

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 1	Principaux constituants biologiques actifs du gingembre.	06
Figure 2	Conditionnement des rats au niveau de l'animalerie.	09
Figure 3	Structure chimique de la streptozotocine.	11
Figure 4	Dispositif du stress de contention chez le rat.	13
Figure 5	Illustration schématique du champ ouvert.	15
Figure 6	Illustration schématique du labyrinthe en croix surélevée.	16
Figure 7	Diagramme de la planification expérimentale.	17
Figure 8	Test de retournement chez le rat.	24
Figure 9	Test de géotaxie négative.	24
Figure 10	Illustration schématique du test de reconnaissance d'objets.	25
Figure 11	Changement pondéral des rattes.	26
Figure 12a	Temps passé dans la zone périphérique dans l'OF au jour gestationnel 19.	27
Figure 12b	Temps passé dans la zone centrale dans l'OF au jour gestationnel 19.	28
Figure 12c	Distance traversée (cm) dans l'OF au jour gestationnel 19.	29
Figure 12d	Nombre de redressement dans l'OF au jour gestationnel 19.	30
Figure 13a	Temps passé dans les bras fermés (s) dans l'EPM au jour gestationnel 19.	30
Figure 13b	Temps passé dans les bras ouverts (s) dans l'EPM au jour gestationnel 19.	31

Figure 13c	Nombre d'entrées dans les bras fermés dans l'EPM au jour gestationnel 19.	32
Figure 13d	Nombre d'entrées dans les bras ouverts dans l'EPM au jour gestationnel 19.	33
Figure 14	Concentration plasmique du cholestérol au jour gestationnel 19.	35
Figure 15	Concentration plasmique des triglycérides au jour gestationnel 19.	36
Figure 16	Concentration plasmique de l'urée au jour gestationnel 19.	37
Figure 17	Concentration plasmique de la créatinine au jour gestationnel 19.	38
Figure 18	Concentration plasmique d'insuline au jour gestationnel 19.	39
Figure 19	concentration plasmique d'ACTH au jour gestationnel 19.	40
Figure 20	Changement pondéral des rattons.	42
Figure 21	Temps (s) de latence dans le test de retournement au jour PND 3.	45
Figure 22	Temps de latence (s) dans le test de géotaxie négatif au jour PND 8.	46
Figure 23	L'index de reconnaissance (%) au jour PND 45.	47

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Répartition des groupes expérimentaux.	10
Tableau 2	Identification des phases du cycle oestrien.	12
Tableau 3	Variation de la glycémie des mères pendant l'expérimentation (g/l).	34
Tableau 4	Mesures tératologiques chez les fœtus et les nouveau-nés.	41
Tableau 5	Poids corporel des rattons mâles et femelles (g).	43

Liste des abréviations

ACTH	Adreno Cortico Tropic Hormone (Hormone adénocorticotrope).
AGE	Advanced glycation end products (Produits de glycation avancés).
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone (Corticolibérine).
D	Rattes diabétiques.
D+G	Rattes diabétiques traitées par le gingembre.
D+S	Rattes diabétiques stressées.
D+S+G	Rattes diabétiques stressées traités par le gingembre.
DT1	Diabète type 1.
EDTA	Éthylène diaminetétracétique (Acide éthylène diamine tétracétique).
EPM	Elevated Plus-Maze (Labyrinthe en croix surélevé).
FID	La fédération internationale du diabète.
G	Rattes traitées par le gingembre.
GD	Gestationel day (jour gestationnel).
GLUT 2	Transporteur de glucose 2.
HDL	High density lipoprotein.
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis.
LDL	Low density lipoprotein.
OF	Open field test (test du champ ouvert).
OMS	Organisation mondiale de la santé.
PND	Postnatal day.
S	Rattes stressées.
S+G	Rattes stressées traitées par le gingembre.
STZ	Streptozotocine.
T	Rattes témoin.

Table des matières

1. INTRODUCTION	01
2. MATERIEL ET METHODES	09
2.1. Matériel biologique	09
2.1.1. Animaux d'élevage	09
2.1.2. Conditions d'élevage	09
2.2. Méthodes	10
2.2.1. Préparation des groupes expérimentaux	10
2.2.2. Induction du diabète chez les rattes par la streptozotocine	10
2.2.3. Détermination du profil glycémique	11
2.2.4. Identification œstrale et accouplement	11
2.2.5. Suivi du poids corporel	12
2.2.6. Administration du gingembre	13
2.2.7. Stress de contention	13
2.2.8. Planification expérimentale	14
2.2.8.1. Expérimentation 1 : Etude maternelle	14
2.2.8.2. Expérimentation 2 : Etude de la progéniture	14
2.2.9. Tests comportementaux relatifs à l'étude maternelle	15
2.2.9.1. Test du champ ouvert (Open Field; OF)	15
2.2.9.2. Test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated Plus Maze ; EPM)	15
2.2.10. Prélèvement maternel	18
2.2.11. Dosage hormonal	18
2.2.11.1. Dosage de l'insuline	18

2.2.11.2. Dosage de l'hormone adénocorticotrope (ACTH)	18
2.2.12. Dosage des paramètres biochimiques	19
2.2.12.1. Dosage du cholestérol	19
2.2.12.2. Dosage des triglycérides	20
2.2.12.3. Dosage de la créatinine	21
2.2.12.4. Dosage de l'urée	22
2.2.13. Etude tératologique	23
2.2.14. Tests relatifs à l'étude de la progéniture	23
2.2.14.1. Test de retournement (PND 3)	23
2.2.14.2. Test de géotaxie négative (PND 8)	24
2.2.14.3. Test de reconnaissance d'objets (PND 45)	25
2.2.15. Analyse statistique des données	25
3. RESULTATS	26
3.1. Etude maternelle	26
3.1.1. Suivi du poids corporel	26
3.1.2. Variation du comportement	27
3.1.2.1. Test du champ ouvert (Open field)	27
3.1.2.2. Test du labyrinthe en croix surélevée (Elevated Plus Maze)	30
3.1.3. Variation des paramètres biochimiques	33
3.1.3.1. Variation de la glycémie	33
3.1.3.2. Variation du cholestérol	35
3.1.3.3. Variation des Triglycérides	36
3.1.3.4. Variation de l'urée	37
3.1.3.5. Variation de la créatinine	38

3.1.4. Variation des paramètres hormonaux	39
3.1.4.1. Concentration plasmatique d'insuline	39
3.1.4.2. Concentration plasmatique d'ACTH	40
3.2. Etude de la progéniture	41
3.2.1. Mesures fœtales et néonatales relatives à la tératologie	41
3.2.2. Poids corporel des rattons	41
3.2.3. Poids corporel chez les mâles et femelles	43
3.2.4. Variation des paramètres du neurodéveloppement postnatal des rattons	44
3.2.4.1. Test de retournement (PND3)	44
3.2.4.2. Test de géotaxie négative (PND 8)	45
3.2.4.3. Test de reconnaissance d'objets (PND 45)	46
4. DISCUSSION	48
4.1. Etude maternelle	48
4.2. Etude de la progéniture	53
5. CONCLUSION	58
6. PERSPECTIVES	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60
ANNEXES	
Publications	
Communications	

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

Le diabète sucré est une maladie chronique endocrinienne, qui est devenu un problème majeur de santé publique. Selon les dernières estimations de la fédération internationale du diabète (FID), plus de 415 millions des personnes sont aujourd'hui affectées dans le monde et que leur nombre pourrait doubler d'ici 2025 (**Haribabu et al., 2013**). Cette pathologie est le plus souvent accompagné d'anomalies du métabolisme des lipides, caractérisées par des concentrations élevées en triglycérides, cholestérol total, LDL, et réduites en HDL (**Sebbagh et al., 2007**). Ces anomalies représentent un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires (**Maahs et al., 2001**).

C'est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie permanente avec une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1.26 g/l (7 mmol/l) à 2 reprises consécutives ; ou une glycémie aléatoire supérieure ou égale 2 g/l (11 mmol/l) qui résulte d'un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline, ou de ces deux anomalies associées (**Boucher et Barbara, 2011**). L'hyperglycémie chronique du diabète est associée à long terme à des dommages, un dysfonctionnement et l'incapacité des organes, en particulier les yeux, les reins, les nerfs et le système cardiovasculaire (**Turan et al., 2010**).

En général, le diabète sucré se développe en réponse à une altération des cellules β du pancréas sécrétant de l'insuline. Cette altération peut provenir d'un diabète sucré essentiel par laquelle les cellules β sont détruites par le système auto-immunitaire ou en tant que réponse diabétique secondaire à d'autres maladies essentielles telles qu'une maladie pancréatique, à des excès d'hormones anti-insuline, à des états provoqués par des médicaments ou à des anomalies génétiques autres que celles associées au diabète essentiel.

Dans chaque cas, les cellules β ne peuvent pas produire l'insuline en quantité suffisante pour transporter de manière adéquate le glucose sanguin du sang vers les tissus sensibles à l'insuline (**Drouin et al., 1999**).

On distingue, selon la classification de l'OMS, le diabète de type 1 (le diabète insulino-dépendant ou juvénile) est une maladie chronique et auto-immune (c'est-à-dire que le corps détecte ses propres cellules comme étrangères et les détruit). Il est caractérisé par une production insuffisante d'insuline et exige une administration quotidienne d'insuline de synthèse (**Cicolella et al., 2012**).

À ce jour, le diabète de type 1 ne peut se prévenir ni se guérir. Le DT1 est lié à la destruction des cellules productrices d'insuline par le système immunitaire.

Le diabète de type 2 (précédemment appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité) ; qui résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme, il représente 90% des diabétiques rencontrés dans le monde (**Brian et al., 2006**).

Le diabète gestationnel qui est une hyperglycémie apparue ou décelée pour la première fois pendant la grossesse disparaissant après l'accouchement (**Amadou, 2006**). Il est caractérisé par une intolérance au glucose à cause de la production d'hormones placentaire, provoquant une hyperglycémie, entraînant une résistance à l'insuline. Ce diabète peut être isolé, car il ne survient que pendant la grossesse, mais il annonce plus fréquemment la possibilité d'un diabète de type 2 ou la première apparition d'un diabète de type 1 (**Amadou, 2006**).

Le diabète peut atteindre l'ensemble des nerfs de l'organisme. Il touche deux types de nerfs : les nerfs périphériques qui permettent de commander les muscles et de sentir au niveau cutané ; et les nerfs du système nerveux autonome qui commandent le fonctionnement des viscères (**Gispén et Biessels, 2000**).

Il a été rapporté que les complications à long terme du diabète incluent l'initiation de processus dégénératifs qui endommagent les tissus cérébraux et nerveux. Par la suite, il peut être associé à un déclin cognitif et à un risque accru de démence.

Des conditions défavorables au cours du développement prénatal (alimentation déséquilibrée, maladies, stress de la mère) peuvent provoquer le développement de troubles dont les conséquences peuvent persister toute la vie. Parmi ces conséquences figurent le diabète, les troubles vasculaires, les troubles cognitifs et comportementaux (**Zavadenko et al., 1998**). Le diabète maternel a des effets néfastes sur la santé de la progéniture, en clinique (**Ornoy et al., 2001 ; Perna et al., 2015**) et dans des conditions expérimentales (**Sadeghi et al., 2018**).

L'hyperglycémie maternelle peut classiquement entraîner un stress oxydatif, une hyperinsulinémie, une hypoxie tissulaire chronique et une diminution des taux de fer chez le fœtus, qui sont inversement proportionnels au degré de contrôle glycémique maternel (**Hami et al., 2015 ; Ornoy et al., 2001**). De plus, le fait que le diabète maternel modifie

profondément la trajectoire normale du développement cérébral du fœtus, prédisposant ainsi la progéniture à des troubles neurodéveloppementaux, éventuellement dus à une neuro-inflammation (**Chandna et al., 2015 ; Van Lieshout et Voruganti, 2008 ; Xiang et al., 2015**).

En effet, des preuves convaincantes indiquent qu'une hyperglycémie maternelle prolongée pendant les périodes critiques du développement induit une inflammation en augmentant la formation de produits de glycation avancés (AGE) et de son récepteur dans l'hippocampe de la progéniture, en dérégulant les niveaux d'apoptose et en affectant la neurogénèse de l'hippocampe, en ralentissant la prolifération cellulaire et la survie. (**Sadeghi et al., 2018**).

Des études précédentes ont démontré que le stress gestationnel est associé à plusieurs perturbations physiologiques et comportementales tant chez la mère gestante que chez sa progéniture (**Patin et al., 2005**).

La gestation est un parcours crucial de haute vulnérabilités au stress (**Faisal-Cury et Rossi Menezes, 2007**). Les stimuli environnementaux nuisibles pourraient avoir un impact considérable sur les processus neurocomportementaux et développementaux à plus ou moins long terme, notamment s'ils affectent l'organisme maternel aux jours prénatal durant lesquels se manifestent des changements neuroendocriniens profonds associés au caractère anxiogène de la parturition (**Steinberg et Bellavance, 1999**).

L'exposition des femmes enceintes à un événement de stress plus ou moins intense mène à l'apparition des symptômes anxieux et dépressifs, des complications obstétriques et d'une subséquente retardation neurocomportementale chez leurs enfants (**Talge et al., 2007**). Les mécanismes par lesquels le stress produit ses effets restent obscurs bien qu'un grand nombre d'auteurs suggèrent que l'axe corticotrope est un contributeur principal. Ceci est dû au fait que l'administration des hormones corticotropes aux ratte gestantes aboutit à des résultats similaires à ceux observés suite à un stress gestationnel (**Dahlof et al., 1978**).

Les corticostéroïdes sont potentiellement capables de traverser la barrière placentaire vers le compartiment fœtal ou elles pourraient perturber le développement intra-utérin. Notamment il a été rapporté que l'expérience du stress durant la période gestationnelle tardive est associée à des anomalies neurocomportementales persistantes chez la descendance (**Baker et al., 2009**).

Ces conséquences sont supposées d'être inhérentes à la capacité des systèmes fœtaux bien différenciés de percevoir et réagir aux facteurs du stress maternel **(Patin et al., 2005)**. Cependant, il a été argumenté que les effets du stress gestationnel sur la progéniture sont médiés par des changements de l'approvisionnement fœtal en oxygène à cause des remaniements vasculaires et hématologiques provoqués par l'activation des voies sympathiques **(Chapillon et al., 2002)**.

D'un point de vue comportemental, l'impact des conditions stressantes intenses sur la progéniture est aussi délétère que leur effet sur l'organisme maternel **(Koenig et al., 2005)**. Les études ont révélé que les enfants dont les mères témoignaient un incident violent durant la grossesse, tel qu'un séisme, manifestent plusieurs maladies neuropsychiatriques comme l'anxiété, le désordre de l'hyperactivité avec déficit attentionnel, la schizophrénie et les différents types d'amnésie **(Talge et al., 2007)**.

D'autres études ont aussi mentionné l'existence d'une relation entre le stress psychologique maternel et l'incidence élevée de la symptomatologie anxieuse, dépressive et schizophrénique **(Gutteling et al., 2005)**. Des rapports préliminaires indiquaient aussi une corrélation positive entre l'accroissement des désordres neuropsychiatriques et l'exposition gestationnelle à des événements stressants intenses, comme les guerres, les séismes ou la mort soudaine des parents, dont les instabilités sociales sont un composant causatif majeur **(Patin et al., 2005)**.

Il a été rapporté que la plupart de ces issues psychopathologiques sont reliées à la différenciation sexuelle d'où les variations de prévalence entre les deux sexes **(Williams et al., 1999)**.

Depuis des décennies, les efforts thérapeutiques contre les troubles neuropsychiatriques se sont dirigés vers l'identification d'agents pharmacologiques à effet notoire contre les conséquences du stress prénatal, tout en évitant les effets secondaires sur d'autres systèmes maternels pendant la gestation et la lactation.

En fait, les benzodiazépines sont déconseillées chez les femmes enceintes, malgré leur potentiel anxiolytique efficace, à cause de la possibilité tératogénique qui en est associée **(Rubinchik et al., 2005 ; Zhang, 2004)**.

Alternativement, les plantes médicinales gagnent un intérêt pharmacologique croissant dans les études précliniques à cause de leurs effets bénéfiques sur la santé, rendant privilégiée leur utilisation dans les essais de la recherche biomédicale **(Zhang, 2004)**.

Le gingembre, *Zingiber officinale*, est une plante de la famille de zingibéracées, à la même famille que le curcuma ; principalement cultivé en Inde et dans tout le Sud-est asiatique, notamment en Chine, en Indonésie et aux Philippines, mais aussi en Afrique tropicale.

Sa répartition géographique concerne toute l'Asie, les Caraïbes, l'Afrique et le Brésil, mais plus de 50 % de sa production mondiale provient de l'Inde et de la Chine **(Gigon, 2012)**.

Des études phyto-chimiques innombrables ont montré que le rhizome du gingembre renferme une grande variété de composés biologiques actifs et que leur rapport et la concentration varient selon la saison, le lieu, la période de la récolte **(Wilson et al., 2013)** et si les rhizomes sont frais ou secs **(Ali et al., 2008)**. Comme cela est le cas avec beaucoup d'autres préparations à base de plantes, les extraits du gingembre sont des mélanges complexes de biologiquement actifs.

L'âcreté du gingembre frais est due principalement aux gingérols, qui sont une série homologue de phénols dont le plus abondant est le [6]-gingérol. L'âcreté du gingembre sec résulte principalement de shogaols (Par exemple, le [6]-shogaol), qui sont des formes déshydratées des gingérols, les shogaols sont formées à partir du gingérol correspondant au cours du traitement thermique **(Wohlmuth et al., 2005)**, ou de stockage **(Corrigan, 1997)**.

Les gingérols sont une série d'homologues chimiques différenciés par la longueur de leur chaîne alkyle non ramifiée, [3-6]-, [8]-, [10]-, et [12]-gingérol, ayant une chaîne latérale avec 7-10, 12, 14, ou 16 atomes de carbone, respectivement **(Wilson et al., 2013)**.

Certains appartiennent à la famille des vanilloïdes, ils sont accompagnés de gingédiols, de zingérones, de déhydro-zingérones, de paradols, de cétones et d'esters correspondants.

Les constituants phyto-chimiques âcres et non-volatils du gingembre comprennent les composants biologiquement actifs, prédominés par le gingérol, le shogaol, le paradol et le zingérone **(Gigon, 2012)**. Le gingembre est essentiellement riche en minéraux comme le manganèse, le phosphore et le magnésium mais il contient aussi du calcium, du sodium et du fer.

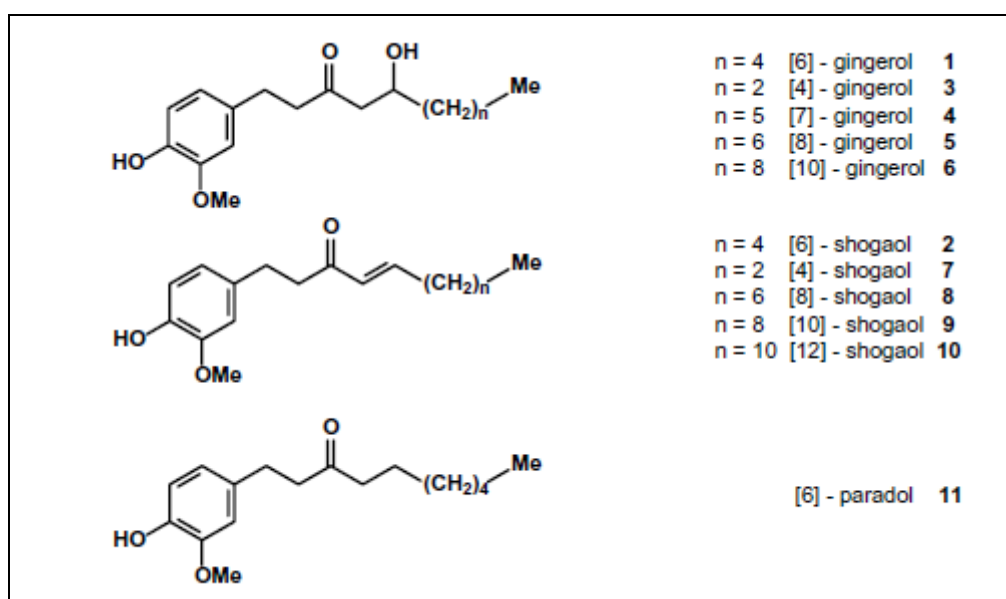


Figure 01. Principaux constituants biologiques actifs du gingembre (Ali *et al.*, 2008).

Le gingembre est l'une des épices les plus fréquemment utilisées dans le monde entier, en particulier dans les pays d'Asie du Sud-est. Il est également une plante médicinale qui a été largement utilisée dans la médecine chinoise, ayurvédique et grecque (Rong *et al.*, 2009).

