

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ À

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN PSYCHOLOGIE

PAR

ALEXANDRE BÉLANGER

ANALYSE DES EFFETS COMPORTEMENTAUX DU DIABÈTE DE TYPE II
CHEZ DES RATS DE SOUCHE ZUCKER (ZDF)

24 AVRIL 2003

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

Ce document est rédigé sous la forme d'un article scientifique, tel qu'il est stipulé dans le règlement des études avancées (art. 16.4) de l'Université du Québec à Trois-Rivières. L'article a été rédigé selon les normes de publication d'une revue reconnue et approuvée par le Comité des études avancées en psychologie. Les noms des codirecteurs de recherche pourraient donc apparaître comme coauteurs de l'article soumis pour publication.

Sommaire

L'effet du diabète de type II sur l'apprentissage et la mémorisation d'indices spatiaux allocentriques a été évalué chez les rats Zucker Diabetic Fatty (ZDF). Dans l'Expérience 1, l'apprentissage et la mémorisation de repères allocentriques dans le labyrinthe aquatique de Morris ont été évalués chez 10 rats témoins et 10 rats ZDF, ces derniers présentant les caractéristiques du diabète de type II depuis cinq semaines. Les analyses biochimiques font état d'une concentration de glycémie plus élevée chez les rats ZDF ($\underline{M} = 24.51 \pm 8.08$ mmol/l) que chez les rats témoins ($\underline{M} = 6.1 \pm 0.50$ mmol/l). Les analyses comportementales indiquent que les rats ZDF et les rats témoins ne présentent pas de différences significatives, hormis une vitesse de déplacement plus lente chez les rats ZDF. Dans l'Expérience 2, une évaluation similaire a été conduite après huit semaines de diabète auprès d'un nouvel échantillon. Vingt-huit rats ZDF et 28 rats témoins ont été évalués. Les résultats de la seconde expérience sont identiques à ceux préalablement observés. Les rats ZDF ont présenté une concentration de glycémie ($\underline{M} = 23.51 \pm 7.38$ mmol/l) et un taux d'insuline ($\underline{M} = 277 \pm 71$ pmol/l) supérieurs à celui des rats témoins (concentration de glycémie : $\underline{M} = 6.9 \pm 0.72$ mmol/l et taux d'insuline : $\underline{M} = 229 \pm 49$ pmol/l). Puisque l'insuline pourrait agir comme agent protecteur des fonctions hippocampiques (Gispen & Biessels, 2000), il est probable que ce facteur ait pu masquer les déficits cognitifs observés chez d'autres modèles animaux du diabète.

Table des Matières

Remerciements.....	2
Contexte théorique	3
Expérience 1	9
Méthode	9
Sujets.....	9
Matériel	10
Évaluation des capacités d'apprentissage et mnésique.....	11
Variables dépendantes	13
Résultats	14
Analyses biochimiques.....	14
Analyses des séances I1.....	15
Analyses des séances I2.....	16
Analyse de l'effet du changement de position de la plate-forme.....	17
Analyse des séances V.....	18
Discussion	19
Expérience 2.....	21
Méthode	21
Sujets.....	21
Matériel	22
Évaluation des capacités d'apprentissage et mnésique.....	22
Variables dépendantes.....	23
Résultats.....	23
Analyses biochimiques.....	23
Analyse des séances I1.....	24
Analyse des séances I2.....	25
Analyse du test de positionnement.....	26
Analyse des séances V.....	26
Discussion	27
Discussion générale.....	29
Références.....	35
Liste des figures	42
Figures	43

Remerciements

Je tiens à remercier, en tout premier lieu, mes codirecteurs, Sylvain Gagnon et François Trudeau, pour le soutien accordé tout au long de cette étude. Je tiens à les remercier pour tous les apprentissages dont j'ai bénéficiés et qui ont grandement contribué à mon développement scientifique. Je tiens également à remercier François Rancourt qui a consacré temps et énergie à la réalisation de ces études. Je souligne l'importante contribution financière accordée par l'Association Canadienne du Diabète. Enfin, je tiens à remercier le Fonds de la Recherche en Santé du Québec qui m'a soutenu financièrement par l'entremise d'une bourse d'études avancées

Au cours des dernières années, plusieurs études se sont intéressées aux déficits d'apprentissage et mnésique attribuables au diabète de type I (Gispen & Biessels, 2000; Kamal, Biessels, Duis & Gispen, 2000 ; Schoenle, Schoenle, & Molinari, 2002). Toutefois nos connaissances relatives aux impacts du diabète de type II sur le système nerveux central (SNC) et la cognition sont nettement plus fragmentaires (U'Ren, Riddle, Lezak, & Bennington-Davis, 1990 ; Wahlin, Nilsson & Fastbom, 2002). Pourtant, cette forme de diabète s'avère la plus prévalente, représentant à elle seule 90 à 95 % de tous les cas répertoriés (McNeil, 1999). Conséquemment, la présente étude tente d'évaluer les répercussions du diabète de type II sur les capacités d'apprentissage et mnésique par l'entremise de l'examen d'un modèle animal de cette forme de diabète.

Bien que les diabètes de type I et II affectent l'organisme de façon distincte, ils présentent, à long terme, une symptomatologie similaire. Cette ressemblance s'explique par le caractère biphasique du diabète de type II (Zimmerman, 1990). Lors de la première phase, les tissus périphériques et en particulier les muscles squelettiques (40% de la masse corporelle) des individus souffrant de ce type de diabète offrent une importante résistance à l'insuline, par une baisse d'activation des transporteurs GLUT4 responsables de l'acheminement du glucose aux muscles squelettiques (Daugaard & Richter, 2001). Conséquemment, le pancréas supplée à cette résistance par une sécrétion accrue d'insuline, celle-ci étant contrôlée principalement par la glycémie. La sécrétion accentuée d'insuline rétablit la glycémie en permettant la captation du glucose par les tissus périphériques. Toutefois, dans la seconde phase du diabète de type 2, les cellules bêta du pancréas s'épuisent, engendrant un effondrement des fonctions

pancréatiques. C'est à ce stade que les individus atteints du diabète de type II présentent des caractéristiques similaires au diabète de type I et deviennent insulino-dépendants. En outre, les deux formes de diabète diffèrent par la sévérité de la maladie et par le fait que les symptômes associés au diabète de type II se manifestent généralement à un âge plus avancé (50 ans et plus, selon Ekoe, 1988). Cependant, une étude récente de Arslanian (2002) révèle que le diabète de type II survient également dans la population juvénile, principalement chez des adolescentes présentant un surplus de poids et dont l'historique familial comporte une incidence élevée de cette forme de diabète.

Les changements au sein du système nerveux attribuables au diabète reposent sur des observations réalisées auprès d'individus souffrant du diabète de type I ou de modèles animaux de cette maladie. Les premières observations concernent la présence de déficits marqués du système nerveux périphérique. Les effets de cette maladie se caractérisent par une dégénérescence des nerfs qui débute habituellement en périphérie et qui peut se traduire par une perte de sensibilité cutanée. En outre, Tsalikian (1990) révèle que les personnes souffrant de diabète de type I depuis plus de 20 ans, présentent des symptômes de neuropathie (50 %) ainsi que de rétinopathie (20%). De plus, des études récentes, réalisées sur des modèles animaux, corroborent ces résultats (Schmidt et al. 2001 ; Yagihashi, Wada, Kamijo & Nagai, 1993). Gispen et Biessels (2000) précisent, à ce sujet, que les rats souffrant de diabète de type I présentent un ralentissement de l'influx nerveux. Ils soulignent également qu'un traitement à l'insuline rétablit, du moins partiellement, la vitesse de l'influx nerveux.

Plusieurs études ont également démontré que le diabète de type I influence de manière marquée le fonctionnement du système nerveux central. Les premiers résultats ont fourni des indices non-spécifiques de l'impact du diabète sur le SNC (Prescott, Richardson & Gillespie, 1990 ; Ryan, Williams, Orchard & Finegold, 1992). Par exemple, Dejgaard, Gade, Larsson, Balle, Parving et Parving (1991) révèlent que, comparativement à la population en général, les diabétiques de type I présentent une légère atrophie cérébrale. D'autres auteurs ont investigué les effets spécifiques du diabète de type I sur le système nerveux central (Di Luca, Ruts, Gardoni, Cattabeni, Biessels & Gispen, 1999 ; Kamal, Biessels, Urban & Gispen, 1998). Chabot, Massicotte, Milot, Trudeau, & Gagné (1997) ont évalué la potentialisation à long terme (mécanisme responsable de la communication neuronale à la base de l'apprentissage) et les récepteurs glutamatergiques qui la sous-tendent chez un modèle de diabète de type I. Les résultats révèlent une diminution des récepteurs des neurotransmetteurs glutamatergiques (AMPA) chez les souris diabétiques de type I, altération qui serait associée à la réduction de la potentialisation à long terme dans la région CA1 de l'hippocampe chez ces mêmes souris.

D'autres études viennent également corroborer les observations d'altérations hippocampiques engendrées par le diabète (Gispen & Biessels 2000; Kamal & al., 2000) par l'entremise d'analyses comportementales. Pour ce faire, Kamal et al. (2000) ont utilisé le labyrinthe aquatique de Morris qui sollicite particulièrement la mémoire spatiale allocentrique, tâche typiquement associée aux fonctions hippocampiques (Devan, Goad & Petri, 1996 ; Devan & White, 1999 ; Jarrard, 1995 ; Sutherland &

Rodriguez, 1989). Dans cette tâche, le rat doit repérer la position d'une plate-forme submergée à l'aide d'indices externes. Les résultats obtenus par Kamal et al. (2000) font état d'un temps de latence accru pour les rats atteints du diabète de type I afin de se percher sur la plate-forme. De plus, immédiatement après leur sacrifice, les rats diabétiques présentaient une potentialisation à long terme réduite, de même qu'une diminution de la concentration de récepteurs glutamatergiques dans la région hippocampique.

Par ailleurs, les résultats de l'étude de Gispen et Biessels (2000) indiquent que les déficits causés par le diabète de type I sont accentués par le vieillissement. Ils ont observé que les rats diabétiques âgés présentent des difficultés d'apprentissage et de mémorisation encore plus importantes que les rats diabétiques jeunes. Ces déficits ne peuvent être attribués uniquement à l'âge des sujets puisque les auteurs ont noté que les rats diabétiques âgés montrent des performances significativement plus faibles que les rats âgés témoins. Ces derniers résultats laissent suggérer l'existence d'une interaction entre l'âge et le diabète.

