

**RESUME :**

Le rat des sables '*Psammomys obesus*' développe une insulino-résistance pathologique et une intolérance au glucose lorsqu'il est soumis au régime standard de laboratoire. Ces désordres métaboliques caractérisent le diabète non insulino-dépendant (DNID). En revanche, dans les conditions naturelles de son régime alimentaire, le *Psammomys* ne montre aucune anomalie de son homéostasie glycémique et lipidique, ni un hyperinsulinisme. Par ailleurs, il est admis que chez l'homme, l'altération de la production hépatique de glucose via la gluconéogenèse (GNG) est reconnue comme l'une des causes primitives à l'émergence du DNID. Notre présent travail porte principalement sur la régulation du métabolisme énergétique de l'hépatocyte de *Psammomys*. Plus précisément, nous avons étudié la gluconéogenèse (GNG), la lipogénèse (LG), la cétogénèse, les potentiels redox et phosphate et la consommation d'oxygène. Nos investigations ont été menées chez le *Psammomys* normal, obèse et diabétique non insulino-dépendant (DNID). Une étude comparative a été conduite sur l'hépatocyte de rat wistar. Sur le plan expérimental, nos recherches ont été effectuées sur un modèle *in vitro* original : la périfusion d'hépatocytes. Nos résultats ont montré que la GNG de l'hépatocyte isolé du *Psammomys* non touché par la maladie diabétique est réduite de 54 % par rapport à celle du rat wistar. En revanche, elle devient paroxystique chez le *Psammomys* obèse et diabétique NID (105 et 308 % respectivement). L'étude dynamique de la GNG nous a révélé que la glucose-6-phosphatase est l'enzyme dominante qui contrôle la production hépatique chez le *Psammomys*. La consommation réduite en oxygène et les faibles taux d'ATP synthétisés par l'hépatocyte du *Psammomys* comparativement au wistar, suggère que le processus oxydatif chez le *Psammomys* est fortement diminué. Le rapport ATP/ADP cytosolique devient très élevé. Nous avons proposé que l'ATP synthase est inhibée chez le *Psammomys*. Le flux de la cétogénèse de l'hépatocyte de *Psammomys* à jeun est bien plus atténué que celui du wistar. Le glucagon exerce un effet inhibiteur marqué sur la pyruvate kinase et stimule secondairement la PEPCK. L'hépatocyte de *Psammomys* adapte une lipogénèse *de novo* à partir de l'acétate [ $1\text{-}^{14}\text{C}$ ], par contre chez le wistar elle se fait à partir du glucose [ $\text{U-}^{14}\text{C}$ ]. L'insuline exerce un effet anti-gluconéogénique significatif chez le *Psammomys* normal (41 % d'inhibition). En revanche, elle reste sans effets chez le *Psammomys* obèse et diabétique NID. Ceci dévoile un état d'insulino-résistance de l'hépatocyte vis à vis du métabolisme du glucose. Paradoxalement, l'effet lipogénique de l'insuline est obtenu chez l'obèse et le diabétique NID. En définitive, nos recherches nous ont conduit à mettre en évidence chez le *Psammomys* non touché par la maladie diabétique, un état d'insulino-résistance naturel. Cet excès d'insuline physiologique augmente l'activité de la lipogénèse et favorise le stockage des graisses sous-cutanées (ce qui explique l'état obèse naturel) ; mais inéluctablement ce phénomène est couplé à un état d'hypoglycémie relatif (ce qui explique la glycémie basse du *Psammomys*). Enfin, le traitement préventif par la metformine montre qu'elle exerce un effet hypolipémiant bénéfique et augmente les réserves en glycogène hépatique. *In vitro*, la metformine inhibe fortement la GNG de l'hépatocyte isolé de *Psammomys* et diminue favorablement la production des corps cétoniques via l'inhibition du cycle de Randle. La metformine semble exercer des effets insulin-like et anti-glucagon, ce qui a pour conséquence un effet protecteur anti-acidocétosique.

**Mots clés :** *Psammomys obesus*, rat wistar, périfusion d'hépatocytes isolés, régimes alimentaires, gluconéogenèse, lipogénèse, cétogénèse, oxygène, potentiel redox, potentiel phosphate, glucagon, insuline, metformine, obésité, insulino-résistance, DNID.