

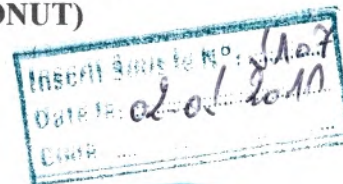
MAG. Bio - 205 / 03

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEM
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE
ET BIOCHIMIE DE LA NUTRITION (PPBIONUT)



MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MAGISTER
EN BIOLOGIE

Présentée par

Meryem SARI HASSOUN

**Détermination de la composition en lipides des
organes et activité des lipases chez la progéniture
des rates nourries au régime « cafétéria »**
(Foie, tissu adipeux, muscle, intestin, cerveau et cœur)

Spécialité : « Produits naturels : Activités biologiques et synthèses »

Soutenu publiquement le 21 avril 2011 devant le Jury composé de :

- | | | |
|------------|-----------------|--|
| Présidente | MERZOUK H. | Professeur, Université de Tlemcen |
| Examineur | CHABANE SARI D. | Professeur, Université de Tlemcen |
| Examineur | BOUCHERIT Z. | Maître de conférences, Université de Tlemcen |
| Promotrice | MOKHTARI N. | Maître de conférences, Université de Tlemcen |
| Invitée | BOUANANE S. | Maître de conférences, Université de Tlemcen |

REMERCIEMENTS

« La reconnaissance est la mémoire du coeur »

Hans Christian Anderson

Comme j'aimerais être à même de remercier tous ceux qui de près ou de loin ont permis la réalisation de ce travail. Ne pouvant définir l'importance de chacune des contributions qui m'ont apportées, je me contenterais de remercier ceux sans qui, ce travail n'aurait pas pu avoir lieu et ceux qui m'ont procuré le soutien nécessaire à son accomplissement.

Au rang de mes professeurs, je ne remercierais jamais assez mon promoteur Mme MOKHTARI-SOULIMANE Nassima, Maître de conférences à la Faculté des Sciences de Tlemcen, qui m'a offert l'opportunité de découvrir l'aire scientifique, et qui m'a ensuite guidé, tout au long de mon activité, en étant toujours disponible et dont la justesse des conseils n'a d'égale que la liberté de les appliquer qu'elle m'a toujours laissée, permettant ainsi l'émancipation de mes réflexions. Le côté détendu de nos discussions a permis, en général, à mes idées de se clarifier rapidement. Grâce à sa simplicité et sa modestie qui est tout à son honneur, je n'ai pas eu de mal à lui dévoiler mes ignorances qu'elle a toujours su combler avec efficacité.

Je tiens à remercier Mme MERZOUK Hafida, Professeur à la Faculté des Sciences de Tlemcen, pour m'avoir permis de rejoindre son équipe et pour toute la liberté et la confiance qu'elle m'a toujours accordée. Je vous remercie également pour votre aide dans la réalisation de ce travail, pour votre précision, votre rigueur et vos qualités de pédagogue. Je ne voyais pas meilleur que vous pour présider ce jury. Merci encore d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

J'accorde à Mr CHABANE SARI Daoudi, Professeur à la Faculté des Sciences de Tlemcen et Mme BOUCHERIT Zahia, Maître de conférences à la Faculté des Sciences de Tlemcen toute ma gratitude pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail en tant que rapporteurs. Je les remercie du temps et de la minutie avec laquelle ils ont tous deux parcouru ce manuscrit afin de l'améliorer.

Mes remerciements s'adressent également à mon invité Mme BOUANANE Samira, Maître de conférences à la Faculté des Sciences de Tlemcen pour son participation à ce jury. Qu'elle soit assurée de ma sincère reconnaissance de l'attention qu'elle a portée à ce travail.

Je continue sur ma lancée en remerciant le Professeur ATIK Fouzia, responsable du Magister « Produits naturels » à la Faculté des Sciences de Tlemcen, et le Professeur CHABANE SARI Daoudi, Directeur du laboratoire « Produits naturels » à la Faculté des Sciences de Tlemcen, qui peut-être, sans le savoir ont participé à mes choix professionnels. Merci également à leurs équipes pour leurs disponibilités.

Je n'oublierai pas le mois que j'ai passé dans le laboratoire UMR 866 Lipide, Nutrition, Cancer de l'université de Bourgogne. Je cite le Professeur Michel Narce, le Docteur Christian Tessier, pour leurs amabilité et gentillesse ; Mr Joseph Gresti, Ingénieur de Recherche, pour nous avoir fait profiter de ses compétences techniques et le Dr Sandrine Bellenger, Ingénieur d'études dans l'équipe, pour l'ardeur dont elle fait preuve au quotidien afin de nous permettre de travailler dans les meilleurs conditions.

Je remercie particulièrement Mme MALTI-BOUDILIMI Nassima, enseignante-chercheur à l'université de Tlemcen et Mlle SAKER Meriem, enseignante-chercheur à l'université de Tlemcen pour leur aide et patience, et pour avoir contribué, grâce à leurs qualités humaines, à rendre l'atmosphère de travail particulièrement chaleureuse.

Merci à l'ensemble de mes professeurs de première année de Magister, qui ont su rendre une année théorique agréable et enrichissante.

Je termine en remerciant toute l'équipe du laboratoire de « Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition, *PPBIONUT* », ainsi que l'équipe du laboratoire de « Produits naturels » de l'Université de Tlemcen, pour leur aide et disponibilité.

Dédicaces

Je voudrais remercier tout particulièrement ma famille qui m'a permis de véhiculer mes réflexions, en étant une grande source d'inspiration. Je cite entre autre mon père et ma mère, qui grâce à leur soutien subtilement dosé, m'ont permis de vivre mes années de scolarité avec sérénité et efficacité. Je continue en allant vers mon frère et ma grand-mère, et surtout ma soeur jumelle avec qui j'ai écrit mes premières lignes d'introduction, pour sa patience, ses encouragements et toute l'attention qu'elle me porte. Merci à vous d'avoir épongé mes humeurs négatives (certes quotidiennes !) dont j'ai pu faire preuve au cours de ce travail.

Je remercie également mon oncle, le Dr Kahia Tani Fouad d'avoir pris le temps de lire mon introduction, pour le regard neuf qu'il a apporté à ce travail, pour nos discussions et les bons conseils qu'il a su me prodiguer. Un grand merci à ma tante, le Dr Mostefa Kara Esma pour sa gentillesse et ses encouragements.

Merci à mes collègues et amis, pour les petits ou gros coups de main qu'ils m'ont apportés et pour la sympathie dont ils ont fait preuve à mon endroit : Ikrame Mostefa Kara, Wassila Brixik-Bekkel, Sara Belmir, et Meriem Benhamed et tous ceux que je ne cite pas mais à qui je pense quand même, un grand merci pour leurs précieux et indispensables soutiens affectif et moral.

Je garde une pensée toute particulière à Mme Malti-Boudilmi Nassima et Mlle Saker Meriem, enseignantes-chercheurs à l'université de Tlemcen pour le « trio de choc » qu'on a formé durant le stage à Dijon. Je vous remercie pour les petits coups de pouces, les sourires et votre bonne humeur perpétuelle. Merci, pour tous ces bons moments de détente et studieux que nous avons partagés ensemble... Voilà tout ce que je garderai de vous.

Je termine par adresser une pensée spéciale à une personne qui m'est cher et loin, sans qui je n'aurais pu projeter un avenir...je te remercie Adil pour tout ce que tu m'as apporté et ce que tu continues à m'apporter chaque jour. Ta présence et ton écoute sont pour moi un véritable réconfort.

TABLE DES MATIERES

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	1
Obésité, dyslipidémies et acides gras.....	17
Obésité et régulation physiologique de la LPL et LHS.....	22
Problématique.....	25
MATERIELS ET METHODES.....	28
I. PROTOCOLE EXPERIMENTAL	28
II. SACRIFICE ET PRELEVEMENT DES ORGANES.....	30
III. ANALYSES BIOCHIMIQUES.....	30
3.1.Détermination des teneurs en glucose	30
3.2.Détermination des paramètres lipidiques et protéiques au niveau du sérum, des lipoprotéines et des organes.....	31
3.2.1.Séparation des lipoprotéines	31
3.2.2. Détermination des teneurs en cholestérol et triglycérides.....	31
3.2.3. Détermination des teneurs en protéines totales	32
3.3.Extraction des lipides totaux du sérum et des différents organes et analyses chromatographiques par Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG).....	32
• Extraction des lipides totaux du sérum et des organes	32
• Saponification des lipides totaux et méthylation des acides gras.....	33
• Analyse et quantification des acides gras des lipides totaux par Chromatographie en phase gazeuse	34
IV. DETERMINATION DE L'ACTIVITE DES LIPASES (LPL et LHS : EC 3.1.1.).....	34
4.1.Principe	34
4.2.Activité des lipases tissulaires (LPL : Lipoprotéine Lipase) et intracellulaires (LHS : Lipase Hormonosensible)	35
4.3.Calculs des activités lipases.....	36
V. ANALYSES STATISTIQUES.....	37
RESULTATS ET INTERPRETATION.....	38
I. POIDS CORPOREL DES RATS TEMOINS ET OBESES (J0, J30 et J90).....	38
II. PARAMETRES BIOCHIMIQUES CHEZ LES RATS TEMOINS ET OBESES...38	
2.1.Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)	38
2.2.Teneurs en lipides du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	41
2.3.Teneurs en lipides et en protéines des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	44
2.3.1.Poids relatif des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	44
2.3.2.Teneurs en lipides totaux des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)	46
2.3.3. Teneurs en lipides (CT, TG) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).	48
2.3.4.Teneurs en protéines totales des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).	51

III.	EVOLUTION DES ACTIVITES DES LIPOPROTEINES LIPASES (LPL) TISSULAIRES ET DES LIPASES HORMONO-SENSIBLES (LHS).....	53
3.1.	Activité de la lipoprotéine lipase (LPL).....	53
3.2.	Activité le la lipase hormonosensible (LHS).....	53
IV.	COMPOSITION EN ACIDES GRAS DES LIPIDES SERIQUE ET DES ORGANES.....	57
4.1.	Composition en acides gras des lipides sériques	57
4.2.	Composition en acides gras des lipides des organes.....	57
	DISCUSSION.....	66
	CONCLUSION.....	91
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	95
	ANNEXES	124

ABREVIATIONS

AA : acide arachidonique

ACS : acyl-CoA synthétase

AG : acides gras

AGLC : acides gras à longue chaîne

AGMI : acides gras monoinsaturés

AGNE : acides gras non estérifiés (libres)

AGPI : acides gras polyinsaturés

AGS : acides gras saturés

ALBP : protéine de liaison aux acides gras

ANP : atrial natriuretic peptide (peptide natriurétique atrial)

ATGL : Adipose triglyceride lipase

BNP : brain natriuretic peptide (peptide natriurétique B)

CPG: chromatographie en phase gazeuse

CT: cholestérol total

D5D : $\Delta 5$ -désaturase

D6D : $\Delta 6$ -désaturase

DAG : diacylglycérides

DGLA : acide dihommo- ω -linoléique

DHA : acide docosahexaénoïque

DPA : acide docosapentaénoïque

Elovl : élongase

EPA : acide eicosapentaénoïque

FAT/(ou CD36) : Fatty acid transporter (transporteur des acides gras)

FATP : Fatty acid transport protein (protéine de transfert des acides gras)

GC : guanylyl-cyclase

GLA : acide ω -linoléique

HDL : high-density lipoprotein (lipoprotéine de haute densité)

HSPG : Heparans sulfate proteoglycans (protéoglycanes à héparane sulfate)

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance

IMC : indice de masse corporelle

LA : acide linoléique
LDL : low density lipoprotein (lipoprotéine de basse densité)
LHS : lipase hormonosensible
LNA : acide α -linoléique
LPL : lipoprotéine lipase
LRP : low-density lipoprotein receptor related protein (protéine reliée au récepteur des LDL)
MGL : monoacylglycérade lipase
MTP : microsomal triglyceride transfer protein (protéine microsomale de transfert des triglycérides)
NPY : neuropeptide Y
ORC : obèse régime cafétéria
ORS : obèse régime standard
PDE-3B : phosphodiesterase 3B
PKA : protéine kinase A
PL : phospholipides
RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction (transcription inverse et réaction de polymérisation en chaîne)
SCD : stéaroyl-CoA désaturase
SDA : acide stéaridonique
TG (ou TAG) : triglycérides
TRC : témoin régime cafétéria
TRC* : taste receptor cells (cellules réceptrices du goût)
TRS : témoin régime standard
VLDL : very low density lipoprotein (lipoprotéine de très basse densité)

LISTE DES FIGURES

Figure 1- Vue d'ensemble du métabolisme des lipides dans l'animal entier (Murray RK., et al., 2008).	22
Figure 2- Contrôle de la lipolyse dans l'adipocyte humain (Lafontan M., 2005).....	29
Figure 3- Biosynthèse des acides gras polyinsaturés des familles n-6 et n-3 chez les mammifères (Voss A., et al., 1991).	34
Figure 4- Poids corporel chez les rats témoins et obèses (J0, J30 et J90).....	55
Figure 5- Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	56
Figure 6- Teneurs en cholestérol total du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)	58
Figure 7- Teneurs en triglycérides du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)	59
Figure 8- Poids relatif des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)	61
Figure 9- Teneurs en lipides totaux (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	63
Figure 10- Teneurs en cholestérol (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	65
Figure 11- Teneurs en triglycérides (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	66
Figure 12- Teneurs en protéines totales (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	68
Figure 13- Activité de la LPL (nmole/g/min) chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	71
Figure 14- Activité de la LHS (nmole/g/min) chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)	72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1- Composition des régimes expérimentaux	44
Tableau 2- Composition en acides gras des lipides totaux sériques chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90)	74
Tableau 3- Composition en acides gras des lipides hépatiques chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90).....	75
Tableau 4- Composition en acides gras des lipides du muscle chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90).....	76
Tableau 5- Composition en acides gras des lipides du tissu adipeux chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90)	77
Tableau 6- Composition en acides gras des lipides de l'intestin chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90).....	79
Tableau 7- Composition en acides gras des lipides du cerveau chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90).....	80
Tableau 8- Composition en acides gras des lipides du cœur chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90).....	81

LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXE

Tableau A- Poids corporel chez les rats témoins et obèses (J0, J30 et J90)	144
Tableau B- Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)...	145
Tableau C- Teneurs en cholestérol total du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)	146
Tableau D- Teneurs en triglycérides du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)	147
Tableau E- Poids relatif des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)	148
Tableau F- Teneurs en lipides totaux (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	149
Tableau G- Teneurs en cholestérol (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	150
Tableau H- Teneurs en triglycérides (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	151
Tableau I- Teneurs en protéines totales (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).....	152
Tableau J- Activité de la LPL (nmole/g/min) chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)...	153
Tableau K- Activité de la LHS (nmole/g/min) chez les rats témoins et obèses (J30 et J90).	154

AVANT PROPOS

Notre travail a été réalisé dans le laboratoire « Valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique » (VAHPEASAP) et dans le **nouveau** laboratoire de « Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition PPBIONUT » au niveau du département de Biologie - Université de Tlemcen.

La dernière partie de l'expérimentation s'est déroulée au laboratoire UMR 866 Lipide, Nutrition, Cancer de l'université de Bourgogne (Dijon- France).

Le syndrome métabolique est caractérisé par l'association chez un même individu d'au moins trois perturbations métaboliques comme l'obésité, le diabète de type II, une dyslipidémie ou encore l'hypertension artérielle. Dans de nombreux pays, ces pathologies posent aujourd'hui un problème majeur de santé publique puisqu'ils représentent 6 à 7% des causes de mortalité mondiale (**Balkau B., et al., 2003**). Selon l'OMS, on considère qu'il y a syndrome métabolique lorsque l'anomalie de la régulation de la glycémie est associée à deux autres facteurs de risques comme les dyslipidémies et l'obésité. Ce dernier paramètre est déterminant dans le syndrome métabolique puisque sa définition n'a cessé d'évoluer en raison de l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans les populations.

En effet, de récentes études épidémiologiques indiquent une augmentation alarmante du surpoids dans les pays industrialisés et s'étend désormais aussi aux pays en voie de développement (**WHO, 2006**). Par ce qu'elle a été longtemps considérée comme une maladie des pays riches, l'obésité apparaît désormais comme un problème majeur en Afrique (**Zaoui S., et al., 2007**). L'Algérie, comme les autres pays du Maghreb, ne sont pas épargnés par ce fléau des temps modernes (**Kemali Z., 2003**). Une étude mesurant l'indice de masse corporelle (IMC) révèle que près de la moitié de la population Algérienne présente une obésité, 1/3 accuse un surpoids, 15,1 % ont un excès pondéral franc et 1,2 % une obésité morbide (**Kemali Z., 2003**). L'obésité toucherait également entre 3 et 5 % des enfants au Maghreb. Ce taux atteint 10 % si on compte les enfants en surpoids. En Égypte, en 2002, une étude a montré que 3 % de filles et 1,7 % de garçons étaient obèses chez les 2-6 ans, 6,5 % de filles et 4,5 % de garçons l'étaient chez les 6-11 ans (**Marsaud O., 2003**). En Tunisie, en Zambie et au Togo, la prévalence de l'obésité chez les enfants d'âge préscolaire (0-59 mois) était comprise entre 1 et 4 % selon le rapport de l'OMS (2003). En Algérie, la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants de 6 à 12 ans est de l'ordre de 25 %, sans différence entre filles et garçons (**Taleb S., et Agli A., 2009**).

L'augmentation importante de la prévalence de l'obésité dans le monde a attiré l'attention sur les pathologies associées à l'excès de masse grasse. À long terme, l'obésité constitue un facteur de risque pour le développement de plusieurs maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, les embolies pulmonaires et certaines formes de cancer, aussi bien que la mortalité précoce (**Tounian P., 2002 ; Basdevant A., et Guy-Grand B., 2004 ; Viner RM., et al., 2005 ; Taleb S., et Agli A., 2009**).

Toutes ces complications justifient une prévention et un dépistage précoce. Si l'on exclut les formes sévères d'obésité, la surcharge adipeuse est souvent cliniquement asymptomatique chez l'enfant et ne suscite donc pas de prise en charge. Pourtant, elle peut être préjudiciable à court terme (même si les conséquences aiguës sont rares), à moyen et long terme, les conséquences médicales de l'obésité chez l'enfant apparaissant une dizaine d'années plus tard (**Must A., et Sarah E., 2003**).

De ce fait, cette épidémie qui concerne la plupart des pays du monde pose question. Elle conduit à la recherche des facteurs explicatifs, et si possible causaux et donc responsables de cette inflation.

L'obésité est principalement expliquée par un bilan énergétique positif prolongé (**Lobstein T., et al., 2004 ; Tounian P., 2004**). Elle relève d'un apport calorique excessif comparé aux dépenses énergétiques (**Guerre-Millo1 M., et Hauguel de Mouzon S., 2005**). C'est une maladie multifactorielle qui relève d'interactions gènes/ environnement ainsi que d'événements précoces intervenant au niveau foetal, placentaire ou maternel pendant la vie prénatale, favorisant l'excès de croissance pondérale et d'adiposité chez les foetus, augmentant ainsi le risque de développer ultérieurement une obésité (**Basdevant A., et Guy-Grand B., 2004 ; Guerre-Millo1 M., et Hauguel de Mouzon S., 2005**).

En effet, il devient maintenant évident que des événements intervenant au niveau foetal, placentaire ou chez la mère pendant la grossesse influencent le développement de l'obésité et de ses complications à l'âge adulte (**Catalano PM., 2003**).

Les premières indications en faveur d'événements précoces ont été apportées par les études épidémiologiques montrant que le statut nutritionnel de la mère influence la croissance foetale et la prédisposition à développer un syndrome métabolique à l'âge adulte (**Barker DJ., et al., 1993a ; Barker DJ., et al., 1993b**). Un nombre croissant d'études suggère que le développement du foetus dans un environnement maternel de diabète ou d'obésité a des conséquences à long terme. Pour expliquer ce lien entre déséquilibre nutritionnel maternel durant la gestation et l'augmentation de maladies à l'âge adulte, **Hales CN., et Barker DJP. (1992)** ont proposé la notion de «thrifty phenotype» ou phénotype d'épargne. A certaines étapes critiques du développement embryonnaire, un déséquilibre nutritionnel chez la mère où des altérations du transport placentaire des nutriments menant à une malnutrition foetale pourraient déclencher chez le foetus des adaptations métaboliques ainsi qu'une redistribution des ressources vers les organes nobles, comme le cerveau, au détriment d'autres organes tels que les viscères, ce qui pourrait alors entraîner des altérations dans la croissance et les fonctions de ces organes et mener au syndrome X, appelé aussi syndrome pluri-métabolique. De ce fait, les perturbations métaboliques associées à l'obésité maternelle modifient profondément l'environnement intra-utérin, favorisant la croissance pondérale du foetus (**Catalano PM., 2003**). Aussi, une diminution de la sensibilité à l'insuline maternelle chez des femmes obèses ou diabétiques est directement associée à un excès de tissu adipeux au cours de la vie foetale (**Durnwald C., et al., 2004**), qui apparaît comme un facteur de risque pour le développement ultérieur d'une obésité infantile ou juvénile (**Pettitt DJ., et al., 1993**).

Par ailleurs, parmi les paramètres sanguins modifiés dans l'obésité et au cours de la gestation, la leptine, découverte en 1994 (**Zhang Y., et al., 1994**), occupe une place privilégiée. Cette petite protéine de type cytokine permet le maintien de l'homéostasie énergétique en exerçant un contrôle négatif sur la prise alimentaire via les centres hypothalamiques (**Ahima RS., et Flier JS., 2000**). Le tissu adipeux est le principal site de production de la leptine chez l'adulte. Ses concentrations circulantes sont augmentées chez l'obèse en relation avec l'importance de la masse grasse, ce qui est révélateur d'un état de résistance à la leptine. Au cours de la grossesse, la leptine est également exprimée dans le placenta humain à un niveau similaire au tissu adipeux ce qui fait d'elle, une hormone commune au tissu adipeux et au placenta. Comme chez l'adulte, le tissu adipeux du fœtus est capable de sécréter de la leptine en relation avec l'importance de la masse adipeuse. Ainsi, dans les grossesses avec obésité maternelle, la concentration de leptine ombilicale est augmentée proportionnellement au pourcentage de masse grasse chez le nouveau-né (**Lepercq J., et al., 2001 ; Hauguel De Mouzon S., et Lepercq J., 2001**).

Ces observations mettent en évidence un rôle essentiel de la période périnatale et de la programmation métabolique dans le développement de l'obésité suggérant que l'obésité crée un cercle vicieux qui engendre l'obésité (**Catalano PM., 2003**). L'extrême diversité structurale du placenta avec de multiples cellules spécialisées dans le transport de nutriments, le métabolisme énergétique, la fonction immunitaire et vasculaire, constitue un environnement unique pour contrôler cette programmation métabolique (**Guerre-Millo1 M., et Hauguel de Mouzon S., 2005**).

Avec toutes ces données, il apparaît donc, indispensables d'étudier l'impact possible de l'obésité maternelle sur la santé de sa progéniture, en particulier, du métabolisme des lipides, en raison de la gravité de ses nombreuses répercussions métaboliques et dégénératives, et de déterminer par une étude chronologique, si les modifications métaboliques observées chez la

progéniture obèse persistent ou s'accroissent à l'âge adulte. L'utilisation de modèles expérimentaux reflétant la pathologie humaine représente autant de voies d'accès dans la compréhension de la genèse et des complications de cette pathologie.

De nombreux facteurs influencent l'apparition de l'obésité ; l'alimentation est l'un des facteurs majeurs pour lequel, il est possible d'intervenir (**Lecerf JM., 2008**). Chez l'animal, il est clairement établi que la consommation d'un régime alimentaire riche en lipides conduit à l'augmentation de la masse grasse. Le rat « Wistar » soumis à un régime hyperlipidique et hypercalorique semblait répondre aux critères de sélection d'un modèle adapté à l'étude de cette pathologie (**Basdevant A., et Guy-Grand B., 2004**).

L'obésité nutritionnelle peut être induite par un régime hypergras, dit « cafétéria ». Les rats sont soumis à une alimentation contenant 30 à 40% de graisses, riche en calories. Le modèle du rat « cafétéria » en est une illustration expérimentale exemplaire. Si l'on remplace la nourriture monotone habituelle du rat de laboratoire par des aliments variés, gras et/ou sucrés, les animaux dits « cafétéria » deviennent hyperphages, augmentent leurs rendements énergétiques et diminuent leurs activités : ils prennent plus de graisse et de poids (phase dynamique) que les témoins, puis se maintiennent au-dessus du poids des témoins (phase statique) alors même, que l'hyperphagie s'est réduite (**Basdevant A., et Guy-Grand B., 2004**). En effet, chez le rat « Wistar », un régime hyperlipidique et hypercalorique pendant deux mois induit une augmentation de la prise alimentaire, du poids corporel et une accumulation des lipides dans le tissu adipeux (**Milagro FI., et al., 2006**). Cet excès est associé à un déséquilibre qualitatif : trop de graisses saturées, de cholestérol et un rapport d'acides gras insaturés n-6/n-3 élevé comme l'indique clairement l'étude Supplémentation en vitamines et en minéraux anti-oxydants (SU.VI.MAX) (**Vazquez Martinez C., et al., 1998**). Il est nécessaire de préciser que tous les acides gras n'ont pas la même puissance pour stimuler le développement du tissu adipeux. Les acides gras saturés induisent une prise de poids plus

importante que celle obtenue avec les acides gras monoinsaturés et polyinsaturés, associée à une résistance à l'insuline (**Hill J., et al., 1992 ; Pellizzon M., et al., 2002**). Les acides gras polyinsaturés de la famille n-3 provoquent une réduction pondérale, améliorent la sensibilité à l'insuline et ont un effet protecteur contre l'obésité (**Pellizzon M., et al., 2002**).

Par ailleurs, le régime «cafétéria » a été aussi largement utilisé pour étudier les effets d'une alimentation excessive chez la mère sur la « programmation foetale » (**Caluwaerts S., et al., 2007**). En effet, l'alimentation de la mère et du nouveau-né pendant les premières années peut moduler le risque de voir s'installer plus tard une obésité, selon un mécanisme appelé "programmation métabolique", ou encore "imprégnation métabolique". Les rates soumises au régime « cafétéria » pendant la gestation et la lactation ont des nouveau-nés obèses présentant une croissance post-natale accélérée avec accumulation de tissu adipeux (**Stocker CJ., et al., 2005 ; Taylor PD., et Poston L., 2007 ; Shankar K., et al., 2008**).

Ces données suggèrent que chez l'homme, les lipides alimentaires pourraient être aussi à l'origine de ces désordres métaboliques. En effet, les lipides ont « ce qu'il faut » pour faire prendre du poids. D'abord parce que bien qu'ils ne contribuent que pour 37 à 39 % aux apports énergétiques (contre 45 à 55 % pour les glucides) ils fournissent, au gramme, plus de calories que les glucides (*9 kilocalories/gramme vs 4 kilocalories/gramme*) (**Lecerf JM., 2008**). 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 élevée que les régimes hyperglucidiques (**Golay A., 1998**). Aussi, d'une part, la forme de stockage de l'énergie chez les mammifères se fait quasi exclusivement sous forme de triglycérides au niveau du tissu adipeux et ceci de façon expansible (plus de 100 000 kcal) ; d'autre part, et surtout, les voies métaboliques qu'ils empruntent sont davantage orientées vers le stockage que vers l'oxydation, alors que le stockage des glucides, sous forme de glycogène, est très limité (1 000 kcal) (**Lecerf JM., 2008**).

En effet, de nombreuses études (**Schrauwen P., et al., 1997** ; **Hall KD., et al., 2007**) ont montré que dans des conditions de manipulation alimentaire, avec suralimentation sur le court terme, la surconsommation de lipides induit une faible oxydation des lipides, et donc conduit au stockage, alors qu'une suralimentation glucidique équivalente (en énergie) induit une forte oxydation glucidique (mais elle réduit l'oxydation des lipides).

De façon caricaturale on pourrait dire qu'un excès de graisses favorisera le stockage des lipides, mais qu'un excès de glucides fera stocker les lipides alimentaires. Les travaux de l'équipe de Prentice sont très éloquentes à cet égard (**Jebb SA., et al., 1996**).

Environ 95 % des graisses alimentaire ingérées sont des triglycérides (TG), 4,5% des phospholipides (PL) et 0,5% des stérols d'origine animale et végétale. Après ingestion, les triglycérides alimentaires, qui sont constitués principalement d'acides gras à longue chaîne, ne peuvent traverser les membranes cellulaires de part leur hydrophobicité. Ils devront être émulsifiés, hydrolysés puis incorporés dans des micelles mixtes ; ainsi ils seront capables de franchir la muqueuse intestinale.

Une fois dans l'entérocyte, les acides gras à longue chaîne sont ré-estérifiés en triglycérides et en phospholipides puis vont s'associer aux esters de cholestérol et aux apolipoprotéines pour former des lipoprotéines. L'intestin synthétise et sécrète trois types de lipoprotéines en fonction de l'état nutritionnel : les chylomicrons, les very low-density lipoprotein (VLDL) et les high-density lipoprotein (HDL).

Au niveau de l'organisme, divers tissus exercent des fonctions distinctes et spécialisées dans le transport et l'utilisation des lipides. Les principales voies métaboliques des acides gras dans le tractus intestinal, le foie, le tissu adipeux et les tissus extrahépatiques sont illustrées dans la figure 1 (**Murray RK., et al., 2008**).

Comme le montre la figure 1, il existe deux portes d'entrée principale pour les acides gras dans ce système : les chylomicrons (muqueuse intestinale) provenant de la digestion et de l'absorption des triglycérides alimentaires en période post-prandiale et la synthèse de novo des acides gras (lipogénèse) à partir de l'acétyl-CoA issu du catabolisme des glucides et de leurs métabolites, et à un moindre degré, des acides aminés, dans le foie et le tissu adipeux (**Murray RK., et al., 2008**). Ces deux tissus clés, participent au maintien de l'homéostasie énergétique et sont des acteurs importants dans l'apparition d'anomalies métaboliques en réponse à différents stimuli hormonaux ou nutritionnels.

Dans les adipocytes humains, la synthèse de novo d'acides gras est très faible. Il est nécessaire de préciser que chez les rongeurs, la lipogénèse est réalisée dans le foie et le tissu adipeux. Par contre, chez l'homme, la lipogénèse est majoritairement hépatique et elle n'est qu'accessoire dans le tissu adipeux (**Letexier D., et al., 2003**) excepté suite à un régime alimentaire riche en glucides. La plupart des acides gras utilisés par l'adipocyte humain pour la synthèse des triglycérides sont libérés des triglycérides présents dans les lipoprotéines (VLDL) et les chylomicrons ou bien amenés par l'albumine circulante. Pour l'essentiel, les acides gras du tissu adipeux blanc sont d'origine alimentaire. Dans les conditions habituelles d'alimentation, la néolipogénèse ne contribue pas à la mise en réserve d'énergie. C'est pourquoi le profil des acides gras du tissu adipeux blanc est un reflet des acides gras ingérés. A cet égard, l'analyse de la composition en acide gras du tissu adipeux est un marqueur biochimique qualitatif des graisses alimentaires et représente un complément utile à l'étude des ingesta lipidiques de l'homme (**Couet C., et al., 1994**).