Les changements cognitifs ne sont pas uniquement l'apanage de modèles animaux du diabète de type 1 puisqu'ils ont été également observés chez des personnes souffrant de diabète de type I (Hershey, Craft, Bhargava & White, 1997 ; Ryan & Williams, 1993; Wolters, Yu, Hagen & Kail, 1996). Dans un premier temps, Leung et Bryant (2000) ont observé que la mémoire autobiographique des personnes souffrant de diabète de type I était plus limitée que celle des participants témoins. Dans une étude récente de Schoenle et al. (2002), qui s'est échelonnée sur une période de neuf ans, 64

enfants ont été soumis à des évaluations cognitives annuelles. Les résultats démontrent que seuls les garçons souffrant du diabète de type I présentent une diminution de leur quotient intellectuel en modalité verbale. De plus, ces observations sont constatées dès l'âge de sept ans. En somme, les études animales de même que les observations obtenues chez les humains tendent à confirmer l'impact significatif du diabète de type I sur le SNC et les fonctions cognitives associées.

Toutefois, les données relatives aux effets du diabète de type II sont nettement plus élémentaires en plus d'être incomplètes. Une étude de Wahlin et al. (2002) examine les effets du diabète auprès d'une population âgée. Afin d'isoler l'effet du diabète, les auteurs ont retiré de l'analyse les participants présentant des troubles de démence ou des troubles vasculaires. L'étude démontre que les personnes âgées diabétiques présentent des déficits cognitifs plus importants que le groupe témoin. Plus spécifiquement, ces lacunes sont significatives lorsque les participants doivent effectuer une tâche d'évocation lexicale formelle. En fait, cette tâche consiste à évoquer spontanément des mots sans indice sémantique. Cependant, cette étude renferme des lacunes importantes. En effet, les auteurs ne discriminent pas les participants selon le type de diabète dont ils souffrent. De plus, bien que cette étude exclue les personnes souffrant de démence, l'effet du vieillissement peut avoir exacerbé les effets du diabète. À ce sujet, U'Ren et al. (1990) prétendent que le diabète de type II contribue à accélérer les effets du vieillissement normal. Ainsi, étant donné l'apparition généralement tardive du diabète de type II et son évolution lente, il devient difficile d'en dissocier les effets

de ceux attribuables au vieillissement normal. Sur cet aspect, les résultats disponibles sont encore plus parcellaires.

Enfin, lorsque nous examinons les études impliquant des modèles animaux de diabète de type II (Corpe, Sreenan & Burant, 2001 ; Hsu et al., 2000 ; Koyama et al., 1998) nous constatons que ces dernières sont axées principalement sur les répercussions métaboliques et physiologiques du diabète de type II, sans en questionner les impacts sur le SNC. Pourtant, quelques études récentes (Konen, Summerson, Bell & Curtis, 1999 ; Zander & al., 2000) démontrent que le diabète de type II engendre des répercussions sur le système nerveux périphérique. En ce sens, Kurthy et al. (2002) soulignent que les rats souffrant du diabète de type II présentent une conductibilité nerveuse réduite. Dans leur étude, ces auteurs ont utilisé les rats de type Zucker Fatty Diabetic (ZDF) comme modèle de diabète de type II.

En somme, les résultats disponibles quant aux effets du diabète de type II sur le SNC et la cognition ne nous permettent pas de statuer sur les impacts de cette maladie. Comme nous l'avons vu précédemment, les études sur le diabète de type I (Gispén & Biessels, 2000 ; Kamal & al., 2000) démontrent pourtant clairement que ce diabète peut engendrer des déficits au niveau du système nerveux central, particulièrement dans la région hippocampique. L'objectif de la présente série d'expériences consiste à identifier la présence d'altérations de certaines fonctions cognitives (apprentissage et mémorisation) chez un modèle animal du diabète de type II, fonctions qui seraient sous le contrôle de la région hippocampique. Par ailleurs, afin de dissocier les effets du diabète des effets du vieillissement, les rats de souche Zucker Diabetic Fatty (ZDF) ont

été évalués. En effet, ces rats présentent la symptomatologie du diabète de type II (obésité, résistance à l'insuline, hyperinsulinémie) très tôt dans leur développement, soit entre sept et dix semaines après leur naissance (McNeil, 1999).

Expérience 1

Méthode

Sujets

Dix rats de type Zucker Diabetic Fatty (ZDF) et 10 rats témoins de type Zucker ont été sélectionnés. Cette souche de rat a été choisie parce que les ZDF présentent, en grande majorité, les symptômes du diabète de type II (insuffisance insulinémique, obésité, urination fréquente, etc.) et parce que ces derniers apparaissent tôt dans le développement de l'animal. Cette souche de rat, qui a été développée par l'École de Médecine de l'Université d'Indiana, est porteuse du gène récessif *fa* de l'obésité (McNeil, 1999).

Pendant la durée totale de l'expérience, les rats ont eu un accès *ad libitum* à la nourriture et à l'eau. Le poids et la glycémie des animaux ont été mesurés de façon hebdomadaire. La glycémie a été mesurée à l'aide d'un glucomètre (Elite, Bayer) qui nécessite une goutte de sang obtenue par une légère incision au bout de la queue. La première incision est faite sous anesthésie (Aeranne), alors qu'aux mesures suivantes la goutte est obtenue en frictionnant la cicatrice. Le critère diagnostique afin de considérer le rat atteint du diabète de type II a été fixé à une glycémie de 15.0 mmol/l (Gispén & Biessels, 2000 ; Kamal et al., 2000). Les résultats ont été fournis par neuf rats ZDF,

puisqu'un rat diabétique a été retiré de l'expérimentation n'ayant pas atteint le critère requis.

Matériel

Le labyrinthe aquatique de Morris, tel qu'employé dans plusieurs études traitant du diabète de type I, a été utilisé (Gispén & Biessels, 2000 ; Kamal et al., 2000).

L'expérimentation s'est déroulée dans une pièce (292 cm X 359 cm X 252 cm) éclairée par deux fluorescents blancs situés au-dessus du bassin en plastique de couleur blanche. Le diamètre du bassin circulaire est de 210 cm et la paroi atteint 50 cm de hauteur. Le bassin est rempli d'eau opacifiée à l'aide d'une gouache blanche non-toxique. Tout au long de l'expérimentation, la température de l'eau est maintenue à $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, une condition suffisamment aversive pour inciter l'animal à s'échapper de l'eau. La seule alternative offerte au rat pour y arriver est une plate-forme transparente sur laquelle il peut se percher. La plate-forme est rectangulaire (15 cm X 10 cm) et a une hauteur de 29 cm. Afin de maintenir la position de la plate-forme constante lors des différentes séances d'apprentissage, des marques ont été inscrites au fond du bassin. La plate-forme est fixée au fond du bassin à l'aide d'un bloc de béton.

Le labyrinthe est divisé en quadrants de dimension équivalente (Figure 1). Au centre de ces quadrants, on y retrouve la marque permettant de positionner la plate-forme. Plus précisément, les quatre marques sont situées à 55 cm du pourtour du bassin. À chacune de ces marques, correspond un chiffre de un à quatre: la position 1 étant le quadrant Nord-Ouest, 2 le quadrant Sud-Ouest, 3 le quadrant Sud-Est et 4 le quadrant Nord-Est.

Les positions de départ des rats correspondent aux quatre points cardinaux (Nord, Sud, Est et Ouest). Une marque est inscrite sur le pourtour du bassin afin de maintenir les différentes positions de départ constantes.

Insérer Figure 1

Toutes les images sont captées à l'aide d'une caméra (Computar FC-62C) fixée au plafond, au-dessus du labyrinthe. La caméra utilisée capte les images en prenant en considération les différentes nuances de gris. Ces images sont ensuite transmises à un magnétoscope (Panasonic AG-RT600A) qui enregistre toutes les séances. Par la suite, les images sont acheminées à un appareil de détection (HVS system) qui permet de repérer le parcours emprunté par le rat et d'en quantifier les paramètres. L'appareil est contrôlé par une poire dont l'activation indique la début ou la fin d'un essai. Les données sont traitées à l'aide du logiciel Water 2020 qui est configuré sur un micro-ordinateur (Seenix Pentium III, 600 Mhz). Les appareils sont situés dans la même pièce que le labyrinthe.

Évaluation des capacités d'apprentissage et mnésique

Pour évaluer les capacités d'apprentissage et de mémorisation de la position de la plate-forme, les rats sont soumis à un protocole de quinze séances, à raison d'une séance par jour. Ils sont évalués sous deux conditions : plate-forme invisible (10 premières séances) et plate-forme visible (5 séances suivantes). Dans la condition dite invisible, la plate-forme est submergée à un centimètre sous la surface d'eau opacifiée

(Figure 2). Pour s'extirper de l'eau, le rat doit repérer la position de la plate-forme sur la base d'indices visuels externes (indices allocentriques). Cette version de la tâche est typiquement associée aux fonctions hippocampiques (Devan & White, 1999). Lors des cinq premières séances avec plate-forme invisible, que nous nommerons I1, la plate-forme est située à la position 1. Aux cinq sessions invisibles suivantes, invisible 2 (I2), la plate-forme est située en position 3. Ce changement de position, nous assure que les sujets ont mémorisé la localisation de la plate-forme sur la base d'informations allocentriques et non à partir d'indices fournis par la plate-forme immergée. Cette vérification est principalement obtenue en comparant les résultats du dernier essai de la cinquième séance de I1 au tout premier essai de la première séance de I2. Finalement, les séances avec plate-forme visible ont pour fonction de détecter la présence de déficits visuels et moteurs qui auraient pu fausser les résultats dans les deux conditions invisibles. Plus précisément, les deux groupes de rats doivent retrouver la plate-forme qui émerge de l'eau de cinq millimètres, et ce, le plus rapidement à cause de la température ($25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$). De plus, un ruban adhésif de couleur noir a été apposé sur le contour de la plate-forme afin qu'elle puisse être repérée aisément (Figure 3). Lors des cinq séances visibles, la plate-forme est logée en position 1.

Insérer Figures 2 et 3

Chacune des quinze séances comporte huit essais. À chacun des essais, le rat est déposé aléatoirement à l'une des quatre positions de départ prédéterminées, (Nord, Sud, Est et Ouest). Pour chaque essai, le rat dispose de 90 secondes afin de trouver la plate-

forme qui lui permet d'échapper à l'eau. Dans l'éventualité où le rat n'a pu trouver la plate-forme dans le délai accordé, l'expérimentateur l'achemine doucement sur la plate-forme. Une fois extirpé de l'eau, le rat demeure sur la plate-forme pendant quinze secondes. Par la suite, l'expérimentateur le place dans une cage placée sous une lampe chauffante pour un intervalle inter-essais de quinze secondes.