Depuis l'Antiquité, le rhizome de gingembre a été utilisé dans les systèmes de la médecine alternative grecque, romaine, asiatique, indienne, sri-lankaise, tibétaine, méditerranée et arabe. Dans ces systèmes de médecine, le gingembre est utilisé pour traiter les rhumes, les maux de tête, les nausées, les troubles gastriques, la diarrhée, l'indigestion, l'arthrite, les affections rhumatismales et les douleurs musculaires.

Il a été recommandé pour l'utilisation en tant que carminatif, diaphorétique, antispasmodique, expectorant, stimulant circulatoire, astringent, stimulant de l'appétit, anti-inflammatoire, diurétique et facilitant la digestion.

Le gingembre a une longue histoire d'utilisation dans l'Asie du Sud-est, sous forme séchée ou fraîche. Les chinois consomment le gingembre pour une grande variété de problèmes médicaux tels que : les maux d'estomac, la diarrhée, la nausée, le choléra, l'asthme, les maladies cardiaques, les troubles respiratoires, les maux de dents et les douleurs rhumatismales (Wilson *et al.*, 2013).

Le gingembre est généralement considéré comme une plante médicinale sans danger (**Rong et al., 2009**). La littérature scientifique abondante sur le gingembre ne met pas en évidence de toxicité particulière concernant cette plante.

Les précautions d'emploi résident, comme d'habitude, dans la prévention des risques encourus par l'emploi de l'huile essentielle concentrant des principes aromatiques par hydrodistillation, comme les carbures mono- et quiterpéniques (**Gigon, 2012**). L'utilisation des modèles expérimentaux, essentiellement les rats représentent autant de voies d'accès dans la compréhension des déficits d'apprentissage et du comportement. Ainsi que nombreuses autres complications physiopathologiques et troubles immuno-endocriniens attribuables au diabète et au stress (**Gispen et Bissels, 2000**).

L'hyperglycémie provoquée par l'alloxane ou la streptozotocine est généralement grave et difficile à contrôler. De plus, un diabète léger ou grave induit par la streptozotocine à des effets très différents sur la croissance fœtale et la sécrétion d'insuline fœtale (**Kervran et al., 1978**).

Les chercheurs ont en effet démontré qu'en intégrant un extrait de gingembre au régime alimentaire des rats diabétiques, cela pouvait diminuer leur taux sanguin de glucose et de triglycérides. Des études plus poussées sont cependant nécessaires pour déterminer la nature de cet effet et les effets du gingembre sur le diabète humain (**Gigon, 2012**).

Dans la lumière de ces constatations à propos du potentiel thérapeutique du gingembre, la présente étude vient d'enrichir les données actuelles à travers la combinaison d'aspects scientifiques divers, à savoir le rôle d'un stress psychogène dans la physiopathologie comportementale, la psycho-neurologie et les capacités préventives d'une molécule naturelle à caractère nutritionnel chez l'être humain.

Bien entendu, alors qu'il n'existe aucun traitement qui peut réduire le risque d'être occasionnellement traumatisé, l'importance biomédicale de notre étude se résume dans le fait que la prévention pharmacologique avec des substances naturelles peut faciliter l'intervention médicale post-traumatique.

Effectivement, les parcours récents dans le domaine de la psycho-traumatologie explorent des méthodes permettant de prévenir l'apparition des troubles anxieux au lieu de les traiter après qu'ils se sont installés (**Rao *et al.*, 2008**).

Pour tester cette hypothèse, nous avons procédé à l'évaluation de l'effet du stress de contention appliqué durant la période gestationnelle tardive chez des ratte de la souche Wistar rendues diabétiques par la streptozotocine sur plusieurs paramètres maternels.

Une expérimentation complémentaire a été effectuée chez la progéniture prénatalement stressée afin d'évaluer le neurodéveloppement postnatal des deux sexes.

Simultanément, la capacité d'un extrait de gingembre de prévenir les changements observés chez les mères gestantes et leurs progénitures suite au stress de contention.

MATERIEL
ET
MÉTHODES

2.MATERIEL ET METHODES

2.1. Matériel biologique

2.1.1. Animaux d'élevage

Le matériel biologique de base que nous avons utilisé est le rat blanc *Rattus rattus* de la souche Wistar. Cent-douze (112) femelles et trente (30) mâles, provenant de l'institut Pasteur d'Alger, ont été acclimatés aux conditions de notre animalerie. A leur arrivée, ces animaux pesaient entre 180 et 210 g, et au début de l'expérimentation, ils pesaient en moyenne 240 ± 10 g.

2.1.2. Conditions d'élevage

Les animaux ont été élevés dans des cages translucides en polyéthylène tapissées d'une litière composée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée une fois tous les deux jours. Les rats ont été adaptés aux conditions de l'animalerie : une température de $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, une hygrométrie de $65 \pm 5\%$ et une photopériode naturelle.

La nourriture apportée à ces animaux est confectionnée sous forme de bâtonnets (fournis par l'office national d'alimentation de bétail (ONAB EL-KSER BEJAIA – ALGERIE) constitués de maïs, d'orge, de lait et de compléments vitaminés, quant à l'eau de boisson, elle est présentée dans des biberons adaptés aux cages. L'aliment et l'eau sont fournis ad libitum.



Figure 02. Conditionnement des rats au niveau de l'animalerie (Mehouel, 2020).

2.2. Méthodes

2.2.1. Préparation des groupes expérimentaux

Après une période d'adaptation de trois semaines, nous avons choisi cent-douze (112) femelles en fonction du poids. Les rattes ont été réparties en huit (8) groupes expérimentaux.

Tableau 1. Répartition des groupes expérimentaux

Désignation du groupe	Traitement
T	Rattes témoins gestantes.
D	Rattes diabétiques gestantes.
G	Rattes gestantes traitées par le gingembre.
S	Rattes gestantes stressées .
D+G	Rattes diabétiques gestantes traitées par le gingembre.
D+S	Rattes diabétiques gestantes stressées.
S+G	Rattes gestantes stressées traitées par le gingembre.
D+S+G	Rattes diabétiques gestantes stressées traitées par le gingembre.

2.2.2. Induction du diabète chez les rattes par la streptozotocine

La streptozotocine (STZ) est une glucosamine nitrosée, qui entraîne un effet cytotoxique sélectif des cellules β des îlots de Langerhans. C'est une substance chimique soluble dans l'eau, le sérum physiologique et les solvants organiques. Sa formule moléculaire est $C_8H_{15}N_3O_7$.

La streptozotocine apparaît sous forme de poudre cristalline jaune pâle ou blanc cassé. Elle est couramment utilisée sur des modèles animaux pour l'étude du diabète (**Frode et Medeiros, 2008**). Elle est constituée d'un résidu de glucose auquel se lie un carbone (2), un résidu nitro-urée méthylé. In vivo, sa demi-vie est de 5 à 15 minutes.

Il est possible que l'entité glucidique de la molécule facilite son internalisation via les transporteurs GLUT2 membranaires des endocrinocytes β pancréatiques (**White, 1963**).

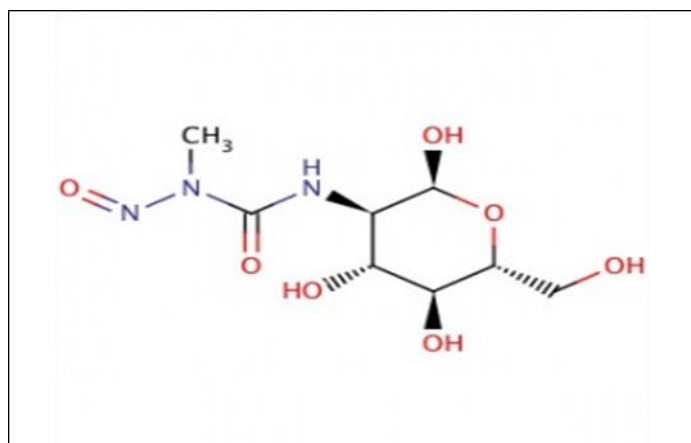


Figure 03. Structure chimique de la streptozotocine (**White, 1963**).

Le diabète a été induit chez les rattes des groupes (D), (D+G), (D+S) et (D+G+S) avant la gestation par une seule injection intra-péritonéale de STZ [Sigma-Aldrich] à la dose de 50mg/kg de poids corporel. La streptozotocine a été préparée dans un tampon citrate (1ml/kg, pH 4.5). L'hyperglycémie est confirmée 72 heures après l'injection de (STZ).

2.2.3. Détermination du profil glycémique

Au cours de la phase expérimentale, nous procédons à la détermination du profil glycémique chez toutes les rattes. Nous disposons d'un glucomètre manuel (ONE TOUCH Verio) pour mesurer instantanément la glycémie (exprimée en g/l) à partir de la veine caudale (**Hiramatsu et al., 2002**) de chaque ratte : (Avant la gestation : jours 1 et 4 de l'expérimentation), (Pendant la gestation : jour gestationnel 1, jour gestationnel 14, jour gestationnel 19).

2.2.4. Identification œstrale et accouplement

Les rattes des différents groupes ont été séparées, chacune dans une cage. Les premiers frottis vaginaux ont été effectués chez toutes les femelles afin d'identifier les phases du cycle oestrien. La technique du frottis vaginal consiste à prélever, au moyen d'une anse métallique, le liquide visqueux retrouvé au niveau des parois du vagin de la ratte. Une fois prélevé, le frottis est étalé sur une lame pour procéder à la coloration selon la méthode de **Issac et Wurch (1966)** qui consiste à appliquer quelques gouttes du bleu de méthylène sur la lame puis rincer à l'eau distillée.

La lecture se fait sous microscope (B1 series system microscopiques, Motic Inc, USA), ou l'on observe les trois types cellulaires suivants : les cellules épithéliales, les cellules kératinisées et les leucocytes. L'identification des différentes phases du cycle oestrien s'effectue en fonction de l'abondance relative de ces types cellulaires au niveau du frottis (Tab.2).

La production cyclique par l'ovaire d'œstrogènes et de progestérone entraîne des remaniements des muqueuses utérine et vaginale.

L'augmentation du taux d'œstrogènes au moment de l'œstrus entraîne un accroissement de la kératinisation des cellules épithéliales du vagin. Une invasion leucocytaire de l'épithélium vaginal succède à cet état au moment du metœstrus et du diœstrus.

Tableau 2. Identification des phases du cycle oestrien (Thierry, 2007)

Phase du cycle	Cellules épithéliales	Cellules kératinisées	Leucocytes
Pro œstrus	+	±	±
Œstrus	±	+	-
Metœstrus	±	±	+
Diœstrus	+	-	+

Le frottis vaginal permet d'apprécier l'état de l'épithélium vaginal et ainsi de déterminer à quel stade du cycle se trouve la femelle.

+ : abondance, ± : présence modérée, - : absence ou présence rare.

Après avoir identifié les phases, des rats mâles non diabétiques ont été introduits le soir indépendamment de leur poids à raison d'un mâle /une femelle pour réaliser l'accouplement. Les deuxièmes frottis vaginaux ont été ensuite effectués systématiquement le matin. La fécondation est confirmée par la présence du bouchon muqueux dans le frottis vaginal, ce qui désigne le premier jour de la gestation (Gestationel day 1 = GD 1).

2.2.5. Suivi du poids corporel

Les rattes gestantes et leurs progénitures ont été pesées à l'aide d'une balance numérique à des moments fixes durant toute l'expérimentation.

2.2.6. Administration du gingembre

Le gingembre utilisé dans notre expérimentation est un extrait [Sigma-Aldrich]. Pour préparer la dose adéquate on utilise une balance de précision afin de mesurer en fonction des poids des ratte 80 mg d'extrait de gingembre pour 1kg de poids corporel. Le début du traitement des groupes (G), (D+G), (S+G) et (D+S+G) commence le 14^{ème} jour gestationnel jusqu'au 19^{ème} jour gestationnel. L'administration du gingembre se fait par gavage gastrique des ratte.

2.2.7 Stress de contention



Figure 04. Dispositif du stress de contention chez le rat (Calvez, 2010).

La procédure du stress de contention a été effectuée au 19^{ème} jour gestationnel (Patin *et al.*, 2005), 2 heures après la dernière administration du gingembre.

Chaque session de stress durait 30 minutes (Harris *et al.*, 2002) pendant laquelle la ratte a été mise dans un dispositif de forme cylindrique en polyéthylène de dimensions (15 × 6 cm) fixé sur une plaque en contreplaqué.

Le tube est ouvert à l'avant pour permettre la respiration et bouché à l'arrière pour restreindre le mouvement le plus possible. Après chaque session, la ratte a été retournée dans sa cage d'élevage et le dispositif essuyé par une solution d'éthanol.

2.2.8. Planification expérimentale

2.2.8.1. Expérimentation 1 : Etude maternelle

Dans cette expérimentation, les rattes gestantes de chaque groupe ont été réparties en deux subdivisions :

Subdivision 1 : (n=7) : les rattes ont été soumises à des tests comportementaux au 19^{ème} jour gestationnel suite à l'exposition aux sessions traitement par le gingembre ou stressantes.

Ces tests englobent :

- Le test du champ ouvert (Open Field ; OF)
- Le test du labyrinthe en croix surélevée (Elevated Plus-Maze ; EPM)

Par la suite, les rattes désignant cette subdivision ont été permises de mettre bas.

Subdivision 2 : (n=7) : les rattes ont été mise à mort au 19^{ème} jour gestationnel suite à l'exposition aux sessions traitement par le gingembre ou stressantes. Les fœtus de ces rattes ont servi à une étude tératologique.

2.2.8.2. Expérimentation 2 : Etude de la progéniture

Le jour de la naissance a été désigné comme PND 0 (Postnatal day 0), les nouveau-nés de chaque portée ont été répartis en deux (2) groupes :

Groupe A : (n = 7 de chaque sexe) : les nouveau-nés ont été tératologiquement examinés au premier jour postnatal (PND 1) pour mettre en évidence les malformations externes.

Les nouveau-nés de cette catégorie ont été exclus de l'expérimentation.

Groupe B : (n = 12 de chaque sexe), les nouveau-nés de cette catégorie ont permis de croître afin de suivre le développement postnatal, les rattons ont été pesé en PND 1, PND 7, PND 14, PND 21 et soumis à des tests neurocomportementaux bien organisés :

- Test de retournement au PND 3.
- Test de géotaxie négative au PND 8.
- Test de reconnaissance des objets au PND 45.

2.2.9. Tests comportementaux relatifs à l'étude maternelle

2.2.9.1. Test du champ ouvert (Open Field; OF)

Le test de l'Open Field, initialement décrit par **Hall en (1934)**, il a été développé dans le but de mesurer les différences de réactivité émotionnelle chez le rat. Le dispositif est une plateforme en plexiglas (70 cm×70 cm×40 cm) divisée en zones centrale et périphérique (Fig. 05).

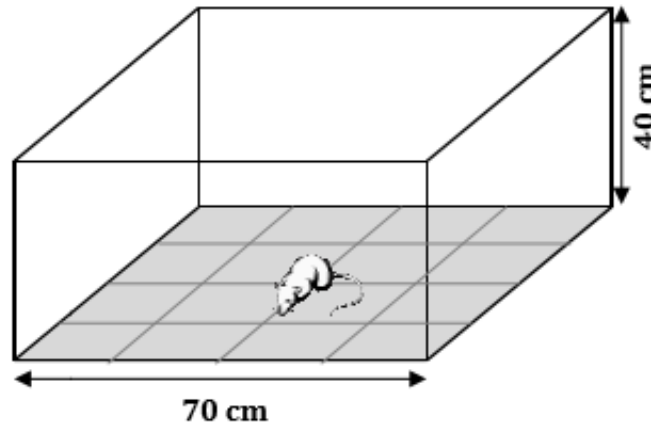


Figure 05. Illustration schématique du champ ouvert (**Hall, 1934**).

Chaque rat est placé individuellement au centre du plancher et laissé pendant 5 min d'exploration (**saenz et villagro, 2006**). Son déplacement permet de mesurer le nombre de carrés traversés ainsi que le temps passé dans chaque zone. De ce fait, ce test indique l'activité locomotrice et le comportement anxieux respectivement. Ce dernier est d'autant plus prononcé quand le rat passe plus de temps dans la zone périphérique. Quant à la zone centrale, son exploration représente un signe de moindre anxiété.

2.2.9.2. Test du labyrinthe en croix surélevée (Elevated Plus Maze ; EPM)

Le labyrinthe en croix surélevée est utilisé pour mesurer le degré d'anxiété chez les rongeurs (**Handley et Mithani, 1984**). Le dispositif consiste en un labyrinthe surélevé et croisé avec deux bras ouverts (50 cm × 10cm) et deux bras fermés (50cm × 10cm ×45 cm ; Fig. 06). L'appareil se situe à une hauteur de 50 cm au-dessus du sol (**Patin et al., 2005**).

Ce test est réalisé pendant 5 min en plaçant l'animal dans l'aire central face aux bras ouverts. Etant donné que le rat craint les espaces vides et hauts ; son exploration dans les bras ouverts témoigne d'un comportement moins anxieux.

Plus l'animal est localisé dans les bras fermés plus son comportement est désigné comme anxieux (**Pellow et al., 1985**). A l'issue de ce test, les paramètres suivants sont mesurés :

- Le temps passé dans les bras ouverts et le temps passé dans les bras fermés.
- Le nombre d'entrée dans les bras fermés et le nombre d'entrée dans les bras ouverts.

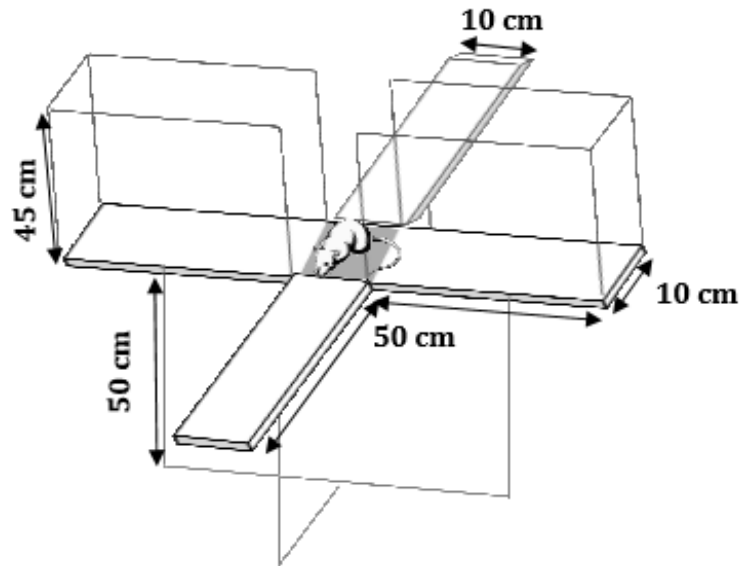


Figure 06. Illustration schématique du labyrinthe en croix surélevée (**Patin et al., 2005**).

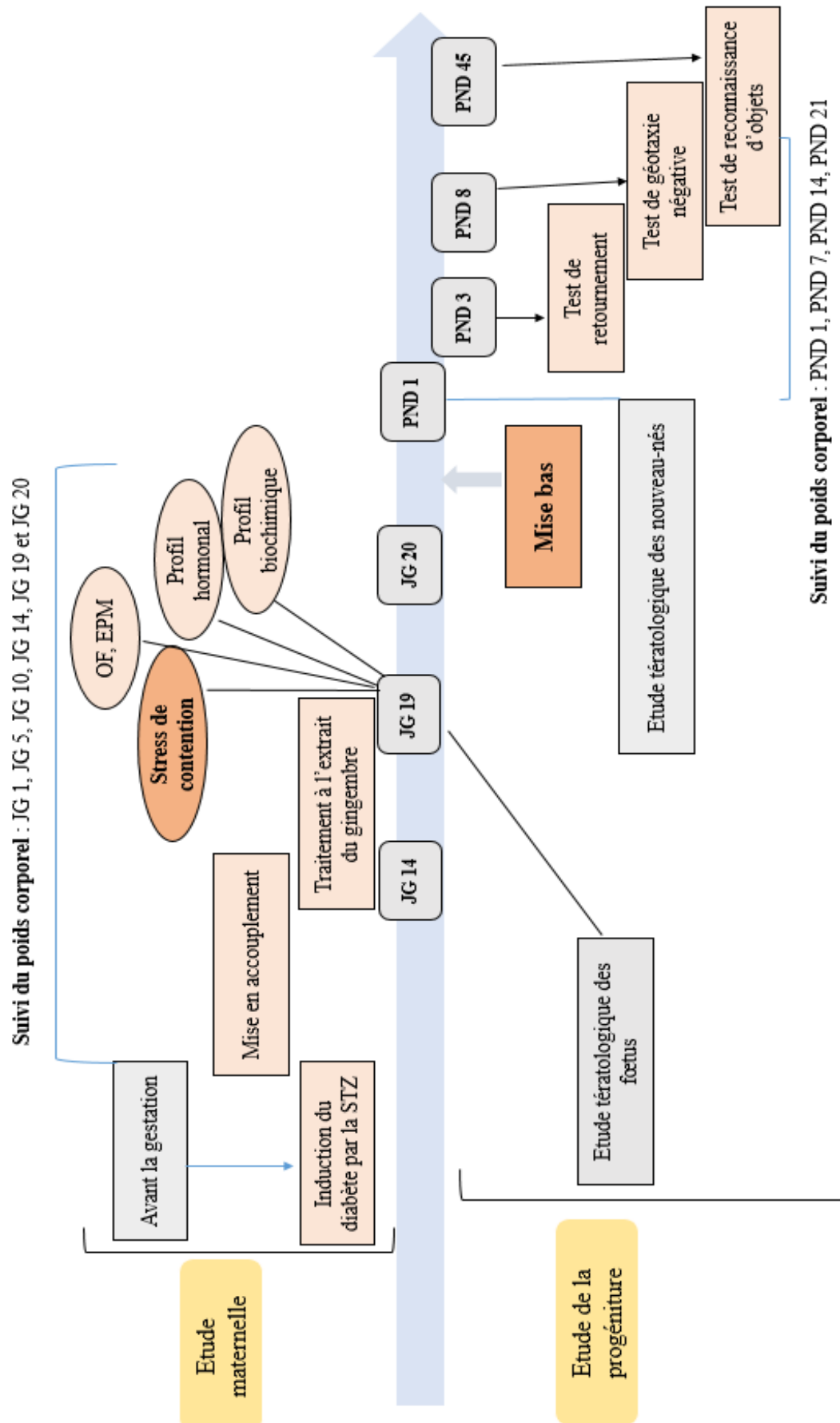


Figure 07. Diagramme de la planification expérimentale.

