

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



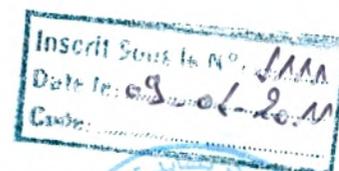
UNIVERSITE ABOU BAKR BELKAID-TLEMCEM
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE, DES
SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

*Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister en biologie
Option : physiopathologie cellulaire.*

THEME:

*Effets du régime cafeteria sur les marqueurs du statut oxydant/
antioxydant (sang, foie, muscle) chez la rate wistar au cours de la
gestation.*



Présenté par: M^{elle} ATTARI Faiza

Soutenu le : 24 / 04 / 2011 devant le jury :

Président : Mr CHABANE SARI. D, Professeur, Université de Tlemcen.

Promotrice : Mme MERZOUK. H, Professeur, Université de Tlemcen.

Examinatrices: Mme BOUCHERIT. Z, Maître de conférences, Université Tlemcen.

Mme MOKHTARI. N, Maître de conférences, Université de Tlemcen.

Invitée: Mme BOUANANE. S, Maître de conférences, Université de Tlemcen.

Année universitaire 2010/2011.

Remerciement

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à M^{me} MERZOUK Hafida, professeur à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la terre et de l'univers, département de Biologie, Université Abou Beckr Belkaid de Tlemcen, de m'avoir encadré tout le long de ma formation, pour la confiance qu'elle a voulu m'accorder en réalisant ce modeste travail, pour son aide, ses conseils et ses orientations fructueuses.

Je remercie chaleureusement M^r CHABANE SARI D, professeur à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la terre et de l'univers, département de Biologie, Université Abou Beckr Belkaid de Tlemcen, de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être président du jury de mémoire de magister.

J'exprime toute ma reconnaissance à M^{me} BOUCHERIT Z, Maître de conférences à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la terre et de l'univers, département de Biologie, Université Abou Beckr Belkaid de Tlemcen, de m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail. Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

Mes gratitudes vont également à M^{me} MOKHTARI N, Maître de conférences à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la terre et de l'univers, département de Biologie, Université Abou Beckr Belkaid de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail. Recevez tout mon respect.

Mes remerciements s'adressent aussi à M^{me} BOUANANE S, Maître de conférences à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la terre et de l'univers, département de Biologie, Université Abou Beckr Belkaid de Tlemcen, d'avoir accepté d'être invitée du jury. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Mes remerciements s'adressent aussi à M^r MERZOUK SA, Maitre de Conférences à la faculté des Sciences, Département de physique, Université Abou Beckr Belkaid de Tlemcen pour son aide dans le domaine des statistiques.

Mes remerciements vont également à toute l'équipe de laboratoire de la Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition à la faculté SNVTU, Département de Biologie, Université Abou Beckr Belkaid de Tlemcen.

Je remercie tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce modeste travail.

Dédicaces

Je le dédie :

A mes très chers parents,

Mes frères et mes sœurs

Qui m'ont soutenue tout au long de ma vie.

A mes professeurs

A mes ami(e)s

De la promotion physiopathologie

Le sommaire

Introduction	1
Etat actuel sur le sujet	
1. Obésité, définition et conséquences.....	5
1.1. Hypertension artérielle et maladies cardiovasculaires.....	7
1.2. Complications métaboliques.....	8
1.3. Résistance à l'insuline.....	8
1.4. Dyslipidémie.....	8
1.5. Syndrome métabolique.....	8
1.6. Cancer.....	9
1.7. Conséquences respiratoires.....	9
1.8. Autres complications somatiques.....	10
1.9. Conséquences psychologiques et sociales.....	10
2. Obésité expérimentale.....	11
2.1. Obésité génétique.....	11
2.2. Obésité nutritionnelle.....	13
3. Stress oxydatif.....	15
3.1. Radicaux libres et stress oxydatif.....	15
3.2. Systèmes de défense.....	19
3.2. 1. La superoxydedismutase.....	19
3.2. 2. La glutathion peroxydase (GPx).....	21
3.2. 3. La catalase.....	22
3.2. 4. Thiorédoxines (TRx) et Thiorédoxine réductase (TRxR).....	22
3.2. 5. Glutathion et composés à groupements thiols.....	22
3.2.6. Antioxydants d'origine alimentaire.....	23
3.2.6. 1. Vitamine A.....	23
3.2.6. 2. Vitamine C.....	23
3.2.6. 3. Vitamine E.....	25
3.2.6. 4. Le fer.....	25
3.2.6. 5. Le zinc.....	26
3.2.6. 6. Le sélénium.....	26

3.2.6. 7. Le cuivre.....	26
3.2.6. 8. Le manganèse.....	27
3.3. Stress oxydatif et maladies.....	27
3.4. Obésité et stress oxydatif.....	29

Matériel et méthode

1. Protocole expérimental.....	32
2. Prélèvements sanguins et d'organes et préparation des échantillons.....	34
3. Analyses biochimiques.....	35
3.1. Dosage du glucose.....	35
3.2. Dosage de triglycérides.....	35
3.3. Dosage de cholestérol total.....	36
3.4. Dosage des protéines totales.....	36
3.5. Dosage du malondialdehyde.....	37
3.6. Dosage des hydroperoxydes	37
3.7. Dosage des protéines carbonylées.....	37
3.8. Oxydation in vitro des lipoprotéines et dosage des diènes conjugués.....	38
3.9. Dosage de la vitamine C plasmatique.....	39
3.10. Evaluation de l'activité enzymatique de la catalase.....	39
3.11. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC).....	40
4. Traitement statistique.....	41

Résultats et interprétations

1. Poids corporel, consommation alimentaire et apport énergétique chez les rates à la mise bas.....	42
2. Poids moyen des organes chez les rates à la mise bas.....	42
3. Teneurs plasmatiques en glucose, protéines et lipides chez les rates à la mise bas.....	42
4. Teneurs en protéines et en lipides des organes chez les rates à la mise bas	47
4.1. Foie.....	47
4.2. Muscle.....	47
4.3. Intestin	47

4.4. Tissu adipeux	47
5. Marqueurs du statut oxydant chez les rates à la mis bas.....	52
5.1. Statut oxydant au niveau du plasma.....	52
5.2. Statut oxydant au niveau du lysat érythrocytaire.....	52
5.3. Statut oxydant au niveau des organes.....	52
5.4. Oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques.....	52
6. Marqueurs du statut antioxydant plasmatique et érythrocytaire chez les rates à la mis bas.....	60
7. Facteurs prédictifs.....	60
Discussion	65
Conclusion	78
Références bibliographiques	79
Annexes	93

Résumé

La liste des figures

Figure 1. Mécanismes de formation des dérivés réactifs de l'oxygène.....	16
Figure 2. Les différents dérivés réactifs de l'oxygène.....	18
Figure 3. Production et neutralisation des dérivés réactifs de l'oxygène.....	20
Figure 4. Molécules biologiques impliquées dans le contrôle des dérivés réactifs de l'oxygène dans la cellule.....	24
Figure 5. Teneurs plasmatiques en glucose et protéines totales chez les rates à la mise bas.....	45
Figure 6. Teneurs plasmatiques en cholestérol total et en triglycérides chez les rates à la mise bas.....	46
Figure 7. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g tissu) du foie chez les rates à la mise bas.....	48
Figure 8. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g tissu) du muscle chez les rates à la mise bas.....	49
Figure 9. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g tissu) de l'intestin chez les rates à la mise bas.....	50
Figure 10. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g tissu) du tissu adipeux chez les rates à la mise bas.....	51
Figure 11. Marqueurs du statut oxydant au niveau du plasma chez les rates à la mise bas.....	53
Figure 12. Marqueurs du statut oxydant au niveau du lysat érythrocytaire chez les rates à la mise bas.....	54
Figure 13. Marqueurs du statut oxydant au niveau du foie chez les rates à la mise bas.....	55
Figure 14. Marqueurs du statut oxydant au niveau du muscle chez les rates à la mise bas.....	56
Figure 15. Marqueurs du statut oxydant au niveau de l'intestin chez les rates à la mise bas.....	57
Figure 16. Marqueurs du statut oxydant au niveau de tissu adipeux chez les rates à la mise bas.....	58
Figure 17. ORAC et teneurs en vitamine C plasmatiques chez les rates à la mise bas.....	61
Figure 18. Activité catalase plasmatique et érythrocytaire chez les rates à la mise bas.....	62

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification de l'état nutritionnel chez l'adulte en fonction de l'indice de masse corporelle.....	6
Tableau 2. Cinq gènes de l'obésité chez les rongeurs.....	12
Tableau 3. Composition des régimes.....	33
Tableau 4. Poids corporel et consommation alimentaire chez les rates à la mise bas.....	43
Tableau 5. Poids moyen des organes, exprimé en g, chez les rates à la mise bas.....	44
Tableau 6. Marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les rates à la mis bas.....	59
Tableau 7. Analyse multivariée à deux prédicteurs (régime avant et pendant la gestation) des paramètres métaboliques (variables dépendantes).....	63
Tableau 8. Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (régime avant et pendant la gestation et paramètres métaboliques) des marqueurs du statut oxydant/antioxydant (variables dépendantes).....	64

Liste des tableaux d'annexes

Tableau A1. Teneurs plasmatiques en glucose, protéines et lipides chez les rates à la mis bas.....	93
Tableau A2. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g tissu) des organes chez les rates à la mise bas.....	94
Tableau A3. Marqueurs du statut oxydant au niveau du plasma chez les rates à la mis bas.....	95
Tableau A4. Marqueurs du statut oxydant au niveau du lysat érythrocytaire chez les rates à la mis bas.....	96
Tableau A5. Marqueurs du statut oxydant au niveau des organes chez les rates à la mis bas.....	97
Tableau A6. Marqueurs du statut antioxydant plasmatique et érythrocytaire chez les rates à la mis bas.....	98

Liste des abréviations

- ANOVA**: analyse de variance.
- ADN**: acide désoxyribonucléique.
- AG**: acide gras.
- AGS**: acides gras saturés.
- AGMI**: acides gras mono-insaturés.
- CACPG** : régime cafeteria avant, cafeteria pendant la gestation.
- CASPG** : régime cafeteria avant, standard pendant la gestation.
- CAT** : catalase.
- CT**: cholestérol total.
- DO** : densité optique.
- DNP** : 2,4-dinitrophénylhydrazine.
- DC_i**: diènes conjugués taux initial.
- DC_{max}** : diènes conjugués taux maximal.
- DNID**: diabète non insulino-dépendant.
- DRO** : dérivés réactifs d'oxygène.
- EDTA**: acide éthylènediamine-tetraacétique.
- HDL**: high density lipoprotein (lipoprotéines de haute densité).
- HTA**: hypertension artérielle.
- HPLC** : chromatographie liquide haute performance.
- HYDP** : hydroperoxyde.
- IMC** : indice de masse corporelle.
- LDL**: low density lipoprotein (lipoprotéines de basse densité).
- LPL**: lipoprotéine lipase.
- MCV**: maladies cardiovasculaires.
- MDA**: malondialdéhyde.
- NADPH** : le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.
- OMS** : organisation mondiale de la santé.
- ORAC** : le pouvoir antioxydant total du plasma.
- PT** : protéines totales.

PCAR : protéine carbonylée.

RL : radicaux libres.

SASPG : régime standard avant, standard pendant la gestation.

SACPG : régime standard avant, cafeteria pendant la gestation.

SOD : superoxyde dismutase.

TG : triglycéride.

TBA: acide thiobarbiturique.

TCA: acide trichloroacétique.

T lag : temps de la phase de Latence.

T max: temps de l'oxydation maximale.

VLDL : very low density lipoprotein (lipoprotéines de densité très basse).

Avant propos

Avant propos

L'obésité est devenue épidémique dans de nombreux pays secondaire à une diminution de l'activité physique combinée à une abondance d'aliments riches en calories. L'obésité maternelle augmente le risque des résultats indésirables pendant la grossesse y compris des anomalies congénitales, les fausses couches, la prééclampsie et la macrosomie fœtale.

Les complications résultant d'une obésité pendant la grossesse sont très occupante et les effets à long terme sur la santé de la mère sont mal élucidés. L'obésité pendant la grossesse est un facteur de risque important pour le développement du diabète suite aux manifestations d'intolérance au glucose pendant la grossesse et la diminution de la sensibilité à l'insuline.

Notre travail a pour but de mettre en évidence les troubles métaboliques associés à l'obésité pendant la grossesse. Une suralimentation pendant la grossesse influence le métabolisme glucidique et lipidique ainsi sur la balance oxydante antioxydante.

Nous avons utilisé un model expérimental, la rate wistar chez qui l'obésité est induite par le régime cafeteria, hyperlipidique et hypercalorique, afin de comprendre les effets d'une suralimentation maternelle et la physiopathologie du développement de l'obésité et ses conséquences à court et à long terme.

Introduction

Le taux croissant d'obésité dans de nombreuses populations dans le monde est l'un des défis sanitaires les plus importants des temps modernes. L'obésité est devenue épidémique dans de nombreux pays secondaire à une diminution de l'activité physique combinée à une abondance d'aliments bon marché, riches en calories (Obepi, 2000). La prévalence de l'obésité augmente partout dans le monde à un rythme alarmant dans les pays développés comme dans les pays en développement. Dans beaucoup de pays en développement, l'obésité et la dénutrition (IMC <18,5) coexistent. La première est encore relativement peu fréquente dans les pays d'Afrique et d'Asie, mais a une prévalence plus grande dans les populations urbaines que dans les populations rurales. Dans les régions économiquement avancées, ses taux de prévalence peuvent être comparables à ceux des pays industrialisés. L'obésité est plus fréquente chez la femme que chez l'homme, même si le surpoids est plus fréquent chez ce dernier. Une étude de l'indice de masse corporelle (IMC) montre que 15% de la population Algérienne présente une obésité (Kemali, 2003).

Cette pathologie est due à un déséquilibre chronique entre apports et dépenses énergétiques lié lui-même à des facteurs de l'environnement (abondance d'aliments gras et sucrés, de produits alimentaires industriels) et comportementaux (absence d'activité physique, grignotage...) qui progressivement entraînent des modifications métaboliques et cellulaires difficilement réversibles. En effet, les conséquences sanitaires de l'obésité sont multiples pouvant être somatiques ou psychologiques avec augmentation de la mortalité précoce (Tounian et al., 2001).

L'obésité constitue un facteur de risque pour le développement de plusieurs maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, et respiratoires, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et certaines formes de cancer altérant profondément la qualité de vie (Viner et al., 2005).

Bien que de grands progrès ont été accomplis en matière de soins obstétricaux au cours des dernières années, le nombre de femmes enceintes obèses est en hausse avec augmentation du risque maternel et fœtal (Davies et al., 2010). L'obésité maternelle augmente le risque de grossesse multiple, des anomalies congénitales, des fausses couches, de prééclampsie, de diabète gestationnel, et de macrosomie fœtale (Stothard et al., 2009). L'obésité maternelle peut également avoir un impact défavorable sur la santé de la progéniture, notamment en augmentant le risque de décès néonatal et d'obésité infantile (Crane et al., 2009). Non seulement les femmes obèses ont un risque beaucoup plus élevé de complications pendant la grossesse que les femmes de poids normal, mais il semble que les fœtus de femmes obèses soient programmés pour des complications de santé à l'âge adulte.

Les effets sur la « programmation fœtale » de l'obésité chez la mère, associée à une alimentation déséquilibrée et à des troubles métaboliques, sont encore largement méconnus. Cependant, la notion de programmation fœtale est très intéressante, car, aujourd'hui, il est largement démontré que, pendant la grossesse, la mère peut protéger son enfant contre les pathologies de l'âge adulte, et donc avoir une influence sur la qualité et la durée de vie de sa progéniture.

Pour protéger la santé de son enfant à l'âge adulte, la mère doit offrir un environnement fœtal favorable à son développement en fournissant tous les nutriments essentiels. L'alimentation maternelle est donc essentielle. Elle doit être composée d'une quantité adéquate de protéines, de glucides, en privilégiant les aliments à index glycémique faible, d'acides gras polyinsaturés, de micronutriments et d'antioxydants en quantité adéquate. L'état nutritionnel de la mère au moment de la conception joue un rôle déterminant dans la croissance et le développement du fœtus. C'est pourquoi les régimes alimentaires équilibrés et sains sont importants avant et pendant la grossesse.

La surcharge pondérale chez la femme pendant la grossesse est donc une situation fréquente, le surpoids ou l'obésité favorise la survenue de complications métaboliques et vasculaires chez la femme enceinte pouvant compromettre le déroulement normal de la grossesse (Davies et al., 2010). Cette pathologie est aussi caractérisée par une augmentation de l'activité des radicaux libres et une réduction des défenses antioxydantes marquant ainsi un stress oxydatif évident (Furukawa et al., 2004).

La découverte d'espèces chimiques radicalaires présentes normalement dans l'organisme a bouleversé notre compréhension des mécanismes biologiques. Ces radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable ; mais la production peut devenir excessive ou résulter de phénomènes toxiques exogènes et l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants (Favier, 2003). Dans les circonstances quotidiennes normales, des radicaux libres sont produits en permanence en faible quantité, et cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense antioxydants. On dit que la balance antioxydants / prooxydants est en équilibre. Cependant, un déficit en antioxydants ou une surproduction énorme de radicaux provoque un stress oxydatif.

L'augmentation de la formation des radicaux libres contribue au développement de plusieurs pathologies telles que l'obésité et les maladies cardio-vasculaires (Bonfont et al., 2003). Le stress oxydatif peut être le mécanisme aboutissant aux complications de l'obésité suite à

l'augmentation de la peroxydation des lipides ou de l'oxydation des protéines ou altérations de l'ADN (Vincent et al., 2007).

La grossesse, est elle aussi associée à une importante augmentation du stress oxydatif (Ahn et al., 2007). Cependant, l'association obésité et grossesse peut accentuer l'état de stress oxydatif et peut altérer l'état de santé de la mère et son fœtus. Le stress oxydatif, étant un point commun entre les désordres métaboliques et physiologiques de l'obésité et de la grossesse, est donc un facteur de risque très important à prendre en considération chez la femme enceinte obèse.

L'étude des perturbations du métabolisme et du statut oxydant antioxydant chez la mère obèse permet de comprendre la physiopathologie du développement de l'obésité et de mettre en place en particulier une prévention d'ordre nutritionnel. Il est impératif que les obstétriciens et les biologistes travaillent à mieux comprendre les implications de l'obésité pendant la grossesse. Il est tout aussi important que les efforts de recherche soient ciblés non seulement à la compréhension de l'épidémiologie, mais aussi la biologie de l'obésité pendant la grossesse. Des modèles animaux sont donc nécessaires et ont permis de raccourcir les étapes de la vie et étudier les relations entre l'alimentation et le métabolisme pendant la gestation. Ces modèles animaux ont même permis de comprendre la notion de programmation métabolique (Portha et al., 2009).

L'obésité expérimentale peut être provoquée chez le rat par le régime cafeteria, régime hypercalorique et hyperlipidique. Le régime cafeteria induit chez la rate gestante une hyperphagie et une obésité avec excès de tissu adipeux. Ce régime a été largement utilisé pour étudier les effets d'une alimentation excessive sur le métabolisme de la mère pendant la grossesse (Bouanane et al., 2009).

Nous avons donc utilisé ce modèle expérimental d'obésité nutritionnelle, la rate wistar nourrie au régime cafeteria. Ce régime cafeteria est donné aux rates pendant un mois avant la gestation ce qui permet de développer une obésité pré-gestationnelle. Par la suite les rates sont nourries soit avec le régime cafeteria soit avec le régime standard pendant la gestation, et sont suivis jusqu'à la mise bas. Ceci implique de suivre l'évolution du poids corporel, de différents paramètres biochimiques (cholestérol, triglycérides, protéines, glucose), et des marqueurs du stress oxydatif de différents organes notamment du tissu adipeux, foie et muscle (pouvoir antioxydant total, vitamine C, malondialdéhyde et hydroperoxydes, protéines carbonylées, diènes conjuguées).

L'objectif de notre travail est de *déterminer les effets de l'obésité induite par le régime cafeteria (hyperlipidique et hypercalorique) avant et / ou pendant la gestation sur le métabolisme lipidique et le statut oxydant / antioxydant chez la rate.*

Une étude statistique approfondie permet par la suite de voir si le régime avant la gestation, ou pendant la gestation ou l'interaction des deux, peuvent être considérés comme prédicteurs des modifications métaboliques observées chez la rate.

Etat Actuel
Sur
Le Sujet

1. Obésité, définition et conséquences

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. 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, le dialogue entre les organes impliqués dans le contrôle du bilan d'énergie. D'une extrême à l'autre, il existe des formes d'obésité purement biologiques, généralement génétiques, et des formes purement comportementales (Basdevant, 2006).

L'IMC (ou indice de Quételet) est un indice simple du poids par rapport à la taille communément employé pour la classification du déficit pondéral, du surpoids et de l'obésité chez l'adulte. Il se calcule en divisant le poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètres (kg/m^2). Il y a obésité lorsque l'IMC est $\geq 30,0$. Cette classification est conforme à celle recommandée par l'OMS (OMS, 2003). La classification de l'OMS est principalement basée sur l'association entre IMC et mortalité (Tableau 1).

L'IMC est aussi utilisé par certains auteurs pour définir l'obésité chez les rongeurs (Paradis et Chabanac, 2005). Dans ce cas, l'IMC est calculé par la division du poids corporel par la longueur du corps au carré, elle-même du bout du museau jusqu'à l'anus. L'obésité chez les rongeurs est définie comme un excès de poids de plus de 20% du poids des rongeurs témoins.

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.

Tableau 1. Classification de l'état nutritionnel chez l'adulte en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) (OMS, 2003).

Classification	IMC (kg/m ²)	Risque
Dénutrition grade V	< 10	
Dénutrition grade IV	10 - 12.9	
Dénutrition grade III	13 - 15.9	
Dénutrition grade II	16 - 16.9	
Dénutrition grade I	17 - 18.4	
Maigreur (dénutrition)	< 18,5	
Normal	18,5 - 24.9	
Surpoids	25 - 29,9	Modérément augmenté
Obésité	≥ 30	Nettement augmenté
- Obésité grade I	30 - 34,9	Obésité modérée ou commune
- Obésité grade II	35 - 39,9	Obésité sévère
- Obésité grade III	≥ 40	Obésité massive ou morbide

risque indirect des MCV passant par le développement d'une insulino-résistance et d'une HTA. Ces trois facteurs de risque s'additionnent et expliquent la forte augmentation du risque du syndrome métabolique (Baudinb et al., 2009).

1.2. Complications métaboliques

L'impact de l'obésité sur le risque de diabète de type 2 est majeur : 75% des patients diabétiques de type 2 sont obèses. Pour une valeur de IMC supérieure ou égale à 30 comparée à un IMC < 30, le risque de diabète de type 2 est multiplié par 10 chez la femme et 8 chez l'homme. Sont également facteurs de risque de diabète de type 2, le gain de poids à l'âge adulte, l'adiposité abdominale, la durée de l'obésité, l'âge et les antécédents familiaux de diabète de type 2. Les anomalies lipidiques les plus fréquentes sont l'augmentation des triglycérides et la diminution du cholestérol-HDL (Basdevant, 2006).

1.3. Résistance à l'insuline

La sensibilité à l'insuline est très variable dans n'importe quel groupe de personnes, mais la résistance à l'insuline est très souvent associée à l'obésité. Elle est particulièrement prononcée lorsqu'il y a accumulation intra-abdominale de graisse, et comme la masse grasse abdominale augmente lorsque l'adiposité augmente, on la retrouve dans tous les cas d'obésité très grave (IMC ≥ 40).

Certains chercheurs ont avancé l'idée que la résistance à l'insuline puisse être une adaptation à l'obésité qui tend à limiter les dépôts supplémentaires de graisse (OMS, 2003).

1.4. Dyslipidémie

Les sujets obèses sont fréquemment caractérisés par un état de dyslipidémie, dans lequel les triglycérides plasmatiques sont augmentés, les concentrations de HDL cholestérol abaissées, et celles des lipoprotéines de basse densité apo-B (LDL-apo-B) augmentées. On observe très souvent ce profil métabolique chez les sujets qui présentent une forte accumulation de graisse intra-abdominale, profil qui a régulièrement été associé à un risque accru de cardiopathie coronarienne (OMS, 2003).

1.5. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique (SM), encore appelé syndrome d'insulinorésistance ou syndrome X, est défini de façon quelque peu différente selon les institutions (Raison, 2003). Les définitions ont cependant en commun la prise en compte d'une association de différentes

anomalies. En simplifiant, l'association de trois des cinq facteurs de risque suivants définit un syndrome métabolique : hypertension artérielle (pression artérielle $> 130/85$), hypertriglycéridémie (taux de triglycéride dans le sang $\geq 1,5$ g/l), HDL-cholestérol bas (bon cholestérol $< 0,40$ g/l chez l'homme ou $< 0,50$ g/l chez la femme), obésité abdominale (tour de taille > 102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme), élévation de la glycémie à jeun (taux de sucre dans le sang $\geq 1,10$ g/l) ou diabète de type 2 ou insulino-résistance. Les composantes du SM (hypertension, obésité, anomalies des lipides du sang...) ont des origines variées et bien souvent multifactorielles où interfèrent âge, sexe, facteurs génétiques mais aussi environnementaux (sédentarité, tabac, alimentation...). Les causes du SM sont donc également multifactorielles. De plus, elles interfèrent les unes avec les autres. L'importance particulière d'une accumulation de graisse au niveau abdominale semble cependant aujourd'hui reconnue. Quant aux conséquences du SM, elles sont essentiellement de deux ordres : une augmentation du risque cardiovasculaire (morbidité et mortalité) et une augmentation du risque de diabète de type 2 (Fumeron, 2005).

1.6. Cancer

L'obésité et le surpoids sont des facteurs de risque indépendants, certains ou probables, de certains cancers dont, notamment, le cancer du sein, de l'endomètre, de l'œsophage et du côlon comme le démontrent plusieurs revues systématiques et méta-analyses. Les mécanismes physiopathologiques de la relation entre l'index de corpulence et les risques de cancer restent hypothétiques (Basdevant, 2006).

Le surpoids, l'obésité et le style de vie expliqueraient 25% des cas de cancers du sein à l'échelle mondiale. Une revue systématique et une méta-analyse récente d'études observationnelles prospectives portant sur 282 137 cas incidents indiquent qu'une augmentation de la corpulence de 5 kg/m² est associée à une augmentation du risque relatif des cancers de l'œsophage, des voies biliaires, du rein, du sein et de l'endomètre chez les femmes et des cancers du côlon, du rein et de la thyroïde chez les hommes. D'autres cancers tels que celui de l'ovaire, du pancréas, du foie et de la prostate seraient également favorisés par l'obésité. Une relation positive entre obésité et hémopathies malignes a également été observée (Schlienger et al., 2009).

1.7. Conséquences respiratoires

Les principales complications sont le syndrome d'hypoventilation alvéolaire, le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) et l'hypertension artérielle pulmonaire. La prévalence du

syndrome d'apnée du sommeil chez l'obèse pourrait dépasser 40% dans les cas d'obésité massive. Le syndrome d'apnée du sommeil peut être responsable d'hypertension artérielle systémique, d'hypertension artérielle pulmonaire, et de troubles du rythme cardiaque avec risque de mort subite. Il expose aussi aux accidents de la voie publique par baisse de la vigilance (Basdevant, 2006).

1.8. Autres complications somatiques

La surcharge pondérale, en augmentant les contraintes mécaniques des surfaces articulaires, aggrave les malformations congénitales de la hanche des genoux et l'évolutivité des gonarthroses et des coxarthroses. L'obésité est la première cause d'arthrose du genou chez la femme, et la deuxième chez l'homme, après les traumatismes du genou. La fréquence des nécroses ischémiques de la tête fémorale est accrue. Des troubles variés de la statique vertébrale sont à l'origine de dorsalgies, de lombalgies et de sciatiques. Ces complications mécaniques, sources de sédentarité et d'impotence, contribuent à entretenir l'obésité, en limitant les possibilités d'exercice physique. La prévalence des lithiases biliaires est accrue. L'obésité fait partie des causes de stéatose hépatique. L'insuffisance respiratoire, les varices, les infections cutanées et un retard de cicatrisation, des difficultés de mobilisation augmentent les risques opératoires et anesthésiques (Basdevant, 2006).

L'obésité androïde (rapport taille / hanche supérieur à 0,85) est plus particulièrement corrélée à l'hypofertilité, vraisemblablement en rapport avec un syndrome métabolique. En outre, l'obésité semble avoir des répercussions sur la fonction reproductive dans la descendance des femmes, probablement par le biais d'altérations métaboliques induites chez ses enfants. Les patientes obèses ont en outre environ trois fois plus de risque de faire une fausse couche, particulièrement au premier trimestre, le risque est d'autant plus significatif que l'IMC est élevé. Néanmoins, une étude a montré que l'association fausse couche spontanée (FCS) et obésité était en rapport avec l'insulinorésistance fréquemment rencontrée en cas d'obésité (Le Goff et al., 2008).

1.9. Conséquences psychologiques et sociales

La peur du gras est devenue un standard culturel, renforcé par une médicalisation intempestive. Cette obsession pondérale épidémique, qui concerne également les hommes, devient un phénomène de société. La discrimination, la stigmatisation, la culpabilisation dont sont victimes les personnes souffrant d'obésité importante peuvent avoir des conséquences

psychologiques et sociales considérables. Mais l'excès pondéral n'a pas que des inconvénients.

2. Obésité expérimentale

2.1. Obésité génétique

Parmi les différents types d'obésité expérimentale, plusieurs résultent de mutations affectant un seul gène. Ces obésités monogéniques sont apparues spontanément dans divers élevages de rongeurs de laboratoire. Pendant plusieurs décennies, elles ont été étudiées sans que l'on connaisse le gène affecté. Le développement de la technique du clonage positionnel a permis l'identification de cinq gènes responsables d'obésité à l'état muté, tous découverts entre 1992 et 1996 (Tableau 2). Depuis, les protéines correspondantes et leur rôle dans le développement de l'obésité ont été partiellement caractérisées, aboutissant à la découverte de nouvelles voies de contrôle de la prise alimentaire.

