

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



UNIVERSITE ABOU BEKR BEL KAID -TLEMCEEN-
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE, VIE, TERRE ET UNIVERS,

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de recherche

Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition PPABIONUT

THÈSE

Présenté par : M^r SAIDI Abdettouab

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat

En Physiologie et Biochimie de la Nutrition

Thème:

**EFFETS DE L'HUILE DE LIN SUR LE MÉTABOLISME DE
LA PROGÉNITURE DE RATES OBÈSES**

Soutenue le : 07/10/2017

Devant le jury composé de :

- | | | |
|------------------------|-------------------------------------|---|
| - Présidente: | Pr. MERZOUK Hafida, | Professeur Université de Tlemcen |
| - Examineurs: | Pr. ZAHZAH Tsouria, | Professeur Université de Sidi Bel Abbas |
| | Pr. KADDOURI Hanane, | Professeur Université d'Oran 1 |
| | Dr. LOUKIDI Bouchra, | MCA Université de Tlemcen |
| - Directrice de thèse: | Pr. BABA AHMED Fatima Zohra, | Professeur Université de Tlemcen |

Année universitaire 2016/2017

REMERCIEMENTS

Au terme de cette étude, je suis heureux de pouvoir remercier en premier lieu Allah le tout puissant de m'avoir aidé et donné le courage et la santé pour achever ce travail, je dis « Alhamdoulillah ».

Je ne cesse jamais à remercier très chaleureusement la personne qui m'a proposé le sujet de thèse et qui m'a encadré durant ces dernières années **M^{me} BABA AHMED Fatima Zohra**, professeur au département de biologie, Faculté SNVTU, Université de Tlemcen, de m'avoir aidé, orienté, conseiller et soutenu pendant toute la durée de ce travail. Je tiens ici à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour la qualité de son encadrement tant sur le plan scientifique qu'humain.

Je tiens également à remercier **M^{me} MERZOUK Hafida**, professeur et directrice du laboratoire physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition, qui m'a accueilli au sein de son laboratoire, pour accepter de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme président de Jury, et qui a guidée judicieusement ce travail. Je garde en mémoire ces conseils bien vaillants et son infatigable dévouement, qu'elle veuille bien accepter les témoignages de nous grand admiration pour ces remarquables qualités humaines et ces connaissances scientifiques.

Je remercie infiniment **M^{me} ZAHZAH Tsouria**, professeur à l'Université de Sidi Bel Abbes, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de juger cette thèse.

Je remercie chaleureusement **M^{me} KADDOURI Hanane** professeur à l'Université d'Oran 1, qui m'a fait l'honneur d'examiner mon travail et de participer au jury

Mes remerciements les plus sincères s'adressent à **M^{me} LOUKIDI Bouchra**, professeur au département de biologie, Faculté SNVTU, Université de Tlemcen, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je tiens également à adresser ma sincère reconnaissance à **Mr MERZOUK Sid Ahmed**, Professeur au Département de Technologie, Université de Tlemcen, par son dévouement et intérêt à mon projet recherche et pour son aide dans l'étude statistique. Trouvez ici l'expression de notre profonde estime.

Mes remerciements les plus chaleureux vont aussi à **Mr BERROUKECH Farid** et toute l'équipe de laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition « PPABIONUT », pour leurs aides et orientations durant ce travail.

Finalement, je remercie tous les enseignants, qui m'ont suivi le long de mes études, et tous ceux et celles qui m'ont accompagné et soutenu tout au long de cette aventure ou qui ont croisé ma route et grâce à qui j'ai pu avancer.

Dédicace

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
Le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que Je dédie ce modeste travail à:

***Ma très chère mère :** Honorable et aimable, tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

***Mon cher père :** En exprimant ma gratitude pour ton soutien moral et matériel. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Puisse Dieu, te récompenser et t'accorder une très bonne santé.*

***Ma femme et mes enfants que je porte dans mon coeur :** Mayssa, Waïl et Louey.*

Ma sœur Zayneb et mon frère Abdelkhalak,

Tous les enseignants et enseignantes qui ont contribué à ma formation.

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

Résumé

L'obésité et la suralimentation maternelle sont généralement associées à une prise de poids excessive durant la grossesse ce qui peut influencer la programmation fœtal, se traduisant par une altération de la croissance ainsi qu'un développement de pathologies métaboliques chez la progéniture à court et à long terme telles que l'obésité, l'hypertension, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. La qualité des lipides alimentaires est importante pour la prévention de l'obésité et le traitement des maladies qui lui est associée. Les recherches de nouveaux traitements à base des huiles végétales se sont tournées vers les effets bénéfiques de l'huile de lin, source d'AGPI ω -3 sur la pathogenèse de l'obésité maternelle. Les objectifs de ce travail sont de déterminer les effets bénéfiques de l'huile de lin, source d'AGPI ω -3 sur le métabolisme des lipides et des protéines et sur le statut redox chez la progéniture de rates obèses et ceci dans une stratégie de prévention de l'obésité et des désordres associés. Des rates Wistar femelles ont été nourries avec un régime standard ou cafeteria, enrichi ou non en huile de lin à 5% pendant 2 mois avant la gestation. Après l'accouplement les rates gestantes continuent soit de recevoir le même régime que celui consommé avant la gestation soit reçoivent un autre régime (standard ou cafeteria, avec ou sans l'huile de lin). La progéniture est par la suite soumise au même régime que les mères dès le sevrage et suivie jusqu'à l'âge adulte. Nos résultats montrent que, le régime cafeteria avant et pendant la gestation a provoqué chez la progéniture, des diverses perturbations du métabolisme (déséquilibre glycémique, hyperlipidémie, altérations des enzymes hépatiques (les transaminases sériques) l'activité de l'enzyme acide gras synthase au niveau du foie (FAS) et des lipases tissulaires (LPL et LSH) et à des modifications de la balance oxydant/antioxydant. L'enrichissement du régime cafeteria en huile de lin a entraîné, une réduction du poids corporel et au niveau des organes, une amélioration de la glycémie, une diminution des teneurs en cholestérol, triglycérides, lipoprotéines, lipides totaux, transaminases et en activités de la LPL, LHS et FAS, une réduction des marqueurs du stress oxydatif (PC, MDA, NO et O $_2$ ⁻) et des activités de la catalase et SOD ainsi qu'une augmentation des teneurs en vitamine C et en GSH. En conclusion, une supplémentation maternelle en huile de lin présente des avantages remarquables pour la santé et peut constituer une stratégie de lutte contre l'obésité et ses complications chez la progéniture dès le jeune âge et de ses effets à long terme.

Mots clés : obésité maternelle, régime cafeteria, l'huile de lin, rat, progéniture, statut oxydant/antioxydant.

Abstract

Obesity and maternal overeating are usually associated with excessive weight gain during pregnancy which can affect fetal programming, resulting in impaired growth and a development of metabolic disorders in offspring in short and long term, such as obesity, hypertension, type 2 diabetes and cardiovascular disease. The quality of dietary lipids is important for the prevention of obesity and the treatment of associated diseases. The search for new treatments based on vegetable oils has turned towards the beneficial effects of linseed oil, source of AGPI ω -3 on the pathogenesis of maternal obesity. The objectives of this work are to determine the beneficial effects of linseed oil, source of PUFA ω -3 on the metabolism of lipids and proteins and on the redox status in the progeny of obese rats and this in a strategy of prevention Obesity and associated disorders. Female Wistar rats were fed a standard diet or cafeteria, enriched or not to linseed oil (5%) for 2 months before pregnancy. After mating pregnant rats continue to receive the same diet as that consumed before gestation or receive another diet (standard or cafeteria, with or without linseed oil). The offspring are subsequently subjected to the same regimen as mothers from weaning and followed up to adulthood. Our findings show that the Before and during gestation diets induced various disturbances in metabolism (glycemic imbalance, hyperlipidemia, alterations in hepatic enzymes (serum transaminases), enzyme activity of fatty acid synthase (FAS) and tissue lipases (LPL and LSH) and changes in the oxidant / antioxidant balance. The enrichment of the cafeteria diet with flaxseed oil has led to a reduction in body weight and in the organs, an improvement in blood sugar, a decrease in cholesterol levels, triglycerides, lipoproteins, total lipids, transaminases and LPL, LHS and FAS, a reduction in the markers of oxidative stress (PC, MDA, NO and O $_2$ ⁻) and catalase and SOD activities as well as an increase in vitamin C and GSH levels. In conclusion, maternal supplementation with flaxseed oil has remarkable health benefits and can be a strategy for controlling obesity and its complications in young offspring and its long-term effects.

Key words: maternal obesity, cafeteria diet, linseed oil, rat, offspring, oxidant/antioxidant status.

ملخص

عادة ما ترتبط السمنة والإفراط في تناول الطعام عند الأمهات مع الزيادة المفرطة في الوزن خلال فترة الحمل والذي يمكن أن يؤثر على برمجة الجنين، مما يؤدي إلى إعاقة النمو وظهور الاضطرابات الأيضية عند الأبناء على المدى القريب والبعيد، مثل البدانة وارتفاع ضغط الدم، ومرض السكري من النوع 2 وأمراض القلب والأوعية الدموية. نوعية الدهون الغذائية مهمة للوقاية من السمنة وعلاج الأمراض المرتبطة بها. البحث عن علاجات جديدة أساسها الزيوت النباتية التفتت إلى التأثيرات المفيدة لزيت بذر الكتان، كمصدر للأحماض الدهنية غير مشبعة ن-3 على السمنة عند الأمهات. الأهداف من هذه الدراسة تتمثل أساسا في تحديد التأثيرات المفيدة لزيت بذر الكتان، كمصدر للأوميغا 3 على أيض الدهون والبروتينات والوضع التأكسدي في نسل الفئران الذين يعانون من السمنة المفرطة، وهذا في استراتيجية وقائية من البدانة والاضطرابات المرتبطة بها. تم تغذية إناث الفئران من نوع "ويستار" بنظام غذائي شاهد أو كافثيريا، أضيف له 5٪ من زيت بذر الكتان أو لم يضاف، لمدة شهرين قبل الحمل. أثناء الحمل إما أن تواصل إناث الفئران نفس النظام الغذائي أو تتبع نظاما آخر. بعدها تخضع ذرية الفئران لنفس نظام الأمهات الغذائي من الفطام إلى غاية مرحلة البلوغ. نتائجا تظهر أن النظام الغذائي الكافثيريا قبل وأثناء الحمل تسبب عند نسل الفئران، بمختلف الاضطرابات الأيضية (عدم توازن نسبة السكر في الدم، الدهون، و اضطرابات في إنزيمات الكبد (الترانساميناسات في المصل) و نشاط انزيم الأحماض الدهنية في الكبد (FAS) والليبياز في الأنسجة (LPL و LSH) والوضع التأكسدي. إضافة زيت بذر الكتان إلى النظام الغذائي "كافثيريا" أدى إلى انخفاض في وزن الجسم والأعضاء، وتحسين مستويات السكر في الدم، وانخفاض مستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية، البروتين الدهني، الدهون الكلية، الترانساميناسات وأنشطة LPL، LHS و FAS، وانخفاض علامات الإجهاد التأكسدي (PC، MDA، NO و O2) ونشاط الكاتلاز والSOD بالإضافة إلى زيادة مستويات فيتامين C وGSH. وأخيرا، إضافة زيت بذر الكتان إلى غذاء الأمهات له فوائد صحية ملحوظة، ويمكن أن يكون استراتيجية ضد السمنة ومضاعفاتها عند النسل منذ الصغر وأعراضها على المدى البعيد.

كلمات البحث: السمنة عند الأمهات، النظام الغذائي "كافثيريا"، زيت بذر الكتان، فأر، ذرية، الوضع التأكسدي.

AVANT-PROPOS

Traditionnellement, le rôle de l'alimentation a été de fournir l'énergie et les éléments nutritifs essentiels pour soutenir la vie et la croissance. Toutefois, au cours des années, le rôle de l'alimentation a évolué, les aliments étant de plus en plus appelés à fournir des avantages physiologiques en matière de gestion et de prévention des maladies. Les aliments qui ont ces qualités sont appelés aliments fonctionnels ou alicaments.

Durant ces dernières années, de nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence que les pathologies métaboliques (obésité, diabète) et cardiovasculaires pourraient, en partie, se déterminer dès la grossesse, via des perturbations de l'environnement intra-utérin. La notion « *de programmation fœtale* » implique qu'une altération durant la vie fœtale perturberait le développement du fœtus et le vulnérabiliserait au développement ultérieur de pathologies. Pour permettre une lutte efficace contre ces pathologies, les bases d'une véritable prévention nutritionnelle deviennent de plus en plus nécessaires. En effet, certains nutriments peuvent contribuer en tant que molécules biologiquement actives à engendrer ou au contraire à prévenir les conséquences physiopathologiques de cette maladie. Les acides gras polyinsaturés sont particulièrement intéressants et sont actuellement considérés comme des alicaments.

Mon travail de recherche s'inscrit dans le cadre de projets nationaux et internationaux (TASSILI, CNEPRU, PNR) portant sur la détermination de la place de la nutrition dans une stratégie de prévention de l'obésité et des désordres associés. Mon travail de thèse consiste à comprendre l'effet de l'huile de lin comme supplément alimentaire riche en acides gras polyinsaturés de la famille n-3 (favorisant la diminution du développement de l'obésité) sur l'obésité expérimentale induite par le régime cafeteria (hyperlipidique et hypercalorique) sur les rats wistar pour prévenir l'obésité et ses désordres associés. Dans ce contexte, nous avons utilisé un modèle expérimental d'obésité nutritionnelle, le rat wistar soumis à un régime hyperlipidique et hypercalorique, nommé le régime cafeteria, riche en acides gras saturés, provoque une hyperphagie et favorise l'accumulation de tissu adipeux qui conduit à l'obésité. Ce régime est donné aux rates avant et pendant la gestation, ce qui permet de développer une obésité maternelle. Par la suite, les ratons (progénitures) sont nourris au même régime que les mères et sont suivis jusqu'à l'âge adulte. Ceci permettra de mieux comprendre l'impact de la suralimentation maternelle, la physiopathologie du développement de l'obésité chez la progéniture, le degré de la transmission de ces troubles à la progéniture.

Que ton aliment soit ton médicament « Hippocrate, 460-356 avant J.-C ».

Le travail présenté dans cette thèse de doctorat à été réalisé au sein du laboratoire Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition (PPABIONUT). Ce travail a fait l'objet de d'une publication internationale et des communications lors des congrès nationaux et internationaux.

Publication Internationale :

Saidi A., Baba-Ahmed F. Z., Merzouk H., Bouanane S., Derouiche S. and Merzouk S. A.. (2016). Effect of Linseed Oil on Oxidative Stress Parameters and Lipid Profile in Offspring of Obese Rats. J. Phys. Pharm. Adv. 6(4): 860-867.

Communications Nationales et Internationales :

The first international congress of Nutrition and Food Science, «From Bench to Bedside». November 20-22nd, 2015, University of Tlemcen, Algeria.

Saidi A., Baba-Ahmed FZ., Merzouk H., Derouiche S., Bouanane S., Merzouk Sa., Berroukeche F. Narce M. Effect of linseed oil on some biochemical parameters in offspring of obese rats.

2^{ème} Congrès International de la Société Algérienne de Nutrition CI-SAN 13 - 15 octobre 2015Alger,

Derouiche S., Baba Ahmed F.Z., Merzouk H., **Saidi A.**, Bouanane S., Merzouk SA. Effet de l'huile d'olive sur le système redox chez la rate obèse gestante et sa progéniture.

5^{ème} Congrès de Biologie Médicale et Médecine de Laboratoire. 18,19 mai 2015, Alger, Algérie.

Saidi A., Baba-Ahmed FZ., Merzouk H., Derouiche S., Bouanane S., Merzouk Sa., Berroukeche F., Narce M. Effet de l'huile de lin sur le statut redox chez la progéniture de rates obèses.

16^{ème} Congrès de nutrition et santé. 22, 23 novembre 2013, Bruxelles, Belgique.

Baba-Ahmed FZ., **Saidi A.**, Merzouk H., Derouiche S., Bouanane S., Narce M. Effet d'un régime hyperlipidique et hypercalorique enrichi en huile de lin sur quelques paramètres biochimiques chez la progéniture de rates « Wistar ».

Forum sur le Développement Des Sciences De La Vie Et De L'univers. 14-15 mai 2013, Tlemcen, Algérie.

Saidi A., Baba-Ahmed FZ., Berroukeche F., Merzouk H., Derouiche S., Bouanane S. Effet de l'huile de lin sur la glycémie et le profil lipidique chez la progéniture des rates obèses.

Derouiche S., Baba-Ahmed FZ., Merzouk H., **Saidi A.**, Bouanane S. Altérations métaboliques et statut oxydant/antioxydant chez la progéniture de rates Wistar obèses nourries au régime cafeteria.

LISTE DES ABREVIATIONS

- AA** : Acide arachidonique
- ACBP** : Acyl CoA-binding protein
- Acétyl CoA** : Acétyl-coenzyme A
- ACS** : Acy CoA synthétase
- ADN** : Acide désoxy ribonucléique
- AG** : Acides gras.
- AGL** : Acides gras libres
- AGLC** : Acide gras à longue chaîne
- AGMI** : Acides gras monoinsaturés
- AGPI** : Acides gras polyinsaturés
- AgRP** : Agouti-related protéine
- AGS** : Acides gras saturés
- ALA** : Acide alpha-linolénique
- AMPK** : L'AMP-activated protein kinase
- Apo** : Apoprotéine
- Apo E** : Apolipoprotein E
- ApoA-IV** : apolipoprotéine A-IV
- ApoB48** : apolipoprotéine B48
- ARNm** : Acide ribonucléique messenger
- ATP** : Adénosine triphosphate
- ATPase** : Adénosine triphosphatase
- AVC** : Accident vasculaire cérébral
- BMI** : Body mass index
- CAF** : Rates nourries au régime cafeteria
- CAFL** : Rates nourries au régime cafeteria enrichi en huile de lin
- CART** : Peptides reliés à la cocaïne et aux amphétamines
- CCK** : Cholécystokinine
- CD**: cluster of differentiation
- CD36** : fatty acid transporter
- COX** : cyclooxygénase
- CPE** : carboxypeptidase E

CPG : Chromatographie en phase gazeuse
CRF : Facteur libérateur de la corticotropine
CRP : La protéine C réactive (**C-Reactive Protein**)
CSHPF: Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
CT : Cholestérol total
CuSO4 : Sulfate de cuivre
Cu-Zn SOD : Superoxyde dismutase à cuivre-zinc
DHA : Acide docosahexanoïque
DNPH :2,4-Dinitrophénylhydrazine
DT2 : le diabète de type 2
EC : Cholestérol estérifié
EDTA : Acide éthylènediamine-tétraaccétique
EPA: Acide eicosapentaénique
ERO : Espèces réactives de l'oxygène
ES : Erreur standard
FAS : Fatty Acid Synthase
FATP4 : fatty acid transporter protein 4
GAL : Acide linoléique conjugué
GLP-1: Glucagon-like peptide 1
GOD: Glucose oxydase
GPx : Glutathion peroxydase
GRED : Glutathion réductase
GSH : Glutathion réduit
GSSG : Glutathion oxydé
H2O2 : Peroxyde d'hydrogène
HCL : Acide chlorhydrique
HDL : High density lipoprotein (Lipoprotéine de densité haute)
HDL-C : Cholestérol des lipoprotéines de densité haute
HL : Lipoprotéine hépatique
HTA : Hypertension artérielle
I-FABP : intestinal fatty acid-binding protein
IFN-γ:Interféron- γ
IL : Interleukine
IL-6 : Interleukine-6

IMC : Indice de masse corporelle

IOTF: International Obesity Task Force

IsoP: Isoprostanes .

LA : Acide linoléique

LBPs : lipid binding protein

LCA : Acide linoléique conjugué

LCAT: Lécithine cholestérol acyle Transférase

LDL: low density lipoprotein (Lipoprotéine de densité basse)

LDL-C :Cholestérol des lipoprotéines de densité basse

LEPR-B : récepteur de la leptine

L-FABP : liver fatty acid-binding protein

LHS : Lipase hormono-sensible

LOX: lipoxygénase

Lp : Taux d'oxydation des lipoprotéines

LPL : Lipoprotéine lipase

LPS : lipopolysaccharides

LT: Leukotriène

MCH : Hormone concentratrice de la mélanine

MDA : Malondialdéhyde

MG : monoglycérides

Mn- SOD : Superoxyde dismutase à manganèse

MPO: myéloperoxydase

MSH: melanocyte stimulating hormone

MTP : microsomal triglyceride transfer protein

NADP : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit

NAPE : N-acyl phosphoéthanolamine

NASH : la stéatohépatite non alcoolique.

NO: Monoxyde d'azote

NOS : Oxyde Nitrique Synthase

NPY : Neuropeptide Y

O₂^{•-} : Anion superoxyde

OH :Radicalhydroxyle

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONAB : Office National d'Aliment de Bétail

ONOO- : Peroxynitrite

oxLDL : Oxidized low-density lipoprotein

PC : Protéines carbonylées

PGE : Prostaglandines

PKA: Protéine kinase A

PKB: Protéine kinase B

PL : phospholipides

PYY3-36: Peptide YY3-36

RE : réticulum endoplasmique.

ROO- : Radical peroxyde

ROOH: Alkylhydroperoxydes

S : Rates nourries au régime standard

SDS: Dodécylsulfate de sodium

SL : Rates nourries au régime standard enrichi en huile de lin.

SO3-: Sulfure trioxide oxydé

SOD: Superoxyde dismutase

TA: Tissu adipeux

TAS: Tissu Adipeux sous-cutané

TAV: Tissu Adipeux Viscérale

TBA: Acide thiobarbiturique

TCA: Acide trichloroacétique

TG: Triglycérides

TNF : facteur de nécrose tumorale

TNFR: Tumor necrosis factor receptor

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

Treg : Lymphocyte T régulateur

TRH : Hormone libératrice de la thyrotropine

TX: Thromboxane

Vit C: Vitamine C

Vit E: Vitamine E

VLDL: Very low density lipoprotein (Lipoprotéine de densité très basse)

VLDL-C: Cholestérol des lipoprotéines de densité très basse

α -MSH : Hormone stimulante de l'alpha-mélanocyte.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Diagramme schématique de la signalisation LepRb et des mécanismes de résistance à la leptine cellulaire.	11
Figure 2: Physiopathologie du syndrome métabolique et de l'insulinorésistance	14
Figure 3 : Physiologie de l'obésité viscérale et de la résistance à l'insuline.....	17
Figure 4. Liste des facteurs sécrétés par le tissu adipeux et leurs implications dans différentes grandes fonctions	19
Figure 5 : Tissus cibles des principale adipokines impliquées dans l'homéostasie énergétique et glucido-lipidique.	21
Figure 6 : La réponse immunitaire dans le tissu adipeux chez les obèses.	22
Figure 7 : Principales étapes de l'absorption intestinale des acides gras à longue chaîne.	24
Figure 8 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie.....	32
Figure 9 : Schéma représentant les voies de formation des marqueurs biologiques du stress oxydatif.....	34
Figure 10: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés.	36
Figure 11: Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules.....	39
Figure 12 : Métabolisme des acides gras essentiels.	53
Figure 13 : Formation des prostaglandines à partir d'acides arachidonique.....	55
Figure 14 : Teneurs sériques en glucose et en protéines totales chez la progéniture de différents lots expérimentaux.	84
Figure 15 : Teneurs sériques en urée, en acide urique et en créatinine chez les différents lots de rats.	85
Figure 16 : Teneurs en cholestérol du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats.	87
Figure 17 : Teneurs en triglycérides du sérum (g/l) et des lipoprotéines (mg/dl) chez les différents lots de rats	89
Figure 18 : Teneurs en protéines des lipoprotéines chez les différents lots de rats.	90
Figure 19: Poids moyen des organes (foie et tissu adipeux) chez les différents lots de rats....	92
Figure 20 : Teneurs tissulaires en lipides totaux au niveau du foie, tissu adipeux et intestin chez les différents lots de rats.....	94

Figure 21: Teneurs tissulaires en protéines totales au niveau du foie, tissu adipeux et intestin chez les différents lots de rats.....	95
Figure 22: Activité enzymatique en lipoprotéines lipase (LPL) au niveau du foie, tissu adipeux et intestin chez la progéniture de différents lots expérimentaux.	97
Figure 23: activité enzymatique de la lipase hormono-sensible (LHS) au niveau du tissu adipeux et de l'acide gras synthase (AGS ou FAS) au niveau du foie chez la progéniture de différents lots expérimentaux.	98
Figure 24: Activités des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) chez les différents lots de rats.	100
Figure 25 : Teneurs plasmatiques en vitamine C et activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) chez les différents lots de rats.....	102
Figure 26: Activité enzymatique de la catalase érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) chez les différents lots expérimentaux.	104
Figure 27: Teneurs érythrocytaires et tissulaires (foie, tissu adipeux et intestin) en glutathion réduit chez la progéniture de différents lots expérimentaux.	106
Figure 28: Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées chez la progéniture de différents lots expérimentaux.....	108
Figure 29 : Teneurs tissulaires en protéines carbonylées au niveau des organes (foie, tissu adipeux et intestin) chez la progéniture de différents lots expérimentaux.	109
Figure 30 : Teneurs en malondialdéhyde (MDA) érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) chez la progéniture de différents lots expérimentaux.....	111
Figure 31: Teneurs plasmatique et érythrocytaire en monoxyde d'azote (NO) chez la progéniture de différents lots expérimentaux.....	113
Figure 32 : Teneurs plasmatique et érythrocytaire en anion superoxyde (O ₂ ⁻) chez la progéniture de différents lots expérimentaux.....	114

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classification des obésités de l'adulte en fonction de l'IMC.....	8
Tableau 2 : Principaux signaux, centraux et périphériques, impliqués dans la régulation de la prise alimentaire et de l'expression de l'appétit.....	10
Tableau 3 : Valeurs d'IMC pour définir le surpoids et l'obésité chez les enfants et les adolescents selon l'International Obesity Task Force (IOTF).....	46
Tableau 4 : Résumé des modèles animaux d'obésité.....	60
Tableau 5 : Modèles animaux de chirurgie ou chimiques de l'obésité.	67
Tableau 6: Composition des régimes consommés par les rates (en pourcentage).	70
Tableau 7: Poids corporel, nourriture ingérée et apport énergétique chez les différents lots de rats.	83

LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXE

Tableau A1: Teneurs sériques en glucose, protéines totales, urée, acide urique et créatinine chez la progéniture de différents lots expérimentaux.....	187
Tableau A2: Teneurs en cholestérol du sérum (g/l) et des lipoprotéines (mg/dl) chez les différents lots de rats (progéniture)	188
Tableau A3: Teneurs en triglycérides du sérum et des lipoprotéines chez la progéniture de différents lots expérimentaux	189
Tableau A4: Teneurs sériques en protéines des lipoprotéines chez la progéniture de différents lots expérimentaux	190
Tableau A5: Poids des organes (foie et tissu adipeux) chez la progéniture de différents lots expérimentaux	191
Tableau A6: Teneurs tissulaires en protéines totales au niveau du foie, tissu adipeux et intestin chez la progéniture de différents lots expérimentaux.....	191
Tableau A7: Teneurs tissulaires en lipides totaux au niveau du foie, tissu adipeux et intestin chez la progéniture de différents lots expérimentaux.....	192
Tableau A8: Activité enzymatique en lipoprotéines lipase (LPL) au niveau du foie, tissu adipeux et intestin chez la progéniture de différents lots expérimentaux	193

Tableau A9: Activité enzymatique de la lipase hormono-sensible (LHS) au niveau du tissu adipeux, et de l'acide gras synthase (AGS ou FAS) au niveau du foie et tissu adipeux chez la progéniture de différents lots expérimentaux	194
Tableau A10: Activité enzymatique de transaminases (ASAT et ALAT) chez la progéniture de différents lots expérimentaux	194
Tableau A11: Teneurs plasmatiques en vitamine C et activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) chez la progéniture de différents lots expérimentaux	195
Tableau A12: Activité enzymatique de la catalase érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) chez la progéniture de différents lots expérimentaux	196
Tableau A13: Teneurs érythrocytaires et tissulaires (foie, tissu adipeux et intestin) en glutathion réduit (GSH) chez la progéniture de différents lots expérimentaux	197
Tableau A14: Teneurs plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires (foie, tissu adipeux et intestin) en protéines carbonylées chez la progéniture de différents lots expérimentaux	198
Tableau A15: Teneurs en malondialdéhyde (MDA) érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) chez la progéniture de différents lots expérimentaux	199
Tableau A16: Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en monoxyde d'azote (NO) et en anion superoxyde (O_2^-) chez la progéniture de différents lots expérimentaux	200

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
ÉTAT ACTUEL DU SUJET	7
I. Obésité, syndrome métabolique et organes cibles.....	7
II. Obésité, grossesse et stress oxydatif	25
III. Obésité infantile et stress oxydatif	41
IV. L'huile de lin et effets bénéfique sur l'obésité et le stress oxydatif.....	51
V. Modèles d'obésité expérimentale.....	57
MATÉRIEL ET MÉTHODES	68
I. Protocole expérimental.....	68
I.1. Animaux	68
I.2. Préparation des régimes.....	68
II. Sacrifices et préparations des échantillons.....	71
III. Paramètres biochimiques.....	72
III.1. Détermination des teneurs en glucose.....	72
III.2. Détermination des protéines totales	72
III.3. Détermination des teneurs en créatinine	73
III.4. Détermination des teneurs en urée	73
III.5. Détermination des teneurs en acide urique	73
III.6. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du sérum, des lipoprotéines et des organes (foie, tissu adipeux , intestin)	73
III.6.1 Séparation et dosage des lipoprotéines.....	73
III.6.2 Détermination des teneurs en cholestérol et en triglycérides	74
III.7. Détermination des lipides totaux au niveau des organes (foie, tissu adipeux, intestin) 74	
III.8. Détermination de l'activité enzymatique des transaminases (ASAT, ALAT).....	74

III.9.	Détermination de l'activité de l'enzyme acide gras synthétase au niveau du foie (FAS, EC 2.3.1.85).....	75
III.10.	Dosage des lipases tissulaires.....	75
III.10.1	Détermination de l'activité de l'enzyme LPL (LPL, EC 3.1.1.34).....	75
III.10.2	Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS ; EC 3.1.1.3) 75	
IV.	Détermination des marqueurs du statut oxydant/antioxydant	76
IV.1.	Dosage de la vitamine C plasmatique (Jacota et dani, 1982)	76
IV.2.	Détermination de l'activité de la Superoxyde Dismutase (SOD ; EC 1.15.1.1)	76
IV.3.	Détermination de l'activité enzymatique antioxydante de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)76	
IV.4.	Dosage du glutathion réduit (GSH) (Ellman, 1959) :	77
IV.5.	Détermination des protéines carbonylées :	77
IV.6.	Détermination du malondialdéhyde :	78
IV.7.	Dosage du monoxyde d'azote plasmatique et érythrocytaire:	78
IV.8.	Dosage de l'anion superoxyde plasmatique et érythrocytaire :	79
V.	Analyse statistique :	79
RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS		80
I.	Poids corporel, nourriture ingérée et apport énergétique chez les différents lots de rats (Tableau 7)	80
I.1.	Poids corporel des rates (mères) recevant différents régimes (Tableau 7).....	80
I.2.	Poids corporel, nourriture ingérée et apport énergétique chez les rats (progéniture) recevant différents régimes (Tableau 7).....	80
II.	Paramètres biochimiques.....	82
II.1.	Teneurs sériques en glucose et en protéines totales chez les différents lots de rats (Figure 14 ; Tableau A1 en annexe).....	82
II.2.	Teneurs sériques en urée, en acide urique et en créatinine chez les différents lots de rats (Figure 15 ; Tableau A2 en annexe)	82

II.3.	Teneurs en cholestérol du sérum (g/l) et des lipoprotéines (mg/dl) chez les différents lots de rats (Figures 16; Tableau A2 en annexe).....	86
II.4.	Teneurs en triglycérides du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats (Figure 17 ; Tableau A3 en annexe)	88
II.5.	Teneurs en protéines des lipoprotéines (mg/dl) chez les différents lots de rats (Figure 18 ; Tableau A4 en annexe).....	88
III.	Paramètres tissulaires	91
III.1.	Poids des organes chez les différents lots de rats (Figure 19 ; Tableau A5 en annexe) 91	
III.2.	Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats (Figure 20 ; Tableau A6 en annexe):.....	91
III.3.	Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats (Figure 21 ; Tableau A7 en annexe):	93
III.4.	Activités des lipases tissulaires	93
III.4.1	Activités des enzymes lipoprotéine lipases des organes des différents lots de rats (Figures 22 ; Tableau A8 en annexe)	93
III.4.2	Activité enzymatique de la lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux des différents lots de rats (Figures 23 ; Tableau A9 en annexe)	93
III.5.	Activité de l'enzyme acide gras synthase du foie (FAS) des différents lots de rats (Figure 23 ; Tableau A9 en annexe).....	96
III.6.	Activités des transaminases hépatiques des différents lots de rats (Figure 24 ; Tableau A10 en annexe).....	96
IV.	Statut oxydant/antioxydant.....	99
IV.1.	Teneurs plasmatiques en vitamine C et activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) des différents lots de rats (Figure 25 ; Tableau A11 en annexe):	99
IV.1.1	Teneurs plasmatiques en vitamine C (Figure 25).....	99
IV.1.2	Activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) (Figure 25)	101
IV.2.	Activité enzymatique de la catalase érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) des différents lots de rats (Figure 26 ; Tableau A12 en annexe).....	101
IV.2.1	Activité enzymatique de la catalase érythrocytaire (Figure 26)	101

IV.2.1	Activité enzymatique antioxydante de la catalase au niveau des organes (foie, tissu adipeux et intestin) (Figure 26).....	103
IV.3.	Teneurs en glutathion réduit érythrocytaires et tissulaires (foie, tissu adipeux et intestin) (GSH) chez la progéniture de différents lots expérimentaux (Figures 27 ; Tableau A13 en annexe) :	103
IV.3.1	Teneurs en glutathion réduit érythrocytaires (Figures 27)	103
IV.3.2	Teneurs en glutathion réduit au niveau des organes (foie, tissu adipeux et intestin) (Figure 27).....	105
IV.4.	Teneurs plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires (foie, tissu adipeux et intestin) en protéines carbonylées chez la progéniture de différents lots expérimentaux (Figures 28 et 29 ; Tableau A14 en annexe) :	105
IV.4.1	Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées (Figure 28)	105
IV.4.2	Teneurs en protéines carbonylées au niveau des organes (foie, tissu adipeux et intestin) (Figure 29).....	107
IV.5.	Teneurs en malondialdéhyde (MDA) érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) chez la progéniture de différents lots expérimentaux (Figure 30 ; Tableau A15 en annexe) :.....	107
IV.5.1	Teneurs érythrocytaire en MDA (Figure 30).....	107
IV.5.2	Teneurs en malondialdéhyde (MDA) tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) (Figure 30).....	110
IV.6.	Teneurs plasmatique et érythrocytaire en monoxyde d'azote (NO) et en anion superoxyde (O ₂ ⁻) chez la progéniture de différents lots expérimentaux (Figures 31, 32; Tableau A16 en annexe).....	110
DISCUSSION		115
CONCLUSION		133
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		137
ANNEXES		187

INTRODUCTION

Un apport alimentaire équilibré en macronutriments (glucides, lipides, protéines), ainsi qu'en micronutriments (minéraux et vitamines) est indispensable en permanence pour maintenir les fonctions vitales de l'organisme (croissance, développement, différenciation...). Par contre, un déséquilibre alimentaire favorise l'apparition de nombreuses pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, les troubles respiratoires, le cancer, le diabète et l'obésité (Stelmach-Mardas et al., 2016).

L'obésité correspond à un excès de masse grasse pouvant avoir des conséquences néfastes pour la santé. Officiellement reconnue comme maladie depuis 1985, elle se caractérise par une augmentation de poids et notamment du tissu adipeux résultant d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Les données épidémiologiques suggèrent qu'une alimentation riche en graisses favorise le développement de l'obésité et qu'il existe une corrélation directe entre la ration lipidique et le degré d'obésité. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qualifie l'obésité d'épidémie globale et la considère comme un grave problème de santé publique et on estime aujourd'hui plus de 1,9 milliards d'adultes de plus de 18 ans sont en surpoids, et 600 millions sont obèses (OMS, 2016). Depuis 1997, l'obésité est considérée par l'OMS comme une épidémie mondiale dont la prévalence ne cesse d'augmenter (OMS, 2016).

De plus, l'obésité entraîne des troubles de la santé dont les principaux sont le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, l'excès de lipides dans le sang (dyslipidémie), les atteintes cardiovasculaires, le syndrome d'apnée du sommeil, l'arthrose, l'inflammation et certaines formes de cancers (Ndiaye, 2007).

De façon concomitante, les taux d'obésité pendant la grossesse sont en hausse. La physiologie maternelle au cours de la grossesse entraîne des modifications adaptatives importantes des grandes fonctions de l'organisme. Ces adaptations permettent d'assurer normalement un apport suffisant de nutriments au fœtus lors de sa période de croissance dans de bonnes conditions (Muthayya, 2009). Par ailleurs, la nutrition au cours de grossesse exerce également une influence considérable sur son déroulement, sur le développement fœtal, sur l'état de santé du nouveau-né et le devenir de l'enfant (Bringer et al., 2006). La grossesse chez les patientes obèses est marquée par une incidence élevée de complications maternelles (diabète gestationnel, hypertension artérielle, prééclampsie) et fœtales (malformations, macrosomie, anomalies de fermeture du tube neural, mortalité périnatale). Le taux de césarienne est également plus élevé, essentiellement en raison des complications de la

grossesse (Deruelle, 2009). En effet, de nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence que les pathologies métaboliques liées à l'obésité peuvent, en partie, se déterminer dès la grossesse, via des perturbations de l'environnement intra-utérin. Le concept de « *programmation fœtale* » ou « programmation métabolique » décrit l'influence de l'environnement intra-utérin sur le fœtus influençant sa susceptibilité à développer certaines maladies à l'âge adulte. De plus, une corrélation positive a été prouvée entre la prise de poids maternel pendant la grossesse et l'IMC infantile d'une part, et le risque d'obésité à l'âge adulte d'autre part (Vickers et al., 2007).

La grossesse est caractérisée également par une adaptation de l'organisme maternel favorisant un développement optimal du fœtus. Lors de la grossesse normale, les adaptations du métabolisme sous dépendance hormonale s'installe progressivement. Ces adaptations peuvent être perturbées en cas de stress oxydatif (Barrington et al., 1996 ; Vural et al., 2000 ; Burton et Jauniaux, 2011).

Le stress oxydatif se définit comme étant un déséquilibre profond de la balance entre les pro oxydants et les antioxydants en faveur des premiers, ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles. La réduction univalente de l'oxygène résulte en la formation d'espèces oxygénées activées (EOA) dont font partie les radicaux libres ; RL (anion super oxyde, radical hydroxyle, le peroxyde d'hydrogène et l'oxygène singulet). Toutes ces espèces sont potentiellement toxiques pour l'organisme car elles peuvent inactiver des protéines, induire des cassures au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN) avec pour conséquence une altération du message génétique, dégrader les sucres, oxyder les lipoprotéines et initier des processus de peroxydation lipidique au sein de la membrane cellulaire en s'attaquant aux acides gras polyinsaturés (Burton et Jauniaux, 2011).

En situation normale, les EOA sont produites en permanence par notre organisme (rôle physiologique) mais un système efficace de défenses antioxydantes (vitamines, enzymes, oligoéléments) permet de réguler cette production afin de prévenir tout dégât cellulaire excessif. Les radicaux libres peuvent aussi servir de relais physiologiques entre cellules différentes, dans la stimulation de certains récepteurs membranaires et régulent de nombreuses fonctions comme la vasodilatation des vaisseaux, la prolifération cellulaire. Dans des circonstances dramatiques, ils seront des signaux de mort cellulaire lorsque les capacités de réparation seront dépassées. Cependant, chez les obèses leur production accrue et/ou une baisse des systèmes de défense anti-radicalaire entraîne un stress oxydatif provoquant un

dommage tissulaire causé par l'attaque des ROS sur les molécules cibles telles les lipides, les protéines et l'ADN (Griendling et al., 2000 ; Guzik et al., 2000 ; Youn et al., 2014).

Selon les études portées par Roberts et al., (2009), la grossesse elle-même est un état de stress oxydatif dû à la forte activité métabolique des mitochondries placentaires qui génèrent les ROS, en plus de la NADPH oxydase qui génère l'anion superoxyde. Les niveaux physiologiques de ROS jouent un rôle important de régulation par le biais de diverses voies de transduction de signal dans la folliculogénèse, la maturation des ovocytes, le corps jaune et la fonction utérine, l'embryogénèse, l'implantation de l'embryon et le développement fœto-placentaire (Agarwal et al., 2008). Les déséquilibres entre la production des antioxydants et des ROS sont considérés comme étant responsable du déclenchement ou du développement de processus pathologiques affectant la reproduction des femmes (Agarwal et Allamaneni, 2004; Agarwal et al., 2006).

De plus, le stress oxydatif est suggéré comme un agent causal dans les troubles liés à la grossesse, tels que la résorption embryonnaire, la perte récurrente de grossesse, la prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et la mort fœtale (Gupta et al., 2007). Néanmoins, la relation entre les ROS induites par le stress oxydatif et les troubles de grossesse n'est pas claire pour des raisons d'éthique (Al-Gubory et al., 2010).

Dans le but de promouvoir la santé, de lutter contre l'obésité, de réduire et ralentir sa progression, il est primordial d'essayer de comprendre cette maladie et les raisons de l'installation d'un surpoids, par la compréhension des mécanismes à la base des anomalies associées à son développement. La prévention nutritionnelle est une des stratégies utilisées pour empêcher le développement de l'obésité, grâce à des régimes alimentaires spéciaux pouvant minimiser la production des radicaux libres RL. Les recherches de nouveaux traitements à base des huiles végétales se sont tournées vers les effets bénéfiques des acides gras polyinsaturés AGPI ω -3 sur la pathogénèse de l'obésité. En effet, les AGPI sont connus depuis plusieurs années pour leurs bénéfices dans diverses pathologies comme une source très importante de nouvelles molécules bioactives présentant le plus grand potentiel.

Les acides gras polyinsaturés (AGPI ω -3) à longue chaîne sont nécessaires pour la santé humaine, en particulier pour le fonctionnement des membranes cellulaires. Les êtres humains ingèrent des acides gras provenant de sources végétales et/ou animales, qui sont métabolisés par les réactions successives d'élongation et de désaturation pour fabriquer des composants biologiquement actifs.

Les AGPI n-3 peuvent également protéger contre le développement de ces maladies et améliorer la sensibilité à l'insuline avec des effets protecteurs contre l'obésité (Delarue et al, 1996 ; Schmidt et al, 2000 ; Connor, 2000 ; Holub, 2002 ; Taouis et al, 2002 ; Flachs et al, 2009). Ces pathologies constituent aujourd'hui un enjeu de santé publique majeur.

Les mécanismes sous-jacents aux effets bénéfiques des AGPI n-3 sont nombreux, notamment l'inhibition compétitive avec l'acide arachidonique (AA, 20:4n-6) pour sa conversion en eicosanoïdes pro-inflammatoires. En effet, le DHA est un inhibiteur puissant de la voie cyclooxygénase affectant la production d'eicosanoïdes (Calder, 2002) alors que l'EPA est un substrat pour la synthèse d'eicosanoïdes (Yerram et al, 1989). Les eicosanoïdes dérivés de l'AA ont en général des effets pro-inflammatoires alors que ceux dérivés de l'EPA ont des effets anti-inflammatoires. Les AGPI n-3 entraînent également la modification de l'activité d'enzymes membranaires (da Silva, 2016), la modulation de l'expression génique (Flachs et al, 2005 ; Jump, 2004 ; Blouin et al, 2010) et des modifications des voies de sécrétion des adipokines.

L'huile de lin est une huile végétale extraite des graines d'une plante herbacée annuelle membre du genre *Linum* dans la famille des Linaceae « *Linum usitatissimum* ». Elle est une des plus hautement insaturés de toutes les huiles. Elle représente la plus riche source végétale d'acide alpha linoléique (AAL ; C18:3 n-3), le précurseur des AGPI n-3. En effet, plusieurs études ont souligné l'effet bénéfique de l'huile de lin qui contient peu d'acides gras saturés (9 %), une quantité modérée d'acides gras mono insaturés (18 %) et une teneur élevée d'acides gras polyinsaturés (73 %) répartie en acide linoléique n-6 (près de 14.3%) et en acide alpha linoléique n-3 (près de 58.7%) (Tzang et al., 2009).

L'huile de lin a des antécédents de consommation alimentaire en Europe et en Asie pour ses bienfaits potentiels pour la santé, qui incluent des effets anticancéreux, une activité antivirale et bactéricide, anti-inflammatoire et la réduction des risques athérogènes (Morris, 2007 ; Troina et al., 2012). De plus, elle présente un grand intérêt en tant qu'agent potentiel anti-inflammatoire en raison de la capacité de l'ALA d'être converti en EPA chez les humains et les animaux (Lorente-Cebrián et al., 2013).

Il a été démontré, selon les études portées par Cassani et al., (2015), qu'une supplémentation de cette graine à un régime alimentaire améliore le profil lipidique en diminuant la synthèse hépatique de LDL et en augmentant celle de HDL avec, pour résultat une meilleure épuration

du cholestérol excédentaire. Selon ces auteurs l'huile de lin réduit les facteurs de risque liés aux maladies cardiovasculaires.

Pendant la grossesse et l'allaitement, les acides gras consommés par la mère ont une grande influence sur la santé du nouveau-né et de l'enfant (Lauritzen et Carlson, 2011 ; Sardinha et al., 2013) et aussi à l'âge adulte (Zhang et al., 2009 ; Sardinha et al., 2013 ; Benatti et al., 2014). Les acides gras modulent différentes voies biologiquement pertinentes (Oh et al., 2010 ; Holzer et al., 2011). L'ingestion d'une quantité élevée en acides gras n-3 par rapport à d'autres acides gras en début de grossesse réduit l'accumulation de graisse et baisse la sensibilité à l'insuline chez les descendants (Sardinha et al., 2013). Par ailleurs, la consommation maternelle de l'huile de lin en début de grossesse influence l'expression des micro-ARN dans les tissus de la rate et de sa progéniture, ce qui peut expliquer l'épigénétique des changements phénotypiques de la progéniture à long terme (Casas-Agustench et al. 2015).

