0.14 ^b	2.11±0.19 ^a	1.59±0.28 ^b	1.49 ±0.27 ^b	0.0003
Urée (mg/dl)	34.05±1.17 ^c	35.65±1.24 ^c	44.63±2.36 ^a	37.55±2.96 ^b	40.03±2.2 ^b	0.0001
Créatinine (mg/dl)	62.41±5.03 ^b	61.17±2.99 ^b	88.09±3.91 ^a	65.53±8.23 ^b	64.35±6.41 ^b	0.0001
Albumine (g/dl)	27.48± 2.78 ^b	27.56±3.53 ^b	34.10±1.92 ^a	28.69±3.42 ^b	27.84±2.29 ^b	0.0001

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type (ET) pour six rats par groupe. C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD : rats diabétiques au fructose ; FD –HND: rats diabétiques au fructose traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD-Met: rats diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). Initiale: Avant le gavage; Finale: à la fin du gavage (après un mois). Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes (P < 0,05).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

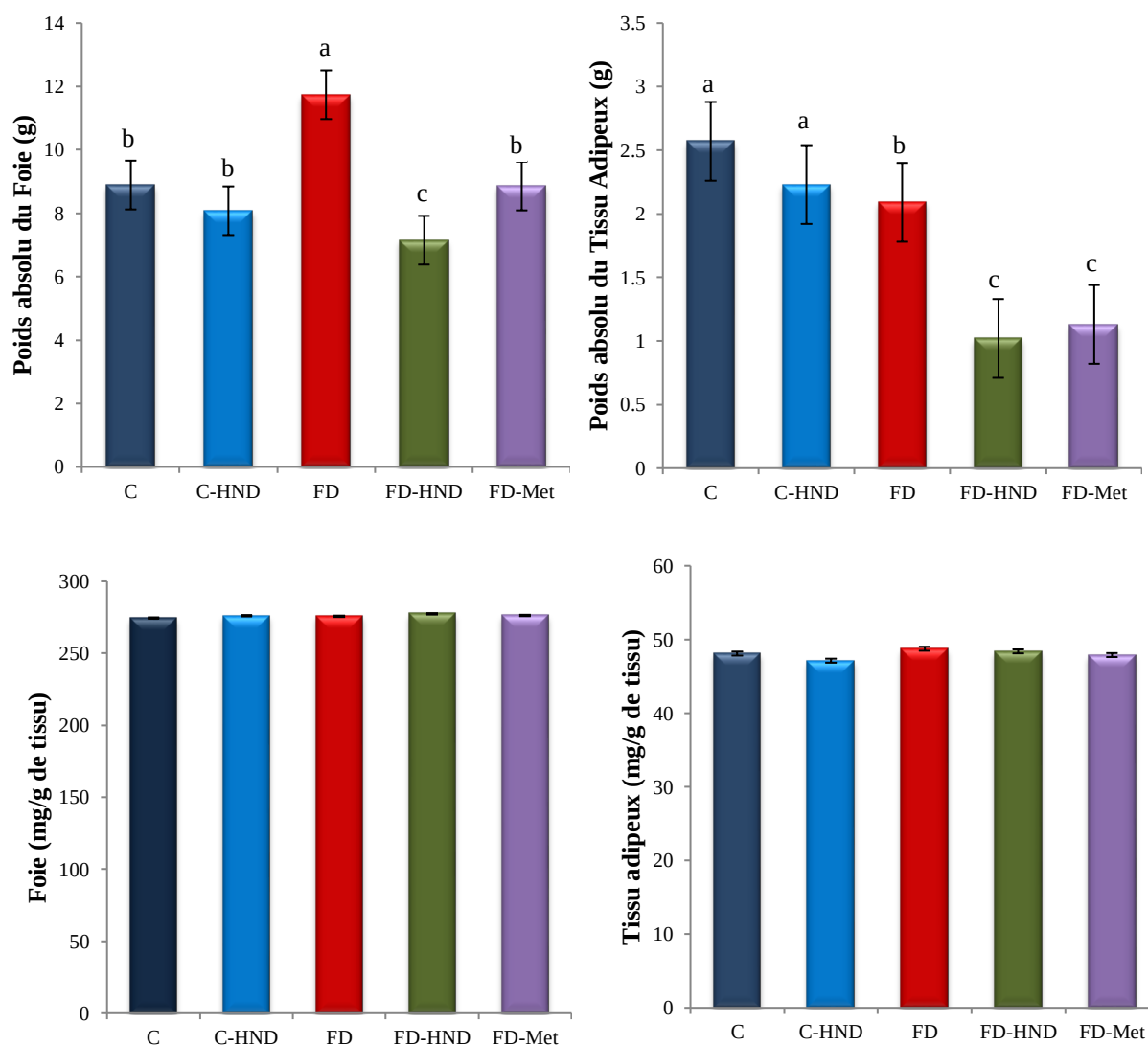


Figure 21. Poids absolu des organes et teneurs en protéines totales (mg/g de tissu) au sein des organes des différents groupes expérimentaux de rats.

C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD : rats diabétiques au fructose ; FD –HND: rats diabétiques au fructose traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD-Met: rats diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes ($P < 0,05$). Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type, $n=6$.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

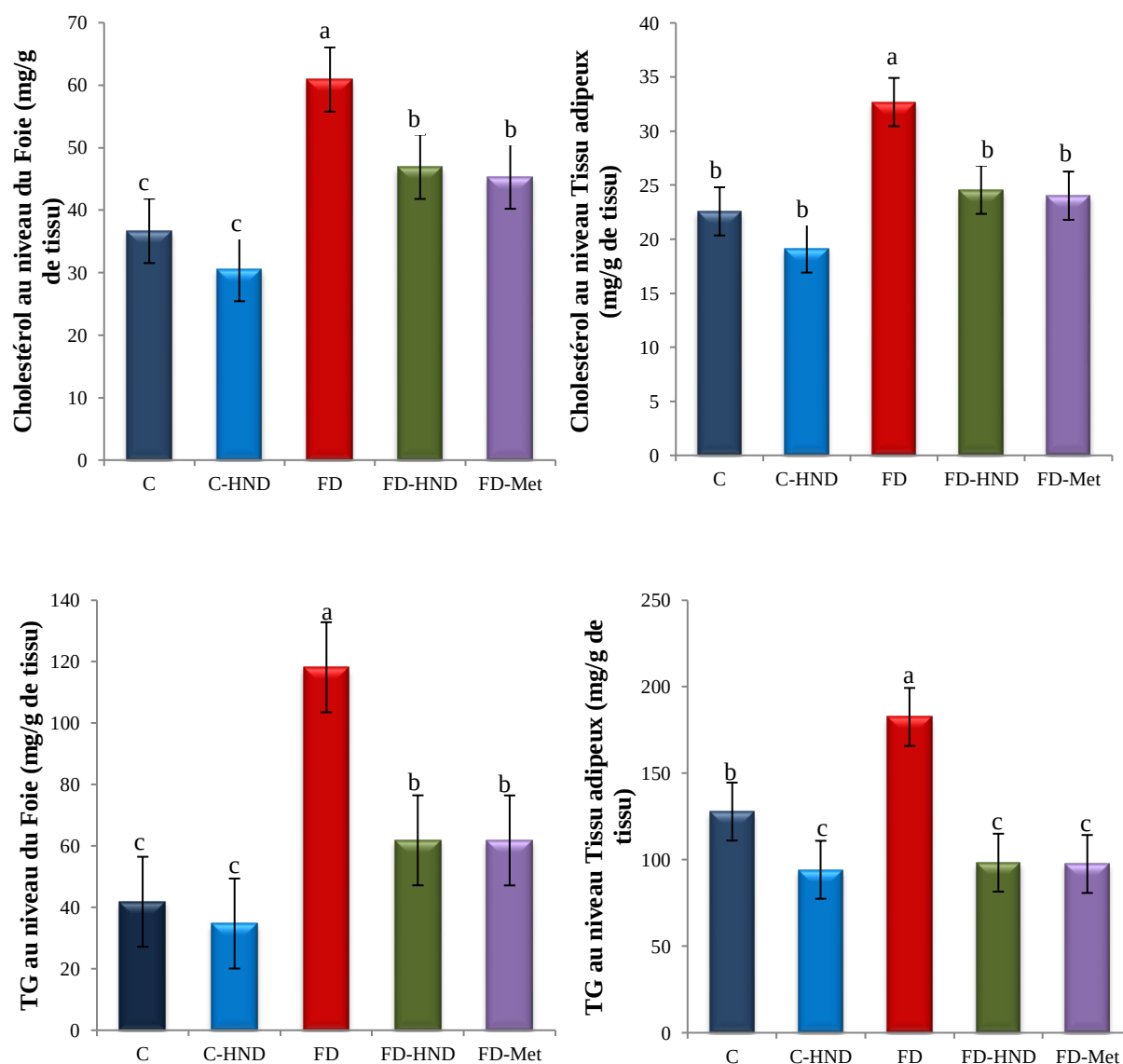


Figure 22. Teneurs en lipides (mg/g de tissu) au sein des organes des différents groupes expérimentaux de rats.

Rats témoins (C), rats témoins recevant l'HND (C-HND), rats diabétiques au fructose (FD), rats diabétiques au fructose traités avec de l'HND (FD-HND) (*Phoenix Dactylifera* L) ou avec de la metformine (FD-Met). Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type, n=6. Les données ont été testées par des tests ANOVA et Tukey. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes (P < 0,05).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

IV.4. Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) au niveau sérique et l'activité de la lipase hormono-sensible (LHS) au niveau du tissu adipeux chez les différents lots de rats (Figure 23; Tableau A6)

L'activité de la lécithine : cholestérol acyl-transférase (LCAT), enzyme clé de l'estérification du cholestérol, est significativement élevée chez les rats diabétiques induits par le fructose (groupe FD) comparativement aux rats témoins (groupe C). En revanche, le traitement des rats diabétiques par l'huile de noyaux de dattes (FD-HND) ou par la metformine (FD-Met) provoque une réduction significative de l'activité de la LCAT, qui tend à revenir aux niveaux observés dans le groupe témoin. Par ailleurs, l'administration de l'extrait d'HND chez les rats non diabétiques n'entraîne pas de modification significative de l'activité de la LCAT par rapport au groupe témoin. Chez les rats diabétiques induits par le fructose, une diminution significative de l'activité de la lipase hormono-sensible (LHS) au sein du tissu adipeux est constatée en comparaison avec les rats témoins. En revanche, l'administration de l'huile de noyaux de dattes (FD-HND) ou de la metformine (FD-Met) induit une augmentation significative de l'activité lipolytique adipocytaire, reflétant un effet similaire des deux traitements et suggérant une restauration partielle de l'activité enzymatique par rapport au groupe diabétique non traité (FD).

V. Effets de l'extrait de l'HND sur le statut prooxydant/antioxydant

V.1. Marqueurs circulants du stress oxydatif au niveau érythrocytaire et plasmatique chez les différents groupes de rats (Figure 24; Tableau A7)

Chez les rats diabétiques par rapport aux témoins, les concentrations érythrocytaires de malondialdéhyde (MDA) et de protéines carbonylées (PC) sont significativement augmentées, indiquant un stress oxydatif accru. Le traitement par l'extrait d'huile de noyaux de dattes (HND) ainsi que par la metformine (groupes FD-HND et FD-Met) induit une réduction significative des taux de MDA et de PC, avec des valeurs tendant à se rapprocher de celles des rats témoins. En revanche, aucune différence significative n'est observée chez les rats sains traités par l'extrait d'HND par rapport au groupe contrôle, les concentrations restant globalement stables.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

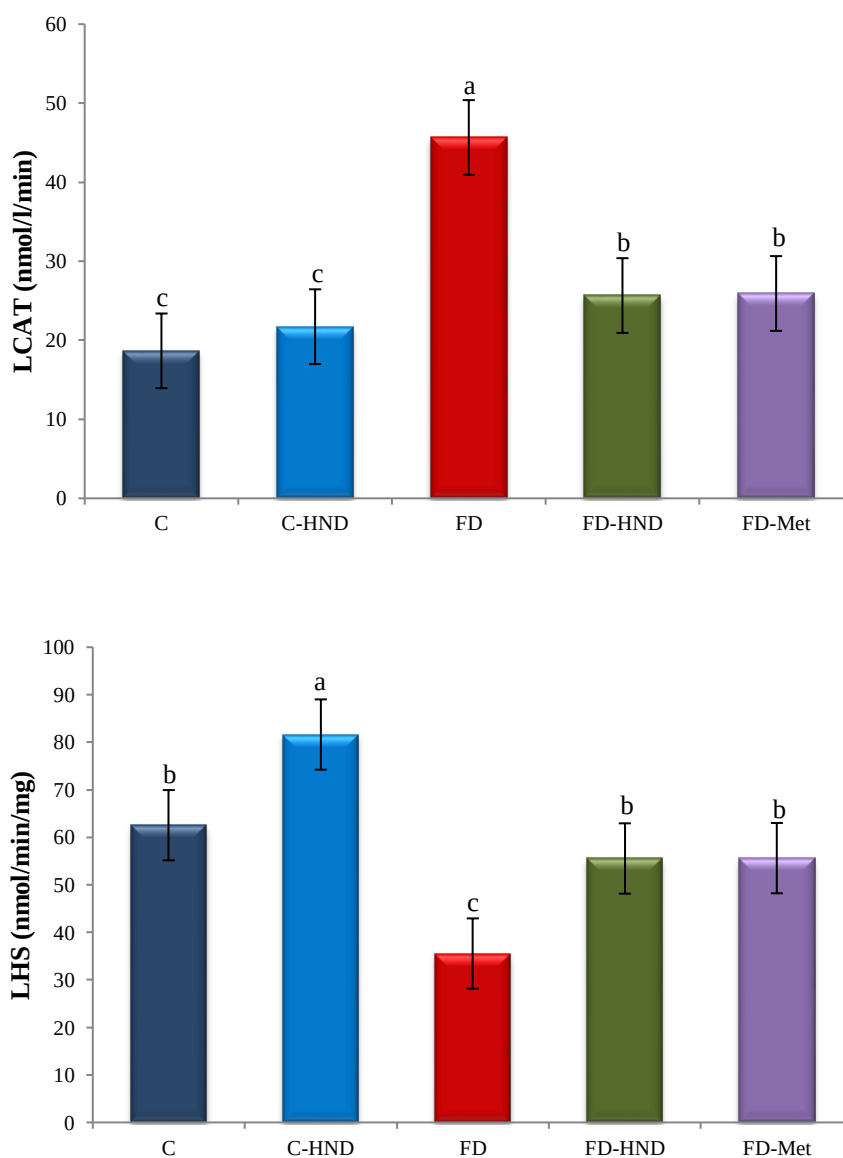


Figure 23. Activités enzymatiques de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) au niveau sérique et de la lipase hormonosensible (LHS) au niveau du tissu adipeux chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Rats témoins (C), rats témoins recevant l'HND (C-HND), rats diabétiques au fructose (FD), rats diabétiques au fructose traités avec de l'HND (FD-HND) (*Phoenix Dactylifera* L) ou avec de la metformine (FD-Met). Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecarttype, $n=6$. Les données ont été testées par des tests ANOVA et Tukey. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

V.2. Statut antioxydant au niveau érythrocytaire et plasmatique chez les différents groupes expérimentaux de rats (Figure 24; Tableau A7)

L'analyse du statut oxydatif révèle une altération significative de l'équilibre pro-oxydant/antioxydant chez les rats diabétiques, caractérisée par une réduction marquée des activités catalytique de la catalase et de la SOD dans les érythrocytes, comparativement aux rats témoins. Le traitement par l'extrait d'huile de noyaux de dattes (HND) restaure ces activités chez les rats diabétiques (groupe FD-HND), atteignant des niveaux comparables à ceux observés avec la metformine (groupe FD-Met). Par ailleurs, aucune différence significative n'est observée chez les rats non diabétiques traités par l'HND (groupe C-HND) par rapport aux témoins nourris avec un régime standard. Les concentrations en vitamine C sont également significativement diminuées chez les rats diabétiques. L'administration de l'HND ou de la metformine induit une augmentation significative de ces niveaux, avec des effets similaires entre les deux traitements. Chez les rats témoins, le traitement par l'HND ne modifie pas les valeurs de vitamine C. Le glutathion réduit (GSH) est significativement abaissé chez les rats diabétiques par comparaison aux témoins. Le traitement par l'huile de noyaux de dattes (HND) ou par la metformine provoque une augmentation nette des concentrations en GSH, traduisant un effet équivalent des deux traitements et une amélioration du statut antioxydant chez les rats diabétiques.

V.3. Statut pro-oxydant/antioxydant au sein des organes

V.3.1. Statut prooxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats (Figure 25; Tableau A8 en annexes)

Au niveau hépatique, les concentrations en malondialdéhyde et en protéines carbonylées, ainsi que l'activité catalytique de la catalase, sont significativement élevées chez le groupe FD par comparaison aux témoins (groupe C). En revanche, l'activité de la SOD et les niveaux de la GSH sont fortement réduits, reflétant un déséquilibre du système antioxydant. Le traitement par l'extrait d'huile de noyaux de dattes (HND) ou par la metformine (groupes FD-HND et FD-Met, respectivement) induit une diminution significative des concentrations de MDA, de protéines carbonylées et de l'activité de la catalase, associée à une élévation notable de l'activité de la SOD et des teneurs en GSH, en comparaison avec le groupe FD non traités. En revanche, chez les rats témoins traités par HND (C-HND), aucune modification significative du statut redox hépatique n'est observée comparativement au groupe contrôle.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

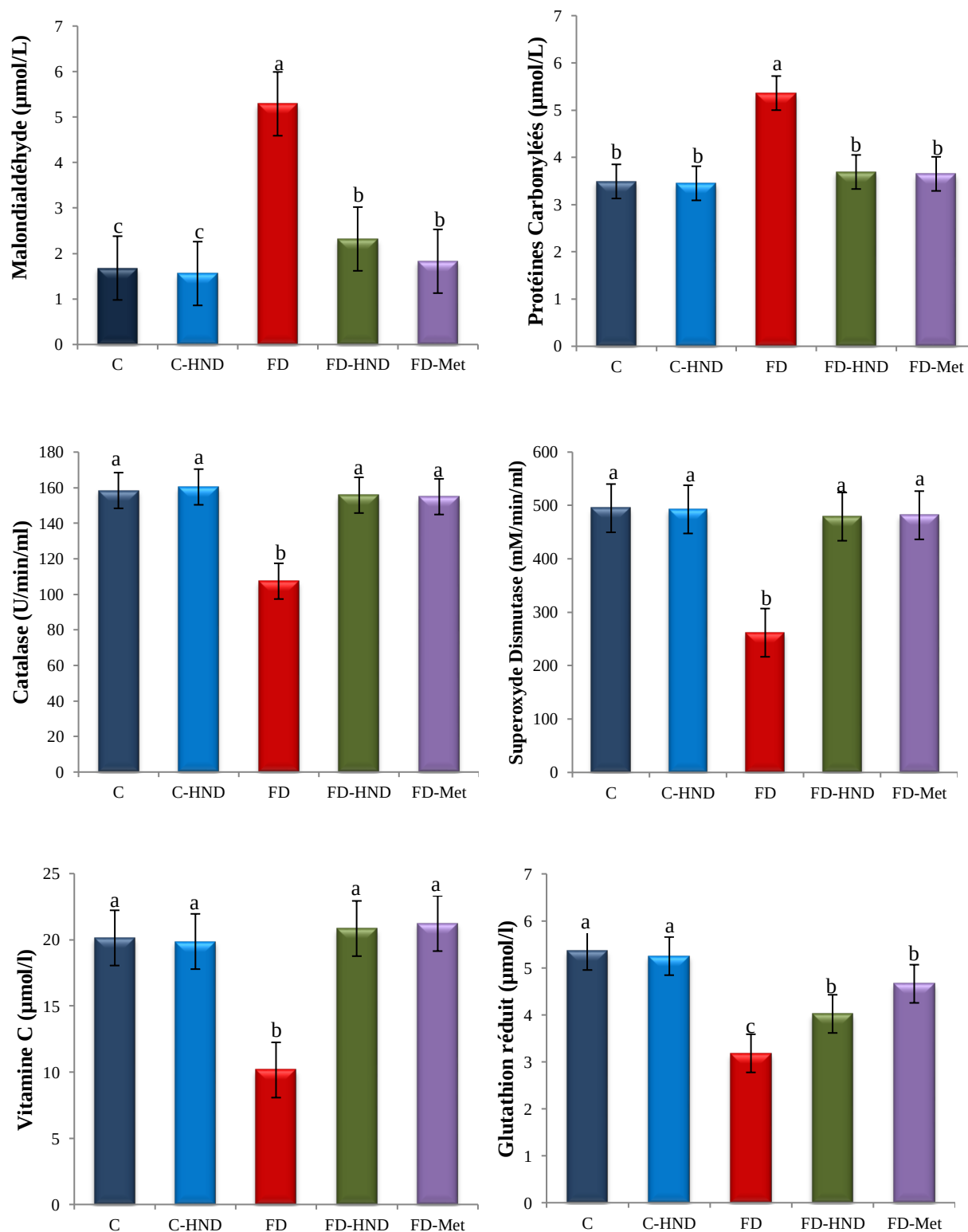


Figure 24. Profil pro-oxydant/antioxydant chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Rats témoins (C), rats témoins recevant l'HND (C-HND), rats diabétiques au fructose (FD), rats diabétiques au fructose traités avec de l'HND (*Phoenix Dactylifera* L) ou avec de la metformine (FD-Met). Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type, n=6. Les données ont été testées par des tests ANOVA et Tukey. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

V.3.2. Statut pro-oxydant/antioxydant dans le tissu adipeux chez les différents groupes expérimentaux de rats (Figure 26; Tableau A9)

Au niveau du tissu adipeux, les concentrations en malondialdéhyde et en protéines carbonylées (PC) sont significativement augmentées chez les rats diabétiques (FD) par rapport aux rats témoins. Par ailleurs, les activités de la catalase et de la superoxyde dismutase (SOD) sont également significativement plus élevées dans le groupe FD. En revanche, les niveaux de glutathion réduit (GSH) chez les rats FD sont comparables à ceux des témoins. Le traitement par l'extrait de HND ou par la metformine chez les rats diabétiques (groupes FD-HND et FD-Met) entraîne une diminution de ces teneurs avec des effets comparables entre les deux traitements. Chez les rats témoins supplémentés en extrait d'HND (C-HND), aucun effet significatif n'est observé sur le profil pro-oxydant du tissu adipeux comparativement aux témoins (C).

VI. Effets de l'extrait de l'HND sur les biomarqueurs inflammatoires chez les différents groupes expérimentaux de rats

VI.1. Quantification des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6, TNF- α et de la protéine C-réactive (Figure 27; Tableau A10 en annexes)

L'évaluation des marqueurs inflammatoires chez les rats diabétiques (FD) a révélé une élévation significative des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 β , IL-6, ainsi que de la CRP, comparativement au groupe témoin (C). Le traitement par l'extrait d'huile de noyaux de dattes (FD-HND) ou par la metformine (FD-Met) a induit une réduction très significative de ces marqueurs comparé aux rats diabétiques non traités, avec des effets comparables entre les deux traitements. En parallèle, le traitement par l'HND chez le groupe C-HND n'a provoqué aucune variation significative des cytokines comparé aux témoins, puisque ces valeurs restent stables.

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

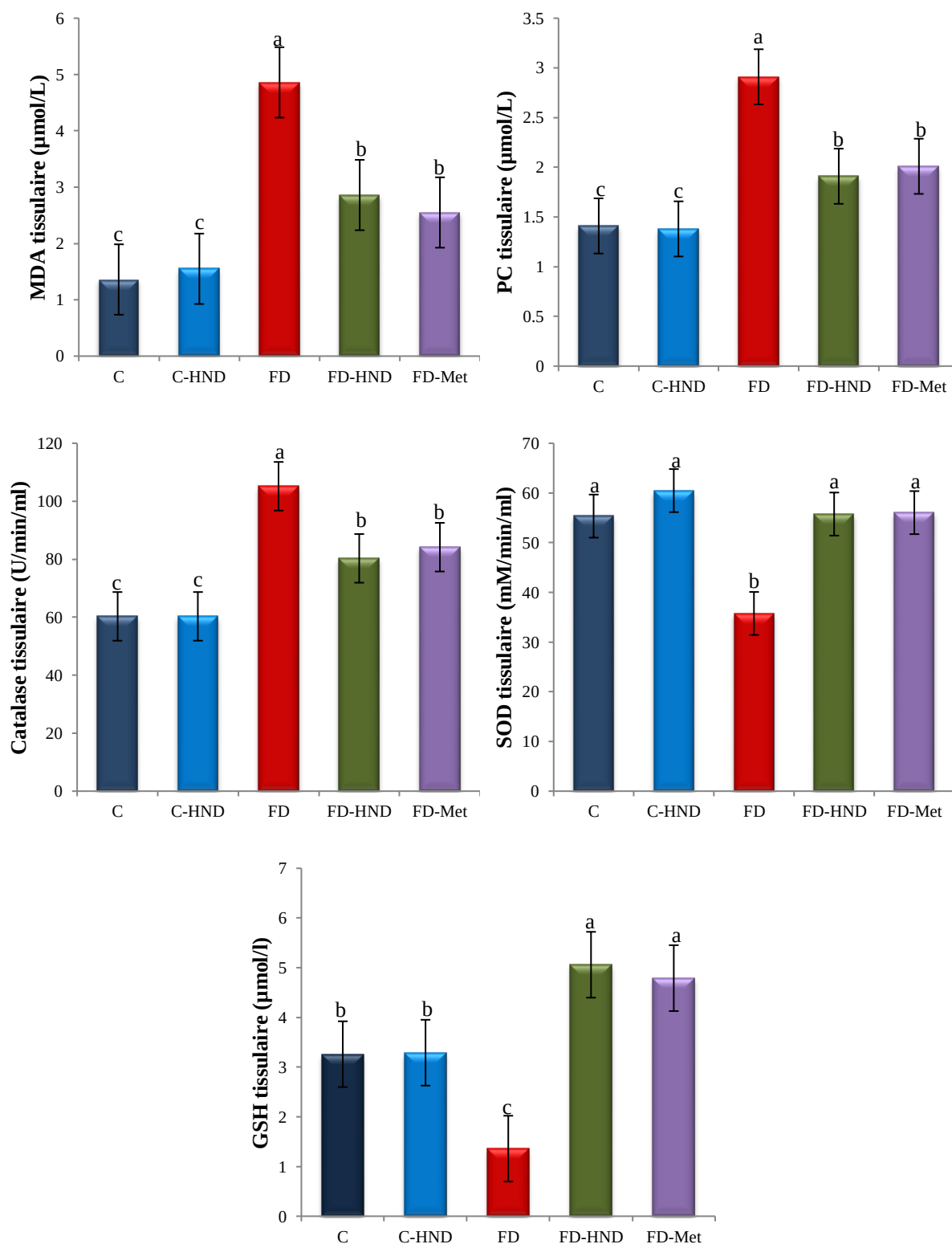


Figure 25. Profil pro-oxydant/antioxydant hépatique chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Rats témoins (C), rats témoins recevant l'HND (C-HND), rats diabétiques au fructose (FD), rats diabétiques au fructose traités avec de l'HND (*Phoenix Dactylifera* L) ou avec de la metformine (FD-Met). Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type, n=6. Les données ont été testées par des tests ANOVA et Tukey. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes (P < 0,05).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

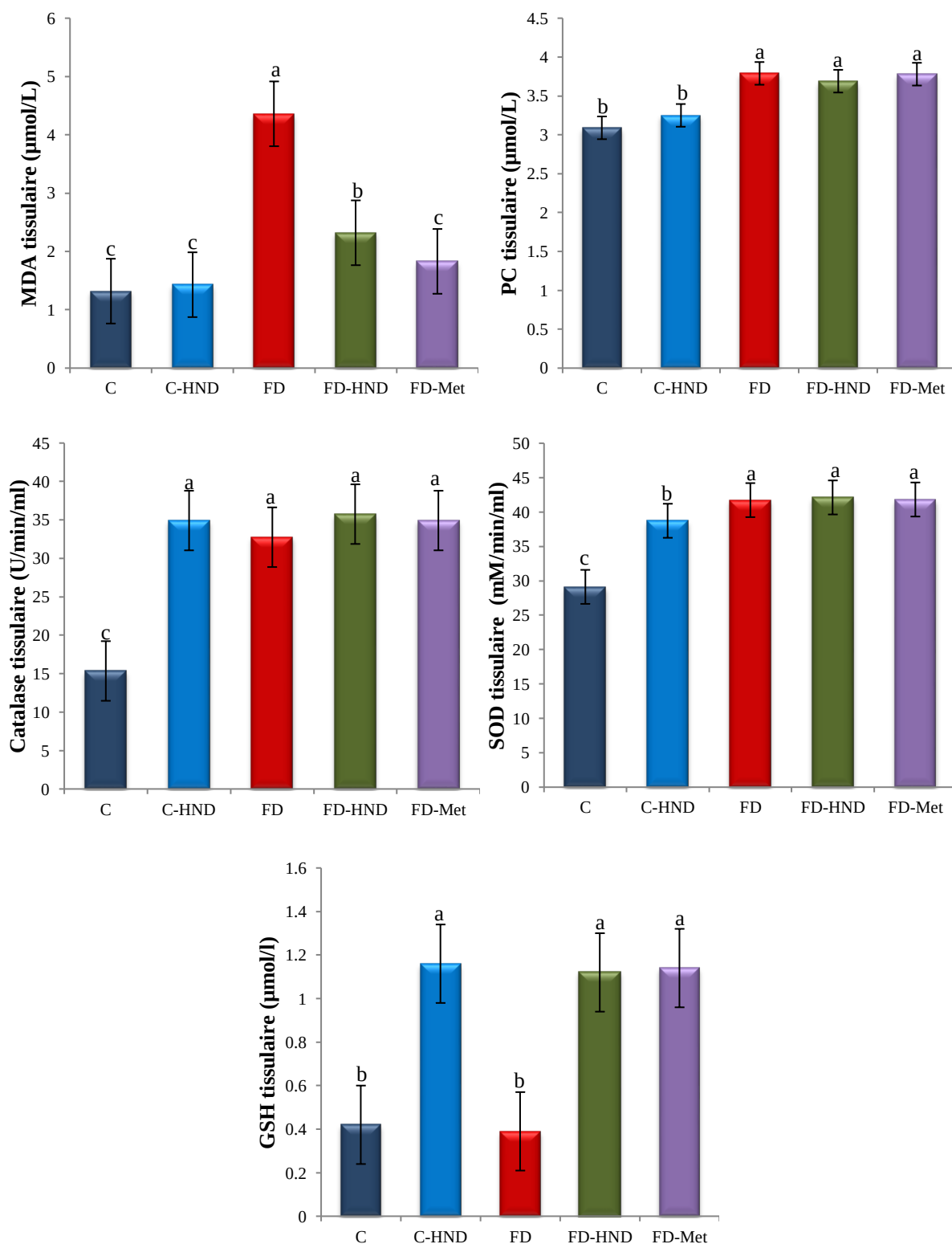


Figure 26. Profil pro-oxydant/antioxydant dans le tissu adipeux des différents groupes expérimentaux de rats.

