

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**



**Université ABOU BEKR BELKAID -TLEMCEEN-**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de  
l'Univers**

**Département des sciences d'agronomie et des forêts**

\*\*\*\*\*

## **Mémoire de Magister**

\*\*\*\*\*

Pour l'obtention du titre de magister en Agronomie  
Option: Nutrition

### **Détermination des marqueurs du stress oxydatif chez la progéniture de rats « Wistar » obèses sous régime hypergras**

Soutenu le :

Présenté par : M<sup>elle</sup> **HOCINE Leyla**

Devant le jury :

Mr ARIBI M

Mme MOKHTARI N

Mr ELHAITOU M

Mme MERZOUK H

Maître de conférences

Maître de conférences

Maître de conférences

Professeur

Président

Examineur

Examineur

Promoteur

**Année Universitaire : 2010-2011.**

# REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord ALLAH qui m'a permis d'en arriver là ce jour, je dis « ALHAMDOLILAH ».

Les recherches qui font l'objet de ce mémoire ont été réalisées au sein du Laboratoire Valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique, complexe biomédical Imama, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers, Université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen.

Je voudrais témoigner ma reconnaissance à **Madame MERZOUK H**, professeur à l'université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen, pour avoir encadré ce travail. Je la remercie particulièrement pour sa rigueur scientifique, son exigence, sa disponibilité et ses encouragements, en me faisant partager son expérience et ses connaissances scientifiques.

J'exprime ensuite mon estime et mes remerciements aux membres de mon jury :

A **Mr ARIBI**, Maître de conférences, qui a bien voulu accepter de présider ce jury.

A **Mr ELHAITOU M**, **Mme MOKHTARI SOULIMANE N**, Maîtres de conférences qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail de magister et de me faire ainsi bénéficier de leurs compétences et de leurs connaissances.

J'exprime mes remerciements à **Mr MERZOUK SA**, Maître de conférences à l'Université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen, pour son aide dans l'analyse statistique.

Je souhaite également remercier très chaleureusement tous les membres du Laboratoire, et plus particulièrement à :

**Madame MALTI BOUDILMI N**, Maître assistant à l'université de Tlemcen, pour son aide, ses précieux conseils ainsi que de sa présence durant la réalisation des manipulations.

Les étudiants de Magister ainsi que les doctorants, pour la bonne ambiance qui régnait au Laboratoire.

Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

## *Dédicaces*

*A mes parents,  
qui tout au long de mon existence m'ont couvert d'amour et d'affection  
et pour tout leur sacrifices et efforts à faire de moi ce que je suis.*

*A mon frère Samir,  
pour son aide et soutien.*

*A ma sœur isma,  
pour sa présence, son intimité, merci.*

*A mes amis(es),  
Badra, Nawel, Esma, Meriem B, Amel, Belkacem, Hafid, Nourredine,  
Meriem A, Houria.*

*A toute ma famille.*

## Résumé :

La suralimentation maternelle pendant la gestation a des effets néfastes sur la santé de la mère, accompagnée d'une programmation de ces altérations chez la progéniture. La prédisposition à l'obésité de cette dernière et les troubles métaboliques associés persistent jusqu'à l'âge adulte. L'objectif de notre travail est de déterminer les marqueurs du stress oxydatif chez la progéniture de rates obèses nourries au régime cafeteria (hyperlipidique et hypercalorique) pendant la gestation et la lactation, et le suivi de ces altérations jusqu'à l'âge adulte.

L'obésité chez la rate gestante est induite par le régime cafeteria. La progéniture de ces rates obèses présente une hyperphagie suivie d'une augmentation du poids corporel et du tissu adipeux, associée à une hyperglycémie, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie, essentiellement au niveau du foie et du tissu adipeux. D'autre part, un déséquilibre de la balance oxydante antioxydante est noté chez ces rats avec une diminution du pouvoir antioxydant total (ORAC), réduction du taux de la vitamine antioxydante C et élévation des teneurs plasmatiques et tissulaires des marqueurs de l'oxydation des lipides (malondialdéhyde, hydroperoxyde) surtout au niveau du foie et du tissu adipeux, ainsi que de l'oxydation des protéines (protéines carbonylées), et des lipoprotéines.

La consommation du régime cafeteria par la progéniture accentue les modifications métaboliques suite à l'obésité maternelle.

**Mots clés :** rat- obésité- stress oxydatif- sevrage- régime cafeteria- croissance.

## Abstract:

Maternal over nutrition during pregnancy has adverse effects on maternal health, accompanied by a programming of these alterations in the offspring. The predisposition to obesity of the offspring and associated metabolic disorders persist into adulthood. The objective of our work is to determine markers of oxidative stress in the offspring of obese rats fed cafeteria diet (high fat and hypercaloric) during gestation and lactation, and monitoring these changes to adulthood.

Obesity in pregnant rats is induced by the cafeteria diet. Offspring of these rats presented hyperphagia with increased body weight and adipose tissue associated with hyperglycemia, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, specially in the liver and adipose tissue. On the other hand, there was an imbalance in the oxidant antioxidant balance in these rats with decreased total antioxidant capacity (ORAC), reduced antioxidant vitamin C levels and elevated plasma and tissue levels of lipid oxidation markers (malondialdehyde, hydroperoxide) mainly in liver and adipose tissue and oxidation of proteins (carbonyl proteins) and lipoproteins.

Feeding cafeteria diet in the postnatal period accentuated metabolic alterations in the offspring.

**Keywords:** rat- obesity- oxidative stress- cafeteria- diet- weaning- growth.

## خلاصة :

الإفراط في غذاء الأمهات خلال فترة الحمل، له آثار سلبية على صحة الأم، والنسل أيضا، كالبداية وكل ما يرافقها من اضطرابات أيضية، تستمر إلى سن البلوغ. الهدف من عملنا هو تحديد علامات الأكسدة عند ذرية الفئران البدنية التي اتبعت نظام غذائي cafeteria (غني بالسعرات الحرارية و نسبة عالية من الدهون) خلال فترة الحمل والرضاعة، ورصد هذه التغيرات حتى مرحلة البلوغ.

سبب السمنة عند الفئران الحوامل هو النظام الغذائي (cafeteria) و بالتالي هذا ما يسبب فرط في الأكل عند نسل هذه الفئران مع زيادة وزن الجسم والأنسجة الدهنية مرتبطة بارتفاع نسبة الكوليسترول و نسبة السكر في الدم وفرط في ثلاثي غليسيريدهم ، و خاصة على مستوى الأنسجة الدهنية والكبدية. من ناحية أخرى، هناك خلل في توازن مضادات الأكسدة عند هذه الفئران، و خصوصا في نسبة الفيتامين ج، و انخفاض في القدرة الإجمالية المضادة للأكسدة (ORAC)، و يرافق ذلك مستويات مرتفعة من علامات أكسدة الدهون (malondialdehyde، hydroperoxyde) على مستوى البلازما و الأنسجة و بشكل رئيسي في الكبد والأنسجة الدهنية، و أكسدة البروتينات (protéines carbonylées) ، و كذلك البروتينات الدهنية. تغذية الفئران بهذا النظام الغذائي في فترة ما بعد الولادة تزيد في حدة الاضطرابات الأيضية عند النسل.

**كلمات البحث:** الفئران، البدانة، اختلال توازن الأكسدة، الفطام، النظام الغذائي، نمو

# SOMMAIRE

Résumé.....	3
Liste des figures.....	6
Liste des tableaux.....	8
Liste des tableaux en annexes.....	8
Introduction.....	9
Partie I : Etat actuel sur le sujet.....	11
Partie II : Matériel et méthodes.....	34
I. Protocole expérimental.....	35
II. Prélèvement de sang et d'organes.....	37
III. Description des méthodes utilisées.....	37
III.1. Dosage du cholestérol total.....	37
III.2. Dosage des triglycérides.....	38
III.3. Dosage du glucose.....	38
III.4. Dosage des protéines totales.....	38
III.5. Détermination du statut oxydant /antioxydant.....	38
III.5.1. Dosage de la vitamine C.....	38
III.5.2. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC).....	38
III.5.3. Détermination du taux d'hydroperoxydes.....	40
III.5.4. Détermination des protéines carbonylées.....	40
III.5.5. Détermination du malondialdéhyde.....	40
III.5.6. Oxydation in vitro des lipoprotéines et détermination des diènes conjugués.....	41
III.5.7. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante catalase.....	41
IV. Traitement statistique.....	42
Partie III : Résultats et interprétations.....	43
I. Poids corporel, nourriture ingérée et apport énergétique chez les rats témoins et obèses.....	44
II. Poids des organes chez les rats témoins et obèses.....	44
III. Teneurs plasmatiques en glucose, lipides et protéines totales chez les rats témoins et obèses.....	47
IV. Teneurs en protéines et en lipides des organes chez les rats témoins et obèses.....	47
IV.1. Teneurs en cholestérol des organes chez les rats témoins et obèses.....	47
IV.2. Teneurs en triglycérides des organes chez les rats témoins et obèses.....	47

IV.3. Teneurs en protéines totales des organes chez les rats témoins et obèses .....	54
V. Marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut oxydant chez les rats témoins et obèses.....	54
V.1. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde.....	54
V.2. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en hydroperoxydes .....	54
V.3. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées chez les rats témoins et obèses .....	58
VI. Marqueurs du statut oxydant au niveau des organes chez les rats témoins et obèses.....	58
VI.1. Teneurs en malondialdéhyde au niveau des organes.....	58
VI.2. Teneurs en hydroperoxydes au niveau des organes.....	58
VI.3. Teneurs en protéines carbonylées au niveau des organes chez les rats témoins et obèses .....	62
VII. Marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut antioxydant chez les rats témoins et obèses.....	62
VIII. Marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les rats témoins et obèses.....	65
Partie IV : Discussion.....	68
Conclusion.....	77
Références bibliographiques.....	80
Annexes .....	91

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Prévalence (%) de l'obésité selon l'âge et le sexe.....	16
<b>Figure 02</b> : Prévalence de surpoids et de l'obésité chez les enfants (âgés de 5 à 17 ans).....	16
<b>Figure 03</b> : Adipokines du tissu adipeux.....	20
<b>Figure 04</b> : Intensité du stress oxydatif.....	27
<b>Figure 05</b> : Système de défense antioxydant.....	29
<b>Figure 06</b> : Poids corporel (g), nourriture ingérée (g/j/rat) et apport énergétique (Kcal/j/rat) chez les rats témoins et obèses à l'âge 30 jours et 90 jours.....	45
<b>Figure 07</b> : Poids moyen des organes (g) des rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	46
<b>Figure 08</b> : Teneurs plasmatiques en glucose (g/L) et protéines totales (g/L) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	48
<b>Figure 09</b> : Teneurs plasmatiques en lipides (mg/dL) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	49
<b>Figure 10</b> : Teneurs en cholestérol et en triglycérides du foie (mg/g) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	50
<b>Figure 11</b> : Teneurs en cholestérol et en triglycérides du tissu adipeux (mg/g) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	51
<b>Figure 12</b> : Teneurs en cholestérol et en triglycérides de l'intestin (mg/g) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	52
<b>Figure 13</b> : Teneurs en cholestérol et en triglycérides du muscle (mg/g) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	53
<b>Figure 14</b> : Teneurs en protéines totales (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	55
<b>Figure 15</b> : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde ( $\mu\text{mol/L}$ ) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	56
<b>Figure 16</b> : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en hydroperoxydes ( $\mu\text{mol/L}$ ) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	57
<b>Figure 17</b> : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées (mmol/L) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	59
<b>Figure 18</b> : Teneurs en malondialdéhyde (nmol/g) au niveau des organes chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	60

<b>Figure 19 :</b> Teneurs en hydroperoxydes (nmol/g) au niveau des organes chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	61
<b>Figure 20 :</b> teneurs en protéines carbonylées (nmol/g) au niveau des organes chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.....	63
<b>Figure 21 :</b> Activité de la catalase érythrocytaire (U/min/ml), pouvoir antioxydant du plasma (ORAC) et vitamine C plasmatique vitamine C (µg/ml) chez les rats témoins et obèses.....	64
<b>Figure 22 :</b> Taux initial et maximal des diènes conjugués (µmol/L) chez les rats témoins et obèses.....	66
<b>Figure 23:</b> T lag (min), T max (min) et taux d'oxydation des lipoprotéines plasmatiques in vitro (µmol/l/min) chez les rat témoins et obèses.....	67

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Classifications du degré d'obésité en fonction de l'indice de masse corporel proposées par deux organismes internationaux.....	13
<b>Tableau 2:</b> Anomalies métaboliques associées à l'obésité abdominale.....	22
<b>Tableau 3:</b> Propriétés anti-oxydantes des micronutriments.....	31
<b>Tableau 4:</b> Exemples de quelques pathologies humaines associées avec la modification de la concentration des antioxydants.....	32
<b>Tableau 5 :</b> Composition des régimes consommés par les rats.....	36

## Liste des tableaux en Annexe

<b>Tableau A1 :</b> Poids corporel et nourriture ingérée chez les rats témoins et obèses.....	92
<b>Tableau A2 :</b> Poids moyen des organes, exprimé en g, chez les rats témoins et obèses.....	93
<b>Tableau A3 :</b> Teneurs plasmatiques en glucose, lipides et protéines totales chez les rats témoins et obèses.....	94
<b>Tableau A4 :</b> Teneurs en protéines et en lipides (mg/g) des organes (foie, intestin, tissu adipeux et muscle) chez les rats témoins et obèses.....	95
<b>Tableau A5 :</b> Marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut oxydant chez les rats témoins et obèses.....	97
<b>Tableau A6 :</b> Marqueurs du statut oxydant au niveau des organes chez les rats témoins et obèses.....	98
<b>Tableau A7 :</b> Marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut antioxydant.....	100
<b>Tableau A8 :</b> Marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les rats témoins et obèses.....	101

# *INTRODUCTION*

Se nourrir est un geste inné et indispensable qu'exerce l'homme tout au long de sa vie, mais une malnutrition due au comportement de l'individu, de son environnement ou bien de son patrimoine génétique aboutit à l'apparition de diverses complications de santé. Trop manger ou mal manger crée soit un excès ou une carence de quelques nutriments dont en résulte la survenue d'un déséquilibre de l'homéostasie cellulaire. De ce fait, l'alimentation doit être contrôlée et surveillée chez l'enfant comme chez l'adulte.

Vu l'augmentation alarmante de la prévalence de l'obésité dans le monde et le coût important qui lui est spécifié, l'obésité représente un grand problème de santé, défini comme une épidémie mondiale, touchant les pays développés et les pays en voie de développement qui souffrent encore de problèmes de dénutrition et d'incapacité de s'offrir une sécurité alimentaire. L'obésité et les désordres métaboliques associés (diabète, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, etc ...) incitent les chercheurs et les médecins à étudier différents paramètres métaboliques et notamment les marqueurs du stress oxydatif pour bien comprendre le mode d'apparition et le développement de ces pathologies dans un but de diagnostic et de prévention.

Mon sujet de mémoire de magister a été choisi dans ce contexte et porte sur la détermination du statut oxydant/antioxydant chez un modèle expérimental d'obésité « le rat wistar » rendu obèse par un régime hyperlipidique et hypercalorique, « le régime cafeteria ». L'accent est mis sur l'influence de l'alimentation maternelle, de l'alimentation post-natale et de l'interaction entre les deux facteurs. Ainsi, le développement de l'obésité et les altérations de la balance redox sont suivis chez les rats nés de mères nourries soit au régime standard soit au régime cafeteria pendant la gestation et la lactation, puis sevrés eux aussi soit au régime standard soit au régime cafeteria, et ceci jusqu'à l'âge adulte.

*ETAT ACTUEL SUR LE  
SUJET*

Le poids d'un individu peut être considéré comme une variable physiologique régulée. Un déséquilibre dans cette régulation avec une diminution de la dépense énergétique ou une augmentation des entrées conduit à une accumulation de réserves énergétiques et à l'obésité (PERRIN, 2003).

Aujourd'hui cependant, le niveau de vie continuant à s'élever, la prise de poids et l'obésité constituent une menace grandissante pour la santé dans l'ensemble des pays du monde. L'obésité est une maladie chronique, qui existe dans les pays développés comme dans les pays en développement et qui touche les enfants comme les adultes. En effet, elle est désormais si répandue qu'elle se substitue aux problèmes de santé publique traditionnels que sont la dénutrition et les maladies infectieuses (OMS, 2003).

L'industrialisation de l'alimentation et le manque d'activité physique, associés à l'urbanisation, expliquent pour une grande part le développement de cette épidémie mondiale, que l'on rencontre surtout dans les villes des pays en voie de développement. Les populations passent alors d'un régime alimentaire traditionnel reposant sur les céréales, racines ou tubercules, comportant une faible proportion de lipides, peu de produits d'origine animale et une forte teneur en fibres, à une alimentation beaucoup plus riche en sucre, en lipides, en sel et, au total, en calories. Ce qui représente un changement considérable pour des populations qui ont, jusqu'à présent, surtout été confrontées à la pénurie (GALUS, 2003).

Longtemps considérée comme une pathologie des populations aisées (ETOUNDI NGOA et al., 2001), l'obésité est définie le mieux à partir de l'indice de masse corporelle, calculé en divisant le poids (en kilogrammes) par la taille (en mètres) au carré. On définit le surpoids comme un indice de masse corporelle de 25 à 29,9 kg/m<sup>2</sup> et l'obésité comme un indice de masse corporelle de 30 kg/m<sup>2</sup> et plus (PERRIN, 2003) (**Tableau 1**).

Sa prévalence mondiale augmente rapidement chez les adultes ainsi que chez les enfants et les adolescents où une forte consommation de graisses alimentaires est un facteur de risque majeur pour le développement de l'obésité (CANBAKAN et al., 2008).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 1 milliard d'adultes seraient en surpoids au niveau mondial dont 300 millions sont cliniquement obèses. Pour l'OMS, il s'agit de l'épidémie du siècle. Cette maladie doit être considérée comme l'un des grands problèmes de santé publique, dont l'impact sur la santé pourrait bien se révéler aussi grave que celui du tabagisme. L'OMS prévoit en outre que d'ici 2015, quelques 1,5 milliards d'adultes seront en surpoids. Le surpoids et l'obésité sont classés cinquième cause de mortalité dans le monde après l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'hyperglycémie et l'inactivité physique selon l'OMS (OMS, 2003).

**Tableau 1:** Classifications du degré d'obésité en fonction de l'indice de masse corporel proposées par deux organismes internationaux (PERRIN, 2003).

<b>Limites proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour définir le statut pondéral chez l'adulte en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC)</b>			
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classification de l'OMS	Dénomination usuelle	Correspondance en kg pour une taille de 1,70m
< 18,5	Déficit pondéral	Maigreur	<53
18,5-24,9	-	Poids « souhaitable »	53-72
25-29,9	Degré 1 d'excès de poids	Surpoids	73-86
30-39,9	Degré 2 d'excès de poids	Obésité	87-115
>40	Degré 3 d'excès de poids	Obésité massive	>116

<b>Classification des obésités en fonction de l'indice de masse corporelle selon l'International Obesity Task Force (IOTF)</b>	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classification
<18,5	Insuffisance pondérale
18,5-24,9	Valeurs normales
25-29,9	Excès de poids
30-34,9	Obésité I (modérée)
35-39,9	Obésité II (sévère)
>40	Obésité III (très sévère)

La prévalence de l'obésité augmente régulièrement avec l'âge chez l'adulte, pour culminer dans la tranche d'âge 65–69 ans. Dans l'enquête ObÉpi 2003, elle passe, chez les hommes, de 2,5 % chez les 18–24 ans à 17,6 % chez les 65–69 ans, et chez les femmes de 3,0 % à 17,0 %. Chez l'enfant, les prévalences du surpoids et de l'obésité augmentent rapidement dès 2 ans pour atteindre des valeurs maximales dès la tranche d'âge 7–12 ans (CHARLES, 2006).

Les analyses épidémiologiques et physiologiques ont démontré que les régimes riches en lipides associées à une tendance à la sédentarité constituent les causes de la progression de l'obésité qui accompagne le développement des pays et la transition de la pauvreté vers la richesse (DELPEUCH et MAIRE, 1999).

Les pays occidentaux se sont rapidement trouvés confrontés à l'augmentation de la fréquence de l'obésité dont les effets sur la santé n'ont pas tardé à se manifester par un accroissement notable des maladies cardio-vasculaires qui sont devenues ainsi la première cause de mortalité dans ces pays. Qu'en est-il dans un pays en développement comme l'Algérie qui n'a pas atteint son autosuffisance alimentaire et qui est toujours confronté à la sous alimentation de certaines de ses couches sociales ? L'obésité, reflet indirect du développement socioéconomique d'un pays n'est pas sans conséquence sur la santé de la population du fait de son lien étroit avec les maladies cardio vasculaires. L'Algérie, comme les autres pays du Maghreb en plein essor économique, n'est pas épargnée par ce fléau des temps modernes, comme le montre les résultats de cette enquête portant sur un millier de personnes non sélectionnées d'un quartier d'Alger (KEMALI, 2003).

Une autre étude en Algérie, réalisée sur 1100 patients âgés de 18 à 89 ans, a révélé que parmi 552 hommes, 12,9% et 32,1% des 548 femmes sont obèses ( $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) alors que respectivement 36,6 et 31,1% des hommes et des femmes sont en surpoids ( $BMI$  entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>). L'obésité androïde, appréciée par le périmètre abdominal est rapportée respectivement selon la classification européenne (IDF) et américaine (NCEP ATP III) chez 32,2 et 13,9% des hommes et chez 64,2 et 47,8% des femmes. Parmi les patients, 15,4% des recrutés sont diabétiques, 25,8% sont hypertendus, 16,2% ont une dyslipidémie.

Il en ressort de cette étude que la prévalence de l'obésité androïde, plus fréquente chez la femme quelle que soit la définition utilisée, constitue une menace grandissante pour les pays en développement comme l'Algérie (ZEKRI et al., 2008).

Une enquête épidémiologique a été réalisée de 2004 à 2005, auprès d'un échantillon représentatif de la commune de Tlemcen. La prévalence de l'obésité globale est de 19,2 %. Les femmes sont plus touchées que les hommes (27,9 % contre 10,5 %). Les prévalences de

l'obésité et leur distribution par sexe révèlent une différence significative entre les femmes et les hommes (BOUKLI HACENE et MEGUENNI, 2007) (**Figure 1**).

D'autre part, la prévalence de l'obésité et de l'excès pondéral chez l'enfant n'a cessé d'augmenter. La prise en charge de l'excès de poids chez l'enfant devient donc un problème de plus en plus fréquent en médecine de première ligne.

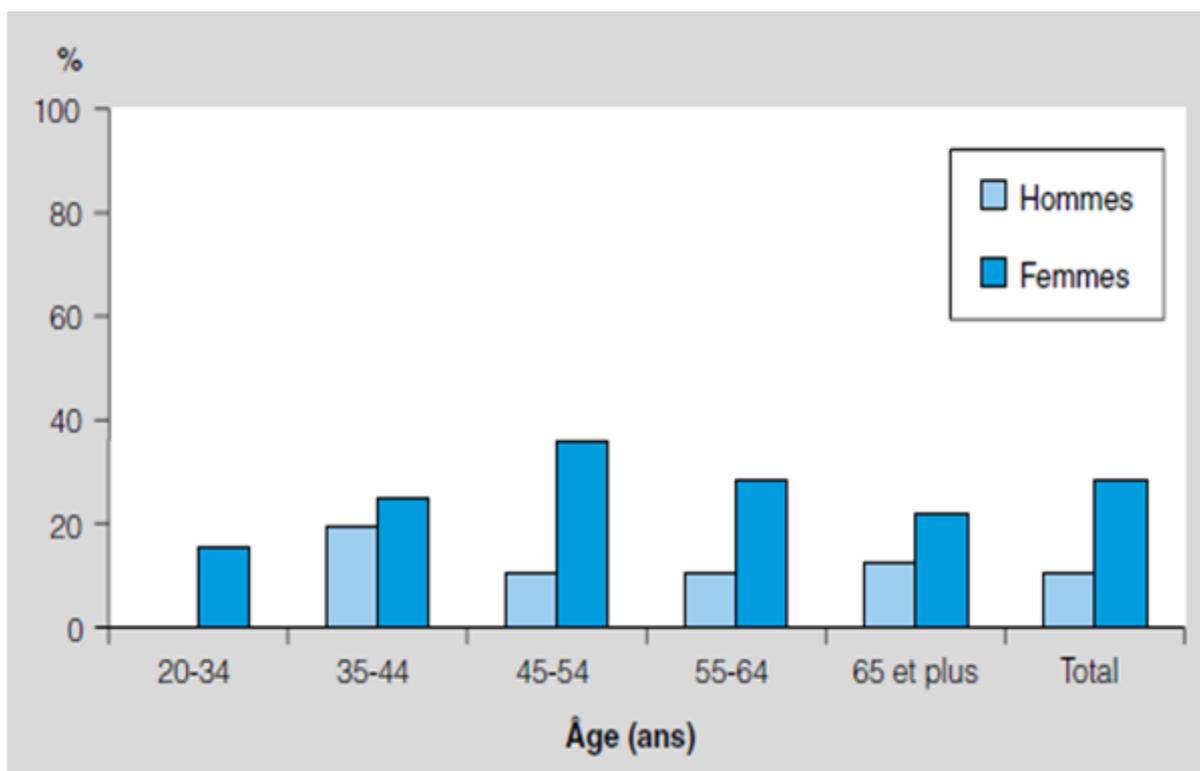
L'accroissement dramatique de la prévalence de l'obésité pédiatrique et de ses conséquences morbides ainsi que sa tendance à persister à l'âge adulte constituent un problème de santé publique important et justifient dès lors la mise en place de stratégies préventives et thérapeutiques efficaces. L'obésité de l'enfant est différente de celle de l'adulte. La différence principale est qu'elle survient lors de la croissance. Il faut dès lors veiller à ne pas interférer avec la croissance et le développement de l'enfant lors du traitement de son obésité (NIESTEN et GENEVIEVE, 2007).

Une augmentation rapide du nombre des enfants présentant un excès de poids a été observé, en particulier dans les pays développés et dans les pays dont l'économie est en transition. Le nombre des enfants en surpoids ou obèses (+2 écarts type ou plus au-dessus de la médiane, selon les normes OMS) est estimé à 44 millions en 2010 dans les pays en développement et les pays développés (OMS, 2009) (**Figure 2**).

