



**THESE**  
**EN COTUTELLE INTERNATIONALE**



N°.....

N°09/06

*Présentée devant*

**L'Université de Bourgogne**  
Ecole Doctorale des Sciences de  
la Vie et de la Santé, FRANCE

*et*

**L'Université d'Abomey-Calavi**  
Ecole Doctorale des Sciences de  
la Vie, BENIN

**Pour l'obtention du grade de**  
**Docteur de l'Université de Bourgogne et de l'Université d'Abomey-Calavi**

*Discipline: Sciences de la Vie (Immunologie - Biologie et Physiologie Cellulaires)*

*Par*

Akadiri YESSOUFOU

***Physiopathologie du diabète et de***  
***l'obésité:***  
***modulation nutritionnelle par le manioc du Bénin et les***  
***acides gras poly-insaturés de la famille n-3***

*Soutenue à Cotonou le 19 Septembre 2006,*

*Présentée à Dijon le 24 Octobre 2006, en présence du Vice Président du Conseil Scientifique, représentant le*  
*Président de l'Université de Bourgogne*

**Membres de Jury:**

|                            |                                  |   |
|----------------------------|----------------------------------|---|
| <i>Rapporteur:</i>         | Professeur Gbéassor F. Messanvi  | <i>Université de Lomé (Togo)</i>          |
| <i>Rapporteur:</i>         | Professeur Bettaieb Ali          | <i>EPHE et INSERM (France)</i>            |
| <i>Directeur de thèse:</i> | Professeur Khan A. Naim          | <i>Université de Bourgogne (France)</i>   |
| <i>Directeur de thèse</i>  | Professeur Moutairou A. Kabirou  | <i>Université d'Abomey-Calavi (Bénin)</i> |
| <i>Examineur:</i>          | Professeur Dramane L. Karim      | <i>Université d'Abomey-Calavi (Bénin)</i> |
| <i>Examineur:</i>          | Docteur Hichami Aziz             | <i>Université de Bourgogne (France)</i>   |
| <i>Examineur:</i>          | Professeur Moudachirou Mansourou | <i>CBRST – ISBA (Bénin)</i>               |
| <i>Examineur:</i>          | Professeur Joseph D. Hounhouigan | <i>Université d'Abomey-Calavi (Bénin)</i> |

*Le Jury a été présidé par le Professeur Gbéassor F. Messanvi*

*Année 2005-2006*

**ISLAMIC DEVELOPMENT BANK**

JEDDAH · SAUDI ARABIA



معاً نبني مستقبلاً أفضل

TOGETHER WE BUILD A BETTER FUTURE  
ENSEMBLE, NOUS CONSTRUISONS UN AVENIR MEILLEUR

Je remercie la Banque Islamique de Développement (IDB) et, en particulier le Bureau des Bourses et son Chef, Dr. Mohd. Ghazali Bin MD. Noor, pour m'avoir accordé la bourse (IDB Merit Scholarship) qui m'a permis de réaliser ce travail

Ambassade de France à  
Cotonou



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ce travail a été réalisé dans le cadre de l'Accord Interuniversitaire Dijon-Cotonou, Université de Bourgogne et l'Université d'Abomey-Calavi, Accord soutenu par le Ministère Français des Affaires Etrangères, par le biais de l'Ambassade de France à Cotonou

## *Remerciements*

A vous, **Professeur Naim A. Khan** (Université de Bourgogne, France), j'aimerais tout d'abord vous adresser mes sincères remerciements pour avoir accepté de codiriger ma thèse, en m'accueillant dans votre laboratoire, et pour tous les soutiens, de toute nature, soutien matériel, technique, scientifique et j'en passe, que vous m'avez apportés. Je ne saurai vous remercier assez car vous avez représenté, pour moi, mes parents en France, durant toute la période de ma thèse. Je le souhaite de tout mon cœur, par ces mots, que Dieu vous récompense pour tous vos efforts! Devrais-je parler encore de votre qualité scientifique, il n'y a aucun doute, car c'est vous qui m'avez initié au monde de la recherche, j'aimerais tout simplement saluer toute votre qualité morale que vous avez bien voulu mettre à mon service dans les moments de joie et d'angoisse. Cher Professeur et Parent, permettez-moi de vous appeler ainsi, soyez assuré de ma profonde gratitude et de ma vive reconnaissance.