En outre, l'huile de lin a démontré des effets bénéfiques remarquables dans la lutte contre le stress oxydatif et les troubles métaboliques chez les rats diabétiques (Badawy et al., 2015 ; Jangale et al., 2016). En effet, il a été également démontré que l'huile de lin améliore le statut oxydant/ antioxydant sérique et tissulaire chez les rats obèses au cours du vieillissement (Ayad et al., 2013a ; Laissouf et al., ; 2013).

L'effet bioactif de l'huile de lin a été aussi prouvé au cours de la grossesse (Benaissa et al., 2015). En effet, l'auteur note une amélioration des désordres métaboliques causés par le régime cafeteria au niveau circulatoire et tissulaire tant chez les mères que chez leurs nouveau-nés.

Cependant, l'effet de l'huile de lin riche en AGPI n-3 sur le métabolisme d'une progéniture issue de mères obèses reste encore inconnu.

C'est dans cette optique que nous avons entrepris ce travail de doctorat afin de déterminer les effets de l'huile de lin sur le métabolisme chez la progéniture de rates obèses. Nous avons utilisé un modèle expérimental d'obésité nutritionnelle, le rat wistar soumis à un régime hyperlipidique et hypercalorique, nommé le régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin et ceci dans une stratégie de prévention de l'obésité et des désordres associés.

Nous nous sommes donc fixés plusieurs objectifs :

- Déterminer les effets du régime cafeteria (hyperlipidique et hypercalorique) sur le métabolisme et le statut oxydant/antioxydant chez la progéniture issue de mères obèses. Ceci permettra de mieux comprendre l'impact de la suralimentation maternelle, la physiopathologie du développement de l'obésité chez la progéniture, le degré de la transmission de ces troubles à la progéniture.
- Déterminer les effets de la supplémentation des régimes en huile de lin à 5 %, riche en AGPI n-3 sur le développement de l'obésité et sur le métabolisme chez la progéniture issue de mères obèses et témoins.

Ce travail peut constituer un bon moyen pour améliorer les stratégies de prévention de l'obésité dès le jeune âge et de ses effets à long terme par une supplémentation maternelle en huile de lin.

ÉTAT ACTUEL
DU SUJET

I. Obésité, syndrome métabolique et organes cibles

L'obésité est universellement définie comme un excès d'accumulation de tissu adipeux ayant comme origine un déséquilibre entre l'apport et la dépense énergétique. Elle a des conséquences défavorables pour la santé dans les trois dimensions suivantes : somatique, psychologique et sociale. L'obésité est une maladie complexe et multifactorielle, résultant de l'interaction de nombreux facteurs génétiques, biologiques et environnementaux, en particulier comportementaux (apports énergétiques et activités physiques) (Stein et Colditz, 2004 ; Farooqi, 2015). Différentes techniques comme la mesure des plis cutanés, la bio-impédance, la pesée hydrostatique, la résonance magnétique, ainsi que d'autres indices permettent d'évaluer la masse grasse pour déterminer l'obésité. L'indice le plus connu permettant de considérer qu'un individu est obèse est l'indice de masse corporelle (IMC) ou indice de Quetelet. L'IMC est calculé à partir de la masse en kilogramme divisée par le carré de la taille en mètre (IMC, poids/taille² en kg/m²) (Savini et al., 2013 ; Chmielewska-Kassassir et al., 2013). Le diagnostic d'obésité pour adulte est envisagé lorsque l'IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m² (Tableau 1) (WHO, 2004). Cependant l'IMC ne prend pas en compte la composition du corps (muscles, os) ou le sexe alors qu'ils peuvent avoir un impact sur les rapports tissés entre le poids et la graisse corporelle (Un IMC élevé peut aussi être dû à l'importance de la masse musculaire). De plus, il y a des différences raciales dans la composition du corps qui doivent également être prises en compte (WHO, 2004).

La prévalence du surpoids et de l'obésité varie d'un pays à l'autre et d'un temps à un autre (Sikaris, 2004). Cette variation implique que les facteurs environnementaux sont les principaux déterminants de la prévalence de la maladie (Sikaris, 2004). L'obésité est due à un apport énergétique supérieur aux dépenses de l'organisme. Cependant, cet apport alimentaire n'est pas souvent la seule explication. La génétique, l'environnement et le contexte social (comportemental) sont des facteurs qui jouent un rôle prépondérant dans le développement de l'obésité (WHO, 2000). Les changements de comportement dans l'alimentation influencent la prévalence de l'obésité (Lissner et Heitmann 1995). D'autre part, le niveau d'activité physique a pour sa part grandement diminué depuis les années 80, associé à une augmentation de la sédentarité avec l'expansion de la télévision et des jeux vidéo (Tremblay et Willms 2003; Vandewater et al., 2004).

Tableau 1: Classification des obésités de l'adulte en fonction de l'IMC (WHO, 2004).

Classification	IMC (Kg /m²)	Risque de problèmes de santés liées au poids
Maigre	Inférieur à 18,5	Elevé
Normal: valeurs de référence	18,5 à 24,9	Bas
Surpoids	25.0 à 29,9	Modéré
Obésité I (modérée)	30.0 à 34,9	Elevé
Obésité II (sévère)	35.0 à 39,9	Elevé
Obésité III (très sévère)	≥ 40	Très élevé

Par ailleurs, il est maintenant reconnu que les pratiques sédentaires sont un facteur de risque majeur de l'augmentation de la prévalence de l'obésité (Tremblay et Willms 2003). La sédentarité est un état dans lequel les mouvements sont réduits au minimum et la dépense énergétique est très proche du métabolisme énergétique de repos. Elle fait référence le plus souvent à des activités de type écrans telles que regarder la télévision, faire de l'ordinateur, jouer à des jeux vidéo. Ainsi il apparaît que l'obésité est positivement associée au temps passé devant un écran de télévision (Boone et al., 2007).

Le rôle des facteurs alimentaires est d'une importance très variable dans la pathogénie de l'obésité, c'est seulement dans certaines situations qu'ils deviennent importants. La perte du contrôle des apports alimentaires et la suralimentation non compensée par des dépenses d'énergie élevées aboutit régulièrement à la prise de poids et à l'obésité (Jacotot et al., 2003). Les graisses augmentent l'onctuosité et le plaisir procurés par les aliments. Elles entraînent souvent un accroissement de la prise alimentaire. Les troubles du comportement alimentaire comme le grignotage, voire la boulimie, sont aussi des facteurs d'obésité. Certains sujets ayant un excès de poids dès l'enfance, augmentent progressivement leur apport calorique et par voie de conséquent, prennent du poids de façon inéluctable (L'hyperphagie progressive) (Jacotot et al. 2003). Les signaux de l'intestin et le tissu adipeux sont intégrés dans le système nerveux central afin de réguler l'appétit et l'homéostasie énergétique pour limiter ainsi le gain de poids (Tableau 2). Néanmoins, l'obésité pathologique peut résulter de l'échec de ces mécanismes homéostatiques (Wynne et al., 2004).

La leptine est une hormone polypeptidique produite par les adipocytes. Elle régule les réserves de graisses dans l'organisme et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété et le bilan énergétique (Ahima et al., 2000 ; Myers et al., 2009). En liant et en activant la forme longue de son récepteur (LEPR-B) dans le cerveau, la leptine diminue l'apport alimentaire tout en augmentant la dépense énergétique. De plus, elle est essentielle pour assurer une homéostasie énergétique normale (Myers et al., 2010). Le LEPR-B est un récepteur de cytokine de type 1 qui, lors de la liaison de la leptine à son domaine extracellulaire, subit un changement conformationnel pour activer sa tyrosine kinase Jak2 associée (Robertson et al., 2008). La Jak 2 activée favorise la phosphorylation de tyrosine d'un certain nombre de résidus intracellulaires sur le LEPR-B (ainsi que sur Jak 2 lui-même), et chaque site de phosphorylation de tyrosine recrute un ensemble spécifique de molécules en aval pour favoriser des signaux intracellulaires spécifiques (Figure 1) (Gong et al., 2007).

Tableau 2 : Principaux signaux, centraux et périphériques, impliqués dans la régulation de la prise alimentaire et de l'expression de l'appétit (Luquet et Cruciani-Guglielmacci, 2009 ; Chen et al., 2012 ; Harrold et al., 2012).

	Molécules orexigènes	Molécules anorexigènes
Signaux centraux	Neuropeptide Y (NPY)	Hormone stimulante de l'alpha-mélanocyte (α -MSH)
	Agouti-related protéine (AgRP)	Peptides reliés à la cocaïne et aux amphétamines (CART)
	Hormone concentratrice de la mélanine (MCH)	Urocortine
	Galanine	Facteur libérateur de la corticotropine (CRF)
	Noradrénaline	Hormone libératrice de la thyrotropine (TRH)
	Orexines A et B	Neurotensine
	Opioides	Sérotonine
	Endocannabinoïdes	
	β -endorphine	
	Nesfatine-1	
Signaux périphériques	Ghréline	Leptine
	Progesterone	Insuline
		Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
		Peptide YY ₃₋₃₆ (PYY ₃₋₃₆)
		Oxyntomoduline
		Cholécystokinine (CCK)
		Entérostatine
		N-acylphosphoéthanolamine (NAPE)
Apeline		

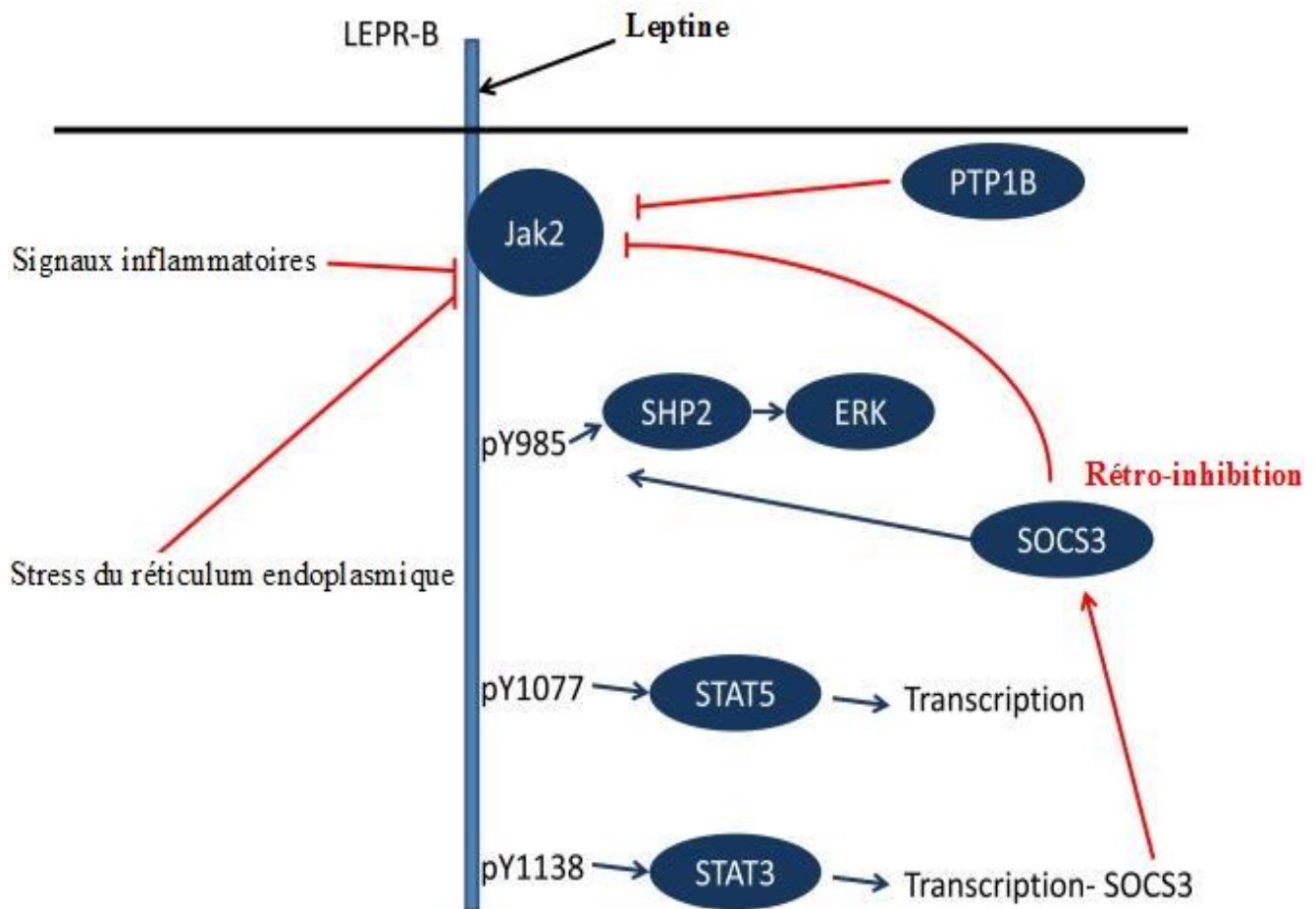


Figure 1. Diagramme schématisé de la signalisation LepRb et des mécanismes de résistance à la leptine cellulaire (Myers et al., 2010).

La liaison à la leptine favorise l'activation de Jak2 associée à LEPR-B, qui phosphoryle trois résidus de tyrosine sur la queue intracellulaire de LEPR-B. Chacun de ces résidus phosphorylés recrute un ensemble unique de molécules de signalisation en aval. Le Tyr985 phosphorylé (pY985) recrute la SHP2 (qui participe à l'activation de ERK) et SOCS3 (un inhibiteur de la signalisation de LEPR-B). PY1077 recrute le facteur de transcription STAT5, alors que pY1138 recrute STAT3. Une variété de procédés contribue à l'atténuation de la signalisation LEPR-B (lignes rouges), y compris la rétro-inhibition qui se produit par l'accumulation de SOCS3 promue par STAT3. PTP1B, stress du réticulum endoplasmique, et les signaux inflammatoires peuvent également participer à l'inhibition de la signalisation de LEPR-B dans l'obésité.

L'idée que certaines personnes sont nées avec une tendance à l'obésité n'est pas nouvelle. En effet, certaines populations peuvent avoir des gènes qui déterminent l'augmentation du stockage des graisses (gène économe) (Neel, 1962 ; Bjorntorp, 2001).

Un petit nombre de gènes aurait un impact important sur la corpulence et le pourcentage ou la distribution régionale de la masse grasse (WHO, 2000). Certaines études ont révélé que des jumeaux identiques présentent souvent un poids équivalent. On estime que si les deux parents sont normaux ou maigres, le risque pour que leur enfant devienne obèse à l'âge adulte est inférieur à 10 %. Cependant, si l'un des parents est obèse, le risque grimpe de 40 % et si les deux le sont, cela augmente à 80 % (Kral et al., 2007).

Il est bien reconnu que l'obésité est associée à une résistance à l'insuline et au diabète de type 2 (Carey, 1997; Jacotot et al., 2003). L'excès du tissu adipeux blanc entraîne une augmentation d'acides gras non estérifiés circulants, ce qui entraîne une réponse insulémique anormale spécifique des tissus conduisant à une augmentation du dépôt lipidique associé à un profil métabolique anormal (May et al., 2004). Le tissu adipeux en plus de sa capacité d'emmagasiner les graisses en excès, est considéré comme un tissu endocrinien capable de sécréter des adipokines (May et al., 2004). Ces molécules ont des effets sur les métabolismes glucidique et lipidique, sur l'homéostasie énergétique et la sensibilité à l'insuline.

Le syndrome de Cushing peut provoquer l'obésité. Il est également associé à l'obésité tronculaire ou viscérale, qui peut être difficile à différencier d'une simple obésité (Sikaris, 2004). Bien que de légères diminutions des dépenses d'énergie dans l'hypothyroïdie clinique ou subclinique puissent contribuer à un gain de poids (al-Adsani et al., 1997), l'hypothyroïdie est une cause rare de l'obésité et une grande partie du gain de poids est due à la rétention d'eau qui est réversible après le traitement avec l'hormone thyroïdienne (Sikaris, 2004). L'insulinome (une tumeur du pancréas) peut entraîner un gain de poids massif dû à la consommation excessive d'énergie (glucose) afin d'éviter une hypoglycémie, mais cela est extrêmement rare (Sikaris, 2004).

Aussi, les facteurs psychologiques ou sociaux peuvent jouer un rôle dans la constitution ou l'entretien de l'obésité. Le stress est souvent évoqué et il peut entraîner des prises de poids en favorisant des désordres du comportement alimentaire ou des modifications de la dépense énergétique.

Les tendances dépressives, qui peuvent être cycliques, sont souvent retenues. Chez certaines personnes, la dépression, l'anxiété, la colère, l'inquiétude et les difficultés familiales peuvent entraîner une prise de poids par le biais de troubles du comportement alimentaire ou d'une diminution de l'activité physique (Jacotot et al., 2003).

Une situation socioéconomique élevée présente une corrélation négative avec l'obésité dans les pays développés, et positive dans les pays en voie de développement (Dowler, 2001). Le niveau d'instruction semble avoir un rapport inverse avec le poids dans les pays industrialisés et positif dans les pays en développement. En ce qui concerne le lieu de résidence, des études ont montré que les gens qui vivent dans les régions urbaines sont généralement plus grands, plus lourds et ont un IMC supérieur à celui des gens qui vivent dans les zones rurales (Monteiro et al., 2002).

Il est parfaitement établi que l'obésité constitue un facteur de risque indépendant d'insulinorésistance, de diabète, de dyslipidémie et de pathologies cardiovasculaires. Plus précisément, il est bien connu que, pour une adiposité similaire, il existe une grande hétérogénéité de risques métaboliques et cardiovasculaires. De fait, l'accumulation intraabdominale de graisse constitue un facteur prédictif important de détérioration métabolique diabéto-gène et athérogène (Fève et al., 2007).

L'obésité est un facteur de risque pour le diabète de type 2 (DT2) et une composante centrale du syndrome métabolique (SM) (Figure 2). Il n'est donc pas surprenant que la prévalence croissante de l'obésité soit parallèle à une augmentation similaire du nombre de personnes atteintes de DT2 ou du SM. Le fardeau mondial du diabète, estimé actuellement à plus de 171 millions d'individus (> 2,8% de la population mondiale), devrait atteindre 366 millions (4,4% de la population mondiale) d'ici 2030 (Wild et al., 2004).

Le syndrome métabolique est un groupe défini d'anomalies cardiométaboliques qui augmente le risque de DT2, de maladies coronariennes, et de maladies cardiovasculaires. Les composants de base du SM sont l'intolérance au glucose ou le diabète, l'obésité, l'hypertension et la dyslipidémie qui se caractérise par de faibles taux de lipoprotéines de haute densité (HDL), de hauts niveaux de triglycérides et un nombre élevé de particules de lipoprotéines de basse densité (LDL) (Han et Lean, 2016).

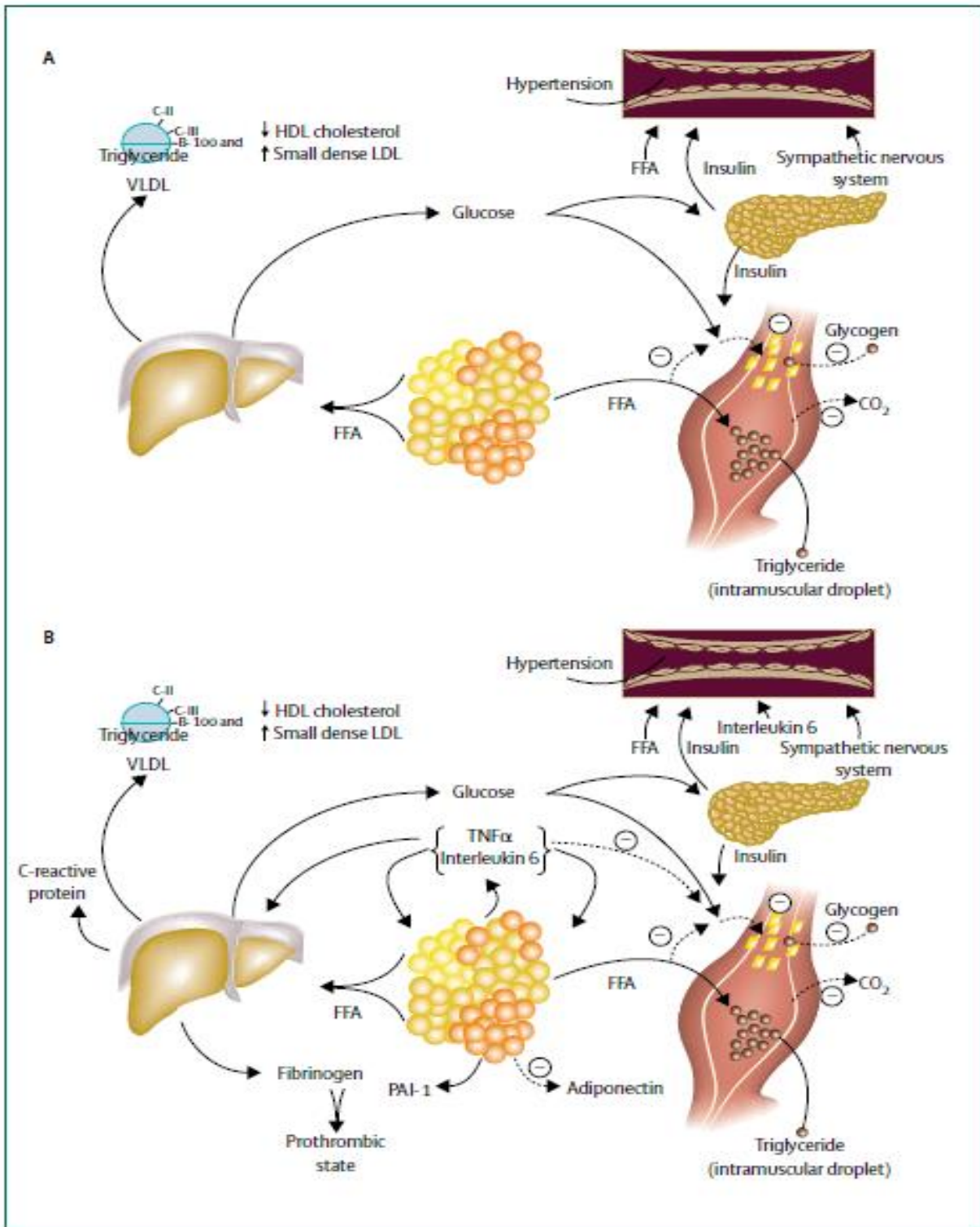


Figure 2: Physiopathologie du syndrome métabolique et de l'insulinorésistance (Eckel et al., 2005)

A : Les acides gras libres (Free Fatty Acids, FFA) sont émis en abondance par une masse étendue de tissu adipeux. Dans le foie, les FFA conduisent à une augmentation de la production du glucose et des TG, et de la sécrétion des VLDLs. Les anomalies des lipides et lipoprotéines associées incluent la diminution de la concentration en HDL-C et une augmentation de la densité des LDLs. Les FFA réduisent également l'insulino-sensibilité au niveau musculaire en inhibant l'entrée du glucose médiée par l'insuline. Les défauts associés incluent une diminution de la transformation du glucose en glycogène et une augmentation de l'accumulation des lipides sous forme des TGL. L'élévation de la concentration circulante en glucose et dans une certaine mesure des FFA augmente l'insulinosécrétion qui conduit à une hyperinsulinémie. L'hyperinsulinémie peut conduire à une augmentation de la réabsorption rénale sodique et à une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique et contribuer ainsi au développement de l'hypertension. L'augmentation des FFA circulants peut aussi conduire à l'hypertension.

B : Les effets endocrines et paracrines de l'état pro-inflammatoire se superposent et contribuent à l'IR produite par des FFA en excès. L'augmentation de la sécrétion de l'IL-6 et du TNF- α , par différentes cellules du tissu adipeux, conduit à une aggravation de l'IR et à la lipolyse des stocks de TG qui sont transformés en FFA circulants. L'IL-6 et d'autres cytokines sont également augmentées et peuvent conduire à des productions hépatiques élevées de glucose et des VLDLs, ainsi qu'à une augmentation de l'IR au niveau musculaire. Les cytokines et les FFA augmentent aussi la production hépatique de fibrinogène et de l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (Plasminogen Activator Inhibitor-1 PAI-1) qui complète la surproduction de PAI-1 par le tissu adipeux. Ceci conduit à un état pro-thrombotique. Des diminutions dans la production de l'adiponectine, une adipokine anti-inflammatoire et insulino sensibilisante, sont également associées au SM et pourraient contribuer à la physiopathologie du SM.

Selon Reaven en 1988, le terme de syndrome métabolique (X) désigne l'association de plusieurs anomalies métaboliques telles que: intolérance au glucose, hyperinsulinémie, hypertriglycéridémie, diminution du HDL cholestérol et hypertension artérielle (Reaven, 1988). Cependant, selon d'autres auteurs, le syndrome métabolique est défini comme une anomalie de la régulation du glucose (diabète, anomalie de la glycémie à jeun, intolérance au glucose et/ou insulino-résistance) associée au moins à deux autres facteurs comme l'hypertension, une dyslipidémie, une obésité ou une microalbuminurie. (Balkau et Charles, 1999).

En présence d'adiposité abdominale ou de diabète, le glucose n'est pas facilement utilisé en raison de la résistance à l'insuline (Mottillo et al., 2010). L'énergie doit donc être obtenue des réserves de gras, avec une libération des acides gras libres, ce qui déclenche une production hépatique accrue de TG contenus dans de grandes particules de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) hautement athérogènes. Les VLDL échangent ces TG pour du cholestérol avec des particules à la fois de LDL et de HDL et les TG dans ces plus petites particules sont ensuite hydrolysés, produisant de grands nombres de particules encore plus petites et plus denses (Figure 3). Les particules petites et denses de LDL contiennent moins de cholestérol (d'où des mesures de LDL plus basses), mais elles pénètrent aisément l'endothélium vasculaire, sont facilement oxydées et sont intensément athérogènes (Hodis, 1999 ; Carmena et al., 2004).

Le syndrome métabolique est fortement lié à un mode de vie caractérisé par un accès facile aux aliments à haute teneur en calories et faible en nutriments, et une inactivité physique (Swinburn et al., 1999 ; French et al., 2001). Cette exposition est plus puissante au début de la vie, ce qui entraîne une obésité chez l'enfant qui est un risque majeur du syndrome métabolique à l'âge adulte (Vanhala et al., 1998). Le stress psychosocial peut également augmenter le risque du syndrome métabolique chez les populations socio économiquement défavorisées (Smoyer-Tomic et al., 2008). Il est estimé que les facteurs génétiques contribuent à 30% de la variance de l'IMC, et à 70% de la variance de la distribution des graisses qui se rapporte plus au syndrome métabolique (Bouchard, 1995). Les facteurs de style de vie augmentant la graisse intra-abdominale ainsi que les facteurs de risque métaboliques sont le gain de poids, un régime alimentaire riche en gras saturés, le tabagisme, l'inactivité ainsi que l'excès d'alcool (Han et Lean, 2016).

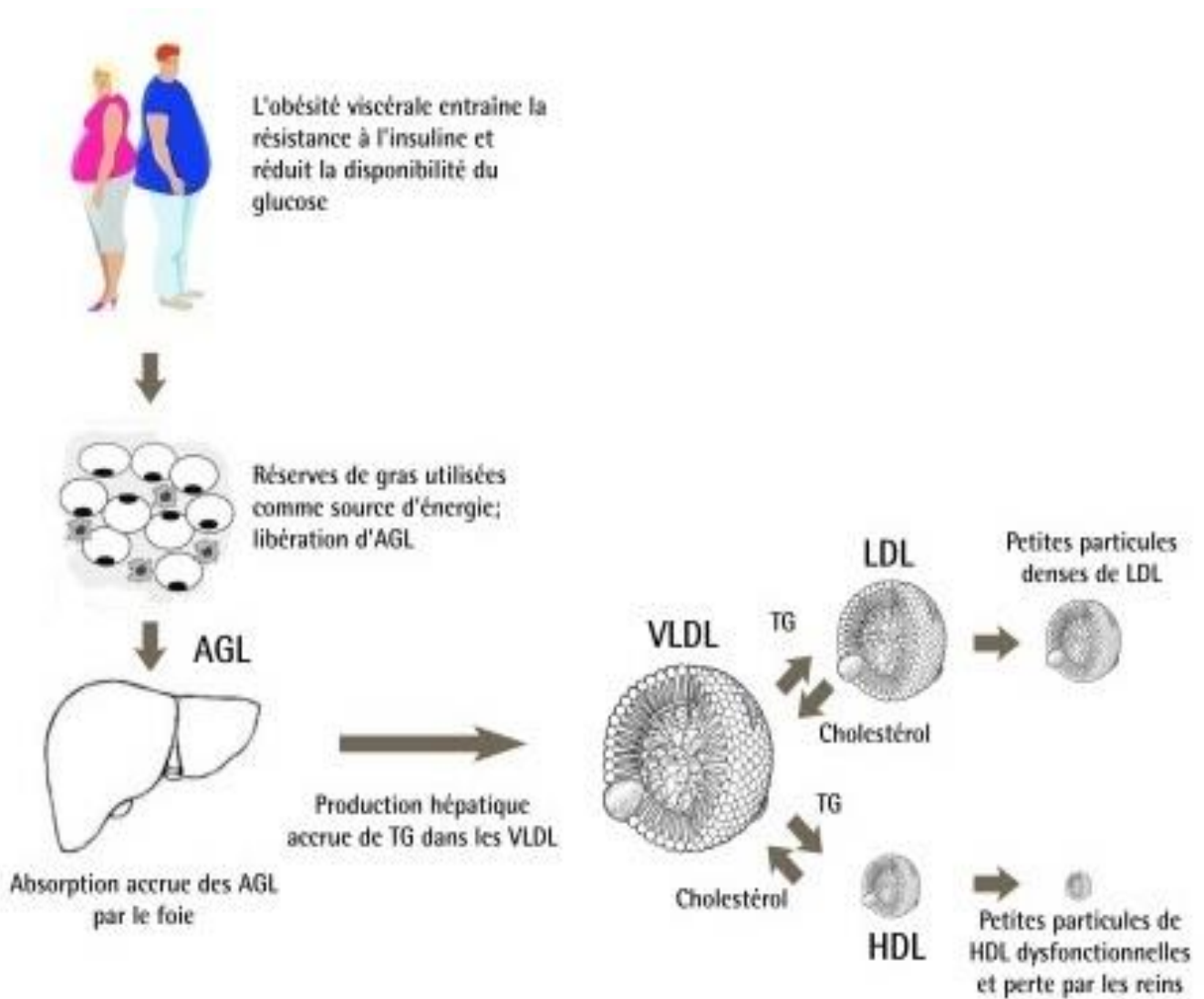


Figure 3 : Physiologie de l'obésité viscérale et de la résistance à l'insuline (Bosomworth, 2013).

AGL-acides gras libres, HDL-lipoprotéines de haute densité, LDL-lipoprotéines de basse densité, TG-triglycérides, VLDL-lipoprotéines de très basse densité

Le syndrome métabolique concerne toutes les populations à travers le monde, sa prévalence augmente avec l'âge et certaines ethnies sont plus touchées que d'autres. L'analyse détaillée des divers composants de ce syndrome permet de mieux appréhender certaines particularités : aux Etats-Unis, c'est l'obésité abdominale qui contribue le plus au syndrome métabolique alors qu'en Europe et en Chine c'est l'hypertension artérielle qui est le paramètre le plus fréquemment retrouvé (Hu et al., 2004). Par ailleurs, le syndrome métabolique concerne de façon générale de plus en plus de sujets jeunes y compris des enfants et des adolescents et ceci est en lien direct avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans cette population (Zimmet et al., 2007).

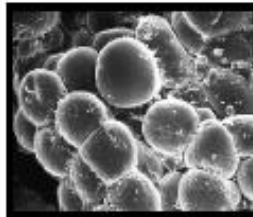
L'obésité affecte plusieurs organes du corps tels que le tissu adipeux, le foie, l'intestin et les muscles squelettiques (Johnson et Olefsky, 2013 ; Shang et al., 2016). Le tissu adipeux est une entité tissulaire qui peut, grâce à l'hyperplasie et à l'hypertrophie, varier énormément entre les individus, plus que tout autre tissu. Cependant, il est trompeur de le considérer comme une entité unique, car il existe des sous-types de tissus adipeux (par exemple viscéral et sous-cutané) qui semblent avoir des implications différentes sur la santé (Bjorntorp, 1991). Le tissu adipeux n'est pas seulement un tissu de stockage pour les triglycérides, il agit aussi comme un organe endocrinien, libérant ainsi de nombreux messagers chimiques (adipokines) qui communiquent et affectent d'autres tissus (Figure 4) (Kershaw et Flier, 2004). La liste des molécules produites par le tissu adipeux, collectivement appelées « adipokines », ne cesse de croître. Certaines adipokines sont libérées dans la circulation générale et agissent à distance via des récepteurs spécifiques. C'est le cas de la leptine et de l'adiponectine, qui sont donc considérées comme des hormones adipocytaires. D'autres facteurs, en particulier des cytokines telles que le TNF α ou l'IL6, exerceraient plutôt un effet local, paracrine ou autocrine. La production de molécules biologiquement actives place le tissu adipeux au cœur d'un réseau complexe d'interactions entre organes, indispensable à l'homéostasie de l'organisme (Guerre-Millo, 2006).

Dans l'obésité, le tissu adipeux subit de profondes altérations cellulaires. D'une part, l'excès de stockage de lipides provoque une hypertrophie des adipocytes, dont la taille peut augmenter dans des proportions importantes. D'autre part, il est établi depuis peu qu'un grand nombre de macrophages infiltrent le tissu adipeux chez le sujet obèse, alors que ces cellules sont rares chez l'individu de poids normal (Curat et al., 2004 ; Canello et al., 2005).

Produits sécrétés par le tissu adipeux

Métabolisme des lipides et lipoprotéines

- Lipoprotéine lipase (LPL)
- Cholesterol ester transfer protein (CETP)
- Acylation stimulating protein (ASP)
- Autotaxine (phospholipase D)
- Retinol binding protein (RBP)
- Prostaglandines



Métabolisme et homéostasie énergétique

- Leptine
- Adiponectine
- Résistine
- Interleukine-6, TNF α

Homéostasie vasculaire/Angiogenèse

- VEGF
- Leptine
- Angiopoïétines, ANGPTL4
- Angiotensinogène
- Tissue factor (TF)
- Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)

Inflammation-Immunité

- TNF α
- Interleukines 1b, 6, 8, 10 ...
- Leptine, Adiponectine
- CRP, SAA, Haptoglobine
- Facteurs du complément (B, D)
- MCP-1, MIP-1 α , MIF, ...
- NGF, VEGF

Matrice extracellulaire

- Collagènes
- Métalloprotéases, TIMPs ...
- Cathepsines (S, K)

Figure 4. Liste des facteurs sécrétés par le tissu adipeux et leurs implications dans différentes grandes fonctions (Guerre-Millo, 2006).

Il apparaît que le tissu adipeux produit à la fois des facteurs délétères, exerçant un effet pro-inflammatoire ou inducteur d'insulino-résistance, et des facteurs bénéfiques, indispensables à l'homéostasie énergétique et glucidolipidique de l'organisme (Guerre-Millo, 2006).

Une représentation schématique des organes cibles des principales adipokines impliquées dans l'obésité et ses complications est donnée dans la Figure 5. Une inflammation chronique du tissu adipeux associée à une production accrue de cytokines inflammatoires est une caractéristique dans le développement de l'obésité (Gregor et Hotamisligil, 2011). Une augmentation dans la production de cytokines provoque des changements dans la voie de signalisation de l'insuline (Figure 6) (Jager et al., 2007). Cela entraîne une résistance à l'insuline systémique et le DT2 par la suite (Donath et Shoelson, 2011).

L'accumulation de graisse dans le foie est indépendante de l'indice de masse corporelle et de l'obésité globale, mais elle se distingue par plusieurs caractéristiques de la résistance à l'insuline chez les sujets de poids normal et modérément en surpoids (Seppala-Lindroos et al., 2002). L'augmentation de la production de VLDL hépatique est généralement associée à une résistance à l'insuline (Sikaris, 2004). La résistance à l'insuline peut également entraîner une incapacité à arrêter la dégradation de l'apolipoprotéine B (apo B) (Kendrick et al., 1998). La stéatose hépatique (foie gras) se compose de petites ou grandes gouttelettes lipidiques intracytoplasmiques, surtout autour des veines hépatiques terminales (Zafrani, 2004).

La diminution d'exportation de triglycérides ainsi que l'augmentation de la β -oxydation mitochondriale des acides gras libres (AGL) pourraient aggraver la situation conduisant à la présence de lipides oxydables dans les hépatocytes. Cela pourrait également provoquer la peroxydation lipidique, la dysfonction mitochondriale et la production de cytokines (Pessayre et al., 2001).

Un déséquilibre de la sécrétion d'adipocytokine chez les individus atteints d'obésité viscérale est largement associé avec l'apparition de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) comme une partie du syndrome métabolique (Saito et al., 2007). La NASH est une combinaison de stéatose avec des changements nécro-inflammatoire, y compris des hépatocytes agrandies, des corps apoptotiques et des mitochondries géantes avec perte de crêtes (Sikaris, 2004). Un niveau élevé de sécrétion d'AGL et de facteur de nécrose tumorale (TNF- α) ainsi qu'une faible sécrétion d'adiponectine perturbent la signalisation de l'insuline dans les muscles et le foie, entraînant une augmentation de la résistance à l'insuline (Saito et al., 2007).

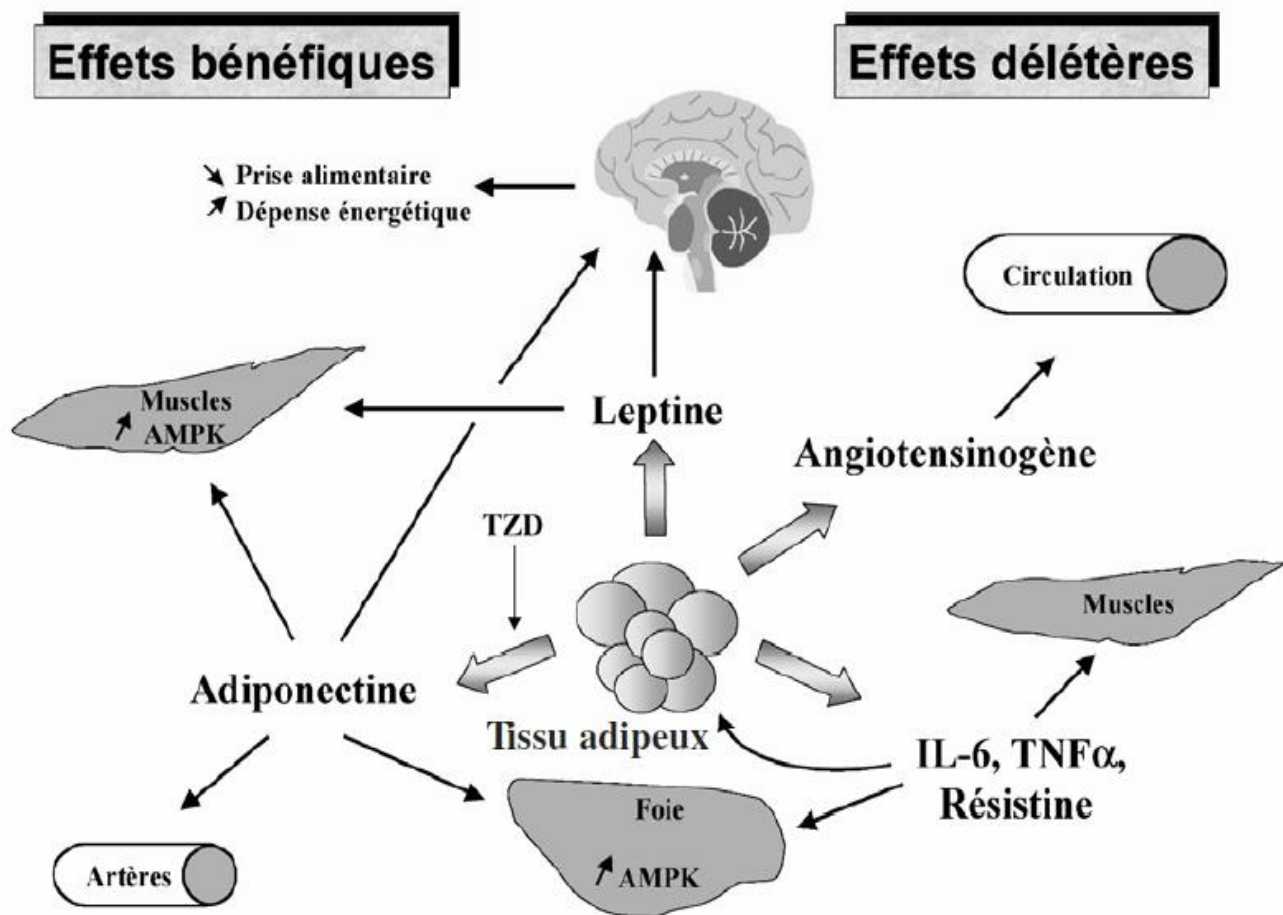


Figure 5 : Tissus cibles des principale adipokines impliquées dans l'homéostasie énergétique et glucido-lipidique (Guerre-Millo, 2006).

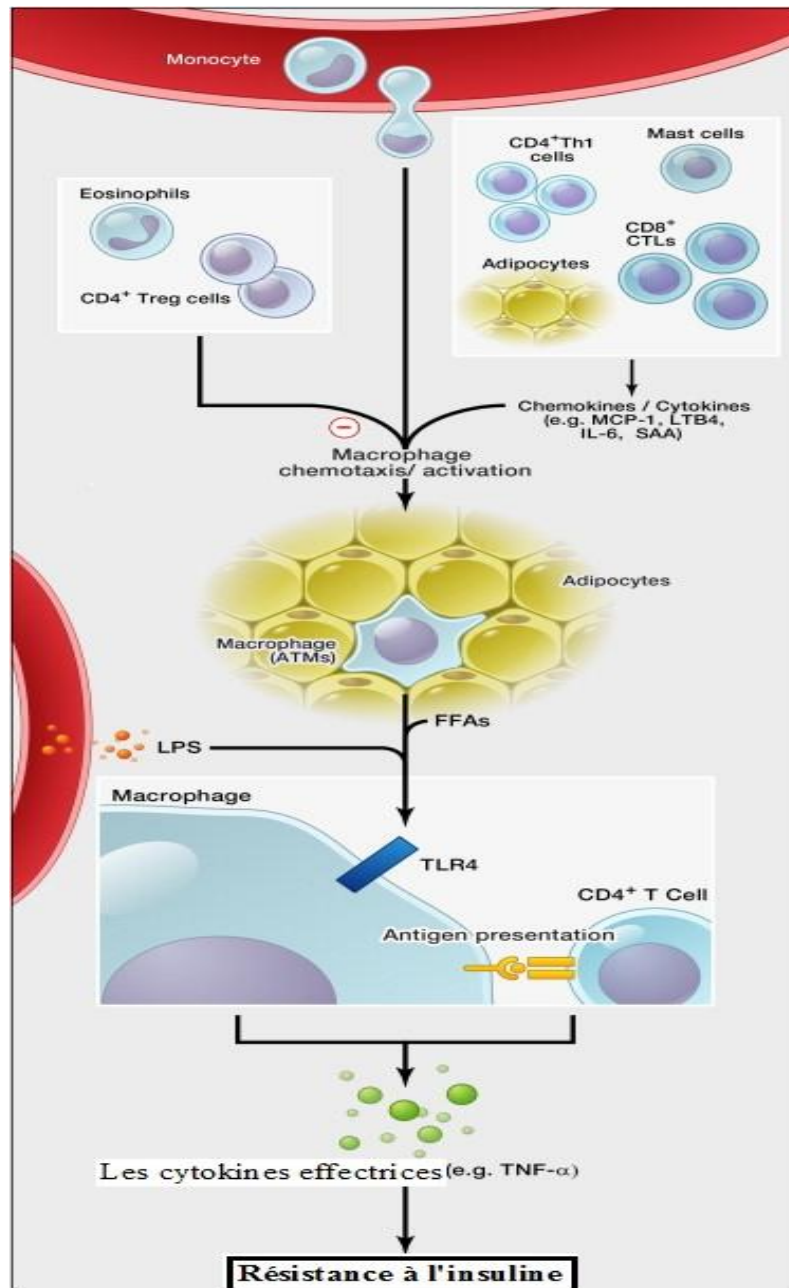


Figure 6 : La réponse immunitaire dans le tissu adipeux chez les obèses (Johnson et Olefsky, 2013).

La libération de chimiokines, telles que MCP-1 et LTB4, facilite le recrutement de macrophages de tissu adipeux inflammatoires (MTA) à partir de monocytes sanguins. Les MTA peuvent détecter des signaux «dangereux», tels que les acides gras libres (AGL) et les lipopolysaccharides (LPS), et produire des cytokines inflammatoires, comme le TNF- α . Les MTA peuvent également impliquer des populations de lymphocytes effecteurs, des cellules CD4 + Th1 et des lymphocytes T cytotoxiques CD8 + (CTL), qui agissent pour améliorer le recrutement MTA et pour compléter la production des cytokines effectrices.

L'adiponectine réprime la résistance à l'insuline et empêche l'inflammation et la progression de l'athérosclérose, mais son niveau sérique est faible chez les individus atteints d'obésité viscérale (Arita et al., 1999). L'adiponectine joue un rôle essentiel dans la pathogenèse de la NASH, en effet celui-ci permet de prévenir et de lutter contre l'accumulation de graisse (Xu et al., 2003), la nécro-inflammation (Hui et al., 2004) et la fibrose hépatique (Kamada et al., 2003).

Une élévation des taux sériques de transaminases est remarquée chez les individus atteints du foie gras (Reid, 2001). L'adiposité centrale, l'hyperleptinémie et l'hyperinsulinémie ont été les principaux déterminants de l'association entre l'obésité et l'activité sérique élevée des ALAT (Ruhl et Everhart, 2003).