Rats témoins (C), rats témoins recevant l'HND (C-HND), rats diabétiques au fructose (FD), rats diabétiques au fructose traités avec de l'HND (*Phoenix Dactylifera* L) ou avec de la metformine (FD-Met). Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type, n=6. Les données ont été testées par des tests ANOVA et Tukey. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes (P < 0,05).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

VI.2. Teneurs sériques en homocystéine totale, fibrinogène, transferrine, et ferritine (Figure 28; Tableau A10)

Les concentrations sériques d'homocystéine et de fibrinogène sont significativement augmentées chez le groupe diabétique (FD) par rapport au groupe contrôle. L'administration de l'extrait d'huile de noyaux de dattes (FD-HND) ou de la metformine (FD-Met) induit une diminution de ces biomarqueurs chez les rats diabétiques.

De plus, le diabète s'accompagne d'une élévation significative des taux de ferritine et d'une réduction de la transferrine. L'administration de l'extrait d'HND ou de la metformine corrige ces altérations, en abaissant les concentrations de ferritine et en augmentant celles de la transferrine chez les rats diabétiques.

VII. Corrélation entre les biomarqueurs inflammatoires et les marqueurs du statut redox (Tableau 5)

La corrélation entre les biomarqueurs inflammatoires et les marqueurs du statut redox est présentée dans le Tableau 5. Concernant les pro-oxydants, une forte corrélation positive a été observée entre le MDA et les marqueurs d'inflammation suivants : CRP ($r = 0,548$, $p < 0,05$), ferritine ($r = 0,645$, $p < 0,05$), fibrinogène ($r = 0,659$, $p < 0,05$), IL-1 β ($r = 0,78$, $p < 0,05$), IL-6 ($r = 0,787$, $p < 0,05$), homocystéine ($r = 0,741$, $p < 0,05$) et TNF- α ($r = 0,742$, $p < 0,05$).

Une corrélation négative est notée entre le MDA et la transferrine ($r = -0,501$, $p < 0,05$). De même, des corrélations positives sont observées entre les protéines carbonylées (PC) et les marqueurs inflammatoires : ferritine ($r = 0,435$, $p < 0,05$), IL-6 ($r = 0,401$, $p < 0,05$), TNF- α ($r = 0,455$, $p < 0,05$), CRP ($r = 0,496$, $p < 0,05$), fibrinogène ($r = 0,558$, $p < 0,05$), IL-1 β ($r = 0,484$, $p < 0,05$) et homocystéine ($r = 0,533$, $p < 0,05$), tandis qu'une corrélation négative est observée avec la transferrine ($r = -0,392$, $p < 0,05$).

L'activité enzymatique de la catalase a montré des corrélations négatives avec la CRP ($r = -0,486$, $p < 0,05$), IL-6 ($r = -0,407$, $p < 0,05$), transferrine ($r = -0,477$, $p < 0,05$).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

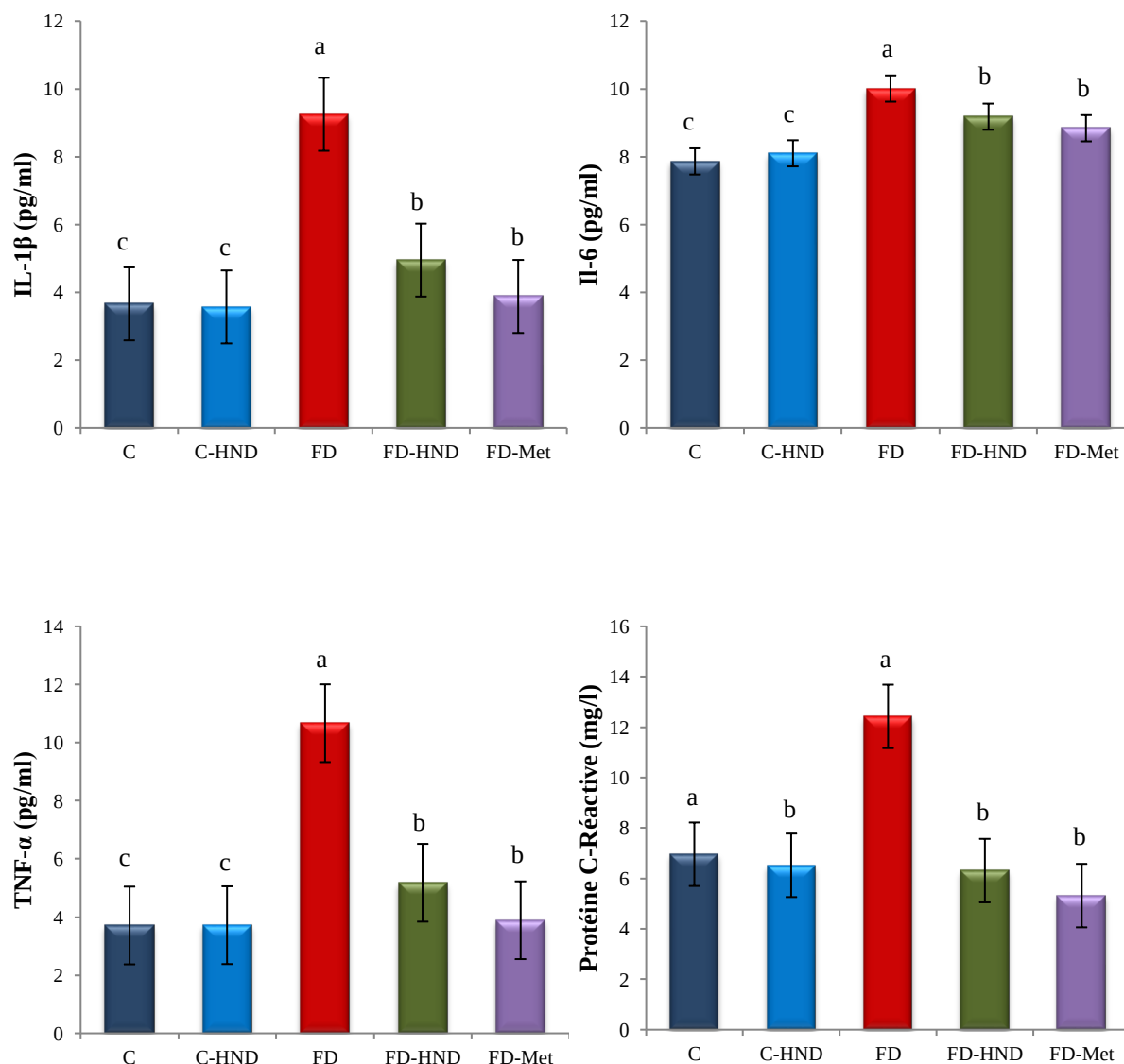


Figure 27. Concentrations sériques d'interleukines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α) et de la protéine C-réactive (CRP) chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Rats témoins (C), rats témoins recevant l'HND (C-HND), rats diabétiques au fructose (FD), rats diabétiques au fructose traités avec de l'HND (FD-HND) (*Phoenix Dactylifera* L) ou avec de la metformine (FD-Met). Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type, n=6. Les données ont été testées par des tests ANOVA et Tukey. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

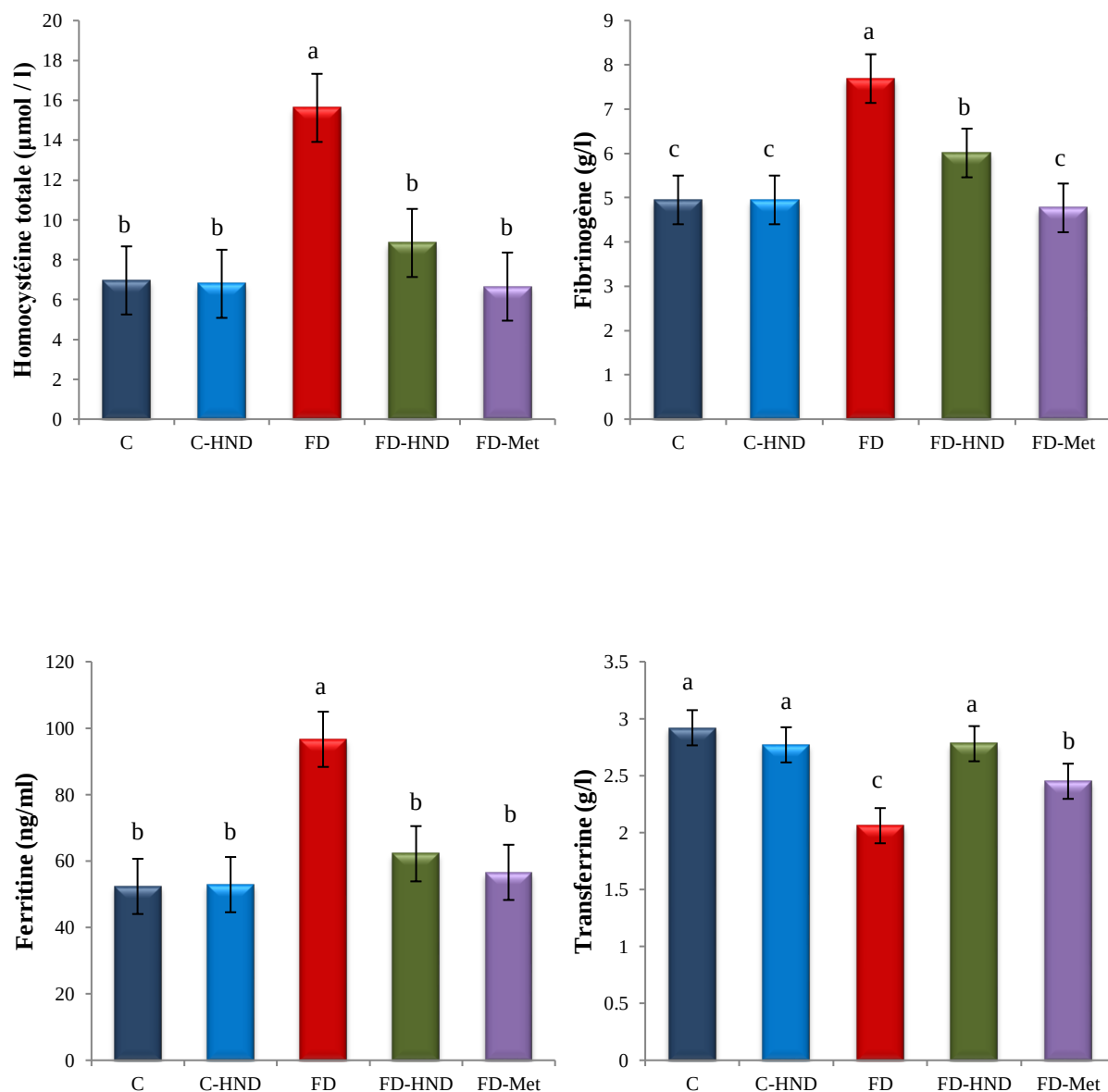


Figure 28. Teneurs sériques en homocystéine totale, en fibrinogène, en ferritine et en transferrine chez les différents lots de rats.

Rats témoins (C), rats témoins recevant l'HND (C-HND), rats diabétiques au fructose (FD), rats diabétiques au fructose traités avec de l'HND (FD-HND) (*Phoenix Dactylifera* L) ou avec de la metformine (FD-Met). Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type, n=6. Les données ont été testées par des tests ANOVA et Tukey. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

0,05), fibrinogène ($r = -0,373$, $p < 0,05$), TNF- α ($r = -0,407$, $p < 0,05$), ferritine ($r = -0,505$, $p < 0,05$) et IL-1 β ($r = -0,544$, $p < 0,05$), ainsi qu'une forte corrélation négative avec l'homocystéine ($r = -0,709$, $p < 0,05$).

Aucune corrélation significative n'a été observée entre le glutathion réduit (GSH) et les marqueurs inflammatoires CRP et transferrine. En revanche, des corrélations négatives sont observées entre le GSH et le fibrinogène ($r = -0,448$, $p < 0,05$) ainsi que l'homocystéine ($r = -0,383$, $p < 0,05$). Par ailleurs, des corrélations négatives significatives entre le GSH et IL-1 β ($r = -0,606$, $p < 0,05$), TNF- α ($r = -0,685$, $p < 0,05$), ferritine ($r = -0,647$, $p < 0,05$) et IL-6 ($r = -0,606$, $p < 0,05$) sont notées.

Aucune relation significative n'est trouvée entre la SOD et la transferrine. Toutefois, des corrélations négatives significatives sont observées entre la SOD et les marqueurs inflammatoires CRP ($r = -0,551$, $p < 0,05$), ferritine ($r = -0,511$, $p < 0,05$), IL-1 β ($r = -0,569$, $p < 0,05$), IL-6 ($r = -0,650$, $p < 0,05$) et TNF- α ($r = -0,545$, $p < 0,05$).

De plus, une corrélation négative a été notée entre la SOD et le fibrinogène ($r = -0,453$, $p < 0,05$) ainsi qu'entre la SOD et l'homocystéine totale ($r = -0,383$, $p < 0,05$).

D'autre part, aucune corrélation n'est observée entre la vitamine C et les marqueurs inflammatoires, la transferrine ou IL-6. Néanmoins, une corrélation négative est notée entre la vitamine C et les marqueurs TNF- α ($r = -0,455$, $p < 0,05$), fibrinogène ($r = -0,488$, $p < 0,05$) et IL-1 β ($r = -0,459$, $p < 0,05$), ainsi qu'une forte corrélation négative avec la CRP ($r = -0,707$, $p < 0,05$) et l'homocystéine ($r = -0,708$, $p < 0,05$).

PARTIE III : RESULTATS & INTERPRETATIONS

Tableau 4. Matrice de corrélation entre les biomarqueurs inflammatoires et le statut redox (coefficients de corrélation de Pearson).

Statut Redox / CP	MDA	Catalase	SOD	GSH	Vitamine C
Biomarqueurs inflammatoires					
CRP	+0.47 <i>P</i> <0.001	+0.55 <i>P</i> <0.001	-0.46 <i>P</i> <0.001	-0.55 <i>P</i> <0.001	- -0.70 <i>P</i> <0.001
THcys	+0.53 <i>P</i> <0.001	+0.74 <i>P</i> <0.001	-0.71 <i>P</i> <0.001	-0.45 <i>P</i> <0.001	-0.38 <i>P</i> <0.001 -0.70 <i>P</i> <0.001
Fibrinogène	+0.56 <i>P</i> <0.001	+0.57 <i>P</i> <0.001	-0.37 <i>P</i> <0.001	-0.38 <i>P</i> <0.001	-0.44 <i>P</i> <0.001 -0.48 <i>P</i> <0.001
Transferrine	-0.39 <i>P</i> <0.001	-0,50 <i>P</i> <0.001	-0,47 <i>P</i> <0.001	- -	-
Ferritine	+0,45 <i>P</i> <0.001	+0,64 <i>P</i> <0.001	-0,50 <i>P</i> <0.001	-0.51 <i>P</i> <0.001	- -
Il-1β	+0,48 <i>P</i> <0.001	+0,78 <i>P</i> <0.001	-0,54 <i>P</i> <0.001	-0.57 <i>P</i> <0.001	-0.60 <i>P</i> <0.001 -0.46 <i>P</i> <0.001
Il-6	+0,40 <i>P</i> <0.001	+0,78 <i>P</i> <0.001	-0,40 <i>P</i> <0.001	- 0.65 <i>P</i> <0.001	-0.64 <i>P</i> <0.001 -
TNF-α	+0,435 <i>P</i> <0.001	+0,742 <i>P</i> <0.001	-0,407 <i>P</i> <0.001	-0.54 <i>P</i> <0.001	-0.68 <i>P</i> <0.001 -0.45 <i>P</i> <0.001

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ écart type (ET) pour six rats par groupe. C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait de l'HND; FD : rats diabétiques au fructose ; FD-HND: rats diabétiques au fructose traités avec de l'extrait de l'HND; FD-Met: rats diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). Initiale: Avant le gavage; Finale: à la fin du gavage (après un mois).CRP: Protéine C-réactive; THCys: homocystéine totale; Il-1 β : Interleukine-1 β ; Il-6: Interleukine-6; TNF- α : Facteur de nécrose tumorale- α ; MDA: malondialdéhyde, CAT: catalase, SOD superoxyde dismutase; Glutathion réduit en GSH; CP: protéines carbonylées. La corrélation entre l'activité anti-inflammatoire et l'activité antioxydante de l'extrait de HND a été réalisée entre les biomarqueurs de l'inflammation et le statut redox in vivo en utilisant la méthode de Pearson. Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes ($P < 0,05$).

DISCUSSION

PARTIE IV : DISCUSSION

L'Algérie figure parmi les principaux producteurs mondiaux de dattes, un fruit à haute valeur nutritionnelle largement intégré dans l'alimentation humaine. Cependant, les noyaux de dattes demeurent sous-exploités, bien qu'ils constituent une source riche de ingrédients bioactifs notamment les fibres alimentaires, les protéines, les polyphénols et divers antioxydants. Ces composés leur confèrent un potentiel thérapeutique notable, notamment des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antidiabétiques (**Ben Saifia et Derbali, 2019**).

Malgré l'intérêt croissant pour les approches naturelles de prise en charge des troubles métaboliques, un corpus restreint de recherches se sont spécifiquement centrées sur l'interaction complexe entre trois déterminants physiopathologiques majeurs : l'hyperglycémie chronique, le déséquilibre du statut redox et l'inflammation systémique, caractéristiques du diabète de type 2 et de l'insulinorésistance. Par ailleurs, la compréhension des interactions entre ces processus et les traitements antihyperglycémiques de synthèse reste encore limitée. Bien que ces traitements, à l'instar de la metformine, demeurent efficaces, leur usage prolongé peut s'accompagner d'effets indésirables non négligeables.

Dans ce contexte, la phytothérapie et les composés naturels apparaissent comme une alternative prometteuse, offrant une efficacité métabolique associée à une moindre toxicité. Le concept de ce travail s'articule ainsi autour de deux axes majeurs :

- Évaluer le potentiel antidiabétique, antioxydant et anti-inflammatoire des phyto-micronutriments présents dans l'extrait d'huile de noyaux de dattes (HND) à travers des investigations in vitro et in vivo;
- Analyser la corrélation entre le statut oxydant/antioxydant et le profil inflammatoire au cours du développement du diabète et après traitement, en comparant les effets de l'extrait d'HND à ceux de la metformine, dans un modèle de rats Wistar rendus diabétiques par une alimentation enrichie en fructose (65 %).

Dans ce cadre, l'extraction solide-liquide par Soxhlet a été réalisée pendant 6 heures en utilisant l'hexane comme solvant, sélectionné pour ses propriétés apolaires qui assurent une forte affinité avec les lipides. À partir de 30 g de poudre, l'extrait obtenu présente une texture huileuse de couleur jaune foncé, avec un rendement de $9,25 \pm 1,155\%$. Ce rendement est en accord avec ceux rapportés dans d'autres études utilisant la méthode Soxhlet et l'hexane sur des variétés provenant de différentes régions. Pour la variété Takerboucht (région d'Adrar, Algérie), un rendement de 9,63% a été rapporté (**Hadj Abdelkader, 2023**), proche de celui obtenu pour notre huile. Les variétés Degla Beida et Tafzouine ont

PARTIE IV : DISCUSSION

montré des rendements respectifs de 7,4% et 5,3% (**Guettaf et Habib, 2023**), tandis que le rendement maximal, soit 13,2%, a été observé pour la variété Shavi-Shirin de Qom, Iran (**Kazemi et Dadkhah, 2012**). Une autre étude iranienne (**Mehran et Filsoof, 1975**) souligne la variabilité des rendements selon les régions d'un même pays. La variété Shavi-Shirin de Qom (**Kazemi et Dadkhah, 2012**), avec un rendement de 13,2%, présente une valeur significativement supérieure à celles des variétés Musaafti et Kabkab de Karaj, qui affichent respectivement 8,5% et 5%. Cependant, la variété Musaafti dépasse la variété Piarom de Qom, dont le rendement est de 6,4%. La teneur la plus faible est rapportée par **Benyoussef et al. (2017)** en Tunisie, avec 4,44% pour la variété Allig de Tozeur. Concernant les indices physico-chimiques, les résultats indiquent que l'indice de réfraction de l'extrait de l'HND présente une valeur proche de celle rapportée par **Belabed (2023)** pour l'HND de la variété H'mira (1,462). Cette valeur d'indice de réfraction est conforme à la norme **Codex Alimentarius (1983)** et légèrement inférieure, mais proche, des valeurs observées pour les huiles de graine de chou (1,471) et de graine de glycine max (1,466) (**Hadjadj et Boukouada, 2023**). L'indice de réfraction est reconnu comme un critère spécifique de pureté permettant d'identifier les huiles (**El Sohaimy et al., 2016**). Une valeur élevée de cet indice est un indicateur de la longueur de chaîne des acides gras ainsi que de leur degré d'insaturation (**Shirzad et al., 2017**). Les résultats obtenus pour l'indice de peroxyde (I_p) sont largement inférieurs aux normes fixées par le **Codex Alimentarius (1983)**. Selon **Benmohamed (2020)**, l' I_p pour une huile extraite par Soxhlet de la variété « Deglet Nour » est d'environ 3, tandis que l'huile obtenue par pressage affiche un I_p proche de 1. Cet indice augmente légèrement pour atteindre 2 après une conservation de 7 mois, indiquant que l'huile contient peu de peroxydes, ce qui signifie qu'elle est peu oxydée et peu dégradée. En comparaison, l'étude de **Krichene et al. (2010)** sur des huiles d'olive tunisiennes rapporte des indices de peroxyde compris entre 7,8 et 15,2 méq d' O_2 /kg selon les variétés. Une valeur d' I_p inférieure à 10 méq O_2 /kg est généralement associée à un faible degré de rancissement (**Afolayan et al., 2014**). Ces faibles valeurs d' I_p pourraient s'expliquer par la richesse de l'huile en antioxydants naturels tels que les tocophérols, les polyphénols et les caroténoïdes (**Louni, 2009 ; Benseghier, 2014**).

Le résultat obtenu pour l'indice d'acidité (I_A) de l'extrait de l'HND est nettement inférieur aux normes du **Codex Alimentarius (1983)** (2,2–7,26 mg de KOH/g d'huile), et même inférieur à la valeur rapportée pour l'HND de la variété HMIRA dans l'étude de **Belabed (2023)** (2,224 mg de KOH/g d'huile). Une faible acidité est caractéristique de la pureté et de

PARTIE IV : DISCUSSION

la stabilité d'une huile à température ambiante (**M'Baye et al., 2011**), ce qui correspond au profil de notre huile. Le taux d'acidité mesuré pour notre échantillon est de 0,7%, valeur conforme à la limite fixée par le Conseil Oléicole International (**COI, 2015**) ($\leq 2\%$). L'indice d'acidité reflète la teneur en acides gras libres et constitue un indicateur de la comestibilité et de l'aptitude industrielle de l'huile (**Egbuonu et al., 2015**). Concernant l'indice d'iode (I_I) de l'extrait de l'HND, la valeur mesurée est inférieure à l'intervalle normal des huiles fraîches, fixé entre 94 et 102 g I/100 g d'huile (**Codex Alimentarius, 2009**). L' I_I est proportionnel au nombre de doubles liaisons des acides gras présents dans l'huile (**Novidzro et al., 2019**) et permet de déterminer le degré d'insaturation des acides gras (**Baaziz et al., 2005**), un paramètre clé influençant directement la stabilité des huiles. En effet, une teneur élevée en acides gras insaturés accroît la sensibilité des huiles à l'oxydation, comme le souligne **Rombaut (2013)**. Cette observation indique que l'HND étudiée présente un degré d'insaturation plus faible. La valeur de l'indice de saponification (I_S) mesurée dans notre étude ne se situe pas dans la plage normale établie par le **Codex Alimentarius (1983)**. Par ailleurs, les valeurs de saponification relevées par **Soliman et al. (2015)** sur des huiles issues de variétés de noyaux de dattes cultivées en Arabie Saoudite varient entre 206 et 215 mg KOH/g d'huile, supérieures à celle enregistrée pour notre échantillon. Toutefois, un indice de saponification bas indique que l'huile n'est pas adaptée à la fabrication du savon (**Akinhanmi et al., 2008**). Selon **Benrachou et al. (2010)**, la détermination de l'indice de saponification est un outil pertinent pour caractériser la composition et la nature des acides gras d'une huile, en évaluant le poids moléculaire moyen et la longueur des chaînes d'acides gras, l' I_S étant inversement proportionnel à ces paramètres. La mesure de l'absorbance en ultraviolet constitue une méthode efficace pour évaluer le degré d'oxydation d'une huile. L'absorbance spécifique de l'HND étudiée à 232 nm présente une valeur intermédiaire entre celles obtenues par **Besbes et al. (2004)** pour les variétés «Deglet Nour» et «Allig», dont les valeurs respectives s'échelonnent entre 1,2 et 2,5. Donc, la valeur trouvée de notre échantillon est supérieur à celle de la variété « Deglet Nour » mais inférieur à celle de la variété « Allig ». Cependant, la valeur obtenue pour K270 pour les deux variétés est inférieur mais très proche de celle de notre échantillon (0,5).

