



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN

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

Département de biologie

Laboratoire de recherche

Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

THESE

Présentée par : **Mme LAISSOUF Ahlem**

En vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat

En Physiologie et Biochimie de la Nutrition

Thème

Effets du régime cafeteria enrichi en huile de lin sur le métabolisme lipidique et le statut oxydant/ antioxydant chez le rat Wistar âgé

Président :	MERZOUK Hafida	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie
Examineur :	BOUANANE Samira	MCA	Université de Tlemcen, Algérie
Examineur :	SLIMANI Miloud	Professeur	Université de SAIDA, Algérie
Examineur :	AOUES Abdelkader	Professeur	Université d'Oran, Algérie
Examineur :	AIT YAHIA Dalila	Professeur	Université d'Oran, Algérie
Promotrice :	MOKHTARI Nassima	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie

Année Universitaire : 2013-2014

REMERCIEMENTS

J'aimerais en tout premier lieu adresser ma plus sincère gratitude à ma directrice de thèse Professeur **SOULIMANE-MOKHTARI Nassima**, Je lui suis également reconnaissante pour le temps conséquent qu'elle m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie. J'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude pour cela. Son soutien s'est avéré déterminant pour mener ce travail à terme.

Si aujourd'hui, je suis parvenue à achever ma thèse, c'est grâce à son encadrement et ses encouragements. Je lui exprime mon admiration pour ses grandes qualités tant scientifiques qu'humaines. Mille mercis pour votre soutien, vos conseils, votre enseignement et votre confiance inébranlable.

Je tiens à exprimer ma gratitude et mon respect aux membres du jury.

Je commence d'abord par madame **MERZOUK Hafida** professeur des universités et Directrice du Laboratoire de Recherche Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition qui a accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme président de Jury. Elle n'a épargné aucun effort pour que ce travail s'effectue dans les meilleures conditions. Ce travail est le fruit de votre inspiration. Soyez rassurée de ma profonde gratitude et merci de m'avoir offert l'opportunité et le privilège de travailler à vos côtés au sein de votre laboratoire.

Je remercie infiniment professeur **BOUANANE Samira** pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de juger cette thèse et d'être examinateur.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude au professeur **AIT YAHIA Dalila** qui a accepté de faire partie du jury en tant qu'examineur.

Mes vifs remerciements vont également au professeur **SLIMANI Miloud** qui m'a fait l'honneur d'examiner mon travail et de participer au jury.

J'adresse également mes sincères remerciements au professeur **AOUES Abdelkader** pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger ce travail.

Je tiens également à adresser ma sincère reconnaissance à **Mr MERZOUK Sid Ahmed**, par son dévouement et intérêt à mon projet recherche et soutien scientifique tout au long de ce travail, son implication, ses critiques constructives dans le domaine des statistiques, ses encouragements, qui ont tous contribué à la réalisation d'un travail de grande qualité.

Je remercie également toute l'équipe du laboratoire UPRES lipides, Faculté des sciences Gabriel, Université de Bourgogne Dijon, France.

Je tiens enfin à remercier tous ceux qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à la réalisation de cette thèse.

RESUME

L'obésité est associée à des troubles métaboliques et un stress oxydatif intense qui peuvent être aggravés avec l'âge. Le but de cette étude est de tester l'effet bénéfique de l'huile de lin qui est riche en acides gras polyinsaturés de la famille n-3 (AGPI n-3) sur les désordres du métabolisme lipidique et du statut redox induit par le régime cafeteria (hyperlipidique et hypercalorique) chez les rats wistar âgés. Les rats âgés sont répartis en six groupes nourris par le régime témoin (standard) enrichi ou non en huile de lin à (2,5% ou 5%) et d'autres par le régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin aux deux concentrations également. Les sacrifices sont effectués sur les rats après deux mois de régime. Des prélèvements sanguins et d'organes (foie, tissu adipeux, muscle, intestin) sont effectués afin de déterminer les modifications du métabolisme des lipides et du statut redox. Les résultats obtenus montrent que le régime cafeteria induit une obésité, une hyperglycémie, et une hyperlipidémie avec altération de la composition en acides gras du sérum et des organes chez les rats wistar âgés. De plus, une altération du statut redox est notée chez ces rats qui montrent une augmentation des teneurs plasmatiques et tissulaires en malondialdéhyde (MDA), protéines carbonylées (PCAR) et des marqueurs de l'oxydation des lipoprotéines, une diminution de la vitamine C et une modification des activités de la catalase et le glutathion avec réduction au niveau du plasma et augmentation au niveau du foie et du muscle en faveur d'un stress oxydatif évident. La supplémentation du régime en huile de lin entraîne une réduction du poids corporel, une diminution de la glycémie et des teneurs en cholestérol et triglycérides sériques et des lipoprotéines, et module les activités enzymatiques intervenant dans le métabolisme des lipides (LPL, LCAT, LHS). La composition en acides gras au niveau du foie, tissu adipeux et du sérum est également corrigée. Le statut oxydant/antioxydant montre une amélioration caractérisée par une augmentation des activités des enzymes antioxydantes et de la vitamine C et une diminution de taux de MDA, des hydroperoxydes et des protéines carbonylées et des marqueurs de l'oxydation des lipoprotéines. En conclusion, les altérations du métabolisme lipidique et du statut redox sont majorées par l'obésité pendant le vieillissement. L'huile de lin améliore ces troubles grâce à sa richesse en (AGPI n-3). Donc une prévention précoce d'ordre nutritionnel convenable est nécessaire pour limiter le développement des maladies chroniques.

Mots clés: obésité, rats âgés, régime cafeteria, statut oxydant/antioxydant, AGPI.

Abstract

Obesity is associated with metabolic disorders and intense oxidative stress that can be aggravated with age. The purpose of this study was to test the beneficial effect of linseed oil which is rich in polyunsaturated fatty acids n-3 (n-3 PUFA) on disorders of lipid metabolism and redox status induced by cafeteria diet (high fat and high calorie) in the aged wistar rats. Aged rats were divided into six groups fed in the control diet (standard) enriched or not in linseed oil at (2.5% or 5%) and other groups by the cafeteria diet enriched or not with linseed oil with the same concentrations. The sacrifices are performed on rats after two months of diet. Blood samples and organs (liver, adipose tissue, muscle, intestine) were performed to determine changes in lipid metabolism and redox status. Results show that the cafeteria diet induced obesity, hyperglycemia and hyperlipidemia with the alteration of fatty acid composition of serum and organs in the aged wistar rats. In addition , alteration of redox status is observed in these rats showed increased plasma and tissue levels of malondialdehyde (MDA), protein carbonyl (PCAR) and markers of lipoprotein oxidation , a decrease in vitamin C and a change in activities of catalase and glutathione with reduction in plasma and increases in liver and muscle for a clear oxidative stress . Supplementation with flaxseed oil causes a reduction in body weight, a decrease in blood glucose levels, cholesterol , serum triglycerides and lipoproteins and modulates enzyme activities involved in lipid metabolism (LPL, LCAT, LHS). The fatty acids composition in liver, adipose tissue and serum is also corrected. Oxidant /antioxidant status showed an improvement characterized by increased activities of antioxidant enzymes, vitamin C and decreased levels of MDA, hydroperoxides, (protein carbonyl and markers of lipoprotein oxidation). In conclusion, alterations in lipid metabolism and redox status are increased by obesity during aging. Flaxseed oil rich in PUFA improves these disorders. So earlier prevention through the appropriate nutritional diet is necessary to limit the development of chronic diseases.

Key words: obesity, aged rats, cafeteria diet, oxydant/antioxydant status, PUFA.

ملخص

ترتبط السمنة بعدة تعقيدات أيضية تزداد سوءا مع التقدم في السن. تهدف هذه الدراسة أساسا إلى اختبار التأثيرات الإيجابية لزيت الكتان الغني بالأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة على أيض الدهون، البروتينات، السكريات، وأيضا الوضع التأكسدي الذي يسببه النظام الغذائي كافتيريا (عالية الدهون و السعرات الحرارية) على الفئران المسنة من نوع ويستار. تم تقسيم الفئران المسنة إلى ستة مجموعات اتبعت نظاما غذائيا عاديا أو حمية كافتيريا المضاف له أو لا زيت الكتان بنسبة (2,5% أو 5%) بعد شهرين من النظام الغذائي ثم إجراء التضحيات على الفئران وفحص عينات الدم والأعضاء المتمثلة في (الكبد، الأنسجة الدهنية، العضلات و الأمعاء) وذلك من أجل تحديد التغييرات الحاصلة في أيض الدهون وحالة الأكسدة. أظهرت النتائج أن النظام الغذائي كافتيريا يؤدي إلى الإفراط في الأكل مما يسبب الزيادة في وزن الجسم والنسج الشحمي وتشبعه بالدهون وأيضا إلى اضطرابات في الوضع التأكسدي. استهلاك غذاء غني بزيت الكتان يؤدي إلى تخفيض وزن الجسم، انخفاض نسبة السكر في الدم وكذلك الكوليسترول والدهون الثلاثية والبروتينات الدهنية و تنظيم أنشطة إنزيمات التمثيل الغذائي للدهون (LPL,LCAT,LHS) إضافة إلى تصحيح تكوين الأحماض الدهنية في المصل، الكبد، والأنسجة الدهنية و تحسين الوضع التأكسدي من خلال زيادة أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة، وفيتامين C و انخفاض النسب البلازمية والنسجية لل PCAR, MDA و علامات أكسدة البروتين الدهني ختاما إضطرابات أيض الدهون وحالة الأكسدة تزداد مع السمنة و التقدم في السن. زيت الكتان الغني بالأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة يخفف من هذه الاضطرابات و عليه فإن الوقاية المبكرة من خلال التغذية المناسبة على وجه الخصوص بعد أمرا ضروريا للحد من تطور الأمراض المزمنة.

الكلمات المفتاحية: السمنة، الفئران المسنة، حمية كافتيريا، الوضع التأكسدي، الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة

DEDICACES

Avec l'aide de Dieu le tout puissant clément et miséricordieux, j'ai pu accomplir ce travail que je dédie :

A ma chère mère

En témoignage de ma profonde gratitude et de mon incontestable reconnaissance, pour tous les sacrifices qu'elle me contente, toute la confiance qu'elle m'accorde et tout l'amour dont elle m'entoure.

A mon cher père

En exprimant ma gratitude, mon profond amour et ma passion, pour sa confiance, son soutien moral et matériel et pour son amour infini.

A mon mari Amar

A mon fils Mustapha Anés et à ma belle famille

A Hanane, Assia , Amina , Dalel et Mamia

*A toute **ma famille** et mes amis*

*A tous **les enseignants et enseignantes** qui ont contribué à ma formation.*

A tous ceux qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à l'élaboration de ce travail.

Le travail exposé dans cette thèse de doctorat a fait l'objet de publication scientifique et a été présenté par communications lors des congrès scientifiques nationaux et internationaux

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

LAISSOUF A, MOKHTARI-SOULIMANE N, MERZOUK H, BENHABIB N (2013). Dietary flaxseed oil supplementation improves the oxidant antioxidant status in obese aged rats. *International journal of medicine and pharmaceutical sciences*, 3(2): 87-94.

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

1 er Congrès International De La Société Algérienne de Nutrition. 05-06 décembre, 2012, Oran, Algérie.

LAISSOUF A, KHOLKHAL F, AYAD A, MOKHTARI SOULIMANE N, MERZOUK H (2012). L'effets du régime cafeteria enrichi en huile de lin sur le statut oxydant/antioxydant chez des rats wistar âgés.

Congrès international IWIB4 10-11 avril 2013 Tlemcen, Algérie.

LAISSOUF A, MOKHTARI N, MERZOUK H (2013). Therapeutic effect of linseed oil (*Linum usitatissimum*) on lipoprotein lipase and hyperglycemia in the management of obesity.

3ème Congrès International sur les Molécules bioactives, Aliments fonctionnels et Maladies Associées au Stress Oxydant .21-23 Mars, 2014, Hammamet, Tunisie

LAISSOUF A, MOKHTARI N, MERZOUK H (2014). L'effet du régime cafeteria enrichi en huile de lin « *linum usitatissimum* » sur le stress oxydatif chez des rats wistar âgés.

Congrès nationale IVème journées scientifiques de la faculté des sciences de la nature et de la vie, 9-10 Avril 2013 Mostaganem, Algérie

LAISSOUF A, MOKHTARI N, MERZOUK H (2013). L'effet du régime cafeteria enrichie en huile de lin « *Linum usitatissimum* » sur le poids corporel et le métabolisme lipidique chez des rats wistar âges

First seminar in engineering, health and analysis (SEHA) 05 may 2013, Alger, Algérie.

LAISSOUF A, MOKHTARI SOULIMANE N, MERZOUK H (2013). L'effet thérapeutique de huile de lin (*Linum Usitatissimum*) sur l'hyperglycémie et l'hypercholestérolémie chez des rats wistar obèses.

Forum sur le développement des sciences de la vie et de l'univers 14-15 Mai 2013, Tlemcen, Algérie.

LAISSOUF A, MOKHTARI N, MERZOUK H (2013). L'effet d'enrichissement en huile de lin « *Linum usitatissimum* » sur le malodialdéhyde plasmatique et tissulaire chez des rats wistar obèse.

LISTE DES ABREVIATIONS

- Acétyl CoA** : Acétyl-coenzyme A
- ADN** : Acide désoxy ribonucléique
- AG** : Acide gras
- AGE** : Acide gras essentiels
- AGL** : Acide gras libre
- AGMI** : Acides gras monoinsaturés
- AGPI** : Acides gras polyinsaturés
- AGS** : Acides gras saturés
- ALA** : Acide alpha-linolénique
- AKT** : kinases sérine/thréonine
- C** : Rats sous régime standard
- CAF** : Rats sous régime cafeteria
- CAFL2,5%** : Rats sous régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%
- CAFL5%** : Rats sous régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5%
- CL2,5%** : Rats sous régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%
- CL5%** : Rats sous régime standard enrichi en huile de lin à 5%
- CPG** : Chromatographie en phase gazeuse
- CRP** : Protéine C réactive
- CT** : Cholestérol total
- CuSO₄** : Sulfate de cuivre
- Cu-Zn SOD** : Superoxyde dismutase à cuivre-zinc
- DHA** : Acide docosahexanoïque
- DIC** : Diènes conjuguées
- DNPH** : 2,4-Dinitrophénylhydrazine
- DTC** : Dinitrophenylhydrazine- Thiourée- Cuivre
- EBP** : Echancer binding proteins
- EDTA** : Acide éthylène diamine tétraacétique
- EPA** : Acide eicosapentaénique
- ERO** : Espèces réactives de l'oxygène

FAS: Fatty acid synthase

GOD: Glucose oxydase

GR : glutathion réductase

GSH : Glutathion réduit

GSH-Px : glutathion peroxydase

GSSG : glutathion oxydé

HCL : Acide chlorhydrique

HDL : Lipoprotéine de densité haute

HDL-C : Cholestérol des lipoprotéines de densité haute

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

IL-6 : Interleukine-6

IMC : Indice de masse corporelle

IR : Insulino résistance

IRS1 : Substrats des récepteurs à l'insuline

LCAT: Lécithine cholesterol acyl transférase

LDL : Lipoprotéine de densité basse

LDL-C : Cholestérol des lipoprotéines de densité basse

LHS : Lipase hormono-sensible

LPL : Lipoprotéine lipase

MDA : Malondialdéhyde

MgCl₂ : Chlorure de magnésium

Mn- SOD : Superoxyde dismutase à manganèse

NADP : Nicotinamideadéninedinucléotidephosphate

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit

NaN₃ : Sodium Azide

Na₂EDTA : Disodiumacide éthylène diamine tétraacétique

NO: Monoxyde d'azote

OH: Radical hydroxyle

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONOO⁻ : Peroxynitrite

PBS : Tampon phosphate

PCAR : Protéines carbonylées

PH : Potentiel d'hydrogène

PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor

ROOH: Alkylhydroperoxydes

ROO⁻ : Radical peroxyde

SDS: Dodécylsulfate de sodium

SOD: Superoxyde dismutase

TBA: Acide thiobarbiturique

TBARS : thiobarbituric acid-reactive substances

TCA: Acide trichloroacétique

TG: Triglycérides

T (lag): Phase de latence

T (max): Temps d'oxydation maximal

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

Vit C: Vitamine C

Vit E: Vitamine E

VLDL: Lipoprotéine de densité très basse

VLDL-C: Cholestérol des lipoprotéines de densité très basse

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Déterminants de l'obésité	07
Figure 2: 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	09
Figure 3: La double vie des espèces réactives de l'oxygène (ERO) : pléiotropie contradictoire et compromis	13
Figure 4: Principales sources cellulaires de radicaux libres	18
Figure 5: Biosynthèse des acides gras polyinsaturés et de leurs dérivés	20
Figure 6: Effet des oméga-3 sur le dysfonctionnement du tissu adipeux associé à l'obésité	23
Figure 7: Poids corporel, nourriture ingérés et apport énergétique chez les différents lots de rats	36
Figure 8: Teneurs plasmatiques en glycémie créatinine et en urée chez les différents lots de rats	37
Figure 9: Teneurs en cholestérol (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats	40
Figure 10: Teneurs en triglycérides (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats	41
Figure 11 : Teneurs en protéines (mg/dl) des lipoprotéines chez les différents lots de rats	44
Figure 12 : Poids des organes chez les différents lots de rats	46
Figure 13: Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats	48
Figure 14: Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats	49
Figure 15: Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats	51
Figure 16: Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats	52
Figure 17: Activités des enzymes lipoprotéine lipases des organes des différents lots de rats	58
Figure 18: Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) du plasma des différents lots de rats	59
Figure19: Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux des différents lots de rats	60
Figure 20 : Teneurs en vitamine C sérique et en glutathion érythrocytaire et activité de l'enzyme érythrocytaire catalase chez les différents lots de rats	62
Figure 21: Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats	64
Figure 22: Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats	65
Figure 23: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de	67

rats

Figure 24: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rat 70

Figure 25 : Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rats 71

Figure 26 : Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de l'intestin chez les différents lots de rats 72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Composition des régimes consommés par les rats	25
Tableau 2 : Indice d'adiposité	
Tableau 3: Compositions en acides gras des lipides totaux sériques chez les différents lots de rats	45
Tableau 4: Composition en acides gras des lipides hépatiques chez les différents lots de rats	55
Tableau 5: Composition en acides gras des lipides du tissu adipeux chez les différents lots de rats	56

LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXES

Tableau A1: Poids corporel, nourriture ingérés et apport énergétique chez les différents lots de rats	121
Tableau A2: Teneurs plasmatiques en glycémie créatinine et en urée chez les différents lots de rats	122
Tableau A3: Teneurs en cholestérol (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats	123
Tableau A4: Teneurs en triglycérides (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats	124
Tableau A5: Teneurs en protéines (mg/dl) des lipoprotéines chez les différents lots de rats	125
Tableau A6: Poids des organes chez les différents lots de rats	126
Figure 7: Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats	127
Tableau A8: Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats	128
Tableau A9: Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats	129
Tableau A10: Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats	130
Tableau A11: Activités des enzymes lipoprotéine lipases des organes des différents lots de rats	131
Tableau A12: Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) du plasma des différents lots de rats	132
Tableau A13: Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux des différents lots de rats	133
Tableau A14: Teneurs en vitamine C sérique et en glutathion érythrocytaire et activité de l'enzyme érythrocytaire catalase chez les différents lots de rats	134
Tableau A15: Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats	135
Tableau A16: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats	136
Tableau A17: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rat	137
Tableau A18: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rats	138
Tableau A19: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de l'intestin chez les différents lots de rats	139

TABLE DES MATIERES

AVANT PROPOS

INTRODUCTION	1
ETAT ACTUELE SUR LE SUJET	4
I. Obésité, vieillissement et dyslipidémies	6
II. Obésité, vieillissement et statut oxydant/antioxydant	12
III. Effet de l'huile de lin sur l'obésité et le vieillissement	19
MATERIEL ET METHODES	24
I. Protocole expérimental	24
I.1. Animaux et régimes	24
I.2. Sacrifices et prélèvements de sang	24
I.3. Prélèvements d'organes	26
II. Analyses biochimiques	26
II.1. Détermination des teneurs en glucose, urée et créatinine	26
II.2. Détermination des protéines totales	27
II.3. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du sérum, des lipoprotéines et des organes.	27
II.3.1. Séparation des lipoprotéines	27
II.3.2. Détermination des teneurs en cholestérol et en triglycérides	28
II.3.3. Extraction des lipides du sérum et des organes et détermination de la composition en acides gras	28
II.4. Détermination de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43)	29
II.5. Dosage des lipases tissulaires	29
II.5.1. Détermination de l'activité de l'enzyme LPL (LPL, EC 3.1.1.34)	29
II.5.2. Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS ; EC 3.1.1.3)	29
III. Détermination du statut oxydant/antioxydant	30
III.1. Dosage de la vitamine C	30
III.2. Détermination des protéines carbonylées	30
III.3. Détermination du taux d'hydroperoxydes	30
III.4. Dosage du malondialdéhyde (MDA)	31
III.5. Détermination des diènes conjugués et du taux d'oxydation des lipoprotéines	31
III.6. Détermination de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)	32
III.7. Dosage du Glutathion réduit (GSH)	32

IV. Analyse statistique	33
RESULTATS ET INTERPRETATION	34
I. Poids corporel et consommation alimentaire chez les différents lots de rats	34
I.I.Poids corporel chez les rats témoins et les rats expérimentaux	34
I.2.Variation de la consommation alimentaire	34
I.3.Apport énergétique quotidien chez les rats témoins et les rats expérimentaux	35
II. Paramètres biochimiques sanguins	35
II.1. Teneurs sériques en glucose, en urée et en créatinine chez les différents lots de rats	36
II.2. Teneurs en cholestérol (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines des différents lots de rats	38
II.3.Teneurs en triglycérides (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats	38
II.4.Teneurs en protéines (g/l) des lipoprotéines chez les différents lots de rats	42
II.5.Composition en acides gras des lipides totaux sériques chez les différents lots de rats	42
III. Paramètres tissulaires	43
III.1. poids des organes chez les différents lots de rats	43
III.2.Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats	47
III. 3. Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats	47
III.4.Teneurs en triglycérides des organes chez les rats témoins et les rats expérimentaux	50
III.5.Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats	50
III.6. Composition en acides gras des organes	53
III.6. 1.Composition en acides gras des lipides hépatiques chez les différents lots de rats	53
III.6.2. Composition en acides gras des lipides du tissu adipeux chez les différents lots de rats	54
IV. Activités des lipases tissulaires et de la LCAT plasmatique	57
IV.1. Activité des enzymes lipoprotéines lipase des organes chez les différents lots de rats	57
IV.2. Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux des différents lots de rats	57
IV.3.Activité de l'enzyme lécithine cholestérolacyltransférase (LCAT) des différents lots de rats	57

V. Statut Oxydant/ Antioxydant	61
V.1. Teneurs sérique en vitamine C et en glutathion érythrocytaire et activité de l'enzyme érythrocytaire catalase chez les différents lots de rats	61
V.2. Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats	61
V.3. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie les différents lots de rats	66
V.4. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de tissu adipeux chez les différents lots de rats	68
V.5. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rats	68
V.6. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de l'intestin chez les différents lots de rats	69
DISCUSSION	73
CONCLUSION	93
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	96
ANNEXES	121

INTRODUCTION

La nutrition est l'un des facteurs majeurs contribuant à la survenue de diverses pathologies. Elle n'est pas l'unique cause de ces pathologies, mais en constitue un facteur favorisant essentiel parmi d'autres facteurs d'environnement ou génétique. C'est un facteur pour lequel il est possible d'intervenir.

La question de la surcharge pondérale a été identifiée comme l'un des principaux problèmes de santé publique du XXI^e siècle (WHO, 2000), en raison de son retentissement potentiel sur la santé, et sa fréquence croissante (STURM, 2007 ; JAMES, 2008 ; DE SAINT POL, 2009). En effet, au cours des dernières décennies, l'incidence de l'obésité a dramatiquement augmenté au point de devenir une véritable épidémie mondiale (KOPELMAN, 2000 ; CABALLERO, 2007), elle touche la majorité des nations, peu importe leur niveau de développement (BRANCA, 2008).

L'obésité témoigne d'une mise en échec du système de régulation des réserves énergétiques par des facteurs externes (mode de vie, environnement) et/ou internes (psychologiques ou biologiques en particulier génétiques et neuro-hormonaux) (BASDEVANT et GUY-GRAND, 2004). L'épidémie de l'obésité est en grande partie due à l'occidentalisation de l'alimentation (FRANCIS et al., 2009 ; KELLI et al., 2009). En effet, dans ses dernières recommandations, l'OMS rappelle qu' « une mauvaise alimentation est un facteur de risque de maladies non transmissibles et favorise le surpoids et l'obésité » (WHO, 2010). Cette occidentalisation s'accompagne d'un apport lipidique important, or les lipides sont la source alimentaire la plus calorique, et leur excès est stocké sous forme de triglycérides dans les adipocytes (MICHALIK et al., 2000 ; FRANCIS et al., 2009). L'adoption d'un régime hyperlipidique et/ou hyperglucidique est essentiellement à l'origine de la surcharge pondérale. Chez l'homme comme chez l'animal, des études montrent une relation entre un excédent calorique (le plus souvent apporté par un excès de lipides) et une augmentation de la masse adipeuse (WEST et YORK, 1998 ; AILHAUD, 2007).

La masse adipeuse a un rôle essentiel dans le stockage et la mobilisation de l'énergie contribuant ainsi à la régulation du métabolisme lipidique et lipoprotéique. Un excès de tissu adipeux, peut altérer le métabolisme lipidique et lipoprotéique en modifiant leurs taux plasmatiques et leurs compositions conduisant à des conséquences sanitaires très importantes (DIXON, 2010). L'obésité est associée à divers états pathologiques, incluant entre autre la dyslipidémie, l'intolérance au glucose et le diabète de type II. De plus, chez les patients diagnostiqués avec un syndrome métabolique, l'hypertension artérielle et les maladies des artères coronaires sont fréquentes, augmentant considérablement le risque subséquent

d'infarctus du myocarde (GRUNDY, 2006). En effet, l'obésité est associée à une mortalité accrue et en particulier une mortalité cardiovasculaire (WHITLOCK et al., 2009). Sachant, d'une part, que le développement des maladies cardiovasculaires dans l'obésité découle d'une constellation de mécanismes pro-athérogène, et, d'autre part, que l'altération du métabolisme des lipides et des lipoprotéines est une cause majeure de développement et de progression des maladies cardiovasculaires (ALBERTI et al., 2005). Au cours du vieillissement les mêmes anomalies sont observées et sont même accentuées (KELLEY et al., 2005).

Par ailleurs, il a été établi que l'accumulation de graisses au niveau du tissu adipeux au cours de l'obésité conduit à l'induction d'un stress oxydant systémique, chez les rongeurs et l'homme (GOURANTON et LANDRIER, 2007). Le stress oxydant correspond à un état de déséquilibre de la balance redox dans les systèmes biologiques. Ce déséquilibre peut être dû à une surproduction des espèces réactives de l'oxygène (ERO), à une diminution des défenses anti-oxydantes ou à une association de ces deux phénomènes (FULOP et al., 2010). Une fois formées, les (ERO) peuvent induire des dommages oxydatifs souvent irréversibles au niveau d'un grand nombre de substrats biologiques (enzymes, protéines, ADN, lipides, glucose). D'où résultent de nombreuses pathologies notamment le diabète de type II (MAIESE CHONG et al. 2007), l'obésité (VINCENT, INNES et al., 2007) et le vieillissement (ROMANO et SERVIDDIO, 2010). L'implication des radicaux libres et du stress oxydant dans le vieillissement a été proposée il y plus de 50 ans (HARMAN, 1956). Avec l'âge, la fréquence des pathologies dégénératives liées au processus de vieillissement augmente. Les recherches menées au cours des dernières décennies ont montré qu'un grand nombre de ces pathologies, parmi lesquelles le cancer, les maladies cardiovasculaires, les démences, les cataractes, ainsi que le déclin de la fonction immunitaire, seraient favorisées par la production de radicaux libres (FULOP et al., 2010).

Si la nutrition représente un facteur de risque, elle peut aussi être un facteur de protection. plusieurs études ont souligné les bienfaits des acides gras polyinsaturés de la famille n-3, et notamment sur les dyslipidémies et le stress oxydatif (LINCHTENSTEIN et al., 1998 ; YESSOUFOU et al., 2006). En effet il semblerait que les pays les moins touchés par l'obésité soient la Corée et le Japon grands consommateurs de poisson (très riche en acides gras polyinsaturés) (LEE et al., 2002). Aussi le régime méditerranéen (à base de légumes, fruits et céréales) diminue le développement du cancer par sa richesse en AGPI, apportés par le poisson et l'huile d'olive (LAVECCHIA, 2004). La plupart des études consacrées à l'effet des

AGPI vis-à-vis du développement du tissu adipeux dans le cas de l'obésité, se sont intéressées aux AGPI n-3 (BUCKLEY et al., 2010).

Le lin est parmi les huiles les plus riches en AGPI n-3. Les avantages de l'huile de lin peuvent être liés au potentiel de l'acide α -linoléique (ALA). Selon SIMOPOULOS et ROBINSON (1998), l'huile de lin est une des plus hautement insaturés de toutes les huiles. Elle représente la plus riche source végétale d'acide alpha-linolénique (ALA; 50- 62% d'huile de lin), ou (22% de graines de lin entières) (PAN et al., 2009), En outre, l'huile de lin contient 12,7% de l'acide linoléique, ce qui donne le rapport n-3/n-6 le plus élevé parmi toutes les sources végétales (TZANG et al., 2009).

Des études ont rapporté une diminution de la masse grasse viscérale chez des animaux soumis à une diète obésogène enrichie en ALA, comparativement à des régimes riches en acides gras saturés ou en acide linoléique (LA) (CHICCO et al., 2009 ; BARANOWSKI et al., 2012).

des données obtenues chez l'homme et chez l'animal suggèrent que les AGPI n-3 seraient capables de diminuer la lipogénèse (DUPLUS et al., 2002 ; FLACHS et al., 2009) et de stimuler l'oxydation (mitochondriale et peroxisomale) des acides gras (BUCKLEY et al., 2010 ; ROBINSON et al., 2007).

De nombreuses études ont démontré également qu'un régime enrichi en AGPI n-3 induit une variation de la balance énergétique et du poids corporel entraînant une réduction de l'obésité (LORENTE et al., 2013). D'autres études effectuées chez le rat ont montré que l'huile de poisson a un effet bénéfique sur l'insulinorésistance (STORLIEN et al., 1987). Les travaux effectués chez l'homme ainsi que chez les modèles expérimentaux ont aussi noté une diminution par les AGPI n-3, du taux de triglycérides plasmatique et hépatique (HARRIS, 1989 ; LICHTENSTEIN et al., 1998) ainsi que le taux du cholestérol en augmentant son excrétion biliaire (ZHAO et al., 2004). Par ailleurs les effets bénéfiques des AGPI n-3 sur le stress oxydatif paraissent de plus en plus évidents. Les AGPI n-3 modulent les activités des enzymes antioxydantes et augmentent l'efficacité du système de défense antioxydant de l'organisme (DEMOZ et al., 1992 ; VENKATRAMAN et al., 1994).

L'association de l'obésité et le vieillissement peut accentuer l'état de stress oxydatif et peut altérer l'état de santé. C'est dans ce contexte que notre travail s'inscrit, il porte sur les bienfaits de l'huile de lin qui est riche en AGPI n-3 sur les troubles du métabolisme lipidique et celle du statut oxydant antioxydant lié à l'obésité et l'âge.

Ce travail se base sur l'utilisation d'un modèle expérimental d'obésité nutritionnelle pendant une période de deux mois d'expérimentation, le rat wistar est soumis à un régime hyper lipidique et hypercalorique, nommé le régime cafeteria, riche en acides gras saturés. Les constituants de ce régime ont été choisis afin de mimer les comportements alimentaires observés chez l'Homme. Dans un premier temps, ce régime est donné aux rats âgés en comparaison avec le régime témoin standard, pour mieux comprendre l'impact de la suralimentation (effet cafeteria) chez le rat wistar âgé. Ensuite, le régime cafeteria ainsi que le régime témoin sont supplémentés d'huile de lin, « *Linum usitatissimum* oil » à 2,5 et 5% et sont donnés à d'autres groupes de rats âgés afin de déterminer leur bienfaits sur le métabolisme et le statut oxydant /antioxydant.

ETAT ACTUEL DU SUJET

I. Obésité, vieillissement et dyslipidémies

Dans les dernières décennies, nos habitudes alimentaires se sont profondément modifiées accompagnant les transformations de la société dues à la mondialisation, l'industrialisation et l'urbanisation (AILHAUD, 2007). Ces modifications correspondent à une transition nutritionnelle qui est caractérisée par des profils alimentaires occidentalisés (abondance d'aliments gras et sucrés, de produits alimentaires industriels riches en énergie mais de faible densité nutritionnelle) et des styles de vie sédentaires. Cette transition nutritionnelle représente un facteur important dans la genèse de l'obésité en association avec d'autres facteurs comportementaux (la déstructuration des repas, le grignotage d'aliments, l'hyperphagie, la consommation des aliments de restauration rapide, de boissons gazeuses ...) et génétiques (JUNIEN et al., 2005).

Depuis la fin des années 1990, l'obésité a atteint le stade d'épidémie mondiale qui touche principalement les pays industrialisés et en voie de développement. Plus de 1,5 milliard d'adultes dans le monde étaient en surpoids en 2008, dont 502 millions étaient obèses. D'ici 2030, le nombre de personnes en surpoids devrait atteindre 3,3 milliards. L'Algérie, comme les autres pays du Maghreb, n'est pas épargnée par ce fléau des temps modernes (KEMALI, 2003). Une étude de l'indice de masse corporelle (IMC) montre que 15% de la population algérienne présente une obésité (KEMALI, 2003).

L'obésité est l'un des facteurs de risque de l'apparition de nombreuses pathologies, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, augmentant ainsi le risque de morbidité et de mortalité dans les pays industrialisés et en voie de développement (SAKURAI, 2000 ; WHITLOCK et al., 2009).

L'obésité se définit comme une inflation de la masse grasse entraînant des conséquences sur le bien être physique, psychologique et social. L'obésité humaine témoigne d'une mise en échec du système de régulation des réserves énergétiques par des facteurs externes (modes de vie, environnement) et/ou internes (psychologiques ou biologiques en particulier génétiques et neuro-hormonaux) (BASDEVANT et GUY-GRAND, 2004). Dans la majorité des cas, l'inflation adipeuse est due à une incapacité à faire face à un excès d'apport alimentaire et à une insuffisance des dépenses énergétiques (Figure 1). Ce déséquilibre peut être accentué par une augmentation des capacités de stockage. Il y a donc quatre acteurs physiopathologiques : l'alimentation, les dépenses énergétiques, le tissu adipeux et la communication entre les organes impliqués dans le contrôle du bilan d'énergie (BASDEVANT, 2006).

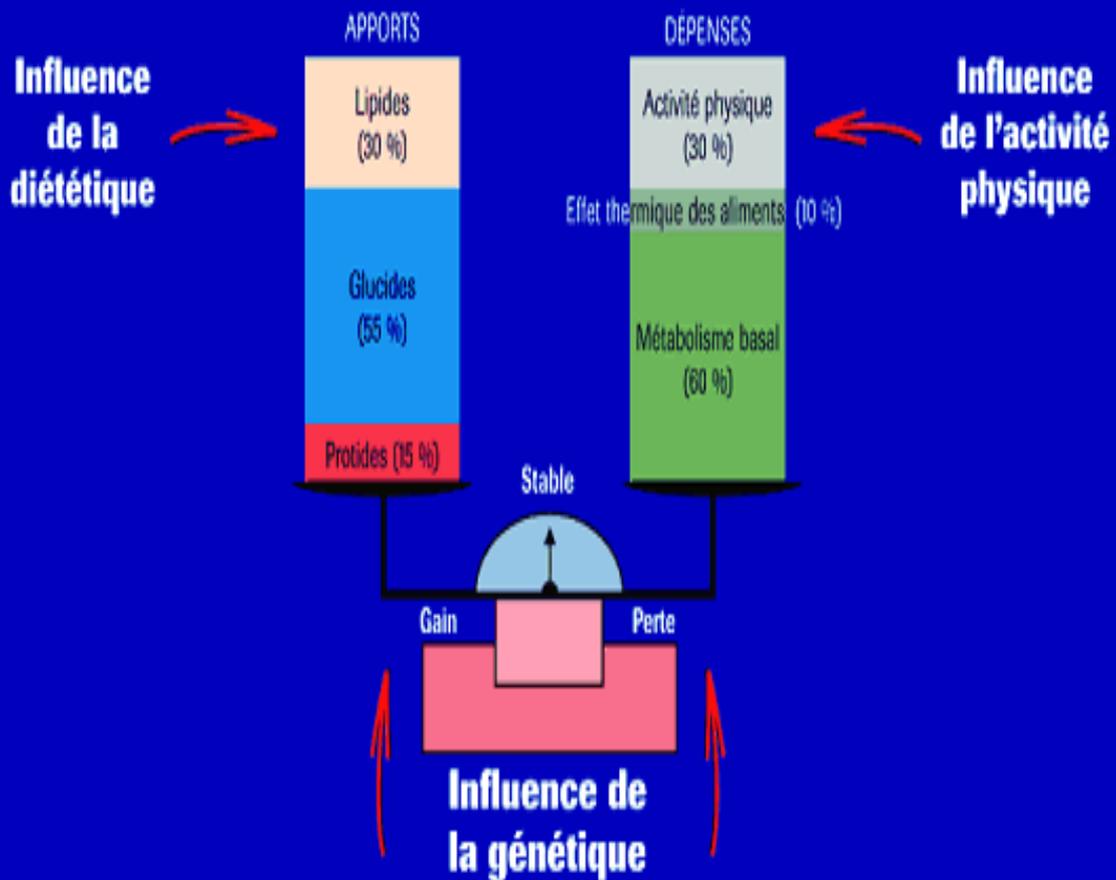
Concernant les relations entre apports alimentaires et gain de poids, l'intérêt s'est surtout porté sur le rôle respectif des apports en lipides et en glucides (LISSNER et HEITMANN,

1995 ; LECERF, 2008). En effet, les graisses alimentaires ont une valeur énergétique supérieure aux autres macronutriments, un faible pouvoir satiétogène, une forte densité énergétique et une palatabilité élevée ; ce qui peut expliquer qu'un régime riche en lipides puisse conduire à une augmentation des apports énergétiques, phénomène appelé «suralimentation passive » ou à une « hyperphagie aux lipides » (BLUNDELLE et KING, 1996). L'organisme tente de compenser la surconsommation énergétique due aux aliments riches en graisse mais les signaux post-ingestifs, de contrôle de l'appétit, déclenchés par l'ingestion de graisse sont trop faibles ou différés dans le temps, la digestion et l'absorption des lipides étant lente : ils ne permettent pas d'éviter la consommation rapide d'un repas riche en graisse. Un repas riche en lipides conduit à une prise énergétique plus importante d'environ 10% qu'un repas riche en glucides et malgré cet apport supérieur, la prise alimentaire du repas suivant n'est pas diminuée. Le contrôle de la prise alimentaire en lipides est régulateur sur le long terme, le bilan des substrats lipidiques apparaît mal régulé à court terme, la dépense énergétique associée à leur utilisation (absorption intestinale, transformation, stockage) est faible. La thermogenèse postprandiale et la dépense liée au stockage représentent seulement 4% de l'énergie ingérée pour les lipides (30% pour les protéines, 9% pour les glucides). Du fait de la faible capacité d'autorégulation oxydative des substrats lipidiques, un excès d'apport lipidique est en majeure partie stocké dans le tissu adipeux entraînant à long terme une augmentation de la masse adipeuse.

Dans un grand nombre d'études transversales sur différentes populations, une association positive a été retrouvée entre l'apport en lipides (en % de l'apport énergétique total) et des indicateurs d'obésité (IMC, le plus souvent) (LISSNER et HEITMANN, 1995).

Déterminants de l'obésité⁽¹⁾

Bilan énergétique



(1) OMS, World Health Organization-Obesity : preventing and managing the global epidemic, Geneva 3-5 June 97 (WHO / NUT / NCD / 98.1) 1998.

Figure 1 : Déterminants de l'obésité (OMS, 1999)

Le tissu adipeux est le principal réservoir d'énergie mobilisable de l'organisme (KIESS et al., 2008). Chez les mammifères, il existe deux types de tissu adipeux : le tissu adipeux blanc qui constitue la plus grande réserve d'énergie et le tissu adipeux brun qui intervient essentiellement dans la thermogenèse (SAELY et al., 2012). L'intérêt de cette forme de réserve d'énergie est d'être particulièrement rentable sur le plan de la densité, en raison du caractère hydrophobe des lipides. C'est aussi un système de protection thermique et mécanique. Enfin, l'adipocyte est un organe endocrine et paracrine. Les adipocytes sécrètent de très nombreuses substances (Figure 2), qui influencent le bilan d'énergie, la fonction immune, la situation hormonale ainsi que son métabolisme. Le tissu adipeux reçoit et adresse ainsi une série de signaux à ses partenaires métabolique (HAUSMAN et al., 2001). Parmi les principales substances, on peut citer la leptine, l'adiponectine, le TNF- α , le plasminogen activator inhibitor I (PAI-1), l'angio- tensinogène, l'estradiol... mais bien d'autres molécules sont produites (AILHAUD, 2002).

Le tissu adipeux possède une exceptionnelle plasticité (PENICAUD et al., 2000) il reste capable de se développer. L'augmentation de la masse grasse résulte d'une augmentation de la taille des adipocytes (hypertrophie) ou de leur nombre (hyperplasie), soit des deux. L'hypertrophie précède généralement l'hyperplasie. L'hypertrophie résulte d'une accumulation de triglycérides. La taille des adipocytes est le résultat de la balance lipogénèse/lipolyse. Au delà d'une certaine taille, la cellule adipeuse ne grossit plus, l'augmentation des capacités de stockage nécessite une augmentation du nombre de cellules. C'est l'hyperplasie, le nombre des adipocytes peut ainsi s'accroître dans de larges proportions. L'augmentation du nombre d'adipocyte résulte du processus d'adipogénèse, qui implique un processus de prolifération des cellules souches et leur différenciation en adipocytes. De nombreux facteurs intrinsèques ou extrinsèques, moléculaires et cellulaires sont impliqués dans la prolifération du tissu adipeux (GAUVREAU et al., 2011).

Ce processus complexe est contrôlé par différents signaux modifiant l'activité de facteurs transcriptionnels. Les deux familles principalement impliquées sont celles des CCAAT/enhancer binding proteins (C/EBP) et des peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), qui appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires hormonaux de type stéroïdien. Selon l'hypothèse dite de la « taille critique », il existerait une taille cellulaire maximale. Ainsi, la cellule adipeuse différenciée se charge en triglycérides jusqu'à atteindre une taille critique au-delà de la quelle elle « recrute » un nouveau pré adipocyte. C'est ainsi que peut se constituer une augmentation du nombre des adipocytes, c'est-à-dire une hyperplasie (GAUVREAU et al., 2011).