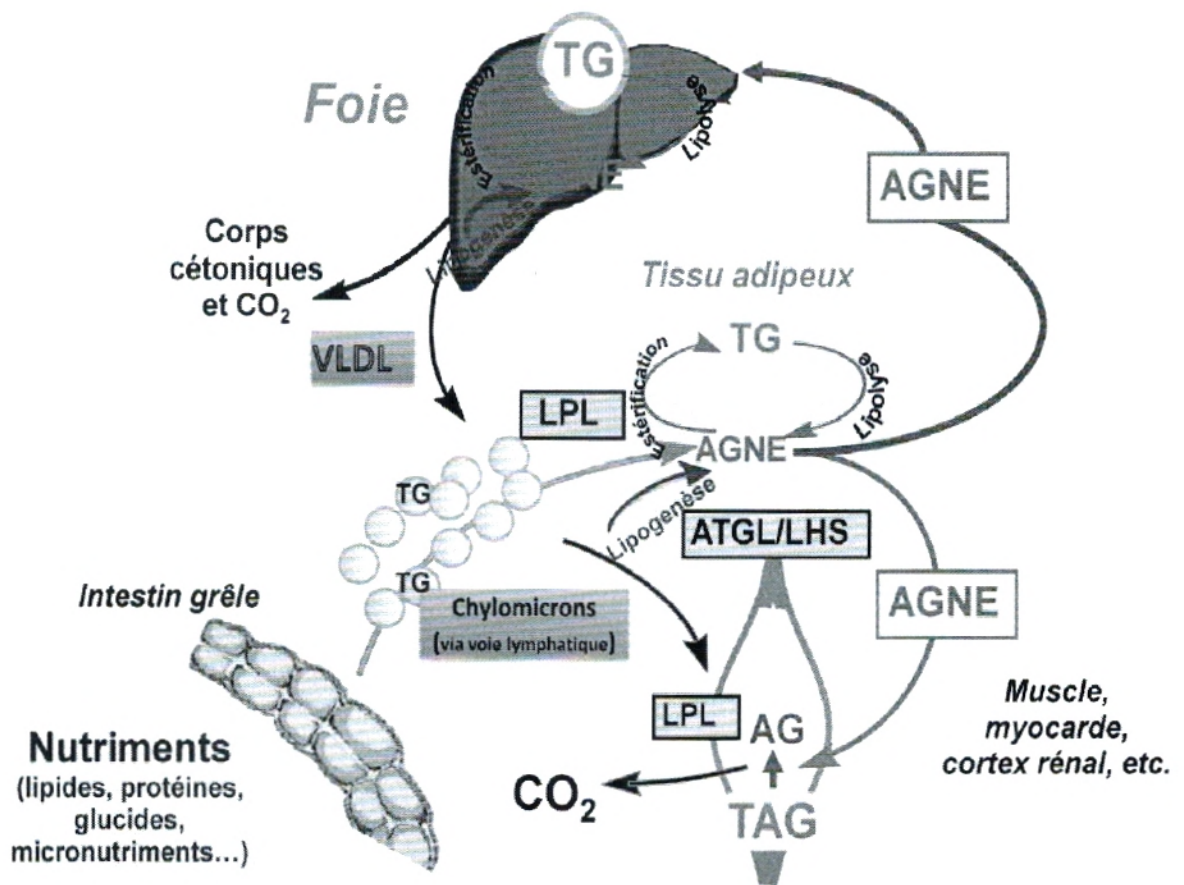


Figure 1- Vue d'ensemble du métabolisme des lipides dans l'animal entier (Murray RK., et al., 2008).

AG : Acide gras, AGNE : acide gras non estérifié (ou libre), ATGL : Adipose triglycéride lipase, LHS : Lipase hormono-sensible, LPL : Lipoprotéine lipase, TG (ou TAG) : Triglycérides, VLDL (Very Low Density Lipoprotein) : Lipoprotéines de très basse densité.

Le catabolisme plasmatique des lipoprotéines est un processus complexe qui nécessite l'intervention de diverses enzymes parmi lesquelles la lipoprotéine lipase (LPL), qui est une enzyme clé du métabolisme lipidique.

La LPL (EC 3.1.1.34) est une glycoprotéine sulfatée (**Hoogewerf AJ., et al., 1991**) composée de 448 acides aminés (**Mead JR., et al., 2002**). Elle est principalement synthétisée par le tissu adipeux, les muscles cardiaques et squelettiques (**Bragdon JH., et Gordon RS., 1958**) pour être ensuite liée aux protéoglycanes à héparane sulfate (HSPG), identifiés comme récepteurs pour la LPL (**Saxena U., et al., 1991**) à la surface des cellules endothéliales des capillaires où elle jouera son rôle physiologique (**Mead JR., et al., 2002**). L'expression de la LPL a été également observée dans les surrénales, les ovaires, les testicules, les poumons, le foie, les reins et la rate mais le rôle de la LPL dans ces tissus n'a pas encore été bien caractérisé (**Braun JE., et Severson DL., 1992**). La glande mammaire est une autre source importante de LPL ; l'enzyme synthétisée est sécrétée en association avec les gouttelettes lipidiques du lait (**Camps L., et al., 1990 ; Mead JR., et al., 2002**). Les macrophages activés produisent également de fortes quantités de LPL, jouant un rôle primordial dans le développement de l'athérosclérose (**Babaev VR., et al., 1999**). De ce fait, la régulation de la LPL est *tissu spécifique* (**Maingrette F., et al., 2008**).

La LPL joue un rôle majeur dans la lipolyse des triglycérides des chylomicrons et des VLDL circulants. Dans ces particules, les triglycérides (lipides apolaires) ne sont pas exposés à l'interface eau-huile, mais sont enveloppés par une couche de protéines et de phospholipides (lipides polaires), ce qui abaisse fortement la concentration interfaciale en triglycérides et diminue considérablement l'action de la LPL. Celle-ci est en fait permise par la présence de polypeptides « activateurs » (en particulier l'Apoprotéine C-II synthétisés dans le foie et transportés principalement par les lipoprotéines à haute densité (HDL). L'apo C-II est un polypeptide comprenant 78 acides aminés. **Kinnunen PK., et al. (1977)** suggèrent que son

extrémité ayant un radical NH₂ se lie aux phospholipides des VLDL. Son extrémité portant un radical COOH a une forte affinité pour la LPL (**Cheng Q., et al., 1990**), ce qui permettrait à l'enzyme de se lier à son substrat triglycéridique localisé au centre des particules lipoprotéiques. L'importance de l'apoC-II dans l'hydrolyse des triglycérides a été illustrée chez l'Homme où sa déficience conduit comme la déficience en LPL à une augmentation des taux circulants de triglycérides (**Fojo SS., et Brewer HB., 1992**). De même, son rôle dans l'activation de la LPL a également été montré chez des patients déficients en apoC-II. En effet, chez ces individus, la faible activité LPL est augmentée d'un facteur 100 après addition d'apoC-II (**Olivecrona G., et Beisiegel U., 1997**). En plus d'être régulée par l'apoC-II, l'activité de la LPL est également modulée par la présence d'apoC-III. Cette apolipoprotéine synthétisée principalement dans le foie et en moindre quantité dans l'intestin inhibe l'hydrolyse des triglycérides en agissant de façon directe sur la LPL (**Shachter NS., 2001**). Ainsi, de part ces données, le rapport apoC-II/apoC-III joue un rôle déterminant dans l'efficacité de la dégradation des triglycérides.

Le catabolisme des particules riches en triglycérides par la LPL s'accompagne d'un transfert important de lipides et conduit à la formation de deux particules :

- « les remnants de chylomicrons » qui, ayant perdu une grande partie de leurs triglycérides, sont majoritairement reconnus grâce à leur apoE par le récepteur aux low density lipoprotein (LDL) (LDLR) et le low-density lipoprotein receptor related protein (LRP) au niveau du foie où ils sont catabolisés (**Hussain MJ., et al., 1996**) ;
- En appauvrissant la particule en triglycérides, la LPL diminue la taille de la lipoprotéine et rend disponible les lipides de surface (phospholipides), pour la formation des « HDL naissantes » qui constituent une autre voie de transport des lipides des tissus périphériques vers le foie (**Havel RJ., et Hamilton RL., 1988**).

L'action de la LPL s'accompagne d'un transfert de triglycérides et de cholestérol entre les HDL, les VLDL et les chylomicrons (**Wang CS., et al., 1992**). Après hydrolyse des lipoprotéines riches en triglycérides, la LPL reste associée sous sa forme dimérique aux résidus de ces lipoprotéines et médie, en stimulant la liaison et la captation cellulaire des lipoprotéines, leur catabolisme (**Cryer A., 1981**).

Au niveau du foie, la lipase hépatique permet également d'hydrolyser les triglycérides des lipoprotéines intestinales en acides gras à longue chaîne. Ceux-ci sont alors utilisés à des fins énergétiques ou pour la synthèse de VLDL hépatiques principalement en période inter-prandiale.

Plusieurs des acides gras libres générés par cette action retournent à la circulation, mais la plus grande partie est transportée dans les tissus périphériques incluant le muscle (cardiaque et squelettique) et le tissu adipeux. Le muscle oxyde les acides gras générés par la LPL pour fournir de l'énergie tandis que le tissu adipeux réestérifie ces acides gras pour le stockage énergétique (**Tacke PJ., et al., 2000**).

La régulation du stockage des lipides est très importante pour l'homéostasie de l'organisme. La quantité de triglycérides stockée dans le tissu adipeux dépend de la mise en réserve mais également de la mobilisation. Cette mobilisation nécessite un processus appelé « lipolyse ».

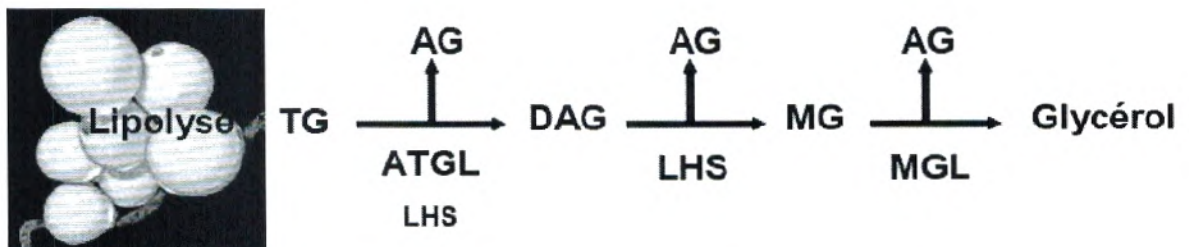
Ce processus assure la dégradation des triglycérides contenus dans les vacuoles lipidiques de l'adipocyte, en glycérol et acides gras non estérifiés et est sous contrôle hormonal (figure 2). En effet, les catécholamines stimulent la lipolyse par l'intermédiaire des récepteurs β -adrénergiques (β_1 , β_2). Ce sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés à une protéine G stimulatrice (Gs). Ils activent l'adénylate cyclase qui augmente la concentration intracellulaire de l'AMP cyclique et active la protéine kinase A (PKA). Cette dernière phosphoryle la lipase hormono-sensible (LHS) qui est transloquée du cytosol sur les

gouttelettes lipidiques afin d'hydrolyser les triglycérides stockés. Les membranes des gouttelettes lipidiques sont couvertes par les périlipines qui empêchent l'hydrolyse des triglycérides en bloquant l'accès des lipases cellulaires à leurs substrats. La phosphorylation des périlipines par la PKA entraîne des changements conformationnels et permet à la LHS d'accéder aux triglycérides stockés (**Miyoshi H., et al., 2006**). Les souris déficientes en périlipines sont maigres ce qui souligne le rôle crucial de l'effet protecteur de ces protéines vis-à-vis de la LHS.

Il a été mis en évidence une nouvelle voie de régulation de la LHS par le peptide atrial natriurétique. L'ANP (atrial natriuretic peptide) et BNP (brain natriuretic peptide), représentent une famille d'hormones peptidiques d'origine cardiaque connues pour moduler la pression artérielle et le volume sanguin en exerçant des effets directs sur le rein et le système vasculaire (**Sengenés C., et al., 2000**). Via son récepteur NPR-A, l'ANP induit la production de GMPc, l'activation d'une protéine kinase G puis la phosphorylation et l'activation de la périlipine et de la LHS (**Sengenés C., et al., 2003 ; Moro C., et al., 2004**). Ces données montrent que l'ANP stimule la lipolyse par une nouvelle voie de transduction qui n'implique pas l'élévation des taux d'AMPc (effet des catécholamines) et l'inhibition de la PDE-3B (effet de l'insuline). Notons que cette nouvelle voie lipolytique n'est fonctionnelle que dans l'adipocyte de l'homme et des primates ; les adipocytes des rongeurs, du chien, ou du lapin répondent peu ou ne répondent pas aux peptides natriurétiques par une réponse lipolytique (**Sengenés C., et al., 2002**).

Par ailleurs, les études des souris invalidées pour le gène de la LHS a permis de bien comprendre l'implication réelle de cette enzyme dans l'hydrolyse des triglycérides. Comparées aux souris sauvages, les souris LHS^{-/-} soumises à un régime hyperlipidique, ont une masse corporelle normale mais leur masse grasse est plus basse.

Les adipocytes de ces souris possèdent encore 40% de l'activité triglycérides lipase des témoins (**Osuga J., et al., 2000 ; Wang SP., et al., 2001**). De plus, la réponse lipolytique des souris LHS-/- est tout à fait normale. L'absence de LHS conduit à une accumulation de diacylglycérides (DAG) dans le tissu adipeux des souris LHS-/-, suggérant un rôle plus important de LHS sur l'hydrolyse des diacylglycérides (DAG) (**Haemmerle G., et al., 2002**). La présence d'une lipase autre que la LHS a été démontrée par trois équipes indépendantes travaillant sur des souris dont le gène codant pour la LHS a été inhibé (**Jenkins CM., et al., 2004; Villena JA., et al., 2004; Zimmermann R., et al., 2004**). En effet, « Adipose triglycéride lipase » (ATGL), possède une très grande affinité de substrat pour les triglycérides comparés aux diacylglycérides (**Zimmerman R., et al., 2004**). L'hydrolyse des diacylglycérols est assurée par la LHS puis une monoacylglycéride lipase libère le dernier acide gras et un glycérol. Il est admis que la monoacylglycéride lipase représente l'étape limitante de la libération de glycérol et d'acide gras libre (**Langin D., 2006**).



Les catécholamines exercent également un effet anti-lipolytique par l'intermédiaire des récepteurs α_2 -adrénergiques (figure2). Ce sont des récepteurs couplés à une protéine G inhibitrice (G_i). A faible concentration, les catécholamines activent les récepteurs α_2 , qui diminuent la concentration intracellulaire de l'AMPc, conduisant à une inactivation de la PKA. Ainsi, l'effet lipolytique des catécholamines résulte de la balance fonctionnelle entre récepteurs activateurs et inhibiteurs.

La voie α_2 adrénergique exercerait une inhibition tonique, probablement permanente sur la lipolyse. Par contre, lors d'une activité physique ou de toute autre activité physiologique qui active le système nerveux sympathique, l'augmentation de la concentration en catécholamines stimule et recrute les récepteurs β adrénergiques. L'activation de cette voie supplante alors la voie α_2 -adrénergique (**Lafontan M., et Berlan M., 1995**).

L'insuline est également un régulateur important de la lipolyse, l'activation de son récepteur aboutit à une stimulation de la phosphodiesterase 3B qui hydrolyse l'AMPc, ce qui inhibe la lipolyse (**Capeau J., 2003**).

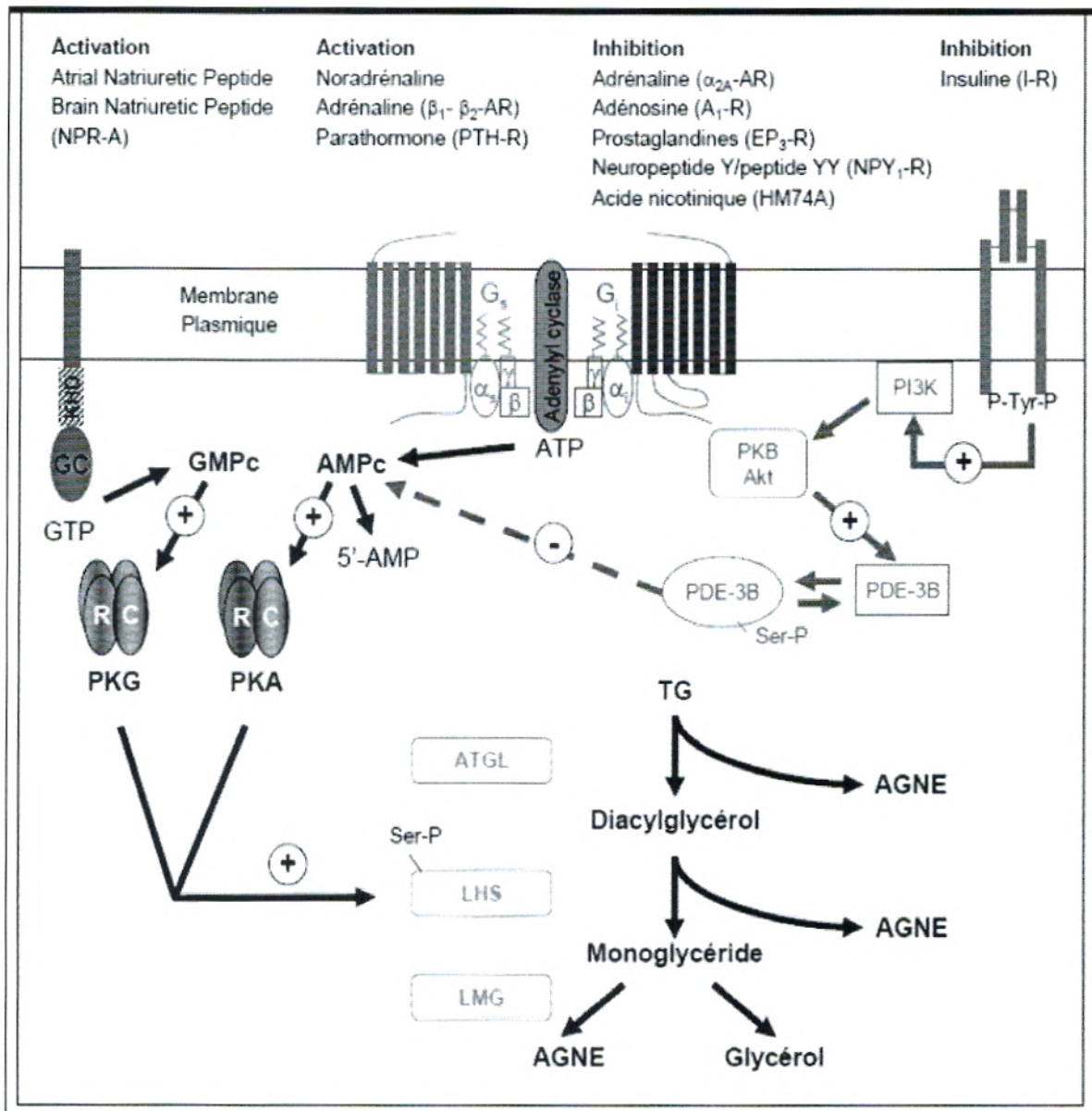


Figure 2- Contrôle de la lipolyse dans l'adipocyte humain (Lafontan M., 2005)

AGNE : acides gras non estérifiés ; ATGL : adipose triglycéride lipase ; GC : guanylyl-cyclase ; LHS : Lipase hormono-sensible ; LMG : monoacylglycéride lipase ; PDE-3B : phosphodiesterase-3B ; PI3-K : phosphatidyl-inositol 3 kinase ; PKA : protéine kinase A ; PKB/Akt : protéine kinase B ; PKG : protéine kinase G ; TG : triglycérides.

Obésité, dyslipidémies et acides gras

La dyslipidémie ou l'hyperlipoprotéïnémie correspond à une modification qualitative ou quantitative d'un ou plusieurs paramètres des lipides sériques. La dyslipidémie athérogène correspond à une ou plusieurs anomalies, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, diminution du HDL cholestérol, augmentation du LDL cholestérol. L'athérosclérose, conséquence des dyslipidémies est attribuable à des anomalies dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines plasmatiques (**Law MR., et al., 2003**).

Lors de l'obésité, les principales modifications lipidiques observées constituent en une hypertriglycéridémie et une hypoalphalipoprotéïnémie associée (**Aguilera CM., et al., 2008**). Elles correspondent à une augmentation des lipoprotéines contenant de l'apoB. Tout particulièrement, l'augmentation des LDL plasmatiques représente un facteur de risque majeur des maladies coronariennes et leur accumulation dans l'espace sous-endothélial est l'élément déclencheur du processus athérosclérotique. À noter que les LDL captives dans la paroi vasculaire subissent de nombreuses modifications tels que l'oxydation, la lipolyse, la glycation, la protéolyse et l'agrégation ; modifications qui augmentent considérablement leur potentiel athérogénique (**Steinberg D., 1997**). Inversement, l'existence d'une nette diminution des HDL se traduit par une baisse des concentrations en cholestérol HDL et en apoA-I. Ce phénotype lipidique correspond à une diminution de la proportion des lipoprotéines associées à une protection vis-à-vis de l'athérosclérose par rapport aux lipoprotéines athérogènes (**Galassi A., et al., 2006**).

Il est connu aussi que les caractéristiques des lipoprotéines intestinales et hépatiques (taille, nombre et composition en apoC-II et C-III) affectent la vitesse d'hydrolyse de ces particules par la LPL et leurs éliminations du compartiment sanguin. Puisque ce paramètre constitue un facteur de risque des maladies cardiovasculaires, alors l'intestin pourrait participer à l'étiologie de ces maladies (**Lopez-Miranda J., et al., 2006**).

En effet, l'augmentation des triglycérides plasmatiques en période post-prandiale associée à un retard d'élimination des remnants de chylomicrons peuvent contribuer à l'apparition de troubles cardiovasculaires (**Karpe F., et al., 1998**). De plus, les lipoprotéines intestinales sont responsables de l'hypertriglycéridémie à jeun et post-prandiale chez le hamster et l'homme dans le cas de l'insulinorésistance associée à l'obésité (**Haidari M., et al., 2002; Duez H., et al., 2006**).

Les acides gras saturés (AGS), abondamment retrouvés dans l'alimentation, participent au développement de certaines anomalies métaboliques, comme l'insulinorésistance ou l'athérosclérose. Toutefois, tous les acides gras saturés n'ont pas les mêmes effets métaboliques. Par exemple, l'acide palmitique C16 :0, contrairement à d'autres acides gras saturés comme l'acide stéarique C18 :0, est un puissant inhibiteur de la voie intracellulaire de l'insuline dans certains tissus comme le muscle squelettique. Cet acide gras saturé est également considéré comme pro-inflammatoire puisque qu'il stimule la réaction inflammatoire au sein de différents types cellulaires, tels que l'adipocyte, notamment au cours de la phase post-prandiale. Cette réponse semble d'ailleurs exacerbée chez les sujets obèses du fait des capacités de sécrétion cytokinique de la masse adipeuse. Enfin, cette classe d'acides gras participe très probablement au développement des plaques athéromateuses car elle provoque une augmentation des concentrations plasmatiques du LDL-cholestérol (**Walranda S., et al., 2010**).

De plus, des études réalisées chez des animaux atteints d'obésité (**Brenner RR., 2003**) et/ou d'un diabète de type II (**Comte C., et al., 2004**) montrent des altérations du métabolisme des APGI. Ces perturbations ont des répercussions importantes en terme de santé, puisque les AGPI, représentés par deux familles principales n-3 et n-6 jouent des rôles essentiels dans l'organisme en tant que composants membranaires, seconds messagers et régulateurs de gènes-clés du métabolisme lipidique.

Les acides gras précurseurs de ces deux familles, respectivement les acides linoléique (LA, 18:2 n-6) et α -linoléique (LNA, 18:3 n-3), sont dits indispensables car ils ne peuvent être synthétisés *de novo* chez les mammifères et doivent par conséquent être apportés par l'alimentation. Leur bioconversion en acides gras plus longs tel que l'acide arachidonique (AA, 20:4 n-6) pour la famille n-6, et les acides eicosapentaénoïque (EPA, 20:5 n-3) et docosahexaénoïque (DHA, 22:6 n-3) pour les acides gras n-3 s'effectue principalement au niveau hépatique et est catalysée par deux grandes familles d'enzymes : les désaturases et les élongases.

Chez les mammifères, quatre étapes principales de désaturation ont été mises en évidence : les étapes de $\Delta 9$, $\Delta 6$, $\Delta 5$ et $\Delta 4$ désaturation, qui introduisent des doubles liaisons entre les carbones 9-10, 6-7, 5-6 et 4-5, respectivement (**Fujiwara Y., et al., 1983**) (figure 3). La $\Delta 6$ -désaturase (D6D) est la première enzyme de la voie de conversion du 18 :2 n-6 et du 18 :3 n-3 en acides γ -linoléique (GLA, 18 :3 n-6) et stéaridonique (SA, 18:4 n-3) respectivement. Elle est considérée comme l'enzyme clef de la biosynthèse des AGPI. Une étude réalisée sur un modèle de souris génétiquement obèses (ob/ob), a montré une augmentation de l'ordre de 30% de l'activité hépatique de la D6D (**Hughes S., et York DA., 1985**).

L'importance des élongases (Elovl) n'a été mise en évidence que très récemment. L'expression de ces enzymes est régulée par diverses conditions physiopathologiques (**Wang Y., et al., 2006**). Elles allongent la chaîne carbonée de l'acyl-CoA par condensation avec un résidu malonyl. Bien que 7 isoformes de Elovl aient été caractérisées, seules Elovl 2 (qui allonge les acides gras saturés et les acides gras monoinsaturés) et Elovl 5 (agissant sur les acides gras monoinsaturés et les acides gras polyinsaturés) jouent un rôle prépondérant dans la biosynthèse des AGPI hépatiques (**Leonard AE., et al., 2004**).

Des études chez le rat Zucker porteur de la mutation "fatty" (qui affecte le gène du récepteur à la leptine et induit une obésité avec hyperphagie), montrent une forte augmentation de l'expression de Elovl 2 dans le foie. Le substrat principal de Elovl 2 est l'acide gras 16 :0, que cette enzyme transforme en 18:0 (**Inagaki K., et al., 2002**). Cet acide gras, dont la quantité est augmentée dans le foie des rats obèses Zucker pourrait induire l'expression de Elovl 2, comme c'est le cas pour les désaturases (**Brenner RR., 2003**).

Plusieurs auteurs notent également, chez le rat obèse Zucker, une diminution du C20 :4(n-6) par rapport au C18 :2(n-6) aussi bien dans les tissus que dans les lipides circulants, ceci est expliqué par une altération du métabolisme des AGPI (**Wahle KWJ., et al., 1991**). Certains auteurs notent également une augmentation du C18 :1(n-9) et diminution des acides gras polyinsaturés à longue chaîne chez les rats nourris au régime cafétéria (**Llado I., et al., 1996**).

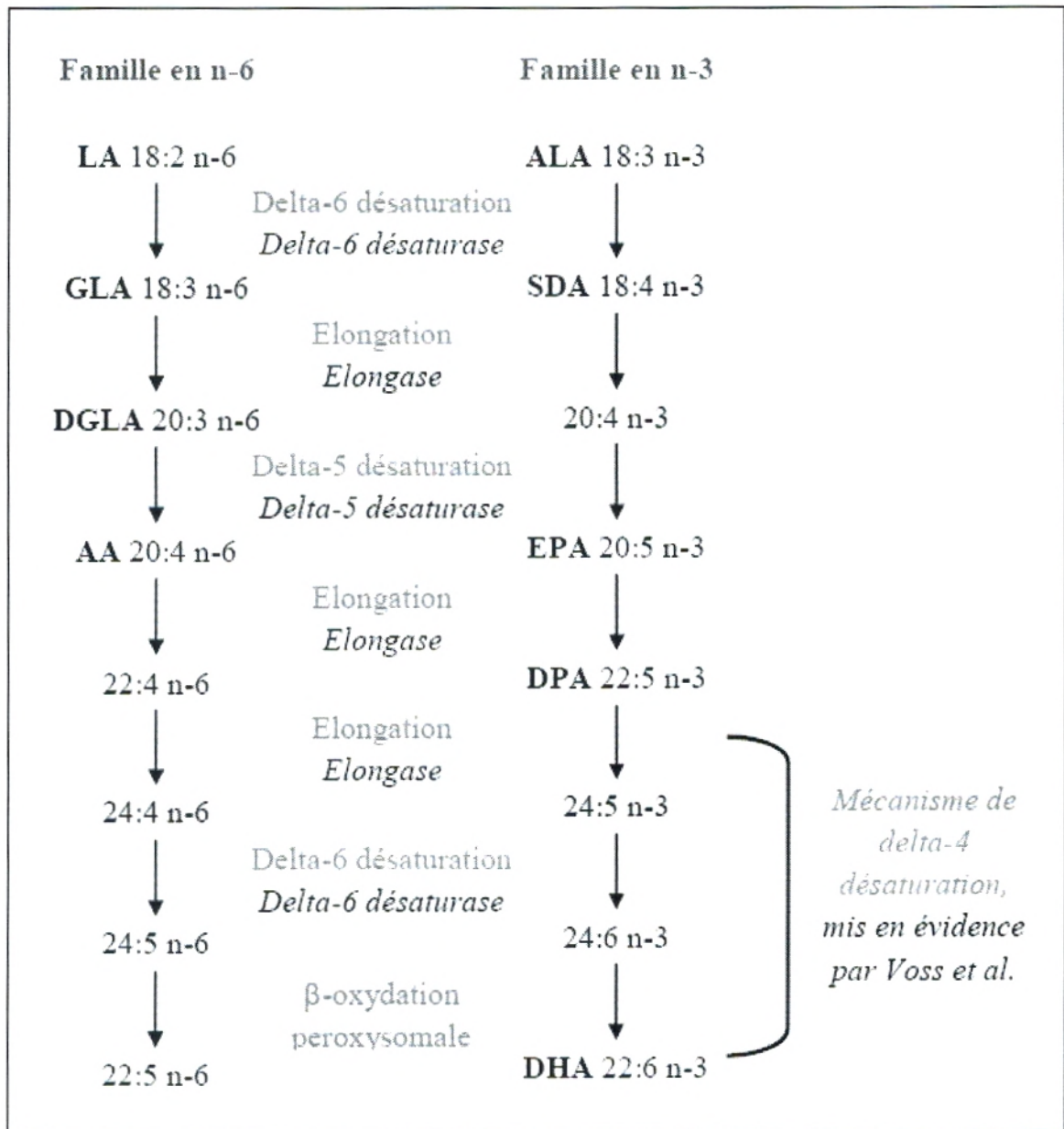


Figure 3- Biosynthèse des acides gras polyinsaturés des familles n-6 et n-3 chez les mammifères (Voss A., et al., 1991).

LA : acide linoléique

GLA : acide γ-linolénique

DGLA : acide dihommo-γ-linolénique

AA : acide arachidonique

ALA : acide α-linolénique

SDA : acide stéaridonique

EPA : acide eicosapentaénoïque

DPA : acide docosapentaénoïque

DHA : acide docosahexaénoïque

Obésité et régulation physiologique de la LPL et la LHS

La LPL du tissu adipeux et la LPL musculaire sont régulées de manière opposée en phase post-prandiale et au cours du jeûne. Au cours du jeûne, une activité élevée de la LPL musculaire et basse de la LPL adipeuse, dirige les TG vers les muscles qui les utilisent comme substrats énergétiques. Au contraire, en phase post-prandiale, l'activité de la LPL augmente dans le tissu adipeux, assurant ainsi une mise en réserve des graisses dans ce tissu. Ces différences dans le niveau d'activité de la LPL reflètent les besoins énergétiques de l'organisme. Effectivement, le tissu adipeux stocke les graisses à l'état post-prandial, période pendant laquelle le muscle cardiaque utilise le glucose comme principale source d'énergie. En période de jeûne, il se produit une lipolyse des TG dans le tissu adipeux pour fournir l'énergie nécessaire à l'organisme (**Olivecrona T., et al., 1995**).

Plusieurs études ont démontré une régulation nutritionnelle de la LPL plasmatique. Dans des modèles animaux, il a récemment été démontré que le glucose diminuait l'activité de la LPL plasmatique (**Jindrichova E., et al., 2007**) tandis qu'une diète riche en acides gras saturés ou monoinsaturés, l'augmentait (**Van HM., et Zilversmit DB., 1990**).

Aussi, il a été observé chez l'animal qu'une surexpression de LPL au niveau musculaire induisait une élévation du contenu en triglycérides dans le muscle et que celle-ci était associée à un état d'insulinorésistance et à une réduction de la captation de glucose par le muscle (**Ferreira LD., et al., 2001**). De manière similaire, il a été démontré qu'une surexpression de la LPL au niveau hépatique induisait un état d'intolérance au glucose et une diminution de la suppression de la production hépatique de glucose (**Kim JK., et al., 2001**).

La LPL du tissu musculaire et adipeux exerce des fonctions anti-athérogéniques par sa capacité d'hydrolyser les TG des chylomicrons et des VLDL circulants, via les récepteurs des LDL, LRP et des VLDL exprimés au niveau musculaire, adipeux et cardiaque, éliminant ainsi de la circulation ces lipoprotéines athérogènes. L'hydrolyse des VLDL par la LPL, permet le transfert des phospholipides et du cholestérol de la surface des VLDL vers les HDL. Il est ainsi un processus critique pour la biosynthèse des HDL (**Mead JR., et al., 1999; Strauss JG., et al., 2001 ; Mead JR., Ramji DP., 2002**). À ce titre, il n'est pas surprenant que les niveaux de HDL plasmatique, reconnus comme étant anti-athérogéniques, soient associés aux niveaux d'activité de la LPL plasmatique (**Mead JR., et al., 2002**).