Dans notre étude phytochimique de l'HND, nous avons noté une teneur considérable en composés phénoliques à $43,34 \pm 0,171$ mg GAE/g, $42,36 \pm 4,29$ mg d'équivalents de quercétine/g, $0,896 \pm 1,34$ mg d'équivalents de catéchine/g et $20,637 \pm 2,307$ mg/kg de β -carotène respectivement, en particulier en flavonoïdes, la molécule bioactive caractéristique.

PARTIE IV : DISCUSSION

La présence de composés phénoliques tels que des polyphénols, des flavonoïdes, des caroténoïdes et des tanins condensés concordants avec le test de dépistage a contribué aux propriétés antioxydantes des noyaux de dattes. Les teneurs observées sont nettement supérieures à celles des composés phénoliques rapportés dans les extraits d'HND des variétés Hmira et Takerbouche, selon les études précédentes de **Douaiba et Khatir (2023)**. Ces derniers ont mis en évidence des concentrations en polyphénols respectivement de 0,611 mg EAG/g d'huile pour Hmira et 0,736 mg EAG/g d'huile pour Takerbouche. Les dosages des flavonoïdes ont révélé des teneurs de 0,487 mg EC/g d'huile pour Hmira et 0,532 mg EC/g d'huile pour Takerbouche, valeurs considérablement inférieures à celles observées dans notre étude. Par ailleurs, **Harchi et al. (2014)** ont rapporté un taux élevé de flavonoïdes, à hauteur de 34 mg/100 g d'huile, mais celui-ci demeure significativement plus faible que les concentrations mesurées dans notre extrait d'HND. Une autre étude menée par **Bouhlali et al. (2015)** a mis en évidence une variation de la teneur en polyphénols totaux dans l'extrait méthanolique des noyaux de dattes, allant de 2,697 à 5,342 g EAG/100 g MS. Par ailleurs, les travaux d'**Al-Farsi et al. (2007)**, portant sur des extraits de trois variétés de noyaux de dattes originaires d'Oman, ont montré une fluctuation de la teneur en composés phénoliques totaux comprise entre 3,102 et 4,430 g EAG/100 g MS. Ces résultats sont très proches des valeurs mesurées dans notre extrait d'HND. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la variabilité de la teneur en composés phénoliques des noyaux de dattes, notamment la diversité des variétés, les conditions de croissance, la disponibilité en eau, la saison de maturité, l'origine géographique, la température, le type de sol, ainsi que le choix du solvant et la méthode d'extraction (**Hmidani et al., 2020**). La teneur en tannins condensés dans l'extrait huileux des noyaux de Takerboucht, obtenue dans une étude menée par **Benbadji (2024)**, est de 0,73 mg EC/g. Ce résultat est proche de celui de l'huile de date Tamdjouhert (0,72 mg EC/g), mais inférieur à celui de l'HND, objet de notre étude.

Selon **Ourradi et al. (2021)**, la teneur en caroténoïdes dans l'extrait de HND présente des valeurs supérieures par rapport à la variété tunisienne Kentichi, qui affiche 10,4 mg/kg pour les caroténoïdes totaux (**Herchi et al., 2014**), ainsi qu'aux autres variétés et huiles végétales, dont les teneurs varient de $12,35 \pm 0,03$ à $17,57 \pm 0,02$ mg/kg. Notre huile présente ainsi la teneur la plus élevée en caroténoïdes ($20,637 \pm 2,307$ mg/kg) comparativement aux études antérieures.

PARTIE IV : DISCUSSION

L'activité antioxydante des extraits est mesurée par spectrophotométrie en présence du radical DPPH, une méthode largement employée pour évaluer cette activité. Le DPPH est caractérisé par sa capacité à générer des radicaux libres stables (DPPH-) grâce à la délocalisation électronique au sein de sa molécule. Cette technique est plébiscitée pour sa rapidité, sa haute sensibilité et son adaptabilité à divers types d'échantillons, ce qui permet de détecter des composés actifs même à faible concentration. Elle est couramment utilisée pour le criblage des capacités antioxydantes, notamment dans l'évaluation de l'activité antiradicalaire des extraits végétaux (**Haimoud, 2017**). L'activité antioxydante est quantifiée par la concentration inhibitrice 50 (CI₅₀), définie comme la quantité d'antioxydant requise pour neutraliser 50% des radicaux DPPH-. D'après **Mansouri et al. (2005)**, une valeur plus faible de la CI₅₀ correspond à une capacité antioxydante plus élevée. Dans notre étude, l'activité antioxydante in vitro de l'extrait de HND a été évaluée avec une CI₅₀ de 45,445 µg/mL. En revanche, les résultats de **Merad (2023)** indiquent une faible activité de piégeage des radicaux libres DPPH, avec une CI₅₀ de 0,123 mg/mL, ce qui correspond à une efficacité antioxydante significativement inférieure à celle de notre extrait de HND.

La capacité antioxydante de l'extrait de l'HND a également été évaluée par le dosage FRAP, en raison de sa grande reproductibilité (**Thaipong et al., 2006**). La concentration EC₅₀ de l'acide ascorbique est de 0,21 mg/ml. L'extrait de l'HND se révèle moins actif, avec EC₅₀ de 2,9 mg/ml. L'efficacité de réduction du fer est en faveur de l'acide ascorbique, car une faible valeur EC₅₀ indique une forte activité antioxydante. En conclusion, l'extrait de l'HND présente une activité antioxydante plus faible à celle de l'acide ascorbique. La présence d'agents réducteurs, tels que les antioxydants, entraîne la conversion du complexe Fe³⁺ ferricyanure en la forme ferreuse Fe²⁺. Bien que le fer soit indispensable au transport de l'oxygène pour la respiration et à l'activité des enzymes, il s'agit d'un métal réactif capable de catalyser des dommages oxydatifs dans les tissus vivants et les cellules (**Bougandoura et Bendimerad, 2012**). Cependant, aucune donnée antérieure n'a été prouvée pour l'HND en utilisant le test FRAP et la concentration EC₅₀.

Cette étude met en évidence les activités biologiques antidiabétiques, antioxydantes et anti-inflammatoires de l'extrait de DSO (*P. dactylifera*), attribuées à sa richesse en composés phytochimiques tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les caroténoïdes et les tanins. L'extrait de l'HND a révélé une teneur significative en composés phénoliques et en flavonoïdes. Les noyaux de dattes démontrent ainsi un potentiel prometteur dans la gestion du

PARTIE IV : DISCUSSION

diabète de type 2, essentiellement grâce à leurs composés bioactifs, notamment les composés phénoliques (**Mohamadizadeh et al., 2024**).

L'administration orale d'une dose unique élevée de 2000 mg/kg de poids corporel de l'HND n'a entraîné aucune altération significative de l'activité physique ni du comportement général des rats. Cette observation inclut l'évaluation de l'activité motrice, de la vigilance, des convulsions, de l'agitation, du coma, de la respiration, de la diarrhée et de l'apparence générale. Aucune mortalité n'a été constatée durant la période de surveillance de 24 heures suivant l'administration du DSO. Au terme de la période d'observation de 14 jours, les rats présentaient une activité physique normale, indiquant que la dose administrée ne provoquait pas d'effets indésirables chez les animaux testés.

Les résultats de cette étude, révélant l'absence de toxicité aiguë orale de l'huile extraite des noyaux de dattes (*Phoenix dactylifera* L.) chez le rat Wistar à une dose unique élevée de 2000 mg/kg, sont cohérents avec plusieurs publications récentes sur la sécurité de cette huile et d'autres huiles similaires d'origine végétale. Des études récentes confirment que l'administration orale de doses allant jusqu'à 5000 mg/kg de divers extraits huileux de graines, y compris ceux de *Phoenix dactylifera*, ne provoque pas de mortalité ni de signes cliniques de toxicité chez les rats Wistar.

Des études récentes confirment que l'administration orale de doses allant jusqu'à 5000 mg/kg de divers extraits huileux de graines, y compris ceux de *Phoenix dactylifera*, ne provoque pas de mortalité ni de signes cliniques de toxicité chez les rats Wistar. Par exemple, **Fakhria et al. (2018)** ont montré que la dose létale médiane (LD50) des extraits de noyaux de dattes dépasse 5000 mg/kg, plaçant ainsi cette huile dans la catégorie des substances à faible toxicité selon les critères de l'OCDE. De même, une recherche récente portant sur des huiles fixes de graines similaires a confirmé l'absence d'altérations comportementales ou physiologiques majeures à des doses orales importantes, renforçant la notion de leur bonne tolérance aiguë (**Xia et al., 2023**).

Ces observations sont importantes car elles valident l'utilisation potentielle de l'huile de noyaux de dattes dans des applications pharmaceutiques ou nutraceutiques sans risque toxique immédiat à la dose testée. Par comparaison, certaines huiles de graines végétales, comme celle de *Lepidium sativum*, peuvent induire des effets toxiques à des doses élevées, tels que tremblements ou modifications du poids des organes, ce qui n'a pas été observé ici (**Aragie et al., 2025**).

Les rats rendus diabétiques ont présenté une polyphagie par rapport aux rats nourris avec un régime standard en raison de l'augmentation de l'appétit, entraînant une prise de poids, mais

PARTIE IV : DISCUSSION

cette polyphagie n'entraîne pas une augmentation de l'apport calorique total. L'augmentation significative du poids corporel observée chez les rats diabétiques soumis à un régime riche en fructose (groupe FD) est conformément aux données de la littérature, qui indiquent qu'une consommation excessive de fructose favorise la prise de poids par accumulation lipidique et induction de la résistance à l'insuline (**Halimi et al., 2010**). Les rats diabétiques induits par une ingestion prolongée et élevée de fructose (65%) présentent une polyphagie accompagnée d'une prise de poids, en lien avec l'activation des voies dopaminergiques stimulées par le fructose, ce qui accroît l'appétit indépendamment des besoins énergétiques (**Franco-Pérez et al., 2018**). Cette polyphagie traduit une altération métabolique spécifique au diabète, caractérisée par une hyperphagie compensatoire exacerbant le surpoids (**Johnson et al., 2020**). Plusieurs études ont exploré les effets du fructose sur les mécanismes de satiété au niveau hépatique. Les rats soumis à un régime riche en fructose développent une résistance à l'insuline au niveau hypothalamique, perturbant les signaux de satiété et induisant des épisodes persistants de frénésie alimentaire (**Mikayla et Melissa, 2021**). Une autre étude rapporte qu'une consommation élevée de fructose réduit la dépense énergétique au repos chez les rats diabétiques, attribuée à une diminution de l'activation de l'AMPK dans le foie et les muscles, entraînant un déclin de l'oxydation lipidique et une accumulation accrue de masse grasse chez les rats résistants à l'insuline. Par ailleurs, le fructose en excès favorise la lipogenèse tout en diminuant l'oxydation des acides gras dans les tissus métaboliquement actifs, amplifiant ainsi la baisse de la dépense énergétique chez ces sujets (**Inci et al., 2023**). Enfin, il est important de noter que l'apport énergétique quotidien (kcal/j/rat) diminue significativement chez les rats diabétiques non traités, malgré une augmentation de la consommation alimentaire en masse, phénomène probablement lié à une altération du métabolisme énergétique et une mauvaise assimilation des nutriments dans ce contexte pathologique induit par le fructose (**Halimi et al., 2010**). En revanche, le traitement des rats diabétiques avec de l'HND (FD-HND) et avec de la metformine (FD-Met) pendant 4 semaines a amélioré l'apport alimentaire et, par conséquent, a régulé le poids corporel et a restauré l'apport énergétique. Les résultats chez les rats diabétiques traités sont extrêmement similaires, quel que soit le traitement administré. Ce phénomène peut s'expliquer par l'action modulatrice des composés bioactifs de l'HND sur le métabolisme énergétique, la sensation de satiété, et l'absorption des nutriments, comparable à ce qui est rapporté pour d'autres extraits végétaux possédant des propriétés antidiabétiques et anti-obésité (**Singh et al., 2023; Kumar et al., 2021**). Les composés phénoliques ont été étudiés pour leurs effets sur la santé, notamment le diabète. Cependant, les composés phénoliques présents dans les légumes ont

PARTIE IV : DISCUSSION

montré des propriétés antioxydantes significatives, qui peuvent contribuer à réduire l'inflammation et à améliorer la santé métabolique. Cela pourrait indirectement influencer l'appétit et l'apport alimentaire chez les personnes diabétiques (**Zin et al., 2022**). Des études ont montré que l'ingestion de polyphénols peut augmenter les niveaux de leptine, ce qui aide à réduire l'appétit et à diminuer l'apport calorique chez les diabétiques (**Xiao et al., 2015**). L'amélioration de l'apport calorique observée dans les groupes traités (FD-HND et FD-Met) suggère un effet favorable sur l'optimisation du métabolisme nutritionnel, contribuant ainsi à un meilleur contrôle du poids. Enfin, l'absence d'effets notables de l'HND sur la consommation alimentaire et l'apport énergétique chez les rats témoins (C-HND vs. C), associée à une légère diminution pondérale, évoque une action ciblée sur l'état métabolique diabétique, ce qui est souhaité pour un agent thérapeutique afin d'éviter des effets indésirables chez les sujets en bonne santé (**Lee et al., 2024**).

De façon intéressante, la metformine (FD-Met) exerce des effets proches de ceux de l'HND en réduisant à la fois la consommation alimentaire et le poids corporel chez les rats diabétiques. Ces observations confirment les mécanismes bien connus de la metformine, ce dernier peut réduire l'hyperphagie en améliorant la sensibilité à l'insuline et en améliorant la réponse de l'organisme à la leptine, une hormone impliquée dans la régulation de l'appétit, ce qui est associé à une perte de poids en réduisant la production hépatique de glucose, en augmentant l'absorption de glucose dans les muscles et en entraînant une diminution de l'apport calorique global (**Khanyisani Ziqubu Sithandiwe et al., 2023**).

Avant l'installation du diabète, les rats témoins soumis à un régime alimentaire standard ont montré une glycémie à jeun stable, oscillant entre 5,6 et 6 mmol/L, typique d'un métabolisme glucidique sain et non perturbé. Cette stabilité est confirmée dans les études utilisant des modèles animaux sains où les niveaux glycémiques restent constants sans intervention. Dans le groupe témoin traité par HND (C-HND), les fluctuations observées, bien que présentes, n'étaient pas statistiquement significatives, ce qui indique que l'extrait de HND n'a pas d'effet hypoglycémiant ou hyperglycémiant notable chez les animaux normaux, conformément à d'autres observations où les extraits de plantes médicinales n'induisent pas d'hypoglycémie chez des sujets non diabétiques (**Wang et al., 2023**). Les niveaux stables de glycémie à jeun chez les rats contrôles soumis à un régime standard, confirment un métabolisme glucidique sain sans apparition d'hyperglycémie, ce qui est cohérent avec les observations classiques dans les modèles animaux sains. Le traitement des

PARTIE IV : DISCUSSION

rats témoins par l'extrait de HND n'a pas engendré de variations significatives de la glycémie, suggérant que cet extrait n'a pas d'effet hypoglycémiant ou hyperglycémiant chez des sujets normoglycémiques, en accord avec plusieurs études montrant que les extraits végétaux riches en composés phénoliques ne perturbent pas l'homéostasie glucidique en l'absence de pathologie (**Anvari et al., 2015**). Chez les rats exposés à un régime riche en fructose (groupe FD), l'élévation progressive et significative des taux de glucose à jeun, passant de 16,36 mmol/L à 23,36 mmol/L de la 4^e à la 8^e semaine, témoigne clairement de l'installation du diabète et de la perturbation du métabolisme glucidique. Ces résultats reflètent les effets délétères du fructose à haute dose sur la sensibilité à l'insuline et la régulation glycémique, décrits dans divers modèles expérimentaux où un apport élevé en fructose induit une résistance à l'insuline et une hyperglycémie caractéristique du diabète de type 2. Ce modèle non génétique est apprécié pour sa simplicité et sa pertinence dans l'étude des mécanismes physiopathologiques du diabète induit par des facteurs nutritionnels (**Udumula et al., 2021**).

L'installation robuste du diabète chez les rats induits par un régime riche en fructose, matérialisée par une hyperglycémie persistante élevée (23.36 mmol/L), confirme la validité du modèle expérimental utilisé pour l'étude d'interventions antidiabétiques (**Udumula et al., 2021**). Le traitement par l'extrait de HND montre une réduction significative des taux de glucose dès la deuxième semaine, comme en témoignent les baisses marquées à J14, suivies de fluctuations modestes. Ce profil indique un effet glucose-régulateur progressif, probablement lié à la richesse de l'extrait en composés phénoliques possédant des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et hypoglycémiantes, comme rapporté dans plusieurs études récentes. Ces composés pourraient améliorer la sensibilité à l'insuline et protéger les cellules β -pancréatiques du stress oxydatif, contribuant ainsi à la restauration partielle de l'homéostasie glucidique (**Kernouf, 2019**). De manière similaire, la metformine, médicament de référence pour le diabète de type 2, induit une baisse plus marquée et stable de la glycémie à jeun, avec des niveaux approchant des valeurs normales vers la fin de l'étude. Le mécanisme d'action principal repose sur l'inhibition de la gluconéogenèse hépatique et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, ce qui justifie son efficacité avérée dans la prise en charge de l'hyperglycémie (**Sanduloviciu et Jornayvaz, 2015**). Le test de tolérance au glucose évalue la capacité de l'organisme à éliminer une charge glucidique, reflétant à la fois la sécrétion d'insuline et la sensibilité insulinaire. Dans cette étude, les pics glycémiques observés 30 minutes après charge chez tous les groupes, à l'exception du groupe diabétique, correspondent à une réponse physiologique normale caractérisée par une élévation rapide

PARTIE IV : DISCUSSION

suivie d'une diminution liée à l'action de l'insuline (**Doupa et al., 2024**). Chez les rats diabétiques, l'intolérance au glucose se manifeste par une glycémie qui continue d'augmenter jusqu'à 120 minutes, reflétant une défaillance de la sécrétion insulinaire ou une résistance périphérique à l'insuline, caractéristiques du modèle diabétique induit par le régime riche en fructose. Ce retard dans la régulation glycémique est un marqueur précoce de l'intolérance au glucose et du diabète de type 2 (**Weiss et al., 2023**). Le traitement par l'extrait d'HND (groupe FD-HND) ainsi que par la metformine (groupe FD-Met) améliore significativement la réponse glycémique. Plus particulièrement, l'extrait d'HND induit une réduction notable de la glycémie par rapport aux valeurs initiales, suggérant une amélioration de la tolérance au glucose. Cet effet bénéfique pourrait être attribué aux composés phénoliques contenus dans l'HND, susceptibles d'améliorer la sensibilité insulinaire, de stimuler la sécrétion d'insuline, et de diminuer le stress oxydatif et l'inflammation, facteurs clés impliqués dans la dysfonction métabolique associée au diabète (**Doupa et al., 2024**). Ces résultats corroborent ceux d'études antérieures montrant que les extraits riches en polyphénols peuvent favoriser la tolérance au glucose dans des modèles animaux diabétiques, souvent en complément ou en alternative aux traitements pharmacologiques conventionnels. L'effet de l'HND sur la tolérance glycémique pourrait refléter un mécanisme intégré combinant actions antioxydante, anti-inflammatoire et amélioration du métabolisme glucidique (**Wemelle et al., 2020**). Cependant, après 8 semaines d'administration d'un régime contenant 65% de fructose, une augmentation significative ($p < 0,05$) de la glycémie à jeun, des taux d'insuline sérique et de l'indice HOMA-IR (marqueur standard de la résistance à l'insuline mesurant la diminution de la sensibilité des tissus cibles à l'insuline) a été observée dans le groupe FD en comparaison avec les témoins. Ce profil est caractéristique des états prédiabétiques et diabétiques où l'hyperinsulinémie compense initialement la résistance des tissus périphériques à l'insuline, mais finit par s'épuiser avec la progression de la maladie (**Khalkhal et al., 2012**).

Chukwuma et al.(2021) ont récemment étudié l'influence d'un régime riche en fructose sur les niveaux d'insuline chez les rats Wistar. Chez les rats nourris avec ce régime, les résultats ont montré une diminution significative de la tolérance au glucose et une augmentation significative des niveaux d'insuline. Une résistance à l'insuline a été associée à cela, comme l'indique une augmentation significative de l'indice HOMA-IR et une fonction pancréatique altérée, ce qui suggère une réponse pancréatique accrue à la résistance à l'insuline (**Mrabet et al., 2020**). Contrairement au glucose, le fructose contribue indirectement à l'hyperglycémie et au diabète de type 2 sans provoquer une sécrétion insulinaire significative, mais il perturbe la

PARTIE IV : DISCUSSION

régulation glycémique en induisant une résistance à l'insuline, en altérant la tolérance au glucose et en augmentant les triglycérides, participant ainsi au développement du syndrome métabolique (**Bidwell, 2017**). De plus, il favorise la formation des AGEs (produits de glycation avancée), exacerbant les processus inflammatoires (**Hernández-Díazcorder et al., 2022**). Une consommation excessive de fructose, notamment via les boissons sucrées et aliments transformés, est étroitement associée à une activation accrue de la lipogenèse hépatique de novo, à une augmentation de l'adiposité viscérale et à l'apparition d'une résistance à l'insuline, facteur central des désordres métaboliques (**Szczerba et al., 2023**).

Le traitement par l'extrait d'HND induit une réduction significative de la glycémie à jeun dès la première semaine, avec une efficacité comparable à celle de la metformine, médicament de référence pour le traitement du diabète de type 2. Cette hypoglycémie s'accompagne d'une diminution notable de l'insulinémie et de l'indice HOMA-IR, témoignant d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Ces résultats suggèrent que l'extrait d'HND agit à la fois sur la réduction de la glycémie et sur l'atténuation de l'insulinorésistance, ce qui est essentiel pour un contrôle optimal du diabète (**Chao et al., 2018**). Par ailleurs, la metformine, par son mécanisme d'action bien établi d'augmentation de la sensibilité insulinique et de diminution de la production hépatique de glucose, présente une efficacité légèrement supérieure mais comparable à celle de l'HND dans la restauration du profil métabolique. Elle réduit significativement les concentrations de glucose à jeun (**Ibrahim et al., 2023**), tend à abaisser les niveaux d'insuline à jeun, améliore la sensibilité à l'insuline sans augmenter la sécrétion d'insuline, comme en témoigne la baisse de l'indice HOMA-IR, et favorise l'absorption périphérique du glucose ainsi que la tolérance au glucose via la réduction de la gluconéogenèse hépatique (**Moreno-Cabañas et al., 2023**).

Les propriétés antidiabétiques de l'HND sont liées à sa teneur en polyphénols et en flavonoïdes, comme l'évalue une étude récente menée par **Swaidan et al. (2023)** sur la composition phénolique et les activités biologiques de divers extraits aqueux de noyaux de dattes et d'extrait de l'HND. La diminution significative de l'indice HOMA-IR dans les groupes traités (FD-HND et FD-Met) traduit une restauration partielle mais importante de la fonction insulinique. Ce résultat est comparable à celui rapporté par **Li et Wang (2024)**, où un traitement phytothérapeutique a normalisé les paramètres glycémiques et insuliniques chez un modèle animal de résistance à l'insuline. Cela corrobore nos résultats, qui montrent que les augmentations concomitantes de l'insuline, de la glycémie à jeun et, par conséquent, de l'indice HOMA-IR et de la tolérance au glucose altérée ont été significativement supprimées par l'administration de l'HND indiquant son efficacité.

PARTIE IV : DISCUSSION

Le diabète induit par l'alimentation chez les rats se caractérise par des altérations des paramètres biochimiques, tels qu'une augmentation de la glycémie, de l'hémoglobine glyquée, des lipides sanguins et des marqueurs de la fonction rénale et hépatique (**Song et al., 2021**).

Le dosage de l'HbA1c reflète l'équilibre glycémique sur une période de 4 à 8 semaines. Une corrélation a été observée entre le taux moyen de glycémie et le pourcentage d'HbA1c (**Gillery, 2014**). Une valeur d'HbA1c faible est un bon indicateur de l'équilibre glycémique, ce qui est essentiel pour prévenir l'apparition des complications microvasculaires du diabète. (**Kowall et Rathmann, 2013**).

L'augmentation significative des concentrations sériques en HbA1c observée chez les rats diabétiques par rapport aux témoins traduit un contrôle glycémique altéré, constituant un marqueur reconnu de la chronicité de l'hyperglycémie et du diabète. L'effet comparable de l'extrait d'HND et de la metformine dans la réduction de l'HbA1c met en évidence l'efficacité potentielle de cet extrait naturel, similaire à celle du traitement pharmacologique standard, ce qui concorde avec plusieurs rapports indiquant que certains extraits botaniques améliorent la régulation glycémique par l'augmentation de la sensibilité à l'insuline et la diminution de la glycémie (**Bamidele et al., 2021**). Par ailleurs, l'élévation marquée des taux sériques d'urée et de créatinine dans le groupe FD (rats diabétiques) reflète un dysfonctionnement rénal typique des complications associées au diabète. Ces biomarqueurs, très sensibles à l'insuffisance rénale, traduisent une altération de la filtration glomérulaire liée aux lésions rénales induites par l'hyperglycémie chronique et le stress oxydatif (**Ben Naceur et al., 2021**). De plus, des recherches récentes ont démontré que le syndrome métabolique induit par le fructose chez les rats contribue à la physiopathologie du diabète nutritionnel en provoquant une inflammation systémique, en particulier dans les reins, qui est liée à l'hypertension glomérulaire et aux lésions microvasculaires rénales (**Adekunbi et al., 2021**). Le traitement par l'HND et la metformine a significativement restauré ces concentrations vers des niveaux proches du groupe contrôle, suggérant des effets protecteurs sur la fonction rénale. La metformine améliore le contrôle glycémique tout en réduisant le stress oxydatif et l'inflammation, tandis que l'HND agit en modulant les voies métaboliques affectées par le diabète. Ces observations confirment que des interventions pharmacologiques ou naturelles peuvent améliorer la fonction rénale en diminuant la charge métabolique et l'inflammation associées au diabète (**Ben Naceur et al., 2021**).