A vous, **Professeur Kabirou A. Moutairou** (Université d'Abomey-Calavi, Bénin), j'aimerais également vous exprimer des remerciements équivalents pour avoir donné votre avis favorable pour la codirection de ma thèse. Je voudrais vous exprimer ici toute ma reconnaissance pour les aides précieuses que vous m'avez apportées tout au long de ce parcours. Soyez fier, tous vos efforts ne seront pas vains, s'il plaît à Dieu. C'est par votre intermédiaire que j'ai connu le Professeur Naim Khan et, soyez rassuré, ce cordon scientifique que vous avez tissé ne se rompra jamais. Je ne vous remercierai jamais assez, surtout pour tous les conseils, nuit et jour, à coup d'appels téléphoniques très coûteux. Je reconnais tout le souci que vous n'avez jamais cessé de vous faire pour ma réussite et pour atteindre ce but. Je vous exprime toute ma gratitude.

A vous, **Professeur Messanvi F. Gbéassor** (Université de Lomé, Togo), je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce Jury et d'être le Rapporteur de ma thèse, malgré vos différentes occupations. Je vous exprime toute ma grande admiration et merci pour votre disponibilité.

A vous, **Professeur Karim L. Dramane** (Université d'Abomey-Calavi, Bénin), j'aimerais vous exprimer, ici, toute ma reconnaissance et ma grande admiration pour vos

connaissances scientifiques et pour tous les encouragements que vous m'avez apportés, notamment dans les derniers moments de ce travail. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

A vous, **Professeur Mansourou Moudachirou** (Directeur CBRST - ISBA, Bénin), je vous exprime ma profonde reconnaissance pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de consacrer une partie de votre temps précieux pour le juger. Soyez assuré de mon grand respect et de ma profonde gratitude.

A vous, **Professeur Joseph D. Hounhouigan** (Université d'Abomey-Calavi, Bénin), je vous exprime toute ma vive reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde gratitude et de ma haute considération.

A vous, **Docteur Aziz Hichami** (Université de Bourgogne, France), je vous exprime, ici, tous mes remerciements pour m'avoir facilité la tâche en mettant à ma disposition toutes vos connaissances scientifiques pour la réalisation de ce travail. Je vous exprime toute mon admiration pour vos compétences dans le domaine de la pratique et vous remercie pour toutes les techniques de laboratoire que vous m'avez apprises. Je vous remercie également d'avoir accepté d'examiner ma thèse.

A vous, **Docteur Ali Bettaieb**, Directeur d'Etudes à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes (EPHE, Paris), INSERM U517, Faculté de Médecine de Dijon, je vous présente tous mes sincères remerciements pour toute votre assistance scientifique. Merci d'avoir accepté d'être le Rapporteur de ma thèse.

Je voudrais remercier également le **Docteur Josiane Prost** (Maître de conférences, Université de Bourgogne) pour tout son soutien scientifique et pour avoir accepté d'être membre du *Comité de suivi* de ma thèse.

Mes remerciements vont également à l'endroit des Professeurs Bernard Bonnotte et Nils-Olivier Olsson (Faculté de Médecine de Dijon) pour leurs conseils.

Je remercie aussi le **Professeur Salifou Alidou**, Recteur de l' Université d'Abomey-Calavi, (Bénin), les Professeurs François Djrolo, Gilbert Avodé, Simon Akpona et plus particulièrement le Docteur Daniel Amoussou-Guénou (Faculté des Sciences de la Santé, UAC, Bénin) pour leurs apports scientifiques et leur collaboration. Je remercie le Professeur Ambaliou Sanni, Chef du Département de Biochimie et de Biologie Cellulaire, FAST/UAC, Bénin, les Docteurs Hyacinthe Ahissou, Lucie Ayi-Fanou, Patrick Eдорh, Lamine Babamoussa, Latifou Lagnika et Nicodème Chabi (Département de Biochimie et de Biologie Cellulaire, FAST/UAC, Bénin) pour tous leurs conseils. Je ne manque pas de remercier Messieurs Richard Féichitan (ISBA-FSS/UAC), Madjidi Fatoké (OBSS) et Jean-Pierre Dahoué (IITA) pour leur apport technique.