La mutation *tub* est la mutation responsable du phénotype de la souris *tubby* affectant le gène *tub*, qui code une protéine dont la fonction reste encore hypothétique. Elle provoque une obésité d'apparition tardive, associée à une cécité et à une surdité.

La délétion du gène *tub* récapitule ce phénotype tripartite, démontrant que la mutation *tubby* entraîne une perte de fonction de la protéine *Tub*.

Contrairement à la mutation *tubby*, la mutation *fat* affecte un gène connu, qui code la carboxypeptidase E (CPE). Elle provoque une perte d'activité de l'enzyme. La CPE est impliquée dans la maturation protéolytique de divers pro-peptides et prohormones, dont la pro-insuline. En l'absence de CPE fonctionnelle, les souris *fat/fat* présentent une hyperpro-insulinémie précoce et sévère. Le développement d'un phénotype d'obésité intervient plus tardivement. L'hypothèse la plus probable pour rendre compte de l'obésité implique un défaut de maturation de neuropeptides et/ou d'hormones compromettant l'homéostasie énergétique chez les souris *fat/fat*.

On connaît deux mutations au locus *agouti*, *Av* et *Avy*, qui provoquent une obésité tardive et un pelage de couleur jaune. Le produit du gène *agouti* est une petite protéine impliquée dans la coloration des phanères (Guerre-Millo, 2008).

Les mutations dans le gène de la leptine et de ses récepteurs existent aussi. L'analyse phénotypique des souris *ob/ob* avait prédit l'existence d'un facteur circulant issu du tissu adipeux et contrôlant les ingesta. En l'absence de ce facteur, les souris *ob/ob* sont hyperphages et massivement obèses.

Tableau 2. Cinq gènes de l'obésité chez les rongeurs (Guerre-Millo, 2008).

Protéines	Mutations	Espèce	Anomalie
Agouti	Ay Avy	Souris	Antagoniste du récepteur MC4-R
Leptine	ob	Souris	Absence de leptine fonctionnelle
Récepteur de la leptine	db, db3J, dbPas fa, fak	Souris/Rat	Absence de signal leptine
Carboxypeptidase E	fat	Souris	Défauts de maturation peptidique ?
Tub	tubby	Souris	?

Le clonage du gène *ob* a permis d'identifier une hormone adipocytaire satiétogène, la leptine, qui répond à ces critères. Cette découverte a révélé la fonction endocrine des cellules adipeuses. L'efficacité d'un traitement des souris *ob/ob* par la leptine a conduit à son application avec succès chez les quelques patients déficitaires en leptine connus à ce jour. Ces cas cliniques, bien qu'extrêmement rares, permettent d'impliquer la leptine dans le contrôle de l'homéostasie énergétique dans l'espèce humaine (Guerre-Millo, 2008).

De nombreuses données expérimentales indiquent que la leptine inhibe l'expression des neuropeptides orexigènes, NP-Y et AgRP, et à l'inverse stimule les voies anorexigènes relayées par le neuropeptide CART (cocain and amphetamin-regulated transcript) et le système MSH/MC4-R. Une hypothèse récente suggère que le tonus négatif de la leptine sur les voies orexigènes est prédominant. De ce fait, une chute de la leptinémie, telle qu'elle se produit au cours du jeûne, provoque une forte réponse orexigène, alors que l'élévation des taux circulants modifie peu la prise alimentaire (Guerre-Millo, 2008).

2.2. Obésité nutritionnelle

Des études suggèrent qu'une alimentation riche en graisses favorise le développement de l'obésité et qu'il existe une corrélation directe entre la ration lipidique et le degré d'obésité (Ailhaud, 2008).

Il a été démontré qu'un régime hyperlipidique induit une obésité même en absence d'un excès calorique, indiquant une importante efficacité métabolique des régime hypergras (Pellizzon et al., 2002).

Les études menées chez l'animal et chez l'homme ont montré que les régimes hyperlipidiques induisent une consommation alimentaire accrue et une prise de poids plus élevés que les régimes hyperglucidiques. La consommation de lipides alimentaires contribue majoritairement à l'augmentation des apports caloriques de par leur densité calorique élevée et de leur faible pouvoir satiétogène (Besançon, 2001).

Les conséquences d'une alimentation hypercalorique (hyperlipidique) sont bien connues chez les rongeurs et les primates, chez lesquels l'augmentation de la masse adipeuse se produit à la fois par une augmentation du nombre (hyperplasie) et du volume (hypertrophie) des adipocytes (Ailhaud et Hauner, 2004).

Les modèles animaux d'obésité expérimentale induite par le régime alimentaire ont permis de mettre en évidence le rôle de la nutrition (hyperlipidique / hypercalorique) dans la genèse de l'obésité. Le régime cafeteria permet d'obtenir des modèles d'animaux développant une obésité nutritionnelle. Ce modèle est proche au développement de l'obésité nutritionnelle

chez l'homme suite à la surconsommation volontaire d'aliments savoureux (Bennani-Kabchi et al., 2000).

Les facteurs nutritionnels sont probablement importants dans l'étiologie de l'obésité chez les humains. Il est bien établi qu'une obésité, une dyslipidémie, et une insulino-résistance peuvent être induits par un régime hyperlipidique (Tschop et Heiman, 2001). Une réduction de l'oxydation des acides gras est observée chez les rats nourris avec un régime hyperlipidique (Friedman et Ji, 2007). Les modifications des concentrations en acides gras et leurs compositions dans le tissu adipeux induits par un régime hyperlipidique, sont associées avec les altérations du métabolisme lipidique et à la sensibilité à l'insuline (Montell et al., 2001). Une variété d'aliments, qui sont normalement consommés par les humains est incluse dans le régime cafeteria provoquant une hyperphagie et une obésité (Tschop et Heiman, 2001). Ce régime hypercalorique et hyperlipidique induit chez le rat une hyperphagie et une obésité, suite à l'accumulation du tissu adipeux viscéral et une diminution de la production d'adiponectine et de résistine par ce tissu chez les rats après 15 jours de régime (Ribot et al., 2008). Une homéostasie glucidique anormale, un profil lipidique anormal, une augmentation de l'adiposité, des lésions proathérogéniques, et une hyperleptinémie sont observés (Bouanane et al., 2009). Le régime cafeteria contient du pâté, biscuit-sec, fromage, schips, chocolat, cacahouète dont les proportions sont 2, 2, 2, 1, 1, 1. La composition du régime cafeteria est de 20% de protéines, 39% de glucides et 30% de lipides.

Chez le rat wistar, un régime hyperlipidique pendant deux mois induit une augmentation de la prise alimentaire, du poids corporel, une accumulation des lipides dans le tissu adipeux, une élévation des concentrations sériques du glucose, insuline, leptine et des taux hépatiques en malondialdéhyde, marqueur de la peroxydation lipidique et du stress oxydatif (Milagro et al., 2006). L'obésité est associée avec une concentration circulatoire élevée en leptine apparentée à l'augmentation du tissu adipeux et à la résistance à l'insuline (Bravo et al., 2006). Il est maintenant connu qu'une alimentation hyperlipidique chez les rongeurs cause une insulino-résistance, un hyperinsulinisme, une hyperglycémie et une hyperleptinémie (Winzell et Ahren, 2004).

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

La souris Spiny (*Acomys chirinus*) vit dans les régions désertiques et semi-désertiques autour du bassin méditerranéen. Un régime de laboratoire riche en lipides induit une obésité, une intolérance au glucose, une hyperinsulinémie, une augmentation du glucagon plasmatique

avec une hyperglycémie mais sans changement dans le contenu pancréatique en insuline (West et al., 1992).

Le rat des sables (*Psammomys obesus*), dans son milieu naturel, se nourrit de plantes salées pauvres en calories, alors que soumis à un régime standard de laboratoire, 40% des animaux deviennent obèses et développent un diabète non insulino-dépendant à partir du 3^{ème} mois. Les 60% restants ne présentent pas de diabète mais restent obèses avec des taux élevés d'insuline plasmatique. Le rat des sables répond à l'augmentation alimentaire provoquant une surcharge calorique par un accroissement du poids corporel dû à une augmentation de taille des adipocytes, une hyperinsulinémie et une intolérance au glucose à différents degrés (Bennani-Kabchi et al., 2000).

3. Stress oxydatif

3.1. Radicaux libres et stress oxydatif

De par sa configuration électronique, l'oxygène est avide d'électron (revêt un caractère oxydant). Dans le processus de la respiration, il est réduit de façon progressive et contrôlé en eau par apport de 4 électrons. En revanche, sa réduction incomplète conduit à des espèces qui ont encore un caractère oxydant et qui sont de surcroît très réactives : H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée), OH[•] (radical hydroxyle) et, dans une moindre mesure, O₂^{•-} (radical anion superoxyde) (Figure 1).

Ces espèces, appelées dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), pourront oxyder des macromolécules (ADN, lipides et protéines) (Vaughan, 1997).

De manière générale, le stress oxydant se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre entre la balance des prooxydants (oxydant) et les systèmes de défense (antioxydants) avec comme conséquence, l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour la cellule (Pincemail et al., 2000 ; Pincemail, 2004). Les effets des radicaux libres sont proportionnels à l'intensité et à la durée de leur production (Haleng et al., 2007). Ce déséquilibre peut avoir diverses origines: déficit nutritionnel en antioxydant, surproduction endogène d'origine inflammatoire, exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants. Mais il peut aussi être la conséquence de certains troubles métaboliques comme le diabète ou de processus infectieux comme le sida, venant en aggraver l'évolution (Favier, 1997). Dans les circonstances quotidiennes normales, les dérivés réactifs de l'oxygène dont font partie les radicaux libres, sont produits en permanence en faible quantité comme les médiateurs tissulaires ou les résidus des réactions énergétiques ou de défense, et cette production physiologique est

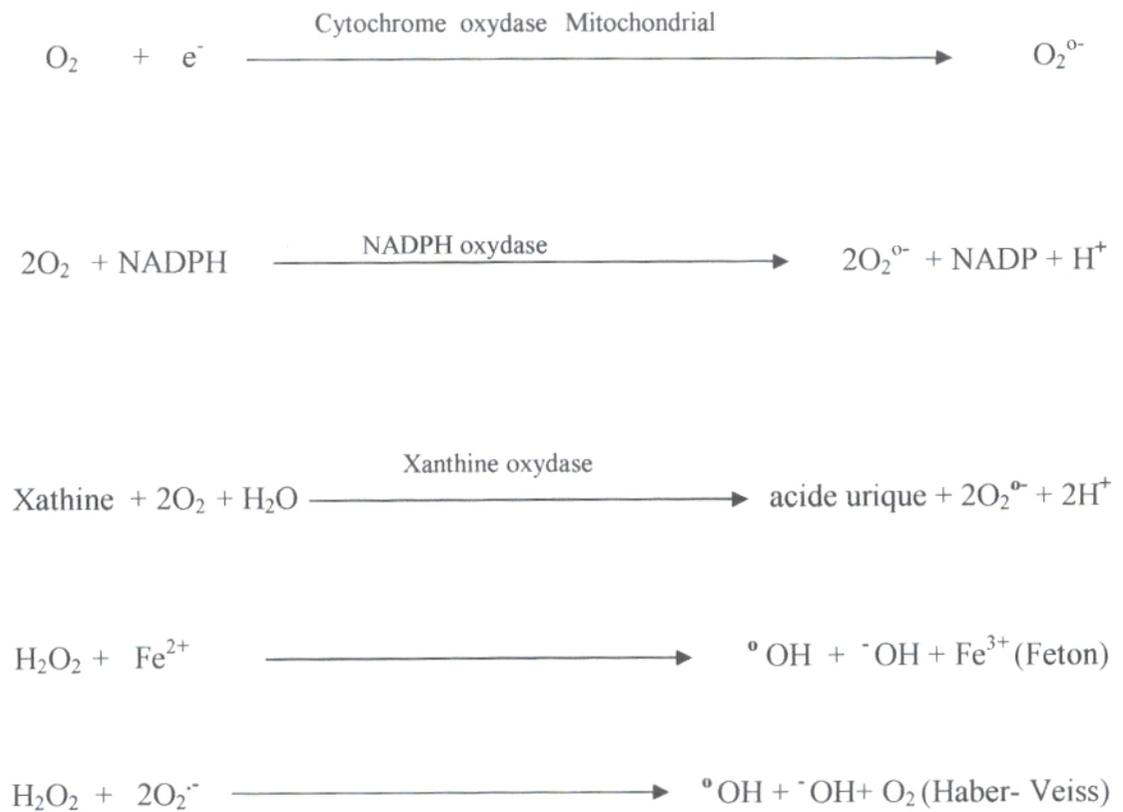


Figure 1. Mécanismes de formation des dérivés réactifs de l'oxygène (Souchard et al., 2002).

parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense (Favier et al., 1995). Le paradoxe des radicaux libres est qu'ils constituent des espèces extrêmement dangereuses, susceptibles d'engendrer un nombre considérable de maladies, tout en étant des espèces indispensables à la vie.

On distingue deux classes de DRO:

* Dérivés radicalaires oxygène (et azote): les radicaux oxygénés caractérisés par un électron non apparié sont l'anion superoxyde $O_2^{\circ-}$, les radicaux hydroxyles OH° , hydroperoxydes HOO° , peroxydes ROO° , alkoxyde RO° , oxyde nitrique NO° , peroxyde nitrite $ONOO^{\circ}$, hypochlorite $ClO^{\circ-}$ (Figure 2).

* Dérivés non radicalaires: peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , hydroperoxyde $ROOH$, oxygène singulet 1O_2 , ou l'ozone (O_3) (Myara, 2005).

Les radicaux libres participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, au cycle cellulaire, à la différenciation cellulaire, à la régulation de la dilatation capillaire, à la fonction de certains neurones et notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule, et à la régulation des gènes. Ils régulent le phénomène d'apoptose qui est un suicide programmé des cellules évoluant vers un état cancéreux (Curtin et al., 2002). Ils activent des facteurs de transcription (NFkB, P38-MAPkinase...) eux-mêmes 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), de détruire des bactéries au sein des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires) (Levesque, 2006). Le monoxyde d'azote est capable de réguler l'activité cellulaire des enzymes. Il possède une action anti-inflammatoire de par son activité inhibitrice de l'activation et l'adhésion des leucocytes à l'endothélium, son activité inhibitrice sur la prolifération des cellules musculaires lisses, et l'inhibition de l'agrégation et de l'adhésion plaquettaires. C'est un antioxydant capable de piéger certains radicaux libres (Soucard et al., 2002).

Par contre, si les DRO sont produites en quantité trop importante, elles auront des effets néfastes en induisant un phénomène d'apoptose dans des cellules saines ou en activant divers gènes codant pour l'expression de cytokines pro-inflammatoires ou de protéines d'adhésion. Par ailleurs, les DRO, de par leur nature instable, sont particulièrement réactionnelles et seront capables de provoquer:



Figure 2. Les différents dérivés réactifs de l'oxygène (Yoshikawa et al., 2000).

- Des cassures et des mutations au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN),
- L'inhibition des protéines et des enzymes,
- L'oxydation des sucres (glucose),
- Des processus de peroxydation lipidique au sein des acides gras polyinsaturés des lipoprotéines ou de la membrane cellulaire (Pincemail, 2004).

3.2. Systèmes de défense

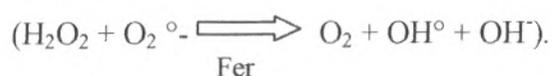
L'équilibre entre les effets positifs et négatifs des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) est donc particulièrement fragile. La production des DRO sera strictement régulée par notre organisme qui a développé des défenses antioxydantes pouvant nous protéger contre les effets potentiellement destructeurs des DRO. Ces systèmes se composent :

- d'enzymes (superoxyde dismutase Cu-Zn et Mn, catalase, glutathion peroxydase, couple thiorédoxine thiorédoxine réductase, hème oxygénase).
- de protéines transporteuses de fer et de cuivre (transferrine, ferritine, céruléoplasmine).
- de molécules antioxydantes de petite taille (glutathion, acide urique, bilirubine, glucose, vitamines A, C et E, ubiquinone, caroténoïdes, flavonoïdes).
- d'oligo-éléments (cuivre, zinc, sélénium) indispensables pour l'activité des enzymes antioxydantes (Pincemail et al., 2000).

On peut envisager sous le titre d'antioxydant au sens large, l'ensemble des molécules susceptibles d'inhiber directement la production, de limiter la propagation ou de détruire les espèces actives de l'oxygène (Sies, 1997). Ils peuvent agir en réduisant ou en dismutant ces espèces, en les piégeant pour former un composé stable, en séquestrant le fer libre ou en générant du glutathion (Figure 3).

3.2.1. La superoxyde dismutase

Cette enzyme assure l'élimination de l'anion superoxyde, Elle assure la première ligne de défense contre le stress oxydatif (Pincemail et al., 2000). Elle catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , empêchant ainsi la coexistence de ces deux espèces radicalaires et par conséquent la génération du radical hydroxyle par la réaction d'Haber Weiss :



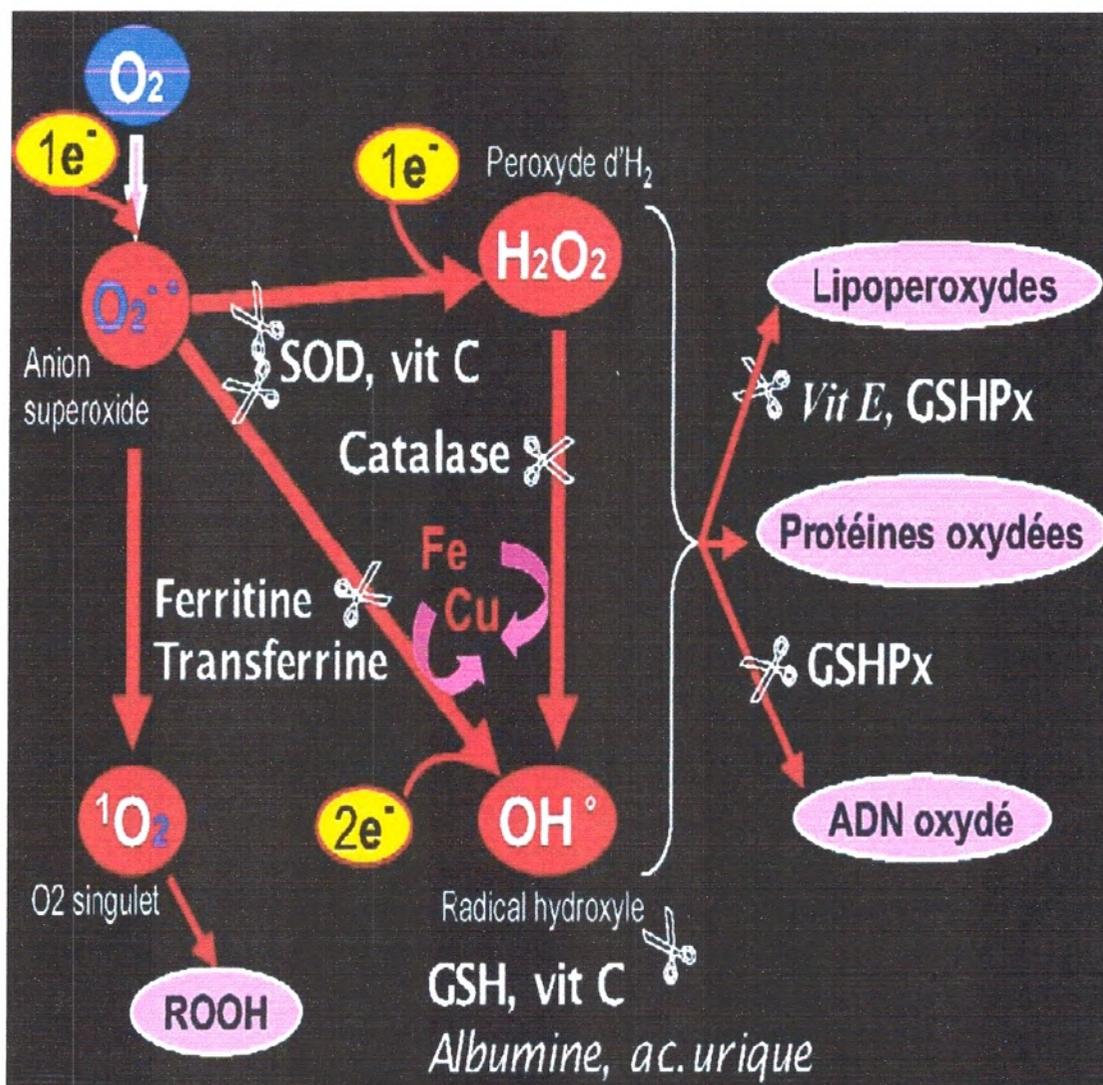


Figure 3. Production et neutralisation des dérivés réactifs de l'oxygène (Berger, 2003).

Anti-inflammatoire, la SOD combat le vieillissement des tissus et favorise leur régénération. Or, plus on avance en âge, plus elle est débordée (Levesque, 2006).

Il existe trois types de SOD ayant une localisation différente: une SOD cytoplasmique dimérique à cuivre et zinc, une SOD extracellulaire à cuivre et zinc et une SOD mitochondriale tétramérique à manganèse. L'action de la SOD doit être couplée à celle d'enzymes qui dégradent le peroxyde d'hydrogène, comme une catalase ou une glutathion peroxydase afin d'éviter l'augmentation des concentrations en H_2O_2 qui peut induire la formation de radical hydroxyle en présence de fer par la réaction de Fenton (Souchard et al., 2002).



Des valeurs basses en SOD peuvent s'expliquer par des taux faibles en oligoéléments. Face au stress oxydant, la SOD se comportera de deux façons différentes. Dans un premier temps, l'organisme réagira lors d'un stress oxydant modéré en surexprimant la SOD (Levine et Kid, 1996). Si le stress perdure et produit de façon massive des DRO toxiques, la SOD sera détruite et sa concentration chutera. Paradoxalement, une concentration trop élevée en SOD peut s'avérer dangereuse car, dans ce cas, elle est à la base d'une surproduction de peroxyde d'hydrogène (effet paradoxal des antioxydants) (Pincemail, 2004).

3.2.2. La glutathion peroxydase (GPx)

Cette enzyme a besoin du glutathion et du sélénium pour fonctionner correctement. Son rôle principal est d'éliminer les peroxydes lipidiques résultant de l'effet du stress oxydatif sur les acides gras polyinsaturés (Pincemail et al., 2000). Les glutathion peroxydases (GPx) sont des enzymes tétramériques à sélénium cytoplasmiques et mitochondriales, qui peuvent réduire le peroxyde d'hydrogène en eau en utilisant les capacités réductrices du couple glutathion / glutathion disulfure (GSH / GSSG). Les GPx permettent également de limiter la propagation des réactions radicalaires en chaîne en réduisant les peroxydes instables en acides gras hydroxylés. Ce système ne fonctionne que si GSSG formé est continuellement réduit en GSH, ce qui est assuré par la glutathion réductase (GR) en présence de NADPH, ce dernier pouvant être lui-même régénéré par l'intermédiaire d'un couplage métabolique avec la voie des pentoses phosphates (Souchard et al., 2002).

3.2.3. La catalase

Cette enzyme est l'une des principales enzymes à cofacteur fer capables de détruire le peroxyde d'hydrogène, présentes dans les hématies et les peroxysomes hépatiques, ainsi les glutathions peroxydases à cofacteur sélénium (Ganther, 1999). Les catalases sont des enzymes qui permettent de transformer le peroxyde d'hydrogène en oxygène moléculaire et en eau (Souchard et al., 2002). La catalase est composée de quatre sous unités protéiques d'environ 500 acides aminés, chacune contenant un groupe hémique avec Fe^{3+} lié au site actif. Chaque molécule a habituellement une molécule de NADPH, H^+ , qui lui est liée, la protégeant ainsi d'une éventuelle inactivation par le peroxyde d'hydrogène. La dissociation des sous unités résulte en une perte de l'activité de la catalase (Bonnefont et al., 2003).

3.2.4. Thiorédoxines (TRx) et Thiorédoxine réductase (TRxR)

Les thiorédoxines sont des enzymes à activité antioxydante intrinsèque comme toutes les protéines à groupement thiol (-SH). Elles jouent aussi un rôle important dans la régulation du système immunitaire (Hattori et al., 2003). Une fois oxydée, la thiorédoxine est réduite par la thiorédoxine réductase (TRxR) qui est une enzyme possédant un groupement sélénocystéine dans son site actif. La TRxR intervient aussi dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène et dans la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique (Pincemail, 2004).

3.2.5. Glutathion et composés à groupements thiols

Le glutathion est un tripeptide qui sous la forme réduite (GSH) agit comme un antioxydant. Les fonctions du GSH incluent le maintien des thiols des protéines, ainsi que le maintien de certains composés sous leur forme réduite comme les vitamines C ou E. Le GSH est un composé piègeur pouvant réagir avec l'hydroxyle ou un peroxyde pour donner un radical thiol (GS°) pouvant lui-même réagir avec l'oxygène et entraîner une série de réactions; les radicaux formés pouvant se recombinaison en glutathion disulfure, stoppant ainsi la réaction radicalaire en chaîne (Souchard et al., 2002). Le glutathion (GSH) joue également un rôle dans l'expression de gènes codant pour des protéines pro et anti-inflammatoires et dans la défense immunitaire. Lors d'un stress oxydant, le GSH est généralement consommé. Il importe donc de mesurer le glutathion oxydé (GSSG) et de calculer le rapport GSH / GSSG afin d'obtenir une idée plus précise de l'importance du stress oxydant (Jones et al., 2002). Le

glutathion (GSH) peut interagir directement avec les espèces oxygénées actives mais il est principalement utilisé comme substrat de la glutathion peroxydase qui assure l'élimination des lipides oxydés.

D'autres composés protéiques porteurs de groupements thiols (-SH) comme l'albumine, pourraient jouer un rôle important de protection, bien que les réactions impliquées soient beaucoup plus lentes que celles observées avec le glutathion (Souhard et al., 2002; Pincemail, 2004).

3.2.6. Antioxydants d'origine alimentaire

De très nombreux composés alimentaires peuvent aussi avoir le comportement antioxydant (Figure 4):

3.2.6.1. Vitamine A

Est l'une des 600 caroténoïdes que l'on trouve dans la nature. Les sources sont les aliments d'origine végétale (Gorin et Gottraux, 2006). Elle dérive du β -carotène par hydrolyse de la double liaison médiane et formation d'une fonction alcool. Cette transformation est réalisée dans la muqueuse intestinale sur une petite fraction du carotène alimentaire. Vu sa liposolubilité, elle est absorbée avec les lipides des repas. Elle est ensuite estérifiée par le foie où elle se concentre. Elle circule dans le sang, liée à une protéine porteuse. La vitamine A est le composé photosensible du pourpre rétinien (rhodopsine). Elle favorise la formation des mucopolysaccharides- sulfates. Elle intervient dans la synthèse des stéroïdes sexuels. Elle joue un rôle au niveau des membranes cellulaires (Jacotot et Eparoo, 1999).

Par dégradation, certains caroténoïdes comme le β - carotène sert de précurseurs à la vitamine A dont le rôle est primordial dans la perception visuelle. La plupart des caroténoïdes et vitamine A interagissent avec l'oxygène singulet et peuvent ainsi empêcher l'oxydation de plusieurs substrats biologiques dont les acides gras polyinsaturés.

3.2.6.2. Vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique n'est pas synthétisée par l'organisme. Sa concentration plasmatique dépend fortement de l'alimentation et des modifications du flux hépatique. Cette vitamine hydrosoluble est présente surtout dans les fruits, les légumes frais et crus. Elle est détruite par la chaleur et au contact de l'oxygène (Gorin et Gottraux, 2006). L'équilibre réversible: acide ascorbique \leftrightarrow acide déhydroascorbique explique son rôle de transporteur d'ions H⁺. Elle est indispensable à la synthèse du collagène. Elle facilite l'absorption du fer

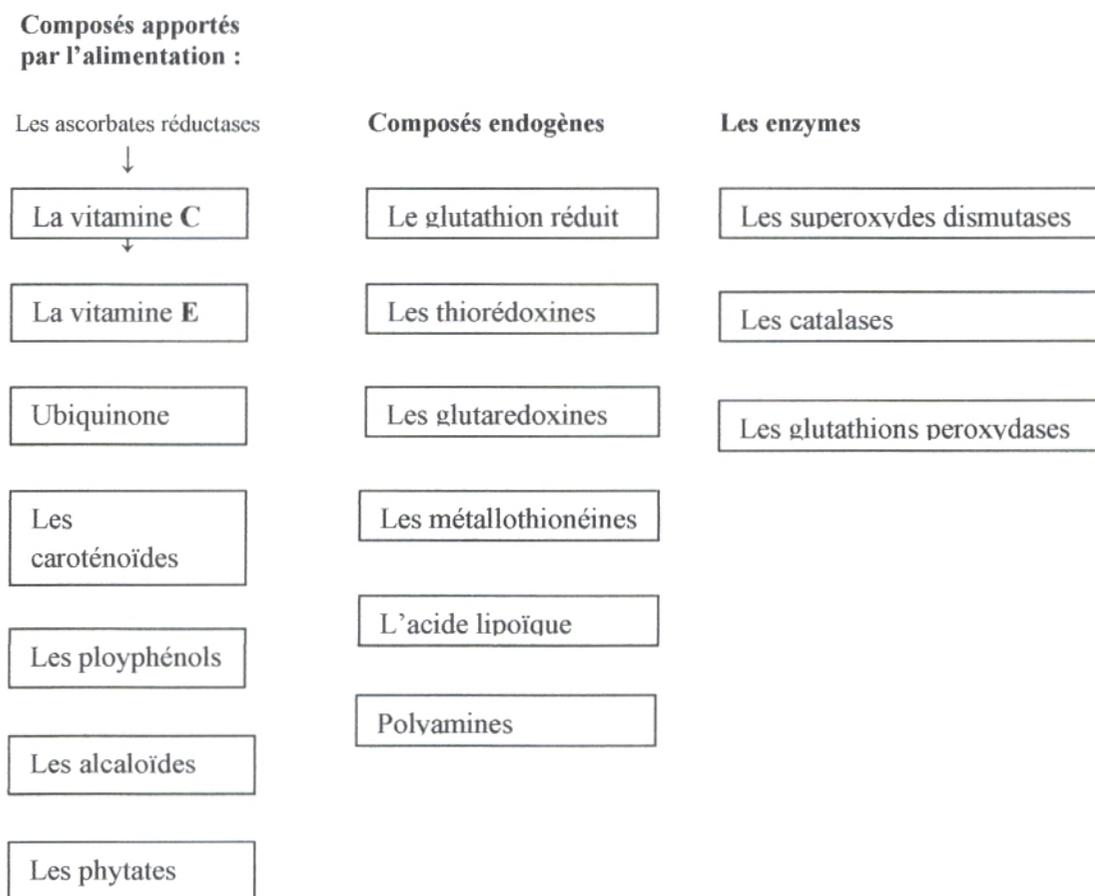


Figure 4. Molécules biologiques impliquées dans le contrôle des dérivés réactifs de l'oxygène dans la cellule (Ganther, 1999).

en le réduisant à l'état ferreux. Concentrée dans la surrénale, elle semble intervenir dans la synthèse des glucocorticoïdes. La vitamine C est un excellent piègeur des DRO qui peut protéger divers substrats biologiques (protéines, acides gras, ADN) de l'oxydation. Aux concentrations physiologiques, la vitamine C est capable d'empêcher l'oxydation des LDL produite par divers systèmes générateurs d'DRO (neutrophiles activés, cellules endothéliales activées, myéloperoxydase). Lors de son oxydation en acide déhydroascorbique, elle passe par une forme radicalaire intermédiaire (radical ascorbyl) qui joue un rôle essentiel dans la régénération de la vitamine E oxydée (Pincemail et al., 2000).