Les rats diabétiques présentent une dyslipidémie caractérisée par une augmentation significative du cholestérol total et des triglycérides, constituant un facteur de risque majeur

PARTIE IV : DISCUSSION

pour les maladies cardiovasculaires, comme le confirment plusieurs études expérimentales **(Kouehiouon Djike et al., 2022)**. Cette dyslipidémie perturbe le métabolisme lipidique et glucidique, altère la sensibilité à l'insuline et favorise un état inflammatoire chronique **(Iqbal et al., 2018)**. De nombreux travaux ont également mis en évidence que le dysfonctionnement du tissu adipeux et la lipotoxicité jouent un rôle central dans le développement des troubles du métabolisme et de la résistance à l'insuline **(Longo et al., 2019)**. Ceci est associé à une élévation chronique des acides gras libres (AGL, également appelés acides gras non estérifiés) dans le plasma en raison du dysfonctionnement du tissu adipeux **(Ye, 2020)**. Une étude indique que les sucreries peuvent avoir un rôle particulier en raison de leur faible pouvoir de satiété et de leur métabolisme hépatique spécifique. Elles inhibent l'oxydation des lipides et une consommation excessive est liée à un risque accru de prise de poids ainsi qu'à une augmentation des triglycérides **(Tappy et Lê, 2010)**. Ces fluctuations biochimiques peuvent refléter des altérations métaboliques et des lésions organiques chez les rats diabétiques **(Alonso-Vale et al., 2020)**.

Néanmoins, la présente étude reflète que l'administration du traitement, que ce soit avec de l'HND (FD-HND) ou avec de la metformine (FD-Met), a significativement permis de rétablir les niveaux altérés des profils, comparativement aux valeurs observées dans le groupe FD. La metformine, en plus de ses effets hypoglycémians, réduit la synthèse hépatique des lipides et améliore leur catabolisme, tandis que les extraits naturels comme l'HND contiennent des composés bioactifs qui régulent le métabolisme lipidique **(Kouehiouon Djike et al., 2022)**. Des études récentes suggèrent que les composés phénoliques peuvent améliorer le métabolisme du glucose et des lipides ainsi que la fonction rénale chez les rats rendus diabétiques par le diabète nutritionnel en agissant sur le stress oxydatif et l'inflammation rénale, qui sont des facteurs contribuant au développement de la néphropathie diabétique chez les rats diabétiques **(El Badawy et al., 2021)**. D'un autre côté, la metformine active l'AMPK, ce qui contribue à réduire les niveaux de triglycérides hépatiques et à atténuer le stress du réticulum endoplasmique, réduisant ainsi les lésions hépatiques et l'inflammation **(Ruan et al., 2023)**. Elle inhibe les biomarqueurs inflammatoires, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et la protéine C-réactive (CRP) induits par le diabète, tout en inhibant significativement la glycémie, l'urée et la créatinine. Cependant, les niveaux de TNF- α , de CRP, de glucose et de créatinine montrent alors une protection efficace mais incomplète par le prétraitement à la metformine contre la néphropathie diabétique **(Dallak et al., 2018)**.

PARTIE IV : DISCUSSION

L'augmentation du poids hépatique absolu chez les rats diabétiques reflète une accumulation excessive de lipides et des dommages cellulaires, entraînant des altérations histologiques typiques de la stéatose hépatique et du stress oxydatif associés au diabète **(Andrich, 2019)**. Le traitement par la metformine a permis de restaurer ce poids hépatique à des niveaux proches du groupe témoin, soulignant son effet sur la réduction de la lipogenèse et la protection contre la lipotoxicité. L'extrait naturel HND, quant à lui, a diminué significativement le poids du foie en dessous du niveau témoin, suggérant une action plus puissante sur la réduction de l'accumulation lipidique ou de l'inflammation hépatique, attribuable à ses composés bioactifs **(Bennacer et Cherifi, 2022)**.

La diminution du poids du tissu adipeux chez les rats diabétiques, traités ou non, reflète des altérations métaboliques complexes propres au diabète. Cette réduction progressive est liée à une lipodystrophie diabétique caractérisée par une dégradation accrue du tissu adipeux, une baisse du stockage lipidique et une inflammation chronique. Le tissu adipeux diabétique présente une augmentation des marqueurs inflammatoires, une infiltration macrophagique et une dysrégulation des adipokines, favorisant la résistance à l'insuline. Bien que des traitements comme la metformine améliorent la sensibilité à l'insuline et le métabolisme adipocytaire, ils ne suffisent pas toujours à restaurer complètement la masse adipeuse dans des cas avancés, probablement en raison d'une mobilisation accrue des lipides compensatoire **(Hamlat-Khennaf et al., 2017)**.

Les teneurs en protéines totales au niveau du foie étaient légèrement plus élevées chez les rats diabétiques (FD) comparés aux témoins, bien que cette différence ne soit pas significative. Cela peut refléter une adaptation hépatique au stress métabolique induit par le diabète, incluant une augmentation de la synthèse protéique ou une accumulation de protéines de stress, comme mentionné dans plusieurs études sur le métabolisme hépatique dans le diabète. Les rats traités, particulièrement ceux sous extrait d'HND, ont montré des niveaux plus élevés de protéines totales, suggérant un effet protecteur ou réparateur de ce traitement sur le métabolisme protéique hépatique altéré. Cette observation complète celle obtenue avec la metformine, déjà bien documentée pour ses effets bénéfiques sur le métabolisme hépatique et son rôle dans la réduction du stress oxydatif et la restauration des fonctions cellulaires **(Ros et al., 2013)**.

Au niveau du tissu adipeux, aucune variation significative des protéines totales n'a été notée entre les groupes, bien que les rats diabétiques (FD) aient légèrement plus de protéines totales que les autres groupes. Cette absence de variation significative peut indiquer que les protéines totales dans le tissu adipeux sont moins sensibles aux altérations métaboliques dans

PARTIE IV : DISCUSSION

ce modèle, ou que les changements sont plutôt qualitatifs (composition des protéines) que quantitatifs. Les teneurs en protéines des groupes traités (FD-HND et FD-Met) étant proches de celles des témoins indiquent que les traitements rétablissent les conditions physiologiques normales dans le tissu adipeux, ce qui est en accord avec des études démontrant l'effet antioxydant et stabilisateur des extraits naturels et de la metformine dans ce tissu **(Benotmane et Benbott, 2022)**.

Les résultats indiquent une augmentation notable du cholestérol total et des triglycérides dans le foie ainsi que dans le tissu adipeux des rats diabétiques (FD), témoignant une dyslipidémie typique du diabète. Ce phénomène est souvent attribué à une lipotoxicité résultant d'une accumulation excessive de lipides qui perturbe le métabolisme des organes, favorisant le stress oxydatif, l'inflammation, et la survenue d'une résistance à l'insuline **(Prieur, 2015)**. Chez les rats diabétiques soumis à l'administration de l'extrait de HND ou de la metformine (FD-HND et FD-Met), la réduction significative des niveaux de cholestérol et de triglycérides, révélant un effet hypolipidémiant protecteur contre la lipotoxicité au niveau hépatique et adipeux. Plusieurs études récentes confirment d'ailleurs les bienfaits de ces extraits naturels et de la metformine sur le métabolisme lipidique et la régulation glycémique, notamment une étude sur une plante endémique du genre *Inula*, laquelle a démontré une correction des taux de glycémie, triglycérides et cholestérol via ses capacités antioxydantes élevées **(Saadna et Didi, 2021)**.

Les résultats indiquent une activité significativement augmentée de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) sérique chez les rats diabétiques, ce qui pourrait refléter une réponse adaptative à la dyslipidémie inhérente au diabète. La LCAT, enzyme clé dans la maturation des lipoprotéines HDL, catalyse l'estérification du cholestérol libre, favorisant ainsi son transport vers le foie pour excrétion, ce qui joue un rôle important dans la protection contre l'athérosclérose. L'activité réduite de la LCAT après traitement par l'extrait naturel HND ou la metformine chez les rats diabétiques suggère un effet régulateur de ces traitements sur le métabolisme lipidique, probablement en normalisant la fonction HDL et le transport du cholestérol **(Rousset et al., 2009)**. En outre, l'activité réduite de la lipase hormono-sensible (LHS) au niveau adipocytaire chez les rats diabétiques, et sa restauration significative après traitement par HND ou metformine, confirment l'amélioration du catabolisme lipidique et de la mobilisation des acides gras libres, essentiels pour le métabolisme énergétique **(Davidson et Altenburg, 2025)**.

Notre étude a évalué le statut oxydant/antioxydant et a mis en évidence une perturbation de l'équilibre redox, caractérisée par une augmentation significative des marqueurs pro-oxydants

PARTIE IV : DISCUSSION

sériques tels que les protéines carbonylées (PC) et le malondialdéhyde (MDA), indicateurs de peroxydation lipidique. Parallèlement, une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes, notamment la catalase et la superoxyde dismutase (SOD), ainsi qu'une baisse des concentrations en vitamine C et en glutathion réduit (GSH) ont été observées chez les rats diabétiques. De nombreuses études soulignent les interactions complexes entre stress oxydatif (SO), diabète, hyperglycémie et pathologies métaboliques associées (**González et al., 2023**). Des travaux antérieurs démontrent que le stress oxydatif joue un rôle central dans le développement de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2 chez les modèles animaux. Les rats soumis à un régime riche en fructose présentaient une hyperinsulinémie, une hypertriglycéridémie, des indices HOMA-IR et IGR élevés, ainsi qu'une baisse des indices de Matsuda par rapport aux témoins, accompagnés d'une augmentation des marqueurs de stress oxydatif, de l'expression des gènes pro-inflammatoires $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$ et PAI-1, ainsi que des protéines inflammatoires $\text{TNF}\alpha$ et COX-2 (**Cecilia et al., 2015**). Par ailleurs, le stress oxydatif lié à l'excès de H_2O_2 est associé à une augmentation de la masse grasse corporelle via la stimulation de l'adipogenèse et de la lipogenèse. Ce phénomène s'accompagne d'une surexpression de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase 4 (NOX4) et d'une diminution de l'expression de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) dans les adipocytes (**Shin et al., 2020**). Le stress oxydatif est par ailleurs renforcé par des produits toxiques issus de la peroxydation lipidique, tels que le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxy-2-nonéanal (4-HNE) (**Dalleau et al., 2013**). Il était donc attendu que les niveaux de MDA augmentent significativement, en cohérence avec l'induction d'un stress oxydatif par le diabète (**Salgintas et al., 2022**). Ces données concordent avec nos résultats, qui montrent une élévation significative du taux de MDA chez les rats du groupe FD, reflétant un stress oxydant intense, plus spécifiquement une peroxydation lipidique marquée.

Jakubiak et al. (2022) ont montré que le SM est associée à une activité significativement plus faible de l'activité de la SOD, et que la résistance à l'insuline est le composant le plus important du SM en termes de relation avec le SO. Parallèlement, la déficience en catalase est associée à un risque accru de troubles du métabolisme des glucides (**Heit et al., 2017**). La SOD, une enzyme de première ligne dans la défense antioxydante cellulaire, convertit le superoxyde en peroxyde d'hydrogène (**Filomeni et al., 2015**). Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est ensuite détoxifié par la catalase en H_2O et O_2 , ou par la glutathion peroxydase (GSH-Px) en utilisant le glutathion réduit (GSH). Ces réactions enzymatiques constituent le système antioxydant enzymatique, essentiel au maintien de l'équilibre redox intracellulaire (**Poprac et al., 2017**). Les effets du stress oxydatif dans le diabète sont multiples et étendus.

PARTIE IV : DISCUSSION

Les cellules bêta pancréatiques subissent dysfonctionnement et apoptose sous l'effet des espèces réactives de l'oxygène (ERO), compromettant ainsi la production et la sécrétion d'insuline. Par ailleurs, le stress oxydatif participe à l'apparition de la résistance à l'insuline, altérant la capacité de cette hormone à favoriser l'absorption du glucose par les cellules cibles **(Darenskaya et al., 2021)**. Avec le vieillissement, la production d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) diminue tandis que la génération d'ERO augmente, parallèlement à une réduction des défenses antioxydantes **(Maldonado et al., 2023)**. Les niveaux élevés de glucose sanguin caractéristiques du diabète favorisent une production accrue d'ERO via plusieurs mécanismes, notamment l'auto-oxydation du glucose, l'activation de la voie polyol et la formation des produits de glycation avancée (AGEs). En outre, le dysfonctionnement mitochondrial fréquemment observé dans le diabète amplifie la libération d'ERO **(Zhao et al., 2021)**.

Cependant, le traitement avec de l'HND a montré un effet correcteur en augmentant l'activité de la catalase, de la SOD et les niveaux de GSH tout en réduisant les niveaux de MDA et de CP. La recherche a mis en évidence les effets de la quercétine, un flavonoïde considéré comme un puissant antioxydant et ayant un vaste potentiel thérapeutique, en particulier contre le diabète de type 2 et ses complications. La quercétine a montré des effets similaires à ceux de la metformine **(Dhanya, 2022)**. Une autre étude montre que les polyphénols contenus dans l'extrait de l'HND réduisent la peroxydation lipidique comme nos résultats l'indiquent dont les marqueurs concernés sont MDA et PC, tandis que les flavonoïdes régulent et activent les enzymes qui éliminent les radicaux libres, réduisent l'inflammation, améliorent la fonction mitochondriale et contrôlent le cycle cellulaire **(Kopustinskiene et al., 2020)**, parmi ces enzymes dont nos résultats révèlent, la catalase et la SOD. Bien que la vitamine C puisse se comporter comme un prooxydant à des concentrations élevées, elle a la capacité de neutraliser les ERO dans la phase aqueuse avant l'initiation de la peroxydation lipidique, car elle est l'antioxydant hydrosoluble le plus important dans les fluides extracellulaires. Il a été rapporté que la vitamine C peut régénérer la vitamine E **(Ranjan et al., 2012)**. A-propos de la vitamine C, c'est la peroxydation lipidique associée au diabète donc qui est à l'origine des faibles teneurs chez le groupe FD. Inversement, le traitement par l'extrait de DSO a corrigé ces teneurs et par conséquent a atténué la peroxydation lipidique. Dans une autre étude, il a été constaté que chez les rats diabétiques traités avec des vitamines C et E ainsi que de la mélatonine, les niveaux de glucose et de MDA ont diminué, tandis que les paramètres hématologiques et biochimiques, ainsi que les niveaux d'antioxydants, sont revenus à des niveaux normaux **(Aluwong et al., 2016)**. Il a été sus-cité que notre HND renferme des phyto-

PARTIE IV : DISCUSSION

micronutriments appelés caroténoïdes, en particulier le bêta-carotène. De plus, les tissus riches en lipides bénéficient également de l'action antioxydante du bêta-carotène, du lycopène et d'autres caroténoïdes, le bêta-carotène pouvant agir de manière synergique avec la vitamine E. L'absorption du bêta-carotène, de la vitamine E et d'autres nutriments liposolubles est diminuée lorsque les sources alimentaires contiennent une quantité de graisses excessivement faible (**Chew, 1995**).

Des recherches récentes ont donné un aperçu des diverses actions exercées par la metformine au-delà du célèbre effet antidiabétique sur la gluconéogenèse. Elle peut atténuer le stress oxydatif en réduisant les interactions leucocytes-endothélium, interférer avec les principales voies métaboliques (AMPK et mTORC1), son action sur les mitochondries et ses effets antioxydants (**Apostolova et al., 2020**).

Les résultats révèlent une augmentation très significative des taux de malondialdéhyde (MDA) et de protéines carbonylées (PC), ainsi qu'une hausse de l'activité de la catalase dans le foie des rats diabétiques (FD), témoignant d'un stress oxydatif accru. Parallèlement, une diminution significative de l'activité des enzymes antioxydantes superoxyde dismutase (SOD) et des niveaux de glutathion réduit (GSH) a été observée, indiquant une altération des défenses antioxydantes hépatiques. Ce déséquilibre redox est caractéristique du diabète, où l'excès de radicaux libres dépasse les capacités neutralisantes, conduisant à des lésions oxydatives du foie (**Sow et al., 2016**). Après traitement par l'extrait naturel HND ou la metformine, on note une amélioration significative du profil oxydatif avec une réduction des teneurs en MDA, PC et activité catalasique, ainsi qu'une augmentation des activités de la SOD et des niveaux de GSH. Toutefois, l'activité catalasique demeure plus élevée que chez les rats témoins, suggérant une réponse compensatoire persistante (**Sow et al., 2016**).

L'effet bénéfique de l'extrait HND sur ce déséquilibre redox peut en partie être attribué à sa richesse en composés phénoliques. Ces derniers sont reconnus pour leurs propriétés antioxydantes puissantes, notamment leur capacité à piéger les radicaux libres, à inhiber la peroxydation lipidique et à renforcer les systèmes enzymatiques antioxydants tels que la SOD et la catalase. Des études ont démontré que les polyphénols extraits de diverses sources naturelles, notamment des grignons d'olive, jouent un rôle crucial dans la réduction du stress oxydatif hépatique et la protection des fonctions métaboliques chez les modèles animaux diabétiques (**Bensahla Aoul, 2023**).

Les résultats révèlent une augmentation significative des concentrations en malondialdéhyde (MDA) et en protéines carbonylées (PC) dans le tissu adipeux des rats diabétiques, indiquant un stress oxydatif renforcé. Par ailleurs, les activités enzymatiques de la catalase et de la

PARTIE IV : DISCUSSION

superoxyde dismutase (SOD) sont significativement élevées, suggérant une réponse adaptative face à l'excès de radicaux libres. En revanche, le glutathion réduit (GSH) reste à des niveaux similaires à ceux des rats témoins, indiquant une certaine préservation de ce système antioxydant non enzymatique dans ce tissu. Le diabète induit une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans le tissu adipeux, contribuant à l'inflammation locale et à la dysfonction métabolique (**Aouissat et Nesri, 2020**).

Le traitement par l'extrait naturel HND et par la metformine réduit notablement les teneurs en MDA, avec un effet légèrement supérieur pour la metformine, bien que les niveaux de PC, la catalase et la SOD restent peu modifiés. Ce profil suggère que ces traitements peuvent atténuer la peroxydation lipidique mais ont une influence limitée sur certains marqueurs protéiques ou l'activité enzymatique dans le tissu adipeux diabétique (**Boyer, 2016**). Les composés phénoliques contenus dans l'extrait HND jouent un rôle fondamental dans la modulation du stress oxydatif. Enrichis en polyphénols, ces extraits ont démontré leur capacité à neutraliser les radicaux libres, à inhiber la formation des radicaux oxygénés et à limiter la peroxydation lipidique, améliorant ainsi de manière significative le profil antioxydant des tissus. À titre d'exemple, les polyphénols extraits des grignons d'olive ont été prouvés comme des agents antioxydants puissants, capables de réduire le stress oxydatif hépatique et d'améliorer le métabolisme chez les rats diabétiques. De surcroît, ces composés activent les systèmes enzymatiques antioxydants, entraînant une augmentation notable des activités de la catalase, de la superoxyde dismutase (SOD) et des niveaux de glutathion réduit (GSH) dans le groupe C-HND, ce qui suggère un effet préventif efficace en conditions physiologiques normales (**Bensahla Aoul, 2023**).

Les niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF- α) observés chez les rats diabétiques (D) ont été significativement réduits par le traitement avec l'extrait de l'HND ou la metformine. De plus, les biomarqueurs plasmatiques (homocystéine totale, fibrinogène et CRP) ont montré une augmentation significative chez les rats diabétiques, mais ont été significativement réduits par l'extrait de l'HND, avec une légère préférence pour la metformine. La consommation de fructose a été corrélée à une élévation des biomarqueurs inflammatoires. Plusieurs études indiquent que la consommation de fructose, notamment sous forme de boissons sucrées (SSB), peut augmenter les concentrations de marqueurs inflammatoires tels que la protéine C-réactive (CRP), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine-6 (IL-6). Toutefois, cet impact varie en fonction de la nature des aliments et du contrôle énergétique, la consommation de fruits étant associée à une réduction

PARTIE IV : DISCUSSION

des taux de CRP et de TNF- α , probablement en raison de leur richesse en antioxydants (**Qi et al., 2022**). Une consommation excessive de fructose peut induire une inflammation systémique et une augmentation de l'adiposité viscérale par la stimulation de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF, ainsi que par une élévation des concentrations de cortisol (**Di Nicolantonio et al., 2018**). Les polyphénols ont montré un effet atténuateur sur l'inflammation systémique induite par le fructose et les dysfonctionnements métaboliques chez les rats, en diminuant les niveaux de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6) et de CRP dans plusieurs modèles inflammatoires, incluant le diabète nutritionnel, tout en améliorant la sensibilité à l'insuline (**Direito et al., 2021**). Par ailleurs, les recherches indiquent que la metformine réduit significativement les concentrations de CRP, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 2. Cependant, ses effets sur le TNF- α et l'IL-6 apparaissent plus variables. Certaines études suggèrent que la metformine peut inhiber les voies inflammatoires médiées par le NF- κ B et le TNF- α , bien que plusieurs méta-analyses n'aient pas rapporté de modifications significatives des taux circulants de TNF- α et d'IL-6 (**Karbalaee-Hasani et al., 2021**). Par ailleurs, des études antérieures ont montré que le diabète nutritionnel chez les rats induit des altérations des concentrations de ferritine, de transferrine et d'albumine. Ces modifications ont été attribuées à des régimes riches en lipides ou en fructose, associés à une augmentation des niveaux de ferritine et de transferrine, ainsi qu'à une diminution des taux d'albumine, suggérant une perturbation du métabolisme du fer et des protéines (**Bahrami et al., 2019**).

En ce qui concerne les corrélations entre le statut redox et les biomarqueurs de l'inflammation, les résultats montrent une tendance générale : une augmentation des biomarqueurs de l'inflammation est associée à une rupture de l'équilibre prooxydant/antioxydant en faveur du premier avec en amont une interaction bidirectionnelle entre le SO et l'inflammation.

Les résultats mettent en évidence des corrélations positives significatives entre les marqueurs pro-oxydants, notamment le malondialdéhyde (MDA) et les composés carbonylés (CP), et plusieurs biomarqueurs inflammatoires classiques tels que la CRP, la ferritine, le fibrinogène, les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6, TNF- α et l'homocystéine. Cette association démontre le lien étroit entre le stress oxydatif et l'inflammation dans le contexte pathologique étudié, probablement un modèle de diabète ou d'inflammation chronique (**Hammami et al., 2017**). La corrélation négative entre la MDA et la transferrine, ainsi que celle inverse entre les composés carbonylés et la transferrine, suggèrent que la diminution de

PARTIE IV : DISCUSSION

certaines marqueurs antioxydants ou de transporteurs de fer peut être liée à l'aggravation du stress oxydatif et inflammatoire. De même, l'activité enzymatique de la catalase, une enzyme antioxydante clé, montre une corrélation négative modérée à forte avec les mêmes biomarqueurs inflammatoires, soulignant la perturbation du système antioxydant lors de l'inflammation chronique.(Kassab et Piwovar, 2012 ; Quilliot et al., 2005 ; Rafehi et al., 2013 ; Bhutia et al., 2011 ; Kumawat et al., 2009). Cette dynamique est en accord avec la littérature récente indiquant que dans les états inflammatoires chroniques, comme le diabète de type 2, un déséquilibre pro-oxydants/antioxydants favorise la peroxydation lipidique (mesurée par le MDA) et la production de médiateurs inflammatoires. Le stress oxydatif et l'inflammation s'influencent réciproquement, chaque processus amplifiant l'autre, contribuant à la progression des complications métaboliques (Donath, 2021). La forte corrélation positive entre les marqueurs pro-oxydants et les biomarqueurs inflammatoires, ainsi que la corrélation négative avec la catalase, illustrent l'interdépendance du stress oxydatif et de l'inflammation dans la pathologie étudiée. Les composés phénoliques, par leurs propriétés duales antioxydantes et anti-inflammatoires, représentent une piste prometteuse pour restaurer l'équilibre redox et limiter la réponse inflammatoire exacerbée, contribuant ainsi à une meilleure gestion thérapeutique des maladies métaboliques telles que le diabète (Hammami et al., 2017). Le stress oxydatif se produit lorsqu'il y a un déséquilibre entre la génération des ERO et leur neutralisation par des mécanismes protecteurs, entraînant souvent une inflammation chronique. Ce déséquilibre peut activer divers facteurs de transcription, conduisant à une expression génique altérée dans les voies inflammatoires. Inversement, les ERO peuvent activer la voie NF- κ B, initiant la signalisation inflammatoire en aval et favorisant la libération de facteurs inflammatoires comme IL-1 β , TNF- α , la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) et la protéine chimioattractante des monocytes-1 (MCP-1) (Wu et al., 2021). Par conséquent, l'inflammation induite par le stress oxydatif est un contributeur clé au développement de nombreuses maladies chroniques (Hussain et al., 2016). L'hyperglycémie chronique et la résistance à l'insuline chez les rats diabétiques peuvent augmenter la production de radicaux libres et activer les voies de signalisation inflammatoires (Yadav et al., 2021) Cette inflammation altère la signalisation de l'insuline et contribue à la résistance à l'insuline (Katsiki et al., 2021). Des études ont également montré une corrélation positive entre l'inflammation et les biomarqueurs de stress oxydatif chez les rats et les patients atteints de diabète de type 2 (Wang et al., 2021).

CONCLUSION & PERSPEVTIVES

CONCLUSION

Les maladies métaboliques, telles que le diabète de type 2, constituent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Leur incidence croissante est étroitement liée aux déséquilibres alimentaires et aux modes de vie modernes. Cependant, dans plusieurs sociétés traditionnelles non industrialisées, la prise en charge des pathologies chroniques repose sur l'utilisation de plantes médicinales et alimentaires, dont les vertus thérapeutiques sont reconnues depuis des siècles.

Dans ce contexte, le présent travail s'inscrit dans une démarche de valorisation des ressources naturelles locales, en particulier l'huile issue des noyaux de dattes (HND). L'objectif principal de cette thèse a permis d'explorer une approche thérapeutique alternative pour la prévention du diabète et de ses complications, à travers l'étude des propriétés biologiques de l'HND.

Les résultats obtenus ont mis en évidence les effets bénéfiques potentiels de l'extrait de l'HND, comparativement à la molécule de référence, la metformine, notamment sur la régulation de l'homéostasie glucidique, la correction des troubles métaboliques associés à l'insulinorésistance et la prise en charge du diabète de type 2.

L'étude phytochimique a révélé que l'extrait de l'HND est particulièrement riche en composés bioactifs, tels que les polyphénols et les flavonoïdes, lui conférant une forte activité antioxydante et antiradicalaire. De plus, l'évaluation toxicologique a montré que l'huile de noyaux de dattes ne présente aucune toxicité à la dose testée (2000 mg/kg PC), attestant ainsi de sa sécurité d'emploi.

Dans notre étude, le traitement des rats diabétiques induits par le fructose avec l'extrait de HND a montré un effet antihyperglycémiant significatif. Celui-ci s'est traduit par une amélioration de la sensibilité à l'insuline, une diminution de l'inflammation, une réduction du stress oxydatif et un rétablissement de l'équilibre pro-oxydant/antioxydant. La richesse en composés phénoliques expliquerait ces effets, conférant à l'HND des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires susceptibles de réguler la glycémie, de réduire le taux d'hémoglobine glyquée et de moduler l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme glucidique et lipidique. Ces observations soulignent l'importance de la régulation des voies inflammatoires dans la prévention des complications métaboliques liées au diabète.