Néanmoins, La LPL peut promouvoir le développement de l'athérosclérose via son activité lipolytique. D'abord, la LPL présente dans la paroi vasculaire peut médier la lipolyse des VLDL, réduisant ainsi leur taille et enrichissant leur contenu en ester de cholestérol (**Zilversmit DB., 1995**). Les résidus de lipoprotéines ainsi produits sont captés par les macrophages (**Lindqvist P., et al., 1983**) et les acides gras produits au cours de l'hydrolyse des lipoprotéines peuvent être ré-estérifiés par les macrophages (**Aviram M., et al., 1988**). Le résultat net de ces effets est une accumulation des esters de cholestérol dans les macrophages et leur transformation en cellules spumeuses (**Evans AJ., et al., 1993**). L'hydrolyse des VLDL par la LPL conduit aussi à la formation de LDL, un contributeur majeur au développement des lésions athéromateuses. Ces molécules de LDL présentes dans la paroi sont susceptibles d'être oxydées par des radicaux libres, facilitant leur captation par les macrophages via les récepteurs, et contribuant ainsi à la formation de cellules spumeuses (**Mead JR., et al., 2002**).

Ainsi, au cours de l'obésité, une augmentation de la lipogénèse semble évidente et s'accompagne également d'une altération de la fonction lipolytique du tissu adipeux.

La LHS est l'enzyme responsable de l'hydrolyse des DG et de la libération d'AGNE par l'adipocyte. Elle possède une spécificité étendue vis-à-vis de divers substrats lipidiques allant des DG, aux esters de cholestérol et rétinyl esters. Bien que les activités LHS les plus élevées soient rencontrées dans le tissu adipeux blanc et brun, l'enzyme est également exprimée dans divers autres tissus incluant, le testicule, les surrénales, les ovaires et à un degré moindre, le muscle squelettique et cardiaque, le pancréas et les macrophages (Haemmerle G., et al., 2003 ; Yeaman SJ., 2004).

Ma W., et al., (2007) ont comparé l'expression du gène de la LHS et de la LPL dans le tissu adipeux blanc des rats obèses suite à une alimentation riche en graisse, par RT-PCR. Ils ont constaté, une diminution de l'expression des gènes LHS et une augmentation de l'expression des gènes LPL, favorisant la synthèse de tissu adipeux en inhibant la lipolyse.

Plusieurs travaux *in vitro* ont évalué l'effet de l'obésité et du surpoids sur la régulation adrénergique de la lipolyse. Chez le sujet obèse, les réponses lipolytiques mesurées *in situ* dans le tissu adipeux sous-cutané, sont très diminuées par rapport à des sujets de poids normal au cours d'un exercice physique. Ceci s'explique par une activation soutenue des récepteurs α_2A -adrénergiques, dans les adipocytes hypertrophiés de l'obèse (Stich V., et al., 2000). Par ailleurs, de nombreux travaux mentionnent une perte de sensibilité du tissu adipeux sous-cutané aux catécholamines au repos, ce qui entraîne une diminution des réponses β -adrénergiques. Cette résistance aux catécholamines dans l'adipocyte d'obèse pourrait provenir d'une diminution de la fonction β_2 -adrénergique (Enoksson S., et al., 2000) et d'une diminution de l'activité et de l'expression de la LHS (Large V., et al., 1999).

L'augmentation alarmante de la prévalence de l'obésité et des maladies associées (diabète de type II, dyslipidémies, athérosclérose) au cours de ces dernières années dans les pays industrialisés et en développement est devenue, de par son ampleur et son coût social, un vrai problème de santé publique. Le phénomène est complexe et multi-factoriel. Il peut être initié in-utero et constituer un facteur prédisposant à l'apparition de nombreuses complications à l'âge adulte. Certains facteurs comme par exemple l'excès d'apport d'aliments riches en graisse et en calories, du fait des changements des régimes alimentaires des populations et la sédentarité sont certainement responsables de l'augmentation de sa prévalence. Pour tenter d'endiguer ce phénomène, des stratégies thérapeutiques ont été élaborées notamment pour corriger les dyslipidémies. En ce qui concerne ce paramètre, il est bien connu que des désordres de la lipémie post-prandiale participent à la mise en place de ces dyslipidémies qui sont considérées comme les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. Jusqu'à présent, une grande partie de ces investigations ont été axées sur le métabolisme du foie, du tissu adipeux et du muscle. Paradoxalement, l'intestin qui conditionne la biodisponibilité en lipides à l'organisme a jusqu'à présent été négligé. Or, des études ont mis en évidence que les lipoprotéines riches en triglycérides sécrétées par l'intestin grêle peuvent contribuer à l'apparition de ces pathologies (**Cabezas MC., Erkelens DW., 2000**). Le fait que cet organe ait longtemps été considéré comme une simple barrière passive douée d'une grande capacité d'absorption explique en partie ce paradoxe.

Le cerveau est l'organe le plus gras de l'organisme (50-60% de la matière sèche, **Wainwright PE., 2002**) juste après les masses adipeuses. Cependant, contrairement aux autres organes, et notamment au tissu adipeux, on considère que les lipides cérébraux à l'état normal ne participent pas au stockage ou à la production d'énergie. En effet, ces acides gras et en particulier les acides gras poly-insaturés (AGPI) ont essentiellement un rôle structurel et un rôle fonctionnel. L'apport en lipides du régime alimentaire peut jouer un rôle im

l'approvisionnement du cerveau en acides gras nécessaires à son bon fonctionnement, mais de nombreuses contradictions persistent quant à la nature et au ratio des AGPI qui doivent être apportés par le régime alimentaire.

De plus, le coeur est également un organe riche en lipides, en particulier en phospholipides (PL) membranaires en raison de sa riche masse membranaire, composée des mitochondries qui représentent près de 30 % du volume cardiaque. Les phospholipides représentent plus de 20 % de l'organe en masse. De plus, le myocyte ventriculaire contient une masse appréciable de triglycérides qui ont la fonction de graisses de réserve. La production d'énergie, provenant majoritairement de l'oxydation des acides gras (Opie L., 1991) et la synthèse des PL qui contribuent à l'homéostasie des membranes, contrôlent les événements membranaires et déclenchent la contraction, constituent les deux fonctions lipidiques principales du myocarde. L'entrée des acides gras dans le myocyte ventriculaire est un phénomène complexe encore mal connu, qui dépend autant de facteurs extérieurs que de la régulation intracellulaire (Opie L., 1991 ; Grynberg A., 2002).

Par ailleurs, le stockage des lipides selon le processus de lipogenèse, et la mobilisation des lipides via le processus de lipolyse sont étroitement régulées par des enzymes, la lipoprotéine lipase (LPL) et la lipase hormono-sensible (LHS). Au cours de l'obésité, une augmentation de la lipogenèse semble évidente et s'accompagne également d'une altération de la fonction lipolytique.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de recherche qui vise à évaluer d'une part, l'impact de l'obésité maternelle sur le métabolisme de la progéniture et d'autre part, l'effet d'un régime hyperlipidique et hypercalorique sur la même progéniture de mère obèse ou non.

Pour cela, notre étude a porté sur un modèle expérimental d'obésité nutritionnelle le rat wistar nourri au régime cafétéria et comprend 4 lots différents :

- Progénitures de mères témoins nourries au régime témoin au sevrage (TRS)
- Progénitures de mères témoins nourries au régime cafétéria au sevrage (TRC)
- Progénitures de mères obèses nourries au régime témoin au sevrage (ORS)
- Progénitures de mères obèses nourries au régime cafétéria au sevrage (ORC)

L'évaluation des troubles métaboliques a porté sur la détermination des paramètres du métabolisme lipidique (CT, TG au niveau du sérum et des fractions lipoprotéiques), ainsi que la composition des différents organes (foie, tissu adipeux, muscle, intestin, cerveau et cœur) en lipides, en protéines, en acides gras et l'activité des lipases (la lipoprotéine lipase LPL et la lipase hormono-sensible LHS).

Ceci est dans le but de voir si les modifications métaboliques observées chez la progéniture obèse persistent ou s'accroissent à l'âge adulte. Dans le cas où les rats obèses sont nourris au régime standard au sevrage, les modifications métaboliques peuvent être reliées à une programmation métabolique induite par la suralimentation maternelle. Mais dans le cas où les rats obèses sont nourris au régime cafeteria au sevrage, les modifications métaboliques peuvent être reliées à une programmation métabolique induite par la suralimentation maternelle associée à une suralimentation postnatale.

Tableau 1- Composition des régimes expérimentaux

Constituants en %	Régime	
	<i>Témoin standard</i> T	<i>Cafétéria</i> C
Protéines totales	19	20
Glucides totaux	57.5	39
Lipides totaux	6	30
Fibres	5	8
Humidité	7.54	9
Minéraux	4	3
vitamines	1	1
Acides gras :		
- AGS	27	42
- AGMI	24	30
- C18 :2n-6	45	27
C18 :3n-3	3	1
C20 :4n-6	1	0

La composition en acides gras des régimes a été déterminée par HPLC (Université de Bourgogne, France)

A la mise bas, les nouveau-nés des rates ont été pesés puis laissés avec leurs mères jusqu'au sevrage (4 semaines environ). Comme le nombre de petits par portée influence la croissance postnatale (**Cha CHJ., et al., 1987**), la sélection des portées est importante pour tous les lots étudiés. Seules les portées entre six et huit naissances sont incluses dans ce travail. Ceci permet aux mères d'allaiter leurs nouveau-nés de façon identique.

Les animaux issus des reproductions ont été sevrés à 4 semaines environ et avaient reçu soit le régime standard, soit le régime cafétéria. La progéniture est pesée une fois par semaine et suivie jusqu'à l'âge adulte (3 mois). Ainsi, quatre lots sont constitués :

- Rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage (TRS)
- Rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage (TRC)
- Rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage (ORS)
- Rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage (ORC)

II. SACRIFICES ET PRELEVEMENT DES ORGANES :

À J30 et à J90 de la naissance, 6 rats de chaque lot ont été anesthésiés au chloral 10% (3 ml par 1000g de poids corporel) après 12h de jeûne et ont été sacrifiés. Le sang a été prélevé par ponction dans l'aorte abdominale.

Ce dernier a été collecté au moment du sacrifice sur tube sec. Le sérum et les éléments figurés du sang ont été séparés par centrifugation à 3000 tr/min pendant 15 min. Le sérum a été récupéré et conservé avec une solution NaN_3 à 0,2% et de Na_2EDTA à 10%, à raison de 10 $\mu\text{l/ml}$, à -20°C en vue du dosage des différents paramètres du métabolisme des lipides et des lipoprotéines et la détermination de la composition en acides gras. Le dosage du glucose a été fait le jour même du prélèvement sur du sérum frais.

Le foie, le muscle, le cœur, le cerveau, l'intestin et le tissu adipeux ont été soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 9%, ensuite pesés. Une partie aliquote des différents organes a été immédiatement utilisée pour la détermination des différentes activités enzymatiques (LPL et LHS). Les restes ont été conservés à -20°C , en vue des dosages lipidiques et protéiques et la détermination de leur composition en acides gras.

III. ANALYSES BIOCHIMIQUES :

III.1. Détermination des teneurs en glucose :

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

III.2. Détermination des paramètres lipidiques et protéiques au niveau du sérum, des lipoprotéines et des organes :

III.2.1.Séparation des lipoprotéines :

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

III.2.2.Détermination des teneurs en cholestérol et triglycérides :

Le cholestérol total et les triglycérides sont dosés par des méthodes enzymatiques (Kits QUIMICA CLININICA APLICADA S. A, Espagne) sur le sérum total, les différentes fractions lipoprotéiques et les organes après broyage d'une partie aliquote dans du tampon phosphate/ EDTA, pH 7.2, ajout de lauryl sulfate de sodium (SDS 1%) (1/1, v/v), et centrifugation à 3000 t/min pendant 10 min.

- **Dosage du cholestérol total :**

La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase, et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone, sous l'action catalytique de la peroxydase. La concentration en quinonéimine colorée est mesurée à 510 nm, elle est proportionnelle à la concentration en cholestérol total.

- **Dosage des triglycérides :**

Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases en glycérol et acides gras libres. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4- aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase. Le taux des triglycérides est déterminé à une longueur d'ondes de 505 nm. La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides.

III.2.3.Détermination des teneurs en protéines totales :

Les protéines totales sont dosées sur les organes (après leur broyage comme précédemment décrit) par la méthode colorimétrique de Biuret, (Kits QUIMICA CLINICA APLICADA S. A, Espagne). Les protéines forment avec les ions cuivriques, en milieu alcalin, un complexe coloré dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en protéines. L'absorption est mesurée à 550 nm.

III.3. Extraction des lipides totaux du sérum et des différents organes et analyses par Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)

Les lipides totaux du sérum et des différents organes ont été extraits et séparés par CPG.

- **Extraction des lipides totaux du sérum et des organes :**

L'extraction lipidique se fait à partir :

- Du sérum selon la méthode modifiée de **Bligh EG., et Dyer WJ. (1959)**. Les tubes contenant les sérums ont été lentement mis à décongeler sur glace. Une fraction aliquote des échantillons (0.5 ml) a ensuite été placée dans un tube Sovirel muni d'un bouchon à joint téflon, puis (4/2/0.75;v/v/v) ml de CHCl₃/MetOH/NaCl 2M ont été ajoutés. Les échantillons ont été mis à extraire sous agitation, puis centrifugés à 1800×g pendant 6 min à 13°C.
- Des organes (foie, muscle gastrocnémien, tissu adipeux, cerveau, cœur, intestin) par la méthode modifiée de **Folch J., et al. (1957)** après le broyage d'une partie aliquote de l'organe (300 mg) dans 1 ml de NaCl (2M) par l'ultraturax.

L'ajout d'une quantité déterminée de standard interne (acide heptadécanoïque 17:0 C₁₇H₃₄O₂) dans le mélange réactionnel dès le début de l'extraction permet par la suite de quantifier la masse d'acides gras présents dans le tissu. La phase organique inférieure contenant les lipides totaux est récupérée.

▪ **Saponification des lipides totaux et méthylation des acides gras :**

La fraction des lipides totaux obtenue a été évaporée à sec sous flux d'azote. Les échantillons ont ensuite été saponifiés en présence de 1ml de NaOH 0,5N à 80°C pendant 20 min. Après refroidissement par choc thermique, les échantillons ont été méthylés selon la méthode de **Slover HT., et Lanza E. (1979)** en présence de 2 ml de BF₃ méthanolique à 14% (Sigma-Aldrich) pendant 20 min à 80°C. Les esters méthyliques d'acides gras ont été extraits en présence d'hexane et d'une solution aqueuse de NaCl 35%. Après agitation, les échantillons ont été centrifugés à 2000×g pendant 10 min et la phase inférieure hexanique contenant les esters méthyliques a été récupérée. La phase aqueuse contenant les impuretés a été éliminée. Cette étape a été renouvelée deux fois.

▪ **Analyse et quantification des acides gras des lipides totaux par Chromatographie en phase gazeuse :**

Nous avons utilisé un chromatographe Packard modèle 483A (Perkin Elmer, Boston, MS, USA) de l'Université de **Bourgogne, France**, équipé d'une colonne capillaire de verre de 30 m de long, 0,32 mm de diamètre interne et 0,25 μm de film (Spiral, Couternon, France) imprégnée d'une phase stationnaire polaire (carbowax 20M).

Le gaz vecteur utilisé est l'hélium, le débit est de 3 mL.min⁻¹. Les esters méthyliques d'AG des lipides totaux sont injectés dans la colonne capillaire à l'aide d'un injecteur "on-column". Le détecteur à ionisation de flamme est maintenu à une température de 230°C. L'appareil est couplé à un intégrateur Packard (Perkin Elmer).

Les différents esters méthyliques d'acides gras ont ensuite été identifiés en fonction de leur temps de rétention relatif, en les comparant avec un mélange d'acides gras connus (standard 68A, Nu-Check-Prep). La quantification des acides gras a été déterminée grâce au pic de standard interne.

IV. DETERMINATION DE L'ACTIVITE DES LIPASES (LPL, EC 3.1.1.34 ; LHS, EC 3.1.1.79)

IV.1. Principe :

L'activité de la lipase a été déterminée à l'aide d'un pH-stat par mesure titrimétrique des acides gras libérés suite à l'hydrolyse des triglycérides d'un substrat synthétique avec du NaOH 0.05M à pH 8 et à 25°C selon la méthode de **Taylor F. (1985)** modifiée par **Tietz NW., et al. (1989)**.

L'activité est exprimée en unité internationale (UI). Une unité correspond à la libération d'un microéquivalent d'acide gras par minute.

IV.2. Activité des lipases tissulaires (LPL : Lipoprotéine Lipase) et intracellulaires (LHS : Lipase Hormono-sensible) :

La lipoprotéine lipase (LPL) a été mise en évidence dans de très nombreux tissus (Cryer A., Jones HM., 1979 ; Cryer A., 1981) et tout particulièrement dans les tissus adipeux et musculaires (Bragdon JH., Gordon RS., 1958 ; Planche E., et al., 1980 ; Ramirez I., et al., 1998). Sa synthèse est intracellulaire d'où elle migre vers son site d'action physiologique, l'endothélium des capillaires sanguins, grâce aux glycoprotéines (héparanes sulfate) des membranes cellulaires. Cette enzyme permet l'hydrolyse des TG des chylomicrons et des VLDL.

La lipase hormono-sensible (LHS) est l'enzyme du tissu adipeux qui hydrolyse les triglycérides de réserve et libère dans le sang des acides gras libres, transportés par la sérum albumine, qui peuvent être utilisés par les cellules pour la lipolyse.

- Pour le dosage de la LPL, les homogénats d'organes (foie, tissu adipeux, tissu musculaire, cœur, intestin et cerveau) ont été préparés après broyage d'une partie aliquote (500 mg) dans 3 ml de solution contenant 2% d'albumine et 0.9% NaCl, pH 7.4 par l'ultraturax. Le broyat a été ensuite incubé sous agitation pendant 45 min à 35°C. 300 µl d'héparine ont été ajoutées dans le milieu ; l'échantillon a été incubé à 35°C durant 30 min. L'injection d'héparine se traduit par la libération de LPL dans le milieu, probablement par suite d'une liaison électrostatique entre ces deux molécules, en compétition avec la liaison LPL~glycoprotéines des membranes cellulaires. Après cette étape, le broyat a été centrifugé à 10000 tours pendant 15min à 4°C ; le surnageant récupéré représente la source lipolytique.
- Pour la LHS, 500 mg de chaque organe (foie, tissu adipeux, tissu musculaire, cœur, intestin et cerveau) a été broyé dans 3 ml de solution de sucrose 0.2M à l'aide de l'ultraturax. Le mélange a été incubé à 35°C pendant 15 min puis les tubes ont été mis

dans de la glace pendant 15 min. L'homogénat a alors été centrifugé à 10000 tours pendant 30 min à 4°C et le surnageant a été récupéré constituant la source enzymatique.

Le substrat synthétique utilisé est une émulsion d'huile d'olive stabilisée dans la gomme arabique (20ml d'huile d'olive dans 16.5g de gomme arabique dissoute dans 165ml d'eau distillé) par sonication (3 fois 45min) selon la méthode de **Rathelot J., et al. (1975)**.

300µl d'une solution de sérum albumine bovine (à 4% dans du tampon tris/HCl 0.2M, pH 8) et 300 µl de sérum humain chauffé à 56°C (source d'apo C-II seulement pour la LPL) ont été ajoutés à 2.4ml du mélange huile d'olive/gomme arabique/eau.

100µl d'homogénats tissulaires (surnageant) ont été incubés sous agitation avec 100µl de substrat synthétique, dans 3 ml de tampon NaCl 100mM, CaCl₂ 5mM, pH 8 pendant 10 min. L'activité lipolytique a ensuite été mesurée par titration des acides gras libérés par addition du NaOH 0.05M.

IV.3. Calculs des activités lipases :

Le calcul du nombre d'unités enzymatiques est le suivant :

$$\text{UI/g/min} = \frac{C_1 \cdot V_1 \cdot 10^9}{\Delta t \cdot C_2 \cdot V_2 \cdot 10^{-3}}$$

- **UI/g/min** : nmole d'acides gras / gramme de tissu/ minutes
- **C₁** : Concentration de NaOH (mol/l)
- **V₁** : Volume de NaOH consommé pendant la titration (ml)
- **10⁹** : Facteur de conversion (mol en nanomol)
- **Δt** : Intervalle de temps de titration (min)
- **C₂** : Concentration de préparation d'échantillon enzymatique (mg/ml)
- **V₂** : Volume de la suspension d'enzyme ajouté dans le milieu (ml)
- **10⁻³** : Facteur de conversion (mg en g)

V. ANALYSE STATISTIQUE :

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard.

La comparaison des moyennes est effectuée à l'aide d'un logiciel STATISTICA, version 4.1.

Les différences sont considérées significatives à *, § $P < 0,05$; hautement significative à **, §§ $P < 0,01$; et très hautement significative à ***, §§§ $< 0,001$.

I. POIDS CORPOREL DES RATS TEMOINS ET OBESES (J0, J30 et J90) (Figure 4)

Le poids corporel des rats augmente très significativement avec l'âge ($p < 0,001$). A la naissance (J0), le poids corporel des nouveau-nés de mère obèse nourrie avec le régime cafétéria (Ob) est significativement plus élevé que celui des nouveau-nés de mère témoin (T). A 30 jours de vie post-natale qui correspond au sevrage, le poids des animaux obèses nourris au régime standard (ORS) est significativement supérieur à celui des témoins nourris au régime standard (TRS), de même, pour les rats obèses nourris au régime cafétéria (ORC) comparés aux témoins recevant le même régime (TRC). Ces variations sont également observées à l'âge adulte (J90).

Cependant, on note aussi une augmentation très significative du poids corporel des rats adultes consommant le régime cafétéria au sevrage (TRC et ORC) par rapport au régime standard, quelque soit le régime de la mère. En effet, le régime cafétéria a induit une augmentation de la prise du poids aussi bien chez les rats témoins (TRC) que chez les rats obèses (ORC).

II. PARAMETRES BIOCHIMIQUES CHEZ LES RATS TEMOINS ET OBESES

II.1. Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et obèses (J30 et J90) (Figure 5)

Au sevrage (J30), les rats obèses (ORC et ORS) sont hyperglycémiques comparés aux rats témoins quelque soit le régime auquel ils ont été soumis. Ce constat est beaucoup plus significatif à l'âge adulte (J90). Le régime cafétéria induit également une augmentation très significative des teneurs plasmatiques en glucose chez les rats obèses (ORC) par rapport à ceux recevant le régime standard (ORS). Par ailleurs, la glycémie augmente très significativement chez les rats obèses et témoins au cours du temps $p < 0,001$ (J90 versus J30).

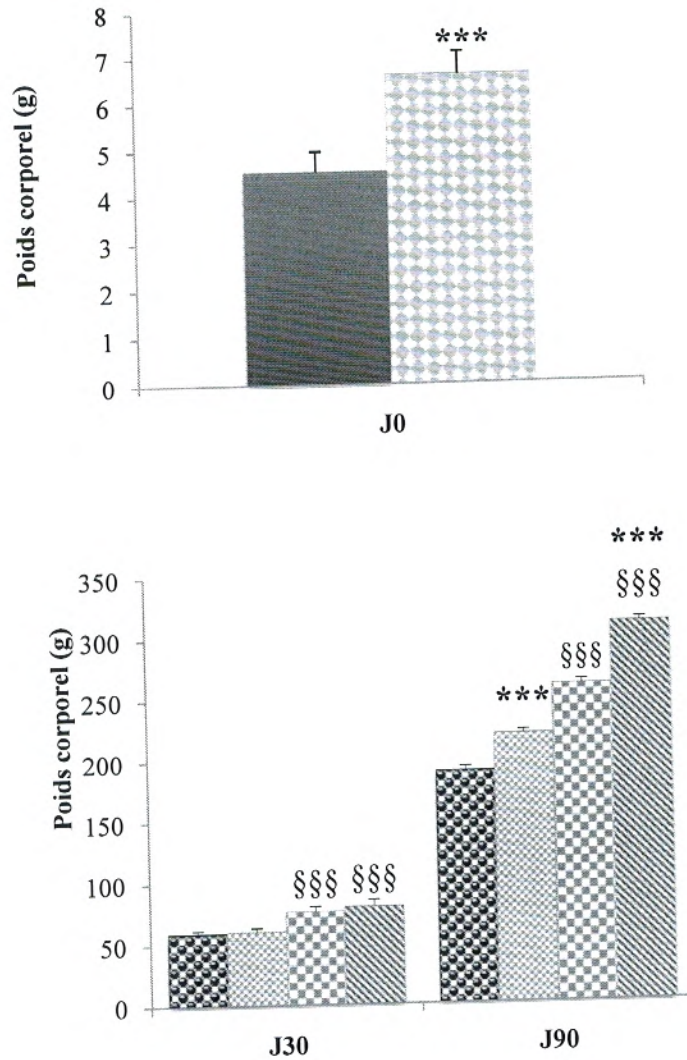


Figure 4- Poids corporel chez les rats témoins et obèses (J0, J30 et J90)

■ T : nouveau-nés de mère Témoin ■ Ob : nouveau-nés de mère Obèse

▣ TRS ▣ TRC ▣ ORS ▣ ORC

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J₀ : Naissance ; J₃₀ : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J₉₀ : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Nouveau-nés de mères obèses comparés aux nouveau-nés de mères témoins (Ob versus T) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; *** p<0.001

Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

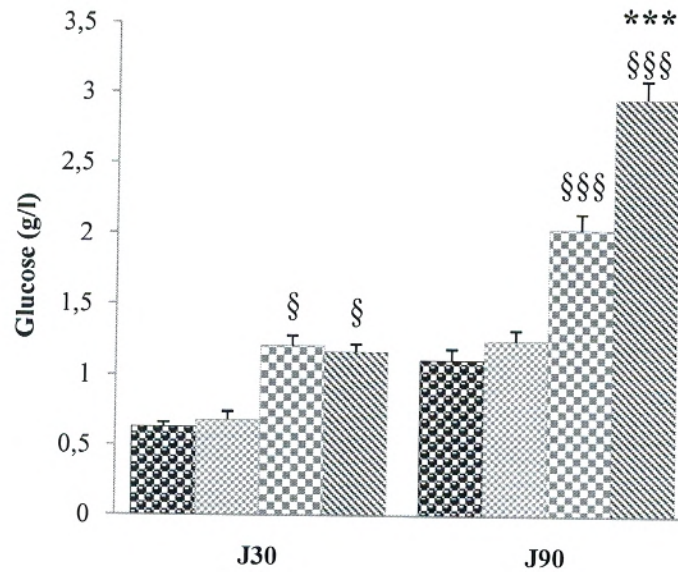


Figure 5- Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

■ TRS ■ TRC ■ ORS ■ ORC

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J₃₀ : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J₉₀ : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

II.2. Teneurs en lipides du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et obèses (J30 et J90) (Figure 6 et 7)

Les lipides du sérum et des lipoprotéines chez la progéniture obèse présentent des variations comparées aux valeurs témoins. En effet, une hypercholestérolémie est notée chez les rats obèses recevant le régime standard (ORS) au temps J30 et J90, et chez les rats obèses nourris au régime cafétéria (ORC) à J30 comparés à leurs témoins respectifs (TRS, TRC). De même une augmentation du cholestérol total est notée au niveau du sérum des rats témoins recevant le régime cafétéria (TRC) par rapport aux témoins recevant le régime standard (TRS) à J90.

A J30 et J90, le C-VLDL augmente significativement chez les rats obèses recevant le régime standard et cafétéria comparés à leurs témoins respectifs (TRS et TRC). Une élévation des teneurs en C-LDL est notée chez les rats obèses nourris au régime standard (ORS) aux différents temps et chez les rats obèses nourris au régime cafétéria (ORC) à J30 par rapport à leurs témoins respectifs. Quand au C-HDL, une réduction significative est observée chez les rats obèses sous régime standard (ORS) comparés à leurs témoins (TRS) et aux rats obèses sous régime cafétéria (ORC) à l'âge adulte.

Les teneurs en TG sériques et lipoprotéiques chez les rats obèses recevant le régime standard (ORS) montrent une augmentation significative aux différents temps comparés aux valeurs des rats témoins (TRS). Pour les rats obèses nourris au régime cafétéria (ORC), l'augmentation des teneurs en TG sériques et lipoprotéiques (TG-VLDL, TG-LDL, TG-HDL) est observée à J30 par rapport à leurs témoins (TRC). Le régime cafétéria entraîne une élévation des teneurs en TG sériques et lipoprotéiques à J90 chez les rats témoins (TRC) comparé au régime standard (TRS). Les rats obèses adultes sous régime cafétéria (ORC) présentent des teneurs en TG semblables à celles des rats témoins sous le même régime à l'exception des teneurs en TG-HDL, qui sont faibles chez les rats obèses (ORC).

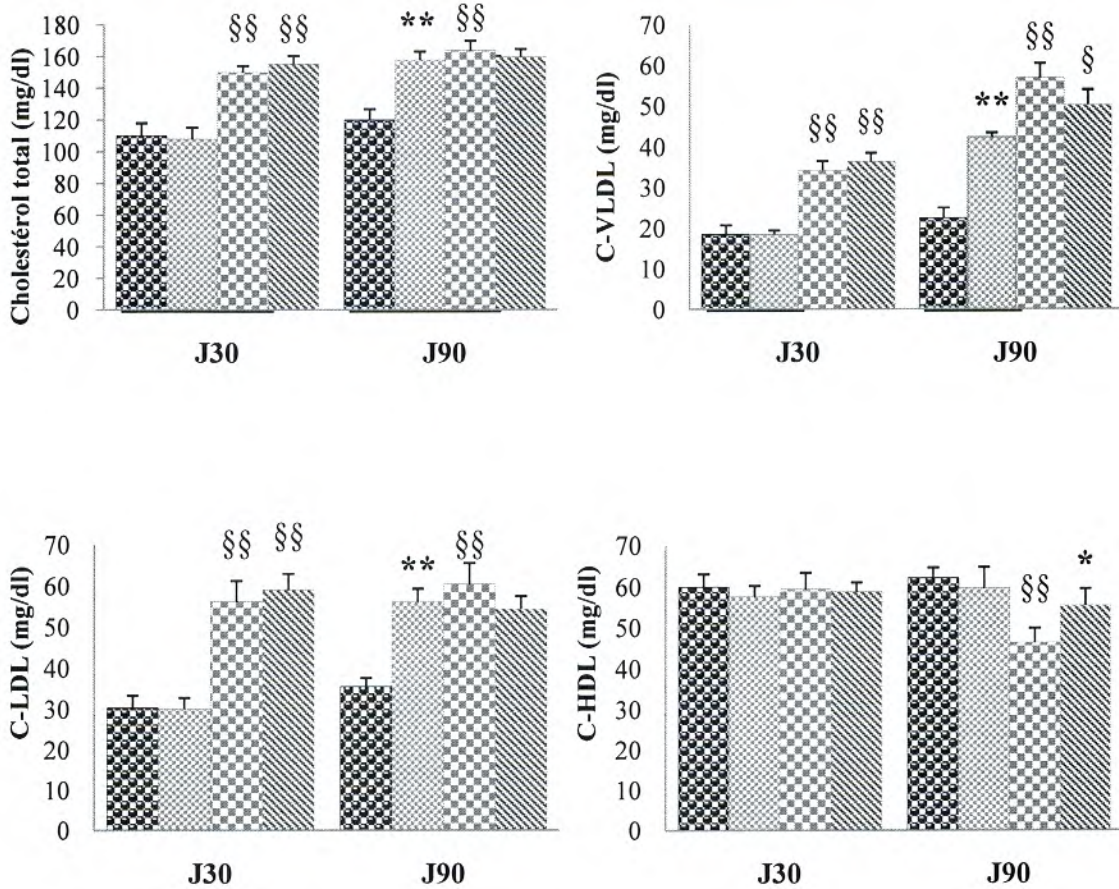


Figure 6- Teneurs en cholestérol total du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

TRS
 TRC
 ORS
 ORC

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J₃₀ : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J₉₀ : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

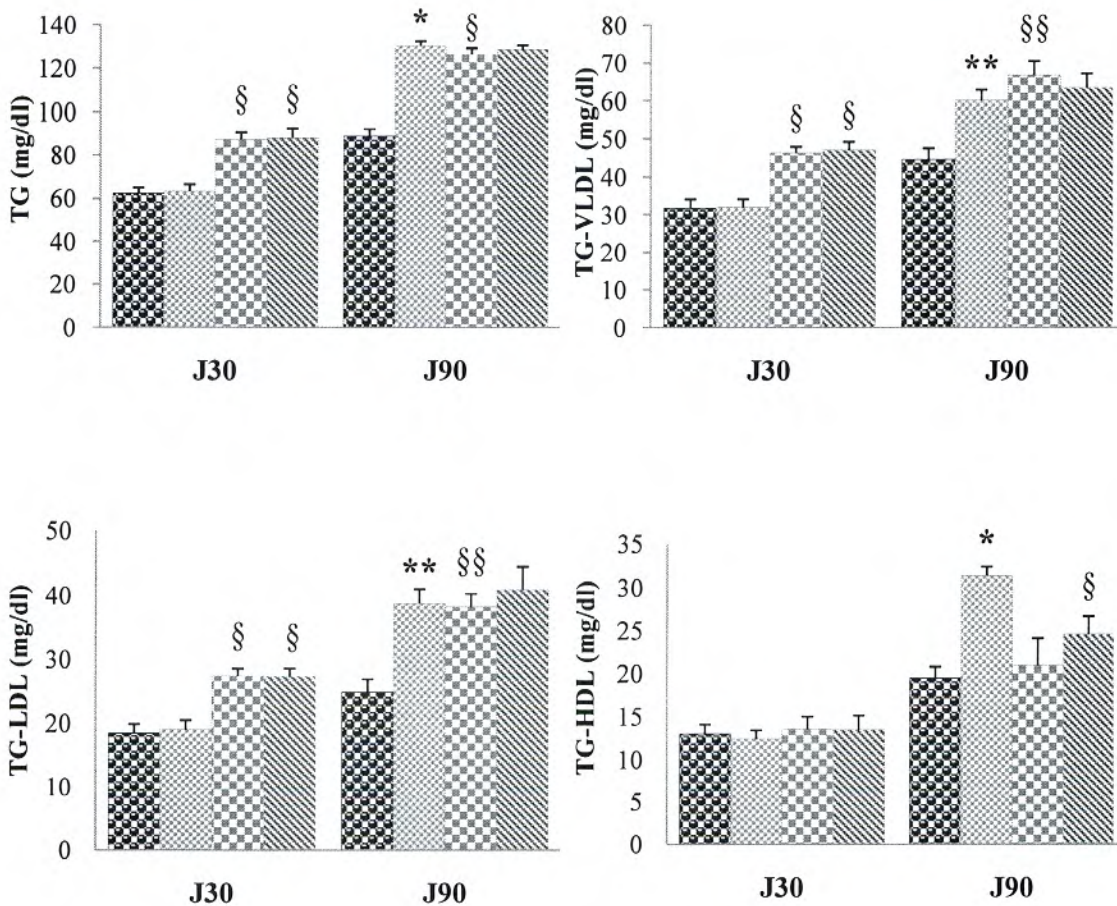


Figure 7- Teneurs en triglycérides du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

TRS
 TRC
 ORS
 ORC

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J₃₀ : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J₉₀ : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

II.3. Teneurs en lipides et en protéines des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

II.3.1. Poids relatif des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90) (Figure 8)

Le poids relatif des organes (poids de l'organe/poids du rat x 100) indique l'évolution pondérale de l'organe par rapport à l'organisme. On remarque une augmentation très significative du poids relatif des organes avec l'âge des rats (J90 versus J30) à l'exception du cœur et du cerveau où leur poids diminue au cours du temps ($p < 0.001$, $p < 0.01$ respectivement).