Je tiens à remercier également le Professeur Michel Boko, Secrétaire Permanent du Conseil Scientifique et Directeur de la Recherche Universitaire (Université d'Abomey Calavi), le Professeur Fulbert Amoussouga Géro, Doyen de la Faculté des Sciences Economiques et de Gestion (Université d'Abomey Calavi) et les Professeurs Nestor Sakiti (Département de Zoologie, FAST/UAC), Lucien-Marc Oyédé et Moussa Boukari (Département des Sciences de la Terre, FAST/UAC) pour leur soutien.

Je ne manque pas de remercier le Professeur Benoist Schaal, Directeur du Centre Européen des Sciences du Goût (CESG-CNRS, Dijon, France) et Monsieur Olivier Bernardini, Chargé de l'animalerie du même centre, pour leur soutien.

Je remercie également Anne-Marie Simonin pour son appui technique et tous mes amis qui m'ont soutenu, Virginie Aires, Anne Denys, Aurélie Girard, Jean-Marc Atègbo, Aude Plé, Abdelghani El-Yassimi, Sana Ullah, Joseph Gresti, Nicolas Ogier (Université de Bourgogne) et tous ceux que je n'ai pas pu citer.

## INTRODUCTION GENERALE

Le diabète, longtemps considéré comme une maladie des pays riches, est devenu, depuis quelques années, un problème majeur de santé publique, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement, notamment en zone tropicale (Monteiro et coll., 1991; Rolfe et coll., 1992). En 1997, environ 127 millions de personnes diabétiques ont été recensées dans le monde et ce chiffre atteindra, vers 2010, 221 millions (Amos et coll., 1997). *De plus, on estime qu'en Afrique la prévalence du diabète va être multipliée par un facteur de deux ou trois* (Amos et coll., 1997). La morbidité du diabète est signalée alarmante sur le continent Africain : Egypte (Arab, 1992), Libye (Kadiki et coll., 1987), Mali (Pichard et coll., 1988), Soudan (Elamin et coll., 1994), Tanzanie (McLarty et coll., 1996), Nigeria (Ndububa et coll., 1994), Cameroun (Ducorps et coll., 1997) et **Bénin** (Djrolo et coll., 1998). Il est à noter que des formes particulières du diabète sont connues avec un contraste entre le milieu sahélo-saharien où le sexe féminin est plus touché et le milieu sub-saharien où le sexe masculin est plus concerné, sans ignorer les aspects controversés de la physiopathologie spécifique du diabète en Afrique (Sidibe, 2000).

Bien que les critères classiques tels que, l'âge du diagnostic de la maladie, l'obésité et ses symptômes, les antécédents familiaux, la tendance spontanée à la cétose et un contexte d'auto-immunité, permettent de classer, dans les pays développés, les deux types majeurs de la maladie, diabète du type 1 ou diabète insulino-dépendant et diabète du type 2 ou diabète non-insulino-dépendant (Keen, 1986), une proportion non négligeable de patients diabétiques, dans les pays tropicaux d'Afrique sub-saharienne et d'Asie du sud-est, demeurent inclassables (Mohan et Alberti, 1992; West, 1980). Les auteurs comme Alberti (1993) ont même considéré que, selon ces critères, d'autres formes de diabète sont exclues. En Afrique et en Asie du sud, le problème semble être plus complexe, puisque des formes intermédiaires ont été décrites chez des patients jeunes et adultes ayant un poids normal mais avec une grande variabilité de la cétose et du besoin en insuline (Ahren et Corrigan, 1985). Ces formes particulières de diabète ont fait naître le concept de « *diabète tropical* ». Le principal facteur évoqué dans le *diabète tropical* est la *malnutrition* (WHO, 1985). Certaines études ont lié cette malnutrition à la consommation du manioc (Mathangi et coll., 2000; Chibuzo et Ajayi, 2000)