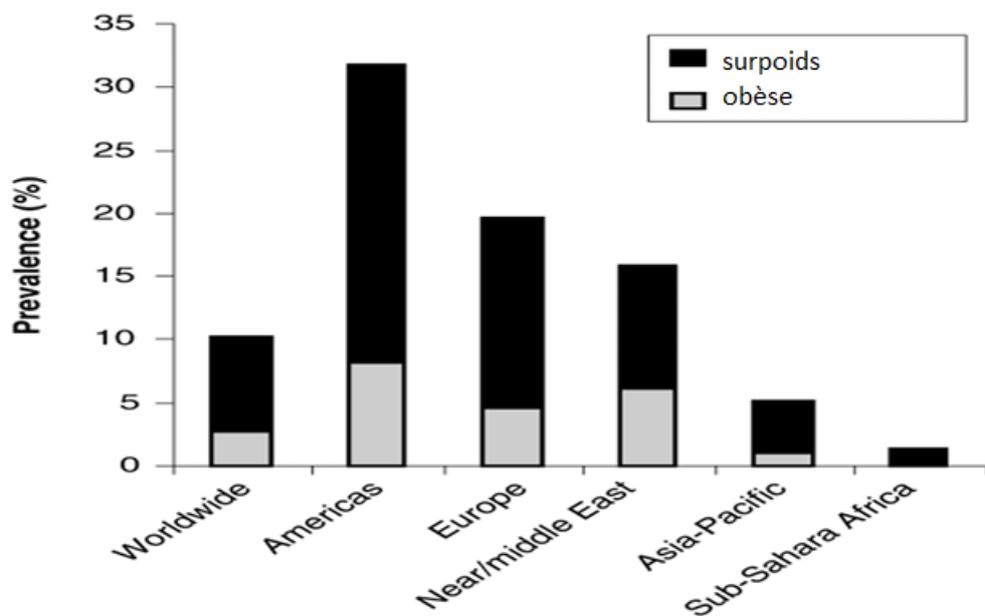
Il est difficile de définir l'obésité chez les enfants en raison de l'absence de valeurs d'IMC limites fondées sur certains critères, mais aussi parce qu'il faut adapter les valeurs définissant l'excès de poids et l'obésité au stade de développement de l'enfant en raison de la croissance et de la maturation de ce dernier. Cependant, nul ne peut nier l'évidence : la prévalence de l'obésité s'est accrue chez les jeunes d'un grand nombre de pays et cette augmentation est associée à des hausses phénoménales de la prévalence et de l'incidence du diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents (WELLS, 2003 ; ROSENBLOOM, 1999).

La prévalence de l'obésité et du surpoids lors d'une enquête transversale a été mesurée dans un échantillon de 251 enfants âgés de 8 à 12 ans dans la population urbaine de l'est Algérien. Les références utilisées sont celles de l'IOTF. Les profils alimentaires et l'activité physique ont été évalués au moyen de questionnaires adaptés aux enfants. La prévalence du surpoids et l'obésité est de 21,5 %. Le surpoids seul touche 15,9% et l'obésité 5,6% des enfants (OULAMARA et al., 2006).

L'augmentation de l'apport énergétique est un déterminant important dans la genèse de l'obésité. Cette pathologie est due à un déséquilibre chronique entre apports et dépenses énergétiques lié lui-même à des facteurs de l'environnement (abondance d'aliments gras et sucrés, de produits alimentaires industriels) et comportementaux (absence d'activité physique,



**Figure 1 :** Prévalence (%) de l'obésité selon l'âge et le sexe (BOUKLI HACENE et MEGUENNI, 2007).



**Figure 2 :** Prévalence de surpoids et de l'obésité chez les enfants (âgés de 5 à 17 ans) (LOBSTEIN et al., 2004).

« grignotage »...) qui progressivement entraînent des modifications métaboliques et cellulaires difficilement réversibles.

En effet, le phénotype de chaque individu, sa “vulnérabilité” face à la sur ou sous-nutrition, et sa capacité à réagir à un moment donné, ne sont qu’en partie seulement conditionnés par son héritage génétique (BOUANANE et al., 2009).

Les résultats d’études épidémiologiques et les modèles animaux indiquent que la santé maternelle et l’état nutritionnel pendant la gestation et la lactation ont des effets à long terme sur les systèmes centraux et périphériques qui régulent l’équilibre énergétique dans le développement de la progéniture. La nutrition périnatale a également un impact de susceptibilité à développer des troubles métaboliques et joue un rôle dans la programmation du poids. L’état de santé maternelle et de l’énergie sont impliqués dans la prédisposition des enfants à un risque accru d’obésité et comprennent la surnutrition, le diabète et la dénutrition (SULLIVAN et al., 2010).

Cependant il ya maintenant de plus en plus de preuves que l’obésité et toutes ces complications peuvent être programmées durant la vie fœtale de l’individu. L’évidence de cette programmation fœtale des troubles d’obésité proviennent d’études sur la sous-nutrition maternelle ou il a été montré que les personnes à faible poids à la naissance étaient prédisposés à développer une hyperphagie, le diabète, les maladies cardiovasculaires et un comportement sédentaire à l’âge adulte (BARKER et al., 1993; VICKERS et al., 2001).

On a suggéré que la dénutrition au cours de différentes étapes de la gestation est associée à un risque accru d’effets indésirables sur le métabolisme chez la progéniture. Il s’agit notamment de l’obésité, le diabète, l’hypertension et l’AVC. Des observations complémentaires ont clairement indiqué que l’environnement postnatal est également important dans la détermination du devenir métabolique (O’TIERNEY et al., 2009; PLAGEMANN et al., 2002). Les résultats de ces effets périnataux varient considérablement. Cela n’est pas surprenant en ce qui concerne l’obésité puisque plus de 70% de l’obésité humaine est héritée comme un trait polygénique (BOUCHARD et TREMBLAY, 1990) et les formes les plus fréquentes de l’obésité chez l’homme proviennent de l’interaction entre de multiples gènes et les facteurs environnementaux ainsi que le comportement de l’individu (COMUZZIE et ALLISON, 1998).

Bien qu’il soit connu que l’obésité des parents a une forte corrélation avec l’obésité de la progéniture (SCHAEFER-GRAF et al., 2005), peu d’études ont évalué directement la relation entre la surnutrition de la mère et le phénotype de maladies cardiovasculaires chez la progéniture. Dans une étude post-mortem d’une population italienne, Napoli et ses collaborateurs ont montré que les fœtus et les enfants nés de mères hypercholestérolémiques

présentent une accélération du développement de stries lipidiques dans l'aorte (NAPOLI et al., 1999). Une autre étude écossaise sur la programmation fœtale a suggérée qu'il y a apparition à l'âge adulte de l'hypertension artérielle ainsi qu'une perturbation de l'homéostasie du glucose chez la descendance de femmes ayant consommé une forte teneur en glucides et protéines pendant la gestation (CAMPBELL et al., 1996). Une suralimentation maternelle élevée en graisse et cholestérol pendant la gestation et la lactation des rats donne une descendance avec un phénotype qui ressemble au syndrome métabolique humain (ARMITAGE et al., 2004), homéostasie du glucose anormale et une hyperleptinémie (TAYLOR et al., 2005), augmentation de la pression artérielle, profils anormaux de lipides sériques (KHAN et al., 2003), adiposité (KHAN et al., 2004) et lésions pro-athérogènes (ARMITAGE et al., 2005).

Il a été démontré, que dans la majorité des cas, les nouveau-nés de mères obèses sont obèses à la naissance (MERZOUK et al., 2000). Comprendre les mécanismes à la base de l'apparition de l'obésité et ses complications représente un enjeu majeur de santé publique.

Les termes « obésité » et « excès de poids » ne doivent pas être utilisés de façon interchangeable car ils décrivent des états différents. L'obésité désigne un excès de graisse corporelle, l'excès de poids renvoie à un poids trop important par rapport à la taille, il peut avoir une origine musculaire, osseuse, lipidique et/ou provenir d'un excès d'eau dans le corps. L'obésité peut être simplement définie comme une maladie au cours de laquelle un excédent de masse grasse s'est accumulé jusqu'à avoir des effets indésirables sur la santé, toute fois, la quantité de graisses en excès, sa répartition dans l'organisme et la morbidité qui lui est associée, varient considérablement d'un individu obèse à l'autre (NDIAYE, 2007).

L'augmentation de la masse lipidique se produit soit par hypertrophie (augmentation de la taille moyenne et du contenu lipidique de chaque cellule adipeuse individuelle), ou par hyperplasie (augmentation du nombre total de cellules adipeuses) ou de la combinaison de ces deux anomalies, dans les obésités les plus sévères (JEANRENAUD, 1992).

Un bilan énergétique positif et une prise de poids non souhaitable en sont les causes sous-jacentes de l'obésité. Cependant, les sujets obèses montrent des différences non seulement dans les excédents de graisse qu'ils accumulent, mais aussi dans la répartition anatomique de cette graisse. Cette répartition de la masse grasse joue un rôle dans les risques associés à l'obésité et le type de maladie qui en résulte. En effet, une répartition abdominale de la graisse est un facteur de risque de maladie aussi important que l'excès de masse grasse en soi. Il est donc utile de pouvoir distinguer les sujets présentant un risque augmenté du fait d'une «répartition abdominale de la graisse», souvent connue sous le nom d'«obésité androïde», de ceux qui

montrent une répartition «gynoïde» moins grave, dans laquelle la graisse se répartit plus uniformément et de façon périphérique (OMS, 2003).

Le tissu adipeux est un site majeur de l'homéostasie de l'organisme. Chez les mammifères, deux tissus adipeux distincts existent : le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun. Le tissu adipeux blanc est la plus grande réserve d'énergie chez les mammifères, alors que le tissu adipeux brun intervient essentiellement dans la thermogénèse.

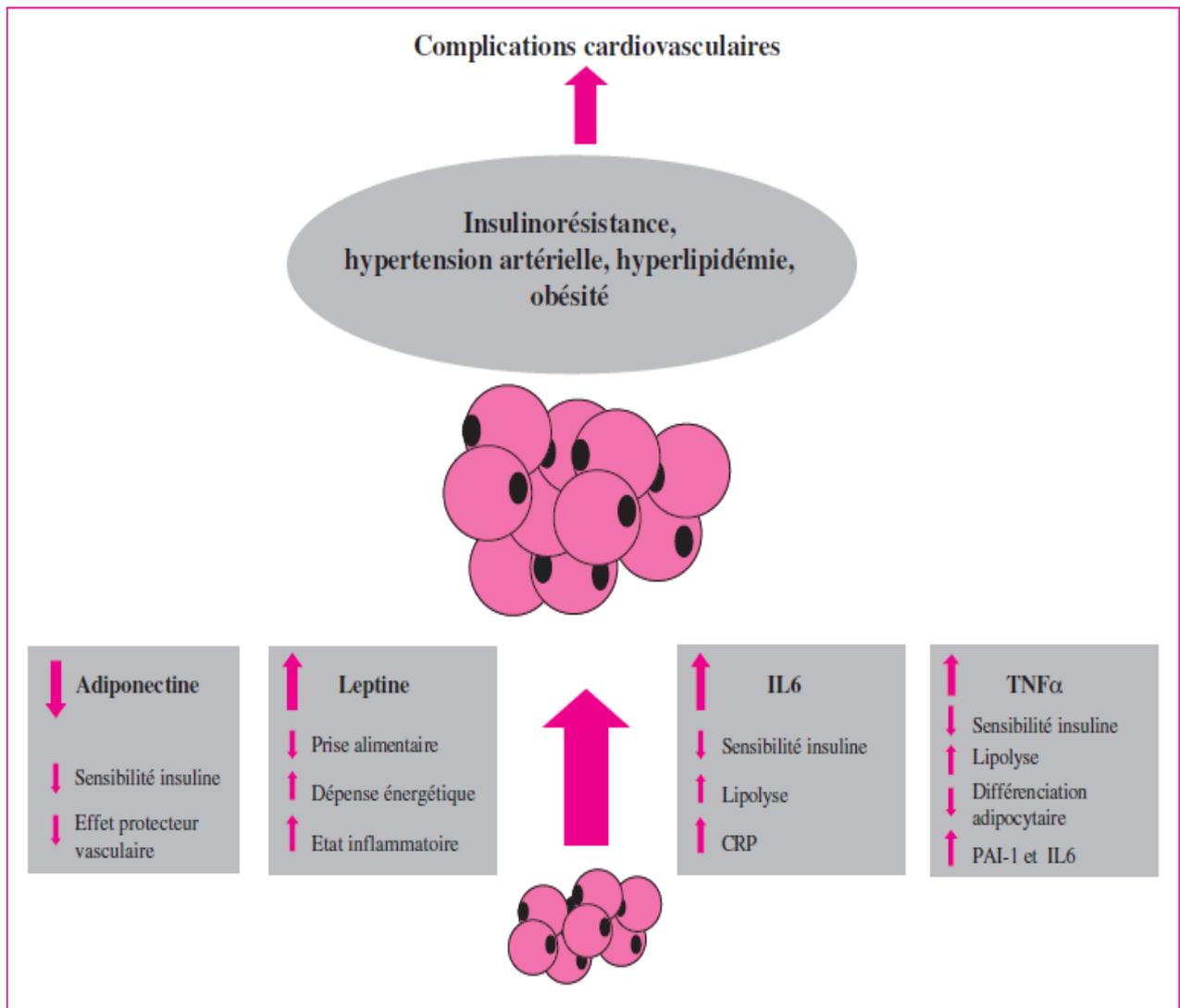
Le tissu adipeux blanc est particulièrement sensible aux conditions métaboliques, s'hypertrophiant en réponse à un régime hypercalorique en accumulant les réserves sous formes de triglycérides, ou à l'inverse, s'hypotrophiant au cours de pénuries alimentaires. L'hypertrophie du tissu adipeux se caractérise à l'échelle cellulaire, d'abord par l'hypertrophie d'adipocytes existants, puis se poursuit par une hyperplasie des cellules souches qui existent dans le tissu adipeux (GELOEN et al., 1989).

Le tissu adipeux a été considéré uniquement comme un lieu de stockage et de mobilisation des acides gras mis en réserve. Cependant, la mise en évidence de la production de protéines par les adipocytes blancs, libérées dans la circulation et agissant sur des cibles différents et souvent éloignées du tissu adipeux, comme par exemple la leptine et l'adiponectine, a révélé la nature endocrine de ce tissu (ZARROUKI, 2007).

L'obésité est associée à un état inflammatoire chronique. En effet, de très nombreuses études ont rapporté une augmentation des concentrations circulantes de divers marqueurs de l'inflammation et de cytokines pro inflammatoires chez les sujets obèses (**Figure 3**). Ainsi, les concentrations plasmatiques du facteur nécrosant alpha des tumeurs (TNF $\alpha$ ) et de l'interleukine 6 (IL6) sont 2 à 3 fois plus élevées chez les sujets obèses que chez les sujets minces appariés pour le sexe et l'âge (BASTARD et HUBERT, 2004).

Sous le terme « obésité » sont regroupées des situations cliniques très variées qui n'ont en commun que l'excès de masse grasse. De l'adiposité abdominale à l'obésité morbide, l'éventail des formes cliniques des obésités est large. Les complications de l'obésité sont, elles aussi, diverses allant de l'insulinorésistance à la discrimination sociale en passant par l'hypoventilation alvéolaire et l'hypertension intracrânienne (BASDEVANT, 1998).

L'obésité est un facteur susceptible d'intervenir dans de nombreuses maladies : maladies cardiovasculaires, diabète, hypertension artérielle, accidents vasculaires cérébraux, embolies pulmonaires, affectations de la vésicule biliaire, anomalies respiratoires, dont notamment l'apnée du sommeil (POIRIER et DESPRES, 2003).



**Figure 3 :** Adipokines du tissu adipeux (FRUHBECK et al., 2001).

Le développement du tissu adipeux s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion d'adipokines pro-inflammatoires qui peuvent participer aux complications de l'obésité.

Le syndrome métabolique est la complication la plus marquante de l'obésité. Un groupe d'experts de l'OMS l'a défini par la présence d'un diabète (ou diminution de la tolérance au sucre, respectivement de résistance à l'insuline) associé à deux ou plus des complications supplémentaires suivantes : hypertension artérielle, dyslipidémie (triglycérides élevés, diminution de la cholestérol-HDL) et une micro-albuminurie (KELLER, 2002), la manifestation de ce syndrome est favorisée par une surcharge en graisse (**Tableau 2**).

Le risque de développer un diabète de type II augmente déjà nettement avec une surcharge pondérale modérée ; lors de surcharge pondérale prononcée ce risque augmente encore massivement. De plus, le syndrome des ovaires poly kystiques est plus fréquent lors d'obésité tronculaire. L'obésité est associée aussi à une augmentation de problèmes orthopédiques, du syndrome d'apnée du sommeil et de la stéatose hépatique (LEVY, 1995).

Chez l'adulte, l'obésité est souvent associée à la présence d'une athérosclérose précoce. En effet, l'examen post-mortem d'artères de jeunes adultes (15-34 ans) décédés accidentellement a démontré que l'étendue des stries lipidiques et des lésions plus complexes (plaque fibreuse, plaque avec calcification ou ulcération) dans la coronaire droite et dans l'aorte abdominale était associée à l'obésité et à l'épaisseur du panicule adipeux (POIRIER et DESPRES, 2003).

L'hypertension artérielle est une complication majeure de l'obésité. Les dyslipidémies traitées (hypercholestérolémie ou hypertriglycéridémie mixte ou isolée) sont plus fréquentes chez les hommes (16,4%) que chez les femmes (14,3%). La prévalence des dyslipidémies traitées est multipliée par 2 en cas de surpoids et par presque 3 en cas d'obésité comparée à celle des sujets de corpulence normale. Le diabète sucré est aussi associé à l'obésité. Les hommes sont plus fréquemment diabétiques (6%) que les femmes (4,6%) (KORNOWSKI, 2009).

Le diabète de type 2 (non insulino-dépendant) est un syndrome bipolaire associant une résistance à l'insuline, liée en particulier à l'obésité, et une incapacité du pancréas à y faire face (DE FRONZO, 1999). Son apparition est déterminée par des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.

Il est clair que l'obésité commençant tôt, in utero ou pendant l'enfance est associée à des complications très sévères.

Pour essayer d'y voir plus clair et d'étudier l'impact possible des modifications de la nutrition maternelle sur la santé de sa progéniture, ainsi qu'étudier l'étiologie de l'obésité en raison de la gravité de ses nombreuses répercussions métaboliques et dégénératives, plusieurs modèles animaux ont été utilisés. Ces expérimentations ont permis de raccourcir les étapes de la vie et d'étudier les relations entre l'alimentation et le métabolisme (BOUANANE et al., 2009).

**Tableau 2:** Anomalies métaboliques associées à l'obésité abdominale (DESPRES, 2001)

↑ triglycérides
↓ cholestérol HDL
cholestérol LDL : peu de changement
↑ LDL petites et denses
↑ apolipoprotéine B
↑ hyperlipidémie post-prandiale
↑ antigène et activité du PAI-1
↑ activité Facteur VII
↑ activité Facteur VIIIc coagulant
↑ antigène t-PA
↑ fibrinogène
↑ protéine C-réactive
↑ cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6)
↑ molécules d'adhérence (P-sélectine, ICAM-1, VCAM-1)
Dysfonctionnement endothélial

HDL : lipoprotéines de haute densité ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; PAI-1 : inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène ; TNF- $\alpha$  : *tumor necrosis factor  $\alpha$*  ; IL-6 : interleukine-6 ; ICAM-1 : molécule-1 d'adhérence intercellulaire ; VCAM-1 : molécule-1 d'adhérence vasculaire; t-PA: activateur tissulaire du plasminogène ; ↑ augmentation ; ↓ diminution.

La grande similitude et l'homologie entre les génomes de rongeurs et les humains font de ces modèles animaux un outil important pour étudier les conditions qui affectent les humains, qui peuvent être simulés sur des rats. L'obésité peut être induite chez l'animal par des changements neuroendocriniens, alimentaires ou génétiques. Les modèles les plus largement utilisés pour introduire l'obésité chez les rats sont une lésion du noyau ventromédian hypothalamique (VMH) par l'administration de glutamate monosodique ou une lésion électrique directe, une ovariectomie, utilisation de régimes hypercaloriques et les manipulations génétiques de l'obésité (VON DIEMEN, 2006).

L'absence de leptine fonctionnelle chez la souris ob/ob (ob gène de la production de la leptine) est un modèle d'obésité caractérisé par une hyperphagie, une dépense énergétique réduite et un excès de tissu adipeux (MAFFEI et al., 1995, GUERRE-MILLO et al., 1996).

Chez les souris db/db (le gène db code pour le récepteur hypothalamique de la leptine), un autre modèle d'obésité caractérisé par une accumulation de tissu adipeux et une hyperleptinémie non fonctionnelle, le récepteur de la leptine est muté bloquant ainsi l'action de la leptine. Il est intéressant de noter qu'une synthèse exagérée de l'ARNm de ob est également présente dans deux modèles d'obésité chez le rat : le rat Zucker fa/fa, porteur d'une mutation du récepteur de la leptine, et le rat «VMH», lésé au niveau de l'hypothalamus au niveau du site potentiel d'expression du gène ob (UNGER, 2003). Ces deux modèles sont caractérisés par un excès de tissu adipeux et une accumulation de lipides dans le muscle et le foie.

Les modèles animaux d'obésité induite par le régime alimentaire ont permis de mettre en évidence le rôle de la consommation hypercalorique et/ou hyperlipidique. La souris Spiny (*Acomys chirinus*) vit dans les régions désertiques et semi-désertiques autour du bassin méditerranéen. Un régime de laboratoire riche en lipides induit une obésité chez cette souris (WEST et al., 1992).

La souris C57BL/6J soumise à un régime hyperlipidique, devient obèse avec excès de tissu adipeux et présente une insulino-résistance (RAUSCH et al., 2008).

Le rat des sables (*Psammomys obesus*), dans son milieu naturel, se nourrit de plantes salées pauvres en calories, alors que soumis à un régime standard de laboratoire, 40% des animaux deviennent obèses et développent un diabète non insulino-dépendant (BENNANI-KABCHI et al., 2000).

Chez le rat Wistar, un régime hyperlipidique pendant deux mois induit une augmentation de la prise alimentaire, du poids corporel, une accumulation des lipides dans le tissu adipeux, une élévation des concentrations sériques en glucose, insuline, leptine, et des taux hépatiques en

malondialdéhyde (MDA) marqueur de la peroxydation lipidique et du stress oxydatif (MILAGRO et al., 2006).

Outre le régime hypergras, l'obésité nutritionnelle est induite par le régime cafeteria. Ce régime comporte une variété d'aliments riches en calories et agréables au goût consommés par l'homme, à savoir les chips, le chocolat, le pâté, les saucissons, le fromage, les biscuits etc.....dans des proportions variables. Ce régime hypercalorique et hyperlipidique induit chez le rat une hyperphagie et une obésité (LOUIS-SYLVESTRE, 1984).

Le rat adopte un comportement glouton quand on lui offre le régime « cafeteria », qui consiste en suppléments savoureux multiples, différents de jour en jour (TEIL et al., 1990).

Ce régime induit une hyperphagie provoquée par des facteurs nutritionnels mais aussi par des stimulations sensorielles qui pourraient influencer directement le contrôle central du comportement (LOUIS-SYLVESTRE, 1984).

BOUANANE et ses collaborateurs ont trouvé que le régime cafeteria induit une obésité consécutive à une hyperphagie observée chez la rate au cours de la gestation et chez les rats en période postnatale (BOUANANE et al., 2009).

Une étude examine les effets du régime cafeteria donné à la mère sur le développement du muscle et du tissu adipeux de la progéniture au moment du sevrage. Les rats nés de mères nourries avec le régime cafeteria soit pendant la gestation seul ou pendant la gestation et la lactation ont montré une réduction de 25 % de la zone musculaire en coupe transversale et des fibres d'environ 20% comparativement aux ratons nourris avec une alimentation équilibrée standard. Le maintien du régime pendant l'allaitement a augmenté les teneurs en lipides intramusculaires et le poids du tissu adipeux caractérisé par une hypertrophie des adipocytes, mais pas l'hyperplasie (BAYOL et al., 2005).

Cette étude montre que les rats nés de mères nourries au régime cafeteria durant la gestation et pendant la période de la lactation sont exposés à une atrophie musculaire et une hypotrophie des fibres, accompagnées d'une accumulation de graisse intramusculaire et une augmentation du poids du tissu adipeux (BAYOL et al., 2005).

L'augmentation du poids chez les rats nourris au régime cafeteria est associée à l'augmentation du poids du tissu adipeux et son enrichissement en lipides, confirmant les propriétés obésogènes du régime cafeteria. Cette obésité est associée à des altérations des métabolismes glucidique, lipidique et protéique similaires à celles observées au cours de l'obésité humaine (KOPELMAN, 2000).

Au cours de la gestation, le régime cafeteria provoque une obésité associée à une hyperglycémie, un hyperinsulinisme, une hyperleptinémie et une hyperlipidémie chez la rate.

Les nouveau-nés de ces rates sont aussi obèses et présentent les mêmes altérations que leurs mères à savoir une hyperglycémie, un hyperinsulinisme, une hyperleptinémie et une hyperlipidémie. Ces altérations persistent jusqu'à l'âge adulte et ceci quelque soit le régime alimentaire postnatal (BOUANANE et al., 2009).

Un tel régime a également induit l'apparition de troubles métaboliques, cellulaire et moléculaire qui sont normalement associés à l'insulino-résistance et le diabète de type 2 chez les descendants. Ces troubles ont été observés dès la fin de la lactation.

Mettre en évidence un lien entre certaines maladies et l'alimentation est un domaine d'étude qui retient l'attention de nombreux chercheurs. Certes, l'origine de la plupart des états pathologiques est multifactorielle, mais la possibilité d'influencer leur apparition et leur développement par l'alimentation présente un grand intérêt. L'utilité de certains nutriments semble aujourd'hui reconnue. Il s'agit, en particulier de vitamines et oligo-éléments ayant une activité antioxydante, permettant de lutter contre les radicaux libres. A cause de la grande réactivité et de l'action délétère de ces derniers sur les systèmes biologiques, ils sont incriminés dans les mécanismes du vieillissement et interviennent dans la physiopathologie de plus d'une centaine de maladies (PASTRE, 2005).

Il a été montré que l'oxygène, cet élément indispensable à la vie, pouvait dans certaines conditions devenir un danger mortel pour l'organisme via la formation d'espèces oxygénées activées (radicaux libres, peroxyde d'hydrogène, oxygène singulet, acide hypochloreux) hautement réactionnelles. Une fois formées, les espèces oxygénées activées (EOA) peuvent en effet induire des cassures de l'ADN, inactiver des protéines ou induire des phénomènes de peroxydation lipidique (attaque d'acides gras polyinsaturés), ces derniers conduisant à une perte de la perméabilité membranaire des cellules (PINCEMAIL et al., 1998).

Il existe deux grands types d'espèces de radicaux libres: les espèces oxygénées activées (EOA) et les espèces azotées activées (EAA) (PIERCE et al., 2004).

Dans les cellules, il existe des systèmes enzymatiques qui produisent de l'O<sub>2</sub><sup>•</sup> : les protéines de la chaîne respiratoire des mitochondries (la phosphorylation oxydative génère des radicaux libres), la NADPH oxydase, les amines oxydases (semi-carbazide amine oxydase SSAO, monoamine oxydase MAO), le cytochrome P450, l'enzyme NOS, les lipogénases, les cylooxygénases, la glucose oxydase et la myéloperoxydase (WASSMANN et al., 2004).

Dans les conditions normales, il existe un équilibre entre oxydants et antioxydants. Cependant, dans certaines conditions physiologiques, il se produit un déséquilibre en faveur de la production de molécules oxydantes. Par exemple, chez des souris obèses, l'expression de la NADPH oxydase augmente significativement dans le tissu adipeux et par conséquent génère un

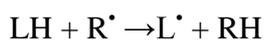
stress oxydant. En parallèle, les défenses anti-oxydantes sont également diminuées (FURUKAWA et al., 2004).