3.2.6.3. Vitamine E

le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydatif (Pincemail et al., 2000). Les antioxydants liposolubles comme la vitamine E se trouvent dans les huiles végétales mais aussi dans le lait et ses dérivés (beurre, fromage), les œufs, les noix, les noisettes, les germes de céréales et les fruits oléagineux. Sous le terme de vitamine E est regroupée la famille des tocophérols (alpha, beta, gamma, delta). De tous les tocophérols, ce sont l'alpha et le gamma qui possèdent les propriétés antioxydantes les plus intéressantes (El-Sohemy et al., 2002).

3.2.6.4. Le fer

Le fer est un oligo-élément contenu dans l'hémoglobine des globules rouges, mais également dans la myoglobine des muscles. Le fer reste un élément indispensable pour une bonne oxygénation musculaire et pour les échanges sanguins, et est impliqué dans de nombreuses réactions enzymatiques nécessaires à la respiration des cellules. En effet, de nombreuses enzymes de défense contre les radicaux libres, comme la catalase et l'hème oxygénase II, ont besoin de fer. Le fer joue un rôle de catalyseur dans la formation des DRO. En situation physiologique, il n'est pas présent sous une forme libre responsable de cet effet néfaste. Le fer libre n'est pas décelable. L'analyse des protéines transporteuses du fer sera donc un élément important dans l'établissement du statut de stress oxydatif.

3.2.6.5. Le zinc

Le zinc est un oligo-élément présent dans toutes les cellules, notamment dans les glandes surrénales, la peau, certaines parties du cerveau, le pancréas, les membranes de l'œil, la prostate et le sperme. Il est indispensable au bon fonctionnement du programme génétique. Le zinc joue un rôle dans la multiplication cellulaire, la stabilité des membranes, la fertilité, le développement de l'embryon, la maturation fœtale, la croissance de l'enfant, le développement intellectuel et l'immunité, la cicatrisation, la maintenance de la trame osseuse (Girodon et al., 1999). C'est l'un des constituants de la superoxyde dismutase (SOD). La prise de zinc conduit à long terme à l'induction de protéines antioxydantes comme les métallothioneines. Le zinc protège également les groupements thiols des protéines. Il peut inhiber partiellement les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par le fer ou le cuivre. A ce titre, l'analyse du rapport sanguin cuivre / zinc peut donner des indications intéressantes sur l'état de stress oxydant d'un individu (Mezzetti et al., 1998).

3.2.6.6. Le sélénium

Le sélénium est un minéral essentiel à la protection de l'organisme, on le considère comme l'un des plus puissants antioxydants car il est constitutif de la glutathion peroxydase (GPX). Il joue aussi un rôle essentiel dans le fonctionnement du système immunitaire et de la glande thyroïde (Huret, 2004). De nombreuses études semblent aussi confirmer le rôle protecteur du sélénium dans certains cancers (notamment gastro-intestinaux et pulmonaires) où l'agression du stress oxydatif est importante. Le sélénium s'opposerait aux effets toxiques des radicaux libres sur l'ADN dont la dégradation serait responsable de la genèse de certaines maladies cancéreuses (Gorin et Gottraux, 2006).

3.2.6.7. Le cuivre

Le cuivre, antioxydant, est l'un des cofacteurs de la superoxyde dismutase cytosolique et de nombreuses enzymes essentielles à la respiration cellulaire, la lutte contre les radicaux libres, la synthèse de mélanine et le métabolisme du fer. Il intervient dans l'élaboration de l'hémoglobine sanguine, en harmonie avec le fer, ainsi que dans l'entretien des cartilages et des os. Il est également essentiel dans la lutte contre les infections et le bon fonctionnement du cœur (Pincemail, 2004). Toutefois, au même titre que le fer, il joue, en tant que métal dit de transition, un rôle important dans le déclenchement des réactions conduisant à la formation des DRO. Une concentration trop élevée en cuivre pourra donc refléter la présence d'un

stress oxydatif. Plusieurs études ont montré une augmentation du taux sérique en cuivre au cours du processus de vieillissement (Del Corso et al., 2000).

3.2.6.8. Le manganèse

Le manganèse est un oligo-élément indispensable qui participe à l'utilisation des glucides et des lipides par l'organisme. Il a aussi comme vertu de lutter contre l'oxydation et les radicaux libres. Le manganèse entre en jeu dans de nombreux systèmes enzymatiques qui sont responsables de la croissance des os, la bonne santé des dents et gencives, de la lubrification des articulations, de la bonne utilisation des glucides. D'une manière générale, le manganèse participe à la dépollution de l'organisme et protège les cellules contre les attaques de radicaux libres (Pincemail, 2004).

3.3. Stress oxydatif et maladies

Le stress oxydatif est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteurs déclenchant ou associé à des complications de l'évolution. La plupart des maladies induites par le stress oxydatif apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux (Sohal et al., 2002).

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (Favier et al., 1995).

Les premières études concernant le rôle du stress oxydatif dans les lésions de la cellule bêta ont eu pour cadre la physiopathologie de la destruction insulaire. Les cellule bêta sont particulièrement vulnérables au stress oxydatif en raison d'une part de leur pauvreté en Cu/Zn superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase (Grankvist et al., 2009), d'autre part de leur faible contenu en glutathion réduit (Ammon et al., 1983). Il existe également une abondante littérature montrant l'intervention des radicaux libres dans la destruction auto-immune des cellules bêta dans le diabète de type 1, les radicaux libres agissant en particulier comme second messager des interleukines (Rabinovitch, 1998). Les radicaux libres inhibent la sécrétion d'insuline (Krippeit-Drews et al., 1994). Ils interfèrent avec différentes étapes du couplage stimulus-sécrétion.

La génération des radicaux libres est probablement un médiateur des effets du TNFalpha sur la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline, et pourrait être impliquée dans l'insulinorésistance liée à l'âge (Paolisso et al., 1999).

Lors d'un stress oxydant, les DRO non détoxiquées par le système antioxydant attaquent et endommagent par oxydation les macromolécules directement à leur contact, contenues dans les cellules, notamment les lipides, les protéines, l'ADN.

L'attaque des radicaux libres au sein des doubles liaisons lipidiques membranaires induit des processus de peroxydations en cascade aboutissant à la désorganisation complète de la membrane altérant de ce fait ses fonctions d'échange, de barrière et d'information (Davies, 2000).

La toxicité des DRO s'exerce également sur les protéines. Les DRO sont en effet capables de réagir avec différents acides aminés des chaînes de protéines, altérant également leur fonction. Les plus sensibles à leur action sont les acides aminés aromatiques comme le tryptophane, la tyrosine, l'histidine, sur lesquels le radical OH° s'additionne, modifiant la configuration de la protéine (Dean et al., 1997). Sur les acides aminés contenant un atome de soufre tels que la cystéine et la méthionine, l'oxydation par les radicaux libres conduit à la formation de ponts disulfures, donc à l'agrégation de plusieurs molécules de protéines. Les DRO sont aussi capables de couper des liaisons peptidiques et de former ainsi des fragments protéiques. Par ailleurs, le radical OH° , mais aussi l'anion superoxyde $\text{O}_2^{\circ-}$, s'attaquent également aux protéines des tissus de soutien, comme le collagène du tissu conjonctif. L'oxydation de ces acides aminés conduit à une modification de la configuration spatiale et à une altération de la fonction protéique (Dean et al., 1997). Les protéines oxydées perdent leur capacité à se fixer correctement sur un récepteur ou à fixer spécifiquement un ligand, altérant la signalisation cellulaire. L'ADN, qu'il soit nucléaire ou mitochondrial, est également une cible majeure des DRO. Les radicaux $\text{O}_2^{\circ-}$ et OH° provoquent des lésions de l'ADN. Ceux-ci peuvent en effet interagir avec les désoxyriboses de l'ADN mais aussi avec ses bases puriques et pyrimidiques. Ces altérations structurales lorsqu'elles ne sont pas réparées entraînent à long terme des altérations géniques : cassures chromosomiques, mutations, délétions, amplifications, à l'origine d'un dysfonctionnement au niveau du métabolisme protéique (Hartmann et Niess, 2000).

Enfin, par altération des enzymes du cycle de Krebs et du rendement mitochondrial, le stress oxydant participe à une diminution de la principale voie énergétique, la phosphorylation oxydative favorisant une acidose et une fatigue précoce (Kang et Hamasaki, 2003).

Les modifications génomiques, métaboliques et fonctionnelles induites par un stress oxydant ont été impliquées dans le développement de différentes pathologies. Ainsi, l'oxydation des lipides et de l'ADN est un facteur primordial dans l'augmentation des maladies cardiovasculaires (Maharjan et al., 2008) et celle des cancers (Lee et Lee, 2006) tel que la

carcinogénèse colorectale (Regoly-Mérei et al., 2007). Le stress oxydatif provoque des lésions athéromateuses et augmente les niveaux des LDL oxydés et le risque de l'athérosclérose (Kunitomo, 2007). Le stress oxydant est également impliqué dans la pathogénie de l'hypertension essentielle. Les tensions artérielles sont corrélées avec les niveaux plasmatiques du 8-isoprostane et négativement avec le pouvoir antioxydant total (Rodrigo et al., 2007). Il est aussi impliqué dans des affections diverses tel que l'arthrite (Hitchon et El-Gabalawy, 2004), la maladie de Parkinson (Norris et Giasson, 2005) et la maladie d'Alzheimer (Moreira et al., 2006). Enfin, le stress oxydant est également un mécanisme majeur dans le vieillissement physiologique, selon la théorie radicalaire (Harman, 2003).

Il a été démontré que le stress oxydatif jouait un rôle dans la pathogénèse de nombreuses maladies comme les maladies cérébrovasculaires (Slemmer et al., 2008) et le diabète sucré (Lopes et al., 2008). Aujourd'hui, les études indiquent que la formation et la résorption du tissu osseux sont tout au long de la vie affectées par une augmentation du stress oxydatif et / ou par une déficience en enzyme antioxydantes, sont de plus en plus nombreuses dans la littérature (Senduor et al., 2009).

Déterminer le statut du stress oxydant d'un individu devient actuellement un sujet de priorité en terme de prévention de maladies. L'exploration du statut radicalaire peut se faire par trois abords :

- la mesure de la production de radicaux libres (statut prooxydant)
- la mesure des capacités de défense (statut antioxydant)
- la mesure de l'étendue des désordres biochimiques résultant d'un déséquilibre de la balance antioxydants/ prooxydant (Favier et al., 1995).

3.4. Obésité et stress oxydatif

L'obésité est un état inflammatoire chronique de faible intensité, qui pourrait jouer un rôle central, à la fois dans les complications cardiovasculaires de l'obésité et dans l'insulinorésistance, facteur de risque de diabète de type 2 (Fève et al., 2006). Elle est étroitement associée à un certain nombre de facteurs de risque cardiovasculaires, y compris le diabète, la résistance à l'insuline, les dyslipidémie, et l'hypertension, qui endommagent cumulativement l'endothélium vasculaire et provoque l'athérosclérose (Meyers et Gokce, 2007).

La majorité des patients obèses souffrent du syndrome métabolique et d'apnée du sommeil altérant la qualité de leur vie (Lam et Ip, 2007). Le syndrome métabolique est typiquement caractérisé par l'obésité viscérale, la résistance à l'insuline, les dyslipidémies athérogéniques,

le stress oxydant et le risque cardiovasculaire élevé. Le rôle des particules HDL3 est altéré dans le syndrome métabolique et on observe une élévation de l'apolipoprotéine B, de l'inflammation, des taux d'insuline, et une diminution du cholestérol HDL et d'apoA1. L'activité anti-apoptotique des HDL3 (protègent les cellules endothéliales contre l'apoptose induite par l'oxydation des LDL) est réduite et est inversement corrélée à l'obésité abdominale. Les dyslipidémies athérogéniques impliquant l'hypertriglycéridémie et l'hypocholestérol- HDL-émie, et le stress oxydatif systémique sont intimement associés (Souza et al., 2007).

L'obésité induite par un régime hyperlipidique induit un stress oxydant accru et une capacité antioxydante diminuée. Ces dernières années, plusieurs études indiquent que l'obésité représente le désordre métabolique le plus important qui relie l'inflammation à la résistance à l'insuline, aux maladies cardiovasculaires, au syndrome métabolique et au stress oxydatif (Zulet et al., 2007).

Une étude sur les rats obèses indique que les niveaux plasmatiques du 8-epi-prostaglandine-F2 étaient plus élevés, alors que l'alpha-tocophérol, l'activité de superoxyde dismutase (SOD) et l'activité de glutathion peroxydase (GPx) étaient plus faibles chez les rats obèses comparés aux témoins (Shen et al., 2007).

Chez les personnes obèses, la pression artérielle systolique est augmentée de manière significative avec l'IMC. Au cours de l'obésité, des désordres dans la balance oxydative / antioxydative sont installés. Une diminution significative du cholestérol HDL plasmatique (Kelishadi et al., 2007) est corrélée positivement avec le glutathion érythrocytaire et plasmatique et négativement avec les protéines carbonylées plasmatiques (Uzun et al., 2007).

Ainsi une augmentation du stress oxydatif est provoquée par l'augmentation de l'oxydation des lipides et des protéines tel que l'isoprostane, 4-hydroxynonanal, hydroxyperoxydes (Vincent et al., 2007), diènes conjugués, malondialdéhyde (Kelishadi et al., 2007) ; ce dernier est corrélé positivement avec la leptine, avec une élévation de l'anion superoxyde et une diminution significative de la SOD, du glutathion, α -tocophérol, et de la catalase (Stefanović et al., 2007). Il y a une corrélation significative entre l'augmentation du IMC, des TG plasmatiques, de la résistance à l'insuline et des protéines carbonylées plasmatiques et une corrélation négative aux groupements thiols plasmatiques et érythrocytaires et au glutathion érythrocytaires. Une perte de poids diminue l'oxydation des protéines donc améliore le statut oxydant (Uzun et al., 2007). L'obésité diminue le statut antioxydant total et

la concentration sérique en vitamine C (Harnroongroj et al., 2002) et augmente sensiblement la concentration sérique en protéine c-réactive (Kelishadi et al., 2007). Au cours de l'obésité, le stress oxydatif augmente le risque des maladies coronariennes. La vitamine C plasmatique, la vitamine E et le bêta-carotène sont abaissés tandis que les peroxydes lipidiques sont augmentés chez les patients présentant une maladie coronarienne comparés aux sujets sans aucun facteur de risque (Singh et al., 1994).

L'inflammation chronique et le stress oxydant jouent des rôles fondamentaux dans le développement de la résistance à l'insuline (Wei et al., 2007).

Le stress oxydant est plus important chez les diabétiques obèses que chez les sujets non diabétiques obèses (Skrha et al., 2005). La résistine, une hormone sécrétée par les adipocytes, est à l'origine de la résistance à l'insuline et au DNID. Les patients obèses diabétiques et prédiabétiques présentent une augmentation des taux de résistine et de TNF-alpha du sérum; les teneurs en Il-6 chez les patients diabétiques sont plus élevées que les valeurs des prédiabétiques. Les quantités en protéines oxydées sont également plus élevées chez les diabétiques que les prédiabétiques, et sont significativement corrélées au glucose sanguin. Chez ces patients, on observe une diminution significative des groupements thiol, de la vitamine C, du pouvoir antioxydant total et de vitamine E et une élévation de l'acide urique et de la bilirubine. L'hyperglycémie chez les patients ayant un DNID perturbe le métabolisme cellulaire et provoque des désordres de la balance oxydante-antioxydante et des dommages au niveau moléculaire des protéines, des lipides, des hydrates de carbone et des nucléotides (Fardoun, 2007).

Des données épidémiologiques et expérimentales chez l'animal suggèrent que les anomalies hormonales associées à l'obésité pourraient être la cause de certains cancers. L'hyperinsulinisme, l'élévation de l'insuline-like growth factor (IGF-1) et de sa biodisponibilité, la diminution de l'adiponectine et l'hyperestradiolémie liée à l'excès d'activité aromatasase du tissu adipeux sont autant de perturbations susceptibles d'être mutagènes et antiapoptosiques. L'existence d'un état inflammatoire associé à l'obésité est un autre facteur cancérigène. Par ailleurs, l'excès d'apport énergétique habituel dans l'obésité favorise la production d'espèces réactives à l'oxygène favorisant la cancérogenèse (Schlienger et al., 2009).

Matériel
Et
Méthodes

1. Protocole expérimental

L'étude est réalisée sur des rats de type Wistar élevés à l'animalerie au niveau du département de Biologie, Faculté des sciences de la Nature, Vie, Terre et univers, Université de Tlemcen.

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

L'obésité est induite chez le rat par le régime Cafeteria. Ce régime cafeteria est composé de 50% de régime standard et 50% d'un mélange de pâté; fromage; biscuits secs ; chips; chocolat ; cacahuètes, avec les proportions: 2-2-2-1-1-1 selon le protocole de Darimont et al. (2004). Ce régime est hypercalorique et hyperlipidique. Il induit une hyperphagie suivie d'une obésité dont l'installation est rapide chez le rat Wistar. Avant l'accouplement, 2 lots de rates femelles âgées de un mois sont constitués:

-un lot qui consomme pendant un mois le régime standard commercial (ce régime contient 19% protéines, 6% lipides, et 57,5% glucides)

- un lot qui consomme pendant un mois le régime cafeteria composé de 20% de protéines, 39% de glucides et 30% de lipides (Tableau I).

Après accouplement de ces rates Wistar, les rates gestantes dont la gestation est déterminée par la présence de spermatozoïdes sur le frottis vaginal, sont divisées en 4 lots:

Un lot témoin (SASPG): constitué par les femelles ayant consommé le régime standard commercial et continuant à consommer ce même régime pendant la gestation.

Un lot expérimental 1 (SACPG): constitué par les femelles ayant consommé le régime standard commercial et recevant le régime cafeteria pendant la gestation.

Un lot expérimental 2 (CACPG): constitué par les femelles ayant consommé le régime cafeteria et continuant à consommer ce même régime pendant la gestation.

Un lot expérimental 3 (CASPG): constitué par les femelles ayant consommé le régime cafeteria et recevant le régime standard commercial pendant la gestation.

Les rates sont pesées. Le poids est noté chaque semaine.

Tableau 3. Composition des régimes.

La composition (%)	Régime	
	Standard commercial	Cafeteria
Protéines totales	19	20
Glucides totaux	57,5	39
Lipides totaux	06	30
Fibres	05	08
Humidité	07,54	09
Minéraux	04	30
Vitamines	10	10
Acides gras:		
AGS	27	42
AGMI	24	30
C18:2n-6	45	27
C18:3n-3	30	10
C20:4n-6	10	00

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

2. Prélèvements sanguins et d'organes et préparation des échantillons

Les sacrifices sont réalisés à la mise bas. Les rates de chaque lot sont anesthésiées au pentobarbital sodique à 6,5 % (0,1 ml par 100g de poids corporel) après 12 heures de jeûne.

Les prélèvements de sang se font au niveau de l'aorte abdominale. Une quantité de sang est recueillie dans des tubes héparinés (EDTA), étiquetés et numérotés pour chaque rate.

Après centrifugation à 3000 tours / minute pendant 15 minutes à température ambiante, le plasma est séparé du culot. Le plasma sert à la détermination des paramètres lipidiques et des marqueurs du stress oxydatif plasmatiques.

Le culot est lavé avec l'eau physiologique puis centrifugé à 2000 tours / minute. Les érythrocytes sont lysés par addition d'eau distillée glacée. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 tours / minute pendant 15 minutes.

Le lysat est récupéré pour doser les paramètres du stress oxydatif érythrocytaires.

Après prélèvement sanguin, la rate, le cœur, le rein, le cerveau, le foie, le muscle gastrocnémien, l'intestin et le tissu adipeux sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 9‰, ensuite pesés. Une partie aliquote des différents organes est broyée dans l'eau distillée par l'ultraturax (Bioblock scientifique, III Kirch, France) et sert à la détermination des marqueurs du statut oxydant / antioxydant tissulaire. Une autre partie des organes est broyée dans le tampon phosphate / EDTA, PH 7,2, additionné de lauryl sulfate de sodium (SDS) (1/1, v/v) et est utilisée pour le dosage des protéines et lipides tissulaires.

Remarque:

Les dosages du glucose et de la vitamine C se font le jour même du prélèvement.

Les échantillons de sang et d'organes ont été stockés dans le congélateur moins d'un mois pour éviter la dénaturation des protéines et des lipides.

3. Analyses biochimiques

3.1. Dosage du glucose

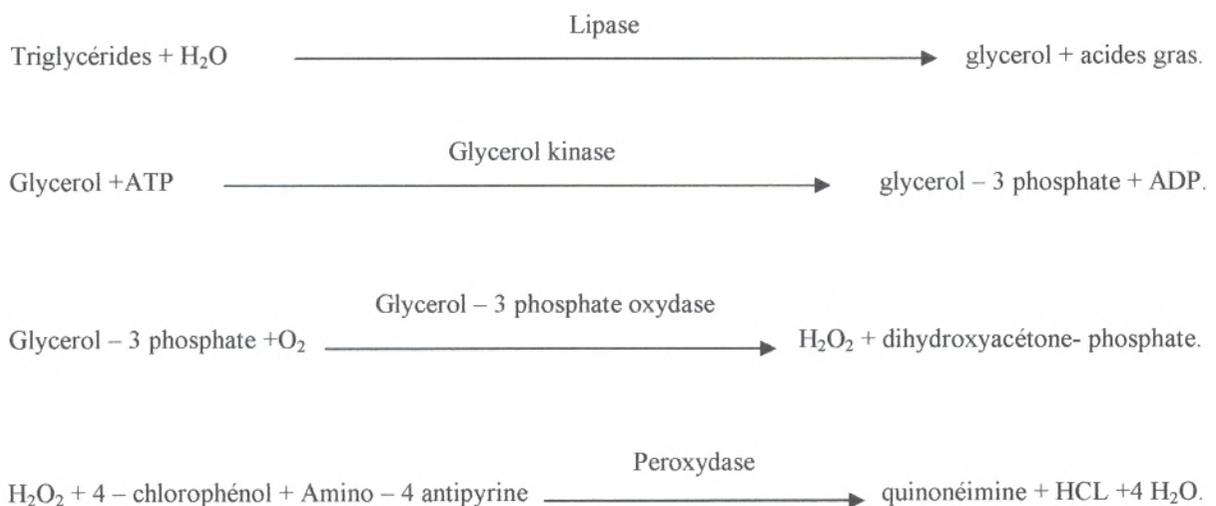
Le dosage du glucose est réalisé par méthode colorimétrique enzymatique (kit Quimica Clinica Aplicada, S.A). En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (4-amino-antipyrine) incolore en couleur rouge à structure quinonéimine.

L'absorption est mesurée 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon.

3.2. Dosage de triglycérides

Les triglycérides sont dosés sur le plasma et sur l'homogénat des organes par une méthode colorimétrique enzymatique (kit Quimica Clinica Aplicada, S.A). Les triglycérides sont déterminés après hydrolyse enzymatique en présence d'une lipase. L'indicateur est la quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de 4- amino –antipyrine et de 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase.

La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la quantité des triglycérides, elle est mesurée à 505 nm, et exprimée en g/l. Le schéma réactionnel est le suivant:



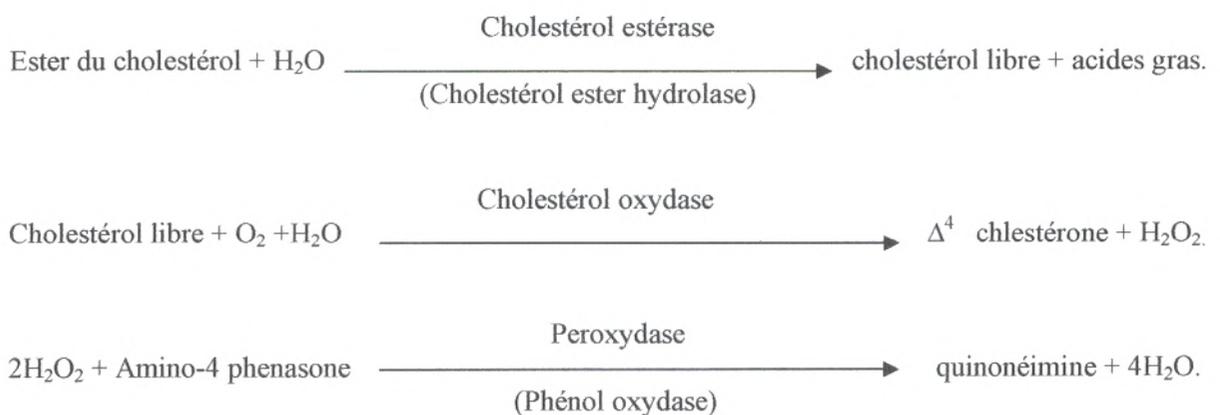
3.3. Dosage de cholestérol total

Le cholestérol est dosé sur le plasma et sur l'homogénat des organes par une méthode colorimétrique enzymatique (kit Quimica Clinica Aplicada, S.A).

Les esters de cholestérol sont hydrolysés par la cholestérol ester hydrolase (cholestérol estérase) en cholestérol libre et acides gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant sont oxydés par une cholestérol oxydase en Δ^4 cholestérone et peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge (quinonéimine).

La concentration en quinonéimine mesurée à 510 nm est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon, qui est exprimée en g/L.

Le schéma réactionnel est le suivant:



3.4. Dosage des protéines totales

Les protéines totales sont dosées sur le plasma et l'homogénat par une méthode colorimétrique enzymatique (kit Quimica Clinica Aplicada, S.A) basée sur l'utilisation du réactif de Biuret. La réaction est déclenchée par addition du sérum au réactif de Biuret. Les protéines de l'échantillon se combinent au cuivre en milieu alcalin pour former un complexe violet. L'absorption du complexe est mesurée à 546 nm.

3.5. Dosage du malondialdéhyde

Le malondialdéhyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage.

Les taux de MDA au niveau du plasma, du lysat érythrocytaire et de l'homogénat des organes sont déterminés par la méthode biochimique selon Nourooz - Zadeh et al. (1996).

Après traitement acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique de couleur rose/jaune consistant en deux molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à 532 nm.

La concentration en MDA plasmatique, érythrocytaire ou tissulaire exprimée en $\mu\text{mol/l}$ est calculée en utilisant une courbe étalon de MDA ou seulement le coefficient d'extinction du complexe MDA – TBA ($\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 532 nm).

3.6. Dosage des hydroperoxydes

Les hydroperoxydes, marqueurs de l'oxydation lipidique, sont déterminés par la méthode biochimique de Nourooz-Zedeh et al. (1996).

Les taux des hydroperoxydes (plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires) sont mesurés par l'oxydation d'ions ferriques utilisant le xylénol orange [o-cresolsulfonphthalein-3', 3''-bis (methyl iminodiacetic acid sodium)].

En milieu acide (présence de H_2SO_4), les hydroperoxydes oxydent le fer ferreux divalent (Fe^{2+} présent dans le sulfate d'ammonium ferrique du réactif fox) en fer ferrique trivalent (Fe^{3+}). Les ions Fe^{3+} , en présence du xylénol orange forment un complexe coloré Fe^{3+} -xylénol orange. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en hydroperoxydes à 560 nm. La concentration en hydroperoxydes plasmatiques, érythrocytaires ou tissulaires exprimée en $\mu\text{mol/l}$, est calculée en utilisant le coefficient d'extinction des hydroperoxydes ($\epsilon = 4,4 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 560 nm).

3.7. Dosage des protéines carbonylées

Les protéines carbonylées, marqueurs de l'oxydation protéique, sont analysées selon la méthode de Levine et al. (1990) sur le plasma, le lysat érythrocytaire et l'homogénat des organes.