En plus du tissu adipeux et du foie, l'intestin est un autre site clé qui se dérègle lors de l'obésité (Johnson et Olefsky, 2013). La digestion des lipides commence dans la cavité buccale par l'exposition à des lipases linguales, qui sont sécrétées par les glandes dans la langue pour débiter le processus de digestion des triglycérides. La digestion se poursuit dans l'estomac par les effets des enzymes linguales et gastriques. L'estomac est également le site principal pour l'émulsification des graisses alimentaires et des vitamines liposolubles. Les émulsions brutes de lipides pénètrent dans le duodénum sous forme de fines gouttelettes lipidiques puis se mélangent à la bile et au suc pancréatique pour subir des changements chimique et physique. L'émulsification se poursuit dans le duodénum avec hydrolyse et micellisation en préparation à l'absorption à travers la paroi intestinale (Figure 7) (Mu et Hoy, 2004 ; Iqbal et Hussain, 2009).

Notre système gastro-intestinal est constamment et transitoirement exposé à l'environnement microbien externe à cause de particules dans l'air et des aliments qui entrent dans les cavités luminales de ce système. Plus de 100 trillions de micro-organismes appelés collectivement le microbiote intestinal sont présent dans le gros intestin (Whitman et al., 2013). La mise en place du microbiote intestinal débute au moment de la naissance ou dans l'utérus pour certains nouveau-nés (Koleva et al., 2015a ; Dominguez et al., 2016). La diversité du microbiote intestinal peut être corrélée directement avec les expositions environnementales postnatales (Kozyrskyj et al., 2011). Le microbiote de l'intestin fournit des métabolites distinctifs et des enzymes codés par un ensemble de gènes unique qui sont environ 150 fois plus grands que leur homologue humain (Qin et al., 2010).

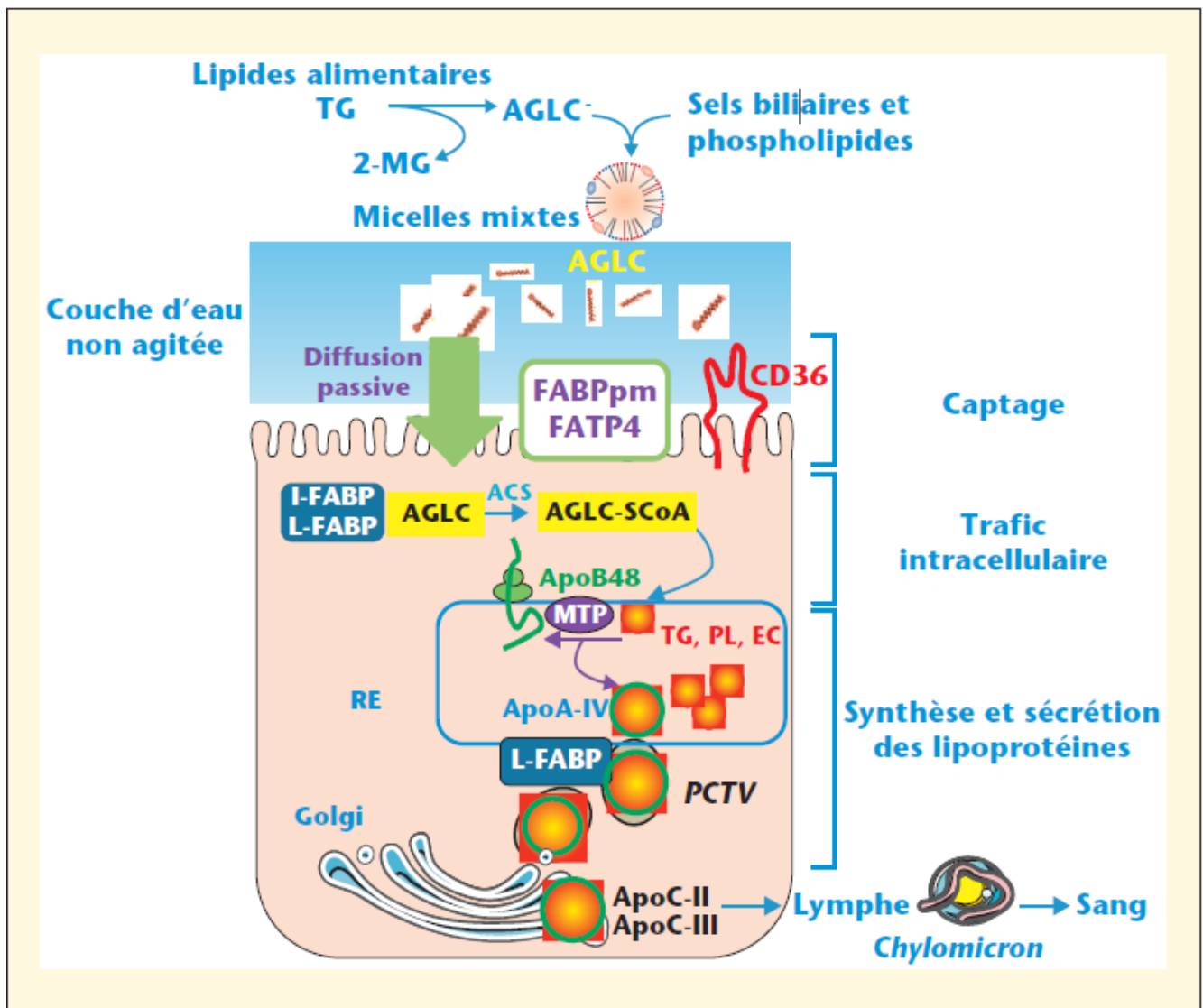


Figure 7 : Principales étapes de l'absorption intestinale des acides gras à longue chaîne (Tran et al., 2012).

AGLC : Acide gras à longue chaîne ; MG : monoglycérides ; TG : triglycérides ; PL : phospholipides ; EC : ester de cholestérol ; LBPs : lipid binding protein ; CD36 : fattyacid transporter ; FATP4 : fattyacid transporter protein 4 ; I-FABP : intestinal fattyacid-binding protein ; L-FABP : liverfattyacid-bindingprotein ; ACS : AcyCoA synthétase ; AGLC-SCoA : AcylCoA ; ACBP :AcylCoA-binding protein ; MTP : microsomal triglyceridetransferprotein ; ApoB48 : apolipoprotéine B48 ; ApoA-IV : apolipoprotéine A-IV ; RE : réticulum endoplasmique.

Au cours des dix dernières années, on a assisté à une augmentation exponentielle des données probantes sur les associations entre la dysbiose du microbiote intestinal et certaines maladies et troubles tels que l'obésité et les allergies (Marchesi et al., 2016).

Alors que l'obésité a été attribuée à l'alimentation occidentale et le mode de vie, le rôle du microbiote intestinal est devenu plus évident. Des études suggèrent que la composition de la flore intestinale chez l'individu sain est différente de celle retrouvée chez l'individu obèse ou diabétique de type 2 (Delzenne et Cani, 2008). Un régime riche en lipides provoquerait des altérations de la composition de la flore intestinale, et notamment une diminution des bifidobactéries et une augmentation des taux plasmatiques de lipopolysaccharides induisant une inflammation systémique, une insulino-résistance et un diabète de type 2 associé à l'obésité (Delzenne et Cani, 2008).

La recherche sur les premiers repères utilisant des souris sans germes et des souris génétiquement obèses a démontré un changement associé à l'obésité dans l'abondance relative de deux embranchements bactériens, les bacteroidetes et les firmicutes. Le rapport firmicutes/bacteroidetes était plus élevé chez les souris obèses comparés aux témoins (Koleva et al., 2015b).

La perturbation de l'écosystème intestinal peut provoquer une inflammation et une hyperperméabilité de la muqueuse intestinale. Cela favorise le passage d'endotoxines bactériennes comme les lipopolysaccharides (LPS). Les LPS vont activer certains récepteurs cellulaires (Toll-like) activant notre immunité innée et ainsi favorisant l'insulino-résistance et l'obésité (Vijay et al., 2010 ; Mathur, 2013 ; Shang et al., 2016) . L'association entre le niveau de LPS et le dosage de l'insuline et des triglycérides a été confirmée chez des patients souffrant de diabète de type 2 et d'obésité (Mbakva, 2015). Ces données suggèrent que l'intestin est une nouvelle cible pour une intervention thérapeutique contre l'obésité et la résistance à l'insuline liée à l'obésité.

II. Obésité, grossesse et stress oxydatif

L'obésité augmente le risque de maladies cardiovasculaires en modifiant négativement le profil lipidique, c'est-à-dire en diminuant les taux de cholestérol HDL et en augmentant les taux de triglycérides plasmatiques (Farnier, 2007). L'accumulation de graisse viscérale est particulièrement importante dans le développement des maladies cardiovasculaires (Poirier et al., 2006).

Le surpoids et l'obésité provoquent une augmentation de la résistance à l'insuline, un hyperinsulinisme en premier temps puis une sécrétion d'insuline réduite par les cellules bêta du pancréas, conduisant à un diabète de type 2 (Abbasi et al., 2002 ; McLaughlin et al., 2004). La grossesse est généralement caractérisée par des modifications physiologiques (endocriniennes et métaboliques) (Catalano et al., 1991) où la progestérone et les œstrogènes jouent un rôle très important (Kumar et Mago, 2012). Chez les femmes enceintes en surpoids ou obèses, il y a un risque élevé que les changements physiologiques se transforment en un état pathologique de diabète gestationnel (Catalano et al., 1999 ; Stupin et Arabin, 2014).

Dans les études d'observation, une étroite corrélation a été trouvée entre le surpoids (IMC 25-29,9 kg / m²) ou l'obésité (IMC \geq 30 kg / m²) et le risque de diabète gestationnel (Athukorala et al., 2010 ; Ovesen et al., 2011). Le diabète gestationnel est présent chez seulement 2,3% des femmes enceintes dans un IMC compris entre 18,5 et 24,9 kg / m², mais aussi chez 9,5% des patients obèses (Weiss et al., 2004). Une méta-analyse a révélé un risque de 3,76 fois plus élevé pour le diabète gestationnel chez les femmes enceintes obèses que chez les non obèses (Torloni et al., 2009). Les processus inflammatoires associés à l'obésité augmentent le risque de développer une insulino-résistance (Challis et al., 2009 ; Wang et Nakayama 2010). Ceci peut provoquer un dysfonctionnement vasculaire, expliquant l'augmentation du risque de pré-éclampsie chez les femmes enceintes souffrant d'obésité (Mangge et al., 2010 ; Roberts et al., 2011).

Une accumulation élevée de tissu adipeux est associée à une réaction inflammatoire induisant la résistance à l'insuline et des troubles cardiovasculaires (Gelsinger et al., 2010). Le tissu adipeux est constitué d'adipocytes (cellules graisseuses) et des cellules du stroma du tissu conjonctif, qui contiennent des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules hématopoïétiques. Le tissu adipeux immature se développe chez le fœtus entre la 14^{ème} et la 16^{ème} semaine de grossesse (Stupin et Arabin, 2014). Les pré-adipocytes se différencient progressivement à partir des agrégats de cellules mésenchymateuses, se développant en lobules adipeux avec vacuoles lipidiques caractéristiques dans le cytoplasme (Poissonnet et al., 1983 ; Martin et al., 1998).

Le tissu adipeux fœtal commence à être visible dans un 1^{er} temps dans la tête et la gorge puis plus tard dans une partie du corps du fœtus ainsi que dans les extrémités supérieures et inférieures (Poissonnet et al., 1984). A environ 28 semaines de grossesse, la formation de tissu adipeux est terminée, y compris le nombre de lobules graisseux. Par la suite, les lobules

adipeux augmentent en taille (hypertrophie). Toutefois, si l'obésité pendant l'enfance se développe, le nombre de cellules graisseuses peut aussi augmenter (hyperplasie) (Knittle et al., 1979). De plus, dans l'obésité extrême à l'âge adulte, le nombre de cellules graisseuses peut encore augmenter (Spalding et al., 2008).

Deux types de tissu adipeux peuvent être différenciés: le tissu adipeux blanc et le brun, qui ont des fonctions spécifiques dans le stockage des graisses, l'activité métabolique et la thermogénèse (Cinti, 2009). Au sein du tissu adipeux (TA) blanc, on trouve deux types de dépôts : le TA viscéral et le TA sous-cutané, qui possèdent des activités métaboliques et des sensibilités à l'insuline très différentes. Le tissu adipeux viscéral (TAV) joue un rôle clé dans le développement du syndrome métabolique (Després et Lemieux, 2006 ; Fischer-Posovszky et al., 2007). En 1993, Hotamisligil et al. ont montré que les cellules adipeuses dans le tissu adipeux des souris produisent le facteur de nécrose tumorale TNF-alpha, et que les souris obèses ont une plus grande expression et des niveaux plus élevés en TNF-alpha. Ils ont également découvert l'association entre la production de TNF-alpha dans le tissu adipeux et la résistance à l'insuline. Seulement un an plus tard, la leptine (le produit du gène ob), a été identifié comme le principal produit sécrété du tissu adipeux (Zhang et al., 1994). Une production excessive de TNF-alpha pendant l'obésité humaine conduit à une inflammation subclinique. Cela peut entraîner une résistance à la leptine provoquant ainsi des altérations métaboliques. (Lago et al., 2007 ; Maury et Brichard, 2010). En outre, des voies de signalisation du métabolisme cellulaire sont fonctionnellement perturbées. Les cytokines anti-inflammatoires telles que l'adiponectine qui paradoxalement réduit l'obésité ainsi que l'interleukine (IL) -10 sont produites dans le TAV (Milan et al., 2002 ; Ronti et al., 2006).

En cas d'obésité, les adipokines et leurs récepteurs sont surexprimés plutôt dans le TAV que dans le TAS (Fain et al., 2004 ; Huber et al., 2008), ce qui explique que le TAV excessif est plus étroitement associé à un syndrome métabolique que le TAS excessif (Demerath et al., 2008). Les adipokines du TAV sont directement absorbées par le foie à travers la veine-porte par drainage. Ainsi, le TAV a une influence directe sur l'homéostasie hépatique de glucose et la sensibilité à l'insuline (Tordjman et al., 2009). Les cytokines pro-inflammatoires dans le tissu adipeux sont positivement corrélés avec la teneur en graisse du foie et la dysfonction artérielle systémique, mais aussi négativement avec la sensibilité à l'insuline (Apovian et al., 2008 ; Poulain-Godefroy et al., 2008). Le TNF-alpha, IL-6, IL-10, la leptine et l'adiponectine sont des adipokines produites à partir du tissu adipeux blanc. Elles circulent dans le sang maternel et jouent un rôle important dans l'obésité en influençant la prise alimentaire et la

dépense énergétique (Staiger et Häring, 2005 ; Ronti et al., 2006 ; Fischer-Posovszky et al., 2007).

Le placenta produit des adipokines semblables à celles du tissu adipeux blanc, à l'exception de l'adiponectine. Cette dernière augmente la sensibilité à l'insuline en stimulant l'activité AMPK, ce qui augmente l'oxydation des acides gras au niveau hépatique et musculaire et diminue leur stockage sous forme de triglycérides. L'adiponectine stimule aussi l'entrée du glucose dans la cellule musculaire et diminue la production hépatique de glucose (Hauguel et al., 2006 ; Challier et al., 2008). Challier et al. (2008) ont démontré que le nombre de macrophages CD14+ et CD68+ dans le placenta chez les femmes obèses était trois fois plus élevé comparés aux femmes de poids normal (les macrophages CD14+ étaient d'une origine maternelle et pas fœtal). Ces macrophages produisent des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha et l'IL-6. Les modifications inflammatoires chez les femmes enceintes obèses provoquent également des augmentations dans les concentrations plasmatiques de la protéine C réactive (CRP) et l'IL-6. (Basu et al., 2011).

Ramsay et al. (2002) ont trouvé des concentrations sériques plus élevés de la leptine, la CRP et IL-6 chez les femmes obèses par rapport aux femmes de poids normal. Ces cytokines pro-inflammatoires sont liées à des niveaux élevés en TNF-alpha et en ARNm d'IL-6 (Challier et al., 2008). Chez les babouins obèses, Farley et al. (2009) ont démontré une infiltration macrophagique importante au niveau du tissu adipeux. Le degré d'obésité est corrélé positivement avec la production des facteurs de transcription, des adipokines et des molécules inflammatoires par les macrophages (Lumeng et al., 2007), ce qui peut entraîner une résistance à l'insuline (Xu et al., 2003 ; Hotamisligil, 2006).

L'obésité viscérale peut provoquer une intolérance au glucose et une insulino-résistance (Ramsay et al., 2002 ; Martin et al., 2009), elle peut également conduire à un diabète gestationnel chez les femmes enceintes (Catalano, 2014). Selon Kirwan et al. (2002) les niveaux de TNF-alpha chez les femmes enceintes peuvent prédire la résistance à l'insuline en fin de grossesse. Les voies de signalisation d'insuline au niveau du tissu adipeux et du muscle squelettique chez les femmes enceintes obèses peuvent être perturbées malgré une tolérance normale au glucose (Colomiere et al., 2009). Les effets négatifs de l'obésité deviennent plus évidents en cas d'intolérance au glucose et d'insulino-résistance (Boomsma et al., 2006 ; Metzger et al., 2008).

Les processus inflammatoires sont étroitement liées à la prévalence de l'hypertension induite par la grossesse ou la pré-éclampsie chez les femmes enceintes obèses (Bodnar et al., 2005). L'obésité maternelle associée au diabète gestationnel et à l'hypertension est donc liée à une réaction inflammatoire dans le tissu adipeux blanc, dans le plasma et le placenta. Cet «état pro-inflammatoire" est censé être le principal mécanisme sous-jacent de la résistance à l'insuline et à l'hypertension chez les femmes enceintes obèses (Catalano, 2014). Les changements hémodynamiques maternels chez les mères obèses comprennent l'hypertension artérielle, l'hémoconcentration, et l'altération de la fonction myocardique (Tomoda et al., 1996). Les troubles hypertensifs sont significativement plus fréquents chez les femmes enceintes obèses que chez leurs homologues minces. Même lorsque le surpoids est modéré, l'apparition de l'hypertension et de la pré-éclampsie est significativement plus élevée en comparaison à des patients témoins (Naeye, 1990 ; Perlow et al., 1992). Chez les femmes obèses, l'incidence de l'hypertension est de 2.2 à 21.4 fois plus élevée que chez les sujets témoins, et la pré-éclampsie se produit 1.22 à 9.7 fois plus souvent (Galtier-Dereure et al., 1995 ; Edwards et al., 1996).

La répartition des graisses sur les différentes parties du corps peut moduler le risque de maladies cardiovasculaires chez les femmes enceintes (Galtier-Dereure et al., 2000). Les troubles de l'hypertension compliquent jusqu'à 10 % des grossesses et sont la deuxième cause de mortalité maternelle dans les pays développés. Nous savons maintenant que la pré-éclampsie et l'éclampsie permettent d'identifier les femmes et les enfants à risque de futures maladies vasculaires, y compris l'hypertension, la coronaropathie, l'AVC, les troubles vasculaires périphériques, le diabète et la néphropathie (Ray et al., 2005 ; Yinon et al., 2010 ; Fleming, 2013).

L'obésité pendant la grossesse est également associée à un risque légèrement plus élevé d'infections des voies urinaires et des troubles thromboemboliques (Garbaciak et al., 1985). D'autre part, l'anémie semble se produire moins souvent chez les femmes enceintes souffrant d'obésité grave que chez leurs homologues de poids normal (Garbaciak et al., 1985 ; Galtier-Dereure et al., 2000).

La grossesse est un état physiologique qui s'accompagne d'une forte demande énergétique et d'une exigence accrue en oxygène à l'origine d'un stress oxydatif (Desai et al., 2003 ; Patil et al., 2007). L'intensité du stress oxydatif s'ajuste à la physiologie dynamique, le poids corporel de la mère et les changements des concentrations sanguines en lipides (Oparaitienė et al.,

2005). Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces oxydantes, telles que les radicaux libres et les peroxydes, et leur élimination par des systèmes de défenses antioxydantes. On distingue les défenses enzymatiques (la catalase et les glutathion peroxydases, les superoxydes dismutases), et les antioxydants non enzymatiques. Il s'agit de composés facilement oxydables présents dans le cytoplasme (glutathion, acide ascorbique) ou dans les membranes cellulaires (α-tocophérol ou vitamine E, β-carotène). Ces molécules ont la propriété de piéger et de détruire les espèces oxygénées réactives (McCord, J.M., 2000 ; Haleng et al., 2007).

Les radicaux libres sont des molécules qui possèdent au moins un électron non apparié dans leur enveloppe extérieure, de ce fait ils sont très réactifs car ils tentent de trouver des électrons dans diverses molécules pour assurer leur stabilité. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) est un terme utilisé pour décrire des formes réactives de l'oxygène, ainsi que des radicaux libres qui sont dérivés de l'oxygène. Des exemples de ERO comprennent l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le monoxyde d'azote (NO), le radical hydroxyle (OH^{\bullet}), le peroxydinitrite (ONOO), l'oxygène singulet (1O_2) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Le peroxyde d'hydrogène n'est pas un radical libre mais il est classé comme une forme réactive de l'oxygène car il ne possède pas un électron non apparié (Finaud et al., 2006 ; Thorin-Trescases et al., 2010).

L'anion superoxyde et le radical hydroxyle sont très instables en comparaison au H_2O_2 qui diffuse librement et possède une durée de vie plus longue. La réactivité d'un radical dépend de sa nature. Ainsi, parmi les radicaux formés chez les êtres vivants, l'anion radicalaire superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) n'est pas très réactif mais constitue un des radicaux précurseurs pouvant être activés en d'autres espèces plus réactives. Sa faible réactivité ($O_2^{\bullet-}$) permet son utilisation par l'organisme comme médiateur régulant des fonctions biologiques.

Par contre, les radicaux comme les peroxydes (ROO^{\bullet}) et le radical hydroxyle (HO^{\bullet}), sont extrêmement réactifs, et ce avec la plupart des molécules biologiques. Le peroxyde d'hydrogène est un oxydant faible et peu réactif en absence des métaux de transition. Cependant, en présence du cuivre cuivreux ou du fer ferreux, le H_2O_2 peut se décomposer en HO^{\bullet} et HO^{\bullet} selon la réaction de Fenton. Le radical HO^{\bullet} a une vitesse de réaction très élevée avec la majorité des molécules, si bien qu'il réagit à l'endroit même où le métal catalyse sa formation (Figure 8) (McCord, 2000 ; Garrel et al., 2007).

L'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) est une autre espèce oxygénée très réactive. C'est une molécule à l'état excité qui peut réagir avec différents accepteurs d'électrons pour produire des peroxydes. L'oxygène singulet n'apparaît que dans des cas particuliers comme lors des processus de photosensibilisation où une molécule excitée transfère son énergie à l'oxygène et l'active en oxygène singulet. Il a pour cible biologique les membranes, les acides nucléiques et les protéines (Figure 8) (McCord, 2000 ; Garrel et al., 2007).

La production des ERO se produit au cours des réactions énergétiques du métabolisme qui se réalise couramment dans la cellule. Les sites spécifiques pour la production des ERO sont les mitochondries et les peroxysomes (Beckman et Ames, 1998). En outre, elles sont produites par des neutrophiles et des macrophages comme un mécanisme de protection contre les corps étrangers, qui est communément appelé la bouffée respiratoire ou oxydatif (Bedard et Krause, 2007). Ces molécules biologiques instables et très réactives ont été soupçonnées d'avoir un effet néfaste sur les composants cellulaires. Cependant, il est devenu évident qu'ils jouent aussi un rôle important dans la signalisation cellulaire, car ils peuvent induire divers processus biologiques (par exemple, la croissance cellulaire et l'apoptose des cellules) en agissant comme des messagers secondaires et par la stimulation de la phosphorylation des protéines et des facteurs de transcription (Figure 8) (Suzuki et al., 1997).

Le système de défense antioxydant correspond à l'ensemble des moyens mis en œuvre pour contrôler l'oxydation et ses effets négatifs. Les antioxydants ont été élégamment définis par Barry Halliwell et John Gutteridge, comme «une substance, qui, lorsqu'elle est présente à des concentrations faibles par rapport à celles d'un substrat oxydable, retarde de manière significative, ou empêche l'oxydation de ce substrat». Les systèmes antioxydants assurent une double ligne de défense et l'on peut schématiquement les scinder en deux grandes familles, selon qu'ils préviennent directement la formation radicalaire (antioxydants primaires) ; ou épurent les ERO (antioxydants secondaires) (Halliwell et Gutteridge, 1989).

Le corps a un système étendu et complexe de défense enzymatique antioxydant en place pour neutraliser les ROS. Le système anti-oxydant enzymatique comprend le superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et le glutathion peroxydase (GPx) (Mateen et al., 2016). Ces protéines fournissent un moyen de briser les espèces radicalaires en produits moins nocifs. Le SOD favorise la dismutation du radical superoxyde du peroxyde d'hydrogène qui peut ensuite être converti en eau soit par la CAT ou la GPx (Finkel et Holbrook, 2000 ; Menon et Goswami, 2007).

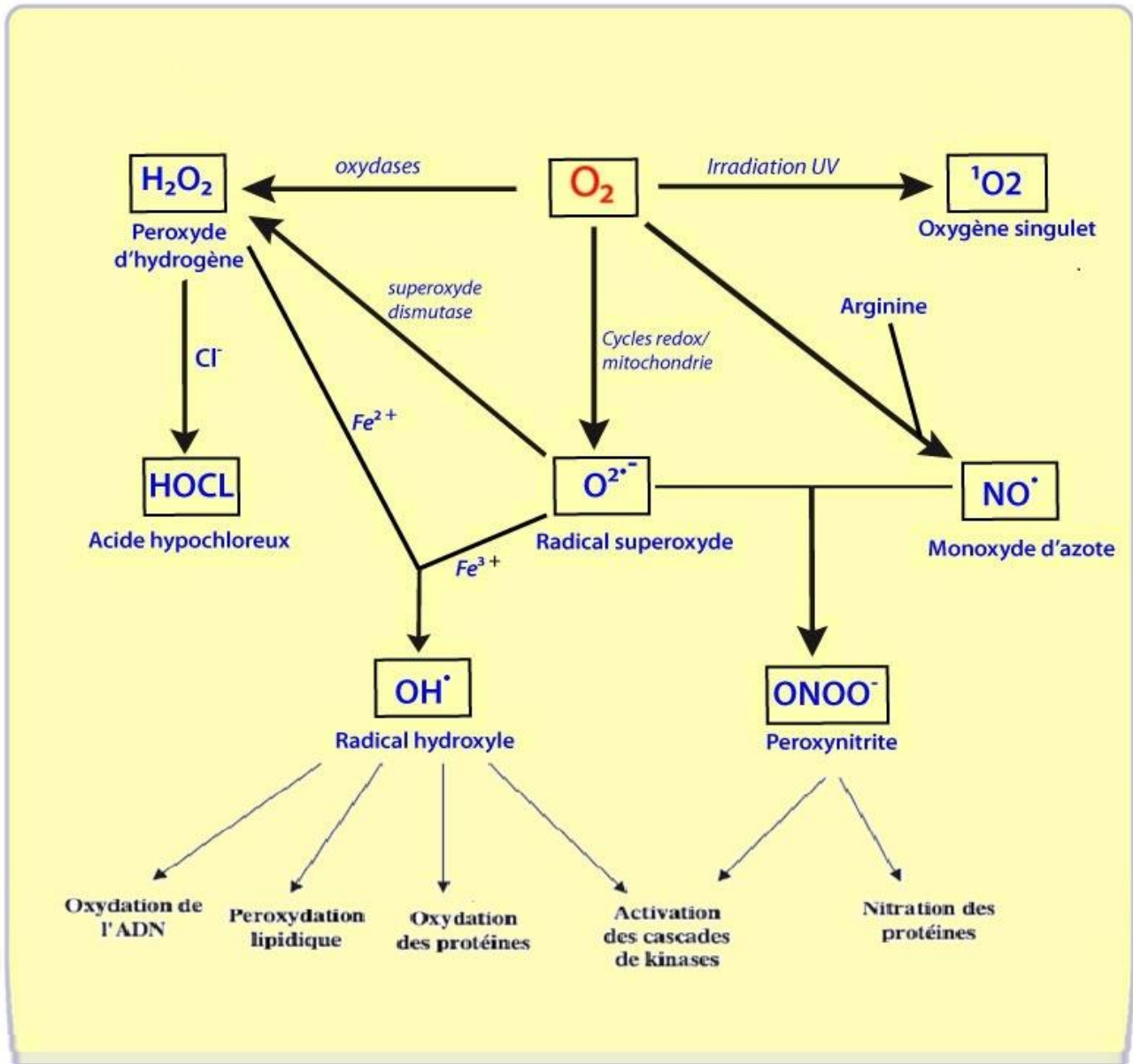


Figure 8 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (Favier, 2003).

En plus de cela, les antioxydants non enzymatiques dérivés de fruits et légumes peuvent être ajoutés à ces défenses (Beckman et Ames, 1998). Ils sont capables de piéger les radicaux libres et sont divisés en molécules liposolubles (Tocophérol, caroténoïdes et les flavonoïdes) et molécules hydrosolubles (le glutathion, l'acide urique et l'acide ascorbique). Dans les situations où ces défenses antioxydantes sont épuisées ou dépassées par les ERO un état de «stress oxydatif» peut se produire (Sies, 1997), et si elle est prolongée et soutenue, les dommages oxydatifs au niveau des protéines, des lipides et de l'ADN peuvent en résulter.

Le principe antioxydant des systèmes non enzymatiques est le suivant: l'antioxydant fournit un électron au radical, lui faisant alors perdre son caractère radicalaire. La molécule antioxydante, nouvellement radicalaire, devrait théoriquement entraîner des réactions d'oxydation en chaîne. Cependant, la particularité de ces piègeurs repose sur leur redoutable stabilité, leur conférant le temps nécessaire pour compléter la réaction d'oxydoréduction ; se régénérer par l'acquisition d'un électron supplémentaire ; ou s'oxyder par la perte d'un deuxième électron. On donne le nom "éboueurs" (*scavenger* dans la littérature anglosaxonne) aux acteurs de ce mécanisme antioxydant (Ham et Liebler, 1995).

Les marqueurs biologiques du stress oxydatif peuvent être classés comme des molécules qui sont modifiées par des interactions avec les ERO dans le microenvironnement cellulaire; et les molécules du système antioxydant qui changent en réponse à une augmentation du stress redox. L'ADN, les lipides (y compris les phospholipides), les protéines et les carbohydrates sont des exemples de molécules qui peuvent être modifiées par un excès des ERO *in vivo* (Figure 9) (Ho et al., 2013). Parmi ces modifications, certains sont connus pour avoir des effets directs sur la fonction de la molécule (par exemple, inhiber la fonction enzymatique), mais d'autres simplement pour refléter le degré de stress oxydatif dans l'environnement local.

La signification fonctionnelle ou le rôle causal de la modification oxydative sur les cellules, les organes et la fonction du système est reconnu comme un facteur déterminant de la validité du marqueur.

D'autres facteurs qui influencent l'applicabilité clinique d'un biomarqueur ERO comprennent la facilité d'obtention d'un échantillon biologique approprié; la stabilité du marqueur biologique dans diverses conditions de stockage et des étapes de préparation des échantillons; et la spécificité, la sensibilité et la reproductibilité du test utilisé pour mesurer la modification (Dalle-Donne et al., 2005).

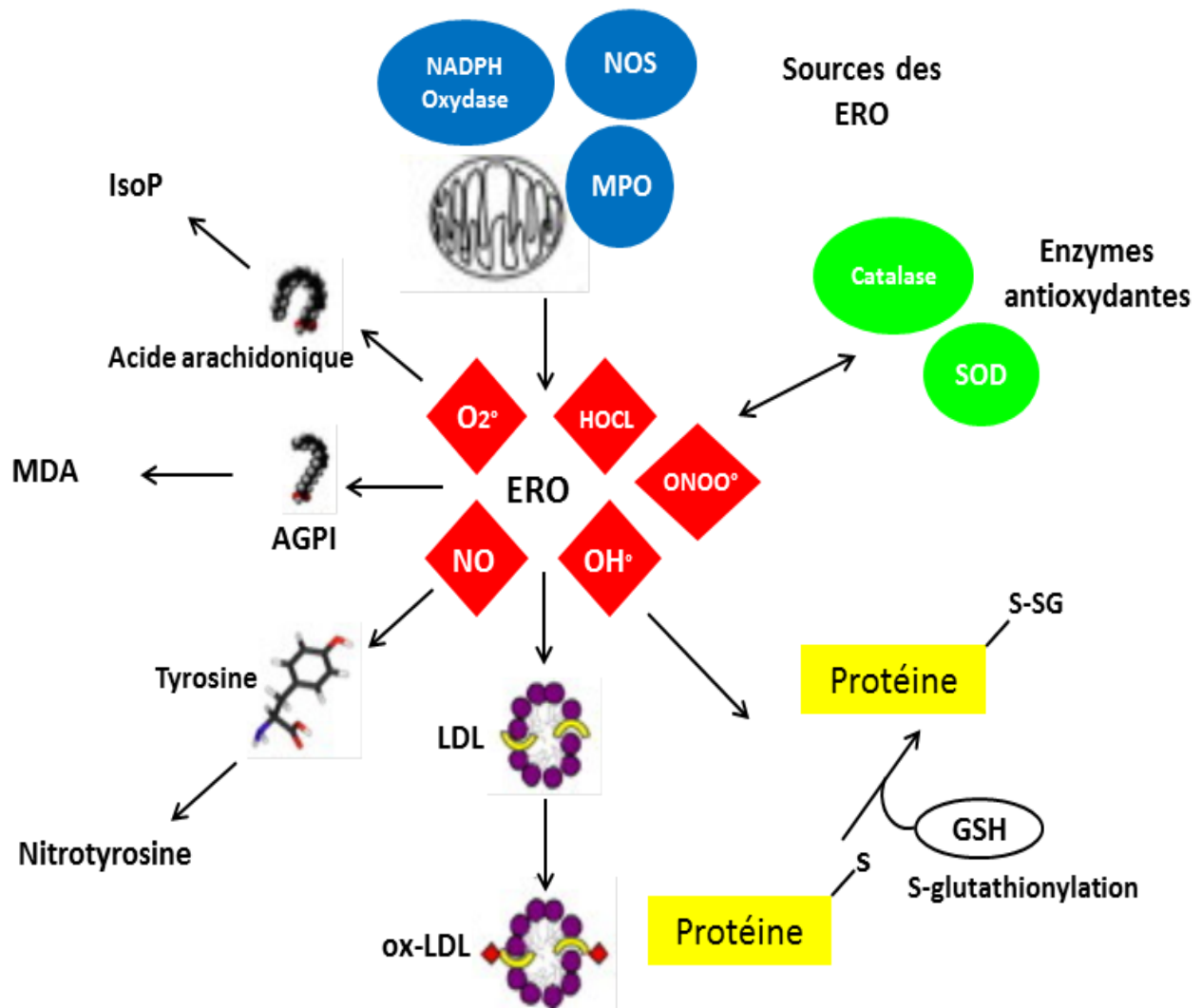


Figure 9 : Schéma représentant les voies de formation des marqueurs biologiques du stress oxydatif (Ho et al., 2013).

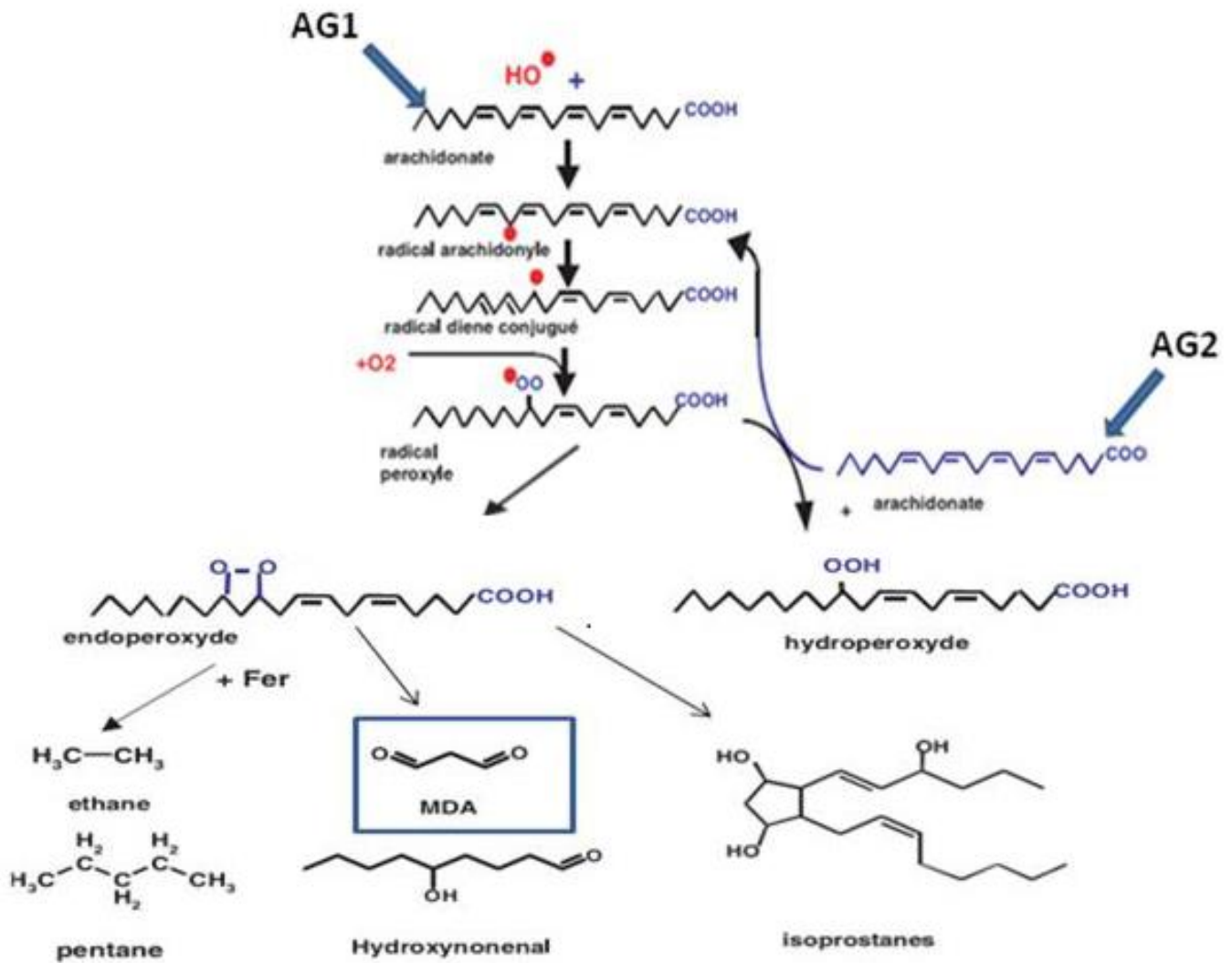
GSH : glutathion réduit, AGPI : acides gras polyinsaturés, MPO: Myéloperoxydase, oxLDL : Oxidizedlow-densitylipoprotein, IsoP: Isoprostanes.

Les lipides sont des cibles sensibles à l'oxydation en raison de leur structure moléculaire abondante avec des doubles liaisons réactives (Porter et al., 1995). Les deux marqueurs les plus étudiés de la peroxydation lipidique sont les isoprostanes (IsoPs) et le malondialdéhyde (MDA). D'autres produits d'oxydation des lipides qui ont été étudiés en tant que biomarqueurs comprennent les hydroperoxydes lipidiques, les produits fluorescents de la peroxydation des lipides, des tests de résistance à l'oxydation et les oxystérols (Figure 10) (Ho et al., 2013).

Le MDA est générée *in vivo* par la peroxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI). Il interagit avec les protéines et il est potentiellement athérogène. La réaction du MDA avec des résidus de lysine génère la formation d'un ou de plusieurs réseaux tridimensionnels de lysine-lysine (Uchida, 2000), qui ont été identifiées dans l'apolipoprotéine B (apo B) des fractions de lipoprotéines à densité basse oxydées (oxLDL), et ont été postulés pour altérer l'interaction entre les LDLox et les macrophages et ainsi favoriser l'athérosclérose (Slatter et al., 2000 ; Ho et al., 2013).

Le MDA est généralement quantifié à partir des échantillons de plasma avec la méthode la plus populaire, un dosage colorimétrique basé sur la réaction entre le MDA et l'acide thiobarbiturique (TBA). Cependant, bien adapté à l'analyse à haut débit, ce test de substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique TBA (TBARS) manque de spécificité pour le MDA, car le TBA peut aussi réagir avec les aldéhydes produisant des composés qui absorbent dans la même gamme que le MDA (Meagher et FitzGerald et al., 2000). Plusieurs kits ELISA pour détecter le MDA sont également disponibles dans le commerce. Ces essais à base d'anticorps sont généralement validés par rapport à la mesure du MDA par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et de démontrer de bonnes performances avec une spécificité améliorée (Bevan et al., 2003 ; Savini et al., 2013). Néanmoins, le MDA reste un indice peu représentatif de la présence d'une peroxydation lipidique puisqu'elle ne représente qu'un pourcent des produits de décomposition des peroxydes lipidiques.

L'oxydation des acides aminés, surtout des acides aminés soufrés et acides aminés aromatiques, entraînent des modifications structurales des protéines, facilitant de ce fait leur agrégation ou leur digestion par les protéases (Squier, 2001). Ces modifications s'accumulent avec l'âge dans de nombreux tissus et altèrent la fonction des organes (Levine et Stadtman, 2001).



Produits terminaux

Figure 10: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (Favier, 2003).

Les protéines peuvent alors soit subir des réticulations par formation notamment de ponts bi-tyrosine détectables par leur fluorescence, soit subir des coupures en cas de forte agression, soit des modifications de certains acides aminés en cas d'agressions modérées. Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques (enzyme, anti-enzyme, récepteur...) et deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases et notamment du protéasome.

Les protéines oxydées deviennent aussi très hydrophobes, soit par suppression de groupements amines ionisables, soit par extériorisation de zones hydrophobes centrales. Elles vont alors former des amas anormaux dans ou autour des cellules. Ces amas, associés aux lipides, forment des dépôts de lipofuscine caractéristiques des tissus chez les sujets âgés. Les deux principaux marqueurs biologiques de l'oxydation des protéines sont la formation de carbonyles protéinés et de groupes nitrotyrosines. Les carbonyles protéinés sont formés lorsque les espèces réactives à l'oxygène attaquent les résidus d'acides aminés. Histidine, proline, arginine et lysine sont particulièrement prédisposées à cette attaque (Savini et al., 2013). Les protéines carbonylées sont considérées comme un indice d'oxydation de la protéine. Étant donné que Levine et ses collègues (1994) ont démontré que les protéines carbonylées peuvent être transformés en dérivés avec 2, 4-dinitrophénylhydrazine (2, 4-DNPH) pour former un groupe 2,4-dinitrophényle, qui peut être détectée par l'utilisation d'un anticorps spécifique (anti-DNP), un test immuno-enzymatique (ELISA) et le Western blot sont utilisés pour fournir une mesure quantitative et qualitative de l'oxydation des protéines, respectivement (Shacter et al., 1994; Aldred et al, 2004).

L'oxydation et la glycation des LDL et des phospholipides jouent un rôle central dans la pathogenèse de l'athérosclérose (Tsimikas, 2006). L'oxydation des LDL peut se produire de manière non enzymatique, ou peut être catalysée par des enzymes telles que la 12/15-lipoxygénase. La Formation des oxLDL se produit principalement dans les parois vasculaires où elles sont reprises par les macrophages via les voies des récepteurs scavenger pour former des cellules spumeuses (foamcells). L'accumulation des oxLDL dans les parois vasculaires stimule les cellules endothéliales pour produire des cytokines pro - inflammatoires, y compris des molécules d'adhésion telles que la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1), la molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) et endothélial sélectine (E - sélectine) (Mertens et Holvoet, 2001). L'oxLDL est maintenant plus fréquemment détectée en utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques qui reconnaissent directement des épitopes

spécifiques à oxydation uniques. Il y a actuellement 3 ELISA plasmatiques d'oxLDL disponibles pour la recherche (et non cliniques) (Tsimikas, 2006).

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène. Au bas mot, cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par OH° peuvent être générées. Parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra-caténaux, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (Cadet et al., 2002). Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées : 8 oxo guanine, 8 nitro guanine, formamidopyrimidine, 8 oxo adénine, formimido uracile, 5 hydroxy cytosine, 5 hydroxy méthyl uracile, thymine diol, oxazolone. Le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin (Figure 11) (Favier, 2003).

Les conséquences biologiques du stress oxydant seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire. De légers stress augmenteront la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion, des stress moyens faciliteront l'apoptose, alors que de forts stress provoqueront une nécrose tandis que des stress violents désorganiseront la membrane cellulaire, entraînant ainsi des lyses immédiates. De nombreuses autres anomalies biologiques sont induites par le stress oxydant : mutation, carcinogenèse, malformation des fœtus, dépôt de protéines anormales, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt de lipides oxydés, immunosuppression (Favier, 2003).

Le stress oxydatif est impliqué dans de nombreuses maladies, pour certaines cela représentera « la » ou « l'une » des causes, pour d'autres une des conséquences. D'une part, il représente un des facteurs potentialisant la genèse de maladies plurifactorielles telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, les rhumatismes, l'obésité, l'asthme, le SIDA, le cancer, les maladies neurodégénératives (Zou et al., 2008 ; Mateen et al., 2016).

Mais, le stress oxydant joue également un rôle dans l'apparition de plusieurs facteurs athérogènes tel que l'augmentation de la résistance à l'insuline, l'activation des cellules endothéliales libérant des médiateurs pro oxydants (prostacycline, cytokine, facteur de fibrinolyse, superoxyde, NO), ainsi que l'augmentation de la prolifération des fibres lisses.