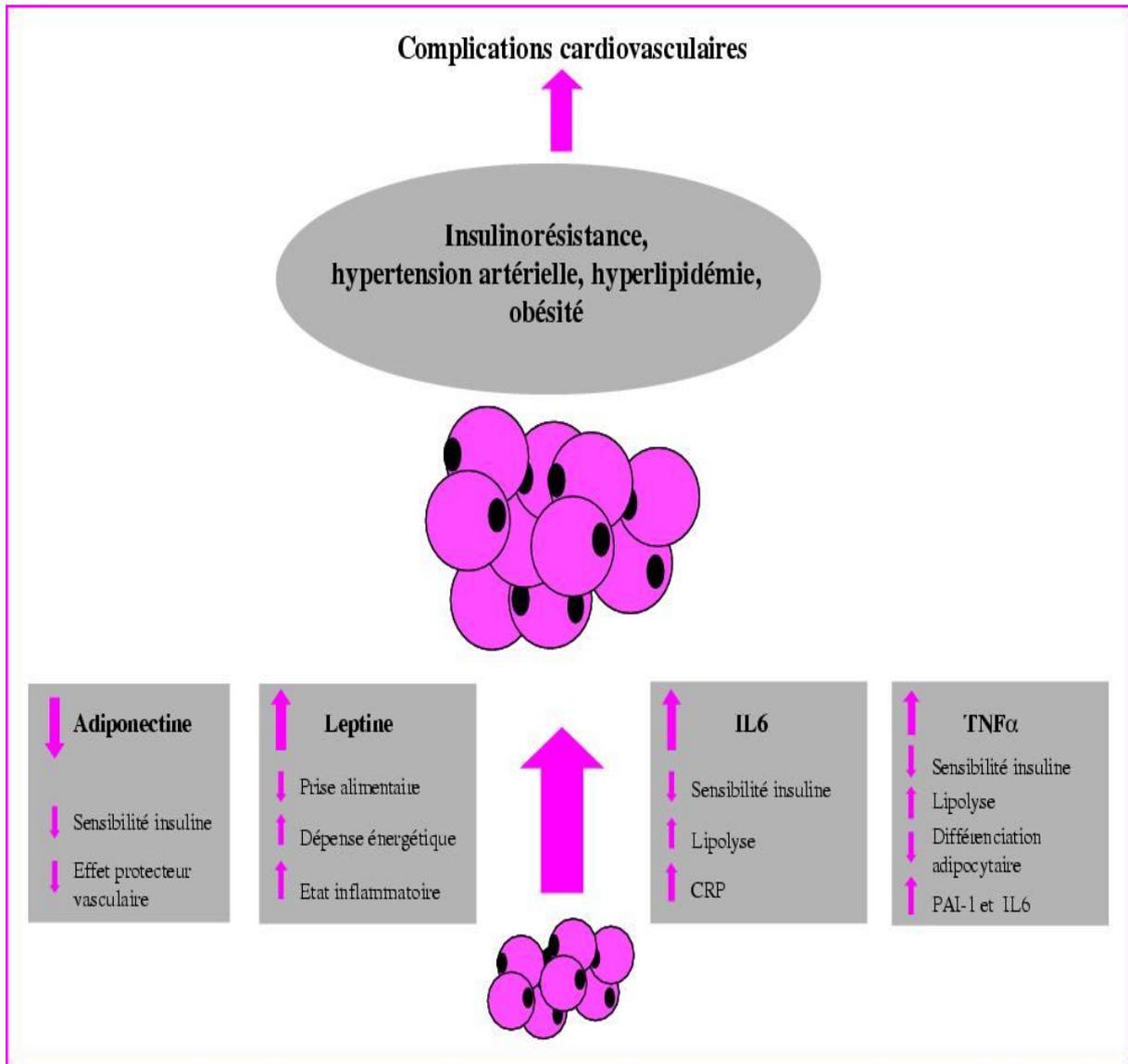


Figure 2. Le développement du tissu adipeux s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion d'adipokines pro-inflammatoires qui peuvent participer aux complications de l'obésité (FRUHBECK et al.,2001)

IL6 : interleukine 6

PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1

CRP : protéine C réactive

TNF α : facteur de nécrose tumorale

L'obésité entraîne des altérations du métabolisme des glucides et des lipides amenant à des complications chroniques dont les dyslipidémies qui constituent la cause majeure de l'athérosclérose et donc des maladies cardiovasculaires (CHAPMAN et SPOSITO, 2008). Les dyslipidémies ou les hyperlipoprotéinémies sont des affections fréquentes comportant l'augmentation permanente de la concentration plasmatiques d'une ou plusieurs classes de lipoprotéines. L'athérosclérose, conséquence des dyslipidémies, est attribuable à des anomalies dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines plasmatiques, en effet, L'obésité s'accompagne de taux plasmatiques élevés en triglycérides, en acides gras libres et en cholestérol, ainsi une élévation des VLDL et des LDL et une réduction des HDL sériques (REAVEN, 2005 ; GRUNDY, 2006). L'hyperinsulisme, observé au cours de l'obésité est caractérisé par une lipogénèse accrue et/ ou une diminution de la lipolyse (BJOMTORP, 1991). Un excès de masse grasse est également noté chez les obèses, les adipocytes, dont le nombre reste inchangé, sont riches en lipides et sont de plus grande taille que les adipocytes des rats témoins. Ceux-ci deviennent moins sensibles à l'action de l'insuline, ce qui diminue leur capacité de convertir le glucose en acides gras libres et en triglycérides. Cette diminution est considérée comme un mécanisme de rétrocontrôle de la lipogénèse dans des cellules adipeuses déjà très riches en lipides (GELARDI et al., 1990). A côté de cela, des changements qualitatifs et quantitatifs des lipides et lipoprotéines impliquant des changements d'activités enzymatiques spécifiques (LHS) ont été notés chez les obèses (JOCKEN, 2007).

Au cours du vieillissement les mêmes anomalies sont observées et sont même accentuées (KELLEY et al., 2005). Par ailleurs, le vieillissement est un processus qui continue à fasciner les biologistes de tous horizons, qu'ils s'intéressent à l'évolution, à la génétique, à la signalisation ou à la toxicité de l'environnement. Le vieillissement se caractérise par une détérioration physiopathologique progressive qui conduit à une altération homéostatique avec diminution progressive de la capacité physiologique, réduction de la capacité de répondre de manière adaptative aux stimuli environnementaux avec l'âge, susceptibilité accrue aux maladies (DEL VALLE, 2011).

Le vieillissement est associé à des perturbations du métabolisme des glucides chez une population notable de sujets âgés. La tolérance à une charge en glucose est réduite chez les personnes âgées indemnes de diabète sucré ou d'obésité, témoignant d'un certain degré de résistance à l'insuline. Ces modifications contribuent à augmenter le niveau de glycémie en

situation postprandiale ou en situation de stress ce qui peut majorer les processus de glycation non enzymatique des protéines (SZOKE et al., 2007).

Le métabolisme des lipides est également perturbé. L'augmentation de la cholestérolémie vers l'âge de 50 ans est due à celle des LDL en raison d'une baisse de leur clairance. L'hypertriglycéridémie correspond à l'accroissement des VLDL dont la clairance est diminuée par la baisse de l'activité de la lipoprotéine lipase.

Dans des études nutritionnelles à long terme, les modèles animaux restent irremplaçables. Plusieurs modèles animaux ont été utilisés dans l'investigation des maladies chroniques qui menacent la santé publique tel que l'obésité, le diabète type 2, l'hypertension...etc., parmi ces modèles, les souris ob/ob, le rat Zucker fa/fa sont les plus utilisés (CARROLL et al., 2004 ; RUTH et al., 2008). Pour étudier l'effet des facteurs nutritionnels, plusieurs types de régimes expérimentaux ont été décrits chez les animaux. La plupart de ces régimes se focalisent sur un nutriment ou une catégorie de nutriment (par exemple les lipides, le fructose, le sodium) mais cela ne représente pas le régime occidentalisé de l'homme (DEMIGNE et al., 2006). La première description d'un régime hypergras (high-fat diet ; HFD), induisant l'obésité nutritionnelle était décrit en 1959 par MASEK et FABRY. Les études ultérieures ont révélé que ce régime induit l'hyperglycémie et l'insulinorésistance (BUETTNER et al., 2006). De plus, ce type de régime est caractérisé non seulement par sa capacité d'induire l'augmentation du stockage des lipides dans le tissu adipeux, mais aussi par une augmentation du stress oxydatif de tout le système (SCOARIS et al., 2010). 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-SYLVESTER., 1984). Ce modèle est proche au développement de l'obésité nutritionnelle chez l'homme suite à la surconsommation volontaire de ces aliments savoureux (BARBER et al., 1985).

Le régime cafeteria, très palatable et riche en calories, peut altérer la balance énergétique de l'animal. L'augmentation de la prise alimentaire observée dans les études de l'obésité chez l'homme peut être expliquée par un fort appétit aux aliments sucrés et riches en graisse. Cependant, les rats nourris au régime cafeteria, qui ont un accès libre à ses différents composants, choisissent aussi les aliments sucrés et riches en graisses (ESTEVE et al., 1994). Typiquement, ce régime induit une hyperphagie, une augmentation de la prise alimentaire et

l'obésité (SHAFAT et al., 2009). De plus, les rats soumis au régime cafeteria présentent des anomalies métaboliques et un stress oxydatif évident (BOUANANE et al., 2009). Ainsi, l'utilisation de modèles d'obésité basés sur la consommation de régime enrichi en graisse et/ou en sucre semble être pertinente pour reproduire l'obésité communément observée chez l'homme. Afin de reproduire au mieux les habitudes alimentaires humaines occidentales, nous avons donc choisi d'utiliser un régime de type « cafeteria » qui consiste en un mélange d'aliments du commerce riche en graisse et en sucre (GROUBET et al., 2003).

II. Obésité, vieillissement et statut oxydant/antioxydant

Notre organisme produit en permanence des espèces réactives de l'oxygène (ERO) appelées aussi radicaux libres résultant du métabolisme oxydatif de l'oxygène. Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) sur leur couche externe et capables d'existence indépendante (HALLIWELL et al., 1989). Ils peuvent être dérivés de l'oxygène ou d'autres atomes comme l'azote. La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité (demi-vie courte) et ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices. Parmi ces radicaux libres, l'anion superoxyde, le radical hydroxyle, l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène.

Les ERO sont présentes dans la cellule à des doses raisonnables, leur concentration est régulée par l'équilibre entre leur taux de production et leur taux d'élimination par les systèmes antioxydants (HALLIWELL et al., 1989). Ainsi, à l'état quiescent, on dit que la balance antioxydants/ pro-oxydants (balance rédox) est en équilibre. Cependant cette homéostasie rédox peut être rompue, soit par une production excessive d'ERO (comme dans le vieillissement ou l'athérosclérose), soit par une diminution des capacités antioxydantes (comme chez les personnes souffrant d'obésité). On parle alors de stress oxydant (SIES, 1991). Le paradoxe des ERO est qu'elles constituent des produits potentiellement toxiques du métabolisme et sont en même temps des molécules essentielles à la signalisation et à la régulation cellulaires (Figure 3).

Les ERO ont un rôle physiologique important en agissant à faible concentration comme des messagers secondaires capables :

- De réguler le phénomène d'apoptose qui est un suicide programmé des cellules évoluant vers un état cancéreux (CURTIN et al., 2002)

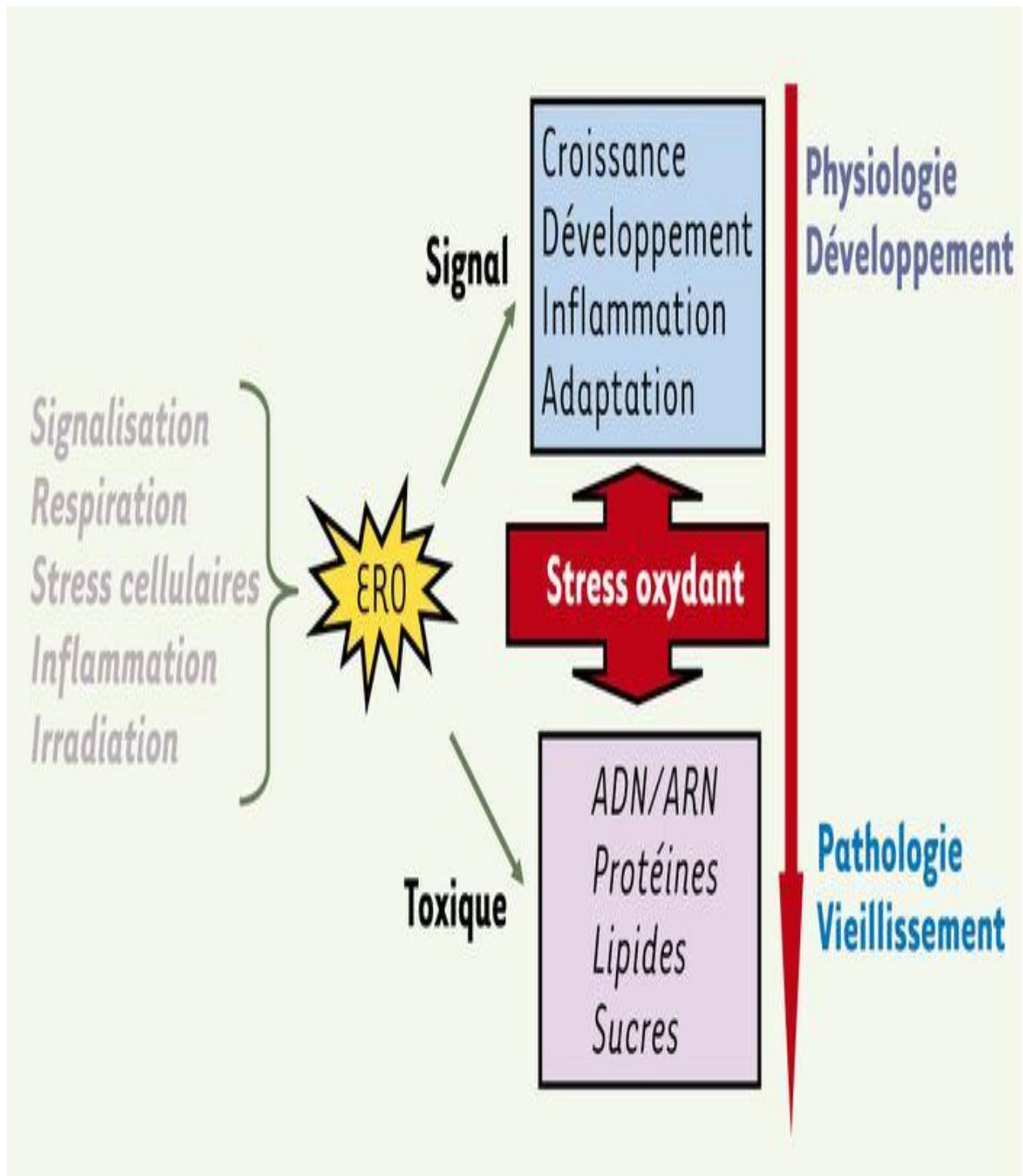


Figure 3: La double vie des espèces réactives de l'oxygène (ERO): pléiotropie contradictoire et compromis (DELATTRE, 2005)

- D'activer les facteurs de transcription eux même responsables de l'activation de gènes impliqués dans la réponse immunitaire (OWUOR et KONG, 2002)
- De moduler l'expression de gènes de structure codant pour les enzymes antioxydantes (HOLGREM, 2003)

Si les radicaux libres sont produits en quantité trop importante, ils seront capables de provoquer des dégâts cellulaires importants (CURTIN et al., 2002), en provoquant des mutations au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (CADET et al., 2002; HOURIGAN, 2010), en inactivant des protéines, ou encore en induisant des processus de peroxydation lipidique au sein des acides gras poly insaturés des lipoprotéines ou de la membrane cellulaire. La peroxydation lipidique résulte de l'attaque de radicaux libres au niveau d'une double liaison d'un acide gras polyinsaturé, que celui-ci soit non estérifié ou estérifié (esters de cholestérol, phospholipides...). En présence d'oxygène moléculaire, des réactions en chaîne s'en suivent donnant naissance à de nombreux composés de structure différente comme des aldéhydes, des isoprostanes... (MOORE et al., 1998 ; DE ZWART et al., 1999). Les aldéhydes, dont le dialdéhyde malonique (MDA) provenant de la décomposition des hydroperoxydes, peuvent réagir avec l'acide thiobarbiturique pour donner des composés colorés ou fluorescents. Cette réaction est à base d'un dosage (TBARS : thiobarbituric acid-reactive substances). Plusieurs études ont été réalisées chez l'homme dans le but de savoir s'il y avait une relation entre la concentration plasmatique des TBARS et le vieillissement. C'est ainsi que des chercheurs lors d'une étude effectuée sur le plasma de 66 sujets « normaux » âgés de 19 à 90 ans ont observé une corrélation hautement significative entre la concentration des TBARS et l'âge des sujets (POUBELLE et al., 1982).

Plusieurs études ont été entreprises afin de préciser si le vieillissement entraînait au niveau cellulaire une accumulation du contenu en groupements carbonyles des protéines. Ainsi, celui-ci a été mesuré dans des fibroblastes humains en culture en fonction de l'âge du donneur. Il a été nettement mis en évidence que ce contenu augmente exponentiellement avec l'âge du donneur (STADTMAN, 1992).

Les origines cellulaires des ERO sont essentiellement enzymatiques et découlent de plusieurs sources. Deux sources majeures sont principalement concernées. La première résulte d'imperfections de la chaîne respiratoire mitochondriale qui produit par réduction monoélectronique des ERO. La deuxième source majeure de production des ERO est constituée par la NAD(P)H oxydase, essentiellement localisée au niveau de la membrane

plasmique, qui interagit avec le substrat intracellulaire (NADH,H⁺, ou NADPH,H⁺) et libère l'ion superoxyde de façon préférentielle à l'extérieur ou à l'intérieur de la cellule (BEAUDEUX et al., 2005). A côté de ces deux sources majeures d'ERO, d'autres sources cytosoliques ou présentes dans divers organites cellulaires peuvent jouer un rôle dans la modulation de la signalisation cellulaire, telles que la xanthine oxydase, les enzymes du réticulum endoplasmique lisse (cytochromes P450), les NO synthases et les enzymes de la voie de l'acide arachidonique. Les principales sources d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote sont représentées dans la Figure 4.

L'équilibre entre les effets positifs et négatifs des radicaux libres et donc particulièrement fragile. La production des radicaux libres sera strictement régulée par notre organisme qui a développé des défenses antioxydantes pouvant nous protéger contre les effets potentiellement destructeurs des radicaux libres. Ces systèmes se composent (LEVINE et KIDD, 1996 ; GHISELLI et al., 2000)

- D'enzymes (superoxydes dismutases, catalase, glutathion peroxydases, couples thiorédoxines –thiorédoxine réductase, hème oxygénase)
- De protéines transporteuses du fer et du cuivre (transferrine , ferritine , céruléoplasmine)
- De molécules antioxydantes de petite taille (glutathion, acide urique, bilirubine, glucose, vitamine A, C, E, ubiquinone, caroténoïdes, flavonoïdes).
- D'oligo- éléments (cuivre, Zinc, Sélénium) indispensables pour l'activité des enzymes antioxydantes.

Un système de défense secondaire composé d'enzyme dont le rôle consiste à empêcher l'accumulation dans la cellule de protéines ou d'ADN oxydés et à dégrader leurs fragments toxiques, complète la panoplie des moyens de protection contre les radicaux libres. Ces enzymes antioxydantes, telle que la peroxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase sont préventives par ce qu'elles agissent sur les espèces impliquées dans l'initiation de la chaîne de réactions des radicaux libres ; tandis que les molécules antioxydantes plus petites telles l'ascorbate, le tocophérol, l'ubiquinone, l'urée et le GSH, sont capables de piéger directement les radicaux oxydants et sont ainsi des antioxydants « briseurs » de la chaîne radicalaire (BUETTNER, 1993). De façon générale, les actions respectives des diverses enzymes antioxydantes ne sont pas du même ordre d'importance (HARRIS, 1992).

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). L'obésité est considérée comme un état inflammatoire chronique de faible intensité, 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 dans le plasma sont corrélées avec l'indice de masse corporelle et le tour de hanche (OLUSI, 2002).

La production de H₂O₂ 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 des ERO (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).

De nombreuses études ont mis en évidence l'implication du stress oxydant dans le vieillissement (ROMANO et SERVIDDIO, 2010). Il a été amplement décrit qu'avec l'âge, le stress oxydant induit des dommages moléculaires aux niveaux des lipides, des protéines et des acides nucléiques dans différents tissus de diverses espèces (BOKOV et al., 2004). Le vieillissement est caractérisé par un déclin graduel des fonctions biologiques causé par un dysfonctionnement progressif des différents systèmes cellulaires de réparation et de maintien de l'homéostasie. En conséquence, des dommages irréversibles s'accumulent dans les lipides, protéines et acides nucléiques (HOLLIDAY, 2006 ; RATTAN, 2008). Il n'existe toutefois aucune théorie capable d'expliquer les causes et les mécanismes de toutes les facettes du vieillissement. Néanmoins, la plus populaire est celle « des radicaux libres » ou « du stress oxydant » (KREGEL , 2007) conçue par HARMAN (HARMAN, 1956). Elle stipule que des espèces réactives oxygénées (ERO) provoquent le vieillissement en endommageant l'ADN et en oxydant les protéines et les lipides (LONDOÑO-VALLEJO, 2009). Une élévation des marqueurs biologiques du stress oxydant comme le dialdéhyde malonique (MDA) a été observée au cours du vieillissement de nombreuses espèces (LANE, 2003 ; DELATTRE et al., 2005).

De nombreuses études ont été réalisées dans le plasma et les érythrocytes chez l'homme afin de connaître l'évolution des activités enzymatiques anti-oxydantes en fonction de l'âge. Les érythrocytes constituent à cet égard un modèle cellulaire adéquat puisqu'ils sont exposés à un stress oxydant continu dû en particulier à la production de radicaux libres oxygénés générés par auto-oxydation de l'hémoglobine. Les enzymes telles que la superoxyde-dismutase (Cu,Zn-SOD), la glutathion peroxydase, la glutathion réductase et la glutathion S-transférase constituent un important réseau de défense contre le « stress oxydant » intra-érythrocytaire. Une étude de CEBALLOS-PICOT et al. (1992) réalisée sur les érythrocytes de 167 sujets dont l'âge était compris entre un mois et soixante-trois ans a montré une corrélation négative entre l'âge et les activités de la SOD, de la glutathion S-transférase et de la glutathion réductase. En revanche, la corrélation était positive pour la glutathion peroxydase (CEBALLOS-PICO et al., 1992). Ces résultats ne corroborent pas ceux obtenus dans d'autres études. Ainsi, sur une population de 239 sujets âgés de soixante-cinq à quatre-vingt-dix ans, BERR et al. (1993) n'ont pas observé de diminution significative en fonction de l'âge ni pour la SOD ni pour la glutathion réductase. La seule corrélation significative mise en évidence dans cette étude concerne le sélénium plasmatique qui est diminué. Enfin, ARTHUR et al. (1992), sur une étude portant sur 1 836 sujets âgés de quatre à quatre-vingt-dix ans ont montré que l'activité de la SOD érythrocytaire reste sensiblement constante jusqu'à soixante-cinq ans ; passé cet âge, cette activité baisse de façon modérée. En ce qui concerne la glutathion peroxydase érythrocytaire, son activité augmente jusqu'à dix-huit ans, reste stable jusqu'à soixante-cinq ans puis diminue mais, là aussi, de façon modérée. En fonction des résultats de ces trois études, il est difficile de se faire une opinion précise sur l'évolution de l'activité des enzymes anti-oxydantes érythrocytaires au cours du vieillissement. D'autres investigations portant sur les vitamines anti-oxydantes (vit E, vit C) ont conduit à des conclusions identiques.

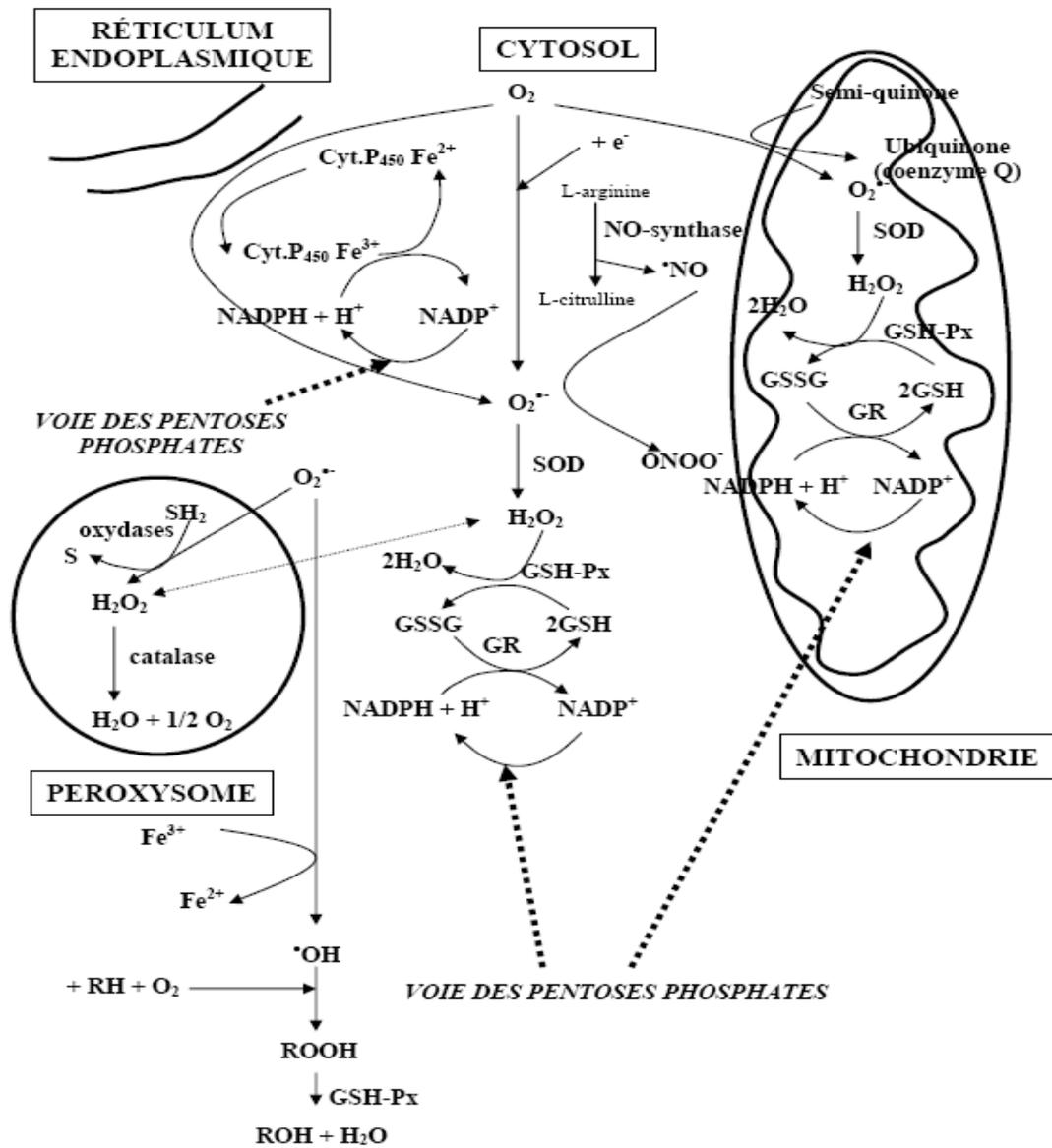


Figure 4: Principales sources cellulaires de radicaux libres (BONNEFOND-ROUSSELOT et al., 2003).

RH : acide gras polyinsaturé, ROOH : hydroperoxyde lipidique, SH₂ : substrat réducteur, S : substrat oxydé, SOD : superoxyde dismutase, GSH-Px : glutathion peroxydase, GR : glutathion réductase, GSH : glutathion réduit, GSSG glutathion oxydé

III. Effet de l'huile de lin sur l'obésité et le vieillissement

Le rôle de l'alimentation a évolué, les aliments étant de plus en plus appelés à fournir des avantages physiologiques en matière de gestion et de prévention des maladies (MAZZA et OOMMAH, 2000). Au cours des dernières années, un intérêt croissant a été porté aux acides gras polyinsaturés (AGPI) et à leur rôle bénéfique potentiel pour la santé.

Le lin est parmi les huiles les plus riches en AGPI n-3. L'huile de lin est une huile végétale extraite des graines d'une plante herbacée annuelle membre du genre *Linum* dans la famille des Linaceae : *Linum usitatissimum* (également connu sous le nom commun de lin). Elle est l'une des plus anciennes huiles commerciales, et le solvant d'huile de lin traité a été utilisé pendant des siècles comme une huile de séchage de la peinture et de vernissage. L'huile brute est utilisée comme astringent en lotion fongicide, insecticide et a montré des propriétés insectifuges modérées (KAITHWAS et MAJUMDAR, 2010).

Le lin se consomme depuis des siècles pour sa bonne saveur et sa gamme d'avantages nutritionnels révélée par les recherches scientifiques. Des études suggèrent que les graines de lin prises dans le régime alimentaire peut avantager les personnes ayant certains types de cancers du sein et de cancers de la prostate (LU et al., 2005). Le lin peut également diminuer la sévérité du diabète en stabilisant la glycémie (DAHL et al., 2005). Les graines peuvent abaisser le taux de cholestérol (CUNNANE et al., 1993 ; PAN et al., 2009).

Les avantages de l'huile de lin peuvent être liés au potentiel de l'acide α -linoléique (ALA). Selon Simopoulos et Robinson (1998), l'huile de lin est une des plus hautement insaturés de toutes les huiles. Elle représente la plus riche source végétale d'acide α -linoléique (ALA; 50-62% d'huile de lin, ou (22% de graines de lin entières) (PAN et al., 2009), En outre, l'huile de lin contient 12,7% de l'acide linoléique, ce qui donne le rapport n-3/n-6 le plus élevé parmi toutes les sources végétales (TZANG et al., 2009).

Les AGPI sont classés en 4 grandes familles (n-7, n-9, n-6, n-3). Les deux premières familles sont dites non essentielles car leurs précurseurs respectifs : l'acide palmitoléique et l'acide oléique peuvent être synthétisés par l'organisme. Les n-6 et n-3 sont essentiels car leurs précurseurs doivent absolument être apportés par l'alimentation.

L'acide α -linoléique (ALA) est le précurseur de la famille des ω -3 et l'acide linoléique (LA) est le précurseur des ω -6. Les principaux AG de longue chaîne dérivés de ces précurseurs par un processus de désaturation et d'élongation sont l'acide arachidonique (20:4 n6) pour la famille ω -6 et les acides eicosapentaénoïque (EPA, 20:5 n3) et docosahexaénoïque (DHA, 22:6 n3) pour la famille ω -3 (GIBSON et al., 2011) (Figure 5).

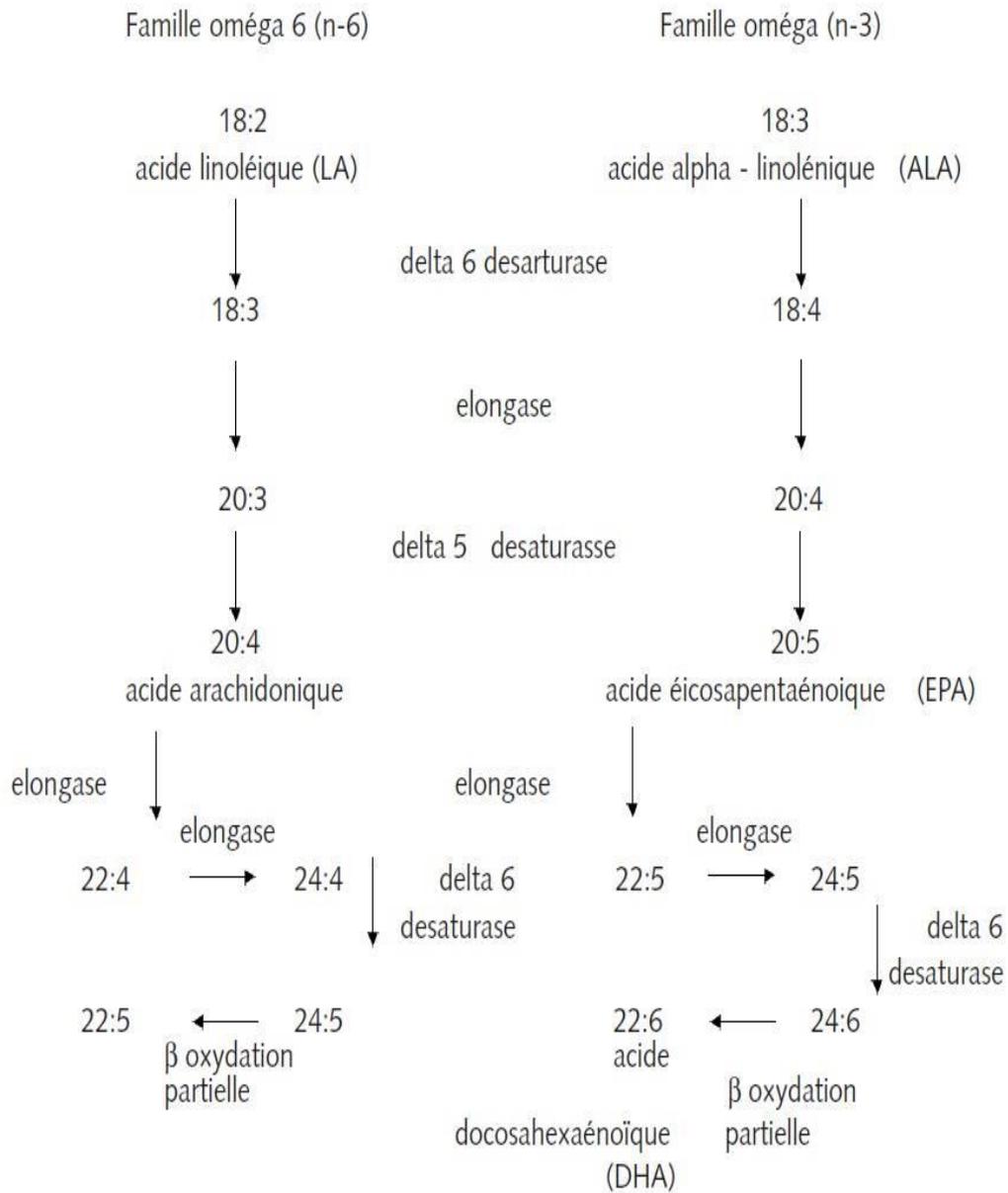


Figure 5 : Biosynthèse des acides gras polyinsaturés et de leurs dérivés (AFSSA, 2001).

Plusieurs auteurs ont démontré les bienfaits des AGPI n-3 sur les dyslipidémies et le stress oxydatif (YILMAZ et al 2002 ; AILHAUD et GUESNET., 2003 ; MERZOUK et KHAN ., 2003) . DE LORGERIL et al. (1994) ont montré qu'une alimentation crétoise riche en acide alpha-linolénique permettait de réduire de plus de 70% le taux de l'infarctus de myocarde. Les effets physiologiques des AGPI n-3 s'exercent à plusieurs niveaux. Tout d'abord au niveau des membranes des cellules où ils y jouent un rôle structural car ce sont les constituants naturels des phospholipides membranaires. Ils régulent ainsi l'activité des enzymes, transporteurs et récepteurs des membranes biologiques directement ou indirectement en modifiant leurs propriétés physico-chimiques. Le second niveau implique le processus de communication entre les cellules car ces AGPI sont des précurseurs incontournables de la voie de synthèse des eicosanoïdes qui régulent des fonctions aussi diverses que la reproduction, la physiologie cardiaque, la coagulation sanguine, l'inflammation, le fonctionnement des glandes endocrines et exocrines, et regroupent divers types de molécules comme les prostaglandines. Enfin les AGPI interagissent au niveau du noyau des cellules adipeuses et hépatiques car ils régulent l'expression des gènes impliqués dans leur transport sanguin sous formes de lipoprotéines, et leur métabolisme par l'intermédiaire de récepteurs nucléiques (DURAND et al ., 2002). Des études ont montré que les acides gras de la famille n-3 contenus dans l'huile de poissons et favorables à la prévention et au traitement des patients atteints de maladies cardiovasculaires (XIN et al.,2013), ils ont plusieurs sites d'actions et donc plusieurs effets comme la prévention des arythmies, action anti-coagulante et anti-plaquettaire, modulation de la croissance cellulaire dans la paroi artérielle, amélioration de l'hémodynamique vasculaires, régulation de la pression artérielle et action hypolipémiante. En effet cette dernière propriété, il a été observé que ces acides gras diminuent les teneurs plasmatiques en triglycérides ainsi que la synthèse du LDL cholestérol avec augmentation du HDL cholestérol, et de l'activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) (FUMERON et al., 1991).

SIRIWARDHANA et al. (2013) ont montré les bienfaits des AGPI n-3 sur l'obésité par la diminution de la masse grasse, en stimulant la lipolyse et l'oxydation des acides gras et en inhibant la lipogénèse et la production d'adipo-cytokines pro-inflammatoires (Figure 6).

Par ailleurs, en présence d'ERO, les AGPI n-6 s'oxydent facilement pour former des peroxydes lipidiques. De plus, la biosynthèse de ces acides gras conduit à la formation de prostaglandines pro-inflammatoires, par contre les AGPI de type n-3 (acides alpha-linolénique et docosahexaénoïque) sont moins facilement peroxydables et leur biosynthèse donne naissance à des prostaglandines de types anti-inflammatoires. Les AGPI n-3 stimulent ainsi

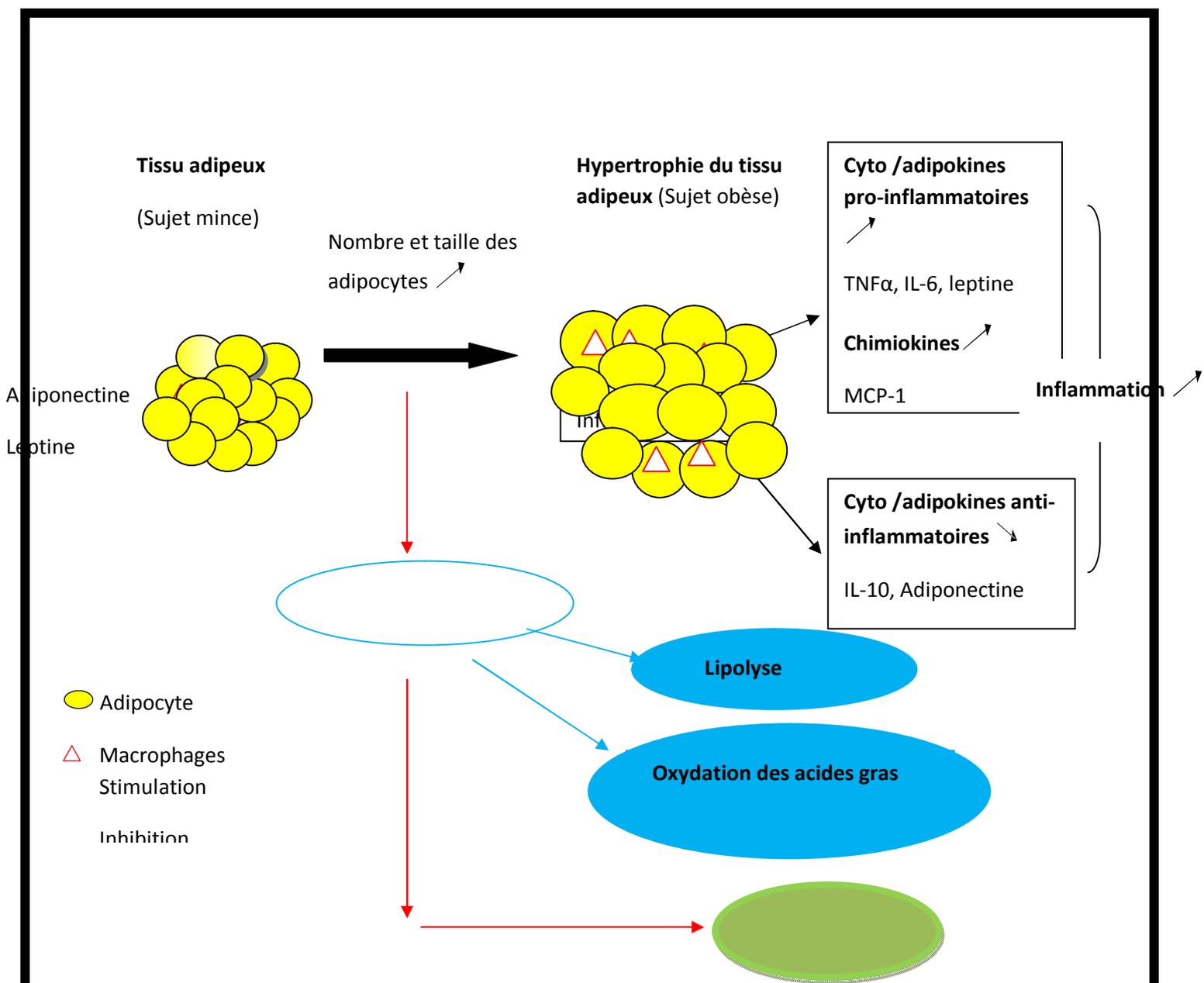


Figure 6 : Effet des oméga-3 sur le dysfonctionnement du tissu adipeux associé à l'obésité (SIRIWARDHANA et al., 2013)

IL-6 : interleukine 6

IL-10 ; interleukine 6

TNF α : facteur de nécrose tumorale

MCP-1 : cytokine appelée (Monocyte chimoattractant protein 1)

l'activité des enzymes antioxydantes, ce qui contribue largement à l'amélioration du statut oxydant/antioxydant altéré chez les obèses (SARSILMAZ et al., 2003).

Une supplémentation en AGPI n-3 améliore le contrôle glycémique et augmente la sensibilité à l'insuline chez les obèses. Les AGPI n-3 sont rapidement métabolisables donc moins stockés d'où leurs effets favorables sur la balance énergétique lors de l'obésité (STORLIEN et al., 1998).

Les effets bénéfiques des AGPI n-3 sur le stress oxydatif paraissent de plus en plus évidents. Ils modulent les activités des enzymes antioxydantes et augmentent l'efficacité du système de défense antioxydant de l'organisme (DEMOZ et al., 1992 ; VENKATRAMAN et al., 1994).

MAKNI et al. (2008) ont évalué l'effet hypolipidémiant et hépatoprotecteurs de mélange de grains de lin et de citrouille riche en AGPI n-3 et n-6 chez des rats hypercholestérolémiques.

ABDEL-MONEIM et al. (2010), dans une étude portée sur des rats albinos mâles, ont évalué l'effet de l'huile de lin sur le stress oxydatif induit par l'acétate de plomb ainsi que sa toxicité au niveau du foie, et ont montré que l'huile de lin réduit de manière significative les lésions hépatiques et l'inflammation et, évidemment, agit comme un agent hépatoprotecteur.

MATERIEL ET METHODES

I. Protocole expérimental

I.1. Animaux et régimes

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 la vie et sciences de la terre et de l'univers, université Aboubekr BELKAID-TLEMCEN. Les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture.