A J30, le poids relatif des organes ne présente aucune différence significative entre les obèses et les témoins quelque soit le régime consommé, à l'exception du tissu adipeux où on note une augmentation très significative de son poids relatif chez les rats obèses (ORC et ORS) par rapport à leurs témoins (TRC et TRS) quelque soit leur régime. Par ailleurs, le régime cafétéria induit une augmentation très significative du poids relatif du tissu adipeux chez les rats témoins (TRC) par rapport au régime standard (TRS).

A l'âge adulte (J90), le poids relatif du foie augmente significativement chez les rats obèses (ORC) comparés aux rats témoins sous régime cafétéria (TRC). Il en est de même chez les rats obèses sous régime cafétéria (ORC) par rapport aux rats obèses sous régime standard. Le poids relatif du tissu adipeux présente des variations similaires qu'à J30 avec une augmentation très significative de son poids chez les rats obèses sous régime cafétéria (ORC) comparés au régime standard.

En revanche, les poids relatif du muscle, du cerveau, du cœur et de l'intestin ne varient pas significativement entre les différents groupes de rats étudiés quelque soit leurs âges.

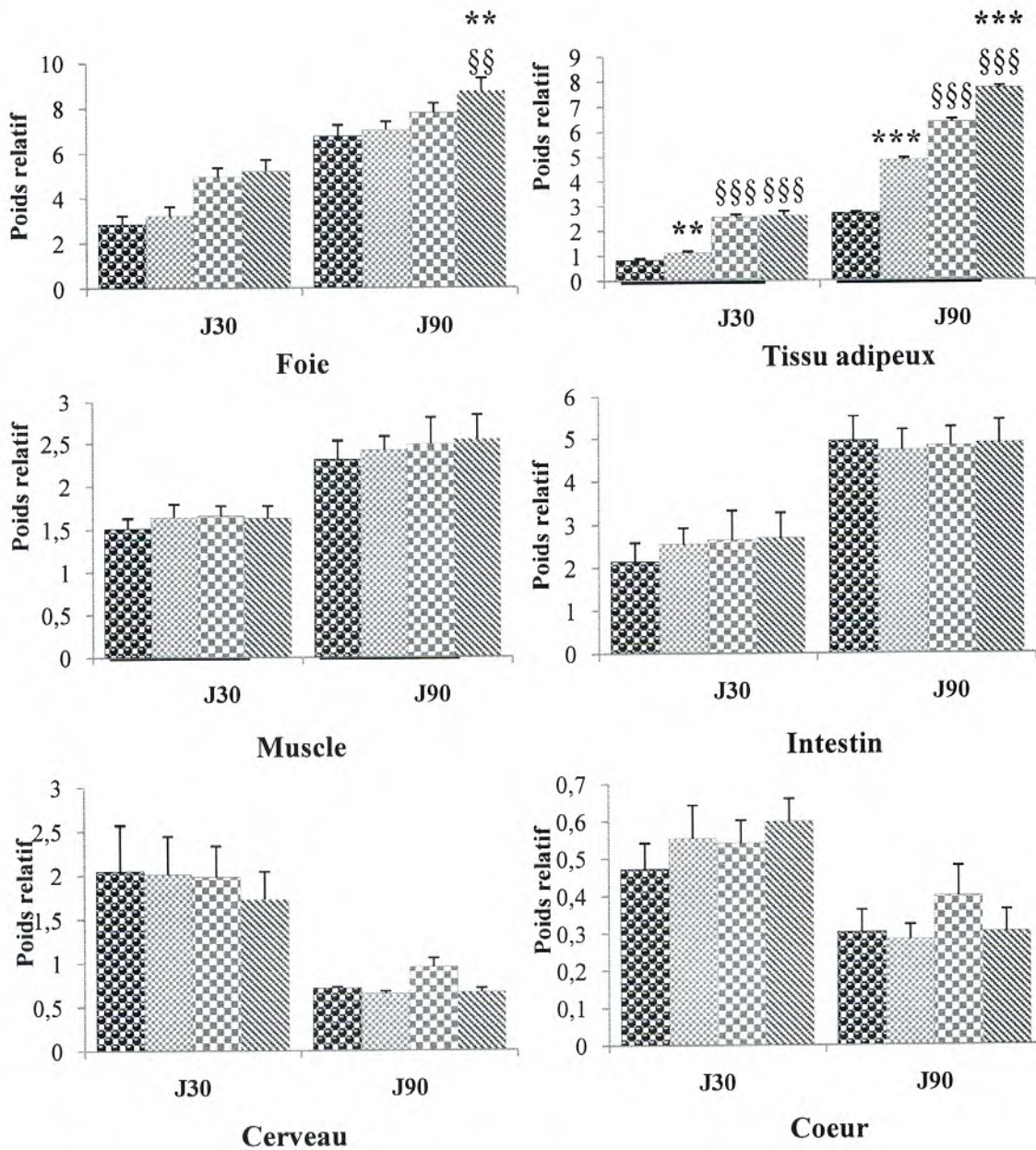


Figure 8- Poids relatif des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

TRS
 TRC
 ORS
 ORC

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J30 : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J90 : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) :

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) :

§ $p < 0.05$; §§ $p < 0.01$; §§§ $p < 0.001$

II.3.2. Teneurs en lipides totaux des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

(Figure 9)

Les lipides totaux des organes augmentent avec l'âge des rats. En comparant les rats obèses par rapport aux témoins recevant tout deux le régime cafétéria (ORC versus TRC), on observe une augmentation significative des taux en lipides du foie (+43,1% à J90), du tissu adipeux (+14% à J90) et du cerveau (+34,4% à J30) et une réduction significative des taux en lipides de l'intestin (-40% à J30). Par ailleurs, l'augmentation des teneurs en lipides totaux chez les rats obèses (ORS) comparés aux rats témoins (TRS) recevant le même régime standard, est notée pour le foie (+38,8% à J90), le tissu adipeux (+15%), le cerveau (+34,4% à J30), alors qu'ils diminuent dans l'intestin (-40% et -36,6% à J30 et J90 respectivement).

Aussi, le régime cafétéria entraîne une augmentation significative des taux en lipides du tissu adipeux (+17,7% à J90) et du cerveau (+63,5% à J90) chez les rats témoins par rapport au régime standard. Par contre, il fait réduire significativement les teneurs en lipides de l'intestin (-45,6% à J90) chez ce groupe de rats (TRC). Chez les rats obèses adultes (ORC), le régime cafétéria induit une élévation des taux de lipides totaux que pour le tissu adipeux comparé au régime standard (ORS).

Les teneurs en lipides totaux du muscle et du cœur ne montrent aucune différence significative chez les groupes de rats étudiés quelques soit leurs âges.

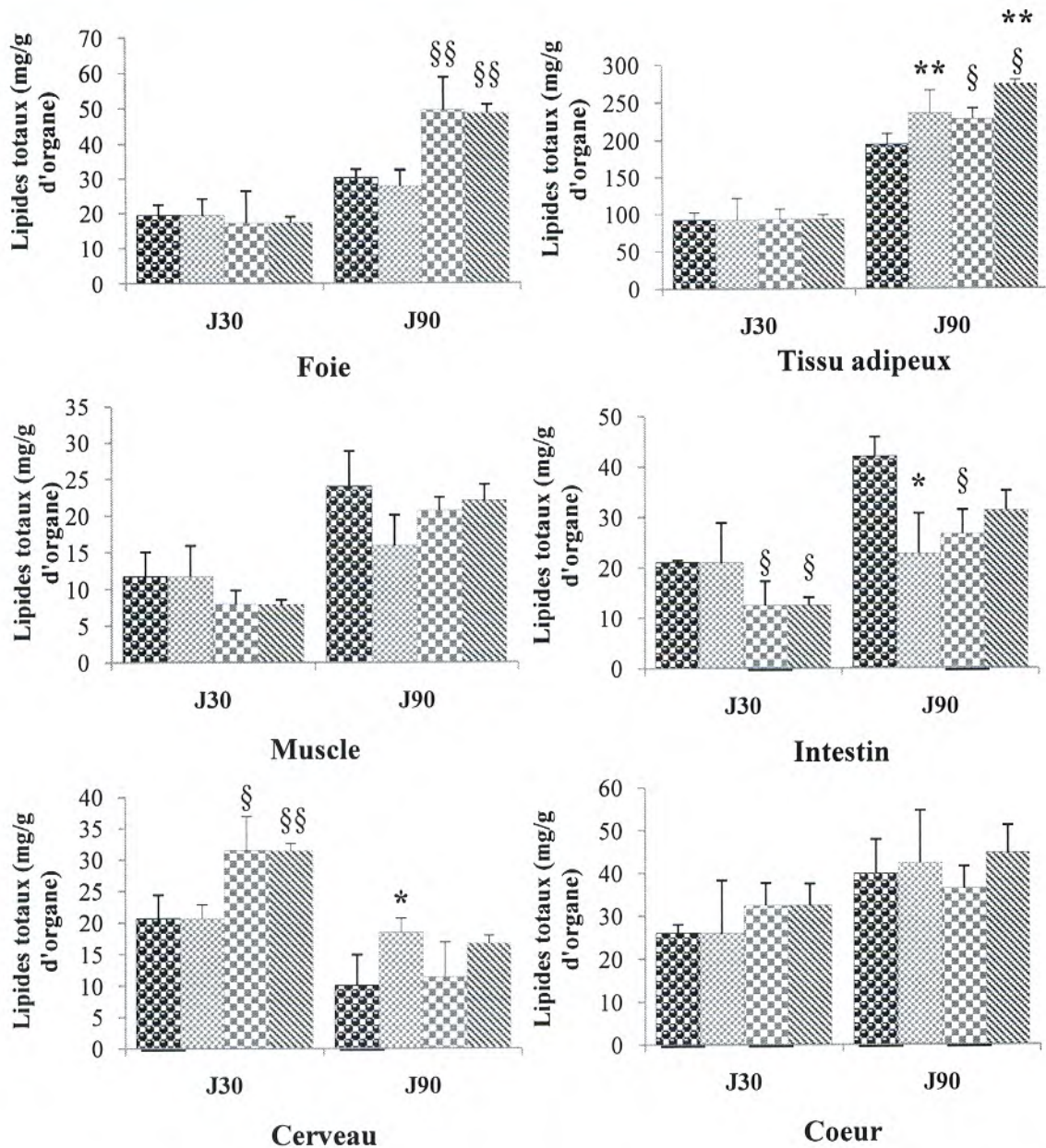


Figure 9- Teneurs en lipides totaux (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

TRS
 TRC
 ORS
 ORC

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J30 : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J90 : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001
 Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

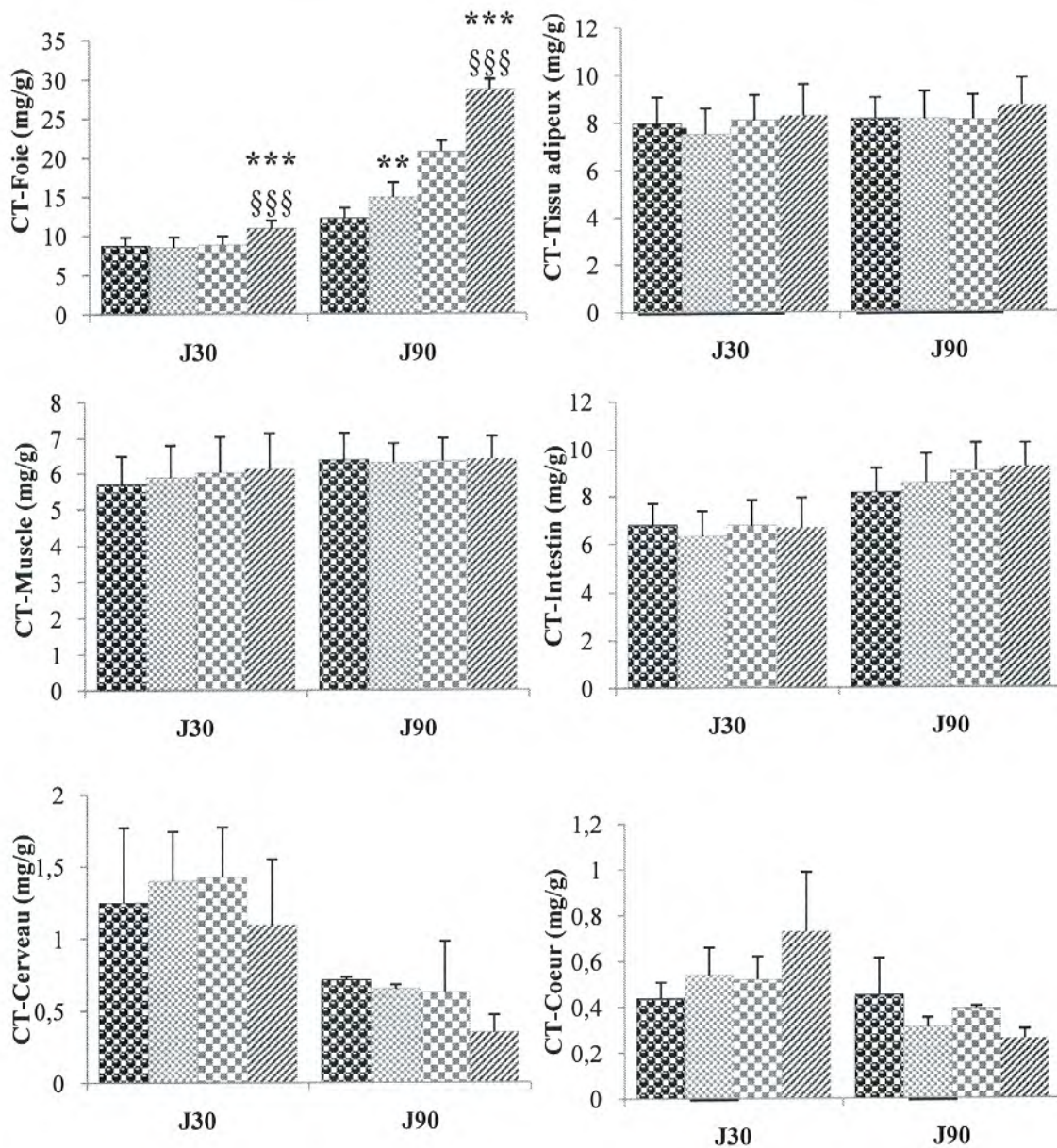


Figure 10- Teneurs en cholestérol (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

TRS
 TRC
 ORS
 ORC

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J30 : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J90 : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) :

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) :

§ $p < 0.05$; §§ $p < 0.01$; §§§ $p < 0.001$

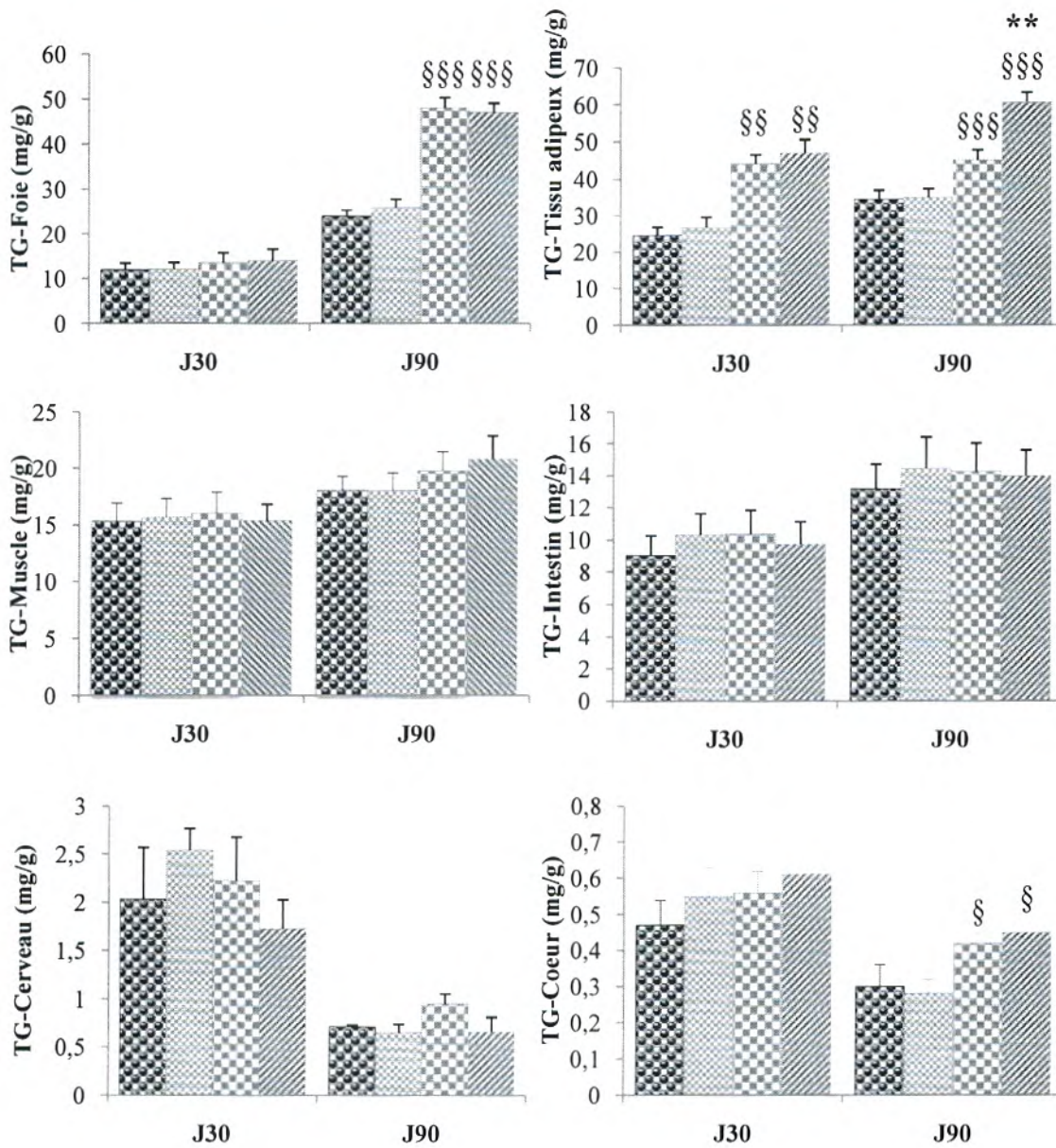


Figure 11- Teneurs en triglycérides (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

TRC
 TRS
 ORS
 ORC

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J30 : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J90 : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

II.3.4. Teneurs en protéines totales des organes (Figure 12)

Les teneurs en protéines totales du foie, du muscle, du tissu adipeux, de l'intestin, du cœur et du cerveau ne varient pas chez les rats obèses et témoins quelque soit leurs âges et leurs régimes.

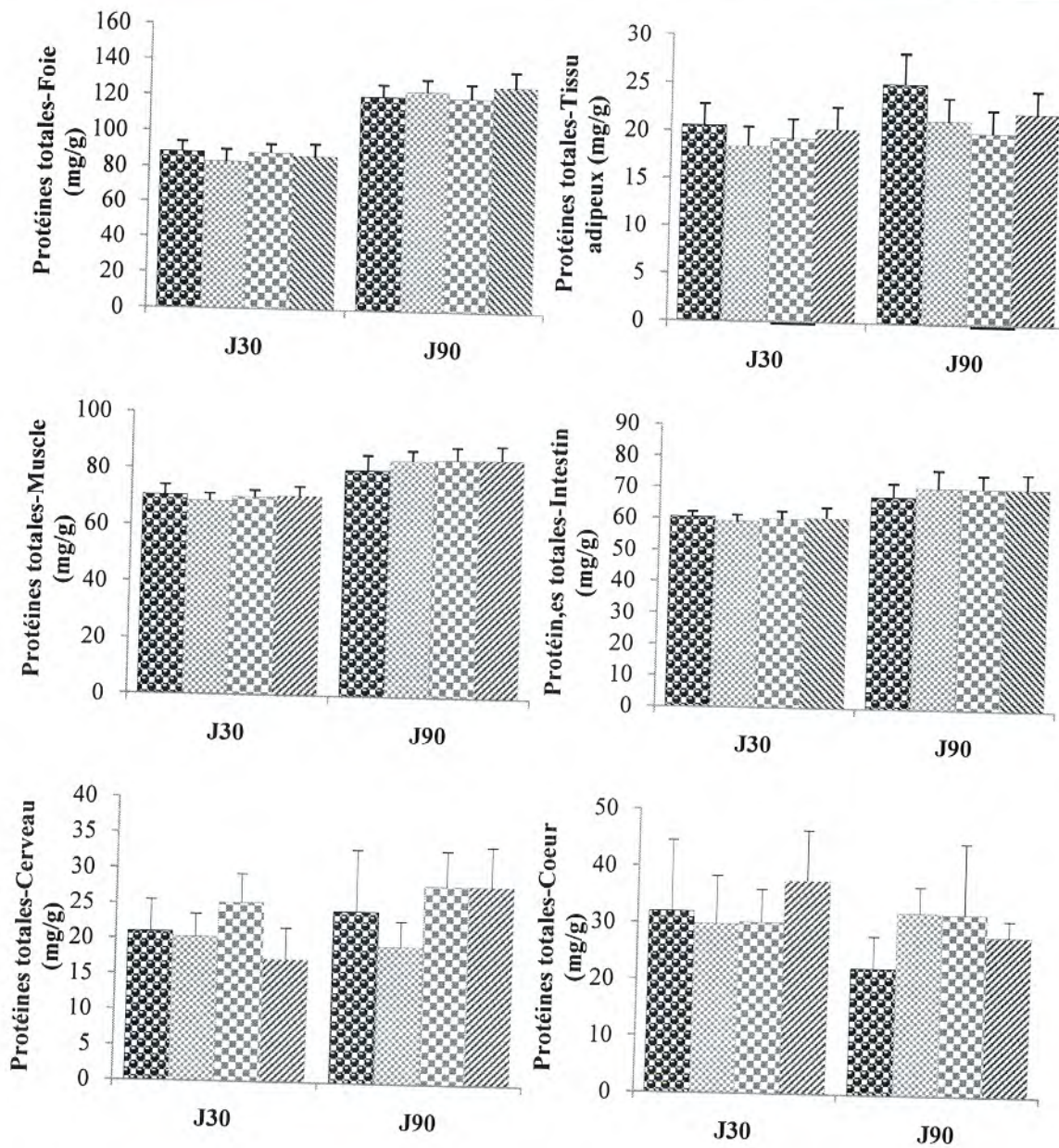


Figure 12- Teneurs en protéines totales (mg/g) des organes chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

TRS
 TRC
 ORS
 ORC

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J30 : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J90 : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Aucune variation significative n'est observée entre les différents lots de rats étudiés.

III. EVOLUTION DES ACTIVITES DES LIPOPROTEINES LIPASES (LPL) TISSULAIRES ET DES LIPASES HORMONO-SENSIBLES (LHS)

III.1. Activité de la lipoprotéine lipase (LPL) (Figure 13)

Au niveau des organes, l'activité de la LPL (nmole/g/min) diminue avec l'âge des rats sauf pour le cœur où aucune différence significative n'est observée.

A J30, on note une diminution de l'activité LPL dans l'intestin chez les rats obèses sous régime cafétéria (ORC) comparés à leurs témoins sous régime cafétéria (TRC). Par contre, une augmentation hautement significative de cette activité est observée dans le tissu adipeux (+36,8%) des rats obèses quelque soit leurs régime post-natale.

Le régime cafétéria engendre une augmentation significative de l'activité LPL du foie (+57,7%), du tissu adipeux (+31%) et de l'intestin (+38,7%) chez les rats témoins adultes (TRC) par rapport au régime standard (TRS). Cette activité est également augmentée dans le tissu adipeux (+18,1%), le muscle (+28,1%) et le cœur (+45%) chez les rats obèses (ORC versus ORS) à l'âge adulte.

Par ailleurs, à l'âge adulte, l'activité LPL augmente significativement dans le tissu adipeux (+40,1%), le muscle (+20%), le foie (+54,7%) et le cœur (+36,4%) chez les rats obèses sous régime standard (ORS) et dans le tissu adipeux (+29,6%), le muscle (+27,5%) et le cœur (+51%) des rats obèses sous régime cafétéria (ORC) par rapport à leurs témoins respectifs (TRS et TRC). Par contre au niveau du cerveau, l'activité LPL n'est pas significative entre les différents lots de rats étudiés.

III.2. Activité le la lipase hormonosensible (LHS) (Figure 14)

A J30, l'activité de la LHS au niveau des organes (nmole/g/min) ne montre pas de variation significative entre les différents lots de rats étudiés. Toutefois, une réduction significative de l'activité enzymatique est notée au niveau du foie chez les rats obèses sous régime cafétéria (ORC) et standard (ORS) comparés à leurs témoins respectifs (TRC et TRS).

A l'âge adulte, on note une augmentation significative de l'activité LHS au niveau de l'intestin (+55,5%) chez les rats obèses nourris au régime cafétéria (ORC) par rapport à leurs témoins recevant le même régime (TRC). Une augmentation significative de cette activité enzymatique est également observée dans le tissu adipeux (+30%) et l'intestin (50,1%) des rats obèses nourris au régime standard (ORS) comparés à leurs témoins (TRS). D'un autre côté, le régime cafétéria donné aux rats témoins (TRC) a eu pour effet de diminuer significativement l'activité LHS dans le tissu adipeux (-41%) par rapport au régime standard (TRS).

L'activité LHS ne présente aucune variation significative dans le muscle, le cœur et le cerveau chez les différents lots de rats étudiés quelque soit leurs âges.