2.2.10. Prélèvement maternel

La mise à mort des rattes a été effectuée au 19^{ème} jour gestationnel immédiatement après le stress de contention (Subdivision 2) au moyen des lames de bistouri stériles. Les échantillons sanguins sont recueillis dans des tubes EDTA pour l'étude hormonale (ACTH, Insuline) et dans des tubes secs pour le dosage des paramètres biochimiques (Triglycérides, Cholestérol, Créatinine, Urée).

2.2.11. Dosage hormonal

2.2.11.1. Dosage de l'insuline

Le dosage de l'insuline a été fait par la méthode chimiluminescence immunométrique, enzymatique, en phase solide. La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps monoclonaux murins anti-insuline.

La phase liquide est composée de phosphatase alcaline (intestins de veau) associée à des anticorps polyclonaux ovins anti-insuline, ainsi que de phosphatase alcaline (intestins de veau) associée à des anticorps monoclonaux murins anti-insuline. L'échantillon et le réactif sont mis à incuber avec la bille revêtue pendant 60 minutes.

Pendant ce temps, l'insuline contenue dans l'échantillon forme un complexe d'anticorps de type « sandwich » avec les anticorps monoclonaux murins anti-insuline et dans le réactif, les anticorps polyclonaux ovins anti-insuline et les anticorps monoclonaux murins anti-insuline tous deux associés aux enzymes.

L'échantillon non lié et le conjugué enzymatique sont ensuite éliminés par lavages avec centrifugation. Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté au godet réactionnel qui contient la bille et le signal est généré proportionnellement à l'enzyme liée.

2.2.11.2. Dosage de l'hormone adénocorticotrope (ACTH)

L'ACTH plasmatique a été mesurée par (**Katz, 1981**) (suite au bulletin technique).

Procédure d'essai :

1. Fixez le nombre désiré de puits enrobés dans le support.
2. Ajouter 200 µL de calibrateurs, spécimens et contrôles dans les puits appropriés.
3. Ajouter 25 µL de réactif 1 (anticorps biotinylé) à chaque puits.
4. Ajouter 25 µL de Reagent 2 (Enzyme Label Antibody) à chaque puits.
5. Couvrir la plaque avec une feuille d'aluminium pour éviter l'exposition à la lumière et incuber pendant 2h avec agitation.

6. Retirer le liquide de tous les puits. Laver les puits cinq fois avec 300 µL de tampon. Nettoyer sur des serviettes en papier absorbant.

7. Ajouter 100 µL de substrat de luminol à tous les puits.

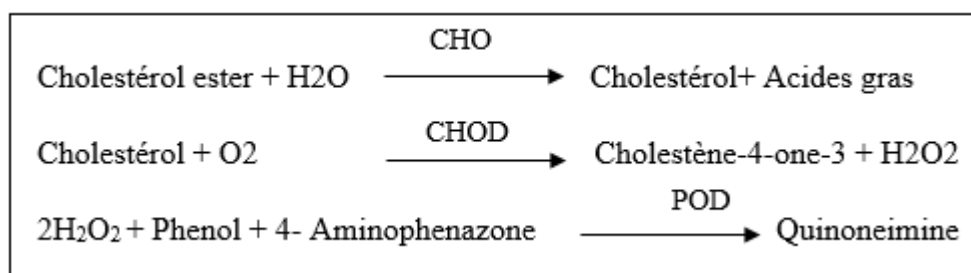
Lire les unités de lumière relatives dans chaque puits en utilisant le luminomètre dans les 5 minutes suivant l'addition du substrat.

2.2.12. Dosage des paramètres biochimiques

2.2.12.1. Dosage du cholestérol : selon la fiche technique Biomaghreb (Fasce, 1982).

1- Principe

Le cholestérol présent dans l'échantillon forme un complexe coloré rouge dont l'intensité est proportionnelle à la concentration du cholestérol, selon les réactions ci- dessous :



2- Réactifs

Réactif 1	PIPES pH 6,9	90mmol/l.
Tampon	Phénol	26mmol/l.
Réactif 2	Peroxydase	1250 U/l.
Enzymes	Cholestérol estérase (CHE)	300 U/l.
	Cholestérol oxidase (CHOD)	300 U/l.
	4-Aminophenazone	0,4mmol/l.
Etalon	Cholestérol aqueux (standard)	2 g/l.

3- Réactif de travail

Dissoudre le contenu d'un flacon R2 (enzymes) dans le contenu d'un flacon R1 (tampon) et mélanger légèrement.

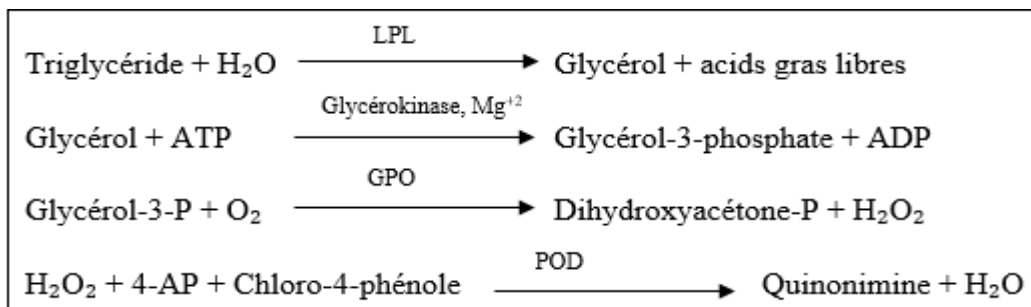
4- Mode opératoire

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (µl)	..	10	..
Echantillon (µl)	..	..	10

Mélanger et incuber 5min à 37°C ou 10 min à 15-25°C. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

2.2.12.2. Dosage des triglycérides : selon la fiche technique Biomaghreb (Fossati, 1982).

1- Principe



2- Réactifs

Réactif 1	Tampon PIPES pH 7,2	50mmol/l.
Tampon	Chloro-4-phénol	2mmol/l.
Réactif 2	Lipoprotein lipase (LPL)	150000 U/L.
Enzymes	Glycérokinase (GK)	800 U/L.
	Glycérol-3- P-oxidase (GPO)	4000 U/L.
	Peroxidase (POD)	404 U/L.
	4-Aminophenazone (4-AP)	0,1 mmol/l
	ATP	0,3 mmol/l
Etalon	Triglycerides aqueux (standard)	2 g/l.

3- Réactifs de travail

Dissoudre le contenu de réactif 2 dans le flacon de réactif 1 et mélanger légèrement.

4- Mode opératoire

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif de travail (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (µl)	..	10	..
Echantillon (µl)	..	..	10

Mélanger, incuber pendant 5 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante.

Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 505 nm.

La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

2.2.12.3. Dosage de la créatinine

1- Principe

Dans un milieu alcalin, la créatinine forme avec l'acide picrique un composé de couleur jaune orangé. L'absorbance, à de temps prédéterminés pendant la conversion, est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon (**Newman et Price, 1999**).

2- Réactifs

Réactif1 Réactif picrique	Solution picrate25 mmol/l
Réactif2 Réactif Alcaline	Hydroxyde Sodium0,29 mol/l
Standard	Créatinine aqueux2 mg/dl

3- Réactifs de travail

Dissoudre le contenu d'un flacon R1 dans le contenu d'un flacon R2 et mélanger légèrement. Cette solution est stable 10 jours entre 15-25°C.

4- Mode opératoire

	Blanc	Etalon	Echantillon
Standard (µl)	..	100	..
Echantillon (µl)	..	..	100
Solution de travail (ml)	1.0	1.0	1.0

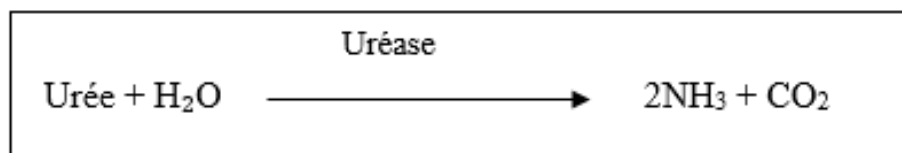
Lire l'absorbance 1 (Abs1) après 30 secondes et après 90 secondes de l'addition de l'échantillon.

2.2.12.4. Dosage de l'urée

1-Principe

L'urée est hydrolysée en présence d'H₂O et d'uréase. Cette réaction produit de l'ammoniaque et du dioxyde de carbone. L'ammoniac réagit avec le salicylate et l'hypochlorite pour former l'indophénol vert. La couleur de celle-ci est proportionnelle à la concentration de l'urée.

(Thomas, 1998).



2-Réactifs

Réactif 1	Tampon	
Réactif 2	Phosphate PH 6,7	50 mmol/l
	EDTA	2 mmol/l
	Sodium salicylate	60 mmol/l
	Sodium Nitroprusiate	32 mmol/l
	Uréase	30000 U/l
Réactif 3	Urée aqueux	0,50 g/l
Réactif 4	Sodium Hypochlorite	40 mmol/l
	Sodium Hydroxyde	150 mmol/l

3-Réactifs de travail

Dissoudre le contenu d'un flacon enzymes R3 dans un flacon tampon R1.

4- Mode opératoire

	Blanc	Standard	Echantillon
R1+R3 (ml)	1.0	1.0	1.0
Standard (µl)	..	10	..
Echantillon (µl)	..	..	10
Mélanger et incuber à 37°C 5 min ou 10 min à 15 - 25°C. Puis ajouter le réactif 2.			
Réactif 4 (ml)	1.0	1.0	1.0

2.2.13. Etude tératologique

Pour chaque femelle mise à mort (Subdivision 2), les fœtus ont été disséqués hors de l'utérus puis examinés sous binoculaire pour déterminer les dysmorphies axiales et appendiculaires selon la terminologie détaillée de **Makris *et al.*, (2009)**. Cette procédure tératologique concernait aussi les nouveaux nés (1er jour postnatal) qui désignent le groupe B.

Les principales malformations recherchées étaient les défauts du tube neural, les micrognathies (développement insuffisant des maxillaires) et les disproportionalités corporelles (taille anormale du thorax, de l'abdomen ou des membres antérieurs et postérieurs).

2.2.14. Tests relatifs à l'étude de la progéniture

2.2.14.1. Test de retournement (PND 3)

Egalement connu sous le réflexe de redressement labyrinthique. Il est considéré comme une réflexion de la maturation subcorticale qui corrige l'orientation du corps quand il est retiré de sa position verticale normale. Dans cet essai, les rattons ont été placés sur le dos sur une surface plane et le temps nécessaire pour retrouver leur position sur le ventre (quatre pattes) a été enregistré. Un maximum de 60 secondes par essai (3 essais) a été autorisé. Le réflexe a été considéré comme entièrement réalisé quand les rattons tournent 180° autour de leur axe

longitudinal, leurs quatre pattes étant en contact avec la surface (**Airman et Sudarsham, 1975**).

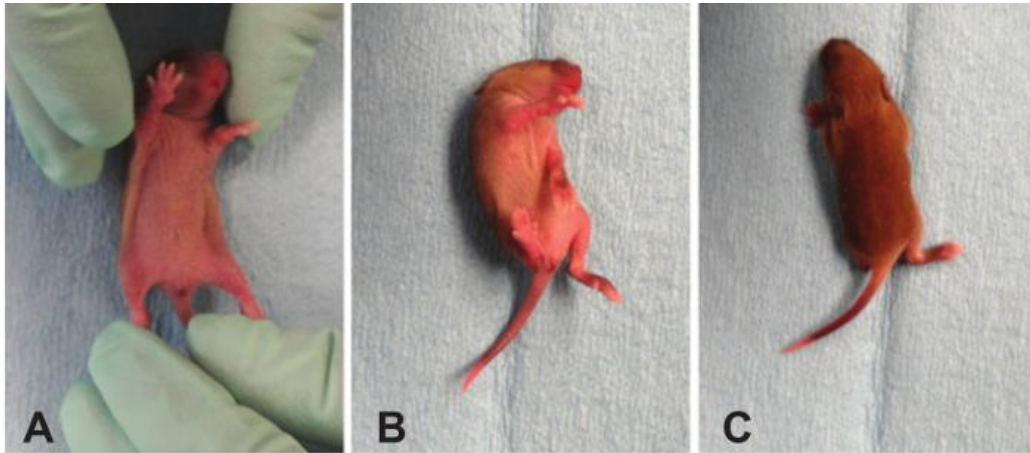


Figure 08. Test de retournement chez le rat (**Airman et Sudarsham, 1975**).

2.2.14.2. Test de géotaxie négative (PND 8)

Le test de géotaxie négative est censé d'évaluer la coordination motrice et l'intégration cérébelleuse.

Le test consiste à placer les ratons à PND 8 sur un plan incliné à un angle de 25° par rapport à l'horizontale et leurs têtes pointés vers le bas de la pente. La variable mesurée est le temps de latence pour un raton pour effectuer un demi-tour complet de 180°, se terminant en haut de la pente. (Mesure de l'équilibration, maturation du cervelet et canaux semi-circulaire de l'oreille interne (**Grozier et Pincus, 1926**)).

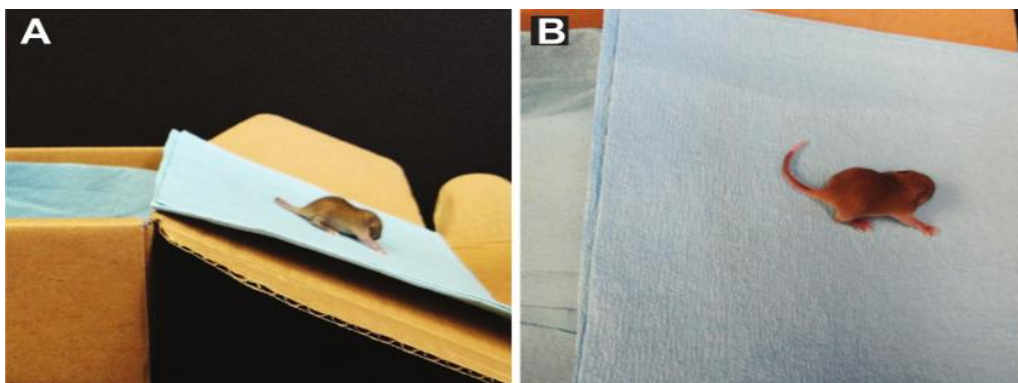


Figure 09. Test de géotaxie négative (**Grozier et Pincus, 1926**).

2.2.14.3. Test de reconnaissance d'objets (PND 45)

Les rats ont été placés dans une arène et laissés explorer librement deux objets identiques placés dans deux angles opposés des murs, 10 cm de chacun lors d'un pré-test de 5 min (phase d'exploration) puis retournés à leurs cages. Après une heure (phase de rétention), les rats ont été resoumis pour 5 min (**Ennaceur et al., 1997**) à la session du test (phase de reconnaissance) durant laquelle l'un des deux objets familiers préalablement explorés a été remplacé par un nouvel objet (**Schultz et al., 2011**). Ce test s'est révélé être un outil d'étude de la mémoire de reconnaissance pendant la session du test et exprimé par l'index de reconnaissance qui indique le ratio du temps d'exploration du nouvel objet sur le temps total d'exploration des objets.

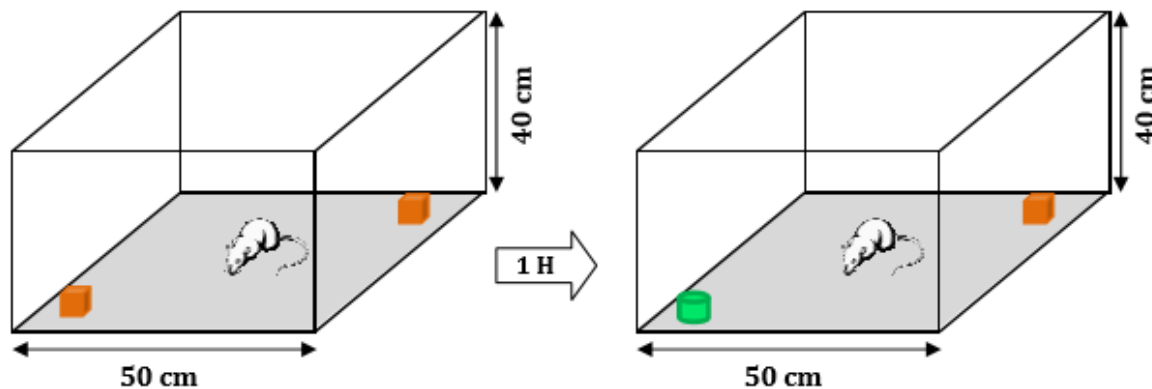


Figure 10. Illustration schématique du test de reconnaissance d'objets (**Schultz et al., 2011**).

2.2.15. Analyse statistique des données

Les résultats ont été représentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart type ($\text{Moy} \pm \text{SEM}$) (Standard Error of the Mean), la comparaison entre les différents groupes sont effectués après une analyse de test t de student.

L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au logiciel MINITAB (version 18.1.0.0).

Les différences sont considérées comme :

*Aucune différence significative ($p > 0.05$).

*Significatives lorsque ($P \leq 0.05$)

*Hautement significatives lorsque ($P \leq 0.01$)

*Très hautement significatives lorsque ($P \leq 0.001$). Avec p : seuil de signification.

RÉSULTATS

3. RESULTATS

3.1. Etude maternelle

3.1.1. Suivi du poids corporel

Au cours de l'expérimentation, le poids corporel des ratte (exprimé en gramme) a été pris et présenté au jour 1, 5, 10, 14, 19 et 20 (Fig 11.)

Au 1^{er} jour gestationnel, l'analyse statistique n'a montré aucune différence significative ($P > 0,05$) du poids corporel des ratte de tous les groupes par rapport aux témoins (T).

Nos résultats ont montré une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) du poids corporel des ratte des groupes (D), (D+S), (D+G) et (D+S+G) par rapport aux témoins (T) au 5^{ème}, 10^{ème} et 14^{ème} jour de la gestation.

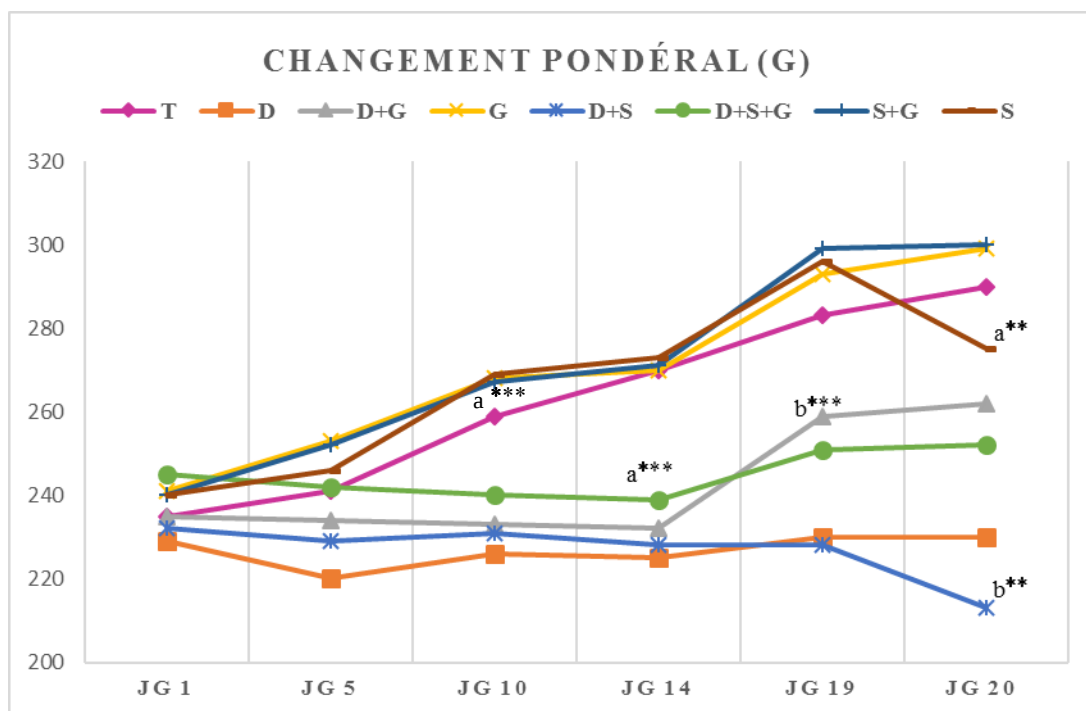


Figure 11. Changement pondéral des ratte au cours de l'expérimentation.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, ($n=7$).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

Contrairement aux ratte des groupes (G), (S+G) et (S) aucune différence significative ($P > 0,05$) n'a été trouvée par rapport aux témoins (T).