Les rats mâles âgés de 18 mois pesant entre 320 et 350 g sont séparés en six groupes et sont nourris de six régimes différents :

- ❖ **Un lot témoin(C)**: constitué de 10 rats qui consomment le régime standard commercial.
- ❖ **Un lot témoin lin 2,5% (CL2,5%)**: constitué de 10 rats consommant le régime standard enrichi en huile de lin à 2,5 %.
- ❖ **Un lot témoin lin 5% (CL5%)**: constitué de 10 rats consommant le régime standard enrichi en huile de lin à 5 %.
- ❖ **Un lot obèse (CAF)**: constitué de 10 rats qui consomment le régime cafeteria, composé de 30 g de régime standard et 30 g de mélange de pâté-biscuits secs-fromage-chips-chocolat-cacahuètes dans les proportions 2 :2 :2 :1 :1 :1 selon le protocole DARIMONT et al. (2004).
- ❖ **Un lot obèse lin 2,5% (CAFL2,5%)**: constitué de 10 rats consommant le régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5 %.
- ❖ **Un lot obèse lin 5% (CAFL5%)**: constitué de 10 rats consommant le régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5 %.

La composition des différents régimes est donnée dans le Tableau 1.

Les rats reçoivent le régime pendant deux mois. Le poids corporel et la nourriture ingérée sont notés quotidiennement.

I.2. Sacrifices et prélèvements de sang

Après 2 mois de régime, les rats sont anesthésiés au pentobarbital sodique (60 mg/kg de poids corporel) et sont sacrifiés après 12 h de jeûne. Le sang est prélevé par ponction dans l'aorte abdominale. Une quantité du sang prélevé est récupérée dans des tubes à EDTA et l'autre partie est recueillie dans des tubes secs. Les échantillons prélevés sur tubes EDTA sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min. Le plasma est prélevé pour le dosage des paramètres du stress oxydatif (vitamine C, MDA, hydroperoxydes, protéines carbonylés, diènes conjugués).

Tableau 1: Composition des régimes consommés par les rats

Composition (% pondéraux)	Régime					
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%
Protéines	19	19	19	21	21	21
Glucides	56	56	56	31	31	31
Lipides	3,5	3,5	3,5	30	30	30
Huile tournesol	5	2,5	0	5	2,5	0
Huile lin	0	2,5	5	0	2,5	5
Fibres	8	8	8	4	4	4
Humidité	5	5	5	4	4	4
Minéraux	1	1	1	1	1	1
Vitamines	4	4	4	4	4	4
Composition (% énergétique)						
Protéines	20	20	20	16	16	16
Glucides	60	60	60	24	24	24
Lipides	20	20	20	60	60	60
Energie (Kcal/100g)	330	330	330	420	420	420
Acides gras:						
AGS	27	20	22	42	32	22
AGMI	24	18	15	30	24	26
C18:2n-6	45	36	28	27	20	23
C18:3n-3	3	25	34	1	23	28
C20:4n-6	1	1	1	0	1	1

La détermination de la composition des régimes est réalisée au laboratoire de Produits naturels, Faculté SNVTU, Université de Tlemcen. La composition en acides gras est réalisée par HPLC au laboratoire UPRES lipides, Faculté des sciences Gabriel, Université de Bourgogne Dijon, France. C : rats sous régime témoin ; CL2,5% : rats sous régime témoin enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats sous régime témoin enrichi en huile lin à 5% ; CAF : rats sous régime cafeteria ; CAFL2,5% : rats sous régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CAFL5% : rats sous régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5%.

Les érythrocytes restants sont lavés avec de l'eau physiologique trois fois de suite, puis sont lysés par addition de l'eau distillée glacée (1/3, v/3v), et incubation pendant 15 min dans la glace. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 5000 tr/min pendant 5 min. Le lysat est ensuite récupéré afin de doser l'enzyme antioxydante érythrocytaire catalase et le glutathion réduit.

Après coagulation du sang prélevé sur tubes secs, et centrifugation à 3000 tr/min pendant 15 min, le sérum est récupéré et conservé avec une solution NaN_3 à 0,2 % et de Na_2 EDTA à 10%, à raison de 10 $\mu\text{l/ml}$, à -20°C en vue du dosage des différents paramètres du métabolisme des lipoprotéines et la détermination de la composition en acides gras.

Les dosages du glucose, de la vitamine C et de la LCAT se font le jour mêmes du prélèvement.

I.3. Prélèvements d'organes

Après le prélèvement sanguin, le foie, le muscle gastrophémien, le tissu adipeux viscéral, et une partie de l'intestin sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 0,9 %, ensuite pesés. Une partie aliquote des différents organes est immédiatement broyée dans le tampon PBS, pH 7,4. L'homogénat obtenu est utilisé pour la détermination des différents paramètres du statut oxydant/antioxydant. Une autre partie aliquote du tissu adipeux est homogénéisée dans le même tampon de broyage supplémenté de 20 mg/ml leupeptine, 2 mg/ml antipaine et 1 mg/ml pepstatine (leupeptine, antipaine et pepstatine étant des inhibiteurs des protéases donc de la protéolyse intracellulaire) selon le protocole de KABBAJ et al. (2003). L'homogénat obtenu est utilisé pour la détermination de l'activité de l'enzyme LHS. Pour l'activité LPL, les homogénats des organes cibles sont préparés dans une solution de NaCl à 0,9 % (p/v) contenant de l'héparine (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.), selon MATH et al. (1991).

Les restes des organes sont conservés à -80°C , en vue des dosages lipidiques, protéiques et la détermination de leur composition en acides gras.

II. Analyses biochimiques

II.1. Détermination des teneurs en glucose, urée et créatinine

❖ Le glucose sérique est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique en présence du glucose oxydase (GOD). Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (le 4- amino-antipyrine) incolore en couleur rouge à structure quinonéimine. La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 505 nm (Kit Prochima).

- ❖ La créatinine sérique est dosée par la méthode de Jaffé basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine en milieu basique formant un complexe coloré en jaune orange. L'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm (Kit Prochima).
- ❖ L'urée sérique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur l'utilisation du diacetylmonooxine et des ions Fe^{+3} (Kit Prochima). En présence d'ions Fe^{+3} et d'un réducteur, l'urée réagit avec le diacetylmonooxine pour donner un complexe coloré en rose. La coloration obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 525 nm.

II.2. Détermination des protéines totales :

Les protéines totales sont dosées sur les fractions de lipoprotéines et sur les organes (après leur broyage comme précédemment décrit) par la méthode de LOWRY et al. (1951) utilisant l'albumine sérique bovine comme standard (Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA). En milieu alcalin, le complexe formé par les ions Cu^{2+} et les groupements tyrosine et tryptophane des protéines est réduit par le réactif de Folin. La coloration bleue développée est proportionnelle à la quantité de protéines de l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 689 nm.

Sur le sérum, les protéines totales sont déterminées grâce à l'utilisation du réactif de biuret (Kit Prochima).

II.3. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du sérum, des lipoprotéines et des organes

II.3.1. Séparation des lipoprotéines

Les lipoprotéines totales sont isolées à partir du sérum par précipitation selon la méthode de BURSTEIN et al. (1970,1989). A pH neutre, les poly anions, en présence de cations divalents, peuvent former des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopolyanions-cations) donc la précipitation se fait grâce aux poly anions qui se combinent aux lipides des lipoprotéines. Généralement, les polyanions utilisés sont les sulfates (SO_4^{2-}), les polysaccharides (héparine) et l'acide phosphotungstique, alors que les cations sont les Ca^{2+} , Mn^{2+} et Mg^{2+} . L'utilisation du même réactif de précipitation à différentes concentrations, permet de précipiter sélectivement les fractions des lipoprotéines ; et ainsi à concentration de plus en plus élevée, ce réactif permet la séparation à partir du sérum, d'abord des VLDL ensuite des LDL et en dernier des HDL. Ce principe est analogue à celui de l'ultracentrifugation en gradient de densité des lipoprotéines. En effet, lorsque la concentration varie, la densité du milieu varie aussi et permet une précipitation sélective. Les lipoprotéines, précipitées par l'acide phosphotungstique et le $MgCl_2$ à différentes

concentrations, sont par la suite solubilisées grâce à une solution de solubilisation contenant du tampon citrate trisodique et NaCl.

II.3.2. Détermination des teneurs en cholestérol et en triglycérides

Le cholestérol total et les triglycérides sont dosés par des méthodes enzymatiques (Kit Prochima), sur le sérum total, les différentes fractions lipoprotéiques, et les homogénats des organes (préparés par broyage d'une partie aliquote dans du tampon phosphate/ EDTA, pH 7,2, addition de lauryl sulfate de sodium (SDS 1%) (1/1, v/v), et centrifugation à 3000 t/min pendant 10 min).

II.3.3. Extraction des lipides du sérum et des organes et détermination de la composition en acides gras

L'extraction lipidique se fait à partir du sérum par un mélange méthanol/chloroforme/NaCl (2M) (1 /1/0,9 ; v/v/v) pour 0,5 ml d'échantillon, selon la méthode de BLIGH et DYER (1959). Les lipides des organes (foie, muscle gastrocnémien, tissu adipeux) sont extraits par la méthode de FOLCH et al. (1957) après le broyage d'une partie aliquote de l'organe (300 mg) dans 1 ml de NaCl (2M) par l'ultraturax (Bioblockscientific, III Kirch, France).

Une quantité déterminée (30 µl) d'étalon interne (acide heptadécanoïque 17 :0, C₁₇H₃₄O₂ dilué dans du benzène à 2mg/ml) est ajoutée.

Après extraction, les acides gras sont saponifiés avec 1ml de NaOH méthanolique 0,5N, mélangés au vortex et chauffés à 80°C pendant 15 min. La réaction est arrêtée par un choc thermique en mettant les tubes dans de la glace. Les acides gras sont par la suite méthylés en ajoutant 2 ml de BF₃ méthanol (Bromotrifluorométhanol à 14%) (SLOVER et LANZA, 1979). Après mélange au vortex, les tubes sont fermés sous azote, étuvés à 80°C pendant 20 min. La réaction est arrêtée par un choc thermique. 2 ml de NaCl saturé (35%) et 2 ml d'hexane sont ensuite ajoutés aux tubes. Après passage au vortex, deux phases se forment. La phase supérieure est prélevée pour l'injection dans le chromatographe.

L'analyse se fait par la CPG (chromatographie en phase gazeuse ; Becker instruments, downersgrove, IL) ; la colonne capillaire (Applied Sciences Labs, State college, PA) est en pyrex de 50 m de longueur et 0,3 mm de diamètre interne, remplie avec du carbowax 20m (Spiral-RD, Couternon, France). Le chromatographe est équipé d'un injecteur de type ROS et d'un détecteur à ionisation de flamme relié à un intégrateur- calculateur Enica 21 (DELSI instruments, Suresnes, France). L'identification des acides gras est réalisée par comparaison de leur temps de rétention avec ceux des standards d'acides gras (Nuclechek-prep, Elysiam, MN, USA). La surface des pics d'acides gras est proportionnelle à leur quantité; elle est calculée à l'aide d'un intégrateur.

II.4. Détermination de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43)

L'activité de la LCAT est déterminée sur du sérum frais, par estimation de la conversion du cholestérol sérique en cholestérol estérifié, selon la méthode de ALBERS et al. (1986). Le cholestérol estérifié est dosé avant et après une incubation du sérum frais à 37°C pendant 1 heure. Le cholestérol estérifié est dosé après précipitation du cholestérol libre par la digitonine (BAUER, 1982). L'augmentation des taux de cholestérol estérifié correspond à l'activité enzymatique de la LCAT qui est exprimée en nmoles de cholestérol estérifié/h/ml de sérum.

II.5. Dosage des lipases tissulaires

II.5.1. Détermination de l'activité de l'enzyme LPL (LPL, EC 3.1.1.34)

L'activité lipase est déterminée à partir du niveau d'hydrolyse des TG d'un substrat synthétique en mesurant la quantité d'acides gras libérés par titrimétrie selon la technique PH – STAT (TAYLOR, 1985; TIETZ et al., 1989). Une émulsion d'huile d'olive (20 mL) et de gomme arabique (16,5 g) solubilisées dans H₂O (165 mL) est préparée par sonication (3 fois 45 minutes). Le substrat synthétique contient 2,4 mL d'émulsion, 300 µl d'une solution de sérum albumine bovine (à 4% dans du tampon tris/HCl) et 300 µl de sérum humain chauffé à 56°C. 100 uL de substrat synthétique sont incubés avec 100 uL de surnageant (source enzymatique) dans 3 mL de tampon NaCl 100 mmol/L, CaCl₂ 5 mmol/L ; PH 8, à température ambiante et sous agitation pendant 5 min. Après incubation le PH du milieu (devenu acide suite à la libération des AGL) est ramené à sa valeur initiale par addition de NaOH 0,05 mol/L. Le volume de NaOH versé est alors noté et correspond après conversion au nombre d'acides gras libérés (mol).

Une unité lipase est la quantité d'enzyme qui permet la libération d'une micromole d'acide gras en une minute.

II.5.2. Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS ; EC 3.1.1.3)

L'activité lipolytique est mesurée quantitativement selon la méthode décrite par KABBAJ et al. (2003). Cette activité est dosée avec l'ester *p*-nitrophényle-butyrates (PNPB), hydrolysé en présence de la lipase en *p*-nitrophénol et l'acide butyrique. La libération du *p*-nitrophénol se traduit par l'apparition d'une coloration jaune détectée à 400 nm. Les homogénats de tissu adipeux sont incubés avec le PNPB dans le tampon (0,1 M NaH₂PO₄, pH 7,25, 0,9% NaCl, 1 mM dithiothreitol) à 37°C pendant 10 minutes. La réaction est stoppée par addition d'un mélange méthanol / chloroforme / heptane (10/9/7). Après centrifugation à 800 g pendant 20 minutes, les solutions sont incubées pendant 3 minutes à 42°C. L'absorbance lue à 400 nm

permet de calculer la concentration en utilisant un coefficient d'extinction molaire de $12,75 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ pour le *p*-nitrophénol.

Une unité enzymatique est la quantité d'enzyme capable de libérer une μmole de *p*-nitrophénol par minute et par mg de protéines.

III. Détermination du statut oxydant/antioxydant

III.1. Dosage de la vitamine C

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de ROE et KUETHER (1943) utilisant le réactif de coloration, le Dinitrophenylhydrazine- Thiourée- Cuivre (DTC) et une gamme étalon d'acide ascorbique.

Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, une prise aliquote du surnageant est mélangée au réactif de DTC (acide sulfurique 9 N, 2,4-dinitrophenylhydrazine à 3%, thiourée à 0,4% et sulfate de cuivre à 0,05%). Le mélange est incubé pendant 3 heures à 37°C. La réaction est stoppée par addition d'acide sulfurique à 65% (v/v), et la lecture de l'absorbance se fait à 520 nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C présente dans l'échantillon. La concentration est déterminée à partir de courbe étalon obtenu grâce à une solution d'acide ascorbique.

III.2. Détermination des protéines carbonylées

Les protéines carbonylées du plasma ou tissulaires (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4- dinitrophénylhydrazine selon la méthode de LEVINE et al . (1990). Le plasma ou l'homogénat d'organes est incubé 1h à température ambiante en présence de la dinitrophénylhydrazine (DNPH ; préparée dans HCL) ou avec seulement du HCL pour le blanc. Ensuite, les protéines sont précipitées avec l'acide trichloroacétique (TCA) et lavées 3 fois par l'éthanol: ethylacetate 1:1 (v/v) et 3 fois par le TCA.

Le culot est solubilisé dans une solution de guanidine.

Les lectures se font à 350 et 375nm. La concentration des groupements carbonylés est calculée selon un coefficient d'extinction ($E = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$).

III.3. Détermination du taux d'hydroperoxydes

Les hydroperoxydes plasmatiques sont mesurés par l'oxydation d'ions ferriques utilisant le xylénol orange (Rockford, IL, USA) en conjugaison avec le ROOH réducteur spécifique de la triphenylphosphine (TPP), selon la méthode de NOUROOZ-ZADEH et al. (1996). Cette méthode est basée sur une peroxydation rapide transformant le Fe^{2+} en Fe^{3+} en milieu acide. Les ions Fe^{3+} en présence du xylénol orange [(O-cresolsulfonphtalein-3',3''-bis (methyliminodiacetic acid sodium))], forment un complexe Fe^{3+} -xylénol orange. La mesure

de l'absorbance de ce complexe coloré se fait à 560 nm. Le taux d'hydroperoxydes plasmatiques correspond à la différence entre l'absorbance de l'échantillon et l'absorbance du blanc.

III. 4. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

Le malondialdéhyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique. Ce dosage est réalisé selon la méthode de Draper et Adley al. (1996), par un traitement acide à chaud, grâce à l'utilisation de l'acide thiobarbiturique (TBA). Le plasma ou l'homogénat d'organes est incubé 20 minutes à 100°C avec le TBA et l'acide trichloroacétique (TCA). Après incubation, refroidissement et une centrifugation à 4000t/min pendant 10 min, la lecture est réalisée sur le surnageant qui contient le MDA. Le TBA réagit avec les aldéhydes pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA dont l'absorption se fait à 532 nm. La concentration en MDA plasmatique ou tissulaire est calculée en utilisant une courbe étalon de MDA ou le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($E=1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 532 nm)

III.5. Détermination des diènes conjugués et du taux d'oxydation des lipoprotéines

L'oxydation in vitro des lipoprotéines sériques, 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). Les diènes sont considérés comme les produits primaires de l'oxydation lipidique et présentent une absorption dans l'ultraviolet à 234 nm. L'addition du CuSO_4 (100 μM) au sérum provoque l'oxydation des lipoprotéines sériques qui se traduit par l'augmentation progressive de la densité optique à 234 nm, après une phase de latence. Cette augmentation de l'absorbance marque la formation de plus en plus importante des diènes conjugués dont la concentration est estimée en utilisant le coefficient d'extinction ($E = 29,50 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$; à 234 nm). Les variations de l'absorbance des diènes conjugués en fonction du temps permettent de tracer la courbe cinétique où trois phases consécutives sont déterminées : phase de latence, phase de propagation et phase de décomposition. A partir de cette courbe cinétique, plusieurs marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques sont déterminés:

- $t(\text{lag})_{\text{min}}$ correspond à la durée de la phase de latence et marque le début de l'augmentation de la densité optique par rapport à la valeur initiale. Le $t(\text{lag})$ permet d'estimer la résistance des lipoprotéines à l'oxydation in vitro.

- Taux initial des diènes conjugués ($\mu\text{mol/l}$)

- Taux maximum des diènes conjugués ($\mu\text{mol/l}$)

- $t_{\text{max}}_{\text{min}}$ correspond au temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale. Il marque la fin de la phase de propagation et le début de la phase de décomposition. Il se calcule sur la courbe cinétique en projetant la valeur de densité optique maximale sur l'axe des X (temps exprimé en minutes).

Le taux d'oxydation des lipoprotéines est calculé par :

(Taux maximal des diènes conjugués- Taux initial des diènes conjugués) / $t_{\text{max}} - t_{\text{lag}}$.

III.6. Détermination de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (AEBI, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H_2O_2 en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient le lysat érythrocytaire dilué au 1/500, le H_2O_2 , et le tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation, le réactif de coloration, titanium oxyde sulfate (TiOSO_4) (préparé dans H_2SO_4 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H_2O_2 restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H_2O_2 avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO_4 de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l. Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

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

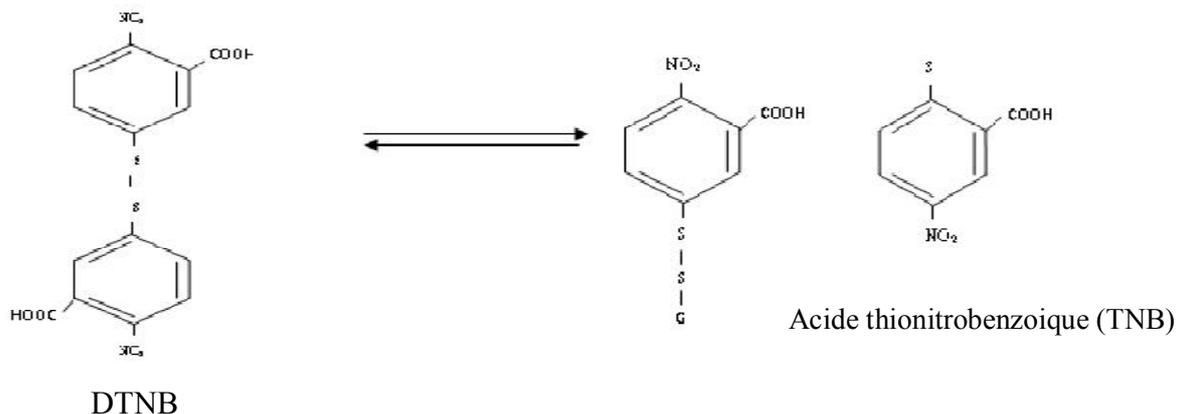
A_1 est la concentration de H_2O_2 de départ

A_2 est la concentration de H_2O_2 après incubation

L'activité spécifique est exprimée en U/g Hb ou en U/ml.

III.7. Dosage du Glutathion réduit (GSH):

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB) (ELLMAN, 1959). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB) selon la réaction suivante :



Le thionitrobenzoïque (TNB) à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction égal à $13,6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

IV. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses 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, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

RESULTATS
ET
INTERPRETATION

I. Poids corporel et consommation alimentaire et apport énergétique quotidien chez les différents lots de rats (Figure 7, Tableau A1 en annexes)

I.I.Poids corporel chez les rats témoins et les rats expérimentaux (Figure 7, Tableau A1 en annexes)

Au début de l'expérimentation, les rats utilisés dans cette étude sont de poids homogène (± 20 g) et reçoivent pendant deux mois les différents régimes : standard (C), standard enrichi en huile de lin à 2,5% (CL2,5%), standard enrichi en huile de lin à 5% (CL2,5%) cafeteria (CAF), cafeteria enrichi en huile de lin (CAFL2,5%) et (CAFL5%). A la fin de l'expérimentation, les rats nourris au régime cafeteria (CAF) enrichi ou non en huile de lin présentent une élévation significative de poids par rapport à leurs témoins respectifs. Cependant, la prise de poids notée chez les rats recevant le régime cafeteria enrichi en huile de lin (CAFL) est significativement inférieur à celle des rats recevant le régime cafeteria seul (CAF). L'huile de lin réduit la prise de poids induite par le régime cafeteria. Le régime témoin (C) et le régime cafeteria supplémenté en huile de lin à 5% ne provoquent pas de variation du poids corporel comparées au régime supplémenté en huile de lin à 2,5%. Globalement le régime cafeteria *entraîne* une augmentation du poids corporel des rats âgés après la première semaine de régime, cette variation de poids devient plus importante après deux mois de régime. La supplémentation du régime en huile de lin entraîne une légère perte de poids chez les témoins, mais cette dernière est importante chez les rats obèses (cafeteria).

L'indice de l'adiposité (Tableau 2) est significativement plus élevé chez les rats obèses par rapport aux rats témoins. Cependant l'huile de lin *entraîne* une diminution significative d'adiposité chez les rats sous régime cafeteria.

I.2.Variation de la consommation alimentaire (Figure 7, Tableau A1 en annexes)

Au cours de la période d'expérimentation (60 jours), la consommation alimentaire exprimée en (g/j/rat) chez les rats témoins et chez les rats expérimentaux varie significativement entre les différents lots. Une augmentation significative de la nourriture ingérée est notée chez les rats nourris au régime cafeteria comparé aux rats nourris au régime standard.

Cependant, les rats recevant le régime cafeteria enrichi en huile de lin CAFL à 2,5% et 5% présentent une quantité de nourriture ingérée significativement plus importante comparés aux

rats nourris au régime standard enrichi en huile de lin CL à 2,5% et 5% respectivement et plus importante comparés aux rats recevant le régime cafeteria seul .

I.3. Apport énergétique quotidien chez les rats témoins et les rats expérimentaux (Figure 7, Tableau A1 en annexes)

L'apport énergétique (exprimé en Kcal/J/rat) des rats obèses recevant le régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin (CAF, CAFL2,5%, CAFL5%) augmente significativement par rapport à leur témoins respectifs (C,CL2,5%,CL5%).

Cependant, l'apport énergétique présente une diminution significative chez les lots recevant le régime témoin et cafeteria enrichi en huile de lin comparé aux lots recevant le régime témoin et cafeteria non supplémentés en huile de lin.

II. Paramètres biochimiques sanguins

II.1. Teneurs sériques en glucose en urée et en créatinine chez les rats témoins et les rats expérimentaux (Figure 8, tableau A2 en annexes)

Les rats âgés obèses nourris au régime cafeteria supplémenté ou non en huile de lin (CAF, CAFL2,5%,CAFL5%) présentent une augmentation significative du taux sérique de glucose par rapport à leurs témoins respectifs (C,CL2,5%,CL5%) .

L'huile de lin diminue significativement le taux de glycémie chez les rats (CAFL 2,5%) et (CAFL5%) par rapport aux (CAF). La diminution est plus prononcée pour les (CAFL5%) que (CAFL2,5%) elle est de l'ordre de (2,7%).

Cependant, les rats témoins (CL2,5% et CL5%) ne montrent aucune variation des teneurs sériques en glucose comparées aux (C).

Les rats recevant le régime cafeteria (CAF) présentent une augmentation des teneurs sériques en urée et en créatinine par rapport aux autres lots.

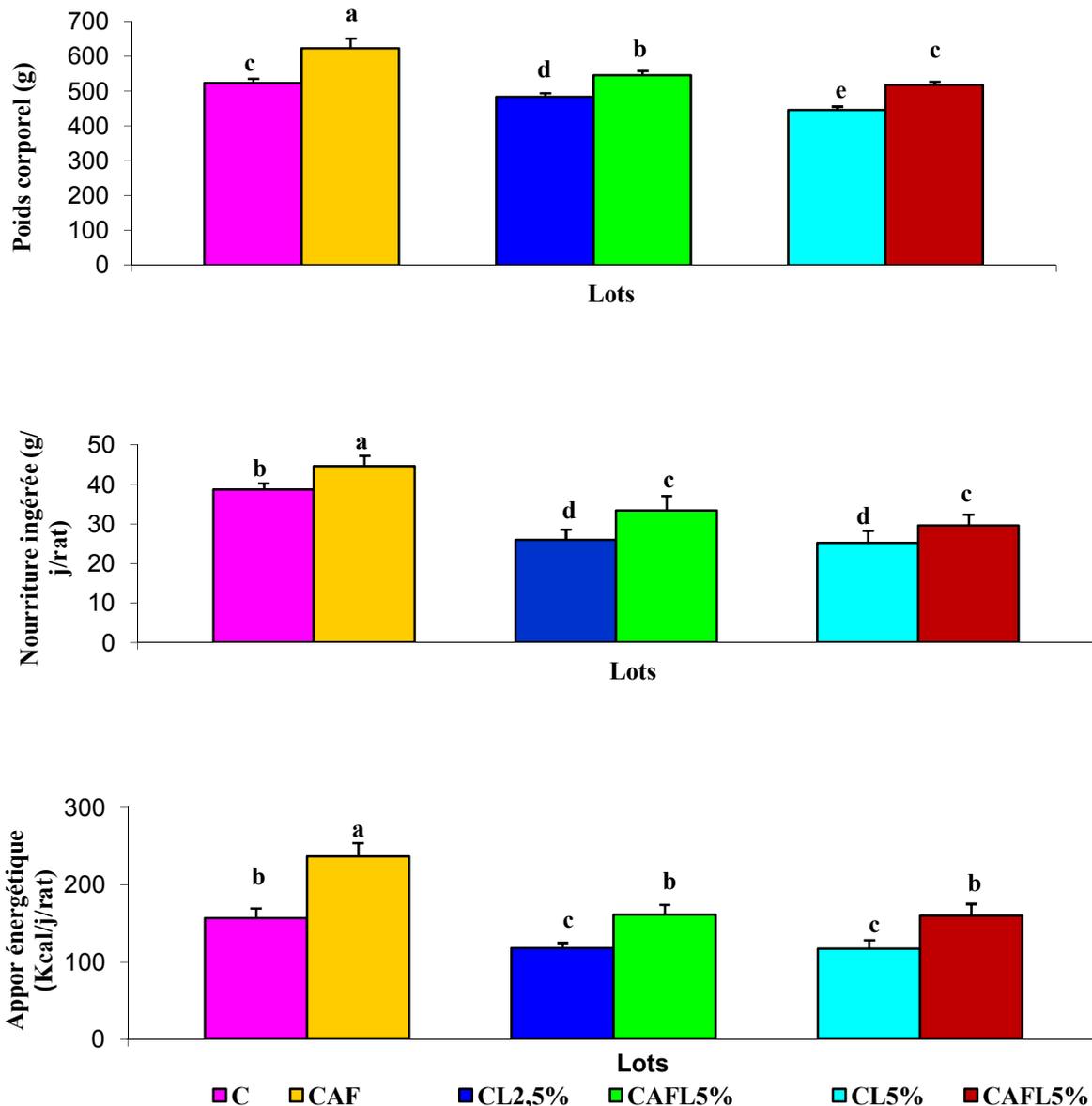


Figure 7 : Poids corporel, nourriture ingérés et apport énergétique chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5%; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5%. Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

Tableau 2 : Indice d'adiposité chez les différents lots de rats

Lots	Rats standard (C)	Rats cafeteria (CAF)	Rats standard lin2,5% (CL2,5%)	Rats cafeteria lin2,5% (CAFL2,5)	Rats standard lin5% (CL5%)	Rats cafeteria lin5% (CAFL5%)	P (ANOVA)
Paramètre							
Indice d'adiposité	1,36±0,18 ^d	2,56±0,22 ^a	1,35±0,10 ^d	2,29±0,28 ^b	1,01±0,12 ^e	1,59±0,14 ^c	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

Indice d'adiposité = poids du tissu adipeux/poids du muscle g/g

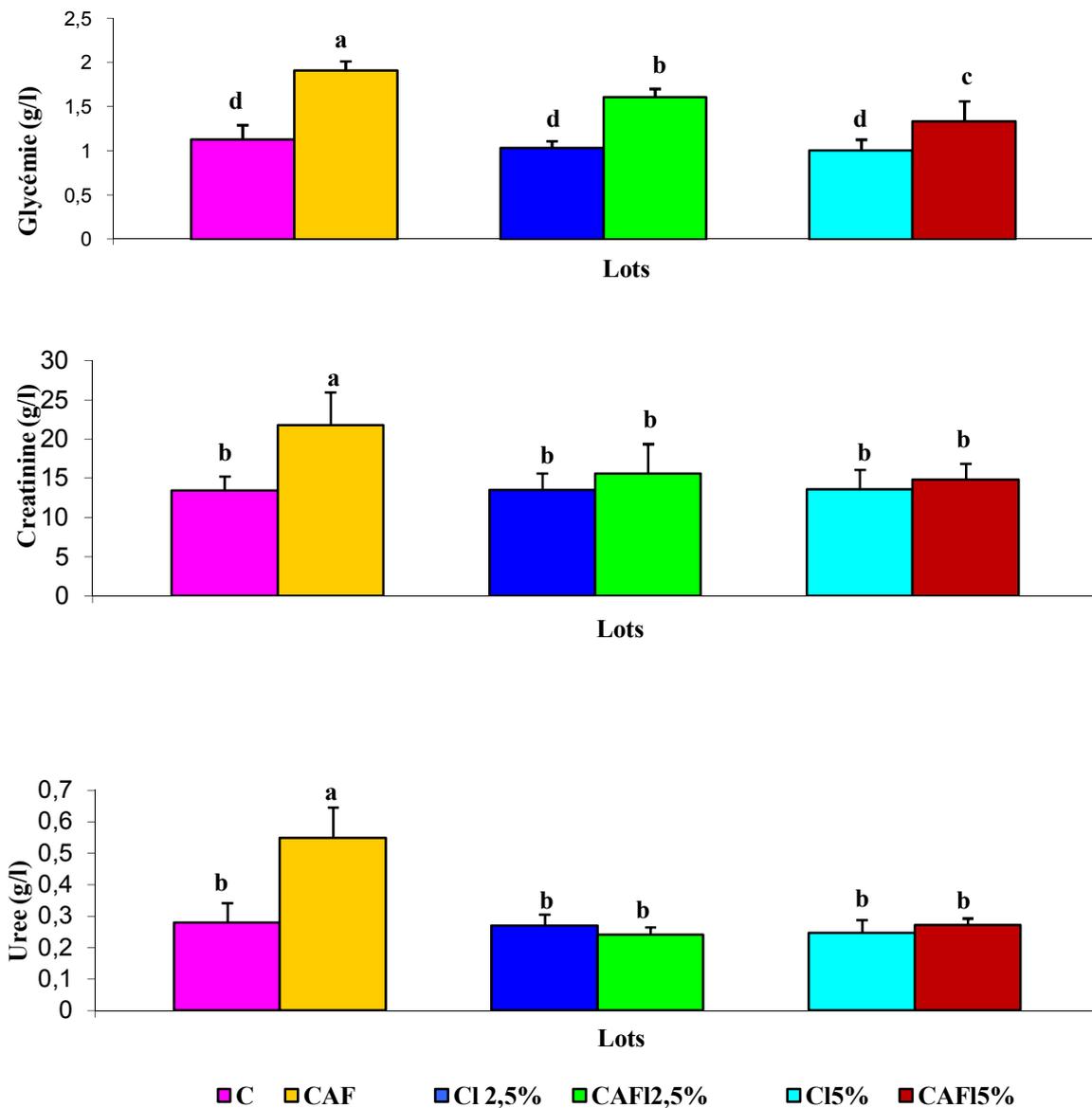


Figure 8 : Teneurs plasmatiques en glycémie créatinine et en urée chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

II.2. Teneurs en cholestérol (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et les rats expérimentaux (Figures 9, tableau A3 en annexes)

Les teneurs sériques en cholestérol total augmentent significativement chez les rats (CAF) par rapport aux autres lots. Aucune autre variation n'est notée.

Au niveau des lipoprotéines le cholestérol présente une diminution significative au niveau des HDL chez les rats obèses (CAF, CAFL2,5% et CAFL5%) par rapport à leurs témoins respectifs (C,CL2,5%,CL5%), la diminution est plus prononcée chez les rats (CAF). Par ailleurs, une augmentation significative du HDL-Cholesterol est notée chez les rats (CL2,5% et CL5%) par rapport aux rats (C).

Les teneurs en LDL-cholestérol sont significativement augmentées chez les rats obèses sous régime cafeteria (CAF) comparés aux rats témoins (C). Cependant une diminution significative des teneurs en LDL-cholestérol est notée chez les rats (CAFL2,5% et CAFL5%) comparé aux rats (CAF) et chez les rats (CL5%) comparé aux rats (CAFL5%). Aussi les teneurs en LDL-cholestérol sont significativement diminués chez les rats témoins lin 2,5% et 5% (CL2,5% et CL5%) comparé aux rats témoins (C).

Les rats obèses sous régime cafeteria (CAF) présentent une augmentation significative des teneurs en VLDL-cholestérol par rapport aux rats témoins (C). L'administration de l'huile de lin chez les groupes de rats recevant le régime cafeteria (CAFL2,5 et CAFL5%) diminue significativement les teneurs en VLDL-cholestérol par rapport aux rats cafeteria (CAF). Une diminution significative est remarquée aussi chez les rats témoins sous régime standard lin (CL2,5% et CL5%) comparé aux rats témoins (C).

II.3. Teneurs en Triglycérides (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 10, tableau A4 en annexes).

Les teneurs en triglycérides sériques sont significativement augmentées chez les rats sous régime cafeteria (CAF) par rapport aux rats témoins (C) et aux autres lots. L'association d'huile de lin au régime cafeteria diminue significativement la concentration des triglycérides sériques chez les rats (CAFL2,5 et CAFL5%) comparé aux rats sous régime cafeteria seul (CAF), la diminution est plus prononcée pour les (CAFL5%) que (CAFL2,5%). On remarque aussi une diminution significative des teneurs en triglycérides sériques chez les rats témoins

lin (CL2,5% et CL5%) comparé aux rats sous régime témoins (C) la diminution est de (6%) plus importante chez les rats (CL5%) comparé aux (CL2,5%).

Concernant les HDL une augmentation significative des teneurs en triglycérides est notée chez les rats sous régime cafeteria (CAF) comparé aux rats témoins (C). L'huile de lin diminue significativement les teneurs en HDL-triglycérides quelque soit le régime donné cafeteria ou standard.

Une augmentation significative des teneurs en LDL-triglycérides est observée chez les rats recevant le régime cafeteria (CAF) par rapport à leurs témoins (C). l'huile de lin diminue significativement les LDL-triglycérides chez les rats (CAFL2,5% et CAFL5%) comparé aux rats sous régime cafeteria seul (CAF). On remarque aussi une diminution significative de 4% chez les rats (CL5%) comparé aux rats (CL2,5%).

Les rats sous régime cafeteria (CAF) présentent une augmentation significative des teneurs en VLDL- triglycérides par rapport aux rats témoins (C). L'administration de l'huile de lin chez les groupes de rats recevant le régime cafeteria (CAFL2,5 et CAFL5%) diminue significativement les teneurs en VLDL-triglycérides par rapport aux rats cafeteria (CAF). Une diminution significative des VLDL-triglycérides est remarqué aussi chez les rats sous régime standard lin (CL2,5% et CL5%) comparés aux rats témoins (C) avec une diminution de 4,9 % chez les rats (CL5%) par rapport aux rats (CL2,5%).

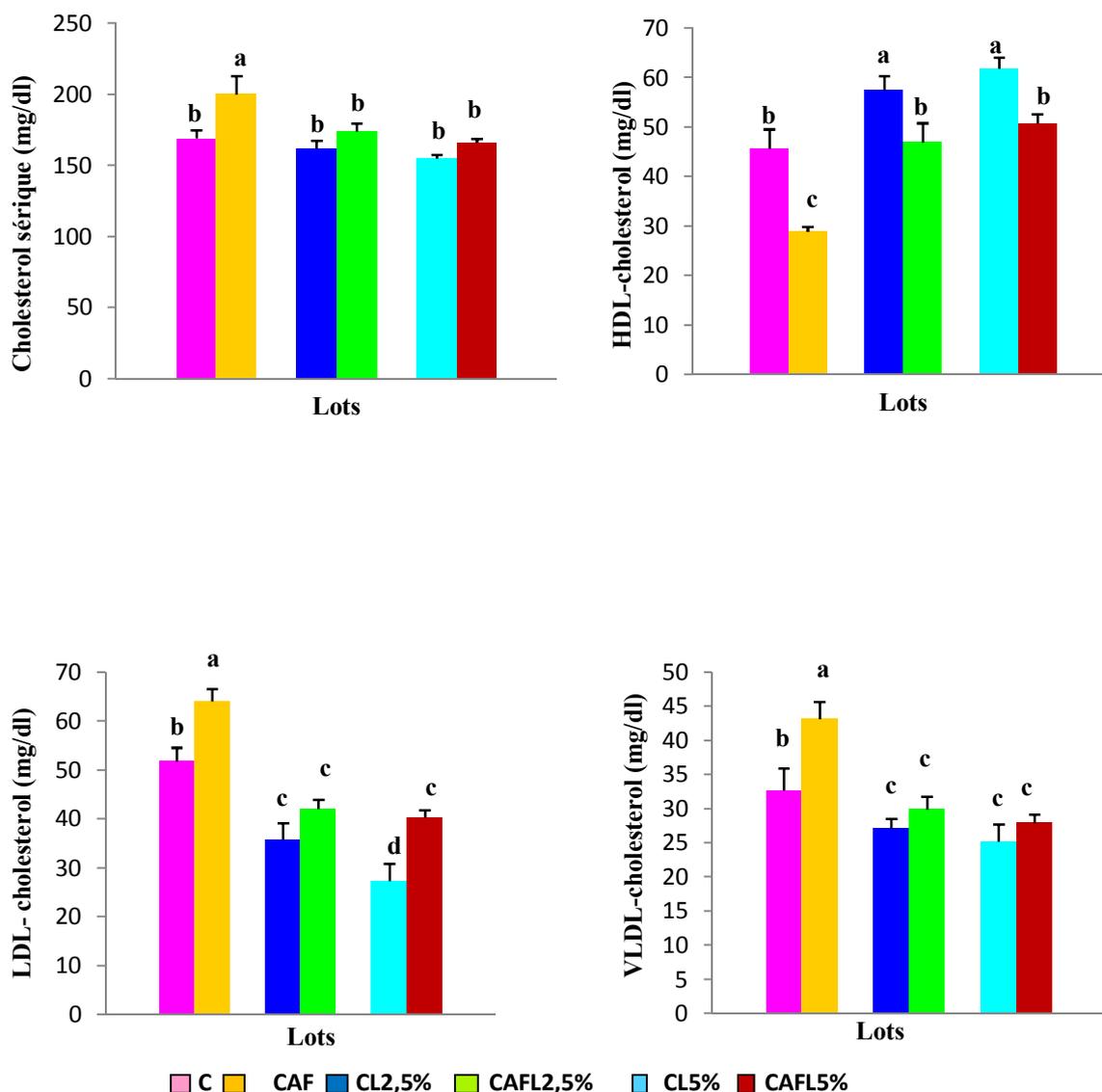


Figure 9: Teneurs en cholestérol (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5%; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5%. Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

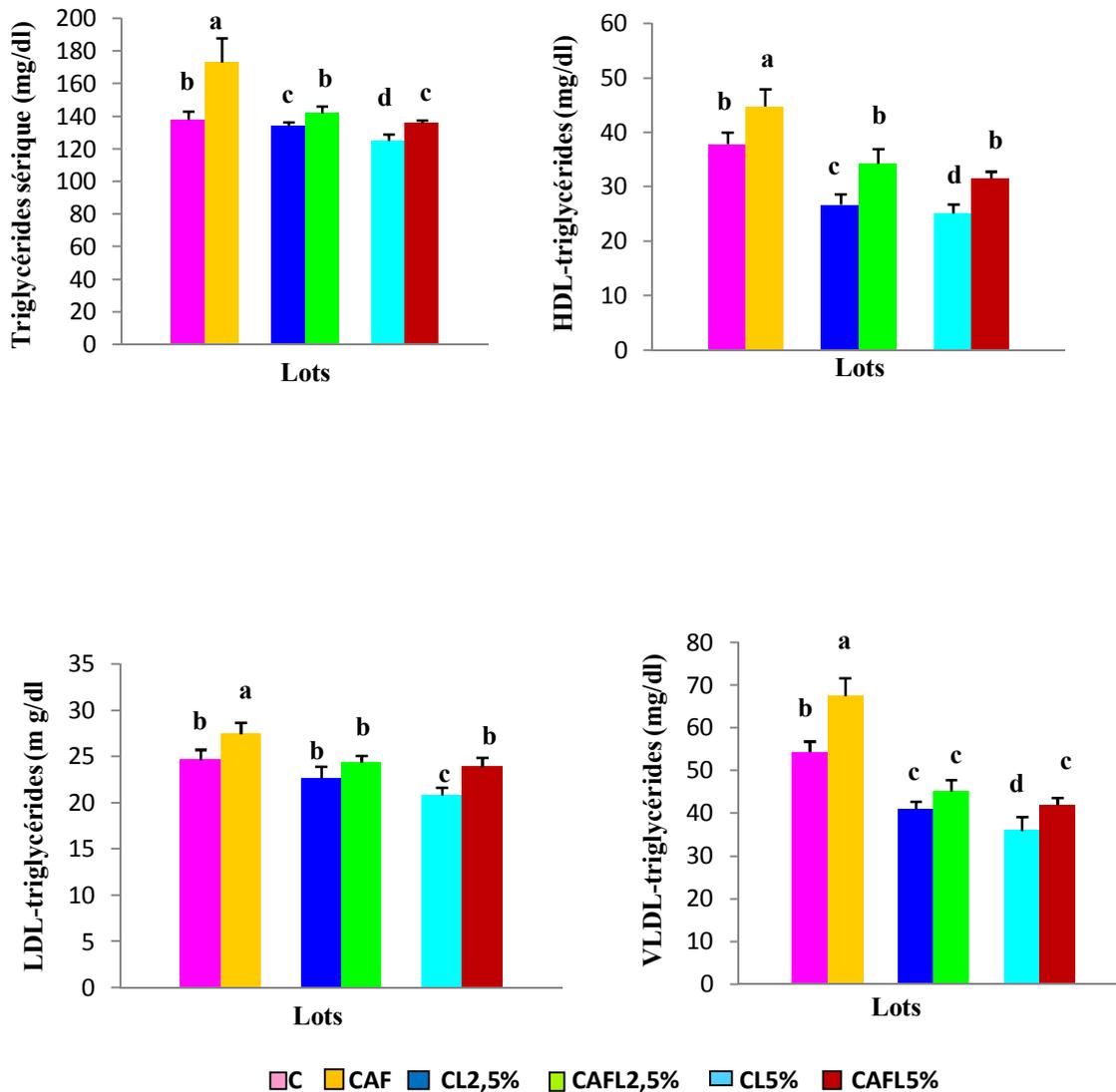


Figure 10: Teneurs en triglycérides (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5%; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5%. Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

II.4. Teneurs en protéines sériques et des lipoprotéines chez les rats témoins et les rats expérimentaux (Figure 11, tableau A5 en annexes).