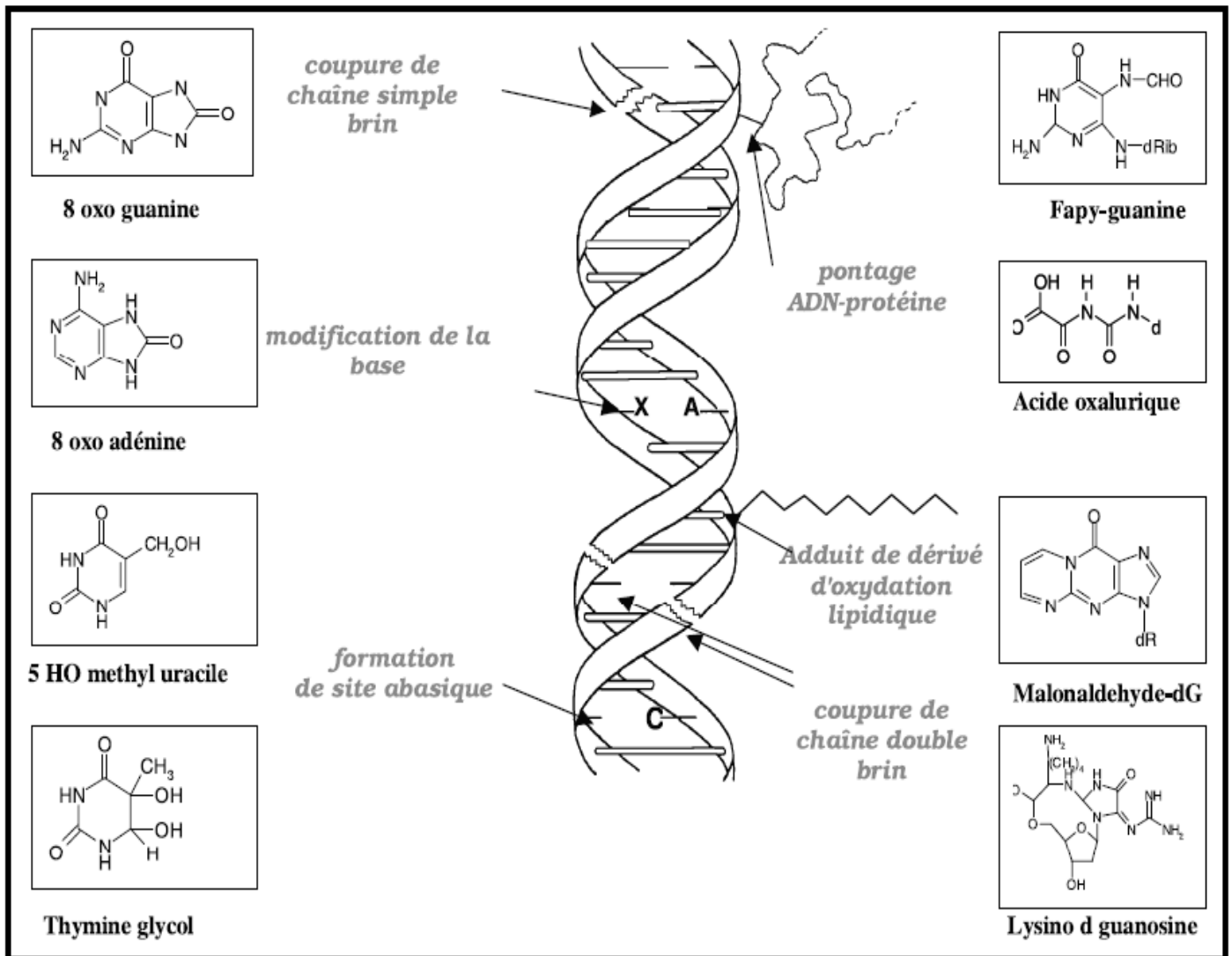


Figure 11: Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 2003).

Un facteur de risque découvert récemment, l'homocystéine, voit son action liée en partie à la génération de radicaux libres au cours de son métabolisme (Favier, 2003). Un grand nombre d'études ont montré que les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont impliqués dans la pathophysiologie de nombreuses maladies, y compris la polyarthrite rhumatoïde (PR) (Biemond et al., 1984 ; Mateen et al., 2016). Des niveaux élevés en oxLDL semblent également être un facteur prédictif de la maladie coronarienne chez les hommes apparemment en bonne santé (Ho et al., 2013).

Les ERO sont des espèces chimiques très réactives qui ont le potentiel d'endommager les lipides, les protéines et l'ADN dans des tissus articulaires. Dans des conditions normales, la production des ERO est contrôlée par une variété de système de défense antioxydant présent dans le corps. La défense anti - oxydant non enzymatique comprend de la vitamine A et C ainsi que le glutathion réduit (GSH), tandis que des antioxydants enzymatique comprennent la superoxyde dismutase (SOD), la catalase, la glutathion peroxydase (GPx), de la glutathion réductase (GSR) et glutathione-S-transférase (GST). Le déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants est en partie causé soit par l'augmentation des réactions d'oxydation ou comme résultat d'un système de défense antioxydant insuffisants contre le stress oxydatif (Ozturk et al., 1999 , Mateen et al., 2016). Si ces ERO ne sont pas piégées correctement, il peuvent endommager les macromolécules biologiques (Jaswal et al., 2003 ; Mahajan et Tandon, 2004).

Le métabolisme de l'oxygène (O_2) joue un rôle fondamental dans le développement normal du placenta ainsi que la croissance du fœtus (Jauniaux et Burton, 2016). La grossesse est une période généralement caractérisée par un stress oxydatif accru associé à une inflammation (Fialová et al., 2006). Ces effets indésirables de la grossesse sont liés à des déficits de la structure et / ou de la fonction placentaire (Chaddha et al., 2004).

Les modifications hormonales au cours de la grossesse induisent des altérations du métabolisme lipidique et sont accompagnées par des variations significatives du statut oxydant / antioxydant (Bukhari et al., 2011). Leal et al. (2011) ont montré une augmentation dans l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) et de la catalase, une diminution du taux d'acide ascorbique (vitamine C), ainsi qu'une élévation en malondialdéhyde (MDA) et en protéines carbonylées chez les femmes enceintes comparées aux femmes non enceintes. Le stress oxydatif et l'inflammation sont encore plus élevés lors des complications liées à la

grossesse telles que la pré-éclampsie, le diabète gestationnel, la naissance prématurée et lors des grossesses compliquées par l'obésité maternelle (Ilekis et al., 2016).

Les femmes enceintes obèses sont plus susceptibles de rencontrer des complications lors de la grossesse (Heslehurst et al., 2008). L'accumulation de graisse et l'hyperlipidémie sont les deux principaux changements dans le métabolisme lipidique associés à la grossesse (Herrera et Ortega-Senovilla, 2010). Une anomalie du métabolisme lipidique liée à l'obésité pendant la grossesse pourrait augmenter le niveau du stress oxydatif (Herrera et Ortega-Senovilla, 2010).

Un stress oxydatif excessif est préjudiciable pour la santé maternelle. La mauvaise adaptation fonctionnelle du système antioxydant peut renforcer la lésion cellulaire et exacerber les risques du développement des maladies chroniques (Cottrell et Ozanne, 2008). Il peut entraîner chez les femmes enceintes obèses un changement dans la sensibilité à l'insuline, une oxydation des lipoprotéines, des altérations lipidiques et des maladies comme le diabète et l'athérosclérose (Malti et al., 2010). Ces altérations peuvent également entraîner des complications chez le fœtus et le nouveau-né (Malti et al., 2014). En effet, le stress oxydatif a également été identifié comme un facteur contribuant dans les mécanismes épigénétiques (Crane et al., 2009 ; Heerwagen et al., 2010).

III. Obésité infantile et stress oxydatif

L'obésité infantile est un problème majeur de santé publique dans les pays développés et devient également un problème dans de nombreux pays en développement (Lobstein et al., 2004), avec un risque de rester obèse jusqu'à l'âge adulte qui est très élevé (Whitaker et al., 1997). Les enfants obèses ont, une mauvaise qualité de vie liée à la santé (Schwimmer et al., 2003 ; Williams et al., 2005), un risque accru d'avoir des troubles métaboliques et des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (Katzmarzyk et al., 2004 ; Freedman et al., 2009) ainsi que des problèmes psychologiques et sociaux (Janssen et al., 2004 ; Puhl et al., 2013).

Chez l'enfant et l'adolescent, les valeurs de courbes d'IMC varient en fonction du genre et de l'âge, elles sont présentes dans les carnets de santé depuis 1995, et permettent de suivre l'évolution de la corpulence au cours de la croissance (Tableau 3).

Plusieurs facteurs de risque prénataux peuvent provoquer l'obésité infantile. Parmi ces facteurs on peut citer les facteurs épigénétiques. Le terme épigénétique désigne l'ensemble des modifications chimiques qui affectent le génome et modulent l'état de transcription des gènes. Ces modifications sont héréditaires au cours des divisions cellulaires sans aucun

changement de la séquence d'ADN (Williams, 2013). L'héritabilité de l'obésité commune a été confirmée et se situe entre 25 % et 55 % dans les études familiales, entre 50 % et 80 % chez les jumeaux et entre 10 % et 30 % chez les enfants adoptés (Walley et al. 2009). Les modulations épigénétiques délétères liées à l'environnement fœtal et post-natal pourraient influencer de manière significative le risque d'obésité durant l'enfance mais également à l'âge adulte (Vickers et al., 2007). Ces modulations épigénétiques pourraient être transmises à la descendance. Cependant, il semblerait que certaines d'entre elles puissent être réversibles surtout au cours de la vie fœtale, ce qui ouvre des perspectives encourageantes en termes de prévention et de traitement de l'obésité (Tompkins et al., 2012).

L'environnement nutritionnel et hormonal de la mère durant la vie fœtale joue un rôle très important dans les modulations épigénétiques de son bébé. Ces modifications qui semblent en partie réversibles, influenceraient les mécanismes hormonaux, neuronaux et autocrines contribuant à l'équilibre énergétique, pouvant conduire à terme à une obésité (Taylor et Poston, 2007). La nutrition durant la grossesse a un effet important sur l'expression génique fœtale. Pendant la grossesse, l'utérus représente le premier endroit de contact entre l'enfant et l'environnement, le fœtus interagit largement avec le métabolisme de la mère et en est affecté. Le début de grossesse lors de la différenciation des centres hypothalamiques de la faim et de la satiété, est la première période critique. La deuxième période est au cours du troisième trimestre, à partir de la 38ème semaine d'aménorrhée pendant laquelle se produit la différenciation et la prolifération des adipocytes (Junien et al., 2005). Une suralimentation peut provoquer l'hyperplasie du tissu adipeux. La mal-nutrition durant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse est significativement corrélée à une majoration de la prévalence de l'obésité. Ces perturbations sont maintenues après la naissance et prédisposent aux désordres métaboliques dans la vie future (Junien et al., 2005).

Les facteurs génétiques n'ont pas une expression phénotypique obligatoire, mais dans la majorité des cas ne font que déterminer la prédisposition des individus à prendre du poids (gènes de susceptibilité) dans un environnement donné (interaction entre le génotype et l'environnement). L'impact de l'IMC des parents sur la gravité de l'obésité chez les enfants est plus important à long terme (durant l'adolescence) que pendant l'enfance (Svensson et al., 2011).

Le surpoids et l'obésité parentale notamment de la mère en début de grossesse est un autre facteur de risque pour l'obésité infantile. L'obésité maternelle est inextricablement liée à des

mauvaises conséquences sur la santé de la mère et ses enfants (Williams et al., 2014). La période périnatale est une période critique du risque. Contrôler le poids maternel pendant la préconception, la grossesse et le post-partum offrira des avantages tout au long de la vie sur la santé maternelle et celle de sa progéniture (Williams et al., 2014). Les enfants nés de parents obèses ont plus de risque de devenir obèses que ceux dont les parents ne le sont pas (Linares et al., 2016). Le surpoids d'au moins un des deux parents est un facteur fortement associé au risque de surpoids ou d'obésité chez la descendance à l'âge de l'adolescence (Thibault et al., 2010).

Aussi, Le Campus National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) indique que la prise de poids usuelle pendant la grossesse est de 500 g / mois au 1^{er} trimestre, 1 kg / mois au 2^e trimestre, et 2 kg / mois au 3^e trimestre, soient 9 à 12 kg sur l'ensemble de la grossesse. Une prise de poids > 10 kg au 6^e mois est jugée excessive. Ces chiffres sont à moduler en fonction du BMI (CNGOF, 2006). Le gain de poids gestationnel excessif est lié à plusieurs complications maternelles et fœtales, y compris le diabète gestationnel, la programmation intra-utérine de la résistance à l'insuline, le développement de l'obésité et d'un stress oxydatif chez la descendance (Westermeier et al., 2014).

Une étude récente a montré que le gain de poids excessif chez la mère durant la grossesse est lié à un surpoids chez leurs filles même à l'âge de 40 ans (Houghton et al., 2016). Deierlein a démontré à travers son étude réalisée sur des femmes enceintes, que l'IMC avant la grossesse n'était pas corrélé à la taille des nourrissons (Deierlein et al., 2011).

Par ailleurs, le diabète gestationnel est associé à un risque très élevé d'excès pondéral chez l'enfant (Gillman et al., 2003). La glycémie de la mère lors de la grossesse, augmente le risque d'obésité chez les enfants de 5 à 7 ans même après ajustement sur les facteurs de confusion (Hillier et al., 2007). Le mécanisme incriminé pourrait reposer sur des modulations épigénétiques induisant une modification de la composition corporelle et une adaptation de la fonction pancréatique générant un hyperinsulinisme chez le fœtus (Silverman et al., 1998). La progéniture issue d'une grossesse diabétique a un grand risque de développer une obésité et des anomalies dans le métabolisme du glucose durant l'enfance, l'adolescence, et l'âge adulte (Metzger, 2007). La principale conséquence sur les descendances d'une grossesse accompagnée du diabète maternel semble être la macrosomie, comme il est communément connu que l'exposition intra-utérine à l'hyperglycémie augmente le risque de programmer des descendants avec du diabète et / ou de l'obésité à l'âge adulte. Cette programmation fœtale

liée à un milieu diabétique intra-utérin, est nommé comme « *mémoire métabolique* » (Yessoufou et Moutairou, 2011).

La macrosomie à la naissance est associée à un risque accru de développer des complications à long terme chez l'enfant, comme la résistance à l'insuline, le diabète, l'obésité et l'hypertension (Huang et al., 2007). La macrosomie fœtale est définie comme un poids de naissance d'un nouveau-né supérieur au 90e percentile d'une courbe de référence d'une population après ajustement du sexe et d'origine ethnique (Luhete et al., 2016), et se produit dans environ 1-10% de toutes les naissances avec 1-2% des nouveau-nés ayant le poids de naissance égale à 4,500 kg ou plus (Ornoy, 2011). La macrosomie fœtale est un facteur de risque pour le développement de l'obésité plus tard dans l'enfance, malgré l'absence du diabète maternel/gestationnel (Sparano et al., 2013). Un indice de masse corporelle élevé à la naissance est associé avec un rapport entre masse grasse et masse maigre élevé à 9 ans (Rogers et al., 2006).

L'hypotrophie fœtale représente un autre facteur de risque pour l'obésité infantile. Elle est associée non seulement à des complexes et des problèmes d'adaptation postnatale dans la période néonatale, mais aussi à de nombreuses maladies qui se produisent plus tard dans la vie, comme la dyslipidémie, l'obésité abdominale, l'hypertension et l'hyperglycémie (Mumdzhev et Slancheva, 2013). La notion d'hypotrophie se réfère au faible poids de naissance; pour une grossesse à terme, l'hypotrophie correspond à un poids de naissance inférieur à 2500 grammes selon l'OMS (WHO, 1979). Une étude a montré que les enfants nés de petit poids suivis jusqu'à l'âge de 30 ans ont une augmentation de l'IMC plus importante, aboutissant à une masse grasse plus importante, en particulier au niveau abdominal (Leger et al., 1998).

D'autre part, la relation entre le tabagisme maternel et le risque de surpoids infantile est bien établie. La fumée du tabac contient plus de 4000 produits chimiques différents qui rend difficile d'élucider les mécanismes par lesquels l'exposition au tabagisme peuvent augmenter la taille du corps durant l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte (Harris et al., 2013). Les rats exposés avant la naissance à la nicotine ont une augmentation de la graisse du corps (Gao et al., 2005) et du poids (Newman et al., 1999) faisant de la nicotine un candidat possible. La nicotine pendant la grossesse, peut influencer la taille du corps du fœtus à travers la programmation de l'axe hypothalamo-hypophysaire fœtale (McDonald et al., 2006) ou l'altérations de la fonction pancréatique (Bruin et al., 2008) et le contrôle de l'appétit (Oken

et Gillman, 2003). L'exposition intra-utérine aux produits de la fumée de cigarette inhalée par la mère pendant la grossesse est un facteur de risque pour développer l'obésité infantile (Gorog et al., 2011). Les enfants dont la mère a fumé pendant la grossesse ont des niveaux plus élevés d'adiposité que les enfants de non-fumeurs (Li et al., 2016). Cela persiste à l'adolescence et à l'âge adulte (Harris et al., 2013). Une méta-analyse, incluant 39 études de 236 687 enfants de l'Europe, l'Australie, l'Amérique du Nord, l'Amérique du Sud et l'Asie, démontre une association entre le tabagisme maternel prénatal et le surpoids chez les enfants (Rayfield et Plugge, 2016).

En outre, le statut socioéconomique de la famille est associé au surpoids et à l'obésité chez l'enfant (Wang et al., 2002 ; Murasko, 2009). Cependant, les voies reliant le statut socioéconomique (SSE) avec le surpoids et l'obésité peuvent être fortement conditionnées par le stade de développement économique d'un pays. Par exemple, une relation inverse entre le SSE et l'obésité est généralement observée chez les enfants dans les pays développés (Ball et Crawford, 2005), alors que dans de nombreux pays en développement, le surpoids et l'obésité sont plus fréquents chez les élites socio-économiques (Sobal, 1991 ; Wang et al., 2002 ; Jones-Smith et al., 2011).

L'obésité maternelle a plusieurs complications sur la descendance. Son impact sur le fœtus a été étudié dans plusieurs populations, et une gamme d'effets indésirables ont souvent été signalés tels que: la macrosomie (Catalano et Ehrenberg, 2006 ; Yu et al., 2013), la dystocie de l'épaule (Owens et al., 2010), les malformations congénitales (Stothard et al., 2009 ; Owens et al., 2010), l'accouchement prématuré (Sebire et al., 2001 ; Callaway et al., 2006), la mortinatalité (Chu et al., 2007) et la mortalité néonatale précoce (Cedergren, 2004). Le surpoids ou l'obésité maternelle affecte la croissance du fœtus provoquant ainsi un poids de naissance élevé et augmentant le risque d'une macrosomie (Yu et al., 2013 ; Flores et Lin, 2013). Le régime alimentaire de la mère et son état nutritionnel pendant la grossesse ont un impact critique sur la croissance intra-utérine et le poids de naissance. Dans les pays développés, le poids de naissance a globalement augmenté de 126 g au cours des 20 à 30 dernières années. En conséquence, le taux de macrosomie a augmenté de 25% par décennie (Harder et Plagemann, 2004 ; Sewell et al., 2006) de sorte que les causes épigénétiques sont censées être le mécanisme sous-jacent. Quel que soit le poids pré-conceptionnel, le gain de poids pendant la grossesse est corrélée positivement avec le poids de naissance (Galtier-Dereure et al., 2000 ; Bergmann et al., 2003).

Tableau 3 : Valeurs d'IMC pour définir le surpoids et l'obésité chez les enfants et les adolescents selon l'International Obesity Task Force (IOTF) (Cole et al., 2000).

Âges	Garçons		Filles	
	Surpoids	Obèses	Surpoids	Obèses
5	17,5	19,4	17,2	19,2
6	17,7	20,0	17,3	19,8
7	18,0	20,8	17,8	20,6
8	18,5	21,7	18,3	21,7
9	19,1	22,7	19,1	22,8
10	19,7	23,8	19,9	24,1
11	20,5	24,8	20,8	25,3
12	21,2	25,9	21,7	26,5
13	21,9	26,8	22,5	27,6
14	22,7	27,7	23,3	28,6
15	23,4	28,5	24,0	29,3
16	24,0	29,1	24,5	29,7
17	24,5	29,5	24,8	29,8
18	25,0	30,0	25,0	30,0

L'augmentation du poids de naissance chez les enfants de mères obèses semble être le résultat de l'augmentation de la masse grasse, plutôt que la masse maigre, ce qui suggère que l'environnement métabolique in utero affecte principalement la croissance de la masse grasse, pas celle de la masse maigre (Sewell et al., 2006). De nombreuses études ont montré que l'obésité maternelle est associée à la masse grasse néonatale, soit elle est estimée par des mesures d'épaisseur du pli cutané (Catalano et al., 2009), TOBEC (Sewell et al., 2006), DEXA (Harvey et al., 2007), la résonance magnétique (Modi et al., 2011) ou par la pléthysmographie à déplacement d'air (Hull et al., 2008). Récemment, Modi et al., (2011) ont montré que l'augmentation de l'IMC maternel est associée aussi avec l'augmentation de la teneur en lipides abdominale et intra-hépatocellulaire chez la progéniture néonatale. En outre, la progéniture de mères obèses semble avoir déjà une résistance accrue à l'insuline à la naissance (Catalano et al., 2009).

De même, les études animales ont montré que non seulement le surpoids et l'obésité maternelle, mais aussi la nutrition pendant la grossesse a un impact considérable sur la progéniture: les femelle de macaques japonais enceintes qui ont reçu soit une haute teneur en matières grasses (35% de matières grasses) ou un régime alimentaire normal (13% de matières grasses) pendant la grossesse ont montré des différences dans le microbiote juvénile du tractus gastro-intestinal au cours de la première année de vie (Prince et al., 2014). La bactérie *Campylobacter* n'était pas détectable dans le microbiote juvénile après un régime très riche en graisses. Ces changements ont été très stables et ne pouvaient même pas être corrigées après la naissance par un régime alimentaire normal (Prince et al., 2014).

L'obésité maternelle et un régime alimentaire riche en graisses pendant la grossesse semblent conduire à une mal-programmation du métabolisme des acides gras hépatique provoquant une augmentation de la lipogenèse et de l'obésité chez les enfants (Stupin et Arabin, 2014). Aussi, une étude récente a montré que les enfants nés de mères obèses et diabétiques ont des risques élevés de développer plusieurs cancers infantiles (Contreras et al., 2016).

Les lipases placentaires tels que la lipoprotéine lipase (LPL) et de la lipase hormonosensible (LHS) sont impliqués dans le transfert de lipides de la mère au fœtus (Barrett et al., 2014). La suralimentation maternelle augmente les activités de la LPL et la LHS chez la progéniture (Benkalfat et al., 2011). Durant la grossesse, les acides gras de la circulation sanguine maternelle sont présents soit sous forme libre (AGL) lié à l'albumine ou sont incorporés dans les lipoprotéines à partir de laquelle ils peuvent être dissociés par la lipoprotéine lipase

placentaire (LPL). Ces acides gras peuvent alors être transférés au fœtus par simple diffusion ou par des protéines de transport (Herrera et al., 2006). L'obésité maternelle provoque une augmentation dans l'activité de la LPL et LHS, ce qui signifie une augmentation des acides gras libres et triglycérides chez le fœtus qui peut se traduire par des maladies plus tard (Dubé et al., 2012 ; Benkalfat et al., 2011).

Un grand nombre d'études ont liées l'augmentation de l'IMC maternel avec le surpoids et l'obésité chez la progéniture au cours de l'enfance ou l'âge adulte (Laitinen et al., 2001 ; Stamnes-Kjøpp et al., 2012). Une méta-analyse récente, y compris quatre études avec des données dichotomiques suffisantes pour l'IMC de la préconception et le surpoids/obésité de la descendance pendant l'enfance, estime que l'obésité maternelle est associée à un risque trois fois plus élevé (RO 3,06) avec le surpoids ou l'obésité pendant l'enfance (Yu et al., 2013). En ce qui concerne les études sur les implications de l'obésité maternelle sur les résultats néonataux, un grand intérêt pour la composition corporelle de la progéniture affectée au cours de la vie plus tard, est également présent (Tanvig, 2014). Encore une fois, de nombreuses études ont montré de façon constante que l'augmentation de l'IMC avant la grossesse maternelle est associée à une augmentation de la masse grasse chez la descendance, ces associations ont été rapportées depuis la petite enfance jusqu'à l'âge adulte (Blair et al., 2007 ; Mingrone et al., 2008 ; Labayen et al., 2010).

En outre, les effets de l'obésité maternelle sur le profil métabolique de la descendance ont été rapportés, avec des études montrant des associations entre l'IMC maternel et l'augmentation de la pression artérielle (Lawlor et al., 2004 ; Fraser et al., 2010), la résistance à l'insuline (Boney et al., 2005) et la dyslipidémie (Bekkers et al., 2011) dans l'enfance, ainsi que des indices du syndrome métabolique (Hochner et al., 2012) ou le diabète de type 2 (DT2) (Juonala et al., 2013) chez le jeune adulte. Une étude récente chez plus de 37.000 adultes a même suggéré des associations entre l'obésité maternelle et un risque accru de maladies cardio-vasculaires à long terme et toute cause de mort chez la descendance (Reynolds et al., 2013). Aussi nous retrouvons chez les enfants, des risques accrus de troubles apparemment sans rapport avec l'IMC, telles que l'asthme (Reichman et Nepomnyaschy, 2008 ; Pike et al., 2013), des problèmes cognitifs neuro développementaux ainsi que des troubles déficitaires de l'attention (Rodriguez et al., 2008 ; Hinkle et al., 2012) ont également été lié à l'obésité maternelle.

Les résultats épidémiologiques des études cliniques et d'expérimentation animales indiquent l'impact de la nutrition au cours du développement pré-natal et post-natal ainsi que son impact sur l'apparition du surpoids, de l'obésité, de diabètes type 2 et des maladies cardiovasculaires dans la vie plus tard (Plagemann, 2005 ; Plagemann et al., 2008). L'état métabolique pendant la grossesse et le type de nutrition durant la période néonatale (par exemple, l'allaitement maternel) peuvent tous les deux avoir des conséquences négatives ou positives chez l'enfant ainsi qu'à l'âge adulte (Harder et al., 2010 ; Plagemann, 2011 ; Plagemann et Harder, 2011 ; Stupin et al., 2011).

Dörner et Mohnike ont démontré que le DT2 est transmis plus fréquemment à partir de la lignée maternelle que de la lignée paternelle (Dörner et Mohnike 1976). Ils ont développé le concept de la programmation périnatale et ont établi une tératologie fonctionnelle (Dörner, 1975). Dans les années 1990, Hales et Barker décrivent le concept d'«origine prénatale des maladies d'adulte» chez les fœtus et les nouveau-nés ayant un retard de croissance (Hales et Barker 1992).

Des études épidémiologiques ont montré une corrélation positive entre le poids de naissance et le poids du corps à l'âge adulte, ce qui signifie que l'obésité maternelle et la macrosomie fœtale sont associées à l'obésité plus tard dans la vie (Harder et al., 2007a ; Schellong et al., 2012). Une méta-analyse d'un total de 643 902 personnes ayant entre 1 et 75 ans dans 26 pays a révélé une connexion linéaire positive entre le poids à la naissance et le surpoids plus tard dans 59/66 (89,4%) des études. Sur la base de l'estimation ajustée, il a été démontré que le risque de surpoids dans la vie plus tard chez les enfants ayant un poids élevé à la naissance a presque été doublé (RO 1,96, IC à 95% 1,43 à 2,67) par rapport aux enfants de poids normal (2500-4000 g) (Schellong et al., 2012). Par ailleurs, une autre méta-analyse sur la corrélation entre le poids de naissance et le risque ultérieur de DT2 a révélé une relation en forme de U dans toutes les études publiées en expliquant que les enfants ayant un faible poids à la naissance ou un poids élevé présentent un risque accru de diabète de type 2 plus tard (Harder et al., 2007b).

Bytautiene et al., ont démontrée des télomères significativement plus courts et une expression réduite du gène *Klotho* chez la progéniture mâle et femelle des souris obèses par rapport à des souris de poids normal, ce qui représente un paramètre de substitution d'un processus de vieillissement accéléré (Bytautiene et al., 2014a). Un dysfonctionnement du tissu adipeux viscérale (TAV) dans la progéniture de souris obèses a été décrit par le même groupe (Bytautiene et al., 2014b). L'obésité avant la conception a été générée par un régime riche en

graisses. La progéniture a reçu un régime alimentaire normal jusqu'à l'âge de six mois. Une expression réduite du facteur inductible par hypoxie 1 alpha (HIF-1 α) et du récepteur de l'angiotensine 2, ainsi qu'une augmentation de l'expression de l'angiotensine (ANG) ont été trouvés dans le TAV de la progéniture de souris obèses. Ces altérations peuvent perturber les cascades de développement menant à l'hypertension fœtal programmée et un syndrome métabolique dans la vie plus tard et ceci même dans les générations suivantes (Bytautiene et al., 2014b).

La mal-programmation périnatal peut également impliquer les centres de régulation du système nerveux central du métabolisme et le contrôle du poids corporel. Ainsi, le surpoids maternel et/ou le diabète maternel (hyperglycémie) pendant la grossesse et la suralimentation au début postnatal augmente les taux d'insuline, de glucose, des protéines et/ou les niveaux de la leptine au cours de ces étapes critiques du développement (par exemple l'Hyperinsulinisme fœtal). La mal-programmation épigénétiques provoque durant toute la vie, le surpoids, l'obésité et les troubles métaboliques diabétiques à travers plusieurs générations (Dörner et Plagemann, 1994 ; Plagemann et al., 2009 ; Plagemann, 2012)

Les mécanismes épigénétiques sont la méthylation de l'ADN, la modification des histones et la régulation des microARNs. La méthylation des bases cytidines en dimères cytosine-guanosine nucléotidiques (CpG) (méthylation de l'ADN) a été étudiée (Bird, 2002). Une grande méthylation de l'ADN (en particulier les régions dites promoteur) réduit l'expression des gènes (Bird, 2002). En cas d'obésité maternelle sans intolérance au glucose l'expression de microARN reste inchangée. Dans une étude réalisée sur 16 obèses et 20 femmes de poids normal enceintes, avec une tolérance au glucose normale, l'expression de microARN dans le sang du cordon ombilical ne différait pas significativement (Ghaffari et al., 2014).

Les fœtus de mères souffrant d'obésité montrent une production accrue d'adipocytokines pro inflammatoires, comme la leptine, ainsi que la résistance accrue à l'insuline et le stress oxydatif (Catalano et al., 2009 ; Malti et al., 2014). Ces facteurs sont associés à un risque de développer certaines maladies à des stades ultérieurs de la vie, y compris l'hypertension, le diabète de type 2 (DT2), et l'obésité (Lucas, 1998 ; Thompson et Al-Hasan, 2012).

Un niveau faible de stress oxydatif au cours des premiers stades de la gestation est nécessaire afin de promouvoir les processus de prolifération et de différenciation cellulaire qui se produisent pendant une différenciation du placenta et du développement embryonnaire (Dennery, 2007). Cependant, l'obésité est caractérisée par une inflammation chronique et une

augmentation du stress oxydatif. Ces conditions sont actuellement considérés comme un lien important entre l'obésité et le développement des maladies métaboliques et cardiovasculaires (Haffner, 2006 ; Saben et al., 2014). Par conséquent, des niveaux excessifs de stress oxydatif sont associés à des pathologies du placenta, de l'embryon et du fœtus (Dennery, 2007 ; Hracsko et al., 2008 ; Shaker et Sadik, 2013).

Une étude sur les rongeurs réalisée par Sen et Simmons a montré que la progéniture de rates nourries avec un régime alimentaire occidental (riche en graisses et en sucres) a augmenté l'adiposité et la tolérance au glucose à 2 semaines de régime. L'inflammation et le stress oxydatif ont été augmentés aux niveaux des embryons préimplantatoires, des fœtus et des nouveau-nés. En outre, la supplémentation d'antioxydants dans l'alimentation maternelle a diminué l'adiposité et l'intolérance au glucose chez la progéniture. Cette étude suggère que l'obésité est programmée dès le stade pré-implantation du développement, et que l'inflammation et le stress oxydant jouent un rôle important dans l'obésité maternelle (Sen et Simmons, 2010).

Le malondialdéhyde (MDA) et l'oxyde nitrique (NO) sont deux marqueurs de stress oxydatif (Elizalde et al., 2000 ; Olusi, 2002). Le MDA est le produit final de la peroxydation lipidique et représente un marqueur de la lésion tissulaire, il peut produire des mutations en provoquant des dommages au niveau de l'ADN (Del Rio et al., 2005). Le NO est un vasodilatateur puissant, antihypertensive, antithrombotique et antiathérogène et il réduit la prolifération des cellules musculaires lisses (Gallardo et al., 2015). Cependant, une augmentation de la concentration de NO est liée à une inflammation et des lésions tissulaires. Chez les individus souffrant d'obésité, le tissu adipeux exprime le NO (Elizalde et al., 2000) et présente une expression altérée du NO endothélial, ce qui réduit la biodisponibilité du NO, et augmente l'exposition endothélial de cytokines pro-inflammatoires (Huang, 2009).

IV. L'huile de lin et effets bénéfique sur l'obésité et le stress oxydatif

Les graisses alimentaires constituent des macronutriments essentiels chez tous les mammifères, car elles participent à un certain nombre de fonctions biologiques dans le maintien de l'homéostasie. Parmi ceux-ci, les acides gras sont l'un des nombreux représentants ayant des activités biologiques importantes dans tous les types de cellules et tissus. Les acides gras sont habituellement appelés aussi courts (moins de six), moyenne (entre six et 12), soit à chaîne longue (plus de 12) en fonction du nombre d'atomes de carbone présents dans leurs compositions. Ces composés sont également classés en fonction du nombre de doubles

liaisons présentes dans les chaînes hydrocarbonées comme saturé ou insaturé. Les acides gras saturés (par exemple, 16: 0, 18: 0) ne disposent pas de doubles liaisons dans leur structure chimique et de ce fait, sont constitués par une chaîne linéaire de groupes méthylènes (Lorente-Cebrián et al., 2013).

D'autre part, les acides gras insaturés contiennent une ou plusieurs doubles liaisons dans leur structure et sont en outre classés comme «mono insaturés» (contenant une double liaison) ou «polyinsaturés» (AGPI, contenant plus d'une double liaison). Les oméga-3 (AGPI n-3) et les oméga-6 (AGPI n-6) sont des acides gras polyinsaturés à longue chaîne avec la première des doubles liaisons en configuration cis située à la troisième et sixième atome de carbone, respectivement, à partir du groupe méthyleterminal, elles sont communément désignées comme 18: 3n-3, 18: 2 n-6, etc. (Ratnayake et Galli, 2009).

Les oméga-3 et oméga-6 sont des familles d'acides gras essentiels chez les animaux, car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et sont essentiels pour le métabolisme. Par conséquent, ils doivent être fournis par un régime alimentaire (Russo, 2009). Un des représentants de l'oméga-6, l'acide linoléique (LA-C18: 2n-6), est très abondant dans le régime alimentaire occidental, et est le précurseur de l'acide arachidonique (AA-20: 4n-6) (Russo, 2009). D'autre part, les acides gras α -linoléique (ALA-C18: 3n-3), contenues dans les huiles végétales, sont des précurseurs d'oméga-3, d'acide eicosapentaénoïque (EPA-20: 5n-3) et d'acide docosahexaénoïque (DHA 22: 6n-3) (Figure 12). L'EPA et DHA se trouvent en quantités considérables dans le poisson et l'huile de poisson et sont généralement considérés comme des acides gras provenant d'une source marine. Ainsi, une consommation régulière de poisson dans notre alimentation garantit une alimentation optimale d'oméga-3 dans notre métabolisme, puisque la conversion in vivo de l'ALA en EPA et DHA pourrait être limitée (Lorente-Cebrián et al., 2013). Les sources riches en ALA sont les graines et l'huile de lin, tandis que les sources riches en EPA et DHA sont le saumon, le thon, le maquereau, l'anchois et les sardines (Saldeen et Saldeen, 2006). D'autre part, les huiles végétales (tournesol, maïs, soja) contiennent 50% ou plus des AGPI n-6 (Russo, 2009).

Les AGPI à longue chaîne sont incorporés dans les phospholipides des membranes cellulaires et servent en tant que précurseurs de la synthèse des eicosanoïdes. L'AA et l'EPA sont transformés par la phospholipase A2, la cyclooxygénase (COX) et l'lipoxigénase (LOX) en prostaglandines, thromboxanes (Tx), leucotriènes, ainsi que divers acides gras hydroxylés (Figure 13) (Saldeen et Saldeen, 2006 ; Schmitz et Ecker 2008).

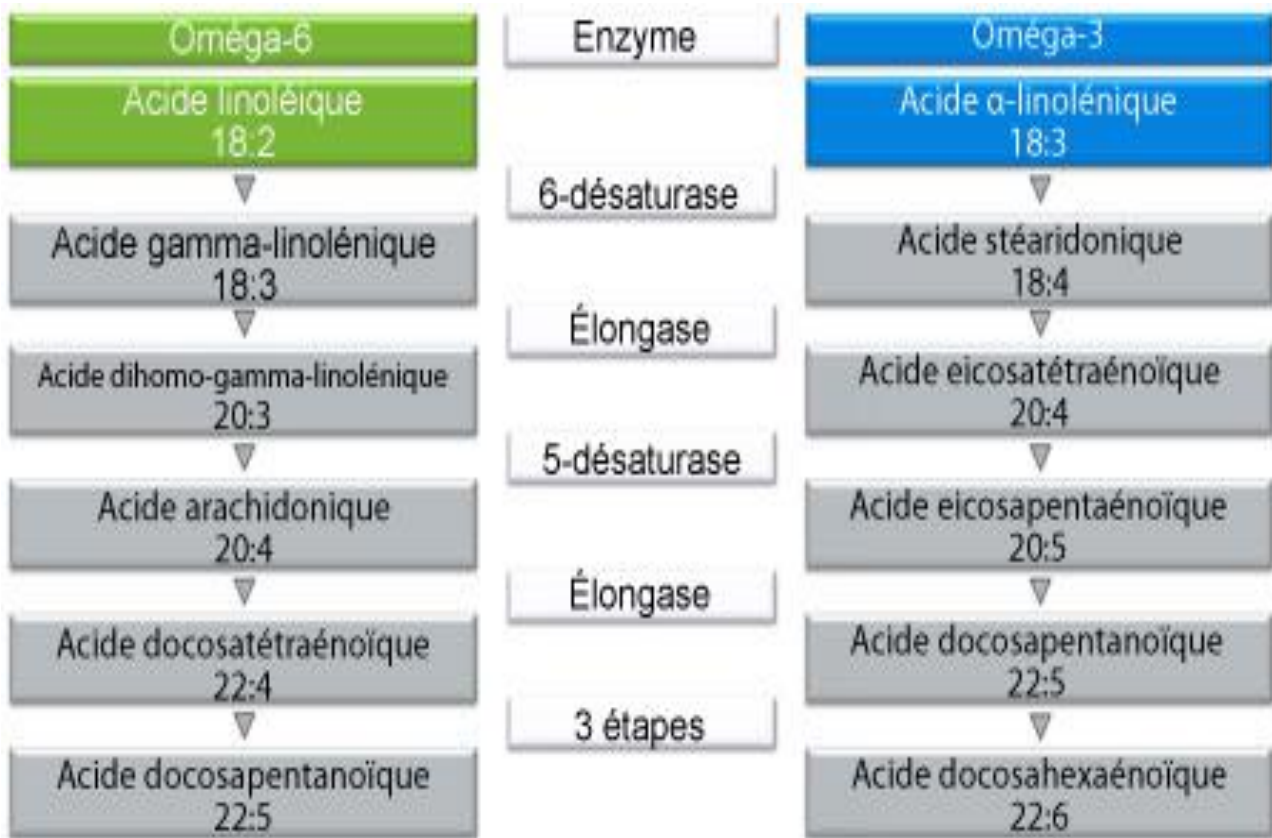


Figure 12 : Métabolisme des acides gras essentiels (Bishop et al., 2015).

Les métabolites résultant de ces réactions sont largement connus comme eicosanoïdes, qui ont des fonctions biologiques importantes dans l'homéostasie, avec un intérêt particulier sur l'inflammation. Bien que ce ne soit pas véridique dans tous les cas, en général, les eicosanoïdes dérivés d'AA sont physiologiquement plus puissant et d'une nature pro-inflammatoire, alors que ceux dérivés d'AGPI n-3 montrent une activité anti-inflammatoire (Schmitz et Ecker 2008). L'inflammation est liée à de nombreuses maladies chroniques, telles que les maladies coronariennes, l'arthrite rhumatoïde, l'obésité, le diabète, le cancer et les maladies mentales (Calder, 2006). Les AGPI n-3 ont montré des effets chimio-préventive (Larsson et al., 2004), anti-inflammatoire (Kremer et al., 2016), anti-arythmique (Charnock, 1991), anti-thrombotique (Barcelli et al., 1985), anti-athéromateuses (Davis et al., 1987) et hypolipémiant (Sanders et Hochland, 1983). Ils réduisent également les dépôts de graisse dans les tissus adipeux en supprimant les enzymes de la lipogenèse et en augmentant la β -oxydation (Ukropec et al., 2003).

L'inflammation a été identifiée comme un facteur clé dans le développement de troubles métaboliques liés à l'obésité (Das, 2001). Dans ce contexte, il a été prouvé qu'une consommation accrue d'AGPI n-3, ALA, EPA et DHA, pourrait réduire le risque de maladie cardio-vasculaire, mais aussi d'améliorer les caractéristiques du syndrome métabolique dans de nombreux aspects, et avoir des effets bénéfiques pour lutter contre l'obésité (Abete et al., 2011).

Les AGPI n-3, le DHA et l'EPA, jouent un rôle particulièrement important. En effet, ils diminuent les TG alors qu'ils augmentent les concentrations de HDL-cholestérol dans le plasma de personnes diabétiques (Ruxton et al., 2004).

Chez l'Homme, les AGPI n-3 peuvent réduire l'accumulation de graisse chez les sujets obèses et améliorer le métabolisme glucidique chez les individus minces en bonne santé (Kunesova et al., 2006). Cependant, une grande consommation des AGPI oméga 3 et oméga 6 peut avoir des effets néfastes sur l'organisme et augmente le risque d'obésité (Simopoulos, 2016).

Durant la grossesse et l'allaitement, un apport alimentaire en AGPI revêt une importance manifeste pour le développement cérébral. En effet, l'accumulation de l'Acide arachidonique et du DHA dans le cerveau à partir du 6ème mois de grossesse et pendant les 2 premières années de vie permet de considérer que ce sont des éléments essentiels pour la maturation du cerveau, période où ont lieu le développement des prolongements neuronaux, l'établissement et la stabilisation des synapses et à la myélinisation.

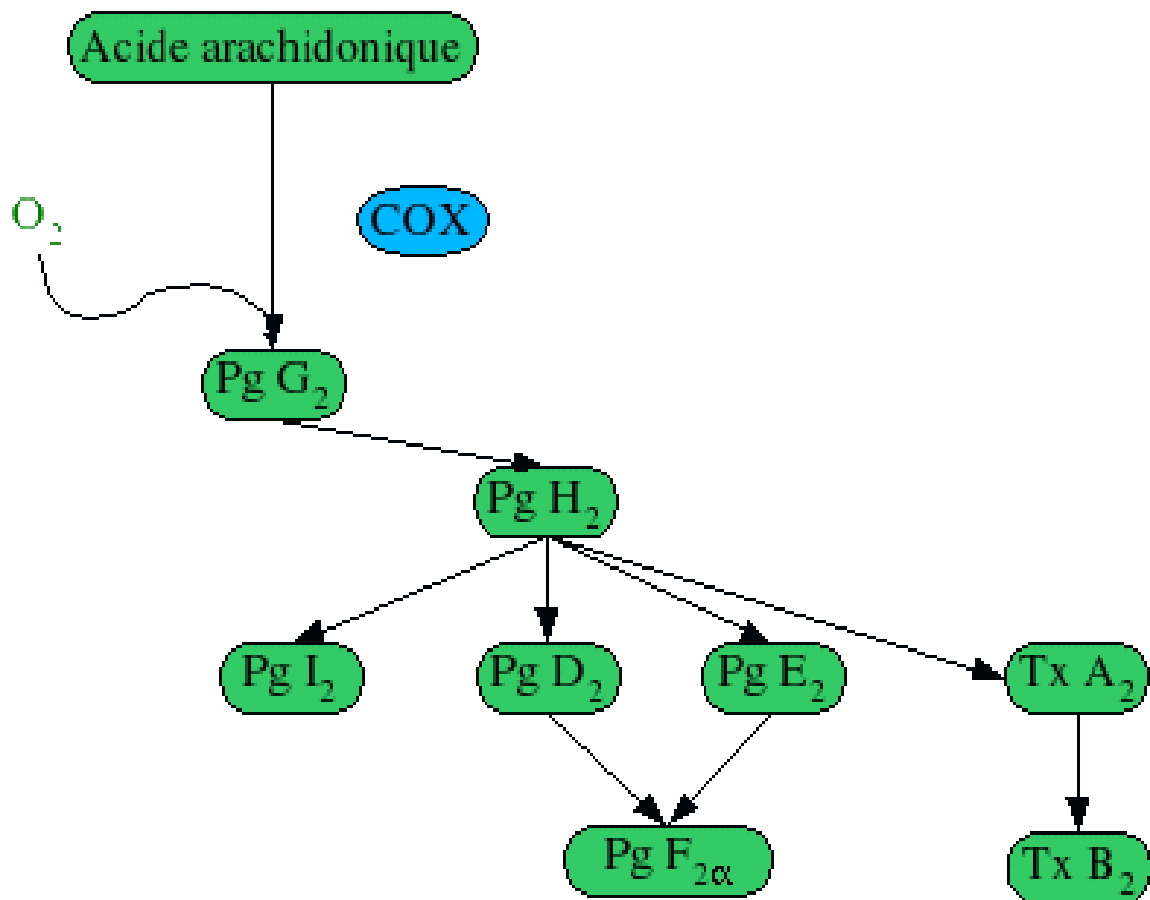


Figure 13 : Formation des prostaglandines à partir d'acides arachidonique (Yuan et al., 2014).

Cependant, l'avidité du cerveau vis à vis des AGPI n-3 notamment pendant le neurodéveloppement justifie de s'intéresser aux apports nutritionnels de la femme gestante et du nourrisson en AGPI n-3 (Guesnet et Alessandri., 1995).