Au 19^{ème} jour gestationnel, nous avons constaté une augmentation très hautement significative du poids corporel ($P \leq 0,001$) chez les lots diabétiques traités par le gingembre (D+G), (D+S+G) par rapport au groupe (D).

Après l'application du stress de contention au 19^{ème} jour gestationnel, nous avons constaté une perte pondérale hautement significative ($P \leq 0,001$) chez les rattes du groupe (S) par rapport au témoin (T) ainsi que chez le groupe (D+S) par rapport au groupe (D) entre le 19^{ème} et le 20^{ème} jour de gestation.

Le gingembre administré pendant 6 jours avant l'application du stress a remarquablement prévenu la perte pondérale chez les rattes des groupes (S+G) et (D+S+G) par rapport aux groupes (S) et (D+S) respectivement ($P \leq 0,01$). L'analyse statistique a montré une augmentation significative du poids ($P \leq 0,05$) des rattes du groupe (G) par rapport aux témoins (T) à partir du 14^{ème} jusqu'au 19^{ème} jour de gestation.

3.1.2. Variation du comportement

Les tests comportementaux : test du champ ouvert, test du labyrinthe en croix surélevée, ont été utilisés pour l'évaluation comportementale à la fin du protocole du stress.

3.1.2.1. Test du champ ouvert (Open Field)

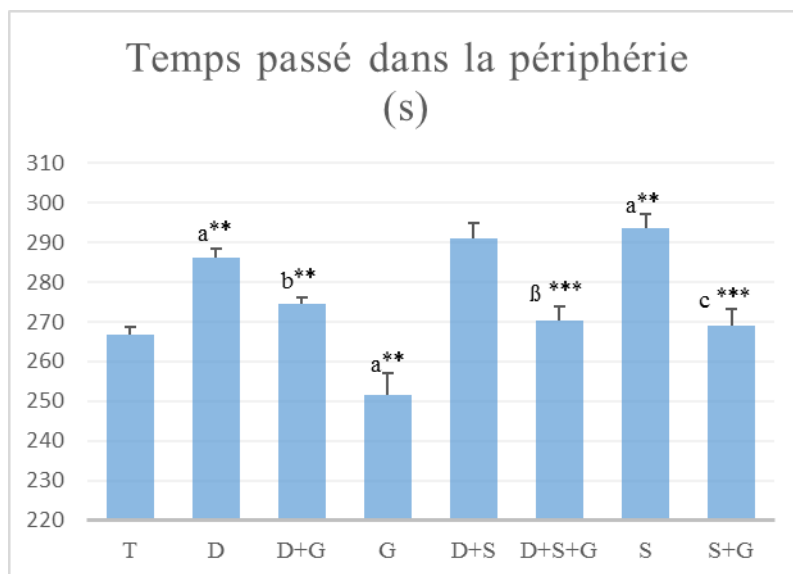


Figure 12a. Temps passé dans la zone périphérique dans l'OF au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

Nos résultats montrent que les ratte (D) et (S) passent plus de temps dans la zone périphérique et moins de temps dans la zone centrale durant le test par rapport aux témoins ($P \leq 0,001$), (Fig. 12a).

Un prétraitement par le gingembre a provoqué une diminution significative ($P \leq 0,01$) du temps passé dans la zone périphérique chez les ratte (D+G) par rapport aux ratte diabétiques (D), chez les ratte (D+S+G), (S+G) comparativement aux ratte (D+S) et (S) respectivement ($P \leq 0,001$).

Concernant le groupe (G), nous avons constaté une diminution hautement significative ($P \leq 0,01$) du temps passé dans la périphérie par rapport aux témoins.

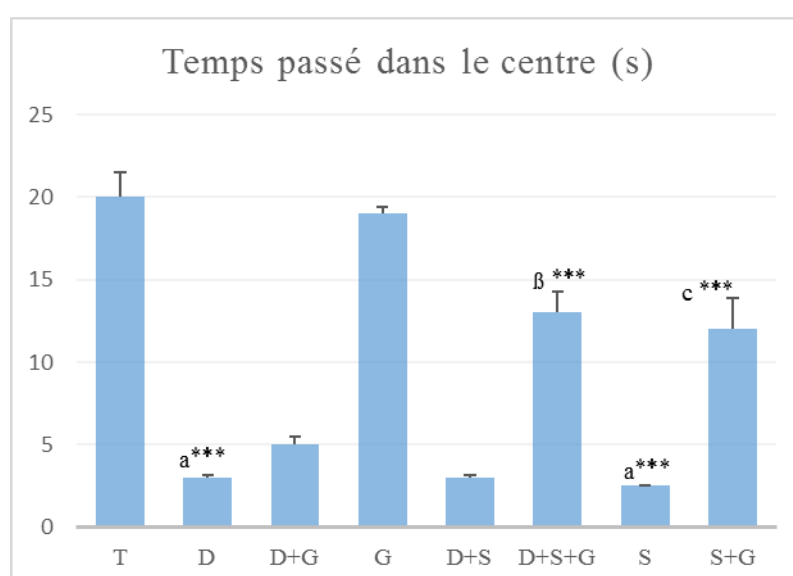


Figure 12b. Temps passé dans la zone centrale dans l'OF au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, ($n=7$).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

Le temps passé dans le centre a significativement diminué ($P \leq 0,01$) chez les ratte (D) et (S) par rapport aux ratte (T), (Fig. 12b). Par contre chez les ratte traitées par le gingembre nous avons remarqué une augmentation très hautement significative du temps passé dans le centre chez les ratte (D+S+G), (S+G) comparativement aux ratte (D+S) et (S) respectivement. Aucune différence significative a été enregistré chez les ratte des groupes (D+G), (D+S) et (G).

Concernant la distance traversée (Fig.12c), nous avons constaté une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) chez les ratte diabétiques (D) et stressées (S) par rapport aux témoins (T), ainsi que chez les ratte diabétiques (D+S) comparativement aux ratte diabétiques (D), ($P \leq 0,01$).

Alors que les ratte traitées par le gingembre (D+G), (D+S+G) et (S+G) montrent une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) de la distance traversée dans le dispositif par rapport aux ratte non traitées par le gingembre (D), (D+S) et (S).

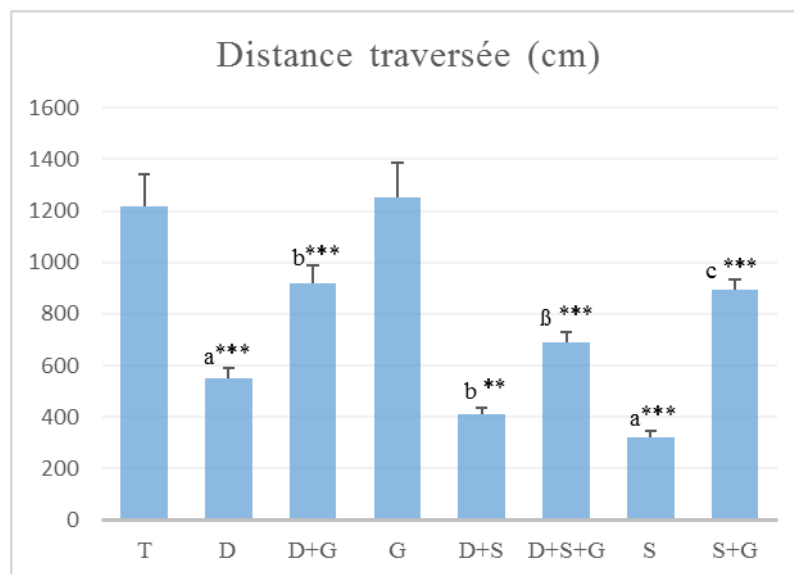


Figure 12c. Distance traversée (cm) dans l'OF au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

Le nombre de redressement a diminué significativement ($P \leq 0,001$) chez les ratte (D) et (S) par rapport aux témoins (T) et chez les ratte (D+S) comparativement aux ratte diabétiques (D). L'analyse statistique a montré une augmentation significative du nombre de redressement ($P \leq 0,001$) chez les groupes traités par le gingembre (D+G) et (S+G) par rapport aux groupes non traités (D) et (S), (Fig.12d)

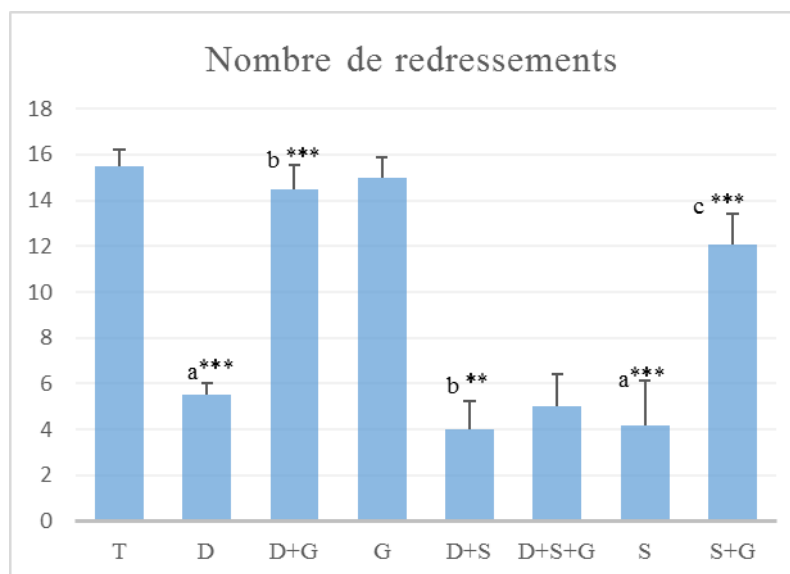


Figure 12d. Nombre de redressement dans l'OF au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

3.1.2.2. Test du labyrinthe en croix surélevée (Elevated plus maze)

Dans ce test, les ratte des groupes (D) et (S) ont montré une augmentation significative du temps passé dans les bras fermés du labyrinthe ($P \leq 0,05$) comparativement aux témoins (T), (Fig.13a).

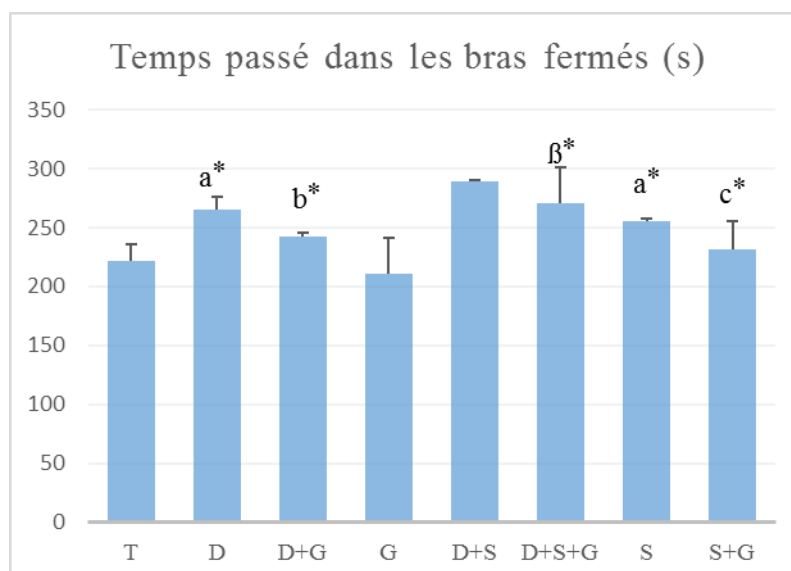


Figure 13a. Temps passé dans les bras fermés (s) dans l'EPM au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

Concernant les groupes traités par le gingembre, les résultats obtenus montrent une diminution significative du temps passé dans les bras fermés chez les rattes (D+G), (S+G) et (D+S+G) par rapport aux rattes des groupes (D), (S) et (D+S) respectivement.

Les résultats obtenus montrent une diminution très hautement significative ($P < 0.001$) du temps passé dans les bras ouverts chez les rattes des groupes (D) et (S) par rapport aux témoins (T), (Fig.13b).

Le prétraitement par le gingembre a amélioré significativement ($P < 0.001$) le temps passé dans les bras ouverts chez les groupes (D+G), (D+S+G) et (S+G) comparativement aux groupes (D), (D+S) et (S) respectivement.

Concernant les rattes traitées par le gingembre (G), nous avons constaté une augmentation significative ($P < 0.05$) du temps passé dans les bras ouverts par rapport aux témoins (T).

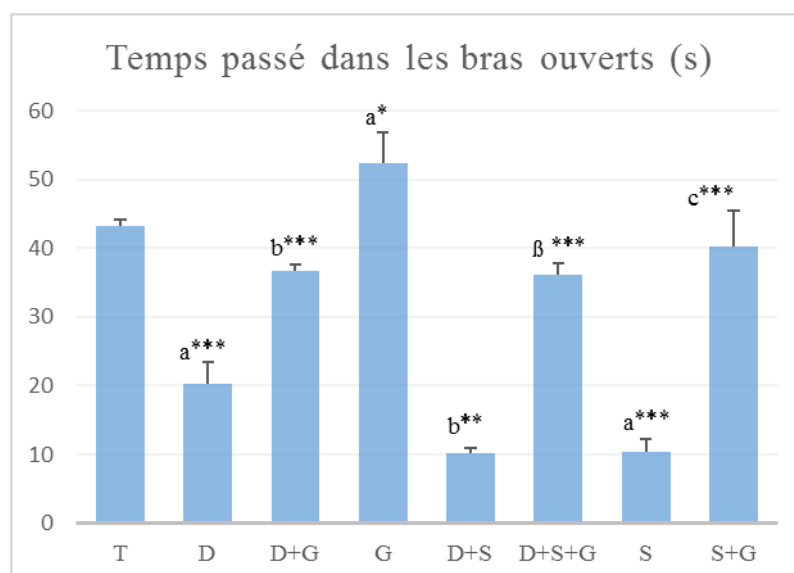


Figure 13b. Temps passé dans les bras ouverts (s) dans l'EPM au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

Nos résultats ont montré une augmentation hautement significative ($p < 0.01$) du nombre d'entrées dans les bras fermés chez les rattes (D) et (S) par rapport aux témoins (T). Concernant les groupes traités par le gingembre, nous avons remarqué une diminution du nombre d'entrées dans les bras fermés comparativement aux groupes non traités (Fig.13c).

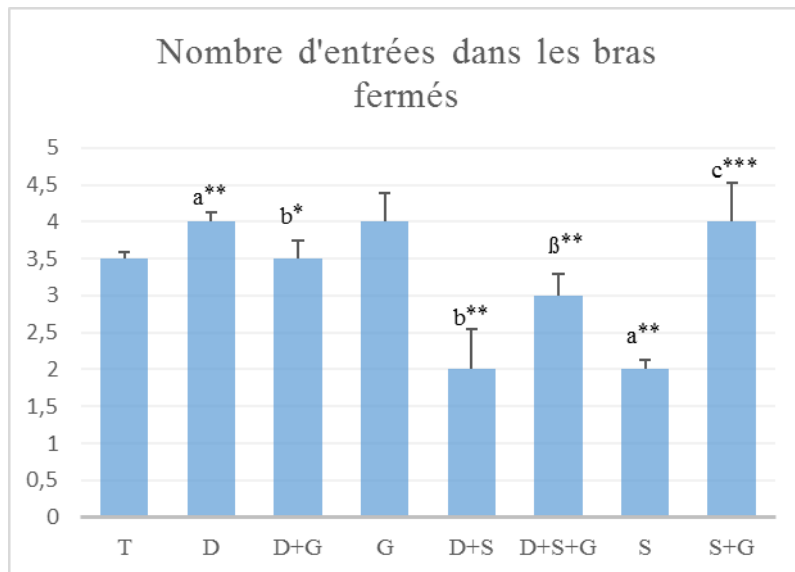


Figure 13c. Nombre d'entrées dans les bras fermés dans l'EPM au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

Les résultats obtenus (Fig.13d) montrent une diminution très hautement significative du nombre d'entrées dans les bras ouverts du labyrinthe chez les rattes diabétiques (D) et les rattes stressées (S) comparativement aux témoins (T).

Par contre, on a constaté une augmentation très hautement significative du nombre d'entrées dans les bras ouverts chez les rattes traitées par le gingembre : (S+G), (D+G) et (D+S+G) par rapport aux rattes non traitées (S), (D) et (D+S) respectivement.

Les rattes traitées par le gingembre (G) ont montré une augmentation hautement significative ($P < 0.001$) du nombre d'entrées dans les bras ouverts comparativement aux rattes témoins (T).

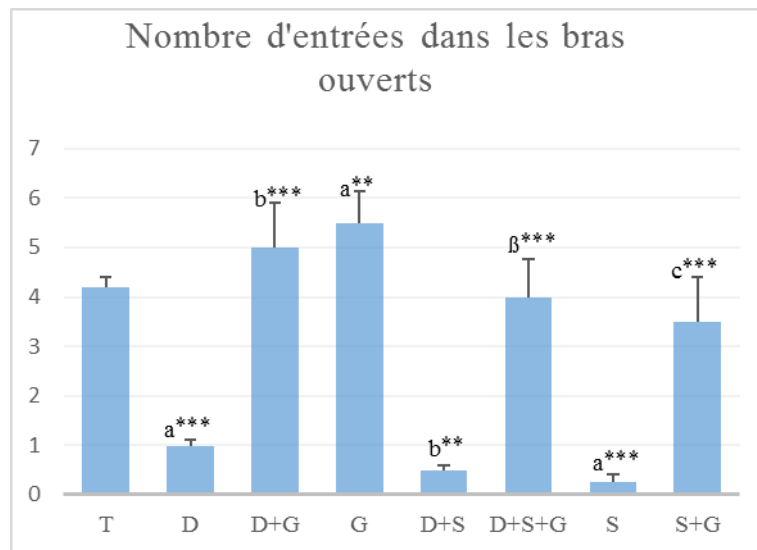


Figure 13d. Nombre d'entrées dans les bras ouverts dans l'EPM au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

3.1.3. Variation des paramètres biochimiques

3.1.3.1. Variation de la glycémie

Avant la gestation :

Nous avons remarqué une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) de la glycémie après l'induction du diabète chez les groupes diabétiques (D), (D+G), (D+S) et (D+S+G) par rapport aux témoins (T)

Pendant la gestation :

GD 1 et GD 14

Nos résultats montrent une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) de la glycémie chez les groupes diabétiques (D), (D+G), (D+S) et (D+S+G) par rapport aux ratte témoins (T).

Par contre l'analyse statistique n'a montré aucune différence significative ($P > 0,005$) de la glycémie chez les groupes (G), (S), (S+G) comparativement aux témoins (T).

Tableau 3. Variation de la glycémie des mères pendant l'expérimentation (g/l).

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. *p < 0.05 ; **p < 0.01; ***p < 0.001, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; § : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

Groupes	Avant gestation		Pendant la gestation		
	Avant l'induction du diabète	Après l'induction du diabète	GD1	GD14	GD19
T	0,94 $\pm$ 0,10	0,89 $\pm$ 0,05	0,91 $\pm$ 0,04	0,92 $\pm$ 0,07	0,90 $\pm$ 0,11
G	0,90 $\pm$ 0,11	0,92 $\pm$ 0,07	0,93 $\pm$ 0,09	0,94 $\pm$ 0,04	0,88 $\pm$ 0,13
D	0,92 $\pm$ 0,03	3,04 $\pm$ 0,13 ^{a***}	3,20 $\pm$ 0,12	4,10 $\pm$ 0,15	4,32 $\pm$ 0,17 ^{a***}
D+G	0,88 $\pm$ 0,05	3,08 $\pm$ 0,09 ^{a***}	3,17 $\pm$ 0,05	4,13 $\pm$ 0,12	2,57 $\pm$ 0,21 ^{b**}
D+S	0,87 $\pm$ 0,09	3,25 $\pm$ 0,19 ^{a***}	3,29 $\pm$ 0,03	3,98 $\pm$ 0,10	4,53 $\pm$ 0,17
D+S+G	0,92 $\pm$ 0,15	3,72 $\pm$ 0,31 ^{a***}	3,91 $\pm$ 0,09	3,99 $\pm$ 0,13	3,11 $\pm$ 0,93 ^{§**}
S	0,95 $\pm$ 0,31	0,91 $\pm$ 0,15	0,92 $\pm$ 0,06	0,91 $\pm$ 0,09	0,98 $\pm$ 0,02
S+G	0,89 $\pm$ 0,23	0,90 $\pm$ 0,42	0,91 $\pm$ 0,12	0,85 $\pm$ 0,20	0,81 $\pm$ 0,10 ^{c*}

GD19

Au 19^{ème} jour gestationnel nous avons constaté une augmentation très hautement significative de la glycémie chez les ratte diabétiques par rapport aux témoins (T).