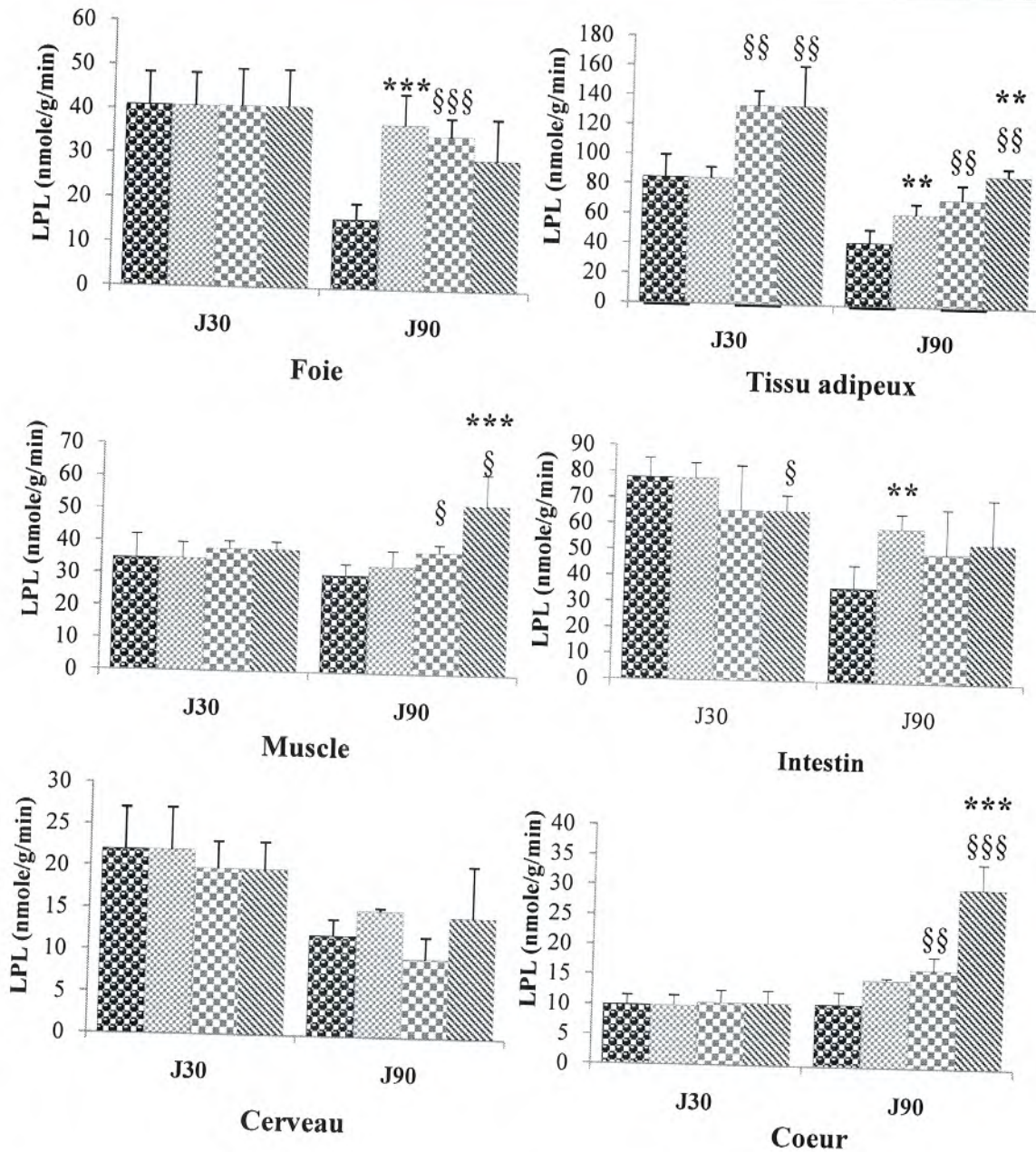


Figure 13- Activité de la LPL (nmole/g/min) chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

■ TRS ■ TRC ■ ORS ■ ORC

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J30 : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J90 : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001
 Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

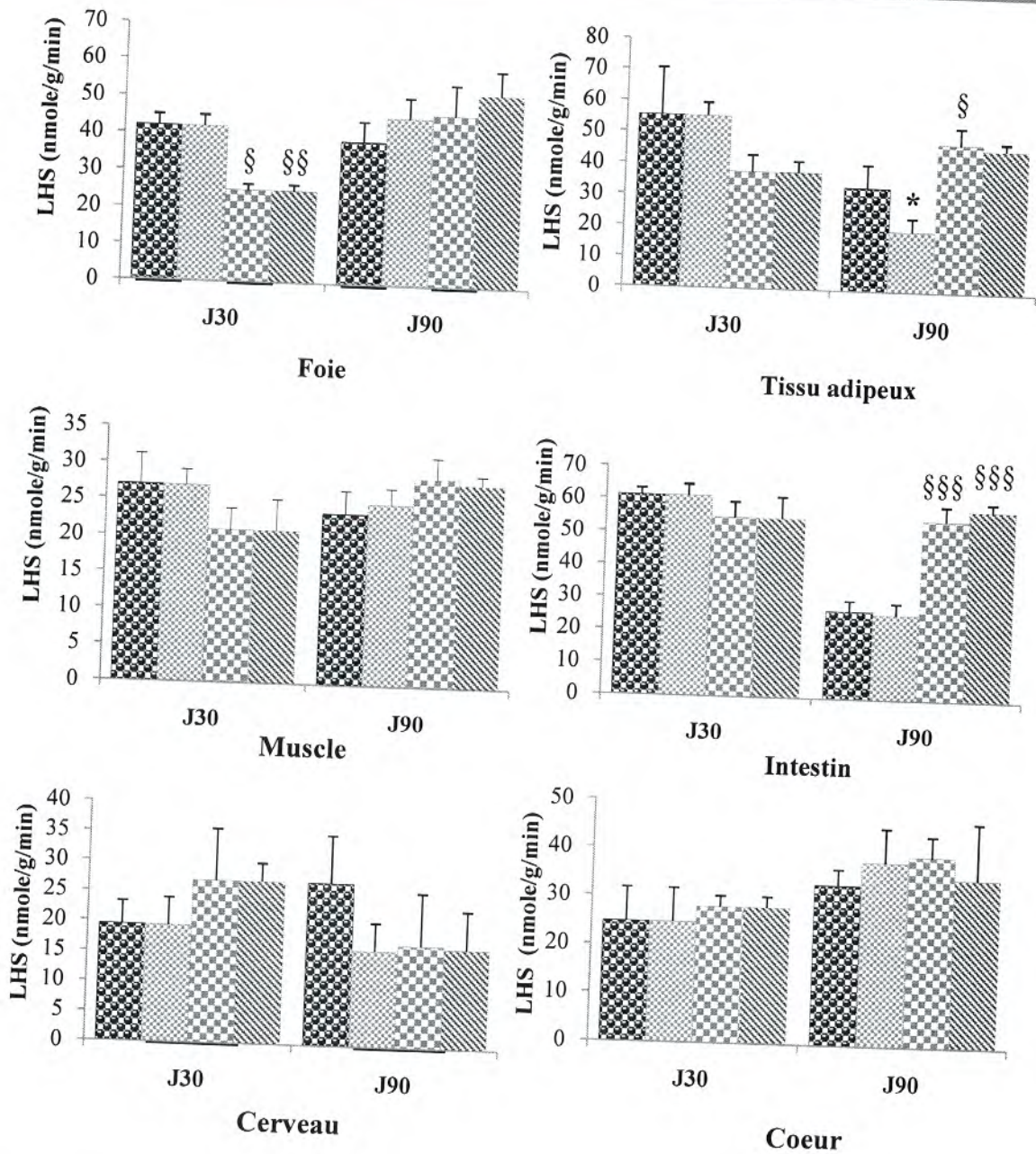


Figure 14- Activité de la LHS (nmole/g/min) chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

TRS
 TRC
 ORS
 ORC

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J30 : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J90 : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

IV. COMPOSITION EN ACIDES GRAS DES LIPIDES SÉRIQUE ET DES ORGANES

IV.1. Composition en acides gras des lipides sériques (tableau 2)

A l'âge adulte, les AGS et le C18 :2(n-6) sont significativement élevés alors que les C20 :4(n-6), C20 :5(n-3) et C22 :6(n-3) sont significativement diminués chez les rats obèses sous régime standard (ORS) comparés aux rats témoins sous le même régime (TRS). La consommation du régime cafétéria chez les rats témoins (TRC) entraîne les mêmes modifications à savoir une élévation des AGS et du C18 :2(n-6) et une diminution des C20 :4(n-6), C20 :5(n-3) et C22 :6(n-3) par rapport au régime standard (TRS).

IV.2. Composition en acides gras des lipides des organes (tableaux 3, 4, 5, 6, 7, 8)

A J90, les pourcentages en AGS et en C18 :2(n-6) des lipides hépatiques (tableau 3) sont significativement augmentés, par contre ceux en C20 :4(n-6) et en C22 :6(n-3) sont significativement diminués chez les rats obèses nourris au régime standard (ORS) par rapport aux rats témoins du même âge et au même régime. Les mêmes variations sont notées chez les rats témoins recevant le régime cafétéria (TRC) comparés aux rats témoins recevant le régime standard (TRS).

Au niveau du muscle (tableau 4), une augmentation du C18 :2(n-6) et une diminution des C20 :4(n-6) et C22 :6(n-3) sont notées chez les rats obèses par rapport aux rats témoins recevant le régime standard (TRS). Des variations similaires sont observées chez les rats témoins recevant le régime cafétéria (TRC) comparés aux rats témoins sous régime standard (TRS).

Au niveau du tissu adipeux (tableau 5), les AGS, les C20 :4(n-6), C20 :5(n-3) et C22 :6(n-3) sont significativement diminués, alors que le C18 :1(n-9) est significativement élevé chez les rats obèses (ORS) par rapport aux rats témoins nourris au régime standard (TRS). Les mêmes variations sont notées chez les rats témoins nourris au régime cafétéria (TRC) comparés aux rats témoins sous régime standard (TRS).

Tableau 2- Composition en acides gras des lipides totaux sériques chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90)

Lot Acides gras %	Rats témoins (T)		Rats obèses (O)	
	TRS	TRC	ORS	ORC
Acides gras saturés	30.64±1.83	40.08±1.51**	41.35±1.14 ^{§§}	40.66±1.08
18:1	16.13±1.37	15.66±1.08	16.07±1.35	15.74±1.14
18:2(n-6)	17.34±1.11	21.18±1.14*	20.58±1.01 [§]	21.04±1.23
20:4(n-6)	23.06±1.50	14.37±1.04*	13.51±1.12 [§]	14.06±1.36
20:5(n-3)	2.84±0.37	1.13±0.22*	1.36±0.2 ^{§§}	1.53±0.34
22:6(n-3)	3.33±0.63	1.57±0.31*	1.34±0.34 [§]	1.48±0.24

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J₃₀ : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J₉₀ : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

Tableau 3- Composition en acides gras des lipides hépatiques chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90)

Acides gras%	Rats témoins (T)		Rats obèses (O)	
	TRS	TRC	ORS	ORC
Acides gras saturés	38.74 ± 1.26	42.04 ± 1.50*	43.01 ± 1.11§	42.53 ± 1.62
18:1(n-9)	21.06 ± 1.14	20 ± 1.64	20.04 ± 1.04	20.08 ± 1.14
18:2(n-6)	18.10 ± 1.03	21.84 ± 1.12*	21.55 ± 1.10§	21.44 ± 1.02
20:4(n-6)	10.48 ± 1.02	5.16 ± 0.88*	4.24 ± 0.54§	4.36 ± 0.60
20:5(n-3)	2.23 ± 0.54	2.15 ± 0.44	2.04 ± 0.31	2.07 ± 0.33
22:6(n-3)	3.48 ± 0.39	1.06 ± 0.28*	1.24 ± 0.21§	1.18 ± 0.20

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J₃₀ : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J₉₀ : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

Tableau 4- Composition en acides gras des lipides du muscle chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90)

Acides gras%	Lot	Rats témoins (T)		Rats obèses (O)	
		TRS	TRC	ORS	ORC
Acides gras saturés					
18:1(n-9)		53.27 ± 2.33	50.67±2.68	50.33±2.47	50.09±2.50
18:2(n-6)		19.40±1.20	20.41±1.14	20.33±0.22	20.67±0.98
18:2(n-6)		16.07±1.62	23.62±1.25**	22.87±1.02§§	23.16±0.67
20:4(n-6)		4.36±0.85	2.17±0.66*	2.39±0.60§	1.94±0.86
20:5(n-3)		1.29±0.12	1.24±0.13	1.44±0.11	1.32±0.18
22:6(n-3)		2.37±0.18	1.55±0.38*	1.92 ±0.43§	1.42±0.21

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J30 : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J90 : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

Tableau 5- Composition en acides gras des lipides du tissu adipeux chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90)

Acides gras%	Lot	Rats témoins (T)		Rats obèses (O)	
		TRS	TRC	ORS	ORC
Acides gras saturés		30.07 ±1.66	26.38±1.04*	25.92±1.63 [§]	26.78±1.39
18:1(n-9)		29.12±1.84	40.10±1.52**	42.92±2.04 ^{§§}	39.52±2.88
18:2(n-6)		30.12±1.37	28.31±1.92	27.23±2.14	26.68±2.07
20:4(n-6)		5.55±0.48	1.30±0.20*	1.36±0.02 [§]	1.39±0.11
20:5(n-3)		1.43±0.27	0.64±0.04*	0.67±0.05 [§]	0.68±0.03
22:6(n-3)		2.44±0.28	0.67±0.05*	0.68±0.04 [§]	0.68±0.03

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J₃₀ : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J₉₀ : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

Au niveau de l'intestin (tableau 6), une augmentation du C18 :1(n-9) et une diminution des C18 :2(n-6) et C20 :4(n-6) sont notées chez les rats témoins sous régime cafétéria (TRC) par rapport aux rats témoins sous régime standard (TRS). Chez les rats obèses, le régime cafétéria a eu pour conséquence d'augmenter très significativement le C18 :1(n-9) et de réduire très significativement le C20 :4(n-6). De plus, le C18 :2(n-6) est significativement élevé chez les rats obèses (ORC) par rapport aux rats témoins sous régime cafétéria (TRC), alors qu'il est significativement diminué chez les rats obèses (ORS) comparés aux rats témoins sous régime standard (TRS).

Au niveau du cœur (tableau 8), le régime cafétéria suscite une augmentation très significative des C20 :4(n-6) et C22 :6(n-3) chez les rats obèses et témoins par rapport au régime standard. Il entraîne aussi une élévation très significative du C18 :1(n-9) chez les rats obèses. En comparant les rats obèses par rapport aux rats témoins recevant le régime cafétéria (ORC versus TRC), on note une augmentation très significative des C18 :1(n-9) et une diminution du C20 :4(n-6). D'un autre côté, chez les rats obèses recevant le régime standard (ORS), on observe une augmentation très significative des C20 :4(n-6) et C22 :6(n-3) par rapport aux rats témoins recevant le même régime (TRS).

Quand au cerveau (tableau 7), aucune variation n'est observée pour sa composition en acides gras chez les différents lots de rats étudiés.

Tableau 6- Composition en acides gras des lipides de l'intestin chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90)

Lot Acides gras%	Rats témoins (T)		Rats obèses (O)	
	TRS	TRC	ORS	ORC
Acides gras saturés	32,57±4.23	33,23±2.75	34,41±2.65	31,90±3.04
18:1(n-9)	21,01±2.98	35,862±2.265 ^{***}	24,18±2.16	31,57±3.68 ^{***}
18:2(n-6)	29,79±2.68	17,92±1.17 ^{***}	22,76±2.06 ^{§§§}	21,76±2.33 ^{§§}
20:4(n-6)	11,04±1.28	8,04±0.65 ^{***}	13,24±2.14	8,65±0.35 ^{***}
20:5(n-3)	0,000	0,000	0,000	0,000
22:6(n-3)	0,000	0,64±0.03	0,000	2,490±0.09

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J₃₀ : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J₉₀ : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

Tableau 7- Composition en acides gras des lipides du cerveau chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90)

Acides gras%	Rats témoins (T)		Rats obèses (O)	
	TRS	TRC	ORS	ORC
Acides gras saturés	40,89±5.69	41,01±4.19	44,18±3.16	41,70±3.68
18:1(n-9)	23,54±2.34	25,21±2.52	24,05±2.48	23,04±2.66
18:2(n-6)	2,66±0.74	1,65±0.84	2,11±0.34	1,55±0.58
20:4(n-6)	13,48±1.34	13,68±1.29	12,60±1.23	14,115±1.98
20:5(n-3)	0,000	0,000	0,000	0,000
22:6(n-3)	15,48±1.28	14,46±2.33	14,48±2.51	16,04±1.54

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J₃₀ : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J₉₀ : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Aucune variation significative n'est observée entre les différents lots de rats étudiés.

Tableau 8- Composition en acides gras des lipides du cœur chez les rats témoins et obèses à l'âge adulte (J90)

Acides gras%	Rats témoins (T)		Rats obèses (O)	
	TRS	TRC	ORS	ORC
Acides gras saturés	45,52±3.12	40,28±3.58	42,63±3.61	33,30±2.77
18:1(n-9)	18,50±3.63	14,44±2.55	16,38±2.84	23,26±1.75 ^{****§§§}
18:2(n-6)	23,05±2.55	23,06±2.14	24,70±2.15	22,15±2.48
20:4(n-6)	8,34±0.74	15,80±1.19 ^{***}	10,63±0.82 ^{§§§}	13,41±1.18 ^{****§§§}
20:5(n-3)	0,000	0,000	0,000	0,000
22:6(n-3)	2,23±0.23	5,05±0.28 ^{***}	3,67±0.125 ^{§§§}	5,18±0.24 ^{***}

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J₃₀ : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J₉₀ : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

Les données présentées dans la partie bibliographique mettent en évidence des relations entre une alimentation riche en lipides, la mise en place du surpoids, voire de l'obésité et le risque de développement de pathologies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, du diabète ou certains cancers. Par ailleurs, un rôle essentiel de la période périnatale et de la programmation métabolique dans le développement de l'obésité a généré un courant de recherche destiné à mieux comprendre l'influence de l'obésité maternelle sur le développement fœtal et les répercussions à l'âge adulte.

Afin d'étudier l'étiologie de cette obésité et en raison de la gravité de ses nombreuses répercussions métaboliques et dégénératives, l'utilisation de modèles expérimentaux (comme le rat wistar) représente autant de voies d'accès dans la compréhension de la genèse et des complications de cette pathologie. Notre étude traite deux principaux volets :

- Il s'agit en premier lieu d'évaluer l'impact de l'obésité maternelle (induite expérimentalement par le régime cafétéria) sur le métabolisme de la progéniture des rates ;
- Ensuite de tester l'effet d'un régime hyperlipidique et hypercalorique (régime cafétéria) sur la même progéniture de mère obèse ou non.

Nos expériences ont été réalisées chez des rats de souche wistar développant un surpoids d'origine alimentaire. En effet, l'animal de laboratoire n'est pas soumis aux influences socio-éducatives comme l'homme, et la consommation spontanée des différents nutriments pourrait être considérée comme un moyen d'évaluer le niveau optimal d'apport. Parmi les régimes riches en énergie, les régimes hyperlipidiques conduisent plus facilement à une prise de poids que ceux à forte teneur en sucres (**Boozer CN., et al., 1998**). Toutefois, un simple enrichissement en huile ne suffit pas pour entraîner une prise de poids chez les animaux (**Gaiva Gomes da Silva MH., et al., 1996**). Il faut remplacer la nourriture monotone habituelle des rats par un régime constitué d'aliments riches en lipides, palatables et

diversifiés, pour générer chez les animaux une importante prise alimentaire spontanée. La préférence pour les lipides est un phénomène commun à différentes espèces du règne animal. Ainsi, l'Homme et les rongeurs (rat, souris) présentent une préférence spontanée pour les lipides alimentaires. Ce phénomène est la conséquence de la combinaison de la haute palatabilité des lipides associée à un « bien-être » métabolique. La palatabilité des graisses est perçue au niveau oral *via* les sens de l'odorat, du toucher (perception de la texture) et de la gustation. Les travaux de **Laugerette F., et al. (2005)** ; **Gaillard D., et al. (2008)** ; **El-Yassimi A., et al. (2008)** ont démontré de façon inédite que la protéine CD36 joue le rôle de lipido-récepteur gustatif chez la souris et le rat. La perception des saveurs s'effectue par le biais de cellules réceptrices spécialisées (*taste receptor cells*, TRC*) localisées dans les bourgeons du goût des papilles gustatives essentiellement trouvées dans l'épithélium lingual. Ces cellules expriment les systèmes de détection spécifiques à chacune des saveurs de base (sucré, salé, acide, amer, umami). **Laugerette F., et al. (2005)** ont récemment montré que la protéine CD36, connue pour lier avec une très haute affinité les acides gras à longue chaîne, est abondamment exprimée au niveau de certaines TRC* chez la souris. Cette glycoprotéine transmembranaire s'est avérée être impliquée dans la perception des lipides. En effet, l'inactivation du gène codant pour le CD36 diminue de façon drastique la préférence spontanée pour les AGLC chez la souris, sans pour autant affecter sa perception du sucré ou de l'amer (**Laugerette F., et al., 2005**). Ces résultats suggèrent donc qu'il existe une dimension génétique à la perception orosensorielle des lipides alimentaires chez le rongeur. Une fois ingérés, les lipides sont aussi à l'origine d'une satisfaction métabolique en raison d'une absorption et d'un métabolisme très efficaces (production et stockage d'énergie). Pour cela, nous avons utilisé le régime cafétéria ; par l'hyperphagie qu'il entraîne et par sa composition, ce régime est sensé mimer le comportement alimentaire de l'homme de nos sociétés occidentales caractérisé notamment par un apport excessif en lipides. Ce régime

cafétéria permet d'obtenir des modèles animaux développant une obésité d'origine nutritionnelle.

Dans notre travail, le régime cafétéria a engendré une surcharge pondérale, importante à l'âge adulte conséquence d'une hyperphagie observée chez la progéniture de mères témoins et obèses ce qui est en accord avec les études précédentes (**Pellizzon M., et al., 2002 ; Bouanane S., et al., 2009**). L'installation de l'obésité dépend de l'apport nutritionnel et du bilan énergétique qui doit dépasser les besoins. En effet, l'élévation de l'apport énergétique peut expliquer l'augmentation du poids corporel chez les rats de mères témoins et obèses consommant le régime cafétéria (**Armitage JA., et al., 2005 ; Bouanane S., et al., 2009**). Les lipides alimentaires possèdent la plus forte densité énergétique 9kcal/g contre 4kcal/g pour les glucides. Il est bien établi qu'une alimentation à haute densité énergétique, riche en lipides diminue la satiété et la sensation de faim et augmente le poids corporel.

De plus, à la lumière d'autres expériences chez les rongeurs, l'obésité a pour origine des dérèglements impliquant la leptine et le neuropeptide Y. Chez les animaux obèses, les taux de neuropeptide Y sont très élevés (**Rohner-Jeanrenaud F., 1995 ; Plagemann A., et al., 1999a ; 1999b**). Il s'agit d'un neurotransmetteur distribué dans le cerveau et l'un des plus puissants neuropeptides orexigènes connus. La prise alimentaire est donc stimulée, comme l'est la sécrétion d'insuline par le pancréas. D'où un stockage de graisse en excès, une hypertrophie du tissu adipeux et l'installation de l'obésité (**Vettor R., et al., 1994**). Le taux trop élevé d'insuline favorise aussi une sécrétion excessive de leptine (**Sainsbury A., et al., 1996**). Cela devrait entraîner une chute de la production de neuropeptide Y par l'hypothalamus, donc une diminution de la prise alimentaire. Mais il n'en est rien puisque la boucle de contrôle entre le cerveau et le tissu adipeux est perturbée. Ceci indique une mal programmation du système hypothalamo-NPY induite par la suralimentation pendant la période critique de la vie *in utero* (**Plagemann A., et al., 1999a ; 1999b**). Dans plusieurs

modèles d'animaux obèses (souris, rats), les récepteurs de la leptine sont en effet altérés et l'hormone ne parvient pas à faire baisser le neuropeptide Y (Lee GH., et al., 1996). La réponse hyperphagique à l'injection de NPY se fait par l'intermédiaire de ses récepteurs répartis dans l'hypothalamus mais aussi dans certains organes et tissus (Goumain A., et al., 1998).

Par ailleurs, nos résultats montrent que les nouveau-nés des mères obèses sont macrosomiques et deviennent obèses à l'âge adulte, quelque soit leurs régimes postnatals. De plus, l'hyperglycémie observée chez les rats obèses au sevrage, est maintenue jusqu'à l'âge adulte aussi bien chez les rats obèses nourris au régime cafétéria qu'au régime standard, ce qui est en accord avec les résultats de Oh W., et al. (1988) ; Gelardi NL., et al. (1990) ; Merzouk H., et al. (2003) ; Bouanane S., et al. (2009). Plusieurs auteurs utilisant le modèle cafétéria indiquent que la suralimentation maternelle conduit à des modifications métaboliques fœtales qui peuvent avoir des conséquences à long terme incluant une augmentation de la lipogénèse dans le tissu adipeux et une intolérance au glucose (Baylor SA., et al., 2005 ; Buckley AJ., et al., 2005 ; Taylor PD., Poston L., 2007). Que la nutrition lors de la vie fœtale et néonatale puisse prédisposer aux maladies dégénératives plus tard (à l'âge adulte), n'est pas étonnant. De plus, la qualité de l'apport nutritif détermine aussi l'anomalie résultante. Au cours du développement fœtal, l'insuline, hormone à large spectre d'action, induit un phénomène anabolique puisqu'elle stimule la production de glycogène, la synthèse des protéines et de triglycérides (Hill DE., 1978 ; Susa JB., Shwartz R., 1985), ce qui conduit à une organomégalie, qui n'épargne que le cerveau, et à une hypertrophie du tissu adipeux responsables de la macrosomie (Delezoide AL., et al., 2008). D'après certains auteurs, les rats obèses sont caractérisés par une période de grande sensibilité à l'insuline *in utero* (Oh W., et al., 1988 ; Gelardi NL., et al., 1990 ; Merzouk H., et al., 2001). L'augmentation de la sensibilité tissulaire à l'insuline est secondaire au conditionnement de la

cellule bêta pancréatique *in utero* et à la persistance d'un nombre élevé de récepteurs à l'insuline et/ou l'augmentation de la fixation de l'insuline aux cellules cibles. L'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme fœtaux, combinés à un excès de transfert des nutriments de la mère au fœtus via le placenta peuvent expliquer l'apparition précoce de l'obésité chez les nouveau-nés de mères nourries au régime cafétéria pendant la gestation (Bouanane S., et al., 2009).

La persistance de l'obésité et des troubles métaboliques chez la progéniture née de mères obèses quelque soit son régime postnatal à l'âge adulte suggère une mal programmation épigénétique suite à un milieu intra-utérin défavorable (Vigé A., et al., 2007). Un « code épigénétique » permet à certains gènes d'être actifs (plus ou moins), alors que d'autres restent silencieux, de manière transitoire ou permanente. Les facteurs nutritionnels constituent un des co-facteurs important pour la modulation de l'expression des gènes (Pegorier JP., et al., 2004). Ainsi chez la progéniture née de mères obèses, les altérations de leur programmation épigénétique au cours de leur développement fœtal et post-natal, liées à la nutrition déséquilibrée et aux désordres métaboliques de leurs mères, et associées à une alimentation excédentaire, ont pu constituer un terrain favorable à l'obésité (Junien C., et al., 2005).

De plus, la résistance à l'insuline peut être initiée *in utero* chez les rats obèses nés de mères nourries au régime cafétéria. Cette hormone est connue comme étant le premier signal hormonal impliqué dans le contrôle du poids corporel par l'intermédiaire du système nerveux central. Elle stimule la prise alimentaire. A long terme l'insuline pourrait être un signal de satiété au niveau du système nerveux central. La possibilité d'une action directe de l'insuline sur le cerveau a été décrite dès 1967 par Jean Mayer. Il postulait à cette époque que les glucorécepteurs de l'hypothalamus impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire étaient sensibles à l'insuline. Cette hypothèse était ensuite confirmée par Debons AF., et al. (1969, 1970).

Une résistance à l'effet régulateur de cette hormone se traduit par une augmentation de la consommation alimentaire et par conséquent l'installation de l'obésité.

Aussi, il est à noter que le régime cafétéria induit chez les rats obèses adultes une augmentation supplémentaire de leurs poids puisque les rats obèses sous ce régime présentent un poids corporel supérieur à celui des obèses sous régime standard. De plus, le poids relatif du tissu adipeux ainsi que sa teneur en lipides augmentent chez les rats obèses recevant le régime cafétéria par rapport à ceux recevant le régime standard. La réponse nutritionnelle de ces rats obèses au régime cafétéria est semblable à celle des rats témoins. Ainsi, la persistance de l'obésité chez les rats obèses semble être reliée d'une part, à la nature et à la composition du régime et d'autre part, à une programmation métabolique pendant la vie fœtale.

Dans notre étude, l'obésité chez la progéniture, programmée ou nutritionnelle, est associée à de nombreuses modifications métaboliques qui varient selon l'âge des rats. En accord avec plusieurs études (**Knopp RH., et al., 1986 ; Oh W., et al., 1988 ; Gelardi NL., et al., 1990 ; King JC., 2000 ; Bouanane S., et al., 2009**), l'obésité maternelle induit des altérations du métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez sa progéniture.

L'analyse du poids corporel des organes ainsi que leur composition nous a révélé des altérations chez les rats obèses par rapport aux rats témoins.

Chez les rats obèses et témoins sous régime cafétéria quelque soit leurs âges, les poids relatifs de l'intestin, du cœur et du tissu musculaire ne présentent aucune variation. Le poids relatif du cerveau ne diffère pas chez ce même groupe de rats ce qui est en accord avec l'étude de **Delezoide AL., et al. (2008)** selon la quelle le cerveau est épargné d'une organomégalie.

Cependant, le poids relatif du foie est significativement augmenté chez les rats obèses adultes nourris au régime cafétéria par rapport à leurs témoins, de même, pour le tissu adipeux où son poids relatif est significativement augmenté aux différents temps (J30 et J90) aussi bien chez les rats obèses nourris au régime cafétéria que ceux du régime standard. L'excès pondéral chez

les rats est dû en particulier à l'augmentation de la masse grasse. Ceci est en accord avec les résultats de **Soulimane-Mokhtari N., et al. (2005)**, qui ont noté le caractère précoce de l'installation de l'obésité chez les rats, et concorde aussi avec les résultats de **Bouanane S., et al. (2009)** qui ont observé une augmentation du poids du tissu adipeux chez les rats obèses par rapport aux rats témoins.

Des auteurs (**Gelardi NL., et al., 1990 ; Frayn KN., Coppack SW., 1992 ; Berry EM., 1997**) ont établi que le développement de l'obésité fœtale est dû à une grande sensibilité à l'insuline, pendant que l'obésité à l'âge adulte est maintenue grâce au développement d'une insulino-résistance.

Par insulino-résistance, on désigne un état de faible sensibilité à l'insuline où l'on observe une atténuation de l'effet stimulant de l'insuline sur la captation de glucose par les tissus périphériques. L'insuline, qui est l'hormone pivot dans la sphère glucidique, joue un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides. En effet, l'insuline module l'activité de plusieurs enzymes clés du métabolisme lipidique et intervient dans la production et le catabolisme des lipoprotéines. Pour cette raison, il est facile de comprendre que toute situation au cours de laquelle l'action de l'insuline est altérée, s'accompagne d'anomalies lipidiques souvent importantes, contribuant au développement accéléré de lésions athéromateuses, et contribuant à accroître le risque cardiovasculaire (**Verges B., 2001**). L'ensemble de ces effets résulte de la liaison de cette hormone à son récepteur (RI, récepteur de l'insuline), présent à la surface de toutes les cellules, mais exprimé majoritairement sur ses tissus cibles, le foie, le muscle et le tissu adipeux.

Chez les rats obèses, on note une élévation des lipides totaux au niveau du tissu adipeux à partir de J30, et ceux du foie à J90 représentés par une augmentation de CT et des TG au niveau du foie, et principalement par une augmentation des TG au niveau du tissu adipeux. Les travaux de **Herrera E., et al. (2006)** ont montré que l'activité de la lipase

intracellulaire placentaire est élevée chez la rate diabétique et/ou obèse, ce qui augmente l'hydrolyse des TG maternels et la captation des AGL par le placenta, et par la suite leur libération dans la circulation fœtale. Ces acides gras sont alors captés par le foie où ils contribuent à la synthèse des TG. Chez les rats macrosomiques hyperglycémiques, le glucose capté par le foie en grande quantité, est soit stocké sous forme de glycogène hépatique, soit dégradé par la voie de la glycolyse et la voie des pentoses. La dihydroxyacétone phosphate et le pyruvate, produits de la glycolyse, constituent des substrats pour la synthèse des AG et des lipides. La formation du NADPH par la voie des pentoses est aussi essentielle pour cette synthèse.

Un régime hyperlipidique diminue également l'expression des transporteurs de glucose GLUT 4 (**Kahn BB., Pedersen O., 1993**) et atténue l'inhibition insulinémique de la sortie hépatique de glucose et de l'utilisation de glucose (**Kim Y., et al., 1995**). Chez des rats spontanément « gros mangeurs » de lipides, **Wang J., et al. (1998)** ont observé donc chez la plupart des individus, une insulino-résistance qui s'installe très rapidement.

L'accumulation progressive des triglycérides dans le tissu adipeux aboutit à une saturation lipidique des adipocytes qui deviennent moins sensibles à l'action principale de l'insuline, à savoir l'entrée du glucose et sa conversion en lipides (**Olefsky JM., 1977 ; Kissebah AH., et al., 1989**). De plus, ces adipocytes montrent non seulement une diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs à l'insuline, mais aussi une réduction des activités enzymatiques impliquées dans la conversion du glucose en AG et en TG (**Kolterman OG., et al., 1980 ; Kissebah AH., et al., 1989**). Une réduction de l'activité de l'enzyme acyl CoA carboxylase et une inhibition de la voie des pentoses phosphates sont aussi observées, ce qui diminue la synthèse des AG dans les adipocytes déjà très riche en lipides (**Richardson D., Czech MP., 1978**). Ces mêmes mécanismes de rétrocontrôle de la lipogenèse adipocytaire ont

été mis en évidence par **Gelardi NL., et al. (1990)** chez les rats obèses, ils apparaissent à l'âge de 10 semaines.

Nos résultats montrent également que le régime cafétéria induit l'élévation du taux de CT hépatique aussi bien chez les rats nés de mères témoins que chez les rats nés de mères obèses. La synthèse du cholestérol hépatique peut être élevée chez le rat obèse, en raison d'un excès d'acétyl-CoA provenant de l'hyperglycémie et chez le rat témoin par l'élévation du flux d'acides gras suite à un régime hyperlipidique et hypercalorique.

Plusieurs auteurs montrent que l'activité des enzymes de la lipogenèse est élevée chez les rats obèses (**Mantha L., et al., 2002 ; Roberts CK., et al., 2002**).

La LPL catalyse l'hydrolyse des TG et joue un rôle important dans leur métabolisme intravasculaire (**Barrans A., et al., 1994**). Les molécules de LPL sont fixées sur la membrane des cellules vasculaires endothéliales, elles hydrolysent les TG des chylomicrons et des VLDL (**Mead JR., et al., 2002**).

L'augmentation de l'activité LPL adipocytaire chez les rats obèses facilite la synthèse des TG à partir des AGL au niveau des adipocytes, et participe ainsi à l'excès du tissu adipeux observé chez ces rats. Ces résultats sont comparables à ceux de **Kern PA. (1997)** qui a rapporté que les personnes obèses présentaient une augmentation de l'activité de la LPL dans le tissu adipeux. De manière intrigante, lors de la perte pondérale, ces sujets présentaient une augmentation additionnelle de l'activité de la LPL adipocytaire probablement en raison d'une amélioration de leur état d'insulinorésistance. Parallèlement, il a été documenté que des souris génétiquement obèses (*ob/ob*) ou soumises à une diète riche en gras, résistaient au développement de l'obésité lorsqu'elles étaient porteuses d'une déficience en LPL adipocytaire (**Weinstock PH., et al., 1997 ; Preiss-Landl K., et al., 2002**). De plus, le glucose augmente aussi *in vitro* l'activité et la synthèse de la LPL par les adipocytes en

culture. Il potentialise les effets stimulants de l'insuline sur l'activité de la LPL adipocytaire (**Ong JM., Kern PA., 1989a**).