Le stress oxydatif correspond à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire, induite soit par production excessive de radicaux libres, soit par diminution de la capacité de défense antioxydante. Les effets des radicaux libres sont proportionnels à l'intensité et à la durée de leur production :

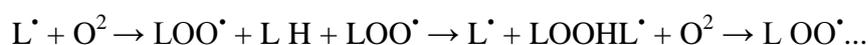
- une production transitoire et modérée de radicaux libres correspond à un mécanisme de défense de la cellule lui permettant, par exemple, de détruire des cellules cancéreuses ou des microorganismes pathogènes ;
- lorsque cette production est récurrente ou chronique mais reste modérée dans son intensité, la balance entre production de radicaux libres et systèmes de détoxification de la cellule est perturbée de manière continue, et on parle alors de stress oxydatif ;
- si la production de radicaux libres est suffisamment importante pour altérer de manière irréversible des processus cellulaires vitaux, elle déclenche l'apoptose et la mort cellulaire. Lorsque les radicaux libres sont générés en quantités massives, ils entraînent la nécrose cellulaire (MOREL et BAROUKI, 1999). **(Figure 4)**

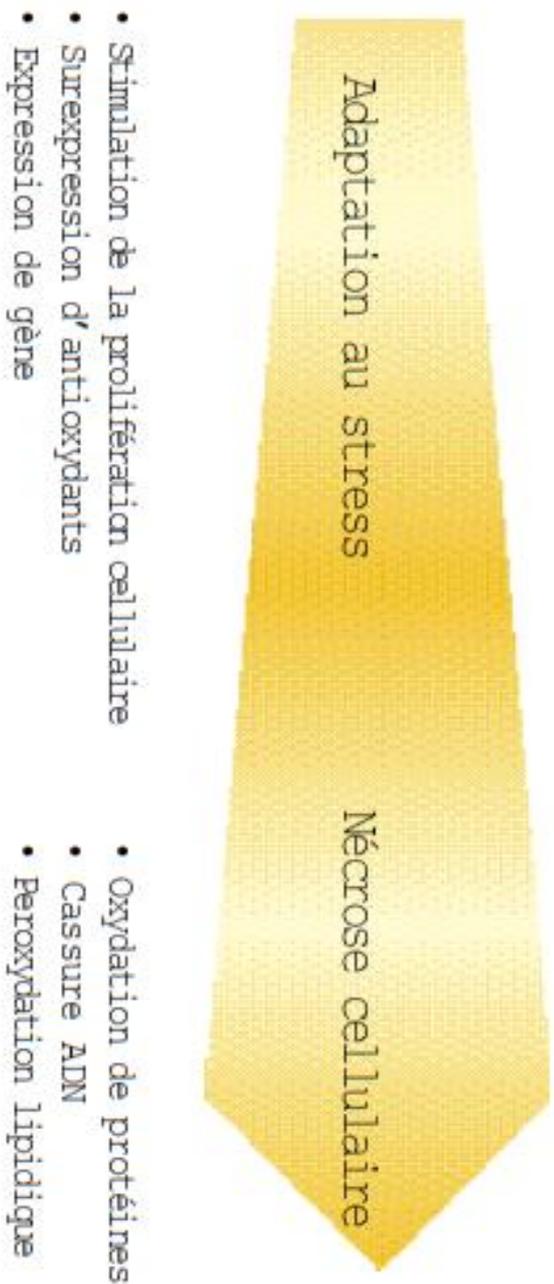
En situation physiologique, l'organisme est équipé de nombreux systèmes endogènes antioxydants capables de neutraliser la production constante, mais modérée d'EOA. Au cours des syndromes inflammatoires aigus ou d'états d'agression cette production est considérablement augmentée dépassant les capacités tampon de l'organisme. Cet état de déséquilibre est à l'origine de nombreuses réactions d'oxydation responsables de lésions cellulaires à l'origine des défaillances d'organes observées (ZAZZO, 2002).

Les EOA peuvent attaquer les lipides, et plus particulièrement les acides gras polyinsaturés qui sont facilement oxydables. Ceci conduit à une réaction en chaîne de peroxydation lipidique, qui modifie la fluidité et la perméabilité de la membrane et peut aussi altérer le fonctionnement des protéines membranaires. La peroxydation des lipides est généralement initiée par un radical (R<sup>•</sup>) particulièrement réactif selon la réaction :



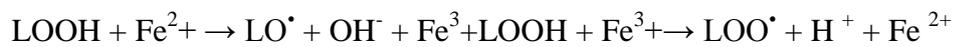
Le radical lipidique (L<sup>•</sup>, radical alkyle) formé lors de cette réaction réagit avec l'oxygène pour former un radical peroxyde capable de transformer un autre acide gras polyinsaturé en radical lipidique, propageant ainsi la réaction de peroxydation :





**Figure 4:** Intensité du stress oxydatif (PINCEMAIL et al., 1998).

L'hydroperoxyde lipidique (LOOH) formé lors de la phase de propagation de la réaction de peroxydation est relativement stable. Cependant, en présence de métaux de transition, il peut reformer de nouveaux radicaux lipidiques (LO<sup>•</sup>, radical alkoxy ou LOO<sup>•</sup>, radical peroxy) :



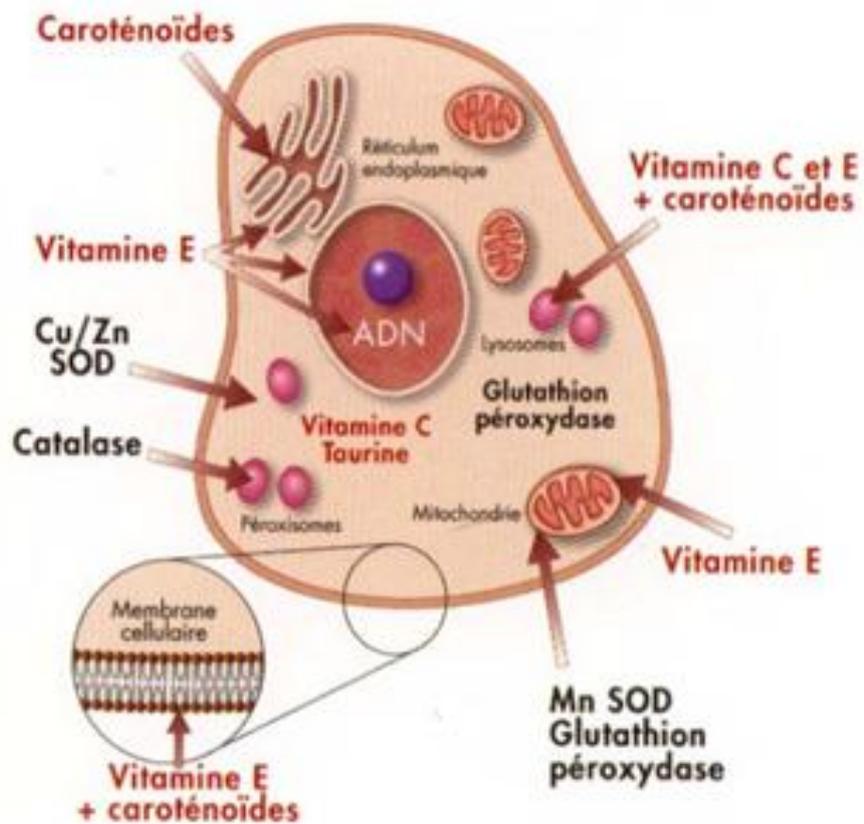
Par ailleurs, il peut aussi se transformer en endoperoxyde, qui, en présence d'oxygène, va conduire à la formation de divers produits, dont notamment des aldéhydes, (4- hydroxynonéal, malondialdéhyde...), qui peuvent aller endommager les protéines et les acides nucléiques et dont le dosage permet de déterminer l'étendue de la peroxydation. La réaction de peroxydation se termine lorsque deux radicaux lipidiques se rencontrent ou lorsque le radical lipidique interagit avec un antioxydant liposoluble tel que la vitamine E (ABUJA et ALBERTINI, 2001). Pour les protéines, les effets sont complexes, allant de l'oxydation du squelette protéique, c'est-à-dire de la chaîne polypeptidique conduisant à son clivage, à celle des chaînes latérales de différents acides aminés. Certaines protéines voient leur activité augmenter suite à une oxydation, mais la plupart deviennent inactives (BERLETT et STADTMAN, 1997).

Les EOA peuvent provoquer aussi des lésions des acides nucléiques susceptibles d'entraîner des mutations ou d'altérer l'expression des gènes. Il peut y avoir jusqu'à 70 modifications oxydatives différentes des acides nucléiques, certaines affectant les bases d'autres induisant des cassures dans les brins. L'un des marqueurs d'une attaque oxydative des acides nucléiques est la présence de 8-hydroxy-guanine (8-OH- G) (LIU et ARORA, 2002).

Induit par diverses sources de production d'EOA (agents chimiques carcinogènes, radiations ionisantes, rayonnements ultraviolets), il est ainsi largement impliquée dans le processus de développement du cancer (PINCEMAIL, 1999).

Les principaux systèmes de défense anti-oxydante se divisent en ceux qui tendent à empêcher la formation des dérivés réactifs de l'oxygène (catalases et glutathion peroxydase (GSH-Px)), en défense destinée à éliminer les EOA après leur formation (SOD, vitamine E en particulier sous forme d' $\alpha$ -tocophérol, vitamine C, glutathion cellulaire, etc.) et enfin, en systèmes chargés de réparer les dégâts causés par les EOA (les lipides et les protéines dénaturées sont éliminés tandis que les acides nucléiques oxydés sont réparés par des systèmes enzymatiques spécifiques) (EVANS et HALLIWELL, 2001) (**Figure 5**).

La plupart de ces défenses anti-oxydantes sont constituées par des micronutriments (ceci est le cas pour la vitamine E qui protège les lipides de la peroxydation, ou encore de la vitamine C qui s'oppose à l'action des EOA ou des dérivés du NO et participe au recyclage de la vitamine E), ou sont sous la dépendance de micronutriments qui représentent des cofacteurs



**Figure 5** : Système de défense antioxydant (OPARA, 2002).

Site d'action des nutriments antioxydants (en rouge) et des enzymes antioxydants (en noire).

indispensables au bon fonctionnement de systèmes enzymatiques comme la glutathion peroxydase (séléno-dépendante) ou la SOD (dont il existe deux formes, l'une contenant du cuivre et du zinc, l'autre, du manganèse) (EVANS et HALLIWELL, 2001) (**Tableau 3**).

Plus d'une centaine de pathologies sont associées avec une production excessive d'EOA qui engendrera des modifications importantes dans les défenses antioxydantes. Une évaluation de ces dernières pourra dès lors être utile au diagnostic (**Tableau 4**), à la recherche de thérapies adéquates et au suivi de l'évolution des maladies.

De nombreux travaux rapportent une augmentation du stress oxydatif au cours de l'obésité tenant à la fois à l'augmentation de la production des radicaux oxygénés et la diminution des capacités de défenses antioxydantes par la baisse des activités des enzymes antioxydantes et des taux de vitamines antioxydantes (FURUKAWA et al., 2004). Le stress oxydatif est également présent chez les enfants obèses (MOHN et al., 2005), et peut même exister pendant la vie intra-utérine chez le fœtus et à la naissance chez le nouveau-né (BUONOCORE et PERRONE, 2006).

L'obésité est depuis peu considérée comme un état inflammatoire chronique de faible intensité accompagnée d'un stress oxydant. Inflammation et stress oxydant constituent un lien entre obésité et les pathologies associées. Le rôle de l'inflammation et du stress oxydant dans le développement des pathologies associées à l'obésité sont encore mal définis.

Il a été récemment suggéré que l'inflammation constitue un lien entre l'obésité, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2. L'inflammation est accompagnée d'une augmentation du stress oxydant dans les cellules adipeuses, favorisant l'installation de la résistance à l'insuline. (ZARROUKI, 2007).

Le stress oxydant systémique augmente avec le degré d'obésité. En effet, les augmentations des TBARs et de la 8-epi-prostaglandine F2 alpha dans le plasma sont corrélées avec l'indice de masse corporelle et le tour de hanche (OLUSI, 2002). La production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est augmentée seulement dans le tissu adipeux blanc de souris KKAY obèses et pas dans les autres tissus (foie, muscle, aorte) suggérant que le tissu adipeux est le site principal de la production de ROS (FURUKAWA et al, 2004).

De plus, l'induction de l'obésité chez des souris, par un régime hyperlipidique, augmente significativement les concentrations circulantes des marqueurs de la peroxydation lipidique et induit l'oxydation de l'albumine plasmatique ; la concentration des protéines carbonylées dans le tissu adipeux est de 2 à 3 fois plus élevée chez les souris obèses que chez les témoins (GRIMSRUD et al., 2007).

**Tableau 3:** Propriétés anti-oxydantes des micronutriments (EVANS et HALLIWELL, 2001).

Effet direct : <b>Micronutriment anti-oxydant</b>	Vitamines E et C, B-caroténoïdes, flavonoïdes et polyphénols végétaux
Effet indirect : <b>Fe</b>	Catalase, prévention de l'hypoxie (hémoglobine/myoglobine) NO synthase (NO anti-oxydant dans certaines situations)
<b>Mn</b>	MnSOD
<b>Cu</b>	Cu, Zn-SOD, céruléoplasmine, intervient dans le métabolisme du Fe
<b>Zn</b>	Cu, Zn-SOD, métallothionéine, stabilisation membranaire
<b>Mg</b>	Cofacteur de la voie des pentoses-phosphates, une carence profonde favorise les effets du stress oxydant sur la fonction cardiaque
<b>protéines</b>	Apportent des acides aminés impliqués dans les défenses anti-oxydantes (glutathion, albumine, etc.)
<b>riboflavine</b>	Glutathion réductase (cofacteur du FAD)
<b>thiamine</b>	Nécessaire à la fonction transcétolase dans la voie des pentoses-phosphates
<b>sélénium</b>	Glutathion peroxydase, sélénoprotéine P et autres sélénoprotéines
<b>nicotinamide</b>	NAD <sup>+</sup> , NADP <sup>+</sup> , NADPH, NADH, réparation de l'ADN, poly (ADR ribose) polymérase, glutathion réductase, catalase
<b>acide folique</b>	Diminue la concentration plasmatique d'homocystéine (facteur de risque du stress oxydant endothélial)

**Tableau 4:** Exemples de quelques pathologies humaines associées avec la modification de la concentration des antioxydants (PINCMAIL, 1998).

<b>Evolution de l'antioxydant</b>	<b>Situations pathologiques</b>
Diminution de la vitamine C	Maladies respiratoires (emphysème, bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), fumeur) Pancréatite aigue Hémochromatose
Diminution de la vitamine E	Syndrome de détresse respiratoire Transplantation d'organes Pontage coronarien Choc septique Traumatisme crânien Hémochromatose
Diminution du glutathion, protéines SH	Syndrome immunodéficient acquis Syndrome de détress respiratoire
Diminution de l'ubiquinone	Hyperlipidémie
Augmentation de l'acide urique	Phénomènes d'ischémie-reperfusion
Diminution pouvoir antioxydant total	Maladies respiratoires (asthme, BPCO, fumeur) Maladies du foie Naissance de prématurés
Diminution de la GPX, carence en sélénium	Cancer Alcoolisme Mucovisidose Maladie de Keshan Maladies cardiovasculaires Stérilité Maladies de Crohn Arthrite rhumatoïde Cataracte (cristallin)
Augmentation de la SOD	Leucémie Hépatite Diabète Dystrophie musculaire de Duchenne Syndrome de détresse respiratoire Syndrome de Down
Diminution de la SOD	Arthrite rhumatoïde Anémie de Fanconi Hypocuprose Syndrome immunologiquement déficients

Les altérations métaboliques dues à l'obésité sont donc nombreuses et présentes dès la naissance, et constituent un facteur de risque de l'apparition de différentes pathologies à l'âge adulte.

Dans cet axe, notre travail porte sur l'évaluation de la balance oxydante-antioxydante au cours de l'obésité expérimentale. L'obésité est induite chez le rat « wistar » par un régime hypergras et hypercalorique. Nous avons utilisés quatre lots de rats :

- Rats nés de mères obèses sevrés au régime cafeteria ;
- Rats nés de mères obèses sevrés au régime standard ;
- Rats nés de mères témoins sevrés au régime cafeteria ;
- Rats nés de mères témoins sevrés au régime standard.

Ces rats sont suivis de la naissance à l'âge adulte. Ce suivi implique l'évolution pondérale, prélèvement de sang et d'organes qui servent à différents dosages comme les paramètres lipidiques (cholestérol, triglycérides), glucose et protéines totales, ainsi que quelques marqueurs du stress oxydatif (pouvoir antioxydant total, vitamines et enzymes antioxydantes, malondialdéhyde et hydroperoxyde, protéines carbonylées et diènes conjuguées).

Ce protocole expérimental permettra de déterminer les altérations propres à la vie intra-utérine (influence maternelle) et celle du régime hypergras (influence post-natale) ainsi que le moment de leur apparition.

*MATERIEL ET  
METHODES*

## I. Protocole expérimental

L'étude est réalisée sur des rats de type « Wistar » élevés à l'animalerie au niveau du département de Biologie, Faculté des sciences de la Nature et de Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers, Université ABOU BEKR BELKAID de Tlemcen.

L'élevage est effectué dans une pièce éclairée 12h par jour, et dont la température est maintenue constante (22 à 25° C). Les animaux ont un accès libre à la nourriture et l'eau.

L'obésité expérimentale est provoquée chez le rat par le régime cafeteria. C'est un régime hypercalorique et hyperlipidique, induisant une hyperphagie suivie d'une hypertrophie du tissu adipeux d'où installation de l'obésité chez le rat.

Après accouplement de rats Wistar adulte, le 1<sup>er</sup> jour de gestation est déterminé par la présence de spermatozoïdes sur le frotti vaginal des femelles.

Les rates gestantes sont divisées en deux groupes :

-un lot témoin de femelles gestantes consommant le régime standard commercial dont la composition est mentionné dans le **Tableau 5**.

-un lot expérimental de femelles gestantes consommant le régime cafeteria composé de 50% régime standard et 50% d'un mélange de saucisse, biscuit sec, fromage, chips, chocolat et cacahouètes dans les proportions (2 /2 /2 /1 /1 /1) selon le protocole de Darimont et al.(2004) (**Tableau 5**).

A la mise bas, les nouveaux nés sont pesés puis laissés avec leurs mamans jusqu'au sevrage (1mois), le poids des rats est noté chaque semaine.

Le poids moyen des nouveau-nés témoins est de  $4,89 \pm 0,23$ g .Concernant les nouveau-nés de mères soumises au régime cafeteria, le poids de naissance est de  $6,97 \pm 0,31$ g donc supérieur à celui des témoins.

A un mois, les petits ratons sont sevrés et reçoivent soit le régime standard, soit le régime cafeteria.

Les mâles sont séparés des femelles et les rats sont suivis jusqu'à 3mois (adulte).

Quatre lots de rats sont alors constitués :

- progéniture témoin de mère témoin sevrée au régime standard (TRS)
- progéniture témoin de mère témoin sevrée au régime cafeteria (TRC)
- progéniture obèse de mère cafeteria sevrée au régime standard (ORS)
- progéniture obèse de mère cafeteria sevrée au régime cafeteria (ORC)

Les sacrifices et les prélèvements de sang et d'organes sont réalisés à l'âge d'un mois (J30) et trois mois (J90).

**Tableau 5** : Composition des régimes consommés par les rats.

Constituants en %	Régime	
	Témoin standard T	Cafeteria C
<b>Protéines totales</b>	19	20
<b>Glucides totaux</b>	57,5	39
<b>Lipides totaux</b>	6	30
<b>Fibres</b>	5	8
<b>Humidité</b>	7,54	9
<b>Minéraux</b>	4	3
<b>Vitamines</b>	1	1
<b>Acides gras :</b>		
-AGS	27	42
-AGMI	24	30
-C18 :2n-6	45	27
-C18 :3n-3	3	1
-C20 :4n-6	1	0

La composition des régimes est réalisée au laboratoire « Produits Naturels », Université de Tlemcen.  
La composition en acides gras des régimes est déterminée par HPLC (Dijon, France).

## **II. Prélèvement de sang et d'organes**

A J30 et à J90, 6 rats de chaque lot sont anesthésiés au cloral à 10% (3ml pour 1000g de poids corporel) et sacrifiés après 12h de jeune. Le sang est prélevé par ponction dans l'aorte abdominale et récupéré dans des tubes EDTA. Les échantillons prélevés sur les tubes EDTA sont centrifugés à 3000tr/min pendant 15 min. Le plasma est récupéré pour doser les lipides et les différents paramètres du stress oxydatif (vitamine C, protéines carbonylées, malondialdéhyde, le taux des hydroperoxydes, catalase et pouvoir antioxydant total).

Le culot restant contenant les érythrocytes est lavé avec l'eau physiologique 3 fois de suite puis les cellules sont lysées par addition de l'eau distillée glacée et incubée pendant 15min dans la glace.

Le lysat est récupéré ensuite pour le dosage des enzymes antioxydants érythrocytaires et les marqueurs du statut oxydant érythrocytaire après centrifugation à 5000tr/min pendant 5min et élimination des débris cellulaires.

Après prélèvement sanguin, le foie, le muscle gastrocnémien, le tissu adipeux et l'intestin sont soigneusement prélevés, rincés avec l'eau physiologique ensuite pesés.

Deux types d'homogénats d'organes sont préparés :

- 1) Homogénat pour la détermination des paramètres biochimiques : 10 ml d'eau physiologique sont additionnés à 1g d'organe. Après broyage au ultraturax et centrifugation à 3000 t/min pendant 10 min, le surnageant est récupéré dans un tube sec. Un volume de SDS 1% (Sodium dodecylsulfate) est additionné à un volume du surnageant récupéré. L'homogénat est incubé 1h dans la glace et conservé à -20°C.
- 2) Homogénat pour la détermination des paramètres du statut oxydant/ antioxydant : 1g d'organe est placé dans 9 ml d'eau distillée glacée, puis est broyé au ultraturax. L'ensemble est centrifugé ensuite à 3000 t/min pendant 10 min pour récupérer le surnageant qui constitue l'homogénat d'organe. Ce dernier est conservé à -20°C en vue des différents dosages.

## **III. Description des méthodes utilisées**

### **III.1. Dosage du cholestérol total**

Le dosage du cholestérol total est réalisé par méthode enzymatique (Kit SPINREACT), sur le plasma, ainsi que sur l'homogénat d'organes. La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase, et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone, sous l'action catalytique de la peroxydase. La

concentration en quinonéimine colorée est mesurée à 505 nm. Elle est proportionnelle à la concentration en cholestérol total présent dans l'échantillon.

### **III.2. Dosage des triglycérides**

Les triglycérides sont dosés par méthode enzymatique (Kit QUIMICA CLINICA APLICADA S. A, Espagne), sur le plasma, ainsi que sur l'homogénat d'organes. Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases en glycérol et acides gras libres. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase. Le taux des triglycérides est déterminé à une longueur d'ondes de 505 nm. La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides présents dans l'échantillon.

### **III.3. Dosage du glucose**

Le glucose plasmatique est déterminé par la méthode enzymatique colorimétrique en présence de la glucose oxydase (Kit QUIMICA CLINICA APLICADA S. A, Espagne). L'absorption est mesurée à 505 nm.

### **III.4. Dosage des protéines totales**

Les protéines totales sont dosées par la méthode colorimétrique de Biuret (Kit QUIMICA CLINICA APLICADA S. A, Espagne), sur le plasma, ainsi que sur le l'homogénat d'organes. Les protéines forment avec les ions cuivriques, en milieu alcalin, un complexe coloré dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en protéines. L'absorption est mesurée à 450 nm.

### **III.5. Détermination du statut oxydant /antioxydant**

#### **III.5.1. Dosage de la vitamine C**

La vitamine C est dosée selon la méthode de JACOTA et DANI (1982) sur le plasma en utilisant le réactif de Folin et une gamme d'acide ascorbique.

Après utilisation de l'acide trichloroacétique TCA à 10% pour précipiter les protéines et centrifugation, le Folin est ajouté au surnageant. La vitamine C réduit le réactif en donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration représente la concentration en vitamine C à une longueur d'onde de 769 nm présente dans l'échantillon. La concentration de la vitamine C est déduite à l'aide d'une courbe étalon d'une solution d'acide ascorbique.

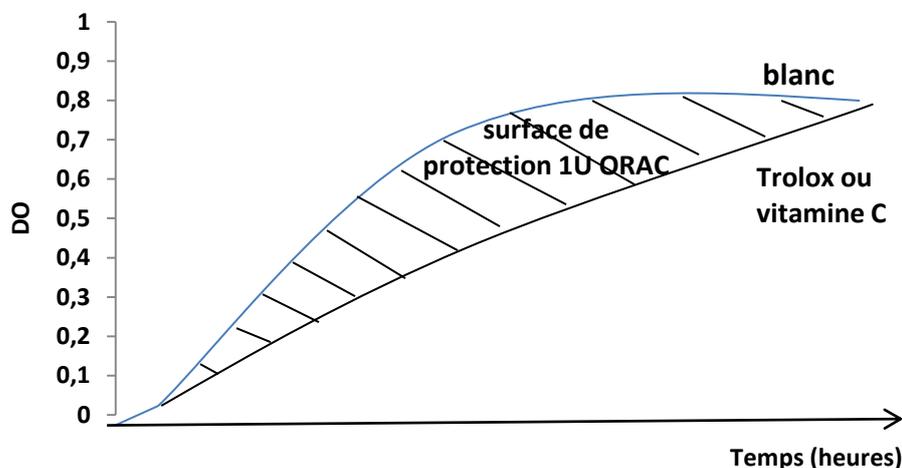
#### **III.5.2. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)**

Le pouvoir antioxydant total du plasma, c'est à dire sa capacité à absorber les radicaux oxygènes libres (ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity) est estimé par la capacité des hématies à résister à l'hémolyse induite par les radicaux libres in vitro en présence du plasma

selon la méthode de BLACHE et PROST (1992). Cette méthode est basée sur le suivi en fonction du temps de l'hémolyse des globules rouges induite par un générateur de radicaux libres.

Il s'agit de soumettre une suspension d'hématies à une agression radicalaire dans des conditions strictement contrôlées et standardisées. Tous les systèmes enzymatiques et chimiques de l'échantillon se mobilisent pour protéger l'intégrité des cellules jusqu'à leur lyse. Ainsi l'hémolyse se fait graduellement en fonction du temps. La mesure, toutes les 5 minutes, de l'augmentation de l'absorbance à 450 nm permet de suivre la cinétique de l'hémolyse. L'addition d'une quantité déterminée d'un antioxydant, vitamine E (Trolox) ou vitamine C (acide ascorbique) permet de neutraliser une quantité de radicaux libres dans le milieu d'incubation et permet donc la protection des globules rouges contre l'attaque des radicaux libres et l'hémolyse. La courbe de cinétique de lyse des globules rouges est donc déviée et un décalage de la courbe est observé en fonction du temps. Le plasma contient plusieurs systèmes de défenses antioxydantes et permet ainsi la protection des globules rouges contre l'attaque radicalaire. En présence du plasma, un décalage de la courbe de la cinétique d'hémolyse des globules rouges est ainsi observé. Le pouvoir antioxydant total du plasma représente donc la capacité du plasma à neutraliser les radicaux libres générés *in vitro* et donc à freiner l'hémolyse des globules rouges attaqués, donc indirectement, ralentir l'augmentation de la densité optique à 450 nm.

Afin de permettre une quantification de ce pouvoir antioxydant total, l'utilisation des antioxydants purifiés (Trolox, vitamine C) à concentrations connues permet l'étalonnage. Ainsi une unité ORAC correspond à la surface de protection donnée par 1 $\mu$ M Trolox ou 2  $\mu$ M vitamine C (concentration finale).