L'administration du gingembre pendant 6 jours consécutifs a diminué significativement ($P \leq 0,01$) la glycémie chez les ratte (D+G) par rapport aux ratte (D) et chez les ratte (D+S+G) par rapport aux ratte (D+S), également nous avons constaté une diminution significative ($P \leq 0,05$) de la glycémie chez les ratte (S+G) comparativement aux ratte stressées (S).

3.1.3.2. Variation du cholestérol

Nos résultats montrent une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) du taux du cholestérol chez les rattes (D) et (S) comparativement aux témoins (T), également une diminution significative ($P \leq 0,05$) chez les rattes diabétiques stressées (D+S) par rapport aux rattes diabétiques (D).

Contrairement aux rattes traitées par le gingembre (D+G), (D+S+G) et (S+G), nous avons constaté une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) du cholestérol par rapport aux rattes non traitées (D), (D+S) et (S) respectivement.

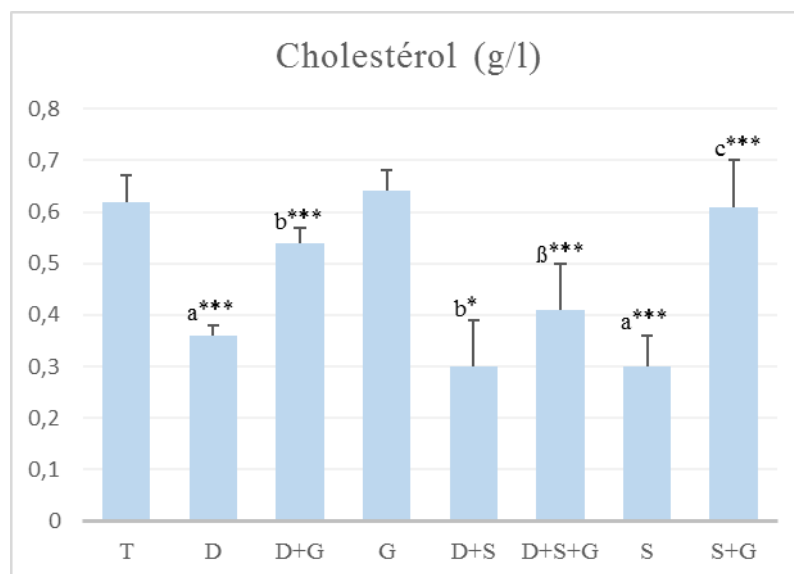


Figure 14. Concentration plasmatique du cholestérol au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

3.1.3.3. Variation des Triglycérides

Nos résultats ont montré une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) des triglycérides chez les ratte diabétiques (D) par rapport aux témoins, avec une augmentation significative ($P \leq 0,05$) chez les ratte (S) et (D+S) comparativement aux ratte (T) et (D) respectivement.

Les ratte recevant un traitement au gingembre (D+G), (D+S+G), (S+G) montrent une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) par rapport aux ratte non traitées (D), (D+S) et (S).

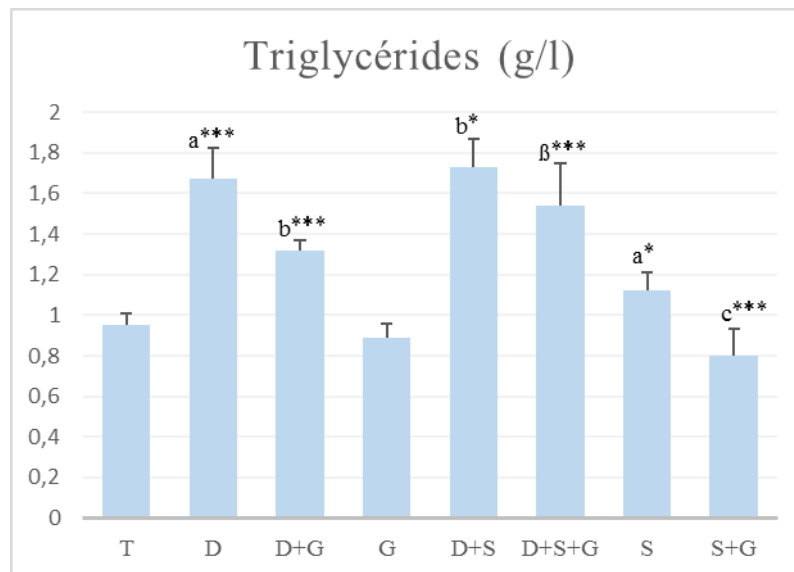


Figure 15. Concentration plasmatique des triglycérides au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

3.1.3.4. Variation de l'urée

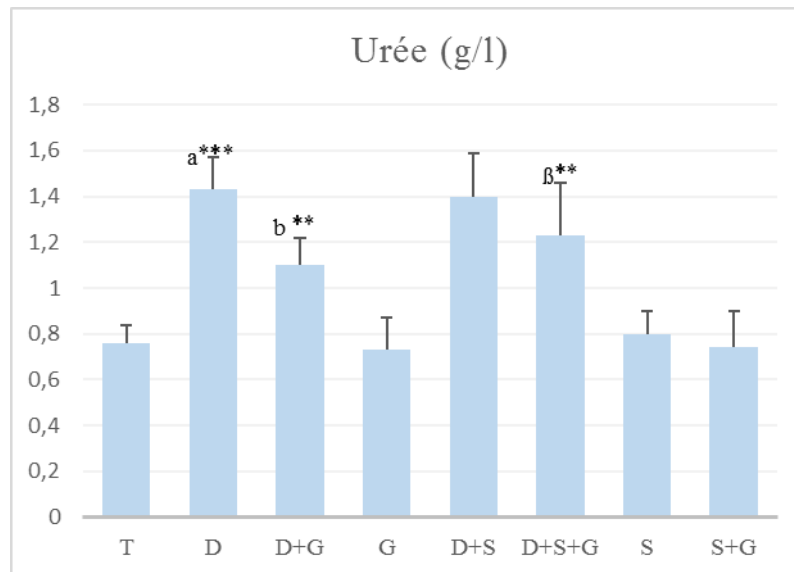


Figure 16. Concentration plasmatique de l'urée au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

Nos résultats ont montré une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) du taux d'urée chez les ratte diabétiques (D) par rapport aux témoins (T).

Le traitement des ratte (D+G) et (D+S+G) avec le gingembre a provoqué une diminution hautement significative ($P \leq 0,01$) de l'urée comparativement aux ratte (D) et (D+S).

Nous n'avons constaté aucune différence significative ($P > 0,05$) du taux d'urée chez les ratte (S), (G) par rapport aux témoins et chez les ratte (D+S) et (S+G) par rapport aux ratte (D) et (S) respectivement.

3.1.3.5. Variation de la créatinine

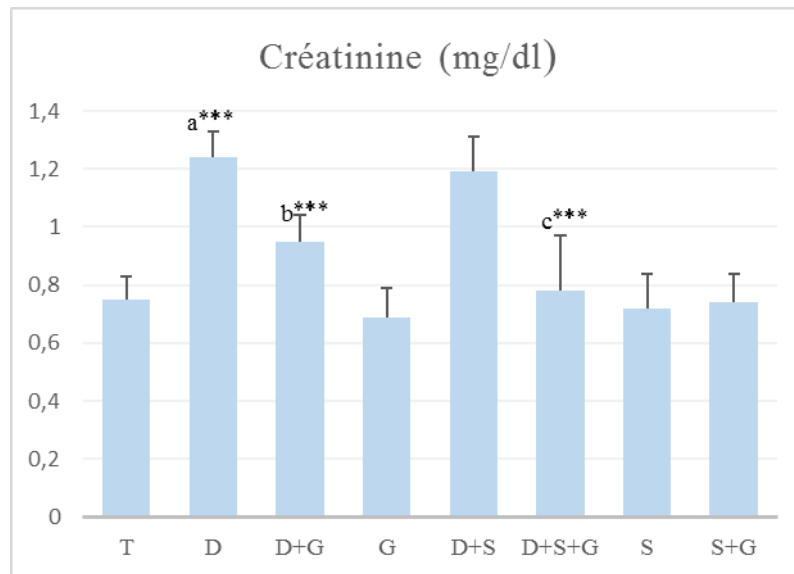


Figure 17. Concentration plasmatique de la créatinine au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; c : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

Les résultats obtenus ont montré une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) de la créatinine chez les ratte diabétiques (D) par rapport aux témoins (T).

Par contre, le traitement des ratte (D+G) et (D+S+G) avec le gingembre a provoqué une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) de la créatinine comparativement aux ratte (D) et (D+S).

L'analyse statistique n'a montré aucune différence significative ($P > 0,05$) de la créatinine chez les ratte (S), (G) par rapport aux témoins et chez les ratte (D+S) et (S+G) par rapport aux ratte (D) et (S) respectivement.

3.1.4. Variation des paramètres hormonaux

3.1.4.1. Concentration plasmiq ue d'insuline

Nos résultats ont montré une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) du taux d'insuline chez les rattes diabétiques (D) par rapport aux témoins (T), avec une augmentation significative ($P \leq 0,05$) chez les rattes stressées (S) par rapport aux témoins.

Les rattes recevant un traitement au gingembre (D+S+G) et (S+G) montrant une diminution significative du taux d'insuline par rapport aux rattes (D+S) et (S) respectivement.

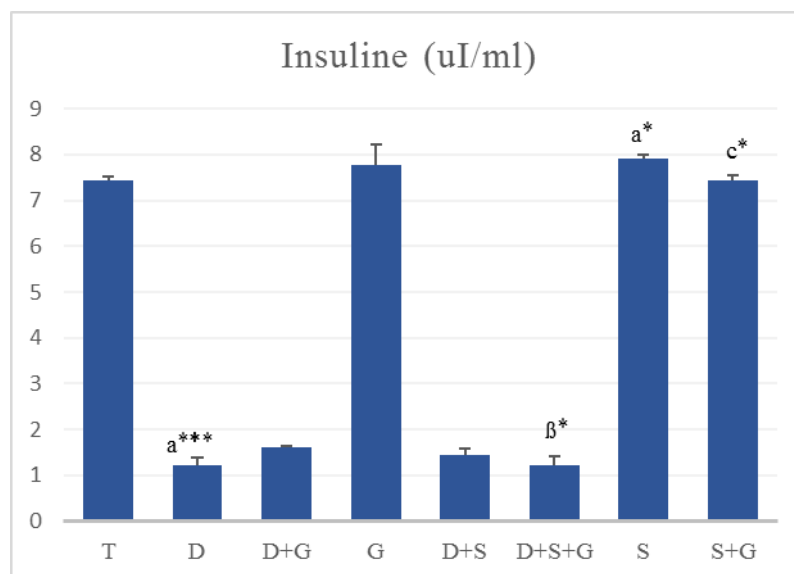


Figure 18. Concentration plasmiq ue de l'insuline au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; à : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

3.1.4.2. Concentration plasmatique d'ACTH

Les ratte diabétiques (D) et stressées (S) montrent une augmentation très hautement significative du taux d'ACTH comparativement aux témoins (T).

L'application du stress de contention chez les ratte diabétiques (D+S) a induit une augmentation du taux d'ACTH ($P \leq 0,001$) par rapport aux ratte diabétiques.

Le traitement des ratte (D+G), (D+S+G) et (S+G) par le gingembre a diminué significativement le taux d'ACTH par rapport aux ratte non traitées.

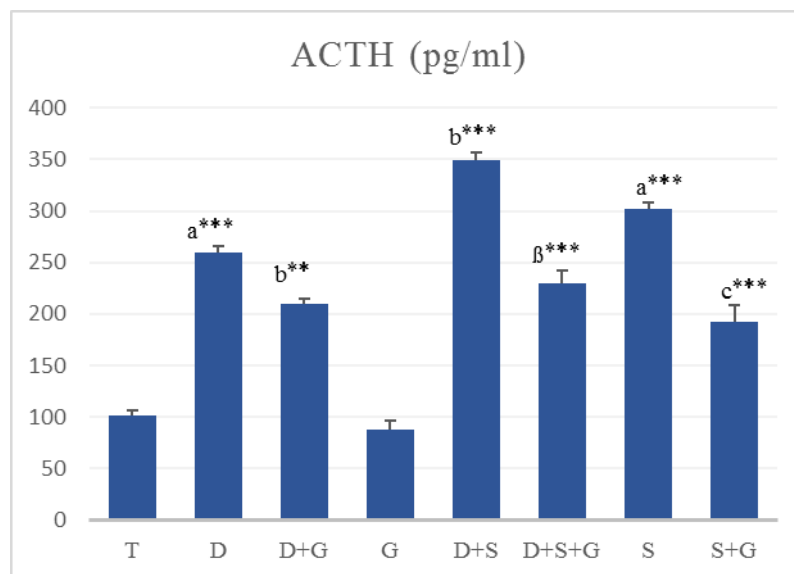


Figure 19. Concentration plasmatique d'ACTH au jour gestationnel 19.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

3.2. Etude de la progéniture

3.2.1. Mesures fœtales et néonatales relatives à la tératologie

Tableau 4. Mesures tératologiques chez les fœtus et les nouveau-nés.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$, (n=7).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D.

Groupes	Paramètres		
	Taille de la portée à la naissance	Index néonatal de vie (%)	Malformations fœtales
T	13,56 $\pm$ 1,45	93,55 $\pm$ 7,87	Aucune
D	07,45 $\pm$ 1,52 ^{a***}	41,13 $\pm$ 6,98 ^{a***}	Aucune
D+G	09,97 $\pm$ 0,98	59,39 $\pm$ 9,34 ^{b***}	Aucune
G	12,76 $\pm$ 1,34	91,41 $\pm$ 10,41	Aucune
D+S	07,12 $\pm$ 1,65	40,43 $\pm$ 8,98	Aucune
D+S+G	10,23 $\pm$ 1,56	45,67 $\pm$ 8,34	Aucune
S	12,29 $\pm$ 1,51	83,44 $\pm$ 11,56	Aucune
S+G	13,12 $\pm$ 1,10	89,69 $\pm$ 10,65	Aucune

L'évaluation externe des fœtus ou nouveau-nés n'a révélée aucune malformation dans toutes les portées. Nos résultats ont montré une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) de la taille de la portée à la naissance et de l'index néonatal de vie chez le groupe (D) par rapport aux témoins.

Chez le groupe (D+G), nous avons remarqué une augmentation très hautement significative de l'index néonatal de vie ($P \leq 0,001$) par rapport au groupe (D).

3.2.2. Poids corporel des rattons

La mesure du poids chez la progéniture a été réalisée au jour postnatal 1,7,14 et 21.

Au PND 1, les résultats obtenus dans notre étude montrent une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) du poids corporel des nouveau-nés issus de mères diabétiques (D) par rapport au (T). L'analyse statistique n'a montré aucune différence significative ($P > 0,05$) du poids corporel entre les rattons des autres groupes expérimentaux.

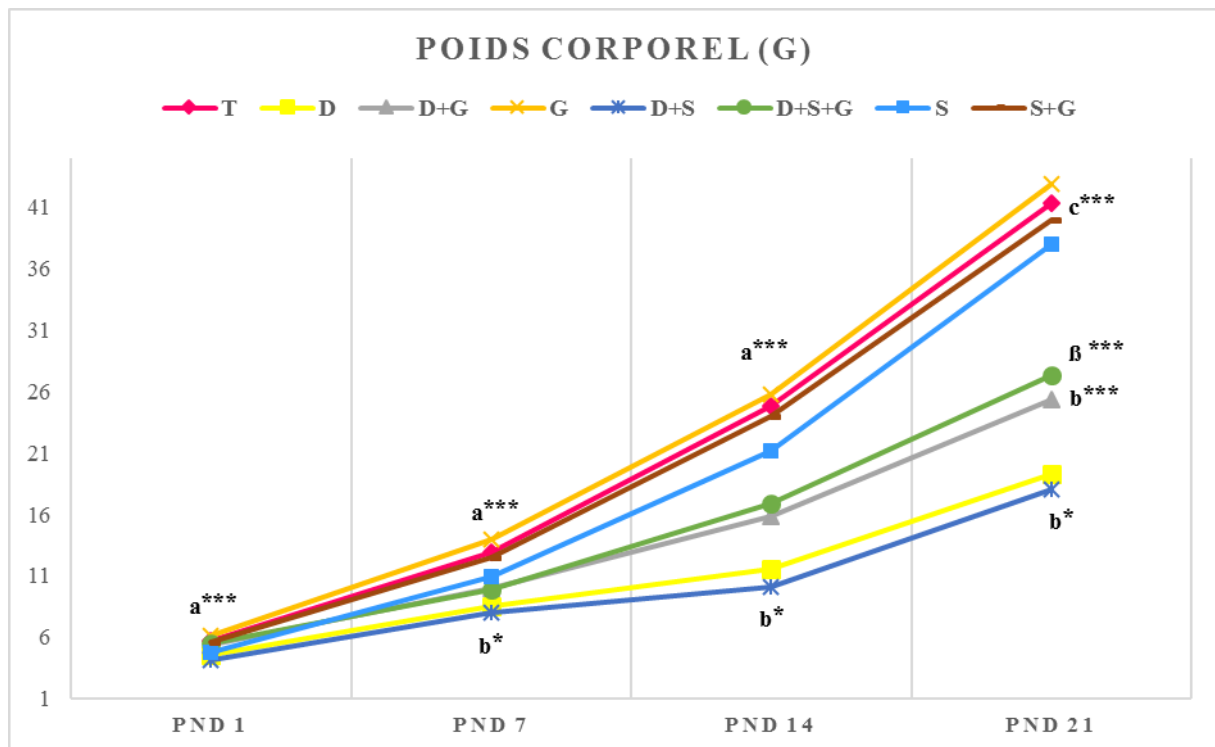


Figure 20. Changement pondéral des rattons.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

($n = 24$: 12 mâles, 12 femelles).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

Au cours du développement postnatal, les rattons issus de mères diabétiques (D) ont pris beaucoup moins de poids corporel par rapport au (T) ($P \leq 0,001$), également nous avons remarqué un retard de croissance significative ($P < 0,05$) chez les rattons issus de mères stressées (S) par rapport au (T) et chez les rattons (D+S) par rapport aux rattons issus de mères diabétiques (D).

Cependant, nous avons constaté aussi que les rattons (S+G), (D+S+G) et (D+G) ont pris beaucoup plus de poids ($P \leq 0,001$) comparativement aux rattons (S), (D+S) et (D) respectivement.

3.2.3. Poids corporel chez les mâles et femelles

Tableau 5. Poids corporel des rattons mâles et femelles (g).

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

(n =24 : 12 mâles, 12 femelles).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; ß : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

Groupes	PND 1		PND 7		PND 14		PND 21	
	M	F	M	F	M	F	M	F
T	5.83 $\pm$ 0.55	5.66 $\pm$ 0.62	13.08 $\pm$ 1.11	12.66 $\pm$ 1.02	25.50 $\pm$ 0.86	24.08 $\pm$ 1.32	42.08 $\pm$ 1.38	40.58 $\pm$ 1.18
D	4.91 $\pm$ 0.64	5.16 $\pm$ 0.37	8.25 $\pm$ 0.92	8.75 $\pm$ 1.09	11.25 $\pm$ 1.16	11.91 $\pm$ 1.03	18.83 $\pm$ 0.89	19.66 $\pm$ 0.94
D + G	5.33 $\pm$ 0.47	5.41 $\pm$ 0.49	9.75 $\pm$ 0.59	10.16 $\pm$ 0.79	15.08 $\pm$ 0.64	16.25 $\pm$ 0.82*	24.50 $\pm$ 0.86	26.25 $\pm$ 0.92*
G	5.94 $\pm$ 0.44	5.76 $\pm$ 0.40	14.25 $\pm$ 0.59	13.33 $\pm$ 1.02	26.75 $\pm$ 0.72	24.83 $\pm$ 1.14	44.41 $\pm$ 0.49	41.50 $\pm$ 1.11
D+S	4,89 $\pm$ 0,45	4,56 $\pm$ 0,66	8,10 $\pm$ 0,67	8,03 $\pm$ 0,76	11,13 $\pm$ 0,88	11,80 $\pm$ 1,24	23,98 $\pm$ 1,12	20,45 $\pm$ 0,48
D+S+G	5,50 $\pm$ 1,10	5,55 $\pm$ 0,87	9,90 $\pm$ 0,99	9,56 $\pm$ 1, 34	16,87 $\pm$ 1,65	15,66 $\pm$ 1,09	28,90 $\pm$ 1,46	28,78 $\pm$ 1,98
S	4,86 $\pm$ 0,88	4,79 $\pm$ 0,65	10,02 $\pm$ 0,34	10,32 $\pm$ 1,11	15,34 $\pm$ 0,98	14,32 $\pm$ 1,57	34,25 $\pm$ 2,67	32,98 $\pm$ 2,99
S+G	5,05 $\pm$ 1,12	5,12 $\pm$ 0,97	12,46 $\pm$ 1,21	12,68 $\pm$ 1,45	23,45 $\pm$ 1,33	23,21 $\pm$ 2,45	40,87 $\pm$ 2,39	39,34 $\pm$ 1,67

Le tableau 5 montre le poids corporel (g) des rattons mâles et femelles aux jours PND 1, PND 7, PND 14 et PND 21.