Variables dépendantes

Les variables dépendantes analysées sont la vitesse, le temps de latence et la distance parcourue afin d'atteindre la plate-forme. Lors de la sélection des variables, nous avons pris en considération les systèmes anatomiques sollicités. Conséquemment, les variables Temps et Distance mettent en lumière l'intervention de l'hippocampe, responsable du repérage et de l'emmagasinage d'informations spatiales nécessaires à la recherche de la plate-forme (Devan & White, 1999). La Vitesse, quant à elle, reposerait davantage sur les capacités perceptives et locomotrices des sujets (Whishaw & Tomie, 1987) que sur la différence de poids (Wainwright, Huang, Bulman-Fleming, Levesque & McCutcheon, 1994).

Pour chacune des variables dépendantes, nous avons tout d'abord calculé la moyenne des huit essais à chacune des quinze séances. Puis, nous avons procédé à une analyse de variance pour un plan factoriel Groupe (ZDF ou témoin) X Séance (Séance un à cinq) avec mesures répétées sur la variable Séance. En présence d'un effet Séance significatif, nous avons procédé à des tests *a posteriori* de comparaisons de moyennes

Tukey (HSD, $p < 0.05$). Ce plan d'analyse a été appliqué aux trois conditions expérimentales (I1, I2 et V) et à chacune des trois variables dépendantes.

Afin d'évaluer si le changement de localisation de la plate-forme influence la performance dans la condition invisible, nous avons comparé les résultats obtenus au dernier essai de I1 à ceux obtenus lors du premier essai de I2. Nous avons exécuté deux ANOVA Groupe (ZDF ou témoin) X Essai (dernier essai de I1 et premier essai de I2) pour les variables Temps et Distance parcourue afin d'atteindre la plate-forme.

Résultats

Analyses biochimiques

À leur arrivée au laboratoire, la glycémie moyenne des rats témoins était de 5.79 ± 0.55 mmol/l et celle des rats ZDF atteignait 8.09 ± 2.52 mmol/l, ce qui est significativement plus élevé ($t = 2.80$, $p < 0.01$). À la fin de l'expérience, la glycémie des rats témoins est demeurée inchangée ($\underline{M} = 6.1 \pm 0.50$ mmol/l) alors que celle des rats ZDF ($\underline{M} = 24.51 \pm 8.08$ mmol/l) s'est grandement accentuée ($t = 6.09$, $p < 0.01$). Par ailleurs, à la fin de l'expérimentation, le poids moyen des rats témoins était de 327.42 ± 33.91 g en comparaison à 420.11 ± 48.18 g pour les rats ZDF ($t = 4.94$, $p < 0.01$).

Analyses des séances II

Concernant la Vitesse, les résultats, présentés à la Figure 4a, font état d'un effet Groupe significatif qui nous indique que les rats diabétiques ($\underline{M} = 23.7 \pm 3.95$ cm/s) sont significativement plus lents que les rats témoins ($\underline{M} = 27.30 \pm 3.80$ cm/s), [$F(1, 17) = 44.79, p < 0.01$]. De plus, on remarque un effet Séance significatif révélant une accélération progressive de la vitesse au cours des cinq premières sessions invisibles, $F(4, 68) = 9.03, p < 0.01$. Les résultats révèlent également un effet d'interaction Groupe X Séance significatif, [$F(4, 68) = 2.71, p < 0.01$]. Les tests d'effets simples révèlent que les différences entre les deux groupes sont présentes lors des dernières séances, c'est-à-dire lors des séances trois [$F(1, 68) = 10.75, p < 0.05$], quatre [$F(1, 68) = 13.67, p < 0.01$] et cinq [$F(1, 68) = 27.04, p < 0.01$]. En fait, les rats témoins sont plus rapides à chacune de ces trois séances ($\underline{M} = 28.04 \pm 3.68$ cm/s ; $\underline{M} = 27.22 \pm 3.38$ cm/s ; $\underline{M} = 28.67 \pm 3.26$ cm/s) en comparaison aux rats diabétiques ($\underline{M} = 24.12 \pm 4.13$ cm/s ; $\underline{M} = 22.80 \pm 4.16$ cm/s ; $\underline{M} = 22.45 \pm 3.99$ cm/s)

Insérer Figure 4

Dans la seconde analyse, le même plan d'expérience a été appliqué à la variable Temps. Les résultats exposés à la Figure 4b nous indiquent qu'il n'y a pas de différence significative entre les rats diabétiques et les rats témoins sur cette variable, [$F(1, 17) = 0.72, n. s.$]. Cependant, on note la présence d'un effet Séance significatif, soulignant que le temps de recherche de la plate-forme a diminué au cours des cinq séances, [$F(4, 68) = 27.22, p < 0.01$]. Enfin, nous observons également la présence d'une interaction

significative entre les deux facteurs (Groupe X Séance), [$F(4, 68) = 3.40, p < 0.05$]. Les tests d'effets simples sur la variable Temps font état de différences significative entre les deux groupes uniquement à la première séance [$F(1, 68) = 9.21, p < 0.05$]. Lors de celle-ci, les rats témoins ($\underline{M} = 52.16 \pm 27.96$ s) nécessitent plus de temps que les rats ZDF ($\underline{M} = 35.24 \pm 18.34$ s).

La dernière analyse concernant les séances I1 porte sur la Distance totale parcourue (Figure 4c). Les résultats sont en tous points semblables à la variable Temps : les différences entre les deux groupes n'atteignent pas le seuil de signification [$F(1, 17) = 1.39, n.s.$], alors que l'on dénote la présence d'un effet significatif de la variable Séance [$F(4, 68) = 36.08, p < 0.01$] et un effet d'interaction Groupe X Séance significatif, [$F(4, 68) = 4.08, p < 0.01$]. Les tests d'effets simples indiquent que ce n'est qu'à la première séance que les groupes diffèrent significativement [$F(1, 68) = 14.86, p < 0.05$]. Tout comme pour la variable temps, les rats témoins parcourent plus de distance ($\underline{M} = 1167.72 \pm 533.13$ cm) que les rats ZDF ($\underline{M} = 758.30 \pm 309.57$ cm)

Analyses des séances I2

Les analyses sur la variable Vitesse (Figure 4d) indiquent la présence d'un effet Groupe montrant que les rats diabétiques ($\underline{M} = 24.8 \pm 3.45$) sont significativement plus lents que les rats témoins ($\underline{M} = 28.3 \pm 4.98$), [$F(1, 17) = 4.12, p < 0.05$]. L'analyse indique également que l'effet Séance atteint le seuil de signification, un résultat révélant que l'ensemble des rats deviennent de plus en plus rapides au fil des séances, F

(4, 68) = 6.66, $p < 0.01$. Pour cette même variable vitesse, on observe également un effet d'interaction (Groupe X Séance) significatif, [$F(4, 68) = 3.99, p < 0.01$]. Les tests d'effets simples indiquent que les groupes diffèrent aux séances 1 [$F(1, 68) = 17.82, p < 0.01$], 2 [$F(1, 68) = 24.66, p < 0.01$] et 5 [$F(1, 68) = 4.88, p < 0.01$], les rats témoins étant plus rapides que les rats ZDF.

En ce qui concerne la variable Temps (Figure 4e), à l'image des séances I1, seul l'effet Séance s'est révélé significatif, un résultat appuyant l'idée d'un apprentissage de la tâche, [$F(4, 68) = 12.00, p < 0.01$]. Plus précisément, les comparaisons a posteriori montrent que les temps de latence à la séance 1 sont significativement plus élevés qu'aux séances 3, 4 et 5. Toutefois, les temps de latence à la séance 2 ne diffèrent pas de la séance 1, en plus d'être comparables aux temps de latences aux séances 3, 4 et 5.

L'ANOVA effectuée sur la variable Distance offre exactement le même patron de résultats (Figure 4f), alors que seul l'effet Séance est significatif, [$F(1, 17) = 3.97, p < 0.01$]. Les comparaisons a posteriori présentent un portrait identique à l'analyse précédente.

Analyse de l'effet du changement de position de la plate-forme

Afin d'évaluer l'effet du changement de position de la plate-forme, nous avons comparé la transition entre les séances I1 et I2. Les résultats obtenus ne révèlent aucune différence significative entre les groupes tant pour la variable Temps, [$F(1, 17) = 1.05, n. s.$], que pour la variable Distance, [$F(1, 17) = 0.29, n. s.$]. Cependant, nous

remarquons un effet Essai pour la variable Temps [$F(1, 17) = 6.61, p < 0.05$]. En effet, l'ensemble des rats nécessitent plus de temps pour atteindre la plate-forme lors de la première session de I2 ($\underline{M} = 14.65 \pm 9.65$) que lors du dernier essai de I1 ($\underline{M} = 1.54 \pm 0.67$ s). L'effet Essai est également observé lorsque l'on considère la variable Distance [$F(1, 17) = 8.80, p < 0.01$], l'ensemble des rats parcourant plus de distance lors du premier essai de I2 ($\underline{M} = 341.38 \pm 226.36$ cm) que lors du dernier essai de I1 ($\underline{M} = 40.27 \pm 11.23$ cm).

Analyse des séances V

Nous avons appliqué des analyses similaires aux séances V à celles appliquées aux conditions I1 et I2. Les résultats obtenus à la variable Vitesse (Figure 5a) nous indiquent la présence d'un effet Groupe significatif [$F(1, 17) = 12.70, p < 0.01$], révélant que les rats diabétiques ($\underline{M} = 27.77 \pm 2.99$ cm/s) sont nettement plus lents que les rats témoins ($\underline{M} = 32.15 \pm 3.70$ cm/s). On dénote également la présence d'un effet Séance significatif [$F(4, 68) = 21.00, p < 0.01$], sans observer d'effet d'interaction significatif [$F(4, 68) = 0.84, n. s.$]. Les comparaisons a posteriori sur l'effet Séance, nous indiquent que la vitesse augmentent significativement aux séances 2 et 4.

Insérer Figure 5

Pour ces mêmes séances V, nous avons procédé à une ANOVA sur la variable Temps. Les résultats révèlent (Figure 5b) un effet Groupe significatif [$F(1, 17) = 22.01, p < 0.01$], c'est-à-dire que les rats diabétiques ($\underline{M} = 2.90 \pm 1.10$ s) prennent plus

de temps que les rats témoins ($\underline{M} = 2.23 \pm 0.78$ s) afin d'atteindre la plate-forme. De plus, les résultats font état d'un effet significatif de la variable Séance, $F(4, 68) = 34.10, p < 0.01$. En fait, on note une diminution significative du temps de latence lors des séances 2 et 3.