L'ORAC de chaque échantillon est calculé en mesurant la surface nette de protection sous courbe cinétique de l'hémolyse. Ainsi :

$$\text{ORAC} = S_{\text{blanc}} - S_{\text{échantillon}} / S_{\text{blanc}} - S_{\text{antioxydant}}$$

Où S : aire sous la courbe cinétique de l'hémolyse

Antioxydant : Trolox (1  $\mu\text{M}$ ) ou vitamine C (2  $\mu\text{M}$ )

Il existe une autre méthode de calcul :

$$1 \text{ U ORAC} = \sum (\text{DO}_{\text{Blanc}} - \text{DO}_{\text{Etalon}}) / \text{nombre DO.}$$

$$\text{ORAC}_{\text{Echantillon}} = [\sum (\text{DO}_{\text{Blanc}} - \text{DO}_{\text{Echantillon}}) / \text{nombre DO}] / [\sum (\text{DO}_{\text{Blanc}} - \text{DO}_{\text{Etalon}}) / \text{nombre DO}] \times 1 \text{ U ORAC.}$$

NB : Les DO sont lues toutes les 5 minutes.

### III.5.3. Détermination du taux d'hydroperoxydes

Les hydroperoxydes plasmatiques, érythrocytaires et d'homogénats d'organes, marqueurs de l'oxydation des lipides, sont mesurés par l'oxydation d'ions ferriques utilisant le xylénol orange en conjugaison avec le ROOH réducteur spécifique de la triphénylphosphine (TPP), selon la méthode de NOUROOZ-ZADEH et al. (1996). Cette méthode est basée sur une peroxydation rapide transformant le  $\text{Fe}^{2+}$  en  $\text{Fe}^{3+}$  en milieu acide. Les ions  $\text{Fe}^{3+}$  en présence du xylénol orange [(O-cresolsulfonphthalein-3',3''-bis (methyliminodiacetic acid sodium)], forment un complexe  $\text{Fe}^{3+}$ -xylénol orange. Le taux d'hydroperoxydes plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires correspond à la différence entre l'absorbance de l'échantillon et l'absorbance du blanc. La lecture se fait à 560 nm. Le taux des hydroperoxydes est calculé en utilisant le coefficient d'extinction ( $\epsilon = 4,4 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$  à 560 nm).

### III.5.4. Détermination des protéines carbonylées

Les protéines carbonylées du plasma, du lysat érythrocytaire ou d'homogénats d'organes (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4-dinitrophénylhydrazine selon la méthode de LEVINE et al. (1990). La réaction aboutit à la formation de la dinitrophényl hydrazone colorée.

Les concentrations des groupements carbonylés sont déterminées par lectures à 350 et 375 nm et calculées selon un coefficient d'extinction ( $\epsilon = 21,5 \text{ (mmol/l} \cdot \text{cm}^{-1})$ ).

### III.5.5. Détermination du malondialdéhyde

Le malondialdéhyde (MDA) est un marqueur représentatif de la peroxydation lipidique. Le MDA plasmatique, érythrocytaire et tissulaire est mesuré selon la méthode de NOUROOZ-ZADEH et al. (1996). Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce

chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ( $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$  à 532 nm).

### III.5.6. Oxydation *in vitro* des lipoprotéines et détermination des diènes conjugués

L'oxydation *in vitro* des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux (cuivre), est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation des diènes conjugués selon la méthode d'ESTERBAUER et al. (1989). La formation des diènes conjugués résulte du réarrangement des doubles liaisons des acides gras polyinsaturés (AGPI) suite à l'abstraction radicalaire d'un hydrogène malonique.

Les diènes conjugués sont estimés en utilisant le coefficient d'extinction ( $\epsilon=29,50 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) à 234 nm. Les variations de l'absorbance des diènes conjugués (DO), en fonction du temps, permettent de déterminer trois phases consécutives :

- Phase de latence,
- Phase de propagation,
- Phase de décomposition.

A partir de la courbe cinétique, plusieurs marqueurs de l'oxydation *in vitro* des lipoprotéines plasmatiques sont déterminés :

- T lag (minutes): se calcule sur la courbe cinétique, en projetant la  $DO_{t(0)}$  sur la pente, puis sur l'axe des X,
- Taux initial des diènes conjugués ( $\mu\text{mol/l}$ ),
- Taux maximum des diènes conjugués ( $\mu\text{mol/l}$ ),
- T max (minutes): il s'agit du temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale, il se calcule sur la courbe en projetant  $DO_{\text{max}}$  sur la pente, puis sur l'axe des X.

### III.5.7. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante catalase

#### (CAT ; EC 1.11.1.6)

L'activité de la catalase est mesurée au niveau du lysat érythrocytaire par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode d'AEBI (1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de  $\text{H}_2\text{O}_2$  en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient la source enzymatique (plasma ou lysat ou homogénat), le  $\text{H}_2\text{O}_2$ , et le tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5 min, le réactif Titanium oxyde sulfate ( $\text{TiOSO}_4$ ) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du  $\text{H}_2\text{O}_2$  restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de  $\text{H}_2\text{O}_2$  à des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l.

Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

$A = \log A_1 - \log A_2$ .

A1 est la concentration de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de départ

A2 est la concentration de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> après incubation (au bout de 5 min)

L'activité spécifique est exprimée en U/min/ml de plasma ou du lysat érythrocytaire et en U/min/g d'organe.

#### **IV. Traitement statistique**

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre deux lots de rats différents est réalisée par le test « t » de student. La comparaison des moyennes entre plusieurs groupes différents est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Cette analyse est réalisée grâce à un logiciel STATISTICA, version 4.1 (STATSOFT, TULSA, OK).

# *RESULTATS ET INTERPRETATION*

## **I. Poids corporel, nourriture ingérée et apport énergétique chez les rats témoins et obèses (Figure 6 ; Tableau A1 en annexe) :**

A J30, le poids corporel (g) des rats est significativement différent dans les 4 lots étudiés (ANOVA,  $P < 0,05$ ). Les rats obèses nés de mères nourries au régime cafeteria (ORS, ORC) ont un poids significativement plus élevé que celui des rats témoins nés de mères nourries au régime standard (TRC, TRS). A J90, le poids corporel des rats obèses reste significativement plus élevé que celui des témoins quelque soit leur régime au sevrage. Les rats sevrés au régime cafeteria, qu'ils soient obèses (ORC) ou témoins (TRC) ont un poids plus important que celui des rats sevrés au régime standard (TRS, ORS). On note aussi une élévation significative du poids corporel de tous les rats âgés de 90 jours comparés à ceux de 30 jours.

La nourriture ingérée (g/j/rat) est significativement plus élevée chez les rats obèses (ORS, ORC) que celle des témoins (TRS, TRC). De plus, les rats témoins sevrés au régime cafeteria (TRC) mangent plus que les rats témoins sevrés au régime standard (TRS). Cependant, les rats obèses sous régime cafeteria mangent la même quantité de nourriture que les obèses sous régime standard.

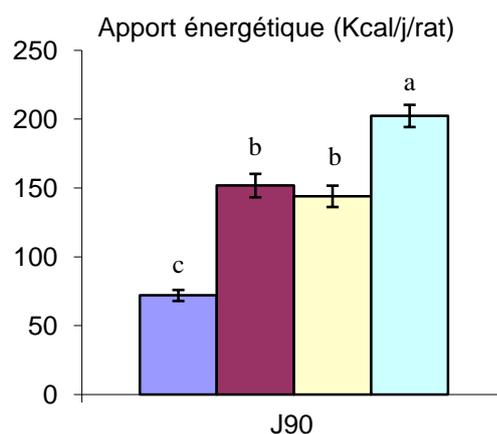
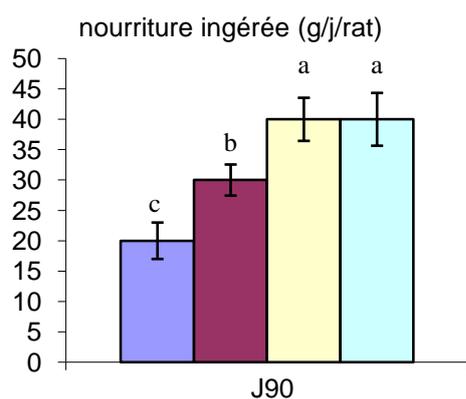
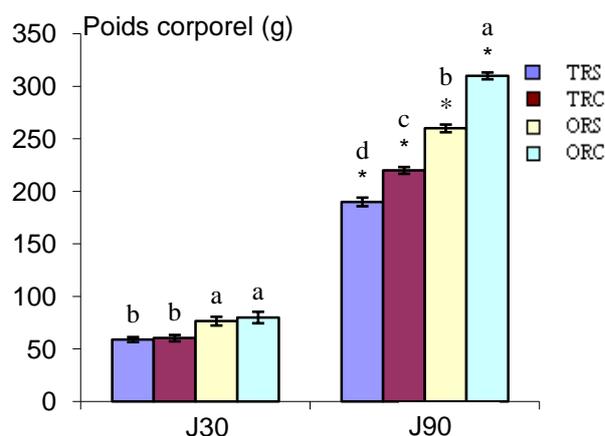
L'apport énergétique (Kcal/j/rat) est significativement plus élevé chez les rats obèses que chez les rats témoins. Les rats nourris avec le régime cafeteria qu'ils soient témoins ou obèses, ont un apport important en énergie par rapport à ceux nourris par le régime standard.

## **II. Poids des organes chez les rats témoins et obèses (Figure 7 ; Tableau A2 en annexe):**

A J30, les poids du foie et du tissu adipeux (g) sont significativement plus élevés chez les rats obèses (ORC, ORS) que ceux des rats témoins (TRS, TRC). Cependant, les poids de l'intestin et du muscle sont similaires entre les quatre groupes de rats âgés de 30 jours. A J90, le poids du foie des rats obèses reste significativement supérieur à celui des rats témoins. De plus, les rats obèses sevrés au régime cafeteria (ORC) ont un foie plus lourd que les obèses sevrés au régime standard. Par ailleurs, le poids du foie des rats témoins, quelque soit leur alimentation au sevrage, ne change pas significativement.

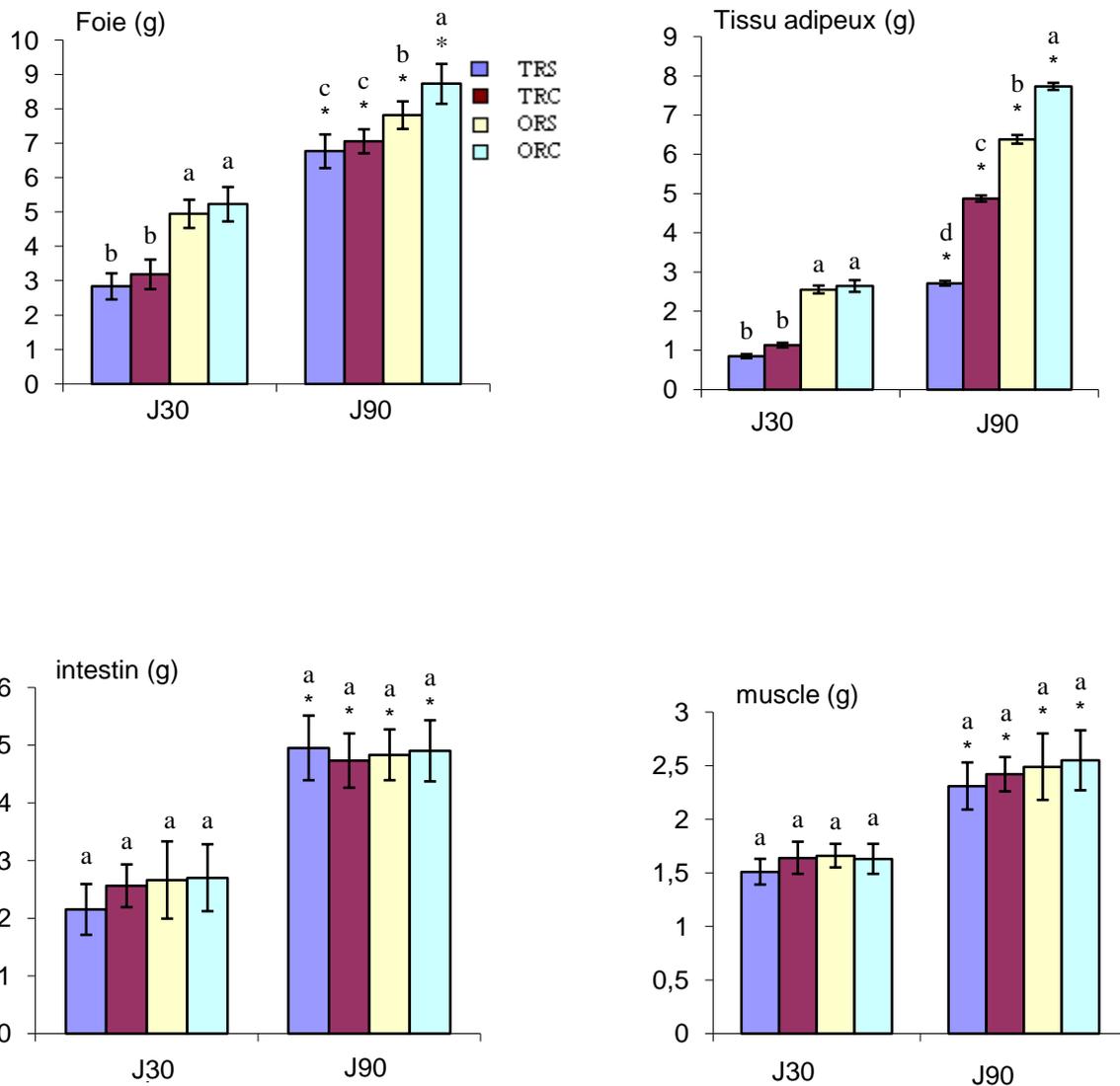
Le poids du tissu adipeux est aussi significativement plus important chez les rats obèses (ORS, ORC) comparés aux rats témoins (TRC, TRS) âgés de 90 jours. De plus, on note que les rats sevrés au régime cafeteria qu'ils soient obèses ou témoins possèdent un tissu adipeux plus important comparés aux rats sevrés au régime standard.

Le poids du muscle et de l'intestin ne changent pas significativement entre les rats obèses (ORC, ORS) et les rats témoins (TRS, TRC) à l'âge de 90 jours. Enfin, on note une augmentation significative du poids de tous les organes (foie, intestin, tissu adipeux et muscle) des rats âgés de 90 jours par rapport à ceux de 30 jours qu'ils soient obèses ou témoins.



**Figure 06 :** Poids corporel (g), nourriture ingérée (g/j/rat) et apport énergétique (Kcal/j/rat) chez les rats témoins et obèses à l'âge 30 jours et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes (P < 0,05). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \* P<0,05.



**Figure 07** : Poids moyen des organes (g) des rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$ .

### **III. Teneurs plasmatiques en glucose, lipides et protéines totales chez les rats témoins et obèses (Figures 8, 9 ; Tableau A3 en annexe):**

A J30, les teneurs plasmatiques en glucose (g/l), cholestérol (mg/dl) et triglycérides (mg/dl) sont significativement plus élevées chez les rats obèses (ORS, ORC) comparés aux rats témoins (TRS, TRC) (Figure 8 et 9).

A J90, les teneurs plasmatiques en glucose, cholestérol et triglycérides sont significativement plus élevées chez les obèses comparés aux témoins quelque soit leur régime au sevrage. Il est à noter que les rats obèses sevrés au régime cafeteria possèdent les valeurs les plus élevées.

Les rats témoins âgés de 90 jours sous régime cafeteria possèdent des taux de triglycérides plus élevés que ceux des témoins sous régime standard (Figure 9).

On remarque qu'il n'y a pas de différence significative pour les teneurs en protéines totales (g/l) entre les quatre lots de rats étudiés qu'ils soient âgés de 30 ou 90 jours et quelque soit le régime de sevrage (Figure 8).

Enfin, on note une élévation significative des teneurs plasmatiques des quatre paramètres (glucose, cholestérol, triglycérides et protéines totales) des rats âgés de 90 jours par rapport aux rats âgés de 30 jours qu'ils soient obèses ou témoins.

### **IV. Teneurs en protéines et en lipides des organes chez les rats témoins et obèses (Figures 10-13 ; Tableau A4 en annexe) :**

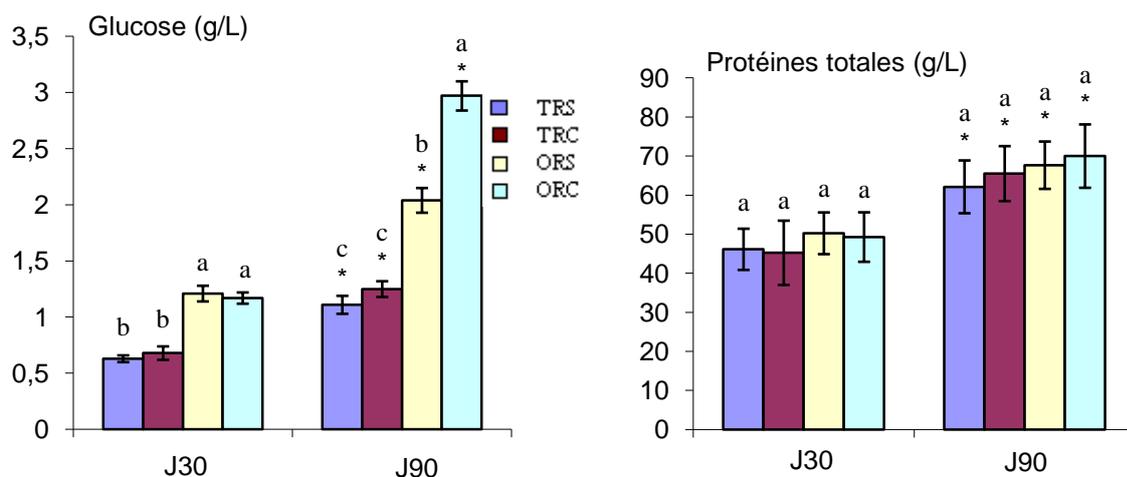
#### **IV.1. Teneurs en cholestérol des organes chez les rats témoins et obèses (Figures 10-13):**

A J30, aucune différence significative des teneurs en cholestérol (mg/g) des différents organes (foie, intestin, tissu adipeux et muscle) n'est notée entre les quatre lots de rats étudiés.

A J90, les teneurs en cholestérol dans le foie sont plus élevées chez les rats obèses (ORC, ORS) que chez les rats témoins (TRS, TRC). Les valeurs les plus élevées sont obtenues chez les rats obèses sevrés au régime cafeteria (Figure 10). Pour les autres organes (intestin, tissu adipeux et muscle), il n'y a pas de changement significatif des taux de cholestérol que se soit pour les rats obèses ou pour les témoins (Figures 11-13). Les teneurs en cholestérol des organes augmentent avec l'âge des rats.

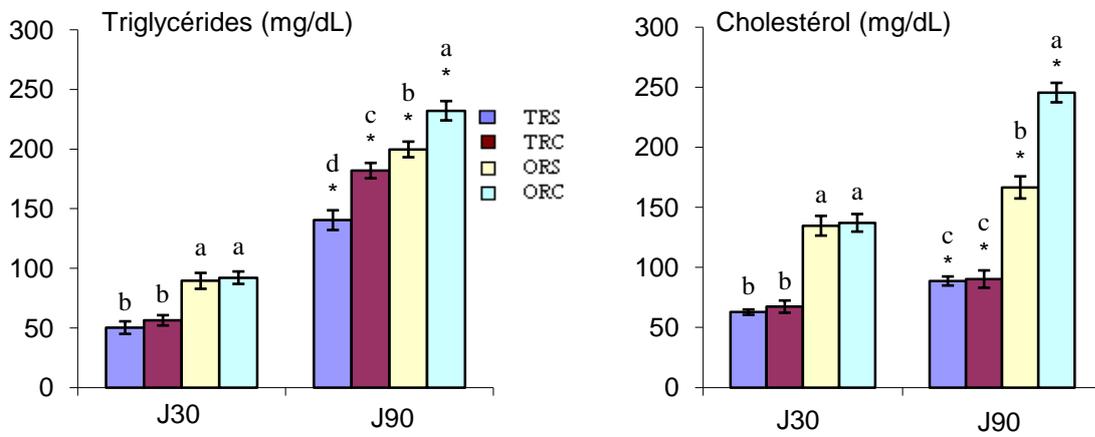
#### **IV.2. Teneurs en triglycérides des organes chez les rats témoins et obèses (Figures 10-13) :**

Chez les rats âgés de 30 jours, on observe qu'il n'y a pas de différence significative des teneurs en triglycérides (mg/g) contenues dans les organes (foie, intestin et muscle) qu'ils soient obèses ou témoins (Figures 10, 12, 13). Par contre, concernant le tissu adipeux, il ya une élévation significative des teneurs en triglycérides chez les rats obèses par rapport aux rats témoins à J30 (Figure 11).



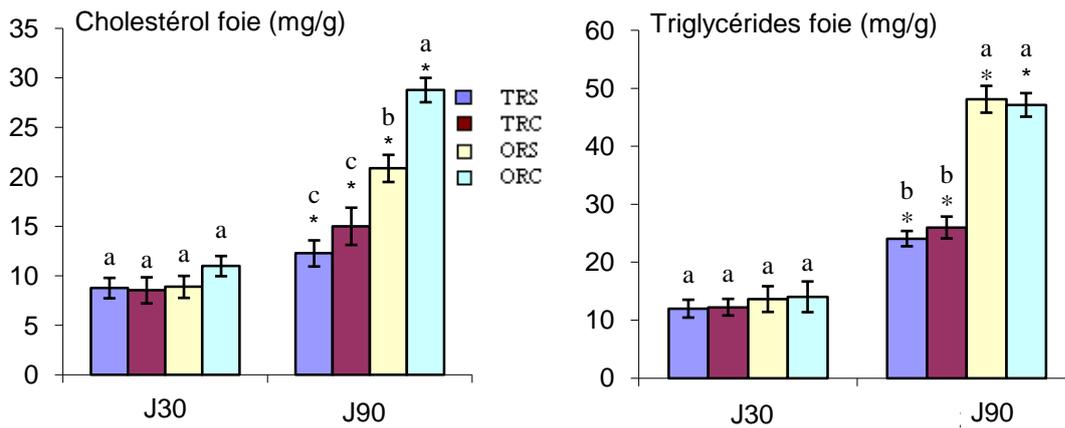
**Figure 08 :** Teneurs plasmatiques en glucose (g/L) et protéines totales (g/L) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$ .



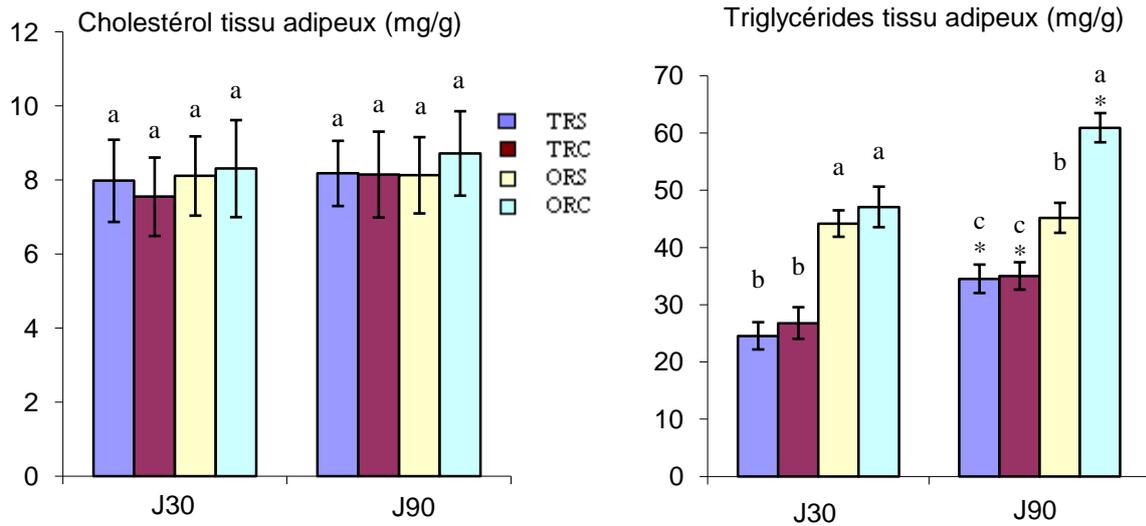
**Figure 09 :** Teneurs plasmatiques en lipides (mg/dL) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$ .



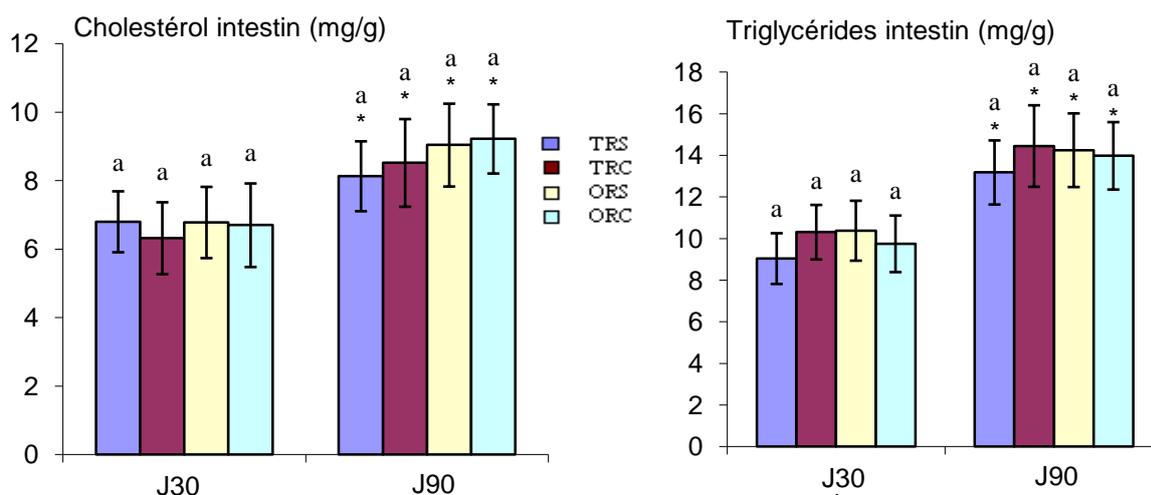
**Figure 10 :** Teneurs en cholestérol et en triglycérides du foie (mg/g) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n = 6$ . TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$ .



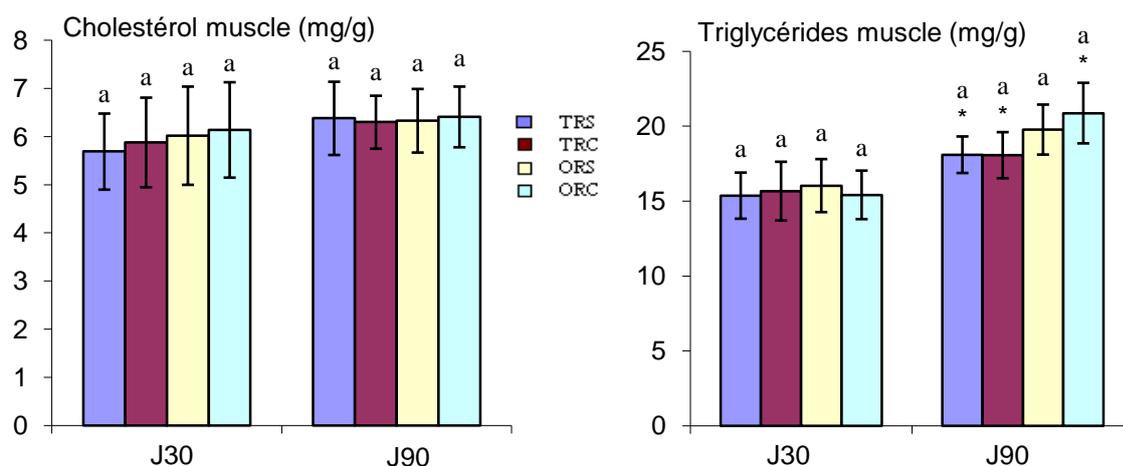
**Figure 11** : Teneurs en cholestérol et en triglycérides du tissu adipeux (mg/g) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$ .