Les teneurs sériques en protéines totales ne présentent aucune variation entre les différents groupes de rats étudiés quel que soit le type du régime

Les teneurs en protéines des différentes fractions lipoprotéiques présentent des variations significatives entre les différents lots de rats. En effet, les teneurs en protéines au niveau des HDL sont augmentés significativement chez les rats sous régime cafeteria (CAF) par rapport aux rats témoins (C). Aucune autre variation n'est notée chez les autres lots. Les teneurs en protéines au niveau des LDL sont augmentés significativement chez les rats sous régime cafeteria (CAF, CAFL2,5% et CAFL5%) par rapport à leurs témoins respectifs (C, CL2,5%, CL5%). Il n'y a pas de différence significative entre les rats témoins (C) comparé aux rats témoins lin (CL2,5%, CL5%).

Les teneurs en protéines des VLDL des rats obèses ne présentent aucune variation par rapport aux rats témoins.

II.5. Composition en acides gras des lipides totaux sériques chez les différents lots de rats (Tableau 2)

Au niveau du sérum, le taux d'acides gras saturés présente des variations significatives entre les groupes de rats étudiés. En effet, le taux d'acides gras saturés (AGS) augmente chez les rats (CAF) comparés aux (C), chez les (CAFL2,5%) par rapport aux (CL2,5%) et chez les (CAFL5%) par rapport aux (CL5%). L'enrichissement du régime cafeteria et du régime standard en huile de lin diminue significativement les teneurs en AGS. Avec une réduction plus significative et plus importante des AGS avec le pourcentage 5% d'huile de lin.

En ce qui concerne les acides gras monoinsaturés (AGMI), une diminution est observée chez les (CAF) comparés aux (C) et chez les (CAFL2,5%) par rapport aux (CL2,5%). La consommation du régime lin *entraîne* une élévation d'AGMI sériques chez les (CAFL2,5% et CAFL5%) comparés aux rats (CAF), L'augmentation est plus prononcée avec le pourcentage 5% que 2,5% en huile de lin. Toutefois, les teneurs en C18:2n-6 montrent une élévation chez les (C) comparés aux (CAF). Le régime lin diminue significativement les teneurs en

C18:2n-6 aussi bien chez les rats sous régime standard que chez les obèses sous régime cafeteria.

On note une augmentation significative de C18 :3n-3, C20 :5n-3 et C22 :6n-3 chez les rats sous régime cafeteria ou régime standard enrichi en huile de lin par rapport aux rats sous régime non enrichi en huile de lin, l'augmentation est plus marquée avec le pourcentage 5% d'huile de lin. Cependant, une diminution des teneurs en C20:4n-6 sérique est notée chez les (CAF) comparés aux (C) et chez les (CAFL2,5 et CAFL5%) comparés aux (CL2,5% et CL5%) respectivement .

III. Paramètres tissulaires

III.1. Poids des organes chez les différents lots de rats (Figure 12 et Tableau A6)

Les poids des organes chez les rats expérimentaux sont significativement différents de ceux des rats témoins. Les groupes de rats sous régime cafeteria (CAF, CAFL2,5% et CAFL5%) présentent une augmentation significative du poids du foie comparés à leurs témoins respectifs (C, CL2,5%, CL5%). Cependant l'huile de lin *entraîne* une diminution significative du poids du foie des rats sous régime cafeteria (CAFL2,5% et CAFL5%) comparé aux rats cafeteria seul (CAF). Le régime cafeteria *entraîne* une augmentation significative du poids du tissu adipeux chez les rats (CAF, CAFL2,5% et CAFL5%) par rapport à leurs témoins respectifs (C, CL2,5%, CL5%). L'enrichissement du régime cafeteria en huile de lin *entraîne* une diminution significative du poids du tissu adipeux chez les rats (CAFL2,5% et CAFL5%) comparé aux rats sous régime cafeteria seul (CAF) avec une diminution 1,9% chez les rats (CAFL5%) par rapport aux rats (CAFL2,5%). Une diminution significative est aussi notée chez les rats témoins lin 5% (CL5%) comparé aux rats (CL2,5%). Le poids du muscle est significativement augmenté chez les rats sous régime cafeteria par rapport aux rats sous régime standard, le poids du muscle des rats recevant le régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ou à 5% (CAFL2,5% et CAFL5%) sont significativement diminué par rapport aux rats sous régime cafétéria seul (CAF). Aucune variation n'est notée chez les rats sous régime standard enrichi ou non en huile de lin.

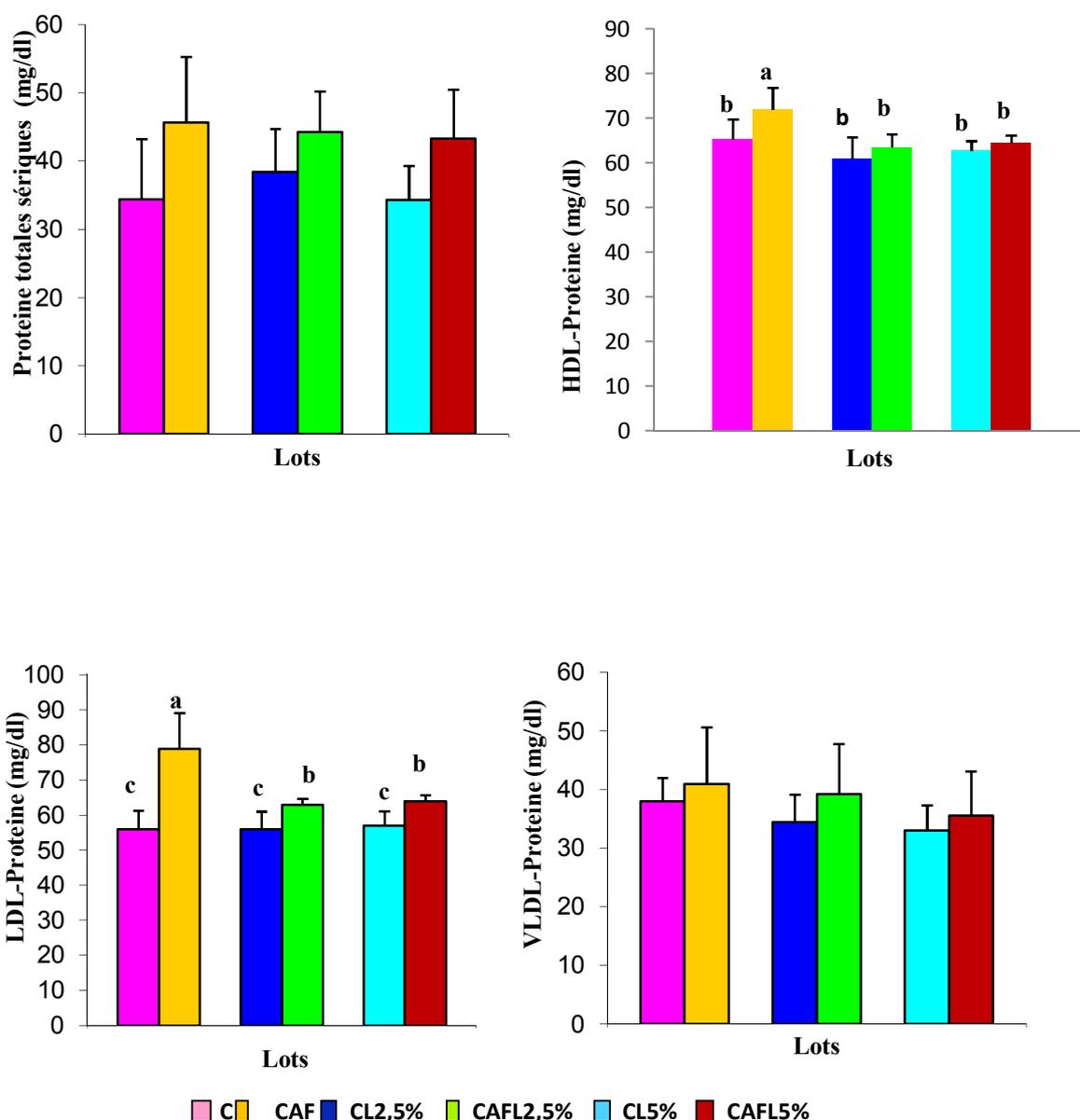


Figure 11: Teneurs en protéines (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

Tableau 3 : Composition en acides gras des lipides sériques chez les différents lots de rats

AG% \ Lots	Rats standard (C)	Rats cafeteria (CAF)	Rats standard lin2,5% (CL2,5%)	Rats cafeteria lin2,5% (CAFL2,5)	Rats standard lin5% (CL5%)	Rats cafeteria lin5% (CAFL5%)	P (ANOVA)
AGS	34.19±1.3 ^c	45.97±1.4 ^a	22.44±1.1 ^f	38.47±1.22 ^b	23.94±0.33 ^e	32,14±1.2 ^d	0,0001
AGMI	19.58±1.0 ^a	19.01±1.0 ^a	14.23±1.1 ^d	14.52±1.22 ^d	15.26±1.32 ^c	18.21±1.6 ^b	0,0001
C18:2 n-6	18.22±1.2 ^a	15.37±1.2 ^b	11.62±1.2 ^e	11.5±1.35 ^e	14.06±1.0 ^c	12.11±1.0 ^d	0,0001
C18:3 n-3	10.50±0.01 ^d	9.46±0.09 ^e	28,62±1.2 ^b	22.07±0.24 ^c	29.66±1.0 ^a	28.05±0.9 ^b	0,0001
C20:4 n-6	12.01±1.2 ^b	8,3±1.14 ^d	13.5 ±2.5 ^a	7,05±1.01 ^d	6,77±1.33 ^c	2,21±1.25 ^e	0,0001
C20:5 n-3	2.17±0.32 ^c	1.04±0.21 ^d	4,58±0.58 ^b	4.28 ±0.33 ^b	5,18 ±0.56 ^a	4,46 ±0.63 ^b	0,001
C22 :6 n-3	3,31±0.23 ^c	0,85±0.14 ^e	4,51±0.31 ^b	2,11±0.25 ^d	5,13±0.11 ^a	2,81 ±0.43 ^d	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

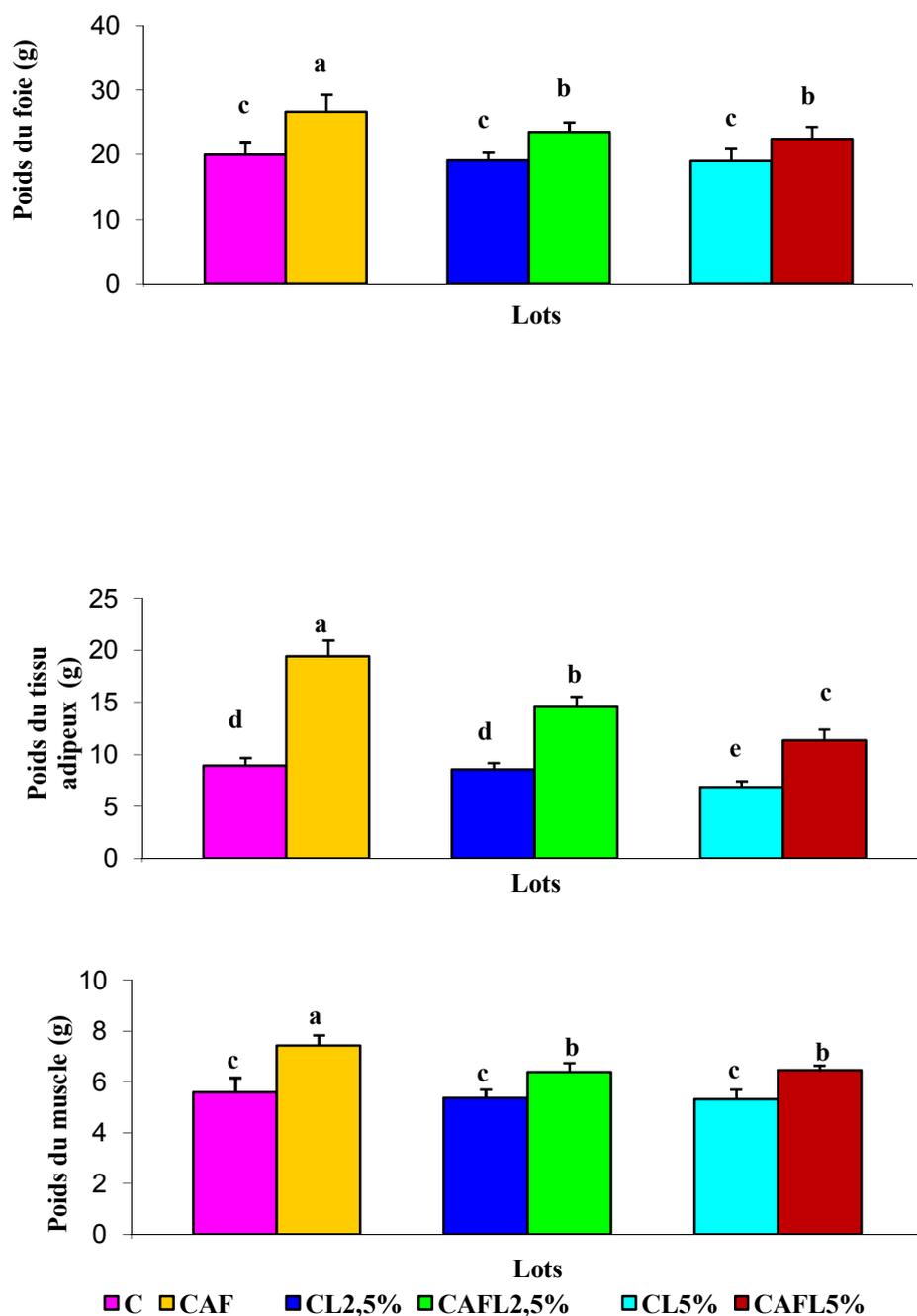


Figure 12: Poids des organes chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5%; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5%. Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

III.2. Teneurs en lipides totaux (mg/g de tissu) des organes chez les différents lots de rats (Figure 13 et tableau A7 en annexes)

Les teneurs en lipides totaux du foie, du muscle et du tissu adipeux sont augmentées significativement chez les rats obèses (CAF, CAFL2,5%, CAFL5%) par rapport à leurs témoins respectifs (C, CL2,5%, CL5%). L'ajout d'huile de lin au régime cafeteria diminue significativement les teneurs en lipides totaux du foie et du tissu adipeux chez les rats (CAFL2,5% et CAFL5%) comparé aux rats (CAF), avec une diminution plus marquée de l'ordre de 3,62% des lipides totaux au niveau du tissu adipeux chez les rats (CAFL5%) comparé aux rats (CAFL2,5). Une diminution des lipides totaux au niveau du foie et du tissu adipeux chez les rats témoins sous régime standard enrichi en huile de lin (CL2,5% et CL5%) comparés aux rats témoins sous régime standard seul (C), avec une diminution plus marquée des lipides totaux au niveau du foie chez les rats (CL5%) comparés aux rats (CL2,5). Cependant, les teneurs en lipides totaux de l'intestin ne diffèrent pas entre les lots de rats obèses et témoins.

III. 3. Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats (Figure 14 et tableau A8 en annexes)

Les teneurs en cholestérol du foie et du tissu adipeux sont augmentées significativement chez les rats obèses (CAF, CAFL2,5%, CAFL5%) par rapport à leurs témoins respectifs (C, CL2,5%, CL5%). L'ajout de l'huile de lin à 2,5% et 5% au régime cafeteria induit une réduction des teneurs en cholestérol hépatique et du tissu adipeux chez les rats (CAFL2,5% et CAFL5%) comparés aux rats (CAF).

Les rats nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% (CAFL5%) présentent des diminutions plus significatives des teneurs en cholestérol du tissu adipeux que ceux consommant le régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% (CAFL2,5%). On note aussi une diminution des teneurs en cholestérol hépatique et du tissu adipeux chez les rats (CL2,5% et CL5%) comparés aux rats témoins (C), avec une diminution plus importante avec le pourcentage 5% en huile de lin des teneurs en cholestérol du tissu adipeux.

Cependant, les teneurs en cholestérol du muscle et de l'intestin ne varient pas entre les différents lots de rats quel que soit leur régime.

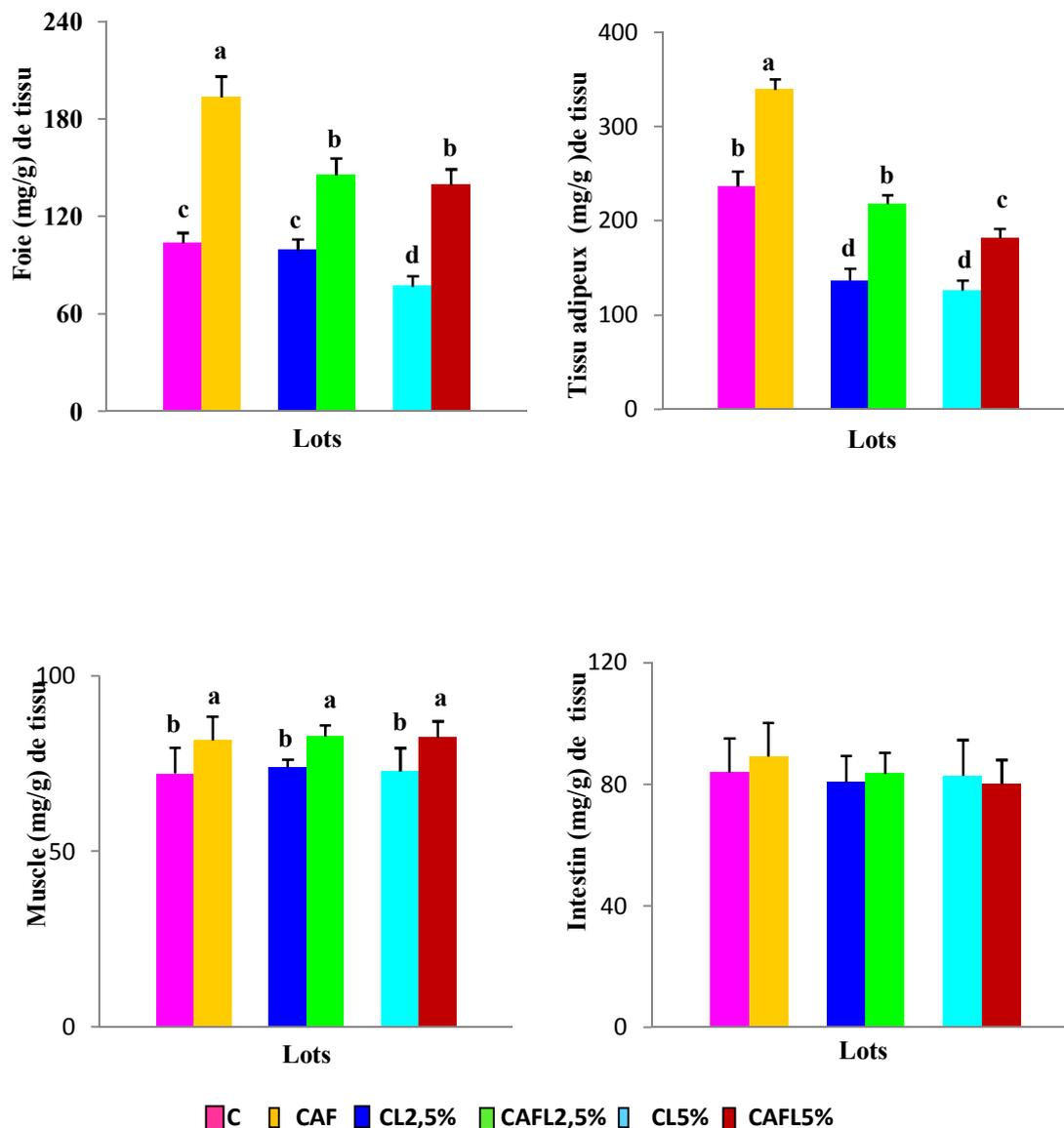


Figure 13: Teneurs en lipides totaux (mg/g de tissu) des organes chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

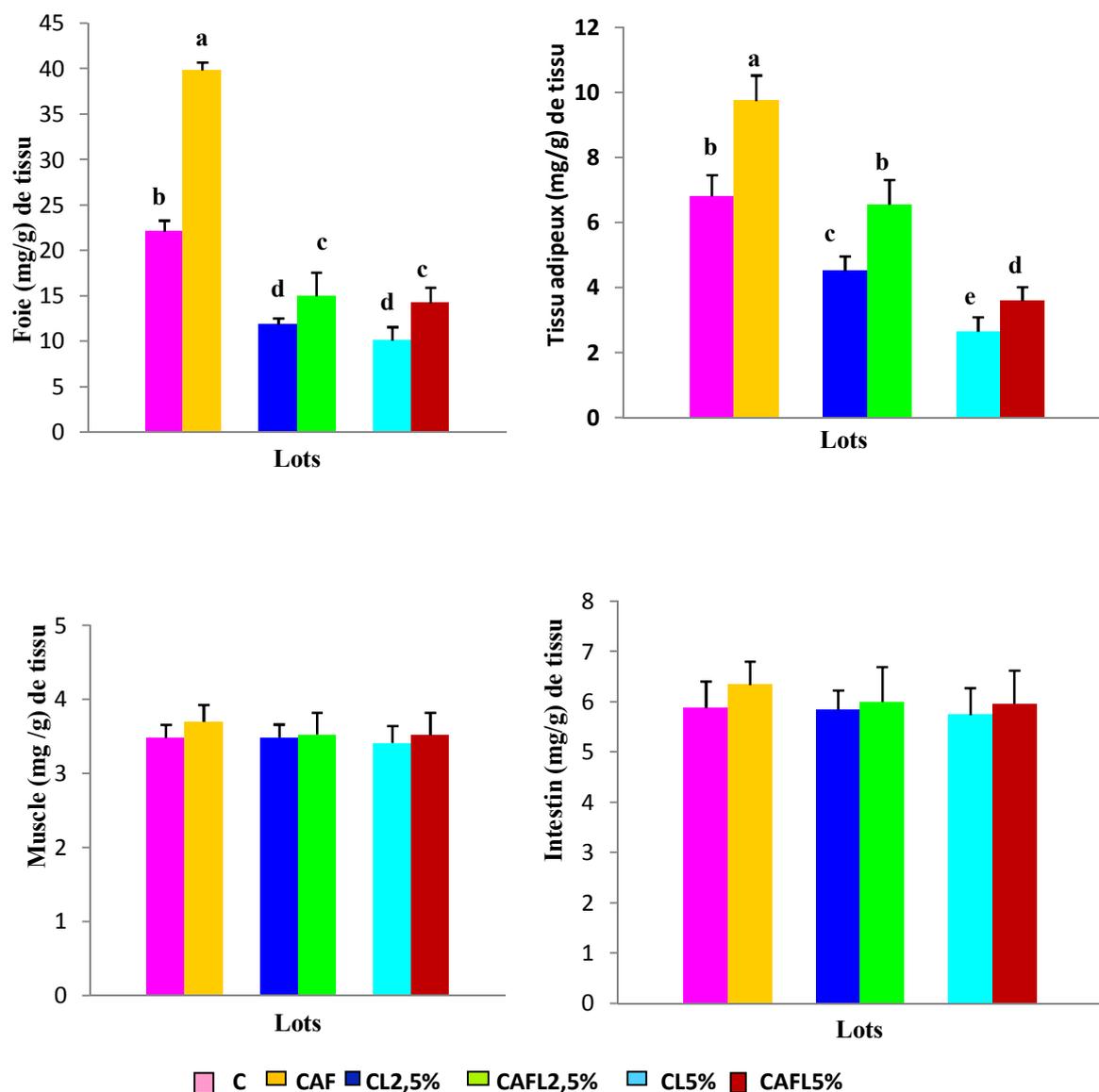


Figure 14 : Teneurs en cholestérol total des organes (mg/g de tissu) chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

III.4. Teneurs en triglycérides des organes chez les différents lots de rats (Figure 15, tableau A9 en annexes)

Les rats obèses sous régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin (CAF, CAFL2,5%,CAFL5%) présentent une augmentation significative des teneurs en triglycérides hépatiques et adipocytaires par rapport à leurs témoins respectifs (C,CL2,5%,CL5%).

les teneurs en triglycérides hépatiques musculaires et adipocytaires sont significativement diminuées chez les rats sous régime cafeteria enrichi en huile de lin (CAFL2,5 et CAFL5%) comparés aux rats sous régime cafeteria seul (CAF), cette diminution est similaire quelque soit le pourcentage d'huile de lin ajouté au régime.

On note aussi une diminution significative des triglycérides du foie du muscle et du tissu adipeux chez les rats sous régime standard enrichi en huile de lin (CL2,5% et CL5%) comparés aux rats témoins (C).

Cependant, aucune variation n'est observée au niveau des triglycérides intestinaux chez les rats âgés quelque soit le régime.

III.5. Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les rats témoins et les rats expérimentaux (Figures 16, tableau A10 en annexes)

Les teneurs en protéines totales au niveau du foie et du tissu adipeux chez les rats âgés sont significativement variables entre les différents lots.

Les teneurs en protéines hépatiques et adipocytaires augmentent significativement chez les rats obèses sous régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin (CAF, CAL2,5% et CAFL5%) par rapport à leurs témoins respectifs (C,CL2,5% et CL5%).

L'ajout d'huile de lin au régime standard et au régime cafeteria réduit significativement les teneurs en protéines hépatique et adipocytaires, la diminution des teneurs en protéines hépatique est plus importante avec le pourcentage d'huile de lin à 5%.

Cependant, les teneurs en protéines totales musculaire et intestinales ne varient pas chez les rats âgés quelque soit le régime.

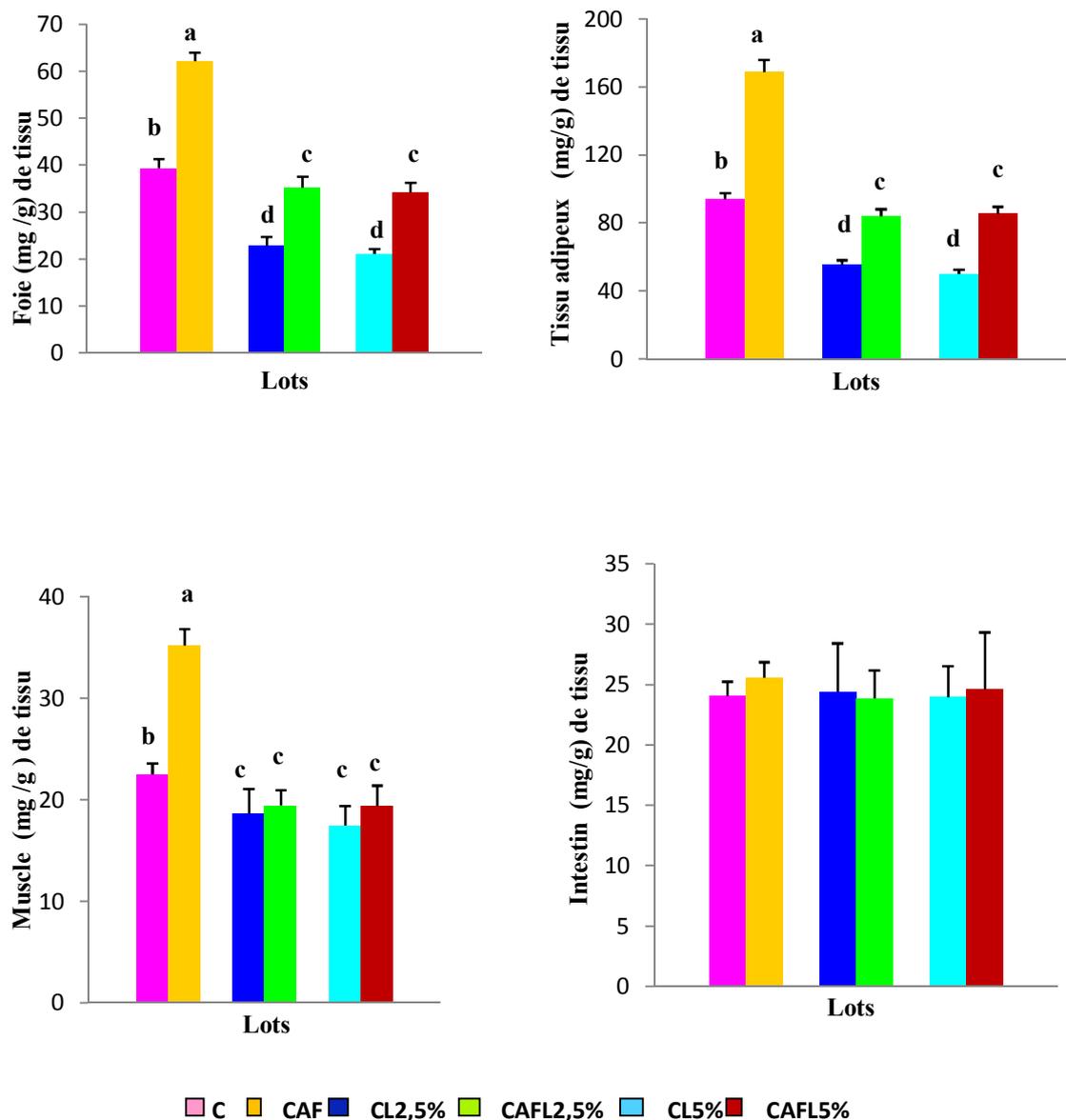


Figure 15: Teneurs en triglycérides total des organes (mg/g de tissu) chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

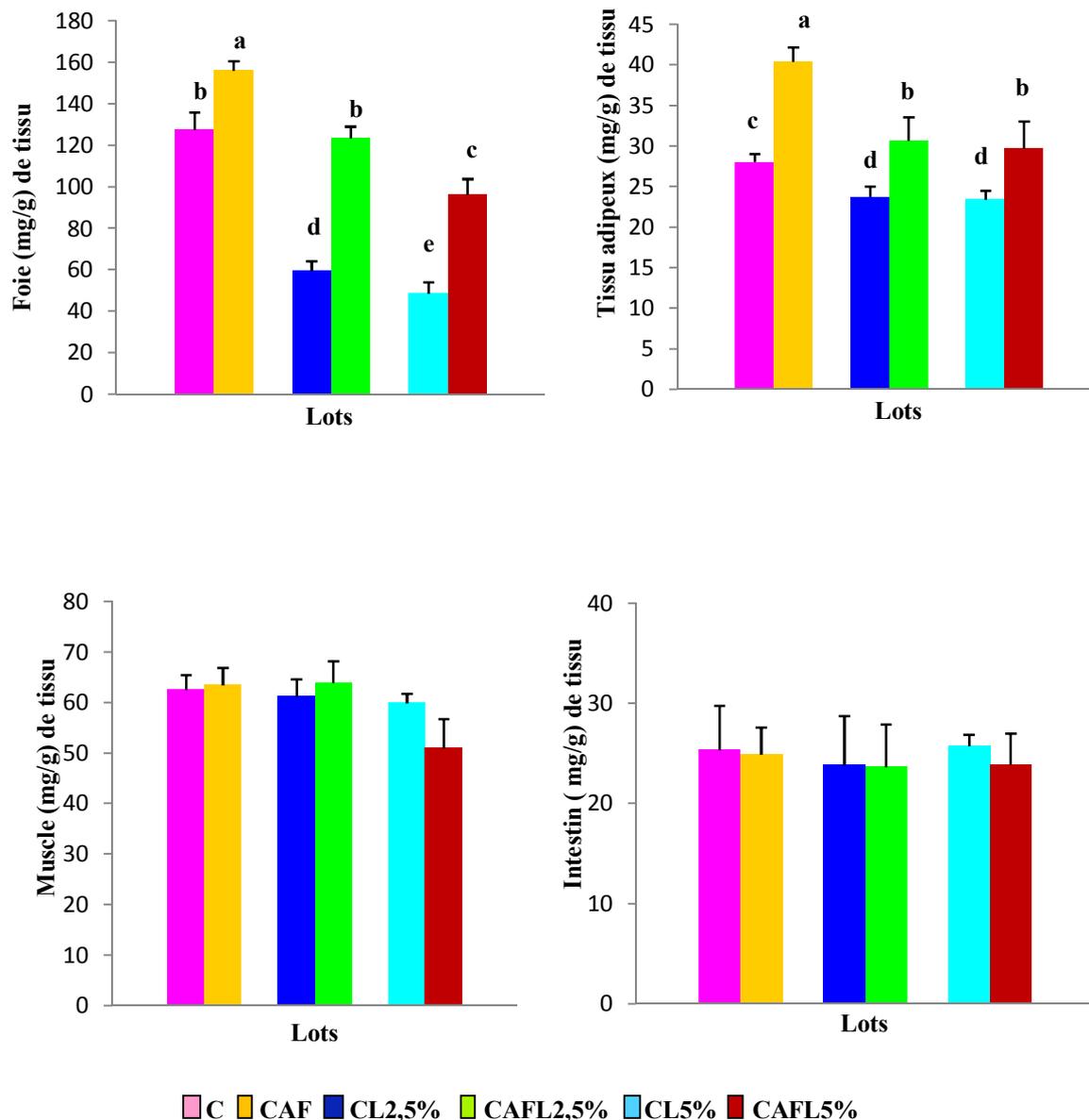


Figure 16: Teneurs en protéines totales des organes (mg/g tissu) chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5%; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5%. Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

III.6. Composition en acides gras tissulaires

III.6.1. Composition en acides gras des lipides hépatiques chez les différents lots de rats (Tableau 4)

Au niveau hépatique, la composition en AGS des lipides présentent une augmentation chez les (CAF) comparés aux (C), chez les (CAFL2,5%) comparés aux (CL2,5%) et chez les (CAFL5%) comparés aux (CL5%). La supplémentation du régime en huile de lin *entraîne* une diminution significative des teneurs en AGS des lipides hépatiques aussi bien chez les rats sous régime standard que chez les obèses sous régime cafeteria. L'effet est plus important avec le pourcentage 5% en huile de lin.

Les teneurs en AGMI et C18:2 n-6 hépatiques chez les rats obèses (CAF) sont augmentés par rapport à celles des témoins (C), et chez les (CAFL2,5%) comparés aux (CL2,5%) et chez les (CAFL5%) comparés aux (CL5%).

Le régime lin réduit significativement le taux de C18:2n-6 chez les rats obèses (CAFL2,5% et CAFL5%) par rapport aux rats (CAF) et aussi chez les rats témoins (CL2,5% et CL5%) comparés aux rats (C) .

Les teneurs en C18 :3-n hépatique sont significativement diminués chez rats sous régime non enrichi en huile de lin par rapport aux autres lots, l'enrichissement du régime en huile de lin augmentent significativement les teneurs en C18 :3n-3 hépatique chez les rats obèses (CAFL2,5% et CAFL5%) comparés aux rats obèses (CAF) et chez les rats (CL2,5% et CL5%) par rapport aux rats témoins (C) , l'effet est plus important avec le pourcentage 5% en huile. Une diminution des teneurs en C20:4n-6 hépatiques est notée chez les (CAF) comparés aux (C) et chez les (CAFL2,5%) comparés aux (CL2,5%) et chez les (CAFL2,5%) comparés aux (CL2,5%) La supplémentation du régime en huile de lin *entraîne* une augmentation significative des teneurs en C20:4n-6 aussi bien chez les rats sous régime standard que chez les obèses sous régime cafeteria.

Les teneurs en C20 :5n-3 et C22 :6n-3 présentent une diminution chez les rats obèses (CAF) comparés aux rats témoins (C). La supplémentation du régime en huile de lin *entraîne* une augmentation significative des teneurs en C20 :5n-3 et C22 :6n-3 aussi bien chez les rats sous régime standard que chez les obèses sous régime cafeteria.

III.6.2. Composition en acides gras des lipides du tissu adipeux chez les différents lots de rats (Tableau 5)

Les AGS sont significativement augmentés chez les rats obèses (CAF, CAFL2,5% et CAFL5%) par rapport à leurs témoins respectifs (C, CL2,5% , CL5%).

Les teneurs en AGMI et C18:2 n-6 du tissu adipeux chez les rats obèses (CAF) sont augmentés par rapport à celles des témoins (C).

La supplémentation du régime en huile de lin *entraîne* une diminution significative des teneurs en AGMI et C18:2 n-6 aussi bien chez les rats sous régime standard que chez les obèses sous régime cafeteria.

Les teneurs en C18 :3-n du tissu adipeux sont significativement diminués chez rats sous régime non enrichi en huile de lin par rapport aux autres lots, l'enrichissement du régime en huile de lin augmentent significativement les teneurs en C18 :3n-3 chez les rats obèses (CAFL2,5% et CAFL5%) comparés aux rats obèses (CAF) et chez les rats (CL2,5% et CL5%) par rapport aux rats témoins (C) , l'effet est plus important avec le pourcentage 5% en huile.

Une diminution des teneurs en C20:4n-6 est notée chez les (CAF) comparés aux (C).

La supplémentation du régime en huile de lin *entraîne* une augmentation significative des teneurs en C20:4n-6 aussi bien chez les rats sous régime standard que chez les obèses sous régime cafeteria.

Les teneurs en C20 :5n-3 et C22 :6n-3 présentent une diminution chez les rats obèses (CAF) comparés aux rats témoins (C). La supplémentation du régime en huile de lin *entraîne* une augmentation significative des teneurs en C20 :5n-3 et C22 :6n-3 aussi bien chez les rats sous régime standard que chez les obèses sous régime cafeteria.

Tableau 3 : Composition en acides gras des lipides hépatiques chez les différents lots de rats

Lots AG%	Rats standard (C)	Rats cafeteria (CAF)	Rats standard lin 2,5% (CL2,5%)	Rats cafeteria lin 2,5% (CAFL2,5)	Rats standard lin 5% (CL5%)	Rats cafeteria lin 5% (CAFL5%)	P ANOVA
AGS	42.22±1.34 ^b	47.97±1.48 ^a	25.47±1.41 ^e	37.67±1.22 ^c	22.94±1.33 ^f	31.06±1.58 ^d	0,0001
AGMI	17.28±1.01 ^b	18.02±1.02 ^a	13.23±1.05 ^d	15.52±1.48 ^c	15.26±1.12 ^c	19.31±1.66 ^a	0,001
C18: 2n-6	19.22±1.21 ^b	22.39±1.11 ^a	11.62±1.20 ^d	10.67±1.35 ^e	13.76±1.04 ^c	11.12±1.08 ^d	0,0001
C18: 3n-3	0.50±0.06 ^d	0.66±0.07 ^d	26,92±1.20 ^b	23.67±0.14 ^c	30.96±1.04 ^a	29.73±0.93 ^a	0,0001
C20:4n -6	17.8±1.23 ^b	8,34 ±1.04 ^d	15,58±2.55 ^a	6,6±1.11 ^e	8,69±1.33 ^c	3,22±1.25 ^f	0,0001
C20: 5n-3	3.46 ±0.54 ^c	1.63 ±0.39 ^d	4,25±0.58 ^b	4.21 ±0.42 ^b	5,16 ±0.56 ^a	3,76 ±0.77 ^c	0,001
C22: 6n-3	1,51±0.24 ^d	0,91±0.51 ^e	2,93±0.12 ^b	1,66±0.23 ^d	3,23±0.14 ^a	1,8±0.33 ^c	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

Tableau 4 : Composition en acides gras des lipides du tissu adipeux chez les différents lots de rats

Lots AG%	Rats standard (C)	Rats cafeteria (CAF)	Rats standard lin 2,5% (CL2,5%)	Rats cafeteria lin 2,5% (CAFL2,5)	Rats standard lin 5% (CL5%)	Rats cafeteria lin 5% (CAFL5%)	P ANOVA
AGS	31.74±1.22 ^b	35.62±1.11 ^a	23.54±1.15 ^d	27.13±1.04 ^c	18.17±1.23 ^e	22.70±1.25 ^d	0,0001
AGMI	28.93±1.06 ^b	32.33±1.24 ^a	22.19±1.44 ^d	24.97±1.57 ^c	23.60±1.67 ^d	24.41±1.63 ^c	0,0001
C18: 2n-6	26.90±1.41 ^a	27.80±1.35 ^a	16.43±1.67 ^c	17.22±1.22 ^c	15.26±1.81 ^c	22.07±1.21 ^b	0,001
C18: 3n-3	0.89±0.10 ^c	0.58±0.07 ^c	29.30±1.67 ^b	20.52±0.08 ^d	32.08±1.84 ^a	24.09±0.54 ^c	0,0001
C20:4n -6	9,1±1.72 ^a	2,3±0.55 ^d	2.83±1.31 ^c	5,45±1.77 ^b	4,18±1.83 ^b	2.01±1.62 ^c	0,001
C20: 5n-3	0.60±0.05 ^c	0.53±0.04 ^c	3.21±0.07 ^a	2,78±0.06 ^b	3,88±0.42 ^a	2.50±0.31 ^b	0,001
C22: 6n-3	1,80±0.15 ^c	0,83±0.03 ^d	2,50±0.11 ^a	1,93±0.11 ^b	2,83±0.25 ^a	2,02±0.32 ^b	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5%; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5%. Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées 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).

IV. Activités des lipases tissulaires et de la LCAT plasmatique

IV.1. Activités des enzymes lipoprotéine lipases des organes des différents lots de rats (Figure 17 et Tableau A₁₁)

L'activité de la LPL adipocytaires et hépatique est augmentée significativement chez les rats obèses sous régime cafeteria (CAF, CAFL2,5%,CAFL5%) comparé à leurs témoins respectifs (C,CL5%,CL2,5%).

L'activité de la LPL musculaire diminue significativement chez les rats obèses sous régime cafeteria (CAF, CAFL2,5%, CAFL5%) comparés à leurs témoins respectifs (C, CL2,5%,CL5%). L'ajout d'huile de lin au régime cafeteria augmente significativement l'activité de la LPL musculaire chez les rats (CAFL2,5% et CAFL2,5%) comparés aux rats (CAF) , l'effet est plus prononcé avec le pourcentage 5%.