Enfin, des résultats similaires ont été obtenus pour la variable Distance (Figure 5c). En effet, on remarque la présence d'un effet Groupe significatif [$F(1, 17) = 8.07, p < 0.05$], les rats diabétiques ($\underline{M} = 77.50 \pm 20.26$ cm) parcourant plus de distance que les rats témoins ($\underline{M} = 69.68 \pm 17.74$ cm). De plus, l'ANOVA révèle un effet Séance significatif $F(4, 68) = 34.71, p < 0.01$ sans observer d'effet d'interaction [$F(4, 68) = 1.87, n. s.$]. En fait, les comparaisons a posteriori sur l'effet Séance, nous observons des différences significative entre les séances 1 et 2 de même qu'entre 2 et 3. Les séances 4 et 5 sont semblables à la séance 3.

Discussion

Les résultats nous amènent à faire deux constats importants. Premièrement, les effets du diabète, après cinq semaines, n'ont pas d'impact sur le comportement de navigation basé sur des repères allocentriques. En effet, nous ne remarquons pas de différences significatives entre les rats ZDF et les rats témoins aux séances invisibles (I1 et I2). Les rats ZDF et les rats témoins présentent une amélioration progressive de leurs performances au cours des séances pour chacune des variables (Distance, Temps et Vitesse) et ce, dans les trois conditions I1, I2 et V. Par ailleurs, nous avons remarqué

que le changement de position de la plate-forme de la condition I1 à I2 a un effet sur l'ensemble des rats, témoignant de la nature allocentrique de la tâche.

Nous avons également noté un effet du diabète lors des séances visibles (V) pour l'ensemble des variables (Distance, Temps et Vitesse). En fait, lors de la condition visible, les rats témoins requièrent significativement moins de temps et parcourent une plus courte distance que les rats ZDF afin d'atteindre la plate-forme. Il faut également noter que dans les conditions avec plate-forme submergée I1 et I2, les rats témoins sont significativement plus rapides que les rats ZDF. Ces différents résultats peuvent témoigner de déficits moteurs occasionnés par le diabète de type II (Frisbee & Stepp, 2001).

En somme, les rats ZDF, atteints du diabète de type II pendant cinq semaines, ne présentent pas de difficulté apparente lorsque la mémoire spatiale allocentrique est sollicitée. Considérant le caractère biphasique du diabète de type II (Zimmerman, 1990), il est probable que les rats ZDF en soit toujours à la première phase de la maladie, phase caractérisée par une hyperinsulinémie. À ce sujet, Janssen et al., (2001) ont observé une diminution du taux d'insuline chez les rats ZDF, 70 jours suivant leur naissance. Or, à la fin de notre expérience les rats ZDF n'avaient que 81.10 ± 13.85 jours. Il est possible que l'intégrité des fonctions hippocampiques ait été préservée par une hyperinsulinémie. Rappelons que les résultats de certaines études (Gispén & Biessels, 2000 ; Lincoln, Faleiro, Kelly, Kirk & Jeffcoate, 1996) démontrent que cette hormone rétablit, du moins en partie, les déficits occasionnés par le diabète sur le système nerveux central. Notons également que les déficits d'apprentissage et de

mémorisation de repères allocentriques chez les rats atteint de diabète de type I n'ont été observés qu'après 10 semaines de diabète (Gispén & Biessels, 2000 ; Kamal & al., 2000). Conséquemment, il est possible que le temps d'incubation du diabète de type II nécessite plus de cinq semaines afin d'observer un impact sur les capacités de mémorisation de repères allocentriques des rats ZDF. Utilisant le même schème expérimental, nous avons réalisé une seconde expérience au cours de laquelle nous avons évalué la mémoire spatiale allocentrique des rats témoins et des rats ZDF après huit semaines de diabète de type II.

Expérience 2

Les capacités d'apprentissage et de mémorisation de rats ZDF, suite à une période de 8 semaines de diabète non-traité, seront examinés. Par ailleurs, la présence d'hyperinsulinimie sera évaluée au moment du sacrifice des animaux.

Méthode

Sujets

Vingt-huit rats ZDF et 28 rats témoins Zucker ont été utilisés. Les rats ont été évalués après huit semaines de glycémie élevée (≥ 15.0 mmol/l). Les signes d'hyperglycémie ont été détectés en moyenne à l'âge de 117 ± 10.02 jours. Au moment du sacrifice les rats étaient âgés en moyenne de 199.03 ± 14.04 jours. Suite à des inspections quotidiennes de l'état de santé des sujets, nous avons remarqué chez quatorze des 27 rats diabétiques une importante opacification des cristallins (apparition

d'une tâche blanche visible à l'œil nu). Puisque la tâche ne peut être résolue que sur la base d'un traitement visuel des repères externe ces sujets ont été soustraits des analyses statistiques. Un autre rat ZDF est décédé en cours d'expérimentation. Conséquemment les données ont été compilées à partir des résultats de 13 rats ZDF et de 28 rats témoins.

Pendant la durée totale de l'expérience, les rats ont eu accès à de la nourriture et de l'eau *ad libitum*. Le poids et la glycémie des animaux ont été mesurés de façon hebdomadaire. À la fin de l'expérience le taux d'insuline a été mesuré par radioimmunoanalyse (Linco Research, St-Charles, MO).

Matériel

L'expérimentation s'est déroulée dans une pièce de dimensions similaires (195 cm X 276 cm X 252 cm) à celle de l'Expérience 1. Les autres composantes de l'appareillage sont identiques.

Évaluation des capacités d'apprentissage et mnésique.

Tout comme lors de la première expérience, nous avons soumis les rats à quinze séances d'apprentissage du labyrinthe marin, soit dix séances avec plate-forme submergée et cinq séances avec plate-forme visible. Au terme des séances II, nous avons procédé à un test de positionnement en retirant la plate-forme du bassin. Dans cette procédure, 90 secondes sont allouées pour évaluer l'apprentissage allocentrique des sujets. Pour ce faire, nous avons pris en considération la proportion de distance parcourue dans le quadrant 2 qui devrait, en théorie, être supérieure aux autres

quadrants. Ont suivi les cinq séances I2 avec la plate-forme en position 4, contrairement à la position 2 pour les séances I1. Enfin, la plate-forme est replacée en position 2 pour les cinq séances visibles. Les autres éléments de la procédures sont identiques à ceux de l'Expérience 1.

Variables Dépendantes

Pour l'analyse des séances I1, I2 et V, nous avons appliqué le même plan d'expérience et considéré les mêmes variables dépendantes qu'à l'expérience précédente, soit Vitesse, Temps et Distance.

Pour l'analyse du test de positionnement, nous avons exécuté une ANOVA Groupe (ZDF ou témoin) X Quadrant (1 à 4) sur la variable Distance pour le test de positionnement.

Résultats

Analyses biochimiques

La glycémie initiale moyenne des rats témoins était de 5.54 ± 0.38 mmol/l alors que celle des rats ZDF atteignait 9.03 ± 2.68 mmol/l, ce qui est significativement plus élevé ($t = 6.26, p < 0.01$). De plus, le poids moyen à la fin de l'expérimentation des rats témoins était de 232.02 ± 9.05 g alors que le poids moyen final des rats ZDF ($\underline{M} = 311.04 \pm 17.27$ g) était significativement supérieur ($t = 18.09, p < 0.01$). En ce qui a trait à la concentration d'insuline, cette dernière s'avère significativement plus élevée

chez les rats ZDF ($\underline{M} = 277 \pm 71$ pmol/l) que chez les rats témoins ($\underline{M} = 229 \pm 49$ pmol/l) à la fin de l'expérimentation, $t = 2.57$, $p < 0.01$.

Analyse des séances II

Les analyses effectuées sur la variable Vitesse (Figure 6a) révèlent la présence d'un effet Groupe [$F(1, 37) = 12.77$, $p < 0.01$], les rats diabétiques ($\underline{M} = 21.77 \pm 3.14$ cm/s) étant plus lents que les rats témoins ($\underline{M} = 24.43 \pm 4.12$ cm/s). Notons également la présence d'un effet Séance significatif [$F(4, 148) = 30.44$, $p < 0.01$], causé par une augmentation significative de la vitesse à la séance 2, tel que l'indiquent les comparaisons a posteriori. L'effet Séance n'entre pas en interaction avec la variable Groupe, [$F(4, 148) = 0.54$, n. s].

Insérer Figure 6

En ce qui a trait à la variable Temps (Figure 6b), seul l'effet Séance est significatif, $F(4, 148) = 87.63$, $p < 0.01$, alors qu'une diminution significative du temps de latence s'observe à partir de la séance 2. Aucun effet de Groupe [$F(1, 37) = 0.38$, n. s.] ni d'interaction (Groupe X Séance) entre les deux facteurs [$F(1, 148) = 0.54$, n. s.] n'a été constaté.

L'ANOVA appliquée à la variable Distance (Figure 6c) présente un patron de résultats similaire à ceux de la variable Temps, l'effet Séance étant significatif $F(1, 148) = 109.13$, $p < 0.01$, alors que les effets Groupe [$F(1, 17) = 0.15$, n. s.] et interaction Groupe X Séance [$F(1, 148) = 0.02$, n. s.] ne le sont pas. Les comparaisons

a posteriori précisent que la distance parcourue diminue significativement aux séances 2 et 3.

Analyse des séances I2

L'ANOVA appliquée à la variable Vitesse nous révèle (Figure 6d) un effet Groupe significatif [$F(1, 37) = 10.04, p < 0.01$], les rats diabétiques (21.63 ± 3.14 cm/s) nageant plus lentement que les rats témoins ($M = 23.7 \pm 3.46$ cm/s). Nous avons également observé un effet Séance significatif [$F(4, 148) = 32.41, p < 0.01$], une augmentation significative de la vitesse étant observé à partir de la séance 2, tel qu'indiqué par les comparaisons a posteriori. L'interaction Groupe X Séance ne s'avère pas significative, [$F(4, 148) = 0.22, n. s.$].

Les analyses du Temps et de la Distance présentent une fois de plus, des patrons similaires (Figure 6e et 6f). Les moyennes varient significativement en fonction de la séance [Temps : $F(4, 148) = 34.08, p < 0.01$; Distance : $F(4, 148) = 34.10, p < 0.01$], des diminutions significatives étant observées à la séance 2. Par contre, ni l'effet de groupe [Temps $F(1, 37) = 0.10, n. s.$; Distance $F(1, 37) = 0.33, n. s.$], ni l'interaction Groupe X Séance [Temps $F(4, 148) = 0.04, n. s.$; Distance $F(4, 148) = 0.05, n. s.$] n'atteint le seuil de signification.