Au niveau du muscle et du foie, on note une augmentation de l'activité LPL chez les rats obèses adultes. Ceci peut être relié à un état d'insulinorésistance puisqu'il a été observé chez l'animal qu'une surexpression de LPL au niveau musculaire induisait une élévation du contenu en triglycérides dans le muscle et que celle-ci était associée à un état d'insulinorésistance et à une réduction de la captation de glucose par le muscle (**Ferreira LD., et al., 2001**). De manière similaire, il a été démontré qu'une surexpression de la LPL au niveau hépatique induisait un état d'intolérance au glucose et une diminution de la suppression de la production hépatique de glucose (**Kim JK., et al., 2001**). Ceci permet d'expliquer également l'hyperglycémie notée chez les rats obèses adultes.

De plus, le régime cafétéria entraîne une élévation de l'activité LPL dans le muscle et le tissu adipeux chez les rats obèses adultes, ce qui peut s'expliquer par le fait que le tissu adipeux et dans une moindre mesure le muscle, sont les principaux sites de stockage des lipides chez le rat (**Samra JS., et al., 1996**). A l'âge adulte, La LPL adipocytaire est également augmentée chez les rats témoins sous régime cafétéria par rapport à leurs témoins sous régime standard. Nos résultats sont en accord avec les expériences de **Ong JM., Kern PA. (1989b)** ; **Ma W., et al. (2007)** qui ont pu établir que l'activité de la LPL adipocytaire était augmentée en réponse à une diète riche en gras. Au niveau hépatique, ce même régime engendre une élévation de l'activité LPL chez les rats témoins adultes suggérant que cette enzyme médie la captation des HDL par les cellules hépatiques, indépendamment de son activité lipolytique et indépendamment de la présence de récepteurs aux LDL (**Rinninger F., et al., 1998**). Ainsi, si le rôle majeur de la LPL est d'hydrolyser les lipoprotéines riches en TG, la finalité de son action varie selon les tissus.

Plusieurs études ont montré une forte corrélation entre le stockage des lipides et l'activité LPL au niveau du tissu adipeux (**Taskinen MR., Nikkila EA., 1977 ; Eckel RH., 1989**).

Au sevrage (J30), les rats obèses présentent une augmentation des teneurs sériques en triglycérides (TG) et en cholestérol total (CT) par rapport à leurs témoins. L'hypertriglycémie et l'hypercholestérolémie sont probablement dues à une augmentation de synthèse et sécrétion des lipoprotéines, conséquence de l'hyperinsulinisme fœtal et de l'hyperlipogénèse hépatique (**Boulangé A., et al., 1981 ; Suckling KE., Jakson B., 1993**).

Une élévation en glucose et en acides gras en provenance de la circulation maternelle peut expliquer la production accrue par le foie des TG, des VLDL et par la suite celle des LDL, après action de la lipoprotéine lipase sur les VLDL sériques. Ceci va dans le même sens que les travaux de **Soulimane-Mokhtari N., et al. (2005) ; Bouanane S., et al. (2009)** qui ont trouvé des teneurs élevées en TG sériques liée essentiellement à une augmentation des TG-VLDL et TG-LDL chez les rats obèses. Aussi, au cours de la lactation le régime cafétéria induit chez les rates, des modifications de la composition du lait avec enrichissement en lipides (**Rollis BA., et al., 1986**), ce qui peut aussi expliquer l'hyperlipidémie des rats allaités (**Salvado J., et al., 1986**). De plus, il existe un récepteur membranaire aux HDL appelé « cubiline » de nature protéique, présent dans les membranes apicales des épithéliums absorbants comme ceux des reins, des intestins, du sac vitellin et du placenta, caractérisé comme récepteur à l'Apo A1 et au HDL au niveau rénal et placentaire (**Verroust PJ., Kozyraki R., 2003**). Cette cubiline joue sur le transport materno-fœtal du cholestérol en permettant l'internalisation et la dégradation des lipoprotéines maternelles au niveau du feuillet viscéral. Ce processus implique en effet une internalisation de la particule de HDL, la dégradation de l'apoA-I et la formation de LDL transférées vers le fœtus par l'apoB synthétisée par les cellules vitellines (**Farese RV., Herz J., 1998**).

A l'âge adulte (J90), les rats obèses présentent une augmentation des C-VLDL et C-LDL et une diminution des C-HDL, qu'ils soient nourris au régime standard ou au régime cafétéria. Les taux plasmatiques élevés du C-LDL sont dus à une sécrétion hépatique excessive de lipoprotéines ou à un défaut d'élimination du LDL (**Lougheed M., Steinbrecher UP., 1996**). D'après **Wolf R., et Grundy SM. (1983)**, les teneurs diminuées du C-HDL sont probablement dues à l'augmentation de synthèse des TG-VLDL qui drainent les esters de cholestérol et les apo A1 des HDL.

Par ailleurs, les rats obèses ont des teneurs sériques élevées en TG, ce qui est lié aux teneurs élevées en TG-VLDL, TG-LDL et TG-HDL. L'hypertriglycémie est dépendante de l'hyperglycémie, c'est-à-dire que le glucose en excès dans le sang est transformé en acides gras et en triglycérides. Ces modifications peuvent être le résultat de l'insulinorésistance associée à l'obésité. En effet, de nombreux travaux rapportent que l'excès de masse grasse s'accompagne d'une insulinorésistance responsable des anomalies lipidiques (**Verges B., 2001**). L'insulinorésistance augmente l'hydrolyse des TG du tissu adipeux ainsi que la libération des AGL dans la circulation. Cette insulinorésistance périphérique se caractérise par un influx abondant d'AGL au foie, une altération de la signalisation de l'insuline dans les hépatocytes, menant à une augmentation de la sécrétion de VLDL. De plus, les VLDL stimulent le transfert d'esters de cholestérol des HDL vers les VLDL et favorisent l'enrichissement en TG des HDL et le catabolisme d'apoA-1, ayant pour effet non seulement d'augmenter le catabolisme des HDL mais de diminuer leur capacité à évacuer le cholestérol (**Ginsberg HN., 2000**).

Les modifications lipidiques notées chez les rats témoins nourris au régime cafétéria sont comparables à celles observées chez les rats obèses. En effet, nos résultats montrent que le régime cafétéria induit une obésité associée à une hyperlipidémie chez les rats témoins. La composition en acides gras de l'aliment affecte les concentrations en CT et C-LDL du plasma

chez les mammifères (**Hegsted DM., et al., 1993 ; Hayes KC., et al., 1995 ; Khosla P., Sundram K., 1996**). Les acides gras saturés ont un effet hypercholestérolémiant en augmentant la concentration en C-LDL alors que les AGPI et l'acide oléique ont un effet inverse chez le hamster (**Daumerie CM., et al., 1992 ; Woollett LA., et al., 1992 ; Salter AM., et al., 1998**) ou l'homme (**Mattson FH., Grundy SM., 1985 ; Wardlaw GM., Snook JT., 1990 ; Cater NB., et al., 1997**). De plus, contrairement à ce que nous avons observé dans notre étude, chez les mammifères, la diminution de la teneur en lipides de l'aliment entraîne une diminution de la sécrétion des VLDL (**Kalopissis AD., et al., 1982 ; Muurling M., et al., 2002**). Cette diminution ne semble pas être due à une diminution de la synthèse de l'apo-B par le foie et l'intestin (**Middleton S., Schneeman BO., 1996**). Par contre, le taux d'ARNm de la "microsomal triglyceride transfer protein" (MTP), enzyme intervenant dans l'assemblage des VLDL, est diminué dans le foie et l'intestin des rongeurs suite à une diminution du taux de lipides dans l'aliment (**Kalopissis AD., et al., 1982 ; Lin MC., et al., 1994**).

Néanmoins, chez les rats obèses, le régime cafétéria ne provoque pas des altérations plus importantes que celles observées avec le régime standard chez ces rats obèses.

D'un autre côté, nous savons que la sensibilité à l'insuline est altérée lorsque la masse adipeuse est en excès (en raison notamment de taux élevés d'AG circulants). En effet, d'après certains auteurs, les rats obèses sont caractérisés par une insulino-résistance de l'organisme entier avec dysfonctionnement des cellules bêta à l'âge adulte (**Merzouk H., et al., 2001**). Ces différences d'activité hormonale ont des conséquences sur la mobilisation des lipides. L'insuline, outre son action lipogénique, est également une hormone antilipolytique (phosphorylation et activation de la phosphodiesterase-3B (PDE-3B) via l'activation de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K)); la PDE en dégradant l'AMPc en 5-AMP diminue les concentrations intracellulaires d'AMPc et donc entraîne l'inactivation de la LHS (**Miyoshi H., et al., 2006**).

En effet, l'augmentation parallèle des concentrations sériques d'AGL et d'insuline reflète la résistance des adipocytes à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la lipolyse. La LHS est l'enzyme responsable de l'hydrolyse des TG et de la libération d'AGL par l'adipocyte. Nos résultats montrent une élévation de l'activité LHS chez les rats obèses en raison de l'insulinorésistance adipocytaire qui se traduit par une libération accrue d'AGL dans la circulation sanguine. En raison de l'insulinorésistance rencontrée chez l'obèse, l'insuline influence peu la lipolyse (**Moro C., et al., 2006**). La majorité des gens obèses ont des concentrations élevées d'AGL circulants qui, en inhibant la captation de glucose et la synthèse du glycogène musculaire ainsi que la glycogénolyse, causent l'insulinorésistance périphérique musculaire et hépatique (**Groop LC., et al., 1991; Roden M., et al., 2000**).

Dans le foie des rats obèses à J30, une réduction de l'activité LHS est notée, ce qui indique que cette enzyme est présente et fonctionnelle dans le foie ce qui est en accord avec les travaux de **Haemmerle G., et al. (2002)**. Ce résultat est en contraste avec les études précédentes (**Holm C., et al., 1987 ; 1988**) qui supposent que la LHS n'est pas exprimée dans les cellules hépatiques. Cependant, le contenu en TG hépatique ne varie pas chez les rats obèses à J30 ce qui implique un système LHS-indépendant et efficace pour la mobilisation des réserves hépatiques en TG (**Haemmerle G., et al., 2002**).

Toutefois, le régime cafétéria donné aux rats témoins adultes a entraîné une diminution de l'activité LHS au niveau du tissu adipeux ce qui est en accord avec les résultats de **Ma W., et al. (2007)**, concomitante avec une élévation de l'activité LPL adipocytaire en réponse à une diète riche en gras. Ceci semble indiquer une inhibition de la dégradation des TG chez les rats témoins, et ainsi, augmenter leurs stockages dans ce tissu.

La détermination de l'activité LHS au niveau des organes chez les rats obèses par rapport aux rats témoins quelque soit le régime postnatal nous révèle une augmentation significative de cette activité au niveau de l'intestin à J90. Ceci peut être expliqué par le fait

que cette enzyme interviendrait également dans l'efflux des AGL ; en effet, la partie N-terminale de la LHS s'associe à la protéine de liaison des acides gras (ALBP). Ce processus facilite l'efflux des AGL (**Shen WJ., et al., 1999**) dans l'intestin.

De plus, au niveau intestinal, les lipides totaux diminuent chez les rats obèses quelque soit leur régime postnatal. Cependant, les teneurs en CT et TG ne présentent pas de variations entre les groupes de rats étudiés. Ces résultats ont démontré que contrairement à ce qui est généralement admis, la forte capacité d'absorption en cas de surcharge lipidique est la conséquence d'une adaptation intestinale. En effet, l'intestin est capable de répondre à la teneur en lipides du régime en modulant l'efficacité de son absorption. **Petit V., et al. (2007)** ont mis en évidence que le régime hyperlipidique conduit à une augmentation de la surface d'absorption intestinale (augmentation de l'activité proliférative et de la masse relative de l'intestin).

De plus, il est connu que les nutriments de la lumière intestinale participent à l'homéostasie de la muqueuse intestinale (**Shin ED., et al., 2005**). Parmi ces nutriments, les lipides ont été démontrés comme étant les plus puissants stimulateurs de la prolifération intestinale dans des situations où la muqueuse a été altérée soit par un jeûne prolongé (**Buts JP., et al., 1990**) soit par une résection intestinale (**Buts JP., et al., 1979**). **Petit V., et al. (2007)** ont également démontré que la teneur en lipides du régime était à l'origine d'une régulation coordonnée des gènes impliqués dans le captage (FATP-4), le trafic entérocytaire des acides gras à longue chaîne (FAT/CD36), la synthèse et la sécrétion des lipoprotéines (MTP). L'induction de la FATP-4 et par conséquent de l'activité acyl-CoA synthétase (ACS) qui lui est associée doit favoriser le captage des acides gras à longue chaîne (**Herrmann T., et al., 2001**). En effet, une activité ACS au niveau de la membrane plasmique empêche l'efflux des acides gras à longue chaîne des entérocytes puisque cette membrane est imperméable aux acyl-CoA à longues chaînes. Cette régulation permet alors de maintenir un gradient d'acides gras à longue chaîne

entre l'intérieur et l'extérieur des entérocytes toujours en favorisant leur influx (**Niot.I BP., 2003**). Concernant le FAT/CD36, l'utilisation de souris dont le gène a été invalidé a montré que cette protéine participe également au métabolisme entérocytaire. En effet, l'activité de la réestérification des acides gras à longue chaîne et la sécrétion lymphatique des TG sont diminuées chez les souris FAT/CD36^{-/-} (**Drover VA., et al., 2005**). Aussi, la MTP qui contrôle le transfert des lipides neutres sur l'apoB48 a également son taux d'ARNm fortement induit chez les souris obèses (**Petit V., et al., 2007**). Il est connu que cette protéine joue un rôle crucial dans la formation des chylomicrons. En effet, l'invalidation du gène codant pour la MTP spécifiquement au niveau intestinal conduit chez la souris, à une réduction drastique de la synthèse et de la sécrétion des chylomicrons (**Xie Y., et al., 2006**). Ainsi, l'induction coordonnée de l'ensemble de ces gènes induit des modifications du métabolisme entérocytaire conduisant à une efficacité d'absorption plus importante chez les souris obèses (**Petit V., et al., 2007**).

Petit V., et al. (2007) ont noté une faible triglycéridémie intestinale chez les souris sous régime hyperlipidique qui résulte d'une meilleure efficacité de clairance des chylomicrons. Parmi les différents facteurs, l'induction jéjunale du taux d'ARNm de l'apoC-II et la diminution du niveau d'expression de l'apoC-III, qui sont respectivement un activateur et un inhibiteur de l'activité LPL, peuvent expliquer cette faible triglycéridémie intestinale des souris soumises au régime hyperlipidique. L'importance de la teneur en apoC-II des chylomicrons sur leur dégradation a été démontrée par les travaux d'**Olivecrona G., et Beisiegel U. (1997)**. En effet, l'addition d'apoC-II à des chylomicrons issus de patients déficients en apoC-II augmente de manière drastique l'activité de la LPL. Nos résultats sont en accord avec ces études puisqu'on note une élévation de l'activité LPL chez les rats témoins adultes sous régime cafétéria comparé au régime standard. Ainsi l'activité de la LPL pourrait également contribuer à cette meilleure efficacité de clairance. Il est a noté que la diminution de

la triglycéridémie intestinale n'est plus significative lorsque les animaux sont nourris par un régime hyperlipidique riche en acides gras saturés (**Hsu SC., Huang CJ., 2006**). En effet, nos résultats ne montrent pas de variations de la triglycéridémie intestinale chez les rats témoins sous régime cafétéria puisque notre régime est riche en acides gras saturés (42% voir *matériels et méthodes*) comparé au standard (27%).

D'après les travaux de **Kondo H., et al. (2006)**, l'efficacité de la régulation des gènes de l'absorption, par les lipides chez des souris soumises à un régime hyperlipidique pendant 12 semaines est étroitement corrélée à la sensibilité à l'obésité. Ce qui est intéressant à retenir c'est que la prise de poids n'est pas seulement liée à une augmentation des apports mais aussi à une meilleure efficacité métabolique de l'intestin.

Le cœur a une demande très haute en énergie, qui est apportée presque entièrement par l'oxydation mitochondriale des acides gras (60%) et des glucides (glucose 30%) (**Lopaschuk JD., et al., 1994**). Les acides gras sont les principaux combustibles utilisés (leur utilisation est fonction à la fois de l'apport d'acides gras pour le cœur et la régulation cellulaire de la captation des acides gras).

Nos résultats montrent une augmentation significative des teneurs en TG au niveau cardiaque chez les rats obèses adultes comparés aux témoins quelque soit leur régime post-natale. Cette accumulation des lipides dans le myocarde (ou lipotoxicité cardiaque) est attribuable à un déséquilibre entre l'absorption et l'oxydation des acides gras (**Chiu HC., et al., 2001**). Les taux élevés des acides gras circulants sont probablement un facteur important de l'accumulation de ceux-ci, (**Lee et al., 2004**) il est moins évident si l'évolution des taux d'oxydation des acides gras cardiaques contribue à cette accumulation. Dans d'autres tissus, tel que le muscle squelettique et le foie, le faible taux d'oxydation des acides gras a été impliqué dans le développement de l'insulinorésistance et la lipotoxicité (**Unger RH., 2002 ; Lowell BB., Shulman GI., 2005**).

Toutefois, des études récentes chez des souris, (**Aasum E., et al., 2003 ; Carroll R., et al., 2005**) les rats, (**Wang P., et al., 2005**) et l'humain (**Peterson LR., et al., 2004 ; Herrero P., et al., 2006**) ne semblent pas soutenir le concept que la faible oxydation des acides gras contribue à l'accumulation de lipides toxiques dans le cœur et ont montré que les taux d'oxydation des acides gras cardiaques sont effectivement élevés dans l'obésité, l'insulinorésistance et le diabète de type 2.

Chez les rats obèses, la teneur plasmatique élevée en triglycérides augmente la captation des AG et la disponibilité en acyl-CoA stimule la β -oxydation. Les AG à longue chaîne sous forme d'acyl-CoA passent du cytoplasme à la mitochondrie par la « navette carnitine » dont la CPT1 (Carnitine Palmitoyl Transferase 1) est l'enzyme clé, alors que les AG à chaîne courte ou moyenne (<10-12 carbones) entrent dans la mitochondrie sans passer par la navette. Si l'activité CPT1 est diminuée, les AG à chaîne longue sous forme d'acyl-CoA peuvent être redirigés vers la synthèse des lipides complexes, y compris les triglycérides, les diglycérides, les phospholipides, les sphingolipides, et les céramides. Le malonyl-CoA est un puissant inhibiteur de la CPT1 et un déterminant important de l'oxydation des acides gras dans le cœur. Le malonyl-CoA au niveau cardiaque est principalement produit par l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et est dégradé par le malonyl-CoA décarboxylase (**Dyck JR., et al., 1998 ; Goodwin GW., Taegtmeyer H., 1999**). L'AMPK (AMP-activated protein kinase) joue un rôle important dans la régulation de la teneur en malonyl-CoA par la phosphorylation et l'inhibition du ACC, conduisant à une augmentation de l'oxydation des acides gras (**Kudo N., et al., 1995, 1996**), qui a un effet suppressif important sur l'oxydation des glucides dans le cœur par inhibition de la glycolyse dans le cytosol et la pyruvate déshydrogénase dans les mitochondries.

De récentes études cliniques (**Peterson LR., et al., 2004**) et expérimentales (**Carroll R., et al., 2005 ; Buchanan J., et al., 2005 ; Boudina S., et al., 2005**) ont montré que l'oxydation des acides gras augmente la résistance à l'obésité et à l'insuline.

En effet, des études utilisant des cœurs isolés actifs de souris obèses insulino-résistants ob/ob et db/db ont trouvé un taux d'oxydation des acides gras élevé par rapport aux souris témoins (**Belke DD., et al., 2000 ; Carroll R., et al., 2005 ; Buchanan J., et al., 2005**).

L'augmentation de l'oxydation des acides gras s'accompagne d'une diminution de l'oxydation du glucose et de la glycolyse couplée à une diminution de l'efficacité de la mécanique cardiaque. De plus, la respiration mitochondriale avec le palmitate comme substrat est relativement préservée chez les souris obèses, alors que l'oxydation du pyruvate et l'activité de la pyruvate déshydrogénase sont considérablement réduits, ce qui est cohérent avec le concept que l'obésité ne porte pas atteinte au métabolisme mitochondriale des graisses, mais touche plutôt l'oxydation des glucides d'une manière similaire chez les diabétiques (**Boudina S., et al., 2005**).

Un lien clair entre l'accumulation de lipides et de cardiomyopathie a été établi dans plusieurs modèles de souris transgéniques dans lesquels le taux d'absorption des lipides ou l'estérification des acides gras par le cœur est augmenté (**Chiu HC., et al., 2001 ; 2005 ; Schaffer JE., 2003 ; Yagyu H., et al., 2003**). De même, les rats Zucker obèses hyperlipidémiques développent une cardiomyopathie associée à l'accumulation de triglycérides intracellulaires, qui peuvent être prévenues par l'abaissement des triglycérides plasmatiques, des acides gras libres, et des concentrations de glucose.

Des niveaux élevés d'acides gras circulants contribuent également à la gravité de la lésion ischémique cardiaque. Cependant, une altération de l'oxydation des acides gras ne semble pas être le principal déterminant dans l'accumulation de triglycérides chez les obèses, résistants à l'insuline, mais elle est plutôt causée par un apport et une absorption augmentés en

acides gras par le myocarde. Même si l'oxydation de ces derniers est accélérée dans le cœur, et si l'apport et l'absorption dépassent l'oxydation, une accumulation de lipides dans le myocarde est prévue (**Lopaschuk GD., et al., 2007**). Nos résultats sont en accord avec ces études puisque la LPL mesurée dans le cœur montre, d'une part, une élévation de son activité chez les rats obèses adultes comparés aux témoins quelque soit leur régime, d'autant plus que les rats obèses présentent une hypertriglycéridémie plasmatique. En effet, la surexpression de la LPL par les cardiomyocytes entraîne une augmentation des AGL intracellulaires (**Yagyu H., et al., 2003**) puisque le récepteur VLDL, exprimé au niveau cardiaque (musculaire et adipeux), augmente la captation des VLDL médiée par la LPL.

D'autre part, le régime cafétéria entraîne également une forte activité LPL chez les rats obèses comparé au régime standard ce qui est en accord avec les études de **Erskine JM., et al. (1994)**, qui ont noté que chez le rat, l'ingestion d'aliments riches en lipides induit une augmentation de l'activité LPL dans le cœur.

Il est important de préciser que l'augmentation des maladies cardiovasculaires chez les patients obèses découle d'une plus grande fréquence des facteurs de risque qui sont le résultat de l'obésité comme par exemple les dyslipidémies, la résistance à l'insuline mais surtout l'hypertension artérielle (**Ingelsson E., et al., 2005**).

Les principaux organes oxydant les lipides sont les muscles « oxydatifs » et en particulier les muscles assurant un travail continu ou quasi continu (muscle squelettique, cœur) mais également le foie et le cortex rénal. On notera que le cerveau possède un fort potentiel oxydatif mais qu'il n'oxyde que très peu de lipides car la barrière hémato-encéphalique est peu perméable à ces substrats (**Cano N., et al., 2007**). Chez les mammifères, le cerveau est l'organe le plus riche en acides gras (50-60% de la matière sèche, **Wainwright PE., 2002**) juste après la masse adipeuse. Cependant, contrairement aux autres organes, et notamment au tissu adipeux, on considère que les lipides cérébraux ne participent pas au stockage ou à la

production d'énergie, mais ont essentiellement un rôle structural et fonctionnel. Toutes les cellules et organites cérébraux sont ainsi extrêmement riches en AGPI qui sont essentiellement incorporés au niveau des phospholipides membranaires.

Nos résultats ne montrent pas de variation des teneurs en CT et TG au niveau du cerveau, par contre, on note une augmentation des lipides totaux chez les rats obèses par rapport aux témoins quelque soit le régime postnatal à J30. Chez le rongeur l'accumulation cérébrale de lipides se fait majoritairement après la naissance, lors de l'allaitement (**Innis SM., 1991**). **Bourre JM., et al. (1990)** rapportent que les capacités de désaturation cérébrale sont particulièrement élevées chez la souris nouveau-née, puis diminuent brutalement 21 jours après la naissance, avant de rester stable tout au long de la vie. Ces acides gras du fœtus (en excès) sont obtenus directement de la mère obèse, via le transfert placentaire.

A l'âge adulte, les teneurs en lipides totaux ne présentent pas de variations chez les rats obèses comparés aux témoins. En effet, toutes ces analyses ont été conduites sur cerveau entier. Or, le cerveau n'est pas un tissu homogène, que ce soit au niveau des populations de cellules qui le composent, ou au niveau de sa composition en acides gras (**Xiao Y., et al., 2005**) et de son fonctionnement. Donc il serait plus utile d'approfondir notre connaissance du métabolisme des lipides et surtout des AGPI au niveau de différentes structures cérébrales (exemple : cortex frontal, l'hippocampe, le cervelet...) au cours de l'obésité. Cependant, on constate que les rats témoins sous régime cafétéria (à l'âge adulte) ont des teneurs plus élevées en lipides totaux comparés à leurs témoins sous régime standard. L'absence d'activité lipoprotéine lipase au niveau du cerveau renforce l'hypothèse d'une captation des acides gras par le cerveau à partir des phospholipides des lipoprotéines. Une distribution sélective des nutriments assure la priorité au cerveau au détriment d'autres organes. Des adaptations de type « épargne » mises en place au cours de la vie fœtale peuvent se révéler délétères si la nourriture devient plus

abondante par la suite. Ainsi, outre la nature même du déséquilibre initial, tout changement de conditions peut avoir des effets néfastes (**Ozanne SE., Hales CN., 2004**).

Concernant le métabolisme protéique, nos résultats ne révèlent pas de modification des teneurs en protéines totales au niveau des organes aussi bien chez les rats témoins que chez les rats obèses consommant le régime cafétéria puisque c'est un régime « normo-protéique » permettant de satisfaire le besoin énergétique et le besoin en azote et en acides aminés essentiels pour assurer les synthèses protéiques corporelles (**Young VR., Borgonha S., 2000**).

La composition en acides gras du sérum et du foie chez les rats témoins est nettement affectée par la composition en acides gras du régime cafétéria, en faveur d'une élévation des AGS et d'une diminution des C20 :4(n-6), C20 :5(n-3) et C22 :6(n-3) ce qui est en accord avec les données de **Hill J., et al. (1992)**.

Par ailleurs, la composition en acides gras du sérum chez les rats obèses nourris au régime standard (à J90) est en faveur d'une élévation des AGS et le C18 :2(n-6) et d'une diminution des C20 :4(n-6), C20 :5(n-3) et C22 :6(n-3). Au niveau hépatique et musculaire, une élévation des pourcentages d'AGS et de C18 :2(n-6), et une diminution du C20 :4(n-6) et du C22 :6(n-3) sont notées chez les rats obèses du régime standard et les rats témoins du régime cafétéria comparés aux rats témoins du régime standard. Concernant le tissu adipeux, les AGS, le C20 :4(n-6), le C20 :5(n-3) et le C22 :6(n-3) sont significativement diminués alors que les C18 :1(n-9) sont significativement augmentés d'une part chez les rats témoins sous régime cafétéria par rapport au régime standard, et d'autre part, chez les rats obèses sous régime standard par rapport aux témoins sous le même régime.

Au niveau intestinal, une augmentation du C18 :1(n-9) et une diminution des C18 :2(n-6) et C20 :4(n-6) sont notées chez les rats témoins sous régime cafétéria par rapport aux rats témoins sous régime standard. Chez les rats obèses, le régime cafétéria a eu pour conséquence d'augmenter très significativement le C18 :1(n-9) et de réduire très significativement le

C20 :4(n-6). De plus, le C18 :2(n-6) est significativement élevé chez les rats obèses par rapport aux rats témoins sous régime cafétéria, alors qu'il est significativement diminué chez les rats obèses comparés aux rats témoins sous régime standard.

Ces altérations peuvent donc être liées aux effets du régime cafétéria maternel ou post-natal, à la modification des activités désaturases et à l'insulinorésistance.

L'augmentation des AGS au niveau du sérum peut être due à un excès d'apport par le régime cafétéria ou à l'élévation de leur synthèse. Les taux élevés en C18 :1(n-9) dans le tissu adipeux peuvent être liés à la stimulation de l'activité de l'enzyme Stearoyl-CoA désaturase, enzyme clé dans la synthèse des AGMI. Cette enzyme qu'on appelle aussi Δ -9 désaturase, permet l'insertion d'une double liaison en position Δ 9 à partir du groupement carboxyl terminal de l'acide gras saturé. Cette enzyme catalyse l'étape limitante de la biosynthèse des acides gras monoinsaturés (AGMI), qui possèdent une seule double liaison. Ces acides gras sont non indispensables chez les animaux, puisque leurs précurseurs peuvent être synthétisés *de novo* par l'organisme à partir de l'acétyl-CoA. Les AGMI synthétisés par SCD, principalement le palmitoléate (C16:1) et l'oléate (C18:1), sont les substrats préférentiels des enzymes responsables de la synthèse des esters de cholestérol et des triglycérides, l'acyl-CoA:cholestérol acyltransférase et la diacylglycérol acyltransférase respectivement (**Ntambi JM., Miyazaki M., 2004**). Ces AGMI sont les constituants majeurs de diverses classes lipidiques, comme les phospholipides, les triglycérides et les esters de cholestérol (**Ntambi JM., Miyazaki M., 2004**). Des modifications de l'activité de SCD vont donc avoir des conséquences sur le métabolisme des lipides, la fluidité membranaire et la transduction du signal (**Kasai T., et al., 1998 ; Ntambi JM., Miyazaki M., 2004**). Les gènes codant SCD ont été clonés chez différentes espèces. Deux isoformes, SCD-1 et -2, ont été caractérisées chez le rat (**Mihara K., 1990**) et présentent une expression tissulaire différente : SCD-1 est principalement exprimée dans le foie et SCD-2 dans les tissus non hépatiques, comme le

cerveau, le cœur ou la rate (**Tocher DR., et al., 1998**). Dans le tissu adipeux et le cœur, l'acide stéarique (C18 :0), connu pour être le substrat préférentiel de la $\Delta-9$ désaturase, subit la $\Delta-9$ désaturation pour donner l'acide oléique (C18 :1n-9). Dans le tissu adipeux et le cœur des rats obèses, l'acide stéarique est beaucoup plus converti en acide oléique que chez les rats témoins. Il apparaît de façon surprenante que le C18 :0 ne joue pas ce rôle dans le foie et le muscle, puisque les pourcentages en C18 :1(n-9) demeurent normaux. Cette différence peut être la conséquence d'une activité plus importante de la $\Delta-9$ désaturase dans le tissu adipeux mais peut aussi s'expliquer par un besoin différent de ces tissus en qualité d'AG puisque le tissu adipeux a plutôt un rôle de stockage des AG pour l'ensemble de l'organisme alors que le muscle stocke de préférence les AG essentiels au bon fonctionnement du métabolisme musculaire, et que le foie utilise les AG pour la synthèse des lipoprotéines ou les oxyde à des fins énergétiques.

Les AGPI sont des composants essentiels des membranes cellulaires, dont ils déterminent la fluidité et assurent l'intégrité. Afin de pouvoir agir, l'insuline doit tout d'abord se lier à son récepteur situé sur la membrane cellulaire. Ainsi, les propriétés du récepteur à l'insuline, incluant son affinité pour l'hormone, dépendent de la structure et de l'intégrité fonctionnelle de la membrane cellulaire, et plus particulièrement de sa fluidité. En effet, l'augmentation de la teneur en AG saturés entraîne une diminution de la fluidité membranaire, induisant une diminution du nombre de récepteur à l'insuline, mais aussi de l'affinité de l'hormone pour son récepteur (**Das UN., 1994**). En revanche, l'augmentation des teneurs en AGPI rend les membranes cellulaires plus fluides et permet une augmentation du nombre de récepteur à l'insuline, ainsi qu'une meilleure affinité de l'hormone pour son récepteur (**Mori Y., et al., 1997 ; Das UN., 1994 ; Hainault I., et al., 1993**). Il existe donc une interaction étroite entre AGPI et insuline : en effet, l'insuline stimule les activités de $\Delta 6$ et $\Delta 5$ désaturases, ce qui augmente la synthèse d'AGPI, qui en retour améliorent l'action de

l'insuline. Ainsi, un défaut des activités des Δ -6 et Δ -5 désaturases pourrait être un facteur prédisposant au développement de l'insulinorésistance (Das UN., 2005). L'obésité est associée à une augmentation de la Δ -9 désaturase et à une réduction de la Δ -5 désaturase et la Δ -6 désaturase suite à l'insulinorésistance (Wakil SJ., Abu-Elheiga LA., 2009).