Nos résultats ont montré un retard de croissance non significatif chez les mâles issus de mères diabétiques (D) par rapport aux femelles.

Au PND 1 et PND 7, les résultats obtenus ne montrent aucune différence significative du poids corporel entre les mâles et les femelles de tous les groupes expérimentaux.

Au PND 14 et PND 21, nous avons remarqué une augmentation significative du poids corporel des femelles issues de mères diabétiques traitées par le gingembre (D+G) comparativement aux mâles.

Aucune différence significative n'a été signalée entre les mâles et les femelles des autres groupes expérimentaux.

3.2.4. Variation des paramètres du neurodéveloppement postnatal des rattons

3.2.4.1. Test de retournement (PND3)

Dans ce test, nous avons constaté une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) du temps nécessaire pour retrouver leur position sur le ventre chez les rattons mâles et femelles issus de mères diabétiques (D) et de mères stressées (S) par rapport aux témoins (T), ainsi qu'une augmentation significative ($P < 0,05$) chez les rattons (D+S) par rapport au (D).

Contrairement, nous avons remarqué une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) chez les rattons mâles et femelles (D+G) par rapport au (D) et chez les rattons (S+G) par rapport au (S), avec une diminution significative ($P < 0,05$) chez les rattons (DS+G) par rapport aux rattons (D+S).

Concernant les rattons (G), aucune différence significative ($P > 0,05$) n'a été trouvée par rapport au rattons (T). L'analyse statistique a montré une différence significative ($P < 0,01$) du temps entre les rattons mâles et femelles des groupes (D) et (D+S).

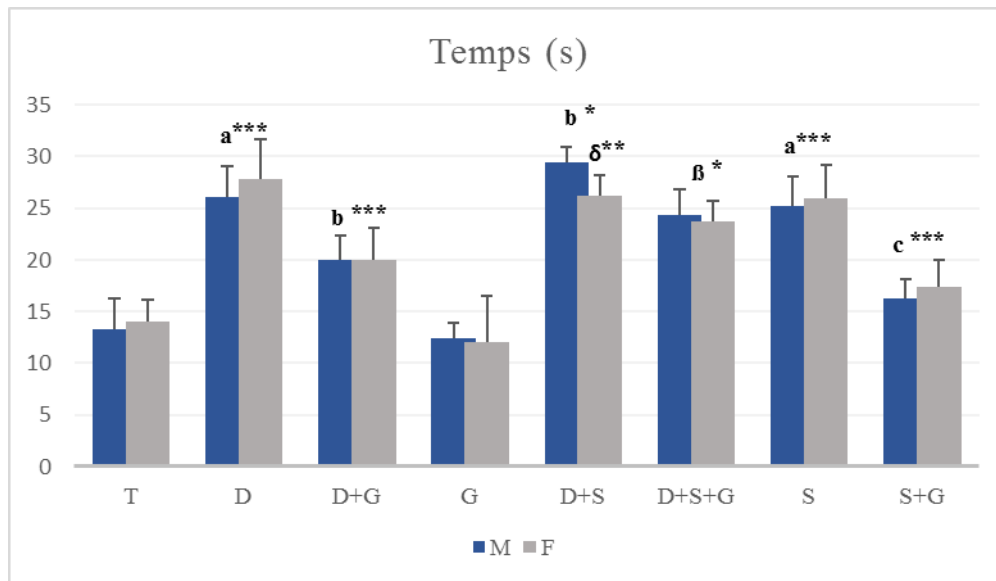


Figure 21. Temps (s) de latence dans le test de retournement au jour PND 3.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

($n=24$: 12 mâles, 12 femelles).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S ;

δ : comparaison mâles vs femelles.

3.2.4.2. Test de géotaxie négative (PND 8)

Selon ce test, la latence a augmenté de manière significative ($P \leq 0,001$) chez les ratons mâles et femelles issus de mères diabétiques (D) et de mères stressées (S) par rapport aux témoins (T) et chez les ratons (D+S) par rapport au (D) ($P \leq 0,01$).

Par contre nous avons remarqué une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) du temps de latence chez les mâles et les femelles issus de mères (D+G) par rapport au (D), (S+G) par rapport au (S) et une diminution hautement significative ($P \leq 0,01$) chez les ratons (D+S+G) par rapport au (D+S).

Quant aux ratons issus de mères traitées par le gingembre (G), nous n'avons remarqué aucune différence significative par rapport aux témoins (T).

L'analyse statistique n'a montré aucune différence significative entre les ratons mâles et femelles de tous les groupes expérimentaux ($P > 0,05$).

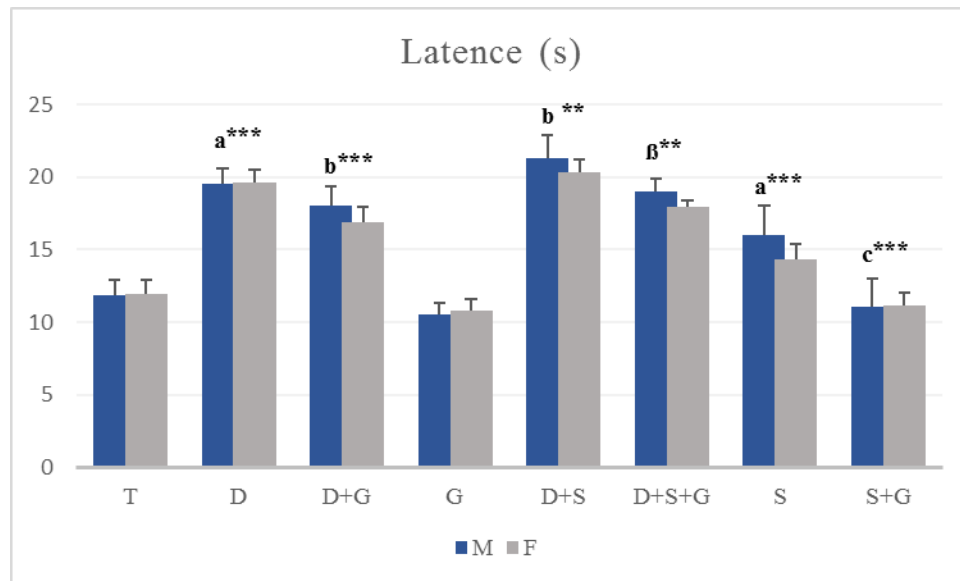


Figure 22. Temps de latence (s) dans le test de géotaxie négatif au jour PND 8.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

($n=24$: 12 mâles, 12 femelles).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S.

3.2.4.3. Test de reconnaissance d'objets (PND 45)

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que l'index de reconnaissance a diminué de manière très hautement significative ($P \leq 0,001$) chez les mâles et les femelles issus de mères diabétiques (D) et de mères stressées (S) comparativement aux témoins, ainsi que chez les rattons issus de mères diabétiques stressées (D+S) par rapport au (D).

Nous avons également constaté une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) chez les rattons issus de mères (D+S+G) par rapport au (D+S), (S+G) par rapport aux rattons (S) ainsi que chez la progéniture (D+G) comparativement aux rattons issus de mères diabétiques (D).

Concernant les rattons issus de mères traitées par le gingembre (G), aucune différence significative ($P > 0,05$) n'a été trouvée par rapport aux témoins.

Chez les femelles issues de mères diabétiques traitées par le gingembre (D+G), nous avons remarqué une augmentation hautement significative ($P \leq 0,01$) de l'index de reconnaissance par rapport aux mâles du même groupe.

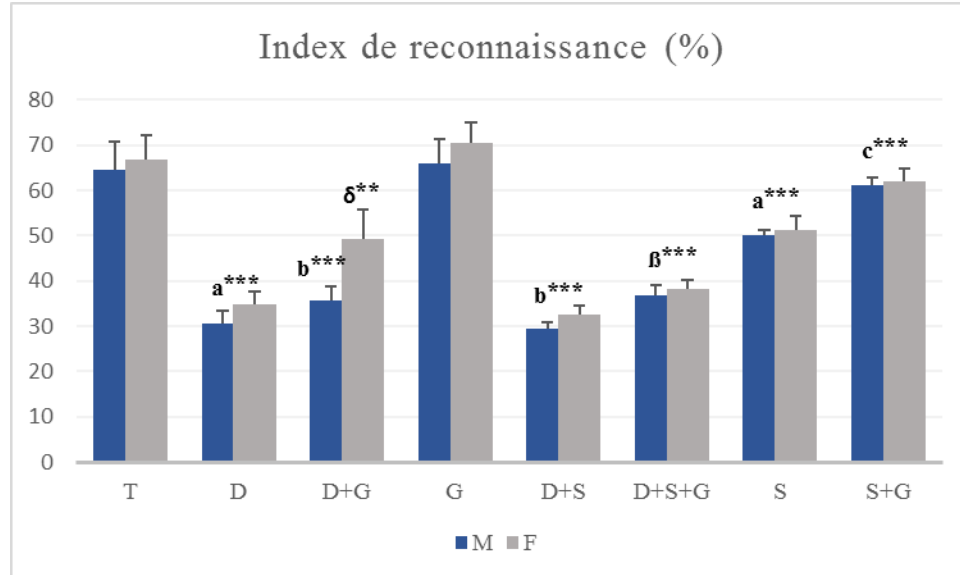


Figure 23. L'index de reconnaissance (%) au jour PND 45.

Les résultats sont exprimés en moyenne $\pm$ SEM. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.
($n=24$: 12 mâles, 12 femelles).

a : comparaison vs T ; b : comparaison vs D ; β : comparaison vs D+S ; c : comparaison vs S ;
δ : comparaison mâles vs femelles.

DISCUSSION

4. DISCUSSION

4.1. Etude maternelle

Les effets de l'hyperglycémie maternelle sur la croissance fœtale et la sécrétion d'insuline fœtale font toujours l'objet de controverses. Deux types d'approche ont été largement utilisés. Le diabète a été induit chez le rat par injection de streptozotocine avant ou pendant la grossesse (**Aerts et Van Assche, 1977**).

L'hyperglycémie provoquée par la streptozotocine est généralement sévère et difficile à contrôler. De plus, un diabète léger ou sévère induit par la streptozotocine produit des effets assez différents sur la croissance fœtale et la sécrétion d'insuline fœtale (**Kervran et al., 1978**). L'élévation très significative de la glycémie chez les lots diabétiques témoigne l'installation de la pathologie (**Frode et Medeiros, 2008**) qui serait liée selon plusieurs recherches postérieures au mode d'action de cet agent diabétogène sur les îlots β de Langerhans en réduisant la masse de ces cellules (**Aughsteen, 2000 ; Szkudelski et Szkudelska, 2002**). La SZT active l'expression de la protéine kinase C, protéine responsable de la déphosphorylation du récepteur de l'insuline (**Davidoff et al., 2004**).

Nos résultats mettent en évidence une perte de poids corporel des rattes Wistar rendues diabétiques par l'injection intrapéritonéale de STZ (50 mg/kg de poids corporel).

Ces résultats rejoignent ceux de la littérature qui rapportent que l'injection intrapéritonéale de 35 mg/kg de poids corporel de streptozotocine provoque chez le rat Wistar une chute pondérale (**Medina-Sanchez et al., 1994**). De nombreuses études ont été effectuées afin de comprendre les différents facteurs de vie, contribuant dans le développement de l'anxiété et l'apparition de la dépression (**Brittney et al., 2011 ; Shuichi et al., 2012**).

L'amélioration des poids corporels des lots traités par le gingembre pourrait être expliquée par le pouvoir de la plante à restaurer le stock en triglycérides, grâce à l'amélioration de l'insulinosécrétion et de la glycémie observée par (**Farnier, 2002 ; Babu et al., 2007**).

Le maintien du bien-être animal est une obligation réglementaire permettant de respecter l'animal comme un être sensible mais est également d'une utilité économique car une baisse du bien-être engendre souvent une baisse de la productivité en élevage (**Veissier et al., 2007**).

La question du bien-être animal et de l'absence de stress dans les élevages est donc fondamentale aujourd'hui.

De nombreuses études ont été effectuées afin de cerner le rôle de divers facteurs contribuant dans le développement des désordres neuropsychiatriques tels que l'anxiété et la dépression (**Vyas et al., 2002 ; Yong et al., 2012**). Il a été rapporté que les strésseurs émotionnels et

environnementaux influencent le fonctionnement du cerveau qui sont considérés comme des facteurs clés dans la genèse des désordres neuropsychiatriques (**Chrousos et Gold, 1992**). L'anxiété est un état de mauvaise adaptation qui empêche l'organisme à répondre adéquatement à son environnement (**Leonardo et Hen, 2008**).

Le Labyrinthe en croix surélevé est couramment utilisé pour l'étude des comportements liés à l'anxiété chez les rongeurs (**Torres et Escarabajal, 2002**). L'expérience exploite le conflit, chez les rongeurs, entre la peur des espaces ouverts et le désir d'explorer un nouvel environnement.

Les bras fermés représentent la sécurité, alors que les bras ouverts offrent une valeur exploratoire. Un animal anxieux aura naturellement tendance à préférer les espaces clos et sombres aux espaces ouverts et éclairés. Partant de ce principe, l'anxiété comportementale est mesurée par le degré d'évitement des espaces ouverts du labyrinthe. Un temps court passé dans les bras ouverts est considéré comme indice d'anxiété (**Onaivi et al., 1990**).

Le stress engendre également des modifications comportementales et il serait responsable chez l'homme de nombreux troubles psychiatriques tels que la dépression ou les troubles liés à l'anxiété (**Garcia-Bueno et al., 2008**).

Des études récentes ont montré que le stress de contention induit un comportement anxieux et dépressif chez les rongeurs (**Shuichi et al., 2012**). En revanche, d'autres études n'ont pas trouvé de tels changements après le stress de contention (**Swiergiel et Zhou Dunn, 2007**).

Dans la présente étude, l'ensemble de ces complications associées au statut diabétique et l'application du stress de contention semble se répercuter négativement sur le comportement explorateur et l'état anxieux des ratte diabétiques et diabétiques stressées durant la période gestationnelle. Ceci a été révélé par des tests comportementaux, à savoir le test d'Elevated plus maze (EPM) et l'Open field (OF).

Dans l'EPM, les ratte gestantes diabétiques et diabétiques stressées ont particulièrement montré une augmentation du temps passé dans les bras fermés avec une diminution du nombre d'entrées dans les bras fermés et ouverts qui indiquerait un état anxieux amplifié, attribué à l'hyperglycémie mais aussi un déficit d'apprentissage vis-à-vis de l'adaptation à cette tâche qui serait associée d'après plusieurs chercheurs à un processus de neurodégénérescence déclenché par le diabète et la formation d'espèces réactives d'oxygène (**Coyle et Puttefarcken, 1993 ; Jenner et Olanow, 1996**).

Le test du champ ouvert a aussi révélé que le temps passé dans la zone périphérique augmentait alors que le temps passé dans le centre du dispositif diminuait chez les femelles

gestantes diabétiques et diabétiques stressées. Cette hypoactivité locomotrice aigue est forcément liée à des dommages au niveau de la performance périphérique neuro-motrice et oculaire des rats E2diabétiques selon **Wuarin et al., (1987)**.

L'injection de la STZ chez les rats conduit à la présence des déficits du système nerveux périphérique, une autotomie des membres inférieurs ainsi qu'une rétinopathie en plus d'un ralentissement de l'influx nerveux signalé par **Gispén et Biessels (2000)**. Cette anxiété gestationnelle était aussi accompagnée de dérèglement hématologique dans l'organisme maternel.

Le modèle de stress de contention est le plus populaire pour l'étude des mécanismes de déficiences ou les perturbations cognitives (**Chen et Zhang, 2011**). Les réponses physiologiques principales du stress chronique incluent l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) et le système sympathico-médullosurrénale, par lesquels les niveaux de corticostérone et des catécholamines pourraient être modifiés (**Cohen et Hamrick, 2003**).

Ce qui en résulte une modification des fonctions cognitives incluant l'apprentissage et la mémoire spatiale (**Yi et al., 2013**). Les troubles : apprentissage/mémoire spatiale sont à mettre en lien avec les altérations spécifiques de l'hippocampe dont dépendent largement ces tâches comportementales (**Vann et Albasser, 2011**).

Dans des situations stressantes l'hypothalamus reçoit des stimulations directes du système limbique ainsi que des stimulations noradrénergiques provenant du locus coeruleus et du noyau du tractus solitaire (**Carrasco et Van De Kar, 2003 ; Itoi, 2008**).

En réponse à ces stimulations, l'hypothalamus libère le CRH qui active l'adenohypophyse sécrétant à son tour l'ACTH. Ce dernier induit alors la synthèse des glucocorticoïdes à partir du cholestérol par les glandes surrénales. Ces hormones sont impliquées au cours du stress dans de nombreuses régulations fonctionnelles, dans les métabolismes et le système nerveux central (**Morilak et al., 2005**).

L'hyper activation de l'axe corticotrope s'accompagne d'une hypersécrétion de cortisol donc une hyper utilisation de cholestérol comme substance mère de synthèse des glucocorticoïdes ce qui conduit à un épuisement de son taux plasmatique par sa redirection pour la synthèse des hormones dérivées ou par l'utilisation de l'acétyl coenzyme A à la synthèse d'autres substrats que le cholestérol (**Galman et al., 2002**).

La relation entre la diminution du cholestérol chez les rattes diabétiques (D) et diabétiques stressées (D+S) et le développement de la dépression chez ces rattes a été évoquée par **Sheikh**

et al en 2004. Un autre mécanisme peut être impliqué dans l'augmentation des triglycérides, de la diminution du cholestérol et provoque la dépression et les tendances suicidaires.

Une relation entre le cholestérol, les triglycérides et les agressions dans la population humaine a été prouvée par **Fowkes et al., en 1992**. L'augmentation des triglycérides est un indicateur d'un syndrome métabolique (**Sarwar et al., 2007**). Les triglycérides présentent donc une forte relation avec la dépression (**Cornel et al., 2011**).

Le profil biochimique de la dépression est souvent caractérisé par des taux sanguins bas de cholestérol et une élévation des triglycérides. L'hypertriglycémie est considérée comme cause métabolique de la dépression, il a aussi été démontré dans des essais cliniques contrôlés qu'une diminution des triglycérides améliorerait les symptômes de la dépression.

Le cholestérol est le principal constituant membranaire qui présente un effet sur la croissance cellulaire et sur la fonction des protéines membranaires.

Le fonctionnement d'un récepteur ou d'un transporteur pourrait être modulé directement par les interactions moléculaires spécifiques (**Scanlon et al ., 2001**), ou indirectement affecté par le cholestérol qui induit des changements de micro viscosité dans la membrane et la perméabilité (**Terao et al ., 2000**). Il a été rapporté que les taux du cholestérol sont utilisés comme des marqueurs sanguins dans la dépression et dans l'anxiété (**Rafter, 2001**).

Le métabolisme du glucose est un facteur résultant de l'activation des systèmes de l'organisme après une situation stressante (**Hargreaves, 1990**). De nombreuses études ont montré une augmentation de la concentration du glucose aussi bien après la contention que la nage forcée chez les rats (**Rafter, 2001**).

La corticostérone est un véritable initiateur et régulateur métabolique. Cette hormone stimule l'augmentation du glucose sanguin et qui permet donc de libérer de l'énergie à partir des réserves de l'organisme. Les glucides représentent la principale source d'énergie nécessaire au métabolisme et au bon fonctionnement du cerveau et du système nerveux.

Les glucocorticoïdes ont une action hyperglycémiant par stimulation de la néoglucogenèse et par une diminution de la consommation du glucose par les tissus périphériques. Au contraire la surrénalectomie provoque une tendance à l'hypoglycémie et une grande sensibilité à l'effet de l'insuline.