**Figure 12 :** Teneurs en cholestérol et en triglycérides de l'intestin (mg/g) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$ .



**Figure 13 :** Teneurs en cholestérol et en triglycérides du muscle (mg/g) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$ .

D'autre part, à J90, aucune différence significative des teneurs en triglycérides de l'intestin et du muscle n'est notée entre les 4 lots étudiés (Figures 12, 13). Concernant les teneurs en triglycérides du foie et du tissu adipeux, elles sont plus élevées significativement chez les rats obèses (ORC, ORS) comparés aux rats témoins (TRS, TRC) âgés de 90 jours (Figure 10, 11). Par ailleurs, on note que les rats obèses sevrés au régime cafeteria possèdent des teneurs en triglycérides du tissu adipeux significativement plus importantes que celles des rats obèses nourris au régime standard. Les teneurs en triglycérides des organes augmentent avec l'âge des rats.

#### **IV.3. Teneurs en protéines totales des organes chez les rats témoins et obèses (Figure 14) :**

Les teneurs en protéines totales (mg/g) des différents organes (foie, intestin, tissu adipeux et muscle) ne varient pas significativement entre les quatre lots de rats (TRS, TRC, ORC, ORS) quelque soit l'âge (J30 ou J90). Les teneurs en protéines totales des organes augmentent avec l'âge des rats.

#### **V. Marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut oxydant chez les rats témoins et obèses (Figures 15-17 ; Tableau A5 en annexe) :**

##### **V.1. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde (Figure 15) :**

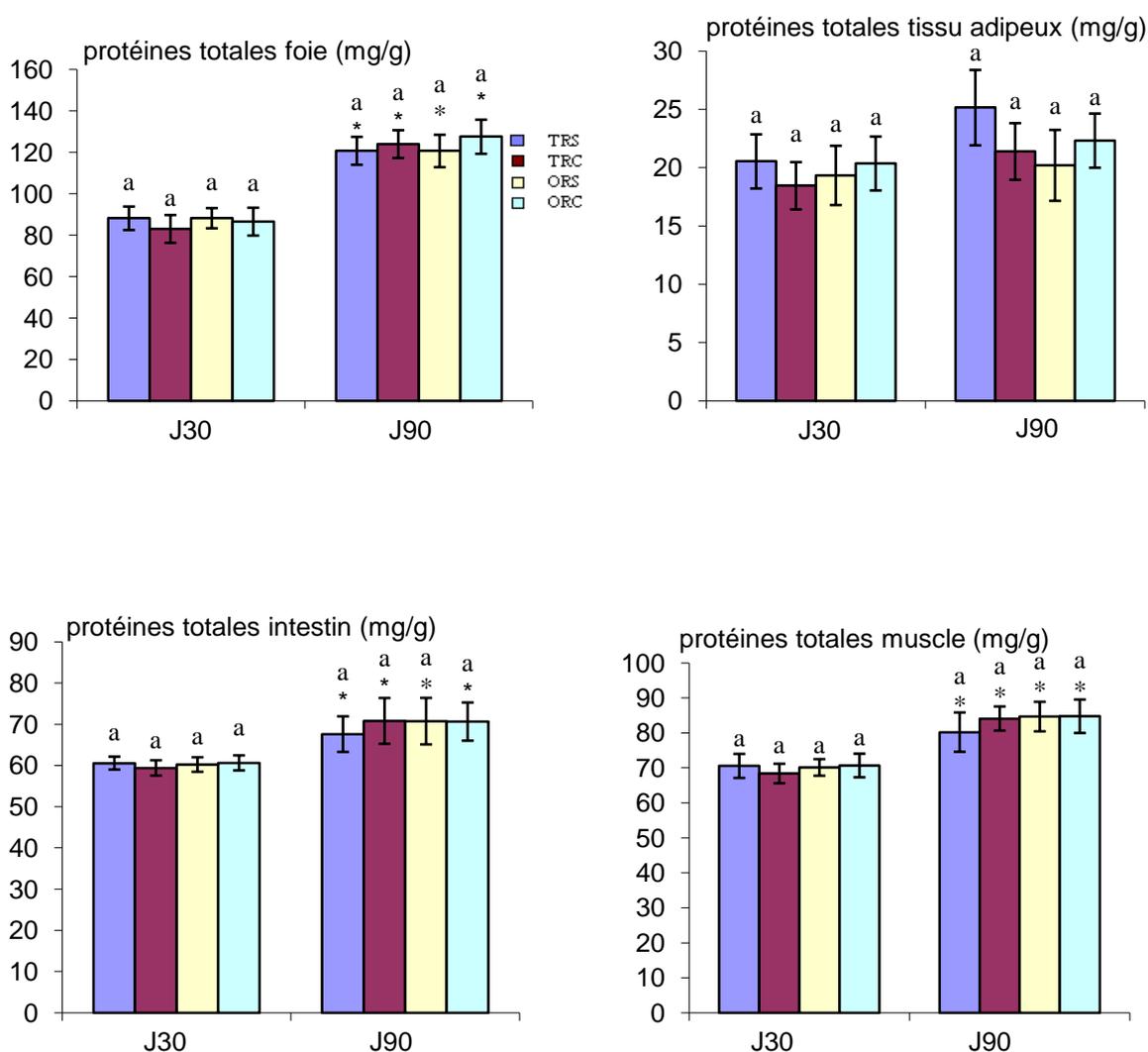
Les teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde ( $\mu\text{mol/L}$ ) sont significativement plus élevées chez les rats obèses (ORC, ORS) que celles des rats témoins (TRS, TRC) à J30 et à J90.

En particulier, à J90, les teneurs plasmatiques en malondialdéhyde sont significativement augmentées chez les rats obèses ou témoins sevrés au régime cafeteria comparés à ceux sevrés au régime standard. Les valeurs les plus élevées sont obtenues chez les rats obèses sous régime cafeteria.

##### **V.2. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en hydroperoxydes (Figure 16) :**

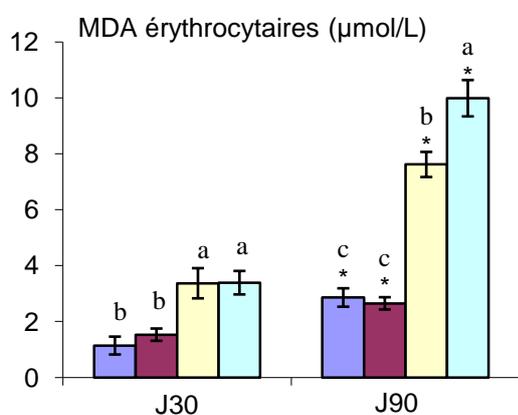
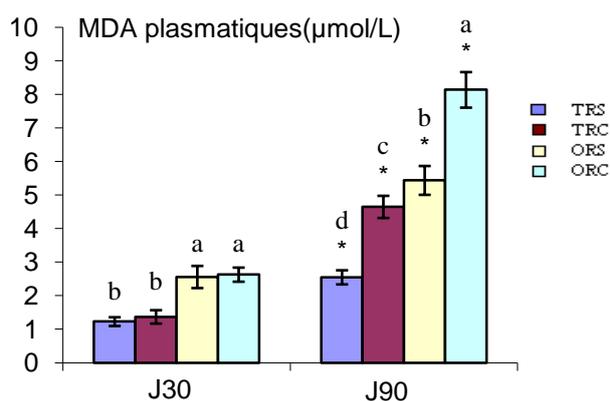
Les teneurs plasmatiques en hydroperoxydes ( $\mu\text{mol/L}$ ) sont significativement plus importantes chez les obèses âgés de 30 jours comparés aux témoins. Cependant, les teneurs érythrocytaires en hydroperoxydes ne varient pas entre les 4 lots expérimentaux à J30.

Chez les rats âgés de 90 jours, on remarque une augmentation des teneurs plasmatiques et érythrocytaire en hydroperoxydes chez les obèses (ORC, ORS) comparés aux témoins (TRS, TRC). Il est à signaler qu'au sein des rats obèses, ceux nourris par le régime cafeteria (ORC) ont des teneurs plasmatiques et érythrocytaires en hydroperoxydes supérieures à celles des rats nourris au régime standard.



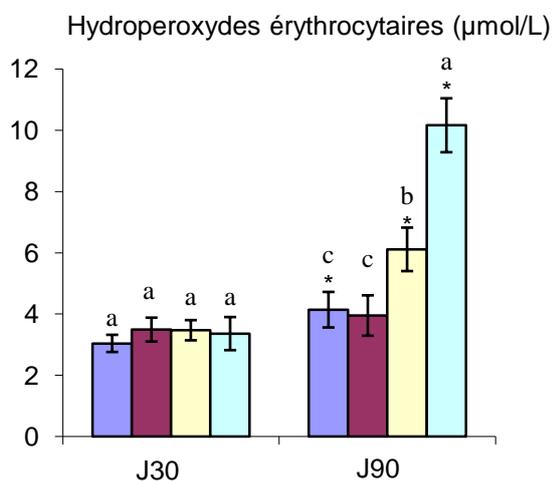
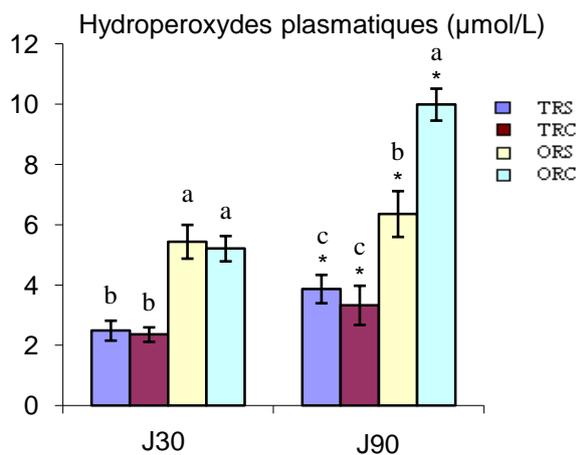
**Figure 14 :** Teneurs en protéines totales (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$



**Figure 15 :** Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde ( $\mu\text{mol/L}$ ) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n=6$ . TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$



**Figure 16 :** Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en hydroperoxydes (µmol/L) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$

### **V.3. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées chez les rats témoins et obèses (Figure 17) :**

À J30, les teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées sont significativement augmentées chez les rats obèses comparés aux rats témoins.

À J90, les teneurs plasmatiques et érythrocytaires des protéines carbonylées sont significativement importantes chez les obèses par rapport aux valeurs des témoins. Les valeurs les plus fortes sont obtenues chez les obèses sevrés au régime cafeteria comparés à ceux sevrés au régime standard.

## **VI. Marqueurs du statut oxydant au niveau des organes chez les rats témoins et obèses (Figures 18-20 ; Tableau A6 en annexe) :**

### **VI.1. Teneurs en malondialdéhyde au niveau des organes (Figure 18) :**

À J30, les teneurs en MDA contenues dans le foie et le tissu adipeux (nmol/g) sont plus importantes chez les obèses comparés aux témoins.

À J90, les teneurs en MDA du foie et du tissu adipeux restent supérieures chez les rats obèses comparés aux rats témoins. De plus, les obèses sous régime cafeteria présentent des teneurs plus élevées que celle des obèses sous régime standard.

Par ailleurs, on observe une absence de différence significative des teneurs en MDA contenues dans l'intestin et le muscle dans les 4 lots utilisés (ORC, ORS, TRS, TRC) à J30 et à J90.

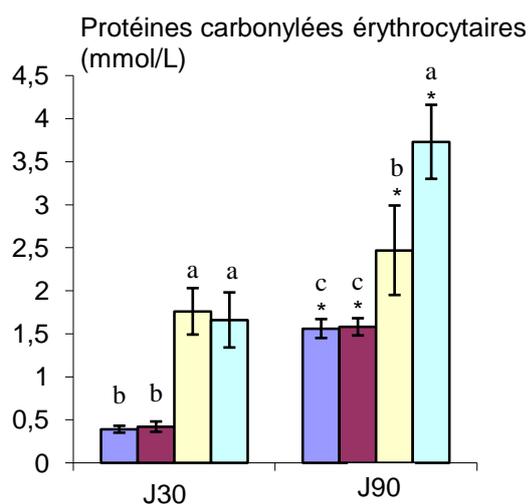
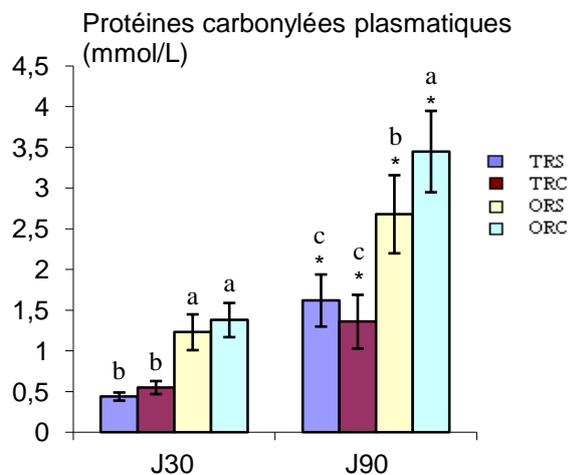
### **VI.2. Teneurs en hydroperoxydes au niveau des organes (Figure 19) :**

Les teneurs en hydroperoxydes (nmol/g) contenues dans les organes (foie, intestin et tissu adipeux) sont significativement plus élevées chez les obèses comparés aux témoins âgés de 30 jours. Par ailleurs, les teneurs en hydroperoxydes du muscle ne varient pas significativement chez les quatre lots de rats âgés de 30 jours.

À J90, on note une différence significative des teneurs en hydroperoxydes contenues dans le foie, le tissu adipeux et le muscle en comparant les 4 lots de rats étudiés, les valeurs les plus fortes sont obtenues chez les obèses sous régime cafeteria.

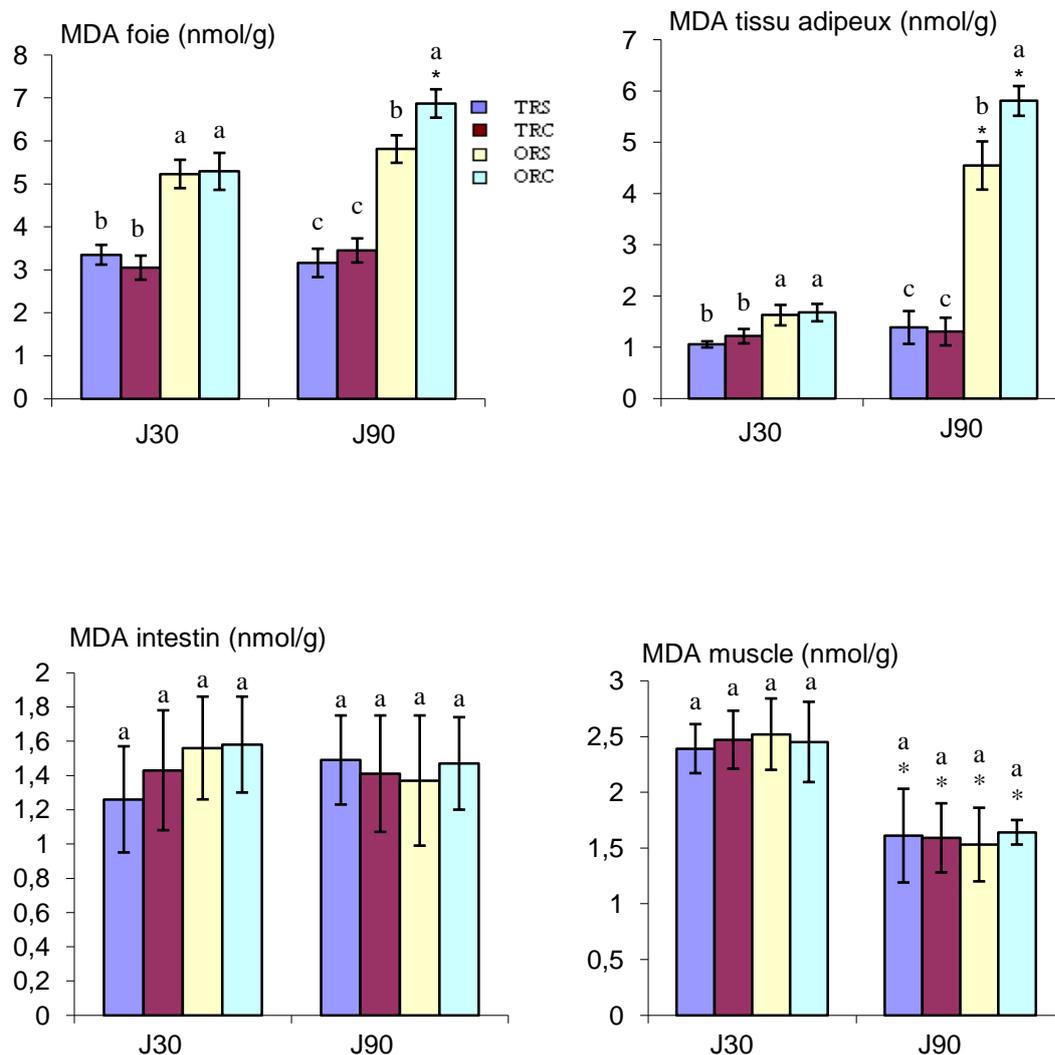
Au niveau de l'intestin, on observe que les teneurs en hydroperoxydes sont supérieures chez les obèses nourris au régime cafeteria (ORC) par rapport aux obèses nourris au régime standard (ORS) à J90.

De plus, ces teneurs sont élevées chez les témoins sevrés au régime cafeteria (TRC) comparés aux témoins sevrés au régime standard (TRS).



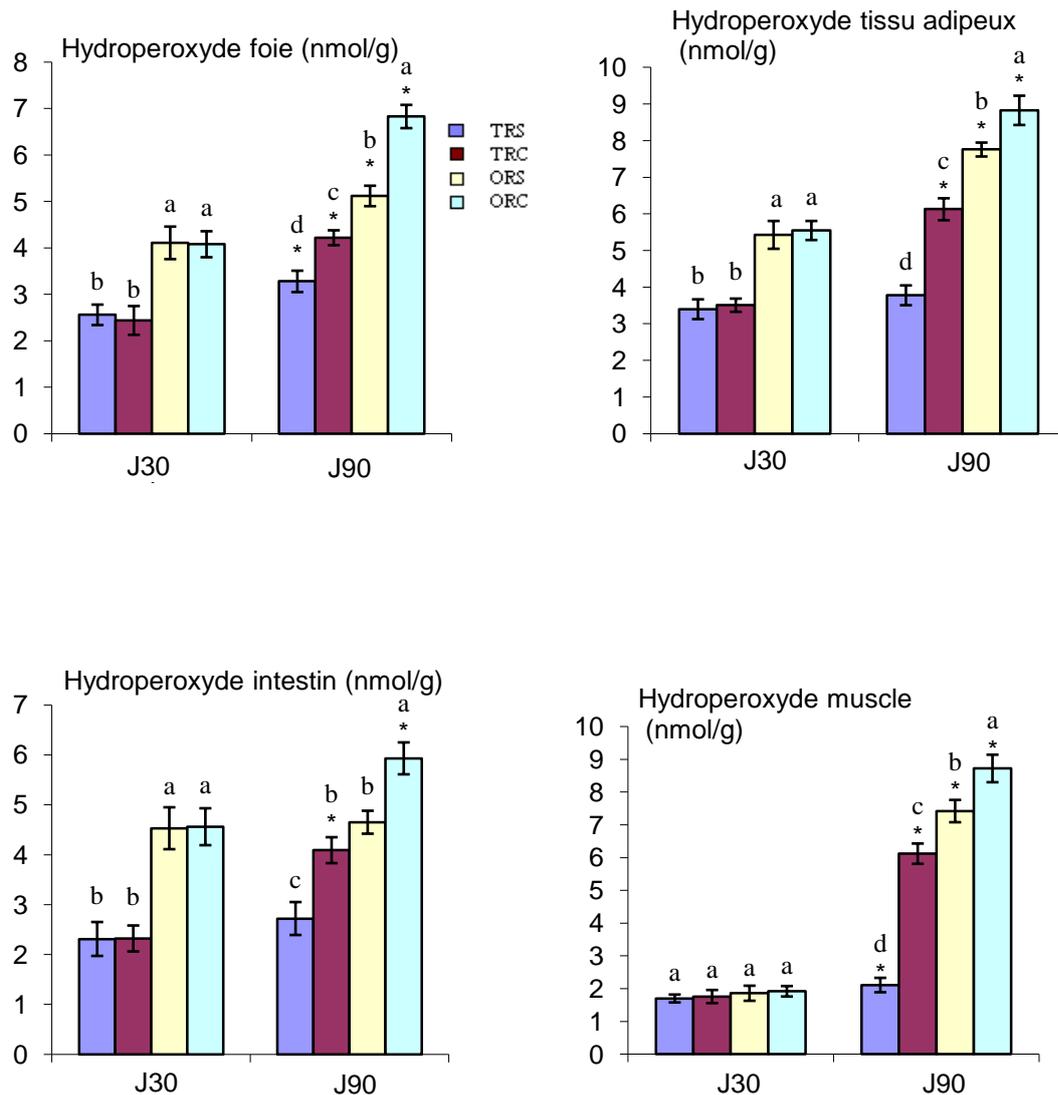
**Figure 17 :** Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées (mmol/L) chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$



**Figure 18 :** Teneurs en malondialdéhyde (nmol/g) au niveau des organes chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$



**Figure 19 :** Teneurs en hydroperoxydes (nmol/g) au niveau des organes chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$

### **VI.3. Teneurs en protéines carbonylées au niveau des organes chez les rats témoins et obèses (Figure 20) :**

À J30, les teneurs en protéines carbonylées (nmol/g) du foie sont significativement supérieures chez les rats obèses comparés aux rats témoins.

Quant aux rats âgés de 90 jours, on remarque que les teneurs protéines carbonylées du foie sont significativement importantes chez les obèses (ORC, ORS) par rapport aux témoins (TRS, TRC). Les témoins nourris au régime cafeteria (TRC) présentent plus de protéines carbonylées hépatiques que ceux nourris au régime standard.

Concernant les autres organes (intestin, tissu adipeux et muscle) on observe une absence de différence significative des teneurs en protéines carbonylées entre les quatre lots de rats qu'ils soient âgés de 30 ou 90 jours.

### **VII. Marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut antioxydant chez les rats témoins et obèses (Figure 21 ; Tableau A7 en annexe) :**

L'activité de la catalase érythrocytaire (U/min/ml) est plus élevée chez les rats obèses (ORS, ORC) âgés de 30 jours par rapport aux rats témoins (TRS, TRC) du même âge.

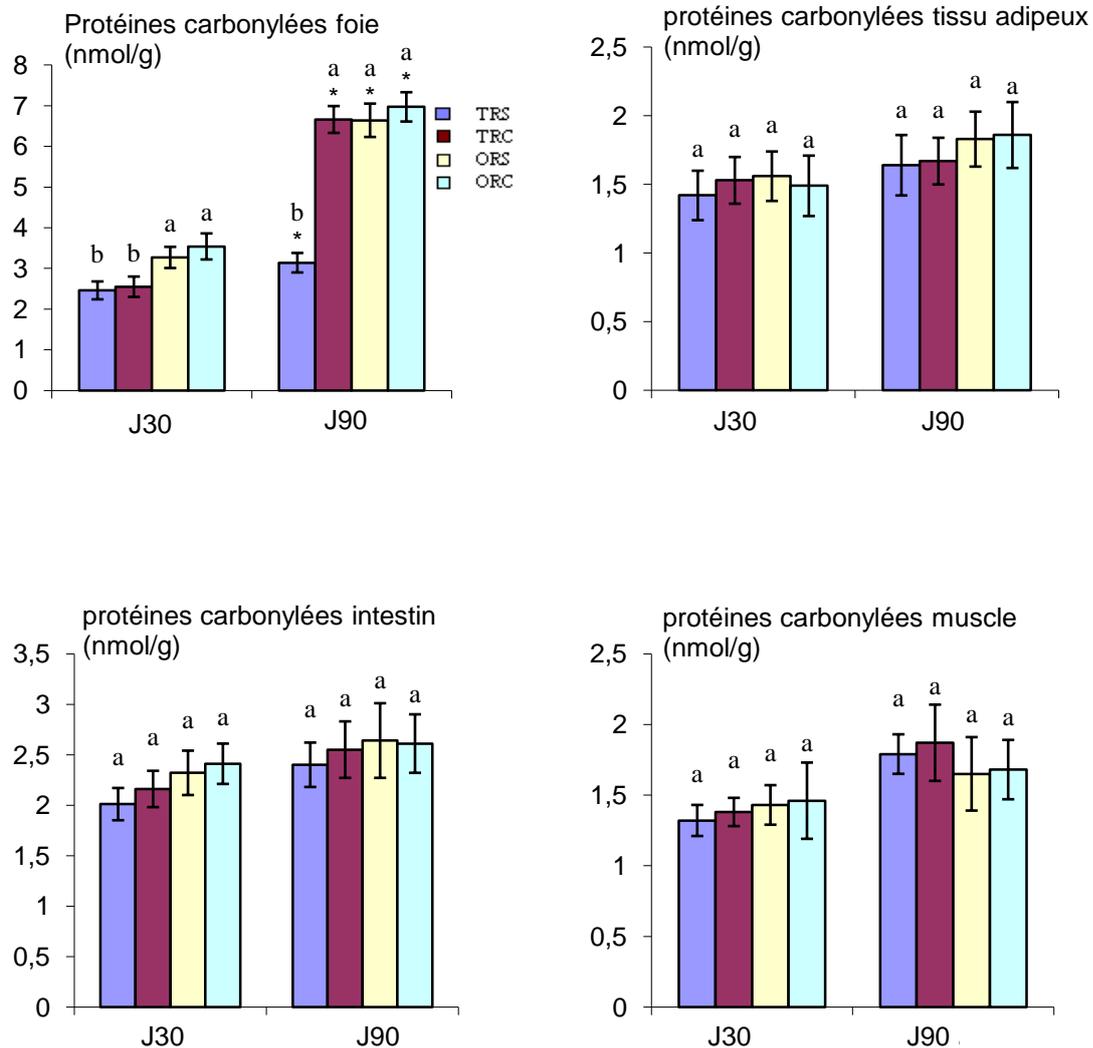
À J90, on note que l'activité de la catalase reste plus élevée chez les obèses comparés aux témoins avec des valeurs très fortes chez les rats sevrés au régime cafeteria (Figure 21).

Les rats obèses âgés de 30 jours (ORC, ORS) ont un pouvoir antioxydant du plasma (ORAC, UI) inférieur significativement par rapport aux rats témoins (TRS, TRC) (Figure 21).

Pour les rats âgés de 90 jours, on signale qu'il y a une différence significative de l'ORAC entre les 4 lots étudiés, avec une diminution significative de l'ORAC chez les rats obèses sevrés au régime cafeteria par rapport aux autres lots.