Les perspectives ouvertes par ce travail sont prometteuses. Des études complémentaires, notamment cliniques, s'avèrent nécessaires afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de

CONCLUSION

l'HND chez l'être humain. Parallèlement, l'optimisation des procédés d'extraction pourrait permettre d'améliorer le rendement et la concentration en composés bioactifs.

Toutefois, la valorisation de l'huile de noyaux de dattes (HND), en tant qu'alternative thérapeutique naturelle dotée d'activités antioxydantes et anti-inflammatoires avérées, constitue une approche pharmacologique innovante pour la prévention et la prise en charge des désordres métaboliques, notamment le diabète de type 2 et la résistance à l'insuline.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdillah L.A., Andriani M. (2012). Friendly Alternative Healthy Drinks through the Use of Date Seeds as Coffee Powder. In Proceedings of the International Conference on Entrepreneurship and Business Management (ICEBM) 2012, Jakarta, Indonesia; 2012; pp. 80–87.
- Abdul Afiq M.J., Abdul Rahman R., Che Man Y.B., Al-Kahtani H.A., Mansor T.S.T. (2013). Date seed and date seed oil. *Int. Food Res. J.* 2013, 20, 2035–2043.
- Adekunbi D.A., Li X.F., Lass G. (2021). Kisspeptin neurones in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice. *Endocrinology*. 162(12):1–14.
- Afolayan MO., Adama KK., Oberafo A., Omojola M., Thomas S. (2014). Isolation and characterization studies of ginger (*Zingiber officinale*) root starch as a potential industrial biomaterial, *American Journal of Materials Science*, 4(2):97 – 102.
- Agarwal V., Das S., Kapoor N., Prusty B., Das B. (2024). Dietary Fructose: A Literature Review of Current Evidence and Implications on Metabolic Health. *Cureus*. 2024 Nov 21; 16(11): e74143. doi: 10.7759/cureus.74143.
- Ahmed B, Sultana R, Greene MW. (2021). Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. May;137:111315. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111315. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33561645.
- Ait Mouhoub M, Oubouzid S. (2020). Characterization of phytochemicals, antioxidant activity and fatty acid profile in date palm (*Phoenix dactylifera* L.) seeds from different Moroccan cultivars. *Heliyon*, 6(7), e04489
- Akhter F, Chen D, Akhter A, Yan SF, Yan SS. (2021). Age-dependent accumulation of dicarbonyls and advanced glycation endproducts (AGEs) associates with mitochondrial stress. *Free Radic Biol Med*. 164:429–38. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.021.
- Akinhanmi TF., Atasie VN., Akintokun PO. (2008). Chemical composition and physicochemical properties of cashew nut (*Anacardium occidentale*) oil and cashew nut shell liquid. *Journal of Agricultural, Food and Environmental Sciences*, 2(1), 1-10.
- Al-Alawi RA, Al-Mashiqri JH, Al-Nadabi JSM, et al. (2017). Date palm tree (*Phoenix dactylifera* L.): Natural products and therapeutic options. *Front Plant Sci*. 8:845.
- Alalwan TA, Mandeel QA, Al-Sarhani L. (2017). Traditional Plant-Based Foods and Beverages in Bahrain. *J Ethn Foods*. 4:274–283.
- Albers JJ, Chen CH, Lacko AG. (1986). Isolation, characterization, and assay of lecithin cholesterol acyltransferase. *Methods Enzymol*. 129:763-783.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alemany M. (2024). The Metabolic Syndrome, a Human Disease. *Int J Mol Sci.* 25:2251.
- Al-Farsi M, Alasalvar C. (2007). Compositional and Functional Characteristics of Dates, Syrups, and Their By-Products. *Food Chem.* 104:943-947. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.12.051>.
- Al-Farsi M, Al-Mahrooqi Z, Al-Shihi BI, & Al-Rawahy N. (2021). In vitro evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of date kernel (*Phoenix dactylifera* L.) extracts. *Heliyon*, 7(4), e06661.
- Al-Farsi M.A., Lee C.Y. (2008). Optimization of Phenolics and Dietary Fiber Extraction from Date Seeds. *Food Chemistry.* 108:977–985.
- Alharbi KL, Raman J, Shin H-J. (2021). Date fruit and seed in nutricosmetics. *Cosmetics.* 8:59.
- Ali H.S.M., Alhaj O.A., Al-Khalifa A.S. (2014). Determination and stereochemistry of proteinogenic and non-proteinogenic amino acids in Saudi Arabian date fruits. *Amino Acids* 46: 2241–2257.
- Alibegovic AC, Sonne MP, Højbjerg L, Hansen T, Pedersen O, van Hall G, et al. (2010). The t-allele of TCF7L2 rs7903146 associates with a reduced compensation of insulin secretion for insulin resistance induced by 9 days of bed rest. *Diabetes.* 59(4):836–43. doi: 10.2337/db09-0918.
- Alkhoori MA, Kong AS-Y, Aljaafari MN. (2022). Biochemical composition and biological activities of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) seeds: A review. *Biomolecules.* 12:1626.
- Allam SO. (2009). Biological Evaluation of Coffee and Non-Coffee Materials. *Egypt. J Food Sci.* 37:1–16.
- Allaman I, Bélanger M, Magistretti PJ. (2015). Methylglyoxal, the dark side of glycolysis. *Front Neurosci.* 9:23.
- Alnahdi A, John A, Raza H. (2019). Augmentation of glucotoxicity, oxidative stress, apoptosis and mitochondrial dysfunction in HepG2 cells by palmitic acid. *Nutrients.* 11(9). doi: 10.3390/nu11091979.
- Alonso-Vale M.I.C., Sato F.T., Yap Y.A., Crisma A.R., Portovedo M., Murata G.M., Hirabara S.M., Vinolo M.A.R. (2020). Tributyrin Attenuates Metabolic and Inflammatory Changes Associated with Obesity through a GPR109A-Dependent Mechanism. *Cells.* 9(9):2007.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aluwong T, Ayo JO, Kpukple A, Oladipo OO. (2016). Amelioration of hyperglycaemia, oxidative stress and dyslipidaemia in alloxan-induced diabetic Wistar rats treated with probiotic and vitamin C. *Nutrients*. 8(5):151.
- Alwahsh SM, Xu M, Seyhan HA, Ahmad S, Mihm S, Ramadori G, Schultze FC. (2014). Diet high in fructose leads to an overexpression of lipocalin-2 in rat fatty liver. *World J Gastroenterol*. 20:1807–1821.
- Amarowicz R., Pegg R.B., Rahimi-Moghaddam B., Barl B., Weil J.A. (2004). Free-radical scavenging capacity and antioxidant activity of selected plant species from the Canadian prairies. *Food Chem*. 84:551–562.
- Ambroselli D., Masciulli F., Romano E., Catanzaro G., Besharat Z.M., Massari M.C., Ferretti E., Migliaccio S., Izzo L., Ritieni A., Grosso M., Formichi C., Dotta F., Frigerio F., Barbiera E., Giusti A.M., Ingallina C., Mannina L. (2023). New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. *Nutrients*. 15(3):640. doi: 10.3390/nu15030640.
- Anchisi C., Maccioni AM., Sinico CD. (2001). Valenti. Stability studies of new cosmetic formulations with vegetable extracts as functional agents. *Il Farmaco*. 56: 427–431. 7.
- Apostolova N., Iannantuoni F., Gruevska A., Muntane J., Rocha M., Victor V.M. (2020). Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol*. 34:101517. doi: 10.1016/j.redox.2020.101517.
- Aragie TG., Asres K., Ergete W., Woldekidan S., Degu S., Abebe A., Gemechu W., Furgasa D., Seyoum G. (2025). Toxic effects of *Lepidium sativum* seed fixed oil on Wistar albino rats in acute and subacute toxicity models. *Front. Toxicol*. 7:1535597.
- Attia A.I., Reda F.M., Patra A.K., et al. (2021). Date (*Phoenix dactylifera* L.) by-products: Chemical composition, nutritive value and applications in poultry nutrition, an updating review. *Animals* 11: 1133.
- Babiker E.E., Atasoy G., Özcan M.M., Juhaimi F.A., Ghafoor K., Ahmed I.A.M., Almusallam I.A. (2020). Bioactive Compounds, Minerals, Fatty Acids, Color, and Sensory Profile of Roasted Date (*Phoenix dactylifera* L.) Seed. *J. Food Process. Preserv*. 44, e14495.
- Baaziz C., Bagbouil N., Gutfens N., Geerts J., SternotteV., Stassin M., Theys A. (2005). Les matières grasses. Thèse, Université Catholique de Louvain, Louvain

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Baffy G. (2009). Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: The emerging view. *J. Hepatol.* 51: 212–223.
- Bahrami A., Khorasanchi Z., Sadeghnia H.R., Tayefi M., Avan A., Ferns G.A., Ghayour-Mobarhan M. (2019). Depression in adolescent girls: Relationship to serum vitamins A and E, immune response to heat shock protein 27 and systemic inflammation. *J Affect Disord.*
- Bailey C.J. (2014). Metformin. In: Umpierrez G.E., ed. *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. 6th ed. American Diabetes Association; 341-358.
- Bailey C.J. (2024). Metformin: Therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 26 Suppl 3:3-19. doi: 10.1111/dom.15663. Epub 2024 May 24.
- Barroso I., McCarthy M.I. (2019). The Genetic Basis of Metabolic Disease. *Cell.* 177:146–161. doi: 10.1016/j.cell.2019.02.024.
- Basak M., Laskar M.A. (2024). Pathophysiology, life style intervention and complications of Type-2 diabetes: A review. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, 12(3): 01-10. <https://doi.org/10.69857/joapr.v12i3.482>.
- Baskin R.G., Karp K.A. (2025). Navigating the Spectrum of Evidence-Based Nutrition Options for Type 2 Diabetes Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 110(Supplement_2):S112-S117. doi: 10.1210/clinem/dgae646.
- Belabed H. (2023). Extraction et l'étude physico-chimique de l'huile de noyau de datte (*Phoenix dactylifera* L.) de la variété de la « HMIRA ». Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen.
- Benbadji S.H. (2024). Contribution a létude de l'activité antioxydante de l'huile de noyaux de dattes. Mémoire, Université de Tlemcen.
- Benmohamed M., Hamza H., Boudiche S., Tombari T., Bornaz S., & Ettaib R. (2020). Etude de la stabilité d'huile de noyaux de dattes au cours du stockage. In *Revue Des Régions Arides* n 46 (1/2020)–Numéro Spécial–Actes Du 6ème Meeting International “Agriculture Oasienne et Développement Durable” Zarzis (Tunisie) 46, 749-753).
- Benrachou N., Henchiri C., Djeghaba Z. (2010). Caractérisation de trois huiles d'olive issues de trois cultivars de l'Est algérien. Synthèse: *Revue des Sciences et de la Technologie*, 22, 12-22.
- Ben saifia H. Derbali F. (2019). L'évaluation de l'activité antioxydante des Extraits des noyaux de Quelques varietes de datte Locales(Sebseb). Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master, université de Ghardaia.
- Bensakhria A. (2018). Toxicologie générale-Le stress oxydatif. 9: 79-82.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Benseghier K., Khaled O. (2014). Huiles Alimentaire de graines *Pinus pinea* Extraction et Caractérisation physique-chimique (Doctoral dissertation, Université Kasdi Merbah–Ouargla).
- Benyoussef S., Fakhfakh J., Breil C., Vian M.A., Farid C., Allouche N. (2017). Green extraction procedures of lipids from Tunisian date palm seeds. *Industrial Crops and Products*, 108:520–525.
- Berretima BD., Medjour H. (2021). Extraction et Caractérisation physico-chimique des polysaccharides des noyaux des dattes cultivars Deglet-Nour de BISKRA .
Memoire de fin d'étude, université d'El-oued.
- Besbes S., Blecker C., Deroanne C., Bahloul N., Lognay G., Drira NE., Attia H. (2004). Date seed oil: phenolic, tocopherol and sterol profiles. *Journal of food lipids*, 11(4), 251-265.
- Bhagavan H.N., Chopra R.K. (2006). Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic. Res.* 40: 445–453.
- Bhatti J.S., Bhatti G.K., Reddy P.H. (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1863(5):1066-1077.
- Bidwell A.J. (2017). Chronic Fructose Ingestion as a Major Health Concern: Is a Sedentary Lifestyle Making It Worse? A Review. *Nutrients*. 9(6):549. doi: 10.3390/nu9060549.
- Bolla A.S., Patel A.R., Priefer R. (2020). The silent development of counterfeit medications in developing countries—A systematic review of detection technologies. *Int J Pharm* 587: 119702.
- Bonnefont-Rousselot D., Thérond P., Delattre J., In Delattre J., Durand G. & Jardillier J.C. (2015). Radicaux libres et anti-oxydants. *Biochimie pathologique : aspects moléculaires et cellulaires. Médecine-sciences Flammarion Paris* ; 45(28) : 59-81.
- Boran G., Karaçam H., Boran M. (2006). Changes in the quality of fish oils due to storage temperature and time. *Food Chem.* 98: 693–698.
- Bouanani S., Zeggar M., Alouadi S. (2007). Valorisation des noyaux de dates (*Phoenix dactylifera*) variété Degla Baida par fractionnement des polysaccharides. *Revue des régions arides*, pp. 40-45.
- Bougandoura N., Bendimerad N. (2012). Antifungal activity of aqueous and methanol extracts of *Satureja jacobinantha* sp. (Nepeta) briq. *Revue des bio resources* 2(1): 7-7.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bouguenna R., Boussioud W., Boulktout C. (2022). Etude phytochimique et biologique de deux plantes médicinales (*Urtica urens* L et *Malva sylvestris* L). Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de Master. Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila
- Bouhlali E.T., Alem C., Ennassir J., Benlyas M., Mbark A., Zegzouti Y.F. (2015). Phytochemical compositions and antioxidant capacity of three date (*Phoenix dactylifera* L.) seed varieties grown in the South East Morocco. Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences, 16(4): 350-357.
- Boukouada M., Ghiaba Z., Gourine N., Bombarda I., Saidi M., Yousfi M. (2014). Chemical composition and antioxidant activity of seed oil of two Algerian date palm cultivars (*Phoenix dactylifera*). Nat. Prod. Commun. 9: 1777–1780.
- Boussena Z., Khali M. (2016). Extraction et composition chimique d'huile de noyaux de dattes algériennes. Nutrition & Santé, 5(2): 100-106.
- Boutant M., Kulkarni S.S., Joffraud M., Ratajczak J., Valera-Alberni M., Combe R., et al. (2017). Mfn2 is critical for brown adipose tissue thermogenic function. EMBO J. 36: 1543–58. doi: 10.15252/emboj.201694914.
- Brigelius-Flohé R., Maiorino M. (2013). Glutathione peroxidases. Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Gen. Subj. 1830: 3289–3303.
- Brooks-Worrell B., Palmer J. (2012). Immunology in the Clinic Review Series; focus on metabolic diseases: development of islet autoimmune disease in type 2 diabetes patients: potential sequelae of chronic inflammation. Clin Exp Immunol. 167: 40–6. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04501.x.
- Brooks-Worrell B.M., Boyko E.J., Palmer J. (2014). Impact of islet autoimmunity on the progressive beta-cell functional decline in type 2 diabetes. Diabetes Care. 37: 3286–93. doi: 10.2337/dc14-0961.
- Brownlee M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. Diabetes 54(6): 1615–25. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
- Buczyńska A., Sidorkiewicz I., Krętowski A.J. (2024). Examining the clinical relevance of metformin as an antioxidant intervention. Frontiers in Pharmacology, 15, s.12 pp.
- Burhans M.G., Hagman D.K., Kuzma J.N., Schmidt K.A., Kratz M. (2018). Contribution of AT inflammation to the development of T2D mellitus. Compr. Physiol. 9: 1–58. doi: 10.1002/cphy.c170040.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Burton G., Jauniaux E. (2011). Oxidative stress. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 25: 287-299.
- Cadenas S. (2018). Ros and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med*. 117: 76–89. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.024.
- Carriere A., Galinier A., Fernandez Y., Carmona M-C., Penicaud L., Casteilla L. (2017). Les espèces actives de l’oxygène : le yin et le yang de la mitochondrie. *Médecine Sciences*. 22(1) : 47-53.
- Castro M.C., Massa M.L., González Arbeláez L., Schinella G., Gagliardino J.J., Francini F. (2015). Fructose-induced inflammation, insulin resistance and oxidative stress: A liver pathological triad effectively disrupted by lipoic acid. *Life Sci*. 137:1–6.
- Castro-Barquero S., Ruiz-León A.M., Sierra-Pérez M., Estruch R., Casas R. (2020). Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 12(10): 2983. doi: 10.3390/nu12102983.
- Caturano A., D’Angelo M., Mormone A., Russo V., Mollica M.P., Salvatore T., Galiero R., Rinaldi L., Vetrano E., Marfella R., et al. (2023). Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. *Curr. Issues Mol. Biol*. 45: 6651–6666.
- Chaira N., Ferchichi A., Mrabet A., Sghairoun M. (2007). Chemical Composition of the Flesh and the Pits of Date Palm Fruit and Radical Scavenging Activity of Their Extracts. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 10: 2202–2207.
- Chan D.C. (2012). Fusion and fission: interlinked processes critical for mitochondrial health. *Annu Rev Genet*. 46: 265–87. doi: 10.1146/annurev-genet-110410-132529.
- Charbon G., Bjørn L., Mendoza-Chamizo B., Frimodt-Møller J., Løbner-Olesen A. (2014). Oxidative DNA damage is instrumental in hyperreplication stress-induced inviability of *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Research*. 42(21): 13228-13241.
- Cheng M., Ren L., Jia X., Wang J., Cong B.V. (2024). Understanding the action mechanisms of metformin in the gastrointestinal tract. *Front. Pharmacol*. 15: 1347047.
- Chevalier N., Fénichel P. (2017). Perturbateurs endocriniens : responsabilités dans l’obésité et le diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 11(4): 341-346.
- Chew B.P. (1995). Antioxidant vitamins affect food animal immunity and health. *J. Nutr*. 125: 1804–1808.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Chiarelli F., Mohn A. (2002). Angiopathy in children with diabetes. *Minerva Pediatr.* 54: 187–201.
- Cho N.H., et al. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 138: 271-281.
- Chukwuma C.I., Ufearo C.S., Ibeji C.U., Nwachukwu D.C., Orji O.U., Onuoha S.C., Odo A.N. (2021). Protective Effects of *Vernonia amygdalina* and *Nigella sativa* on Fructose-Induced Metabolic Syndrome in Wistar Rats. *J Diet Suppl.* 18(3):312–326.
- Claiborne A. (1985). Catalase activity. In: Greenwald R.A. (Ed.), *CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*, CRC Press, Boca Raton, 283-284.
- Clemente-Suárez V.J., Mielgo-Ayuso J., Martín-Rodríguez A., Ramos-Campo D.J., Redondo-Flórez L., Tornero-Aguilera J.F. (2022). The Burden of Carbohydrates in Health and Disease. *Nutrients.* 14: 3809. doi: 10.3390/nu14183809.
- COI. (1996). Analyse spectrophotométrique dans l’ultraviolet .conseil Oléicole International /T20/Doc 19 6 juin 1996, Madrid. Espagne.81.
- COI. (2015). Analyse sensorielle de l’huile d’olive. Méthode d’évaluation organoleptique de l’huile d’olive vierge. C.O.I/t.20/ doc. N° 15 /rév.
- Cusi K. (2010). The Role of Adipose Tissue and Lipotoxicity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports.* 10(4): 306-315.
- Dahik V.D., Frisdal E., Le Goff W. (2020). Rewiring of lipid metabolism in adipose tissue macrophages in obesity: Impact on insulin resistance and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 21(15). doi: 10.3390/ijms21155505.
- Dai W., Jiang L. (2019). Dysregulated Mitochondrial Dynamics and Metabolism in Obesity, Diabetes, and Cancer. *Front. Endocrinol.* 10: 570. doi: 10.3389/fendo.2019.00570.
- Daley S.F., Cusick A.S., Reilly E. (2024). StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 22, 2024. Familial Hypertriglyceridemia.
- Dali-Youcef N. (2015). Inflammation métabolique et insulino-résistance : Les connaissances actuelles. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 9. doi: 10.1016/S1957-2557(15)30075-4.
- Dallak M., Bin-Jaliah I., Al-Hashem F., Kamar S.S., Kader D.H.A., Amin S.N., Haidar M.A., Al Ani B. (2018). Metformin pretreatment ameliorates diabetic nephropathy induced by a combination of high fat diet and streptozotocin in rats. *Int J Morphol.* 36(3):969–974.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Dalleau S., Baradat M., Guéraud F., Huc L. (2013). Cell death and diseases related to oxidative stress: 4-hydroxynonenal (HNE) in the balance. *Cell Death Differ.* 20(12): 1615–30. doi: 10.1038/cdd.2013.138.
- Dan Dunn J., Alvarez L.A., Zhang X., Soldati T. (2015). Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis. *Redox Biol.* 6: 472–85. doi: 10.1016/j.redox.2015.09.005.
- Daniels M.C., McClain D.A., Crook E.D. (2020). Transcriptional regulation of transforming growth factor b1 by glucose: Investigation into the role of the hexosamine biosynthesis pathway. *Am J Med Sci.* 359(2): 79–83. doi: 10.1016/j.amjms.2019.12.013.
- Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. (2021). Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull. Exp. Biol. Med.* 171: 179–189.
- De Melo M., Silvestre A.J., Silva C.M. (2014). Supercritical fluid extraction of vegetable matrices: Applications, trends and future perspectives of a convincing green technology. *J. Supercrit. Fluids.* 92: 115–176.
- DeBari M.K., Abbott R.D. (2020). Adipose tissue fibrosis: Mechanisms, models, and importance. *Int J Mol Sci.* 21(17). doi: 10.3390/ijms21176030.
- Defesche J.C., Gidding S.S., Harada-Shiba M., Hegele R.A., Santos R.D., Wierzbicki A.S. (2017). Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 3: 17093.
- Dekker M.J., Su Q., Baker C., Rutledge A.C., Adeli K. (2010). Fructose: A highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 299: E685–E694.
- Desposito D. (2015). Rôle du système kallikréine-kinine (s) dans les complications du diabète. Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie à Paris, 187 p.
- Dhanya R. (2022). Quercetin for managing type 2 diabetes and its complications, an insight into multitarget therapy. *Biomed Pharmacother.* 146:112560.
- Di Nicolantonio J.J., Mehta V., Onkaramurthy N., O’Keefe J.H. (2018). Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Prog Cardiovasc Dis.* 61(1):3–9.
- Direito R., Rocha J., Sepodes B., Eduardo-Figueira M. (2021). From Diospyros kaki L. (Persimmon) Phytochemical Profile and Health Impact to New Product Perspectives and Waste Valorization. *Nutrients.* 13:3283.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Douaiba M.A., Khatir R. (2023). Étude phytochimique, activité hémolytique et anti-hémolytique de deux variétés d'huile de noyau de datte. Mémoire en Toxicologie industrielle et environnementale. Univ. Tlemcen.
- Duquenne P., Fezeu L.K., Bourhis L., et al. (2024). Facteurs de risque d'origine nutritionnelle du diabète de type 2 — apport de la cohorte française NutriNet-Santé aux connaissances scientifiques. Cahiers de nutrition et de diététique. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2024.09.004>
- Egbuonu A., Aguguesi R., Samuel R., Ojunkwu O., Onyenmeri F., Uzuegbu U. (2015). Some Physicochemical Properties of the Petroleum Ether-Extracted Watermelon (*Citrullus lanatus*) Seed Oil. Asian J. Sci. Res. 8: 519–525.
- El Badawy S.A., Ogaly H.A., Abd-Elsalam R.M., Azouz A.A. (2021). Benzyl isothiocyanates modulate inflammation, oxidative stress, and apoptosis via Nrf2/HO-1 and NF-κB signaling pathways on indomethacin-induced gastric injury in rats. Food Funct. 12:6001–6013.
- Ellman G.L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys. 82:70–7.
- El Sohaimy AS., El-Sheikh HM., Refaay MT., & Zaytoun AM. (2016). Effect of harvesting in different ripening stages on olive (*Olea europea*) oil quality. American Journal of Food Technology, 11(1-2), 1-11.
- Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. (2002). Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. Endocr. Rev. 23: 599–622.
- Fakhria S., Shokoohiniaa P., Maramia M., Ghiasvanda N., Hosseinzadeha L., Shokoohiniaa Y. (2018). Acute and Sub-Chronic Toxicity Evaluation of Aqueous Extract of *Phoenix Dactylifera* Seeds in Wistar Rats. Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences. 7(2), 319-330.
- Favaro G., Romanello V., Varanita T., Desbats M.A., Morbidoni V., Tezze C., et al. (2019). DRP1-mediated mitochondrial shape controls calcium homeostasis and muscle mass. Nat Commun. 10:2576. doi: 10.1038/s41467-019-10226-9.
- Fealy C.E., Mulya A., Lai N., Kirwan J.P. (2014). Exercise training decreases activation of the mitochondrial fission protein dynamin-related protein-1 in insulin-resistant human skeletal muscle. J Appl Physiol. 117:239-45. doi: 10.1152/japplphysiol.01064.2013.
- Fikry M., Yusof Y., Al-Awaadh A., Rahman R., Chin N., Mousa E., Chang L. (2019). Effect of the Roasting Conditions on the Physicochemical, Quality and Sensory