En situation de surrénalectomie, l'organisme se trouve dans l'incapacité de mobiliser ses réserves pour maintenir une normo-glycémie en réponse à un stress (**Tempel et Leibowitz, 1994**). Les actions métaboliques relayées par les récepteurs aux glucocorticoïdes entraînent une augmentation de la glycémie afin de fournir aux organes vitaux une source d'énergie

rapidement utilisable (**Lofberg et al., 2002**). Par contre, le transport intra-hépatique est accru permettant la néoglucogenèse.

L'urée et la créatinine sont des marqueurs significatifs de la fonction rénale (**Eidi et al., 2007**). Chez les groupes diabétiques, la concentration en urée et en créatinine est élevée par rapport au lot Témoin. L'élévation de la concentration de ces deux paramètres est à relier au dysfonctionnement rénal chez les diabétiques (**Almadal et Vilstrup, 1988**), résultant de la toxicité de la streptozotocine sur les reins (néphropathie). Des études ont montré la nephrotoxicité de la streptozotocine sur les reins d'animaux (**Orskov, et al., 1965**). Il apparaît que toutes les thérapies employées, (les deux doses de la plante ainsi que le médicament) provoquent une diminution de l'urémie et de la créatininémie. Ces traitements protégeraient ainsi les reins de la toxicité de l'alloxane. Cependant, la d1 semble être la plus efficace. Car elle provoque une diminution hautement significative des deux paramètres dont la valeur approche la normale.

Nos résultats ont montré une diminution très hautement significative ($P \leq 0,001$) du taux d'insuline chez les rattes diabétiques (D) par rapport aux témoins (T), Cela pourrait s'expliquer par la destruction partielle des îlots de Langerhans (**Halimi et al., 2008**).

Les produits naturels comprennent une variété de composés chimiques qui ont été sélectionnés dans l'évolution pour leur capacité à améliorer la survie d'un organisme (**Brahmachari, 2013**).

En raison de la diversité de leurs activités biologiques, ils ont été largement utilisés dans le domaine de la santé humaine en tant que complément alimentaire en médecine traditionnelle depuis des milliers d'années (**Ekor, 2014**).

Notre étude est basée sur l'évaluation de la capacité d'un antioxydant à restaurer l'équilibre glycémique et à prévenir l'apparition du déclin cognitif ou à retarder sa progression, chez le diabétique. Dans ce travail, notre choix est porté sur l'utilisation du gingembre dans la prise en charge des troubles neurocomportementaux liés au diabète et au stress, pour ses puissantes propriétés anti-oxydantes, testée sur des rattes wistar diabétiques (diabète induit par la STZ) (**Pinheiro et al., 2011**).

Le gingembre (*Zingiber officinale*) est une plante fréquemment utilisée depuis des milliers d'années comme assaisonnement culinaire, en particulier dans la cuisine asiatique, est un agent dans les systèmes de médecine traditionnelle de la Chine, de l'Inde et d'autres cultures orientales. Le gingembre a plusieurs effets pharmacologiques bénéfiques (hypoglycémiants, insulinothotropes, hypolipidémiques) chez les animaux de laboratoire (**Shanmugam et al., 2011**).

et chez l'homme (**Huang et al., 2004**). Il a été démontré que le gingembre ou ses extraits possèdent certaines activités pharmacologiques, y compris des effets analgésiques (**Young et al., 2005**).

Les plantes médicinales sont considérées comme une source fondamentale de nouveaux composés à base de principe actif pharmacologique, où environ 11% des médicaments de base au 21^e siècle sont dérivés exclusivement d'origine végétale (**Veeresham, 2012**).

Le traitement des rattes diabétiques gestantes avec l'extrait de gingembre pendant six jours consécutifs a réduit la glycémie. Ceci est en accord avec les rapports précédents (**Shanmugam et al., 2011**)

Nous avons également constaté que le traitement par le gingembre a augmenté le nombre d'entrée dans les bras ouverts du labyrinthe en croix surélevé chez les rattes diabétiques traitées. La comparaison avec le lot diabétique montre qu'il existe des différences significatives, ce qui confirme l'hypothèse de l'effet réparateur du gingembre.

Nos résultats montrent également une amélioration de l'activité locomotrice et du temps de redressement au cours des tests à l'EPM et à l'OF. Ces résultats concordent bien avec d'autres études précédentes, qui montrent également, une amélioration du nombre d'entrée ainsi que le temps passé dans les bras ouverts de l'EPM après traitement par d'autres antioxydants chez les rats (**Wattanathorn et al., 2007**).

Au vu de ces résultats, on peut dire que le gingembre exerce des effets hypoglycémiant au détriment d'une insulino-déficience expérimentale. Les antioxydants agissent sur le système nerveux central grâce à leurs effets réparateurs (**Fernandez et al., 2006**).

4.2. Etude de la progéniture

Chez les rongeurs et les humains, le stress prénatal peut avoir des conséquences morphologiques, physiologiques et comportementales persistantes (**Trickey et al., 2012 ; Neigh et al., 2013**).

La gestation est un parcours crucial de haute vulnérabilité au stress (**Faisal-Cury et Rossi Menezes, 2007**). Les stimuli environnementaux nuisibles pourraient avoir un impact considérable sur les processus neurocomportementaux et développementaux à plus ou moins long terme, notamment s'ils affectent l'organisme maternel aux jours prénatal durant lesquels se manifestent des changements neuroendocriniens profonds associés au caractère anxiogène de la parturition (**Steinberg et Bellavance, 1999**).

Le diabète maternel constitue un environnement intra-utérin défavorable pour le développement de la progéniture. Bien que l'on sache que le diabète peut provoquer des altérations cérébrales et un risque accru de troubles neurologiques, la relation entre l'activation neuro-immune, les modifications cérébrales et les déficits de développement neurologique chez la progéniture reste incertaine.

Deux modèles ont été proposés pour étudier le diabète chez les rongeurs pendant la grossesse et ses implications sur la progéniture.

Le modèle de diabète modéré provoque une légère hyperglycémie chez les mères et une macrosomie chez la progéniture, ce qui est similaire aux répercussions du diabète de type 2 et du diabète sucré gestationnel.

D'un autre côté, le modèle de diabète sévère provoque une hyperglycémie élevée chez les mères et une microsomie chez la progéniture, en raison d'un retard de croissance intra-utérin, semblable aux répercussions d'un diabète clinique non contrôlé (**Rudge et al., 2013**).

Les nourrissons macrosomiques et microsomiques peuvent avoir des conséquences à long terme à l'enfance, à l'adolescence et à l'âge adulte. Paradoxalement, bon nombre des conséquences à long terme sont similaires, en particulier sur le métabolisme (**Ornoy, 2011**).

Bien que le diabète modéré soit plus fréquent chez les patientes cliniquement enceintes, la prévalence de l'hyperglycémie gestationnelle sévère dans les pays développés devrait être une préoccupation, car elle contribue à 7 à 8% de tous les nourrissons nés vivants dont le poids à la naissance est inférieur à la normale (**Ornoy, 2011**) et 5– 10% des anomalies congénitales induites par le diabète (**Ornoy et al., 2015 ; Reece et al., 2009**).

En effet, des preuves convaincantes indiquent qu'une hyperglycémie maternelle prolongée pendant les périodes critiques du développement induit une inflammation en augmentant la formation de produits de glycation avancés (AGE) et de son récepteur dans l'hippocampe de la progéniture, en dérégulant les niveaux d'apoptose et en affectant la neurogénèse de l'hippocampe, en ralentissant la prolifération cellulaire et la survie (**Sadeghi et al., 2018**).

Le maintien du statut hyperglycémique chez les mères diabétiques (D) après la parturition semble contribuer à la réduction de la croissance pendant l'allaitement, et les petits sont restés petits jusqu'à l'âge du sevrage (PND 21) comme décrit précédemment par **Chandna et al (2015)**.

Les effets observés chez la progéniture peuvent être non seulement dus au diabète gestationnel, mais aussi à la malnutrition aux premiers stades du développement de la progéniture, car ce diabète maternel de type 1 peut retarder le début de la lactogénèse en

affectant la sécrétion de prolactine et le lactose, le citrate et l'azote total concentrations dans le lait.

En revanche, chez la progéniture de mères diabétiques traitées au gingembre (D + G), nos résultats ont montré une augmentation du poids corporel, qui peut être due à la diminution de la glycémie maternelle après traitement à l'extrait de gingembre et stimulation de la lactation chez ces mères.

Bien que des données isolées révèlent des mécanismes candidats par lesquels une hyperglycémie maternelle sévère prédispose la progéniture au développement neurologique.

Troubles mentaux, les effets pré et postnatals sous-jacents du diabète maternel sur le système immunitaire de la progéniture, les cellules nerveuses, le comportement et les paramètres physiques restent mal compris.

Dans notre étude, la progéniture de mères diabétiques présentait un retard neurodéveloppemental dans le test de géotaxie négatif en fonction et en complément des déficiences cognitives rapportées par la clinique (**Perna et al., 2015**).

De plus, une diminution de l'indice de reconnaissance d'objet est en accord avec les résultats de **Kim et al., (2014)** qui ont démontré, avec le même modèle expérimental, une altération de la mémoire lors de la tâche d'évitement du décrochage sur PND42.

L'administration de gingembre chez les mères diabétiques pendant la grossesse a eu un effet bénéfique sur le développement neurologique des rattons, le temps de latence du test de géotaxie négatif a été amélioré en particulier chez les femelles suggérant une action sélective sur un sexe. En outre, il y a eu une augmentation de la mémoire de reconnaissance chez les descendants de mères diabétiques traitées au gingembre. De plus, cet extrait végétal et son composant actif, le 6-gingérol, ont également inhibé l'activité de la cholinestérase, ce qui a augmenté l'acétylcholine, un neurotransmetteur qui joue un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire (**Ghayur et al., 2008**).

De nombreuses preuves expérimentales récentes montrent que le traitement au gingembre a considérablement amélioré la reconnaissance des mots, la vigilance numérique, la réaction de choix, la mémoire de travail numérique et les scores de mémoire de travail spatiale chez les femmes d'âge moyen (**Saenghong et al., 2012**).

Les études précédentes ont démontré que le stress gestationnel est associé à plusieurs perturbations physiologiques et comportementales tant chez la mère gestante que chez sa progéniture (**Patin et al., 2005**).

L'exposition de femmes enceintes à un évènement de stress plus ou moins intense mène à l'apparition des symptômes anxieux et dépressifs, des complications obstétriques et d'un retard neurocomportemental chez leurs enfants (**Talge et al., 2007**).

Ces données ont été rapportées plus vigoureusement dans le cas d'un stress psychotraumatique qui survient au cours des désastres naturels ou artificiels (tels les tremblements de terre, les éruptions volcaniques et les attentes terroristes).

D'un point de vue comportemental, l'impact des conditions stressantes intenses sur la progéniture est aussi délétère que leur effet sur l'organisme maternel (**Koenig et al., 2005**).

Chez les humains, les concentrations placentales de la CRH pendant la grossesse prédisent la proportion de la croissance et de la taille fœtale qui sont des prédicteurs importants de l'enfance et de l'adiposité (**Darnaudéry et Maccari, 2008**). L'exposition aux glucocorticoïdes maternels provoque des modifications structurales dans le pancréas en diminuant les cellules pancréatiques β ce qui affecte la glycémie et les hormones de la croissance. Ces glucocorticoïdes induisent des modifications fonctionnelles dans le tissu hépatique (**Welberg et al., 2001**) en modifiant le métabolisme.

D'un autre côté, d'autres études ont démontré que le stress peut réduire le poids corporel (**Mairesse et al., 2007**). Le même résultat a été démontré par **Barlow et al en 1978** après l'application du stress de contention pendant 3 jours dans n'importe quelle phase de la gestation.

Dans notre étude le stress appliqué à la fin de la gestation réduit temporairement le poids corporel de la descendance, tandis qu'un stress appliqué au début de la grossesse a abouti à l'augmentation à long terme du poids corporel de la descendance (**Brummelte et al., 2012**).

Les résultats de notre étude montrent aussi que le stress de contention était responsable de l'apparition des désordres neurocomportementaux ainsi qu'un retard de croissance chez la descendance résultante des mères stressées.

Ces désordres sont les résultats de dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien HPA des mères donc l'augmentation de la concentration plasmatique en glucocorticoïdes et de la glycémie, visant à confronter la situation stressante (**Neigh et al., 2013**).

L'hyper activation de l'axe HPA des mères active l'axe HPA de la descendance qui affecte la relation mère-enfant en influençant ainsi le développement du cerveau embryonnaire et modifiant le comportement de la descendance de manière permanente (**Baibazarova et al., 2013**). Le stress aigu ou chronique peut affecter les fonctions cérébrales comme le control de

la coordination (**Torres et Newson, 2007**) : test de retournement, test antigravitaire, ouverture des yeux et activité locomotrice spontanée. Il est à noter que ces résultats ont été observés chez des rattons issus des mères stressées pendant gestation (**Patin et al., 2004**).

Plusieurs chercheurs ont étudié les effets du stress prénatal sur le développement précoce. Ils ont mentionné que le stress peut retarder le développement de certains paramètres neurocomportementaux et neurophysiologiques en provoquant des désordres neuropsychiatriques dans la vie postérieure (**Harris et Seckl, 2011**).

Les mêmes résultats ont été trouvés après application du stress chronique de contention sur des rats pendant 3 jours dans n'importe quelle phase de la grossesse (**Barlow et al., 1978**). Deux autres types de stress : le bruit et le stress par la lumière appliqués trois fois par semaine pendant la gestation retardent la capacité des rattons issus des mères stressées.

CONCLUSION

5.CONCLUSION

Les résultats de notre étude indiquent que l'exposition à un stress psychogène (stress de contention) durant la période gestationnelle tardive (19^{ème} jour de gestation) chez des ratte de la souche Wistar rendue diabétiques par la streptozotocine aboutit à une augmentation de la libération d'insuline et d'ACTH, a ces changements pathologiques maternels s'ajoutent des signes d'anxiété immédiate (pré-partum). Cette anxiété gestationnelle était aussi accompagnée de dérèglements des paramètres biochimiques dans l'organisme maternel (cholestérol, triglycérides et glycémie).

L'environnement intra-utérin est critique au développement fœtale. La perturbation de cet environnement peut avoir des conséquences à court et à long terme sur le développement de la progéniture. Nos résultats ont montré qu'une hyperglycémie maternelle sévère (induite par la streptozotocine) pendant la période fœtale ainsi que l'exposition des mères au stress de contention pendant la gestation prédispose la progéniture à un retard de développement physique et à des troubles neurocomportementaux) à court et à long terme (modifications dans l'activité cognitive et neurologique).

Notre étude a clairement montré que le traitement des ratte gestantes diabétiques avec un extrait du gingembre a allégé les troubles du comportement et l'altération de l'activité exploratoire et pouvait rétablir la plupart des paramètres biochimiques maternels (glycémie, triglycérides, cholestérol, urée et créatinine), Quant au profil hormonal, le gingembre a diminué l'hyper sécrétion d'ACTH chez les mères diabétiques et diabétique stressées.

L'évaluation des rattons mâles et femelles avant et après sevrage à travers une batterie de tests a montré que le prétraitement des mères gestantes diabétiques et diabétiques stressées par le gingembre peut aider à prévenir les troubles de développement neurologique chez la progéniture.

Le gingembre est capable de réparer les dommages comportementaux et physiologiques produites par un stress pendant une phase critique (la gestation).

PERSPECTIVES

6. PERSPECTIVES

A partir de ces résultats, il serait souhaitable de réaliser les perspectives suivantes :

Evaluer les effets du stress de contention sur les fonctions immunitaires et neuroendocriniennes (progestérone, prolactine, corticostérone) de l'organisme maternel durant la gestation et la lactation).

Estimer le pouvoir anxiolytique d'autres plantes médicinales (la camomille, l'anis et le fenugrec).

Voir les effets à long terme (sur au moins deux générations) du stress de contention.

Appliquer différentes doses de gingembre en clarifiant son mécanisme d'action.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-A-

1. **Aerts L., Van Assche A., (1977).** Rat foetal endocrine pancreas in experimental diabetes. *J. Endocrino* 173: 339-346.
2. **Airman J., Sudarsham K., (1975).** Postnatal development of locomotion in the laboratory rat. *Anim. Behav*; 23: 896-920.
3. **Ali BH., Blunden G., Tanira MO., Nemmar A., (2008).** Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol.* 46.2: 409-20.
4. **Almadal TP., Vilstrup H., (1988).** Strict insulin treatment normalizes the organique nitrogen contents and the capacity of urea-N synthesis in experimental diabetes in rats. *Diabetologia* 31: 8-114.
5. **Amadou A., (2006).** Etude d'une recette traditionnelle, des écorces de tronc de *Sclerocarya birra* hosch et de *Uapaca togoensis* pax utilisées dans le traitement du diabète. Thèse de Doctorat. Université de Bamako. Application Acadimic press. New York , NY.
6. **Aughsteen AA., (2000).** An ultrastructural study on the effect of streptozotocin on the islets of Langerhans in mice. *J of Electron Microscopy* 49 (5): 681-690.

-B-

7. **Babu PS., Prabuseenivansan S., Ignacimuthus S., (2007).** Cinnamaldehyde – A potential antidiabetic agent. *Phytomedicine* 14: 15-22.
8. **Baibazarova E., van de Beek C., Peggy T., Kettenis C., Buitelaar J., Katherine H., Shelton van Goozen SHM., (2013).** Influence of prenatal maternal stress, maternal plasma cortisol and cortisol in the amniotic fluid on birth outcomes and child temperament at 3 months. *Psychoneuroendocrinology* 38, 6:907–915.
9. **Baker S., Ress S., Chebli M., Lemarec N., Godbout R., Huta V., Bielajew C., (2009).** Effect of gestational stress: Evaluation of male and female adult offspring. *Brain Res* 1302: 194-204.
10. **Barlow SM., Knight AF., Sullivan FM., (1978).** Delay in postnatal growth and development of offspring produced by maternal restraint stress during pregnancy in the rat. *Teratology* 18, 211 -8.
11. **Boucher J., Barbara V., (2011).** Vitamin D Insufficiency and Diabetes Risks. *Current Drug Targets.* 12 .1: 61- 87.

- 12. Brahmachari G., (2013).** Chemistry and pharmacology of naturally occurring bioactive compounds, 1st ed., Eds.; CRC Press: United states, pp 9-10.
- 13. Brian L., Meale Y., Gloria L., (2006).** Ocampo. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontology*. 44: 127–153.
- 14. Brittney M., Coxa FA., Peter C., Neilla Mc., Matthew P., Gallowaya b., Shane A., Perrine A., (2011).** Neurochemical, hormonal, and behavioral effects of chronic unpredictable stress in the rat. *Behavioural Brain Research*. 220: 106–111.
- 15. Brummelte S., Lieblich SE., Galea LAM., (2012).** Gestational and postpartum corticosterone exposure to the dam affects behavioral and endocrine outcome of the offspring in a sexually-dimorphic manner. *Neuropharmacology* 62 : 406-418.

-C-

- 16. Calvez J., (2010).** Stress et prise alimentaire Application à l'étude de l'effet anti-stress d'un extrait de levure chez le rat. Thèse de doctorat. Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (AgroParisTech).
- 17. Carrasco GA., Van de Kar LD., (2003).** Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol*; 463: 235-272.
- 18. Chandna AR., Kuhlmann N., Bryce C., Greba Q., Campanucci V., Howland JG., (2015).** Chronic maternal hyperglycemia induced during mid-pregnancy in rats increases rage expression, augments hippocampal excitability, and alters behavior of the offspring. *Neuroscience* 303 :241–260.
- 19. Chapillon P., Patin V., Roy V., Vincent A., Caston J., (2002).** Effects of pre- and postnatal stimulation on developmental, emotional, and cognitive aspects in rodents: A review. *Dev Psychobiol*. 41: 373-87.
- 20. Chen M., Zhang L., (2011).** Epigenetic mechanisms in developmental programming of adult disease. *Drug Discovery*. pp.1007–1018.
- 21. Chrousos GP., Gold PW., (1992).** The concept of stress and stress system disorders. *JAMA* 267, (9) 1244.
- 22. Cicoella A., Nalbone G., Laot-Cabon S., (2012).** Evaluation du lien entre environnement chimique, obésité et diabète (Projet ECOD).la Fédération Nationale de la Mutualité Française.
- 23. Cohen S., Hamrick N., (2003).** Stable individual differences in physiological response to stressors: implications of stress elicited changes in immune related health. *Brain Behav Immun*; 17: 407–14.

24. **Cornel VI., Juhani J., Hannu V., (2011).** Vital exhaustion, depressive symptoms and serum triglyceride levels in high-risk middle-aged men. *Psychiatry Research* 187: 363–369.
25. **Corrigan D., (1997).** Zingiber Officinale. *Adverse Effects of Herbal Drugs*. 3: 215-28.
26. **Coyle JT., Puttfarcken P., (1993).** Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science*. 262 (5134): 689-95.