IV.2. Activité de la Lécithine Cholesterol Acyl Transférase (LCAT) chez les rats témoins et les rats expérimentaux (Figure 18, tableau A12 en annexes)

L'activité de la Lécithine Cholesterol Acyl Transférase (LCAT) est augmenté chez les rats sous régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin (CAF, CAFL2,5%, CAFL5%) par rapport a leurs témoins respectifs. Tandis que l'activité LCAT est diminuée significativement chez les rats sous régime cafeteria enrichi en huile de lin (CAFL2,5%,CAFL5%) comparé aux rats sous régime cafeteria seul (CAF) et chez les rats sous régime standard enrichi en huile de lin (CL2,5% et CL5%) comparé aux rats sous régime standard seul (C) .

IV.3. Activité du la lipase hormono-sensible (LHS) chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 19, tableau A13 en annexes)

L'activité du la lipase hormono-sensible (LHS) est augmenté significativement chez les rats sous régime cafeteria seul (CAF) comparé aux rats témoins sous régime standard (C) et (CAFL2,5%) comparé aux rats (CAFL5%) aucune variation n'est notée chez les rats (CAFL5%) comparé aux rats (CL5%) . L'huile de lin diminue significativement l'activité du la lipase hormono-sensible (LHS) chez les rats âgés sous régime cafeteria enrichi en huile de lin (CAFL2,5% et CAFL5%) comparé aux rat sous régime cafeteria seul (CAF), avec une diminution plus importante avec le pourcentage 5%, elle est de l'ordre de (7,63%) . On note aussi une diminution significative de l'activité du la lipase hormono-sensible (LHS) chez les rats sous régime standard enrichi en huile de lin (CL2,5%, CL5%) comparé aux rats sous régime non enrichi en huile de lin (C).

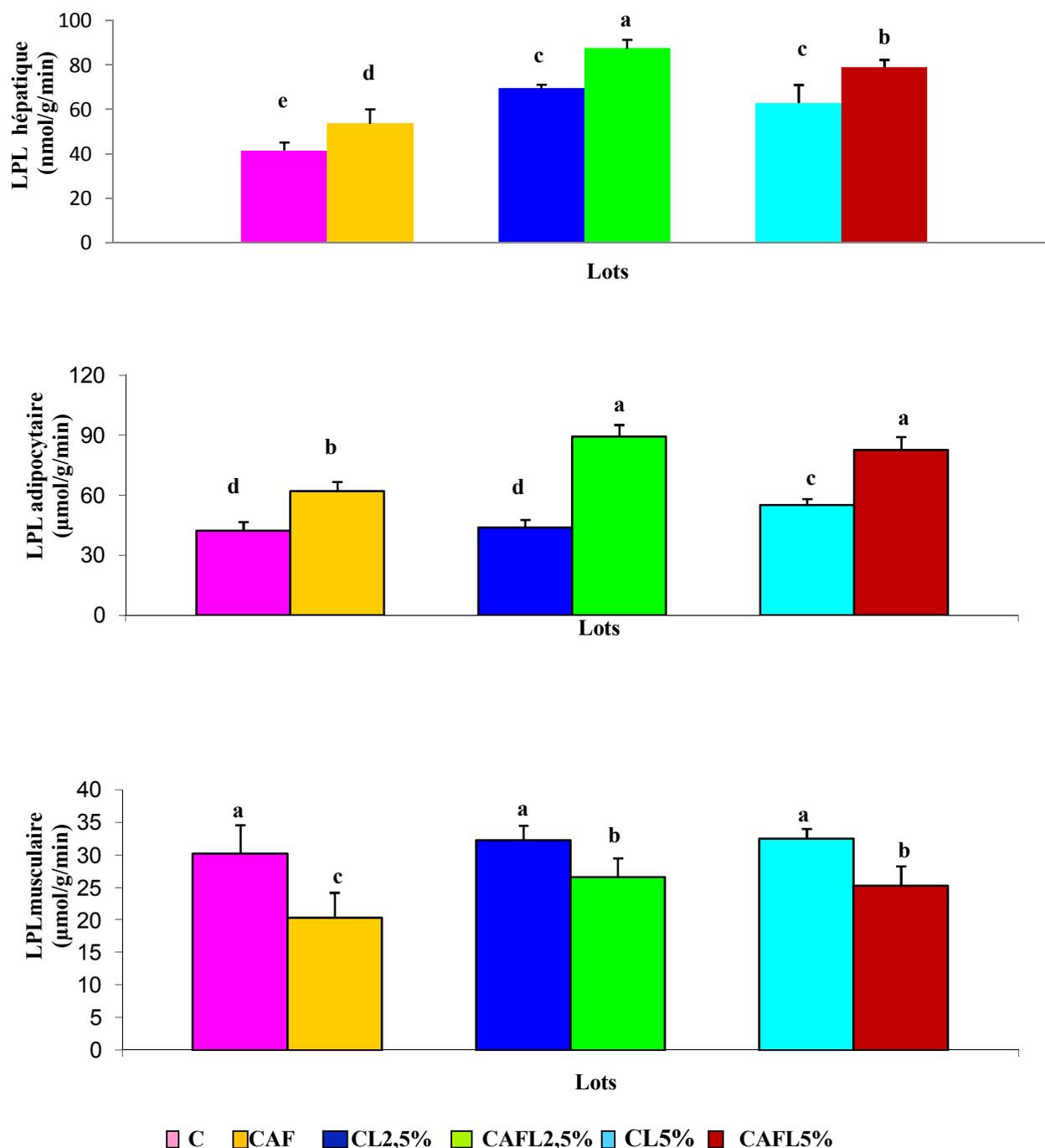


Figure 17 : Activité de la lipoprotéine lipase chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5%; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5%. Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

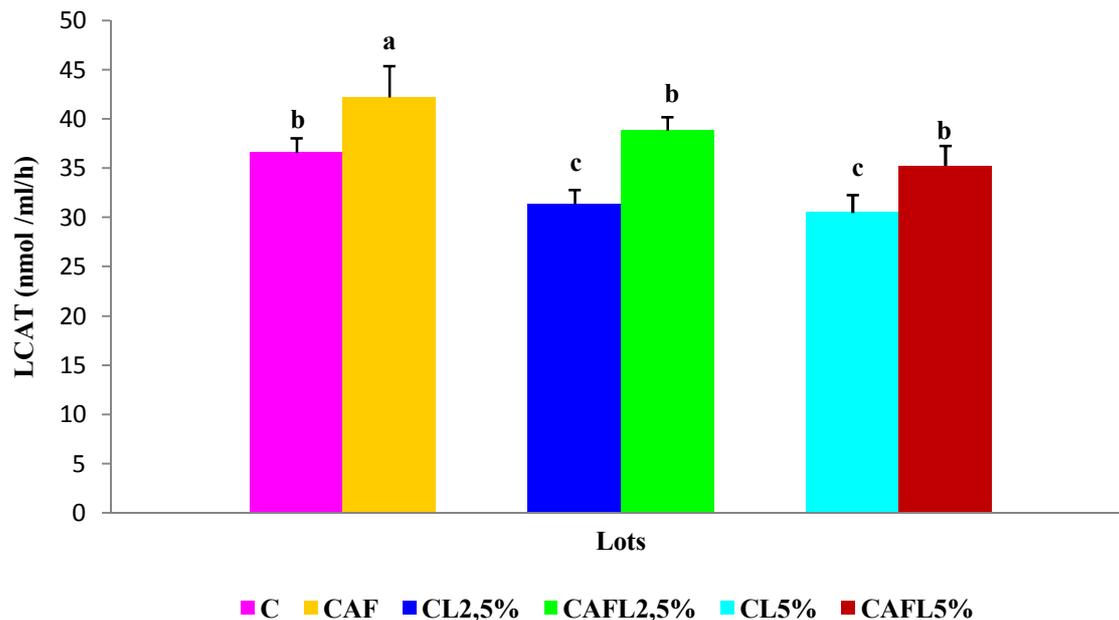


Figure 18: Activité de la Lécithine cholestérol Acyl Transférerase (LCAT) chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

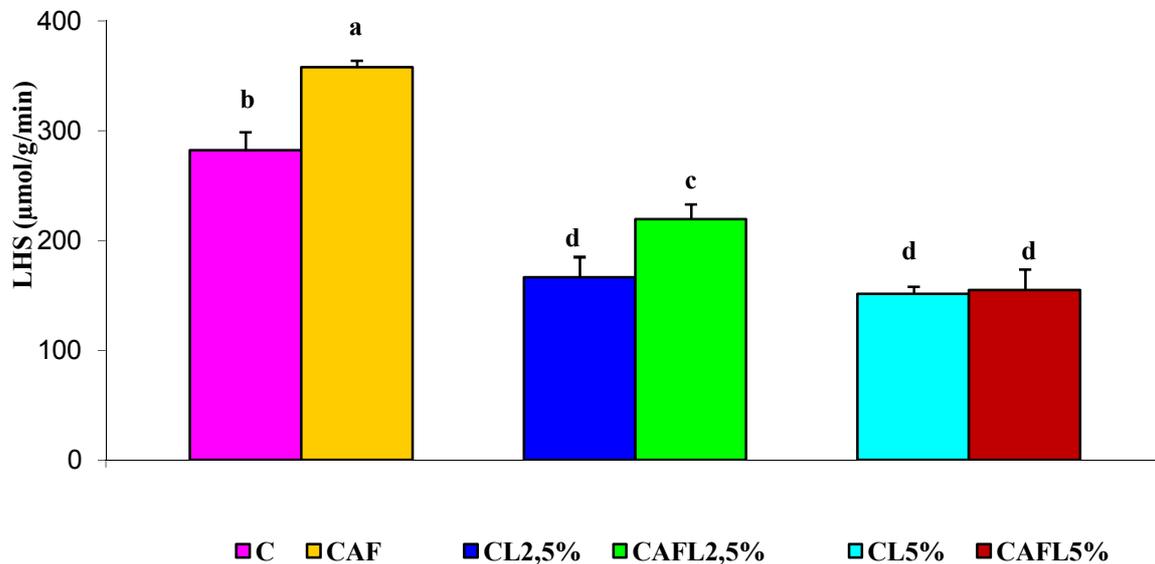


Figure 19 : Activité de lipase hormono sensible (LHS) chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

V. Statut oxydant/antioxydant

V.1. Teneurs en vitamine C sérique et en glutathion érythrocytaire et activité de l'enzyme érythrocytaire catalase chez les différents lots de rats (Figure 20 , Tableau A14 en annexes)

Les teneurs sériques en vitamine C chez les rats obèse sous régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin (CAF, CAFL2,5%,CAFL5%) sont significativement diminuées par rapport à leurs témoins respectifs (C, CL2,5%,CL5%).

On note une augmentation significative des teneurs en vitamine C chez les rats (CAFL2,5% et CAFL5%) comparé aux rats (CAF) et chez les rats (CL2,5% et CL5%) comparé aux rats (C) .

les teneurs en glutathion réduit sont significativement diminuées chez les rats obèses sous régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin (CAF, CAFL2,5%,CAFL5%) par rapport à leurs témoins respectifs (C,CL2,5%,CL5%).

Les teneurs en glutathion érythrocytaire sont augmentées significativement chez les (CAFL2,5% et les CAFL5%) comparés au rats (CAF), Aussi une augmentation significative est notée chez les (CL2,5% et CL5%) par rapport aux rats (C). Les deux pourcentages en huile de lin (2,5% et 5%) augmentent de manière similaire le taux de GSH érythrocytaire chez les rats sous régime cafeteria alors que le pourcentage en huile de lin à 5% l'augmente plus significativement chez les rats sous régime standard (CL5%) comparé aux ras (CL2,5%)

Les rats âgés sous régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin présentent une diminution significative des activités érythrocytaires de la catalase comparées aux valeurs obtenues chez leurs rats témoins respectifs. L'activité de la catalase augmente significativement chez les rats recevant le régime standard ou le régime cafeteria enrichi en huile de lin. Cette augmentation est beaucoup plus importante avec le pourcentage d'huile de lin à 5%.

V.2. Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats (Figure 21 et Figure 22, Tableau A15 en annexes)

Le taux de MDA plasmatique est significativement plus élevé chez les obèses (CAF, CAFL2,5%, CAFL5%) comparés a leurs témoins respectifs (C,CL2,5%,CL5%).

L'enrichissement du régime (standard ou cafeteria) en huile de lin *entraîne* une diminution significative du MDA, avec une diminution (7%) chez les rats recevant l'huile de lin à 5% .

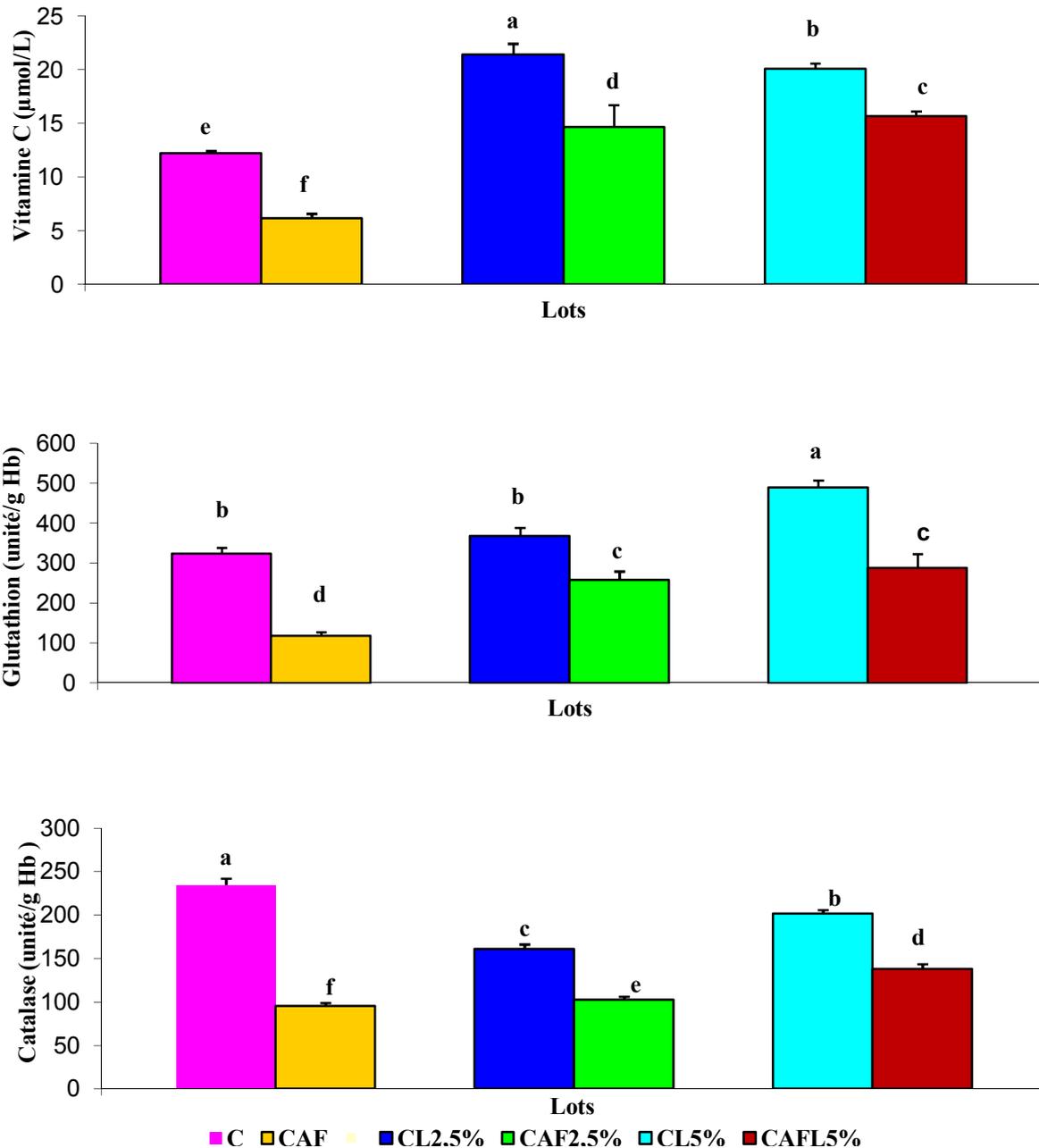


Figure 20. Teneurs en vitamine C sérique et en glutathion érythrocytaire et activité de l'enzyme érythrocytaire catalase chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

Les rats obèses sous régime cafeteria (CAF et CAFL2,5%) présentent des teneurs plasmatiques en protéines carbonylées significativement augmentées par rapport à leurs témoins respectifs (C,CL2,5%). L'enrichissement du régime en huile de lin entraîne une diminution significative des teneurs en protéines carbonylées chez les rats (CAFL2,5% et CAFL5%) comparés aux rats cafeteria seul (CAF) et chez les rats (CL2,5%) comparés aux rats sous régime standard seul (C).

Les rats âgés sous régime cafeteria (CAF et CAFL5%) présentent une augmentation significative des teneurs plasmatique en hydroperoxydes comparés a leurs témoins respectifs (C, CL5%). Aucune variation n'est noté chez les rats (CAFL2,5%) comparés aux rats (CL2,5%).

L'huile de lin réduit de manière significative les teneurs en hydroperoxydes chez les rats (CAFL2,5% et CAFL5%) par rapport aux rats (CAF) et chez les rats (CL2,5% et CL5%) comparés aux rats (C). L'effet est plus accentué avec le pourcentage en huile de lin à 5%, il est de 5,4%.

Le taux des diènes conjugués (DIC) est significativement plus élevé chez les (CAF, CAFL2,5% et CAFL5%) comparés aux (C,CL2,5%,CL5%) respectivement , par contre, il est significativement diminué chez les obèses (CAFL2,5% et CAFL5%) comparés aux (CAF) et les témoins (CL2,5% et CL5%) comparés aux (C)

Le taux d'oxydation des lipoprotéines est significativement augmenté chez les rats obèses (CAF, CAFL2,5% ,CAFL5%) par rapport à leurs témoins respectifs (C,CL2,5%,CL5%). L'huile de lin réduit de manière significative le taux d'oxydation des lipoprotéines chez les rats obèses.

L'huile de lin n'influence pas le taux d'oxydation chez les témoins (CL2,5%) comparés aux (C), cependant, elle entraine une diminution chez les (CL5%) par rapport aux (C)

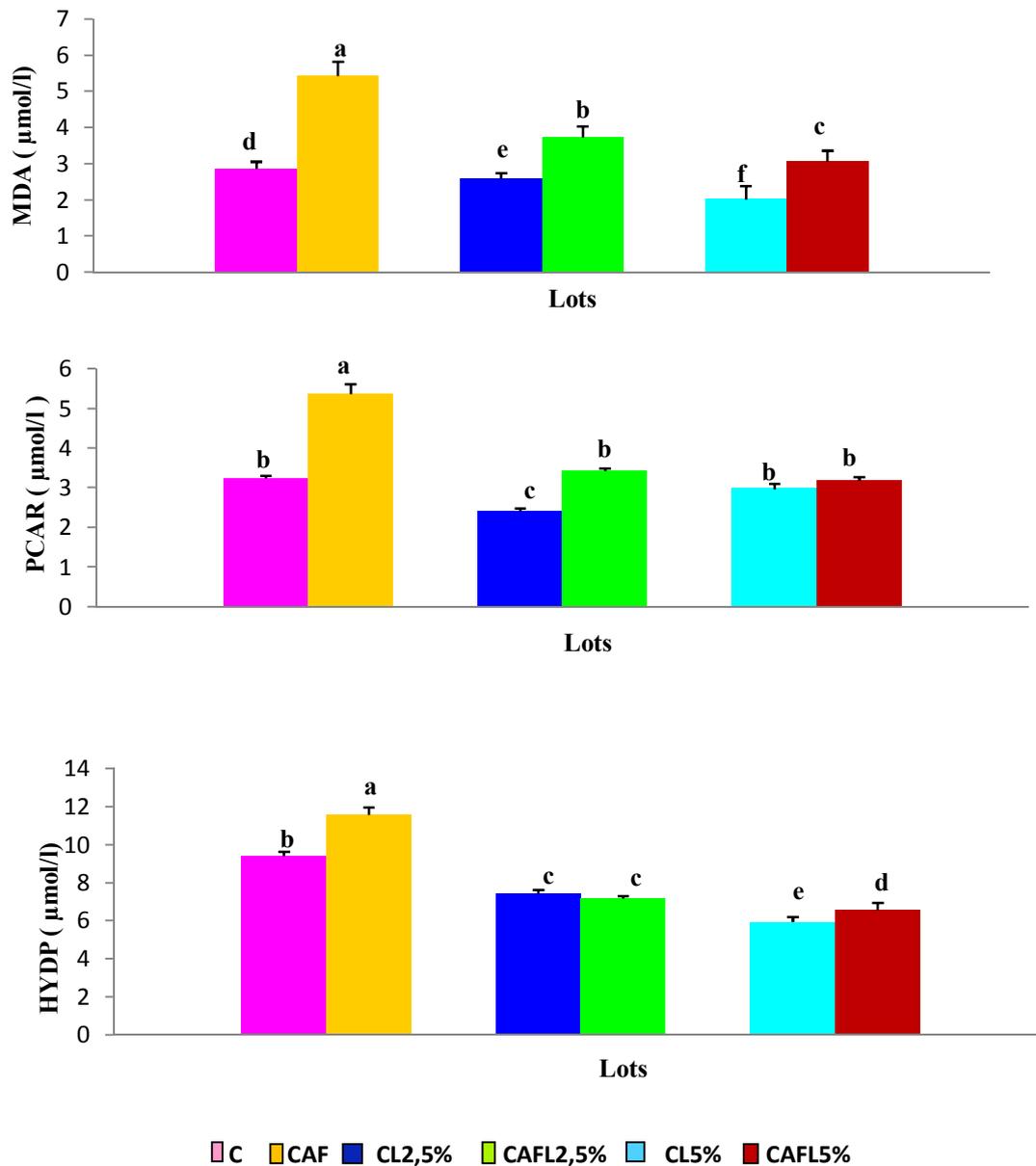


Figure 21 : Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5%; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5%. Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

MDA : malondialdéhyde ; **PCAR** : protéines carbonylées, **HYDP** : hydroperoxydes

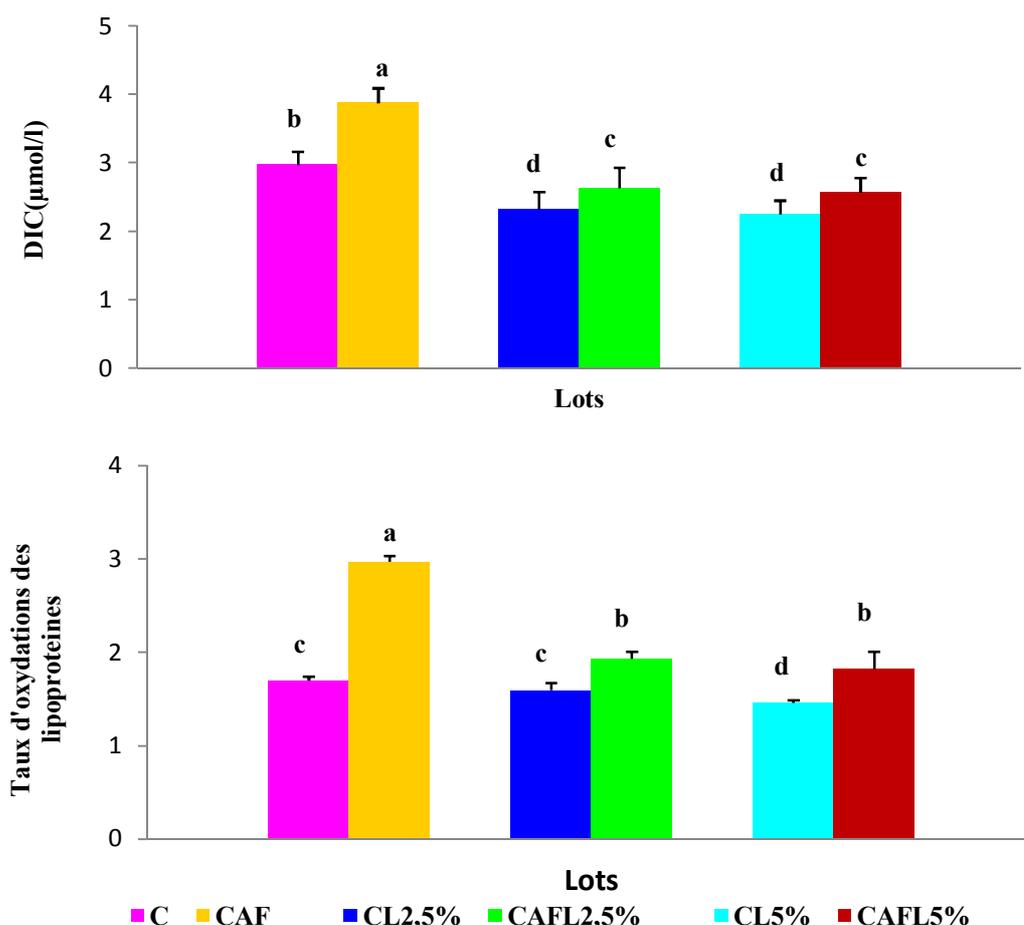


Figure 22 : Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

DIC : diènes conjuguées

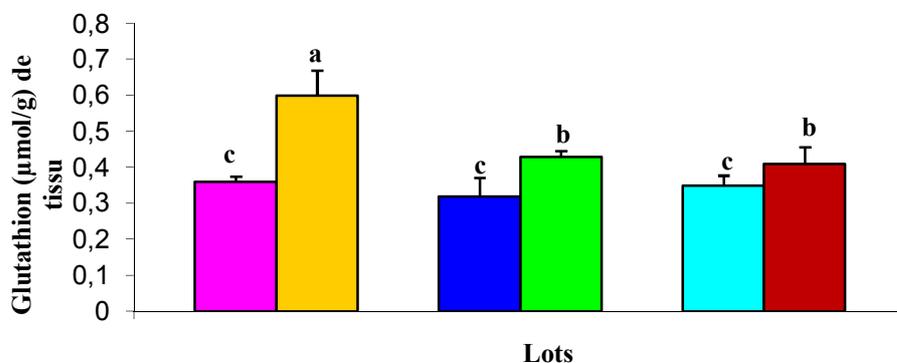
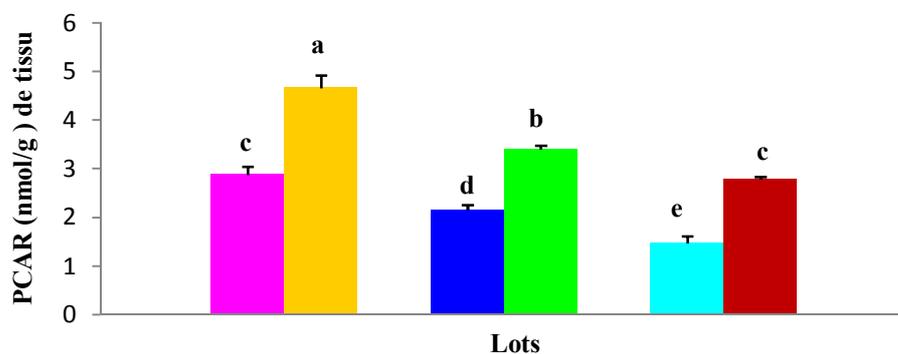
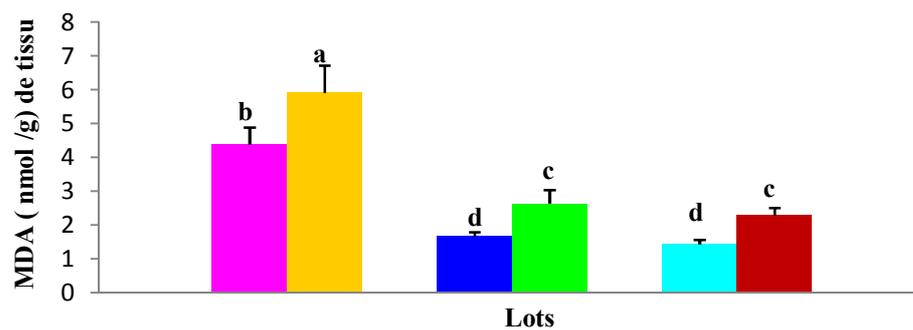
V.3. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats (Figure 23 et Tableau A16 en annexes)

Les teneurs en malondialdéhyde hépatique chez les rats obèses (CAF, CAFL2,5% et CAFL5%) sont significativement augmentées par rapport à leurs témoins respectifs (C, CL2,5%, CL5%).

Par contre la supplémentation en huile de lin du régime cafeteria et du régime standard *entraîne* une diminution des teneurs en malondialdéhyde hépatique chez les (CAFL2,5% et CAFL5%) comparés aux rats (CAF) et chez les (CL2,5% et CL5%) comparés aux (C). La diminution est similaire quelque soit le pourcentage en huile de lin.

L'analyse des protéines carbonylées hépatiques montre une augmentation significative chez les rats sous régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin par rapport à leurs témoins respectifs. La supplémentation du régime en huile de lin *entraîne* une diminution des teneurs en protéines carbonylées hépatiques aussi bien chez les rats témoins consommant le régime standard que chez les rats obèses sous régime cafeteria. L'effet est plus accentué avec le pourcentage en huile de lin à 5% que celui de 2,5%, il est de 5,3%.

Les teneurs érythrocytaires en glutathion hépatique sont significativement augmentées chez les rats obèses (CAF, CAFL2,5%, CAFL5%) par rapport à leurs témoins respectifs (C, CL2,5%, CL5%). La supplémentation du régime en huile de lin *entraîne* une diminution significative des teneurs en glutathion hépatique chez les rats consommant le régime cafeteria, cette diminution est similaire quelque soit le pourcentage en huile de lin.



■ C ■ CAF ■ CL2.5% ■ CAFL2.5% ■ CL5% ■ CAFL5%

Figure 23 .Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

MDA : malondialdéhyde ; **PCAR** : protéines carbonylées

V.4. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rat (Figure 24 et Tableau A17 en annexes)

Les teneurs en MDA du tissu adipeux des rats âgés sous régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin sont significativement élevées par rapport à leurs témoins respectifs. Les teneurs en MDA au niveau de tissu adipeux diminuent significativement chez les rats sous régime cafeteria et régime standard supplémenté en huile de lin, cette diminution est similaire quelque soit le pourcentage en huile de lin.

Les teneurs en protéines carbonylées du tissu adipeux sont augmentées significativement chez les rats (CAF, CAFL2,5%) par rapport à leurs témoins respectifs (C,CL2,5%) . Aucune variation n'est notée entre les rats (CAFL5%) comparé aux rats (CL5%). L'huile de lin diminue significativement les teneurs en protéines carbonylées chez les rats sous régime cafeteria et standard.

Les valeurs obtenues concernant les teneurs en glutathion du tissu adipeux présentent une augmentation significative chez les rats sous régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin comparé à leurs témoins respectifs. La supplémentation du régime cafeteria en huile de lin diminue significativement les teneurs en glutathion du tissu adipeux. Aucune différence significative n'est notée entre les rats sous régime standard enrichi en huile de lin comparé aux rats sous régime standard non enrichi en huile de lin.

V.5. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rats (Figure 25 et tableau A18 en annexes)

Les teneurs en MDA musculaires augmentent significativement chez les rats sous régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin par rapport à leurs témoins respectifs. L'huile de lin diminue significativement les teneurs en MDA musculaires chez les rats sous régime cafeteria et standard, l'effet de l'huile de lin est similaire quelque soit le pourcentage.

Les taux de PCAR musculaires sont significativement plus élevés chez les lots obèses comparés à leurs homologues témoins. La consommation du régime enrichi en huile de lin *entraîne* une diminution du taux des PCAR aussi bien chez les rats sous régime standard que chez les obèses sous régime cafeteria.

Les teneurs en glutathion musculaire n'ont subi aucun changement chez les rats expérimentaux par rapport aux valeurs obtenues chez les rats témoins.

V.6. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de l'intestin chez les différents lots de rats (Figure 26 et Tableau A19)

Aucune différence des teneurs en MDA, GSH et en PCAR n'est notée entre les différents groupes de rats quelque soit leur régime.

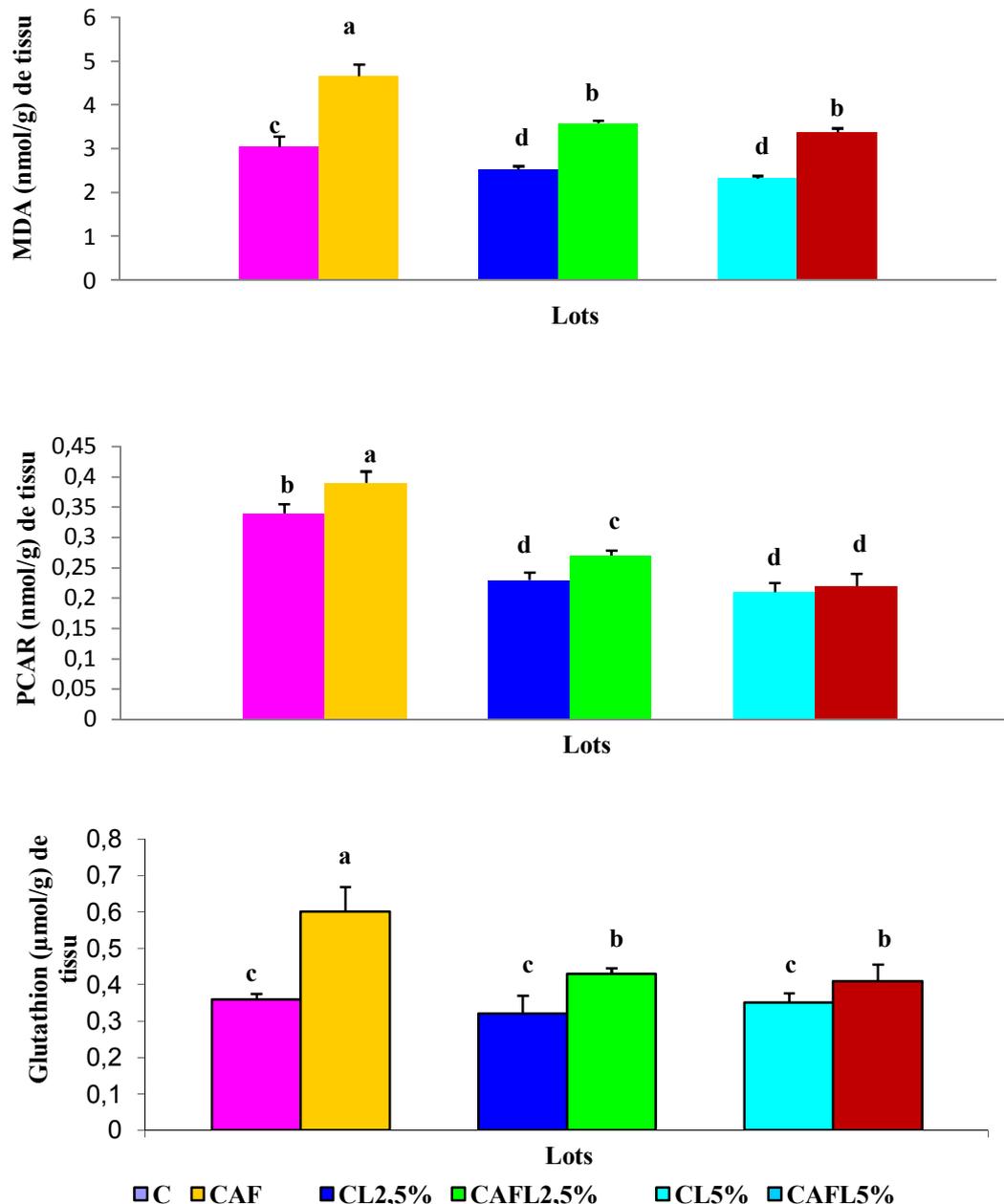


Figure 24 .Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

MDA : malondialdéhyde ; **PCAR** : protéines carbonylées

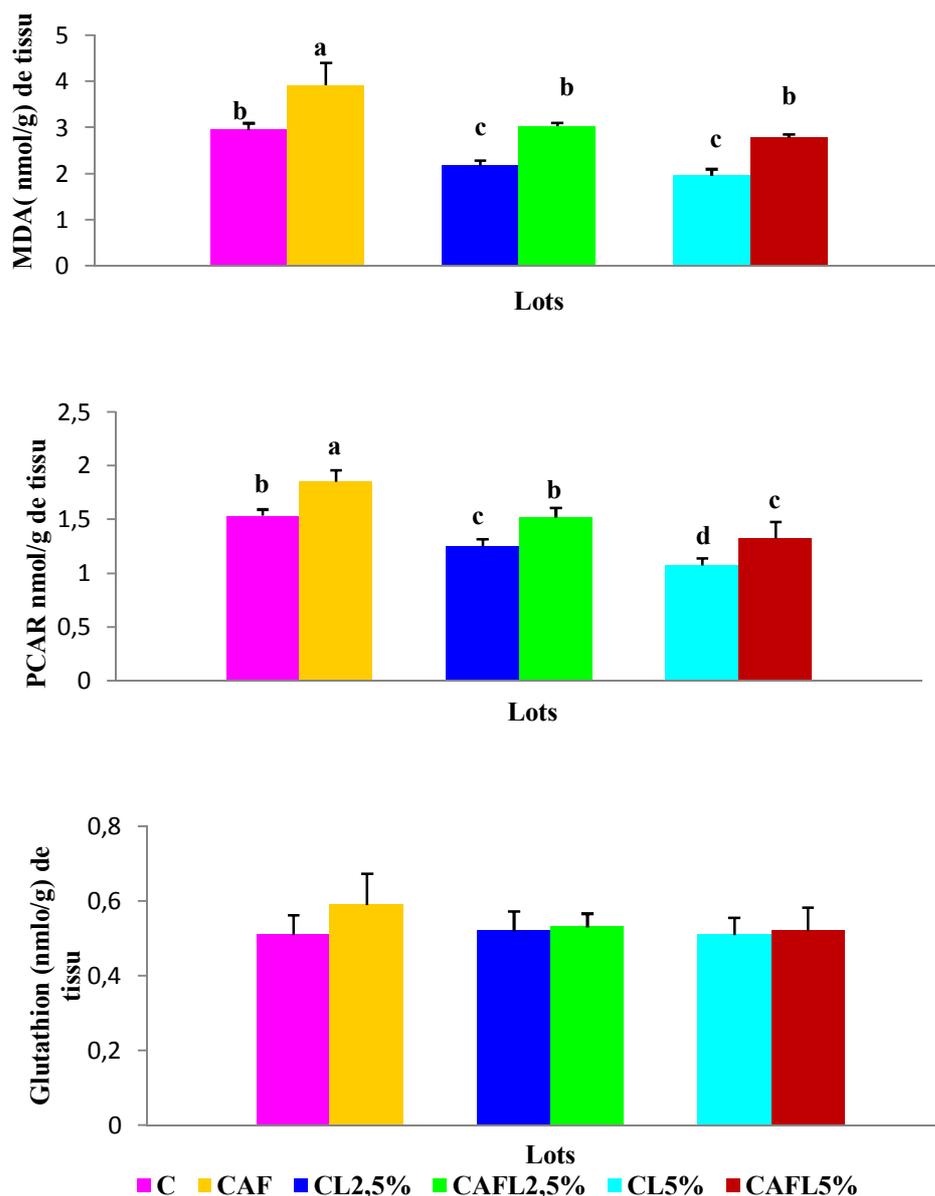


Figure 25 .Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5%; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

MDA : malondialdéhyde ; **PCAR** : protéines carbonylées

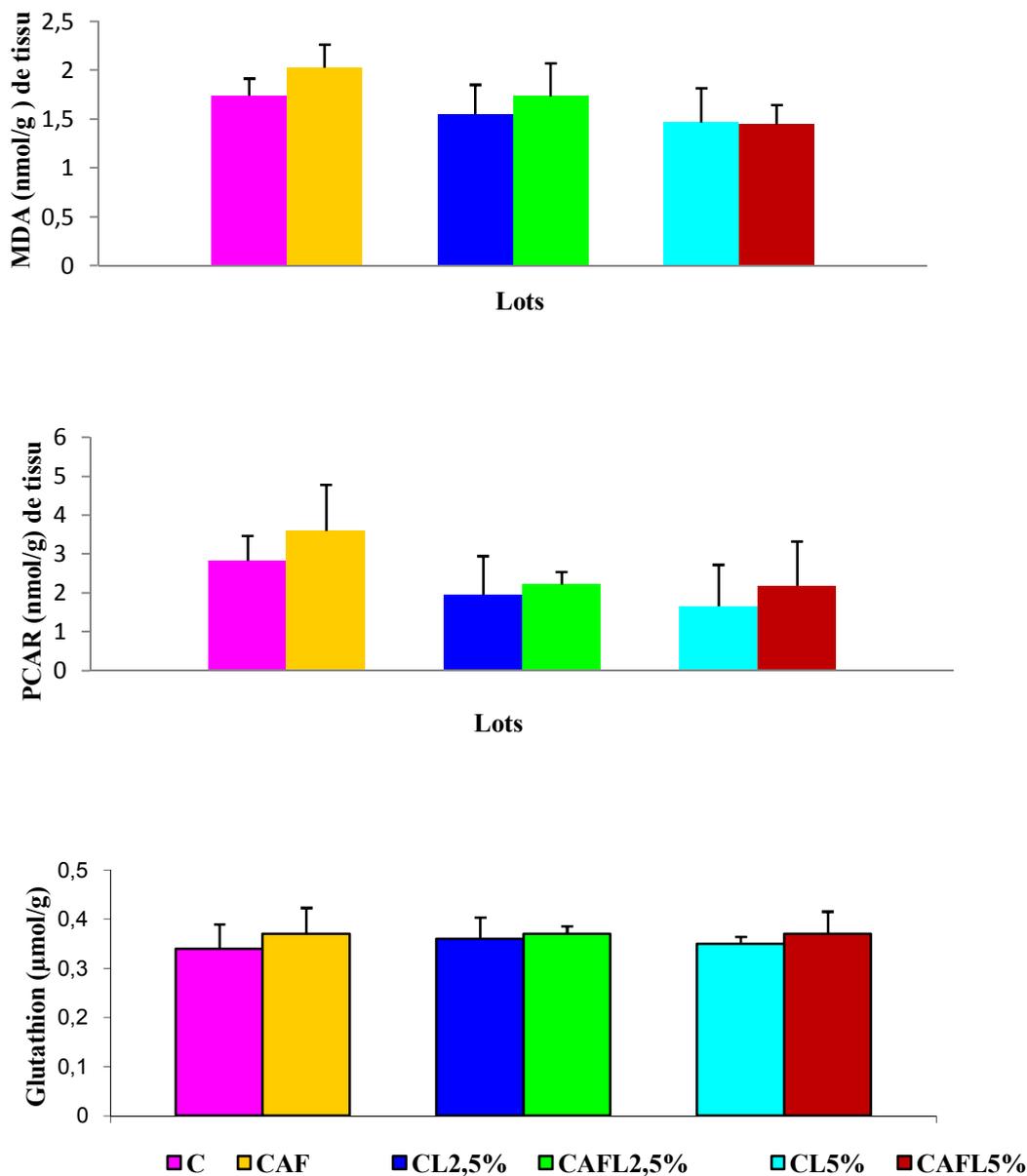


Figure 26 .Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du l'intestin chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro-Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

MDA : malondialdéhyde ; **PCAR** : protéines carbonylées

DISCUSSION

L'obésité, facteur de morbidité, représente la maladie métabolique la plus fréquente dans le monde à tel point que sa prévention est devenue l'une des priorités de l'OMS (LE GOFF et al., 2008 ; DIDIER et al., 2009). Pandémie des temps modernes, elle s'inscrit dans la problématique des maladies chroniques et systémiques (SCHLIENGER et al., 2010), et prédispose les individus à un risque accru de développer de nombreuses maladies, dont le diabète de type II, l'hypertension artérielle, la coronaropathie, les dyslipidémies et les cancers (VERGES, 2001 ; VINER et al., 2005 ; AUBIN, 2009). Aussi, il a été constaté que ces maladies métaboliques induisent des troubles du système antioxydant ; les espèces réactives de l'oxygène (ERO) produites au cours du métabolisme basal sont neutralisées par divers système de défense. Cependant, au cours de l'obésité leur production accrue et/ou une baisse des systèmes de défense anti-radicalaire entraîne un stress oxydatif provoquant un dommage tissulaire causé par l'attaque des ERO sur les molécules cibles telles les lipides, les protéines et l'ADN (HIGDON FREI, 2003 ; CODONER-FRANCH et al., 2004 ; MERZOUK et al., 2004). Le vieillissement est également associé à des troubles lipidiques et une augmentation du stress oxydatif (KREGEL et al., 2007). Considérant que les personnes âgées sont déjà à risque de stress oxydatif, les perturbations métaboliques supplémentaires de l'obésité aggravent la susceptibilité à ce dernier. Dans le but de lutter contre l'obésité et les conséquences du vieillissement, de réduire et ralentir leur progression, il est primordial d'essayer de comprendre les mécanismes à la base de leur développement aussi, la prévention nutritionnelle est une des stratégies utilisées pour empêcher le développement de l'obésité et le vieillissement, grâce à des régimes alimentaires spéciaux. Plusieurs études se sont intéressées aux acides gras polyinsaturés de la famille n-3 et leur bienfait sur la santé (DELORGERIL et al., 1994 ; NORDOY et al., 2001). Parmi les plantes les plus riches en AGPI n-3 le lin *Linum usitatissimum* (Linaceae),(CARTER et al., 1993) qui se consomme depuis des siècles pour sa bonne saveur et sa gamme d'avantages nutritionnels révélée par les recherches scientifiques (OOMAH et al., 2001). En outre, l'huile de lin contient 53,3% d'acide α -linoléique (C18: 3 n-3) et de 12,7% de l'acide linoléique (C18:2n-6), ce qui donne le ratio n-3/n-6 le plus élevé de toutes les sources végétales (TZANG et al., 2009). L'acide α -linoléique (ALA) donne après élongation et désaturation l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) qui peuvent avoir des effets bénéfiques en matière de santé et de contrôle des maladies chroniques (VIJAIMOHAN et al., 2006). Les conditions cliniques telles que les maladies cardio-vasculaires, l'hypertension artérielle, cancer, maladies de la peau et des troubles immunitaires comme l'insuffisance rénale, polyarthrite rhumatoïde

et la sclérose en plaques peuvent être prévenues par l'ALA contenu dans l'huile de lin (KELLEY et al., 1991 ; POUDYAL et al., 2013).