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Attributes of Coffee-Like Powder and Brew from Defatted Palm Date Seeds. *Foods* 8:61.
- Filippi B.M., Abraham M.A., Silva P.N., Rasti M., LaPierre M.P., Bauer P.V., et al. (2017). Dynamin-related protein 1–dependent mitochondrial fission changes in the dorsal vagal complex regulate insulin action. *Cell Rep.* 18:2301-9. doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.035.
 - Filomeni G., De Zio D., Cecconi F. (2015). Oxidative stress and autophagy: The clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ.* 22(3):377–88. doi: 10.1038/cdd.2014.150.
 - Fisher S.L., Campbell G.J., Senior A. (2024). The effect of high-sugar feeding on rodent metabolic phenotype: a systematic review and meta-analysis. *npj Metab Health Dis* 2, 40 (2024). <https://doi.org/10.1038/s44324-024-00043-0>
 - Florence B. (2016). Stress oxydant et pathologie diabétique. Thèse de doctorat, Université de la Réunion, Faculté de Biochimie. p. 28.
 - Flores-López L.A., Enríquez-Flores S., De La Mora-De La Mora I., García-Torres I., López-Velázquez G., Viedma-Rodríguez R., Ávalos-Rodríguez A., Contreras-Ramos A., Ortega-Camarillo C. (2024). Pancreatic β cell apoptosis in type 2 diabetes is related to post translational modifications of p53 (Review). *Mol Med Rep.* 30:193.
 - Foretz M., Guigas B., Viollet B. (2023). Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol.* 19:460-476.
 - Forman H.J., Zhang H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 20:689–709.
 - Franca A.S., Mendonça J.C.F., Oliveira S.D. (2005). Composition of Green and Roasted Coffees of Different Cup Qualities. *LWT—Food Sci. Technol.* 38:709–715.
 - Franco-Pérez J., Manjarrez-Marmolejo J., Ballesteros-Zebadúa P., Neri-Santos A., Montes S., Suarez-Rivera N., Hernández-Cerón M., Pérez-Koldenkova V. (2018). Chronic Consumption of Fructose Induces Behavioral Alterations by Increasing Orexin and Dopamine Levels in the Rat Brain. *Nutrients.* 10(11):1722. doi: 10.3390/nu10111722.
 - Fratta Pasini A.M., Stranieri C., Ferrari M., Garbin U., Cazzoletti L., Mozzini C., et al. (2020). Oxidative stress and nrf2 expression in peripheral blood mononuclear cells derived from COPD patients: an observational longitudinal study. *Respir Res.* 21(1):37. doi: 10.1186/s12931-020-1292-7.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Fu Z., Gilbert E.R., Liu D. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 9:25–53.
- Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe K.B., Ostolaza H., Martín C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275.
- Galván-Peña S., O'Neill L.A.J. (2014). Metabolic reprogramming in macrophage polarization. *Front Immunol.* 5:420.
- Gao L, Xu P, Ren J. (2023). A sensitive and economical method for simultaneous determination of D/L-amino acids profile in foods by HPLC-UV: Application in fermented and unfermented foods discrimination. *Food Chem* 410: 135382.
- Gardan J. (2010). Les vitamines et la nutrithérapie. Ebi-Pharm. Dr. Med ; p. 25.
- Garg S.S., Gupta J. (2022). Polyol pathway and redox balance in diabetes. *Pharmacol Res.* 182:106326. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106326.
- Gau G.T., Wright R.S. (2006). Pathophysiology, diagnosis, and management of dyslipidemia. *Curr Probl Cardiol.* 31(7):445-86.
- Gauttam V.K., Munjal K., Chopra H., Ahmad A., Rana M.K., Kamal M.A. (2024). A Mechanistic Review on Therapeutic Potential of Medicinal Plants and their Pharmacologically Active Molecules for Targeting Metabolic Syndrome. *Curr Pharm Des.* 30(1):10-30. doi: 10.2174/0113816128274446231220113957.
- Ghnimi S., Almansoori R. (2015). Quality Evaluation of Coffee-Like Beverage from Date Seeds (*Phoenix dactylifera* L.). *J Food Process Technol.* 6:525.
- Giacco F., Brownlee M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 107(9):1058–70. doi: 10.1161/circresaha.110.223545.
- Giannopolitis C.N., Ries S.K. (1977). Superoxide dismutases: I. Occurrence in higher plants. *Plant Physiol.* 59(2): 309-14.
- Gillery P. (2014). Assays of HbA1c and Amadori products in human biology. *Ann Pharm Fr.* 72:330–6.
- Gonzalez C.D., Lee M.-S., Marchetti P., Pietropaolo M., Towns R., Vaccaro M.I., Watada H., Wiley J.W.J.A. (2011). The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus. 7(1): 2-11.
- González P., Lozano P., Ros G., Solano F. (2023). Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *Int J Mol Sci.* 24(11):9352. doi: 10.3390/ijms24119352.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- González P., Lozano P., Ros G., Solano F. (2023). Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *Int J Mol Sci.* 24(11):9352. doi: 10.3390/ijms24119352.
- Grant R.W., Vester Boler B.M., Ridge T.K., Graves T.K., Swanson K.S. (2011). Adipose tissue transcriptome changes during obesity development in female dogs. *Physiol Genomics.* 43:295-307. doi: 10.1152/physiolgenomics.00190.2010.
- Guderjan M., Elez-Martinez P., Knorr D. (2007). Application of pulsed electric fields at oil yield and content of functional food ingredients at the production of rapeseed oil. *Innov Food Sci Emerg Technol.* 8:55–62.
- Guérin-Dubourg A. (2014). Étude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires. Médecine humaine et pathologie. Université de la Réunion.
- Guettaf M. & Habib, H. (2023). Rendement huile noyau Degla Beida et Tafzouine. Mémoire, Université de Ghardaïa.
- Guizani N., Suresh S., Rahman M.S. (2014). Polyphenol contents and thermal characteristics of freeze-dried date-pits powder. *Proceedings International Conference of Agricultural Engineering, Zurich, C0296.*
- Habib H., Kamal H., Ibrahim W., Al Dhaheri A.S. (2013). Carotenoids, fat soluble vitamins and fatty acid profiles of 18 varieties of date seed oil. *Ind. Crop. Prod.* 42:567–572.
- Hadj Abdelkader N. (2023). Étude physico-chimique de l'huile de noyaux de datte Taker-boucht. Mémoire en Biochimie, Université de Tlemcen.
- Hadjadj A. et Boukouada Z. (2023). Caractérisation physico-chimique et biochimiques des huiles des graines de *Brassica oleracea* L. (Brassicaceae). Université Kasdi Merbah Ouargla.
- Haimoud S. (2017). Étude phytochimique et rôles biologiques des variétés de *Phoenix dactylifera* (datte) de l'Algérie. Thèse de Doctorat, Université Hassiba Benbouali, Chlef.
- Halban P.A., Polonsky K.S., Bowden D.W., et al. (2014). Beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care.* 37:1751–1758. doi: 10.2337/dc14-0396.
- Haleng J., Pincemail J., Defraigne J.O., Charlier C., Chapelle J.P. (2007). [Oxidative stress]. *Rev Médicale Liège* 62:628–638.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Halim M., Halim A. (2019). The Effects of Inflammation, Aging and Oxidative Stress on the Pathogenesis of Diabetes Mellitus (Type 2 Diabetes). *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 13(2):1165–1172. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.040>.
- Halliwell B. (2024). Understanding Mechanisms of Antioxidant Action in Health and Disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 25:13–33.
- Heindel J.J., Blumberg B., Cave M., Machtinger R., Mantovani A., Mendez M.A., Nadal A., Palanza P., Panzica G., Sargis R., et al. (2017). Metabolism Disrupting Chemicals and Metabolic Disorders. *Reprod Toxicol.* 68:3–33. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.10.001.
- Heit C., Marshall S., Singh S., Yu X., Charkoftaki G., Zhao H., Orlicky D.J., Fritz K.S., Thompson D.C., Vasiliou V. (2017). Catalase deletion promotes prediabetic phenotype in mice. *Free Radic Biol Med.* 103:48–56.
- Hennings T.G., Chopra D.G., DeLeon E.R., VanDeusen H.R., Sesaki H., Merrins M.J., et al. (2018). In vivo deletion of beta-cell Drp1 impairs insulin secretion without affecting islet oxygen consumption. *Endocrinology.* 159:3245–56. doi: 10.1210/en.2018-00445.
- Herchi W., Kallel H., Boukhchina S. (2014). Physicochemical properties and antioxidant activity of Tunisian date palm (*Phoenix dactylifera* L.) oil as affected by different extraction methods. *Food Science and Technology.* 34(3):1-7.
- Herman M.A., Kahn B.B. (2006). Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Investig.* 116:1767–1775.
- Herman R., Kravos N.A., Jensterle M., Janež A., Dolžan V. (2022). Metformin and insulin resistance: a review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *Int J Mol Sci.* 23(3):1264.
- Hernández-Díazcouder A., González-Ramírez J., Sanchez F., Leija-Martínez J.J., Martínez-Coronilla G., Amezcua-Guerra L.M., Sánchez-Muñoz F. (2022). Negative Effects of Chronic High Intake of Fructose on Lung Diseases. *Nutrients.* 14(19):4089. doi: 10.3390/nu14194089.
- Hmidani A., Bourkhis B., Khouya T., Ramchoun M., Filali-Zegzouti Y., Alem C. (2020). Phenolic profile and anti-inflammatory activity of four Moroccan date (*Phoenix dactylifera* L.) seed varieties. *Heliyon.* 6(2):e03436.
- Hossain M.S., Wazed M.A., Asha S., Amin M.R., Shimul I.M. (2025). Dietary Phytochemicals in Health and Disease: Mechanisms, Clinical Evidence, and

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Applications—A Comprehensive Review. *Food Sci Nutr*. 13(3):e70101. doi: 10.1002/fsn3.70101.
- Hussain T., Tan B., Yin Y., Blachier F., Tossou M.C., Rahu N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016:7432797. doi: 10.1155/2016/7432797.
 - Ibrahim I., Ali F., Abdel-Hakeem E., Abdel-razek Z. (2023). Pathophysiological mechanisms of type 2 diabetes mellitus and the effects of metformin treatment in adult male albino rats. *Minia J Med Res*. 34(1):209–214. doi: 10.21608/mjmr.2023.184444.1271.
 - Ighodaro O.M. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 108:656–62. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058.
 - Inci M.K., Park S.H., Helsley R.N., Attia S.L., Softic S. (2023). Fructose impairs fat oxidation: Implications for the mechanism of western diet-induced NAFLD. *J Nutr Biochem*. 114:109224. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.109224.
 - Iqbal J., Al Qarni A., Hawwari A., Alghanem A.F., Ahmed G. (2018). Metabolic Syndrome, Dyslipidemia and Regulation of Lipoprotein Metabolism. *Curr Diabetes Rev*. 14(5):427-433.
 - ISBN 0-7167-4339-6.
 - Ishimoto T., Lanaspá M.A., Rivard C.J., Roncal-Jimenez C.A., Orlicky D.J., Cicerchi C., McMahan R.H., Abdelmalek M.F., Rosen H.R., Jackman M.R., et al. (2013). High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase. *Hepatology*. 58:1632–1643.
 - Jagota S.K., Dani H.M. (1982). A new colorimetric technique for the estimation of vitamin C using Folin phenol reagent. *Anal Biochem*. 127(1):178–182.
 - Jakubiak G.K., Osadnik K., Lejawa M., Osadnik T., Gołowski M., Lewandowski P., Pawlas N. (2022). “Obesity and Insulin Resistance” Is the Component of the Metabolic Syndrome Most Strongly Associated with Oxidative Stress. *Antioxidants*. 11:79. <https://doi.org/10.3390/antiox11010079>.
 - Jegatheesan P., Beutheu S., Ventura G., Nubret E., Sarfati G., Bergheim I., De Bandt J.P. (2015). Citrulline and nonessential amino acids prevent fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease in rats. *J Nutr*. 145:2273–2279.
 - Jegatheesan P., De Bandt J.P. (2017). Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. *Nutrients*. 9(3):230. doi: 10.3390/nu9030230.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Jheng H.F., Tsai P.J., Guo S.M., Kuo L.H., Chang C.S., Su I.J., et al. (2012). Mitochondrial fission contributes to mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal muscle. *Mol Cell Biol.* 32:309–319. doi: 10.1128/mcb.05603-11.
- Jiao P., Ma J., Feng B., Zhang H., Diehl J.A., Chin Y.E., et al. (2011). FFA-induced adipocyte inflammation and insulin resistance: involvement of ER stress and IKK β pathways. *Obesity (Silver Spring).* 19(3):483–491. doi: 10.1038/oby.2010.200.
- Jourdan T., Godlewski G., Cinar R., et al. (2013). Activation of the Nlrp3 inflammasome in infiltrating macrophages by endocannabinoids mediates beta cell loss in type 2 diabetes. *Nat Med.* 19:1132–1140. doi: 10.1038/nm.3265.
- Julius A. (2019). Multi-target approach to treat diabetic retinopathy. *Biomed Pharmacother.* 109:708–715. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.185.
- Kabbaj O., Yoon S.R., Holm C., Rose J., Vitale M.L., Pelletier M.R. (2003). Relationship of the hormone-sensitive lipase-mediated modulation of cholesterol metabolism in individual compartments of the testis to serum pituitary hormone and testosterone concentrations in a seasonal breeder, the mink (*Mustela vison*). *Biol Reprod.* 68(3):722–734.
- Kabra U.D., Pfuhmann K., Migliorini A., Keipert S., Lamp D., Korsgren O., et al. (2017). Direct substrate delivery into mitochondrial fission-deficient pancreatic islets rescues insulin secretion. *Diabetes.* 66:1247–1257. doi: 10.2337/db16-1088.
- Kahn S.E. (2003). The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 46(1):3–19. doi: 10.1007/s00125-002-1009-0.
- Karbalaee-Hasani A., Khadive T., Eskandari M., Shahidi S., Mosavi M., Nejadebrahimi Z., Khalkhali L., Sangdari A., Mohammadi D., Soltani A., Khodabandehloo H., Hosseini H., Koushki M. (2021). Effect of Metformin on Circulating Levels of Inflammatory Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Pharmacother.* 55(9):1096–1109. doi: 10.1177/1060028020985303.
- Karin M., Kim J.Y. (2024). MASH as an emerging cause of hepatocellular carcinoma: current knowledge and future perspectives. *Mol Oncol.* 14.
- Katsiki N., Dimitriadis G.D., Mikhailidis D.P. (2021). Serum uric acid and diabetes: from pathophysiology to cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 27(16):1941–1951.
- Kaufman B.A., Li C., Soleimanpour S.A. (2015). Mitochondrial regulation of β -cell function: Maintaining the momentum for insulin release. *Mol Asp Med.* 42:91–104.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Kazemi M., Dadkhah A. (2012). Antioxidant Activity of Date Seed Oils of Fifteen Varieties from Iran. *Oriental Journal of Chemistry*. 28(3):1201–1205.
- Kelly S.C., Higgins C.B., Sun J., et al. Hepatocyte MMP14 mediates liver and inter-organ inflammatory responses to diet-induced liver injury. *PNAS Nexus*. 3(9):page 357.
- Khali M., Boussena Z., Boutekrab L. (2014). Effet de l'incorporation de noyaux de dattes sur les caractéristiques technologiques et fonctionnelles de la farine de blé tendre. *Nature & Technology*, 16:26.
- Khanyisani Ziqubu S.E., Mazibuko-Mbeje S.X., Mthembu S.E.H., Mabhida B.U., Jack T.M., Nyambuya B.B., Nkambule A.K., Basson L., Tiano P.V. (2023). Anti-Obesity Effects of Metformin: A Scoping Review Evaluating the Feasibility of Brown Adipose Tissue as a Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 24(2227).
- Khardori R. (2013). Changing paradigms in type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 17:S68–S71. doi: 10.4103/2230-8210.119509.
- Kiechl S., Wittmann J., Giaccari A., et al. (2013). Blockade of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus. *Nat Med*. 19:358–363. doi: 10.1038/nm.3084.
- Kim J.H., Park S.J., Kim B., Choe Y.G., Lee D.S. (2017). Insulin-stimulated lipid accumulation is inhibited by ROS-scavenging chemicals, but not by the Drp1 inhibitor mdivi-1. *PLoS ONE*. 12:e0185764. doi: 10.1371/journal.pone.0185764.
- Kolb H., Mandrup-Poulsen T. (2010). The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*. 53:10–20.
- Komatsu M., Takei M., Ishii H., Sato Y. (2013). Glucose-stimulated insulin secretion: A newer perspective. *Journal of Diabetes Investigation*. 4(6):511–516.
- Kong A.S., Maran S., Yap P.S., Lim S.E., Yang S.K., Cheng W.H., Tan Y.H., Lai K.S. (2022). Anti- and Pro-Oxidant Properties of Essential Oils against Antimicrobial Resistance. *Antioxidants (Basel)*. 11(9):1819. doi: 10.3390/antiox11091819.
- Kopustinskiene D.M., Jakstas V., Savickas A., Bernatoniene J. (2020). Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*. 12(2):457.
- Kowall B., Rathmann W. (2013). HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 477.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Krichene D., Allalout A., Salvador M., Fregapane G., Zarrouk M. (2010). Fatty acids, volatiles, sterols and triterpenic alcohols of six monovarietal Tunisian virgin olive oils. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 112. 400 - 409. 10.1002/ejlt.200900095.
- Krinsky N.I. (2014). Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radical Biology and Medicine*. 7(6):617–635.
- Kulkarni S.S., Joffraud M., Boutant M., Ratajczak J., Gao A.W., MacLachlan C., et al. (2016). Mfn1 deficiency in the liver protects against diet-induced insulin resistance and enhances the hypoglycemic effect of metformin. *Diabetes*. 65:3552–3560. doi: 10.2337/db15-1725.
- Kumazawa S., Hamasaka T., Nakayama T. (2004). Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chem*. 84:329–339.
- Lal L.P.M.R., Agrawal D.K. (2024). Hyperlipidemia Induced Pathological Changes with no Effect in Biomechanical Properties in the Achilles Tendon of Young Swine. *J Orthop Sports Med*. 6:67–72.
- Lanaspá M.A., Sanchez-Lozada L.G., Choi Y.-J., Cicerchi C., Kanbay M., Roncal-Jimenez C.A., Ishimoto T., Li N., Marek G., Duranay M., et al. (2012). Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: Potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 287:40732–40744.
- Louni S. (2009). Extraction et caractérisation physico-chimique de l'huile de graines de *Moringa oleifera* (Doctoral dissertation).
- Lee J., Yun J.S., Ko S.H. (2022). Advanced glycation end products and their effect on vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 14(15). doi: 10.3390/nu14153086.
- Li H.B., Cheng K.W., Wong C.C., Fan K.W., Chen F., Jiang Y. (2007). Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae. *Food Chemistry*. 102. 771-776.
- Li Z., Yao Z., Liu Q. (2024). Association of serum calcium and metabolically healthy obese in US adults: a cross-sectional study. *Ann Med*. 56:2403721. [PubMed: 39291917]
- Liemburg-Apers D.C., Imamura H., Forkink M., Nooteboom M., Swarts H.G., Brock R., Smeitink J.A., Willems P.H., Koopman W.J. (2011). Quantitative glucose and ATP sensing in mammalian cells. *Pharm Res*. 28:2745–2757.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Lim J.S., Mietus-Snyder M., Valente A., Schwarz J.-M., Lustig R.H. (2010). The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 7:251–264.
- Lin H.F., Boden-Albala B., Juo S.H., Park N., Rundek T., Sacco R.L. (2005). Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the northern Manhattan family study. *Diabetologia.* 48(10):2006–2012. doi: 10.1007/s00125-005-1892-2.
- Lin H.Y., Weng S.W., Chang Y.H., Su Y.J., Chang C.M., Tsai C.J., et al. (2018). The causal role of mitochondrial dynamics in regulating insulin resistance in diabetes: link through mitochondrial reactive oxygen species. *Oxid Med Cell Longev.* 2018:7514383. doi: 10.1155/2018/7514383.
- Lin M.T., Beal M.F. (2006). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature.* 443(7113):787–795. doi: 10.1038/nature05292.
- Lion, P. (1955) Travaux pratiques de chimie organique. Ed. Dunod, Paris.
- Lipke K., Kubis-Kubiak A., Piwowar A. (2022). Molecular Mechanism of Lipotoxicity as an Interesting Aspect in the Development of Pathological States—Current View of Knowledge. *Cells.* 11(5). doi: 10.3390/cells11050844.
- Liu S., Li L., Lou P., Zhao M., Wang Y., Tang M., et al. (2021). Elevated branched-chain α -keto acids exacerbate macrophage oxidative stress and chronic inflammatory damage in type 2 diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med.* 175:141–154. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.240.
- Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G.A., et al. (2019). Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci.* 20(9). doi: 10.3390/ijms20092358.
- Lu X., Xie Q., Pan X., et al. (2024). Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 9:262. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>.
- Mahfuz S., Shang Q., Piao X. (2021). Phenolic compounds as natural feed additives in poultry and swine diets: A review. *J Anim Sci Biotechnol.* 12:48.
- Maitland S.B., Brauer P., Mutch D.M., et al. (2024). Exploratory analysis of the variable response to an intensive lifestyle change program for metabolic syndrome. *BMC Prim Care.* 25:357. [PubMed: 39354341]

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Maksymets T., Karpysyn N., Gutor T., Sklyarova H., Sklyarov E. (2018). Influence of risk factors on IR in patients with overweight and obesity. *Wiad Lek.* 71(3 Pt 1):558–560.
- Maldonado E., Morales-Pison S., Urbina F., Solari A. (2023). Aging Hallmarks and the Role of Oxidative Stress. *Antioxidants.* 12:651.
- Mancuso P., Bouchard B. (2019). The impact of aging on adipose function and adipokine synthesis. *Front Endocrinol.* 10:137.
- Mansouri A., Embarek G., Kokkalou E., Kefalas P. (2005). Phenolic profile and antioxidant activity of the Algerian ripe date palm fruit (*Phoenix dactylifera*). *Food Chemistry.* 89(3):411–420.
- Mastrocola R., Nigro D., Cento A.S., Chiazza F., Collino M., Aragno M. (2016). High-fructose intake as risk factor for neurodegeneration: Key role for carboxy methyllysine accumulation in mice hippocampal neurons. *Neurobiol Dis.* 89:65–75.
- Mathe D., Serougne C., Ferezou J., Lécuyer B. (1991). Lipolytic activities in rats fed a sucrose-rich diet supplemented with either cystine or cholesterol: relationships with lipoprotein profiles. *Ann Nutr Metab.* 35(3):165–173.
- M'Baye BK., Alouemine SO., Lô BB. (2011). Etude physico-chimique des huiles consommées en Mauritanie. *Science Lib.*, 4(120101): 9 p.
- Meghlaoui F., Zaibet N., Seyer C. (2022). Implication du stress oxydatif dans la toxicité de l'atrazine. Mémoire en Biochimie Appliquée, Université de Mila.
- Mehran M., Filsoof M. (1975). Characteristics of Date Pit Oil. Department of Food Science.
- Merad R.R. (2023). Activité antioxydante d'huile de noyaux de *Phoenix dactylifera* L. variété "HMIRA". Mémoire en Biochimie Appliquée, Université de Tlemcen.
- Mikayla A.P., Melissa J.C. (2021). Neural mechanisms underlying the role of fructose in overfeeding. *Neurosci Biobehav Rev.* 128:346–357.
- Min Q., Bai Y., Zhang Y., Yu W., Zhang M., Liu D., et al. (2017). Hawthorn leaf flavonoids protect against diabetes-induced cardiomyopathy in rats via PKC- α signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017:2071952. doi: 10.1155/2017/2071952.
- Mimoun M. (2010). Statut en acides gras polyinsaturés et bénéfices d'une nutrithérapie à base de glycérophospholipides enrichis en acide docosahexaénoïque chez un modèle murin de mucoviscidose. Université de la Méditerranée Aix-Marseille II. 119 p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Młynarska E., Czarnik W., Dzieża N., Jędraszak W., Majchrowicz G., Prusinowski F., Stabrawa M., Rysz J., Franczyk B. (2025). Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. *Int J Mol Sci.* 26:1094. <https://doi.org/10.3390/ijms26031094>.
- Mohamadizadeh M., Dehghan P., Azizi-Soleiman F. (2024). Effectiveness of date seed on glycemia and advanced glycation end-products in type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Nutr Diabetes.* 14:37. <https://doi.org/10.1038/s41387-024-00287-1>.
- Basuny A.M., Al-Marzooq M.A. (2011). Production of mayonnaise from date pit oil. *Food Nutrition Sciences.* 2:938–943.
- Moldogazieva N.T., Mokhosoev I.M., Mel'nikova T.I., Porozov Y.B., Terentiev A.A. (2019). Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019:3085756. doi: 10.1155/2019/3085756.
- Montaigne D., Marechal X., Coisne A., Debry N., Modine T., Fayad G., et al. (2014). Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients. *Circulation.* 130:554–564. doi: 10.1161/circulationaha.113.008476.
- Montgomery M.K., Turner N. (2015). Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect.* 4(1):R1–R15.
- Moon K.W., Jung S.H., Do H., et al. (2024). Cardiovascular risk according to genetic predisposition to gout, lifestyle and metabolic health across prospective European and Korean cohorts. *RMD Open.* 10:e004552. [PubMed: 39379299]
- Moore T.M., Zhou Z., Cohn W., Norheim F., Lin A.J., Kalajian N., et al. (2019). The impact of exercise on mitochondrial dynamics and the role of Drp1 in exercise performance and training adaptations in skeletal muscle. *Mol Metabol.* 21:51–67. doi: 10.1016/j.molmet.2018.11.012.
- Moreno A.O., Dorantes L., Galíndez J., Guzmán R.I., Galindez-Mayer J. (2003). Effect of different extraction methods on fatty acids, volatile compounds, and physical and chemical properties of avocado (*Persea americana* Mill.) oil. *J Agric Food Chem.* 51:2216–2221.
- Moreno-Cabañas A., Morales-Palomo F., Alvarez-Jimenez L., Mora-Gonzalez D., Fernando Ortega J., Mora-Rodriguez R. (2023). Metformin and exercise effects on

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- postprandial insulin sensitivity and glucose kinetics in pre-diabetic and diabetic adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00118.2023>.
- Morin O., Pages-Xatart-Parés X. (2012). Huiles et corps gras végétaux : ressources fonctionnelles et intérêt nutritionnel. *OCL.* 19(2):63–75. doi: 10.1684/ocl.2012.0446.
 - Moslemi E., Dehghan P., Khalafi M. (2022). Effectiveness of supplementation with date seed (*Phoenix dactylifera*) as a functional food on inflammatory markers, muscle damage, and BDNF following high-intensity interval training: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Nutrition.* 62.
 - Mrabet A., Jiménez-Araujo A., Guillén-Bejarano R., Rodríguez-Arcos R., Sindic M. (2020). Date Seeds: A Promising Source of Oil with Functional Properties. *Foods.* 9(6):787. doi: 10.3390/foods9060787. PMID: 32560047; PMCID: PMC7353509.
 - Nagy C., Einwallner E. (2018). Study of In Vivo Glucose Metabolism in High-fat Diet-fed Mice Using Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) and Insulin Tolerance Test (ITT). *J Vis Exp.* (131):e56672. doi: 10.3791/56672.
 - Naik A., Adeyemi SB., Vyas B., Krishnamurthy R. (2021). Effect of co-administration of metformin and extracts of *Costus pictus* D.Don leaves on alloxan-induced diabetes in rats. *J Tradit Complement Med.* Aug 12;12(3):269-280. doi: 10.1016/j.jtcme.2021.08.007. PMID: 35493313; PMCID: PMC9039101.
 - Nakai K., Tsuruta D. (2021). What are reactive oxygen species, free radicals, and oxidative stress in skin diseases? *Int J Mol Sci.* 22(19). doi: 10.3390/ijms221910799.
 - Naruse K., Rask-Madsen C., Takahara N., Ha S.W., Suzuma K., Way K.J., Jacobs J.R., Clermont A.C., Ueki K., Ohshiro Y., et al. (2006). Activation of Vascular Protein Kinase C-Beta Inhibits Akt-Dependent Endothelial Nitric Oxide Synthase Function in Obesity-Associated Insulin Resistance. *Diabetes.* 55:691–698.
 - Nelson D.L., Cox M.M. (2004). *Lehninger. In Principles of Biochemistry*, 4th ed.; W. H. Freeman & Co.: New York, NY, USA.
 - Niazi S., Khan I., Pasha I., et al. (2017). Date palm: Composition, health claim and food applications. 2:9–17.
 - Nie H., Yi W. (2019). O-glcacylation, a sweet link to the pathology of diseases. *J Zhejiang Univ Sci B.* 20(5):437–448. doi: 10.1631/jzus.B1900150.
 - Nigro D., Menotti F., Cento A.S., Serpe L., Chiazza F., dal Bello F., Romaniello F., Medana C., Collino M., Aragno M., et al. (2017). Chronic administration of saturated fats and fructose differently affect SREBP activity resulting in different modulation of Nrf2 and Nlrp3 inflammasome pathways in mice liver. *J Nutr Biochem.* 42:160–171.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Niimi N., Yako H., Takaku S., Chung S.K., Sango K. (2021). Aldose reductase and the polyol pathway in Schwann cells: Old and new problems. *Int J Mol Sci.* 22(3). doi: 10.3390/ijms22031031.
- Nikolajczyk B.S., Jagannathan-Bogdan M., Shin H., Gyurko R. (2011). State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes. *Genes Immun.* 12:239–250.
- Nolfi-Donagan D., Braganza A., Shiva S. (2020). Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol.* 37:101674. doi: 10.1016/j.redox.2020.101674.
- Nourooz-Zadeh J., Tajaddini-Sarmadi J., Ling K.L., Wolff S.P. (1996). Low-density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in plasma, relevance to determination of total plasma lipid hydroperoxide concentrations. *Biochem J.* 313:781-786.
- Novidzro KM., Wokpor K., Fagla BA., Koudouvo K., Dotse K., Osseyi E., Koumaglo K.H. (2019). Etude de quelques paramètres physicochimiques et analyse des éléments minéraux, des pigments chlorophylliens et caroténoïdes de l'huile de graines de *Griffoniasimplicifolia*. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 13(4), 2360-2373.
- Nunes A.R., Alves G., Falcão A., Lopes J.A., Silva L.R. (2025). Phenolic Acids from Fruit By-Products as Therapeutic Agents for Metabolic Syndrome: A Review. *Int J Mol Sci.* 26(8):3834. doi: 10.3390/ijms26083834.
- Ollé M. (2002). Analyse des corps gras. *Technique d'Ingénieur*, P3325: 1-15.
- Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE). (2001). OECD Guideline for Testing of Chemicals, Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method (No. 423). Organisation de Coopération et de Développement Économiques. Disponible sur : <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/1948370.pdf>
- Organisation mondiale de la santé (OMS). (2018, 30 octobre). Diabète.
- Ourradi H., Ennahli S., Viuda Martos M., Hernadez F., Dilozenzo C., Hssaini L., Elantari A., Hanine H. (2021). Proximate composition of polyphenolic, phytochemical, antioxidant activity content and lipid profiles of date palm seeds oils (*Phoenix dactylifera* L.). *Journal of Agriculture and Food Research.* 6:100217. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2021.100217>.
- Pal P.B., Sonowal H., Shukla K., Srivastava S.K., Ramana K.V. (2017). Aldose reductase mediates Nlrp3 inflammasome-initiated innate immune response in