L'obésité est généralement associée à un stress oxydatif élevé (Saben et al., 2014). Les AGPI oméga-3 diminuent les triglycérides et les acides gras au niveau du sang (Zheng et al., 2014), et peuvent agir comme des antioxydants (Poudyal et al., 2011). Ils jouent également un rôle important dans la diminution des ERO et l'amélioration de la défense antioxydante au niveau des cellules endothéliales vasculaires (Bo et al., 2016). Cependant, le rôle des AGPI oméga-3 dans la réduction des dommages oxydatifs n'est pas bien clair. En outre, certaines études estiment qu'ils augmenteront les conditions pro-oxydantes (Shidfar et al., 2008). Selon l'étude récente de Ramaiyan et al., (2016) sur les rats, une alimentation maternelle riche en graisse provoque une dyslipidémie associée à un stress oxydatif élevé chez la progéniture. Cependant, l'enrichissement de ce régime avec les AGPI n-3 (l'huile de poisson), aura tendance à protéger contre la dyslipidémie, à restaurer la défense enzymatique antioxydante et à diminué les marqueurs du stress oxydatif chez la progéniture.

Le lin (*Linum usitatissimum*) appartenant à la famille Lineaceae, est une plante herbacée annuelle de floraison bleue qui produit de petites graines plates variant de jaune or à marron rougeâtre. La graine de lin possède une texture croustillante et un goût de noisette (Rubilar et al., 2010). À l'heure actuelle, il est cultivé dans plus de 50 pays, principalement dans l'hémisphère Nord. Le Canada est le plus grand producteur et exportateur de graines de lin (Oomah, 2001). Les graines de lin sont toujours consommées comme nourriture et utilisées à des fins médicinales (Shakir et Madhusudan 2007). Le lin est principalement cultivé pour son huile, il est très riche en acides gras oméga-3 (acide alpha-linolénique). Outre sa forte teneur en huile, les graines de lin sont également une source de fibres alimentaires, dérivés végétaux et de protéines. Cela rend les graines de lin une source très riche pour la nutrition (Ganorkar et Jain, 2013). Les graines de lin contiennent environ 55% ALA, 28-30% de protéines et 35% de fibres (Rubilar et al., 2010 ; Rabetafika et al., 2011).

L'huile de lin est très sensible à la chaleur, la lumière et l'oxygène; donc il est généralement extrait par pressage à froid quand il est destiné à des fins alimentaires (Choo et al., 2007). Sur la base de la recherche scientifique sur les bienfaits prodigieux de l'acide linoléique pour la santé, il a attiré les intellectuels de divers domaines qui font des efforts considérables pour élargir ses applications alimentaires (Kajla et al., 2015).

Dans l'organisme, l'acide alpha linoléique (ALA) est partiellement transformé par le biais d'enzymes (des désaturases et des élongases) en acide stéaridonique, puis en acide eicosatétraénoïque et enfin en EPA (acide eicosapentaénoïque) et DHA (acide docosahéxaénoïque) (Abedi et Sahari, 2014). Chez l'homme adulte, l'efficacité de la conversion d'ALA en EPA est d'environ 8% et de d'EPA en DHA est trop faible (<0,1%), alors que le rendement de conversion en DHA chez la femme est de plus de 9%, ce qui peut en partie être le résultat d'une proportion plus faible de l'ALA utilisé pour la bêta-oxydation chez les femmes par rapport aux hommes (Andrew et al., 2006 ; Williams et Burdge, 2006).

Le lin et ses composants ont un rôle bénéfique dans la diminution du taux de cholestérol (Fukumitsu et al., 2010). Son huile a montré une amélioration du profil lipidique au niveau du plasma chez les femmes et les hommes en surpoids (Bourque et al., 2003 ; St-Onge et al., 2003). Elle présente également un potentiel immunomodulateur et anti-inflammatoire et peut partiellement soulager les symptômes de la résistance à l'insuline associée à l'obésité (Bashir et al., 2015). Chez les rats, un régime cafeteria avant et durant la gestation induit des altérations métaboliques indésirables chez les mères et leurs progénitures. L'enrichissement de ce régime en huile de lin améliore l'état métabolique des mères ainsi que leurs progénitures (Benaissa et al, 2015).

L'effet de l'huile de lin sur les paramètres du stress oxydatif n'est pas encore bien clair, plusieurs études ont montré des effets bénéfiques de cette huile qui a amélioré le statut redox chez des sujets ayant un stress oxydatif élevé (Karaca et Eraslan, 2013 ; Ayad et al., 2013b ; Badawy et al., 2015 ; Jangale et al., 2016). Cependant, il y a d'autres études qui ont montré des effets inverses où l'huile de lin a augmenté le stress oxydatif (Nunes et al., 2014 ; Didara et al., 2015 ; Nogueira et al., 2016).

V. Modèles d'obésité expérimentale

L'incidence de l'obésité continue d'augmenter dans le monde entier, ce qui rend impératif que des modèles animaux de l'obésité humaine et ses comorbidités soient développés dans la recherche de nouvelles préventions et / ou traitements. Les modèles animaux ont fourni et fournissent encore une contribution majeure à notre compréhension des bases physiologiques et génétiques de l'obésité. Les modèles animaux de l'obésité peuvent être divisés en différentes catégories, les plus importantes étant basées sur des mutations ou des manipulations d'un ou de quelques gènes individuels, ou bien des animaux génétiquement

intacts exposés à des environnements obésogènes comme être alimenté par des régimes riches en graisses (Lutz et Woods, 2012).

Une recherche considérable est basée sur la prémisse qu'un facteur causal primaire réside dans l'interaction du cerveau avec les tissus périphériques tels que l'intestin, le foie, le pancréas endocrine et le tissu adipeux. Cela se manifeste généralement par une alimentation dysfonctionnelle, un métabolisme énergétique et / ou une activité autonome. A noter que cela pourrait se produire par signalisation anormale entre les organes périphériques et le cerveau (par exemple, indiquant que la graisse présente est insuffisante, déclenchant ainsi une augmentation de l'apport alimentaire et par conséquent une augmentation de la graisse corporelle) et / ou par une signalisation anormale du cerveau à d'autres organes (par exemple, Réduction de l'activité sympathique et augmentation de l'activité parasympathique du pancréas endocrinien et du foie après certaines lésions cérébrales)(Lutz et Woods, 2012).

La prise alimentaire est l'un des grands facteurs pouvant influencer l'adiposité corporelle, la plupart des caractérisations des modèles animales comprennent des évaluations de la consommation ainsi que de la graisse corporelle, la leptine plasmatique, l'insuline et le glucose, et d'autres paramètres connexes. Il est donc important de comprendre les bases des contrôles de l'apport alimentaire et la façon dont ils pourraient être liés à l'obésité. Généralement les facteurs qui influencent l'apport alimentaire et par conséquent la graisse corporelle peuvent être conceptualisés comme ceux qui stimulent l'appétit ou la consommation en soi et la plénitude ou la satiété. Sauf dans de rares cas, l'alimentation est initiée par des facteurs tels que l'habitude, le temps de la journée, la situation sociale, la disponibilité des aliments, et ainsi de suite (Woods, 1991 ; Woods, 2009).

La quantité d'aliments mangés, d'autre part, est déterminée par des facteurs de satiété générés par le système gastro-intestinal interagissant avec l'aliment ingéré. Le facteur de satiété le plus connu est le peptide intestinal appelé cholécystokinine (CCK). Les facteurs de la satiété interagissent dans le cerveau avec des signaux émanant du tissu adipeux et d'autres organes. Ces signaux d'adiposité, tels que la leptine et l'insuline, interagissent avec les récepteurs de l'hypothalamus et ont des effets puissants sur l'apport alimentaire, la dépense énergétique et le niveau de graisse stockée. La majorité des modèles animaux couramment utilisés pour étudier les causes et les traitements de l'obésité ont donc subi des modifications dans l'activité des circuits cérébraux intégrant les signaux de satiété et d'adiposité (Woods, 1991; Woods, 2009).

Le Tableau 4 représente les modèles animales d'obésité. Les principaux critères utilisés pour choisir ces modèles animales comprenaient:

- Le modèle animal présente un phénotype distinct de l'obésité, de l'hyperphagie ou du changement du métabolisme énergétique.
- Le modèle animal peut également montrer certaines des comorbidités les plus fréquentes de l'obésité, comme l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline ou les syndromes du type diabétique.

Les modèles d'obésité nutritionnelle :

Explorer les effets de l'alimentation sur la régulation du poids corporel a été la force motrice du développement des premiers modèles d'obésité. Dans ce paradigme, les souris ou les rats ont accès à de la nourriture dense en calories, enrichie en graisses, en graisses et carbohydrates ou de type « cafeteria ». Les régimes commerciaux comprennent 30%, 45% ou 60% de calories provenant des lipides, tandis que le régime contrôle isocalorique contient seulement 10% de calories lipidiques. Bien que les rongeurs aient tendance à réduire leur prise alimentaire sous régime gras, ils ingèrent plus de calories provenant des lipides ce qui conduit à une adiposité accrue et finalement à l'obésité. Non seulement la quantité mais aussi le type de graisse peut être modifié pour étudier les réponses à des diètes spécifiques (Burcelin et al., 2002 ; Hariri et al., 2010). Il existe tout comme chez l'homme une résistance ou une prédisposition génétique à l'obésité chez les rongeurs, certaines souches prennent peu de poids sous régime gras, alors que d'autres progressent rapidement vers l'obésité. Des études comparant des souches résistantes à des souches sensibles ont joué un rôle crucial dans l'identification des mécanismes et des conséquences métaboliques d'une alimentation riche en graisses (Surwit et al., 1995 ; Madsen et al., 2010).

Le régime Cafeteria est décrit pour la première fois en 1976, il est composé d'aliments de supermarché (Sclafani et Springer, 1976). C'est un régime hypercalorique avec une haute teneur en sel et un faible apport en fibres qui permet de reproduire l'alimentation occidentale. Les glucides proviennent du sucrose ou du fructose et les lipides peuvent provenir des graisses animales et végétales. La plupart des régimes Cafeteria sont riches en lipides et en glucides, mais certaines études utilisent des régimes Cafétéria uniquement riches en glucides (Brandt et al., 2010). Le régime Cafeteria induit une hyperphagie et une augmentation de l'énergie absorbée (Sclafani et Springer, 1976). Il conduit à une prise de poids rapide.

Tableau 4 : Résumé des modèles animaux d'obésité (Lutz et Woods, 2012).

La présence d'une hyperphagie(1), une diminution de la dépense énergétique(2), une hyperglycémie(3) et une résistance à l'insuline(4) est indiquée par X.

Nom du modèle	Mutation	(1)	(2)	(3)	(4)
MUTATIONS monogéniques dans la voie de la leptine					
La leptine et son récepteur					
souris ob / ob	Lep ^{ob} / Lep ^{ob} (déficit en leptine)	X	X	X	X
souris db / db	Lep ^{db} / Lep ^{db} (récepteur de la leptine)	X	X	X	X
souris s / s	signal STAT3 perturbé du récepteur de la leptine	X	X		X
rat Zucker	récepteur de la leptine mutée (fa / fa)	X	X	X	X
rat Koletsy	récepteur de la leptine mutée (mutation nulle)	X	X	X	X
rat ZDF	récepteur de la leptine mutée (fa / fa)	X	X	X	X
rat Wistar Kyoto	Zucker / fa / fa x Wistar-Kyoto	X	X	X	X
modèles d'obésité avec un déficit en aval du récepteur de la leptine cerveau					
POMC souris knock-out	déficit POMC	X	X	X	X
souris double knock-out POMC / AgRP	déficit POMC et AgRP	X	X	X	X
MC4R souris knock-out	mélanocortine 4 récepteur	X	X	X	X
MC4R KO rat	mélanocortine 4 récepteur	X	X	X	X
MC3R souris knock-out	mélanocortine récepteur 3	X	X	X	X
MC4 / récepteur MC3 souris à double inactivation		X	X	X	X
expression ectopique agouti	surexpression agouti	X	X	X	X
AgRP surexpression	AgRP surexpression	X	X	X	X
Carboxypeptidase E (CPE) mutation	Interruption du traitement des prohormones	X	X	X	X
AUTRES MODELES monogéniques					
Otsuka Long Evans Tokushima Fatty rat (OLETF)	CCK1 récepteur KO	X	X	X	X
MODELES INDUIT PAR RÉGIME ALIMENTAIRE ; MODELES polygéniques					
Rats obèses induits par régime alimentaire	polygénique	X	X	X	X
L'obésité induite par le régime Cafeteria	polygénique	X	X	X	X
Obésité induite par un régime alimentaire riche en matières grasses	polygénique	X	X		X
La Nouvelle-Zélande souris obèse	polygénique	X	X	X	X
l'obésité liée à l'âge chez les souris (LOO)	polygénique			X	X
l'obésité liée à l'âge chez les macaques	polygénique	X	X	X	X
La suralimentation maternelle et l'exposition à des régimes alimentaires riches en matières grasses	polygénique	X		X	X
Obésité induite par suralimentation postnatale précoce; Elevage en petites portées	polygénique	X	X	X	X
AUTRES MUTANTS GÉNÉTIQUEMENT					
CRF - souris transgéniques	CRF surexpression	X		X	X
Glucose transporteur sous-type 4 transgénique	GLUT4 surexpression			X	X
Mélanine hormone de concentration (MCH) souris transgénique	MCH surexpression	X	X		X
Beta-3 adrénérergique KO	Récepteur bêta-3		X		
Serotonin 5-HT _{2c} récepteur KO	le récepteur 5-HT _{2c}	X		X	X
Neuropeptide Y-1 receptor (NPY1R) souris knock-out	récepteur NPY1		X		
souris knock-out NPY2R	récepteur NPY2	X			
Bombésine souris knock-out 3 récepteurs (BRS3 ko)	récepteur BRS3	X	X	X	X
Les souris knock-out du récepteur de l'insuline neuronale (souris) NIRKO	NIRKO	X		X	X
11-bêta-HSD-1 surexpression	11-bêta-HSD-1	X		X	X

L'effet précoce d'un régime cafétéria a été étudié : des rats mâles et femelles présentent une hyperphagie et une augmentation significative de la masse adipeuse après 15 jours de régime. Une diminution de la production d'adiponectine a également été observée. Chez les femelles, la masse corporelle et la glycémie à jeun sont augmentées (Ribot et al., 2008). Le régime Cafétéria conduit également au développement excessif du tissu adipeux et à une diminution de la tolérance au glucose (Kretschmer et al., 2005).

Aujourd'hui, les modèles de rongeurs sont encore fréquemment utilisés dans les études cinétiques visant à étudier l'apparition d'altérations au niveau systémique ou dans les organes cibles de l'obésité. Une composante pathogène est la résistance à la leptine, qui se développe au cours du temps comme en témoigne l'augmentation progressive des concentrations circulantes, mais le débat persiste quant à savoir si cette résistance est secondaire ou causale dans l'obésité nutritionnelle (Scarpace et Zhang, 2009). La résistance à l'insuline est d'abord une réponse adaptative à l'alimentation riche en graisses, qui réduit la production hépatique du glucose et favorise l'utilisation des lipides mais devient néfaste à long terme provoquant un diabète de type 2. Les rongeurs obèses représentent des modèles précieux de cette complication grave de l'obésité humaine. De même, les modèles d'obésité nutritionnelle ont été cruciaux pour la découverte de l'infiltration du tissu adipeux par les cellules immunitaires en lien avec les co-morbidités métaboliques de l'obésité (Guerre-Millo, 2012).

La réversibilité des anomalies induites par le régime gras a été étudiée chez les rongeurs soumis à une chirurgie réductrice de l'estomac (Troy et al., 2008) ou à une restriction alimentaire (Kosteli et al., 2010) après une période d'alimentation riche en graisses.

Chez les souris génétiquement modifiées, les variations de nature et d'amplitude des réponses au régime gras sont analysées afin de détecter si un gène spécifique contribue ou non à la régulation du poids corporel et aux co-morbidités de l'obésité. Un autre domaine de recherche, visant à élucider les mécanismes toujours mal compris de la programmation métabolique et des événements épigénétiques, repose sur les modèles d'obésité nutritionnelle chez les rongeurs (Ainge et al., 2011). En effet, la consommation d'un régime riche en graisses pendant la gestation et/ou l'allaitement, l'alimentation des ratons ou souriceaux avec un régime gras ou encore la manipulation des quantités de lait ingérées obtenue en variant la taille des portées, influencent le poids corporel, la masse grasse et l'inflammation du tissu adipeux dans la progéniture à l'âge adulte (Patterson et al., 2010).

Enfin, il est maintenant établi que les bactéries de la flore intestinales interagissent avec un régime riche en graisses pour favoriser l'obésité et l'insulino-résistance (Ding et al., 2010), ce

qui étend l'utilisation du régime gras chez les rongeurs à l'exploration de la relation complexe entre le microbiote et la balance énergétique.

Les modèles d'obésité polygénique: Les souris et les rats de laboratoire fournissent des modèles très pertinents pour déchiffrer les bases génétiques de l'obésité. Dans le contexte d'une recherche de gènes de l'obésité, de nombreuses études à l'échelle du génome ont été réalisées chez des modèles de rongeurs caractérisés par des différences de masse grasse ou de prédisposition à l'alimentation riche en graisses (Guerre-Millo, 2012). Cela consiste à analyser les corrélations entre les traits phénotypiques liées à l'obésité et le génotype au niveau de marqueurs chromosomiques (Rankinen et al., 2006 ; Valdar et al., 2006 ; Liu et al., 2007).

Les modèles d'obésité monogénique : Avec plus de succès, l'analyse génétique des modèles de rongeurs d'obésité monogénique a conduit à l'identification de cinq gènes qui, lorsqu'ils sont mutés, provoquent une obésité. Ces progrès significatifs ont été obtenus en appliquant la méthode du clonage positionnel à des souris obèses apparues spontanément dans des élevages extensifs. La plupart des mutations naturelles étant récessives, des croisements sélectifs ont été cruciaux pour les conserver dans la descendance et permettre ainsi l'identification des gènes mutés souvent des décennies après la découverte des rongeurs affectés. A l'exception de la mutation *tubby*, des mutations dans les mêmes gènes ou dans des gènes impliqués dans les mêmes voies moléculaires ont été trouvés chez l'homme, bien que chez un nombre très limité de sujets, avec des phénotypes remarquablement similaires à ceux observés chez les rongeurs (Clement, 2006).

L'identification du gène murin (dans le cas de la leptine) en 1994 a été suivie par le succès du traitement d'un enfant déficient seulement 5 ans plus tard (Farooqi et al., 1999). Un traitement par la leptine est maintenant appliqué à treize patients déficients en leptine, ce qui reflète une percée thérapeutique capitale basée sur des recherches expérimentales chez la souris obèse débutées 50 ans auparavant. De plus, l'étude des cinq gènes d'obésité a considérablement amélioré notre compréhension des mécanismes impliqués dans la régulation de la balance énergétique (Guerre-Millo, 2012).

La mutation *fat* : C'est une mutation ponctuelle dans le gène codant l'enzyme carboxypeptidase E (CPE) qui a été identifiée dans le modèle des souris *fat/fat* (Naggert et al., 1995). Cette mutation est associée à la perte d'activité peptidasique de la CPE qui provoque une hyperpro-insulinémie, l'une des premières caractéristiques phénotypiques associée à la

mutation fat. De multiples défauts de maturation dans d'autres hormones peptidiques ou neuropeptides ont été décrits chez les souris déficientes en CPE (Cawley et al., 2010), mais la relation de causalité avec l'obésité tardive observée dans ce modèle reste encore incertaine. Une manipulation génétique chez la souris, provoquant une expression accrue de CPE spécifiquement dans les neurones à proopiomélanocortine (POMC), a permis d'éclairer cette question (Plum et al., 2009). En effet, cette manipulation provoque une baisse de prise alimentaire associée à une altération du profil neuropeptidergique dans l'hypothalamus médiobasal, dont une augmentation d' α -MSH, produit de cleavage de la POMC par la CEP.

Les mutations agouti : Chez la souris, plusieurs allèles mutants ont été identifiées dans le locus « agouti », du fait de leur effet aisément détectable sur la couleur du pelage. Deux d'entre eux, lethalyellow (Ay) and viable yellow (Avy), induisent, à l'état hétérozygote, un phénotype d'obésité d'émergence tardive associée à un pelage jaune. En 1992, le gène murin agouti a été cloné indépendamment par deux groupes (Bultman et al., 1992 ; Miller et al., 1993). Cela a permis de montrer que les transcrits agouti, normalement exprimés exclusivement dans la peau et en période néonatale, étaient détectables dans pratiquement tous les tissus chez les souris mutantes jaunes et obèses. La structure de l'allèle Ay, qui comporte une délétion de 170-kb plaçant la région codante du gène agouti sous contrôle d'un promoteur ubiquitaire, rend compte de cette expression ectopique (Michaud et al., 1994). La liaison d'agouti sur MC1-R inhibe dans la peau la production du pigment noir eumélanine et permet celle de phéomélanine qui colore les phanères en jaune. Le double phénotype des souris jaunes et obèses a été attribué à un antagonisme compétitif entre la protéine agouti et la mélanocortine (ou α -MSH) sur deux récepteurs mélanocortinergiques, MC1-R exprimé dans la peau et MC4-R dans l'hypothalamus (Moussa et Claycombe, 1999).

La mutation tubby : Chez la souris, tubby est un gène muté responsable de l'obésité, il a été identifié en 1996 (Kleyn et al., 1996 ; Noben-Trauth et al., 1996). Une mutation dans le gène tubabolit un site donneur d'épissage qui entraîne le remplacement de 44 acides aminés carboxy terminaux par 24 acides aminés codés par un intron. Le phénotype inhabituel de la souris tubby combine des déficits de vision et auditifs et une obésité tardive. Le poids des souris mutantes commencent à diverger à environ 12 semaines pour atteindre deux fois le poids des souris de type sauvage. Il est maintenant établi que Tub est le membre fondateur de la famille de « tublike-proteins », composée de Tub et de trois TULP1-3. Ces protéines sont hautement conservées parmi différents génomes de vertébrés et exprimées principalement dans les tissus nerveux. Malheureusement, leurs fonctions biochimiques sont encore mal

connues. Des analyses structure-fonction et des expérimentations cellulaires suggèrent que la protéine Tub pourrait être un facteur de signalisation intracellulaire agissant en réponse à l'activation de protéines G hétérotrimériques (Carroll et al., 2004).

Les mutations LEP et LEPR : Deux mutations distinctes dans le gène de la leptine ont été trouvées chez les souris Lep/Lep, préalablement ob/ob (Zhang et al., 1994). Une mutation ponctuelle crée un codon stop prématuré, tandis que la seconde consiste en l'insertion d'un transposon de type rétroviral dans le premier intron du gène conduisant à l'absence de transcrits (Moon et Friedman, 1997). Dans ce modèle, une hyperphagie incoercible et une dépense énergétique réduite sont des caractéristiques constantes, alors que la présence d'un diabète de type 2 dépend du fond génétique. Le fait que ce soit l'absence de leptine fonctionnelle qui provoque ce phénotype extrême est prouvé sans ambiguïté par la réduction immédiate et drastique de la prise alimentaire en réponse à l'administration de leptine recombinante chez les souris Lep/Lep (Pelleymounter et al., 1995 ; Halaaset al., 1995). Cet effet spectaculaire établit que la leptine était en fait le facteur de satiété circulant proposé en 1973 sur la base d'expériences pionnières de parabiose entre souris sauvages et Lep/Lep (Coleman, 2010). Le clonage par expression du gène du récepteur de la leptine (Tartaglia et al., 1995) a été suivie par la démonstration que ce gène est muté dans plusieurs souches de souris db/db, maintenant identifiées comme LepR/LepR (Li et al., 1998) et dans deux modèles de rats obèses, le rat Zucker fa/fa (Phillips et al., 1996) et le rat Koletskyfak/fak (Takaya et al., 1996). L'absence de récepteur fonctionnel de la leptine suite à des mutations est associée à une obésité massive et précoce, comme chez les souris déficientes en leptine. La principale différence entre les deux modèles repose sur des concentrations circulantes de leptine très élevées chez les rongeurs dont le récepteur est déficient, reflétant la résistance à l'hormone (Guerre-Millo, 2012). Par contre, malgré la résistance à la leptine chez les rats Zucker, ils sont capables de réduire leur prise alimentaire en réponse à une charge systémique de calories glucidiques (Gilbert et al., 2003) ou en condition d'hypoxie hypobare (Simler et al., 2006), ce qui suggère que des voies anorexigènes indépendantes de la leptine restent fonctionnelles dans ce modèle.

Les modèles d'obésité génétique :

Modèles transgéniques :

La mise à jour de la carte génétique de l'obésité en 2005 répertorie plus de 200 gènes qui, lorsqu'ils sont supprimés ou exprimés comme transgènes chez la souris, donnent lieu à des

phénotypes affectant le poids corporel et l'adiposité (Rankinen et al., 2006). Ces nombreux modèles transgéniques renforcent la notion qu'un large éventail de gènes et de voies de signalisation influence l'homéostasie énergétique (Guerre-Millo, 2012). Suite à l'identification de la mutation *tubby*, on ignore si la protéine Tub mutée conserve ou non une activité biologique. La délétion ciblée du gène *tub* fut réalisée chez la souris, récapitulant le spectre complet du phénotype *tubby*. Ce modèle a donc permis d'établir la perte de fonction de la protéine mutée naturellement (Stubdal et al., 2000).

De même, la génération de souris transgéniques exprimant le gène *agouti* sous contrôle d'un promoteur ubiquitaire a apporté la confirmation que le phénotype obèse et jaune des souris *agouti* était directement lié à l'expression ectopique de la protéine (Klebig et al., 1995 ; Perry et al., 1995). Après la démonstration de l'antagonisme entre *agouti* et l' α -MSH sur MC4-R en systèmes cellulaires reconstitués, c'est la suppression ciblée de ce récepteur chez la souris qui a révélé son rôle inhibiteur de la prise alimentaire (Huszar et al., 1997). Ce modèle a donc apporté une information cruciale pour établir la base moléculaire du phénotype obèse des souris *agouti* et, par la suite, pour promouvoir la recherche systématique de mutation dans MC4-R chez les sujets obèses.

Les modèles d'obésité hypothalamique :

Le rat VMH est un autre modèle d'obésité développé dans les années 50 (Tableau 5) (King, 2006) qui est produit par lésion stéréotaxique de l'hypothalamus ventro-médian (VMH). Les rats présentant ces lésions peuvent ingérer deux à trois fois plus de nourriture que la normale presque immédiatement après l'opération. Le gain de poids qui en résulte est rapide et spectaculaire et il n'est pas rare d'observer des gains de poids de 10 g par jour entraînant un doublement du poids corporel en un mois. Ultérieurement, la prise alimentaire et le poids corporel se stabilisent. Chez les souris, un même phénotype d'obésité morbide est obtenu après injection d'orothio-glucose (Marshall et al., 1955). L'or étant toxique pour les neurones, il est lié au glucose par le soufre (thio) pour détruire les cellules utilisatrices de glucose. Lorsque l'orothio-glucose est injecté à des souris, il crée d'importants dégâts dans le VMH, qui est enrichi en neurones sensibles au glucose. Fait à noter, l'hyperphagie et l'obésité induite par lésion du VMH sont décrites dans d'autres espèces, y compris lapins, chats, chiens et singes (King, 2006). Chez l'homme, l'obésité est une séquelle grave de tumeurs de cette région de l'hypothalamus ou de leur traitement par la chirurgie (Pinkney et al., 2002).

Il est clair qu'il n'y a pas de modèle animal parfait de l'obésité humaine. Néanmoins, l'utilisation des modèles de rongeurs pour étudier les bases génétiques, physiologiques, épigénétiques et environnementales de l'obésité a fourni une quantité de connaissances scientifiques, ouvrant de nouvelles perspectives pour découvrir des cibles thérapeutiques dont le besoin est urgent dans le domaine de l'obésité.

Tableau 5 : Modèles animaux de chirurgie ou chimiques de l'obésité.

La présence d'une hyperphagie (1), une diminution de la dépense énergétique (2), une hyperglycémie (3) et une résistance à l'insuline (4) est indiquée par X.

Nom du modèle	(1)	(2)	(3)	(4)
MODÈLES DE CHIRURGIE OU CHIMIQUES DE L'OBÉSITÉ				
Lésion de l'hypothalamus ventromédian (VMH lésion)	X	X	X	X
Lésion du noyau paraventriculaire hypothalamique (PVN lésion)	X		X	X
Lésion du noyau arqué hypothalamique (ARC lésion)	X	X	X	X
ovariectomie	X	X		
Ablation du tissu adipeux brun (BAT)		X		

MATÉRIELS ET
MÉTHODES

I. Protocole expérimental

I.1. Animaux

L'étude est réalisée sur des rats de souche Wistar élevés à l'animalerie au niveau du département de Biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers, Université de Tlemcen. Le protocole expérimental est effectué conformément en accord avec les réglementations accordés par l'ECC («European Communities Council», 24 novembre 1986, 02/889/ ECC).

L'élevage des rats est effectué dans une pièce éclairée 12h par jour, et dont la température est maintenue constante à 25°C et l'humidité à $60 \pm 5\%$. Les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture (ONAB).

I.2. Préparation des régimes

Les rates âgées d'un mois et pesant $63,15 \pm 6,49\text{g}$ ont été réparties en quatre lots de 6, 18, 12 et 12 rates et ont reçu un régime standard ou un régime hyperlipidiques /hypercaloriques (cafeteria) enrichi ou non en l'huile de lin à 5%.

Dans cette étude, nous avons utilisé quatre régimes différents:

- Le régime standard [S] constitué de 19% de protéines, 56% de glucides, 8,5% de lipides est fabriqués par l'O.N.A.B (Office Nationale d'Aliment de Bétail, Remchi Wilaya de Tlemcen).
- Le régime cafeteria [CAF] contient 45% des lipides totaux qui sont des acides gras saturés et qui induisent une hyperphagie suivie d'une obésité dont l'installation est rapide chez le rat Wistar. Ce régime est constitué de 50% de régime standard et de 50% d'un mélange de saucisse – biscuits secs – fromage – chips –cacahuète – chocolat dans les proportions 2 : 2 : 2 : 1 : 1 : 1 selon le protocole de Darimont et al. (2004). Les constituants du régime cafeteria ont été choisis afin de mimer les comportements alimentaires observés chez l'Homme.
- Le régime Témoin standard enrichi en huile de lin à 5% [SL].
- Le régime de cafeteria enrichi en huile de lin à 5% [CAFL].

L'huile de lin contient 56% de (C18 :3 n-3) ,15% de (C18 :2n-6), 15% de (C18 :1n-9) et 5% d'acides gras saturés (Vandeputte huilerie, Mouscron, Belgique), sa richesse en acide gras $\omega 3$ lui donne une importance croissante dans le secteur alimentaire et santé en général. L'huile de lin est par la suite conservée à 4°C à l'abri de la lumière. Les différents régimes sont préparés tous les deux jours et placés au réfrigérateur.

Le poids corporel et la nourriture ingérée sont notés quotidiennement. La composition des différents régimes consommés par les rates est donnée dans le **Tableau 6**.

Tout au long de la période expérimentale, nous avons utilisé des rates réparties en 8 lots :

- **Un 1^{er} lot standard/ standard (S-S)** : (ou de référence) constitué de 6 femelles nourries au régime standard commercial (ONAB) et cela avant et pendant la gestation.
- **Un 2^{ème} lot cafeteria / cafeteria (CAF- CAF)** constitué de 6 femelles nourries au régime cafeteria et cela aussi avant et pendant la gestation.
- **Un 3^{ème} lot standard lin / standard lin (SL-SL)** constitué de 6 femelles nourries au régime standard enrichi en huile de lin à 5 % avant et pendant la gestation.
- **Un 4^{ème} lot cafeteria lin / cafeteria lin (CAFL-CAFL)** constitué de 6 femelles nourries au régime cafeteria en huile de lin à 5 % avant et pendant la gestation.
- **Un 5^{ème} lot cafeteria / standard lin (CAF-SL)** constitué de 6 femelles nourries au régime cafeteria avant la gestation et au régime standard enrichi en huile de lin à 5 % pendant la gestation.
- **Un 6^{ème} lot standard lin / cafeteria (SL- CAF)** constitué de 6 femelles nourries au régime standard enrichi en huile de lin à 5 % avant la gestation et au régime cafeteria pendant la gestation.
- **Un 7^{ème} lot cafeteria lin / standard (CAFL- S)** constitué de 6 femelles nourries au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5 % avant la gestation et au régime standard pendant la gestation.
- **Un 8^{ème} lot cafeteria / cafeteria lin (CAF-CAFL)** constitué de 6 femelles nourries au régime cafeteria avant la gestation et au régime cafeteria enrichi en huile de lin à 5 % pendant la gestation.

Après 8 semaines de régime, les rates de différents groupes sont accouplées avec des rats Wistar mâles. Le 1er jour de gestation est déterminé par la présence de spermatozoïdes sur le frottis vaginal des femelles. Les rates gestantes, continuent soit de recevoir le même régime que celui consommé avant la gestation (standard ou cafeteria, avec ou sans l'huile de lin) soit reçoivent un autre régime selon les lots cités ci-dessus. Dans notre étude nous avons utilisé la progéniture soumise au même régime que leurs mères des 8 groupes cités ci-dessus, et sont suivies de la mise bas jusqu'à l'âge adulte.

Tableau 6: Composition des régimes consommés par les rates (en pourcentage).

Constituant en %	Standard S	Cafeteria CAF	Standard + l'huile de lin SL	Cafeteria + l'huile de lin CAFL
Protéines totales	19	21,50	18,50	21
Glucides totaux	56	33,50	18,50	32,50
Lipides totaux	8,50	30	8,50	32,50
Fibres	4	2	4	1,50
Humidité	7,50	9	7,50	8,50
Minéraux	4	3	4	3
Vitamines	1	1	1	1
Acides gras :				
- AGS	27	42	20	30
- AGMI	24	30	18	24
-C18:2 n-6	45	27	36	20
-C18:3 n-3	3	1	25	26
-C20:4 n-6	1	0	1	0

La composition des régimes est déterminée au laboratoire de Produit Naturels du département de Biologie, Faculté SNVTU, Université de Tlemcen. La composition en acides gras est déterminée au laboratoire UPRES lipides, Faculté des sciences Gabriel, Université de Bourgogne, Dijon, France.

II. Sacrifices et préparations des échantillons

A la fin de la période expérimentale, quelques rats de chaque lot (à la naissance ; J₀) sont pesés puis décapités. Le sang est recueilli par pool des rats du même lot selon le protocole de Garcia-Molina et al. (1996).

A l'âge de quatre semaines (J30) et de trois mois (J90) pour la progéniture, 10 rats de chaque lot sont pesés puis anesthésiés au chloral à 10 % à raison de (0,3ml/100g de poids corporel) et sont sacrifiés après 12 heures de jeûne. Le sang est prélevé par ponction dans l'aorte abdominale. Une quantité de sang prélevé est récupéré dans des tubes à EDTA et l'autre partie est recueillie dans des tubes secs.

Les échantillons prélevés sur tubes EDTA sont centrifugés à 3000 t/min pendant 15 minutes, le plasma est récupéré pour le dosage des paramètres du stress oxydatif. Les érythrocytes restants sont lavés avec l'eau physiologique puis lysés par addition de l'eau glacée. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 tours / min pendant 10 min. Le lysat érythrocytaire est récupéré afin de déterminer les marqueurs du stress oxydatif intracellulaires.

Après coagulations du sang prélevé sur tubes secs, et centrifugation 3000 tr/min pendant 15 min, le sérum est récupéré pour le dosage des paramètres biochimiques et la séparation des fractions lipoprotéiques.

Après le prélèvement sanguin, les organes (le foie, le tissu adipeux et l'intestin) sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 0,9 %, ensuite pesés. Une partie aliquote des différents organes est immédiatement broyé dans le tampon PBS, pH 7,4. L'homogénat obtenu est utilisé pour la détermination des différents paramètres du statut oxydant/antioxydant. Pour la détermination des paramètres biochimiques tissulaires, un volume de SDS 1% (Sodium dodécyl sulfat) est additionné à un volume du surnageant récupéré.

Une autre partie aliquote du tissu adipeux est homogénéisée dans le tampon PBS additionné de différents inhibiteurs des protéases (leupeptine, antipaine et pepstatins) pour stopper la protéolyse intracellulaire selon le protocole de Kabbaj et al. (2003). L'homogénat obtenu est utilisé pour la détermination de l'activité de l'enzyme LHS au niveau du tissu adipeux.

Pour l'activité LPL, les homogénats sont préparés à partir 100 mg de tissu broyés dans 4 ml de tampon 50 mM NH₄Cl:NH₃ (pH 8.1) contenant de l'héparine (4 IU/ml), selon Thompson et al. (1981).

Une autre partie aliquote du foie est broyée dans un volume de tampon de broyage (contenant 0,25 M sucrose, 1 mM dithiothreitol et 1 mM EDTA, pH 7,4) égal à trois fois le poids de l'échantillon de l'organe, selon le protocole de Agheli et al. (1998). Le broyage est réalisé dans la glace à l'aide d'un potter à vitesse rapide. L'homogénat est ensuite centrifugé à 10000g pendant 30 minutes à 4°C. La phase cytosolique claire située au milieu du tube entre une couche blanchâtre supérieure (lipides) et le culot, est récupérée. Ce surnageant est utilisé en vue de la détermination de l'activité de l'enzyme acide gras synthétase (FAS).

D'autres parties aliquotes sont conservés à -20°C, en vue des dosages lipidiques et protéiques.

III. Paramètres 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 BIOLABO S.A, France).

III.2. Détermination des protéines totales

Les protéines totales sériques sont dosées par la méthode colorimétrique de Biuret (Kit BIOLABO S.A, France). Les liaisons peptidiques des protéines réagissent avec Cu^{2+} en solution alcaline pour former un complexe coloré dont l'absorbance est proportionnelle à la concentration en protéines. Le réactif Biuret contient du sodium potassium tartrate qui complexe les ions cuivriques et maintient leur solubilité en solution alcaline

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

III.3. Détermination des teneurs en créatinine

La créatinine sérique est dosée par la méthode de Jaffé basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine en milieu basique formant un complexe coloré en jaune orange. L'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm (Kit Boehringer, Mannheim, Allemagne).

III.4. Détermination des teneurs en urée

L'urée sérique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur l'utilisation du diacétylmonooxine et des ions Fe^{3+} . L'urée réagit avec le diacétylmonooxine en présence d'ions Fe^{3+} et d'un réducteur, pour donner un complexe coloré en rose. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 525 nm (Kit PROCHIMA).

III.5. Détermination des teneurs en acide urique

L'acide urique sérique est dosé par une méthode colorimétrique. L'acide urique est dosé par réduction d'un réactif phosphotungstique en milieu alcalinisé par le carbonate de sodium. L'intensité de la coloration bleue obtenue est proportionnelle à la quantité d'acide urique présent et est mesurée à une longueur d'onde égale à 620 nm (Kit PROCHIMA).

III.6. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du sérum, des lipoprotéines et des organes (foie, tissu adipeux, intestin)

III.6.1 Séparation et dosage des lipoprotéines

Les lipoprotéines totales sont isolées à partir du sérum par précipitation selon la méthode de Burstein et al. (1970,1989). A pH neutre, les poly anions, en présence de cations divalents, peuvent former des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopolyanions-cations) donc la précipitation se fait grâce aux poly anions qui se combinent aux lipides des lipoprotéines. Généralement, les poly anions utilisés sont les sulfates (SO_3^-), 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.6.2 Détermination des teneurs en cholestérol et en triglycérides

Le cholestérol total et les triglycérides sont dosés par des méthodes enzymatiques (Kit Prochima), sur le plasma, sur les différentes fractions lipoprotéiques, et les homogénats des organes (préparés par broyage d'une partie aliquote dans du tampon phosphate/ EDTA, pH7, 2, addition de lauryl sulfate de sodium (SDS 1%) (1/1, v/v), et centrifugation à 3000 t/min pendant 10 min).

III.7. Détermination des lipides totaux au niveau des organes (foie, tissu adipeux, intestin)

L'extraction lipidique au niveau des organes (foie, tissu adipeux et intestin) se fait par la méthode de Folch et al. (1957) après le broyage d'une partie aliquote de l'organe et extraction par un mélange chloroforme /méthanol (2/1,v/v). Après évaporation totale du solvant les lipides totaux sont pesés.

III.8. Détermination de l'activité enzymatique des transaminases (ASAT, ALAT)

Les transaminases permettent le transfert du groupement aminé d'un acide aminé sur un acide α cétonique. L'acide aminé est alors transformé en acide cétonique correspondant et l'acide α cétonique en acide aminé. Les deux principales réactions de transamination sont catalysées par les transaminases glutamo-oxaloacétique (TGO) et glutamo-pyruvique (TGP). La détermination des activités enzymatiques des transaminases se fait au niveau des organes (foie, cœur, rein, muscle) et permet d'apprécier l'atteinte tissulaire et la cytolyse (Valdiguie, 2000).

L'enzyme transaminase catalyse le transfert du groupe amine de l'aspartate (pour l'ASAT) ou de l'alanine (pour l'ALAT) vers l'oxaloglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate (pour l'ASAT) ou du pyruvate (pour l'ALAT). Les mesures sont effectuées à l'aide de réactions couplées pour permettre l'utilisation du coenzyme NADH/H⁺ dont on mesure la diminution d'absorbance. Ainsi, l'oxaloacétate est réduit en malate ou le pyruvate en lactate grâce à des déshydrogénases (MDH ou LDH) couplées à NADH/H⁺. La vitesse d'oxydation du NADH est proportionnelle à l'activité enzymatique des transaminases. Elle est déterminée par mesure de la diminution de l'absorbance à 340 nm.

III.9. Détermination de l'activité de l'enzyme acide gras synthétase au niveau du foie (FAS, EC 2.3.1.85)

L'activité enzymatique FAS est déterminée en suivant l'oxydation malonyl CoA- dépendante du NADPH à 37°C, ce qui correspond au suivi au spectrophotomètre de la disparition de NADPH à une longueur d'onde de 340 nm, selon la méthode d' Agheli et al. (1998). Le milieu réactionnel contient du NADPH (0,1mM) et acetyl-CoA (25 nM) dans 100 mM tampon potassium phosphate, pH6,5. La réaction est initiée par addition de malonyl-CoA (10 mM). L'activité FAS est déterminée en suivant les modifications de l'absorbance à 340 nm. Une unité de l'activité enzymatique FAS représente 1 µmol de NADPH oxydé par minute à 37°C.

III.10. Dosage des lipases tissulaires

III.10.1 Détermination de l'activité de l'enzyme LPL (LPL, EC 3.1.1.34)

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

III.10.2 Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS ; EC 3.1.1.3)

L'activité lipolytique est mesurée quantitativement selon la méthode décrite par Kabbaj et al. (2003). Cette activité est dosée avec l'ester *p*-nitrophényle-butyrates (PNPB), hydrolysé en présence de la lipase en *p*-nitrophénol et l'acide butyrique. La libération du *p*-nitrophénol se traduit par l'apparition d'une coloration jaune détectée à 400 nm. Les homogénats de tissu adipeux sont incubés avec le PNPB dans le tampon (0,1 M NaH₂PO₄, pH 7,25, 0,9% NaCl, 1

mM dithiothreitol) à 37°C pendant 10 minutes. La réaction est stoppée par addition d'un mélange méthanol / chloroforme / heptane (10/9/7). Après centrifugation à 800 g pendant 20 minutes, les solutions sont incubées pendant 3 minutes à 42°C. L'absorbance lue à 400 nm permet de calculer la concentration en utilisant un coefficient d'extinction molaire de $12,75 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ pour le *p*-nitrophénol. Une unité enzymatique est la quantité d'enzyme capable de libérer une μmole de *p*-nitrophénol par minute et par mg de protéines.

IV. Détermination des marqueurs du statut oxydant/antioxydant

IV.1. Dosage de la vitamine C plasmatique (Jacota et dani, 1982)

Le dosage de la vitamine C plasmatique se fait le jour même du prélèvement selon la méthode de Jacota et Dani (1982) utilisant le réactif du folin ciocalteau. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, le surnageant est incubé en présence du réactif de coloration folin ciocalteau dilué pendant 15 minutes à 37 °C. La vitamine C présente dans le plasma réduit le réactif de folin donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C présente dans l'échantillon.

IV.2. Détermination de l'activité de la Superoxyde Dismutase (SOD ; EC 1.15.1.1)

la Superoxyde Dismutase (SOD) est dosée sur le lysat érythrocytaire par la méthode de Maklund (1985). Le principe est basé sur la capacité de l'inhibition de l'auto-oxydation du pyrogallol par la superoxyde dismutase. Le milieu réactionnel contient de DTPA (diethylenetriamine pentaacetic acid), la catalase ,un tampon cacodylate (pH 8.5) et le lysat. L'augmentation de l'absorbance à 420 nm après addition de pyrogallol est inhibée par la présence de SOD. Une unité de SOD est décrite comme la quantité d'enzyme nécessaire pour provoquer 50% d'inhibition de l'auto-oxydation du pyrogallol. L'activité de la SOD est exprimée en U/min/mL.

IV.3. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (Aebi, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient le lysat érythrocytaire dilué au 1/500, le H₂O₂, et le tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation, le

réactif de coloration, titanium oxyde sulfate (TiOSO₄) (préparé dans H₂SO₄ 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂ avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO₄ de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l.