Analyse du test de positionnement

L'ANOVA Groupe (Témoin et ZDF) X Quadrant (1 à 4) sur la variable distance ne révèle pas d'effet Groupe significatif [$F(1, 37) = 2.12$, n. s.]. Cependant, nous obtenons un effet Quadrant significatif [$F(1, 148) = 98.06$, $p < 0.01$]. Plus précisément, les rats parcourent plus de distance dans le quadrant 2 ($\underline{M} = 41.57 \pm 12.11\%$) que dans les autres quadrants ($\underline{M} = 16.37 \pm 4.31\%$). L'effet d'interaction entre ces deux variables (Groupe X Quadrant) s'avère non-significatif [$F(1, 148) = 0.52$, n. s.].

Analyse des séances V

Les analyses effectuées sur la variable Vitesse révèlent (Figure 7a) un effet Groupe significatif [$F(1, 37) = 33.55$, $p < 0.01$]. Encore une fois, les rats diabétiques ($\underline{M} = 23.64 \pm 2.83$ cm/s) se déplacent plus lentement que les rats témoins ($\underline{M} = 27.57 \pm 3.53$ cm/s). De plus, il y a présence d'un effet Séance [$F(4, 148) = 68.93$, $p < 0.01$], de même qu'un effet d'interaction entre les deux facteurs, [$F(4, 148) = 2.81$, $p < 0.05$]. Les tests a posteriori indiquent que les groupes diffèrent à toutes les séances, 1 [$F(1, 148) = 18.91$, $p < 0.01$], 2 [$F(1, 148) = 49.13$, $p < 0.01$], 3 [$F(1, 148) = 55.52$, $p < 0.01$], 4 [$F(1, 148) = 50.61$, $p < 0.01$] et 5 [$F(1, 148) = 60.90$, $p < 0.01$], les rats témoins étant plus rapides que les rats ZDF.

Insérer Figure 7

En ce qui a trait à la variable Temps, les résultats (Figure 7b) font état d'un effet Groupe démontrant que les rats diabétiques ($\underline{M} = 2.63 \pm 1.76$ s) prennent davantage de

temps que les rats témoins ($\underline{M} = 2.58 \pm 1.41$ s) pour atteindre la plate-forme, [$F(1, 37) = 8.58, p < 0.01$]. Nous obtenons également un effet Séance [$F(4, 148) = 95.42, p < 0.01$], alors que l'on observe une diminution significative du temps aux séances 2 et 3. Cependant, nous n'observons pas d'effet d'interaction Groupe X Séance, [$F(4, 148) = 1.22, n. s.$].

Enfin, les analyses de la variable Distance (Figure 7c) ne font pas état d'un effet Groupe significatif [$F(1, 37) = 1.08, n. s.$]. Toutefois, nous avons observé un effet Séance significatif [$F(4, 148) = 86.18, p < 0.01$]. Encore une fois, les deux facteurs n'entrent pas en interaction [$F(4, 148) = 0.79, n. s.$]. Les comparaisons *a posteriori* nous démontre que la distance parcourue diminue significativement aux séances 2 et 3.

Discussion

De manière identique à l'Expérience 1, les rats diabétiques présentent des capacités de navigation allocentrique intactes. Les résultats obtenus lors de la seconde expérience s'apparentent grandement à ceux obtenus lors de l'expérience initiale. En effet, le temps alloué à la recherche de la plate-forme et la distance parcourue dans les deux conditions avec plate-forme submergée sont similaires chez les rats ZDF et les rats Zucker (I1 et I2). Par ailleurs, nos résultats indiquent que les rats diabétiques présentent des courbes d'apprentissage quasi identiques à celle des rats témoins dans les séances avec plate-forme submergée ou non. Afin de témoigner du caractère allocentrique de la tâche, on remarque, lors du test de positionnement, une propension chez les deux

groupes de rats à rechercher la plate forme à la position où elle se situait à la condition précédente (I1). Ces différents résultats tendent à confirmer que les capacités de navigation dans l'espace et la mémorisation de la position d'une plate-forme invisible à l'aide de repères allocentriques ne subissent pas d'altération majeure chez les rats ZDF, et ce, après huit semaines de diabète non-traité.

Il faut également noter que les rats témoins présentent une vitesse plus élevée que les rats ZDF dans les trois conditions. Ceci expliquerait également les résultats observés dans les séances avec plate-forme visible sur la variable temps de recherche puisque la distance parcourue ne diffère pas entre les groupes dans cette condition.

Il importe de souligner à nouveau que ces résultats ont été obtenus suite au retrait de l'échantillon des rats ZDF montrant une détérioration importante de leurs capacités visuelles, une condition que nous n'avons pas observée après 5 semaines de diabète non-traitée. Treize des 27 rats ont présenté une opacification majeure du cristallin ce qui les empêchait de percevoir adéquatement les indices visuels appropriés.

En somme, le diabète de type II n'engendre pas, chez les rats ZDF sans trouble de vision, de déficits des capacités d'apprentissage et de mémoire spatiale allocentrique après huit semaines de diabète non-traité. Cependant, nous observons des différences significatives pour l'ensemble des variables en condition visible témoignant de possibles déficits moteurs. De plus, nous observons que le système visuel des rats diabétiques est particulièrement altéré après huit semaines de diabète de type II.

Discussion générale

L'objectif de la présente étude consistait à évaluer les effets du diabète de type II sur la mémorisation et l'apprentissage d'une tâche de navigation allocentrique typiquement associée à l'intégrité des fonctions hippocampiques. Les résultats obtenus indiquent clairement que le diabète de type II, tel qu'observé chez les rats de souche Zucker, n'influence pas de manière significative la navigation allocentrique dans le labyrinthe aquatique de Morris. Dans les deux études, les rats diabétiques et témoins ont présenté des courbes d'apprentissage comparables. La comparaison des résultats aux deux conditions avec plate-forme submergée, de même que le test de positionnement dans la seconde expérience, confirment que les rats des deux groupes ont maîtrisé la tâche de navigation sur la base des repères allocentriques. Les seules différences observées entre les rats ZDF et les rats Zucker concernent la vitesse de déplacement dans le labyrinthe. À ce titre, les rats témoins se déplacent plus rapidement dans le labyrinthe que les rats diabétiques.

À prime abord, les présentes observations vont à l'encontre de notre hypothèse initiale et contrastent de manière importante avec les effets connus du diabète sur le SNC. Tels que nous l'avons énoncé en introduction, de nombreuses études concluent que le diabète de type I entraîne des perturbations neurophysiologiques importantes, tant globale (atrophie corticale selon DeJgaard, & al., 1991) que spécifique (altération de la LTP via les récepteurs glutamatergiques, Biessels & Gispen, 1999). Par ailleurs, plusieurs observations chez l'humain (Hershey & al., 1997 ; Ryan & Williams, 1993 ; Schoenle et al., 2002 ; Wolters & al., 1996) et chez l'animal confirment que les effets

sur le SNC entraînent une perturbation des capacités d'apprentissage et de mémorisation (Gispén & Biessels, 2000; Kamal & al., 2000). En ce qui concerne le diabète de type II, les données disponibles étant plus parcellaires, la proposition d'un lien direct entre des impacts neurophysiologiques du diabète et des altérations cognitives restait à démontrer. Bien que les symptômes physiologiques soient bien étayés (neuropathie, rétinopathie, troubles vasculaires, déficiences rénales, voir Zimmerman, 1990) le profil cognitif des individus souffrant de diabète de type II est méconnu (U'Ren & al., 1990 ; Wahlin & al., 2002). En fait, des déficits sont observés lorsque la mémoire à court terme est sollicitée (U'Ren & al., 1990) et lors d'une tâche d'évocation lexicale formelle (Wahlin & al., 2002). En outre, des auteurs (U'Ren & al., 1990 ; Zimmerman, 1990) observent que les modifications causées par le diabète de type II s'apparentent fortement à ceux observés chez la personne âgée saine et peuvent souvent ressembler à une exacerbation des troubles cognitifs attribuables à l'âge (ralentissement cognitif, déficits attentionnels, atténuation de certaines fonctions mnésiques, etc.). Les présents résultats nous indiquent que, malgré les impacts physiologiques marqués causés par le diabète de type II (par exemple, l'opacification du cristallin), les déficits cognitifs de nature hippocampique, identifiés à plusieurs reprises chez des animaux souffrant de diabète de type I, n'ont pu être observés après 8 semaines de condition diabétique sans traitement.

Avant de conclure hors de tout doute que le diabète de type II n'entraîne pas de changements cognitifs notables, certaines hypothèses alternatives méritent d'être considérées. La première de ces hypothèses concerne le rôle protecteur de l'insuline sur

le SNC. À ce titre, nous avons noté un état d'hyperinsulinémie chez les rats ZDF, après 11 semaines de glycémie élevée. Considérant le caractère biphasique du diabète de type II (Zimmerman, 1990), cette observation laisse supposer que les rats ZDF, après 11 semaines de diabète, sont toujours dans la première phase de la maladie. Cette phase initiale se caractérise par une sécrétion importante d'insuline qui tend à maintenir un certain équilibre métabolique au sein de l'organisme. En fait, ce n'est qu'à la deuxième phase de la maladie, alors que l'organisme devient insulino-dépendant, que la symptomatologie du diabète de type II s'apparente à celle du diabète de type I. Cette hypothèse laisse supposer que l'insuline limiterait les dommages causés au SNC dans la première phase de la maladie. À ce sujet, plusieurs études démontrent que l'insuline tend à compenser partiellement les pertes cognitives engendrées par le diabète de type I (Gispen & Biessels, 2000 ; Gradman, Laws, Thompson & Reaven, 1993 ; Lincoln, Faleiro, Kelly, Kirk & Jeffcoate, 1996). En effet, une étude de Biessels, Kamal, Urban, Spruijt, Erkelens & Gispen (1998) révèle que la potentialisation à long terme des rats souffrant de diabète de type I est rétabli, du moins en partie, suite à un traitement à l'insuline. En fait, l'insuline qui est présente dans le sang, traverse la barrière hémato-encéphalique et agit comme neurotransmetteur dans le cerveau, particulièrement dans la région hippocampique (Gispen & Biessels, 2000). Ce neurotransmetteur semble impliqué dans les tâches de mémorisation et d'apprentissage. En effet, Zhao et al. (1999) ont remarqué un accroissement des récepteurs insuliniqes suite à une tâche d'apprentissage, utilisant le labyrinthe aquatique de Morris. Il semble que l'insuline ait un rôle de modulateur lors des échanges synaptiques dans le cerveau. En effet, lorsque

des coupes de cerveau baignent dans une solution d'insuline, les neurones pyramidaux de l'hippocampe sont davantage inhibés (Gispen & Biessels, 2000). Il est donc possible que la sécrétion accrue d'insuline maintienne un certain équilibre au sein des récepteurs insulinimiques de l'hippocampe, empêchant du même coup l'apparition de déficits comportementaux.