Certains auteurs notent une augmentation du C18 :1(n-9) et diminution des acides gras polyinsaturés à longue chaîne chez les rats nourris au régime cafétéria (Llado I., et al., 1996). Ces observations sont en faveur de nos résultats. L'augmentation du C18 :2(n-6) dans le foie, le muscle et l'intestin chez les rats obèses peut être due à l'inhibition de la conversion du C18 :2(n-6) en C20 :4(n-6), et la réduction des AGPI à longue chaîne (C20 :4n-6 ; C20 :5n-3 et C22 :6n-3) suite à leur synthèse moindre, conséquence évidente de la diminution de l'activité des Δ -5 et Δ -6 désaturases.

En revanche au niveau du muscle cardiaque, les teneurs en AGPI (C20 :4n-6 ; C22 :6n-3) sont augmentées suite à leur accumulation aussi bien chez les rats obèses (sous régime cafétéria et standard) que chez les rats témoins sous régime cafétéria. Ce régime induit aussi une élévation très significative du C18 :1n-9 chez les rats obèses.

Quand au cerveau, aucune variation n'est observée pour sa composition en acides gras chez les différents lots de rats étudiés. Il est intéressant de noter que la composition cérébrale a été déterminée sur cerveau entier sans prendre en compte l'hétérogénéité cérébrale. Au cours de l'obésité, les modifications de composition en acides gras touchent les différentes structures cérébrales de manière différente. Les activités de désaturation spécifiques à certaines structures cérébrales pourraient expliquer en partie la spécificité de composition des structures cérébrales en AGPI.

L'obésité est devenue la première maladie non infectieuse de l'histoire. Elle présente une progression inquiétante car elle concerne des individus de plus en plus jeunes ce qui permet de penser qu'elle aura un impact de plus en plus important sur la santé des personnes à l'avenir. Cette dernière décennie, un intérêt considérable a été porté sur les facteurs affectant le développement fœtal dont résultent des maladies chroniques incluant l'obésité. En effet, la vie précoce est particulièrement sensible à une nutrition inadéquate. De petites altérations résultant d'anomalies dans l'apport de nutriments à ce moment critique sont susceptibles de se propager en s'amplifiant dans les lignages cellulaires et d'affecter ainsi des tissus entiers. De plus, l'obésité est un phénomène d'origine multi-génique et que d'autres facteurs comme un excès de calories est certainement responsable de l'augmentation de sa prévalence.

L'utilisation du modèle expérimental, le rat Wistar nourri au régime cafétéria a permis une meilleure compréhension de l'impact de l'obésité maternelle sur le métabolisme de la progéniture d'une part, et l'effet de ce régime hyperlipidique et hypercalorique sur la même progéniture de mère obèse ou non d'autre part. Nous avons axé nos recherches sur le métabolisme lipidique des différents organes (foie, tissu adipeux, muscle, intestin, cerveau et cœur) qui sont vraisemblablement intriqués dans le transport et l'utilisation des lipides. En effet, selon les conditions, l'activité métabolique d'un organe peut rester inchangée, diminuer ou augmenter.

Nos résultats montrent que le régime cafétéria (hyperlipidique et hypercalorique) induit une obésité chez la progéniture née de mères témoins suite à une hyperphagie et un accroissement pondéral important. De plus, le profil lipidique de la progéniture consommant le régime cafétéria est perturbé. En effet, les rats témoins sous régime cafétéria présentent une hyperlipidémie caractérisée par une élévation des teneurs en TG et CT au niveau sérique et lipoprotéique et une diminution du C-HDL, en plus d'une adipogénèse accrue avec élévation du poids relatif du tissu adipeux et élévation de ses teneurs en lipides. La diminution de

l'activité LHS adipocytaire chez ces rats coexistant avec une élévation de l'activité LPL semble indiquer une inhibition de la dégradation des TG et ainsi, augmenter leurs stockages dans ce tissu. De plus, l'ensemble de nos travaux ont montré que contrairement à ce qui a été admis jusqu'à maintenant, l'intestin est un organe capable d'adapter ces capacités d'absorption à la teneur en lipides du régime chez le rat. Ce qui est intéressant à retenir c'est que la prise de poids n'est pas seulement liée à une augmentation des apports mais aussi à une meilleure efficacité métabolique de l'intestin. L'évaluation de sa composition en acide gras suite à un régime hyperlipidique chez les rats témoins a montré son enrichissement en AGMI et une diminution en AGPI (AA, LA).

Par ailleurs, les nouveau-nés de mères obèses sont macrosomiques ; cette macrosomie persiste jusqu'à l'âge adulte et ceci quelque soit le régime alimentaire postnatal. Les troubles observés chez la progéniture née de mères obèses sont en faveur d'une élévation des lipides (CT, TG) au niveau sérique, lipoprotéique ainsi qu'au niveau des organes (foie, tissu adipeux et cœur) à l'âge adulte. L'élévation concomitante de l'activité LPL permet le captage des lipides et leurs stockages dans ces organes. Au niveau du muscle et du foie, la surexpression de l'activité LPL chez les rats nés de mères obèses (à l'âge adulte) peut être reliée à un état d'insulinorésistance, du fait, de l'hyperglycémie observée chez ces derniers. L'activité lipolytique de la LHS est augmentée dans le tissu adipeux ce qui reflète la résistance des adipocytes à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la lipolyse, avec comme conséquence une diffusion des acides gras libre dans le plasma et dans l'intestin qui facilite leurs efflux. Quand au cerveau, aucune variation n'est observée pour ses teneurs en lipides totaux et sa composition en acides gras chez les rats nés de mères obèses à l'âge adultes puisque la composition cérébrale a été déterminée sur cerveau entier sans prendre en compte l'hétérogénéité cérébrale. Donc il serait plus utile d'approfondir notre connaissance du

métabolisme des lipides et surtout des AGPI au niveau de différentes structures cérébrales (exemple : cortex frontal, l'hippocampe, le cervelet...) au cours de l'obésité.

Le profil de la composition sérique et hépatique en acides gras est en faveur d'une augmentation des AGS et une diminution des AGPI (AA et DHA). Une diminution des AGS et des AGPI (EPA, DHA) est notée au niveau du tissu adipeux. Par contre au niveau du cœur, on note une augmentation des AGMI et des AGPI, (DHA).

Ainsi, l'influence de la programmation par les conditions nutritionnelles *in utero* sur la croissance fœtale et sur la susceptibilité de développer des maladies à l'âge adulte est maintenant reconnue. En effet, l'empreinte métabolique fœtale a des effets permanents sur la croissance et le développement post-nataux. Le fœtus subit donc pleinement les excès de sa mère car une nutrition inadéquate résulte en une augmentation du taux d'obésité ainsi qu'en une résistance à l'insuline à l'âge adulte.

Toutefois, à l'âge adulte les altérations du métabolisme lipidique sont majorées par le régime cafétéria chez les rats nés de mères obèses comparé au régime standard. En réponse à une diète riche en gras, les rats nés de mères obèses présentent une augmentation supplémentaire de leurs poids en plus d'une hyperglycémie par rapport à ceux nourris au régime standard. Cette surcharge pondérale est associée à une élévation du tissu adipeux et son enrichissement en lipides (élévation des TG et de l'activité LPL). De plus, l'activité LPL dans le muscle squelettique et cardiaque est augmentée chez les rats recevant le régime cafétéria comparé au régime standard.

Le développement de l'obésité résulte donc de l'interaction de facteurs environnementaux (alimentation post-natale) et biologiques par l'influence du milieu intra-utérin qui tient une part importante.

Perspectives :

Peu de travaux sont consacrés à l'étude des relations existant entre **l'expression des récepteurs nucléaires** et le **statut nutritionnel**. Ainsi, pour mieux comprendre les effets de la suralimentation maternelle et/ou post-natale, il est nécessaire d'étudier les mécanismes moléculaires à l'origine de ces modifications.

De plus, l'intestin n'est pas seulement un organe d'absorption mais c'est aussi un facteur incontournable dans la régulation de la lipémie et par conséquent dans l'homéostasie lipidique. Sachant que l'efficacité de l'adaptation du métabolisme lipidique au niveau de l'intestin est étroitement associée au développement de l'obésité et que la triglycéridémie est un facteur prédictif des maladies cardiovasculaires et de l'athérosclérose, il est crucial **d'identifier les mécanismes moléculaires à l'origine de ce phénomène adaptatif** pour envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques au niveau de l'intestin dans le traitement de maladies liées à une consommation excessive de lipides.

La poursuite de ce travail permettra de mieux comprendre le métabolisme régi par plusieurs facteurs nutritionnels, hormonaux ainsi que par des enzymes différents lors de l'obésité. Ces recherches permettront également d'envisager des outils nutritionnels et pharmacologiques de prévention et d'amélioration des perturbations lipidiques observées lors de cette pathologie.

Ж-А, В-Ж

- Aasum E., Hafstad AD., Severson DL., Larsen TS. (2003). Age-dependent changes in metabolism, contractile function, and ischemic sensitivity in hearts from db/db mice. *Diabetes*. 52:434-441.
- Aguilera CM., Gil-Campos M., Caffete R., Gil A. (2008). Alterations in plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 114(3):183-93.
- Ahima RS., Flier JS. (2000). Leptin. *Annu Rev Physiol*. 62 : 413-37.
- Armitage JA., Taylor PD., Poston L. (2005). Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *J Physiol*. 565: 3-8.
- Aviram M., Bierman EL., Chait A. (1988). Modification of low density lipoprotein by lipoprotein lipase or hepatic lipase induces enhanced uptake and cholesterol accumulation in cells. *J Biol Chem*. 263: 15416-15422.
- Babaev VR., Fazio S., Gleaves LA., Carter KJ., Semenkovich CF., Linton MF. (1999). Macrophage lipoprotein lipase promotes foam cell formation and atherosclerosis in vivo. *J Clin Invest*. 103 : 1697-1705.
- Balkau B., Vernay M., Mhamdi L., Novak M., Arondel D., Vol S., Tichet J., Eschwege E. (2003). The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab*. 29: 526-532.
- Barker DJ., Gluckman PD., Godfrey KM., Harding JE., Owens JA., Robinson JS. (1993a). Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 341 : 938-41.

- Barker DJ., Hales CN., Fall CH., Osmond C., Phipps K., Clark PM. (1993b). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 36 : 62-7.
- Barrans A., Collet X., Barbaras R., Jaspard B., Manent J., Vieu C., Chap H., Perret B. (1994). Hepatic lipase induces the formation of pre-beta high density lipoprotein (HDL) from triacylglycerol-rich HDL- A study comparing liver perfusion to in vitro incubation with lipases. *J Biol Chem*. 269: 11572-11577.
- Basdevant A., Guy-Grand B. (2004). Médecine de l'obésité. *Medecine-Sciences Flammarion*. 5 : 33-45.
- Baylor SA., Simbi BH., Stickland NC. (2005). A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol*. 567:951-61.
- Belke DD., Larsen TS., Gibbs EM., Severson DL. (2000). Altered metabolism causes cardiac dysfunction in perfused hearts from diabetic (db/db) mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 279:E1104-E1113.
- Berry EM. (1997). Dietary fatty acids in the management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 66: 991- 997.
- Bligh EG., Dyer WJ. (1959). A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Physiol Pharmacol*. 37: 911-917.
- Boozer CN., Brasseur A., Atkinson RL. (1998). Dietary fat affects weight loss and adiposity during energy restriction. *Am J Clin Nutr*. 58: 846-842.
- Bouanane S., Benkalfat NB., Baba ahmed FZ., Merzouk H., Soulimane Mokhtari N., Merzouk SA., Gresti J., Tessier C., Narce M. (2009). Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in cafeteria fed obese rats and their offspring. *Clin Sci*. 116:00-00.

- Boudina S., Sena S., O'Neill BT., Tathireddy P., Young ME., Abel ED. (2005). Reduced mitochondrial oxidative capacity and increased mitochondrial uncoupling impair myocardial energetics in obesity. *Circulation*. 112:2686 - 2695.
- Boulangé A., Planche E., Gasquet P. (1981). Onset and development of hypertriglycémie in the zucker rat (fa/fa). *Metab Clin Exp*.30:1045-1052.
- Bourre JM., Piciotti M., et al. (1990). Delta 6 desaturase in brain and liver during development and aging. *Lipids*. 25(6): 354-6.
- Bragdon JH., Gordon RS. (1958). Tissue distribution of ¹⁴C after the intravenous injection of labelled chylomicrons and unesterified fatty acids in the rat. *J. Clin. Invest*. 37: 574-8.
- Braun JE., Severson DL. (1992). Lipoprotein lipase release from cardiac myocytes is increased by decavanadate but not insulin. *Am J Physiol*. 262: 663-670.
- Brenner RR. (2003). Hormonal modulation of delta6 and delta5 desaturases: case of diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 68:151-62.
- Buchanan J., Mazumder PK., Hu P., Chakrabarti G., Roberts MW., Yun UJ., Cooksey RC., Litwin SE., Abel ED. (2005). Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. *Endocrinology*. 146:5341-5349.
- Buckley AJ., Keseru B., Briody J., Thompson M., Ozanne SE., Thompson CH. (2005). Altered body composition and metabolism in the male offspring of high fat-fed rats. *Metabolism*. 54: 500-507.
- Burstein M., Fine A., Atger V. (1989). Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran sulfate magnesium chloride precipitation. *Biochem*. 71: 741:746.
- Buts JP., Morin CL., Ling V. (1979). Influence of dietary components on intestinal adaptation after small bowel resection in rats. *Clin Invest Med*. 2: 59-66.

Buts JP., Vijverman V., Barudi C., De Keyser N., Maldague P., Dive C. (1990). Refeeding after starvation in the rat: comparative effects of lipids, proteins and carbohydrates on jejunal and ileal mucosal adaptation. *Eur J Clin Invest.* 20 : 441-452.

Ж-С, D-Ж

Cabezas MC., Erkelens DW. (2000). Triglycerides and atherosclerosis: to feast or fast. *Neth J Med.* 56: 110-118.

Caluwaerts S., Lambin S., Van Bree R., Peeters H., Vergote I., Verhaeghe J. (2007). Diet-induced obesity in gravid rats engenders early hyperadiposity in the offspring. *Metabolism.* 56(10):1431-8.

Camps L., Reina M., Llobera M., Vilaro S., Olivecrona T. (1990). Lipoprotein lipase: cellular origin and functional distribution. *Am J Physiol.* 258:673-681.

Cano N., Barnoud D., Leverve X., Schneider S., Vasson MP., Hasselmann M. (2007). *Traité de nutrition artificielle de l'adulte.* 3ème Ed. Springer. 7 :92-120.

Capeau J. (2003). Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulinorésistance. *Med Sci.* 19: 834-9.

Carroll R., Carley AN., Dyck JR., Severson DL. (2005). Metabolic effects of insulin on cardiomyocytes from control and diabetic db/db mouse hearts. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 288:E900 –E906.

Catalano PM. (2003). Obesity and pregnancy--the propagation of a viscous cycle? *J Clin Endocrinol Metab.* 88 : 3505-6.

Cater NB., Heller HJ., Denke MA. (1997). Comparison of the effects of medium-chain triacylglycerols, palm oil, and high oleic acid sunflower oil on plasma triacylglycerol fatty acids and lipid and lipoprotein concentrations in humans. *Am J Clin Nutr.* 65: 41-45.

- Cha CHJ., Gelardi NL., Oh W. (1987). Accelerated growth and abnormal glucose tolerance in young female rats exposed to fetal hyperinsulinemia. *Pediatr Res.* 21: 83-87.
- Cheng Q., Blackett P., Jackson KW., McConathy WJ., Wang C S. (1990). C-terminal domain of apolipoprotein CII as both activator and competitive inhibitor of lipoprotein lipase. *Biochem J.* 269:403-407.
- Chiu HC., Kovacs A., Blanton RM., Han X., Courtois M., Weinheimer CJ., Yamada KA., Brunet S., Xu H., Nerbonne JM., Welch MJ., Fettig NM., Sharp TL., Sambandam N., Olson KM., Ory DS., Schaffer JE. (2005). Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. *Circ Res.* 96:225-233.
- Chiu HC., Kovacs A., Ford DA., Hsu FF., Garcia R., Herrero P., Saffitz JE., Schaffer JE. (2001). A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 107:813-822.
- Comte C., Bellenger S., Bellenger J., Tessier C., Poisson JP., Narce M. (2004). Effects of streptozotocin and dietary fructose on delta-6 desaturation in spontaneously hypertensive rat liver. *Biochimie.* 86: 799-806.
- Couet C., et al. (1994). Enseignement de la nutrition. Tome 1 physiologie. Corlet, Imprimeur, S.A. 3 : 55-67.
- Cryer A. (1981). Tissue lipoprotein lipase activity and its action in lipoprotein metabolism. *Int J Biochem.* 13 : 525-541.
- Cryer A., Jones HM. (1979). The distribution of lipoprotein lipase (clearing factor lipase) activity in the adiposal, muscular and lung tissues of ten animal species. *Comp Biochem Physiol.* 63: 501-5.

- Darimont C., Yurini M., Epitoux M., Zbinden I., Richelle M., Montell E., Martinez A.F., Mace K. (2004). β 3-adrenoceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. *Nutri Metab.* 1: 4-12.
- Das UN. (1994). Insulin resistance and hyperinsulinemia: are they secondary to an alteration in the metabolism of essential fatty acids ? *Med Sci Res.* 22: 243-245.
- Das UN. (2005). A defect in the activity of Delta6 and Delta5 desaturases may be a factor predisposing to the development of insulin resistance syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 72: 343-350.
- Daumerie CM., Woollett LA. Dietschy JM. (1992). Fatty acids regulate hepatic low density lipoprotein receptor activity through redistribution of intracellular cholesterol pools. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89 : 10797-10801.
- Debons AF., Krinsky I., From A. (1970). A direct action of insulin on the hypothalamic satiety center. *Am J Physiol.* 219:938-43.
- Debons AF., Krinsky I., From A., Cloutier RJ. (1969). Rapid effects of insulin on the hypothalamic satiety center. *Am J Physiol.* 217:1114-8.
- Delezoide AL., Khung-Savatovsky S., Guimiot F. (2008). Retentissement fœtoplacentaire du diabète et de l'obésité maternels. *MT / médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie.* 10(3) : 175-84.
- Drover VA., Ajmal M., Nassir F., Davidson NO., Nauli AM., Sahoo D., Tso P., Abumrad NA. (2005). CD36 deficiency impairs intestinal lipid secretion and clearance of chylomicrons from the blood. *J Clin Invest.* 115:1290-1297.
- Duez H., Lamarche B., Uffelman KD., Valero R., Cohn JS., Lewis GF. (2006). Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26:1357-1363.

- Durnwald C., Huston-Presley L., Amini S., Catalano P. (2004). Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose tolerance levels. *Am J Obstet Gynecol.* 191 : 804-8.
- Dyck JR., Barr AJ., Barr RL., Kolattukudy PE., Lopaschuk GD. (1998). Characterization of cardiac malonyl-CoA decarboxylase and its putative role in regulating fatty acid oxidation. *Am J Physiol.* 275: H2122-H2129.

Ж-E, F-Ж

- Eckel RH. (1989). Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med.* 320: 1060-1068.
- El-Yassimi A., Hichami A., Besnard P., Khan NA. (2008). Linoleic acid induces calcium signaling, SRC Kinase phosphorylation, and neurotransmitter release in mouse CD36-positive gustatory cells. *J Biol Chem.* 283 : 12949-59.
- Enoksson S., Talbot M., Rife F., Tamborlane WV., Sherwin RS., Caprio S. (2000). Impaired in vivo stimulation of lipolysis in adipose tissue by selective beta2-adrenergic agonist in obese adolescent girls. *Diabetes.* 49:2149-53.
- Erskine JM., Jensen DR. Eckel RH., (1994). Macronutrient regulation of lipoprotein lipase is posttranslational. *J Nutr.* 124 : 500-507.
- Evans AJ., Sawyez CG., Wolfe BM., Connelly PW., Maguire GF., Huff MW. (1993). Evidence that cholesteryl ester and triglyceride accumulation in J774 macrophages induced by very low density lipoprotein subfractions occurs by different mechanisms. *J Lipid Res.* 34: 703-717.
- Farese RV., Herz J. (1998). Cholesterol metabolism and embryogenesis. *Trends Genet.* 14:115-120.

- Ferreira LD., Pulawa LK., Jensen DR., Eckel RH. (2001). Overexpressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance. *Diabetes*. 50: 1064-1068.
- Fojo SS., Brewer HB. (1992). Hypertriglyceridaemia due to genetic defects in lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. *J Intern Med*. 231: 669-677.
- Folch J., Lees M., Stanley GHS. (1957). A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Chem Biochem*. 22:497-509.
- Frayn KN., Coppack SW. (1992). Insulin resistance, adipose tissue and coronary heart disease. *Clin Sci*. 82: 1-8.
- Fujiwara Y., Okayasu T., et al. (1983). "Immunochemical evidence for the enzymatic difference of delta 6-desaturase from delta 9- and delta 5-desaturase in rat liver microsomes." *Biochem Biophys Res Commun*. 110(1): 36-41.

Ж-G, H-Ж

- Gaillard D., Laugerette F., Darcel N., et al. (2008). The gustatory pathway is involved in CD36-mediated orosensory perception of long-chain fatty acids in the mouse. *FASEB J*. 22 : 1458-68.
- Gaiva Gomes da Silva MH., Pithon TC., Oller do Nascimento CM. (1996). Effect of saturated and polyunsaturated fatty acids rich diets on hepatic and adipose tissue lipid metabolism in rats. *Internat J Vit Nutr Res*. 66 : 258-262.
- Galassi A., Reynolds K., He J. (2006). Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 119(10): 812-819.
- Gelardi NL., Cha CJ., Oh W. (1990). Glucose metabolism in adipocytes of obese offspring of mild hyperglycaemic rats. *Pediatr Res*. 28: 641-645.

- Ginsberg HN. (2000). Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 106(4):453-458.
- Golay A. (1998). Rôle des graisses alimentaires dans le développement de l'obésité : Obésité et lipides. *Oléagineux, corps gras, lipids.* 5(3) : 205-207.
- Goodwin GW., Taegtmeyer H. (1999). Regulation of fatty acid oxidation of the heart by MCD and ACC during contractile stimulation. *Am J Physiol.* 277:E77-E777.
- Goumain M., Voisin T., Lorinet AM., Laburthe M. (1998). Identification and distribution of mRNA encoding the Y1, Y2, Y4, and Y5 receptors for peptides of the PP-fold family in the rat intestine and colon. *Biochem Biophys Res Commun.* 247: 52-6.
- Groop LC., Saloranta C., Shank M., Bonadonna RC., Ferrannini E., DeFronzo RA. (1991). The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 72 : 96-107.
- Grynberg A. (2002). Pinet F, Babuty D, Carrier L, Duperray A, Grynberg A, Loirand G, Samuel JL, editors. *Métabolisme lipidique du myocarde dans « Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux »*. Flammarion Médecine-Sciences.
- Guerre-Millo1 M., Hauguel de Mouzon S. (2005). Obésité et placenta. *mt médecine de la reproduction.* 7(4): 287-291.
- Haemmerle G., Zimmermann R., Hayn M., Theussl C., Waeg g., Wagner E., Sattler W., Magin TM., Wagner EF., Zechner R. (2002). Hormone-sensitive lipase deficiency in mice causes diglyceride accumulation in adipose tissue, muscle, and testis. *The J Biol Chem.* 277(7): 4806–4815.
- Haemmerle G., Zimmermann R., Zechner R. (2003). Letting lipids go: hormone-sensitive lipase. *Curr Opin Lipidol.* 14: 289-297.

- Haemmerle J., Zimmermann R., Hayn R., Theussl C., Waeg G., Wagner E., Sattler W., Magin TM., Wagner EF., Zechner R. (2002). Hormone sensitive lipase deficiency in mice causes diglyceride accumulation in adipose tissue, muscle, and testis. *J Biol Chem.* 277: 2806-15.
- Haidari M., Leung N., Mahbub F., Uffelman KD., Kohen-Avramoglu R., Lewis GF., Adeli K. (2002). Fasting and postprandial overproduction of intestinally derived lipoproteins in an animal model of insulin resistance. Evidence that chronic fructose feeding in the hamster is accompanied by enhanced intestinal de novo lipogenesis and ApoB48-containing lipoprotein overproduction. *J Biol Chem.* 277: 31646-31655.
- Hainault I., Carolotti M., Hajduch E., Guichard C., Lavau M. (1993). Fish oil in a high lard diet prevents obesity, hyperlipemia, and adipocyte insulin resistance in rats. *Ann N Y Acad Sci.* 683: 98-101.
- Hales CN., Barker DJP. (1992) Type 2 non insulin dependent diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 35: 595-601.
- Hall KD., Bain HL., Chow CC. (2007). How adaptations of substrate utilization regulate body composition. *Int J Obes.* 31:1378-1383.
- Hauguel-De Mouzon S., Lepercq J. (2001). Placental leptin and pregnancy pathologies. *Gynecol Obstet Fertil.* 29: 534-7.
- Havel RJ., Hamilton RL. (1988). Hepatocytic lipoprotein receptors and intracellular lipoprotein catabolism. *Hepatology.* 8: 1689-1704.
- Hayes KC., Pronczuk A., Khosla P. (1995). A rationale for plasma cholesterol modulation by dietary fatty acids: modeling the human response in animals. *J Nutr Biochem.* 6 : 188-194.
- Hegsted DM., Ausman LM., Johnson JA., Dallal GE. (1993). Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr.* 57 : 875-883.

- Herrera E., Amusquivar E., Lopez-Soldado I., Ortega H. (2006). Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res.* 65 (3): 59-64.
- Herrero P., Peterson LR., McGill JB., Matthew S., Lesniak D., Dence C., Gropler RJ. (2006). Increased Myocardial Fatty Acid Metabolism in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 47:598–604.
- Herrmann T., Buchkremer F., Gosch I., Hall AM., Bernlohr DA., Stremmel W. (2001). Mouse fatty acid transport protein 4 (FATP4): characterization of the gene and functional assessment as a very long chain acyl-CoA synthetase. *Gene.* 270: 31-40.
- Hill DE. (1978). Effect of insulin on fetal growth. *Semin Perinatol.* 2: 319-328.
- Hill J., Lin D., Yakubu F., Peters J. (1992). Development of dietary obesity in rats: influence of amount and composition of dietary fat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 16:321-33.
- Holm C., Belfrage P., Fredrikson G. (1987). *Biochem Biophys Res Commun.* 148: 99-105.
- + Holm C., Kirchgessner TG., Svenson KL., Fredrikson G., Nilsson S., Miller CG., Shively JE., Heinzmann C., Sparkes RS., Mohandas T. (1988). *Science.* 241:1503-1506.
- Hoogewerf AJ., Cisar LA., Evans DC., Bensadoun A. (1991). Effect of chlorate on the sulfation of lipoprotein lipase and heparan sulfate proteoglycans. Sulfation of heparan sulfate proteoglycans affects lipoprotein lipase degradation. *J Biol Chem.* 266: 16564-16571.
- Hsu SC., Huang CJ. (2006). Reduced fat mass in rats fed a high oleic acid-rich safflower oil diet is associated with changes in expression of hepatic PPARalpha and adipose SREBP-1c-regulated genes. *J Nutr.* 136:1779-1785.
- Hughes S., York DA. (1985). Hepatic delta 6-desaturase activity in lean and genetically obese ob/ob mice. *Biochem J.* 225: 307-13.

Hussain MM., Kancha RK., Zhou Z., Luchoomun J., Zu H., Bakillah A. (1996). Chylomicron assembly and catabolism: role of apolipoproteins and receptors. *Biochim Biophys Acta.* 1300: 151-170.

Ж-І, J-Ж

Inagaki K., Aki T., Fukuda Y., Kawamoto S., Shigeta S., Ono K., Suzuki, O. (2002). Identification and expression of a rat fatty acid elongase involved in the biosynthesis of C18 fatty acids. *Biosci Biotechnol Biochem.* 66: 613-21.

Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J., Zethelius B., Lind L. (2005). Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 294: 334-341.

Innis SM. (1991). Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res.* 30(1): 39-103.

Jebb SA., Prentice A., Goldberg GR., Murgatroyd PR., Black AE., Coward WA. (1996). Changes in macronutrient balance during over and underfeeding assessed by 12-d continuous whole-body calorimetry. *Am J Clin Nutr.* 64: 259-266.

Jenkins CM., Mancuso, DJ. Yan W., Sims HF., Gibson B., Gross RW. (2004). Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase A2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol transacylase activities. *J Biol Chem.* 279: 48968-75.

Jindrichova E., Kratochvilova S., Kovar J. (2007). Glucose administration downregulates lipoprotein lipase activity in vivo: a study using repeated intravenous fat tolerance test. *Physiol Res.* 56: 175-181.

Junien C., Gallou-Kabani C., Vigé A., Gross M. (2005). Epigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique. *Med Sci.* 21:396-404.

Ж-K, L-Ж

- Kahn BB., Pedersen O. (1993). Suppression of glut 4 expression in skeletal muscle of rats that are obese from high fat feeding but not from high carbohydrate feeding or genetic obesity. *Endocrinology*. 132: 13-22.
- Kalopissis AD., Griglio S., Le Liepvre X. (1982). Intestinal very low density lipoprotein secretion in rats fed various amounts of fat. *Biochim Biophys Acta* 711 : 33-39.
- Karpe F., de Faire U., Mercuri M., Bond MG., Hellenius ML., Hamsten A. (1998). Magnitude of alimentary lipemia is related to intima-media thickness of the common carotid artery in middle-aged men. *Atherosclerosis* 141: 307-314.
- Kasai T., Ohguchi K., Nakashima S., Ito Y., Naganawa T., Kondo N., Nozawa Y. (1998). Increased activity of oleate-dependent type phospholipase D during actinomycin D-induced apoptosis in Jurkat T cells. *J Immunol*. 161: 6469-6474.
- Kemali Z. (2003). L'obésité au Maghreb. *Santé Maghreb*. Décembre: P1.
- Kern PA. (1997). Potential role of TNFalpha and lipoprotein lipase as candidate genes for obesity. *J Nutr*. 127: 1917-1922.
- Khosla P., Sundram K. (1996). Effects of dietary fatty acid composition on plasma cholesterol. *Prog. Lipid Res*. 35 : 93-132.
- Kim JK., Fillmore JJ., Chen Y., Yu C., Moore IK., Pypaert M. et al. (2001). Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98: 7522-7527.
- Kim Y., Iwashita S., Tamura T. (1995). Effect of high - fat diet on the gene expression of pancreatic glut 2 and glucokinase in rats. *Biochem. Biophys. Res commun*. 208: 1092-1098.
- King JC. (2000). Physiology pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr*. 71: 1218-1225.

- Kinnunen PK., Jackson RL., Smith LC., Gotto AM. Jr., Sparrow JT. (1977). Activation of lipoprotein lipase by native and synthetic fragments of human plasma apolipoprotein C-II. *Proc Natl Acad Sci USA*. 74: 4848-4851.
- Kissebah AH., Freedman DS., Peiris AN. (1989). Health risks of obesity. *Med Clin North Am*. 73: 11-138.
- Knopp RH., Warth MR., Charles D., Hilds M., Li JR., Mabuchi H., Van Allen MI. (1986). Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the foetus, and the effects of diabetes. *Biol Neonate*. 50: 297-317.
- Kolterman OG., Insel J., Saekow M., Olefsky JM. (1980). Mechanisms of insulin resistance in human obesity, evidence for receptor and post-receptor defects. *J Clin Invest*. 65: 1272-1284.
- Kondo H., Minegishi Y., Komine Y., Mori T., Matsumoto I., Abe K., Tokimitsu I., Hase T., Murase T. (2006). Differential regulation of intestinal lipid metabolism-related genes in obesity-resistant A/J vs. obesity-prone C57BL/6J mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 291: 1092-1099.
- Kudo N., Barr AJ., Barr RL., Desai S., Lopaschuk GD. (1995). High rates of fatty acid oxidation during reperfusion of ischemic hearts are associated with a decrease in malonyl-CoA levels due to an increase in 5' AMP-activated protein kinase inhibition of acetyl-CoA carboxylase. *J Biol Chem*. 270:17513-17520.
- Kudo N., Gillespie JG., Kung L, Witters LA., Schulz R., Clanachan AS., Lopaschuk GD. (1996). Characterization of 5' AMP-activated protein kinase activity in the heart and its role in inhibiting acetyl-CoA carboxylase during reperfusion following ischemia. *Biochim Biophys Acta*. 1301:67-75.
- Lafontan M. (2005). Fat cells: afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 45:119-46.