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- hyperglycemia-induced Thp1 monocytes and male mice. *Endocrinology*. 158(10):3661–3675. doi: 10.1210/en.2017-00294.
- Palaniappan T. (2012). Evaluation and Optimization of Cranberry Seed Oil Extraction Methods. Ph.D. Thesis, Department of Bioresource Engineering, McGill University, Montreal, QC, Canada.
 - Panth N., Paudel K.R., Parajuli K. (2016). Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease. *Adv Med*. 2016:9152732.
 - Pappan N., Awosika A.O., Rehman A. (2024). Dyslipidemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32809726.
 - Parra V., Verdejo H.E., Iglewski M., Del Campo A., Troncoso R., Jones D., et al. (2014). Insulin stimulates mitochondrial fusion and function in cardiomyocytes via the Akt–mTOR–NFκB–Opa-1 signaling pathway. *Diabetes*. 63:75–88. doi: 10.2337/db13-0340.
 - Pereira R.M., Botezelli J.D., Rodrigues K.C. da C., Mekary R.A., Cintra D.E., Pauli J.R., et al. (2017). Fructose consumption in the development of obesity and the effects of different protocols of physical exercise on the hepatic metabolism. *Nutrients*. 9:405.
 - Pereira R.O., Tadinada S.M., Zasadny F.M., Oliveira K.J., Pires K.M.P., Olvera A., et al. (2017). OPA1 deficiency promotes secretion of FGF21 from muscle that prevents obesity and insulin resistance. *EMBO J*. 36:2126–2145. doi: 10.15252/emboj.201696179.
 - Perrier J. (2021). Modifications métaboliques et fonctionnelles des cellules β pancréatiques au cours du diabète de type 2. Thèse de doctorat, Biologie cellulaire, Université de Lyon. Perrier J. Modifications métaboliques et fonctionnelles des cellules β pancréatiques au cours du diabète de type 2. Biologie cellulaire. Université de Lyon, 2021.
 - Pickavance L.C., Tadayyon M., Widdowson P.S., Buckingham R.E., Wilding J.P. (1999). Therapeutic index for rosiglitazone in dietary obese rats. Separation of efficacy and haemodilution. *Br J Pharmacol*. 128:1570–1576.
 - Pidoux G., Witczak O., Jarnaess E., Myrvold L., Urlaub H., Stokka A.J., et al. (2011). Optic atrophy 1 is an A-kinase anchoring protein on lipid droplets that mediates adrenergic control of lipolysis. *EMBO J*. 30:4371–4386. doi: 10.1038/emboj.2011.365.
 - Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K., Defraigne J.-O. (2012). Physiological action of antioxidant defences. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 16(6):233–239.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Pinto T., Aires A., Cosme F., et al. (2021). Bioactive (poly)phenols, volatile compounds from vegetables, medicinal and aromatic plants. *Foods*. 10:106.
- Pirisi F.M., Cabras P., Cao C.F., Migliorini M., Magelli M. (2000). Phenolic compounds in virgin oil. 2. Reappraisal of the extraction, HPLC separation, and quantification procedures. *J Agric Food Chem*. 48:1191–1196.
- Poljsak B., Šuput D., Milisav I. (2013). Achieving the Balance between ROS and Antioxidants: When to Use the Synthetic Antioxidants. *Oxid Med Cell Longev*. 2013:956792. <https://doi.org/10.1155/2013/956792>.
- Ponnampalam E.N., Kiani A., Santhiravel S., Holman B.W.B., Lauridsen C., Dunshea F.R. (2022). The Importance of Dietary Antioxidants on Oxidative Stress, Meat and Milk Production, and Their Preservative Aspects in Farm Animals: Antioxidant Action, Animal Health, and Product Quality—Invited Review. *Animals*. 12(23):3279. <https://doi.org/10.3390/ani12233279>.
- Poprac P., Jomova K., Simunkova M., Kollar V., Rhodes C.J., Valko M. (2017). Targeting free radicals in oxidative stress-related human diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 38(7):592–607. doi: 10.1016/j.tips.2017.04.005.
- Pravst I., Žmitek K., Žmitek J. (2010). Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 50:269–280.
- Prentki M., Nolan C.J. (2006). Islet β cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Investig*. 116(7):1802–1812.
- Puche J.E., García-Fernández M., Muntane J., Rioja J., Gonzalez-Baron S., Cortazar I.C. (2008). Low doses of insulin-like growth factor-I induce mitochondrial protection in aging rats. *Endocrinology*. 149:2620–2627.
- Qi X., Chiavaroli L., Lee D., Ayoub-Charette S., Khan T.A., Au-Yeung F., Ahmed A., Cheung A., Liu Q., Blanco Mejia S., Choo V.L., de Souza R.J., Wolever T.M.S., Leiter L.A., Kendall C.W.C., Jenkins D.J.A., Sievenpiper J.L. (2022). Effect of Important Food Sources of Fructose-Containing Sugars on Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Feeding Trials. *Nutrients*. 14(19):3986. doi: 10.3390/nu14193986.
- Quiros P.M., Ramsay A.J., Sala D., Fernandez-Vizarra E., Rodriguez F., Peinado J.R., et al. (2012). Loss of mitochondrial protease OMA1 alters processing of the GTPase OPA1 and causes obesity and defective thermogenesis in mice. *EMBO J*. 31:2117–2133. doi: 10.1038/emboj.2012.70.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Radwan M.M., Radwan B.M., Nandipati K.C., et al. (2013). Immunological and molecular basis of nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 9:727–738.
- Rahman M.S., Kasapis S., Al-Kharusi N.S.Z., Al-Marhubi I.M., Khan A.J. (2007). Composition characterisation and thermal transition of date pits powders. *J Food Eng*. 80:1–10.
- Ramirez S., Gomez-Valades A.G., Schneeberger M., Varela L., Haddad-Tovolli R., Altirriba J., et al. (2017). Mitochondrial dynamics mediated by mitofusin 1 is required for POMC neuron glucose-sensing and insulin release control. *Cell Metab*. 25:1390–1399.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.010.
- Ramos VW., Batista LO., Albuquerque KT (2017). Effects of fructose consumption on food intake, biochemical parameters, and body composition in Wistar rats. *Rev Port Cardiol*. 36:937-941.
-
- Ranbhise J.S., Ju S., Singh M.K., Han S., Akter S., Ha J., Choe W., Kim S.S., Kang I. (2025). Chronic Inflammation and Glycemic Control: Exploring the Bidirectional Link Between Periodontitis and Diabetes. *Dent J*. 13:100.
- Ranjan R., Ranjan A., Dhaliwal G.S., Patra R.C. (2012). L-Ascorbic acid (vitamin C) supplementation to optimize health and reproduction in cattle. *Vet Q*. 32:145–150.
- Raza M.Q., Arshad M.U., Arshad M.S., Anjum F.M. (2019). Characterization of compositional and functional characteristics of date seeds and oil (*Phoenix dactylifera* L.) from three varieties. *Int J Biosci*. 15:1–4.
- Ren J, Mozurkewich E.L., Sen A, et al. (2013). Total serum fatty acid analysis by GC-MS: Assay validation and serum sample stability. *Curr Pharm Anal* 9: 331–339.
- Reznick A.Z., Packer L. (1994). Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 233: 357-363.
- Roddick C., Harris M., Hofman P.L. (2024). The Metabolic Programming of Pubertal Onset. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 3.
- Rogne M., Chu D.T., Kuntziger T.M., Mylonakou M.N., Collas P., Tasken K. (2018). OPA1-anchored PKA phosphorylates perilipin 1 on S522 and S497 in adipocytes differentiated from human adipose stem cells. *Mol Biol Cell*. 29:1487–1501. doi: 10.1091/mbc.E17-09-0538.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Romanello V., Scalabrin M., Albiero M., Blaauw B., Scorrano L., Sandri M. (2019). Inhibition of the fission machinery mitigates OPA1 Impairment in adult skeletal muscles. *Cells*. 8:E597. doi: 10.3390/cells8060597.
- Rombaut N. (2013). Etude comparative de trois procédés d'extraction d'huile : aspects qualitatifs et quantitatifs : application aux graines de lin et aux pépins de raisin. Thèse de Doctorat, Université Polytechnique de Bobo, 157 p.
- Rosa L.A., Moreno-Escamilla J.O., Rodrigo-García J., et al. (2019). Phenolic compounds. In: Yahia E.M. (Ed.), *Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables*. Woodhead Publishing, pp. 253–271.
- Ruan G., Wu F., Shi D., Sun H., Wang F., Xu C. (2023). Metformin: update on mechanisms of action on liver diseases. *Front Nutr*. 10:1327814. doi: 10.3389/fnut.2023.1327814.
- Rutter G.A., Pullen T.J., Hodson D.J., Martinez-Sanchez A. (2015). Pancreatic β -cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion. *Biochem J*. 466:203–218.
- Ruzza P., Honisch C., Hussain R., Siligardi G. (2021). Free radicals and ROS induce protein denaturation by UV photostability assay. *Int J Mol Sci*. 22(12). doi: 10.3390/ijms22126512.
- Saavedra A., Rodrigues E., Carvalho D. (2020). [Dyslipidemia Secondary to Hypothyroidism and Cholestasis]. *Acta Med Port*. 33(3):204–207.
- Saklayen M.G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- Salgıntaş H., Dönmez N., Özsan M. (2022). The Effect of Curcumin on the Antioxidant System in Diabetic Rats. *J Hellenic Vet Med Soc*. 72(4):3279–3284. <https://doi.org/10.12681/jhvms.29360>.
- Sánchez-Moreno B. (2002). Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in foods and biological systems. *Food Science and Technology International*, 8(3): 121–137.
- Santoro A., Campolo M., Liu C., Sesaki H., Meli R., Liu Z.W., et al. (2017). DRP1 suppresses leptin and glucose sensing of POMC neurons. *Cell Metab*. 25:647–660. doi: 10.1016/j.cmet.2017.01.003.
- Saraswathy N, Ramalingam P. (2011). Phosphoproteomics. In: Saraswathy N, Ramalingam P (Eds.), *Concepts and Techniques in Genomics and Proteomics*, Woodhead Publishing, 203–211.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Saryono, Warsinah, Isworo A., et al. (2020). Anti-inflammatory activity of date palm seed by downregulating interleukin-1 β , TGF- β , cyclooxygenase-1 and -2: A study among middle age women. *Saudi Pharm J.* 28:1014–1018.
- Sass-Kiss J., Kiss Milotay P., Kerek M.M., Toth-Markus M. (2005). Differences in anthocyanin and carotenoid content of fruits and vegetables. *Food Research International.* 38:1023-1029.
- Satapati S., Sunny N.E., Kucejova B., Fu X., He T.T., Méndez-Lucas A., Shelton J.M., Perales J.C., Browning J.D., Burgess S.C. (2012). Elevated TCA cycle function in the pathology of diet-induced hepatic insulin resistance and fatty liver. *J Lipid Res.* 53:1080–1092.
- Satish M., Saxena S.K., Agrawal D.K. (2019). Adipokine Dysregulation and Insulin Resistance with Atherosclerotic Vascular Disease: Metabolic Syndrome or Independent Sequelae? *J Cardiovasc Transl Res.* 12:415–424. [PubMed: 30835048].
- Schmidt T.B., Olson K.C., Meyer D.L., Brandt M.M., Rentfrow G.K., Stahl C.A., Berg E.P. (2005). Effects of lipoic acid supplementation on finishing steer growth performance, carcass merit, beef tenderness, and beef retail display properties. *Prof Anim Sci.* 21:480–485.
- Schneeberger M., Dietrich M.O., Sebastian D., Imbernon M., Castano C., Garcia A., et al. (2013). Mitofusin 2 in POMC neurons connects ER stress with leptin resistance and energy imbalance. *Cell.* 155:172–187. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.003.
- Sell H.C., Habich C., Eckel J. (2012). Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 8:709–716. doi: 10.1038/nrendo.2012.114.
- Sharma P., Bhuchan jha A., Dubey shanker R., Pessarakli M. (2012). Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions. *Journal of Botany.* 1-26.
- Sheng Y., Abreu I.A., Cabelli D.E., Maroney M.J., Miller A.F., Teixeira M., Valentine J.S. (2014). Superoxide dismutases and superoxide reductases. *Chem Rev.* 114:3854–3918.
- Shi J., Chen Z., Zhang Y. (2024). Associations between body fat anthropometric indices and mortality among individuals with metabolic syndrome. *Lipids Health Dis.* 23:306.
- Shin S.K., Cho H.W., Song S.E., Im S.S., Bae J.H., Song D.K. (2020). Oxidative stress resulting from the removal of endogenous catalase induces obesity by promoting hyperplasia and hypertrophy of white adipocytes. *Redox Biol.* 37:101749.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Shirzad H., Niknam V., Taheri M., & Ebrahimzadeh H. (2017). A multivariate analysis of the composition and properties of extra virgin olive oils produced from different cultivars grown in Iran. *Journal of AOAC International*, 100(6), 1804-1813.
- Shopit A., Niu M., Wang H., Tang Z., Li X., Tesfaldet T., et al. (2020). Protection of diabetes-induced kidney injury by phosphocreatine via the regulation of Erk/Nrf2/Ho-1 signaling pathway. *Life Sci.* 242:117248. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117248.
- Sies H., Berndt C., Jones D.P. (2017). Oxidative stress. *Annu Rev Biochem.* 86:715–748. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
- Silva AV., Norinder U., Liiv E., Platzack B., Öberg M., Törnqvist E. (2021). Associations between clinical signs and pathological findings in toxicity testing. *ALTEX*. 2021;38(2):198-214.
- Sohaib M., Anjum F.M., Nasir M., Saeed F., Arshad M.S., Hussain S. (2018). Alpha-lipoic acid: An inimitable feed supplement for poultry nutrition. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 102:33–40.
- Soliman SS., Al-Obeed RS., Ahmed TA. (2015). Physico-chemical characteristics of oil produced from seeds of some date palm cultivars (*Phoenix dactylifera* L). *Journal of Environmental Biology*, 36(2), 455.
- Song G., Qi W., Wang Y., Pang S., Li Y. (2021). The metabolic effect of fructose on normal rats in a mild dose with glucose and saccharose as control. *Food Nutr Res.* 65:18. doi: 10.29219/fnr.v65.5589.
- Souda B., Rami R., Jalloul B., Mohamed D. (2022). Roasted Date Palm Seeds (*Phoenix dactylifera*) as an Alternative Coffee: Chemical Composition and Bioactive Properties. *Biomass Conv Bioref.* 12:3771–3781.
- Stephens C.R., Easton J.F., Robles-Cabrera A., Fossion R., de la Cruz L., Martínez-Tapia R., Barajas-Martínez A., Hernández-Chávez A., López-Rivera J.A., Rivera A.L. (2020). The Impact of Education and Age on Metabolic Disorders. *Front Public Health.* 8:180.
- Straub S.G., Sharp G.W. (2002). Glucose-stimulated signaling pathways in biphasic insulin secretion. *Diabetes Metab Res Rev.* 18:451–463.
- Sul O.J., Ra S.W. (2021). Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating Nox2/ROS/NF-κB in lung epithelial cells. *Molecules.* 26(22). doi: 10.3390/molecules26226949.
- Sun B., Ricardo-da-Silva J.M., Spranger I. (1998). Critical factors of vanillin assay for catechins and proanthocyanidins. *J Agric Food Chem.* 46(10):4267–4274.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Swaidan A., Azakir B., Neugart S., Kattour N., Sokhn E.S., Osaili T.M., El Darra N. (2024). Evaluation of the Phenolic Composition and Biological Activities of Six Aqueous Date (*Phoenix dactylifera* L.) Seed Extracts Originating from Different Countries: A Comparative Analysis. *Foods*. 13. ISSN: 2304-8158.
- Swarup S., Ahmed I., Grigorova Y., Zeltser R. (2024). Metabolic Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29083742.
- Szczerba E., Barbaresco J., Schiemann T., Stahl-Pehe A., Schwingshackl L., Schlesinger S. (2023). Diet in the management of type 2 diabetes: umbrella review of systematic reviews with meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ Med*. 2(1):e000664. doi: 10.1136/bmjmed-2023-000664.
- Szepesi G., Darvas F. (1973). Quantitative determination of fructose by thin-layer chromatography and its application to blood analysis. *J Chromatogr A*. 78:377–381.
- Tafti A.G., Dahdivan N.S., Ardakani S.A.Y. (2017). Physicochemical properties and applications of date seed and its oil. *International Food Research Journal* 24(4): 1399–1406.
- Takadas F., Doker O. (2017). Extraction method and solvent effect on safflower seed oil production. *Chem Process Eng Res*. 51:9–17.
- Talegawkar S., Tobias D., Fung T., Giovannucci E., Hoelscher D.M., Anderson C.A.M., Booth S., Deierlein A., Gardner C., Raynor H., Stanford F.C., Taylor C., English L.K., Reigh N., Higgins M., Butera G., Callahan E., Huang S., Raghavan R., Terry N., Obbagy J. (2024). Dietary Patterns and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review [Internet]. Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; Nov. PMID: 39817923.
- Tangvarasittichai S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 6(3):456–480. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.456.
- Tappy L., Le K.A. (2010). Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev*. 90:23–46. doi: 10.1152/physrev.00019.2009.
- Tegegne B.A., Adugna A., Yenet A., Yihunie Belay W., Yibeltal Y., Dagne A., Hibstu Teffera Z., Amare G.A., Abebaw D., Tewabe H., Abebe R.B., Zeleke T.K. (2024). A critical review on diabetes mellitus type 1 and type 2 management approaches: from lifestyle modification to current and novel targets and therapeutic agents. *Front Endocrinol*. 15:1440456. doi: 10.3389/fendo.2024.1440456.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Tezze C., Romanello V., Desbats M.A., Fadini G.P., Albiero M., Favaro G., et al. (2017). Age-associated loss of OPA1 in muscle impacts muscle mass, metabolic homeostasis, systemic inflammation, and epithelial senescence. *Cell Metab.* 25:1374–1389.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.021.
- Thaipong K., Boonprakob U., Crosby K., Cisneros-Zevallos L., Hawkins B.D. (2006). Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts. *J Food Compos Anal.* 19:669–675.
- Theytaz F., de Giorgi S., Hodson L., Stefanoni N., Rey V., Schneider P., Giusti V., Tappy L. (2014). Metabolic fate of fructose ingested with and without glucose in a mixed meal. *Nutrients.* 6:2632–2649.
- Tokgozoglu L., Kayikcioglu M. (2021). Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches. *Curr Cardiol Rep.* 23(10):151.
- Touch S., Clément K., André S. (2017). T cell populations and functions are altered in human obesity and type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rep.* 17:1–8.
- Touvier T., De Palma C., Rigamonti E., Scagliola A., Incerti E., Mazelin L., et al. (2015). Muscle-specific Drp1 overexpression impairs skeletal muscle growth via translational attenuation. *Cell Death Dis.* 6:e1663. doi: 10.1038/cddis.2014.595.
- Tsalamandris S., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Papamikroulis G.A., Vogiatzi G., Papaioannou S., Devereux S., Tousoulis D. (2019). The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol.* 14(1):50–59.
- Uribe-Querol E., Rosales C. (2022). Neutrophils actively contribute to obesity-associated inflammation and pathological complications. *Cells.* 11:1883.
- Volpe C.M.O., Villar-Delfino P.H., Dos Anjos P.M.F., Nogueira-Machado J.A. (2018). Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis.* 9(2):119. doi: 10.1038/s41419-017-0135-z.
- Vongsawasdi P., Noomhorm A. (2014). Bioactive compounds in meat and their functions. In: Noomhorm A., Ahmad I., Anal A.K., editors. *Functional Foods and Dietary Supplements: Processing Effects and Health Benefits.* John Wiley & Sons Ltd; West Sussex, UK. p. 113–138.
- Wahini M. (2016). Exploration of Making Date Seed's Flour and Its Nutritional Contents Analysis. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* 128:012031.
- Waldron R.T., Rey O., Zhukova E., Rozengurt E. (2004). Oxidative stress induces protein kinase C-mediated activation loop phosphorylation and nuclear redistribution

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- of protein kinase D. *J Biol Chem.* 279(26):27482–27493. doi: 10.1074/jbc.M402875200.
- Wang L., Ishihara T., Ibayashi Y., Tatsushima K., Setoyama D., Hanada Y., et al. (2015). Disruption of mitochondrial fission in the liver protects mice from diet induced obesity and metabolic deterioration. *Diabetologia.* 58:2371–2380. doi: 10.1007/s00125-015-3704-7.
 - Wang W.C., Turner T.L., Stikeleather L.F., Roberts W.L. (2012). Exploration of process parameters for continuous hydrolysis of canola oil, camelina oil and algal oil. *Chem Eng Process Process Intensif.* 57–58:51–58. doi: 10.1016/j.cep.2012.04.001.
 - Wang X., Li Q., Liu Y., Jiang H., Chen W. (2021). Intermittent fasting versus continuous energy-restricted diet for patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome for glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 179:109003.
 - Wang Y., Luo W., Han J., Khan Z.A., Fang Q., Jin Y., et al. (2020). Md2 activation by direct AGE interaction drives inflammatory diabetic cardiomyopathy. *Nat Commun.* 11(1):2148. doi: 10.1038/s41467-020-15978-3.
 - Wei Y., Wang D., Moran G., Estrada A., Pagliassotti M.J. (2013). Fructose-induced stress signaling in the liver involves methylglyoxal. *Nutr Metab (Lond).* 10:32.
 - Wildana A., Ingrid A.D., Hartati I. (2012). Oil Extraction Process from Solid Waste Rubber Seed by Soxhletation and Extraction Solvent by Stirring Methods. *International Conference on Chemical and Material Engineering* ISBN: 978-602-097-281-7.
 - Wu H., Shi J., Xue S., Kakuda Y., Wang N., Jiang Y., Ye X., Li Y., Subramanian J. (2011). Essential oil extracted from peach (*Prunus persica*) kernel and its physicochemical and antioxidant properties. *LWT.* 44:2032–2039.
 - Wu M., Yang Z., Zhang C., Shi Y., Han W., Song S., et al. (2021). Inhibition of Nlrp3 inflammasome ameliorates podocyte damage by suppressing lipid accumulation in diabetic nephropathy. *Metabolism.* 118:154748. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154748.
 - Wymann M.P., Schneider R. (2008). Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 9(2):162–176. doi: 10.1038/nrm2335.
 - Xiao J.B., Högger P. (2015). Dietary polyphenols and type 2 diabetes: current insights and future perspectives. *Curr Med Chem.* 22(1):23–38.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Xia Y., Zhu J., Qu M., Yang W., Fu S., Yu L., Fan B. (2023). Acute and subchronic oral toxicity study of *Camelina sativa* oil in Wistar rats. *Heliyon*. 2023 Dec 12;10(1):e23654.
- Xiao Y.L., Gong Y., Qi Y.J., Shao Z.M., Jiang Y.Z. (2024). Effects of Dietary Intervention on Human Diseases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Signal Transduct Target Ther*. 9:59.
- Yadav A., Singh A., Phogat J., Dahuja A., Dabur R. (2021). Magnoflorine prevents skeletal muscle atrophy via Akt/mTOR/FoxO signal pathway and increases slow-MyHC production in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 113510.
- Yang J., Chi Y., Burkhardt B.R., et al. (2010). Leucine metabolism in regulation of insulin secretion from pancreatic beta cells. *Nutr Rev*. 68:270–279. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00282.x.
- Yang Q., Vijayakumar A., Kahn B.B. (2018). Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 19(10):654–672. doi: 10.1038/s41580-018-0044-8.
- Yao D., Taguchi T., Matsumura T., Pestell R., Edelstein D., Giardino I., et al. (2007). High glucose increases angiopoietin-2 transcription in microvascular endothelial cells through methylglyoxal modification of Msin3a. *J Biol Chem*. 282(42):31038–31045. doi: 10.1074/jbc.M704703200.
- Ye J. (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 7(1):14–24. doi: 10.1007/s11684-013-0262-6.
- Yu L., Choe U., Yanfang L., et al. (2020). Oils from Fruit, Spice, and Herb Seeds. pp. 1–35.
- Zámbo V., Simon-Szabó L., Szelényi P., Kereszturi E., Bánhegyi G., Csala M. (2013). Lipotoxicity in the liver. *World J Hepatol*. 5:550–557.
- Zarkovic N. (2020). Roles and functions of ROS and RNS in cellular physiology and pathology. *Cells*. 9(3). doi: 10.3390/cells9030767.
- Zhang T., Chen J., Tang X., Luo Q., Xu D., Yu B. (2019). Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 18(1):223.
- Zhang Z., Huang Q., Zhao D., Lian F., Li X., Qi W. (2023). The impact of oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction on diabetic microvascular complications. *Front Endocrinol*. 14:1112363. doi: 10.3389/fendo.2023.1112363.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Zhang Z., Wakabayashi N., Wakabayashi J., Tamura Y., Song W.J., Sereda S., et al. (2011). The dynamin-related GTPase Opa1 is required for glucose-stimulated ATP production in pancreatic beta cells. *Mol Biol Cell*. 22:2235–2245. doi: 10.1091/mbc.E10-12-0933.
- Zhao M., Wang S., Zuo A., Zhang J., Wen W., Jiang W., Chen H., Liang D., Sun J., Wang M. (2021). HIF-1 α /JMJD1A signaling regulates inflammation and oxidative stress following hyperglycemia and hypoxia-induced vascular cell injury. *Cell Mol Biol Lett*. 26:40.
- Zhao X., An X., Yang C., Sun W., Ji H., Lian F. (2023). The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol*. 14:1149239. doi: 10.3389/fendo.2023.1149239.
- Zhishen J., Mengcheng T., Jianming W. (1999). The Determination of Flavonoid Contents in Mulberry and Their Scavenging Effects on Superoxide Radicals. *Food Chemistry*, 64, 555-559.
- Zhou Y., Gao J. (2024). Association between metabolic score for insulin resistance and cardiovascular disease mortality in patients with rheumatoid arthritis: evidence from the NHANES 1999-2018. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 15:1444800.
- Zin C.A.J.C.M., Mohamed W.M.I.W., Khan N.A.K., Ishak W.R.W. (2022). Effects of Fruit and Vegetable Polyphenols on the Glycemic Control and Metabolic Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Prev Nutr Food Sci*. 27(3):257–264. doi: 10.3746/pnf.2022.27.3.257.
- Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (Ros) and ros-induced ros release. *Physiol Rev* (2014) 94(3):909–50. doi: 10.1152/physrev.00026.2013.
- Zorzano A., Liesa M., Palacín M. (2009). Mitochondrial dynamics as a bridge between mitochondrial dysfunction and insulin resistance. *Arch Physiol Biochem*. 115:1–12. doi: 10.1080/13813450802676335.