La prise des AGPI n-3 a également été associée à des effets positifs sur l'obésité et la modulation du stress oxydatif lié à l'âge. En effet le régime alimentaire riche en acides gras polyinsaturés pourrait réduire la production des radicaux libres et améliorer considérablement l'état de santé au cours du vieillissement par la régulation des gènes des enzymes antioxydants et l'amélioration des systèmes de défense antioxydants de l'organisme (HARRIS, 1989 ; KESAVULU et al., 2002 ; MERZOUK et KHAN, 2003).

Le suivi des modifications métaboliques est difficile chez l'homme, en raison de la durée des différentes étapes de la vie. Pour cela, nous avons utilisé un modèle animal d'obésité nutritionnelle le rat Wistar âgé chez lequel la consommation du régime cafeteria induit une obésité (BOUANANE et al., 2009). Notre étude a traité deux principaux volets :

1) La détermination des effets du régime cafeteria sur :

- Les altérations du métabolisme lipidique en étudiant les paramètres sanguins (cholestérol total, triglycérides et protéines au niveau du plasma et des fractions lipoprotéiques), la composition des organes (foie, tissu adipeux, muscle, intestin) en protéines, lipides, ainsi que l'activité des enzymes intervenant dans le métabolisme des lipides : la LPL, la LHS et la LCAT
- Les altérations du statut oxydant/antioxydant en mesurant les paramètres du statut oxydant : le malondialdéhyde, hydroperoxydes et protéines carbonylées et les paramètres du statut antioxydant : Vitamine C, ainsi que l'activité de la catalase et le glutathion

2) Etude de la supplémentation en huile de lin à 2,5% et 5% riche en AGPI n-3 du régime cafeteria sur les perturbations métaboliques majeurs (dyslipidémies et stress oxydatif) qu'engendre l'obésité chez le rat âgé durant deux mois d'expérimentation.

Des modèles d'obésité ont été développés chez les animaux, employant divers types de régimes tels que, le régime riche en glucose, riche en gras et occidentale (combinée glucose/gras) (AUBIN, 2009). Ces modèles fournissent une méthode permettant de déterminer les nombreux mécanismes sous-jacents contribuant au développement des pathologies associées à l'obésité. Parmi les régimes riches en énergie, les régimes hyperlipidiques conduisent plus facilement à une prise de poids que ceux à forte teneur en sucres (BOOZER et al., 1998). Dans le but de générer une importante prise de poids chez les rats et constituer, ainsi, un bon modèle d'étude pour l'obésité, nous avons soumis les animaux

à un régime dit « cafeteria ». Ce régime est l'un des modèles expérimentaux d'obésité nutritionnelle disponibles actuellement. C'est un régime hyperlipidique et hypercalorique, il a l'avantage d'être semblable à la majorité des cas humains chez lesquels l'obésité est incitée par une surconsommation volontaire des aliments riches en lipides et en calories (DARIMONT et al., 2004). Des auteurs ont établi que la cause principale de l'obésité est un excès d'apport calorique associé à une diminution des dépenses physiques (DAUBRESSE et al., 2005 ; PASQUET et al., 2007). Cependant, l'augmentation de l'apport calorique ne semble pas être le seul facteur important dans la genèse de l'obésité, la nature des macronutriments joue un rôle primordial dans l'accumulation de la masse grasse ; pour un apport isocalorique, un repas riche en hydrate de carbone et très faible en lipides est moins adipogène qu'un repas riche en lipides et normal en hydrate de carbone (LISSNER et HEITMANN, 1995). En effet, les graisses alimentaires ont une valeur énergétique supérieure aux autres macronutriments, un faible pouvoir satiétogène, une forte densité énergétique et une palatabilité élevée (DREWNOWSKI, 1994), ce qui peut expliquer qu'un régime riche en lipides puisse conduire à une augmentation des apports énergétiques, entraînant à long terme une augmentation de la masse adipeuse (BLUNDELLE et KING, 1996). Ceci peut expliquer l'augmentation du poids de nos rats expérimentaux consommant le régime hyperlipidique et hypercalorique « cafeteria » par rapport à leurs témoins consommant le régime standard. Ceci est en accord avec les travaux de BENKALFAT et al. (2011) sur des rats jeunes. MILAGRO et al. (2006) qui ont indiqué qu'un régime hyperlipidique chez le rat Wistar induit une augmentation de la prise alimentaire et du poids corporel avec une accumulation des lipides dans le tissu adipeux. Ce dernier a été naturellement la première cible des chercheurs, puisque c'est lui qui stocke la graisse. Le tissu adipeux blanc exerce un rôle central dans l'homéostasie lipidique ainsi que le maintien de l'équilibre énergétique. Les principaux constituants cellulaires du tissu adipeux, les adipocytes stockent l'énergie sous forme de triglycérides ou la libèrent sous forme d'acides gras suivant l'état nutritionnel de l'individu. Le développement du tissu adipeux résulte de la différenciation des cellules précurseurs ou préadipocytes présentes dans la fraction non adipocytaire ou fraction stroma-vasculaire (GESTA et al., 2007). Le passage des préadipocytes en adipocytes différenciés est influencé par les glucocorticoïdes, et l'accumulation des triglycérides est principalement orchestrée par deux catégories de facteurs de transcription appartenant d'une part à la famille des PPAR (Peroxisome proliferator activated receptor) et d'autre part à la famille C/EBP (Echancer binding proteins) (GREGOIRE et al., 1998; ROSEN et MAC DOUGALD, 2006). Les adipocytes régulent le métabolisme énergétique en sécrétant des composés inflammatoires,

dont les cytokines tels que le TNF α et l'IL-6, ou encore des hormones telles que la leptine (TILG et MOSCHEN, 2006). Beaucoup d'auteurs définissent l'obésité comme un état caractérisé par une hypertrophie et/ou une hyperplasie adipocytaires entraînant ainsi une altération de la morphologie et la fonction sécrétoire du tissu adipeux (HIRSCH et BATCHELOR, 1976 ; ANDRE, 2008). Nos résultats montrent une augmentation significative du poids relatif du tissu adipeux et des lipides totaux chez les rats consommant le régime cafeteria par rapport aux témoins. L'accumulation de graisse viscérale est un marqueur important de la dysfonction du tissu adipeux (DESPRES et LEMIEUX, 2006 ; GAUVREAU et al., 2011), elle est due à une incapacité à faire face à un excès d'apport alimentaire (BASDEVANT, 2006). Ceci est en accord avec les résultats de BOUANANE et al. (2009) qui ont observé une augmentation du poids du tissu adipeux chez les rats jeunes sous régime cafeteria par rapport aux rats témoins. Ces résultats concordent aussi avec les travaux de PETIT et al. (2007) qui ont montré qu'un régime à forte teneur en graisses entraîne chez les rats une prolifération cellulaire accrue dans le tissu adipeux et affecte considérablement la physiologie et l'utilisation intestinales des lipides et favorise l'obésité par hyperphagie.

Nos résultats obtenus montrent également que le poids relatif du foie et du tissu musculaire présente une augmentation significative chez les rats âgés sous régime cafeteria par rapport à leur témoins, cela est peut être du à leur enrichissement en graisse apporté par le régime cafeteria, en effet le foie réagit comme régulateur de la production de substrats énergétiques, le tissu adipeux comme lieu de réserves des graisses, le muscle étant le site majeur d'utilisation de ces sources d'énergie, et toutes les interactions entre ces tissus sont en partie contrôlées par l'insuline. Le dialogue entre les organes impliqués dans le contrôle du bilan d'énergie, est un des acteurs physiopathologiques de l'obésité (BASDEVANT, 2006). En effet, le tissu adipeux possède des fonctions endocrines, paracrines et même immunitaires affectant d'autres tissus tels que le foie et le muscle squelettiques (GAUVREAU et al., 2011). Par conséquent, son déséquilibre peut influencer le fonctionnement d'autres systèmes (BOUHALI, 2006). Nos résultats sont en accord avec les travaux de MILAGRO et al. (2006) qui ont montré que le poids total du foie a augmenté de 36% chez les rats sous régime cafeteria en comparaison avec un groupe témoin. Nos résultats montrent une augmentation significative des lipides totaux au niveau du foie chez les rats sous régime cafeteria comparé aux rats témoins. Le régime cafeteria est un bon modèle de résistance à l'insuline provoquant l'accumulation des lipides dans le foie (MILAGRO et al., 2006).

Cependant, l'analyse de la composition en lipides des organes évoque l'existence des altérations chez les rats âgés sous régime cafeteria par rapport aux rats témoins: les teneurs en cholestérol total et en triglycérides du foie et du tissu adipeux sont augmentés significativement chez les rats âgés sous régime cafeteria par rapport aux témoins. Du fait de la faible capacité d'autorégulation oxydative des substrats lipidiques, un excès d'apport lipidique est en majeure partie stocké dans le tissu adipeux entraînant à long terme une augmentation de la masse adipeuse et son dysfonctionnement, ce qui induit des conséquences dramatiques dans différents tissus (GAUVREAU et al., 2011).

KIM et al. (2000) ont établi que l'accumulation des triglycérides dans le muscle et le foie est liée à l'insulino-résistance, provenant d'une perturbation de la signalisation insulinique dans ces tissus. Cela peut expliquer l'augmentation significative du taux des triglycérides (TG) hépatique, musculaire et celle de tissu adipeux chez les rats âgés sous régime cafeteria par rapport aux témoins. L'élévation de la synthèse du cholestérol hépatique chez les rats sous régime cafeteria par rapport à leurs témoins peut être interprétée par l'excès d'acétyl-CoA provenant de l'hyperglycémie observée chez ces rats. Au niveau du l'intestin le taux des TG et de cholestérol total (CT) ne varie pas entre les rats sous régime cafeteria et leurs témoins. Pour l'équipe de UNGER (2003), seul le tissu adipeux est prévu pour accumuler des TG (enzymes et récepteurs spécifiques pour ce stockage), si d'autres tissus en accumulent (graisse ectopique), leur fonction serait altérée. La lipotoxicité résulte d'une accumulation ectopique de lipides dans le foie, mais aussi le muscle sera impliqué dans la résistance à l'insuline de ces différents tissus (DESPRES et LEMIEUX, 2006). L'insulino-résistance (IR) se caractérise par une diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline en présence d'une concentration normale d'insuline ou comme une réponse normale à un hyperinsulinisme (BODEN ET SHULMAN 2002 ; MCGARRY, 2002). En effet l'insuline est une hormone protéique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Ses fonctions s'exercent sur de nombreuses cellules de l'organisme à l'exception des cellules nerveuses et ses cibles principales sont le muscle, les adipocytes et le foie. Elle assure principalement le transport transmembranaire (par l'intermédiaire des GLUT) et la dégradation du glucose dans les cellules. Plus spécifiquement au niveau du tissu adipeux, elle stimule la lipogenèse et inhibe la lipolyse. Le tissu adipeux est un tissu particulier car il est à la fois victime et coupable de l'IR. La distribution de la graisse (viscérale ou sous-cutanée) a des conséquences différentes sur l'IR, la graisse viscérale étant la principale responsable de l'IR. En effet, l'accumulation de graisse viscérale augmente la libération d'AGL dans la veine porte et

diminue la production d'adiponectine induisant une diminution de la sensibilité à l'insuline (YOUSSEF, 2009). A l'inverse, la graisse sous-cutanée est métaboliquement moins active que la graisse viscérale en raison de sa plus faible densité en récepteurs β -adrénergiques et sa plus forte densité en récepteurs α -adrénergiques (CARLSON et al., 1969). Au niveau du foie (qui est responsable de 75 à 85% de la production de glucose en phase post-absorptive) (STUMVOLL et al., 1997), l'IR se manifeste par une oxydation accrue des AGL qui stimulent la néoglucogenèse et la synthèse des triglycérides, ceci entraînant une surproduction de glucose qui contribue à détériorer la tolérance au glucose et favoriser l'hyperglycémie à jeûn (GASTALDELLI et al., 2000) ceci peut expliquer l'hyperglycémie observé chez les rats âgés sous régime cafeteria par rapport aux témoins. Les troubles métaboliques dus à l'obésité peuvent être aggravés au cours du vieillissement ou les altérations lipidiques liées à l'âge participent à l'insulino-résistance (HEBUTERNE et al., 2001).

FERRANNINI et al. (1983) et GROOP et al. (1991) ont établi que dans les tissus périphériques, autre que le foie, les AGL entrent en compétition avec le glucose freinant son assimilation et son utilisation oxydative augmentant ainsi le niveau du glucose circulant. Les AGL pouvaient également affecter le transport intracellulaire du glucose en interférant avec la signalisation insulinaire. L'élévation de la concentration musculaire de certains métabolites des acides gras comme le diacylglycérol et l'acyl-coA stimulerait la phosphorylation des récepteurs à l'insuline ou des substrats des récepteurs à l'insuline (IRS1) via la protéine kinase C inhibant ainsi les mécanismes de la signalisation insulinaire, les conséquences sont une réduction du transport du glucose et une hyperglycémie (SHULMAN et al., 2000 ; YU et al., 2002). La mauvaise répartition de graisse jouerait un rôle majeur dans le développement de l'IR, ce qui retarde la clairance de l'insuline et augmente la synthèse lipidique. Cette dernière dépend de la lipoprotéine lipase, une enzyme synthétisée par de nombreux tissus, et a comme fonction principale la libération des acides gras libres dans la circulation sanguine à partir de l'hydrolyse des TG des chylomicrons et des VLDL (BRAUN et SEVERSON, 1992 ; GOLDBERG, 1996). Nos résultats montrent une augmentation de l'activité de la LPL adipocytaires chez les rats âgés sous régime cafeteria par rapport à leurs témoins, ce qui est en accord avec les études de SCHWARTZ et BRUNZELL (1981) ; SADUR et al. (1984); BESSESEN et al. (1991) ; BENKALFAT et al. (2011) qui ont montré que l'obésité chez l'homme et chez les rongeurs est caractérisée par une augmentation de l'expression de la LPL par l'adipocyte, ce qui facilite la synthèse des TG à partir des AGL, et participe ainsi à l'excès du tissu adipeux. L'augmentation de l'activité de la LPL adipocytaires chez les rats

expérimentaux peut être aussi due à l'hyperglycémie observée chez ces rats. En effet, ONG et KERN. (1989) ont montré que le glucose *in vitro* augmente l'activité et la synthèse de la LPL par les adipocytes en culture. La mauvaise répartition des graisses entre le tissu adipeux, le muscle et le foie jouerait un rôle majeur dans le développement de l'IR. Le partage du même milieu de culture par les adipocytes et les myocytes, entraîne une IR des cellules musculaires en raison de la phosphorylation des kinases sérine/thréonine (Akt). La conséquence est une diminution de la translocation des GLUT- 4 et donc de l'assimilation de glucose (DIETZE et al., 2002 ; DIETZE et al., 2005). Ceci est associée à une surexpression de LPL musculaire chez l'animal (FERREIRA et al., 2001) , nos résultats montrent une diminution de l'activité de la LPL musculaire chez les rats âgés sous régime cafeteria comparés aux témoins. Ceci est en accord avec d'autres études qui montrent que l'activité de la LPL au niveau du muscle squelettique est nettement diminuée suite à une perte pondérale (ECKEL et al., 1995 ; ROBERT et WANG, 2009). La LPL hépatique est significativement augmenté chez les rats obèses par rapport à leurs témoins. Ceci peut être relié à un état d'insulinorésistance. KIM et al. (2000) ont démontré qu'une surexpression de la LPL au niveau hépatique, induisait un état d'intolérance au glucose et une diminution de la suppression de la production hépatique de glucose. En effet, le rôle principal de la LPL dans les tissus périphériques est de fournir des acides gras pour le stockage et/ou oxydation. Au cours de l'obésité, l'augmentation de la lipogenèse s'accompagne également d'une altération de la fonction lipolytique du tissu adipeux. LARGE et al. (1998) ont montré qu'il existe une forte corrélation entre la capacité lipolytique et le niveau d'expression de la lipase hormonosensible (LHS). La LHS est une enzyme capable d'hydrolyser les TG, les diglycérides ainsi que le cholestérol (LANGIN et al., 2000). Cependant, dans l'adipocyte blanc, elle a essentiellement une activité d'hydrolyse des triglycérides et diglycérides. La régulation de son activité se fait par des phosphorylations sur des résidus sérines (MAZZUCOTELLI et LANGIN, 2006). L'insuline induit une déphosphorylation de la LHS et entraîne ainsi l'inactivation de l'enzyme (MIYOSHI et al., 2006). Nos résultats montrent une augmentation de l'activité LHS chez les rats obèses par rapport aux témoins peut être en raison de l'insulinorésistance adipocytaires où l'insuline influence peu la lipolyse (Jocken et al., 2007) . En effet, d'après certains auteurs, les rats obèses sont caractérisés par une insulinorésistance de l'organisme entier avec dysfonctionnement des cellules bêta à l'âge adulte (MERZOUK et al., 2001). Nos résultats sont contradictoires avec ceux de LANGIN, (2005) qui ont observé une relation entre baisse de la capacité lipolytique stimulée et baisse de l'expression de la LHS dans des adipocytes de sujets obèses différenciés en culture primaire. Un défaut d'expression de la LHS pourrait

constituer un évènement précoce dans le développement de l'obésité qui viserait à protéger l'organisme contre une libération trop importante d'acides gras. L'obésité et le vieillissement et l'état d'insulinorésistance sont fortement associés à des modifications quantitatives et qualitatives des lipides plasmatiques et des lipoprotéines (DENK, 2001 ; VERGES, 2001). En effet, lors d'une IR, les AGL augmentent dans la circulation en raison de l'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse et par la diminution de l'élimination périphérique des AGL (KISSEBAH et PEIRIS, 1989), cette augmentation des taux d'AGL et de glucose augmente la concentration des TG circulantes (GOLAY et al., 1987). Nos résultats concordent avec ces études, car des teneurs plasmatiques élevées en TG et en TG-VLDL et TG-LDL chez les rats expérimentaux comparés aux témoins ont été notées. Pour GOTTO. (1998), l'hypertriglycémie est liée à une surproduction hépatique des VLDL et une réduction de sa clairance métabolique. Nos résultats montrent aussi une augmentation de TG-HDL chez les rats expérimentaux consommant le régime hyperlipidique hypercalorique par rapport à leurs témoins consommant le régime standard. Pour certains auteurs, la quantité de lipides de l'aliment semble ne pas avoir d'effet sur la concentration en TG plasmatiques (SCHWARZ et al., 1981).

Les rats expérimentaux, consommant le régime hypergras, présentent aussi une hypercholestérolémie associée à une élévation hautement significative des teneurs en C-VLDL et C-LDL par rapport aux témoins. Beaucoup d'auteurs ont établi qu'une augmentation de la teneur en lipides de l'aliment *entraîne* une augmentation de la concentration en cholestérol plasmatique, cholestérol-LDL chez les cobayes (FERNANDEZ et al., 1996 ; ROMERO et FERNANDEZ, 1996), le hamster (BENNET et al., 1995 ; SALTER et al., 1998) et l'homme (DREON et al., 1998 ; VIDON et al., 2001). D'autres études ont montré que chez le cobaye, l'augmentation de la teneur en lipides de l'aliment modifie la composition des lipoprotéines plasmatiques, en augmentant notamment la portion d'esters de cholestérol dans les VLDL et LDL, ces modifications de la composition des lipoprotéines sont associées à une augmentation des activités de la 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A réductase hépatique (enzyme impliquée dans la synthèse de cholestérol) l'ACAT hépatique ainsi que la LCAT plasmatique, qui est en accord avec nos résultats qui présentent une augmentation de la LCAT plasmatique chez les rats âgés sous régime cafeteria comparé aux rats témoins (FERNANDEZ et al., 1995 ; MAGKOS et al., 2009). Chez cette même espèce, une disparition plus lente des LDL plasmatiques est également observée, ainsi qu'une diminution du nombre des récepteurs hépatiques des LDL

pouvant expliquer l'hypercholestérolémie induite par un aliment riche en lipides (FERNANDEZ et al., 1995 ; FERNANDEZ et al., 1996). Cependant les mécanismes moléculaires responsables de la régulation du profil lipoprotéique par la teneur en lipides de l'aliment restent encore à éclaircir. D'après LOUGHEED et STEINBRECHER (1996), les taux plasmatiques élevés du C-LDL sont dus à une sécrétion hépatique excessive de lipoprotéines ou à un défaut d'élimination du LDL, ce qui favorise l'internement du LDL au niveau de l'intima et son oxydation par les radicaux libres générés par les cellules adjacentes. Par ailleurs, les rats expérimentaux sous régime cafeteria ont des teneurs basses de C-HDL par rapport aux témoins, cette diminution est probablement due à l'augmentation de synthèse des TG-VLDL qui drainent les esters de cholestérol et les Apo AI des HDL (VERGES, 2001), ce qui peut expliquer aussi l'augmentation de la teneur en protéines des HDL chez les rats expérimentaux (CHAPMAN, 1982 ; SCHAEFER et LEVY, 1985).

La composition du sérum en acides gras est altérée avec élévation des pourcentages pondéraux en AGS au niveau du sérum, du foie et du tissu adipeux, cette augmentation des AGS peut être due à un excès d'apport par le régime cafeteria ou à l'élévation de leur synthèse. Un régime riche en lipides augmente l'activité de l'enzyme FAS (WAKIL, 1989 ; AILHAUD, 2008).

Les taux élevés en AGMI dans le tissu adipeux et le foie peuvent être liés à la stimulation de l'activité de l'enzyme Stearoyl-CoA desaturase, enzyme clé dans la synthèse des AGMI. Dans le tissu adipeux et le foie, l'acide stéarique (C18:0), (connu pour être le substrat préférentiel de la delta 9 désaturase), subit la delta 9 désaturation pour donner l'acide oléique (18 :1n-9). Dans le tissu adipeux et le foie des rats obèses, l'acide stéarique est beaucoup plus converti en acide oléique que chez les rats témoins. Cette augmentation peut être la conséquence d'une activité plus importante de la delta 9 désaturase dans le tissu adipeux et le foie mais peut aussi s'expliquer par un besoin différent de ces tissus en qualité d'AG puisque le tissu adipeux a plutôt un rôle de stockage des AG pour l'ensemble de l'organisme et que le foie utilise les AG pour la synthèse des lipoprotéines ou il les oxyde à des fins énergétiques. Il a été démontré que l'activité de l'enzyme Stearoyl-CoA désaturase adipocytaire est élevée chez le rat âgés obèse Zucker (JONES et al., 1996). Plusieurs auteurs notent, chez le rat obèse Zucker, une diminution du C20 :4(n-6) par rapport au C18 :2(n-6) aussi bien dans les tissus que dans les lipides circulants, ceci est expliqué par une altération du métabolisme des AGPI. **Certains auteurs notent une altération du métabolisme des AGPI avec augmentation du AGMI et diminution des acides gras polyinsaturés à longue chaîne chez les rats nourris au régime cafeteria** (LLADO et al., 1996). **L'obésité est associée à une augmentation de la delta 9**

désaturase et à une réduction de la delta 5 désaturase et la delta 6 désaturase suite à **l'insulinorésistance (WAKIL et ABU-ELHEIGA, 2009)**. Ces observations sont en faveur de nos résultats. L'augmentation du C18 :2(n-6) dans le tissu adipeux et le foie des rats âgés obèses peut être due à l'inhibition de la conversion du C18 :2(n-6) en C20 :4(n-6), et la réduction des AGPI à longue chaîne (C20 :4n-6 ; C20 :5n-3 et C22 :6n3) suite à leur synthèse moindre, conséquence évidente de la diminution de l'activité des delta 5 et delta 6 désaturases. En général, Ces altérations peuvent donc être liées à l'effet du régime cafeteria, à la modification des activités désaturases et à l'insulinorésistance.

Plusieurs auteurs ont établis que l'excès de la masse grasse se traduit par une dyslipidémie caractérisée par des concentrations élevées en cholestérol total, en triglycérides, en lipoprotéines de basse densité, et en apolipoprotéine B, ainsi que par des concentrations basses en lipoprotéines de haute densité et en apoprotéine A (CAPRIO et al., 1996 ; FREEDMAN et al., 1999 ; TEIXEIRA et al., 2001).

Les rats expérimentaux ont des teneurs élevées en protéines au niveau des fractions des LDL et des HDL par rapport à leurs témoins, cette augmentation est probablement due à l'augmentation de l'apoprotéine B. D'un autre côté, nos résultats révèlent une augmentation des teneurs en protéines totales au niveau du sérum et au niveau des organes (foie et tissu adipeux) chez les rats expérimentaux comparés aux rats témoins. En effet, le maintien de la masse des protéines corporelles résulte de l'équilibre entre synthèse et catabolisme protéique selon un rythme dépendant d'apports en azote exogène (LACOIX et al., 2004) cette augmentation est peut être due au régime « cafeteria » ou du vieillissement qui comprend les troubles de la régulation du métabolisme protéique (BOIRE et al., 2005).

La créatinine et l'urée constituent d'excellents marqueurs de la fonction rénale, leur augmentation ou leur diminution reflète un dysfonctionnement rénal. La créatinine est le meilleur marqueur de la fonction rénale. Elle est formée dans l'organisme par déshydratation non enzymatique de la créatine synthétisée par le foie et stockée dans le muscle. Un taux sérique élevé en créatinine (associé à un taux élevé en urée) traduit une diminution de la filtration glomérulaire. L'urée, un autre marqueur reflétant la fonction rénale, provient de la destruction des protéines. Elle est entièrement filtrée par les glomérules. Son taux sanguin reflète le fonctionnement global des reins.

Les teneurs en urée et créatinine ont montré une élévation chez les rats obèses comparé aux témoins cela est peut être due à une fonction rénale anormale causé par le régime cafeteria ou

les altérations du métabolisme durant le vieillissement qui est caractérisé par un déclin graduel des fonctions biologiques causé par un dysfonctionnement progressif des différents systèmes cellulaires de réparation et de maintien de l'homéostasie. En conséquence, des dommages irréversibles s'accumulent dans les lipides, protéines et acides nucléiques (HOLLIDAY, 2006 ; RATTAN, 2008).

Des perturbations du système antioxydant ont été reportées dans le cas de l'obésité et du vieillissement (FURUKAWA et al., 2004 ; AUGUSTYNIAK et al., 2005 ; SENTHIL KUMARAN et al., 2008 ; KUMARAN et al., 2009). Le stress oxydatif s'installe quand la production de radicaux libres dépasse la capacité de la défense antioxydante. Les radicaux libres induisent des altérations des cellules, des lipides et des protéines, à l'origine de différentes pathologies (HIGDON et FREI, 2003 ; MERZOUK S et al., 2004) .

L'obésité et le vieillissement augmente le taux de la peroxydation lipidique et de la carbonylation protéique (FURUKAWA et al., 2004 ; DELATTRE et al., 2005). La mesure des taux d'hydroperoxydes, de MDA et des protéines carbonylées, est un facteur déterminant du statut oxydant/antioxydant.

Dans notre travail, les résultats obtenus sont en faveur de l'existence d'un stress oxydatif chez les rats âgés et aussi chez les rats obèses (KREGEL, 2007 ; BOUANANE et al., 2009). Les rats âgés obèses nourris au régime cafeteria présentent une augmentation des teneurs plasmatiques en HYDR et plasmatique et tissulaires en malondialdéhyde (MDA) et protéines carbonylées (PCAR) en faveur d'un stress oxydatif évident. Il a été démontré qu'un régime hypercalorique et hyperlipidique augmente la production de radicaux libres et diminue les capacités de défense antioxydante (SREEKUMAR et al., 2002 ; MILAGRO et al., 2006). De plus, lors de l'obésité, le stress oxydatif peut être généré à la suite de l'oxydation des nutriments absorbés en excès (UNGER, 2003). Rappelons que ces rats sont des rats obèses présentant une augmentation de la prise alimentaire et un excès de tissu adipeux et aussi sont des rats âgés et de nombreuses études ont mis en évidence l'implication du stress oxydant dans le vieillissement (ROMANO et SERVIDDIO., 2010).

La peroxydation lipidique a été estimée par la mesure des HYDP; produits essentiels de la peroxydation des lipides, d'acides gras polyinsaturés (AGPI) ou de leurs esters (exemples : phospholipides et triglycérides) (MICHEL et al., 2008). La peroxydation lipidique entraîne la libération d'autres produits d'oxydation comme des diènes conjugués et des aldéhydes qui, à fortes concentrations, s'avèrent toxiques pour les cellules. La plupart de ces aldéhydes sont très réactifs et peuvent être considérés comme des seconds messagers

toxiques qui augmentent les dommages initiaux dus aux radicaux libres. L'aldéhyde le mieux étudié est le MDA, aldéhyde formé lors de la coupure des acides gras polyinsaturés possédant au moins trois doubles liaisons (ESTERBAUER et al., 1989). L'augmentation des HYDP au niveau du plasma et du MDA au niveau du plasma, du foie, du muscle et du tissu adipeux chez les rats âgés obèses nourris au régime cafeteria est en faveur de l'oxydation des lipides.

L'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux (cuivre), est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation de ces diènes conjugués. La formation de ces derniers, résulte du réarrangement des doubles liaisons éthyléniques des acides gras polyinsaturés (AGPI) suite à l'abstraction radicalaire d'un hydrogène malonique (ESTERBAUER et al., 1989). Les diènes conjugués sont plus élevés chez les rats âgés obèses comparés aux témoins, en faveur d'une formation accrue des produits de la peroxydation des lipides. Ce résultat peut être interprété par une oxydation très rapide dans le temps des lipoprotéines. Certains auteurs notent une oxydation rapide des lipides qui se produit au niveau des LDL des personnes obèses suite à la réduction des antioxydants (CRUJEIRAS et al., 2006). En effet, la concentration de la vitamine E qui inhibe la propagation des réactions en chaîne réagissant avec les radicaux libres, et celle de la vitamine C qui empêche l'oxydation des LDL et régénère la vitamine E oxydée sont diminuées chez les obèses et même chez les personnes âgées (CRUJEIRAS et al., 2006 ; KREGEL , 2007).

Sachant que les lipoprotéines sont sensibles aux phénomènes d'oxydation, on peut supposer que les lipoprotéines des rats obèses sont moins résistantes à l'oxydation in vitro comparés à celles des témoins (ESTERBAUER et al., 1989). Nos résultats sont en accord avec ceux de KELISHADI et al. (2007), VINCENT et al. (2007), et ceux de UZUN et al. (2007) qui montrent que l'obésité élève le stress oxydant par augmentation de l'oxydation des lipoprotéines.

Les protéines carbonylées sont considérées comme des marqueurs de l'oxydation des protéines. Une augmentation significative des teneurs en protéines carbonylées plasmatiques et tissulaires est observée chez les rats âgés obèses comparés aux témoins. Ces données sont en accord avec ceux de VINCENT et al. (2007) et de UZUN et al. (2007) qui montrent que les teneurs en protéines carbonylées augmentent chez les obèses, et avec ceux de DELATTRE et al. (2005) qui montrent que les teneurs en protéines carbonylées augmentent chez les personnes âgées. En effet, l'oxydation des protéines est un signe de l'endommagement

tissulaire, causé par le stress oxydatif, l'augmentation du taux des glucides, ou les deux (KREGEL, 2007). Rappelons que les rats âgés obèses présentent une hyperglycémie, qui peut induire la glycation et l'oxydation des protéines.

Plusieurs auteurs rapportent que le régime cafeteria induit une augmentation de la formation des radicaux libres suite à une altération des mécanismes oxydatifs mitochondriaux, associée à une élévation de la peroxydation des lipides, l'oxydation des lipoprotéines et celle des protéines (SREEKUMAR et al., 2002 ; LOPEZ et al., 2003 ; MILAGRO et al., 2006 ; GARCIA-DIAZ et al., 2007). Dans notre travail, le régime cafeteria provoque non seulement la production excessive de radicaux libres, mais aussi la diminution des capacités de défenses antioxydantes par la baisse de certaines activités des enzymes antioxydantes chez les rats âgés obèses.

Dans l'organisme, il existe un système antioxydant complexe incluant des composants enzymatiques ou non, qui protège les biomolécules (protéines, lipides, ...) contre les effets néfastes des radicaux libres. En effet, l'hyperproduction de radicaux libres, et donc les dommages tissulaires qu'ils engendrent, sont limités par la présence naturelle endogène de substances antioxydantes. D'autres systèmes de destruction des radicaux libres ne sont pas enzymatiques mais stœchiométriques, les molécules réagissant une à une; lors qu'elles ont réagi avec un radical libre, elles sont détruites. Le principal destructeur stœchiométrique des radicaux libres est l' α -tocophérol (vitamine E) qui inhibe la propagation de la chaîne oxydative en réagissant avec les radicaux libres. En plus de son rôle antioxydant, l'acide ascorbique (vitamine C) régénère la vitamine E. La vitamine A inhibe la peroxydation lipidique, mais peut également inhiber directement les radicaux hydroxyles (JAESCHKE, 1995). Concernant les marqueurs de la défense antioxydante, nous avons donc dosé, dans cette étude, le taux plasmatique de la vitamine C. Nous avons aussi mesuré l'activité antioxydante de la catalase qui catalyse la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène moléculaire et le glutathion qui est un tripeptide, formé par la condensation d'[acide glutamique](#), de [cystéine](#) et de [glycine](#) : γ -L-Glutamyl-L-cystéinyglycine. Le glutathion, qui existe sous forme oxydée et réduite, intervient dans le maintien du [potentiel redox](#) du [cytoplasme](#) de la cellule. Il intervient aussi dans un certain nombre de réaction de détoxification et d'élimination d'espèces réactives de l'oxygène. À noter que le groupement [amine](#) de la cystéine se condense avec la fonction [acide carboxylique](#) en γ de l'acide glutamique. Pratiquement toutes les [cellules](#) en contiennent une concentration

élevée. On le représente de manière simplifiée par GSH (forme réduite) ou GSSG (forme oxydée), la fonction [thiol](#) lui conférant ses principales propriétés biochimiques.

Nos résultats montrent que les teneurs plasmatiques en vitamine C sont diminuées chez les rats âgés obèses comparés aux rats témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus chez l'homme par SINGH et al. (1994; 1998) qui montrent une association positive significative entre l'obésité et la diminution des taux sériques en bêta carotène et en vitamines antioxydantes C et E. De plus, PERTICONE et al. (2001) indiquent une diminution des taux sériques en vitamine C au cours de l'obésité humaine. Aussi, les activités des enzymes antioxydantes sont modifiées chez les rats obèses. Les activités de la catalase et la GSH sont réduites au niveau du plasma, mais la GSH est augmenté au niveau du foie et du tissu adipeux chez les rats âgés obèses. Plusieurs rapportent des activités d'enzymes antioxydantes différentes au cours de l'obésité et le vieillissement, indiquant soit une élévation soit une diminution (VINCENT et TAYLOR, 2006; JAYAKUMAR et al., 2007; SENTHIL KUMARAN et al., 2008; KUMARAN et al., 2009; AYDIN et al., 2010). En effet, face au stress oxydatif, les enzymes antioxydantes sont consommées et inactivées, ce qui peut expliquer la réduction des activités plasmatiques de la catalase et la GSH chez les rats âgés obèses.

RAJASEKARAN et al. (2002) montre que la diminution de la GSH est la cause de la diminution de l'acide ascorbique et l' α -tocopherol. De plus, la formation des radicaux libres stimule et active la défense antioxydante, ce qui peut expliquer l'augmentation des activités de la GSH au niveau du foie et du tissu adipeux chez les rats âgés obèses (DELATTRE et al., 2005). Alors que pour le muscle et l'intestin aucune différence n'est notée.

L'ensemble des résultats obtenus paraît établir que l'obésité et le vieillissement sont associés à des altérations du métabolisme des lipides et des lipoprotéines et du statut oxydant/antioxydant. Il est donc nécessaire de rechercher des moyens simples notamment nutritionnels pour corriger ces anomalies métaboliques. Ainsi le deuxième objectif de notre travail vise à étudier le rôle des AGPI (n-3) apportés par l'huile de lin qui sont des agents hypolipémiants auxquels on attribue également des propriétés antiathérogènes et antioxydantes.

L'étude de BURR et al. (1989) a démontré les bienfaits des AGPI n-3 en administrant 3 régimes différents à 3 groupes atteints de maladies coronariennes. Le premier groupe reçoit un régime avec un apport modérément élevé en acide linoléique, le deuxième groupe reçoit un régime riche en poisson et le troisième un régime riche en fibres tous avaient un apport

faible en graisses saturées. Seul le groupe poissons a eu une réduction de la mortalité coronarienne et totale de 29%.

Par ailleurs, les études épidémiologiques ont démontré la diminution de l'incidence des pathologies inflammatoires chez les japonais et les esquimaux de Groenland. Ceci est attribué à une grande consommation de poissons de mer froide riches en AGPI n-3 (JOLLY et al., 1997 ; MILES et CALDER, 1998 .WESLY et al.,1998).

Nos résultats montrent que le régime enrichi en huile de lin entraîne une diminution de l'hyperglycémie avec une diminution marquée avec le pourcentage 5% d'huile de lin. Ceci est en accord avec les résultats de FASHING et al.(1991) qui ont reporté que l'administration pendant deux semaine d'huile de poisson aux patients obèses souffrants d'une insulino-résistance, augmente significativement leur sensibilité à l'insuline. Aussi nos résultats montrent que la supplémentation du régime en huile de lin entraîne une légère perte de poids chez les rats âgés témoins. Par contre, les rats âgés obèses nourris au régime cafeteria supplémenté en huile de lin ont un poids corporel significativement plus faible que celui des rats âgés obèses sous régime cafeteria seul et l'effet l'huile de lin à 5% est plus marquée qu'à 2,5%. Nos résultats sont en accord avec ceux de FICKOVA et al. (1998) qui ont montré que les rats recevant un régime enrichi en AGPI n-3 présentent un poids corporel et une concentration en insuline inférieurs aux rats recevant un régime enrichi en AGPI n-6. Des études chez l'animal et chez l'homme ont montré que les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont plus facilement utilisés comme combustible, tandis que les acides gras saturés (AGS) sont plus susceptibles d'être accumulés dans les tissus adipeux (HARIRI et al., 2010). Selon (SHIROUCHI et al., 2007), cette perte de masse grasse est induite par une diminution de la prolifération des préadipocytes et de l'adiposité. Aussi les AGPI n-3 diminuent la lipogenèse adipocytaires par l'augmentation de la sensibilité du tissu musculaire à l'insuline et donc diminution de transport de glucose, en plus d'une diminution de stockage des lipides dans le tissu adipeux (LOVEJOY, 1999). JUCKER et al. (1999) ont comparé les effets de la consommation des AGPI n-3 aux effets de la consommation des AGPI n-6, et ont déduit que ces derniers augmentent le taux des triglycérides intramusculaires, entraînent une insulino-résistance et diminuent la glycolyse musculaire. C'est pourquoi la balance n-3/n-6 constitue un facteur important dans le métabolisme cellulaire. OAKES et al. (1997) ont attribué l'augmentation du taux des triglycérides intramusculaires à la diminution in situ du taux d'insuline responsable de la stimulation du métabolisme du glucose au niveau du muscle et de la glycogénèse au niveau hépatique. Les AGPI n-3 atténuent également l'hyperlipidémie

et les complications à long terme de l'obésité. HARRIS et al. (1988), CONNOR (1986), SIRTORI et al. (2002) ont montré une diminution du taux des TG et CT sérique sous l'effet des AGPI n-3. Nos résultats vont dans le même sens que ceux des études précédentes.

En effet, nous avons noté que l'huile de lin corrige les troubles lipidiques des rats âgés obèses. Ceci est représenté par une diminution du taux des TG sériques provenant de la diminution du taux des TG hépatique, adipocytaires et musculaire.

Plusieurs études ont montré que la réduction du taux des TG des tissus *insulino*-dépendants sont à l'origine de la diminution du taux des TG sériques (WONG et al., 1985 ; HOORROCKS et YEO, 1999). Dans notre étude nous avons aussi observé que le régime enrichi en huile de lin a un effet hypocholestérolémiant chez les rats âgés obèses au niveau des lipoprotéines et du sérum. L'effet hypocholestérolémiant des AGPI n-3 contenant dans l'huile de lin, est accompagné par une diminution du cholestérol hépatique et celui du tissu adipeux, suggérant une diminution de synthèse du cholestérol ou une augmentation de son excrétion dans la bile. En effet, il a été démontré que l'huile de poisson induit des variations du métabolisme de cholestérol dans le foie des rats conduisant à une augmentation de son excrétion biliaire (CONNOR, 1986).