Une seconde hypothèse associe la présence de déficits cognitifs causés par le diabète de type II avec le vieillissement des individus. Chez l'humain, le diabète de type II apparaît habituellement chez une population d'âge mûr, présentant des carences dans leur hygiène de vie. Plus précisément, ces individus sont généralement sédentaires et présentent un surplus de poids (Zimmerman, 1990). Ces conditions pourraient rendre les individus plus vulnérables aux effets du diabète de type II. Zimmerman (1990) souligne que le vieillissement normal et le diabète de type II engendrent des changements micro vasculaires de même qu'une augmentation du stress oxydatif. De plus, U'Ren et al. (1990) démontrent que le diabète de type II accélère l'apparition des déficits cognitifs attribuables au vieillissement normal. Plus précisément, ces derniers auteurs ont observé un effet du diabète de type II sur la mémoire à court-terme chez un échantillon de personnes âgées, une forme de mémoire relativement robuste aux effets du vieillissement sur la cognition. Ces observations sont corroborées chez un échantillon présentant une faible tolérance au glucose, sans souffrir pour autant du diabète (Convit, Wolf, Tarshish & de Leon, 2003). En effet, les auteurs ont observé des déficits de la mémoire à court-terme de même qu'une atrophie de l'hippocampe chez cet échantillon d'âge mûr. Cette hypothèse est également soutenue par les résultats de

Gispen & Biessels (2000) indiquant que les rats plus âgés de leur cohorte souffrant de diabète de type I présentait une symptomatologie plus aiguë. Dans ce contexte, les déficits cognitifs associés au diabète de type II ne s'observeraient que chez un modèle animal dont la condition diabétique prend place tardivement.

Cependant, il faut souligner que les rats ZDF que nous avons étudiés, en plus de présenter une glycémie très élevée, présentent certaines caractéristiques faisant état de la nocivité du diabète de type II chez de jeunes individus. La première observation concerne le système visuel des rats ZDF après 8 semaines de condition diabétique. Près de la moitié de l'échantillon a dû être retiré de l'étude en raison d'une opacification du cristallin ou rétinopathie (Kurthy & al., 2002 ; Yang, Danis, Peterson, Dolan & Wu, 2000). Par ailleurs, nous avons noté des vitesses de déplacement plus lentes chez les rats ZDF dans les situations avec plate-forme submergée ou visible. Le ralentissement moteur observé résulte d'un effet général puisqu'il ne repose pas sur la capacité à traiter des repères spatiaux. La vitesse ralentie des rats ZDF pourrait s'expliquer simplement par leur surplus de poids. Cependant, Wainwright et al. (1994) observent que les rats obèses nagent à une vitesse comparable à celle de rats témoins. En fait, le surplus de poids, constitué essentiellement de lipides, favoriserait la flottabilité des rats ZDF. La vitesse ralentie des rats ZDF serait davantage causée par une altération des capacités motrices des rats atteints du diabète de type II. En ce sens, une étude de Frisbee et Stepp (2001) démontre que les tissus musculaires des rats ZDF sont altérés en comparaison à des rats témoins. Il faut également considérer que la vitesse réduite des rats ZDF puisse être une manifestation d'une neuropathie induite par le diabète de type

II (Zander & al., 2000 ; Konen & al., 1999). À ce sujet, Kurthy et al. (2002) ont observé une conductibilité nerveuse réduite chez les rats ZDF.

En conclusion, nos résultats font état d'une préservation des processus responsables de l'apprentissage et de la mémorisation de repères allocentriques dans une tâche de navigation spatiale chez le rat ZDF après 8 et 11 semaines de diabète. Puisque d'autres aspects de la condition physiologique des rats ZDF subissent des modifications importantes, incluant un ralentissement de la conductibilité nerveuse (Kurthy & al., 2002), nous proposons que l'intégralité du SNC, et en particulier les fonctions hippocampiques, se maintiennent par l'entremise d'une compensation métabolique attribuable à une surproduction d'insuline. Ce type de mécanisme pourrait retarder l'apparition des effets du diabète de type II, comme il les renverse chez un modèle animal du diabète de type I (Kamal & al., 2000).

Références

- Arslanian S. (2002) Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. *Hormone Research*, 57, 19-28.
- Biessels, G. J., Kamal, A., Urban, I. J., Spruijt, B. M., Erkelens, D. W., & Gispen, W. H. (1998). Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment. *Brain Research*, 800, 125-35.
- Chabot C., Massicotte G., Milot M., Trudeau F., & Gagne J. (1997). Impaired modulation of AMPA receptors by calcium-dependent processes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Brain Research*, 768, 249-256.
- Clark, R. G., et al. (1997). Growth hormone secretagogues stimulate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and are diabetogenic in the Zucker diabetic fatty rat. *Endocrinology* 138, 4316-4323.
- Convit, A., Wolf, O., Tarshish, C., & de Leon (2003). Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 2019-2022.
- Corpe, C., Sreenan, S., & Burant, C. (2001). Effects of type-2 diabetes and troglitazone on the expression patterns of small intestinal sugar transporters and PPAR-gamma in the Zucker diabetic fatty rat. *Digestion*, 63, 116-123.
- Cosway, R., Strachan, M. W., Dougall, A., Frier, B. M., & Deary I.J. (2001). Cognitive function and information processing in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 18, 803-810.

- Daugaard, J. R., & Richter, E. A. (2001). Relationship between muscle fibre composition, glucose transporter protein 4 and exercise training: possible consequences in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Physiologica Scandinavica*, *171*, 267-276.
- Dejgaard, A., Gade, A., Larsson, H., Balle, V., Parving, A., & Parving, H.H. (1991). Evidence for diabetic encephalopathy. *Diabetic Medicine*, *8*, 162-167.
- Devan, B. D., & White, N. M. (1999). Parallel information processing in the dorsal striatum: Relation to hippocampal function. *The Journal of Neurosciences*, *19*, 2789-2798.
- Devan, B. D., Goad, E. H., & Petri, H. L. (1996). Dissociation of hippocampal and striatal contributions to spatial navigation in the water maze. *Neurobiology of Learning and Memory*, *66*, 305-323.
- Di Luca, M., Ruts, L., Gardoni, F., Cattabeni, F., Biessels, G. J., & Gispen W. H. (1999). NMDA receptor subunits are modified transcriptionally and post-translationally in the brain of streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, *42*, 693-701.
- Ekoe, J. M. (1988). Epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Research and Clinical Practice*, *4*, 66-70.
- Frisbee, J.C., & Stepp, D.W. (2001). Impaired NO-dependent dilation of skeletal muscle arterioles in hypertensive diabetic obese Zucker rats. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, *281*, 1304-1311.
- Gispen, W. H., & Biessels G. J. (2000). Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends in Neurosciences*, *23*, 542-549.

- Gradman, T. J., Laws A., Thompson L. W., & Reaven G. M. (1993). Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society*, *41*, 1305-1312.
- Hershey, T., Craft, S., Bhargava, N., & White, N. H. (1997). Memory and insulin dependent diabetes mellitus (IDDM): effects of childhood onset and severe hypoglycemia. *Journal of the International Neuropsychology Society*, *3*, 509-520.
- Hsu, F.F. , Bohrer, A. , Wohltmann, M., Ramanadham, S., Ma, Z., Yarasheski, K., & Turk, J. (2000). Electrospray ionization mass spectrometric analyses of changes in tissue phospholipid molecular species during the evolution of hyperlipidemia and hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats. *Lipids*, *35*, 839-854.
- Jarrard, L. E. (1995). What does the hippocampus really do? *Behavior and Brain Research* *71*, 1-10.
- Janssen, S. W., Hermus, A. R., Lange, W. P., Knijnenburg, Q., van der Laak, J. A., Sweep, C. G., Martens, G. J., & Verhofstad, A. A. (2001). Progressive histopathological changes in pancreatic islets of Zucker Diabetic Fatty rats. *Experimental and Clinical Endocrinology of Diabetes*, *109*, 273-282.
- Kamal, A., Biessels, G. J., Gispen, W. H., & Urban, I. J. (1998). Increasing age reduces expression of long-term depression and dynamic range of transmission plasticity in CA1 field of the rat hippocampus. *Neuroscience*, *83*, 707-715

- Kamal, A., Biessels, G. J., Duis, S. E., & Gispen, W. H. (2000). Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and ageing. *Diabetologia*, *43*, 500-506.
- Konen, J. C., Summerson, J. H., Bell, R. A., & Curtis, L. G. (1999). Racial differences in symptoms and complications in adults with type 2 diabetes mellitus. *Ethnic and Health*, *4*, 39-49.
- Koyama, K. et al., (1998). Resistance to adenovirally induced hyperleptinemia in rats. Comparison of ventromedial hypothalamic lesions and mutated leptin receptors. *Journal of Clinical Investigation*, *15*, 102, 728-733.
- Kurthy, M., Mogyorosi, T., Nagy, K., Kukorelli, T., Jednakovits A, Talosi L, & Biro K. (2002). Effect of BRX-220 against peripheral neuropathy and insulin resistance in diabetic rat models. *Annals of the New York Academy Sciences*, *967*, 482-489.
- Leung, P., & Bryant, R. A. (2000). Autobiographical memory in diabetes mellitus patients. *Journal of Psychosomatic Research*, *49*, 435-438.
- Lincoln, N. B., Faleiro, R. M., Kelly, C., Kirk, B. A., & Jeffcoate W. J. (1996). Effect of long-term glyceemic control on cognitive function. *Diabetes Care*, *19*, 656-658.
- McNeill, J. H. (1999) *Experimental Models of Diabetes*. Boca Raton. Florida : CRC Press.
- Prescott, J. H., Richardson, J. T., & Gillespie, C. R. (1990). Cognitive function in diabetes mellitus: the effects of duration of illness and glycaemic control. *Journal of Clinical Psychology*, *29*, 167-175.

- Ryan, C. M., Williams, T.M., Orchard, T. J., & Finegold, D. N. (1992). Psychomotor slowing is associated with distal symmetrical polyneuropathy in adults with diabetes mellitus. *Diabetes*, *41*, 107-113.
- Ryan, C. M., & Williams, T. M. (1993). Effects of insulin-dependent diabetes on learning and memory efficiency in adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *15*, 685-700.
- Schmidt, R. E., et al. (2001). Inhibition of sorbitol dehydrogenase exacerbates autonomic neuropathy in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *60*, 1153-1169.
- Schoenle, E. J., Schoenle, D., Molinari, L., & Largo, R. H. (2002). Impaired intellectual development in children with Type I diabetes: association with HbA(1c), age at diagnosis and sex. *Diabetologia*, *45*, 108-114.
- Sutherland, R. J. & Rodriguez A. J., (1989). The role of the fornix/fimbria and some related subcortical structures in place learning and memory. *Behavior Brain-Research*, *32*, 265-277.
- Tsalikian, E. (1990) Insulin-Dependent (Type I) Diabetes Mellitus: Medical Overview. Dans C. S. Holmes, (Éd), *Neuropsychological and Behavioral Aspects of Diabetes* (pp 177-183). New York : Springer-Verlag.
- U'Ren, R. C., Riddle, M. C., Lezak, M. D., & Bennington-Davis, M. (1990). The mental efficiency of the elderly person with type II diabetes mellitus. *Journal of American Geriatric Society*, *38*, 505-510.