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

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

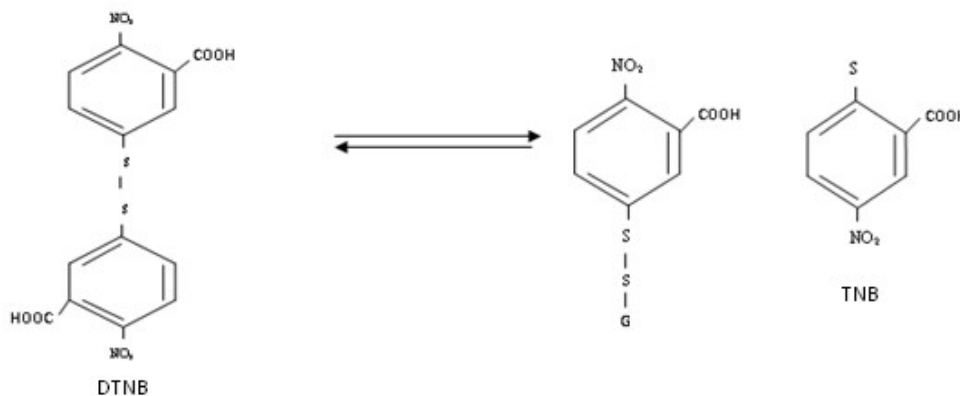
A₁ est la concentration de H₂O₂ de départ

A₂ est la concentration de H₂O₂ après incubation

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

IV.4. Dosage du glutathion réduit (GSH) (Ellman, 1959) :

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



Le thionitrobenzoïque (TNB) à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 mn avec un coefficient d'extinction égal à 13,6 mM⁻¹.cm⁻¹.

IV.5. Détermination des protéines carbonylées :

Les protéines carbonylées du plasma, du lysat érythrocytaire et des homogénats d'organes (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4 dinitrophénylhydrazine (DNPH) selon la méthode de Levine et al. (1990). La réaction aboutit à la formation de la dinitrophénylhydrazone colorée. Les concentrations des groupements

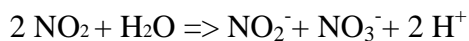
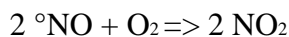
carbonylés sont déterminées par lectures à 350 et 375 nm et calculées selon un coefficient d'extinction ($\epsilon = 21,5$ (mmol/l. cm⁻¹)).

IV.6. Détermination du malondialdéhyde :

Le malondialdéhyde (MDA) plasmatique, érythrocytaire et tissulaire est mesuré selon la méthode de Nourooz-Zadeh et al. (1996). Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1,56 \times 10^5$ mol⁻¹.l.cm⁻¹ à 532 nm).

IV.7. Dosage du monoxyde d'azote plasmatique et érythrocytaire:

Le dosage du monoxyde d'azote plasmatique et érythrocytaire est selon la méthode de Guevara et al. (1998). La formation du NO est évaluée de manière indirecte par la détermination des concentrations de nitrites (NO₂⁻) et de nitrates (NO₃⁻), qui constituent les produits de dégradation oxydative du NO. En effet, le NO réagit rapidement avec des molécules telles que l'oxygène ou l'anion superoxyde pour donner des nitrites et des nitrates selon les réactions suivantes:



La technique utilisée pour doser les nitrites (et les nitrates après réduction) est la réaction de Griess qui représente une réaction de diazotation en deux étapes: les nitrites forment un sel de diazonium avec l'acide sulfanilique qui est ensuite couplé avec une amine (N-naphtyléthylène diamine) pour donner un colorant azoïque qui absorbe à 540 nm. L'échantillon déprotéinisé est incubé à 37 °C avec l'acide sulfanilique dissous dans HCl puis avec la N-naphtyléthylène diamine. La déprotéinisation est réalisée par le sulfate de zinc. La réaction de Griess permet uniquement la mesure des nitrites. Les nitrates devront donc être préalablement réduits en nitrites pour être quantifiés. La transformation des nitrates en nitrites est basée sur une réaction de réduction par le cadmium sous forme de granules, régénérés à l'aide d'une solution de CuSO₄ dans un tampon glycine-NaOH (pH 9,7). La concentration ainsi mesurée représente

la somme des nitrites et des nitrates. Les concentrations en NO sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction molaire: $\epsilon = 38 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

IV.8. Dosage de l' anion superoxyde plasmatique et érythrocytaire :

Le dosage de l'anion superoxyde plasmatique et érythrocytaire est réalisé selon la méthode d'Auclair et Voisin (1985). Il est basé sur la réduction de nitrobluetetrazolium (NBT) en monoformazon en présence des radicaux superoxydes. La couleur jaune obtenue est mesurée à 550 nm.

V. Analyse statistique :

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel STATISTICA (Version 4.1, Statsoft, Paris, France). Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm Ecart type. Après analyse des variances, La vérification de la distribution normale des variables est réalisée par le test Shapiro_Wilk. La comparaison des moyennes entre plusieurs groupes différents est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Turkey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS

I. Poids corporel, nourriture ingérée et apport énergétique chez les différents lots de rats (Tableau 7)

I.1. Poids corporel des rates (mères) recevant différents régimes (Tableau 7)

A la fin de l'expérimentation, le poids corporel présente des variations significatives entre les différents lots de rates. En effet, les rates obèses nourries au régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF), le poids corporel augmente très significativement par rapport aux rates témoins recevant le régime standard avant et pendant la gestation (S-S). Il en est de même pour les groupes de rates obèses nourries au régime cafeteria supplémenté en huile de lin à 5% (CAFL-CAFL) où une augmentation significative du poids corporel est notée comparée aux valeurs des rates nourries au régime standard enrichi en huile de lin (SL-SL).

L'enrichissement en huile de lin corrige la prise pondérale chez les rates recevant le régime cafeteria avant et ou pendant la gestation, où une réduction significative du poids corporel est notée chez ces groupes de rats par rapport aux rates recevant le régime témoin standard (S-S). Cette diminution est plus importante lorsque le régime cafeteria est consommé soit avant ou soit pendant la gestation avec la supplémentation en huile de lin.

L'effet de l'huile de lin induit aussi une réduction du poids corporel chez les rates nourries au régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation (SL-SL) par rapport aux rates recevant le régime standard (S-S).

I.2. Poids corporel, nourriture ingérée et apport énergétique chez les rats (progéniture) recevant différents régimes (Tableau 7)

Les nouveau-nés (J₀) issus de mères nourries au régime cafeteria (CAF) avant et pendant la gestation ont un poids corporel nettement supérieur par rapport aux ratons nés de mères nourries au régime standard avant et pendant la gestation (S-S). Les mêmes observations sont notées chez les nouveau-nés de rates nourries au régime cafeteria supplémenté en huile de lin avant et pendant la gestation (CAFL-CAFL) comparés aux nouveau-nés de rates témoins nourries au régime standard enrichi en huile de lin (SL-SL).

Le régime standard enrichi en huile de lin à 5 % consommé chez les mères avant et pendant la gestation (SL-SL) n'entraîne aucune différence significative pour le poids corporel des nouveau-nés comparés aux témoins nourris au régime standard (S-S) puisque les valeurs restent similaires entre ces 2 groupes de rats.

L'huile de lin montre son effet positif sur le poids corporel des nouveau-nés issus de mères recevant le régime cafeteria avant et ou pendant la gestation où une réduction significative est notée chez ces groupes de rats par rapport aux rats issus de mères obèses nourries au régime cafeteria (CAF-CAF). En effet, ces valeurs sont plus marquées chez les nouveau-nés de mères ayant reçu le régime cafeteria enrichi en huile de lin avant ou pendant la gestation.

A J₃₀, le poids corporel (g) des rats est significativement différent dans les 8 lots étudiés (ANOVA, P < 0,05). Les rats obèses nés de mères nourries au régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) ont un poids significativement plus élevé que celui des rats témoins nés de mères nourries au régime standard avant et pendant la gestation (SS). Par ailleurs, une diminution significative est observée chez les rats nés de mères lors d'une supplémentation du régime cafeteria en huile de lin avant et / ou pendant la gestation comparé aux obèses nés de mères nourries au régime cafeteria. De plus, l'enrichissement en huile de lin au régime standard induit une forte diminution de la prise pondérale des rats à J₃₀ nés de mères recevant le régime cafeteria seulement avant ou seulement pendant la gestation comparés aux rats obèses nourries au régime cafeteria (CAF-SL ou SL-CAF versus CAF-CAF).

Le régime standard enrichi en huile de lin chez les rats à J₃₀ nées de mères avant et pendant la gestation (SL-SL) n'entraîne aucune différence significative pour le poids corporel comparés aux témoins nourris au régime standard (S-S) puisque les valeurs restent similaires entre ces 2 groupes de rats.

A l'âge adulte chez les rats à J₉₀, le poids corporel des rats nés de mères obèses et recevant le même régime de leurs mères présente une augmentation hautement significative par rapport aux témoins (CAF-CAF versus S-S). Cette augmentation est corrélée avec la nourriture ingérée (g/j/rat) et l'apport énergétique (Kcal/j/rat) chez ces deux groupes de rats.

En revanche, aucune différence significative concernant le poids corporel, la quantité de nourriture ingérée et l'apport énergétique n'est notée chez les groupes de rats nés de mères nourries au régime standard supplémente en huile de lin avant et pendant la gestation (SL-SL) comparés aux groupes de rats témoins (S-S).

Lors d'une supplémentation du régime cafeteria en huile de lin avant et / ou pendant la gestation chez les mères entraîne chez sa progéniture (J₉₀) continuant le même régime, une diminution significative du poids corporel par rapport aux rats sous régime cafeteria (CAF-CAF), corrélée à une réduction de la prise alimentaire et l'apport énergétique. Cette réduction

est plus importante lorsque le régime standard enrichi en huile de lin est donné aux rats nés de mères nourries au régime cafeteria seulement avant ou seulement pendant la gestation (CAF-SL ou SL-CAF versus CAF-CAF) (Tableau 7).

II. Paramètres biochimiques

II.1. Teneurs sériques en glucose et en protéines totales chez les différents lots de rats (Figure 14 ; Tableau A1 en annexe)

A la mise bas (J0), une diminution significative des teneurs sériques en glucose est observée chez les nouveau-nés de mères obèses ayant reçu le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) comparés aux témoins (SS). Par contre, à J30 et J90 les teneurs sériques en glucose montrent une forte augmentation hautement significative plus élevées chez les rats obèses et continuant le même régime que leurs mères le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) comparés aux témoins (SS).

Nos résultats montrent une augmentation significative des teneurs sériques en protéines totales chez les rats aux différents temps (J0, J30 et J90) nés de mères obèses nourries au régime cafeteria comparés aux rats nés de mères témoins nourries au régime standard (CAF-CAF versus SS).

L'huile de lin montre son effet régulateur et entraîne une correction des valeurs glycémiques et protéiques chez les autres lots puisque les valeurs sont similaires à celles des lots de rats recevant le régime témoin supplémenté ou non en huile de lin.

II.2. Teneurs sériques en urée, en acide urique et en créatinine chez les différents lots de rats (Figure 15 ; Tableau A2 en annexe)

Les teneurs sériques en créatinine, en urée et en acide urique montrent des variations significatives chez les différents groupes chez les rats nés de mères sous différents régimes avant et pendant la gestation par rapport à leurs témoins. En effet, Les teneurs en sériques en créatinine, en urée et en acide urique chez les rats consommant le même régime que leurs mères le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF), montrent une augmentation significative aux différents temps à J₀, J₃₀ et J₉₀ comparés aux valeurs des rats témoins (SS).

L'enrichissement en huile de lin avant ou pendant la gestation montre son effet bénéfique chez la progéniture où une réduction significative de ces teneurs est notée puisque les rats présentent des teneurs en créatinine, en urée et en acide urique sériques similaires à celles des témoins nourris au régime standard.

Tableau 7: Poids corporel, nourriture ingérée et apport énergétique chez les différents lots de rats.

Paramètres Lots	Poids des mères (g)		Poids de la progéniture (g)			Nourriture Ingérée (g/j/rat)	Apport énergétique (Kcal/j/rat)
	Avant la gestation	Pendant la gestation	J ₀	J ₃₀	J ₉₀		
S-S	164,71±3,08 ^c	219,39±3,75 ^c	4,9±0,35 ^d	57,04±4 ^d	190,48±2,36 ^d	35,98±2,59 ^c	127,01±8,08 ^d
CAF-CAF	244,38±2,92 ^a	331,33±7,89 ^a	7,97±0,11 ^a	82,50±3,87 ^a	276,83±6,49 ^a	49,63±1,79 ^a	243,19±8,77 ^a
SL-SL	155,45±1,09 ^d	210,53±3,63 ^d	5,11±0,55 ^d	60,86±5,15 ^c	182,67±14,61 ^d	32,51±2,30 ^c	125,49±8,88 ^d
CAFL- CAFL	185,48±3,29 ^b	229,67±3,52 ^b	5,84±0,33 ^c	71,19±3,36 ^b	245,75±18,20 ^b	37,24±3,01 ^c	194,77±15,74 ^c
CAF-SL	-	220,76±1,57 ^c	5,90±0,54 ^c	64,56±3,02 ^c	217,08±7,95 ^c	32,51±1,34 ^d	125,49±5,17 ^d
SL-CAF	-	224,15±2,06 ^c	5,34±0,43 ^c	66,17±3,09 ^c	243,67±8,04 ^b	45,83±2,15 ^b	224,57±10,54 ^b
CAFL-S	-	221,50±3,29 ^c	5,49±0,41 ^c	73,33±3,39 ^b	240,00±7,45 ^b	37,24±2,30 ^c	131,46±8,12 ^d
CAF-CAFL	-	240,65±4,95 ^b	6,80±0,36 ^b	71,65±5,12 ^b	221,33±5,20 ^c	41,65±2,04 ^b	217,82±10,63 ^b

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

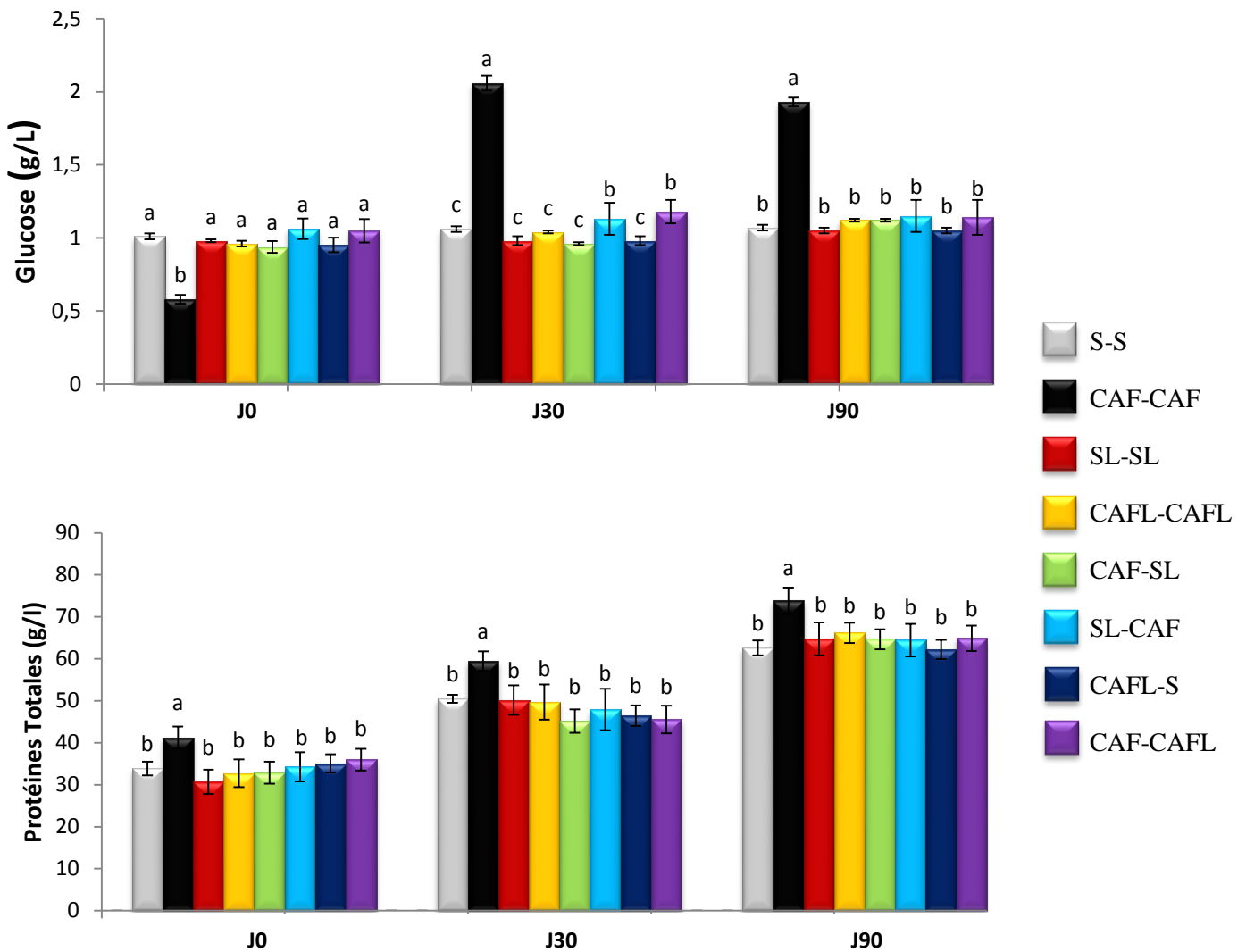


Figure 14 : Teneurs sériques en glucose et en protéines totales chez la progéniture de différents lots expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

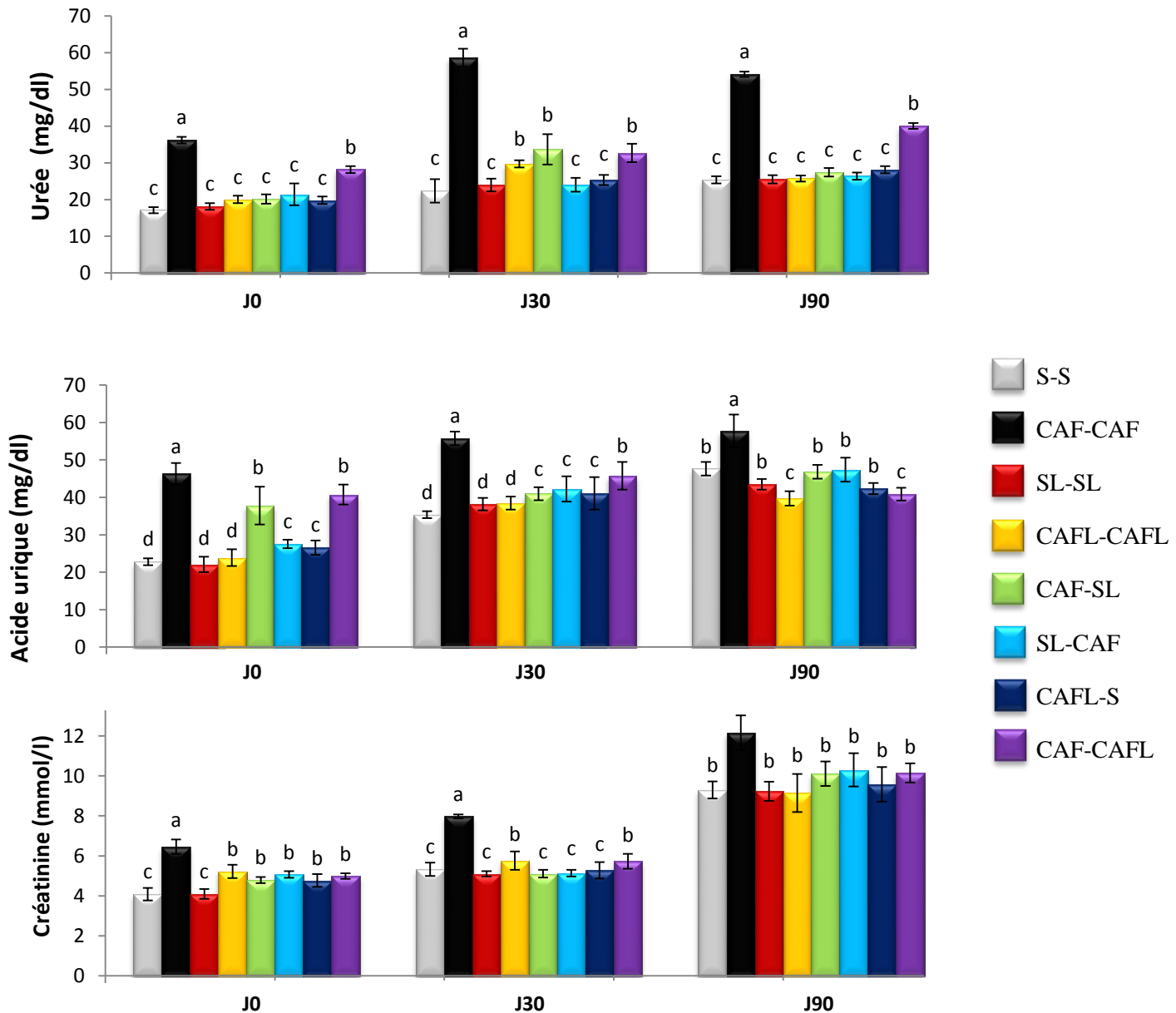


Figure 15 : Teneurs sériques en urée, en acide urique et en créatinine chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

II.3. Teneurs en cholestérol du sérum (g/l) et des lipoprotéines (mg/dl) chez les différents lots de rats (Figure 16 ; Tableau A2 en annexe)

Les teneurs en cholestérol sérique et des lipoprotéines chez les rats obèses présentent des variations comparées aux valeurs témoins. En effet, les rats de mères obèses consommant le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) montrent une hypercholestérolémie aux différents temps (J_0 , J_{30} et J_{90}), par rapport aux témoins standards (SS). Il est à noter que l'hypercholestérolémie est très remarquable chez les rats nés de mères obèses comparés aux autres lots.

Cette élévation concerne également les VLDL-C et les LDL-C ; alors que les HDL-C n'indiquent aucune variation entre les huit lots des nouveau-nés (J_0). Cependant à J_{30} et J_{90} , une diminution significative du HDL-C est notée chez les rats sous régime (CAF-CAF) et chez les rats sous régime (SL-CAF) comparés à leurs témoins nourris au régime standard (SS).

Les teneurs en HDL-C ne varient pas significativement entre les autres groupes par rapport aux témoins (S-S).

L'huile de lin montre ses effets thérapeutiques et corrige les anomalies lipidiques puisque les teneurs sériques en cholestérol, en VLDL-C et en LDL-C sont significativement plus faibles chez les rats de mères obèses sous régime enrichi en huile de lin avant ou pendant la gestation comparés aux témoins (SS).

En ce qui concerne le HDL-C, le régime enrichi en huile de lin induit une élévation plus significative chez les rats à J_{90} entre les lots par rapport aux rats obèses sous régime (CAF-CAF).

L'enrichissement du régime standard en huile de lin n'a aucun effet sur ces paramètres lipidiques puisque les rats présentent des teneurs en cholestérol sériques similaires à celles des rats témoins nourris au régime standard (S-L versus S-S).

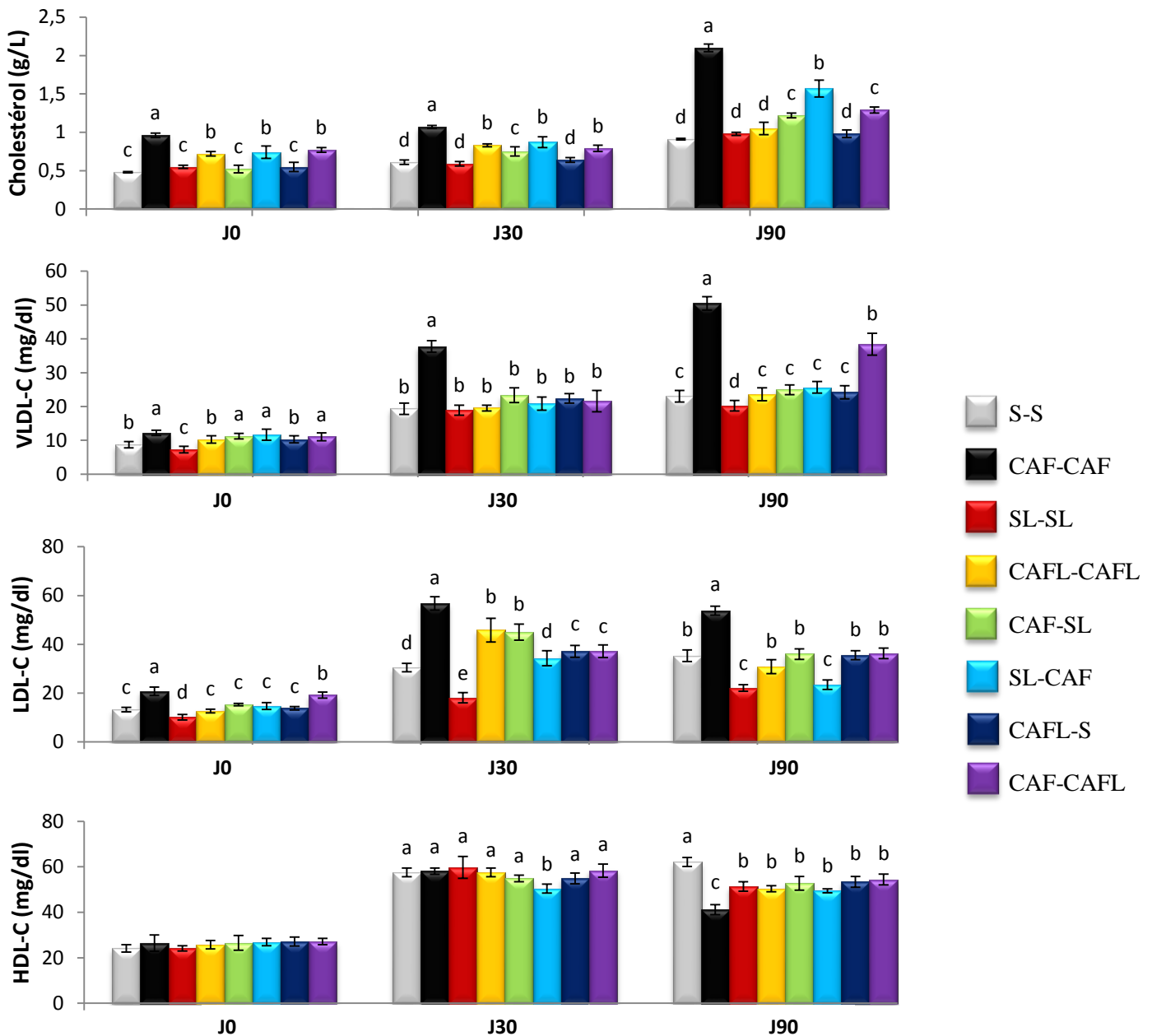


Figure 16 : Teneurs en cholestérol du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

II.4. Teneurs en triglycérides du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats (Figure 17 ; Tableau A3 en annexe)

Les teneurs en triglycérides sériques et lipoprotéiques chez les ratons issus de rates obèses recevant le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF), montrent une augmentation significative aux différents temps à J₀, J₃₀ et J₉₀ comparés aux valeurs des rats témoins (SS).

Nos résultats montrent également une augmentation significative des teneurs en VLDL-TG, des LDL-TG et les HDL-TG chez les rats (CAF-CAF) comparés aux témoins (SS). Chez ces groupes de rats obèses ces valeurs sont les plus marquées comparées aux autres lots.

Une supplémentation en huile de lin aux différents régimes induit une réduction de ces valeurs chez les rats consommant le régime cafeteria avant et pendant ou seulement avant ou pendant la gestation par rapport aux valeurs des témoins.

II.5. Teneurs en protéines des lipoprotéines (mg/dl) chez les différents lots de rats (Figure 18 ; Tableau A4 en annexe)

Les Teneurs en protéines des lipoprotéines présentent des variations significatives aux différents temps à J₀, J₃₀ et J₉₀. En effet, nos résultats montrent, une élévation significative teneurs plasmatiques en VLDL-P et LDL-P et une diminution en HDL-P chez les rats consommant le même régime cafeteria leurs mères (CAF-CAF) comparés aux valeurs des témoins (SS).

L'enrichissement des régimes en huile de lin améliore ces valeurs où une réduction significative en VLDL-P et LDL-P et une augmentation en HDL-P est observée chez les rats obèses.

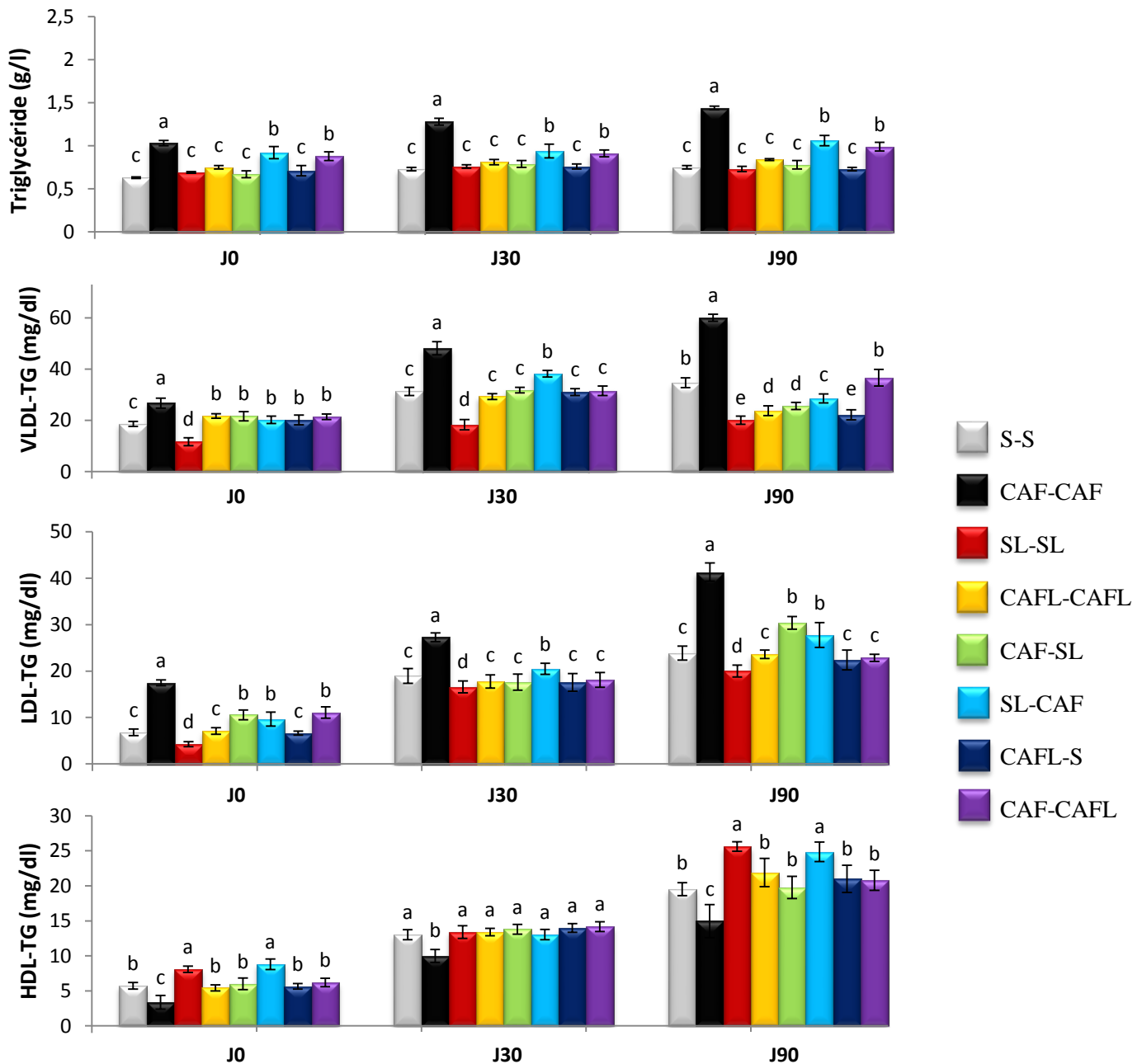


Figure 17 : Teneurs en triglycérides du sérum (g/l) et des lipoprotéines (mg/dl) chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

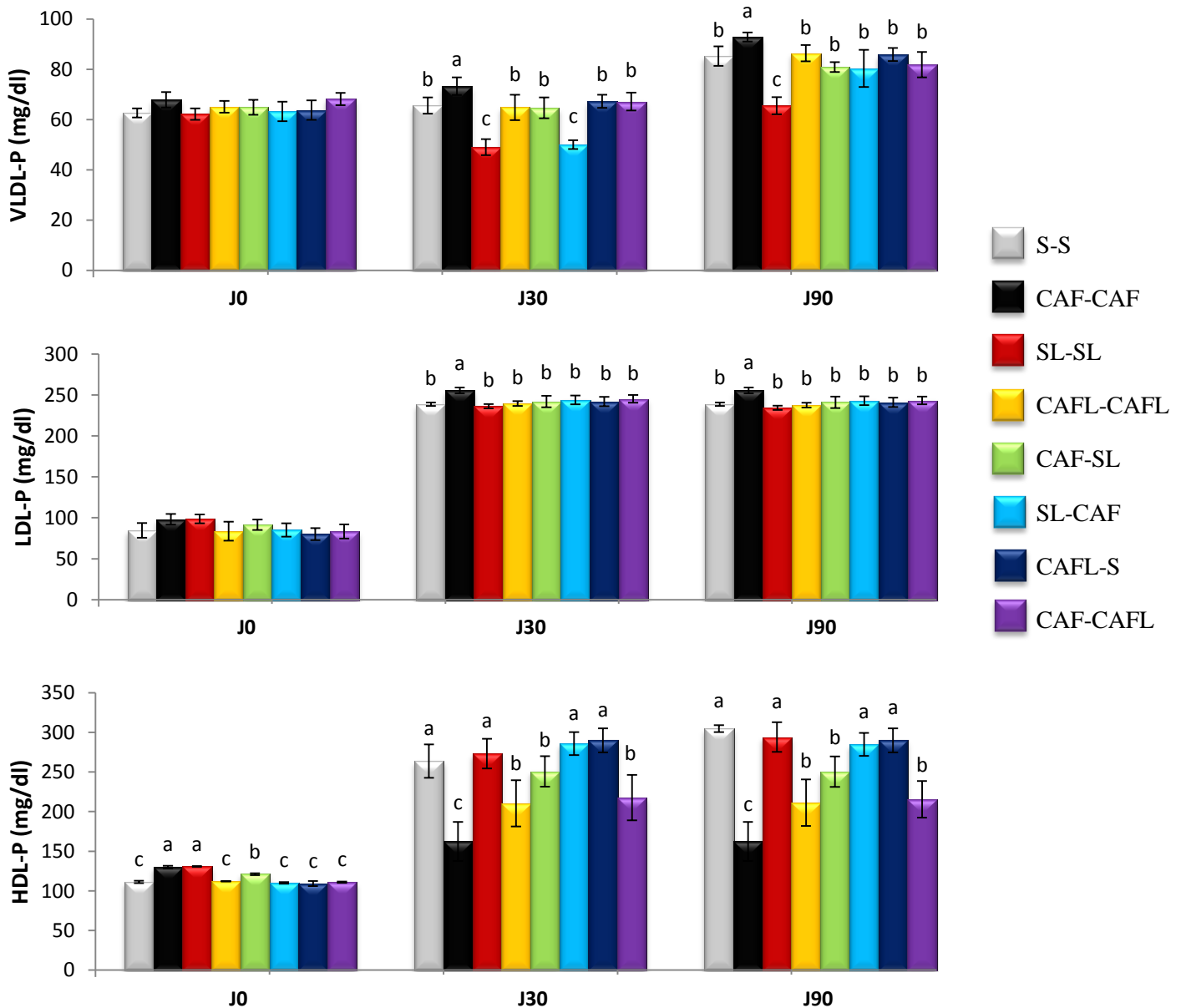


Figure 18 : Teneurs en protéines des lipoprotéines chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

III. Paramètres tissulaires

III.1. Poids des organes chez les différents lots de rats (Figure 19 ; Tableau A5 en annexe)

A J30 et J90, les poids du foie présentent des variations significatives entre les groupes de rats étudiés quel que soit le régime consommé. En effet, une augmentation significative du poids du foie est notée chez les rats obèses nés de mères nourries au régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) comparés aux rats témoins (S-S). Par ailleurs, une diminution hautement significative ($p < 0,001$) est observée chez les rats nourris au même régime que leurs mères le régime cafeteria supplémenté en huile de lin avant et / ou pendant la gestation comparés aux rats obèses (CAF-CAF). Il est à noter que cette réduction est autant plus importante lorsque le régime est enrichi en huile de lin chez les lots consommant le régime cafeteria seulement avant ou pendant la gestation par rapport aux lots obèses nourris au régime cafeteria (CAF-CAF), ce qui témoigne l'effet bénéfique de l'huile de lin sur le poids hépatique.

Les mêmes observations sont notées pour le poids du tissu adipeux chez les lots consommant des régimes différents, avec une réduction du poids du tissu adipeux due à la supplémentation en huile de lin.

L'enrichissement du régime standard en huile de lin ne modifie pas le poids du foie et du tissu adipeux chez les lots (SL-SL) par rapport aux témoins (SL-SL versus S-S), puisque les valeurs sont similaires chez ces deux lots de rats étudiés.

III.2. Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats (Figure 20 ; Tableau A6 en annexe):

Les teneurs en lipides totaux au niveau du foie sont augmentées significativement chez les différents groupes de rats obèses nés de mères ayant reçu un régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) aux différents temps à J₀, J₃₀ et J₉₀ comparés aux valeurs des rats témoins (S-S). Concernant les teneurs en lipides totaux du tissu adipeux des rats obèses comparés à leurs témoins, une augmentation significative est notée à J₃₀ et J₉₀.

L'huile de lin exerce son effet régulateur sur les teneurs en lipides totaux du foie et du tissu adipeux, ce qui témoigne d'une diminution hautement significative due la supplémentation en huile de lin au régime cafeteria (CAFL-CAFL, CAFL-S et CAF-CAFL) par rapport aux rats nourris au régime cafeteria (CAF-CAF).

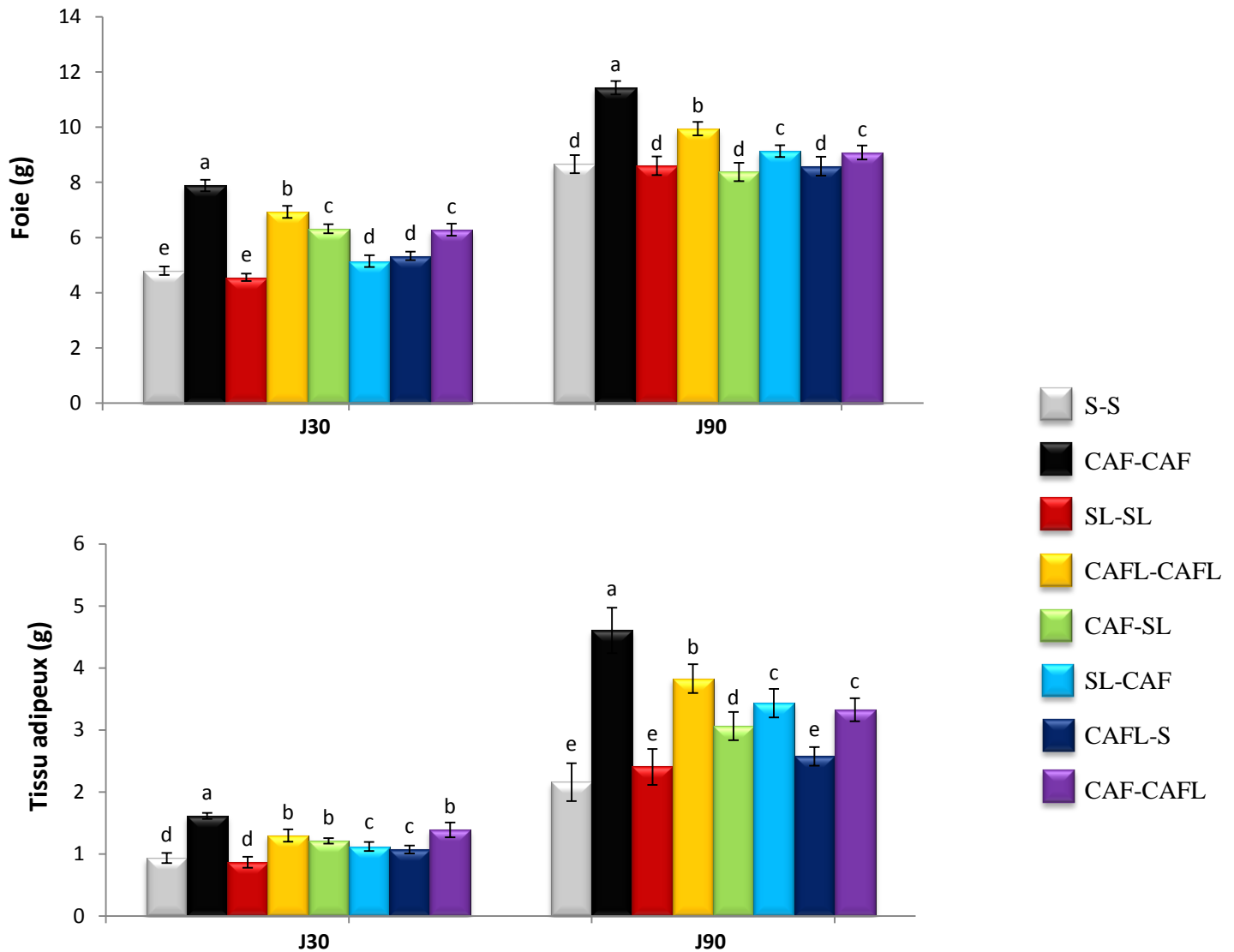


Figure 19: Poids moyen des organes (foie et tissu adipeux) chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

De plus, l'enrichissement en huile de lin au régime standard réduit aussi d'une manière significative les teneurs en lipides totaux du foie et du tissu adipeux dans les lots de rats issus de mères recevant le régime cafeteria uniquement avant ou uniquement pendant la gestation comparés aux rats nourris au régime cafeteria (CAF-SL, SL-CAF versus CAF-CAF).

Concernant les lipides totaux au niveau de l'intestin, nos résultats ne montrent aucune différence significative entre les lots expérimentaux quel que soit le régime donné et quel que soit l'addition ou non de l'huile de lin.

III.3. Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats (Figure 21 ; Tableau A7 en annexe):

Les teneurs en protéines totales du foie, du tissu adipeux et de l'intestin restent similaires chez les groupes de rats étudiés quel que soit leur âge et leur régime enrichi ou non huile de lin.

III.4. Activités des lipases tissulaires

III.4.1 Activités des enzymes lipoprotéine lipases des organes des différents lots de rats (Figure 22 ; Tableau A8 en annexe)

Au niveau du foie, l'activité de la LPL hépatique est significativement élevée chez les groupes de rats obèses recevant le régime cafeteria (CAF-CAF) aux différents temps à J₀, J₃₀ et J₉₀ comparés à leurs témoins respectifs (S-S). Les mêmes observations sont notées pour la LPL adipocytaire et intestinale chez les rats à J₃₀ et J₉₀.

L'enrichissement du régime cafeteria en huile de lin avant et ou pendant la gestation chez les mères induit chez sa progéniture une diminution significative de l'activité des LPL hépatique et adipocytaire par rapport aux rats obèses nourries au régime cafeteria (CAF-CAF). Par contre, l'huile de lin n'a aucun effet sur l'activité de la LPL des trois organes cibles chez les rats issus de mères recevant le régime standard (SL- SL versus S-S).

III.4.2 Activité enzymatique de la lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux des différents lots de rats (Figure 23 ; Tableau A9 en annexe)

L'activité de la LHS au niveau du tissu adipeux présente une augmentation significative chez les obèses (J₃₀ et J₉₀) nés de mères ayant reçu le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) par rapport aux témoins (S-S).