Plusieurs études ont aussi reporté l'effet hypocholestérolémiant des AGPI n-3 chez les rats (MERZOUK et KHAN, 2003 ; SOULIMANE et al., 2005). Cependant, chez l'homme, l'effet de ces derniers sur le métabolisme du cholestérol est discuté. SANDERS et al. (1983) ont reporté que 20 g/jour d'huile de poisson (contenant 5g d'AGPI n-3) diminue significativement les TG sériques chez l'homme alors que la cholestérolémie ne diminue que chez des sujets ayant un taux de cholestérol initial élevé.

Toutefois. Dans notre étude, il est important de souligner que le régime enrichi en huile de lin entraîne une augmentation significative de C-HDL chez les rats âgés obèse. Ces résultats concordent avec ceux de SANDERS et al. (1983). Les HDL sont connus pour leur effet antiathérogène et leur protection des VLDL contre les modifications oxydatives (HIGDON ET FREI, 2003).

Nos résultats montrent une diminution des protéines au niveau des fractions LDL et HDL ainsi une diminution au niveau de tissu adipeux et du foie alors qu'au niveau de muscle et d'intestin aucune différence n'est noté chez les rats sous régime cafeteria enrichi en huile de lin. FAILOR et al. (1988) ont noté une réduction significative des apoprotéines B chez des sujets consommant les AGPI n-3.

GRUNDY (2006) a expliqué l'effet des AGPI n-3 sur la réduction des LDL et de l'hypercholestérolémie, par la facilitation de la clairance des chylomicrons, et via la diminution de la compétition de petites quantités de VLDL. D'une façon générale, l'effet hypolipémiant des AGPI n-3 peut être expliqué de la manière suivante :

Ces acides gras peuvent réduire la synthèse des TG et la sécrétion des chylomicrons par les cellules intestinales (HARRIS, 1989) et suppriment la synthèse hépatique des acides gras et la production des TG, et de ce fait limitent la sécrétion des VLDL (CONNOR, 1985 ; 1986 ; WONG et MARSH, 1988). Chez les rats, les AGPI n-3 réduisent l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase, l'enzyme malique et l'acetyl-CoA carboxylase (IRITANI et al., 1980). L'EPA réduit les TG hépatiques en inhibant la phosphatidate phosphohydrolase et les acyltransférases (RUSTAN et DREVON, 1989 ; WONG et MARSH, 1988). Les AGPI n-3 diminuent le pool des TG des VLDL en inhibant la synthèse des TG et peut être en augmentant la clairance des TG-VLDL (WONG et MARSH, 1988 ; HARRIS, 1989). Ces acides gras diminuent également la synthèse des apoprotéines (ILLINGWORTH et al., 1984 ; WONG et MARS, 1988). Il a été rapporté que l'EPA diminue la production des apoprotéines chez l'homme et chez le rat (NESTELET et al., 1984 ; 1986) et peut réduire le taux des VLDL.

Nos résultats montrent également une diminution de l'activité de la LCAT chez les rats nourris au régime enrichi en huile de lin. Ces résultats sont en accord avec les résultats de TSUKAMOTO et al. (1982) et SUBBAIAH et al. (1998) qui ont trouvé que la consommation d'un régime riche en AGPI diminue l'activité de la LCAT. SINGER et al. (1990). Ont trouvé la même chose après un régime riche en huile de graine de lin (riche en AGPI n-3).

Les résultats de LI et al. (2005) ont montré chez des souris nourries par un régime enrichi en AGPI une augmentation des acides biliaires ou de leur excrétion qui diminue simultanément l'accumulation du cholestérol au niveau hépatique. L'effet des AGPI n-3 sur l'activité LPL est discuté, certains auteurs ont trouvé que cette activité reste inchangée sous régime enrichi en AGPI n-3. (DAVID et al., 1987). Cependant nos résultats montrent une augmentation de l'activité de la LPL adipeuses et hépatique chez les rats sous régime enrichi en huile de lin. Ce qui ne va pas dans le même sens que les résultats de HAUG et HOSTMARK. (1987) qui ont noté une réduction de 50% de l'activité LPL chez les rats consommant un régime enrichi en huile de poisson.

les teneurs en créatinine et en urée chez les rats sous régime enrichi en huile de lin ont montré une diminution par rapport à ceux des rats sous régime cafeteria seul, ceci est peut être en faveur d'une fonction rénale normale des rats âgés aussi d'un effet bénéfique de l'huile de lin sur la fonction rénale (KELLEY et al., 1991)

DAS et al. (2001) suggèrent que la supplémentation en EPA et DHA, inhibe la production des radicaux libres et supprime la peroxydation lipidique chez les patients souffrant du syndrome néphrétique. Ces résultats suggèrent que l'EPA ou le DHA peuvent être impliqués dans l'élimination des radicaux libres.

Nos résultats montrent que la composition des AG au niveau du sérum du foie et tissu adipeux des rats âgés est modifiée après l'enrichissement du régime en huile de lin avec une diminution des AGS, AGMI et C18 :2n-6 et une augmentation des AGPI, C18:3n-3, C20:5n-3 et C20:4n-6 reflétant la différence des acides gras qui compose le régime et l'amélioration des activités de désaturases. Nos résultats sont en accord avec ceux de (MIRET et al., 2003 ; HUSSEIN et al., 2007)

Par ailleurs, nos résultats indiquent que l'huile de lin augmente le taux, de la vitamine C, et des activités des enzymes antioxydantes érythrocytaires. Par contre, il diminue le taux des hydroperoxydes et des protéines carbonylées chez les rats âgés obèses, ce qui concorde avec plusieurs études (KESAVULU et al., 2002 ; SARSILMAZ et al., 2003 ; JAYAKUMAR et al., 2007 ; SENTHIL KUMARAN et al., 2008). Le régime enrichi en huile de lin améliore le statut oxydant/antioxydant et réduit le stress oxydatif induit par l'obésité et l'âge, ce qui met en évidence les effets bénéfiques des AGPI n-3 et concorde avec les résultats de YESSOUFOU et al. (2006)

La diminution de la susceptibilité des tissus à l'oxydation par les AGPI n-3 peut être liée à l'amélioration de la stabilité membranaire des cellules, après incorporation de ces acides gras aux phospholipides de la membrane plasmique (YUAN et KITTS, 2002). BRUDE et al. (1997) ont reporté que le traitement des obèses par les AGPI n-3 peut être lié à l'amélioration de la sensibilité membranaire des cellules, après incorporation de ces acides gras aux phospholipides de la membrane plasmique (YUAN et KIETTS, 2002). BRUDE et al. (1997) ont reporté que l'entassement de l'EPA et du DHA dans la membrane plasmique diminue l'attaque des doubles liaisons par radicaux libres ou le H₂O₂.

Le fait que l'huile de lin soit riche en acide α -linoléique qui donne après élongation et désaturation l'acide eicosapentaénoïque (EPA) peut expliquer que cet acide gras peut

contribuer largement aux propriétés antioxydantes. DEMOZ et al. (1992), VENKATRAMAN et al. (1994) ont reporté que les AGPI n-3 modulent les activités des enzymes antioxydantes et augmentent l'efficacité du système de défense antioxydant de l'organisme. Il a été également montré que les acides gras de l'huile de poisson adhèrent à la composition des phospholipides de la membrane cellulaire, d'où l'augmentation de taux de l'EPA et du DHA au dépend de celui de l'acide arachidonique (ANDO et al., 1998). Cette substitution peut diminuer l'effet négatif de l'acide arachidonique (n-6) sur le statut antioxydant. En plus, la composition membranaire en acides gras influence les propriétés physiques de la membrane cellulaire (fluidité, perméabilité), l'activité des récepteurs, des enzymes, des canaux ioniques ainsi que la réponse cellulaire par les seconds messagers aux diverses stimulations.

L'effet bénéfique des AGPI n-3 implique l'EPA et le DHA. Il est connu que l'EPA augmente les eicosanoïdes de la famille n-3, qui exercent un effet opposé aux eicosanoïdes de la famille n-6 (dérivé de l'acide arachidonique). L'EPA peut également être converti en DHA, qui en plus du DHA alimentaire, peut contribuer d'avantages aux effets bénéfiques. Une étude a montré que le DHA peut augmenter certains dérivés, comme les docosatriènes ou les resolvines, qui exercent également un effet bénéfique (SHERHAN et al., 2004). Cependant, le mécanisme par lequel l'EPA et le DHA exercent un effet bénéfique sur le statut antioxydant n'a pas encore été mis en évidence.

Par ailleurs, l'huile de poisson augmente l'activité et le taux d'ARNm de la catalase, la glutathion peroxydase, la superoxyde dismutase (VENKATRAMAN et al., 1994) et du glutathion réductase du foie chez les souris (DEMOZ et al., 1992).

KHAN et HICHAMI. (2002) ont également montré que les AGPI n-3 modulent les mécanismes de la signalisation cellulaire via leur incorporation dans les phospholipides de la membrane cellulaire.

En milieu aqueux, le méthyle ester de l'EPA et du linoléate, se présente sous forme micellaire, et l'oxydabilité du méthyle ester de l'EPA est inférieure à celle du méthyle linoléate. Les micelles de l'EPA ont deux molécules d'oxygènes ou plus dans leur radical peroxy, tandis que ceux du linoléate en ont seulement une molécule (YAZU et al., 1998). Ces auteurs ont discuté le fait que l'EPA est plus polaire que le linoléate, et que les radicaux polaire peuvent migrer depuis le noyau lipophile de la micelle à la surface polaire. Cette migration crée un environnement favorisant la formation de composés stable, ce qui réduit la propagation des réactions oxydatives (WANDER et SHI-HUA, 2000). Ceci est l'un des

mécanismes qui peuvent expliquer les propriétés antioxydant de l'EPA qui se comporte comme un peroxy et un scavenger des radicaux libres. Seulement les mécanismes par lequel le DHA agit comme antioxydant ne sont pas encore élucidés.

De ces résultats, il apparait clairement que les AGPI n-3 ont un effet bénéfique sur les troubles du métabolisme lipidique et le statut oxydant/ antioxydant, altéré par l'obésité et l'âge.

CONCLUSION

L'obésité est devenue un problème majeur de santé publique, cette épidémie précède une vague impressionnante d'apparition des pathologies (diabète de type II, dyslipidémies, atteintes cardiovasculaires....), l'organisation mondiale de la santé place sa prévention et sa prise en charge comme une priorité dans le domaine de la pathologie nutritionnelle.

Par ailleurs le vieillissement qui se caractérise par un ralentissement de l'ensemble des voies métaboliques ainsi que des altérations de l'homéostasie glucidique, lipidique et protéique et un stress oxydant intense constitue un terrain favorable au développement de nombreuses affections.

L'association de l'obésité et le vieillissement peut donc aggraver les altérations métaboliques.

Dans le cadre de lutte contre l'obésité et le vieillissement et la réduction de leur progression, la prévention nutritionnelle grâce à des régimes alimentaires enrichis en huile riche en

AGPI n-3 tient une place particulière. Dans notre étude, nous avons essayé de déterminer les effets du régime cafeteria (hypercalorique et hyperlipidique), et de la supplémentation en huile de lin à (2.5% et 5%) sur le poids corporel et les changements métaboliques (paramètres lipidiques, protéiques et le statut oxydant/antioxydant) par l'utilisation d'un modèle expérimental d'obésité nutritionnelle, les rats wistar âgés.

Les données épidémiologiques suggèrent qu'une alimentation riche en graisses favorise le développement de l'obésité, pour cela on a utilisé un modèle expérimental de l'obésité nutritionnelle : le régime « cafeteria », dans ce modèle, plusieurs types de nourriture humaine, très palatables et denses en énergie, sont offerts aux animaux afin d'induire une hyperphagie volontaire, qui entraîne l'apparition de l'obésité. L'utilisation de ce régime chez le rat Wistar nous permet de mettre en évidence l'installation de l'obésité.

Nos résultats montrent que le régime « cafeteria » induit un accroissement pondéral important chez les rats âgés, cette surcharge pondérale est associée à une accumulation du tissu adipeux et son enrichissement en lipides (élévation de CT et des TG). L'hyperlipidémie est observée aussi au niveau du foie et tissu adipeux. De plus le profil lipidique des rats âgés consommant le régime « cafeteria » est caractérisé par une élévation des teneurs en CT et TG au niveau sérique et lipoprotéique et une diminution du C-HDL. On note également une diminution de l'activité de la LCAT qui peut expliquer la diminution du taux du C-HDL ainsi une élévation du AGMI et C18 :2(n-6).

Nos résultats montrent aussi une élévation de l'activité LPL au niveau de tissu adipeux et du foie des rats obèses sous régime cafeteria, ce qui permet le captage des lipides et leurs stockages dans ces organes. La surexpression de l'activité LPL peut être reliée à un état d'insulinorésistance, du fait, de l'hyperglycémie observée chez ces rats consommant le régime « cafeteria », ainsi que l'augmentation de l'activité lipolytique de LHS dans le tissu adipeux de ces mêmes rats, où l'insuline influence peu la lipolyse. Il apparaît clairement qu'un régime riche en graisses et en calories engendre une accumulation accrue des lipides au niveau du tissu adipeux et conduit à une obésité fortement associée à la résistance à l'insuline et à une accumulation ectopique des lipides dans d'autres organes tels que le foie entraînant des désordres métaboliques pouvant évoluer vers un événement cardiovasculaire.

Pour le statut oxydant /antioxydant, les résultats obtenus reflètent un stress oxydatif conséquent. En effet, nous avons noté chez ces rats obèses âgés une augmentation des teneurs plasmatiques et tissulaires en MDA, PCAR et des marqueurs de l'oxydation des lipoprotéines et de l'activité de la catalase et la glutathion au niveau du plasma et une diminution de la vitamine C.

La supplémentation en huile de lin du régime cafeteria confirme l'influence bénéfique des AGPI n-3 sur le poids corporel avec réduction de la lipogenèse. Au niveau des organes, l'huile de lin diminue significativement le poids moyen du tissu adipeux chez les obèses. De plus, l'huile de lin diminue la glycémie chez les rats témoins et réduit les lipides plasmatiques et tissulaires (foie, muscle, intestin, tissu adipeux) confirmant l'effet hypolipidémiant et hypocholestérolémiant de l'huile de lin. Cet effet est très marqué chez les rats obèses âgés (CAFL5%).

Nos résultats montrent aussi l'effet bénéfique de l'huile de lin sur la production des marqueurs oxydés, en entraînant une diminution de la production des MDA, HYDP, PCAR et agissant sur les marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques en limitant le taux d'oxydation des lipoprotéines. L'huile de lin agit également sur les organes en limitant la production du MDA, PCAR hépatiques, musculaires et du tissu adipeux. L'effet bénéfique de l'huile de lin sur le profil redox tissulaire paraît plus marqué chez les obèses comparés aux témoins. L'huile de lin par ses AGPI n-3 entraîne une modulation de l'activité des enzymes antioxydantes et donc une régulation des marqueurs du statut oxydant chez les rats âgés.

Cette étude nous a amené à conclure quant à l'influence et les effets bénéfiques de l'huile de lin à (2.5% et 5%) sur la réduction de l'obésité et les conséquences du vieillissement en régulant les paramètres métaboliques et la balance redox.

Dans le prolongement de nos travaux, nous souhaitons utiliser ce même axe de recherche pour approfondir nos connaissances sur les mécanismes d'action de lin sur la physiopathologie des rats obèses âgés en utilisant des moyens d'investigation moléculaire.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABDEL-MONEIM AE, DKHIL MA, AL-QURAI SHY S (2010) The Redox Status in Rats Treated with Flaxseed Oil and Lead-Induced Hepatotoxicity. Biol Trace Elem Res. 2010 Oct 20. (Epub ahead of print).
2. AEBI H (1974) Catalase In methods of enzymatic analysis. Verlag Chemie GmbH Weinheim. 2: 673 - 684.
3. AFSSA (2001). Acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire : intérêts nutritionnels. <http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/AcidesGrasAfssa.pdf>.
4. AILHAUD G (2002) Autocrine/paracrine effectors of adipogenesis. Ann. Endocrinol. (Paris) .63:83-5
5. AILHAUD G (2008) Apports lipidiques et prise de poids : aspects qualitatifs. OCL. 15: 37-40.
6. AILHAUD G (2007) Développement du tissu adipeux : importance des lipides alimentaires. Centre de Biochimie .UNSA .Nice : 4-6.
7. AILHAUD G , GUESNET P (2003) Fatty acid composition of fats in an early determinant of obesity : a short review and opinion. Obesity reviews (s press).
8. ALBERS JJ, CHEN CH, LACKO AG (1986) Isolation, characterization, and assay of lecithin-cholesterol acyltransferase. Methods Enzymol. 129: 763-783.
9. ALBERTI K G, ZIMMET P, SHAW J (2005) The metabolic syndrome-a new worldwide definition. Lancet 366(9491): 1059-62.
10. ANDO K, NAGATA K, BEPPU M, KIKUGAWA K, KAWABATA T, HASEGAWA K, SUZUKI M (1998) Effect of n-3 fatty acid supplementation on lipid peroxidation and protein aggregation in rat erythrocyte membrane. Lipids.33:505-512.
11. ANDRE C (2008) Etude du rôle des cytokines dans l'activation de l'indoléamine 2,3-dioxygénase cérébrale impliquée dans les altérations comportementales associées à l'inflammation. [Thèse du doctorat en sciences de la vie et de la santé] : Université Toulouse III.
12. ARTHUR Y, HERBETH B, GUENOURI L, LECOMTE E, JEANDEL C, SIEST G (1992) Age-related variations of enzymatic defenses against free radicals and peroxides. In : Emerit I, Chance B, eds. Free radicals and aging. Basel : Birkhäuser Verlag.359-67.
13. AUBIN MC (2009) Étude de la fonction vasculaire et du remodelage cardiaque avant l'établissement de l'obésité et de la dyslipidémie chez les rats femelles Sprague-Dawley

recevant une diète riche en gras. [Thèse du doctorat en Pharmacologie] : Université de Montréal, Faculté de Médecine.

14. AUGUSTYNIAK A, WASZKIEWICZ E, SKRZYDLEWSKA E (2005) Preventive action of green tea from changes in the liver antioxidant abilities of different aged rats intoxicated with ethanol. *Nutrition* .21:925–932.
15. AYDIN A.F, KUCUKGERGIN C, OZDEMIRLER-ERATA G, KOCAK-TOKER N, UYSAL M (2010) The effect of carnosine treatment on prooxidant-antioxidant balance in liver, heart and brain tissues of male aged rats. *Biogerontology* .11: 103–109.
16. BARANOWSKI M, ENNS J, BLEWETT H, YAKANDAWALA U, ZAHRADKA P, TAYLOR CG (2012) Dietary flaxseed oil reduces adipocyte size, adipose monocyte chemoattractant protein-1 levels and T-cell infiltration in obese, insulin-resistant rats. *Cytokine* .59:382-91.
17. BARBER T, VINA JT, CABO J (1985) Decreased urea synthesis in cafeteria-diet-induced obesity in the rat. *Biochem J*. 230: 675-681.
18. BASDEVANT A (2006) L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *C. R. Biologies*.329 : 562–569.
19. BASDEVANT A, GUY-GRAND B (2004) *Traité de médecine de l'obésité*, Flammarion Médecine Sciences, Paris.
20. BAUER JD (1982) *Clinical laboratory methods*. St. Louis, C.V. Mosby Co, 9th ed
21. BEAUDEUX JL, VASSON MP (2005) Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygènes in: *Radicaux libres et stress oxydant Aspects biologiques et pathologiques*. Coordonnateurs DELATTRE J, BEAUDEUX JL, BONNEFONT-ROUSSELOT D. Editions Lavoisier, Paris: 45-86.
22. BENKALFAT N, MERZOUK H, BOUANANE S, MERZOUK SA, BELLENGER J, GRESTITI J, TESSIER C, NARCE M (2011) Altered adipose tissue metabolism in offspring of dietary obese rat dams. *Clinical science*. 121(1):19-28
23. BENNETT AJ, BILLET MA , SALTER AM, WHITE DA (1995) Regulation of hamster microsomal triglyceride transfer protein mRNA levels by dietary fats. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 212 : 473-478.
24. BERR C, NICOLE A, GODIN J (1993) Selenium and oxygen-metabolizing enzymes in elderly community residents. A pilot epidemiological study. *J Am Geriatr Soc* .41 : 143-8.
25. BESANÇON P (2001) Besoins alimentaires et qualité nutritionnelle des aliments. In. J.Cheftel. H. Cheftel. P. Besançon. *Technique et documentation*. Paris. Lavoisier. 5: 89 - 134.

26. BESSESEN DH, ROBERTSON AD, ECKEL RH (1991) Weight reduction increases adipose but decreases car Diabete sc LPL in reduced-obese Zucker rats. *Am J Physiol.*261: E246-E251.
27. BJOMTORP P (1991) Metabolic implication of body fat distribution. *Diabetes.*14: 1132-1143.
28. BLIGH EG, DYER WJ (1959) a rapid method of total lipid extraction and purification. *Can.J.Physiol.Pharmacol.*37:911-917.
29. BLUNDELL JE, KING NA (1996) Overconsumption as a cause of weight gain: behavioural physiological interactions in the control of food intake (appetite). In: Chadwick DJ, Cardew GC. *The origins and consequences of obesity.* Chichester (Royaume-Uni), Wiley : 138-158.
30. BODEN G, SHULMAN GI (2002) Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 32 (Suppl 3):14–23.
31. BOIRIE Y, GUILLET C, ZANGARELLI A, GRYSOON C., WELTROND S (2005) Altérations du métabolisme protéique au cours du vieillissement. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 19(3):138-142.
32. BOKOV A, CHAUDHURI A, RICHARDSON A (2004) The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Ageing Dev.*125: 811-26.
33. BONNEFONT R, BEAUDEUX JL, DELATTRE J (2003) Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier. Edition. DOC. Editions Médicales. Internationales. Paris. P : 147 - 167.
34. BOOZER CN, BRASSEUR A, ATKINSON RL (1998) Dietary fat affects weight loss and adiposity during energy restriction. *Am J Clin Nutr.* 58: 846-842.
35. BOUANANE S, BENKALFAT NB, BABA AHMED FZ, MERZOUK H, MOKHTARI NS, MERZOUK SA, GRESTITI J, TESSIER C, NARCE M (2009) Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clinical Science.* 116:669-680.
36. BOUHALI T (2006) L'adiponectine, un modulateur du risque de maladie coronarienne athérosclérotique dans l'hypercholestérolémie familiale. [Thèse du doctorat en sciences de la vie et de la santé] : Université Laval Québec, Faculté de médecine.
37. BRANCA F (2008) Opening Ceremony. 16th European Congress on Obesity, WHO. Obesity is a critical public health problem that affects many lives, many communities and many nations. 16th European Congress on Obesity-ADGSpeech.pdf.

38. BRAUN JE, SEVERSON DL (1992) Regulation of the synthesis, processing and translocation of lipoprotein lipase. *Bi ochem. J.* 287: 337-347.
39. BRUDE IR, DREVON C, HJERMANN I, SELJEFLOT I, LEND-KATZ S, SAAREM K, SANDSTAD B, SOLVOL K, HALVORSEN B, ANESEN H, NENSETER M S (1997) Peroxidation of LDL from combined- Hyperlipidemic male smokers supplied with omega-3 fatty acids and antioxydants. *Arterio. Thromb. Vasc.Biol.*17:2576-2588.
40. BUCKLEY JD, HOWE PR (2010) Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may be beneficial for reducing obesity-a review. *Nutrients.*2:1212-30.
41. BUETTNER GR (1993) the pecking order of free radicals and antioxydants : lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate . *Arch.Biochem. Biophys.*300 (2):535-543.
42. BUETTNER R, PARHOFER KG, WOENCKHAUS M, WREDE CE, KUNZ-SCHUGHART LA, SCHÖLMERICH J, BOLLHEIMER LC (2006) Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *Journal of Molecular Endocrinology.* 36: 485-501.
43. BURR M, FEHILY A.M, GILBERT J.F, ROGERS S, HOLLIDAY R.M, SWEETNAM P M, ELWOOD, PC, DEADMAN N.M (1989) Effects of changes in fat fish and fiber intakes on death and myccardial reinfaction: diet and reinfaction trial (DART). *Lancet.*334: 757-761.
44. BURSTEIN M, FINE A, ATGER V (1989) Rapid methode for the isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differentiel dextran sulfate magnesium chloride precipitation. *Biochem.* 71:741-746.
45. BURSTEIN M, SCHOLNICK HR, MORFIN R (1970) Rapid method for the isolation of lipoproteins by precipitation with polganions. *JLR.* 11: 583-595.
46. CABALLERO B (2007) The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev.* 29:1-5.
47. CADET J, BELLON S, BERGER M, BOURDAT A.G, DOUKI T, DUARTE V, FRELON S, GASPARUTTO D, MULLER E, RAVANAT J.L, SAUVAIGO S (2002) Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. *Biol. Chem.* 383(6): 93.
48. CAPRIO S, HYMAN LD, MCCARTHY S, LANGE R, BRONSON M, TAMBORLANE WV (1996) Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intra abdominal fat depot.*Am J Clin Nutr.* 64(1):12-7.

49. CARLSON LA, HALLBERG D, MICHELI H (1969) Quantitative studies on the lipolytic response of human subcutaneous and omental adipose tissue to noradrenaline and theophylline. *Acta Med Scand.* 185(6):465-9.
50. CARROLL L, VOISEY J, VAN DAAL A (2004) Mouse models of obesity. *Clinics in dermatology.* 22: 345-349.
51. CARTER J (1993) Flax seed as a source of alpha linolenic acid. *Journal of the American College of Nutrition.* 12(5):551.
52. CEBALLOS-PICOT I, TRIVIER JM, NICOLE A, SINET PM, THEVENIN M (1992) Age-correlated modifications of copper-zinc dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem.*38 : 66-70.
53. CHAPMAN J (1982) Les lipoprotéines et le foie. *Gastro enterol Clin. Biol.* 6 : 482-499.
54. CHAPMAN MJ, SPOSITO AC (2008) Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacology & Therapeutics.* 117(3):354-373.
55. CHICCO AG, D'ALESSANDRO ME, HEIN GJ, OLIVA ME, LOMBARDO YB (2009) Dietary chia seed (*Salvia hispanica* L.) rich in α -linolenic acid improves adiposity and normalises hypertriacylglycerolaemia and insulin resistance in dyslipaemic rats. *Brit J Nutr.* 101:41–50.
56. CONNOR W.E, BRISTOW JD (1985) Coronary heart disease prevention complications and treatment. Philadelphia: Lippincott. 158.
57. CONNOR W.E (1986) hyperlipidemic effects of dietary w-3 fatty acids in normal and hyperlipidemic humans/ Effectiveness and mechanisms. In: SIMOPOULOS AP, KIFER RR, MARTIN R E, eds. Health effects of polyunsaturated fatty acids in seafoods. New York: Academic Press.173.
58. CODONER-FRANCH P, VALLS-BELLES P, BOIX L, TORRES MC, HERNANDEZ-MARCO R (2004) L'enfant obèse a-t-il un risque d'avoir un stress oxydatif ? *SNFGE.P1.*
59. [CRUJEIRAS A B](#), [PARRA M D](#), [RODRIGUEZ M C](#), [MARTINEZ DE MORENTIN B E](#), [MARTINEZ J A](#) (2006) A role for fruit content in energy-restricted diets in improving antioxidant status in obese women during weight loss. *Nutrition.* 22 (6): 593 - 599.
60. CUNNANE SC, GANGALI S, MENARD AC, LIEDE MJ, HAMEDEH ZY, CHEN TM., et al (1993) High α -linolenic acid flaxseed (*Linum usitatissimum*). Some nutritional properties in humans. *British Journal of Nutrition.* 69(2): 443–453.
61. CURTIN JF, DONOVAN M, COTTER TG (2002) Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis. *J.Immunol. Methods.* 265:49-72.

62. DARIMONT C, YURINI M, EPITAUX M, ZBINDEN I, RICHELLE M, MONTELL E, MARTINEZ AF, MACE K (2004) B3-adrenoceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. *Nutri Metab.* 1 :4-12.
63. DAUBRESSE J C, CADIÈRE G B, STERNON J (2005) Obesity in adult patients: check up and treatment. *Rev Med Brux.* 26: 33-42.
64. DAS U N, MOHAN I K, RAJU TR (2001) Effect of corticosteroids and eicosapentaenoic acid/docosahexaenoic acid on pro-oxidant and antioxidant status and metabolism of essential fatty acids in patients with glomerular disorder. *Prostaglandins Leucot. Essent. Fatty.Acids.* 65:197-203.
65. DAVID JS, BAZZAN A, WEAVER J, MAYER D, REICHLER F.A (1987) cholesterol lowering mechanism by n-3 fatty acids in rats models. *Arteriosclerosis.* 7:535.
66. **DE LORGERIL et al (1994) Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 343(8951):1454.**
67. DE SAINT POL T (2009) Evolution of obesity by social status in France, 1981-2003. *Economics and human biology.* 7 (3), 394-404.
68. DE ZWART LL, MEERMAN JHN, Commandeur J N, Vermeulen N P(1999) Biomarkers of free radical damage. Applications in experimental animals and in humans. *Free Radic Biol Med.* 26: 202-26.
69. DEL VALLE LG (2011) Oxidative stress in aging: Theoretical outcomes and clinical evidences in humans. *Biomedicine and aging pathology.* 1:1-3
70. DELATTRE J, BEAUDEUX JL, BONNEFONT-ROUSSELOT D (2005) Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Cachan : Lavoisier.
71. DEMIGNÉ C, BLOCH-FAURE M, PICARD N, SABBOH H, BESSON C, RÉMÉSY C, GEOFFROY V, GASTON AT, NICOLETTI A, HAGÈGE A, MÉNARD J, MENETON P (2006). Mice chronically fed a westernized experimental diet as a model of obesity, metabolic syndrome and osteoporosis. *Eur J Nutr.* 45: 298-306.
72. DEMOZ A, WILLUMSEN N, BERGE R.K (1992) Eicosapentaenoic acid at hypotriglyceridemic dose enhances the hepatic antioxidant defense in mice. *Lipids.* 27:968-972.
73. DENKE MA (2001). Connections between obesity and dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol.* 12, 625-628.

74. DESPRES JP, LEMIEUX I (2006) Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 444:881–7.
75. DIDIER A, POSTIGO MA, MAILHOL C (2009) Asthme et obésité. *Revue française d'allergologie*. 49: 13-15.
76. DIETZE D, KOENEN M, RÖHRIG K, HORIKOSHI H, HAUNER H, ECKEL J (2002) Impairment of insulin signaling in human skeletal muscle cells by co-culture with human adipocytes. *Diabetes*. 51: 2369–2376.
77. DIETZE-SCHROEDER D, SELL H, UHLIG M, KOENEN M, ECKEL J (2005) Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors. *Diabetes*. 54: 2003–2011.
78. DIXON JB (2010) The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 316(2):104-108.
79. DUPLUS E, GLORIAN M, TORDJMAN J, BERGE R, FOREST C (2002) Evidence for selective induction of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression by unsaturated and nonmetabolized fatty acids in adipocytes. *J Cell Biochem*. 85:651-61.
80. DURAND G, GUESNET P, CHALON S, ALESSANDRI JM, RIZKALLA S, LEBRANCHU Y (2002) Importance nutritionnelle des acides gras polyinsaturés. In : Roberfroid M, Ed. *Aliments Fonctionnels*. Paris : Editions Tec & Doc-Lavoisier. 193-219.
81. DRAPER H, HADLEY M (1990) *Methods Enzymol*. 186:421 -431.
82. DRENOWSKI A (1994). Human preference for sugar and fat. In : Fernstrom JD, Miller GD. *Appetite and body weight regulation : sugar, fat and macronutrient substitutes*. Boca Raton, Florida (Etats-Unis d'Amérique), CRC Press. 137-147.
83. DREON DM, FERNSTROM HA, CAMPOS H, BLANCHE P, WILLIAMS PT, KRAUSS RM (1998) Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. *Am. J. Clin. Nutr*. 67 :828-836.
84. ECKEL RH, YOST TJ, JENSEN DR (1995) Sustained weight reduction in moderately obese women results in decreased activity of skeletal muscle lipoprotein lipase. *Eur J Clin Invest*. 25: 396-402.
85. ELLMAN G L (1959) Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys*. 82 :70-7.
86. ESTERBAUER H (1995) The chemistry of oxidation of lipoproteins. In: Rice-Evans C, Bruckdorfer KR (eds) *oxidative stress. Lipoproteins and cardiovascular dysfunction*. 55-79.

87. ESTERBAUER H, STREGL G, PUHL H, ROTHENEDER M (1989) Oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free. Radic. Biology. Medical.* 6: 67 - 75
88. ESTEVE M, RAFECAS I, FERNANDEZ-LOPEZ JA, REMESAR X, ALEMANY M (1994) Effect of a Cafeteria Diet on Energy Intake and Balance in Wistar Rats. *Physiology & Behavior.* 56: 65-71.
89. FAILOR R A, CHILDS M T, BIERMAN E (1988) The effects of n-3 and n-6 fatty acid enriched diets on plasma lipoprotein and apoproteins in familial combined hyperlipidemia. *Metabolism.* 37: 1021-1027.
90. FASHING P, RATHEISER , WALDHAUSL, W, ROHAC M, OSTERRODE W, NOWOTNEY P, VIERHAPPER H (1991) Metabolic effect of fish oil supplementation in patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 40:583-589.
91. FERRANNINI E et al (1983) Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest.* 72 (5):1737-47.
92. FERREIRA LD, PULAWA LK, JENSEN DR, ECKEL RH (2001) Over expressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance. *Diabetes.* 50 : 1064-1068.
93. FERNANDEZ ML, SUN DM, MONTANO C, MCNAMARA DJ (1995) Carbohydrate-fat exchange and regulation of hepatic cholesterol and plasma lipoprotein metabolism in the guinea pig. *Metabolism.* 44: 855-864.
94. FERNANDEZ ML, VERGARA-JIMENEZ M, CONDE K, ABDEL-FATTAH G (1996) Dietary carbohydrate type and fat amount alter VLDL and LDL metabolism in guinea pigs. *J. Nutr.* 126: 2494-2504.
95. FICKOVA M, HUBERT P, CREMEL G, LERAY C (1998) Deatary (n-3) and (n-6) polyunsaturated fatty acids rapidly modify fatty acid composition and insulin effects in rat adipocytes. *J.Nutr.* 128:512-519
96. FLACHS P, ROSSMEISL M, BRYHN M, KOPECKY J (2009) Cellularand molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism. *Clin Sci (Lond)* 116:1–16.
97. FOLCH J, LEES M, SLOANE- STANLEY GH (1957) A simple method for isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem.* 226 (1): 497-509.
98. FRANCIS DK, VANDEN BROECK J, YOUNGER N (2009). Fast food and sweetened beverage consumption: association with overweight and high waist circumference in adolescents. *Public Health Nutr.* 12 (8) :1106-1114.

99. FREEDMAN DS, SERDULA MK, SRINIVASAN SR, BERENSON GS (1999) Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 69(2):308-17.
100. FULOP T, LARBI A, WITKOWSKI JM, MCELHANEY J, LOEB M, MITNITSKIET A, PAWELEC G (2010) Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology.* 11(5):547-563.
101. FUMERON F, BRIGHAN L, OLLIVER V, DE PROST D, DRISS F, DARCET P, BARD J M, PARRA HJ, FRUCHART J.C, APFELBAUM M (1991) n-3 polyunsaturated fatty acids raise low-density lipoproteins, high-density lipoprotein 2, and plasminogen-activator inhibitor in healthy young men. *Am.J.Clin.Nutr.*54:118-122.
102. 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.
103. GARCIA-DIAZ D, CAMPION J, MILAGRO F I, MARTINEZ J A (2007) Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers. *Mol. Cell. Biochem.* 27: 432-444.
104. GASTALDELLI A, BALDI S, PETTITI M, TOSCHI E, CAMASTRA S, NATALI A, LANDAU BR, FERRANNINI E (2000) Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes.* 49(8):1367-73.
105. GAUVREAU D, VILLENEUVE N, DESHAIES Y, CIANFLONE K (2011) Novel adipokines: Links between obesity and atherosclerosis. *Annales d'Endocrinologie.*72 :224–231.
106. GELARDI N, LCHAC J, OH W (1990) Glucose metabolism in adipocytes of obese offspring of mild hyperglycemic clamp technique. *Pediatr. Res.*30: 40-44.
107. GESTA S, TSENG YH, KAHN CR (2007) Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 131:242-256.
108. GHISELLI A, SERAFINI M, NATELLA F, SCACCINI C (2000) total antioxidant capacity as a tool to assess redox status : critical view and experimental data. *Free Radi. Biol.Med.*29:1106-1114.
109. GIBSON RA, MUHLHAUSLER B, MAKRIDES M (2011) Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), with a

- focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life. *Maternal & Child Nutrition*. 7(2):17-26.
110. GOLAY A, SWISLOCKI AL, CHEN YD, REAVEN GM (1987) Relationships between plasma-free fatty acid concentration, endogenous glucose production, and fasting hyperglycemia in normal and non-insulin-dependent diabetic individuals. *Metabolism*. 36(7):692-6.
 111. GOLDBERG, 1996 GOLDBERG IJ (1996) Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res*. 37: 693-707.
 112. GOTTO AMJ (1998) Triglyceride: The forgotten risk factor. *Circulation*. 97: 1027-1028.
 113. GOURANTON E, LANDRIER JF (2007) Les facteurs modulant l'expression des adipokines en relation avec l'insulinorésistance associée à l'obésité. *Obes*. 2: 272-279.
 114. GREGOIRE FM, SMAS CM, SUL HS (1998) Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev*. 78: 783-809.
 115. GRIMSRUD PA, PICKLO MJ, GRIFFIN TJ, BERNLOHR DA (2007). Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance: identification of adipose fatty acid-binding protein as a cellular target of 4-hydroxynonenal. *Mol Cell Proteomics*. 6: 624-637.
 116. GROOP LC, SALORANTA C, SHANK M, BONADONNA RC, FERRANNINI E, DEFRONZO RA (1991) The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 72(1):96-107.
 117. GROUBET R, PALLET V, DELAGE B, REDONNET A, HIGUERET P, CASSAND P (2003) Hyperlipidic diets induce early alterations of the vitamin A signalling pathway in rat colonic mucosa. *Endocrine regulations*. 37: 137-144.
 118. GRUNDY SM (2006) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol*. 21 (1): 1-6.
 119. HALLIWELL B, GUTTERIDGE JMC (1989) *Free radicals in biology and medicine*. 2e ed. Oxford, UK : Clarendon.
 120. HARIRI N, GOUGEON R, THIBAUT L (2010) A highly saturated fat-rich diet is more obesogenic than diets with lower saturated fat content. *Nutrition Research*. 30: 632-643.

121. HARMAN D (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* .11 :298-300.
122. HARRIS E.D (1992) Regulation of antioxidant enzymes. *Fasebj*. 6:2675-2683.
123. HARRIS WS (1989) Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans : a critical review. *J Lipid Res*. 30: 785-807.
124. HARRIS WS (1990) omega-3 fatty acid effect on lipid metabolism. *Cur.Op.Lipid*. 1:5-11
125. HARRIS WS, CONNOR WE, ALAM N, ILLINGWORTH DR (1988) Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids.*J.lipid.Res*.29:1451-1457.
126. HAUG A, HOSTMARK A T (1987) Lipoprotein lipases, lipoproteins and tissue lipids in rats fed fish oil or coconut oil. *J.Nutr*.117:1011-1016.
127. HAUSMAN DB, DI GIROLAMO M, BARTNESS TJ, HAUSMAN GJ, MARTIN RJ (2001) The biology of white adipocyte proliferation. *Obes. Rev*. 2 : 239–254.
128. HIGDON JV, FREI B (2003) Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol*. 23: 365-367.
129. HIRSCH J, BATCHELOR B (1976) Adipose tissue cellularity in human obesity. *Clin Endocrinol Metab* 5: 299-311.
130. HOLGREM A (2003) Redox regulation of genes and cell function. In: Critical review of oxidative stress and aging. RG cutler and H Rodriguez Eds.*World Scientific*.2:102-111.
131. HOLLIDAY R (2006) Aging is no longer an unsolved problem in biology. *Ann NY Acad Sci*. 1067: 1-9.
132. HOORROCKS LA, YEO YA (1999) Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacol. Res*. 40:211-225.
133. HOURIGAN R (2010) Cellular Energy Metabolism and Oxidative Stress. Text book of Aging Skin.*Springer-Verlag Berlin Heidelberg*. 30: 313-320.
134. HUSSEIN O, GOSOVSKI M, LASRI E, SVALB S, RAVID U, ASSY N (2007) *World J Gastroenterol*.13:361-368.
135. IRITANI N, KOMIYA M, FUKUDA H, SUGIMOTO T (1998) Lipogenic enzyme gene expression is quickly suppressed in rats by a small amount of exogenous polyunsaturated fatty acids. *J Nutr*. 128: 967-72.
136. JAESCHKE H (1995) Mechanism of oxidant stress-induced acute tissue injury. *Proc.Soc. Exp. Biol.Med*. 209:104-111.

137. JAMES WPT (2008) The epidemiology of obesity: the size of the problem. *Journal of Internal Medicine*. 263(4): 336-352.
138. JAYAKUMAR T, THOMAS PA, GERALDINE P (2007) Protective effect of an extract of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, on antioxidants of major organs of aged rats. *Exp. Gerontol.* 42: 183–191.
139. JOCKEN W E, LANGIN D, SMIT E, SARIS W M, VALLE C, HUL G B, HOLM C, ARNER P, BLAAK E E (2007) Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase protein expression is decreased in the obese insulin-resistant state. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92:2292–2299
140. JOLLY CA, JIANG YH, CHAPKIN R.S, MURAY DN (1997) dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids suppress murine lymphoproliferation, Interleukin-2 secretion, and the formation of diacylglycerol and ceramide. *J.Nutr.*127:37-43.
141. JONES BH, MAHER MA, BANZ WJ, ZEMEL MB, WHELAN J, SMITH PJ, MOUSTAID N (1996) Adipose tissue stearoyl-CoA desaturase mRNA is increased by obesity and decreased by polyunsaturated fatty acids. *AJP- Endo.* 271(1):44-49.
142. JUCKER B M, CLINE G W, BARUCCI M, SHULMAN G I (1999) differential effect of sunflower oil versus fish oil feeding on insulin-stimulated glycogen synthesis, glycolysis, and pyruvate dehydrogenase flux in skeletal muscle. *Diabetes.* 48:134-140.
143. JUNIEN C, GALLOU-KABANI C, VIGE A, GROSS MS (2005) Nutritional epigenomics of metabolic syndrome. *Med/Sci.* 21: 384-390.
144. KABBAJ O, YOON SR, HOLM C, ROSE J, VITALE ML, PELLETIER MR (2003) *Biol Reprod.* 68: 722–734.
145. KAITHWAS G, MAJUMDAR DK (2010) Therapeutic effect of *Linum usitatissimum* (flaxseed/linseed) fixed oil on acute and chronic arthritic models in albino rats. *Inflammopharmacol* 18:127–136.
146. KATHER H (1981) hormonal regulation of adipose tissue lipolysis in man: Implications for the pathogenesis of obesity. *Triangle.*20:131-143.
147. KELISHADI R, SHARIFI M, KHOSRAVI A, ADELI K (2007) Relationship between C-reactive protein and atherosclerotic risk factors and oxidative stress markers. *Clin. Chem.* 53: 456 - 464.
148. KELLE L, DIDIER G, LEANNE F (2009) La composition du régime alimentaire et l'obésité chez les canadiens adultes. *Rapports sur la santé.* 20 : 1-4.
149. KELLEY DS, BRANCH LB, LOVE JF (1991) Dietary ALA and immunocompetence humans. *American Journal of Clinical Nutrition.* 53: 40-46.