Les teneurs en protéines carbonylées plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires sont mesurées par la réaction au 2-4 dinitrophénylhydrazine (DNPH). La réaction aboutie à la formation de la dinitrophenyl hydrazone colorée.

Les concentrations plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires en protéines carbonylées exprimées en $\mu\text{mol/l}$ sont déterminées par lecture à une longueur d'onde de 360 nm et sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction des protéines carbonylées ($\epsilon=21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$).

3.8. Oxydation in vitro des lipoprotéines et dosage des diènes conjugués

L'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux (cuivre), est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation des diènes conjugués selon la méthode d'Esterbauer et al. (1989).

Les diènes conjugués, produits primaires de l'oxydation des lipides se forment par réarrangement des doubles liaisons du radical lipoyle des acides gras polyinsaturés, résultant du départ d'un hydrogène sur un acide gras possédant au moins deux doubles liaisons en position 1,4 – pentadiène. Ces diènes conjugués possèdent un maximum d'absorption à 234 nm.

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

-Phase de latence.

-Phase de propagation.

-Phase de décomposition.

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

-T (lag) : se calcule sur la courbe en projetant la DO_{t_0} sur la pente, puis sur l'axe des x. Il est exprimé en minute.

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

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

-T (max) : c'est le temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale. Il se calcule sur la courbe en projetant la DO_{max} sur la pente, puis sur l'axe des x. Il est exprimé en minute.

- Taux d'oxydation: représente la quantité de diènes conjugués formés par unité de temps. Il se calcule par (Taux maximum des diènes conjugués-Taux initial)/T (max)- T (Lag). Il est exprimé en $\mu\text{mol/L/min}$.

3.9. Dosage de la vitamine C plasmatique

Les concentrations en vitamine C plasmatique sont déterminées selon la méthode de Jacota et Dani(1982) utilisant le réactif de folin ciocalteau et une gamme étalon d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (TCA) (10%) et centrifugation, le surnageant est incubé en présence du réactif de coloration folin ciocarteau dilué pendant 15 minutes à 37° C. La vitamine C présente dans le plasma réduit le réactif de folin donnant une coloration jaune.

La lecture de l'absorbance est réalisée à une longueur d'onde de 769 nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C présente dans l'échantillon.

La concentration exprimée en $\mu\text{g} / \text{ml}$ est déterminée à partir de la courbe étalon obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

3.10. Evaluation de l'activité enzymatique de la catalase

L'activité enzymatique de la catalase est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode d'Aebi (1974). Le milieu réactionnel contient le plasma ou le lysat (lysat dilué 1/50) source de l'enzyme catalase, la solution de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), et le réactif de coloration titanium oxyde sulfate (TioSO_4).

En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution H_2O_2 en fonction du temps.

La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations en H_2O_2 restant sont déterminées à partir d'une gamme d'étalon de H_2O_2 à des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l .

L'activité de la catalase est exprimée en U/minutes/ml.

3.11. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)

Le pouvoir antioxydant total du plasma, c'est-à-dire sa capacité à absorber les radicaux d'oxygènes libres (ORAC : oxygen radical absorbance capacity) est estimé par la capacité des hématies à résister à l'hémolyse induite par les radicaux libres in vitro en présence du plasma selon la méthode de Blache et Prost (1992).

Cette méthode est basée sur le suivi en fonction du temps de l'hémolyse des globules rouges induite par un générateur de radicaux libres.

Il s'agit de soumettre une suspension d'hématies à une agression radicalaire dans des conditions strictement contrôlées et standardisées. Tous les systèmes enzymatiques et chimiques de l'échantillon se mobilisent pour protéger l'intégrité des cellules jusqu'à leur lyse. Ainsi l'hémolyse se fait graduellement en fonction du temps. La mesure, toutes les 5 minutes, de l'augmentation de l'absorbance à 450 nm permet de suivre la cinétique de l'hémolyse.

L'addition d'une quantité déterminée d'un antioxydant, vitamine E (Trolox) ou vitamine C (acide ascorbique) permet de neutraliser une quantité de radicaux libres dans le milieu d'incubation et permet donc la protection des globules rouges contre l'attaque des radicaux libres et l'hémolyse. La courbe de cinétique de lyse des globules rouges est donc déviée et un décalage de la courbe est observé en fonction du temps. Le plasma contient plusieurs systèmes de défences antioxydantes et permet ainsi la protection des globules rouges contre l'attaque radicalaire. En présence du plasma, un décalage de la courbe de la cinétique d'hémolyse des globules rouges est aussi observé. Le pouvoir antioxydant total du plasma représente la capacité à neutraliser les radicaux libres générés in vitro, et donc à freiner l'hémolyse des globules rouges attaquées, donc indirectement ralentir l'augmentation de la densité optique à 450 nm.

Afin de permettre une quantification de ce pouvoir antioxydant total, l'utilisation des antioxydants purifiés (Trolox, Vitamine C) à des concentrations connues permet l'étalonnage.

Ainsi une unité ORAC correspond à la surface de protection donnée par 1 μ M Trolox ou 2 μ M vitamine C (concentration finale).

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

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

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

Antioxydant : Trolox (1 μ M) ou vitamine C (2 μ M).

Il existe autre méthode de calcul : 1U ORAC = $\sum (DO_{\text{Blanc}} - DO_{\text{Etalon}}) / \text{nombre DO}$.

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

NB : les DO sont lues toutes les 5 minutes.

4. Traitement statistique.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. Après analyse de variance, la comparaison des moyennes entre deux lots de rates différents est réalisée par le test 't' de student. La comparaison des moyennes entre plusieurs groupes différents est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Un modèle de régression multiple utilisant des variables indépendantes (régime, poids des rates, glucose et lipides) et des variables dépendantes (marqueurs du stress oxydatif) est utilisé afin de déterminer les meilleurs prédicteurs de la balance oxydante/antioxydante.

Tous les calculs sont réalisés grâce à un logiciel STATISTICA version 4.1 (STATSOFT, TULSA, OK).

Résultats
Et
Interprétations

1. Poids corporel, consommation alimentaire et apport énergétique chez les rates à la mise bas (Tableau 4).

Le poids corporel des rates recevant le régime standard avant la gestation et le régime cafeteria pendant la gestation (SACPG) est significativement plus élevé que celui des rates recevant le régime standard avant et pendant la gestation (SASPG), des rates sous régime cafeteria avant la gestation et sous régime standard pendant la gestation (CASPG) et les rates nourries au régime cafeteria avant et pendant la gestation (CACPG). De plus, les rates CASPG ont un poids corporel plus important que celui des rates SASPG et CACPG. La nourriture ingérée (exprimée en g/j/rate) est significativement augmentée chez les rates CASPG comparées aux autres lots de rates. Les rates recevant le régime standard avant la gestation ne modifient pas la quantité de nourriture ingérée quelque soit le régime consommé pendant la gestation (SASPG et SACPG).

L'apport énergétique exprimé en kcal/j/rate, est significativement plus important chez les rates SACPG comparées aux autres lots de rates. Le plus faible apport énergétique est noté chez les rates SASPG.

2. Poids moyen des organes chez les rates à la mise bas (Tableau 5).

Le poids moyen des organes (intestin, cœur, rein, muscle, cerveau, et rate) reste stable chez toutes les rates quelque soit le régime consommé (standard ou cafeteria) pendant la gestation. Celui du foie et du tissu adipeux est augmenté significativement chez les rates recevant le régime cafeteria avant ou pendant la gestation (CASPG ou SACPG) par rapport au rates nourries seulement au régime standard ou cafeteria avant et pendant la gestation (SASPG ou CACPG).

3. Teneurs plasmatiques en glucose, protéines et lipides chez les rates à la mise bas (Tableau A1 et Figure 5 et 6).

Une augmentation significative des teneurs plasmatiques en glucose est observée chez les rates nourries au régime cafeteria pendant la gestation quelque soit le régime consommé avant (SACPG et CACPG), comparées aux rates recevant le régime standard pendant la gestation (SASPG et CASPG).

Tableau 4: Poids corporel et consommation alimentaire chez les rates à la mise bas.

Paramètres	SASPG	SACPG	CACPG	CASPG	P ANOVA
Poids corporel (g)	180 ± 5,50 ^d	310 ± 8,19 ^a	220 ± 7,35 ^c	265 ± 9,26 ^b	0,0001
Nourriture ingérée (g/j/rate)	40 ± 2,70 ^b	43 ± 1,65 ^b	32 ± 2,04 ^c	54 ± 2,45 ^a	0,001
Apport énergétique (kcal/j/rate)	145 ± 5,35 ^d	215,4 ± 8,53 ^a	162 ± 6,68 ^c	194 ± 6,37 ^b	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

Tableau 5: Poids moyen des organes, exprimé en g, chez les rates à la mise bas.

Poids d'organes (g)	SASPG	SACPG	CACPG	CASPG	P ANOVA
Intestin	4,93 ± 0,62 ^a	4,66 ± 0,56 ^a	5,42 ± 0,76 ^a	5,71 ± 0,88 ^a	0,125
Cœur	0,61 ± 0,14 ^a	0,70 ± 0,16 ^a	1,13 ± 0,32 ^a	0,77 ± 0,20 ^a	0,250
Rein	1,28 ± 0,34 ^a	1,60 ± 0,44 ^a	1,51 ± 0,38 ^a	1,64 ± 0,42 ^a	0,166
Foie	5,78 ± 0,46 ^b	8,60 ± 0,55 ^a	7,97 ± 0,44 ^a	8,79 ± 0,35 ^a	0,02
Tissu adipeux	1,23 ± 0,05 ^d	4,81 ± 0,48 ^a	2,84 ± 0,22 ^c	3,17 ± 0,28 ^b	0,001
Muscle	1,08 ± 0,13 ^a	1,27 ± 0,18 ^a	1,04 ± 0,15 ^a	1,21 ± 0,17 ^a	0,234
Cerveau	1,33 ± 0,14 ^a	1,55 ± 0,24 ^a	1,36 ± 0,27 ^a	1,45 ± 0,20 ^a	0,178
La rate	0,88 ± 0,08 ^a	0,84 ± 0,06 ^a	1,09 ± 0,15 ^a	0,98 ± 0,12 ^a	0,156

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

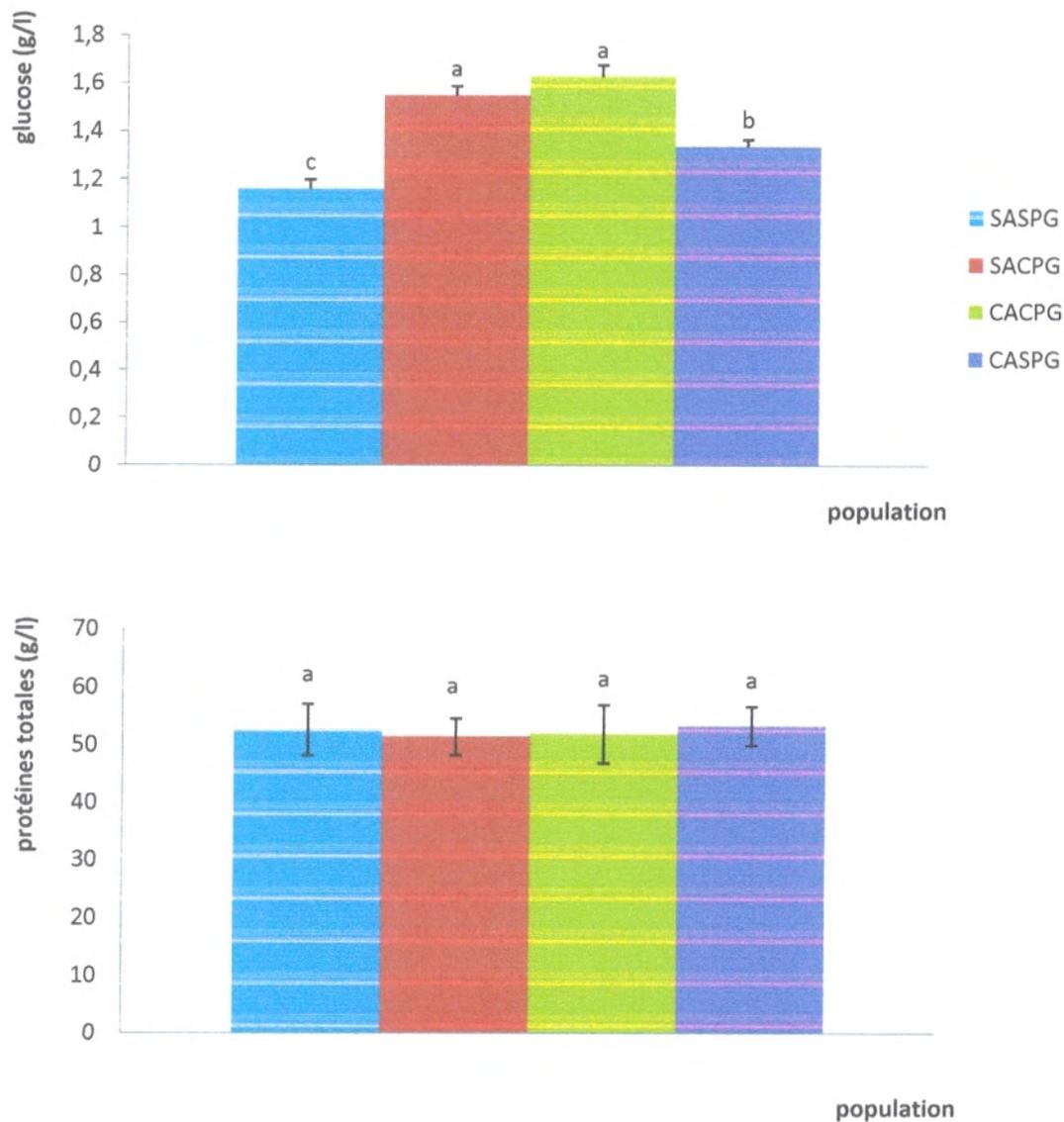


Figure 5: Teneurs plasmatiques en glucose et protéines totales chez les rates à la mise bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

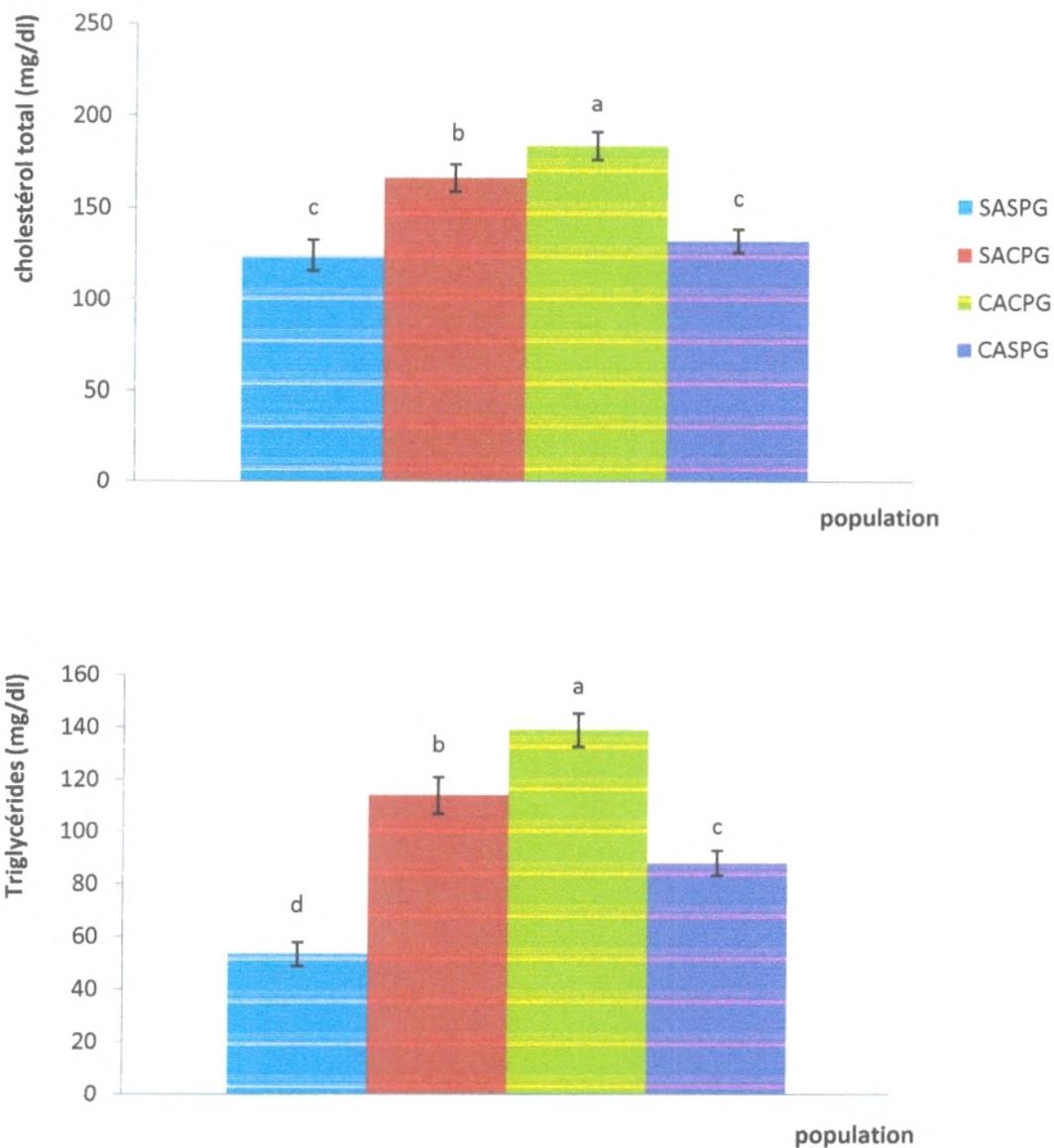


Figure 6: Teneurs plasmatiques en cholestérol total et en triglycérides chez les rates à la mise bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

Les teneurs en protéines totales ne varient pas significativement entre les différents lots étudiés.

Les teneurs plasmatiques en cholestérol total et en triglycérides sont significativement plus importantes chez les rates nourries au régime cafeteria pendant la gestation (CACPG et SACPG) comparées aux rates sous régime standard pendant la gestation (CASPG et SASPG) et ceci quelque soit le régime consommé avant la gestation.

4. Teneurs en protéines et en lipides des organes chez les rates à la mise bas (Tableau A2 et Figure 7-10).

Les teneurs en protéines totales au niveau du foie, muscle, intestin, et tissu adipeux ne montrent aucune différence significative chez les quatre lots de rates étudiés.

4.1. Foie (Figure 7)

Les teneurs en cholestérol total du foie sont significativement augmentées chez les rates CACPG, SACPG et CASPG par rapport aux rates SASPG. Les plus fortes valeurs sont notées chez les rates consommant le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CACPG).

Les taux en triglycérides hépatiques sont significativement élevés chez les rates CACPG et SACPG par rapport aux rates CASPG et SASPG.

4.2. Muscle (Figure 8)

Les teneurs en cholestérol total et en triglycérides au niveau de muscle sont significativement élevés chez les rates CACPG et SACPG par rapport aux rates CASPG et SASPG. Les valeurs les plus élevés sont notées chez les rates nourries au régime cafeteria avant et pendant la gestation (CACPG).

4.3. Intestin (Figure 9)

Les teneurs en cholestérol total et en triglycérides au niveau de l'intestin sont significativement élevés chez les rates CACPG et SACPG par rapport aux rates CASPG et SASPG.

4.4. Tissu adipeux (Figure 10)

Les teneurs en cholestérol total du tissu adipeux ne montrent aucune différence chez les quatre lots étudiés. Les teneurs en triglycérides au niveau du tissu adipeux sont significativement élevés chez les rates CACPG et SACPG par rapport aux rates CASPG et SASPG.

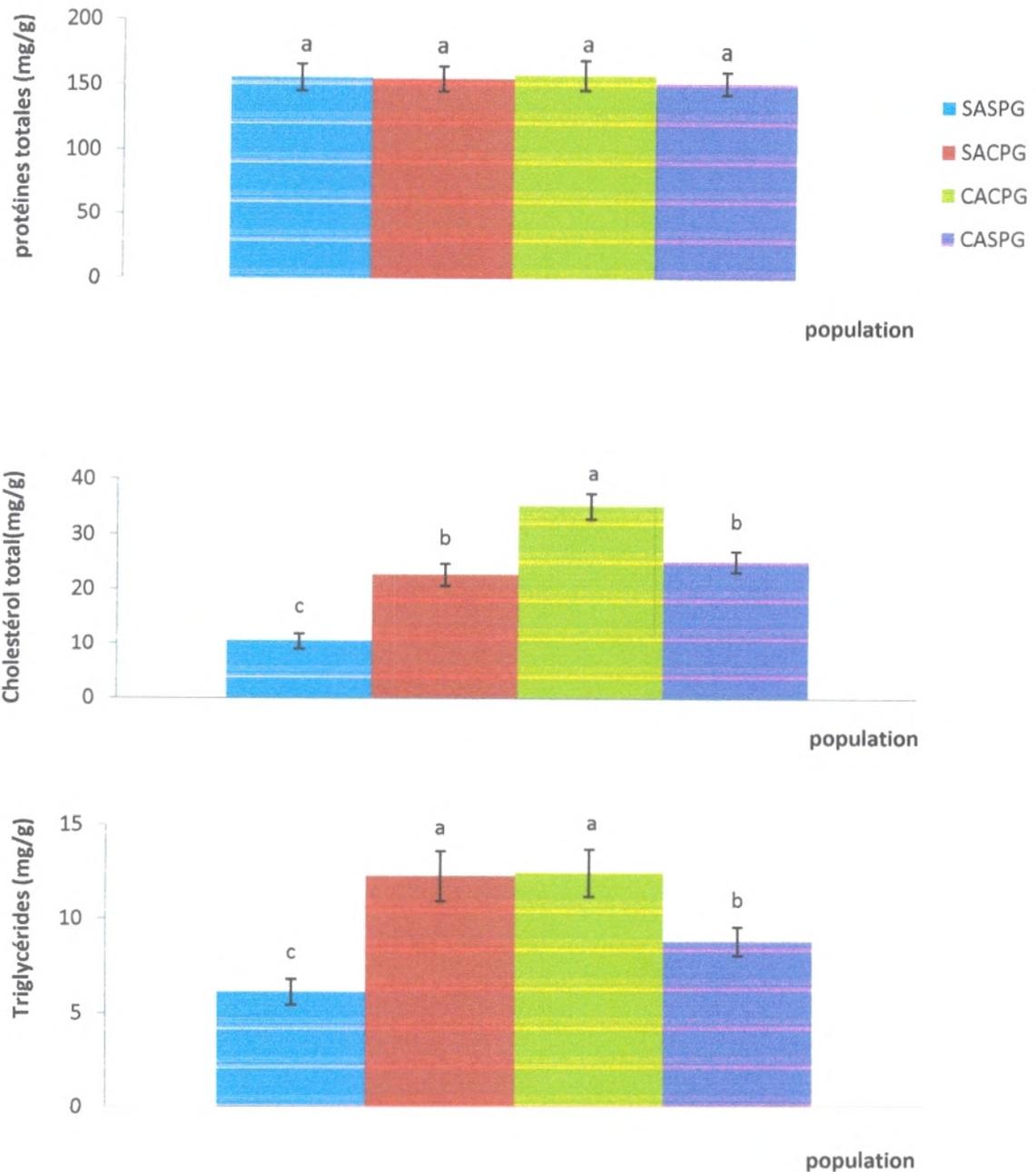


Figure 7. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g tissu) du foie chez les rates à la mise bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

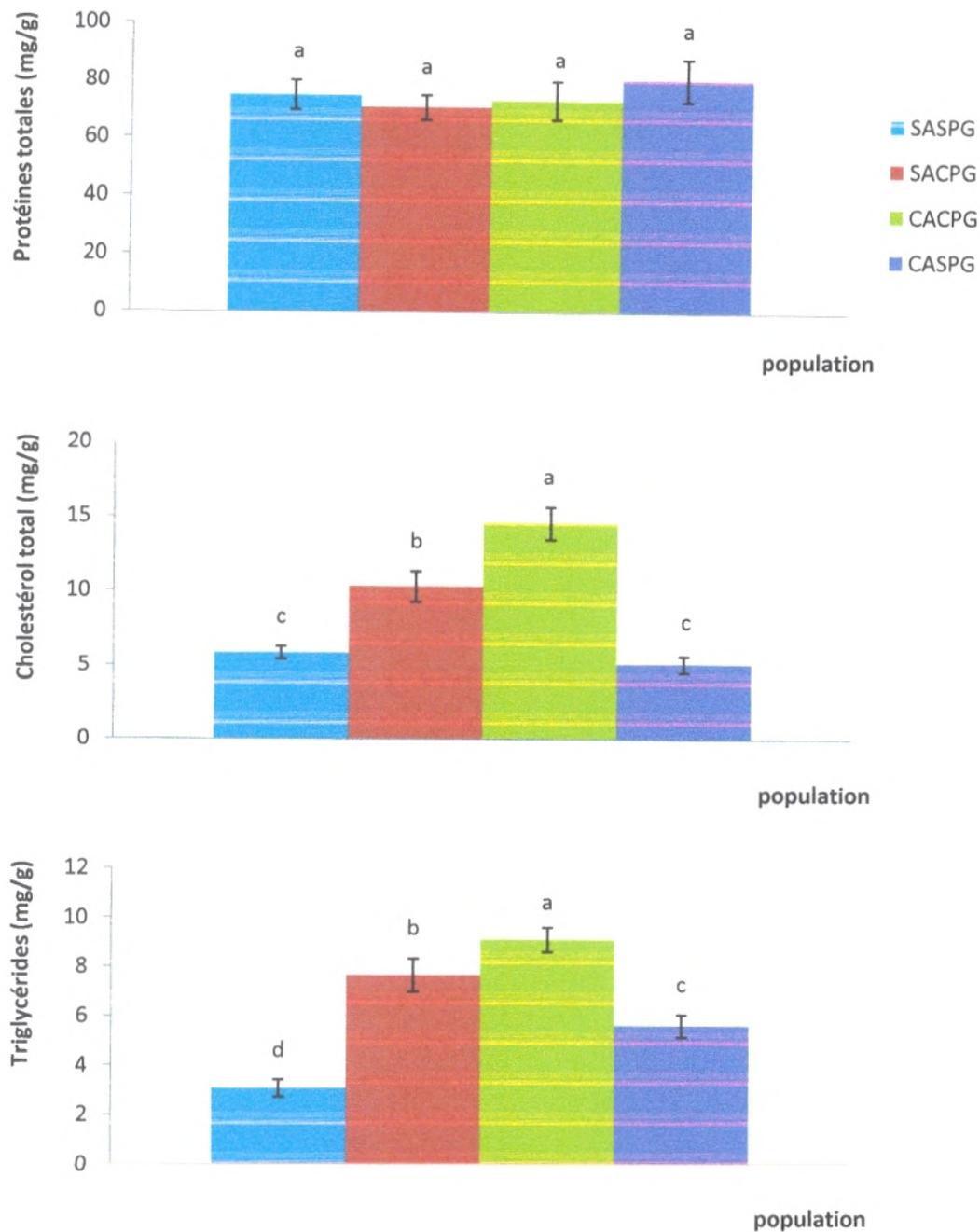


Figure 8. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g tissu) du muscle chez les rates à la mise bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

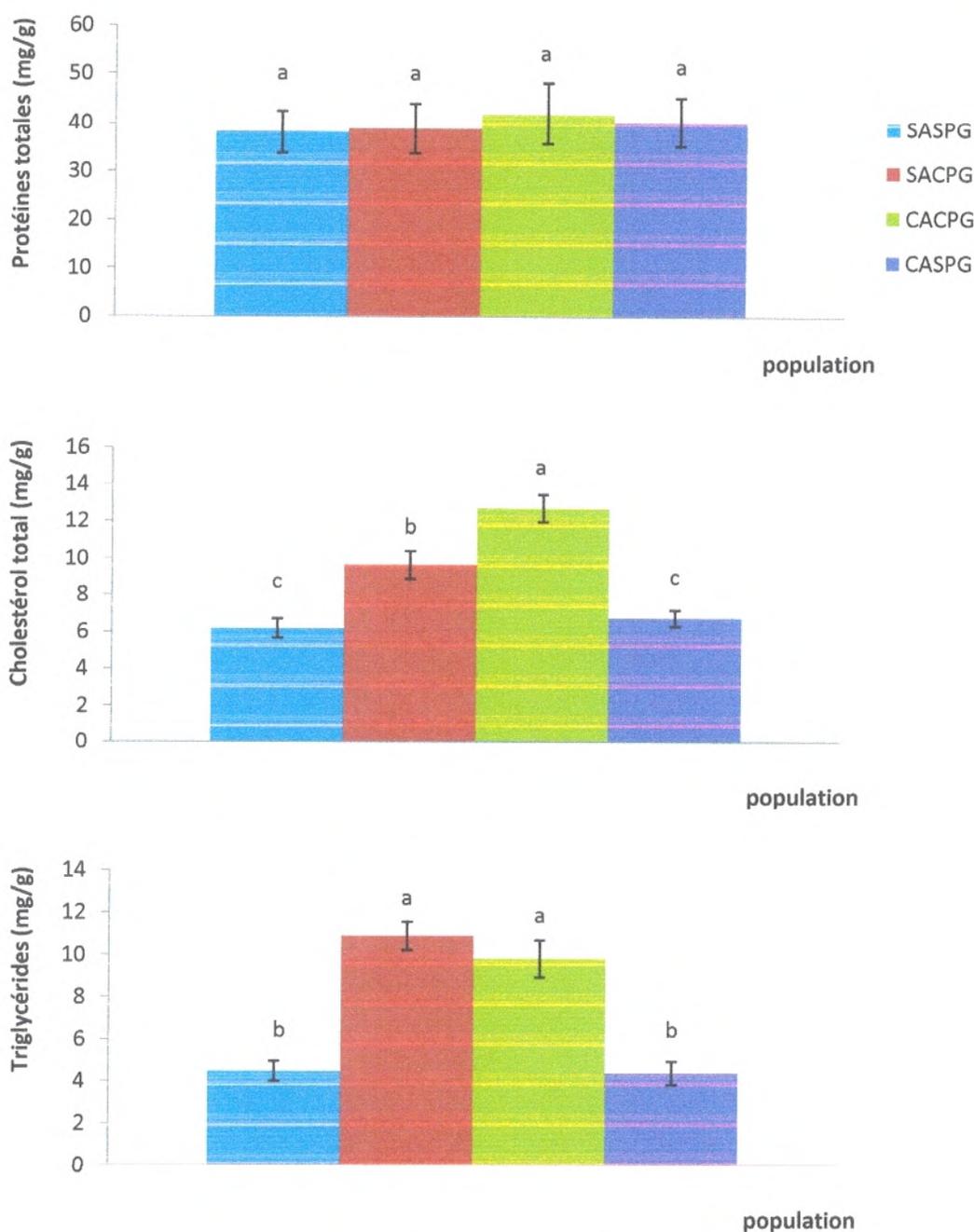


Figure 9. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g tissu) de l'intestin chez les rates à la mise bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