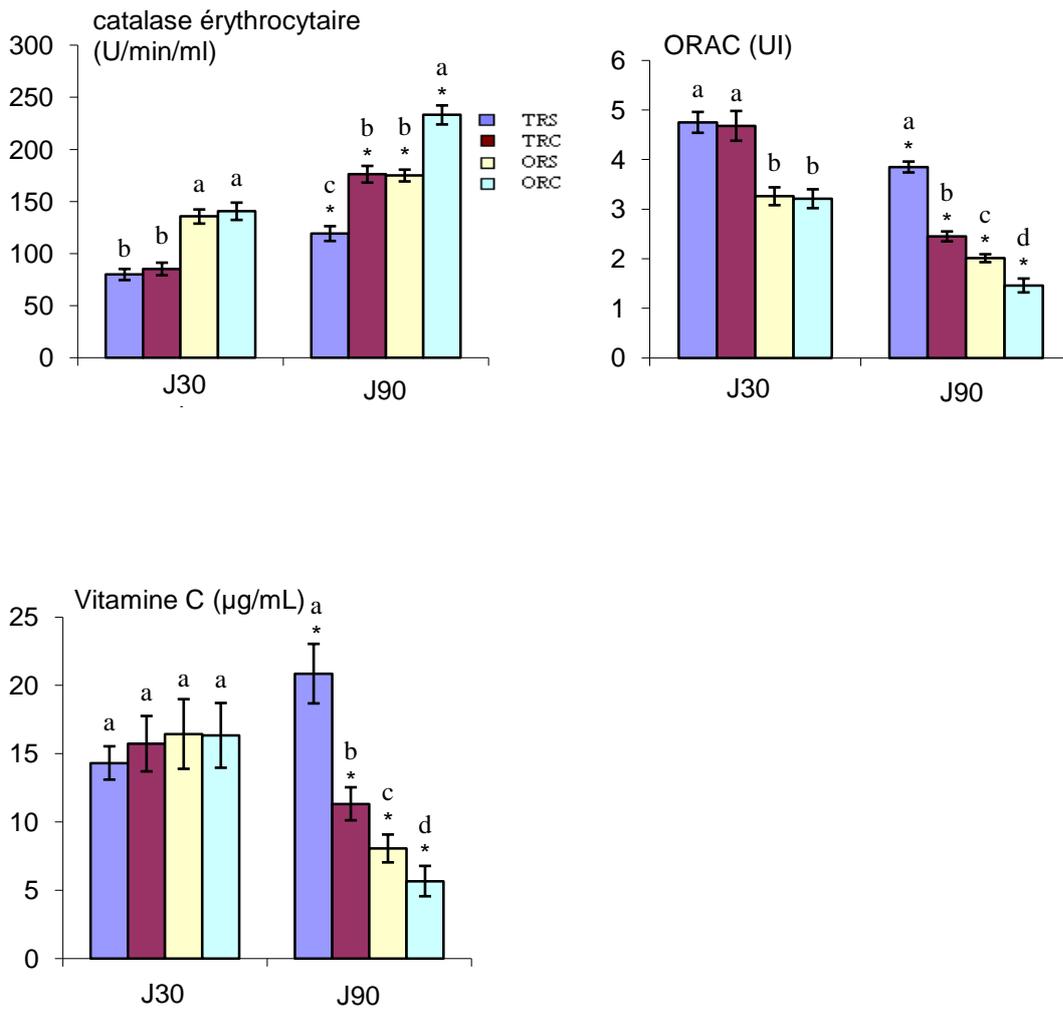
Les teneurs plasmatiques en vitamine C ( $\mu\text{g/mL}$ ) ne varient pas significativement entre les 4 lots de rats âgés de 30 jours (Figure 21).

Par contre, à J90, il y a une différence significative entre les différents lots de rats (TRS, TRC, ORC, ORS) dont les valeurs les plus faibles sont observées chez les obèses sevrés au régime cafeteria.



**Figure 20 :** Teneurs en protéines carbonylées (nmol/g) au niveau des organes chez les rats témoins et obèses à l'âge de 30 et 90 jours.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$



**Figure 21 :** Activité de la catalase érythrocytaire (U/min/ml), pouvoir antioxydant du plasma (ORAC) et vitamine C plasmatique (µg/ml) chez les rats témoins et obèses.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$

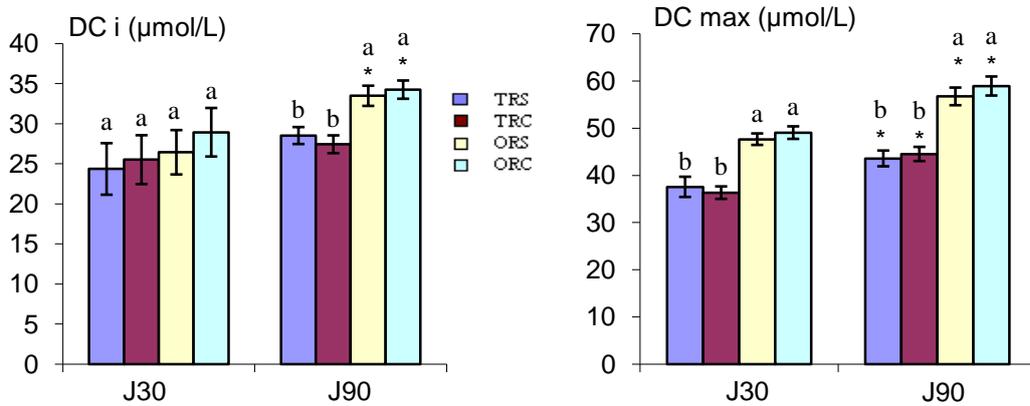
### **VIII. Marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les rats témoins et obèses (Figure 22 et 23 ; Tableau A8 en annexe) :**

A J30, on note que le taux initial des diènes conjugués ( $\mu\text{mol/L}$ ) et le temps maximal ( $T_{\text{max}}$ ) ne changent pas significativement entre les 4 lots expérimentaux (Figures 22 et 23).

Cependant, le taux maximal des diènes conjugués ( $\mu\text{mol/L}$ ) est plus important (Figure 22) alors que le  $T_{\text{lag}}$  qui représente la résistance des lipoprotéines à l'oxydation in vitro est plus faible (Figure 23) chez les rats obèses (ORC, ORS) comparé aux rats témoins (TRS, TRC) âgés de 30 jours.

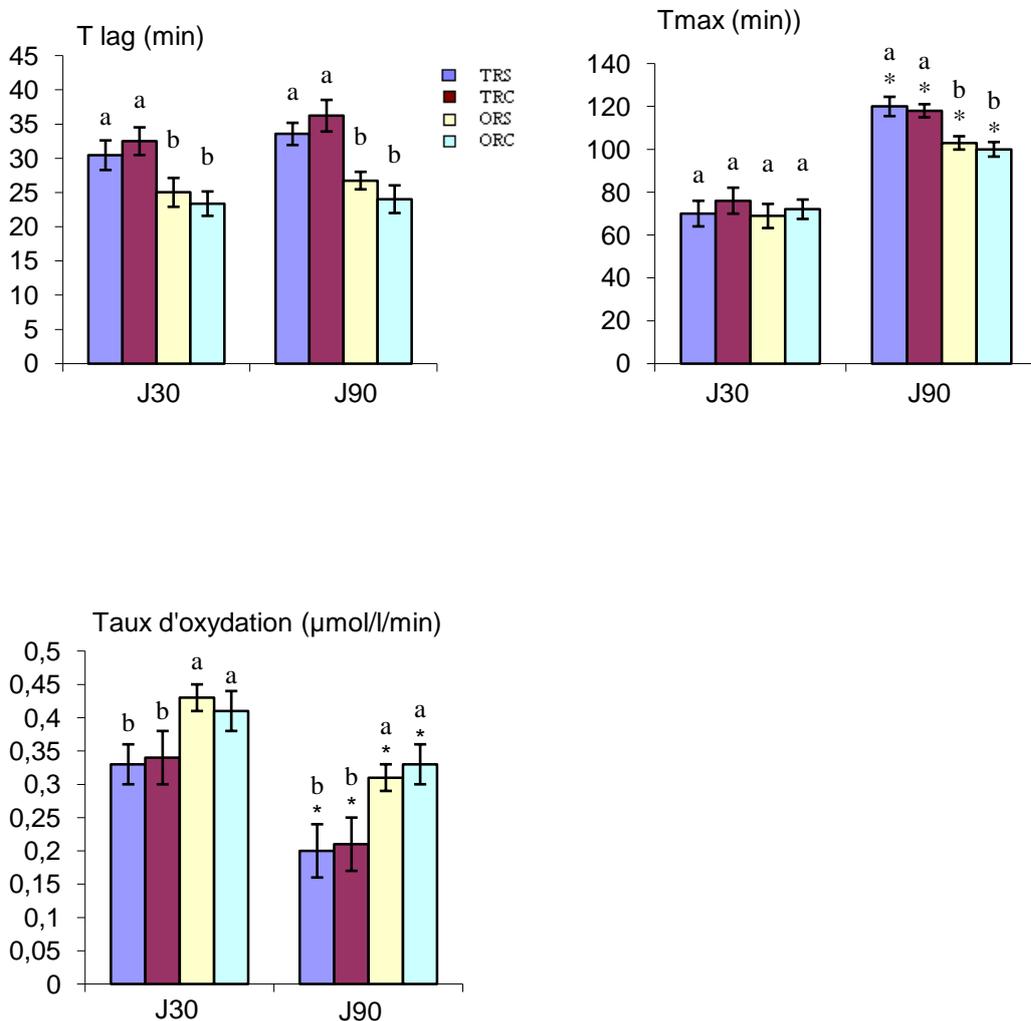
Chez les rats âgés de 90 jours, les taux initial et maximal des diènes conjugués sont significativement plus élevés alors que le  $T_{\text{max}}$  et le  $T_{\text{lag}}$  sont significativement plus faibles chez les obèses que chez les témoins quelque soit leur régime.

Enfin, le taux d'oxydation des lipoprotéines in vitro ( $\mu\text{mol/l/min}$ ) est significativement augmenté chez les rats obèses en comparaison avec les rats témoins qu'ils soient âgés de 30 ou 90 jours.



**Figure 22 :** Taux initial et maximal des diènes conjugués ( $\mu\text{mol/L}$ ) chez les rats témoins et obèses.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n= 6$ . TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$



**Figure 23:** T lag (min), T max (min) et taux d'oxydation des lipoprotéines plasmatiques in vitro ( $\mu\text{mol/l/min}$ ) chez les rat témoins et obèses.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n=6$ . TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \*  $P < 0,05$

# *DISCUSSION*

Un bilan énergétique positif, en partie attribuable à une prise alimentaire excessive, s'avère l'un des facteurs ayant contribué à l'augmentation de la prévalence de l'obésité. Le surplus de poids résultant de changements majeurs dans les habitudes de vie en fait de l'obésité le problème de santé le plus commun du XXI<sup>e</sup> siècle (KUMANYIKA et al., 2002). Sa prévalence mondiale augmente rapidement chez les adultes ainsi que chez les enfants et les adolescents où une forte consommation de graisses alimentaires est un facteur de risque majeur pour le développement de l'obésité (CANBAKAN et al., 2008).

Par conséquent, l'obésité contribue de façon importante au problème global de l'apparition des maladies chroniques d'origine métabolique puisqu'elle est un facteur de risque susceptible de déclencher de nombreuses affections comme les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), les accidents vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires, certains cancers, l'ostéoarthrite, les affections de la vésicule biliaire et des anomalies respiratoires, notamment l'apnée du sommeil (POIRIER et ECKEL, 2000). Aussi, il a été constaté que ces maladies métaboliques induisent des troubles du système antioxydant (MERZOUK et al., 2004).

Il est évident que les études épidémiologiques et les modèles animaux indiquent maintenant que les origines de l'obésité et des désordres métaboliques se situent non seulement dans l'interaction entre les gènes et les facteurs de risque adultes traditionnels, tels que le régime non équilibré et l'inactivité physique, mais également dans la programmation des gènes embryonnaire et fœtaux par la nutrition maternelle (SALS BERRY et REAGAN, 2005).

La seule explication particulière de l'association entre la variation nutritionnelle in utero et les fonctions physiologiques à l'âge adulte se trouve à la modification épigénétique de l'expression génique (RAZIN, 1998).

Les facteurs nutritionnels au début de vie fœtal exercent des effets importants sur la physiologie et le métabolisme à l'âge adulte (LANGLEY-EVANS, 2006).

De plus en plus, les femmes sont obèses et consomment une alimentation calorique ou riche en matières grasses pendant leur grossesse. Outre le risque immédiat pour leur santé et le bon déroulement de la grossesse, par exemple le risque accru de diabète gestationnel et la pré-éclampsie (OSTLUND et al., 2004), il ya d'autres conséquences potentielles. En particulier, il y a plus de preuves, principalement issues d'études chez les animaux, suggérant que le fœtus peut être sujet au développement de maladies cardio-vasculaires plus tard dans la vie (ARMITAGE et al., 2005).

Des effets survenus à des périodes critiques du développement touchent la croissance des organes, la composition corporelle et le métabolisme du fœtus et persistent tout au long de la

vie. Ce phénomène qui est connu sous le nom de «programmation», peut s'aggraver et augmenter la sensibilité aux facteurs de risque comme l'obésité à l'âge adulte (FALL, 2001).

La contribution de la nutrition maternelle dans la programmation fœtale comme l'indique l'hypothèse de Barker « origins fetal hypothesis » (BARKER, 1997) a été largement étudiée dans les deux populations de l'homme et des animaux de laboratoire. L'hypothèse qu'une faible croissance in utero et dans le post-partum immédiat, reflétant probablement une malnutrition fœtale, allait conditionner le risque futur cardiovasculaire (SAUDAN et MARTIN, 2002). En effet, une sous nutrition maternelle mène aux adaptations fœtales entraînant des changements du métabolisme d'insuline et de glucose, augmentant le risque du syndrome métabolique à l'âge adulte ; la suralimentation a aussi des effets néfastes et durables sur la santé de la progéniture (OZANNE et HALES, 2004).

Dans cet axe, notre travail porte sur l'évaluation de la balance oxydante-antioxydante au cours de l'obésité expérimentale. Dans notre travail, nous avons utilisés le régime cafeteria pour induire l'obésité chez le rat Wistar, qui est composé d'aliments palatables et à goût agréable que l'homme aime manger (chips, pâté, biscuit, fromage, chocolat, cacahouètes). Ainsi le rat Wistar est utilisé comme modèle animal vu la durée courte des différentes étapes de vie et la facilité de sa reproduction et de son entretien.

En concordance avec les études précédentes de (LOPEZ et al., 2003), le régime cafeteria a été largement appliqué dans les études utilisant des modèles animaux en raison de ses similitudes avec l'obésité humaine.

Le régime cafeteria induit une hyperphagie provoquée par des facteurs nutritionnels mais aussi par des stimulations sensorielles qui pourraient influencer directement le contrôle central du comportement (LOUIS-SYLVESTRE, 1984). Un régime hyperlipidique et hypercalorique est associé à une accumulation de tissu adipeux et à une prise de poids aussi bien chez l'homme que chez le rat (GOLAY, 1998).

L'augmentation de l'apport alimentaire et la diminution de dépense énergétique associée à des modes de vie modernes ont contribué à la prévalence actuelle d'obésité et de diabète de type 2 (MORENO-ALIAGA et al., 2005).

La première conséquence visible d'un régime riche en lipides est une surcharge pondérale pouvant aller jusqu'à l'obésité. Les régimes alimentaires contenant plus de 30% des apports énergétiques sous forme de lipides entraînent en effet le développement d'une obésité chez les rats, les souris, les chiens et les primates, due à une augmentation de la prise calorique (WEST et YORK, 1998).

Dans notre travail, le régime cafeteria donné aux rates pendant la gestation et la lactation résulte en l'apparition d'une obésité de la progéniture, observée par l'augmentation du poids corporel au sevrage chez les rats de mères obèses en comparaison avec la progéniture de mères nourries au régime standard. Ces résultats sont en accord avec l'étude de BOUANANE et al. (2009).

Cette augmentation du poids corporel continue à s'élever jusqu'à l'âge adulte (90 jours). Elle est expliquée par une hyperphagie et l'ingestion de quantité importante de nourriture par jour avec apport énergétique journalier élevé, ce qui confirme les études précédentes MILAGRO et al. (2006) qui ont démontrés que les animaux nourris avec un régime riche en matières grasses (groupe cafeteria) pendant 8 semaines ont gagné plus de poids que les animaux (groupe témoin) nourris au régime standard, suite à un apport énergétique (exprimée en kilocalories par jour) augmenté aussi bien chez les rats témoins que chez les obèses. La prise pondérale est cependant plus importante chez les obèses (ORC) comparés aux témoins (TRC).

Les effets de la programmation sur le cerveau peuvent être d'une importance particulière dans la médiation des effets de l'obésité maternelle sur l'appétit et l'activité de la progéniture. La progéniture des souris nourries avec un régime très appétant pendant la gestation et l'allaitement présente une hyperphagie suivie du développement de l'obésité (SAMUELSSON et al. 2008), et les rats exposés à un régime alimentaire de type «malbouffe» pendant la gestation et l'allaitement ont développé une préférence exagérée aux aliments gras, sucrés et salés par rapport aux animaux témoins (BAYOL et al., 2007).

Ces effets peuvent refléter des changements programmés dans l'hypothalamus, qui joue un rôle central dans la régulation de l'appétit et la prise alimentaire (McMILLEN et al., 2005).

L'augmentation de l'apport énergétique est un déterminant important dans la genèse de l'obésité. Cet apport pourra provenir d'une augmentation importante de la quantité d'aliments ou de la consommation d'une alimentation à haute densité énergétique. Les principaux déterminants de la densité énergétique d'une consommation alimentaire sont les lipides. Les lipides forment un élément qui a le plus d'impact sur la satiété et la prise de poids. Il est bien établi qu'une alimentation à haute densité énergétique, riche en lipides comme le régime cafeteria diminue la satiété et la sensation de faim et augmente le poids corporel (BOUANANE et al., 2009).

Dans notre travail, l'obésité chez les rats est confirmée par l'adiposité caractérisée par l'augmentation du poids du tissu adipeux observée chez les rats au sevrage (J30). Selon l'étude de LEWIS et al. (1986), la suralimentation dans la période précédant le sevrage augmente de façon permanente l'adiposité par l'hypertrophie des cellules graisseuses. D'autres études

précédentes ont montré que lorsque des rattes gestantes sont nourries avec un régime hyperlipidique riche soit en acide linoléique (série n-6) soit en acides gras saturés, les ratons présentent respectivement au sevrage un développement du tissu adipeux blanc de type soit hyperplasique soit hypertrophique (CLEARLY et al., 1999).

Quant aux rats suivi jusqu'à l'âge adulte, l'adiposité est expliquée par l'effet de l'alimentation maternelle in utero chez les rats ORC et ORS, et par l'effet du régime postnatal cafeteria chez les rats TRC. De plus, les rats obèses nourris au régime cafeteria (ORC) présentent une surcharge adipeuse très importante par rapport aux autres lots. LOPEZ et al. (2003) a démontré qu'une alimentation riche en graisses induit une obésité qui conduit à l'accumulation de lipides dans le tissu adipeux viscéral.

Chez l'homme, comme chez l'animal, le développement excédentaire du tissu adipeux conduit à un syndrome métabolique (syndrome X) caractérisé par un diabète de type 2, une hypertension, une dyslipidémie et un état inflammatoire faible mais chronique (AILHAUD, 2002).

D'autre part, en plus du tissu adipeux on a remarqué qu'il ya une augmentation du poids du foie chez les ratons de mères cafeteria et sevrés au régime cafeteria par rapport aux ratons témoins et cela jusqu'à l'âge de 90 jours. Cela correspond aux résultats de MILAGRO et al. (2006) qui montrent que le poids total du foie a augmenté (36%) chez les rats nourris au régime cafeteria en comparaison avec un groupe témoin. Le régime cafeteria est un bon modèle de résistance à l'insuline provoquant l'accumulation de lipides dans le foie (MILAGRO et al., 2006).

Nos résultats montrent que les ratons de mères obèses présentent une hyperglycémie et une hyperlipidémie (augmentation des triglycérides et du cholestérol) par rapport à ceux de mères témoins et cela quelque soit leur alimentation après le sevrage. Nos résultats sont soutenus par ceux des études précédentes, le régime cafeteria provoque une obésité associée à une hyperglycémie, un hyperinsulinisme, une hyperleptinémie et une hyperlipidémie chez la rate gestante, les nouveau-nés de ces rates sont aussi obèses et présentent les mêmes altérations que leurs mères à savoir une hyperglycémie, un hyperinsulinisme, une hyperleptinémie et une hyperlipidémie. Ces altérations persistent jusqu'à l'âge adulte et ceci quelque soit le régime alimentaire postnatal (BOUANANE et al., 2009).

ARMITAGE et al. (2005) a démontré qu'une alimentation riche en matières grasses de la mère pendant la grossesse ne modifie pas seulement l'homéostasie du glucose chez les descendants, mais conduit également au développement d'autres caractéristiques qui ressemblent au syndrome métabolique chez l'homme, y compris l'hypertension, les anomalies des profils des lipides sériques, le dysfonctionnement endothélial, l'adiposité et l'hyperleptinémie.

Une autre étude sur des modèles animaux montre qu'après un certain nombre de « stress précoce » tels que l'hyperglycémie maternelle, les femelles de la génération F1 rendues gestantes développent une hyperglycémie gestationnelle et leurs descendants (F2) sont intolérants au glucose. C'est ainsi que se met en place une véritable héritabilité de l'intolérance glucidique transmise de génération en génération. Cela suggère fortement qu'une hyperglycémie même modeste, subit pendant la vie fœtale et/ou néonatale, contribue à la programmation du pancréas endocrine (PORTHA et al., 2009).

La malprogrammation épigénétique provient de la présence d'un excès de transfert des nutriments de la mère nourrie au régime cafeteria au fœtus. La résistance à l'insuline et à la leptine peut être initiée in utero chez les rats obèses nés de mères nourries au régime cafeteria. Ces deux hormones jouent un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire. Elles ont des effets anorexigènes sur l'hypothalamus et permettent d'inhiber l'appétit et réduire la prise alimentaire (SCHWARTZ et al., 2000).

Une résistance à l'effet régulateur de ces deux hormones se traduit par une augmentation de la consommation alimentaire et par conséquent l'installation de l'obésité. Selon certaines études, la suralimentation de la mère, durant la grossesse ou la période néonatale, peut entraîner chez son nouveau-né une modification des capacités de régulation de l'appétit et du comportement alimentaire qui persistent jusqu'à l'âge adulte (CRIPPS et al., 2005).

Dans les études animales, l'exposition à l'obésité maternelle et la suralimentation pendant la grossesse et l'allaitement est associée à l'élaboration d'un dysfonctionnement du métabolisme chez la progéniture, y compris une hyperinsulinémie, une hyperglycémie et une augmentation des taux plasmatiques de triglycérides, de cholestérol et de la leptine caractéristiques qui sont amplifiés lorsque la progéniture est elle-même exposée à un régime riche en graisses (YAN et al., 2010). Ces études confirment nos résultats, puisque les rats obèses présentent des taux plasmatiques élevés de glucose, de triglycérides, et de cholestérol qui persistent jusqu'à l'âge adulte. Ceci confirme l'effet combiné de la nutrition maternelle et de la nutrition postnatale.

Le dosage des paramètres biochimiques dans les organes a montré que les teneurs de triglycérides au niveau du foie et du tissu adipeux sont plus élevées chez les rats de mères nourries au régime cafeteria comparés aux témoins, les valeurs les plus fortes sont observées chez les ORC.

Il est désormais établi que l'exposition à un environnement prénatale défavorable peut prédisposer au développement des lipides dans le foie de la progéniture, et la manifestation hépatique du syndrome métabolique (MAGEE et al., 2008). La progéniture des rates et des souris exposées à un régime riche en graisses avant la conception et pendant la gestation ont

des teneurs élevés en triglycérides dans le foie (ELAHI et al., 2009). Cela a été associé à des modifications de l'activité de la chaîne de transport d'électrons dans les mitochondries du foie et avec une expression accrue de gènes impliqués dans la lipogenèse, le stress oxydatif et l'inflammation (BRUCE et al., 2009).

Notre travail consiste d'autre part à la détermination de quelques paramètres du stress oxydatif chez la progéniture de rates rendus obèses avec le régime cafeteria. L'hypothèse qui est posée c'est que l'obésité est un facteur de risque de la survenue du stress oxydatif et de la diminution de la défense antioxydante.

Bien que les mécanismes biochimiques exacts responsables de l'association entre l'obésité et les maladies métaboliques n'ont pas été complètement élucidés, il est connu que la production accrue d'espèces oxygénées activées (EOA) est associée à des dommages cellulaires, y compris l'oxydation des membranes cellulaires, des protéines et les troubles au niveau du statut redox cellulaire (AMIRKHIZ et al., 2007).

Des études chez le rat ont montré que l'obésité est associée à une augmentation du stress oxydatif du myocarde (VINCENT et al., 1999) et à la peroxydation lipidique (DOBRIAN et al., 2000).

La peroxydation lipidique est un processus générateur de radicaux qui se produit sur chaque structure membranaire de la cellule (AMIRKHIZ et al., 2007).

Les différentes études sur l'homme et sur les animaux suggèrent l'hypothèse que l'obésité favorise l'augmentation de la peroxydation lipidique. Les résultats de travaux antérieurs présentent des explications possibles à cette hypothèse, que l'obésité augmente la charge mécanique et métabolique du myocarde, augmentant ainsi la consommation d'oxygène et par conséquent une forte consommation d'oxygène induit une production de EOA comme le superoxyde, le radical hydroxyle, et le peroxyde d'hydrogène (TURRENS, 1997).

Le second mécanisme par lequel l'obésité peut entraîner de façon indépendante la peroxydation lipidique, c'est par l'accumulation progressive de lésions cellulaires résultant de la pression de l'indice de masse corporelle élevé. Ces lésions entraînent la libération de cytokines, en particulier (TNF- $\alpha$ ) qui génère des EOA dans les tissus qui causent à leur tour la peroxydation lipidique (LACHIEITNER et al., 2000).

Le troisième mécanisme possible pour expliquer cette observation est le régime alimentaire. L'obésité nutritionnelle implique la consommation de régime hyperlipidique qui peut être impliqué dans le métabolisme d'oxygène. Les doubles liaisons dans les molécules d'acides gras sont vulnérables à des réactions d'oxydation et peuvent par conséquent provoquer la peroxydation des lipides (DECSI et al., 1997).

Le stress oxydatif a été mis en corrélation avec l'IMC chez les sujets obèses. En outre, il a été rapporté que l'obésité seule peut induire un stress oxydatif systémique (UZUN et al., 2004).

Pour évaluer le statut oxydant/antioxydant des rats nourris au régime cafeteria nous avons réalisé le dosage de quelques paramètres pro oxydant (malondialdéhyde, hydroperoxyde, protéines carbonylées et diènes conjuguées) ainsi que le pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC) et aussi quelques paramètres antioxydants (Activité de la catalase et vitamine C).

Nos résultats révèlent que le régime cafeteria induit un déséquilibre dans le statut oxydant des rats. Il a été démontré que l'obésité est associée à une augmentation de la peroxydation lipidique (MUTLU-TURKOĐLU et al., 2003).

Le taux plasmatiques et érythrocytaires du MDA, des hydroperoxydes et des protéines carbonylées sont élevés chez les rats obèses comparés aux rats témoins, ce qui concorde avec les résultats de BOUANNANE et al. (2009).