*Le Bénin est un pays de l'Afrique de l'ouest où la prévalence de cette pathologie a été signalée* (Djrolo et coll., 1998) et où le manioc constitue une alimentation de base d'une grande partie de la population. Des résultats contradictoires ont été rapportés sur la

corrélation entre la consommation du manioc et la prévalence du diabète tropical (Mathangi et coll., 2000; Swai et coll., 1992; Teuscher et coll., 1987). Les travaux permettant d'établir un lien entre cette forme particulière de la maladie et la consommation du *manioc du Bénin* sont quasiment inexistantes.

*Notre objectif initial était de réaliser une étude chez des patients béninois souffrant du diabète lié à la malnutrition. Mais nos investigations ont, tout à coup, révélé que l'incidence de cette forme de la maladie est en recul par rapport à la recrudescence d'une autre forme rare du diabète au sein de la population locale. C'est le diabète lié à l'alcool qui apparaît chez des individus ayant une consommation d'alcool forte et de longue durée.*

*Une autre étiologie du diabète qui est en progression au Bénin est le diabète gestationnel. Une étude récente menée au Bénin a révélé une prévalence de près de 5,2 % chez des femmes obèses (Djrolo et coll., 2002)*

Par ailleurs, de nombreuses études ont démontré que l'alimentation pouvait jouer un rôle essentiel dans l'amélioration des complications liées à la pathologie du diabète. En effet, plusieurs chercheurs ont observé que des régimes riches en huiles de poissons présentaient des effets bénéfiques dans les maladies inflammatoires et cardiovasculaires (Calder, 1999; Hunkar et coll., 2002; Merzouk et Khan, 2003). Les huiles de poissons sont essentiellement riches en acides gras poly-insaturés de la famille n-3 tels que l'acide éicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) qui possèdent des activités immuno-modulatrices (Denys et coll., 2001) et jouent un rôle important dans l'amélioration de la mémoire.

Fort de ces différentes observations, un certain nombre de questions se sont posées:

*Une alimentation enrichie en ces acides gras essentiels pourra-t-elle alors avoir un effet bénéfique sur le diabète, notamment le diabète gestationnel, l'obésité et leurs complications ?*

*Une forte consommation du manioc du Bénin pourra-t-elle donc induire le diabète, en particulier le diabète tropical ou même l'aggraver ?*

*Quels seraient l'étiologie et les mécanismes physiopathologiques du diabète lié à l'alcool ?*

C'est à ces interrogations essentielles que nous avons essayé de répondre dans notre étude, ainsi, nous avons évalué:

- *Le statut antioxydant des patients béninois souffrant du diabète lié à l'alcool,*
- *L'effet d'une alimentation enrichie en manioc du Bénin (farine ou tapioca) sur la progression du diabète expérimental chez le rat,*
- *La physiopathologie du diabète gestationnel et de l'obésité,*
- *Le rôle d'un régime riche en acide gras de la famille n-3 (essentiellement EPA et DHA) sur la physiopathologie du diabète gestationnel expérimental et de l'obésité, à travers les paramètres telles que :*
  - *le statut antioxydant,*
  - *le statut immunitaire et le profil des cytokines Th1 et Th2 produites par les cellules T,*
  - *l'activation et la prolifération lymphocytaire au cours du diabète chez le rat et l'obésité chez leurs progénitures.*
- *L'implication du récepteur nucléaire d'hormone, PPAR $\alpha$ , dans la différenciation des cellules T au cours du diabète gestationnel chez les souris et leurs progénitures.*

Ainsi, je présenterai ma thèse de la façon suivante:

- *Dans la première partie, les généralités sur l'étiologie et la physiopathologie du diabète et de l'obésité, l'implication du métabolisme des lipides et des acides gras et du récepteur PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor-alpha) dans ces deux pathologies,*
- *La deuxième partie rassemble les publications issues des résultats de nos travaux,*
- *La troisième partie présente la discussion des différents résultats publiés dans les articles, les conclusions et les perspectives qu'offrent les résultats de nos expériences.*