- Wahlin, A., Nilsson, E., & Fastbom, J. (2002). Cognitive performance in very old diabetic persons: the impact of semantic structure, preclinical dementia, and Impending death. *Neuropsychology, 16*, 208-216
- Wainwright, P. E., Huang, Y. S., Bulman-Fleming, B., Levesque, S., & McCutcheon, D. (1994). The effects of dietary fatty acid composition combined with environmental enrichment on brain and behavior in mice. *Behavior and Brain Research, 60*, 125-136.
- Whishaw, I. Q., & Tomie J.A. (1987). Cholinergic receptor blockade produces impairments in a sensorimotor subsystem for place navigation in the rat: evidence from sensory, motor, and acquisition tests in a swimming pool. *Behavior and Neurosciences, 101*, 603-616.
- Wolters, C. A., Yu, S. L., Hagen, J. W., Kail, R. (1996). Short-term memory and strategy use in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Consultation and Clinical Psychology, 64*, 1397-1405.
- Yagihashi, S., Wada, R., Kamijo, M., & Nagai, K. (1993). Peripheral neuropathy in the WBN/Kob rat with chronic pancreatitis and spontaneous diabetes. *Laboratory Investigation. 68*, 296-307.
- Zander, E. et al. (2002). Peripheral arterial disease in diabetes mellitus type 1 and type 2: are there different risk factors? *Vasa, 31*, 249-254.

- Zhao W., Chen, H., Xu, H., Moore, E., Meiri, N., Quon, M. J., & Alkon, D.L. (1999). Brain Insulin Receptors and Spatial Memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *Journal of Biological Chemistry*, 274, 34893-34902.
- Zimmerman, B. R. (1990). Non-Insulin Dependent (Type II) Diabetes: Medical Overview. Dans Holmes, C. S. (Éds), *Neuropsychological and Behavioral Aspects of Diabetes* (pp 177-183). New York : Springer-Verlag.
- Yang, Y.S., Danis, R. P., Peterson R. G., Dolan, P. L. & Wu, Y. Q. (2000). Acarbose partially inhibits microvascular retinopathy in the Zucker Diabetic Fatty rat (ZDF/Gmi-fa). *Journal of Ocular and Pharmacology*, 16, 471-479.

Liste des Figures

- Figure 1. Représentation du labyrinthe
- Figure 2. Position de départ d'un rat ZDF alors que la plate-forme est submergée (Expérience 1; 7^e séance; 3^e essai).
- Figure 3. Rat atteignant la plate-forme visible (Expérience 2 ; 15^e séance; 4^e essai).
- Figure 4. Essais I1 (a = Vitesse, b = Temps et c = Distance) et I2 (d = Vitesse, e = Temps et f = Distance) pour les deux groupes de rats (témoin et ZDF) lors de l'Expérience 1.
- Figure 5. Essais V (a = Vitesse, b = Temps et c = Distance) pour les deux groupes de rats (témoin et ZDF) lors d'Expérience 1.
- Figure 6. Essais I1 (a = Vitesse, b = Temps et c = Distance) et I2 (d = Vitesse, e = Temps et f = Distance) pour les deux groupes de rats (témoin et ZDF) lors de la deuxième expérience
- Figure 7. Essais V (a = Vitesse, b = Temps et c = Distance) pour les deux groupes de rats (témoin et ZDF) lors d'Expérience 2.

Note. Les graphiques tracés à l'aide de lignes pointillées présentent des différences significative entre les groupes (ZDF et témoin).

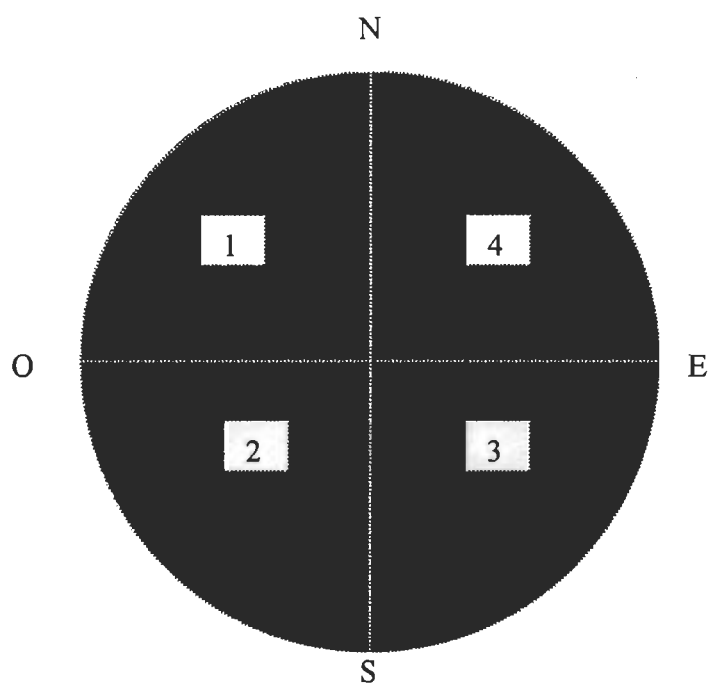


Figure 1.

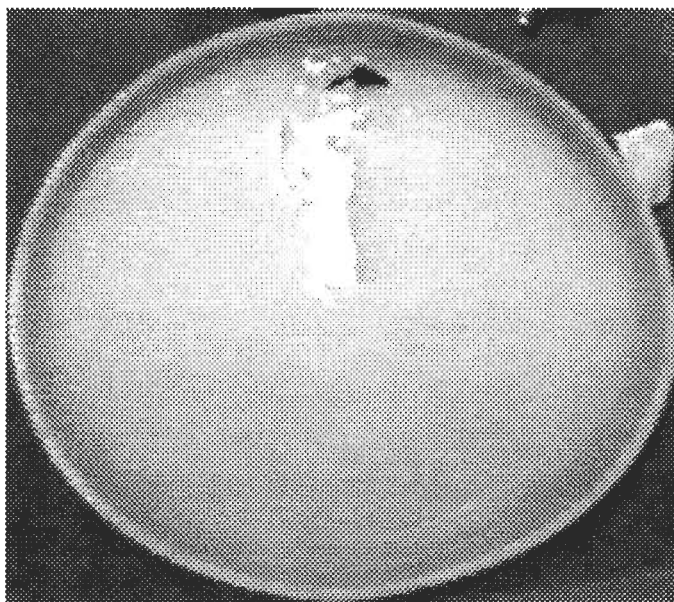


Figure 2.

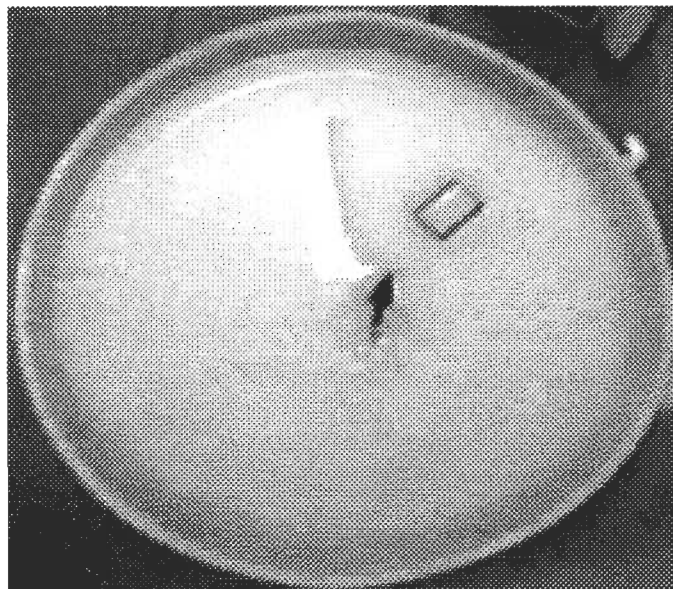
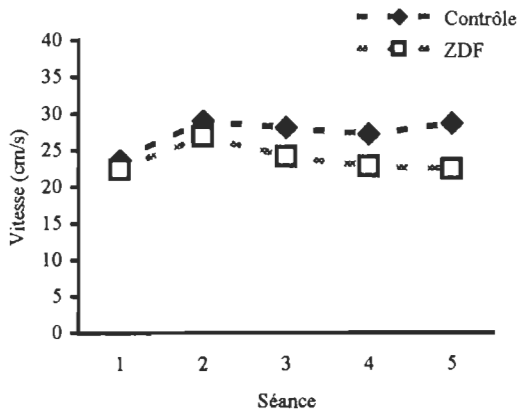
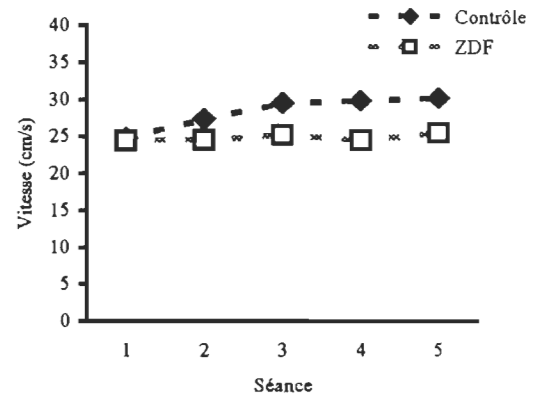


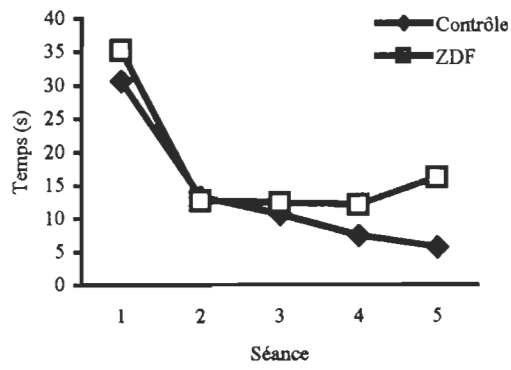
Figure 3.