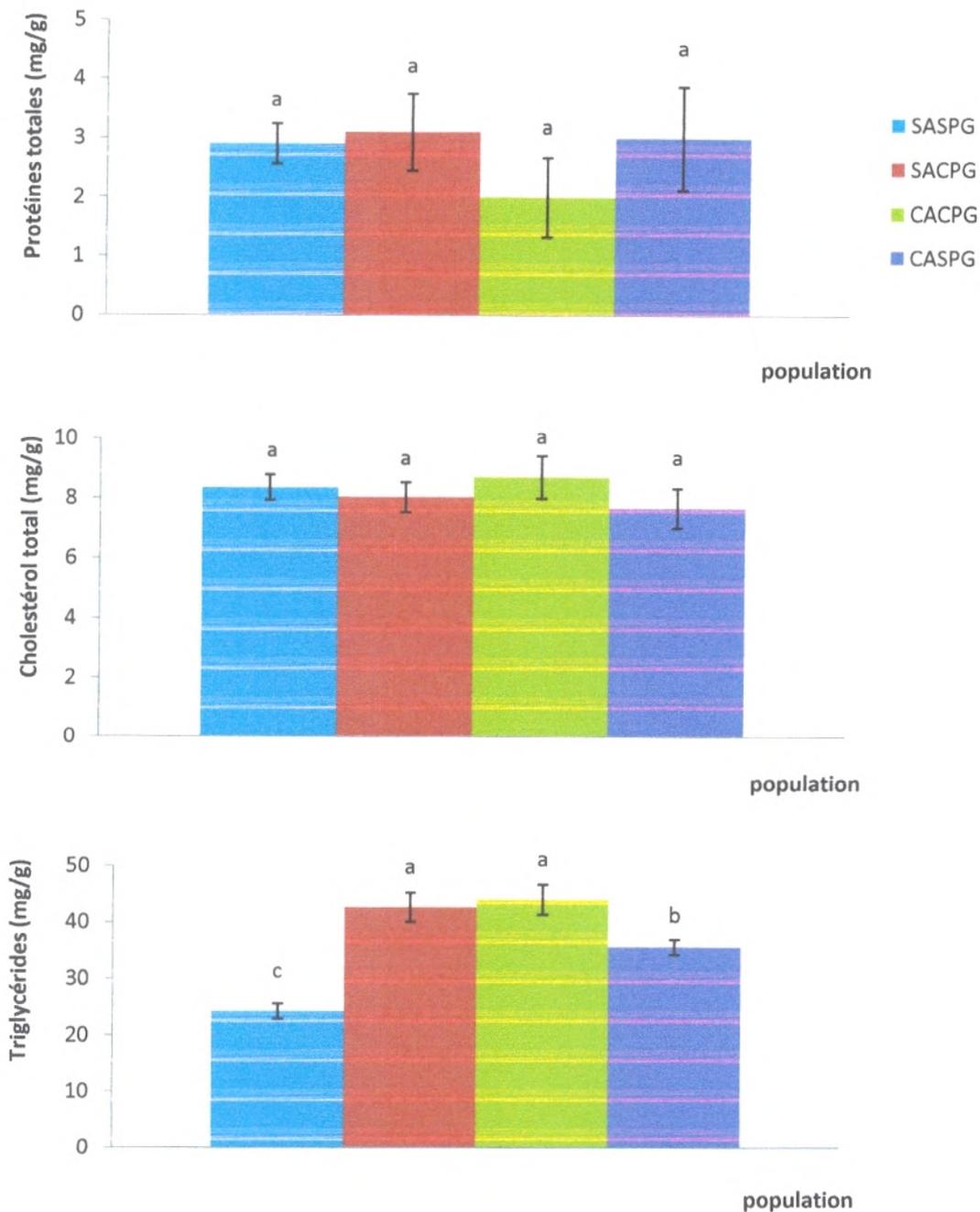


Figure 10. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g tissu) du tissu adipeux chez les rates à la mise bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

5. Marqueurs du statut oxydant chez les rates à la mis bas (Tableau A3, A4 et A5).

5.1. Statut oxydant au niveau du plasma (Tableau A3 Figure 11).

Les teneurs plasmatiques en malondialdéhyde (MDA) ne montrent aucune différence significative chez les quatre lots étudiés, tandis que les valeurs plasmatiques en hydroperoxyde (HYDP) et protéines carbonylées (PCAR) sont augmentées chez les rates CACPG, SACPG et CASPG par rapport aux rates SASPG.

5.2. Statut oxydant au niveau du lysat érythrocytaire (Tableau A4 Figure 12).

Une augmentation significative de teneurs en MDA, HYDP, et en PCAR est notée chez les rates nourries au régime cafeteria avant ou pendant la gestation (CACPG, SACPG et CASPG) par rapport aux rates sous régime standard (SASPG).

5.3. Statut oxydant au niveau des organes (Tableau A5, Figure 13-16).

Les marqueurs de statut oxydant au niveau de foie (MDA, HYDP, PCAR) sont significativement augmentés chez les rates CACPG, SACPG et CASPG par rapport aux rates SASPG (**Figure 13**).

Les teneurs musculaires en MDA et HYDP sont significativement élevées chez les rates CACPG, SACPG et CASPG par rapport aux rates SASPG. Alors que les teneurs en PCAR sont similaires chez les quatre lots étudiés (**Figure 14**).

Au niveau de l'intestin, une augmentation significative des teneurs en MDA, HYDP, PCAR est notée chez les rates CACPG, SACPG et CASPG par rapport aux rates SASPG (**Figure 15**).

Au niveau d tissu adipeux, une augmentation significative des teneurs en MDA et en HYDP est observée chez les rates recevant le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CACPG, SACPG et CASPG) par rapport aux rates recevant le régime standard (SASPG). Tandis que les teneurs en PCAR restent similaires chez les quatre lots étudiés (**Figure 16**).

5.4. Oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques (Tableau 6).

Les marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines ne montrent aucune différence significative chez les quatre lots étudiés pour le taux des diènes conjugués initial. Par contre, il y a une augmentation significative du taux maximal des diènes conjugués chez les rates CACPG, SACPG et CASPG par rapport aux rates SASPG. Aussi, il y a une diminution du T lag et du T max chez les rates sous régime cafeteria avant et pendant la gestation (CACPG, SACPG et CASPG) par rapport aux rates SASPG. Une augmentation significative du taux d'oxydation est notée chez les rates CACPG, SACPG et CASPG par rapport aux rates SASPG.

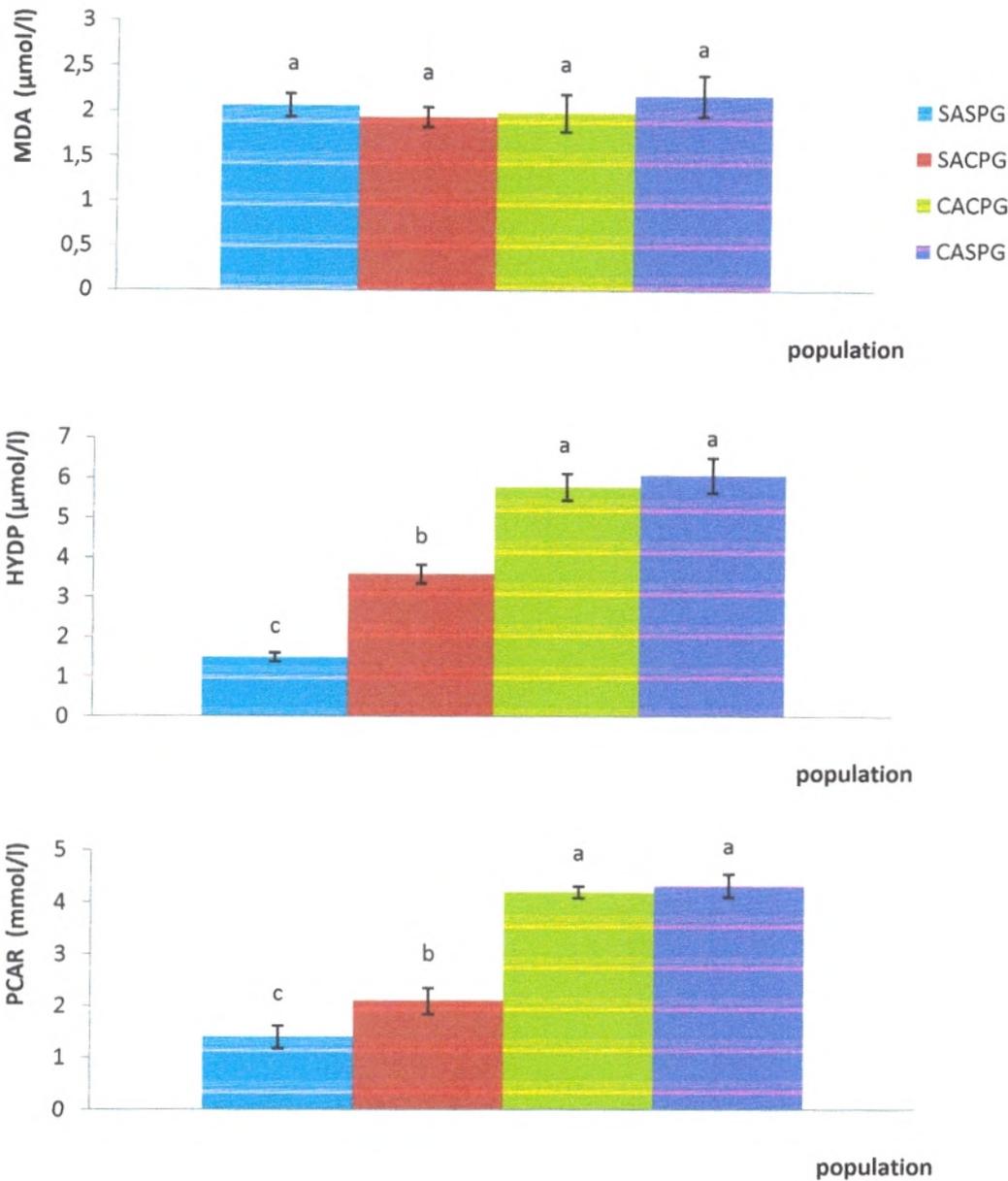


Figure 11. Marqueurs du statut oxydant au niveau du plasma chez les rates à la mis bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. MDA: malondialdéhyde plasmatique; HYDP: hydroperoxydes plasmatiques; PCAR: protéines carbonylées plasmatiques. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

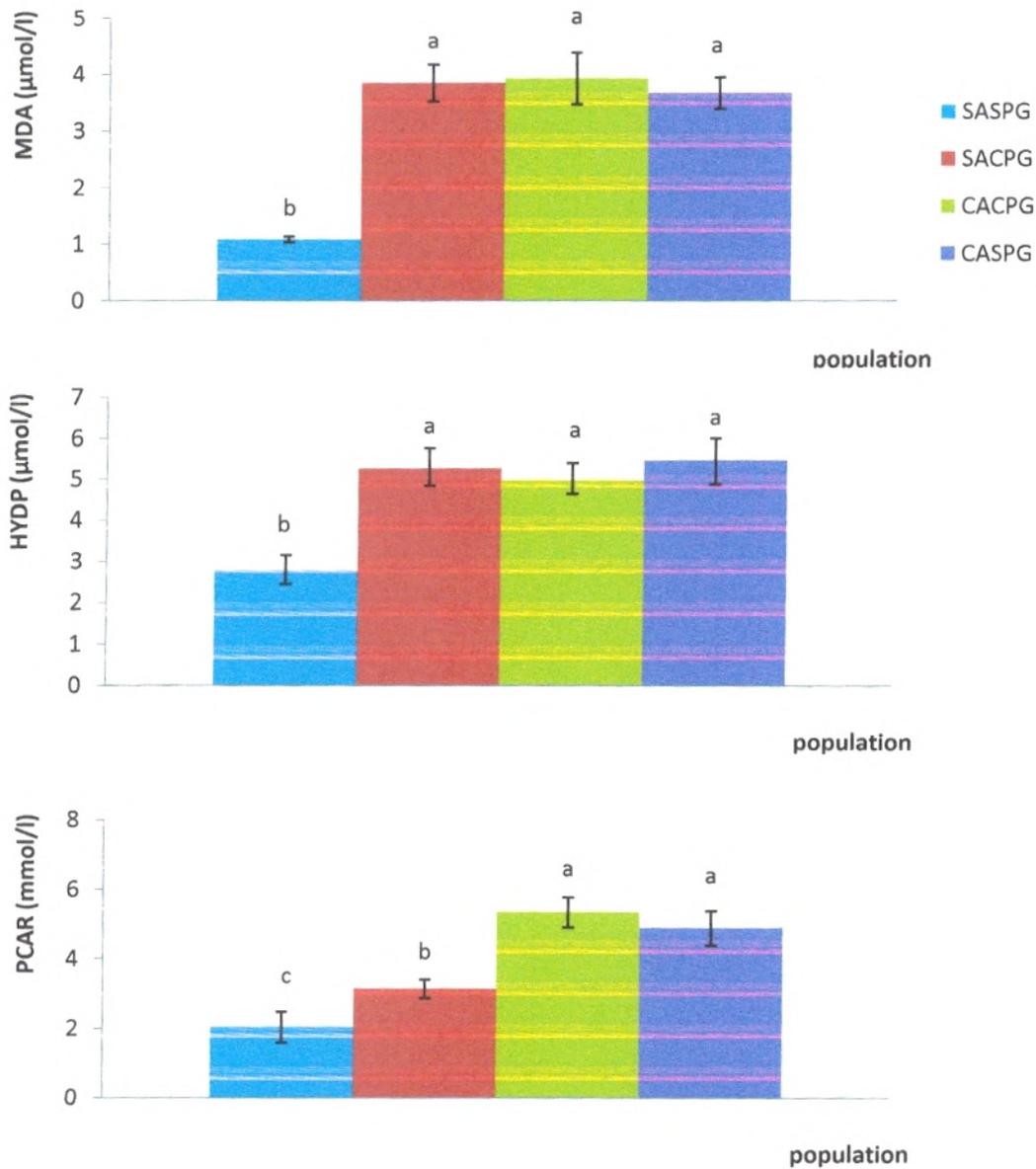


Figure 12. Marqueurs du statut oxydant au niveau du lysat érythrocytaire chez les rates à la mis bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. MDA: malondialdéhyde érythrocytaire; HYDP: hydroperoxydes érythrocytaires; PCAR: protéines carbonylées érythrocytaires. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

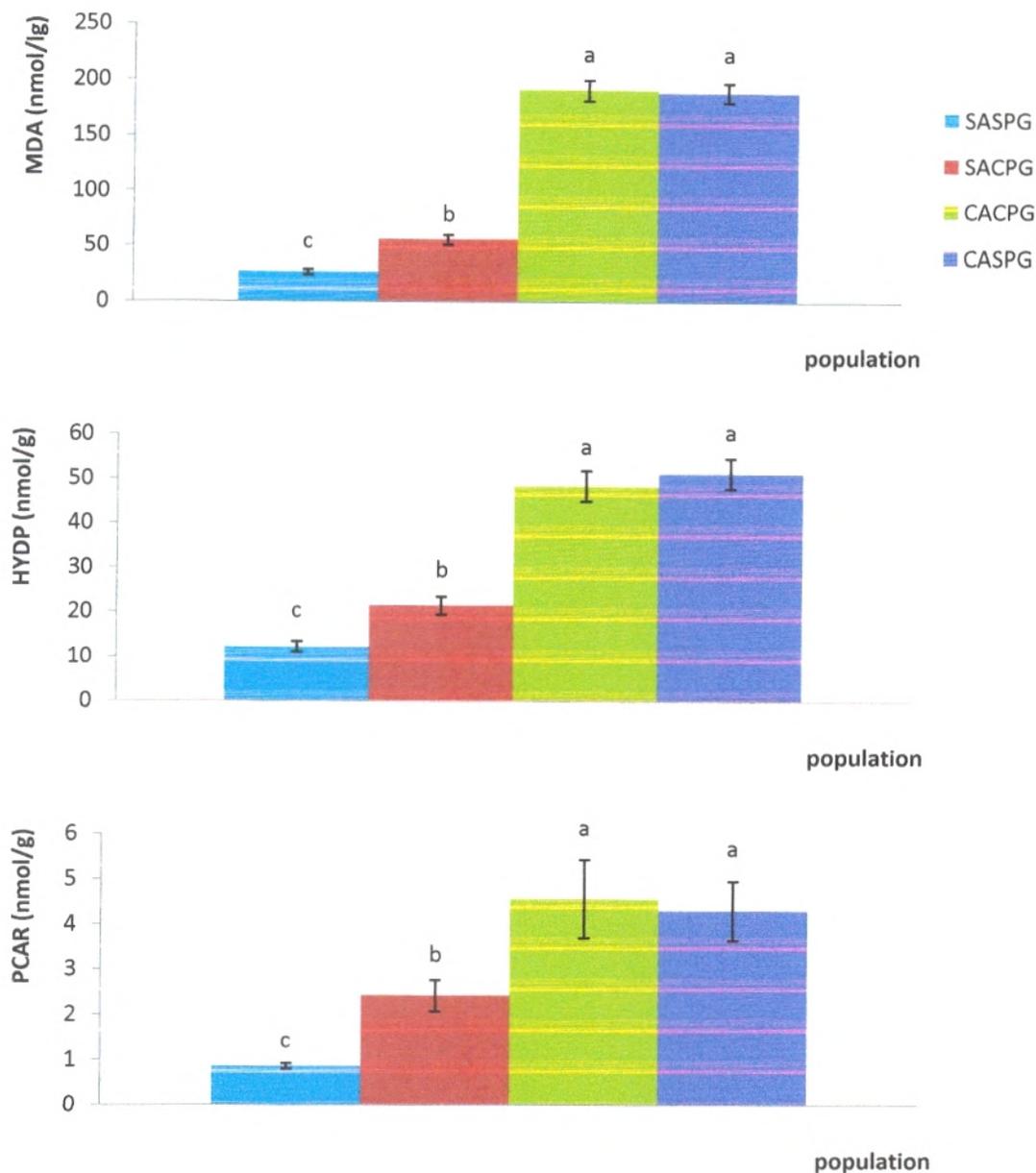


Figure 13. Marqueurs du statut oxydant au niveau du foie chez les rates à la mis bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. MDA: malondialdéhyde tissulaire; HYDP: hydroperoxydes tissulaires; PCAR: protéines carbonylées tissulaires. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

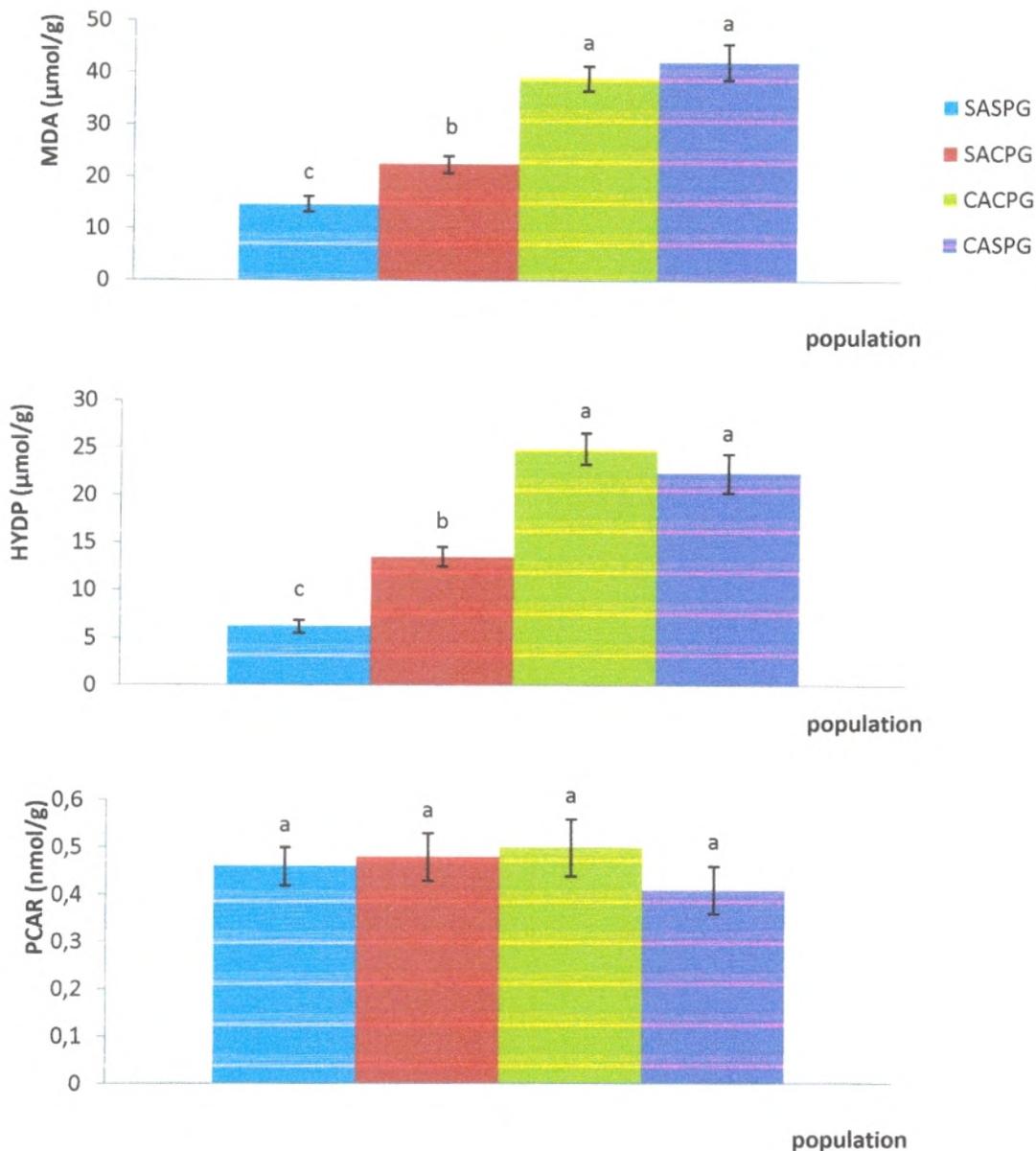


Figure 14. Marqueurs du statut oxydant au niveau du muscle chez les rates à la mis bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n= 8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. MDA: malondialdéhyde tissulaire; HYDP: hydroperoxydes tissulaires; PCAR: protéines carbonylées tissulaires. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

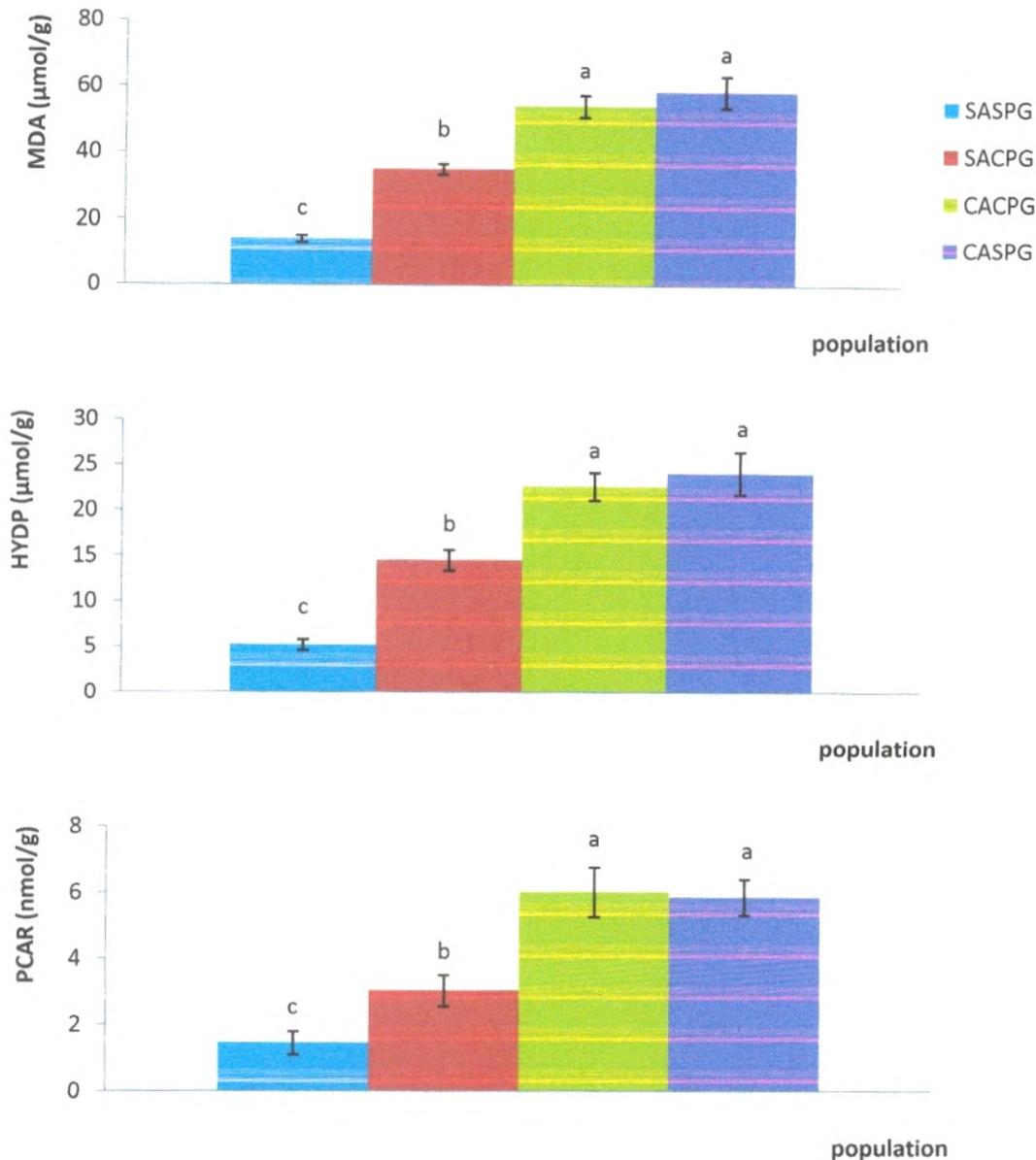


Figure 15. Marqueurs du statut oxydant au niveau de l'intestin chez les rates à la mis bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. MDA: malondialdéhyde tissulaire; HYDP: hydroperoxydes tissulaires; PCAR: protéines carbonylées tissulaires. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

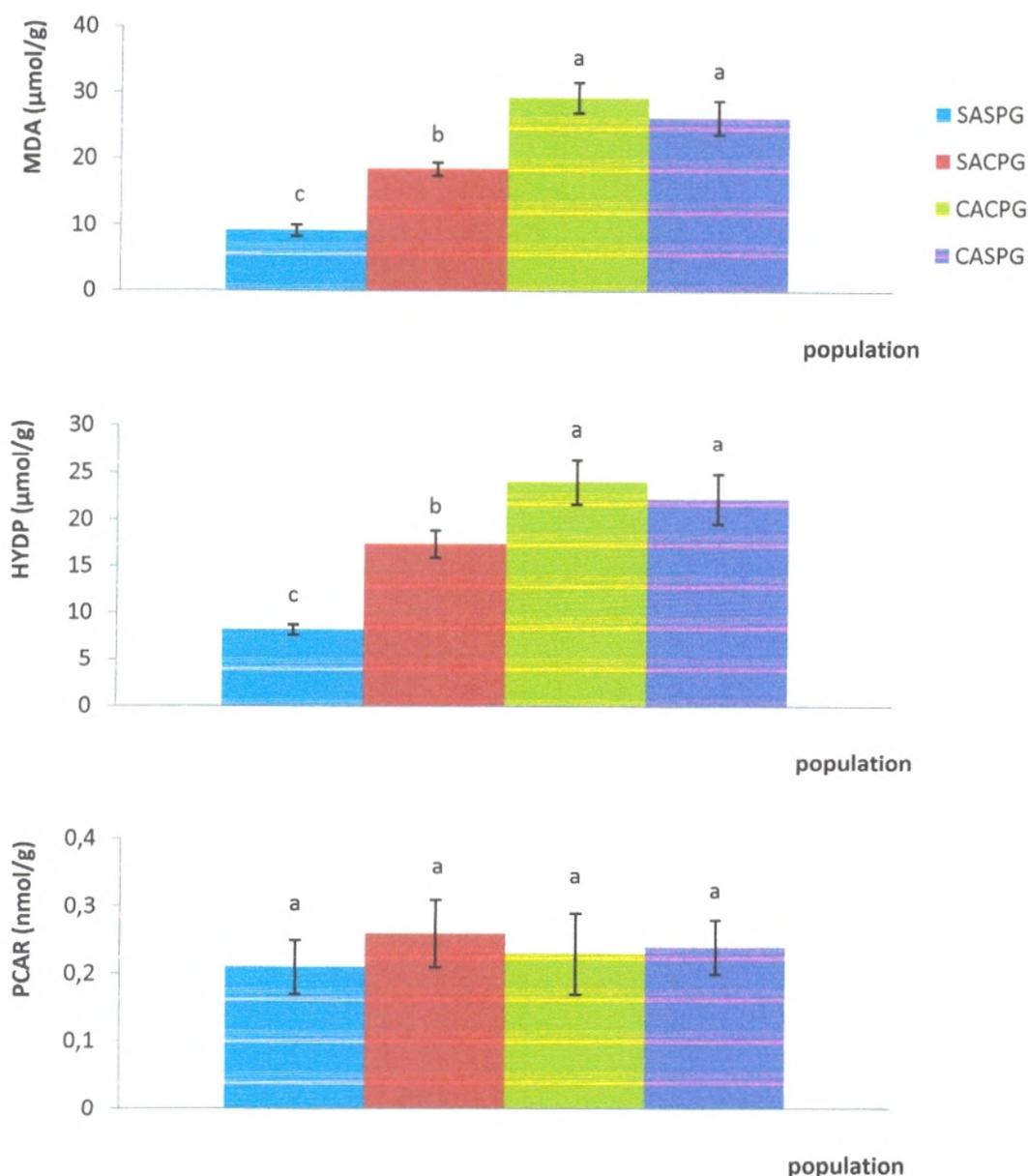


Figure 16. Marqueurs du statut oxydant au niveau d tissu adipeux chez les rates à la mis bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n= 8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. MDA: malondialdéhyde tissulaire; HYDP: hydroperoxydes tissulaires; PCAR: protéines carbonylées tissulaires. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

Tableau 6: Marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les rates à la mis bas.