-D-

27. **Dahlof LG., Hard E., Larsson K., (1978).** Sexual differentiation of offspring of mothers treated with cortisone during pregnancy. *Physiol Behav* 21: 673-4.
28. **Darnaudéry M., Maccari S., (2008).** Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain research reviews*; 57: 571–585.
29. **Davidoff AJ., Davidson MB., Carmody MW., David ME., Ren J., (2004).** Diabetic cardiomyocyte dysfunction and myocyte insulin resistance: role of glucose-induced PKC activity. *Molecular and Cellular Biochemistry* 262 : 155-163.
30. **Drouin P., Blicke JF., Charbonnel B., Eschwege E., Guillausseau PJ., Plouin PF., (1999).** Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. *Diabetes & Metabolism Paris*.25 : 72-83.

-E-

31. **Eidi A., Eidi M., Sokhteh M., (2007).** Effect of fenugreek (*Trigonella foenugraecum* L) seeds on serum parameters in normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Nutrition Research* 27: 728-733.
32. **Ekor M., (2014).** The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety, *Front Pharmacol.* 4, 177.
33. **Ennaceur A., Neave N., Aggleton J., (1997).** Spontaneous object recognition and object location memory in rats: the effects of lesions in the cingulate cortex, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. *Exp. Brain Res.* 113: 509-519.

-F-

34. **Faisal-Cury A., Rossi Menezes., (2007).** Prevalence of anxiety and depression during pregnancy in a private setting sample. *Arch Womens Ment Health* 10: 25-32.
35. **Farnier M., (2002).** Dyslipidémies du diabétique. Ed. John Libbey, Paris, p: 21, 22.
36. **Fasce CF., (1982).** Cholesterol. *Clinica Chimica Acta* 18:901.
37. **Fernandez SP., Wasowski C., Loscalzo LM., Granger RE., Johnston GAR., Paladini A C., Marder M., (2006).** Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides *European Journal of Pharmacology*. 539: 168-176.

38. **Fossati P., (1982).** Triglycerides., Clinica Chemica Acta 28:207.
39. **Fowkes FG., Leng GC., Donnan PT., Deary IJ., Riemersma RA., Housley E., (1992).** Serum cholesterol, triglycerides, and aggression in the general population. Lancet 340(8826): 995-998.
40. **Frode TS., Medeiros YS., (2008).** Animal models o test drugs with potential antidiabetic ActivityJournal of Ethnopharmacology 155: 173-183.

-G-

41. **Galman C., Angeli B., Rudling M., (2002).** Prolonged stimulation of the adrenals by corticotropin suppresses hepatic low-density lipoprotein and high-density lipoprotein receptors and increases plasma cholesterol. Endocrinology.143, 1809-16.
42. **Garcia-Bueno B., Caso JR., Leza JC., (2008).** Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. Neurosci Biobehav Rev; 32 :1136-1151.
43. **Ghayur MN., Gilani AH., Ahmed T., (2008).** Muscarinic, Ca (++) antagonist and specific butyrylcholinesterase inhibitory activity of dried Ginger extract might explain its use in dementia. J. Pharm. Pharmacol, 60: 1375-1383.
44. **Gigon F., (2012).** Le gingembre, une epice contre la nausee. Phytotherapie.10.2 :87-91.
45. **Gispen WH., BiesselsGJ., (2000).** Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus Trends Neurosci.23.11: 542.
46. **Grozier WJ., Pincus G., (1926).** The geotropic conduct of young rats. J. Gen. Physiol; 10, 257 269.
47. **Gutteling BM., Weerth C., Willemsen-Swinkels SH., Huizink AC., Mulder EJ., Visser GH., Buitelaar JK., (2005).** The effects of prenatal stress on temperament and problem behavior of 27-month-old toddlers. Eur Child Adolsc Psychiatry. 14:41-51.

-H-

48. **Hall CS., (1934).** Emotional behaviour in the rat. J Comp Physical.18:385-403.
49. **Halimi S., Debaty I., Villaret L., Muller M., (2008).** Les nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelle place pour les incretines et le rimonabant par rapport aux précédents. La Revue Médecine Interne 29: 881-890.
50. **Hami J., Shojae F., Vafae-Nezhad S., Lotfi N., Kheradmand H., Haghiri H., (2015).** Some of the experimental and clinical aspects of the effects of the maternal diabetes on developing hippocampus. World J Diabetes 6:412–422.

51. **Handley SL., Mithani S., (1984).** Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a mazeexploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*: 327, 1-5.
52. **Hargreaves KM., (1990).** Neuroendocrine markers of stress. *Anesth Prog* 37: 99-105.
53. **Haribabu T., Divakar K., Divakar G., (2013).** Evaluation of anti-diabetic activity of Lycopene and its synergistic effect with Metformin hydrochloride and Glipizide in Alloxan induced diabetes in rats. *Sch. Acad. J. Pharm.* 22:119-124.
54. **Harris RB., Zhou J., Mitchell T., Hebert S., Ryan DH., (2002).** Rats fed only during the light period are resistant to stress-induced weight loss. *Physiol Behav* 76: 543-550.
55. **Harris A., Seckl J., (2011).** Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Hormones and Behavior* 59: 279–289.
56. **Hiramatsu Y., Sekiguchi N., Hayashi M., Isshiki K., Yokota GL., (2002).** Diacylglycerol production and protein kinase C activity are increased in a mouse model of diabetic embryopathy *Diabetes* .51:2804-2810.
57. **Huang CN., Horng JS., Yin MC., (2004).** Antioxidative and antiglycative effects of sixorganosulfur compounds in low-density lipoprotein and plasma. *J. Agric. Food Chem.*, 52: 3674–3678.

-I-

58. **Issac JP., Wurch TA., (1966).** A new technique for the differential coloration of vaginal smears. *The Lancet* 1:1210-12.
59. **Itoi K., (2008).** Ablation of the central noradrenergic neurons for unraveling their roles in stress and anxiety. *Ann N Y Acad Sci*1129: 47-54.

-J-

62. **Jenner P., Olanow CW., (1996).** Oxidative stress and the pathogenesis of parkinson's disease. *Neurology* 47: S161-S170.

-K-

63. **Katz RJ., (1981).** Animal models and human depressive disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 5: 231-246.
64. **Kervran A., Guillaume M., Jost A., (1978).** The endocrine pancreas of the fetus from diabetic pregnant rat. *Diabetologia* 15: 387-393.
65. **Kim YH., Sung YH., Lee HH., Ko IG., Kim SE., Shin MS., Kim BK., (2014).** Postnatal treadmill exercise alleviates short-term memory impairment by enhancing cell

proliferation and suppressing apoptosis in the hippocampus of rat pups born to diabetic rats. *J Exerc Rehabil* 10:209–217

- 66. Koenig JL, Elmer GI, Shepard PD, Lee PR, Mayo C, Joy B, Hercher E, Brady DL, (2005).** Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia. *Behav Brain Res* 156: 251-61.

-L-

- 67. Leonardo ED, Hen R, (2008).** Anxiety as a developmental disorder. *Neuro psychopharmacology*. 33: 134-140.
- 68. Lofberg E, Gutierrez A, Wernerman J, Anderstam B, Mitch WE, Price SR, Bergstrom J, Alvestrand A, (2002).** Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *Eur J Clin Invest* 32: 345-53.

-M-

- 69. Maahs DM, Nadeau K, Snell-Bergeon JK, Schauer I, Bergman B, West NA, Rewers M, Daniels SR, Ogden LG, Hamman RF, Dabelea D, (2001).** Association of insulin sensitivity to lipids across the life span in people with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 28.8:148-155.
- 70. Mairesse J, Lesage J, Breton C, Breant B, Hahn T, Darnaudery M, Dickson SL, Seckl J, Blondeau B, Vieau D, Maccari S, Viltart O, (2007).** Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats. *Am. J. Physiol: Endocrinol. Metab.*; 292: E1526–E1533.
- 71. Makriz SL, Solomon HM, Clark R, Shita K, Barbellion S, Buschmann J, Ema M, Fujiwara M, Grote K, Hazelden KP, Hew KW, Horimoto M, Ooshima Y, Parkinson M, Wise LD, (2009).** Terminology of developmental abnormalities in common laboratory mammals (Version 2). *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 86(4):227-327.
- 72. Medina –Sanchez M, Barneo-Serra L, Menendez-Peaz A, Martinez-Esteban M, (1994).** Effects of streptozotocin induced diabetes and islet transplantation in proximal skeletal muscle and histochemical and morphometric analysis. *J.Lab. Clin. Med* 123: 921-929.

73. Mehoul R., Ferhati H., Tahraouia A., (2020). Effect of ginger on hyperglycemia induced by streptozotocin in pregnant rats and postnatal neurodevelopment of their offspring. *Acta. Pharm. Sci* 58(1): 101-111.

74. Morilak DA., Barrea G., Echevarria DJ., Garcia AS., Hernandez A., Ma S., Petre CO., (2005). Role of brain morepinephrine in the behavioral reponse to stress progress in *Neuro-psycho pharmacology and biological psychiatry* 29: 1214-1224.

-N-

75. Neigh GN., Ritschel LA., Kilpela LS., Harrell CS., Bourke CH., (2013). Translational reciprocity: bridging the gap between preclinical studies and clinical treatment of stress effects on the adolescent brain. *neuroscience* 249 :139–15.

76. Newman DJ., Price CP., (1999). Renal function and nitrogen metabolites. *Clinical chemistry*.3ème Ed. Burtis CA et Wood ER, philadelphia, p: 1204.

-O-

77. Onaivi ES., Green MR., Martin BR., (1990). Pharmacological characterization of cannaboids in the elevated plus maze. *J Pharmacol Exp Ther.* 253:1002-1009.

78. Ornoy A., (2011). Prenatal origin of obesity and their complications: gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol* 32 : 205–212.

79. Ornoy A., Ratzon N., Greenbaum C., Wolf A., Dulitzky M., (2001). Schoolage children born to mothers with pregestational or gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14:681–689.

80. Ornoy A., Reece EA., Pavlinkova G., Kappen C., Miller RK., (2015). Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today* 105:53–72.

81. Orskov H., Olsen TS., wielsen K., Rafael OJ., Lundbeak KK., (1965). Kidney lesions in rats with severe long terme alloxan. *Diabetologia* 1: 172-179.

-P-

82. Patin V., Vincent A., Lordi B., Caston J., (2004). Does prenatal stress affect the motoric development of rat pups? *Developmental Brain Research* 149: 85– 92.

83. Patin V., Lordi B., Vincent A., Caston J., (2005). Effect of prenatal stress on anxiety and social interactions in adult rats *Dev Brain Res* 160: 265-74.

- 84. Pellow S., Chopin P., File SE., Briley M., (1985).** Validation of open:closed arm entries in an elevated plus maze as a measure of anxiety in the rat .J Neurosciences .Methods .33:134-140.
- 85. Perna R., Loughan AR., Le J., Tyson K., (2015).** Gestational diabetes: long-term central nervous system developmental and cognitive sequelae. Appl Neuropsychol Child 4:217–220.
- 86. Pinheiro LS., Dutra de Melo A., Andreazzi AE., de Caires Júnior LC., Costa MB., González Garcia RM., (2011).** Protocol of Insulin Therapy For Streptozotocin-Diabetic Rats Based on a Study of Food Ingestion and Glycemic Variation. Scand. J. Lab. Anim. Sci.38.2 :117-127.

-R-

- 87. Rafter D., (2001).** Biochemical markers of anxiety and depression. Psychiatry Res 103: 93-96.
- 88. Rao TS., Asha MR., Ramesh BN., Rao KS., (2008).** Understanding nutrition, depression and mental illnesses. Indian J Psychiatry 50(2): 77-82.
- 89. Reece EA., Leguizamón G., Wiznitzer A., (2009).** Gestational diabetes: the need for a common ground. Lancet 373:1789–1797.
- 90. Rong YP., Bultynck G., Aromolaran AS., Zhong F., Parys JB., De Smedt GA., Mignery HL., Roderick MD., Bootman CW., (2009).** Distelhorst the BH4 domain of Bcl-2 inhibits ER calcium release and apoptosis by binding the regulatory and coupling domain of IP3 receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 106 :14397-14402.
- 91. Rubinchik SM., Kablinger AS., Suzette Gardner J., (2005).** Medications for panic disorder and generalized anxiety disorder during pregnancy. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 7(3): 100-5.
- 92. Rudge MV., Piculo F., Marini G., Damasceno DC., Calderon IM., Barbosa AP., (2013).** Translational research in gestational diabetes mellitus and mild gestational hyperglycemia: current knowledge and our experience. Arq Bras Endocrinol Metabol 57:497–50.

-S-

- 93. Sadeghi A., Esfandiary E., Hami J., Khanahmad H., Hejazi Z., Mardani M., Razavi S., (2018).** The effects of maternal diabetes and insulin treatment on neurogenesis in the developing hippocampus of male rats. J Chem Neuroanat 91:27–34.

- 94. Saenghong N., Wattanathorn J., Muchimapura S., Tongun T., Piyavhatkul N., Banchonglikitkul C., (2012).** Zingiber officinale improves cognitive function of the middle-aged healthy women. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 1-9.
- 95. Saenz JCB., Villagro OR., (2006).** Trias JF. Factor analysis of forced Swimming test, Sucrose Preference test and Open field test on enriched , social and isolated reared rat. *Behavior Brain.* 169:57-65.
- 96. Sarwar N., Danesh J., Eiriksdottir G., Sigurdsson G., Wareham N., Bingham S., Boekholdt SM., Khaw KT., Gudnason V., (2007).** Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 115: 450–458.
- 97. Scanlon SM., Williams DC., Schloss P., (2001).** Membrane cholesterol modulates serotonin transporter activity. *Biochemistry* 3: 10507 - 10513.
- 98. Schulz K., Pearson J., Neeley E., Berger R., Leonard S., Adams C., Stevens K., (2011).** Maternal stress during pregnancy causes sex-specific alterations in offspring memory performance, social interactions, indices of anxiety, and body mass. *Physiol. Behav* 104 : 340-.347.
- 99. Sebbagh N., Chabane Sari D., ATaleb S., Ouali F., Magnan C ., Ktorza A., (2007).** Evaluation du profil du stress oxydatif chez des rats Wistar rendus diabétiques et ayant reçu un régime à base de l'huile de coloquinte à pouvoir hypoglycémiant. *Diabètes et Métabolisme* .33 :153.
- 100. Sheikh N., Farhadi nasab A., Araghchian M., Manikashani KH., (2004).** The relationship of cholesterol and triglyceride with depression, *Acta Medica Iranica.* 42(3), 185-187.
- 101. Shanmugam KR., Mallikarjuna K., Kesireddy N., Sathyavelu., Reddy K., (2011).** Neu-roprotective effect of ginger on anti-oxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats, *Food Chem Toxicol.* 49: 893–897.
- 102. Shuichi C., Tadahiro N., Midori N., Misty CR., Chisato W., Hiroshi K., (2012).** Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-

derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry* 39:112-119.

- 103. Steinberg SI., Bellavance F., (1999).** Characteristics and treatment of women with antenatal and postpartum depression. *Int J Psychiatry Med* 29: 209-33.
- 104. Swiergiel AH., Zhou Dunn AJ., (2007).** Effects of chronic footshock, restraint and corticotropin-releasing factor on freezing, ultrasonic vocalization and forced swim behavior in rats. *Behav Brain Res* 183: 178-87.
- 105. Szkudelski T., Szkudelska K., (2002).** Streptozotocin induces lipolysis in rat adipocytes in vitro. *Phys Res* 51: 255-259.

-T-

- 106. Talge NM., Neal C., Glover V., (2007).** Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why. *J Child Psychol Psychiatry* 48: 245-61.
- 107. Tempel DL., Leibowitz SF., (1994).** Adrenal steroid receptors: interactions with brain neuropeptide systems in relation to nutrient intake and metabolism. *J Neuroendocrinol* 6 :479-501.
- 108. Terao T., Nakamura J., Yoshimura R., Ohmori O., Takahashi N., Kojima H., Soeda S., Shinkai T., Nakano H., Okuno T., (2000).** Relationship between serum cholesterol levels and metachlorophenylpiperazine- induced cortisol responses in healthy men and women. *Psychiatry Research* 96: 167-173.
- 109. Thierry R., (2007).** Anatomie comparée des animaux de Laboratoire. <http://www.vet-lyon.fr>.
- 110. Thomas L., (1998).** Clinical laboratory diagnostics. 1ère Ed. TH Books verlagsgesellschaft, Frankfurt, pp:7-374.
- 111. Torres C., Escarabajal MD., (2002).** Validation of a behaviora recording utomated system in the elevated plus-maze test. *Life Sciences*. 70: 1751-1762.
- 112. Torres SJ, Nowson CA., (2007).** Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition* 23 (11-12): 887-94.
- 113. Trickey D., Siddaway AP., Meiser-Stedman R., Serpell L., Field AP., (2012).** A meta-analysis of risk factors for post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Clin Psychol Rev* 32, pp. 122-138.
- 114. Turan K., Mecit Y., Ibrahim H., Yoruk A., Sema Uslu., (2010).** Effects of extract of Green Tea and Ginseng on pancreatic beta cells and levels of serum glucose, insulin,

cholesterol and triglycerides in rats with experimentally streptozotocin-induced diabetes: a histochemical and immune-histochemical study .1:102-107.

-V-

- 115. Van Lieshout RJ., Voruganti LP., (2008).** Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci* 33:395-404.
- 116. Vann SD., Albasser MM., (2011).** Hippocampus and neocortex: recognition and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol* 21(3): 440-5.
- 117. Veeresham C., (2012).** Natural Products Derived from Plants as a Source of Drugs. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 3 : 200–201.
- 118. Veissier I., Beaumont C., Lévy F., (2007).** Les recherches sur le bien-être animal : buts, méthodologie et finalité. *INRA Prod. Anim*; 20: 3-10.
- 119. Vyas A., Mitra R., Rao BSS., Chattarji S., (2002).** Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci*; 22: 6810–8.

-W-

- 120. Wattanathorn J., Phachonpai W., Priprem A., Suthiparin Yanout S., (2007).** Intranasal administration of hesperidin liposome decreases anxiety-like behavior and increases spatial memory. *Am J Agric. Biol Sci* 2 (1): 31-5.
- 121. Welberg LA., Seckl JR., Holmes MC., (2001).** Prenatal glucocorticoid programming of brain corticosteroid receptors and corticotrophin-releasing hormone: possible implications for behaviour. *Neuroscience* 104: 71–79.
- 122. White FR., (1963).** Streptozotocin *Cancer Chemother.* 30: 49-53.
- 123. Williams MT., Davis HN., Mccrea AE., Long SJ., Hannessy MB., (1999).** Changes in the hormonal concentrations of pregnant rats and their fetuses following multiple exposures to a stressor during the third trimester. *Neurotoxicol Teratol.* 21(4): 403-14.
- 124. Wilson R., Haniadka R., Sandhya P., Palatty PL., Baliga MS., (2013).** Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) the Dietary Agent in Skin Care: A Review. In: Watson RR and Zibadi S. Eds. *Bioactive Dietary Factors and Plant Extracts in Dermatology. Nutrition and Health.* New York: Springer Science+Business Media. 103-11.
- 125. Wohlmuth H., Leach DN., Smith MK., Myers SP., (2005).** Gingerol content of diploid and tetraploid clones of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *J Agric Food Chem.* 53.14: 5772-8.

126. **Wuarin-Bierman L., Zahnd GR., Kaufman F., Burcklen L., Adler J., (1987).** Hyperalgesia in spontaneous and experimental animal models of diabetic neuropathy.

-X-

127. **Xiang AH., Wang X., Martinez MP., Walthall JC., Curry ES., Page K., Buchanan TA., Coleman KJ., Getahun D., (2015).** Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA* 313:1425–1434.

-Y-

128. **Yi L., Xuemei Z., Lingshan G., Xin L., Xia T., Ling L., Youguang Z., Ling Z., Xiaoxing Y., (2013).** Protective effects of nifedipine administration on the cognitive impairments induced by chronic restraint stress in mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 103: 474– 480.
129. **Yong L., Gonzalez P., Zhang L., (2012).** Fetal stress and programming of hypoxic/ischemic-sensitive phenotype in the neonatal brain: Mechanisms and possible interventions. *Progress in Neurobiology*; 98:145–165.
130. **Young HV., Luo Y L., Cheng HY., Hsieh WC., Liao JC., Peng WC., (2005).** Analgesic and anti-inflammatory activities of [6]-gingerol. *J. Ethnopharmacol.* 96 : 207–210.

-Z-

131. **Zavadenko YaYa., Petrukhin AS., Uspenskaya TYu., (1998).** Clinical-Psychological Study of School Disadaptation: Its Main Principles and Approaches to Diagnosing, *Nevrol. Zh.* 6. 13–17.
132. **Zhang ZJ., (2004).** Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders. *Life Sci* 75: 1659-99.

ANNEXES