- Lafontan M., Berlan M. (1995). Fat cell alpha 2-adrenoceptors: the regulation of fat cell function lipolysis. *Endocr Rev.* 16: 716-38.
- Langin D. (2006). Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacol Res.* 53: 482-91.
- Large V., Reynisdottir S., Langin D., Fredby K., Klannemark M., Holm C., Arner P. (1999). Decreased expression and function of adipocyte hormone-sensitive lipase in subcutaneous fat cells of obese subjects. *J Lipid Res.* 40:2059-66.
- Laugerette F., Passilly-Degrace P., Patris B., et al. (2005). CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest.* 115 :3177-84.
- Law MR., Wald NJ., Rudnicka AR. (2003). Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke : systematic review and meta-analysis. *Brit Med J.* 326:1423.
- Lecerf JM. (2008). Apport lipidique et prise de poids. Aspects quantitatifs – Un débat*. *Cah Nutr Diet.* 43(3): 138-146.
- Lee GH., Proenca R., Montez JM., et al. (1996). Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature.* 379: 632-5.
- Lee Y., Naseem RH., Duplomb L., Park BH., Garry DJ., Richardson JA., Schaffer JE., Unger RH. (2004). Hyperleptinemia prevents lipotoxic cardiomyopathy in acyl CoA synthase transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 101:13624 -13629.
- Leonard AE., Pereira SL., Sprecher H., Huang YS. (2004). Elongation of long-chain fatty acids. *Prog Lipid Res.* 43: 36-54.
- Lepercq J., Challier JC., Guerre-Millo M., Cauzac M., Vidal H., Hauguel-De Mouzon S. (2001). Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 86 : 2409-13.

- Letexier D., Pinteur C., Large V., Frering V., Beylot M. (2003). Comparison of the expression and activity of the lipogenic pathway in human and rat adipose tissue. *J Lipid Res.* 44:2127-34.
- Lin MC., Arbeeny C., Bergquist K., Kienzle B., Gordon DA., Wetterau JR. (1994). Cloning and regulation of hamster microsomal triglyceride transfer protein. The regulation is independent from that of other hepatic and intestinal proteins which participate in the transport of fatty acids and triglycerides. *J Biol Chem.* 269 : 29138-29145.
- Lindqvist P., Ostlund-Lindqvist AM., Witztum JL., Steinberg D., Little JA. (1983). The role of lipoprotein lipase in the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins by macrophages. *J Biol Chem.* 258: 9086-9092.
- Llado I., Pons A., Palou A.(1996). Changes in fatty acid composition in rat adipose tissue induced by dietary obesity. *Biochem Mol Biol Int.* 40(2):295-303.
- Llado I., Proenza AM., Serra F., Palou A., Pons A. (1991). Dietary-induced permanent changes in brown and white adipose tissue composition in rats. *Int J Obesity.*15:415-9.
- Lobstein T., Baur L., Uauy R. (2004). Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews.* 5 (1): 4-85.
- Lopaschuk GD., Belke DD., Gamble J., Itoi T., Schonekess BO. (1994). Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 1213:263–276.
- Lopaschuk GD., Folmes CDL., William C. Stanley. (2007). Cardiac Energy Metabolism in Obesity *Circ Res.* 101:335-347.
- Lopez-Miranda J., Perez-Martinez P., Marin C., Moreno JA., Gomez P., Perez-Jimenez F. (2006). Postprandial lipoprotein metabolism, genes and risk of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 17: 132-138.

- Lougheed M., Steinbrecher UP. (1996). Mechanism of uptake of copper-oxidized low density lipoprotein in macrophages is dependent on its extent of oxidation. *J Biol Chem.* 271(20): 11798-805.
- Lowell BB., Shulman GI. (2005). Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science.* 307:384 –387.

Ж-М, N-Ж

- Ma W., Zhao D., Su C., Wang S. (2007). Gene expression of hormone sensitive lipase and lipoprotein lipase in obesity-prone and obesity-resistant rats induced by high-fat diet. *J Lipid Res.* 36(3): 320-2.
- Maingrette F., Li L., Renier1 G. (2008). C-reactive protein enhances macrophage lipoprotein lipase expression. *J Lipid Res.* 49 :1926-1935.
- Mantha L., Russell JC., Brindley DN., Deshaies Y. (2002). Developmental changes in adipose and muscle lipoprotein lipase activity in the atherosclerosisprone JCR:LA-corpulent rat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26:308-317.
- Marsaud O. (2003). L'Égypte des gros - L'obésité des Égyptiens. *Découverte - Afrique du Nord – Égypte - Santé.* Afrik.com. (www.afrik.com/article6465.htm, consulté le 10 octobre 2010).
- Mattson FH., Grundy SM. (1985). Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *J Lipid Res.* 26 : 194-202.
- Mead JR., Cryer A., Ramji DP. (1999). Lipoprotein lipase, a key role in atherosclerosis? *FEBS Lett.* 462:1-6.
- Mead JR., Irvine SA., Ramji DP. (2002). Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med.* 80: 753-769.

- Mead JR., Ramji DP. (2002). The pivotal role of lipoprotein lipase in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 55: 261-269.
- Merzouk H., Khan NA. (2003). Implication of lipids in macrosomia of diabetic pregnancy: Can n-3 polyunsaturated fatty acids exert beneficial effects? *Clin sci.*105: 519- 529.
- Merzouk H., Madani S., Boualga A., Prost J., Bouchenak M., Beleville J. (2001). Age-related changes in cholesterol metabolism in macrosomic offspring of rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Lipid Res.*42: 1152-1159.
- Middleton S., Schneeman BO. (1996). Rat plasma triglycerides and hepatic fatty acid synthetase mRNA, but not apolipoprotein B and A-IV mRNA, respond to dietary fat content. *J Nutr.* 126 : 1627-1634.
- Mihara K. (1990). Structure and regulation of rat liver microsomal stearoyl-CoA desaturase gene. *J Biochem. (Tokyo).* 108: 1022-1029.
- Milagro FI., Campion J., Martinez JA. (2006). Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity (Silver Spring).* 14(7):1118-23.
- Miyoshi H., Souza SC., Zhang HH., Strissel KJ., Christoffolette MA., Kovan J., Rudish A., et al. (2006). Perilipin promotes hormone-sensitive lipase mediated adipocyte lipolysis via phosphorylation dependent and independent mechanisms. *J Biol Chem.* 281: 15837-44.
- Mori Y., Murakawa Y., Katoh S., Hata S., Yokoyama J., Tajima N., Ikeda Y., Nobukata H., Ishikawa T., Shibutani Y. (1997). Influence of highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester on insulin resistance in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat, a model of spontaneous non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 46: 1458-1464.
- Moro C., et al. (2004). Atrial natriuretic peptide contributes to physiological control of lipid mobilization in humans. *Faseb J.* 18(7): 908-10.

- Moro C., Pillard F., et al. (2006). Differential regulation of lipid mobilization in lean and overweight men during exercise. *Fundam Clin Pharm.* 20: 437.
- Murray RK., Rodwell VW., Domenjoud L. (2008). *Biochimie de Harper*, 3e édition. Ed. De Boeck. 23 : 402-451.
- Must A., Sarah E. (2003). Effects of obesity on morbidity in children and adolescents. *Nutrition in clinical care.* 6: 4-12.
- Muurling M., Jong MC., Mensink RP., Hornstra G., Dahlmans VE., Pijil H., Voshol PJ., Havekes LM. (2002). A low-fat diet has a higher potential than energy restriction to improve high-fat diet-induced insulin resistance in mice. *Metabolism.* 51: 695-701.
- Niot.I BP. (2003). Intestinal fat absorption: roles of intracellular lipid-binding proteins and peroxisome proliferator-activated receptors. In *Cellular proteins and Their Fatty Acids in Health and Disease*. Ed. Duttaroy A.K SF: 359-381. Wiley-VCH Verlag, Germany.
- Ntambi JM., Miyazaki M. (2004). Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Prog Lipid Res.* 43: 91-104.

Ж-O, P-Ж

- Oh W., Gelardi NL., Cha CJ. (1988). Maternal hyperglycaemia in pregnant rats: its effects on growth and carbohydrates metabolism in the offspring. *Metab Clin Exp.* 37:1146-1151.
- Olefsky JM. (1977). Mechanism of decreased insulin responsiveness of large adipocytes. *Endocrinology.* 100: 1169-1177.
- Olivecrona G., Beisiegel U. (1997). Lipid binding of apolipoprotein CII is required for stimulation of lipoprotein lipase activity against apolipoprotein CII-deficient chylomicrons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17 :1545-1549.

- Olivecrona T., Bergh M., Hultin M., Olivecrona G. (1995). Nutritional regulation of lipoprotein lipase. *Can J Cardiol.* 11: 73-78.
- Ong JM., Kern PA. (1989b). Effect of feeding and obesity on lipoprotein lipase activity, immunoreactive protein, and messenger RNA levels in human adipose tissue. *J Clin Invest.* 84:305-311.
- Ong JM., Kern PA. (1989a). The role of glucose and glycosylation in the regulation of lipoprotein lipase synthesis and secretion in rat adipocytes. *J Biol Chem.* 264:3177-3182.
- Opie L. (1991). *The heart. Physiology and metabolism.* New York : Raven Press.
- Osuga J., Ishibashi S., Oka T., Yagyu H., Tozawa R., Fujimoto A., et al. (2000). Targeted disruption of hormone sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy, but not in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 97: 787-92.
- Ozanne SE., Hales CN. (2004). Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature.* 427: 411-412.
- Pegorier JP., Le May C., Girard J. (2004). Control of gene expression by fatty acids. *J Nutr.* 134: 2444-2449.
- Pellizzon M., Buison A., Ordiz F., Lardo Santa AN., Jen C. (2002). Effects of dietary fatty acids and exercise on body-weight regulation and metabolism in rats. *Obes Res.* 10:947-955.
- Peterson LR., Herrero P., Schechtman KB., Racette SB., Waggoner AD., Kisrieva-Ware Z., Dence C., Klein S., Marsala J., Meyer T., Gropler RJ. (2004). Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation.* 109: 2191-2196.

- Petit V., Arnould L., Martin P, Monnot MC., Pineau T, Besnard P., Niot I. (2007). Chronic high-fat diet affects intestinal fat absorption and postprandial triglyceride levels in the mouse. *J Lipid Res.* 48: 278-87.
- Pettitt DJ., Nelson RG., Saad MF., Bennett PH., Knowler WC. (1993). Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Car.* 16 : 310-4.
- Plagemann A., Harder T., Rake A., Voits M., Fink H., Rohde W., et al. (1999a). Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galaninergic neurons, and Syndrome X-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. *Brain Res.* 836:146-55.
- Plagemann A., Harder T., Rake A., Waas T., Melchior K., Ziska T., et al. (1999b). Observations on the orexigenic hypothalamic neuropeptide Y-system in neonatally overfed weanling rats. *J Neuroendocrino.* 11:541-6.
- Planche E., Boulangé A., de Gasquet P., and Tonnu NT. (1980). Importance of muscle lipoprotein lipase in rats during suckling. *Am J Physiol* 238: E511-E517.
- Preiss-Landl K., Zimmermann R., Hammerle G., Zechner R. (2002). Lipoprotein lipase: the regulation of tissue specific expression and its role in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 13: 471-481.

Ж-R, S-Ж

- Ramírez I., Galan X., Peinado-Onsurbe J., Llobera M. (1998). Lipoprotein lipase. In: *Fetal and Neonatal Physiology*. Ed Polin RA, Fox WW. Philadelphia: Saunders Company. I: 535-541.

- Rathelot J., Julien R., Canioni P., Coeroli C., Sarda L. (1975). Studies on the effect of bile salt and colipase on enzymatic lipolysis. Improved method for the determination of pancreatic lipase and colipase. *Biochimie*. 57 : 1117-22.
- Richardson D., Czech MP. (1978). Primary role of decreased fatty acid synthesis in insulin resistance of large rat adipocytes. *Am J Physiol*. 234: 182-189.
- Rinninger F., Kaiser T., Mann WA., Meyer N., Greten H., Beisiegel U. (1998). Lipoprotein lipase mediates an increase in the selective uptake of high density lipoprotein-associated cholesteryl esters by hepatic cells in culture. *J Lipid Res*. 39: 1335-1348.
- Roberts CK., Barnard RJ., Liang KH., Vaziri ND. (2002). Effect of diet on adipose tissue and skeletal muscle VLDL receptor and LPL: implications for obesity and hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 161: 133-141.
- Roden M., Stingl H., Chandramouli V., Schumann WC., Hofer A., Landau BR. et al. (2000). Effects of free fatty acid elevation on postabsorptive endogenous glucose production and gluconeogenesis in humans. *Diabetes*. 49:701-707.
- Rohner-Jeanrenaud F. (1995). A neuroendocrine reappraisal of the dual-centre hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance. *Int J Obes*. 19: 517-534.
- Rollis BA., Gurr MI., Van Duijvenvoorde PM., Rollis BJ., Rowe EA. (1986). Lactation in lean and obese rats: effect of cafeteria feeding and of dietary obesity on milk composition. *Physiol Behav*. 38: 185-90.
- Sainsbury A., Cusin I., Doyle P., Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. (1996). Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y to normal rats increases "obese" gene expression in white adipose tissue. *Diabetologia*. 39: 353-56.
- Salter AM., Mangiapane EH., Bennett AJ., Bruce JS., Billett MA., Anderton KL., Marenah CB., Lawson N., White DA. (1998). The effect of different dietary fatty acids on

- lipoprotein metabolism: concentration-dependent effects of diets enriched in oleic, myristic, palmitic and stearic acids. *Br J Nutr.* 79 : 195-202.
- Salvado J., Segues T., Alemany M., Arola L. (1986). Effects of lactation on circulating plasma metabolites in 'cafeteria-fed' rats. *Br J Nutr.* 55: 139-47.
- Samra JS., Clark ML., Humphreys SM., MacDonald IA. Frayn KN. (1996). Regulation of lipid metabolism in adipose tissue during early starvation. *Am J Physiol.* 271: 541-546.
- Saxena U., Klein MG., Goldberg IJ. (1991). Identification and characterization of the endothelial cell surface lipoprotein lipase receptor. *J Biol Chem.* 266: 17516-17521.
- Schaffer JE. (2003). Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol.* 14:281-287.
- Schrauwen P., Van Marken Lichtenbelt WD., Saris WH., Westerterp KR. (1997). Changes in fat oxidation in response to a high fat diet. *Am J Clin Nutr.* 66 : 276-282.
- Sengenès C., Berlan M., de Gliszinski I., et al. (2000). Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J.* 14: 1345-51.
- Sengenès C., Bouloumié A., Hauner H., et al. (2003). Involvement of a cGMP-dependent pathway in natriuretic peptide-mediated hormone-sensitive lipase phosphorylation in human adipocytes. *J Biol Chem.* 278: 48617-26.
- Sengenès C., Zakaroff-Girard A., Moulin A., et al. (2002). Natriuretic peptide-dependent lipolysis in fat cells is a primate specificity. *Am J Physiol.*, 283: R257-65.
- Shachter NS. (2001). Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 12: 297-304.
- Shankar K., Harell A., Liu X., Gilchrist JM., Ronis MJ., Badger TM. (2008). Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 294(2): 528-38.

- Shen WJ., Sridhar K., Bernlohr DA., Kraemer FB. (1999). Interaction of rat hormone-sensitive lipase with adipocyte lipid-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96:5528-5532.
- Shin ED., Estall JL., Izzo A., Drucker DJ., Brubaker PL. (2005). Mucosal adaptation to enteral nutrients is dependent on the physiologic actions of glucagon-like peptide-2 in mice. *Gastroenterology*. 128: 1340-1353.
- Slover HT, Lanza E. (1979). Quantitative analysis of food fatty acids by capillary gas chromatography. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 56(12): 933-43.
- X Soulimane-Mokhtari N., Guermouche B., Yessoufou A., Saker M., Moutairou K., Hichami A., Merzouk H., Khan NA. (2005). Modulation of lipid metabolism by (N-3) PUFA in gestational diabetic rats and their macrosomic offspring. *Clin Sci*. 109: 287-295.
- Steinberg D. (1997). Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*. 272: 20963-20966.
- Stich V., De Glisezinski I., Crampes F., Hejnova J., Cottet-Emard JM., Galitzky J., Lafontan M., Riviere D., Berlan M. (2000). Activation of alpha(2)-adrenergic receptors impairs exercise-induced lipolysis in SCAT of obese subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 279: 499-504.
- Stocker CJ., Arch JR., Cawthorne MA. (2005). Fetal origins of insulin resistance and obesity. *Proc Nutr Soc*. 64(2):143-51.
- Strauss JG., Frank S., Kratky D., Hammerle G., Hrzenjak A., Knipping G. et al. (2001). Adenovirus-mediated rescue of lipoprotein lipase-deficient mice. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins is essential for high density lipoprotein maturation in mice. *J Biol Chem*. 276: 36083-36090.
- Suckling KE., Jakson B. (1993). Animals models of human lipid metabolism. *Prog Lipid Res*. 32: 1-24.

Susa JB., Shwartz R. (1985). Effects of hyperinsulinemia in the primate foetus. *Diabetes*. 34: 36-41.

Unger RH. (2002). Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*. 53:319-336.

Ж-Т, V-Ж

Tacke PJ., Beer FD., Vark LC., Havekes L.M, Hofker MH., Willems van dijk K. (2000).

Very low lipoprotein binding to the apolipoprotein E receptor 2 is enhanced by lipoprotein lipase, and do not require apolipoprotein E. *Biochem J*. 347: 357-61.

Taleb S., Agli AN. (2009). Obésité de l'enfant : rôle des facteurs socioéconomiques, obésité parentale, comportement alimentaire et activité physique, chez des enfants scolarisés dans une ville de l'Est algérien. *Cah Nutr Diet*. 44 : 198-206.

Taskinen MR., Nikkila EA. (1977). Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and in postheparin plasma in human obesity. *Acta Med. Scand*. 202: 399-408.

Taylor PD., Poston L. (2007). Developmental programming of obesity in mammals. *Exp Physiol*. 92 :287-298.

Taylor F. (1985). Flow-through pH-stat method for lipase activity. *Analytical Biochemistry*. 148: 149-153.

Tietz NW., Astles JR., ShueyDF. (1989). Lipase activity measured in serum by a continuous-monitoring pH-Stat technique-an update. *Clin Chem*. 35:1688-93.

Tocher DR., Leaver MJ., Hodgson PA. (1998). Recent advances in the biochemistry and molecular biology of fatty acyl desaturases. *Prog Lipid Res* 37: 73-117.

Tounian P. (2002). Infantile obesity and cardiovascular future. *Arch. Pediatr*. 9 (2): 129-130.

Tounian P. (2004). Régulation du poids chez l'enfant : application à la compréhension de l'obésité. *Archives de pédiatrie*. 11 : 240-4.

- Van HM., Zilversmit DB. (1990). Postprandial lipemia and lipoprotein lipase in the rabbit are modified by olive and coconut oil. *Arteriosclerosis*. 10 : 421-429.
- Vazquez Martinez C, Galan P, Preziosi P, Ribas L, Serra LL., Hercberg S. (1998). The SUVIMAX (France) study: the role of antioxidants in the prevention of cancer and cardiovascular disorders. *Rev Esp Salud Publica*. 72:173-183.
- Verges B. (2001). Insulinosensibilité et lipides. *Diabetes Metab*. 27: 223-227.
- Verroust PJ., Kozyraki R. (2003). Cubilin: physiopathologic role and relationship with megalin. *Med Sci (Paris)*. 19: 337-343
- Vettor R., Zarjevski N., Cusin I., Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. (1994). Induction and reversibility of an obesity syndrome by intracerebroventricular neuropeptide Y administration to normal rats. *Diabetologia*. 37: 1202.
- Vigé A., Gallou-Kabani C., Junien C. (2007). Epigénomique nutritionnelle : impact de régimes alimentaires déséquilibrés sur les processus épigénétiques de programmation au cours de la vie et transgénérationnels. *Les cahiers de l'ADF*. N°22-23.
- Villena JA., Roy S., Sarkadi-Nagy E., Kim KH., Sul HS. (2004). Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patatin domain-containing protein, is induced by fasting and glucocorticoids: ectopic expression of desnutrin increases triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem*. 279:47066-75.
- Viner RM., Segal TY., Lichtarowicz KE., Hindmarsh P. (2005). Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 90: 10-14.
- Voss A, Reinhart M, Sankarappa S, and Sprecher H. (1991). The metabolism of 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase. *J Biol Chem*. 266: 19995-20000.

- Wahle KWJ., Milne L., McIntosh G. (1991). Regulation of polyunsaturated fatty acid metabolism in tissue phospholipids of obese (fa/fa) and lean Zucker rats. Effects of dietary lipids on cardiac tissue. *Lipids*. 26: 16-22.
- Wainwright PE. (2002). Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc*. 61(1): 61-9.
- Wakil SJ., Abu-Elheiga LA. (2009). Fatty acid metabolism: target for metabolic syndrome. *J lipid Res*. 1194: 200-215.
- Walranda S., Fischb F., Bourrec JM. (2010). Tous les acides gras saturés ont-ils le même effet métabolique ? *Nutr Clin Metab*. 24 (2) : 63-75.
- Wang CS., Hartsuck J., McConathy WJ. (1992). Structure and functional properties of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta*. 1123:1-17.
- Wang J., Alexander JT., Zheng P. (1998). Behavioral and endocrine traits of obesity-prone and obesity resistant rats on macronutrient diets. *Am J Physiol*. 274:1057-1066.
- Wang P., Lloyd SG., Zeng H., Bonen A., Chatham JC. (2005). Impact of altered substrate utilization on cardiac function in isolated hearts from Zucker diabetic fatty rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 288: H2102-H2110.
- Wang SP., Laurin N., Himms-Hagen J., Rudnicki MA., Levy E., Robert MF., Pan L., Oligny L., Mitchell GA. (2001). The adipose tissue phenotype of hormone sensitive lipase deficiency in mice. *Obes Res*. 9: 119-28.
- Wang Y., Botolin D., Xu J., Christian B., Mitchell E., Jayaprakasam B., Nair MG., Peters JM., Busik JV., Olson LK., Jump DB. (2006). Regulation of hepatic fatty acid elongase and desaturase expression in diabetes and obesity. *J Lipid Res*. 47 : 2028-41.
- Wardlaw GM., Snook JT. (1990). Effect of diets high in butter, corn oil, or high-oleic acid sunflower oil on serum lipids and apolipoproteins in men. *Am J Clin Nutr*. 51 : 815-821.

Tableau A- Poids corporel chez les rats témoins et obèses (J0, J30 et J90)

	Rats témoins (T)		Rats obèses (O)	
	TRS	TRC	ORS	ORC
Poids corporel (g)				
J ₀	4.54 ± 0.43		6.60 ± 0.49 ^{***}	
J ₃₀	59.00 ± 2.38	60.34 ± 3.04	76.54 ± 4.15 ^{§§§}	80.00 ± 5.45 ^{§§§}
J ₉₀	190 ± 4.11	220 ± 3.22 ^{***}	260 ± 3.66 ^{§§§}	310 ± 3.24 ^{§§§***}

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J₀ : Naissance ; J₃₀ : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J₉₀ : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001

Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001

Tableau B- Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et obèses (J30 et J90)

Glucose (g/l)	Témoins (T)		Obèses (O)	
	TRS	TRC	ORS	ORC
J ₃₀	0.63 ± 0.03	0.68 ± 0.06	1.21 ± 0.07 [§]	1.17 ± 0.05 [§]
J ₉₀	1.11 ± 0.08	1.25 ± 0.07	2.04 ± 0.11 ^{§§§§}	2.97 ± 0.13 ^{§§§§****}

Chaque valeur représente la moyenne ± ES, n=6. TRS : rats de mères témoins nourris au régime standard au sevrage ; TRC : rats de mères témoins nourris au régime cafétéria au sevrage ; ORS : rats de mères obèses nourris au régime standard au sevrage ; ORC : rats de mères obèses nourris au régime cafétéria au sevrage. J₃₀ : Trente jours de vie post-natale, qui correspond au sevrage ; J₉₀ : trois mois de la vie post-natale, qui correspond à l'âge adulte. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Régime cafétéria comparé au régime standard dans le même groupe (TRC versus TRS ou ORC versus ORS) : * p<0.05 ; ** p<0.01 ; ***p<0.001. Obèses comparés aux témoins, au même âge et au même régime (ORS versus TRS ou ORC versus TRC) : § p<0.05 ; §§ p<0.01 ; §§§ p<0.001.

RESUME

De nos jours, les pathologies associées aux accumulations lipidiques dans l'organisme humain, telle l'obésité prennent une importance croissante dans les questions de santé. Le phénomène est complexe et multi-factoriel. Il peut exister dès la naissance et constituer un facteur prédisposant à l'apparition de nombreuses complications à l'âge adulte. Les objectifs de ce travail sont d'évaluer d'une part, l'impact de l'obésité maternelle sur le métabolisme des lipides et des protéines de la progéniture et d'autre part, l'effet d'un régime hyperlipidique et hypercalorique sur cette progéniture née de mère obèse ou non. Pour cela, nous avons utilisé comme modèle expérimental d'obésité nutritionnelle le rat Wistar nourri au régime cafétéria.

Ainsi, nous avons déterminé les teneurs en CT et TG au niveau sérique, lipoprotéique et des organes (foie, tissu adipeux, muscle, intestin, cerveau, coeur), ainsi que les teneurs en lipides totaux, protéines totales, et les activités de la lipoprotéine lipase (LPL) et de la lipase hormonosensible (LHS) au niveau des organes. Nous avons également caractérisé la composition en acides gras des lipides du sérum et des organes par CPG. Les résultats obtenus montrent qu'un régime hyperlipidique et hypercalorique induit une obésité suite à un accroissement pondéral important associée à une élévation du tissu adipeux et son enrichissement en lipides, à une hyperglycémie et une hyperlipidémie caractérisée par une élévation des teneurs en TG et CT au niveau sérique et lipoprotéique et diminution des C-HDL avec altération de la composition en acides gras des lipides du sérum et des organes chez la progéniture obèse et témoin. Nos résultats montrent également une perturbation des enzymes des voies de stockage (activité de la lipoprotéine lipase LPL) et de mobilisation des lipides (activité de la lipase hormonosensible LHS). De plus, ces altérations métaboliques sont également observées chez les rats nés de mères obèses et s'accroissent avec l'âge des rats quelque soit le régime postnatal. Ces observations mettent en évidence un rôle essentiel de la période périnatale et de la programmation métabolique dans le développement de l'obésité. Ce qui suggère que les modifications métaboliques induites par une suralimentation maternelle peuvent être initiées in-utero et s'amplifient avec l'âge des rats. Toutefois, les altérations du métabolisme lipidique sont majorées par le régime cafétéria chez ces rats obèses comparé au régime standard. Ainsi, la compréhension des mécanismes régulant le métabolisme des lipides chez la progéniture dès la naissance peut permettre de mieux appréhender et de mieux lutter contre les dysfonctionnements qui leur sont associés.

Mots clés : obésité, lipides, lipoprotéines, régime cafétéria, rats Wistar, organes, LPL, LHS.

ABSTRACT

Today, diseases associated with lipid accumulation in the human body such as obesity are becoming very important in health issues. The phenomenon is complex and multi-factorial. It can exist at birth and constitute a predisposing factor to the development of many complications in adulthood. The aim of this study is to evaluate the impact of maternal obesity on the metabolism of lipids and proteins in the offspring and the effects of postnatal cafeteria diet (hyperlipidic and hypercaloric) on the offspring born to obese and control mothers. We used an experimental model of nutritional obesity: Wistar rats fed cafeteria diet. Thus, we determined the levels of CT and TG in serum lipoproteins and organs (liver, adipose tissue, muscle, intestine, brain, heart), and total lipids, total proteins, and activities of the lipoprotein lipase (LPL) and hormone-sensitive lipase (LHS) in organs. We also characterized the fatty acid composition of serum lipids and organs by GPC. The results show that cafeteria diet induced obesity due to a significant weight gain associated to increased adipose tissue and its enrichment in lipids, hyperglycemia and hyperlipidemia characterized by elevated levels of TG and CT in serum lipoproteins and decreased C-HDL with impaired fatty acid composition of serum lipids and organs in the obese and control offspring. Our results also show modifications in storage pathway enzymes (activity of lipoprotein lipase LPL) and mobilization of lipids (lipase activity in hormone-sensitive LHS). Moreover, these metabolic alterations are also observed in rats born to obese mothers and increase with age whatever the postnatal diet. These findings highlight the critical role of the perinatal period and metabolic programming of obesity. This suggests that the metabolic changes induced by maternal overnutrition may be initiated in utero and amplified with age in rats. However, alterations of lipid metabolism are accentuated in the cafeteria diet fed obese rats. In conclusion, understanding the mechanism of lipid metabolism regulation in the offspring at birth can help to better understand the associated dysfunctions.

Keywords: obesity, lipids, lipoproteins, cafeteria diet, rats Wistar, organs, LPL, LHS.

ملخص

نلاحظ في أيامنا هذه أن الأمراض المرتبطة بتراكم الدهون في جسم الإنسان، مثل السمنة أخذت اهتماما كبيرا في مجال الصحة. هي ظاهرة معقدة ومتعددة الأسباب. يمكن أن توجد منذ الولادة، حيث تصبح العامل المهيأ إلى ظهور مشاكل صحية في سن الرشد. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم من جهة: تأثير سمنة الأم على التحولات النسبية للدهون والبروتينات، ومن جهة أخرى تأثير نظام غذائي غني بالدهون و السعرات الحرارية على نسل من أم تعاني من السمنة أو لا. لهذا، استخدمنا نموذجا تجريبيا للسمنة الغذائية " الفلر ويستار" ذو حمية الكافيتريا. وهكذا حددنا نسبة الكولسترول و الشحوم الثلاثية في المصل، البروتين الليبيدي و في الأعضاء (الكبد، الأنسجة الدهنية، العضلات، الأمعاء، المخ، القلب)، محتوى الدهون الكلية، البروتين الكلي، وفعالية ليباز البروتينات الليبيدية (LPL) و الليباز الحساسة الهرمون في الأعضاء (LHS). لقد ميزنا أيضا تركيبة الأحماض الدهنية في المصل والأعضاء ب CPG. النتائج المحصل عليها بينت أن حمية غنية بالدهون و السعرات الحرارية تؤدي إلى السمنة الناجمة عن تزايد في الوزن و مرتبطة بزيادة في النسيج الدهني و تشبعه بالدهن، ارتفاع نسبة الغلوكوز و الدسم في الدم المتمثلة في زيادة الاحتواء في الدهون الثلاثية و الكولسترول في الدم و البروتينات الدهنية و انخفاض C-HDL (الكولسترول الحميد) مع تغير تركيبة الأحماض الدهنية في المصل والأعضاء لدى الذرية السمنة والشاهدة. نتاجنا تظهر أيضا اضطراب في أنزيمات التخزين (دور ليباز البروتين الليبيدي) و تعبئة الدهن (دور ليباز الحساسة الهرمون). إضافة على ذلك نشاهد أيضا عند الفئران من أم تعاني من السمنة المفرطة، اضطرابات أيضية حيث تزداد مع سن الفئران مهما كان النظام الغذائي المتبع. هذه النتائج تبين الدور الحاسم في فترة ما حول الولادة وبرمجة الأيض في نشوء السمنة، ما يفترض أن التغيرات الأيضية الناجمة عن الإفراط الغذائي لأم تبدأ في الرحم وتتضخم مع سن الفئران. ومع ذلك إتلاف الأيض الليبيدي يزيد بحمية غنية بالكافيتريا عند الفلر الذي يعاين من السمنة مقارنة مع نظام غذائي عادي. وبهذا فهم الآليات التي تعدل تحول الدهون عند النسل منذ الولادة تمكن من فهم أحسن و التصدي بشكل أفضل ضد الإختلالات المرتبطة بها.

الكلمات الرئيسية: السمنة، الليبيدات، البروتينات الليبيدية، حمية كافيتريا، فئران ويستار، الأعضاء، LPL، LHS.