D'autres études antérieures sur l'homme ont montré que les taux du MDA sont plus élevés chez les personnes obèses que chez les témoins (PRAZNY et al., 1999). Un autre résultat montre qu'il y a une corrélation entre le taux du MDA dans le foie, une bonne estimation de la peroxydation lipidique, et les différentes variables qui caractérisent l'obésité chez les rats induite par le régime cafeteria (augmentation du poids du corps, hyperleptinémie, et hyperinsulinémie). Ces résultats suggèrent que l'obésité induite par une alimentation riche en graisses augmente le stress oxydatif, non seulement dans le tissu adipeux (FURUKAWA et al., 2004) ou dans le plasma (DOBRIAN et al., 2001), mais aussi dans le foie, ce qui contribue sans doute à la stéatose hépatique et d'autres troubles.

Dans l'étude de CARMIEL-AGGEE et al. (2005), ils ont trouvés qu'une augmentation de la teneur du MDA dans le foie dans un modèle génétique de l'obésité nourri avec un régime riche en graisses a été signalé par rapport aux rats fa / fa soumis au régime contrôle.

En résumé, les données présentées dans différents articles montrent que le régime cafeteria est caractérisé non seulement par l'accumulation de lipides dans le tissu adipeux mais aussi par une augmentation du stress oxydatif du foie et du tissu adipeux (MILAGRO et al., 2006).

Le taux plasmatique en protéines carbonylées est significativement plus élevé chez les patients obèses que chez les témoins (UZUN et al., 2007).

Pour lutter contre ce stress oxydatif, l'organisme possède des systèmes de défense antioxydants, les vitamines telles que la vitamine C. Nos résultats montrent qu'il ya une diminution du taux plasmatiques en Vitamine C qui sont en concordance avec l'étude de PERTICONE et al. (2001) qui indique une diminution des taux sériques en vitamine C au cours de l'obésité humaine. Ce ci peut être expliqué par le fait que le régime cafeteria induit un

stress oxydatif qui accentue le déséquilibre de la balance oxydante antioxydante. D'autres systèmes de défense antioxydants sont les enzymes exemple la catalase. Nos résultats révèlent une augmentation de l'activité catalase chez les rats obèses par contre d'autres études montrent qu'il y a une diminution du taux de la catalase (BOUANNANE et al., 2009). Il est bien connu que lors d'un stress oxydatif, la catalase réagit de deux façons différentes. Elle est soit stimulée et son activité augmente, ou alors elle est inhibée avec réduction de son activité lors d'un stress oxydatif intense.

Nous avons trouvé aussi que le pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC) est diminué chez les rats de mères nourries au régime cafeteria pendant la gestation et la lactation par rapport aux rats de mères témoins. De plus, il est très réduit lorsque les rats obèses sont eux aussi nourris au régime cafeteria (ORC).

Ces résultats suggèrent que l'obésité est un facteur important de l'augmentation du stress oxydatif. Ces données sont aussi confirmés par nos résultats sur le taux d'oxydation in vitro des lipoprotéines qui est élevé chez les rats obèses quelque soit leur régime postnatal. Le taux des diènes conjugués, un autre marqueur de l'oxydation des lipides, est élevé chez les rats obèses. Cette élévation est accompagnée d'une réduction du temps de latence (Tlag) qui correspond à la protection antioxydante des lipoprotéines. Ces deux phénomènes expliquent l'augmentation du taux d'oxydation des lipoprotéines chez les rats obèses.

Lorsque l'interaction entre le stress oxydatif et les complications de l'obésité (hyperinsulinémie et résistance à l'insuline) est réalisée, la situation devient très grave et les complications métaboliques s'accroissent. L'intervention très tôt dans la vie en période de l'enfance voire même in utero peut empêcher les dommages oxydatifs liés à l'obésité plus tard dans la vie. (ERDEVE et al., 2007).

# *CONCLUSION*

## Conclusion

Actuellement, l'obésité est devenue un vrai problème de santé publique. Le changement de mode de vie et la modernisation incitent l'homme à modifier ses habitudes alimentaires et à diminuer de plus en plus son activité physique. Ces deux facteurs : la « mal bouffe » et la sédentarité favorisent l'installation de l'obésité et tous ce qu'elle peut engendrer comme désordres d'homéostasie et apparition de maladies métaboliques.

Ce problème débute dès la vie intra-utérine d'après l'effet du phénomène de la programmation épigénétique : une suralimentation de la mère durant la période de grossesse a différents effets non seulement sur la santé maternelle et le bon déroulement de sa grossesse mais également sur la santé de la descendance à l'âge adulte.

Dans notre étude, nous avons utilisé un régime hyperlipidique et hypercalorique pour provoquer une obésité chez des rates gestantes de type « Wistar ». Les différents dosages que nous avons effectués sur la progéniture de ces rats révèlent que nos résultats sont en faveur avec les études antérieures, que l'obésité induit des troubles du métabolisme lipidique et glucidique ainsi la rupture de l'équilibre pro-oxydant/antioxydant chez ces rats nourries eux même avec ce régime après le sevrage jusqu'à l'âge adulte.

D'après cette étude, on peut conclure que le régime cafeteria est un bon régime pour induire l'obésité expérimentale chez le rat « Wistar », et induire par la suite un stress oxydatif. Le régime cafeteria consommé par la mère pendant la grossesse a des effets à long terme sur le métabolisme de sa progéniture. En effet, les rats issus de mères nourries au régime cafeteria pendant la gestation et la lactation présentent une hyperphagie, une accumulation du tissu adipeux, une hyperglycémie, une hyperlipidémie et un stress oxydatif circulant et intracellulaire. La consommation du régime cafeteria par la progéniture accentue les modifications métaboliques programmées par l'obésité maternelle. Ainsi, l'alimentation maternelle et aussi post-natale ont un effet additif sur le métabolisme de la progéniture.

Une bonne alimentation équilibrée riche en fruit et légumes, faible en lipides surtout saturés, et l'activité physique devrait être la logique de toute personne pour protéger sa santé ainsi que celle de sa descendance.

En particulier, la femme enceinte devra être très vigilante et surveiller son alimentation, pour garantir une grossesse normale sans complications et protéger sa vie et celle de son bébé à long terme. L'alimentation post-natale doit être aussi surveillée pour éviter l'obésité et ses complications à long terme.

Il est impératif que les obstétriciens et les biologistes travaillent à mieux comprendre les implications de l'obésité pendant la grossesse. Il est tout aussi important que les efforts de recherche soient ciblés non seulement à la compréhension de l'épidémiologie, mais aussi la biologie de l'obésité pendant la grossesse et chez la progéniture. Un régime équilibré pauvre en lipides est un point de départ important dans les stratégies de prévention contre l'obésité.

*REFERENCES*  
*BIBLIOGRAPHIQUES*

1. ABUJA PM, ALBERTINI R (2001). Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clin Chim Acta*. 306: 1–17.
2. AEBI H (1974). Catalase. In *Methods of enzymatic analysis*. 2<sup>nd</sup>ed. H.U Bergmeyer. Verlag Chemie GmbH, Weinheim. 2: 673-684.
3. AILHAUD G (2002). Développement du tissu adipeux : pour le meilleur et pour le pire. *Choledoc*. 74: 1-6.
4. AMIRKHZI F, SIASSI F, MINAIE S, DJALALI M, RAHIMI A, CHAMARI M (2007). Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women? *ARYA Atherosclerosis Journal*. 2(4): 189- 192.
5. ARMITAGE JA, KHAN IY, TAYLOR PD, NATHANIELSZ PW, POSTON, L (2004). Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J. Physiol*. 561: 355–377.
6. ARMITAGE JA, TAYLOR PD, POSTON L (2005). Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *The Journal of Physiology*. 565: 3-8.
7. BARKER DJ (1997). Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. *Br Med Bull*. 53: 96–108.
8. BARKER DJ, HALES CN, FALL CH, OSMOND C, PHIPPS K, CLARK PM (1993). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 36: 62–67.
9. BARTNESS TJ, POLK DR, MCGRIF W, YOUNGSTROM TG, DIGIROLAMO M (1992). Reversal of high-fat diet induced obesity in female rats. *Am J Physiol*. 263: 790-797.
10. BASDEVANT A (1998). Complications de l'obésité. *Nutr Clin Métabol*. 12 : 211-215.
11. BASTARD JP, HUBERT V (2004). Adipokines, inflammation et insulino-résistance dans l'obésité. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 16: 36–41.
12. BAYOL S, BIGBOY H, SIMBI, NEIL C, STICKLAND A (2005). Maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol*. 567. 3: 951–961.
13. BAYOL SA, FARRINGTON SJ, STICKLAND NC (2007). A maternal 'junk food' diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. *British Journal of Nutrition*. 98: 843–851.

- 14.**BENNANI-KABCHI N, FDHIL H, CHERRAH Y, EL BOUAYADI F, KEHEL L, MARQUIE G (2000). Effet thérapeutique des feuilles d'Olea europea var. oleaster sur le métabolisme glucido-lipidique chez le rat des sables (*Psammomys obesus*) obèse prédiabétique. *Annales pharmaceutiques françaises*. 58 (4): 271-277.
- 15.**BERLETT BS, STADTMAN ER (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*. 272: 20313–20316.
- 16.**BLACHE D, PROST M (1992). Free radical attack: Biological test for human resistance capability. In proceeding of the college park on chemical evolution. Chemical Analysis Laboratory. NASA, WASHINGTON. 82-98.
- 17.**BOUANANE S, BENKALFAT NB, BABA AHMED FZ, MERZOUK H, MOKHTARI NS, MERZOUK SA, GRESETI J, TESSIER C, NARCET M (2009). Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clinical Science*. 116: 669–680.
- 18.**BOUCHARD C, TREMBLAY A (1990). Genetic effects in human energy expenditure components. *Int J Obes*. 14: 55-60.
- 19.**BOUKLI HACENE L, MEGUENNI K (2007). Facteurs de risque cardio-vasculaire dans la communauté urbaine de Tlemcen (Algérie). *Cahiers Santé*. 17 (3): 153-158.
- 20.**BRUCE KD, CAGAMPANG FR, ARGENTON M, ZHANG J, ETHIRAJAN PL, BURDGE GC, BATEMAN AC, CLOUGH GF, POSTON L, HANSON MA (2009). Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology*. 50: 1796–1808.
- 21.**BUONOCORE G, PERRONE S (2006). Biomarkers of oxidative stress in the fetus and newborn. *Hematology*. 10: 103-107.
- 22.**CAMPBELL DM, HALL MH, BARKER DJ, CROSS J, SHIELL AW, GODFREY KM (1996). Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. *Br J Obstet Gynaecol*. 103: 273–280.
- 23.**CANBAKAN B, TAHAN V, BALCI H, HATEMI I, ERER B, OZBAY G, SUT N, HACIBEKIROGLU M, IMERYUZ N, SENTURK H (2008). Leptin in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 7: 249-254.
- 24.**CARMIEL-HAGGAI M, CEDERBAUM AI, NIETO N (2005). A high-fat diet leads to the progression of non-alcoholic fatty liver disease in obese rats. *FASEB J*. 19: 136–138.

- 25.**CHARLES MA (2008). Obésité : épidémiologie et facteurs de risque. Elsevier SAS. 27-36.
- 26.**CLEARLY MP, PHILIPS FC, MORTON AA (1999). Genotype and diet effects in lean and obese Zucker rats fed either safflower or coconut oil diets. *Proc Soc Exp Biol Med.* 220: 153-161.
- 27.**COMUZZIE AG, ALLISON DB (1998). The search for human obesity genes. *Science.* 280: 1374–1377.
- 28.**CRIPPS RL, MARTIN-GRONERT MS, OZANNE E (2005). Fetal and perinatal programming of appetite. *Clin Sci.* 109: 1-11.
- 29.**DE FRONZO RA (1999). Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* 5: 177-269.
- 30.**DECSI T, MOLNER D, KOLETZKO B (1997). Reduced plasma concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in obese boys. *J Pediatr.* 130(4): 653-655.
- 31.**DELPEUCH F, MAIRE B (1999). Obésité et développement des pays du Sud. *Méd Trop.* 57: 380-388.
- 32.**DESPRÉS JP (2001). Health consequences of visceral obesity. *Ann Med.* 33: 534-541.
- 33.**DOBRIAN AD, DAVIES MJ, PREWITT RL, LAUTERIO TJ (2000). Development of hypertension in a rat model of diet induced obesity. *Hypertension.* 35: 1009-1015.
- 34.**DOBRIAN AD, DAVIES MJ, SCHRIVER SD, LAUTERIO TJ, PREWITT RL (2001). Oxidative stress in a rat model of obesity induced hypertension. *Hypertension.* 37: 554–560.
- 35.**ELAHI MM, CAGAMPANG FR, MUKHTAR D, ANTHONY FW, OHRI SK, HANSON MA (2009). Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice. *British Journal of Nutrition.* 102: 514–519.
- 36.**ERDEVE SS, DALLAR Y, MERİÇ YÝLMAZ F, TOPKAYA C (2007). Increased oxidative stress in obese children. *Journal of Ankara University Faculty of Medicine.* 60(1): 26-30.
- 37.**ESTERBAUER H, STREGL G, PUHL H, ROTHENEDER M (1989). Oxydation in vitro des lipoprotéins plasmatiques: Continious monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radic. Biology Medical.* 6: 67 - 75.

- 38.**ETOUNDI NGOA LS, LONGO F, MELAMAN SEGO F, TEMGOUA TAKAM S, BOPELET M (2001.) Obésité, hypertension artérielle et diabète dans une population de femmes rurales de l'ouest du Cameroun. *Médecine d'Afrique Noire*. 48: 10-15.
- 39.**EVANS P, HALLIWELL B (2001). Micronutrients: oxidant/anti-oxidant status. *Br J Nutr*. 85 (2): 67-74.
- 40.**Fall CHD (2001). The genesis of "fetal origins of adult disease". *Int J Diab Dev Countries*. 21: 3-8.
- 41.**FRUHBECK G, GOMEZ-AMBROSI J, MURUZABAL FJ, BURRELL MA (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 280: 827-847.
- 42.**FURUKAWA S, FUJITA T, SHIMABUKURO M, IWAKI M, YAMADA Y, NAKAJIMA Y, NAKAYAMA O, MAKISHIMA M, MATSUDA M, SHIMOMURA I (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 114(12): 1752-1761.
- 43.**GALUS C (2003). L'obésité s'étend désormais aux pays en voie de développement. *Monde.fr*.1-2.
- 44.**GELOEN A, COLLET AJ, GUAY G, BUKOWIECKI LJ (1989). insulin stimulate in vivo cell proliferation in white adipose tissue. *Am J Physiol*. 256: 190-196.
- 45.**GOLAY A (1998). The role of dietary fat in developmentof obesity. *OCL*. 5: 205-207. *J. Physiol*. 565: 3-8.
- 46.**GRIMSRUD PA, PICKLO MJ SR, GRIFFIN TJ, BERNLOHR DA (2007). Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance: identification of adipocyte fatty acid-binding protein as a cellular target of 4-hydroxynonenal. *Mol Cell Proteomics*. 6(4): 624-637.
- 47.**GUERRE-MILLO M, SALADIN R, STAEELS B, AUWERX J (1996). Les facteurs régulateurs du gène ob. *Médecine/sciences*. 12: 383-385.
- 48.**JACOTA SK, DANI HM (1982). A new colorimetric technique for estimation of vitamine C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry*. 127:178-182.
- 49.**JEANRENAUD B (1992). Physiopathologie des obésités du diabète non insulino-dépendant et de leurs complications métaboliques. Edition Techniques Ebcycl. Méd. Chir. (Paris-France), Endocrinologie-Nutrition 10506 f10,4p.
- 50.**KELLER U (2002). complications de l'obésité et modalités thérapeutiques. *Med suisse*. 39: 908-913.

- 51.**KEMALI Z (2003). L'Obésité au Maghreb. Santé maghreb. Decembre. P1.
- 52.**KHAN IY, DEKOU V, DOUGLAS G, JENSEN R, HANSON MA, POSTON L (2004). A high fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 288: 127–133.
- 53.**KHAN IY, TAYLOR PD, DEKOU V, SEED PT, LAKASING L, GRAHAM D (2003). Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats. *Hypertension.* 41: 168–175.
- 54.**KOPELMAN PG (2000). Obesity as a medical problem. *Nature.* 404: 635-643.
- 55.**KORNOWSKI BS (2009). Une enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité, obEpi Roche. INSERM/ TNSHEALTHCARE/ ROCHE. 1-53.
- 56.**KUMANYIKA S, JEFFERY RW, MORABIA A, RITENBAUGH C, ANTIPATIS VJ (2002). Obesity prevention: the case for action. *Int J Obes Relat Metab Disord .* 26: 425-36.
- 57.**LACHIEITNER M, KOCH T, HAROLD M, DZIEN A, HOPPIAHLER F (2000). Tumour necrosis factor-alpha plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *J Intern Med.* 248: 67-76.
- 58.**LANGLEY-EVANS SC (2006). Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc.* 65(1): 97-105.
- 59.**LEVINE RL, GARLAND D, OLIVER CN, AMICI A, CLIMENT I, LENZ AG, AHN BW, SHANTIEL S, STADTMAN ER (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 186: 464-478.
- 60.**LEVY P, LE PEN C, BASDEVANT A (1995). The economic cost of obesity: the french situation. *Int J Obesity.* 19: 788-792.
- 61.**LIU PK, ARORA T (2002). Transcripts of damaged genes in the brain during cerebral oxidative stress. *J Neurosci Res.* 70: 713–720.
- 62.**LOBSTEIN T, BAUR L, UAUY R (2004). Obesity in children and young people : a crisis in public health. *Obesity Reviews.* 5: 4-85.
- 63.**LOPEZ IP, MARTI A, MILAGRO FI (2003). DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes Res.*11: 188–194.
- 64.**LOWRY OH, ROSENBROUGH NJ, FARR AL, RANDALL RI (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265-275.

- 65.**LOUIS-SYLVESTRE J (1984). Mécanismes de l'induction de l'hyperphagie et de l'obésité par le régime cafétéria. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 4: 197-204.
- 66.**MAFFEI M, FEI H, LEE GH, DANI C, LEROY P, ZHANG Y, PROENCA R, NEGREL R, AILHAUD G, FRIEDMAN JM. (1995). Increased expression in adipocytes of ob mRNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 92: 6957-6960.
- 67.**MAGEE TR, HAN G, CHERIAN B, KHORRAM O, ROSS MG, DESAI M (2008). Down-regulation of transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor in programmed hepatic lipid dysregulation and inflammation in intrauterine growth-restricted offspring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.199: 271–275.
- 68.**McMILLEN IC, ADAM CL, MUHLHAUSLER BS (2005). Early origins of obesity: programming the appetite regulatory system. *Journal of Physiology*.565: 9–17.
- 69.**MERZOUK H, MEGHELLI-BOUCHENAK M, LOUKIDI B, PROST J, BELLEVILLE J (2000). Impaired serum lipids and lipoproteins in fetal macrosomia related to maternal obesity. *Biology Neonate*. 77: 17-24.
- 70.**MERZOUK S, HICHAMI A, SARI S, MADANI S, MERZOUK H, YAHIA BERROUIGUET A, LENOIR-ROUSSEAUX J, CHABANE SARI N, KHAN NA (2004). Impaired oxidant/Antioxydant status and LDL-Fatty Acid Composition are associated with increased susceptibility to peroxydation of LDL in diabetic patients. *Gen Physio Biophys*. 23: 387-399.
- 71.**MILAGRO FI, CAMPION J, MARTINEZ JA (2006). Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity (Silver Spring)*. 14(7): 1118-1123.
- 72.**MOHN A, CATINO M, CAPANNA R, GIANNINI C, MARCOVECCHIO M, CHIARELLI F (2005). Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-weight loss program. *J Clin Endocrinol Metab*. 90(5): 2653-2658.
- 73.**MORABIA A, RITENBAUGH C, ANTIPATIS VJ (2002). Obesity prevention: the case for action. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 26: 425-436.
- 74.**MOREL Y, BAROUKI R (1999). Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem J*. 342 (3): 481-496.
- 75.**MORENO-ALIAGA MJ, CAMPION J, MILAGRO FI, BERJON A, MARTINEZ JA (2005). Adiposity and proinflammatory state: the chicken or the egg. *Adipocytes*. 1:1–9.

- 76.**MUTLU-TURKOĐLU U, OZTEZCAN S, TELCI A (2003). An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid peroxides in serum of obese woman. *Clin Exp Med.* 2: 171-174.
- 77.**NAPOLI C, GLASS CK, WITZTUM JL, DEUTSCH R, D'ARMIENTO FP, PALINSKI W (1999). Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet.* 354: 1234–1241.
- 78.**NDIAYE M.F (2007). Obésité en Afrique: définition et épidémiologie. *J Afr Hepato Gastroenterol.* 1: 71-75.
- 79.**NIESTEN L, GENEVIEVE B (2007). Recommandations de Bonne Pratique l'obésité chez l'enfant. *Société Scientifique de Médecine Générale.* 1-44.
- 80.**NOUROOZ-ZADEH J, TAJADDINI-SARMADI J, MC CARTHY S. (1996) Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes.* 44: 1768-1774.
- 81.**OLUSI SO (2002). Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26 (9): 1159-1164.
- 82.**OMS (2003). Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale, rapport d'une consultation de l'OMS Genève.1-300.
- 83.**OMS (2009). la nutrition chez le nourrisson et le jeune enfant : rapport de situation quadriennal.1-8.
- 84.**OPARA ES (2002). Oxidative stress, micronutrients, diabetes mellitus and its complications. *J of the Royal Soc for the promotion of Health.* 122: 28-34.
- 85.**OSTLUND I, HAGLUND B, HANSON U (2004). Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 133: 12-16.
- 86.**O'TIERNEY PF, BARKER DJ, OSMOND C, KAJANTIE E, ERIKSSON JG (2009). Duration of breast-feeding and adiposity in adult life. *J Nutr.* 139: 422-425.
- 87.**OULAMARA H, AGLI A N, FRELUT M L (2006). Alimentation, activité physique et surpoids chez des enfants de l'est Algérien. *Cahiers de nutrition et de diététique.* 41 (1): 46-54.
- 88.**OZANNE SE, HALES CN (2004). Fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia.* 47: 1336.
- 89.**PASTRE JOC (2005). Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques. Thèse de doctorat, l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.

- 90.**PERRIN D (2003). Caractérisation de la balance énergétique et de son contrôle monaminergique centrale et périphérique chez un modèle de rat ne développant pas d'obésité, le rat LOU/C. Thèse de Doctorat, Université CLAUDE BERNARD LYON1.
- 91.**PERTICONE F, CERAVOLO R, CANDIGLIOTA M, VENTURA G, IACOPINO S, SINOPOLI F, MATTIOLI PL (2001). Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes*. 50 (1): 159 - 165.
- 92.**PIERCE JD, CACKLER AB, ARNETT MG (2004). Why should you care about free radicals? *RN*. 67: 38-42.
- 93.**PINCEMAIL J, MEURISSE M, LIMET R, DEFRAIGNE JO (1998). Mesure et utilisation des antioxydants en médecine humaine. *Medi Sphere*. 73 : 1-12.
- 94.**PINCEMAIL J, MEURISSE M, LIMET R, DEFRAIGNE JO (1999). Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer. *Medi Sphere*. 97: 29-33.
- 95.**PLAGEMANN A, HARDER T, FRANKE K, KOHLHOFF R (2002). Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 25: 16–22.
- 96.**POIRIER P, DESPRES JP (2003). Obésité et maladies cardiovasculaires. *Medicine sciences*. 19: 943- 949.
- 97.**POIRIER P, ECKEL RH (2000). The heart and obesity. In: FUSTER V, ALEXANDER RW, KING S, O'ROURKE RA, ROBERTS R, WELLENS HJJ. eds. *Hurst's the heart*, 10e ed. New York: McGraw-Hill Companies: 2289-303.
- 98.**PORTHAA B, CHAVEYA A, MAULNYB L, GANGNERAUA MN, BAILBÉA D, DOLZA M, JAMMESB H, RENARDB JP, MOVASSATA J (2009). Des modèles animaux pour étudier l'origine développementale des maladies métaboliques de l'adulte : application à l'étude du risque de diabète. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* .44(2) : 77-84.
- 99.**PRAZNY M, SKRHA J, HILGERTOVA J (1999). Plasma malondialdehyde and obesity: is there a relationship? *Clin Chem Lab Med*. 37:1129-1130.
- 100.**RAUSCH ME, S WEISBERG, P VARDHANA, TORTORIELLO DV (2008). Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *International Journal of Obesity*. 32: 451–463.
- 101.**RAZIN A (1998). CpG methylation, chromatin structure and gene silencing - a three-way connection. *EMBO Journal*. 17: 4905–4908.

- 102.**ROSENBLOOM AL, JOE JR, YOUNG RS, WINTERWE (1999). Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 22: 345-354.
- 103.**SALSBERY PJ, REAGAN PB (2005). Dynamics of early childhood overweight. *Pediatrics*. 116: 1329–1338.
- 104.**SAMUELSSON AM, MATTHEWS PA, ARGENTON M, CHRISTIE MR, MCCONNELL JM, JANSEN EH, PIERSMA AH, OZANNE SE, TWINN DF, REMACLE C (2008). Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension*. 51: 383–392.
- 105.**SAUDAN PP, MARTIN Y (2002). Croissance fœtale, hypertension et insuffisance rénale à l'âge adulte. *Revue Médicale Suisse*. 618 : 1-6.
- 106.**SCHAEFER-GRAF UM, PAWLICZAK J, PASSOW D, HARTMANN R, ROSSI R, BUHRER C, HARDER T, PLAGEMANN A, VETTER K, KORDONOURI O (2005). Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care*. 28: 1745–1750.
- 107.**SCHWARTZ MW, WOODS SC, PORTE DJ, SEELEY RJ, BASKIN DE (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*. 404: 661-671.
- 108.**SULLIVAN EL, GROVE KL, LANGHANS W, GEARY N (2010). Metabolic Imprinting in Obesity: *Frontiers in Eating and Weight Regulation*. Forum Nutr Basel Karger. 63: 186–194.
- 109.**TAYLOR PD, MCCONNELL J, KHAN IY, HOLEMANS K, LAWRENCE KM, ASARE-ANANE H (2005). Impaired glucose homeostasis and mitochondrial abnormalities in offspring of rats fed a fat-rich diet in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: 234–239.
- 110.**TURRENS JF (1997). Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci Rep*. 17: 3-8.
- 111.**UNGER RH (2003). The physiology of cellular liporegulation. *Annu Rev Physiol*. 65: 333-347.
- 112.**UZUN H, KONUKOGLU D, GELISGEN R, ZENGİN K, TASKIN M (2007). Plasma Protein Carbonyl and Thiol Stress Before and After Laparoscopic Gastric Banding in Morbidly Obese Patients. *Obesity Surgery*. 17(10):1367-1373.
- 113.**UZUN H, ZENGİN K, TASKIN M, AYDIN S, SIMSEK G, DARIYERLI N (2004). Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese

patients following open and laparoscopic Swedish adjustable gastric banding. *Obes Surg.* 14: 659–665.