150. KEMALI Z (2003) L'obésité au Maghreb. Santé Maghreb. Décembre P1.
151. KESAVULU M, KAMESWARARAO B, APPARAO CH, KUMAR EG (2002) Effects of omega-3 fatty acids on lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetic and obese patients. *Diabetes Metab.* 28: 20-26.
152. KHAN NA, HICHAMI A (2002) Role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the modulation of T-cell signaling. In: Panadlai G (ed). *Recent Research developpement in lipids.* 6:65-78.
153. KIESS W, PITZOLD S, TOPFER M, GARTEN A, BLUHER S, KAPELLEN T, KORNER A (2008) Adipocytes and adipose tissue. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 22(1):135-153
154. KIM JK, GAVRILOVA O, CHEN Y, REITMAN ML, SHULMAN GI (2000) Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem.* 275: 8456-60..
155. KISSEBAH AH, PEIRIS A N (1989) Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev.* 5(2):83-109. Review.
156. KOPELMAN PG (2000) Obesity as a medical problem. *Nature* 404: 635-643.
157. KREGEL KC, ZHANG HJ (2007) An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 292: 18-36.
158. KUMARAN VS, ARULMATHI K, KALAISELVI P (2009) Senescence mediated redox imbalance in cardiac tissue: antioxidant rejuvenating potential of green tea extract. *Nutrition,* 25: 847–854.
159. LACROIX M, GAUDICHON C, MARTIN A, MORENS C, MATHE V, TOME D, HUNEAU JF (2004) A long-term high-protein diet markedly reduces adipose tissue without major side effects in Wistar male rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 287(4):934-42.
160. LANGIN D (2000) Millennium fat-cell lipolysis reveals unsuspected novel tracks. *Horm. Metab. Res.* 11:443-452.
161. LANGIN DL (2005) Adipocyte lipases and defect of lipolysis in human obesity. *Diabetes.* 11: 3190-3197.
162. LANE N (2003) *Oxygen, the molecule that made the world.* New York : Oxford University Press. 366 .
163. LARGE V (1998) Hormone-sensitive lipase expression and activity in relation to lipolysis in human fat cells. *J Lipid Res.* 25: 1688-1695.

164. LAVECCHIA C (2004) Mediterranean Diet and cancer. *Public Health Nutr.* 7:965-968.
165. LE GOFF S, LEDEE N, BADER G (2008) Obésité et reproduction : revue de la littérature. *Obesity and reproduction: A literature review. Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* 36:543-550.
166. LECERF JM (2008) L'obésité nutritionnelle. *Obésité.* 3(3):97-98.
167. LEE KW, LEE HJ and LEE CY (2002). Antioxidant activity of black tea vs. green tea. *J Nutr.* 132 :785-786.
168. 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.
169. LEVINE ET KIDD LEVINE RL, GARLEND D, OLIVIER CN, AMICI A, LENZ AG, SHANTIRL S, STADAN ER (1996) Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 186: 464-478.
170. LI Y, HOU M.J, MA J, TANG Z H, ZHU HL, LING WH (2005) dietary fatty acids regulate cholesterol induction of liver CYP7 α expression and bile acid production. *Lipids.* (50):455-462.
171. LIADO I, PROENZA AM, SERRA F, PALOU A, PONS A (1991) Dietary-induced permanent changes in brown and white adipose tissue composition in rats. *Int J Obesity.* 15: 415-419.
172. LICHTENSTEIN AH, KENNEDY E, BARRIER P (1998) Dietary fatty consumption and health. *Nutr Rev.* 56: 3-19.
173. LISSNER L, HEITMANN BL (1995) Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *European journal of Clinical Nutrition.* 49 : 79-90.
174. LONDOÑO-VALLEJO JA (2009) Un Nobel centenaire célèbre télomères et télomérase. *Med Sci (Paris).* 25:973-6
175. 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.
176. LORENTE-CEBRIÁN S, COSTA AG, NAVAS-CARRETERO S, ZABALA M, MARTÍNEZ JA, MORENO-ALIAGA MJ (2013) Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. *J Physiol Biochem.* 69(3):633-51

177. LOUGHEED M, STEINBRECHER UP (1996) Mechanism of uptake of copper-oxidized low density lipoprotein in macrophages is dependent on its extent of oxidation. *J Biol Chem.* 271(20): 805-11798.
178. LOUIS-SYLVESTRE J (1984) Mécanisme de l'induction de l'hyperphagie et de l'obésité par le regime cafeteria. *Cahier de nutrition et de diététique.* 4: 197-204.
179. LOVEJOY JC (2002) "The influence of dietary fat on insulin resistance." *Curr Diab Rep* 2(5): 400-435.
180. LOWRY OH, ROSENBROUGH NJ, FARR AL, RANDALI RI (1951) Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 193: 265-275.
181. MAGKOS F, MOHAMMED BS, MITTENDORFER B (2009) Plasma Lipid Transfer Enzymes in Non-Diabetic Lean and Obese Men and Women. *Lipids.* 44(5):459-464.
182. MAIESE K, CHONG Z Z., et al (2007) "Mechanistic insights into diabetes mellitus and oxidative stress." *Curr Med Chem* 14(16): 1729-38.
183. MAKNI M, FETOUI H, GARGOURI N K, GAROUI EL M, JABER H, MAKNI J, BOUDAWARA T, ZEGHAL N (2008) Hypolipidemic and hepatoprotective effects of flax and pumpkin seed mixture rich in n-3 and n-6 fatty acids in hypercholesterolemic rats. *Food and Chemical Toxicology* 46:3714–3720
184. MASEK J, FABRY P (1959) High-fat diet and the development of obesity in albino rats. *Experientia.* 15: 444-445.
185. MATHE D, SEROUGNE C, FERZOU J, LECUYER B (1991) *Ann Nutr Metab* 35, 165-173.
186. MAZZA G, OOMMAH B D (2000) *Functional foods, Biochemical and Processing Aspects.* Technomic. Publ. Co. Inc., Lancaster.
187. MAZZUCOTELLI A, LANGIN D (2006) La mobilisation des acides gras et leur utilisation dans le tissu adipeux : une nouvelle donne. *Journal de la Société de Biologie.* 200 (1) 83-91.
188. MCGARRY JD (2002) dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes.* 51:7–18.
189. MERZOUK H, KHAN N A (2003) Implication of lipids in macrosomia of diabetic pregnancy: Can n-3 Polyunsaturated fatty acids exert beneficial effect. *Clin.Sci.* 105:519-529.
190. MERZOUK H, MADANI S, BOUALGA A, PROST J, BOUCHENAK M, BELEVILLE J (2001) Age-related changes in cholesterol metabolism in macrosomic offspring of rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Lipid Res.* 42:1152-1159.

191. MERZOUK S, HICHAMI A, MADANI S, MERZOUK H, YAHIA BERROUIGUET A, PROST J, MONTAIRO K, CHABANE SARI N, KHAN NA (2003) Antioxydant status levels of different vitamins determined by high performance liquid chromatography in diabetic subjects with complications. *Gen Physiol Biophys.* 22: 15-57.
192. 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. Physiol. Biophys.* 23: 387-399.
193. MICHALIK, DESVERGNE B, WAHLI W (2000) Les bases moléculaires de l'obésité : vers de nouvelles cibles thérapeutiques. *Med/Sci.* 16 : 1030-1039.
194. MICHEL F, BONNEFONT-ROUSSELOT D, MAS E, DRAI J, THEROND P (2008) Biomarqueurs de la peroxydation lipidique: aspects analytiques. *Ann Biol clin.* 66(6): 605-20.
195. MILARGO FI, CAMPION J, MARTINEZ JA (2006) Weight gain induced by high fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity.* 14: 1118-1123.
196. MILES E.A, CALDER P.C (1998) Modulation of immune function by dietary fatty acids.*Proc.Nut.Soc.*57:277-292.
197. MIRET S, SAIZ MP, MITJAVILA MT (2003) *Br J Nutr* 89 : 11-18.
198. MIYOSHI H, SOUZA SC, ZHANG HH, STRISSEL KJ, CHRISTOFFOLETTE MA, KOVSAN J, RUDISH A (2006) Perilipin promotes hormone-sensitive lipase mediated adipocyte lipolysis via phosphorylation dependent and independent mechanisms. *J Biol Chem.* 281 : 15837-44.
199. MOORE K, ROBERTS II LJ (1998) Measurement of lipid peroxidation. *Free Rad Res.*28 : 659-71
200. NESTEL PJ, WONG S, TOPPING DL (1986) Dietary long chain polyenoic fatty acids: Suppression of triglyceride formation in rat liver. *Acad.press.*211-218.
201. NESTELET PJ, CONNOR WE, REARDON ME, CONNOR S, WONG S, BOSTON R (1984) Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man.*J.Clin.Invest.*74:82-89.
202. NORDOY et al (2001) **n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *Lipids.* 36: 127-9.**

- 203.** NOUROOZ-ZADEH J, TAJADDINI-SARMADI J, LINKLE, WOLFF SP (1996) Low density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxydes in plasma. *Biochem J.* 313: 781-786.
- 204.** OAKES N.D, COONEY G.I, CAMILLERI S (1997) Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. *Diabetes.*46: 1768-1774.
- 205.** OLUSI SO (2002) obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in human. *Int J Obes relat metab Disord.*26 (29):1159-1164.
- 206.** ONG JM, KERN PA (1989) Effect of feeding and obesity on lipoprotein lipase activity, immunoreactive protein, and messenger RNA levels in human adipose tissue. *J Clin Invest.* 84: 305-311.
- 207.** OOMAH BD (2001) Flaxseed as a functional food source. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 81: 889–894.
- 208.** OWUOR ED , KONG AN (2002) antioxidants and oxydants regulated signal transduction pathways. *Biochem. Pharmacol.* 64:756-770.
- 209.** PAN A, YU D, DEMARK-WAHNEFRIED W, FRANCO OH, LIN X (2009) Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. *Am J Clin Nutr.* 90: 288-97.
- 210.** PASQUET P, FRELUT ML, SIMMEN B, HLADIK CM, MONNEUSE MO (2007) Taste perception in massively obese and in non-obese adolescents. *Int J Pediatr Obes.* 2(4):242-8.
- 211.** PENICAUD L, COUSIN B, LELOUP C, LORSIGNOL A, CASTEILLA L (2000) The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity and energy balance, *Nutrition.* 16 : 903–908.
- 212.** PERRIN D (2003) Caractérisation de la balance énergétique et de son contrôle monaminergique centrale et périphérique chez un model de rat ne développant pas d'obésité, le rat LOU/C. Thèse de Doctorat, Université CLAUDE BERNARD LYON1.
- 213.** 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.
- 214.** PETIT V, ARNOULD L, MARTIN P, MONNOT MC, PINEAU T, BESNARD P, NIOT I (2007) Chronic high-fat diet affects intestinal fat absorption and postprandial triglyceride levels in the rate. *J Lipid Res.* 48: 278-287.

- 215.** POUBELLE P, CHAINTREUIL J, BENSADOUN J, BLOTMAN F, SIMON L, CRASTES DE PAULET A (1982) Plasma lipoperoxides and aging. *Biomedicine* .36 : 164-7.
- 216.** POUDYAL H, PANCHAL SK, DIWAN V, BROWN L (2011) Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res* 50:372-87.
- 217.** POUDYAL H, PANCHAL SK, WARD LC, BROWN L (2013) Effects of ALA, EPA and DHA in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Nutr Biochem*. 24(6):1041-52.
- 218.** POULIOT MC et al. (1992) Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 41, 826-834 .
- 219.** RAJASEKARAN NS, DEVARAJ H, DEVARAJ SN (2002) The effect of glutathione monoester (GME) on glutathione (GSH) depleted rat liver. *J. Nutr. Biochem*. 13: 302–306.
- 220.** RATTAN SI (2008) Increased molecular damage and heterogeneity as the basis of aging. *Biol Chem*. 389: 267-72.
- 221.** REAVEN G (2005) All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. *Diab Vasc Dis Res* 2(3): 105-12.
- 222.** ROBERT H, WANG H (2009) Lipoproteine lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 10 : 1152.
- 223.** ROBINSON LE, BUCHHOLZ AC, MAZURAK VC (2007) Inflammation, obesity, and fatty acid metabolism: influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on factors contributing to metabolic syndrome. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 32:1008-24.
- 224.** ROE JH, KUETHER CA (1943) The determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 2, 4- dinitrophenylhydrazine derivatives of dehydroascorbic acid. *J Biol Chem*.14:399-407.
- 225.** ROMANO A D, SERVIDDIO G, et al (2010) "Oxidative stress and aging." *J Nephrol* 23 Suppl 15: S29-36.
- 226.** ROMERO AL, FERNANDEZ ML (1996) Dietary fat amount and carbohydrate type regulate hepatic acyl CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT) activity. Possible links between ACAT activity and plasma cholesterol levels. *Nutr. Res*. 16 : 937-948.

227. ROSEN ED, MACDOUGALD OA (2006) Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol* .7: 885-896.
228. RUSTAN AC, HUSTVEDT BE, DREVON CA (1993) Dietary supplementation of very long-chain n-3 fatty acids decreases whole lipid utilization in the rat. *J Lipid Res*. 34: 1299-1309.
229. RUTH MR, TAYLOR CG, ZAHRADKA P, FIELD CJ (2008). Abnormal Immune Responses in fa/fa Zucker Rats and Effects of Feeding Conjugated Linoleic Acid. *Obesity*. 16: 1770-1779.
230. SACKS FM, KATAN M (2002) Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am. J. Med*. 113: 13S-24S.
231. SADUR CN, YOST TJ, ECKEL RH (1984) Insulin responsiveness of adipose tissue lipoprotein lipase is delayed but preserved in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 59: 1176-1182.
232. SAELY CH, GEIGER K, DREXEL H (2012) Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology* 58(1):15-23.
233. SAKURAI Y (2000) Duration of obesity and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother* 54, 80-84.
234. SALTER AM, MANGIAPANE EH, BENNETT AJ, BRUCE JS, BILLET MA, ANDERTON KL, MARENAH CB, LAWSON N, WHITE DA (1998) The effect of different dietary fatty acids on lipoprotein metabolism: concentration- dependent effects of diets enriched in oleic, myristic, palmitic and stearic acids. *Br. J. Nutr*. 79: 195-202.
235. SANDERS TA, ROSHANAI F (1983) The influence of different types of w-3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. *Clin.Sci*.64:91-96.
236. SARSILMAZ M, SONGUR A, OZYURT H, KUS I, OZENO A, OZYURT B (2003). Potential role of dietary omega 3 essential fatty acids on some oxidant/antioxidant parameters in rats' corpus striatum. *Prostaglandines leukot. Essent Fatty Acids*. 69:253-259.
237. SCHAEFER EJ, LEVY RI (1985) Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med*.312: 1300-1310.
238. SCHLIENGER JL, LUCA F, PRADIGNAC A (2010) Quoi de neuf dans la prise en charge de l'obésité? What's new in the treatment of obesity? *La Revue de médecine interne*. 31:185-187.

239. SCHAEFER EJ, LEVY RI (1985) Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med.* 312, 1300-1310.
240. SCHWARTZ RS, BRUNZELL JD (1981) Increase of adipose tissue lipoprotein lipase activity with weight loss. *J Clin Invest.* 67: 1425-1430.
241. SCOARIS CR, VASCONCELOS RIZO G, ROLDI LP, FRANZOI DE MORAES SM, GOMES DE PROENC AR, PERALTA RM, MARÇAL NMR (2010). Effects of cafeteria diet on the jejunum in sedentary and physically trained rats. *Nutrition.* 26: 312-320.
242. SENTHIL KUMARAN V, ARULMATHI K, SRIVIDHYA R, KALAISELVI P (2008) Repletion of antioxidant status by EGCG and retardation of oxidative damage induced macromolecular anomalies in aged rats. *Exp. Gerontol.* 43: 176–183.
243. SHAFAT A, MURRAY B, RUMSEY D (2009) Energy density in cafeteria diet induced hyperphagia in the rat. *Appetite.* 52: 34-38.
244. SHERHAN CN, ARITA M, HONG S, GOTLING K (2004) Resolvins, Docosatrienes and neuroprotectins, novel ω -3 derived mediators and their endogenous aspirin-triggered epimers. *Lipids.* 39:1125-1132.
245. SHIROUCHI B, NAGAO K, INOUE N, OHKUBO T, HIBINO H, YANAGITA T (2007) Effect of dietary omega 3 phosphatidylcholine on obesity-related disorders in obese Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *J Agric Food Chem.* 55:71-76.
246. SHULMAN GI (2000) Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 106: 171-6.
247. SIES H (1997) Antioxidant in disease mechanisms and therapy, *Advances in Pharmacology.* Academic. Press. New- York. 38.
248. SIMOPOULOS AP, ROBINSON J (1998) *The Omega plan.* New York, Harper Collins. 1-55.
249. SINGER P, JAEGER W, BERGER, BARLEBEN H, WIRTH M, RICHTERHEIRICH E, VOIGT S, GODICKE W (1990) Effects of dietary oleic, linoleic and alpha-linolenic acids on blood pressure, serum lipids, lipoproteins and the formation of eicosanoid precursors in patients with mild essential hypertension. *J.Hum.Hypertens.* 4(3):227-233.
250. SINGH RB, BEEGOM R , RASTOGI SS, GAOLI Z, SHOUMIN Z (1998) Association of low plasma concentrations of antioxidant vitamins, magnesium and zinc with high body fat percent measured by bioelectrical impedance analysis in Indian men. *Magnes Res.* 11 (1): 3 - 10.

- 251.** SINGH RB, NIAZ M A, BISHNOI I, SHARMA JP, GUPTA S, RASTOGI SS, SINGH R, BEEGOM R, CHIBO H, SHOUMIN Z (1994) Diet, antioxidant vitamins, oxidative stress and risk of coronary artery disease: the Peerzada Prospective Study. *Acta Cardiol.* 49 (5): 453 - 467.
- 252.** SIRIWARDHANA N et al (2013) *J. Nutr. Biochem.* 24 : 613–623
- 253.** SIRTORI CR. AND C. GALLI (2002) "N-3 fatty acids and diabetes." *Biomed Pharmacother.* 56(8): 397-406.
- 254.** SLOVER H T, LANZA E (1979) Quantitative analysis of food fatty acids by capillary gas chromatography. *J Am Oil Chem Soc.* 56: 933-943.
- 255.** SOULIMANE-MOKHTARI N, GUERMOUCHE B, YESSOUFOU A, SAKER M, MOUTAIROU K, HICHAMI A, MERZOUK H, KHAN NA (2005) Modulation of lipid metabolism by (N-3) PUFA in gestational diabetic rats and their macrosomic offspring. *Clin Sci.* 109 : 287-295.
- 256.** SREEKUMAR R, UNNIKRISHNAN J, FU A, NYGREN J, SHORT KR, SCHIMKE J et al (2002) Impact of high-fat diet and antioxidant supplement on mitochondrial functions and gene transcripts in rat muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 282: 1055–1061.
- 257.** STORLIEN LH, KRAEGEN E W, GHISHOLM DJ, FORD GL, BRUCE DG, PASCOE WS (1987) Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. *Science.* 237:885-888.
- 258.** STORLIEN LH, HULBERT AJ, et al (1998) "Polyunsaturated fatty acids, membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1(6): 559-63
- 259.** STUMVOLL M, MEYER C, MITRAKOU A (1997) Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia.* 40:749-57.
- 260.** STURM R (2007) Increases in morbid obesity in the USA : 2000-2005. *Public Health,* 121(7): 492-496.
- 261.** SUBBIAIAH P.V, SUBRAMANIAN VS, LIU M (1998) Trans unsaturated fatty acids inhibit lecithin: cholesterol acyltransferase and alter its positional specificity. *J. Lipid. Res.* 39 (7):1438-1447.
- 262.** SURESH Y, AND U, DAS N (2003) "Long-chain polyunsaturated fatty acids and chemically induced diabetes mellitus: effect of omega-6 fatty acids." *Nutrition .*19(2): 93-114.

- 263.** SZOKE E, SHRAYYEF MZ, MESSING S, WOERLE HJ, VAN HAEFTEN TW, MEYER C, MITRAKOU A, PIMENTA W, GERICH JE (2007) Effect of aging on glucose homeostasis accelerated deterioration of β -cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 31(3):539-543.
- 264.** TAYLOR F (1985) Flow-trought PH-stat method for lipase activity. *Analytical biochemistry*.148:149-153.
- 265.** TEIXEIRA PJ, SARDINHA LB, GOING SB, LOHMAN TG (2001) Total and regional fat and serum cardiovascular disease risk factors in lean and obese children and adolescents. *Obes Res*. 9(8):432-42.
- 266.** TIETZ NW, ASTLES JR, SHUEY DF (1989) Lipase activity measured in serum by a continuous-monitoring pH-stat technique –an update. *Clin chem*..35:1688-1693.
- 267.** TILG H, MOSCHEN AR. (2006) Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 6: 772-783.
- 268.** TSUKAMOTO Y, OKUBO M, YONEDA T, MARUMO F, NAKAMURA H (1982) Effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet on serum lipids in patients with chronic renal failure.*Nephron*.31(3):236-241.
- 269.** TZANG BS, YANG SF, FU SG, YANG HC, SUN HL, CHEN YC (2009). Effects of dietary flaxseed oil on cholesterol metabolism of hamsters. *Food Chemistry*. 114: 1450-1455.
- 270.** UNGER RH (2003) Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 144(12):5159-65.
- 271.** 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.*Obes Surg*. 17: 1367-1373.
- 272.** VENKATRAMAN JT, CHANDRASEKAR B, KIM JD, FRNADES G (1994) Effect of n-3 and n-6 fatty acids on the activities and expression on hepatic antioxidant enzymes in autoimmune-prone NZBxNZWFI mice.*Lipids*.29:561-568.
- 273.** VERGES B (2001) Insulinosensibilité et lipides. *Diabetes Metab*. 27 : 223-227.
- 274.** VIDON C, BOUCHER P, CACHEFO A, PERONI O, DIRAISON F, BEYLOT M (2001) Effects of isoenergetic high-carbohydrate compared with high-fa t diets on human cholesterol synthesis and expression of key regulatory genes of cholesterol metabolism. *Am. J. Clin. Nutr*. 73: 878-884.
- 275.** VIJAIMOHAN K, JAINU M, SABITHA KE, SUBRAMANIAM S, ANANDHAN C, DEVI CSS (2006) Beneficial effects of alpha linolenic acid rich flaxseed oil on

- growth performance and hepatic cholesterol metabolism in high fat diet fed rats. *Life Sciences*. 79: 448-54.
- 276.** VINCENT HK, INNES K E, et al (2007) "Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity." *Diabetes Obes Metab*. 9(6): 813-39.
- 277.** VINCENT, HK, TAYLOR AG (2006) Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int. J. Obes. (Lond)* 30:400-418,.
- 278.** VINER RM, SEGAL TY, LICHTAROWICZ KE, HINDMARSH P (2005) Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch. Dis. Child*. 90: 10-14.
- 279.** WAKIL S J (1989) The fatty acid synthase: A proficient multifunctional enzyme. *Biochemistry*. **28**: 4523-4530.
- 280.** WAKIL SJ, ABU-ELHEIGA LA (2009) Fatty acid metabolism: target for metabolic syndrome. *J. lipid. Res*. 1194: 200-215.
- 281.** WANDER RC, SHI-HUA D U (2000) Oxidation of plasma proteins is not increased after supplementation with eicosapentaenoic acids. *Am. J.Clin.Nutr*. 72 :731-737.
- 282.** WESLY A (1998) Immunonutrition : The role of n-3 fatty acid. *Science (Washington D.C)*. 14:627-633.
- 283.** WEST DB, YORK B (1998) Dietary fat, genetic predisposition, and obesity : Lessons from animal models. *Am J Clin Nutr*. 67: 505-512.
- 284.** WHITLOCK G, LEWINGTOW S, SHERLIKER P, CLARKE R, EMBERSON J, HALSEY J (2009) Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 373: 1083-96.
- 285.** WIERNSPERGER NF (2003) "Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: revisiting the controversy." *Diabetes Metab*. 29(6): 579-85.
- 286.** WONG SH, MARSH SB (1988) Differential effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on triacylglycerol and apolipoprotein B production in HEP G2 Cells. *Atherosclerosis*. 8:63.
- 287.** WONG S, REARDON M, NESTEL P (1985) Reduced triglyceride formation from long-chain polyenoic fatty acids in rats hepatocytes. *Metabolism*.34:900-905.
- 288.** WONG, S,H, MARSH JB,(1988) Differential effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on triacylglycerol and apolipoprotein B production in HEP G2 cells. *Atherosclerosis*.8:63.

- 289.** WORLD HEALTH ORGANISATION (2010) Ensemble de recommandations sur la commercialisation des aliments et des boissons non alcoolisées destinés aux enfants. Genève: OMS. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789242500219_fre.pdf
- 290.** WORLD HEALTH ORGANIZATION (1998) Obesity: preventing and managing the global epidemic, in: WHO, Report of a WHO Consultation on Obesity (WHO/NUT/NCD/98.1), Genève, Suisse.
- 291.** WORLD HEALTH ORGANISATION (2000) Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Obesity Technical Report Series, 894.
- 292.** XIN W, WEI W, LI XY(2013) Short-term effects of fish-oil supplementation on heart rate variability in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 97(5):926-35.
- 293.** YAZU K, YAMAMOTO Y, NIKI E, MIKI K, UKEGAWA K (1998) Mechanisms of lower oxidizability of eicosapentaenoate than linoleate in aqueous micelles. II. Effect of antioxidants. *Lipids.*33:597-600.
- 294.** YESSOUFOU A, SOULIMANE N, MERZOUK SA, MOUTAIROU K, AHISSOU H, PROST J, SIMONIN A.M, MERZOUK H, HICHAMI A, KHAN N.A (2006) n-3 fatty acids modulate antioxidant status in rats and their macrosomic offspring. *International Journal of obesity.*1-12
- 295.** YILMAZ O, OZKAN Y, YILDIRIM M, OZTURK AI, ERSAN Y (2002) Effects of alpha lipoic acid, ascorbic acid-6-palmitate, and fish oil on glutathione, malonaldehyde and fatty acid levels in erythrocytes of diabetic male rats. *J.Cell.Biochem.*86:530-539
- 296.** YOUSSEF H, GROUSSARD C, PINCEMAIL J, MOUSSA E, ZIND M, LEMOINE S, JEAN-OLIVIER D, CILLARD J, DELAMARCHE P, GRATAS-DELAMARCHE A (2009) Post-exercise oxidative stress in overweight adolescent girls: implication of basal insulin-resistance and inflammation exacerbate. *International Journal of Obesity.* 33: 447–455.
- 297.** YU C, CHEN Y, CLINE GW, ZHANG D, ZONG H, WANG Y, BERGERON R, KIM JK, CUSHMAN SW, COONEY GJ, ATCHESON B, WHITE MF, KRAEGEN EW, SHULMAN GI (2002) Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of IRS-1 associated phosphatidyl inositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem.* 277:50230-50236.
- 298.** YUAN YV, KITTS D.D (2002) dietary fat source and cholesterol interactions alter plasma lipids and tissue susceptibility to oxidation in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive Wistar Kyoto(wky) rats .*Mol.Cell.Biochem.*232:33-47

299. ZARROUKI B, SOARES A F et al (2007) "The lipid peroxidation end-product 4-HNE induces COX-2 expression through p38MAPK activation in 3T3-L1 adipose cell." FEBS Lett. 581(13): 2394-400.

ANNEXES

Tableau A1. Poids corporel, nourriture ingérés et apport énergétique chez les différents lots de rats

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obeses			P (ANOVA)
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAF5%	
Poids corporel (g)	521.66±5.13 ^c	491.43±4.36 ^d	443.33±4.27 ^e	600.25±5.23 ^a	552.71±7.31 ^b	515.30±6.22 ^c	0,0001
Consommation Alimentaire (g/j/rat)	39.08±1.42 ^b	22.53±1.30 ^c	21.88±2.54 ^c	45.18±2.37 ^a	21.48±2.32 ^c	21.95±1.77 ^c	0,001
Apport énergétique (Kcal/j/rat)	150,21±6.42 ^b	138.33±7.30 ^c	122.43±3.30 ^c	230.58±7.30 ^a	152.43±4.30 ^c	151.04±3.30 ^b	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Apres vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

Tableau A2. Teneurs plasmatiques en glycémie créatinine et en urée chez les différents lots de rats

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obèses			P (ANOVA)
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAF5%	
Glucose (g/l)	1,13±0,15 ^d	1,03±0,07 ^d	1±0,12 ^d	1,90 ±0,10 ^a	1,60±0,09 ^c	1,33 ±0,22 ^c	0,01
Urée (g/l)	0,27±0,06 ^b	0,26±0,03 ^b	0,24±0,04 ^b	0,54±0,09 ^a	0,24±0,02 ^b	0,27±0,02 ^b	0,01
Créatinine (g/l)	13,45±1,77 ^b	13,49±2,10 ^b	13,56±2,48 ^b	21,75±4,17 ^a	15,59±3,76 ^b	14,79±2,03 ^b	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Apres vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

Tableau A3 .Teneurs en cholestérol (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats

Lots	Rats témoins			Rats obeses			P ANOVA
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAF5%	
Paramètres							
Sérum (mg/dl)	169,03±0,06 ^b	162,3±0,05 ^b	155,2±0,02 ^b	200,21±0,12 ^a	174,13 ±0,05 ^b	166,12±0,04 ^b	0,01
VLDL (mg/dl)	32,15 ±0,03 ^b	27,2±0,01 ^c	25,3±0,03 ^c	49,22±0,02 ^a	43,13±0,01 ^c	27,45±0,01 ^c	0,01
LDL (mg/dl)	51,4±0,02 ^b	37,56±0,03 ^c	25,23±0,03 ^d	64,09±0,02 ^a	42,12±0,05 ^c	40,23±0,01 ^c	0,01
HDL (mg/dl)	45,34±0,03 ^b	57,02±0,02 ^a	61,47±0,02 ^a	28,90±0,04 ^c	46,23±0,01 ^b	50±0,02 ^b	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Apres vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

Tableau A4. Teneurs en triglycérides (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obèses			P (ANOVA)
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
Sérum (mg/dl)	138±0,04 ^b	134 ±0,03 ^c	125±0,04 ^d	173±0,14 ^a	142±0,02 ^b	136±0,02 ^c	0,005
VLDL (mg/dl)	54±0,02 ^b	41±0,03 ^c	37±0,04 ^d	67±0,04 ^a	45±0,02 ^c	41±0,01 ^c	0,001
LDL (mg/dl)	24±0,05 ^b	22±0,05 ^b	20±0,04 ^c	27±0,05 ^a	24±0,04 ^b	23±0,03 ^b	0,01
HDL (mg/dl)	37 ±0,02 ^b	26 ±0,01 ^c	25±0,04 ^d	44±0,03 ^a	34±0,02 ^b	31±0,01 ^b	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

Tableau A5. Teneurs en protéines totales (g/l) et les lipoprotéines (mg/dl) chez les rats témoins et les rats expérimentaux.

Lots	Rats témoins			Rats obèses			<i>P</i> (ANOVA)
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAF5%	
Paramètres protéines totales (g/l)	34,36 ±7,52	38,38 ±5,45	34,25 ± 6,33	45,57 ±6,01	44,21 ±5,03	43,27 ±7,23	0,12 1
VLDL (mg/dl)	38±0,03	37±0,15	28±0,08	41±0,08	37±0,09	35±0,08	0,2 1
LDL (mg/dl)	56±0,05 ^c	56±0,05 ^c	57±0,04 ^c	10±0,02 ^a	64±0,01 ^b	63±0,01 ^b	0,01
HDL (mg/dl)	65±0,04 ^b	60±0,02 ^b	62±0,02 ^b	71±0,04 ^a	64±0,02 ^b	64±0,01 ^b	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

Tableau A6. Poids des organes chez les différents lots de rats

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obeses			P (ANOVA)
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
Foie (g)	21.19±1.43 ^c	20.13±1.2 ^c	20.52±1.7 ^c	24.31±1.27 ^a	21.21±1.09 ^b	22.67±1.12 ^b	0,001
Muscle (g)	5,59±0,57 ^c	5,36±0,34 ^c	5,31±0,27 ^c	7,43±0,41 ^a	6,37±0,38 ^b	6,44±0,27 ^b	0,01
Tissu adipeux (g)	7.63±0.57 ^d	7.25±0.11 ^d	5.39±0.88 ^e	19.08±1.90 ^a	14.42±1.39 ^b	10.26±1.6 ^c	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Apres vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

Tableau A7. Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obese			<i>P</i> ANOVA
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
Foie (mg/g)	103,81±6,2 ^c	99,01±7,10 ^c	76,73±6,50 ^d	193,58±12,86 ^a	145,45±10 ^b	139,41±9,77 ^b	0,01
Muscle (mg/g)	72,33±5,49 ^b	73,96±6,99 ^b	72,91±4,58 ^b	81,83±4,43 ^a	82,83±5,59 ^a	82,5±3,99 ^a	0,01
Tissu adipeux (mg/g)	236,68±15 ^b	136,71±11,37 ^d	126,31±13 ^d	339±21,21 ^a	218,25±13 ^b	182±14,37 ^c	0,01
Intestin (mg/g)	84,91±11,14	84,5±8,74	81,41±11,83	87,56 ±11,1	85,66±8,74	83,8±7,9	0,3 15

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

Tableau A8. Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obèses			P ANO VA
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
Foie (mg/g)	40,11±2,38 ^b	21,20±1,76 ^d	20,05±1,37 ^d	62,22±0,48 ^a	35,05±2,59 ^c	32,11±1,69 ^c	0,001
Tissu adipeux(mg/g)	90,22±1,95 ^b	49,19±1,77 ^d	43,05±2,21 ^d	165,33±2,22 ^a	79,67±2,23 ^c	75,3±1,12 ^c	0,001
Muscle (mg/g)	23,14±2,04 ^b	19,87±3,47 ^c	18,54±1,91 ^c	38,67±3,45 ^a	19,7±1,32 ^c	19,03±2,89 ^c	0,01
Intestin (mg/g)	23,12±4,44	24,31±3,97	23,92±5,15	26,21±3,73	24,92±4,30	25,33±3,14	0,02

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Apres vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

Tableau A9. Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obèses			P ANO VA
	Témoins (C)	CL2,5%	CL5%	Témoins obèses	CAFL2,5%	CAFL5%	
Foie (mg/g)	39,44±1,38 ^b	21,22±1,76 ^d	20,14±1,37 ^d	61,32±1,48 ^a	35,12±1,59 ^c	32,23±1,69 ^c	0,001
Tissu adipeux (mg/g)	9,32±2,95 ^b	50,12±3,77 ^d	45,33±3,21 ^d	164,22±5,22 ^a	81,22±5,23 ^c	79,23±7,12 ^c	0,001
Muscle (mg/g)	23,12±1,04 ^b	19,9±2,47 ^c	18,7±1,91 ^c	35,22±3,45 ^a	18,9±4,32 ^c	18,44±5,89 ^c	0,01
Intestin (mg/g)	25,44±1,44	25,9±2,97	28,6±3,15	26,65±4,73	26,21±4,30	26,3±3,14	0,2

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

Tableau A10. Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obèses			P ANOVA
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
Foie (mg/g)	39,36±8,38 ^b	21,83±4,76 ^d	20,68±5,37 ^d	60,92±4,48 ^a	32,47±5,59 ^c	30,13±7,69 ^c	0,002
Tissu adipeux (mg/g)	84,17±2,9 ^b	71,22±3,77 ^d	70,27±3,21 ^d	121,31±5,22 ^a	70,37±5,23 ^c	69,05±10,12 ^c	0,002
Muscle (mg/g)	62,45 ±3,04	61,11±3,47	59,83±1,91	63,37±3,45	63,85±4,32	50,89±5,89	0,19
Intestin (mg/g)	25,32±4,44	23,79±4,97	25,74±1,15	24,20±2,73	23,62±4,30	23,87±3,14	0,2

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

Tableau A11. Activités des enzymes lipoprotéine lipases des organes des différents lots de rats

Lots Paramètre	Rats témoins			Rats obeses			P ANOVA
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
Foie umol/g/min	41,67 ± 4,48 ^c	69,58±5,59 ^c	63,10 ± 5,37 ^c	53,83 ±8,38 ^d	87,39 ±4,76 ^a	79,00±5,37 ^b	0,001
Tissu adipeux umol/g/min	42,32±2,95 ^d	45,21±3,77 ^d	51,23±3,21 ^c	60,22±5,22 ^b	90,01±5,23 ^a	88,5±3,12 ^a	0,001
Muscle umol/g/min	29,11±3,04 ^a	31,03±3,47 ^a	30,12±1,91 ^a	19,4±3,45 ^c	25,12±1,22 ^b	29,33±3,89 ^b	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Apres vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

Tableau A12. Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) du plasma des différents lots de rats

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obeses			P ANOV A
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
LCAT (nmol/ml/h)	36,58±1,49 ^b	31,41±1,4 ^c	30,5±1,78 ^c	42,25±3,15 ^a	38,83±1,36 ^b	35,25±2,03 ^b	0,002

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Apres vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

Tableau A13. Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux des différents lots de rats

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obèses			P (ANOVA)
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
LHS ($\mu\text{mol/g/min}$)	280,12 \pm 18,38 ^b	170,33 \pm 14,76 ^d	168,45 \pm 15,37 ^d	360,34 \pm 24,48 ^a	245,54 \pm 15,59 ^c	169,23 \pm 17,69 ^d	0,001

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

Tableau A14. Teneurs en vitamine C sérique et en glutathion érythrocytaire et activité de l'enzyme érythrocytaire catalase chez les différents lots de rats

Lots	Rats témoins			Rats obèses			P (ANOVA)
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
Paramètres							
Vitamine C	12,19 ±0,24 ^d	21,41±1,02 ^a	20,07±0,52 ^b	6,18±0,40 ^e	14,66±2,04 ^c	15,65±0,50 ^c	0,01
Glutathion	3,25±0,14 ^b	3,69±0,05 ^b	4,90±0,17 ^a	1,19±0,08 ^d	2,58±0,21 ^c	2,89±0,34 ^c	0,001
Catalase	234,97±6,99 ^a	161,27±4,9 ^c	201±4,27 ^b	95,17±3,64 ^f	102,76±3,16 ^e	137,86±3,46 ^d	0,004

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

Tableau A15. Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats

Lots	Rats témoins			Rats obèses			P ANOVA
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5 %	CAFL5%	
Paramètres							
MDA ($\mu\text{mol/l}$)	2,86 \pm 0,19 ^d	2,59 \pm 0,16 ^e	2,02 \pm 0,01 ^f	5,44 \pm 0,38 ^a	3,74 \pm 0,36 ^b	3,07 \pm 0,29 ^c	0,0001
Hydroperoxydes ($\mu\text{mol/l}$)	8,9 \pm 0,39 ^b	7,19 \pm 0,15 ^c	5,42 \pm 0,29 ^e	11,8 \pm 0,25 ^a	6,4 \pm 0,22 ^c	5,86 \pm 0,19 ^d	0,001
Protéines carbonylées ($\mu\text{mol/l}$)	3,24 \pm 0,06 ^b	2,4 \pm 0,08 ^c	2,97 \pm 0,12 ^b	5,36 \pm 0,24 ^a	3,42 \pm 0,06 ^b	3,17 \pm 0,09 ^b	0,001
DIC ($\mu\text{mol/l}$)	2,96 \pm 1,37 ^b	2,42 \pm 1,01 ^d	2,38 \pm 1,10 ^d	3,81 \pm 1,43 ^a	2,50 \pm 2,36 ^c	2,43 \pm 1,91 ^c	0,001
Taux d'oxydations des lipoprotéines	1,62 \pm 1,37 ^c	1,55 \pm 1,01 ^c	1,40 \pm 1,01 ^d	2,83 \pm 1,01 ^a	1,93 \pm 1,01 ^b	2,09 \pm 1,01 ^b	0,001

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Apres vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

Tableau A16. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obèse			P (ANOVA)
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
MDA (nmol/g)	4,37±0,51 ^b	1,66±0,3 ^c	1,42±0,3 ^d	5,90±0,81 ^a	2,63±0,40 ^c	2,28±0,21 ^c	0,001
Protéines carbonylées (nmol/g)	4,02±0,09 ^c	3,10±0,19 ^d	1,47±0,13 ^e	5,26±0,26 ^a	3,4±0,08 ^b	2,87±0,04 ^c	0,001
Glutathion (μmol/g)	0,51±0,05 ^a	0,42±0,04 ^c	0,41±0,05 ^c	0,89±0,08 ^b	0,63±0,03 ^c	0,61±0,06 ^c	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

Tableau A17. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rat

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obèses			P (ANOVA)
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
MDA (nmol/g)	0,57±0,02 ^d	1,52±0,03 ^b	1,74±0,03 ^a	0,42±0,03 ^e	1,38±0,02 ^c	1,77±0,04 ^a	0,001
Protéines carbonylées (nmol/g)	0,33±0,04 ^c	1,24±0,03 ^a	1,29±0,04 ^a	0,33±0,04 ^c	1,05±0,08 ^b	0,98±0,05 ^b	0,004
Glutathion (μmol/g)	0,67±0,04	0,68±0,02	0,67±0,05	0,72±0,06	0,68±0,04	0,67±0,04	0,132

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).

Tableau A18. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rats

Lots Paramètres	Rats témoins			Rats obèses			P (ANOVA)
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
MDA (nmol/g)	3,04±0,24 ^c	2,53±0,6 ^d	2,33±0,5 ^d	4,67±0,26 ^a	3,88±0,5 ^b	3,38±0,08 ^c	0,001
Protéines carbonylées (nmol/g)	2,82±0,08 ^b	1,94±0,10 ^d	1,65±0,13 ^e	3,59± 0,05 ^a	2,22±0,11 ^c	2,11± 0,09 ^c	0,001
Glutathion (μmol/g)	0,44±0,02	0,45±0,03	0,42±0,03	0,48±0,03	0,48±0,03	0,47±0,04	0,1

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétées par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux a deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$).

Tableau A19. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de l'intestin chez les différents lots de rats

Lots	Rats témoins			Rats obèses			<i>P</i> (ANOVA)
	C	CL2,5%	CL5%	CAF	CAFL2,5%	CAFL5%	
Paramètres							
MDA (nmol/g)	1,23±0,05	3,12±0,11	3,18±0,06	1,52±0,05	3,28±0,05	3,15±0,06	0,001
Protéines carbonylées (nmol/g)	0,43±0,03	1,94±0,03	2,23±0,11	0,54±0,02	2,31±0,06	2,26±0,04	0,001
Glutathion (μmol/g)	0,59±0,06	0,57±0,04	0,50±0,06	0,52±0,05	0,53±0,05	0,58±0,05	0,1

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=10. C : rats témoins nourris au régime standard; CAF : rats obèses nourris au régime cafétéria; CL2,5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 2,5%; CAFL2,5% rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 2,5% ; CL5% : rats témoins nourris au régime standard enrichi en huile de lin à 5% ; CAFL5% : rats obèses nourris au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5% . Après vérification de la distribution normale des variables (Test Shapiro- Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes des rats est effectuée par 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 ($p \leq 0,05$).