	SASPG	SACPG	CACPG	CASPG	P ANOVA
DCi ($\mu\text{mol/l}$)	19,20 \pm 2,50 ^a	17,22 \pm 1,78 ^a	17,33 \pm 1,65 ^a	15,35 \pm 2,33 ^a	0,245
DCmax ($\mu\text{mol/l}$)	38,10 \pm 1,23 ^c	63,32 \pm 2,45 ^b	92,39 \pm 3,64 ^a	62,04 \pm 2,77 ^b	0,01
T lag (min)	30 \pm 1,07 ^a	10,52 \pm 0,55 ^b	10,22 \pm 0,66 ^b	11,35 \pm 1,05 ^b	0,05
T max (min)	230 \pm 11,58 ^a	150 \pm 6,75 ^b	140 \pm 7,11 ^b	146 \pm 8,50 ^b	0,05
Taux d'oxydation ($\mu\text{mol/L/min}$)	0,11 \pm 0,03 ^c	0,33 \pm 0,04 ^b	0,58 \pm 0,04 ^a	0,35 \pm 0,03 ^b	0,04

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. DCi: diènes conjugués taux initial; DCmax: diènes conjugués taux maximal après induction de l'oxydation in vitro par le CuSO_4 ; T lag: temps correspondant à la durée de la phase de Latence; T max: temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale ; Taux d'oxydation : $(\text{DCmax} - \text{DCi}) / (\text{T max} - \text{T lag})$. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

6. Marqueurs du statut antioxydant plasmatique et érythrocytaire chez les rates à la mise bas (Tableau A6, Figure 17 et 18).

Les teneurs plasmatiques en vitamine C ne montrent aucune variation significative chez les rates SACPG comparées aux rates SASPG. Par contre, elles sont significativement diminuées chez les rates CASPG et CACPG comparées aux autres lots (Figure 17).

Pour la catalase, enzyme antioxydante, son activité plasmatique ne montre aucune différence entre les quatre lots étudiés. Par contre, son activité érythrocytaire est significativement diminuée chez les rates CACPG comparées aux autres lots de rates (Figure 18).

La capacité du plasma à neutraliser les radicaux libres qui représente l'ORAC, est significativement diminuée chez les rates CACPG, SACPG et CASPG comparées aux rates SASPG. La plus faible valeur est notée chez les rates sous régime cafeteria avant et pendant la gestation.

7. Facteurs prédictifs (Tableaux 7 et 8).

L'analyse multivariée à 2 prédicteurs (régime avant et pendant la gestation) montre que les régimes consommés avant et pendant la gestation ont une importante influence sur le poids corporel, l'apport énergétique, le poids du foie et du tissu adipeux, les teneurs plasmatiques en glucose, cholestérol, triglycérides et les marqueurs de la balance oxydante/antioxydante (hydroperoxydes plasmatiques et érythrocytaires, malondialdéhyde érythrocytaire, protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires, taux d'oxydation, vitamine C, catalase et ORAC) (Tableau 4).

L'analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (Tableau 5) montre que les taux en hydroperoxydes plasmatiques et érythrocytaires, chez les rates à la mise bas, peuvent être prédits par le régime avant et pendant la gestation, le poids corporel, la glycémie et le taux en cholestérol total. Les taux en MDA érythrocytaires ont comme prédicteurs le régime et la glycémie. Les teneurs en protéines carbonylées plasmatiques sont prédites par le régime, le poids corporel et la glycémie. Par contre, les taux en protéines carbonylées érythrocytaires ont pour prédicteurs le régime et la cholestérolémie. Le taux d'oxydation montre un seul prédicteur qui est le régime avant la gestation. Les taux plasmatiques en vitamine C des rates sont prédits par le régime et par le poids corporel alors que l'activité de la catalase n'est influencée que par le régime. Les prédicteurs de l'ORAC sont le régime, le poids corporel et la glycémie.

L'analyse multivariée montre aussi que l'interaction des différents prédicteurs sur les marqueurs du stress oxydatif est très importante chez les rates à la mise bas.

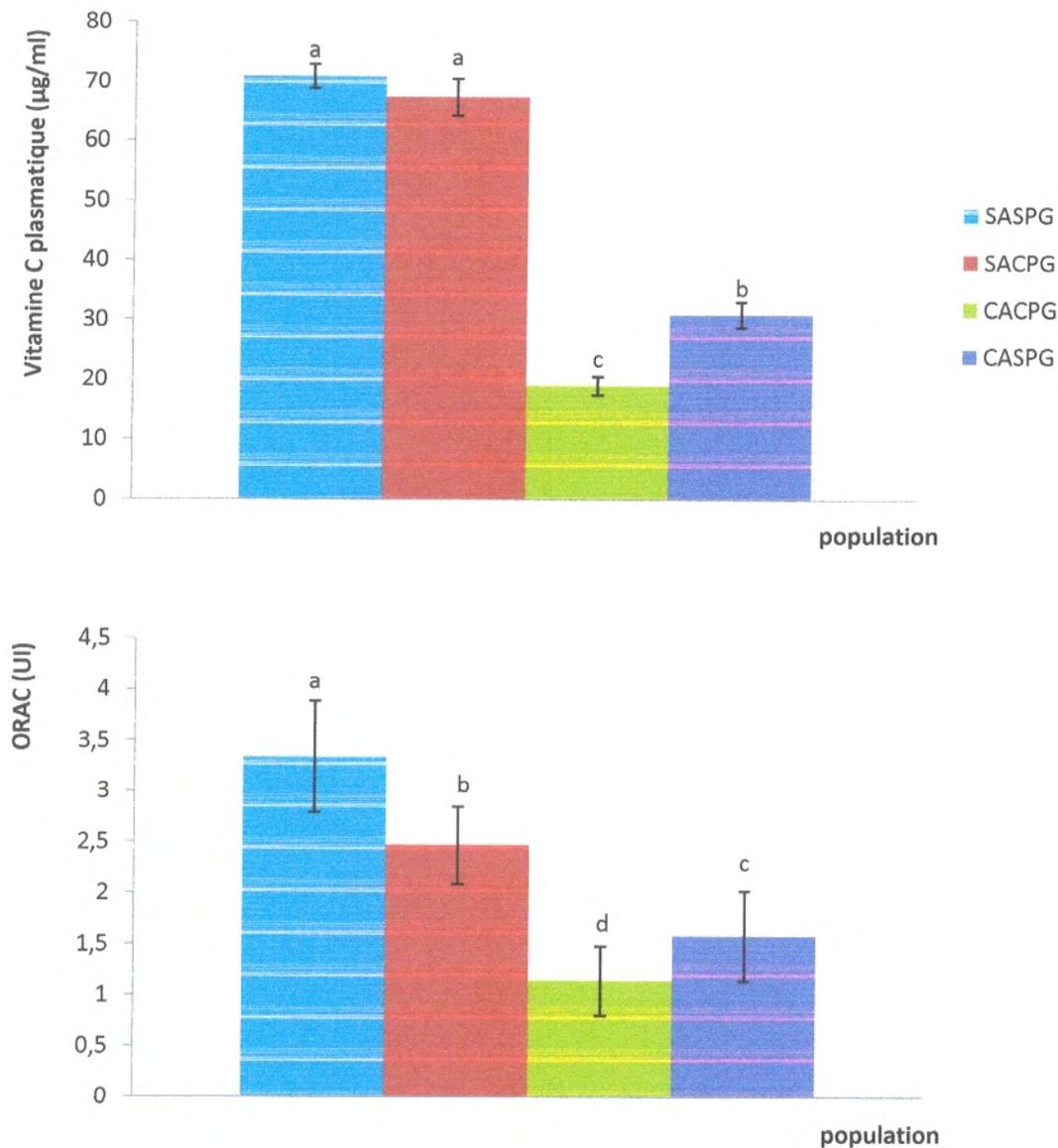


Figure 17. ORAC et teneurs en vitamine C plasmatiques chez les rates à la mis bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. ORAC : Pouvoir antioxydant total. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

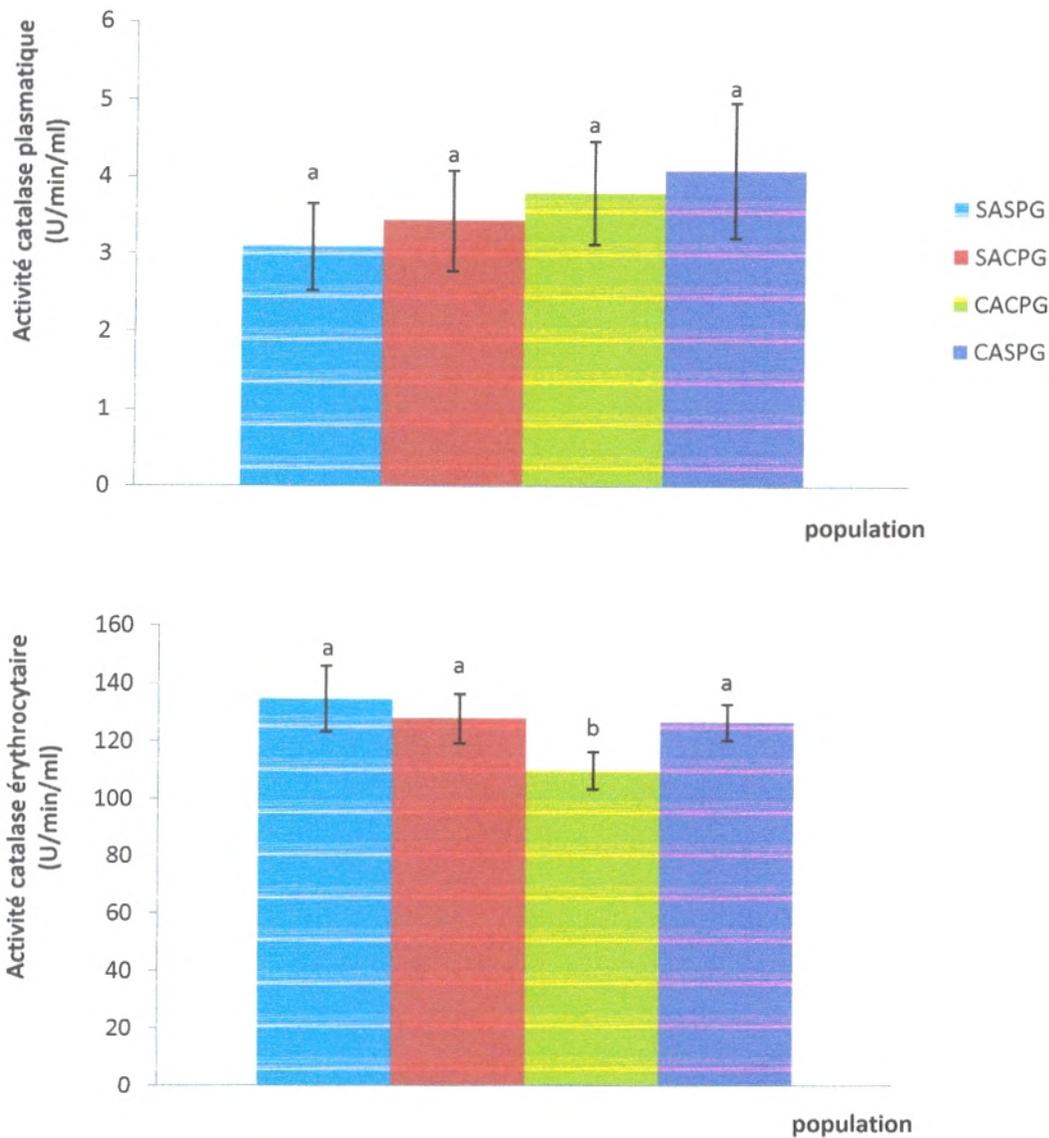


Figure 18. Activité catalase plasmatique et érythrocytaire chez les rates à la mis bas.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. ORAC : Pouvoir antioxydant total. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

Tableau 7 : Analyse multivariée à deux prédicteurs (régime avant et pendant la gestation) des paramètres métaboliques (variables dépendantes)

Variables dépendantes	Prédicteurs					
	Régime avant gestation		Régime pendant gestation		Interaction régime avant et pendant gestation	
	β (ES)	<i>P</i>	β (ES)	<i>P</i>	R^2	<i>P</i>
Poids corporel	0,118(0,06)	0,508	0,469(0,08)	0,007	0,23	0,02
Apport énergétique	0,338(0,12)	0,010	0,362(0,11)	0,010	0,88	0,0001
Poids foie	0,486(0,14)	0,004	0,427(0,12)	0,005	0,419	0,005
Poids tissu adipeux	0,332(0,08)	0,010	0,655(0,10)	0,0006	0,432	0,003
Glucose	0,345(0,03)	0,010	0,915(0,04)	0,00001	0,96	0,00001
Cholestérol	0,256(0,04)	0,020	0,893(0,05)	0,0001	0,977	0,00001
Triglycérides	0,464(0,02)	0,004	0,872(0,04)	0,0001	0,98	0,00001
Hydroperoxydes plasmatiques	0,908(0,06)	0,0001	0,267(0,04)	0,020	0,893	0,0001
Protéines carbonylées plasmatiques	0,902(0,08)	0,0001	0,022(0,01)	0,818	0,728	0,0007
Taux d'oxydation	0,704(0,06)	0,0005	0,648(0,05)	0,0006	0,922	0,00001
MDA érythrocytaire	0,562(0,10)	0,001	0,593(0,11)	0,001	0,668	0,0006
Hydroperoxydes érythrocytaires	0,542(0,13)	0,001	0,443(0,08)	0,008	0,491	0,004
Protéines carbonylées érythrocytaires	0,832(0,12)	0,0001	0,246(0,03)	0,020	0,830	0,0001
Vitamine C	0,892(0,04)	0,0001	0,289(0,03)	0,020	0,789	0,0005
Catalase	0,491(0,12)	0,003	0,559(0,10)	0,001	0,59	0,001
ORAC	0,874(0,06)	0,0001	0,350(0,05)	0,010	0,82	0,0001

L'analyse de régression multiple est réalisée grâce au logiciel STATISTICA. Dans ce modèle, les variables indépendantes ou prédicteurs sont le régime avant et pendant la gestation des rates. Les variables dépendantes ou expliquées sont les paramètres métaboliques. Seuls les paramètres métaboliques significativement différents entre les différents lots de rates sont introduits dans ce modèle. β (ES) représentent les coefficients de corrélation (erreur standard) de chaque prédicteur avec la variable dépendante. R^2 représente le coefficient de détermination et fournit le pourcentage de variance expliquée par l'ensemble des prédicteurs. Les relations sont significatives lorsque $P \leq 0,05$.

Tableau 8 : Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (régime avant et pendant la gestation et paramètres métaboliques) des marqueurs du statut oxydant/antioxydant (variables dépendantes)

Variables dépendantes	Prédicteurs							Interaction entre les prédicteurs (R^2 , P)
	Régime avant gestation	Régime Pendant gestation	Poids corporel	Glucose	Cholestérol	Triglycéride		
Hydroperoxydes plasmatiques	β (ES) p	0,874 (0,10) 0,0001	0,683 (0,08) 0,004	0,334 (0,11) 0,04	0,245 (0,06) 0,246	0,468 (0,17) 0,003	0,168 (0,06) 0,463	0,767, 0,0002
Protéines carbonylées plasmatiques	β (ES) p	0,378 0,04 0,010	0,167 0,08 0,257	0,321 0,06 0,05	0,472 0,07 0,002	0,179 0,05 0,235	0,276 0,06 0,356	0,567 0,006
Taux d'oxydation	β (ES) P	0,497 0,06 0,002	0,134 0,08 0,211	0,233 0,11 0,166	0,170 0,07 0,201	0,089 0,04 0,432	0,106 0,05 0,288	0,432 0,010
MDA érythrocytaire	β (ES) P	0,566 0,072 0,003	0,769 0,288 0,05	0,113 0,087 0,658	0,504 0,103 0,010	0,235 0,197 0,249	0,181 0,089 0,266	0,506 0,008
Hydroperoxydes érythrocytair	β (ES) p	0,355 0,103 0,03	0,823 0,189 0,01	0,304 0,187 0,140	0,472 0,104 0,02	0,563 0,128 0,04	0,062 0,031 0,438	0,432 0,010
Protéines carbonylées érythrocytaires	β (ES) P	0,427 0,091 0,010	0,739 0,239 0,002	0,388 0,217 0,128	0,163 0,083 0,322	1,423 0,432 0,001	0,243 0,188 0,342	0,406 0,02
Vitamine C	β (ES) P	0,657 0,08 0,002	0,332 0,07 0,03	0,305 0,08 0,04	0,123 0,046 0,324	0,105 0,062 0,222	0,187 0,056 0,456	0,324 0,05
Catalase	β (ES) P	0,467 0,120 0,04	0,354 0,08 0,05	0,145 0,045 0,324	0,173 0,083 0,237	0,236 0,111 0,431	0,214 0,103 0,278	0,502 0,01
ORAC	β (ES) P	0,567 0,076 0,003	0,455 0,063 0,01	0,389 0,034 0,05	0,433 0,058 0,02	0,213 0,105 0,328	0,145 0,045 0,228	0,555 0,006

L'analyse de régression multiple est réalisée grâce au logiciel STATISTICA. Dans ce modèle, les variables indépendantes ou prédicteurs sont le régime avant et pendant la gestation des rates, le poids corporel, les teneurs plasmatiques en glucose, triglycérides et cholestérol. Les variables dépendantes ou expliquées sont les hydroperoxydes et les protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires, MDA érythrocytaire, taux d'oxydation, vitamine C, catalase et ORAC. β (ES) représentent les coefficients de corrélation (erreur standard) de chaque prédicteur avec la variable dépendante. R^2 représente le coefficient de détermination et fournit le pourcentage de variance expliquée par l'ensemble des prédicteurs. Les relations sont significatives lorsque $P \leq 0,05$.

Discussion

L'augmentation de l'apport alimentaire avec une diminution de la dépense énergétique liées au style de vie moderne provoquent actuellement l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type II (Monero-Aliaga et al., 2005). Dans ce sens, une nutrition avec un régime cafeteria a été largement appliquée aux études des modèles d'animaux en raison de la similarité avec l'obésité chez l'homme (Lopez et al., 2003).

L'obésité est associée à de nombreuses maladies dont le diabète sucré, l'hypertension artérielle, la coronaropathie, les dyslipidémies et les cancers (Viner et al., 2005), et est accompagnée de l'insulinorésistance (Galassi et al., 2006). Il a été constaté que ces maladies métaboliques induisent ainsi des troubles du système oxydant / antioxydant (Merzouk et al., 2004).

L'obésité est le problème le plus commun pour les femmes enceintes. Cette obésité maternelle est associée à plusieurs complications tel que : l'hypertension artérielle, l'éclampsie, le diabète gestationnel, et la macrosomie (Walsh, 2007).

Il ne faut pas limiter la détermination des symptômes cliniques de l'obésité seulement au tissu adipeux, mais plutôt à un ensemble d'analyses et de revendications, dans les quels le foie est l'organe régulateur de la production des substrats énergétiques, le muscle et le cerveau sont les organes utilisateurs de ces substrats, le tissu adipeux est l'organe de réserve des graisses sous le contrôle d'insuline. Donc le syndrome d'insulinorésistance met en évidence les relations existantes entre le métabolisme des lipides et celui du glucose, où l'insuline semble être un agent clé de ces voies métaboliques (Boden, 2002). Le régime alimentaire influence différentes étapes des métabolismes et perturbe le système redox de l'organisme. Ainsi le but de notre travail est de déterminer les effets du régime cafeteria hyperlipidique et hypercalorique sur le métabolisme lipidique et le statut oxydant/antioxydant chez la rate avant et pendant la gestation.

L'obésité expérimentale peut être induite par une suralimentation. Les rats nourris au régime cafeteria présentent une obésité et une hyperphagie (Lopez et al., 2003). Le régime cafeteria représente un modèle fiable d'obésité pour les humains puis qu'il offre des aliments savoureux consommés par l'homme (Tschöp et Heiman, 2001).

Les rates consommant le régime standard avant la gestation et le régime cafeteria pendant la gestation (SACPG) et les rates consommant le régime cafeteria avant la gestation et le régime standard pendant la gestation (CASPG) ont une consommation alimentaire plus élevée

comparant aux rates témoins, ce qui est en accord avec les études précédentes (Bouanane et al., 2009). Cette hyperphagie observée chez les rates des lots SACPG et CASPG, provoquée par le régime cafeteria, est associée à un rapport faible de satiété.

L'élévation de l'apport énergétique observé chez les rates des lots SACPG et CASPG à la mise bas peut expliquer l'augmentation du poids corporel chez ces rates, ce qui est en accord avec d'autres études (Milagro et al., 2006 ; Bouanane et al., 2009). Ceci est lié à la composition hypercalorique du régime cafeteria.

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

L'augmentation du poids corporel des rates sous régime cafeteria est fortement associée avec une augmentation du tissu adipeux, confirmant les propriétés obésogènes du régime cafeteria (Milagro et al., 2006 ; Bouanane et al., 2009).

L'augmentation de l'apport énergétique est due à l'augmentation de l'apport alimentaire à haute densité énergétique riche surtout en lipides qui diminuent la satiété et la sensation de faim et augmentent le poids corporel.

Cependant, les rates consommant le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CACPG) ont une prise alimentaire significativement réduite comparées aux autres lots de rates. Il apparait clairement que les effets à court terme du régime cafeteria (soit avant la gestation soit pendant la gestation seulement) sont marqués par une élévation de la prise alimentaire, alors que les effets à long terme (avant et pendant la gestation) sont marqués par une réduction de la prise alimentaire. Ceci est associé à une diminution de l'apport énergétique chez les rates CACPG comparées aux rates SACPG et CASPG. Mais, cet apport énergétique chez les rates CACPG reste plus élevé que celui des rates témoins SASPG.

Nos résultats montrent que l'augmentation du poids corporel chez les rates sous régime cafeteria est associée à une élévation du poids du tissu adipeux. En effet, chez les rates SACPG ou CASPG à la mise bas, le régime cafeteria induit une accumulation du tissu adipeux comparées aux rates témoins SASPG. Cependant chez les rates CACPG, le régime cafeteria provoque une accumulation adipeuse moins importante que chez les rates SACPG

et CASPG. L'accumulation du tissu adipeux et son enrichissement en lipides est une caractérisation de l'obésité induite par le régime cafeteria, un régime hyperlipidique et hypercalorique (Ribot et al., 2008).

Au cours de l'obésité, il existe un état inflammatoire, dit de bas grade, caractérisé par une élévation systémique modérée mais chronique d'un ensemble de molécules. Les adipokines exercent des actions pro- ou anti-inflammatoires et de multiples fonctions immunes ou métaboliques, l'ensemble étant associé à une infiltration macrophagique du tissu adipeux. Ces deux éléments permettent d'envisager une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'obésité, des conséquences locales et des complications potentielles métaboliques, cardiovasculaires ou hépatiques. La prise en charge nutritionnelle permettant une réduction pondérale, même modeste, diminue de façon significative les marqueurs inflammatoires circulants, les risques associés à l'obésité et modifie le profil des gènes inflammatoires du tissu adipeux (Clément et Vignes, 2009).

Les adipokines les plus étudiées pour leurs liens avec l'homéostasie pondérale et la sensibilité à l'insuline restent la leptine (Ahima et al., 2006) et l'adiponectine (Guerre-Millo, 2007). La leptine est reconnue comme une cytokine pro-inflammatoire alors que l'adiponectine a des propriétés anti-inflammatoires et insulinosensibilisatrices. D'autres molécules comme la visfatine (Fukuhara et al., 2005), la résistine (McTernan et al., 2002) ou la récente omentine (Yang et al., 2006), sécrétées par le tissu viscéral, pourraient soit contribuer à la résistance à l'insuline (résistine, visfatine) ou au contraire faciliter l'action de l'insuline (omentine).

Les relations précises entre l'importance de l'accumulation macrophagique dans les différents dépôts de tissu adipeux et les modifications de sensibilité à l'insuline sont à préciser chez l'homme. L'accumulation macrophagique qui est beaucoup plus importante dans le tissu viscéral (Concello et al., 2006) que dans le tissu sous-cutané pourrait expliquer certains des risques associés à l'accumulation de graisse intra-abdominale. Ils ont montré une relation entre l'accumulation de macrophages dans le tissu omental et la fibro-inflammation hépatique. Cette relation serait indépendante de la résistance à l'insuline chez des patients massivement obèses (Keophiphath et al., 2009). Dans une étude récente, les niveaux d'expression géniques et protéiques d'MCP-1 et de CSF-1 étaient associés à cette infiltration macrophagique chez l'obèse (Harman-Boehm et al., 2007). Le tissu adipeux viscéral étant drainé par le système porte, il n'est pas exclu que des adipokines délivrées par le tissu adipeux viscéral puissent contribuer à altérer les fonctions hépatiques ou à leur aggravation.

Des différences pourraient exister entre l'homme et les modèles animaux (rongeurs). La spécificité, si elle existe, de chacune de ces molécules dans le développement des complications systémiques n'est pas encore déterminée.

Le tissu adipeux a été considéré comme organe relativement inerte stockant de l'énergie sous forme de triglycérides. Les travaux de ces dernières années montrent que le tissu adipeux sécrète une vaste gamme de peptides d'actions variées et multiples (Hellstrom et al., 2004). En effet, certains de ces peptides peuvent jouer un rôle dans l'état inflammatoire chronique qui caractérise l'obésité telle que la leptine et l'adiponectine (Ouchi et al., 2000). L'hyperleptinémie est secondaire à l'accumulation du tissu adipeux, puisque la leptine est sécrétée par les cellules adipeuses de façon proportionnelle à la masse grasse (Bravo et al., 2006). La leptine et l'insuline sont maintenant nommés les signaux périphériques, leurs cibles sont les sites régulateurs hypothalamiques responsables de la modulation de l'appétit (Hellstrom et al., 2004). Une résistance à l'effet régulateur de ces deux hormones se traduit par une augmentation de la consommation alimentaire et par conséquent l'installation de l'obésité.

Le TNF-alpha est une cytokine pro-inflammatoire produite par de nombreuses cellules et principalement par les macrophages et les lymphocytes. Il est aussi produit par le tissu adipeux, mais probablement en faible quantité chez l'homme. Le TNF-alpha a été largement impliqué comme acteur majeur de la physiopathologie de l'insulinorésistance chez le rongeur (Hotamisligil, 1993). Le TNF-alpha, surexprimé dans le tissu adipeux de différents modèles animaux d'obésité, a été considéré il y a une douzaine d'années comme une molécule faisant le lien entre inflammation et obésité. Le TNF-alpha recombinant altère la sensibilité à l'insuline de cellules ou d'organismes entiers, et les souris déficientes en TNF-alpha ou en récepteurs du TNF-alpha présentent une sensibilité accrue à l'hormone par rapport aux animaux témoins (Hotamisligil, 1993 ; Uysal et al., 1997). La surexpression de TNF-alpha par le tissu adipeux des modèles animaux d'obésité contribue ainsi très vraisemblablement à l'insulinorésistance. Des études récentes suggèrent que l'IL-6 pourrait être impliquée dans l'insulinorésistance et ses complications (Bastard et al., 2002).

La réduction pondérale même modeste améliore les complications liées à l'obésité (Kopelman, 2007). De nombreuses études montrent que la diminution des apports alimentaires (régime réduit en calories) et l'augmentation de l'activité physique sont des facteurs réduisant l'inflammation systémique. Lors de la perte de poids, variant suivant les études de 5 à 30%, on observe une réduction de nombreuses molécules de l'inflammation, de

facteurs de risques endothéliaux et l'augmentation de l'adiponectine dont les modulations sont associées plus particulièrement à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (Esposito et al., 2003).

Le muscle squelettique sert non seulement à produire les mouvements et la force, mais il est aussi un organe métabolique majeur responsable de 70-80% de la stimulation d'insuline par l'apport en glucose du corps entier. Le muscle squelettique est un autre site de stockage d'acides gras, cependant l'accumulation lipidique intra-myocyte perturbe la sensibilité à l'insuline normale du muscle et donc constitue un marqueur fiable de la résistance à l'insuline du corps entier (Hegarty et al., 2003). Nos résultats montrent que le poids moyen du muscle n'est pas affecté par la consommation du régime cafeteria avant et/ou pendant la gestation. De plus, le poids moyen des autres organes (intestin, cœur, rein, cerveau, rate) ne varie pas significativement entre les quatre lots de rates étudiées. Cependant, le poids du foie est significativement plus élevé chez les rates SACPG, CASPG et CACPG que celui des rates témoins SASPG. Ceci est en faveur de l'hypothèse que le régime cafeteria affecte le métabolisme hépatique (Milagro et al., 2006).