- 114.** VICKERS MH, IKENASIO BA, BREIER BH (2001). IGF-I treatment reduces hyperphagia, obesity and hypertension in metabolic disorders induced by fetal programming. *Endocrinology* 142: 3964–3973.
- 115.** VINCENT HK, POWERS SK, STEWART DJ, SHANELY RA, DEMIREL H, NALTO H (1999). Obesity is associated with increased myocardial oxidative stress. *Int J Obes Relat MetabDisord.* 23: 67-74.
- 116.** VON DIEMEN V, TRINDADE EN, ROBERTO M, TRINDADE M (2006). Experimental model to induce obesity in rats. *Acta Cir Bras.* 21(6): 58-73.
- 117.** WASSMANN S, WASSMANN K, NICKENIG G (2004). Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertention.* 44: 381-386.
- 118.** WELLS JC (2003). Body composition in childhood: effects of normal growth and disease. *Proc Nutr Soc.* 62: 521-528.
- 119.** WEST D, BOOZER C, MOODY D, ATKINSON R (1992). Obesity induced by a high-fat diet in nine strains of inbred mice. *Am J Physiol.* 262: 1025–1032.
- 120.** WEST DB, YORK B (1998). Dietary fat, genetic predisposition, and obesity: lessons from animal models. *Am J Clin Nutr.* 67: 505-512.
- 121.** YAN X, ZHU MJ, XU W, TONG JF, FORD SP, NATHANIELSZ PW, DU M (2010). Up-regulation of Toll-like receptor 4/nuclear factor-kB signaling is associated with enhanced adipogenesis and insulin resistance in fetal skeletal muscle of obese sheep at late gestation. *Endocrinology.* 151: 380–387.
- 122.** ZARROUKI B (2007). Tissu adipeux et inflammation : effet du stress oxydant sur le métabolisme des prostaglandines dans les adipocytes 3T3-L1. Thèse de doctorat. Institut national des sciences appliqués LYON.
- 123.** ZAZZO JF (2002). Stress oxydant au cours des états inflammatoires aigus et des états d'agression : implications pour la pratique clinique. *Nutrition clinique et métabolisme.* 16: 268–274.
- 124.** ZEKRI S, GUERMAZ R, ABROUK S, BROURI M (2008). Journée d'évaluation de l'obésité androïde en Algérie: résultats de 1100 sujets consultés. *La Revue de médecine interne.* 1–55.

# *ANNEXES*

**Tableau A1** : Poids corporel et nourriture ingérée chez les rats témoins et obèses.

	Témoins (T)		Obèses (O)		P (ANOVA)
	TRS	TRC	ORS	ORC	
<b>Poids corporel (g)</b>					
J30	59 ± 2,38 <sup>b</sup>	60,34 ± 3,04 <sup>b</sup>	76,54 ± 4,15 <sup>a</sup>	80 ± 5,45 <sup>a</sup>	0,04
J90	190 ± 4,11 <sup>d*</sup>	220 ± 3,22 <sup>c*</sup>	260 ± 3,66 <sup>b*</sup>	310 ± 3,24 <sup>a*</sup>	0,003
<b>Nourriture ingérée (g/j/rat)</b>					
J90	20 ± 3 <sup>c</sup>	30 ± 2,56 <sup>b</sup>	40 ± 3,55 <sup>a</sup>	40 ± 4,35 <sup>a</sup>	0,02
<b>Apport énergétique (Kcal/j/rat)</b>					
J90	72 ± 4 <sup>c</sup>	151,8 ± 8,50 <sup>b</sup>	144 ± 7,76 <sup>b</sup>	202,4 ± 8,05 <sup>a</sup>	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 6. TRS : ratons de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : ratons de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : ratons de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : ratons de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ... ) sont significativement différentes (P < 0,05). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \* P<0,05.

**Tableau A2** : Poids moyen des organes, exprimé en g, chez les rats témoins et obèses.

	Témoins (T)		Obèses (O)		P (ANOVA)
	TRS	TRC	ORS	ORC	
<b>Poids d'organes (g)</b>					
Foie					
J30	2,84 ± 0,38 <sup>b</sup>	3,19 ± 0,43 <sup>b</sup>	4,95 ± 0,41 <sup>a</sup>	5,23 ± 0,50 <sup>a</sup>	0,03
J90	6,77 ± 0,49 <sup>c*</sup>	7,06 ± 0,35 <sup>c*</sup>	7,82 ± 0,40 <sup>b*</sup>	8,73 ± 0,58 <sup>a*</sup>	0,01
Intestin					
J30	2,15 ± 0,44 <sup>a</sup>	2,56 ± 0,37 <sup>a</sup>	2,66 ± 0,67 <sup>a</sup>	2,70 ± 0,58 <sup>a</sup>	0,34
J90	4,95 ± 0,56 <sup>a*</sup>	4,73 ± 0,47 <sup>a*</sup>	4,83 ± 0,44 <sup>a*</sup>	4,90 ± 0,53 <sup>a*</sup>	0,24
Tissu adipeux					
J30	0,85 ± 0,05 <sup>b</sup>	1,13 ± 0,06 <sup>b</sup>	2,55 ± 0,10 <sup>a</sup>	2,64 ± 0,15 <sup>a</sup>	0,04
J90	2,71 ± 0,06 <sup>d*</sup>	4,87 ± 0,08 <sup>c*</sup>	6,38 ± 0,11 <sup>b*</sup>	7,73 ± 0,09 <sup>a*</sup>	0,01
Muscle					
J30	1,51 ± 0,12 <sup>a</sup>	1,64 ± 0,15 <sup>a</sup>	1,66 ± 0,11 <sup>a</sup>	1,63 ± 0,14 <sup>a</sup>	0,21
J90	2,31 ± 0,22 <sup>a*</sup>	2,42 ± 0,16 <sup>a*</sup>	2,49 ± 0,31 <sup>a*</sup>	2,55 ± 0,28 <sup>a*</sup>	0,15

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ... ) sont significativement différentes (P < 0,05). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \* P<0,05.

**Tableau A3** : Teneurs plasmatiques en glucose, lipides et protéines totales chez les rats témoins et obèses

	Témoins (T)		Obèses (O)		P (ANOVA)
	TRS	TRC	ORS	ORC	
<b>Glucose (g/l)</b>					
J30	0,63 ± 0,03 <sup>b</sup>	0,68 ± 0,06 <sup>b</sup>	1,21 ± 0,07 <sup>a</sup>	1,17 ± 0,05 <sup>a</sup>	0,05
J90	1,11 ± 0,08 <sup>c*</sup>	1,25 ± 0,07 <sup>c*</sup>	2,04 ± 0,11 <sup>b*</sup>	2,97 ± 0,13 <sup>a*</sup>	0,01
<b>Cholestérol (mg/dl)</b>					
J30	62,73 ± 2,23 <sup>b</sup>	67,34 ± 5,11 <sup>b</sup>	134,67 ± 8,21 <sup>a</sup>	137,09 ± 7,34 <sup>a</sup>	0,04
J90	88,67 ± 3,77 <sup>c*</sup>	90,26 ± 7,23 <sup>c*</sup>	166,57 ± 9,22 <sup>b*</sup>	245,51 ± 8,11 <sup>a*</sup>	0,01
<b>Triglycérides (mg/dl)</b>					
J30	50,23 ± 5,27 <sup>b</sup>	56,34 ± 4,32 <sup>b</sup>	89,44 ± 6,66 <sup>a</sup>	92,10 ± 5,22 <sup>a</sup>	0,05
J90	140,36 ± 8,28 <sup>d*</sup>	181,9 ± 6,44 <sup>c*</sup>	199,67 ± 6,54 <sup>b*</sup>	232,13 ± 8,11 <sup>a*</sup>	0,001
<b>Protéines totales (g/l)</b>					
J30	46,12 ± 5,27 <sup>a</sup>	45,23 ± 8,22 <sup>a</sup>	50,22 ± 5,34 <sup>a</sup>	49,26 ± 6,33 <sup>a</sup>	0,12
J90	62,11 ± 6,76 <sup>a*</sup>	65,50 ± 7,03 <sup>a*</sup>	67,65 ± 6,06 <sup>a*</sup>	69,98 ± 8,11 <sup>a*</sup>	0,17

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ... ) sont significativement différentes (P < 0,05). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \* P<0,05.

**Tableau A4 :** Teneurs en protéines et en lipides (mg/g) des organes (foie, intestin, tissu adipeux et muscle) chez les rats témoins et obèses.

	Témoins (T)		Obèses (O)	ORC	P (ANOVA)
	TRS	TRC	ORS		
<b>Cholestérol (mg/g)</b>					
<b>J30</b>					
Foie	8,77±1,03 <sup>a</sup>	8,54±1,32 <sup>a</sup>	8,89±1,11 <sup>a</sup>	10,99± 1,02 <sup>a</sup>	0,21
Intestin	6,80 ±0,89 <sup>a</sup>	6,32±1,05 <sup>a</sup>	6,78±1,04 <sup>a</sup>	6,70± 1,22 <sup>a</sup>	0,33
T.adipeux	7,98 ±0,79 <sup>a</sup>	7,55 ±1,06 <sup>a</sup>	8,11± 1,07 <sup>a</sup>	8,31± 1,31 <sup>a</sup>	0,15
Muscle	5,69± 0,79 <sup>a</sup>	5,88±0,93 <sup>a</sup>	6,02± 1,02 <sup>a</sup>	6,14 ± 0,99 <sup>a</sup>	0,18
<b>J90</b>					
Foie	12,27±1,32 <sup>c*</sup>	15,01 ± 1,88 <sup>c*</sup>	20,85± 1,37 <sup>b*</sup>	28,77± 1 23 <sup>a*</sup>	0,01
Intestin	8,13±1,02 <sup>a*</sup>	8,52 ±1,28 <sup>a*</sup>	9,04± 1,21 <sup>a*</sup>	9,22± 1,01 <sup>a*</sup>	0,23
T.adipeux	8,18±0,88 <sup>a</sup>	8,15±1,16 <sup>a</sup>	8,13 ± 1,03 <sup>a</sup>	8,72± 1,14 <sup>a</sup>	0,26
Muscle	6,38 ± 0,76 <sup>a</sup>	6,30±0,55 <sup>a</sup>	6,33± 0,66 <sup>a</sup>	6,41 ± 0,63 <sup>a</sup>	0,24
<b>Triglycérides (mg/g)</b>					
<b>J30</b>					
Foie	11,97 ± 1,54 <sup>a</sup>	12,22± 1,43 <sup>a</sup>	13,62 ± 2,22 <sup>a</sup>	14,01 ± 2,65 <sup>a</sup>	0,32
Intestin	9,04 ± 1,22 <sup>a</sup>	10,31± 1,31 <sup>a</sup>	10,38± 1,44 <sup>a</sup>	7,75± 1,36 <sup>a</sup>	0,25
T.adipeux	24,54 ± 2,38 <sup>b</sup>	26,78± 2,76 <sup>b</sup>	44,16± 2,31 <sup>a</sup>	47,07 ± 3,54 <sup>a</sup>	0,04
Muscle	15,36± 1,56 <sup>a</sup>	15,66 ±1,66 <sup>a</sup>	16,03± 1,86 <sup>a</sup>	15,41± 1,41 <sup>a</sup>	0,26
<b>J90</b>					
Foie	24,05± 1,32 <sup>b*</sup>	25,97± 1,88 <sup>b*</sup>	48,09± 2,31 <sup>a*</sup>	47,12 ± 2,03 <sup>a*</sup>	0,04
Intestin	13,18 ± 1,54 <sup>a*</sup>	14,45 ± 1,96 <sup>a*</sup>	14,25± 1,77 <sup>a*</sup>	13,98 ± 1,62 <sup>a*</sup>	0,16
T.adipeux	34,51± 2,48 <sup>c*</sup>	35,01± 2,39 <sup>c*</sup>	45,16± 2,62 <sup>b</sup>	60,91± 2,55 <sup>a*</sup>	0,01
Muscle	18,09 ± 1,22 <sup>a*</sup>	18,06 ±1,54 <sup>a*</sup>	19,77±1,67 <sup>a</sup>	20,87± 2,02 <sup>a*</sup>	0,22

<b>Protéines totales (mg/g)</b>					
<b>J30</b>					
Foie	88,18 ± 5,66 <sup>a</sup>	83,05 ± 6,72 <sup>a</sup>	88,23 ± 4,88 <sup>a</sup>	86,57 ± 6,71 <sup>a</sup>	0,27
Intestin	60,56 ± 1,57 <sup>a</sup>	59,39 ± 1,87 <sup>a</sup>	60,22 ± 1,77 <sup>a</sup>	60,63 ± 1,83 <sup>a</sup>	0,33
T.adipeux	20,54 ± 2,32 <sup>a</sup>	18,45 ± 2,03 <sup>a</sup>	19,34 ± 2,54 <sup>a</sup>	20,36 ± 2,31 <sup>a</sup>	0,21
Muscle	70,54 ± 3,43 <sup>a</sup>	68,37 ± 2,78 <sup>a</sup>	70,11 ± 2,38 <sup>a</sup>	70,67 ± 3,37 <sup>a</sup>	0,18
<b>J90</b>					
Foie	120,76 ± 6,73 <sup>a*</sup>	123,98 ± 6,72 <sup>a*</sup>	120,68 ± 7,82 <sup>a*</sup>	127,55 ± 8,22 <sup>a*</sup>	0,28
Intestin	67,59 ± 4,32 <sup>a*</sup>	70,81 ± 5,56 <sup>a*</sup>	70,75 ± 5,64 <sup>a*</sup>	70,64 ± 4,62 <sup>a*</sup>	0,15
T.adipeux	25,15 ± 3,23 <sup>a</sup>	21,39 ± 2,43 <sup>a</sup>	20,20 ± 3,04 <sup>a</sup>	22,32 ± 2,32 <sup>a*</sup>	0,20
Muscle	80,19 ± 5,62 <sup>a*</sup>	84,09 ± 3,44 <sup>a*</sup>	84,65 ± 4,22 <sup>a*</sup>	84,74 ± 4,77 <sup>a*</sup>	0,24

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ... ) sont significativement différentes (P < 0,05). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \* P<0,05.

**Tableau A5 :** Marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut oxydant chez les rats témoins et obèses

	Témoins (T)		Obèses (O)		P (ANOVA)
	TRS	TRC	ORS	ORC	
<b>Malondialdéhydes (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>					
<b>Plasma</b>					
J30	1,23 $\pm$ 0,13 <sup>b</sup>	1,37 $\pm$ 0,20 <sup>b</sup>	2,56 $\pm$ 0,33 <sup>a</sup>	2,63 $\pm$ 0,21 <sup>a</sup>	0,05
J90	2,55 $\pm$ 0,21 <sup>d*</sup>	4,65 $\pm$ 0,33 <sup>c*</sup>	5,44 $\pm$ 0,43 <sup>b*</sup>	8,14 $\pm$ 0,53 <sup>a*</sup>	0,001
<b>Lysat érythrocytaire</b>					
J30	1,14 $\pm$ 0,32 <sup>b</sup>	1,53 $\pm$ 0,22 <sup>b</sup>	3,37 $\pm$ 0,54 <sup>a</sup>	3,39 $\pm$ 0,42 <sup>a</sup>	0,04
J90	2,86 $\pm$ 0,33 <sup>c*</sup>	2,65 $\pm$ 0,22 <sup>c*</sup>	7,62 $\pm$ 0,45 <sup>b*</sup>	9,99 $\pm$ 0,65 <sup>a*</sup>	0,01
<b>Hydroperoxydes (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>					
<b>Plasma</b>					
J30	2,49 $\pm$ 0,33 <sup>b</sup>	2,36 $\pm$ 0,24 <sup>b</sup>	5,44 $\pm$ 0,56 <sup>a</sup>	5,21 $\pm$ 0,42 <sup>a</sup>	0,03
J90	3,87 $\pm$ 0,47 <sup>c*</sup>	3,33 $\pm$ 0,65 <sup>c*</sup>	6,36 $\pm$ 0,76 <sup>b*</sup>	9,99 $\pm$ 0,53 <sup>a*</sup>	0,01
<b>Lysat érythrocytaire</b>					
J30	3,04 $\pm$ 0,28 <sup>a</sup>	3,49 $\pm$ 0,39 <sup>a</sup>	3,47 $\pm$ 0,33 <sup>a</sup>	3,36 $\pm$ 0,54 <sup>a</sup>	0,16
J90	4,14 $\pm$ 0,58 <sup>c*</sup>	3,95 $\pm$ 0,66 <sup>c</sup>	6,11 $\pm$ 0,71 <sup>b*</sup>	10,16 $\pm$ 0,88 <sup>a*</sup>	0,01
<b>Protéines carbonylées (mmol/l)</b>					
<b>Plasma</b>					
J30	0,44 $\pm$ 0,05 <sup>b</sup>	0,55 $\pm$ 0,08 <sup>b</sup>	1,23 $\pm$ 0,22 <sup>a</sup>	1,38 $\pm$ 0,21 <sup>a</sup>	0,05
J90	1,62 $\pm$ 0,32 <sup>c*</sup>	1,36 $\pm$ 0,33 <sup>c*</sup>	2,68 $\pm$ 0,48 <sup>b*</sup>	3,45 $\pm$ 0,50 <sup>a*</sup>	0,01
<b>Lysat érythrocytaire</b>					
J30	0,39 $\pm$ 0,04 <sup>b</sup>	0,42 $\pm$ 0,06 <sup>b</sup>	1,76 $\pm$ 0,27 <sup>a</sup>	1,66 $\pm$ 0,32 <sup>a</sup>	0,04
J90	1,56 $\pm$ 0,11 <sup>c*</sup>	1,58 $\pm$ 0,10 <sup>c*</sup>	2,47 $\pm$ 0,52 <sup>b*</sup>	3,73 $\pm$ 0,43 <sup>a*</sup>	0,02

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ... ) sont significativement différentes (P < 0,05). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \* P<0,05

**Tableau A6 :** Marqueurs du statut oxydant au niveau des organes chez les rats témoins et obèses.

	Témoins (T)		Obèses (O)		P (ANOVA)
	TRS	TRC	ORS	ORC	
<b>Malondialdéhyde (nmol/g)</b>					
<b>J30</b>					
Foie	3,35 ± 0,23 <sup>b</sup>	3,05 ± 0,28 <sup>b</sup>	5,23 ± 0,33 <sup>a</sup>	5,29 ± 0,43 <sup>a</sup>	0,05
Intestin	1,26 ± 0,31 <sup>a</sup>	1,43 ± 0,35 <sup>a</sup>	1,56 ± 0,30 <sup>a</sup>	1,58 ± 0,28 <sup>a</sup>	0,23
T.adipeux	1,06 ± 0,06 <sup>b</sup>	1,22 ± 0,14 <sup>b</sup>	1,63 ± 0,20 <sup>a</sup>	1,68 ± 0,17 <sup>a</sup>	0,04
Muscle	2,39 ± 0,22 <sup>a</sup>	2,47 ± 0,26 <sup>a</sup>	2,52 ± 0,32 <sup>a</sup>	2,45 ± 0,36 <sup>a</sup>	0,33
<b>J90</b>					
Foie	3,16 ± 0,33 <sup>c</sup>	3,45 ± 0,28 <sup>c</sup>	5,81 ± 0,32 <sup>b</sup>	6,87 ± 0,33 <sup>a*</sup>	0,01
Intestin	1,49 ± 0,26 <sup>a</sup>	1,41 ± 0,34 <sup>a</sup>	1,37 ± 0,38 <sup>a</sup>	1,47 ± 0,27 <sup>a</sup>	0,22
T.adipeux	1,39 ± 0,32 <sup>c</sup>	1,31 ± 0,27 <sup>c</sup>	4,55 ± 0,47 <sup>b*</sup>	5,81 ± 0,29 <sup>a*</sup>	0,01
muscle	1,61 ± 0,42 <sup>a*</sup>	1,59 ± 0,31 <sup>a*</sup>	1,53 ± 0,33 <sup>a*</sup>	1,64 ± 0,11 <sup>a*</sup>	0,15
<b>Hydroperoxydes (nmol/g)</b>					
<b>J30</b>					
Foie	2,56 ± 0,22 <sup>b</sup>	2,44 ± 0,31 <sup>b</sup>	4,11 ± 0,35 <sup>a</sup>	4,08 ± 0,28 <sup>a</sup>	0,04
Intestin	2,31 ± 0,34 <sup>b</sup>	2,32 ± 0,26 <sup>b</sup>	4,53 ± 0,42 <sup>a</sup>	4,56 ± 0,37 <sup>a</sup>	0,05
T.adipeux	3,40 ± 0,27 <sup>b</sup>	3,51 ± 0,18 <sup>b</sup>	5,43 ± 0,38 <sup>a</sup>	5,55 ± 0,26 <sup>a</sup>	0,05
Muscle	1,70 ± 0,12 <sup>a</sup>	1,76 ± 0,20 <sup>a</sup>	1,86 ± 0,23 <sup>a</sup>	1,92 ± 0,16 <sup>a</sup>	0,32
<b>J90</b>					
Foie	3,28 ± 0,23 <sup>d*</sup>	4,22 ± 0,16 <sup>c*</sup>	5,12 ± 0,22 <sup>b*</sup>	6,83 ± 0,25 <sup>a*</sup>	0,001
Intestin	2,72 ± 0,33 <sup>c</sup>	4,09 ± 0,26 <sup>b*</sup>	4,65 ± 0,23 <sup>b</sup>	5,93 ± 0,32 <sup>a*</sup>	0,01
T.adipeux	3,78 ± 0,27 <sup>d</sup>	6,13 ± 0,30 <sup>c*</sup>	7,76 ± 0,19 <sup>b*</sup>	8,83 ± 0,40 <sup>a*</sup>	0,001
muscle	2,11 ± 0,22 <sup>d*</sup>	6,12 ± 0,31 <sup>c*</sup>	7,42 ± 0,34 <sup>b*</sup>	8,72 ± 0,42 <sup>a*</sup>	0,001

<b>Protéines carbonylées (nmol/g)</b>					
<b>J30</b>					
Foie	2,46 ±0,22 <sup>b</sup>	2,55 ±0,25 <sup>b</sup>	3,27 ±0,26 <sup>a</sup>	3,54 ±0,32 <sup>a</sup>	0,05
Intestin	2,01 ±0,16 <sup>a</sup>	2,16 ±0,18 <sup>a</sup>	2,32 ±0,22 <sup>a</sup>	2,41 ±0,20 <sup>a</sup>	0,24
T.adipeux	1,42 ±0,18 <sup>a</sup>	1,53 ±0,17 <sup>a</sup>	1,56 ±0,18 <sup>a</sup>	1,49 ±0,22 <sup>a</sup>	0,15
Muscle	1,32 ±0,11 <sup>a</sup>	1,38 ±0,10 <sup>a</sup>	1,43 ±0,14 <sup>a</sup>	1,46 ±0,27 <sup>a</sup>	0,26
<b>J90</b>					
Foie	3,14 ±0,24 <sup>b*</sup>	6,66±0,33 <sup>a*</sup>	6,64 ±0,41 <sup>a*</sup>	6,97 ±0,36 <sup>a*</sup>	0,05
Intestin	2,40 ±0,22 <sup>a</sup>	2,55 ±0,28 <sup>a</sup>	2,64 ±0,37 <sup>a</sup>	2,61 ±0,29 <sup>a</sup>	0,33
T.adipeux	1,64 ±0,22 <sup>a</sup>	1,67 ±0,17 <sup>a</sup>	1,83 ±0,20 <sup>a</sup>	1,86 ±0,24 <sup>a</sup>	0,26
muscle	1,79 ±0,14 <sup>a</sup>	1,87 ±0,27 <sup>a</sup>	1,65 ±0,26 <sup>a</sup>	1,68 ±0,21 <sup>a</sup>	0,28

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ... ) sont significativement différentes (P < 0,05). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \* P<0,05.

**Tableau A7** : Marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut antioxydant.

	Témoin (T)		Obèse (O)		P (ANOVA)
	TRS	TRC	ORS	ORC	
<b>Catalase érythrocytaire (U/min/ml)</b>					
J30	80,11±5,33 <sup>b</sup>	85,35±6,03 <sup>b</sup>	135,67±6,78 <sup>a</sup>	140,72±8,29 <sup>a</sup>	0,04
J90	119,30±7,11 <sup>c*</sup>	176,25±8,03 <sup>b*</sup>	175,03±5,66 <sup>b*</sup>	233,22±9,14 <sup>a*</sup>	0,01
<b>ORAC (UI)</b>					
J30	4,75±0,21 <sup>a</sup>	4,68±0,30 <sup>a</sup>	3,26±0,18 <sup>b</sup>	3,21±0,19 <sup>b</sup>	0,05
J90	3,85±0,11 <sup>a*</sup>	2,45±0,10 <sup>b*</sup>	2,01±0,08 <sup>c*</sup>	1,46±0,14 <sup>d*</sup>	0,001
<b>Vit C (µg/ml)</b>					
J30	14,31±1,22 <sup>a</sup>	15,72±2,03 <sup>a</sup>	16,43±2,55 <sup>a</sup>	16,33±2,37 <sup>a</sup>	0,31
J90	20,85±2,18 <sup>a*</sup>	11,32±1,21 <sup>b*</sup>	8,05±1,02 <sup>c*</sup>	5,66±1,11 <sup>d*</sup>	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ... ) sont significativement différentes (P < 0,05). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \* P<0,05.

**Tableau A8 :** Marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les rats témoins et obèses.

	<b>Témoin (T)</b>		<b>Obèse (O)</b>		<b>P (ANOVA)</b>
	<b>TRS</b>	<b>TRC</b>	<b>ORS</b>	<b>ORC</b>	
<b>DC i (µmol/l)</b>					
J30	24,35±3,22 <sup>a</sup>	25,51±3,05 <sup>a</sup>	26,43±2,77 <sup>a</sup>	28,93±3,03 <sup>a</sup>	0,11
J90	28,52±1,06 <sup>b</sup>	27,43±1,11 <sup>b</sup>	33,48±1,26 <sup>a*</sup>	34,25±1,14 <sup>a*</sup>	0,05
<b>DC max (µmol/l)</b>					
J30	37,55±2,14 <sup>b</sup>	36,32±1,32 <sup>b</sup>	47,65±1,22 <sup>a</sup>	49,04±1,33 <sup>a</sup>	0,05
J90	43,57±1,67 <sup>b*</sup>	44,52±1,50 <sup>b*</sup>	56,72±1,87 <sup>a*</sup>	58,92±2,02 <sup>a*</sup>	0,04
<b>T lag (min)</b>					
J30	30,45±2,16 <sup>a</sup>	32,50±2,02 <sup>a</sup>	25,02±2,11 <sup>b</sup>	23,37±1,78 <sup>b</sup>	0,05
J90	33,56±1,62 <sup>a</sup>	36,22±2,31 <sup>a</sup>	26,74±1,28 <sup>b</sup>	24,02±2,02 <sup>b</sup>	0,05
<b>T max (min)</b>					
J30	70±5,98 <sup>a</sup>	76,03±6,07 <sup>a</sup>	68,90±5,63 <sup>a</sup>	72,03±4,52 <sup>a</sup>	0,29
J90	120±450 <sup>a*</sup>	118±3,06 <sup>a*</sup>	103,50±3,11 <sup>b*</sup>	100,52±3,41 <sup>b*</sup>	0,05
<b>Taux d'oxydation (µmol/l/min)</b>					
J30	0,33 ± 0,03 <sup>b</sup>	0,34 ± 0,04 <sup>b</sup>	0,43 ± 0,02 <sup>a</sup>	0,41 ± 0,03 <sup>a</sup>	0,03
J90	0,20 ± 0,04 <sup>b*</sup>	0,21 ± 0,04 <sup>b*</sup>	0,31 ± 0,02 <sup>a*</sup>	0,33 ± 0,03 <sup>a*</sup>	0,04

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 6. TRS : rats de mères témoins sevrés régime standard ; TRC : rats de mères témoins sevrés régime cafeteria ; ORS : rats de mères obèses sevrés régime standard ; ORC : rats de mères obèses sevrés régime cafeteria. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (TRS, TRC, ORS, ORC) à chaque temps (J30, J90) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ... ) sont significativement différentes (P < 0,05). La comparaison des moyennes entre J30 et J90 dans chaque lot est effectuée par le test « t » de student : \* P<0,05.