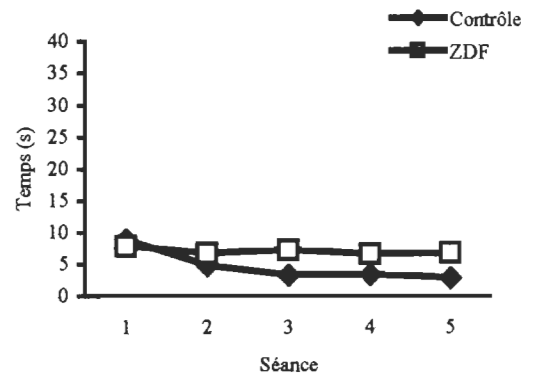
a.



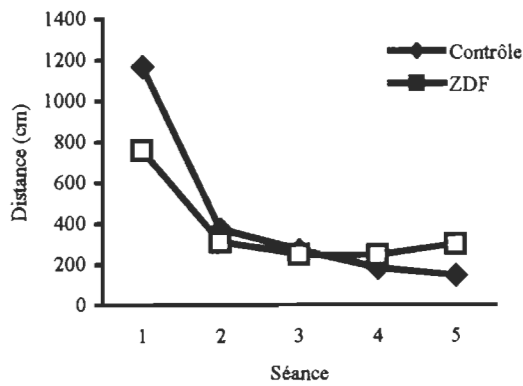
d.



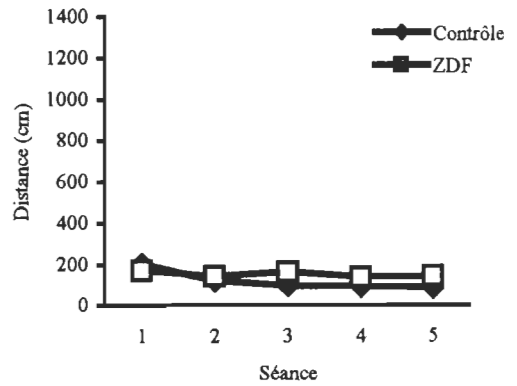
b.



e.

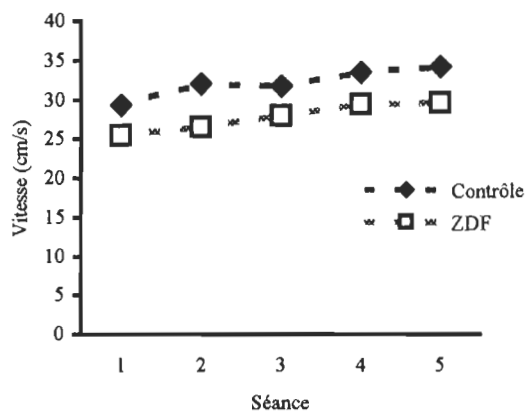


c.

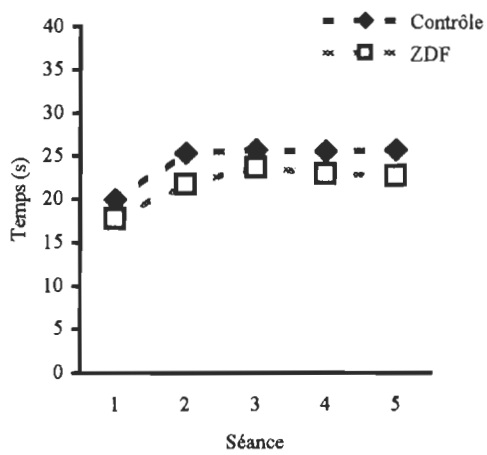


f.

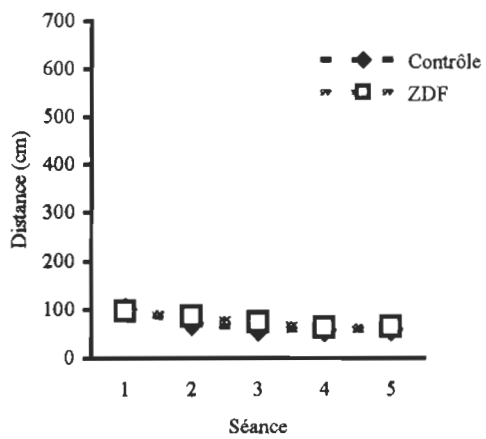
Figure 4.



a.

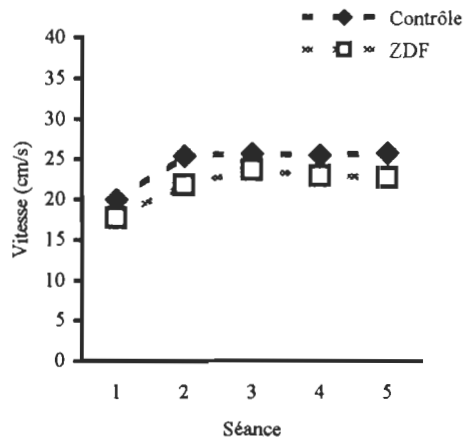


b.

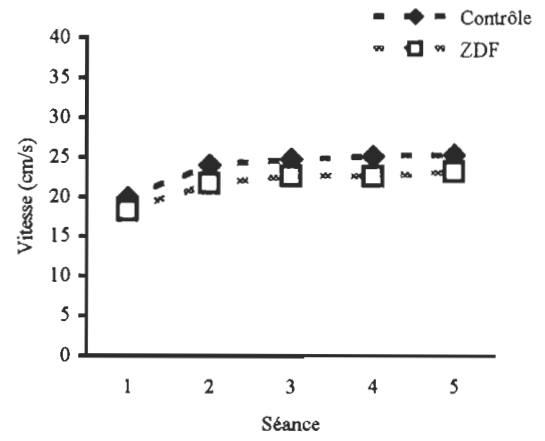


c.

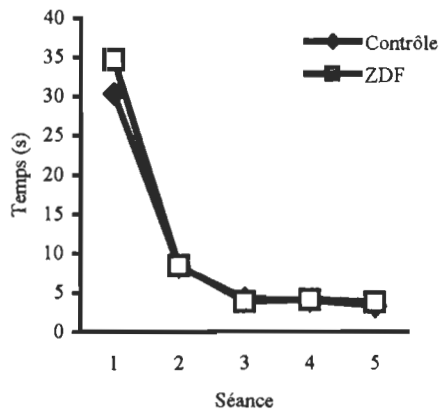
Figure 5.



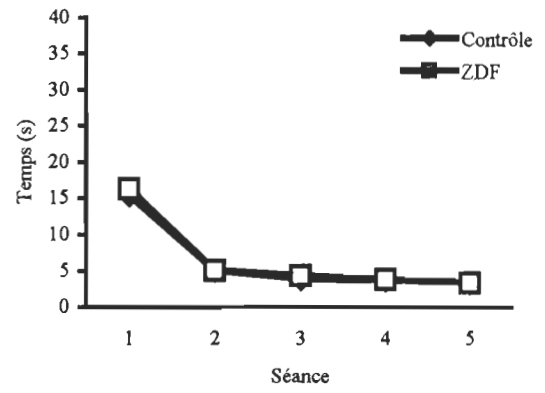
a.



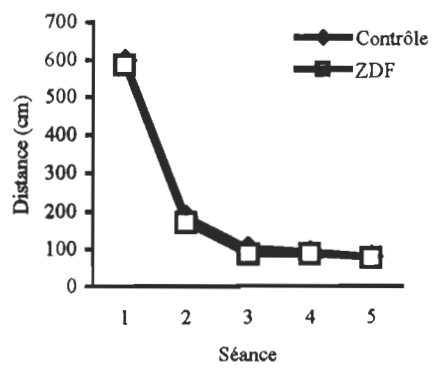
d.



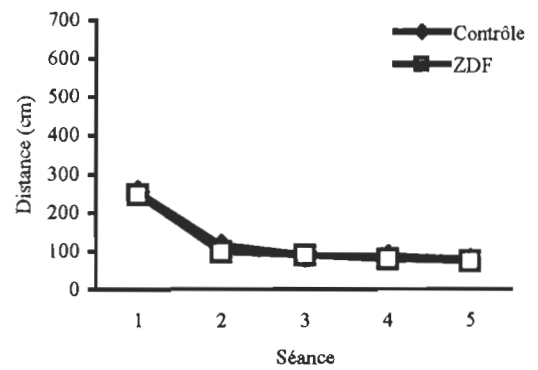
b.



e.

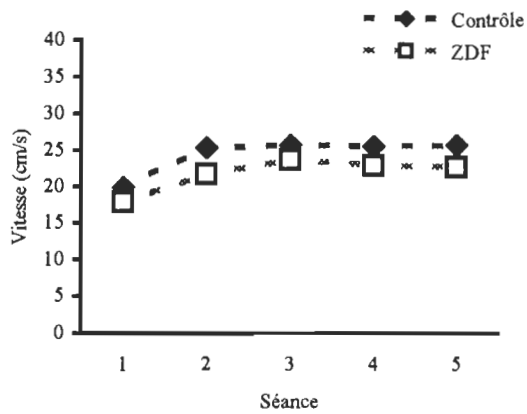


c.

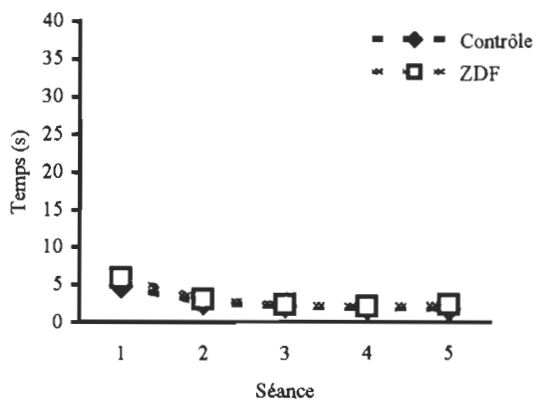


f.

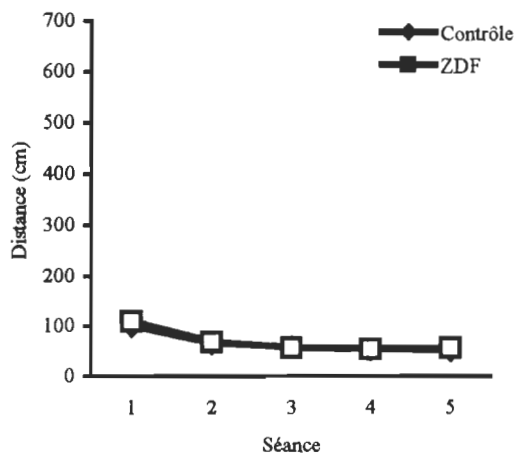
Figure 6.



a.



b.



c.

Figure 7.