Nos résultats montrent que le régime cafeteria consommé avant et/ou pendant la gestation induit des modifications glucidiques et lipidiques chez la rate, associées à un stress oxydatif évident.

L'obésité est associée à un métabolisme glucidique et lipidique anormal, à un risque cardiovasculaire élevé et à un stress oxydatif (Van Gaal et al., 1995). La compréhension des mécanismes à la base des anomalies associées à l'obésité peut constituer des pistes de prévention d'ordre nutritionnelle à fin de ralentir la progression de cette maladie. Cependant le suivi des modifications est difficile chez l'homme en raison de la durée longue des différentes étapes de la vie. Pour cela, le modèle animal d'obésité nutritionnelle avant et pendant la gestation, utilisé dans notre travail, permet de mieux comprendre les altérations métaboliques au cours de la grossesse.

La gestation est caractérisée par d'importants ajustements physiologiques liés au développement du fœtus et à l'apparition d'un nouveau secteur circulatoire avec un état de vasodilatation majeur, afin d'améliorer la perfusion du territoire fœto-placentaire. Pour assurer un apport nutritif plus important au fœtus, la sensibilité à l'insuline change pendant le développement de la grossesse avec installation d'une insulino-résistance progressive qui conduit à la fin de la gestation à une élévation de la glycémie et des lipides plasmatiques

(Bouanane et al., 2009). L'insulinorésistance ainsi résulte de l'action des hormones placentaires (Ryan, 2003). Elle est majorée par une obésité, ou une inactivité maternelle. Elle entraîne une augmentation progressive des besoins en insuline, le pancréas augmente donc sa production d'insuline pour maintenir une glycémie normale. Cet hyperinsulinisme est en fait initié très tôt durant la grossesse, sous l'effet de l'augmentation brutale des œstrogènes maternels dont l'effet stimulant de l'insulinosécrétion est bien connu (Bouanane et al., 2009).

Il est à noter qu'un déséquilibre dans l'apport alimentaire a le potentiel de causer des altérations métaboliques maternels (Ashworth, 2001). Les concentrations sériques en glucose, en cholestérol total et en triglycérides sont significativement élevées chez les rates SACPG, CACPG, CASPG à la mise bas comparées aux rates témoins SASPG. Nos résultats sont en accord avec des études précédentes montrant que le régime cafeteria provoque une augmentation des taux sériques en glucose (Milagro et al., 2006), en cholestérol et en triglycérides (Bouanane et al., 2009).

Les modifications lipidiques notées chez les rates SACPG, CACPG, CASPG montrent que le régime cafeteria induit une obésité associée à une hyperlipidémie. Les rates présentent une augmentation des teneurs sériques en triglycérides (TG) et en cholestérol total (CT). L'hypertriglycéridémie correspond soit à une surproduction hépatique des TG-VLDL suite à une augmentation du flux de glucose et acides gras au foie, ainsi qu'une résistance hépatique à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la sécrétion des VLDL (Verges, 1999), soit à une réduction du catabolisme de ces lipoprotéines par la lipoprotéine lipase (LPL) enzyme responsable du catabolisme des VLDL qui est réduite en cas d'obésité (Eckel et al., 1995). De plus, il a été démontré que l'activité de la LPL est réduite au cours de la grossesse suite à l'insulinorésistance (Herrera, 2000).

La protéine C réactive (CRP) est une protéine synthétisée au niveau du foie. Elle varie significativement dans les désordres d'origine inflammatoire et dans les situations d'hyperréactivité immunitaire (Tiejiani et al., 2002). Plusieurs études cliniques et épidémiologiques ont montré que des élévations modérées de la CRP, même dans les limites des valeurs habituelles, sont considérées comme un facteur prédictif et indépendant des maladies cardiovasculaires et peuvent représenter un important précurseur du diabète de type 2 et de développement d'un syndrome métabolique (Katherine et al., 2002). En effet, des études récentes ont rapporté une association possible entre les différents facteurs favorisant l'insulinorésistance et certains marqueurs de la réaction inflammatoire.

Le glucose peut jouer un rôle essentiel dans l'inflammation. En effet, des études récentes *in vitro* ont montré que l'hyperglycémie stimule la production des cytokines pro-inflammatoires par les monocytes, l'hyperglycémie peut agir par un mécanisme oxydatif en augmentant la sécrétion d'IL6 et de TNF qui contrôlent la synthèse hépatique de la CRP (Noriyuki et al., 2005 ; Katherine et al., 2002). Il a été récemment rapporté que la présence d'un état inflammatoire traduit par des élévations même modérées des valeurs de la CRP représente un facteur prédictif du développement du diabète de type 2 (Frank et al., 2004). Dans ce contexte, une étude menée par Frank a montré une relation significative entre les taux de CRP et de fibrinogène, d'une part, et le développement du diabète de type 2, d'autre part. Dans une étude menée sur 737 sujets de sexe féminin, la CRP représente un bon marqueur indépendant et prédictif du diabète de type 2. Cette relation entre CRP et diabète est comparable à l'association entre CRP et maladies cardiovasculaires (Frank et al., 2004).

Cette relation entre la CRP et l'insulinorésistance peut être expliquée par la sécrétion par le tissu adipeux des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF et l'IL6 qui sont à l'origine du contrôle de la synthèse hépatique de la CRP (Eun et al., 2005). En effet, l'administration de l'IL6 recombinante humaine induit une hyperglycémie et une hyperinsulinémie compensatrice : deux marqueurs biologiques de l'insulinorésistance (Katherine et al., 2002). Le TNF peut jouer un rôle indirect dans l'insulinorésistance par l'augmentation de l'oxydation des acides gras libres et la stimulation des hormones de contre régulation de l'insuline. Il peut agir directement en exerçant un effet inhibiteur sur le transport du glucose ou en agissant sur les récepteurs à l'insuline au niveau du tissu adipeux et du muscle squelettique favorisant ainsi l'insulinorésistance associée à l'obésité et au diabète de type 2 (Katherine et al., 2002 ; Frank et al., 2004). Ainsi les rates sous régime cafeteria, dans notre travail, peuvent avoir des anomalies au niveau des cytokines de l'inflammation ce qui aggrave l'insulinorésistance.

L'insulinorésistance et les taux d'œstrogènes élevés au cours de la gestation sont aussi considérés responsables de cette hyperlipidémie, accentuée en cas d'obésité humaine ou expérimentale (King, 2006).

Nous avons constaté que l'obésité maternelle due au régime cafeteria provoque des altérations lipidiques chez les rates ; ce qui est en accord avec d'autres études (Merzouk et al., 2003).

Il est à noter que les rates consommant le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CACPG) présentent des altérations glucidiques et lipidiques plus accentuées que celle des rates consommant le régime cafeteria soit avant, soit pendant la gestation (SACPG et CASPG). Ainsi, les effets à long terme du régime cafeteria sont marqués par une aggravation des troubles métaboliques chez la rate.

Nos résultats montrent aussi que le régime cafeteria induit une accumulation du cholestérol et des triglycérides au niveau des organes, particulièrement au niveau du foie pour le cholestérol, et au niveau du tissu adipeux pour les triglycérides. De plus, on note une accentuation des dépôts lipidiques dans les organes chez les rates CACPG par rapport aux autres lots de rates.

Nos résultats montrent que le régime cafeteria induit une altération du système redox plasmatique, érythrocytaire et tissulaire chez la rate gestante. Différentes études montrent que l'obésité est associée à une augmentation du stress oxydatif et de la peroxydation lipidique (Khan et al., 2006 ; Vincent et Taylor, 2006). Chez les obèses, l'augmentation des dégâts causés par un stress oxydatif peut être la conséquence d'une hyperglycémie, hyperlipidémie, augmentation des taux lipidiques des tissus, des systèmes de défenses inadéquats, augmentation des taux de radicaux libres et d'une inflammation chronique (Vincent et Taylor, 2006).

Le stress oxydatif est lié à un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène et les systèmes de défenses, impliqué dans plusieurs maladies comme l'athérosclérose, le diabète, et l'obésité (Khan et al., 2006). De plus, les radicaux libres sont impliqués dans l'étiologie d'accouchement prématuré, l'éclampsie, et les infections maternelles (Wijnberger et al., 2003).

Plusieurs études ont reporté des conclusions contradictoires concernant le statut antioxydant au cours de l'obésité (Khan et al., 2006).

Les radicaux libres ont un rôle important dans la reproduction, la nidation de l'œuf fécondé et le développement de l'embryon (Aurousseau et al., 2004). Ils jouent un rôle important dans la gestation, mais un déséquilibre dans la production des RL peut conduire à l'altération de l'organisme de la mère (Myatt et Cui, 2004).

Il est généralement admis que l'état inflammatoire est la conséquence de la présence de l'obésité (Moreno-Aliaga et al., 2005). Cependant, une inflammation chronique dans le tissu

adipeux joue un rôle important dans le développement d'une insulino-résistance (Xu et al., 2003).

Contrairement, l'insuline apparaît comme un anti-inflammatoire : elle réprime la génération des espèces réactives de l'oxygène et les NADPH oxydases (Dandona et al., 2001). Dans ce cas, le régime cafeteria accompagné de l'obésité et de la résistance à l'insuline peut être caractérisé par un stress oxydatif et inflammatoire. Quelques études indiquent que le stress oxydatif peut être la cause déclenchant le statut pro-inflammatoire (Dandona et al., 2001 ; Trayhurn et Wood, 2004). Ces données suggèrent que l'état pro-inflammatoire des individus obèses est probablement dû à l'apport nutritionnel excessif chronique (Dandona et al., 2004).

Le stress oxydatif est corrélé à l'indice de masse corporelle (IMC) chez les sujets obèses (Uzun et al., 2004). La consommation accrue de glucose augmente les espèces réactives de l'oxygène dans les leucocytes (Mohanty et al., 2000) et les adipocytes (Talior et al., 2003). De plus le stress oxydatif dans l'obésité peut être généré par une hypoxie dans les adipocytes (Trayhurn et Wood, 2004) ou par l'aggravation de l'oxydation des éléments nutritifs, comme elle est observée après une consommation du glucose (Talior et al., 2003).

Dans notre étude, le stress oxydatif est évident au niveau circulatoire et cellulaire chez les rates consommant le régime cafeteria. Le foie est l'organe régulateur de l'homéostasie énergétique. D'après les résultats précédents, le régime cafeteria a un effet sur la génération du stress oxydatif au niveau du foie (Dobrian et al., 2001).

Dans notre étude, le malondialdéhyde (MDA), un composé cancérigène et mutagène, est connu comme le produit majeur de la peroxydation lipidique (Frang et al., 1996), marqueur du stress oxydatif. Sa concentration est élevée chez les rates consommant un régime hypergras par rapport aux rates sous régime standard au niveau des érythrocytes, du foie et des autres organes à la mise bas. Il existe une corrélation positive entre l'augmentation du poids corporel et les taux hépatiques en MDA (Milagro et al., 2006).

Le stress hépatique contribue aux désordres métaboliques du foie et à l'aggravation du syndrome métabolique qui est accompagné d'une stimulation de l'estérification des acides gras du tissu adipeux. Les calories consommées sont impliquées dans l'augmentation du poids corporel ou dans l'apparition du syndrome métabolique, mais d'autres facteurs tels que le stress oxydatif peuvent jouer un rôle (Milagro et al., 2006).

De plus, des résultats conflictuels sont observés concernant la peroxydation au niveau du foie. Dans une étude récente, une élévation du MDA hépatique chez des modèles d'obésité génétique (fa/fa) nourries avec un régime hyperlipidique a été remarquée comparés aux rats fa/fa nourries avec le régime standard (Carmiel-Haggai et al., 2005). Cependant chez d'autres modèles d'obésité, la peroxydation lipidique au niveau du foie n'est pas altérée (Furukawa et al., 2004). Par conséquent, le rôle du stress oxydatif dans le foie, un organe chef régulateur du métabolisme corporel, reste à clarifier.

Les hydroperoxydes, un autre marqueur de l'oxydation des lipides, sont aussi augmentés chez les rates consommant le régime cafeteria avant et/ou pendant la gestation. Cette élévation est observée au niveau du plasma, des érythrocytes et des organes.

Les protéines carbonylées (PCAR) sont produites par l'oxydation des protéines, et peuvent être utilisées comme marqueurs des protéines oxydées. Elles représentent un signe de dégâts des tissus causés par le stress oxydatif ou la surcharge en hydrate de carbone ou les deux ensembles (Mayne, 2003). Le contenu des PCAR reflète le stress oxydatif que les animaux ont subi pendant une longue période. Une augmentation significative des teneurs en protéines carbonylées plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires (foie, intestin) est observée chez les rates nourries au régime cafeteria comparées aux rates témoins à la mise bas. Ces données sont en accord avec d'autres études (Uzun et al., 2007 ; Bouanane et al., 2009) qui montrent que les teneurs en PCAR augmentent chez les rats obèses.

L'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux (cuivre), est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation des diènes conjugués. 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).

L'oxydation des lipoprotéines est considérée comme un marqueur du stress oxydatif.

Le taux des diènes conjugués maximal est plus élevé chez les rates nourries au régime cafeteria par rapport aux rates témoins nourries au régime standard (SASPG). Le temps maximal d'oxydation (T max) et le temps de latence (T lag) sont significativement diminués chez les rates consommant le régime cafeteria par rapport à leurs témoins. Ce qui montre une oxydation plus rapide 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 (Sutherland et al., 2007) . Nos résultats sont en accord avec d'autres études (Kelishadi et al., 2007 ; Vincent et al., 2007 ; Uzun et al., 2007) qui montrent que l'obésité augmente le stress oxydatif par augmentation de l'oxydation des lipoprotéines. Le régime cafeteria induit donc une élévation de l'oxydation des lipoprotéines, très accentuée lorsque le régime est consommé avant et pendant la gestation (CACPG).

D'après nos résultats, les teneurs plasmatiques en vitamine C sont similaires chez les rates SACPG avec celles des témoins SASPG, tandis qu'elles sont diminuées chez les rates CACPG et CASPG. Nos résultats sont pas en accord avec d'autres études (Bouanane et al., 2009) qui montrent une diminution des taux plasmatiques en vitamine C au cours de l'obésité.

La consommation à long terme du régime cafeteria (CACPG) entraîne une réduction importante des taux plasmatiques en vitamine C chez la rate gestante.

D'après notre étude, chez nos modèles d'animaux, les mécanismes de défense enzymatique antioxydants ne sont pas altérés en réponse à la génération des radicaux libres. Les rates nourries au régime cafeteria ont une activité de la catalase érythrocytaire et plasmatique similaire à celles des rates témoins, à l'exception d'une faible activité de la catalase érythrocytaire observée chez les rates consommant le régime avant et pendant la gestation (CACPG). Ces résultats ne concordent pas avec ceux de Bouanane et al. (2009) qui ont montré une activité de la catalase réduite au niveau du plasma mais augmentée au niveau du foie, du muscle et du tissu adipeux chez les rates nourries au régime cafeteria.

Les enzymes antioxydantes peuvent être inactivées dans des conditions de stress oxydatif élevé. Les espèces réactives de l'oxygène sont parfois produites en faible quantité ce qui permet de les neutraliser par les systèmes de défense enzymatiques. En outre, les espèces réactives de l'oxygène stimulent souvent la production des molécules antioxydantes (Bouanane et al., 2009). Si le stress perdure et produit de façon massive les radicaux libres, les enzymes antioxydantes seront détruites et leurs concentrations chuteront. Plusieurs auteurs rapportent des activités des enzymes antioxydantes différentes au cours de l'obésité, indiquant soit une diminution soit une élévation (Mayne, 2003 ; Khan et al., 2006 ; Vincent et Taylor, 2006).

L'ORAC représentant le pouvoir antioxydant total est formulé comme l'action commutative de tous les antioxydants qui se trouve dans le plasma (Frankel et Finley, 2008). Cependant,

l'évaluation *in vitro* de la capacité totale antioxydante par des protocoles utilisant un générateur d'oxydant et une inhibition relative après addition d'antioxydants ne reflète pas l'activité antioxydante réelle du complexe biologique (Sies, 2007).

Nos résultats montrent qu'il y a une réduction du pouvoir antioxydant total (ORAC) exprimé en UI chez les rates recevant le régime cafeteria (SACPG, CACPG, CASPG). Ces résultats sont en accord avec les résultats obtenus par d'autres études (Milagro et al., 2006 ; Bouanane et al., 2009). Les valeurs les plus faibles de l'ORAC sont observées lorsque le régime cafeteria est consommé avant et pendant la gestation (CACPG).

La diminution de l'ORAC est associée à une augmentation des taux des marqueurs du stress oxydatif, tels que les HYDP et PCAR. Il y a une association entre l'adiposité et la résistance à l'insuline (Baron, 2001), tout comme la relation entre la résistance à l'insuline et le stress oxydatif chez les adultes (Urakawa et al., 2003). En outre, l'augmentation du stress oxydatif dans l'obésité peut être générée par l'aggravation de l'oxydation des nutriments (Unger, 2003).

Ainsi les résultats de notre étude montrent que la consommation du régime cafeteria avant et/ou pendant la gestation induit des altérations métaboliques et une perturbation du système redox chez la rate. Les effets à long terme, c'est-à-dire avant et pendant la gestation sont marqués par une aggravation des troubles métaboliques et du stress oxydatif. L'analyse multivariée à deux facteurs, prenant en compte le régime alimentaire avant et pendant la gestation comme prédicteurs des paramètres métaboliques, montre que le régime alimentaire a une influence importante sur le poids corporel, l'apport énergétique, les concentrations plasmatiques en glucose, cholestérol, triglycéride et les marqueurs de la balance oxydante/antioxydante (hydroperoxydes plasmatiques et érythrocytaires, MDA érythrocytaire, protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires, taux d'oxydation, vitamine C, catalase et ORAC). Ces résultats sont en accord avec d'autres études (Taylor et poston, 2007).

L'analyse multivariée, à plusieurs prédicteurs, montre qu'en plus du régime alimentaire avant et pendant la gestation, le poids corporel, la glycémie, la cholestérolémie et la triglycéridémie peuvent prédire les altérations du système redox chez la rate (MDA, HYDP, PCAR, et l'ORAC). Les taux en hydroperoxydes plasmatiques et érythrocytaires, chez les rates à la mise bas, peuvent être prédits par le régime avant et pendant la gestation, le poids corporel, la glycémie et le taux en cholestérol total. Les taux en MDA érythrocytaires ont comme prédicteurs le régime et la glycémie. Les teneurs en protéines carbonylées plasmatiques sont prédites par le régime, le poids

corporel et la glycémie. Par contre, les taux en protéines carbonylées érythrocytaires ont pour prédicteurs le régime et la cholestérolémie. Le taux d'oxydation montre un seul prédicteur qui est le régime avant la gestation. Les taux plasmatiques en vitamine C des rates sont prédits par le régime et par le poids corporel alors que l'activité de la catalase n'est influencée que par le régime. Les prédicteurs de l'ORAC sont le régime, le poids corporel et la glycémie.

Pour conclure, la consommation du régime cafeteria avant et/ou pendant la gestation induit une obésité et des altérations métaboliques chez la rate, responsables d'une modification du système redox et d'un stress oxydatif. Ces perturbations sont accentuées lorsque le régime cafeteria est consommé avant et pendant la gestation, et peuvent compromettre la vie de la mère et de son nouveau-né.

Conclusion

L'obésité est un problème de santé majeur dans les pays développés et un problème croissant dans les pays en voie de développement.

L'augmentation de l'incidence de l'obésité est observée avec une alimentation hyperlipidique et hyperglucidique.

L'obésité pendant la grossesse représente un problème important suite aux effets défavorables sur la santé de la mère.

Cette étude a pour but d'évaluer le rôle du régime cafeteria durant la gestation et ces effets sur le métabolisme lipidique, glucidique et la balance du statut oxydant/ antioxydant.

Le régime cafeteria est très utilisé pour induire l'obésité chez les modèles expérimentaux. Ce régime ressemble à l'alimentation occidentale hyperlipidique et hypercalorique.

L'utilisation du régime cafeteria chez la rate Wistar nous permet de mettre en évidence l'installation de l'obésité. Nos résultats montrent qu'il y a une prise de poids au cours de la gestation avec une élévation de l'apport énergétique, accumulation du tissu adipeux et une altération du métabolisme lipidique et glucidique. Des concentrations élevées en glucose, cholestérol total et en triglycérides ont été observées chez les rates consommant le régime cafeteria. Ainsi une perturbation de la balance oxydante / antioxydante a été signalée avec une diminution remarquable du pouvoir antioxydant total ORAC, et une augmentation significative du MDA, HYDP et PCAR plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires indiquant un stress oxydatif évident.

Les résultats obtenus dans notre étude nous poussent à sensibiliser les femmes sur l'importance d'un régime équilibré avant et pendant la grossesse, en fournissant des conseils et des informations sur les complications associées à l'obésité, à les encourager pour une perte de poids avant et pendant la grossesse et une stabilisation du poids pendant la grossesse en respectant des règles nutritionnelles adéquates.

Références Bibliographiques

- 1- Aebi H (1974). Evaluation de l'activité de la catalase. *Catalase in methods of enzymatic analysis* 2nd ed. H.U. Bergmeyer. Verlag chimie. Gmb.H. Weinheim. 2: 673 - 684.
- 2- Ahima RS, Qi Y, Singhal NS (2006). Adipokines that link obesity and diabetes to the hypothalamus. *Prog. Brain. Res.* 153: 155 - 174.
- 3- Ahn YM, Kim YJ, Park B, Lee H (2007). Prenatal vitamin C status is associated with placental apoptosis in normal-term human pregnancies. *Placenta.* 28: 31 -38.
- 4- Ailhaud G (2008). Apports lipidiques et prise de poids. *Aspects qualitatifs. OCL.* 15: 37-40.
- 5- Ailhaud G, Haunner H (2004). Development of white adipose tissue. In. Bray AG. Bouchard. C. Eds. *Handbook of obesity. Etiology and pathophysiology. Second. Edition.* New-York. Marcel. Dekker. Inc. 17: 481- 514.
- 6- Ammon HP, Hagele R, Youssif N, Eujen R, El-Amri N (1983). A possible role of intracellular and membrane thiols of rat pancreatic islets in calcium uptake and insulin release. *Endocrinology.* 112: 720 - 726.
- 7- Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard P (2008). Adipokines. The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism.* 34: 2 - 11.
- 8- Ashworth A (2001). Treatment of severe malnutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 32: 521 - 522.
- 9- Arousseau B, Durand D, Gruffat D (2004). Contrôle des phénomènes oxydatifs pendant la gestation chez les monogastriques et les ruminants. *Prod. Anim.* 17: 339 - 354.
- 10- Baron AD (2001). Impaired glucose tolerance as a disease. *Am. Cardiol.* 88: 16- 19.
- 11- Basdevant A (2006). L'obésité. Origines et conséquences d'une épidémie. *C. R. Biologies.* 329 : 562 - 569.
- 12- Basdevant A, Guy-Grand B (2004). *Traité de médecine de l'obésité.* Flammarion. Médecine. Sciences. Paris. P. 3 - 43.
- 13- Bastard JP, Maachi M, Tran Van Nhieu J, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B (2002). Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 2084 - 2089.
- 14- Baudin B, Cohena A, Berthelot-Garciasa E, Meulemana C, Dufaitrea G, Ederhya S, Haddoura N, Boccaraa F (2009). Données épidémiologiques des maladies Cardiovasculaires et prise en charge des accidents cardiovasculaires. *Revue francophone des laboratoires.* 409 : 27- 39.

- 15- Bennani-kabchi N, Fdhil H, Cherrah Y, El bouayadi F, Kehel L, Marquie G (2000). Effet thérapeutique des feuilles d'Olea europea var. Oléastre sur le métabolisme glucido-lipidique chez le rat des sables (*Psammomys obesus*) obèse prédiabétique. *Annales pharmaceutiques françaises*. 58: 271 - 277.
- 16- Berger MM (2003). Oligoéléments. Quoi de neuf ? *Swiss. Med. Forum*. 31: 720 -726.
- 17- 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.
- 18- Blache D, Prost M (1992). Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma. ORAC. Free radical attack. Biological test for human resistance capability. In proceedings of the college park on chemical evolution. Chemical. Analysis. Laboratory. NASA. Washington. P : 82 - 98.
- 19- Boden G (2002). Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 5: 545 - 549.
- 20- Bonnefont R, Beaudeau JL, Delattre J (2003). Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier. Edition. DOC. Editions Médicales Internationales. Paris. P : 147 - 167.
- 21- Bouanane S, Benkalfat NB, Baba Ahmed FZ, Merzouk H, Soulimane Mokhtari N, Merzouk S, Gresti J, Tessier Ch, Narce M (2009). Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in cafeteria fed obese rats and their offspring. *Clin. Sci*. 116: 669 - 680.
- 22- Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E (2006). Leptin and hypertension in obesity. *Vascular health and risk management*. 2: 163 - 169.
- 23- Canello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D (2006). Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*. 55: 1554 - 1561.
- 24- Carmiel-Haggai M, Cederbaum AI, Nieto N (2005). A high-fat diet leads to the progression of non-alcoholic fatty liver disease in obese rats. *FASEB J*. 19: 136 -138.
- 25- Clément K, Vignes S (2009). Inflammation, adipokines et obésité. Inflammation, adipokines and obesity. *La Revue de médecine interne*. 30: 824 - 832.
- 26- Crane JM, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D (2009). The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 31: 28 – 35.

- 27- Curtin JF, Donovan M, cotter TG (2002). Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis. *J. Immunol. Methods.* 265: 49 - 72.
- 28- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A (2004). Inflammation. The link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends. Immunol.* 25: 4 - 7.
- 29- Dandona P, Muhamly P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W, Prabhala A, Afzal A, Garg R (2001). The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 355 - 362.
- 30- Darimont C, Yurini M, Epitoux 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. *Nutrition. Metabolism.* 1: 4-12.
- 31- Davies GAL, Maxwell C, McLeod L (2010). Obésité et grossesse. *JOGC.* 239: 174 - 184.
- 32- Davies KJ (2000). Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB. Life.* 50: 279 - 289.
- 33- Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ (1997). Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem. J.* 324: 1 - 18.
- 34- Del Corso L, Pastine F, Protti MA, Romanelli AM, Moruzzo D, Ruocco L, Pentimone F (2000). Blood zinc, copper and magnesium in aging. A study in healthy home-living elderly. *Panminerva. Medica.* 42: 273 -277.
- 35- Dobrian AD, Davies MJ, Schriver SD, Lauterio TJ, Prewitt RL (2001). Oxidative stress in a rat model of obesity induced hypertension. *Hypertension.* 37: 554 - 560.
- 36- Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR (1995). Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 19: 16 - 21.
- 37- El-Sohemy A, Baylin A, Spiegelman D, Ascherio A, Campos H (2002). Dietary and adipose tissue gamma-tocopherol and risk of myocardial infarction. *Epidemiology.* 13: 216 - 223.
- 38- Esposito K, Pontillo A, DiPalo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R (2003). Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. A randomized trial. *JAMA.* 289: 1799 - 1804.
- 39- Esterbauer H, Stregl G, Puhl H, Rotheneder M (1989). Oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques. Continious monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free. Radic. Biology. Medical.* 6: 67 - 75.

- 40- Eun SK, Hyeong JK, Chul WA, Cheol WP, Bong SC, Sung KL (2005). Relationship of serum high sensitivity C-reactive protein to metabolic syndrome and micro vascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 69: 151 - 159.
- 41- Fang JL, Vaca CE, Valsta LM, Mutanen M (1996). Determination of DNA adducts of malondialdehyde in humans. Effects of dietary fatty acid composition. *Carcinogenesis.* 17: 1035 -1040.
- 42- Fardoun RZ (2007). The use of vitamin E in type 2 diabetes mellitus. *Clin. Exp. Hypertens.* 29: 135 - 148.
- 43- Favier A (1997). Le stress oxydant. Intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Annales de biologie clinique.* 55: 9 - 16.
- 44- Favier A (2003). Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique.* P : 108 - 115.
- 45- Favier A, Cadet J, Kalaryanaman R, Fontecave M, Pierre JL (1995). Analysis of free radicals in biological systems. Birkhauser. New-York. P. 150.
- 46- Fève B, Bastard JP, Vidal Hc (2006). Les relations entre obésité, inflammation et insulinorésistance. *Acquisitions récentes. C. R. Biologies.* 329 : 587 - 597.
- 47- Frank BH, James BM, Tricia YL, Nader R, JoAnn EM (2004). Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes.* 53: 693 - 700.
- 48- Frankel ED, Finley JW (2008). How to standardize the multiplicity of methods to evaluate natural antioxidants. *J. Agric. Food. Chem.* 56: 4901 - 4908.
- 49- Friedman MI, Ji H (2007). Reduced capacity for fatty acid oxidation in rats with inherited susceptibility to diet-induced obesity. *Metabolism.* 56: 1124 - 1130.
- 50- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K (2005). Visfatin. A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 307: 426 - 430.
- 51- Fumeron F (2005). De l'obésité au diabète de type 2. *Epidémiologie et physiopathologie. Sci. Aliments.* 25: 339 - 347.
- 52- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 114: 1752 - 1761.
- 53- Galassi A, Reynolds K, He J (2006). Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis. *Am. J. Med.* 119: 812 - 819.
- 54- Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J (2000). Obesity and pregnancy. Complications and cost. *Am. J. Clin. Nutr.* 71: 1242 - 1248.