ANNEXES

ANNEXES

Tableau A1.Caractéristiques physico-chimiques testées sur l'extrait de l'HND.

Les indices chimiques / absorbance dans l'UV	l'extrait de l'HND
Indice de réfraction	1,358±0,3
Indice d'acide (mg KOH/g)	1,44±0,27
Indice de peroxyde (méq d'O ₂ /Kg)	1,30±0,05
Indice d'iode (g I ₂ /100 g)	54,88±1,65
Indice de saponification (mg KOH/g)	173,941
Acidité (%)	0,70
Absorbance à 232 nm	1,98
Absorbance à 270 nm	0,53

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type (ET) pour trois essais effectués sur l'extrait de l'HND ; HND : huile des noyaux de dattes.

ANNEXES

Tableau A2. Suivi de la glycémie chez les différents lots de rats.

Lots	Induction / Installation du diabète					Traitement du diabète			
temps	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
C	5.60±0.91 ^c	6±0.9 ^c	5.87±0.91 ^c	5.73±0.9 ^c	5.63±0.91 ^c	Nd	Nd	Nd	Nd
C-HND	5.50±1.38 ^c	15.97±1.38 ^c	6.11±1.38 ^c	5.33±1.38 ^c	5.53±1.38 ^c	Nd	Nd	Nd	Nd
FD	22±1.64 ^a	20.06 ±1.64 ^a	16.36 ± 1.64 ^a	21.17±1.64 ^a	23.36±1.64 ^a	23.36±1.64 ^a	23.36±1.64 ^a	23.36±1.64 ^a	23.36±1.64 ^a
FD-HND	Nd	Nd	Nd	Nd	22.03±2.99 ^b	24.14±2.99 ^b	10.99±2.99 ^b	11.24±2.99 ^b	13.17±2.99 ^b
FD-Met	ND	Nd	Nd	Nd	22.23±1.26 ^b	24.23±1.26 ^b	8.23±1.26 ^b	13.23±1.26 ^b	10.23±1.26 ^b

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type pour six rats par groupe. C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD: rats rendus diabétiques au fructose ; FD-HND: rats rendus diabétiques au fructose traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD-Met: rats rendus diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). S: semaine, Nd : Non déterminé. Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes (P < 0,05).

ANNEXES

Tableau A3. Test de tolérance au glucose chez les différents lots de rats.

Lots	Rats contrôles		Rats diabétiques		
	C	C-HND	FD	FD-HND	FD-Met
Temps (min)					
<i>t₀</i>	6,04±0,25 ^c	5,26±0,25 ^c	22,46±2,92 ^a	15,09±3,13 ^b	8,90±1,63 ^b
<i>t₃₀</i>	7,37±0,06 ^c	6,54±0,38 ^c	26,87±2,44 ^a	19,02±1,16 ^b	10,01±1,16 ^b
<i>t₆₀</i>	5,79±0,09 ^c	5,82±0,12 ^c	27,42±2,03 ^a	9,27±1,14 ^b	7,57±2,56 ^b
<i>t₁₂₀</i>	5,97±0,63 ^c	5,27±0,59 ^c	28,04±2,06 ^a	8,34±1,21 ^b	7,01±1,30 ^b

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type pour six rats par groupe. C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD: rats rendus diabétiques au fructose ; FD-HND: rats rendus diabétiques au fructose traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD-Met: rats rendus diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). Temps en minutes (*t₀*: 0 minute ; *t₃₀*: après 30 minutes ; *t₆₀*: après 60 minutes ; *t₁₂₀*: après 120 minutes). Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes ($P < 0,05$).

ANNEXES

Tableau A4. Poids absolu des organes chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Lots	Rats Contrôles		Rats Diabétiques			P(ANOVA)
Poids (g)	C	C-HND	FD	FD-HND	FD-Met	
Foie	8,89±0,71 ^b	8,08±1,23 ^b	11,74±2,84 ^a	7,15±0,78 ^c	8,86±0,77 ^b	0,0004
Tissu	2,57±0,11 ^a	2,57±0,11 ^a	2,09±1,08 ^b	1,02±0,29 ^c	1,13±0,21 ^c	0,0002
Adipeux						

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type pour six rats par groupe. C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD : rats diabétiques au fructose ; FD –HND: rats diabétiques au fructose traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD-Met: rats diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes ($P < 0,05$).

ANNEXES

TableauA5. Teneurs en protéines totales et en lipides (mg/g) dans les organes des différents groupes expérimentaux de rats.

groupes expérimentaux de rats.						
Lots	Rats Contrôles		Rats Diabétiques			
	C	C-HND	FD	FD-HND	FD-Met	P(ANOVA)
Protéines totales (mg/g de tissu)						
Foie	274,54±13,21	276,14±7,21	275,74±6,54	277,44±8,21	276,33±14,51	0,0875
Tissu	48,08±4,83	47,12±4,36	48,74±4,36	48,38±4,83	47,88±4,36	0.0658
Adipeux						
Cholestérol total (mg/g de tissu)						
Foie	36,68± 7,25 ^c	30,57± 7,25 ^c	60,90±8,38 ^a	46,94±8,07 ^b	45,36±0,55 ^b	0,0006
Tissu	22,57±2,48 ^b	19,14±3,38 ^b	32,68±1,18 ^a	24,57±2,48 ^b	24,02±3,38 ^b	0,0006
Adipeux						
Triglycérides (mg/g)						
Foie	41,84±2,13 ^c	34,75±2,13 ^c	118,21±7,13 ^a	61,84±2,13 ^b	61,81±2,58 ^b	0,0004
Tissu	127,85±11 ^b	94,21±3,07 ^c	182,57±13 ^a	98,31±1,16 ^c	97,56±2,07 ^c	0,0003
Adipeux						

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type (ET) pour six rats par groupe. C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD : rats diabétiques au fructose ; FD –HND: rats diabétiques au fructose traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD-Met: rats diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). Initiale: Avant le gavage; Finale: à la fin du gavage (après un mois). Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes (P < 0,05).

ANNEXES

Tableau A6. Activité de l'enzyme lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) et de la lipase hormonosensible (LHS) au niveau des organes chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Lots	Rats Contrôles		Rats Diabétiques			
Paramètres	C	C-HND	FD	FD-HND	FD-Met	P(ANOVA)
LCAT (nmol/l/min)	18,66±3,9 ^c	21,72±2,6 5 ^c	45,66±3,9 ^a	25,66±3,9 ^b	25,92±4,65 ^b	0.0008
LHS (nmol/min/mg)	62,54±1,0 9 ^b	81,62±1,1 5 ^a	35,54±2,0 9 ^c	55,54±1,0 9 ^b	55,62±1,15 ^b	0.0006

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ écart type (ET) pour six rats par groupe. C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD : rats diabétiques au fructose ; FD –HND: rats diabétiques au fructose traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD-Met: rats diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). Initiale: Avant le gavage; Finale: à la fin du gavage (après un mois). Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes ($P < 0,05$).

ANNEXES

Tableau A7. Marqueurs du statut pro-oxydant/antioxydant au niveau érythrocytaire et plasmatique chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Lots	Rats Contrôles		Rats Diabétiques			
Paramètres	C	C-HND	FD	FD-HND	FD-Met	P(ANOVA)
MDA érythrocytaire ($\mu\text{mol/L}$)	1,68 $\pm$ 0,15 ^c	1,56 $\pm$ 0,15 ^c	5,29 $\pm$ 0,69 ^a	2,32 $\pm$ 0,35 ^b	1,83 $\pm$ 0,59 ^b	0,000
PC ($\mu\text{mol/L}$) érythrocytaire	3,49 $\pm$ 0,27 ^b	3,45 $\pm$ 0,69 ^b	5,36 $\pm$ 0,92 ^a	3,69 $\pm$ 0,78 ^b	3,65 $\pm$ 1,3 ^b	0,003
Catalase érythrocytaire (U/min/ml)	158,40 $\pm$ 7,02 ^a	160,38 $\pm$ 7,8 ^a	107,38 $\pm$ 3,78 ^b	155,75 $\pm$ 3,82 ^a	154,92 $\pm$ 6,33 ^a	0,000
SOD érythrocytaire (mM/min/ml)	494,91 $\pm$ 28,84 ^a	492,75 $\pm$ 77,21 ^a	261,74 $\pm$ 35,87 ^b	479,12 $\pm$ 54,13 ^a	481,73 $\pm$ 81,59 ^a	0,000
Vitamine C ($\mu\text{mol/l}$)	20,14 $\pm$ 2,48 ^a	19,87 $\pm$ 1,24 ^a	10,16 $\pm$ 1,14 ^b	20,85 $\pm$ 2,57 ^a	21,23 $\pm$ 1,53 ^a	0,000
GSH érythrocytaire ($\mu\text{mol/l}$)	5,36 $\pm$ 0,51 ^a	5,25 $\pm$ 1,16 ^a	3,18 $\pm$ 0,5 ^c	4,02 $\pm$ 1,99 ^b	4,66 $\pm$ 0,82 ^b	0,015

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ écart type pour six rats par groupe. C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD : rats diabétiques au fructose ; FD –HND: rats diabétiques au fructose traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD-Met: rats diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes ($P < 0,05$).

ANNEXES

Tableau A8. Marqueurs du statut pro-oxydant/antioxydant au niveau hépatique chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Lots	Rats Contrôles		Rats Diabétiques			
Paramètres	C	C-HND	FD	FD-HND	FD-Met	P(ANOVA)
MDA érythrocytaire ($\mu\text{mol/L}$)	1,36 $\pm$ 0,53 ^c	1,55 $\pm$ 0,49 ^c	4,86 $\pm$ 0,23 ^a	2,86 $\pm$ 0,36 ^b	2,55 $\pm$ 0,49 ^b	0.0006
PC ($\mu\text{mol/L}$) érythrocytaire	1,41 $\pm$ 0,38 ^c	1,38 $\pm$ 0,79 ^c	2,91 $\pm$ 0,38 ^a	1,91 $\pm$ 1,38 ^b	2,01 $\pm$ 0,79 ^b	0.0005
Catalase érythrocytaire (U/min/ml)	60,29 $\pm$ 1,04 ^c	60,29 $\pm$ 1,04 ^c	105,16 $\pm$ 1,63 ^a	80,29 $\pm$ 1,04 ^b	84,16 $\pm$ 1,63 ^b	0.0008
SOD érythrocytaire (mM/min/ml)	55,34 $\pm$ 1,88 ^a	60,47 $\pm$ 2,75 ^a	35,75 $\pm$ 0,88 ^b	55,75 $\pm$ 0,88 ^a	56,04 $\pm$ 4,75 ^a	0.0006
GSH érythrocytaire ($\mu\text{mol/l}$)	3,26 $\pm$ 0,64 ^b	3,29 $\pm$ 0,57 ^b	1,36 $\pm$ 0,64 ^c	5,06 $\pm$ 0,64 ^a	4,79 $\pm$ 0,57 ^a	0.0004

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ écart type (ET) pour six rats par groupe. C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD : rats diabétiques au fructose ; FD –HND: rats diabétiques au fructose traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD-Met: rats diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). Initiale: Avant le gavage; Finale: à la fin du gavage (après un mois). Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes ($P < 0,05$).

ANNEXES

Tableau A9. Marqueurs du statut pro-oxydant/antioxydant dans le tissu adipeux chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Lots	Rats Contrôles		Rats Diabétiques			P(ANOVA)
Paramètres	C	C-HND	FD	FD-HND	FD-Met	
MDA érythrocytaire ($\mu\text{mol/L}$)	1,32 $\pm$ 0,35 ^c	1,43 $\pm$ 0,59 ^c	4,36 $\pm$ 0,35 ^a	2,32 $\pm$ 0,35 ^b	1,83 $\pm$ 0,59 ^c	0.0005
PC ($\mu\text{mol/L}$) érythrocytaire	3,09 $\pm$ 0,78 ^b	3,25 $\pm$ 1,3 ^b	3,79 $\pm$ 0,78 ^a	3,69 $\pm$ 0,78 ^a	3,78 $\pm$ 1,3 ^a	0.1201
Catalase érythrocytaire (U/min/ml)	15,35 $\pm$ 3,82 ^c	34,92 $\pm$ 6,33 ^a	32,75 $\pm$ 3,82 ^a	35,75 $\pm$ 3,82 ^a	34,92 $\pm$ 6,33 ^a	0,0007
SOD érythrocytaire (mM/min/ml)	29,12 $\pm$ 4,13 ^c	38,73 $\pm$ 1,59 ^b	41,73 $\pm$ 1,59 ^a	42,12 $\pm$ 4,13 ^a	41,82 $\pm$ 1,59 ^a	0,0008
GSH érythrocytaire ($\mu\text{mol/l}$)	0,42 $\pm$ 0,09 ^b	1,16 $\pm$ 0,02 ^a	0,39 $\pm$ 0,08 ^b	1,12 $\pm$ 0,09 ^a	1,14 $\pm$ 0,02 ^a	0,0004

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ écart type (ET) pour six rats par groupe. C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD : rats diabétiques au fructose ; FD –HND: rats diabétiques au fructose traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD-Met: rats diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). Initiale: Avant le gavage; Finale: à la fin du gavage (après un mois). Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes ($P < 0,05$).

ANNEXES

Tableau A10. Biomarqueurs inflammatoires chez les différents groupes expérimentaux de rats.

Lots	Rats Contrôles		Rats Diabétiques			
	C	C-HND	FD	FD-HND	FD-Met	P (ANOVA)
IL-1β (pg/ml)	3,66 $\pm$ 0,39 ^c	3,57 $\pm$ 0,48 ^c	9,25 $\pm$ 1,73 ^a	4,95 $\pm$ 0,76 ^b	3,88 $\pm$ 0,24 ^b	0,000
Il-6 (pg/ml)	7,86 $\pm$ 0,62 ^c	8,10 $\pm$ 0,70 ^c	10,01 $\pm$ 0,69 ^a	9,18 $\pm$ 0,36 ^b	8,84 $\pm$ 0,05 ^b	0,000
TNF-α (pg/ml)	3,71 $\pm$ 0,98 ^c	3,72 $\pm$ 0,83 ^c	10,67 $\pm$ 1 ^a	5,18 $\pm$ 0,26 ^b	3,89 $\pm$ 0,17 ^b	0,000
CRP (mg/l)	6,96 $\pm$ 2,05 ^a	6,52 $\pm$ 1,05 ^b	12,43 $\pm$ 1,64 ^a	6,31 $\pm$ 0,59 ^b	5,32 $\pm$ 0,19 ^b	0,000
Hcyt (μmol / l)	6,96 $\pm$ 2,05 ^b	6,79 $\pm$ 1,89 ^b	15,62 $\pm$ 3,64 ^a	8,84 $\pm$ 0,29 ^b	6,65 $\pm$ 0,29 ^b	0,000
Fibrinogène (g/l)	4,95 $\pm$ 1,24 ^c	4,95 $\pm$ 1,01 ^c	7,69 $\pm$ 0,57 ^a	6,01 $\pm$ 0,18 ^b	4,77 $\pm$ 0,16 ^c	0,000
Ferritine (ng/ml)	52,35 $\pm$ 3,76 ^b	52,88 $\pm$ 6,60 ^b	96,64 $\pm$ 12,97 ^a	62,18 $\pm$ 9,99 ^b	56,57 $\pm$ 4,31 ^b	0,000
TRF (g/l)	2,92 $\pm$ 0,19 ^a	2,77 $\pm$ 0,55 ^a	2,06 $\pm$ 0,24 ^c	2,78 $\pm$ 0,21 ^a	2,45 $\pm$ 0,16 ^b	0,000

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ écart type (ET) pour six rats par groupe. C: rats témoins; C-HND: rats témoins traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD : rats diabétiques au fructose ; FD –HND: rats diabétiques au fructose traités avec de l'extrait d'huile de noyaux de dattes; FD-Met: rats diabétiques au fructose traités avec de la metformine (comme composé de référence). Les données ont été analysées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et du test de Tukey, avec des moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) considérées comme significativement différentes ($P < 0,05$).

ARTICLE

Résumé

Les noyaux de dattes, considérés comme des déchets, contiennent un potentiel écologique et un intérêt socio-économique. En tant que matières résiduelles, ils constituent une source de valorisation permettant d'obtenir des sous-produits. Les noyaux de dattes, qui suscitent un intérêt croissant chez les consommateurs, les diététiciens et les nutritionnistes renferment des composés précieux tels que des protéines, des fibres alimentaires, des composés phénoliques et des antioxydants. Ces composés possèdent plusieurs biofonctionnalités, tels que des propriétés anti-oxydantes, antibactériennes, anti-inflammatoires et antidiabétiques. L'objectif de ce travail est l'évaluation de l'impact d'un extrait d'huile de noyaux de dattes (HND), comparé à l'antidiabétique conventionnel oral, la metformine sur le contrôle glycémique, le statut redox et l'inflammation dans un modèle expérimental de diabète induit par un régime riche en fructose (65 %) chez des rats Wistar. Dans ce contexte l'expérimentation *in vitro* a d'abord consisté en l'extraction de l'huile à partir de la poudre de noyaux de dattes à l'aide du Soxhlet. L'analyse phytochimique de l'extrait de l'HND ainsi que l'évaluation des propriétés antioxydantes ont été réalisées par la détermination de la teneur en composés phénoliques et le pouvoir antiradicalaire à l'aide du test DPPH et la méthode FRAP.

L'expérimentation *in vivo* a été menée sur un modèle de diabète expérimental induit par le fructose avant et après un traitement par gavage avec l'extrait d'HND, en vue d'évaluer ses effets biofonctionnels. Après le sacrifice des rats, le sang et les organes ont été prélevés, et plusieurs paramètres ont été dosés.

L'activité antihyperglycémique a été évaluée par le suivi de la glycémie tout au long de la période du traitement, le dosage de l'insuline sérique et le calcul de l'indice de HOMA-IR ; indicateur de l'insulinorésistance et de la sensibilité des cellules à l'insuline. L'activité antioxydante a été examinée à travers l'évaluation du statut redox au niveau érythrocytaire et tissulaire. L'effet de l'HND sur les troubles métaboliques associés au diabète de type 2 a été étudié par le dosage des paramètres biochimiques sériques et tissulaires ainsi que par l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire à travers le dosage des biomarqueurs de l'inflammation. Ces analyses ont permis de mettre en évidence la réaction interdépendante entre le statut redox et l'inflammation en étudiant la corrélation entre les biomarqueurs des deux processus.

Le screening phytochimique des extraits a révélé la présence des polyphénols, flavonoïdes, tanins condensés et caroténoïdes ainsi qu'une activité anti-radicalaire notée. Le traitement par l'extrait de l'HND a permis de moduler l'équilibre glycémique et réduire l'insulino résistance chez les rats diabétiques. Cela a été démontré par une diminution significative de l'indice HOMA-IR et par conséquent la normalisation des taux de l'insuline sérique. L'administration par gavage de l'HND aux rats diabétiques induit une réduction en prooxydants et une augmentation en antioxydants permettant ainsi la restauration du statut redox, une correction des troubles métaboliques ainsi qu'une atténuation de l'inflammation via la modulation de la production des cytokines pro-inflammatoires et les médiateurs de l'inflammation.

En conclusion, l'extrait de l'HND riche en composés phénoliques, pourrait exercer une action comparable à celle de la metformine dans la correction des troubles métaboliques liés au diabète. Son effet bénéfique s'exprime par la modulation de l'homéostasie glucidique, la réduction du stress oxydatif, le rétablissement de l'équilibre redox et l'atténuation de la réponse inflammatoire. Ces résultats mettent en lumière le potentiel de l'HND comme approche thérapeutique alternative dans la prise en charge du diabète et de ses complications à long terme.

Mots clés: Huile des noyaux de dattes, insulinorésistance, statut redox, inflammation, diabète, rat.

Summary

This study focuses on the valorization of date pits, typically regarded as waste, which possess significant ecological and socio-economic value. Date pits are increasingly recognized by consumers, dietitians, and nutritionists for their valuable content, including proteins, dietary fibers, phenolic compounds, and antioxidants. These constituents exhibit diverse biofunctional properties such as antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory, and antidiabetic activities. The primary aim was to assess the effects of a date pit oil extract (DPO), compared to the conventional oral antidiabetic drug metformin, on glycemic control, redox balance, and inflammation in a high-fructose diet (65%) induced diabetes model in Wistar rats.

Initially, oil extraction from date pit powder was performed using Soxhlet apparatus *in vitro*. The phytochemical profile and antioxidant capacity of the DPO extract were analyzed by measuring phenolic compound content and evaluating radical scavenging activity via the DPPH and FRAP assays.

In vivo experiments involved treating fructose-induced diabetic rats with DPO extract by gavage to investigate its biofunctional effects. After treatment, blood and organs were collected for analysis of various metabolic and biochemical markers.

Antihyperglycemic efficacy was monitored through blood glucose tracking, serum insulin quantification, and HOMA-IR index calculation, reflecting insulin resistance and cellular sensitivity. Antioxidant effects were evaluated by examining erythrocyte and tissue redox status. The impact of DPO on type 2 diabetes-related metabolic disturbances was assessed via biochemical measurements and anti-inflammatory markers, addressing the interplay between oxidative stress and inflammation through correlated biomarker analysis.

Phytochemical screening confirmed the presence of polyphenols, flavonoids, condensed tannins, and carotenoids, alongside demonstrated radical scavenging activity. DPO treatment improved glycemic regulation and reduced insulin resistance, as evidenced by significant HOMA-IR reduction and normalized serum insulin. Gavage administration led to decreased pro-oxidants, enhanced antioxidant levels, restored redox homeostasis, corrected metabolic dysfunctions, and diminished inflammation by modulating pro-inflammatory cytokine and mediator expression.

In summary, the phenolic-rich DPO extract shows promise comparable to metformin in mitigating diabetes-associated metabolic impairments. Its therapeutic benefits include improved glucose homeostasis, reduced oxidative stress, redox

balance restoration, and inflammation suppression, suggesting potential as an alternative treatment for diabetes and its complications.

Keywords: Date pit oil, insulin resistance, redox balance, inflammation, diabetes, rat.

ملخص

تعتبر نوى التمر، التي تُعد من المخلفات، ذات قيمة بيئية واهتمام اجتماعي واقتصادي. باعتبارها مواد بقاء، فهي تشكل مصدراً للاستفادة من إنتاج منتجات ثانوية. تحتوي نوى التمر، التي تحظى باهتمام متزايد من المستهلكين وأخصائيي التغذية، على مركبات ثمينة مثل البروتينات، والألياف الغذائية، والمركبات الفينولية، ومضادات الأكسدة. تمتلك هذه المركبات العديد من الوظائف الحيوية مثل الخصائص المضادة للأكسدة، والمضادة للبكتيريا، ومضادة للالتهابات، ومضادة للسكري. يهدف هذا العمل إلى تقييم تأثير مستخلص زيت نوى التمر (زيت نوى التمر) مقارنة بالميثفورمين، الدواء التقليدي المضاد للسكري عن طريق الفم، على السيطرة على نسبة السكر في الدم، والحالة الأكسجينية (ريدكس)، والالتهاب في نموذج تجريبي لمرض السكري ناجم عن نظام غذائي غني بالفركتوز (65%) لدى فئران ويستستر. في هذا السياق، شملت التجارب المختبرية أولاً استخراج الزيت من مسحوق نوى التمر بواسطة جهاز سوكسلت. كما أُجري التحليل الكيميائي للنبات ومستخلص زيت نوى التمر وتقييم خصائصه المضادة للأكسدة من خلال تحديد محتوى المركبات الفينولية وقوة إزالة الجذور الحرة باستخدام اختبار DPPH وطريقة FRAP. أما التجارب الحية فقد أُجريت على نموذج سكري تجريبي مستحث بالفركتوز، قبل وبعد العلاج المعطى بالإجبار بواسطة مستخلص زيت نوى التمر، بهدف تقييم تأثيراته الحيوية. بعد التضحية بالفئران، جرى جمع الدم والأعضاء وتحليل عدة معايير. تم تقييم النشاط المضاد لفرط السكر في الدم من خلال متابعة نسبة السكر في الدم طوال فترة العلاج، وقياس الأنسولين في المصل، وحساب مؤشر HOMA-IR؛ وهو مؤشر لمقاومة الأنسولين وحساسية الخلايا للأنسولين. كما فحص النشاط المضاد للأكسدة عبر تقييم الحالة الأكسجينية في خلايا الدم الحمراء والأنسجة. وتم دراسة تأثير زيت نوى التمر على الاضطرابات الأيضية المرتبطة بالسكري من النوع الثاني عبر قياس المعايير الحيوية في المصل والأنسجة بالإضافة إلى تقييم النشاط المضاد للالتهابات عبر قياس مؤشرات الالتهاب. كشفت هذه التحاليل عن التفاعل المتبادل بين الحالة الأكسجينية والالتهاب من خلال دراسة العلاقة بين مؤشرات كلا العمليتين. كشف التحليل الكيميائي للمستخلصات عن وجود البوليفينولات والفلافونويدات والتانينات المكثفة والكاروتينويدات، مع نشاط ملحوظ لمكافحة الجذور الحرة. مكّن العلاج بمستخلص زيت نوى التمر من تعديل التوازن السكري وتقليل مقاومة الأنسولين لدى الفئران المصابة بالسكري. وأظهر ذلك بانخفاض كبير في مؤشر HOMA-IR، وبالتالي تطبيع مستويات الأنسولين في المصل. أدى إعطاء زيت نوى التمر عبر الإجبار إلى تقليل المواد المؤكسدة وزيادة مضادات الأكسدة، مما ساهم في استعادة الحالة الأكسجينية، وتصحيح الاضطرابات الأيضية، وتخفيف الالتهاب عبر تعديل إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهاب والوسطاء الالتهبيين. خلاصة القول، إن مستخلص زيت نوى التمر الغني بالمركبات الفينولية قد يمارس تأثيراً مماثلاً للميثفورمين في تصحيح الاضطرابات الأيضية المرتبطة بالسكري. ويتجلى تأثيره الإيجابي في تعديل توازن الجلوكوز، وتقليل الإجهاد التأكسدي، واستعادة التوازن الأكسجيني، وتخفيف الاستجابة الالتهابية. تسلط هذه النتائج الضوء على إمكانات زيت نوى التمر كنهج علاجي بديل لإدارة السكري ومضاعفاته طويلة الأمد.

الكلمات المفتاحية: زيت نوى التمر، مقاومة الأنسولين، الحالة الأكسجينية، الالتهاب، السكري، فئران