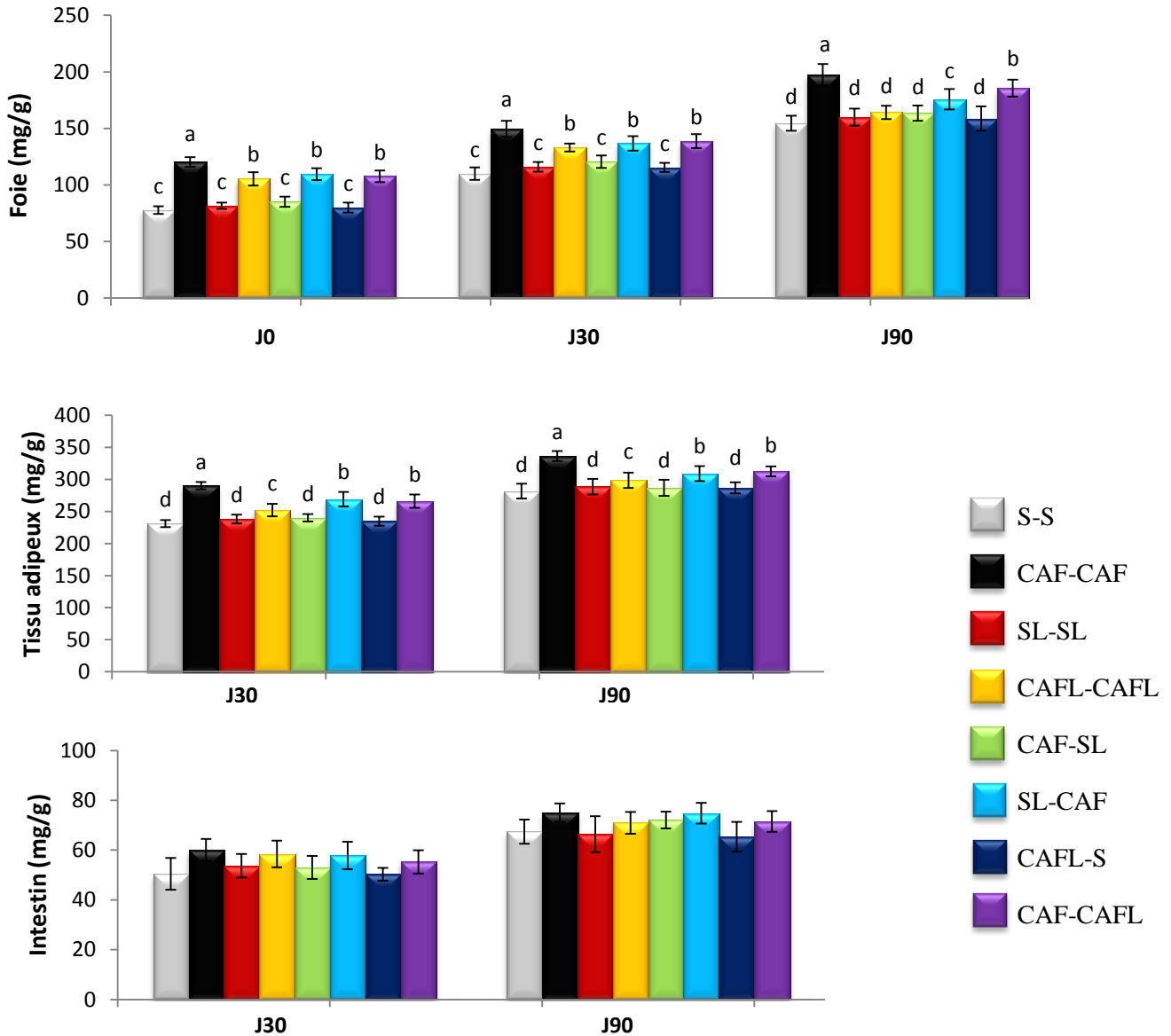


Figure 20 : Teneurs tissulaires en lipides totaux au niveau du foie, tissu adipeux et intestin chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

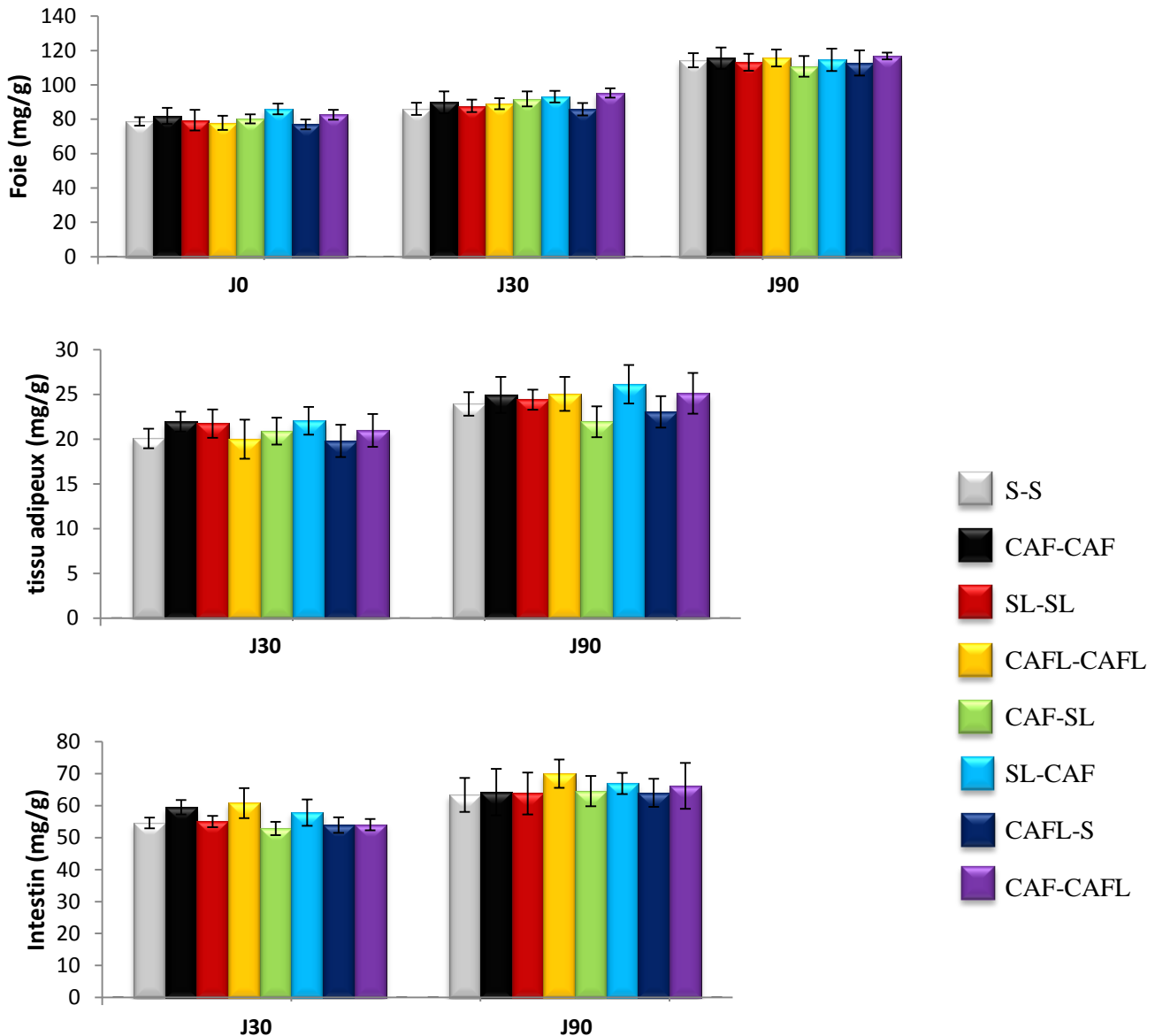


Figure 21: Teneurs tissulaires en protéines totales au niveau du foie, tissu adipeux et intestin chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

L'enrichissement maternel du régime cafeteria en huile de lin avant et ou pendant la gestation montre son effet positif chez sa progéniture où une réduction significative de l'enzyme lipase LHS est notée chez les autres groupes de rats par rapport aux rats obèses sous régime cafeteria (CAF-CAF). Par contre, chez les rats témoins nourris au régime standard supplémenté en huile de lin ne modifie pas l'activité de la LHS adipocytaire puisque les valeurs sont similaires à celles des témoins (S-S).

III.5. Activité de l'enzyme acide gras synthase du foie (FAS) des différents lots de rats (Figure 23 ; Tableau A9 en annexe)

L'activité de l'enzyme acide gras synthase du foie (FAS) ne varie pas entre les huit lots expérimentaux à J0 quel que soit le régime donné et quel que soit l'addition ou non de l'huile de lin par rapport aux témoins du même âge.

A J₃₀ et J₉₀, l'activité de l'enzyme acide gras synthase du foie (FAS) est significativement élevée chez les groupes de rats obèses sous régime cafeteria (CAF-CAF) comparés à leurs témoins respectifs (S-S).

L'enrichissement maternel du régime cafeteria en huile de lin induit une diminution significative de l'enzyme FAS chez les autres groupes de rats par rapport aux rats obèses sous régime cafeteria (CAF-CAF). Cette réduction est plus importante lorsque le régime standard enrichi en huile de lin est donné aux rats nés de mères nourries au régime cafeteria seulement avant ou seulement pendant la gestation (CAF-SL ou SL-CAF versus CAF-CAF).

Cependant, chez les rats témoins nourris au régime standard supplémenté en huile de lin aucune différence n'est notée puisque les valeurs sont similaires à celles des témoins (SL-SL versus S-S).

III.6. Activités des transaminases hépatiques des différents lots de rats (Figure 24 ; Tableau A10 en annexe)

Les transaminases sont des enzymes ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules. Leur augmentation sérique reflète une lésion cellulaire en particulier au niveau hépatique, cardiaque, rénal ou musculaire.

Les valeurs moyennes des transaminases montrent des variations significatives chez les différents groupes chez les rats nés de mères sous différents régimes avant et pendant la gestation par rapport à leurs témoins. En effet, aux différents temps (J0, J30 et J90), une augmentation significative en transaminases (ASAT et ALAT) chez les lots de rats

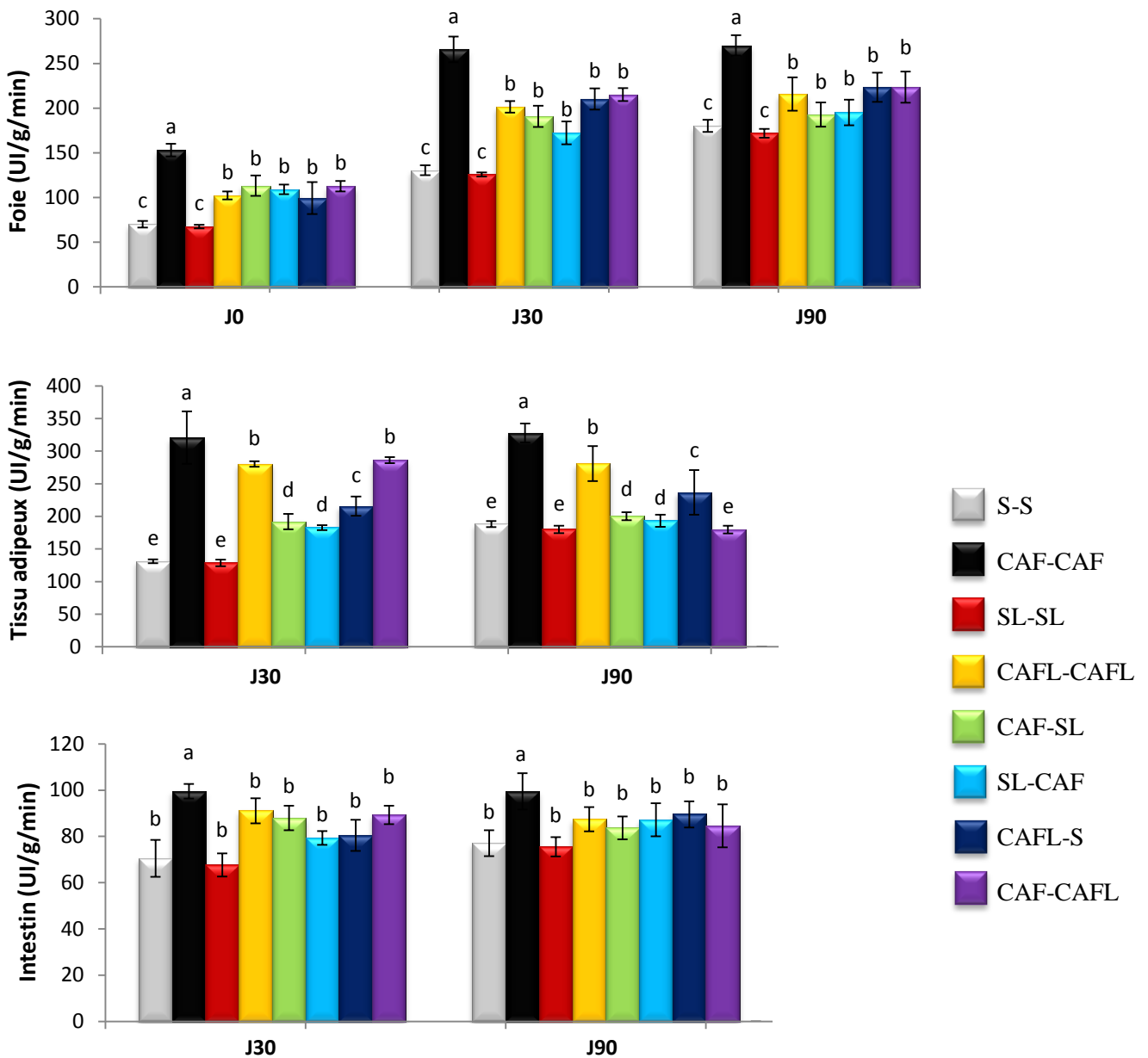


Figure 22: Activité enzymatique en lipoprotéines lipase (LPL) au niveau du foie, tissu adipeux et intestin chez la progéniture de différents lots expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

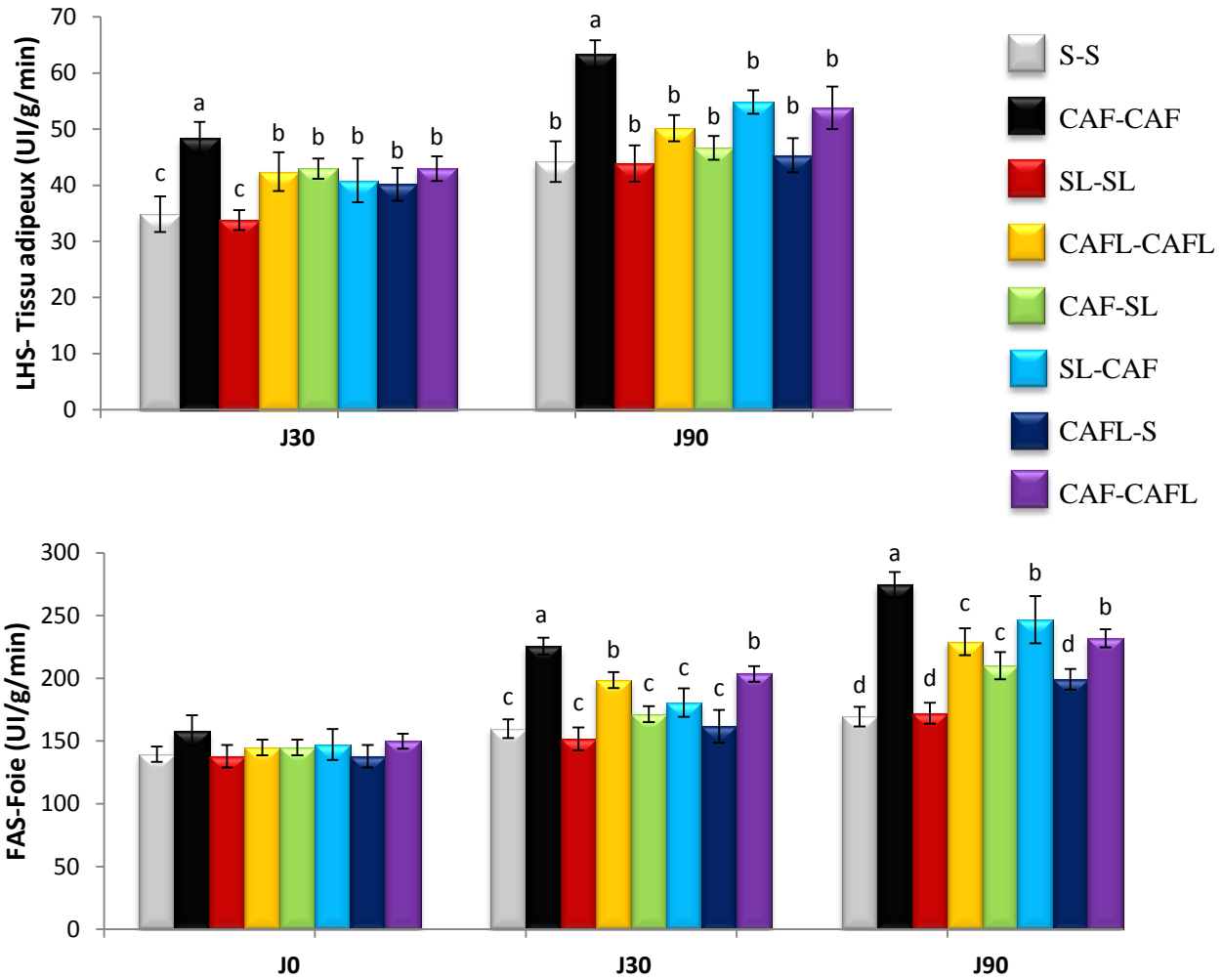


Figure 23: activité enzymatique de la lipase hormono-sensible (LHS) au niveau du tissu adipeux et de l'acide gras synthase (AGS ou FAS) au niveau du foie chez la progéniture de différents lots expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

(CAF-CAF) par rapport aux lots de rats témoins (SS).

L'enrichissement maternel du régime cafeteria en huile de lin avant et ou pendant la gestation atténue ces valeurs induisant chez la progéniture une réduction significative de ces teneurs sériques en transaminases par rapport aux rats obèses sous régime cafeteria (CAF-CAF). Cette diminution est plus importante chez la progéniture lors d'une supplémentation maternelle du régime standard en huile de lin chez les mères nourries au régime cafeteria seulement avant ou seulement pendant la gestation par rapport aux obèses (CAF-SL ou SL-CAF versus CAF-CAF).

Cependant, chez les rats témoins nourris au régime standard supplémenté en huile de lin aucune différence n'est notée puisque les valeurs sont similaires à celles des témoins (SLSL versus S-S) (Figure 24).

IV. Statut oxydant/antioxydant

IV.1. Teneurs plasmatiques en vitamine C et activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) des différents lots de rats (Figure 25 ; Tableau A11 en annexe):

IV.1.1 Teneurs plasmatiques en vitamine C (Figure 25)

Les teneurs plasmatiques en vitamine C ne varient pas entre les huit lots expérimentaux chez les nouveau-nés (J0) quel que soit le régime donné et quel que soit l'addition ou non de l'huile de lin par rapport aux témoins du même âge.

Chez les rats à J₃₀ et J₉₀, issus de mères obèses nourris au régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF), nos résultats montrent une diminution significative des teneurs plasmatiques en vitamine C comparés aux témoins du même âge sous régime standard (S-S).

L'enrichissement en huile de lin avant et ou pendant la gestation montre son effet bénéfique chez la progéniture où une augmentation significative de ces teneurs est notée chez les autres groupes de rats par rapport aux rats obèses nourris au régime cafeteria non enrichi en huile de lin.). Il est à noter que le régime maternel témoins supplémenté en huile de lin (SL-SL) avant et pendant la gestation possède les valeurs les plus élevées chez les rats à J30 et J90.

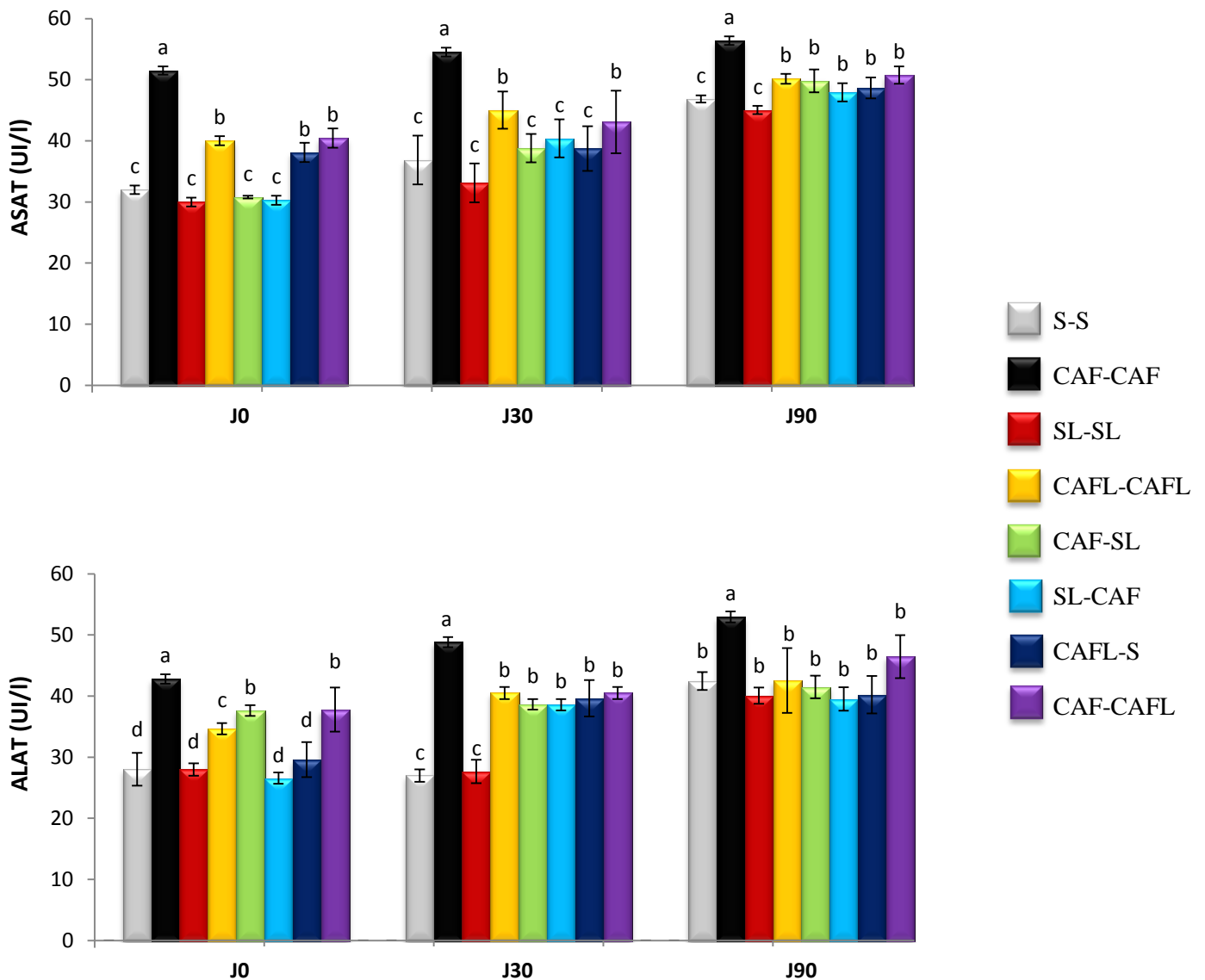


Figure 24: Activités des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

IV.1.2 Activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) (Figure 25)

L'activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) ne varie pas entre les différents lots de nouveau-nés (J0) quel que soit le régime donné et quel que soit l'addition ou non de l'huile de lin par rapport aux témoins du même âge.

A J30 et J90, l'activité plasmatique de la SOD présente des variations significatives entre les groupes de rats étudiés quel que soit le régime consommé. En effet, une augmentation significative dans l'activité plasmatique de la SOD est notée chez les rats obèses nés de mères nourries au régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) comparés aux rats témoins (S-S).

L'enrichissement en huile de lin avant et ou pendant la gestation induit chez la progéniture consommant le même régime que celui de leurs mères une réduction significative dans l'activité plasmatique de la SOD chez les autres groupes de rats par rapport aux rats obèses nourris au régime cafeteria non enrichi en huile de lin (CAF-CAF).

Cependant, le régime maternel témoins supplémenté en huile de lin (SL-SL) avant et pendant la gestation ne provoque pas de différence significative chez les rats concernant l'activité plasmatique de la SOD puisque les valeurs sont similaires à celles des témoins (SL-SL versus S-S).

IV.2. Activité enzymatique de la catalase érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) des différents lots de rats (Figure 26 ; Tableau A12 en annexe)

IV.2.1 Activité enzymatique de la catalase érythrocytaire (Figure 26)

L'activité enzymatique antioxydante de la catalase érythrocytaire ne présente aucune variation significative entre les différents lots de nouveau-nés (J0) quel que soit le régime donné et quel que soit l'addition ou non de l'huile de lin par rapport aux témoins du même âge.

Chez les rats à J30 et J90, issus de mères obèses nourries au régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF), nos résultats montrent une diminution significative de l'activité érythrocytaire de la catalase comparés aux témoins du même âge sous régime standard (S-S).

L'enrichissement en huile de lin avant et ou pendant la gestation induit chez la progéniture et consommant le même régime cafeteria que celui de leurs mères une augmentation significative de l'activité de la catalase érythrocytaire chez les autres groupes

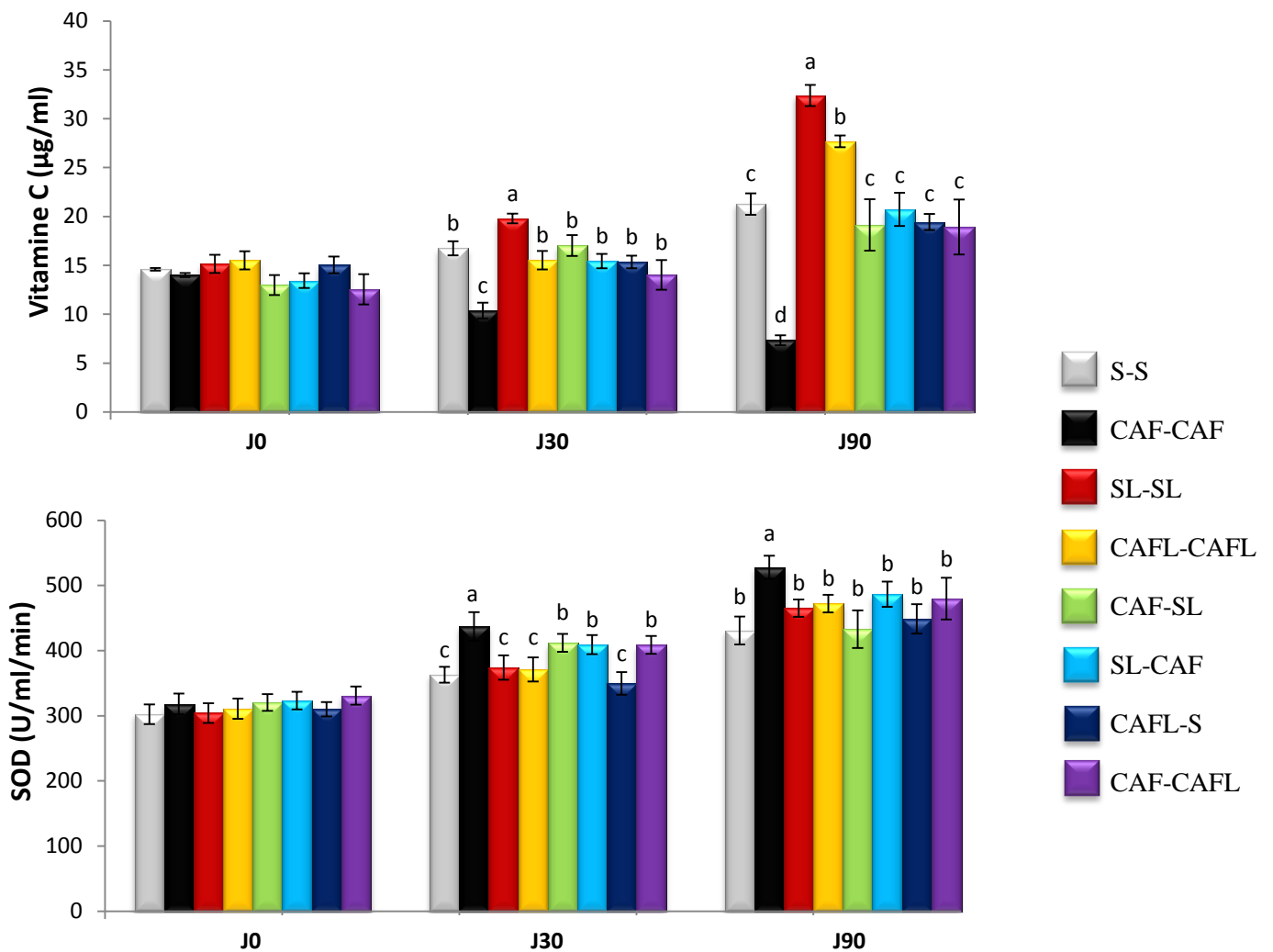


Figure 25 : Teneurs plasmatiques en vitamine C et activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

de rats par rapport aux rats obèses nourris au régime cafeteria non enrichi en huile de lin (CAF-CAF).

La supplémentation de l'huile de lin avant et pendant chez les mères sous régime témoins n'a pas d'effet sur leurs progénitures consommant le même régime puisque les valeurs sont restées similaires par rapport aux témoins sous régime standard seul non enrichi en huile de lin (S-S).

IV.2.1 Activité enzymatique antioxydante de la catalase au niveau des organes (foie, tissu adipeux et intestin) (Figure 26).

Nos résultats montrent que l'activité de la catalase au niveau du foie, tissu adipeux et intestin ne varie pas entre les différents lots chez les rats à (J₀ et J₃₀) quel que soit le régime donné et quel que soit l'addition ou non de l'huile de lin par rapport aux témoins du même âge.

A l'âge adulte J90, l'activité enzymatique antioxydante de la catalase au niveau du foie, tissu adipeux et intestin est significativement élevée chez les rats nés de mères recevant un régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) par rapport à leurs témoins (S-S).

L'enrichissement en huile de lin avant et ou pendant la gestation induit chez la progéniture et consommant le même régime cafeteria que celui de leurs mères une diminution significative de l'activité de la catalase au niveau du foie, tissu adipeux et intestin est notée chez les autres groupes de rats par rapport aux rats obèses nourris au régime cafeteria non enrichi en huile de lin (CAF-CAF).

La supplémentation de l'huile de lin avant et pendant chez les mères sous régime témoins n'a pas d'effet sur leurs progénitures consommant le même régime puisque les valeurs de l'activité de la catalase au niveau des organes sont restées similaires par rapport aux témoins sous régime standard seul non enrichi en huile de lin (S-S).

IV.3. Teneurs en glutathion réduit érythrocytaires et tissulaires (foie, tissu adipeux et intestin) (GSH) chez la progéniture de différents lots expérimentaux (Figure 27 ; Tableau A13 en annexe) :

IV.3.1 Teneurs en glutathion réduit érythrocytaires (Figure 27)

Une diminution significative dans les teneurs érythrocytaires en GSH est notée chez les rats nés de mères recevant un régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) aux différents temps à J₀, J₃₀ et J₉₀ comparés à leurs témoins respectifs (S-S).

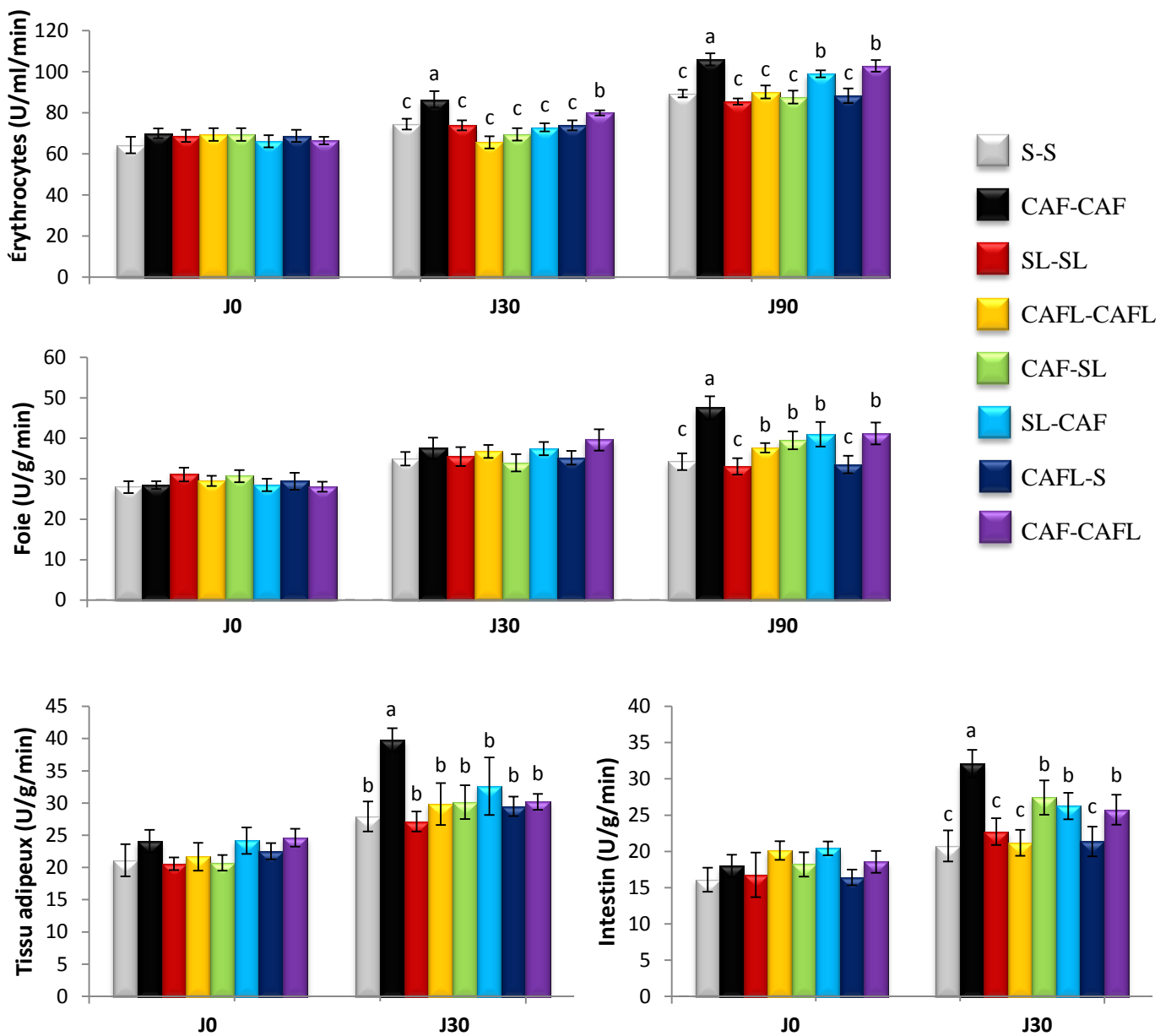


Figure 26: Activité enzymatique de la catalase érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) chez les différents lots expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

L'enrichissement en huile de lin avant et ou pendant la gestation induit chez la progéniture et consommant le même régime cafeteria que celui de leurs mères une élévation significative des teneurs érythrocytaires en GSH. Cependant, la supplémentation de l'huile de lin avant et pendant chez les mères sous régime témoins n'a pas d'effet sur leurs progénitures consommant le même régime puisque les teneurs érythrocytaires en glutathion ne varient pas par rapport aux témoins sous régime standard seul non enrichi en huile de lin (S-S).

IV.3.2 Teneurs en glutathion réduit au niveau des organes (foie, tissu adipeux et intestin) (Figure 27)

Au niveau du foie, les Teneurs en glutathion réduit (GSH) ne montrent aucune différence significative entre les différents lots chez les nouveau-nés à J₀ quel que soit le régime donné et quel que soit l'addition ou non de l'huile de lin par rapport aux témoins du même âge. Par contre chez les rats à J30 et J90, une diminution significative dans les teneurs en GSH hépatique est notée chez les rats nés de mères recevant un régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) comparés aux témoins (S-S). Cependant, ces teneurs sont aussi diminuées au niveau du tissu adipeux chez les rats consommant le même régime et au même âge.

L'enrichissement en huile de lin avant et ou pendant la gestation induit chez la progéniture et consommant le même régime cafeteria que celui de leurs mères une élévation significative des teneurs en GSH aussi bien au niveau du foie et au niveau du tissu adipeux. Il est à noter que les rats sous régime témoins supplémenté en huile de lin (SL-SL) et ayant le même régime que celui de leurs mères avant et pendant la gestation possède les valeurs les plus élevées en GSH.

Au niveau de l'intestin le régime cafeteria ainsi que l'huile de lin n'ont pas d'effet sur les teneurs en GSH, puisque aucune différence significative n'est notée entre les groupes de rats étudiés à J0, J30 et J90.

IV.4. Teneurs plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires (foie, tissu adipeux et intestin) en protéines carbonylées chez la progéniture de différents lots expérimentaux (Figures 28 et 29 ; Tableau A14 en annexe) :

IV.4.1 Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées (Figure 28)

A J0, les teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées chez les rats nés de mères ayant reçu un régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) sont significativement élevées comparées aux témoins standards (S-S).

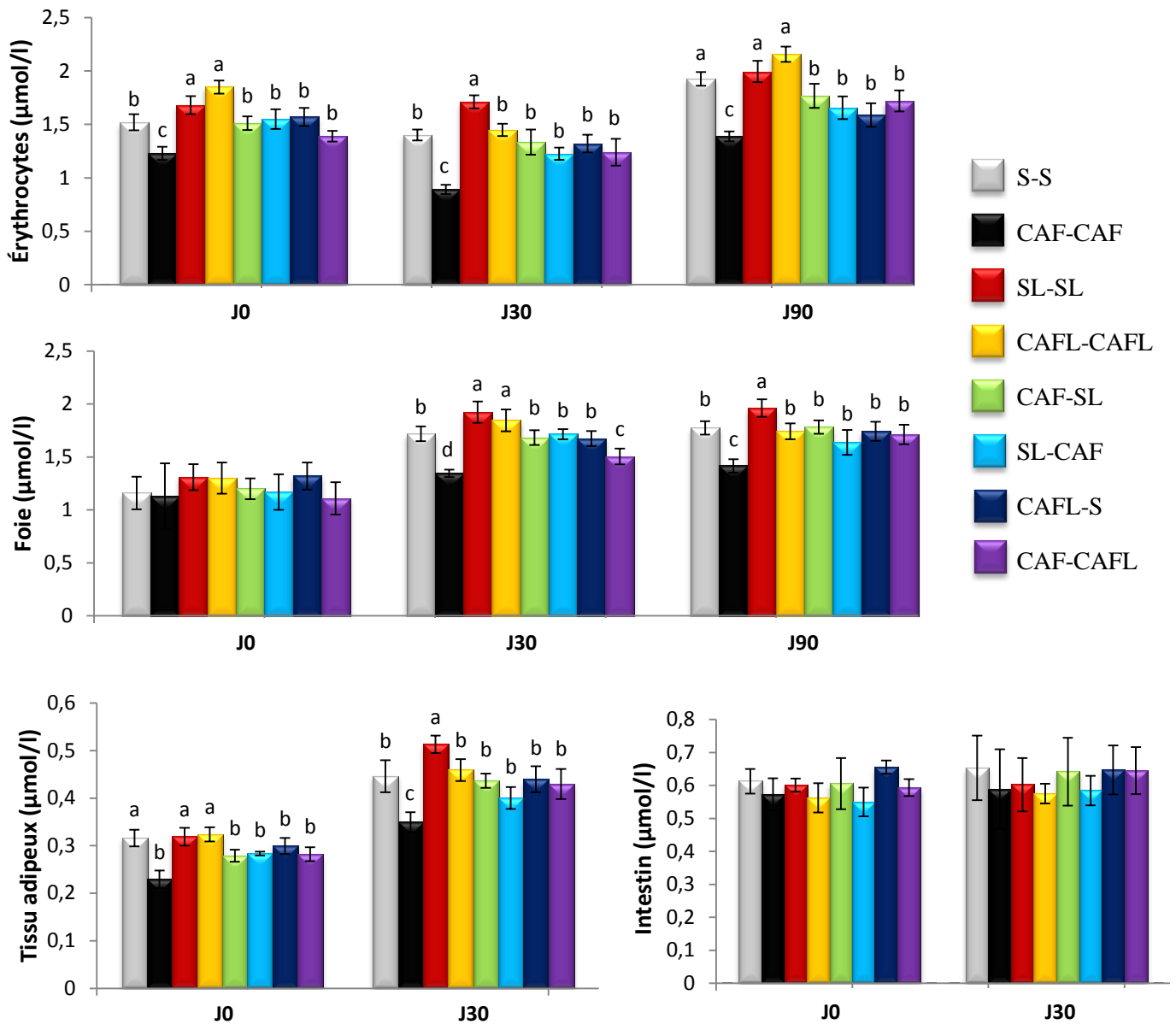


Figure 27: Teneurs érythrocytaires et tissulaires (foie, tissu adipeux et intestin) en glutathion réduit chez la progéniture de différents lots expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

A J30 et l'âge adulte j90, le régime cafeteria augmente également les teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées chez les rats obèses par rapport à leurs témoins respectifs.

L'enrichissement en huile de lin avant et ou pendant la gestation induit chez la progéniture et consommant le même régime cafeteria que celui de leurs mères une réduction significative du taux de protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires chez les autres groupes de rats par rapport aux rats obèses nourris au régime cafeteria non enrichi en huile de lin (CAF-CAF).

La supplémentation du régime témoin en huile de lin avant et pendant chez les mères (SL-SL) n'a pas d'effet sur leurs progénitures consommant le même régime puisque les valeurs sont restées similaires par rapport aux témoins sous régime standard seul non enrichi en huile de lin (S-S).

IV.4.2 Teneurs en protéines carbonylées au niveau des organes (foie, tissu adipeux et intestin) (Figure 29)

Au niveau du foie, le régime cafeteria induit une augmentation significative du taux de protéines carbonylées hépatiques chez la progéniture à J0, J30 et J90 nés de mère obèse ayant reçu avant et pendant la gestation le régime cafeteria comparées aux témoins nourris aux régimes standard au même âge (S-S). L'enrichissement en huile de lin avant et ou pendant la gestation induit chez la progéniture une réduction significative du taux de protéines carbonylées par rapport aux rats obèses nourris au régime cafeteria (CAF-CAF).

Au niveau de tissu adipeux et intestin, les taux de protéines carbonylées ne varient pas significativement entre les différents lots chez les rats à (J₃₀ et J₉₀) quel que soit le régime donné et quel que soit l'addition ou non de l'huile de lin par rapport aux témoins du même âge.

IV.5. Teneurs en malondialdéhyde (MDA) érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) chez la progéniture de différents lots expérimentaux (Figure 30 ; Tableau A15 en annexe) :

IV.5.1 Teneurs érythrocytaire en MDA (Figure 30)

A J₀, J₀, J₉₀, les teneurs érythrocytaires en MDA chez les rats nés de mères recevant un régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) sont significativement élevées comparées aux témoins sous régime standard (S-S).

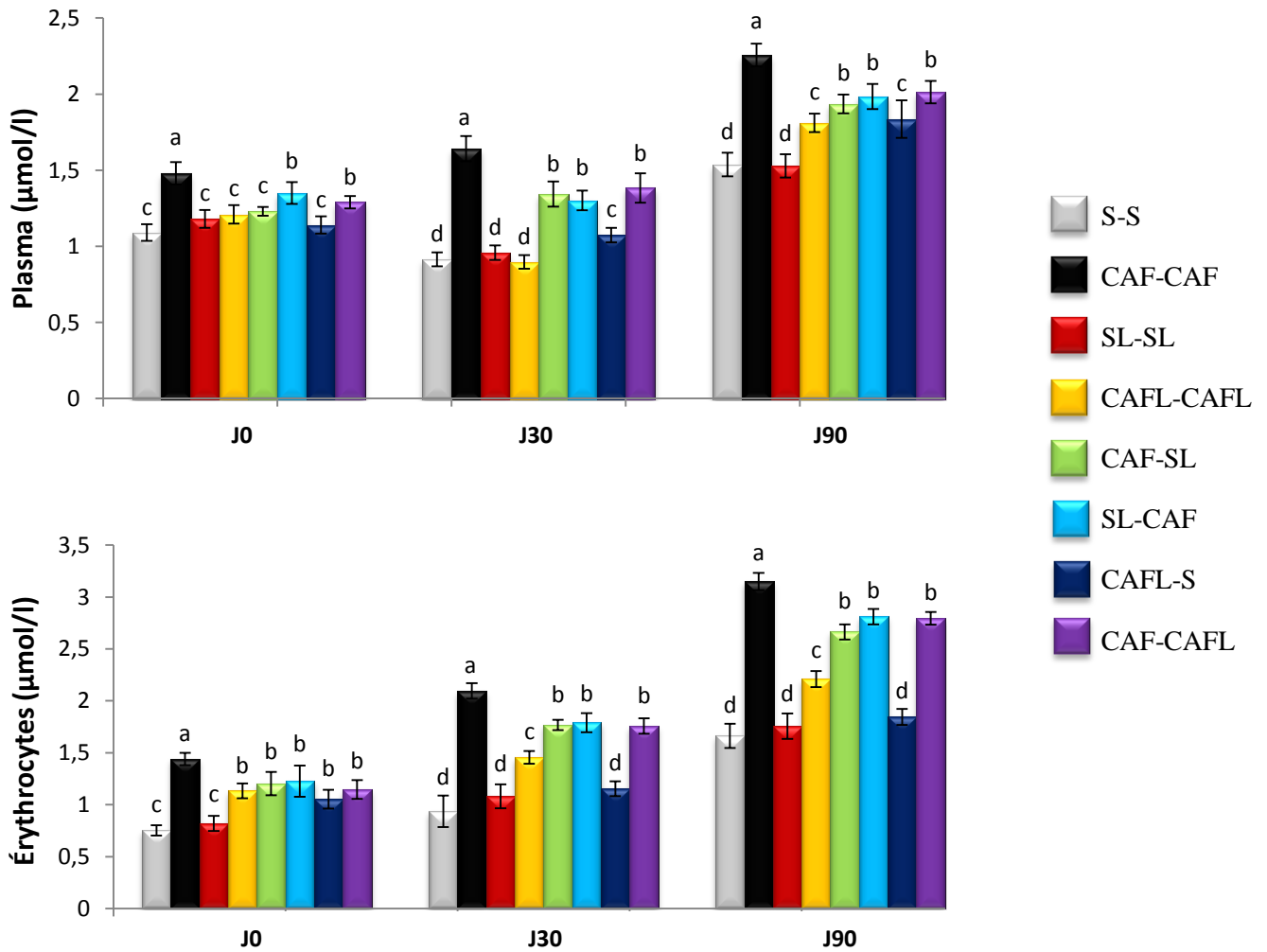


Figure 28: Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées chez la progéniture de différents lots expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

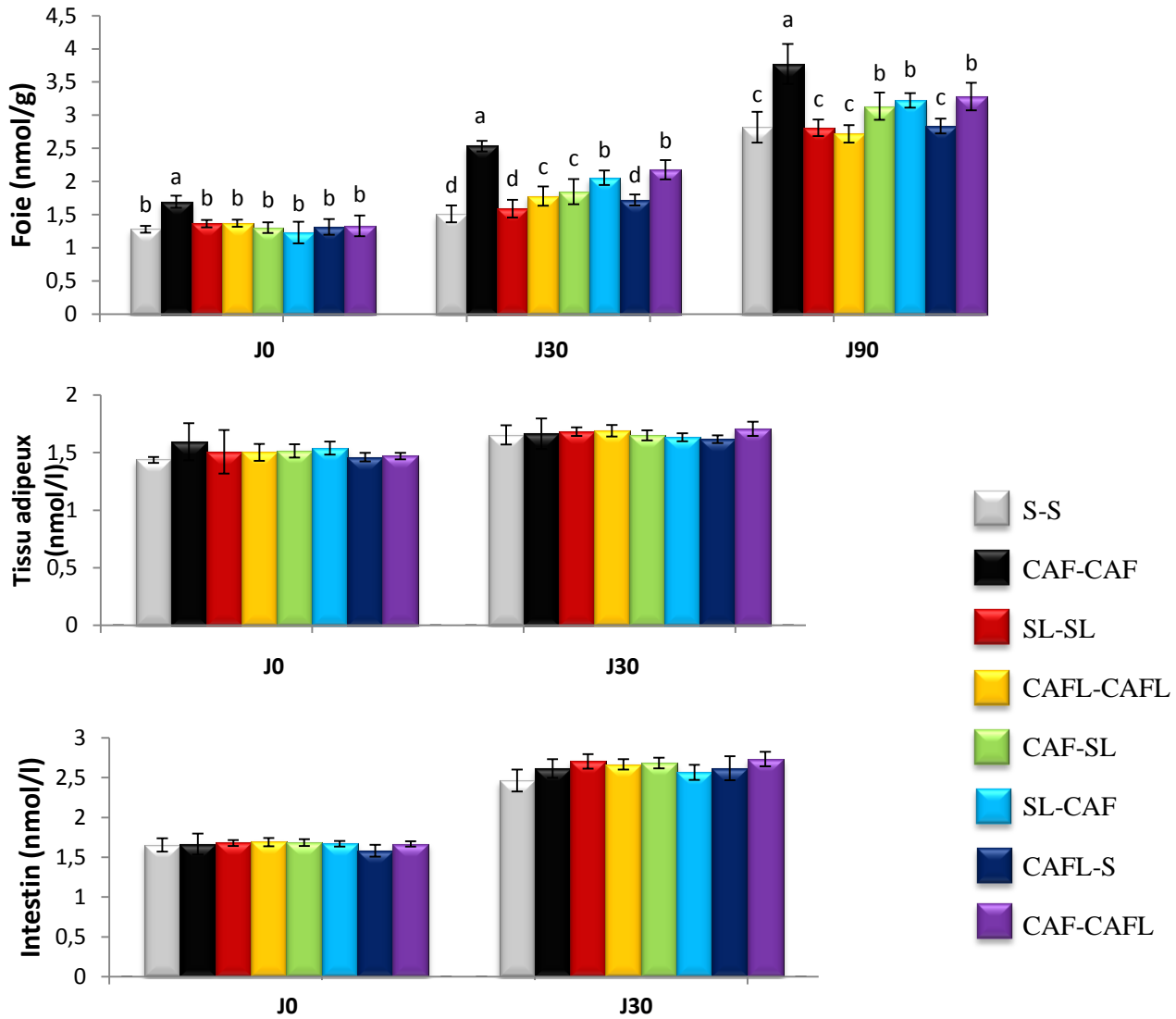


Figure 29 : Teneurs tissulaires en protéines carbonylées au niveau des organes (foie, tissu adipeux et intestin) chez la progéniture de différents lots expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

L'enrichissement en huile de lin avant et ou pendant la gestation induit chez la progéniture et consommant le même régime cafeteria que celui de leurs mères une réduction significative du taux de MDA érythrocytaires chez les autres groupes de rats par rapport aux rats obèses nourris au régime cafeteria non enrichi en huile de lin (CAF-CAF). Il est à noter que la supplémentation au régime témoin en huile de lin (SL-SL) chez les rats et ayant reçu le même régime que celui de leurs mères avant et pendant la gestation possède les valeurs les plus faibles en MDA érythrocytaires.