- 55-Ganther HE (1999). Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: Complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis*. 20: 1657 - 1658.
- 56-Girodon F, Galan P, Monget AL, Boutron-Ruault MC, Brunet-Lecompte P, Preziosi P, Arnaud J, Manuguerra JC, Herchberg S (1999). Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients. A randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 159: 748 - 754.
- 57-Golay A (1998). Rôle des graisses alimentaires dans le développement de l'obésité. *Obésité et lipides. Oléagineux, corps gras, lipides*. 5: 205 - 207.
- 58-Gorin S, Gottraux A (2006). Cancer et statut vitaminique. Quelles relations ? *Am. J. Clin. Nutr.* 77: 133 - 138.
- 59-Grankvist K, Marklund SL, Taljedal IB (2009). Cu Zn-superoxide dismutase, Mn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Biochem J*. 199: 393 - 398.
- 60-Guerre-Millo (2008). Contrôle central du comportement alimentaire et de la régulation de la masse grasse. Apport des modèles animaux d'obésité génétique. *Obesity*. 3 : 54-61.
- 61-Guerre-Millo M (2007). L'adiponectine, une hormone adipocytaire impliquée dans l'homéostasie glucidique et les fonctions cardiovasculaires. *Sang. Thrombose. Vaisseaux*. 19: 255 - 260.
- 62- Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP (2007). Oxidative stress. *Rev. Med. Liege*. 62: 628 - 638.
- 63-Harman D (2003). The free radical theory of aging. *Antioxid. Redox. Signal*. 5: 557 - 561.
- 64-Harman-Boehm I, Bluher M, Redel H, Sion-Vardy N, Ovadia S, Avinoach E (2007). Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations. Effect of regional adiposity and the co-morbidities of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92: 2240 - 2247.
- 65-Harnroongroj T, Jintaridhi P, Vudhivai N, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, Phonrat B, Changbumrung S, Schelp FP (2002). B vitamins, vitamin C and hematological measurements in overweight and obese Thai in Bangkok. *J. Med Assoc. Thai*. 85: 17 - 25.
- 66-Hartmann A, Niess AM (2000). Oxidative DNA damage in exercise. In: Sen. CK, Packer. L, Hanninen. O. Editors. *Handbook of oxidants and antioxidants in exercise*. Amsterdam. Elsevier. p. 195 - 217.

- 67-Hattori I, Nakamura H, Masutai H (2003). Thioredoxin-dependent redox regulation – implication in aging and neurological diseases. Critical review of oxidative stress and aging. Vol II RG Cutler and H Rodriguez Eds. World Scientific. P: 87 - 101.
- 68-Hegarty BD, Furler SM, Ye J, Cooney GJ, Kraegen EW (2003). The role of intramuscular lipid in insulin resistance. *Acta. Physiol. Scand.* 178: 373 - 383.
- 69-Hellstrom PM, Geliebter A, Naslund E, Schmid E, Yahav EK, Hashim SA (2004). Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. *Br. J. Nutr.* 92: 47 - 57.
- 70-Herrera E (2000). Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur. J. Clin. Nutr.* 54: 47 - 51.
- 71-Hitchon CA, El-Gabalawy HS (2004). Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis. Res. Ther.* 6: 265 - 278.
- 72-Holmgren A (2003). Redox regulation of genes and cell function. In. Critical review of oxidative stress and aging. Vol II. RG. Cutler. H. Rodriguez. Eds. World. Scientific. P: 102 - 111.
- 73-Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha. Direct role in obesity linked insulin resistance. *Science.* 259: 87 - 91.
- 74-Huret H (2004). Le sélénium. Un rempart contre le stress oxydatif. *Lancet.* 364: 1219 - 1228.
- 75-Jacota H, Dana HM (1982). Dosage de la vitamine C plasmatique. A new colorimetric technique for the estimation of vitamin C using folin phenol reagent. *Analytical. Biochemistry.* 127: 178 - 182.
- 76-Jacotot B, Eparoo JCL (1999). Nutrition et alimentation. 2^e Edition. Masson. P: 234 - 241.
- 77-Jones DP, Mody VC, Carlson JLR (2002). Analysis of human plasma allows separation of pro-oxidant events of aging from decline in antioxidant defenses. *Free. Rad. Biol. Med.* 33: 1290 - 1300.
- 78-Kang D, Hamasaki N (2003). Mitochondrial oxidative stress and mitochondrial DNA. *Clin. Chem. Lab. Med.* 41: 1281 - 1228.
- 79-katherine E, Francesco N, Raffaele M, Giovani G, Francesco G, Myriam C (2002). Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. *Circulation.* 106: 2067 - 2068.

- 80- 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.
- 81- Kemali Z (2003). L'obésité au Maghreb. *Santé Maghreb*. Décembre: P.1.
- 82- Keophiphath M, Achard V, Henegar C, Rouault C, Clément K, Lacasa D (2009). Macrophage-secreted factors promote a profibrotic phenotype in human preadipocytes. *Mol. Endocrinol.* 23: 11 - 24.
- 83- Khan NI, Naz L, Yasmeen G (2006). Obesity. An independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pak. J. Pharm. Sci.* 19: 62 - 65.
- 84- King JC (2006). Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annual review of nutrition.* 26: 271- 291.
- 85- Kopelman P (2007). Health risks associated with overweight and obesity. *Obes. Rev.* 8: 13 - 17.
- 86- Krippeit-Drews P, Lang F, Haussinger D, Grews G (1994). H₂O₂ induced hyperpolarization of pancreatic B-cells. *Pflugers. Arch.* 426: 552 - 554.
- 87- Kunitomo M (2007). Oxidative stress and atherosclerosis. *Yakugaku Zasshi.* 127: 1997 - 2014.
- 88- Lam JC, Ip MS (2007). An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 13: 484 - 489.
- 89- Le Goff S, Lédée N, Bader G (2008). Obésité et reproduction. *Revue de littérature. Gynecol. Obstet. Fertil.* 36 : 543 – 550.
- 90- Lee KW, Lee HJ (2006). Biphasic effects of dietary antioxidants on oxidative stress-mediated carcinogenesis. *Mech. Ageing. Dev.* 127: 424 - 431.
- 91- Levesque E (2006). Oligo-elements et stress oxydant. *Revue de presse. Source. Favier. lab. Bioch. Grenoble.* P : 10 - 15.
- 92- 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.
- 93- Levine SA, Kidd PM (1996). Antioxidant adaptation. Its role in free radical pathology. *Sa. Leandro. California. Eds. A. Biocurrents division. Allergy. Research. Group.* P: 464 - 478.
- 94- Lopes JP, Oliveira SM, Soares Fortunato J (2008). Oxidative stress and its effects on insulin resistance and pancreatic beta-cells dysfunction. Relationship with type 2 diabetes mellitus complications. *Acta. Med. Port.* 21: 293 - 302.

- 95- Lopez IP, Marti A, Mil EI, Zulet- Md L, Moreno-ALIaga MJ, Martinez JA, De-Miguel C (2003). DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (Cafeteria) Obese rats. *Obes. Res.* 11: 188 - 194.
- 96- Maharjan BR, Jha JC, Adhikari D (2008). Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in ischemic heart disease patients from western region of Nepal. *Nepal. Med. Coll. J.* 10: 20 - 24.
- 97- Mayne ST (2003). Antioxidant nutrients and chronic disease. Use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J. Nutr.* 133: 933 - 940.
- 98- McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S (2002). Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet.* 359: 46 - 47.
- 99- 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.
- 100- Merzouk S, Hichami A, Sari S, Madan, 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.
- 101- Meyers MR, Gokce N (2007). Endothelial dysfunction in obesity. Etiological role in atherosclerosis. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 14: 365 - 369.
- 102- Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F (1998). Copper / zinc ratio and systemic oxidant load. Effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free. Rad. Biol. Med.* 25: 676 - 681.
- 103- Milagro FI, Campion J, Martinez J A (2006). Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity.* 14: 1118 - 1123.
- 104- Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P (2000). Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 2970 - 2973.
- 105- Montell E, Turini M, Marotta M, Roberts M, Noe V, Ciudad CJ (2001). DAG accumulation from saturated fatty acids desensitizes insulin stimulation of glucose uptake in muscle cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 280: 229 - 237.
- 106- Moreira PL, Zhu X, Nunomura A, Smith MA, Perry G (2006). Therapeutic options in Alzheimer's disease. *Expert. Rev. Neurother.* 6: 897 - 910.
- 107- Moreno-Aliaga MJ, Campion J, Milagro FI, Berjon A, Martinez JA (2005). Adiposity

- and proinflammatory state: The chicken or the egg. *Adipocytes*. 1: 1- 9.
- 108- Myara J (2005). Capacité de gérontologie. Vieillesse et stress oxydant. *Gérontologie*. P : 1 - 36.
- 109- Myatt L, Cui X (2004). Oxidative stress in the placenta. *Histochem. Cell. Biol.* 122: 369 - 382.
- 110- Noriyuki N, Tsunehito S, Mriko W (2005). Association between fasting glucose and C-reactive protein in Japanese population. The Minoh study. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 69: 88 - 98.
- 111- Norris EH, Giasson BI (2005). Role of oxidative damage in protein aggregation associated with Parkinson's disease and related disorders. *Antioxid. Redox. Signal.* 7: 672 - 684.
- 112- Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Ling K, Wolff SP (1996). Low density lipoproteins the major carrier of lipid hydroperoxides in plasma. *Biochim. J.* 313 : 781 – 786.
- 113- Obepi (2000). Le surpoids et l'obésité en France. Enquête épidémiologique réalisée dans un échantillon représentatif de la population française, adulte et enfant. INSERM. Institut. Roche de l'obésité. SOFRES.
- 114- Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2003). Obésité. Prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Genève. Série de rapports techniques. 894: 43-50.
- 115- Ouchi N, Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20: 1595 - 1599.
- 116- Owuor ED, Kong AN (2002). Antioxidants and oxidants regulated signal transduction pathways. *Biochem. Pharmacol.* 64: 765 - 770.
- 117- Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Giugliano D (1999). Advancing age and insulin resistance. New facts about an ancient history. *Eur. J. Clin. Invest.* 29: 758 - 769.
- 118- Paradis S, Chabanac M (2005). Calcium deficiency cannot induce obesity in rats. *Physiol. Behav.* 85: 253 - 264.
- 119- Pellizzon M, Buisson A, Ordiz E, Santa A, Jen KC (2002). Effects of dietary fatty acids and exercise on body-weight regulation and metabolism in rats. *Obes. Res.* 10: 945 - 955.

- 120- 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.
- 121- Pincemail J (2004). Comment évaluer votre état de stress oxydant ? *J. Santé*. P: 2 - 4.
- 122- Pincemail J, Siquet J, Chapelle JP, Cheramy-Bien JP, Paulissen G, Chantillon AM, Christiaens G, Gielen J, Limet R, Defraigne JO (2000). Evaluation des concentrations plasmatiques en antioxydants, anticorps contre les LDL oxydées et homocystéine dans un échantillon de la population liégeoise. *Ann. Biol. Clin.* 58: 178 - 185.
- 123- Portha B, Chavey A, Maulny L, Gangnerau M, Bailbé M, Dolz M, Jammes H, Movassat J (2009). Des modèles animaux pour étudier l'origine développementale des maladies métaboliques de l'adulte. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 44: 77 – 84.
- 124- Rabinovitch A (1998). An update on cytokines in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes. Metab. Rev.* 14: 129 - 151.
- 125- Raison J (2003). Le syndrome polymétabolique . De l'épidémiologie aux traitements. *Nutrition*. 1: 19 - 37.
- 126- Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV (2008). Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *International journal of obesity*. 32: 451 - 463.
- 127- Regöly-Mérei A, Bereczky M, Arató G, Telek G, Pallai Z, Lugasi A, Antal M (2007). Nutritional and antioxidant status of colorectal cancer patients. *Orv. Hetil.* 148: 1505 - 1509.
- 128- Ribot J, Rodriguez AM, Rodriguez E, Palou A (2008). Adiponectin and resistin reponse in the onset of obesity in male and female rats. *Obesity*. 24.
- 129- Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Bächler JP (2007). Diminution of oxidative stress through vitamins C and E supplementation associates with blood pressure reduction in essential hypertension. *Clin. Sci.* 32: 583 - 590.
- 130- Ryan EA (2003). Hormones and insulin resistance during pregnancy. *Lancet*. 362: 1777 - 1778.
- 131- Schlienger JL, Luca F, Vinzio S, Pradignac A (2009). Obésité et cancer. *Obesity and cancer*. 30: 776 - 782.
- 132- Schwartz MW, Porte D (2005). Diabetes, obesity, and the brain. *Science*. 307: 375 - 379.

- 133- Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, Serte M (2009). Statut antioxydant chez des patientes ostéoporotiques: Une étude contrôlée. Antioxidant status in patients with osteoporosis. A controlled study. *Revue du rhumatisme*. 76: 887 - 891.
- 134- Shen X, Cai W, Tang Q, Feng Y (2007). Oxidative stress in a rat model of dietary-induced obesity. *Wei. Sheng. Yan. Jiu*. 36: 440 - 442.
- 135- Sies H (1997). Antioxidant in disease mechanisms and therapy, *Advences in Pharmacology*. Academic. Press. New- York. 38.
- 136- Sies H (2007). Total antioxidant capacity. Appraisal of a concept. *Nutr*. 137: 1493 - 1495.
- 137- Singh RB, Niaz MA, Bishnoi I, Sharma JP, Gupta S, Rastogi SS, Singh R, Begum R, Chibo H, Shoumin Z (1994). Diet, antioxidant vitamins, oxidative stress and risk of coronary artery disease. The peerzada prospective study. *Acta. Cardiol*. 49: 453 - 467.
- 138- Skrha J, Kunesová M, Hilgertová J, Weiserová H, Krízová J, Kotrlíková E (2005). Short-term very low caloric diet reduces oxidative stress in obese type 2 diabetic patients. *Physiol. Res*. 54: 33 - 39.
- 139- Slemmer JE, Shacka JJ, Sweeney MI, et al (2008). Antioxidants and free radical scavengers for the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging. *Curr. Med. Chem*. 15: 404 - 414.
- 140- Sohal RS, Mockett RJ, Orr WC (2002). Mechanisms of aging. An appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free. Rad. Biol. Med*. 33: 575- 576.
- 141- Souchard JP, Arnal JF, Rochette L (2002). Les radicaux libres et le stress oxydatif radicalaire. *Techniques en biologie*. 23: 245 - 257.
- 142- Souza JA, Vindis C, Hansel B, Nègre-Salvayre A, Therond P, Serrano CV, Chantepie S, Salvayre R, Bruckert E, Chapman MJ, Kontush A (2007). Metabolic syndrome features, small, apolipoprotein A-I-poor, triglyceride-rich HDL3 particles with defective anti-apoptotic activity. *Atherosclerosis*. 89: 4963 - 4971.
- 143- Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Bujisić N (2007). The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes. Res. Clin. Pract*. 53: 456 - 464.
- 144- Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J (2009). Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies. A systematic review and meta- analysis. 30: 636 - 650.

- 145- Sutherland WH, Manning PJ, Walker RJ, De Jong SA, Ryalls AR, Berry EA (2007). Vitamin E supplementation and plasma 8-isoprostane and adiponectin in overweight subjects. *Obesity*. 15: 386 - 391.
- 146- Talior I, Yarkoni M, Bashan N, EJdar-Finkelman H (2003). Increased glucose uptake promotes oxidative stress and PKC delta activation in adipocytes of obese, insulin-resistant mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285: 295 - 302.
- 147- Taylor PD, Poston L (2007). Developmental programming of obesity in mammals. *Exp. Physiol.* 92: 287 - 298.
- 148- Tiejiani W, Joan PD, Richard PD, Christopher TS, Maurizio T (2002). Association of C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin. *Am. J. Epidemiol.* 155: 65 - 71.
- 149- Tounian P, Fauroux B, Viola S, Boule M, Clement A, Girardet JP (2001). Nutrition and severe chronic respiratory diseases. The pediatric experience. *Pediatr. Pulmonol. Suppl.* 23: 25 - 26.
- 150- Trayhurn P, Wood IS (2004). Adipokines. Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.* 92: 347 - 355.
- 151- Tschop M, Heiman ML (2001). Rodent obesity models. An overview. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 109: 307 - 319.
- 152- Unger RH (2003). Lipid overload and overflow. Metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 14: 398 - 403.
- 153- Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashirna S, Morioka K, Maruyama N, Kitagawa N, Tanaka T, Hori Y (2003). Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 4673 - 4676.
- 154- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS (1997). Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature.* 389: 610 - 614.
- 155- Uzun H, Konukoglu D, Gelisggen R, Zengin 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.
- 156- Uzun H, Zengin K, Taskin M, Aydin S, Simsek G, Dariyerli N (2004). Changes in leptin, plasminogen activator factor and oxidative stress in morbidly obese patients following open and laparoscopic Swedish adjustable gastric banding. *Obes. Surg.* 14: 659 - 665.
- 157- Van Gaal LE, Zhang A, Steijaert MM, Deleeuw IH (1995). Human obesity. From

- lipid abnormalities to lipid oxidation. *Int. J. Obes.* 9: 21 - 26.
- 158- Vaughan M (1997). Oxidative modification of macromolecules minireviews series. *J. Biol. Chem.* 272: 1853 - 1854.
- 159- Verges B (1999). Dyslipidemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes. Metab.* 25: 32 - 40.
- 160- Vincent HK, Innes KE, Vincent KR (2007). Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes. Obes. Metab.* 9 : 813 - 839.
- 161- Vincent HK, Taylor AG (2006). Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int. J. Obes.* 30: 400 - 418.
- 162- Viner RM, Segal TV, Lichatarowicz KE, Hindmarsh P (2005). Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch. Dis. Child.* 90: 10 - 14.
- 163- Walsh SW (2007). Obesity. A risk factor for preeclampsia. *Trends. Endocrinol. Metab.* 18: 365 - 370.
- 164- Wei Y, Chen K, Whaley-Connell AT, Stump CS, Ibdah JA, Sowers JR (2007). Skeletal muscle insulin resistance. Role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *Am. J. Physiol. Regul. Integr.* 51: 261 - 268.
- 165- West D, Boozer C, Moody D, Atkinson R (1992). Obesity induced by a high-fat diet in nine strains of inbred mice. *Am. J. Physiol.* 262: 1025 - 1032.
- 166- Wijnberger LDE, Krediet TG, Visser GH, Bel FV, Egberts J (2003). Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early. Hum. Dev.* 71: 111 - 116.
- 167- Winzell MS, Ahren B (2004). The high-fat diet-fed mouse. A model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes.* 53: 215 - 219.
- 168- Xu H, Barnes GT, Yang Q (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 112: 1821 - 1830.
- 169- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC (2006). Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue. Possible role in modulating insulin action. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 290: 1253 - 1261.
- 170- Yoshikawa T, Yamamoto Y, Naito Y (2000). Free radicals in chemistry. Biology and medicine. *Current. Medicinal. Chemistry.* 13: 697-710.

- 171- Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA (2007). Inflammatory biomarkers. The link between obesity and associated pathologies. *Nutr. Hosp.* 22: 511 - 527.

Annexes

Tableau A1: Teneurs plasmatiques en glucose, protéines et lipides chez les rates à la mise bas.

Plasma	SASPG	SACPG	CACPG	CASPG	P ANOVA
Glucose (g/l)	1,16 ± 0,04 ^c	1,55 ± 0,04 ^a	1,63 ± 0,05 ^a	1,34 ± 0,03 ^b	0,01
Protéines totales (g/l)	52,71 ± 4,45 ^a	51,50 ± 3,16 ^a	52,00 ± 5,05 ^a	53,41 ± 3,33 ^a	0,255
Cholestérol total (mg/dl)	124,39 ± 8,50 ^c	166,36 ± 7,35 ^b	183,81 ± 7,44 ^a	132,40 ± 6,32 ^c	0,01
Triglycérides (mg/dl)	53,40 ± 4,56 ^d	113,98 ± 7,11 ^b	139,16 ± 6,35 ^a	88,17 ± 4,67 ^c	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

Tableau A2: Teneurs en protéines et en lipides (mg/g tissu) des organes chez les rates à la mise bas.

Organes	SASPG	SACPG	CACPG	CASPG	P ANOVA
Foie					
Protéines totales (mg/g)	155,70±10,34 ^a	154,80±9,55 ^a	158±11,32 ^a	152,10±8,7 ^a	0,266
Cholestérol total (mg/g)	10,50±1,45 ^c	22,80±2,03 ^b	35,30±2,22 ^a	25,31±1,89 ^b	0,001
Triglycérides (mg/g)	6,12±0,67 ^c	12,29±1,33 ^a	12,47±1,25 ^a	8,82±0,75 ^b	0,001
Muscle					
Protéines totales (mg/g)	74,90±5,16 ^a	70,90±4,32 ^a	73,40±6,73 ^a	80,70±7,37 ^a	0,325
Cholestérol total (mg/g)	5,90±0,43 ^c	10,36±1,03 ^b	14,66±1,11 ^a	5,15±0,55 ^c	0,05
Triglycéride (mg/g)	3,08±0,35 ^d	7,68±0,66 ^b	9,12±0,50 ^a	5,63±0,47 ^c	0,01
Intestin					
Protéines totales (mg/g)	38,30±4,35 ^a	39,00±5,11 ^a	42,10±6,16 ^a	40,50±5,03 ^a	0,213
Cholestérol total (mg/g)	6,21±0,52 ^c	9,66±0,76 ^b	12,72±0,74 ^a	6,76±0,44 ^c	0,03
Triglycéride (mg/g)	4,48±0,48 ^b	10,90±0,66 ^a	9,82±0,88 ^a	4,40±0,55 ^b	0,166
Tissu adipeux					
Protéines totales (mg/g)	2,90±0,34 ^a	3,10±0,65 ^a	2,00±0,67 ^a	3,00±0,88 ^a	0,318
Cholestérol total (mg/g)	8,36±0,42 ^a	8,04±0,50 ^a	8,72±0,72 ^a	7,69±0,66 ^a	0,225
Triglycéride (mg/g)	24,25±1,34 ^c	42,73±2,58 ^a	44,14±2,69 ^a	35,70±1,33 ^b	0,05

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

Tableau A3: Marqueurs du statut oxydant au niveau du plasma chez les rates à la mis bas.

Plasma	SASPG	SACPG	CACPG	CASPG	P ANOVA
MDA (μmol/l)	2,07±0,13 ^a	1,94±0,11 ^a	1,99± 0,21 ^a	2,18±0,23 ^a	0,222
HYDP (μmol/l)	1,50±0,11 ^c	3,60±0,23 ^b	5,80 ±0,33 ^a	6,10±0,44 ^a	0,02
PCAR (mmol/l)	1,40±0,22 ^c	2,10±0,25 ^b	4,20±0,11 ^a	4,33±0,22 ^a	0,05

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. MDA: malondialdéhyde plasmatique; HYDP: hydroperoxydes plasmatiques; PCAR: protéines carbonylées plasmatiques. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

Tableau A4: Marqueurs du statut oxydant au niveau du lysat érythrocytaire chez les rates à la mis bas.

Lysat	SASPG	SACPG	CACPG	CASPG	P ANOVA
MDA (μmol/l)	1,08±0,05 ^b	3,85±0,33 ^a	3,93±0,46 ^a	3,67±0,28 ^a	0,05
HYDP (μmol/l)	2,80±0,35 ^b	5,30±0,45 ^a	5,02 ±0,38 ^a	5,46±0,54 ^a	0,03
PCAR (mmol/l)	2,04±0,44 ^c	3,14±0,27 ^b	5,35±0,44 ^a	4,90±0,50 ^a	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. MDA: malondialdéhyde érythrocytaire; HYDP: hydroperoxydes érythrocytaires; PCAR: protéines carbonylées érythrocytaires. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

Tableau A5: Marqueurs du statut oxydant au niveau des organes chez les rates à la mis bas.

	SASPG	SACPG	CACPG	CASPG	P ANOVA
Foie					
MDA (nmol/g)	27,11±2,35 ^c	56,02±4,22 ^b	191,50±9,11 ^a	189,45±8,57 ^a	0,001
HYDP (nmol/g)	12,34±1,18 ^c	21,50±2,02 ^b	48,50±3,50 ^a	51,33±3,43 ^a	0,01
PCAR (nmol/g)	0,86±0,06 ^c	2,42±0,35 ^b	4,57±0,87 ^a	4,31±0,66 ^a	0,05
Muscle					
MDA (nmol/g)	14,80±1,50 ^c	22,51±1,66 ^b	39,11±2,35 ^a	42,28±3,45 ^a	0,03
HYDP (nmol/g)	6,22±0,67 ^c	13,55±1,03 ^b	24,91±1,67 ^a	22,36±2,02 ^a	0,05
PCAR (nmol/g)	0,46±0,04 ^a	0,48±0,05 ^a	0,50±0,06 ^a	0,41±0,05 ^a	0,135
Intestin					
MDA (nmol/g)	14,22±1,11 ^c	35,27±1,55 ^b	54,37±3,35 ^a	58,81±4,76 ^a	0,02
HYDP (nmol/g)	5,20±0,57 ^c	14,58±1,15 ^b	22,76±1,55 ^a	24,26±2,35 ^a	0,03
PCAR (nmol/g)	1,45±0,35 ^c	3,04±0,48 ^b	6,03±0,76 ^a	5,88±0,55 ^a	0,05
Tissu adipeux					
MDA (nmol/g)	9,22±0,88 ^c	18,50±1,03 ^b	29,35±2,33 ^a	26,36±2,57 ^a	0,02
HYDP (nmol/g)	8,22±0,56 ^c	17,38±1,44 ^b	24,05±2,35 ^a	22,29 ±2,66 ^a	0,05
PCAR (nmol/g)	0,21±0,04 ^a	0,26±0,05 ^a	0,23±0,06 ^a	0,24±0,04 ^a	0,222

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. MDA: malondialdéhyde tissulaire; HYDP: hydroperoxydes tissulaires; PCAR: protéines carbonylées tissulaires. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

Tableau A6: Marqueurs du statut antioxydant plasmatique et érythrocytaire chez les rates à la mis bas.

	SASPG	SACPG	CACPG	CASPG	P ANOVA
Vitamine C plasmatique (µg/ml)	71±2,07 ^a	67,50±3,11 ^a	19±1,55 ^c	31±2,14 ^b	0,02
Catalase plasmatique (U/min/ml)	3,10±0,56 ^a	3,44±0,65 ^a	3,80±0,67 ^a	4,10±0,88 ^a	0,135
Catalase érythrocytaire (U/min/ml)	134,88±11,34 ^a	128,18±8,53 ^a	110,15±6,59 ^b	127,13±6,33 ^a	0,05
ORAC (UI)	3,34±0,55 ^a	2,47±0,38 ^b	1,14±0,34 ^d	1,58±0,44 ^c	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. SASPG : régime standard avant et pendant la gestation. SACPG : régime standard avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CACPG : régime cafeteria avant et pendant la gestation. CASPG : régime cafeteria avant la gestation et régime standard pendant la gestation. ORAC : Pouvoir antioxydant total. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, ...) sont significativement différentes ($P \leq 0,05$).

Résumé : Une suralimentation prolongée provoque une obésité avec installation des troubles métaboliques. Le but de ce travail est de déterminer les effets du régime cafeteria, un régime hyperlipidique et hypercalorique, sur le métabolisme des lipides, des glucides et le statut oxydant/antioxydant chez la rate pendant la gestation. Le régime cafeteria induit une obésité suite à une hyperphagie, associée à une augmentation du tissu adipeux, à une hyperglycémie, et une hyperlipidémie chez la rate gestante. Des altérations du statut oxydant/antioxydant sont observées chez ces rates marquées par une réduction du pouvoir antioxydant total (ORAC), une augmentation des concentrations plasmatiques et tissulaires en malondialdéhyde (MDA), hydroperoxydes (HYDP), protéines carbonylées (PCAR) et des marqueurs de l'oxydation des lipoprotéines (DC).

Mots clés : obésité – gestation – rat – lipides - régime cafeteria – glucose - stress oxydatif.

Abstract : Overfeeding induces obesity with installation of metabolic alterations. The aim of this work is to determine the effects of cafeteria diet, a hyperlipidic and hypercaloric diet on lipid, glucose metabolism and oxidant/antioxidant statut in rate during gestation. The cafeteria diet induced obesity resulting from hyperphagia, associated with increased adipose tissue, hyperglycemia and hyperlipidemia in pregnant rates. Alterations of oxidant/antioxidant statut are observed with a reduction in total antioxidant capacity (ORAC) and an increase in plasma and tissue levels of malondialdehyde (MDA), hydroperoxides (HYDP), carbonyl proteins (PCAR) and markers of lipoprotein oxidation conjugated dienes (DC).

Key words : obesity – pregnancy – rat - lipids - cafeteria diet – glucose - oxidative stress.

ملخص: الإفراط في التغذية على المدى الطويل يعمل على تثبيت السمنة مع ظهور اضطرابات في عمليات الأيض. الهدف من هذا العمل هو تحديد تأثير النظام الغذائي كافيتيريا. نظام غذائي غني بالدهنيات و مرتفع الحريرات على عمليات الأيض الخاصة بالدهنيات السكريات و مؤشرات النظام المؤكسد / المضاد للأكسدة عند إناث الجرذ ويستار خلال فترة الحمل. النظام الغذائي كافيتيريا يثبت سمنة نتيجة لشراهة في الأكل مرتبطة مع زيادة في النسيج الدهني و ارتفاع في نسبة السكر و الدهنيات في مصل الدم عند إناث الجرذ ويستار خلال فترة الحمل. اضطرابات في النظام المؤكسد / المضاد للأكسدة. ضعف في القدرة الشاملة المضادة للأكسدة و ارتفاع في تراكيز المالونات ثنائية الألدهيد البروتينات الكربونيلية، الهيدروبيروكسيد و البروتينات الليبيدية المؤكسدة لوحظت في المصل و الأنسجة.

كلمات مفتاحية: السمنة – الحمل – الجرذ – الدهنيات - النظام الغذائي كافيتيريا - السكر - الاضطراب المؤكسد.