

## RESUME

Le maintien d'un état métabolique normal est un processus fondamental pour l'organisme. Un déséquilibre entre les apports et la dépense énergétique peut avoir de graves conséquences, comme en témoigne aujourd'hui l'augmentation de l'obésité et des pathologies associées telles que la résistance à l'insuline et les atteintes hépatiques de type stéatose non alcooliques (NASH). A cet effet, nous nous sommes proposés d'étudier les répercussions à long terme (6 mois), d'une alimentation riche en hydrates de carbone (75% de dattes sèches et 25% d'orge) sur l'induction de dysfonctionnements métaboliques et d'altérations histopathologiques au niveau du foie et du pancréas chez *Gerbillus gerbillus*. Comparativement au régime naturel, l'alimentation hyperglucidique induit des perturbations qui se manifestent :

par une adiposité, une dyslipidémie, une insulino-résistance et une légère variation du taux des transaminases.

**Au niveau hépatique :** par un dépôt ectopique de triglycérides au sein des hépatocytes associé à une apoptose hépatocytaire et des lésions nécrotiques et/ou fibroinflammatoires. Par ailleurs, sur le plan moléculaire, nous avons enregistré l'augmentation des ARNm de gènes impliqués dans la lipogenèse (ACC, FAS, SREBP-1c), la synthèse du cholestérol (HMG CoA réductase, HMG CoA synthase, SREBP-2), le stress du réticulum endoplasmique (GRP78, ORP150) et la fibrose ( $\alpha$  SMA, COL1A1). Parallèlement, les animaux obèses développent un état de stress oxydatif marqué essentiellement par une nette peroxydation lipidique et l'effondrement du glutathion réduit.

**Au niveau pancréatique :** par l'hypertrophie des îlots de Langerhans et l'expansion de la masse des cellules  $\beta$  associées à l'élévation du contenu pancréatique en MDA et une augmentation significative de l'activité des enzymes anti-oxydantes impliqués dans la défense radicalaire.

En définitive, l'alimentation hyperglucidique induit chez *Gerbillus gerbillus* des troubles métaboliques et des lésions hépatiques caractéristiques de la NASH. En outre, nos résultats soulignent bien l'importance des adaptations histologiques du pancréas endocrine pour le maintien de l'homéostasie du glucose en cas de demande insulinique accrue. Nos résultats suggèrent que ce rongeur représente un modèle naturel de choix: d'une part, pour l'étude des dysfonctionnements métaboliques et hépatiques induits par une consommation excessive de glucides chez l'humain, et d'autre part, pour l'étude de l'adaptation à l'insulino-résistance et/ou à la suralimentation.