IV.5.2 Teneurs en malondialdéhyde (MDA) tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) (Figure 30)

Aux différents temps (J0, J30, et J90), les marqueurs du statut oxydant au niveau du foie et du tissu adipeux en MDA sont significativement élevés chez les rats obèses issus de mères consommant le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) par rapport à leurs témoins (S-S). Cependant, les teneurs intestinales en MDA sont également augmentées à J30 et J90 chez les groupes de rats (CAF-CAF) par rapport aux témoins.

L'enrichissement en huile de lin avant et ou pendant la gestation induit chez la progéniture et consommant le même régime cafeteria que celui de leurs mères une réduction significative du taux de MDA au niveau des organes chez les autres groupes de rats par rapport aux rats obèses nourris au régime cafeteria non enrichi en huile de lin (CAF-CAF). Il est à noter qu'au niveau du tissu adipeux et intestin huile de lin montre son effet très positif chez les autres groupes puisque les teneurs en MDA adipocytaire et intestinale sont semblables à celles des rats témoins sous régime standard (SS).

IV.6. Teneurs plasmatique et érythrocytaire en monoxyde d'azote (NO) et en anion superoxyde (O₂⁻) chez la progéniture de différents lots expérimentaux (Figures 31, 32; Tableau A16 en annexe)

Aux différents temps (J0, J30, et J90), les marqueurs du statut oxydant plasmatique érythrocytaire (monoxyde d'azote ; NO et anion superoxyde ; O₂⁻) sont significativement élevés chez les rats obèses issus de mères consommant le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) par rapport à leurs témoins (S-S).

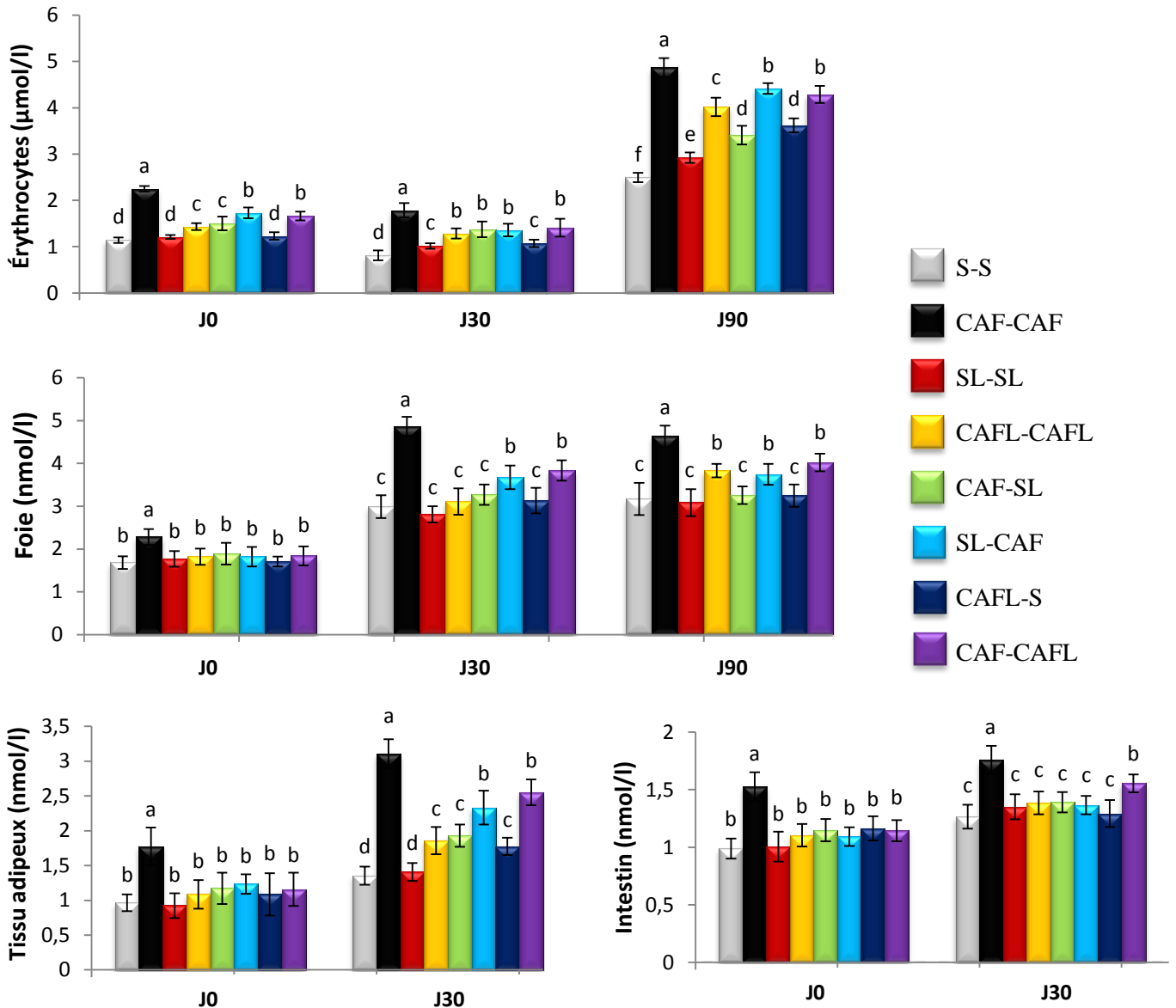


Figure 30 : Teneurs en malondialdéhyde (MDA) érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) chez la progéniture de différents lots expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

L'enrichissement en huile de lin avant et ou pendant la gestation montre son effet bénéfique chez la progéniture où une augmentation significative de ces teneurs est notée chez les autres groupes de rats par rapport aux rats obèses nourris au régime cafeteria non enrichi en huile de lin). Il est à noter que les rats sous régime témoins supplémenté en huile de lin (SL-SL) et ayant le même régime que celui de leurs mères avant et pendant la gestation possède les valeurs les plus élevées en monoxyde d'azote (NO) et anion superoxyde (O_2^-) en plasmatique érythrocytaire.

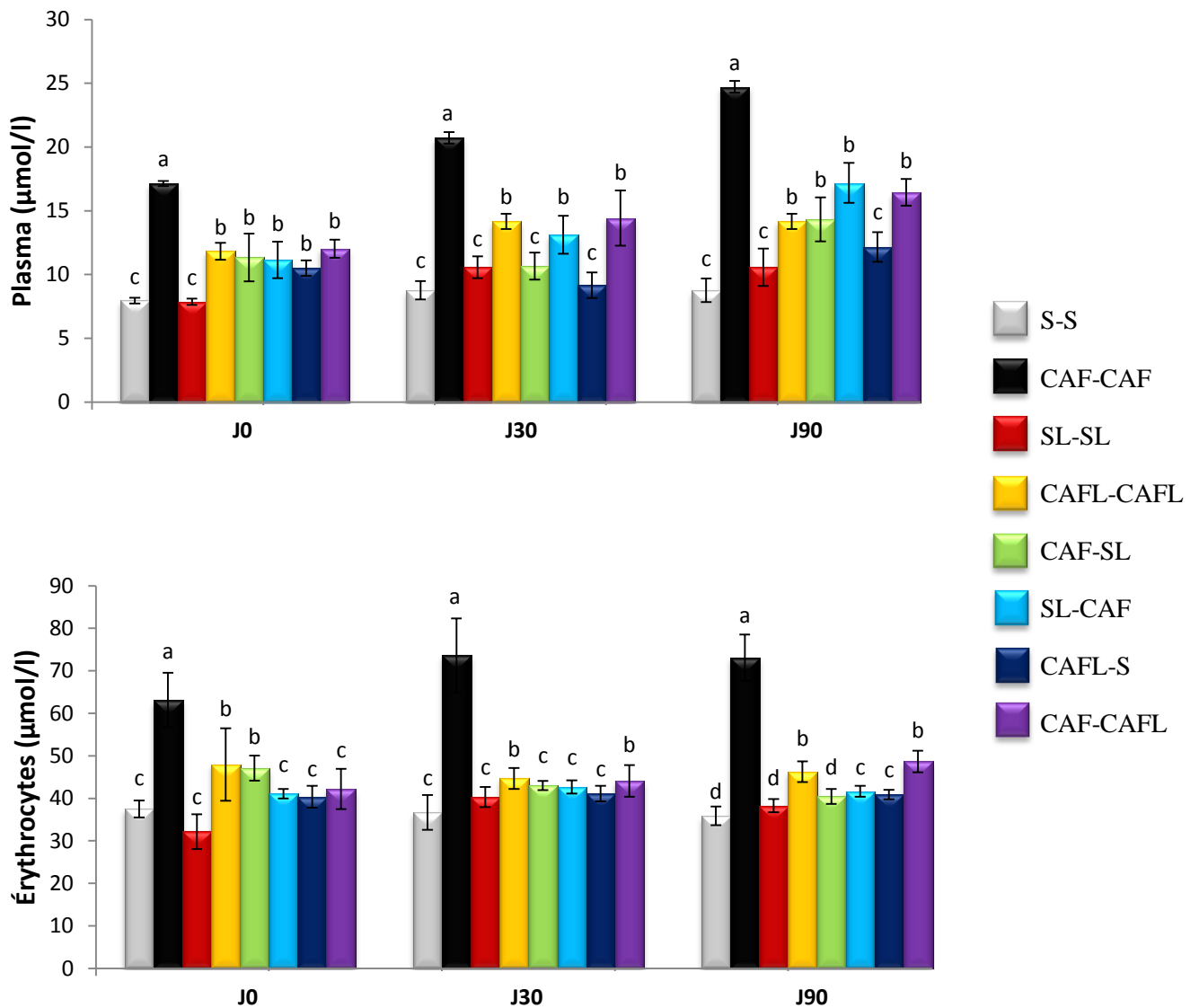


Figure 31: Teneurs plasmatique et érythrocytaire en monoxyde d’azote (NO) chez la progéniture de différents lots expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

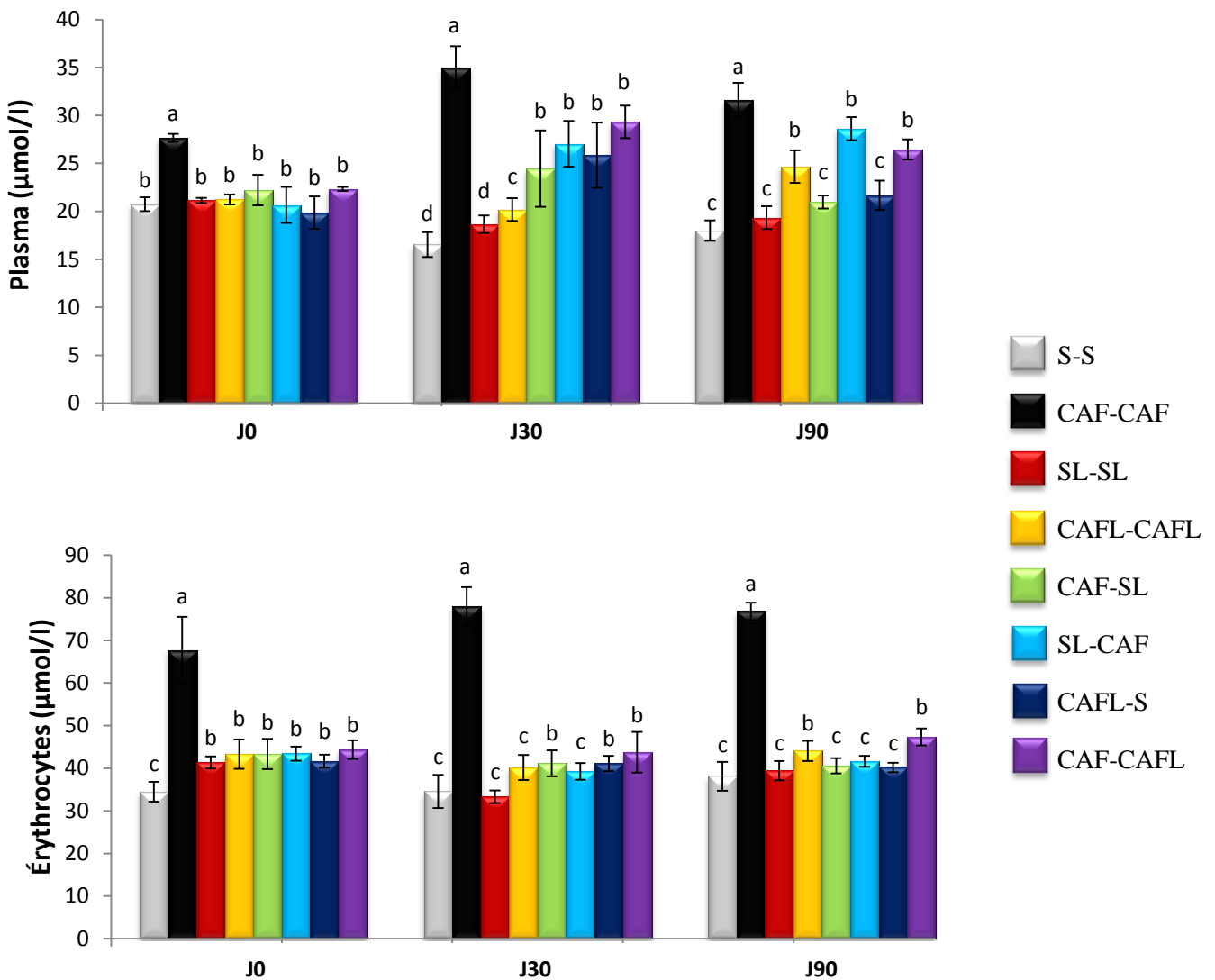


Figure 32 : Teneurs plasmatique et érythrocytaire en anion superoxyde (O₂⁻) chez la progéniture de différents lots expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

DISCUSSION

Un régime hyperlipidique et hypercalorique provoque une accumulation de tissu adipeux et une prise de poids (Golay, 1998). L'obésité est une maladie chronique associée à des dysfonctionnements métaboliques complexes qui augmentent le risque de morbidité et de mortalité (Davi et al., 2002). Elle est liée à plusieurs maladies chroniques d'origine métabolique comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle (HTA), des anomalies respiratoires, des accidents vasculaires cérébraux, l'ostéoarthrite, les embolies pulmonaires et certains cancers (Poirier et Eckel, 2000). Ces maladies métaboliques peuvent provoquer des troubles au niveau du système antioxydant (Merzouk et al., 2004).

Une alimentation riche en acide gras saturés entraîne également une augmentation des taux plasmatiques du cholestérol total et du LDL-c (Kris-Etherton et al., 1997), et augmente le risque de développer trois symptômes du syndrome-X : cholestérol-HDL bas, cholestérol total élevé et triglycérides élevés (Hu et al., 1997). Une prise relativement élevée d'AGPI n-6 comparativement aux n-3 pendant la grossesse ainsi que l'allaitement pourraient mener à une obésité juvénile (Eaton et al., 1996 ; Korotkova et al., 2002 Massiera et al., 2003).

La période qui précède la grossesse est très importante pour la femme et son nourrisson, un excès de poids durant cette période peut entraîner des problèmes de surpoids ou d'obésité chez le nouveau-né qui persiste jusqu'à l'âge adulte (Baker et al., 2004 ; Winkvist et al., 2015). Aussi, une prise de poids excessive pendant la grossesse est associée à plusieurs complications maternelles et fœtales, y compris le diabète gestationnel, la programmation intra-utérine de la résistance à l'insuline, le développement de l'obésité et d'un stress oxydatif chez la descendance (Westermeyer et al., 2014).

Les périodes critiques du développement pendant la grossesse peuvent avoir des effets sur la croissance des organes, la composition corporelle et le métabolisme du fœtus et persistent tout au long de la vie. Ce phénomène qui est connu sous le nom de «programmation fœtale», peut s'aggraver et augmenter la sensibilité aux facteurs de risque comme l'obésité à l'âge adulte (Fall, 2001). En effet, le développement fœtal dépend principalement de l'apport maternel en nutriments. Un métabolisme maternel perturbé et/ou une nutrition maternelle inappropriée vont engendrer un environnement intra-utérin défavorable, demandant au fœtus de s'adapter s'il veut survivre. Ce processus d'adaptation, tant au niveau structurel que fonctionnel, va entraîner de profondes modifications dans la mise en place des différents organes et de leurs fonctions associées. Les conséquences de ces adaptations vont perdurer bien au delà de la vie

fœtale et peuvent, dans certains cas, entraîner des perturbations métaboliques tout au long de la vie (Sisino et Bouckennooghe 2012).

Les femmes obèses ont un risque élevé de développer une résistance à l'insuline en début de grossesse, qui se manifeste cliniquement en fin de gestation comme une intolérance au glucose et une surcroissance fœtale. Cela est associé chez les nouveau-nés à une augmentation de graisse corporelle à la naissance, ce qui augmente le risque d'obésité infantile. Aussi, l'augmentation de la résistance à l'insuline maternelle durant la période qui précède la grossesse est généralement accompagnée avec une hyperinsulinémie, une inflammation et un stress oxydatif, qui semblent contribuer à un dysfonctionnement placentaire affectant le fœtus pendant la grossesse (Catalano et Shankar, 2017).

Cependant, l'obésité maternelle peut augmenter le risque d'obésité et de diabète chez les enfants (Simmons, 2011). La suralimentation maternelle pendant la gestation a des effets néfastes sur la santé de la mère, accompagnée d'une programmation de ces altérations chez la progéniture (Malti et al., 2014). L'alimentation de la mère au début de vie fœtal joue un rôle important dans la physiologie et le métabolisme de son enfant à l'âge adulte (Langley-Evans, 2006). Les enfants nés de mères obèses ont un risque élevé de développer l'obésité et le syndrome métabolique (Adamo et al., 2013).

Les origines de l'obésité et ses complications sont liées non seulement à l'interaction entre les gènes et les facteurs de risque adultes traditionnels, tels que le régime non équilibré et l'inactivité physique, mais également à la programmation des gènes embryonnaire et fœtaux par la nutrition maternelle (Salsberry et Reagan, 2005). La modification épigénétique de l'expression génique peut expliquer l'association entre la variation nutritionnelle pendant la vie fœtale et les fonctions physiologiques à l'âge adulte (Razin, 1998).

Un régime alimentaire contenant plus de 30% des apports énergétiques sous forme de lipides entraîne en effet le développement d'une obésité chez les rats, les souris, les chiens et les primates, due à une augmentation de la prise calorique (West et York, 1998).

Le paradigme de l'obésité alimentaire chez l'animal est un bon modèle pour l'étude de l'obésité de l'homme (Hariri et al., 2010). Dans notre étude, nous avons utilisé le rat Wistar comme modèle animal vu la facilité de sa reproduction, de son entretien et la durée courte de sa vie. Le régime cafeteria est utilisé pour induire l'obésité chez le rat Wistar, il est composé d'aliments palatables et à goût agréable (chips, pâté, biscuit, fromage, chocolat, cacahouètes).

L'obésité induite chez les mères par ce régime est due uniquement à la suralimentation car elle n'est pas associée à des anomalies d'origine génétiques. A cet égard, le régime cafeteria est considéré comme un régime de référence pour générer des modèles de l'obésité chez le rat et engendre des pathologies similaires à celles rencontrées chez l'homme. De plus, il permet le développement de l'obésité en déclenchant l'hyperphagie.

Notre étude est orientée vers l'analyse des effets métaboliques de l'ingestion d'un régime cafeteria enrichi ou non en huile de lin à 5% par les rates Wistar pendant 2 mois avant et/ou pendant la période de la gestation sur la progéniture (à la naissance, à l'âge d'un mois et à l'âge de 3 mois), comparées à la progéniture de rates témoins nourries au régime standard (ONAB) enrichi ou non en huile de lin à 5%. Différentes combinaisons sont effectuées en modifiant les régimes en fonction de la période, avant ou pendant gestation, afin de mieux caractériser les effets de l'huile de lin, et de cibler différentes populations d'obésité qui ressemblent à celles observées chez l'homme, à savoir l'obésité maternelle existante avant la gestation, ou seulement pendant la gestation, ou alors existante avant et persistante pendant la gestation. Il serait alors possible de déterminer l'action préventive de l'huile de lin sur la progéniture dans ces trois cas d'obésité maternelle suite au régime cafeteria.

Le régime cafeteria induit une hyperphagie provoquée par des facteurs nutritionnels et aussi par des stimulations sensorielles qui pourraient influencer directement le contrôle central du comportement (Louis-Sylvestre, 1984).

Boukhari et al. (2013) et Besbes et al. (2013) ont confirmé que chez le rat Wistar, un régime hyperlipidique consommé pendant deux mois entraîne une augmentation de la prise alimentaire, du poids corporel et une accumulation des lipides dans le tissu adipeux (TA), une dyslipidémie et une hyperglycémie.

Nos résultats montrent une augmentation significative des poids corporel chez les mères recevant le régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) comparées aux rates recevant le régime standard (S-S). L'enrichissement du régime cafeteria en huile de lin à 5% avant et/ou pendant la gestation (CAFL-CAFL) a entraîné, une diminution significative du poids corporel chez les mères comparées aux rates recevant le régime cafeteria (CAF-CAF). Ces résultats sont en accord avec ceux de nombreux travaux confirmant l'effet obésogène du régime cafeteria (Bouanane et al., 2009; Benkalfat et al., 2011 ; Benaissa et al., 2015).

L'excès de poids corporel de la mère pendant et après la grossesse peut augmenter le risque de surpoids et d'obésité chez les nouveau-nés et aussi à l'âge adulte par la composition du lait maternel et par influence des habitudes alimentaires et du microbiote intestinal du nourrisson (Paliy et al., 2014). Dans notre étude, nos résultats montrent que les nouveau-nés issus de mères soumises au régime cafeteria ont un poids corporel supérieur aux autres régimes. En effet, lorsqu'il y a une obésité maternelle, la mère présente des concentrations élevées de glucose, d'insuline, d'acides gras, de triglycérides et de cytokines inflammatoires. Cet environnement entraîne des changements dans les fonctions placentaires avec pour conséquence une inflammation systémique foetale, une hyperinsulinémie, une hyperlipidémie et une lipotoxicité. Cela augmente le risque d'apparition d'obésité, de diabète et de dysfonctionnement vasculaire chez la descendance exposée (Frias et Groves, 2012).

Des études précédentes ont aussi observé une hyperlipidémie, une hyperglycémie et un hyperinsulinisme fœtaux, combinés à un excès de transfert des nutriments de la mère au fœtus via le placenta (Bouanane et al., 2009). Ces anomalies fœtales, si elles persistent, pourraient expliquer la relation sous-jacente entre la surcroissance fœtale, l'obésité infantile et le syndrome métabolique de l'âge adulte (Catalano et deMouzon, 2015).

L'obésité pendant la grossesse provoque une résistance à la leptine au niveau du placenta, ce qui peut altérer l'expression et la signalisation des voies essentielles impliquées dans la croissance et le développement fœto-placentaire (Tessier DR et al., 2013 ; Catalano et Shankar, 2017). 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. La suralimentation de la mère, pendant la grossesse ou l'allaitement, peut entraîner une modification des capacités de régulation de l'appétit et du comportement alimentaire chez le nouveau-né qui persistent jusqu'à l'âge adulte (Cripps et al., 2005). Cela, peut expliquer nos résultats concernant le poids et la nourriture ingéré chez la progéniture né de mères obèse.

Il existe une corrélation positive entre la taille des adipocytes et la prise de poids (Arner, 2003). La consommation d'un régime hyperlipidique riche en acides gras saturés chez les rattes gestantes provoque chez leurs progéniture au sevrage un développement du tissu adipeux blanc de type hyperplasique ou hypertrophique (Clearly et al., 1999). Ce régime est un bon modèle de résistance à l'insuline provoquant l'accumulation de lipides dans le foie (Milagro et al., 2006). Cela convient avec ce que l'on a trouvé lors de notre étude concernant

les poids du foie et du tissu adipeux chez la progéniture de mères qui ont consommé le régime cafeteria pendant et après la gestation.

Chez l'animal, l'hyperinsulinémie fœtale induite par l'hyperglycémie maternelle altère l'expression des neurotransmetteurs, et détériore donc probablement l'élaboration des systèmes hypothalamiques de régulation du poids. Les travaux épidémiologiques chez l'homme confirment ce lien, bien que l'obésité maternelle, qui favorise à la fois le diabète gestationnel et le risque d'obésité familiale, explique en grande partie cette association (Tounian, 2013).

Le régime cafeteria provoque une obésité associée à une hyperglycémie, une hyperinsulinisme, une hyperleptinémie et une hyperlipidémie chez la rate gestante et ses nouveau-nés. Ces altérations persistent jusqu'à l'âge adulte et ceci quel que soit le régime alimentaire postnatal (Bouanane et al., 2009). L'hyperglycémie pendant la vie foetale et/ou néonatale, provoque la mal programmation du pancréas endocrine (Portha et al., 2009). Cela soutient aussi nos résultats qui montrent une hyperglycémie chez les deux générations de progéniture âgés de 30 et 90 jours nés de mères obèses.

Lors d'une suralimentation maternelle pendant la grossesse, le fœtus reçoit beaucoup de sucre, ce qui lui donne l'habitude de fabriquer beaucoup d'insuline pour faire face à cet excès. À la naissance, le pancréas risque de fabriquer temporairement trop d'insuline. Cela peut se traduire par une hypoglycémie chez les nouveau-nés. L'excès de poids chez ce dernier provoque les mêmes symptômes précédents (Vasudevan et al., 2011 ; Seneviratne et al., 2015 ; Moussa et al., 2016). Nos résultats de glycémie chez les nouveau-nés issus de mères qui ont suivi un régime cafeteria pendant la gestation sont cohérents avec ce que l'on a cité précédemment.

Chez les rats, le régime cafeteria augmentent non seulement les teneurs en graisses, mais également le taux de protéines dans le sang (Harris, 1993 ; Lladó et al., 1995). Cela peut expliquer nos résultats concernant les protéines totales au niveau du sérum chez les progénitures nés de mères obèses.

Les études portées par Gerchman, ont démontré que la clairance de la créatinine est positivement corrélée à l'IMC, car ce produit est issu de la dégradation du phosphate de créatine dans le muscle, c'est-à-dire que plus la masse musculaire augmente plus le taux de la créatinine augmente (Gerchman et al., 2009). Nos résultats montrent une augmentation

significative de créatinine sérique chez la progéniture de rates qui ont suivi un régime cafeteria comparé aux témoins. Cependant, les taux de ce dernier ont diminué chez la progéniture de rates suivant le régime cafeteria enrichi en huile de lin. Cela, peut être dû à la diminution de la masse musculaire de ces rats liée à la baisse de poids corporel causé par l'huile de lin.

L'obésité reste le facteur de risque majeur des maladies rénales, elle augmente nettement les risques de développer des maladies cardiovasculaires et de diabète, et par conséquent peut causer une insuffisance rénale (Wickman et Kramer, 2013 ; Hall et al., 2014). La résistance à l'insuline causée par l'obésité est généralement liée à un taux d'urée élevé dans le sang (Guarnieri et al., 2009). L'hyperuricémie est un trouble fréquent du métabolisme, dont la prévalence est élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique (Bertrand et al., 2011). Baba Ahmed et al. (2016) ont observé une augmentation dans les teneurs en urée et en acide urique chez les femmes obèses hypertendues comparés aux témoins. Autres études ont montré un lien entre l'obésité liée et le syndrome métabolique, les patients présentant un syndrome métabolique ont un risque élevé de maladie cardiovasculaire et aux perturbations métaboliques (dyslipidémie, hyperglycémie) (Bhaswant et al., 2015 ; Linhart et al., 2016). Ces données peuvent expliquer nos résultats concernant les taux élevés en urée et acide urique sériques chez la progéniture de rates qui ont suivi un régime cafeteria comparé aux témoins. Les rôles de l'huile de lin (cités précédemment) dans la protection contre l'obésité et le diabète expliquent l'amélioration de ces deux derniers paramètres chez la progéniture de rates suivant le régime cafeteria enrichi en huile de lin.

Concernant le profil lipidique, nos résultats montrent une augmentation significative des teneurs sériques en cholestérol et en triglycérides chez la progéniture de rates nourries au régime cafeteria avant et pendant la gestation par rapport aux témoins et aux rates recevant le régime cafeteria enrichi en huile de lin. L'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie chez les rates obèses sont probablement dues à une augmentation de synthèse et sécrétion des lipoprotéines, conséquence de l'hyperinsulinisme et de l'hyperlipogénèse hépatique. Ces modifications lipidiques sont classiques au cours de l'obésité et sont les conséquences d'une augmentation de la production hépatique des VLDL ou d'une réduction du catabolisme de ces lipoprotéines (Moulin et Berthezene, 1996).

Plusieurs études ont montré que le régime cafétéria provoque une obésité associée à une hyperglycémie et une hyperlipidémie (Bouanane et al., 2010; Castell-Auvi et al., 2011;

Louala et Benyahia-Mostefaoui, 2013). Chez les femmes obèses, les niveaux plasmatiques des triglycérides durant la grossesse sont plus élevés comparées aux femmes non obèses (Meyer et al., 2013). La consommation du régime cafeteria avant et pendant la gestation provoque également chez les nouveau-nés une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides plasmatiques (Benaïssa et al., 2015). Cela peut se traduire par le syndrome métabolique à l'âge adulte (Catalano et De mounson, 2015).

L'huile de lin est composée de 50% d'AGPI, et elle est considérée comme la principale source alimentaire en acide α -linoléique (ALA, 18: 3 n-3) (Kaul et al., 2008 ; Riediger et al., 2008). La richesse de l'huile de lin en acide alpha-linolénique (ALA, AGPI n-3), en fibres alimentaires et en lignanes présente un intérêt spécial pour les consommateurs (Bhatty, 1995) et peut lutter contre les complications liée à l'obésité et améliorer les systèmes de défense antioxydants de l'organisme (Kesavulu et al., 2002 ; Merzouk et al., 2008).

Plusieurs études ont montré le rôle bénéfique de l'huile de poisson qui est riche en AGPI n-3 dans la prévention contre la prise de poids chez l'animal ou l'être humain en limitant le dépôt de masse grasse corporelle en réponse à un régime hypercalorique (Hill et al., 2007 ; Buckley et Howe, 2009). D'autres études menées sur des souris alimentées avec un régime hyperlipidique ont montré que la substitution de seulement 9% des lipides alimentaires par un mélange d'EPA/DHA prévenait l'accumulation des graisses avec une réduction préférentielle du tissu adipeux abdominal (Ruzickova et al., 2004 ; Flachs et al., 2005). Cet effet résulte d'une baisse d'accumulation de triglycérides dans le tissu adipeux viscéral, due à une diminution de leur synthèse causé par l'inhibition de l'expression des enzymes de la lipogénèse, à un accroissement de la lipolyse et à une augmentation de l'oxydation des acides gras (Delarue, 2006).

Le remplacement d'un régime riche en beurre par un régime riche en huile de lin chez la souris diminue de moitié la quantité de tissu adipeux (Morise et al., 2009). Parallèlement, une étude réalisée par Colin a montré que l'enrichissement de l'aliment en acides gras oméga 3 provenant de graines de lin diminue la vitesse de croissance des lapins, et que leurs poids à l'abattage étaient inférieurs de 30g comparés aux témoins (Coline, 2005). La consommation d'un régime cafeteria enrichi en huile de lin provoque une diminution du poids corporel chez la rate et sa progéniture comparé aux rates ayant consommé un régime cafeteria (Benaïssa et al., 2015). Cela peut expliquer nos résultats concernant le poids corporel et celui des organes

(foie et tissu adipeux) chez la progéniture des rates ayant suivi un régime cafeteria enrichi en huile de lin.

Les AGPI n-3 peuvent réduire l'accumulation de graisse chez les sujets obèses et améliorer le métabolisme glucidique chez les individus minces en bonne santé (Kunesova et al., 2006), et peuvent aussi avoir des effets sur le contrôle de la glycémie chez des patients diabétiques de type 2, et des effets bénéfiques sur le profil lipidique plasmatique (Maclean et al., 2004 ; Nettleton et Katz., 2005).

Les maladies métaboliques chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, l'obésité et le diabète ont une relation intime avec une production accrue de cytokines pro-inflammatoires. Les propriétés anti-inflammatoires des AGPI n-3 peuvent aider à prévenir ou à améliorer ces conditions. La supplémentation en AGPI n-3 pourrait améliorer certaines caractéristiques du syndrome métabolique associées à l'obésité telles que la résistance à l'insuline, l'hypertension et la dyslipidémie en diminuant les triglycérides plasmatiques (Lorente-Cebrián et al., 2013 ; Mozaffarian et Wu, 2011). Ces suppléments alimentaires jouent aussi un rôle important dans la lutte contre l'hypercholestérolémie et ses complications en diminuant le taux de cholestérol et des triglycérides dans le sang (Hamazaki et al., 2003).

Aussi, il a été démontré que l'huile de lin améliore les taux de glucose, protéines totales, cholestérol et triglycérides plasmatiques chez les rates et leurs progénitures nourris avec un régime cafeteria (Benaissa et al., 2015). Cela est en accord avec nos résultats qui montrent une amélioration de glycémie et une diminution en taux de protéines totales, de cholestérol et de triglycérides au niveau du sérum chez la progéniture de rates consommant un régime cafeteria enrichi en huile de lin comparés à la progéniture de rates nourries avec un régime cafeteria.

L'obésité et l'insulinorésistance sont fortement associées à des modifications quantitatives et qualitatives des lipides plasmatiques et des lipoprotéines (Denk, 2001 ; Verges, 2001), à une augmentation significative des taux de triglycérides, à une diminution de taux d'HDL ainsi qu'à une augmentation des Apo B100, ce qui se signifie un nombre plus élevé de particules LDL (Ruotolo et Howard., 2002 ; Yki-Reaven et Westerbacka, 2005; Grundy, 2006). L'hypertriglycéridémie est liée à une surproduction hépatique des VLDL et une réduction de sa clairance métabolique (Gotto, 1998). Un excès de poids maternelle induit des altérations dans le métabolisme des lipoprotéines (Despre's et al., 2008 ; Subramanian et Chait, 2012). Le régime cafeteria entraîne une augmentation du cholestérol, des triglycérides et des

protéines dans les VLDL et les LDL, et une diminution de ces trois paramètres dans les HDL, chez les mères ainsi que chez leurs progéniture (Benaissa et al., 2015). Cela est en accord avec nos résultats chez la progéniture né de mères recevant le régime cafeteria avant et pendant la gestation.

La consommation de l'huile de lin baisse légèrement la triglycéridémie (Prasad, 2009). Cet effet est confirmé suite à la consommation d'un régime hyperlipidique riche en acide α -linoléique (Egert et al., 2009). Chez la souris, un régime hyperlipidique riche en acides gras saturés à base d'huile de palme augmente la triglycéridémie, mais pas lorsque le régime hyperlipidique est à base d'huile de lin (Guelzim et Hermier, 2010). Nos résultats concordent avec ces études, car l'addition de l'huile de lin au régime cafeteria (CAFL-CAFL) et au régime standard (SL-SL) a diminué le cholestérol, les triglycérides et les protéines dans les VLDL et les LDL, et a augmenté ces paramètres dans les HDL par rapport à la progéniture de groupes CAF et S successivement.

A travers nos résultats, nous constatons que la perturbation du métabolisme lipidique est non seulement au niveau sérum, mais aussi au niveau des organes (foie, tissu adipeux), où les taux des lipides sont significativement élevés chez la progéniture de rates qui ont suivi un régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) comparé aux témoins (S-S). Par contre, l'enrichissement du régime cafeteria en huile de lin avant et/ou pendant la gestation a diminué ces valeurs au niveau des deux organes comparés aux groupes CAF.

Le foie est un organe essentiel dans le métabolisme énergétique. Il synthétise le cholestérol et les TG, produit et recycle les lipoprotéines, et présente des réserves lipidiques sous forme de TG (Postic et Girard., 2008). Une perfusion d'acides gras libres en quantité importante chez l'homme ou l'animal pouvait induire une résistance du tissu adipeux. Ceci provoque l'augmentation de la lipolyse et l'inhibition de la lipogénèse. Le tissu adipeux va alors se mettre à reléguer des AGL dans la circulation. Donc, Il y aura un double afflux d'acides gras libres d'origine alimentaire que le tissu adipeux ne parviendra plus à stocker ainsi que ceux originaires des adipocytes devenus lipo-mobilisateurs. On parle alors de lipotoxicité (Couedelo, 2011). Par ailleurs, la déficience dans la capacité à oxyder les AG provoque l'accumulation de lipides dans des tissus non-adipeux. Le muscle, le foie, le pancréas et le cœur sont les principaux organes affectés par ce phénomène. Cependant, le contenu hépatique lipidique chez l'homme sain est faible puisqu'il ne représente environ que 5% du poids total

du foie. Par contre, chez l'individu obèse, cette limite de stockage est dépassée et entraîne une stéatose hépatique (Couedelo, 2011).

LOPEZ et son équipe ont démontré que l'alimentation riche en graisses induit une obésité qui provoque par la suite l'accumulation de lipides dans le tissu adipeux viscéral (Lopez et al., 2003). Le régime hyperlipidique chez le rat ou la souris, provoque une accumulation de TG hépatique, pancréatique et musculaire (Lombardo et Chicco, 2006). l'exposition à un environnement prénatale défavorable peut prédisposer au développement des lipides dans le foie de la progéniture, et la manifestation hépatique du syndrome métabolique (Magee et al., 2008). La progéniture des rates et des souris exposées à un régime riche en graisses ont des teneurs lipidiques élevé au niveau du foie (Elahi et al., 2009). Cela est associé à des modifications de l'activité de la chaîne de transport d'électrons dans les mitochondries du foie et aussi une expression accrue de gènes impliqués dans la lipogenèse, le stress oxydatif et l'inflammation (Bruce et al., 2009). L'introduction de l'huile de poisson dans le régime diminue l'hyperlipidémie au niveau du foie et du tissu adipeux (Rossi et al., 2005). Benaissa et al. (2015) ont montré que, le régime cafeteria avant et pendant la gestation augmente les teneurs en lipides totaux aux niveaux du foie et du tissu adipeux chez les mères et leurs progénitures comparés aux témoins, l'addition de l'huile de lin à ce régime diminue ces teneurs.

La lipoprotéine lipase (LPL) est l'enzyme qui permet l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines plasmatiques : chylomicrons et VLDL. Elle fournit ainsi les acides gras aux tissus périphériques qui synthétisent la LPL telles que les cellules du tissu adipeux, des muscles cardiaques et squelettiques, et des macrophages, mais pas les cellules hépatiques en situation homéostatique (Preiss-Landl et al., 2002). L'obésité chez l'homme et chez les rongeurs est caractérisée par une augmentation de l'expression de la LPL par l'adipocyte, ce qui facilite la synthèse des TG à partir des acides gras libres, et participe ainsi à l'excès du tissu adipeux (Sadur et al., 1984 ; Eckel et Yost, 1987 ; Bessesen et al., 1991). Aussi, L'hyperglycémie peut augmenter l'activité de la LPL adipocytaire, car le glucose in vitro augmente l'activité et la synthèse de la LPL par les adipocytes en culture (Ong et Kern, 1989). Une alimentation très riche en lipides entraîne une augmentation de l'activité LPL chez l'homme et le rat (Coiffier et al., 1987 ; Campos et al., 1995 ; Murphy et al., 1995).

Rossmeisl et son équipe ont observé une augmentation de l'activité de la LPL dans les dépôts de graisses au niveau de l'épididyme de souris nourris avec un régime riche en graisses

pendant 12 semaines. L'activité de la LPL a montré une augmentation de 2 fois par unité de poids de tissu et une augmentation de 4 fois si l'ensemble du dépôt a été considéré (Rossmeis et al., 2005). Un taux élevé de la LPL hépatique peut être lié à l'insulinorésistance (Kim et al. 2000).

Chez les mammifères les acides gras insaturés peuvent régler l'activité de la LPL (Mead et al., 2002). Montalto et Bensadoun ont démontré en 1993 que l'administration chronique d'acides gras des séries n-3 et n-6 (EPA et acide linoléique) diminue la sécrétion de LPL par les adipocytes chez les poulets.

Benaissa et al. (2015) ont démontré que le régime cafeteria augmente l'activité de la LPL au niveau du tissu adipeux chez la rate gestante ainsi que sa progéniture, et l'enrichissement de ce régime avec l'huile de lin diminue l'activité de cette enzyme.

Les données précédentes permettent d'expliquer nos résultats concernant l'activité de la lipoprotéine lipase au niveau des organes (foie, tissu adipeux et intestin), qui ont montré une élévation significative chez la progéniture de rates qui ont suivi un régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) comparé aux témoins (S-S). L'enrichissement de régime cafeteria en huile de lin avant et/ou pendant la gestation a diminué cette activité enzymatique (sauf au niveau du foie chez les rats J₃₀ et J₉₀) comparés au groupe CAF. L'addition de l'huile de lin au régime standard (SL-SL) a baissé l'activité de la LPL seulement chez la progéniture âgée de 90 jours aux niveaux du foie et tissu adipeux comparés aux témoins(S-S).

La lipase hormonosensible (LHS) est une enzyme intracellulaire du tissu adipeux, elle est capable d'hydrolyser le cholestérol et les triglycérides de réserve, et de libérer des AGL dans le sang (Langin et al., 2000 ; Kraemer et Shen 2002). Les phosphorylations sur des résidus sérines via les protéines Kinases A et G assurent la régulation de l'activité de cette enzyme (Mazzucotelli et Langin, 2006). La déphosphorylation de la LHS par l'insuline entraîne son inactivation (Miyoshi et al., 2006).

L'augmentation de la lipogenèse chez les obèses s'accompagne également d'une altération de la fonction lipolytique du tissu adipeux. Le niveau d'expression de la LHS est corrélé avec la capacité lipolytique (Large et al., 1998).

Ayad et al., (2013a) ont observé une augmentation dans l'activité de la LHS chez les rats obèses comparés aux témoins, mais l'addition de l'huile d'olive et d'huile de lin au régime a

diminué l'activité de cette enzyme. Nos résultats concernant l'activité de la LHS sont en accord avec cette étude.

Nos résultats montrent que l'activité de L'acide gras synthase (FAS) augmente significativement chez la progéniture (J₃₀ et J₉₀) de rates nourries au régime cafeteria comparé aux témoins, l'enrichissement de régime cafeteria en huile de lin diminue significativement cette activité enzymatique.

L'acide gras synthase est une enzyme clef de la lipogenèse hépatique, elle est codée chez l'humain par le gène FASN, et impliquée dans la formation des acides gras saturés à longue chaîne (Wakil, 1989 ; Smith et al., 2003 ; Chirala et Wakil, 2004). Le traitement d'animaux avec un inhibiteur spécifique de la FAS, le C75, induit une perte de poids importante, cependant cet inhibiteur a de graves effets anorexiques (Loftus et al., 2000).

Chez l'être humain, l'expression élevée du gène de l'acide gras synthase (FASN) est liée à l'accumulation de graisses viscérales et l'insulinorésistance causés par l'obésité et le diabète de type 2 (Berndt et al., 2007).

Bouanane et al. (2009) ont démontré que l'activité de la FAS a significativement augmentée chez la progéniture âgée de 21 et 90 jours née de rates nourries avec le régime cafeteria comparé aux témoins. Le régime cafeteria augmente l'activité de la FAS hépatique chez la rate gestante mais l'addition de l'huile de lin à ce régime diminue l'activité de cette enzyme (Benaissa et al., 2015).

Les transaminases sont des enzymes ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules. Leur augmentation sérique reflète une lésion cellulaire en particulier au niveau hépatique, cardiaque, rénal ou musculaire (Valdiguié, 2000).

Les troubles métaboliques liées à l'obésité et au surpoids tels que la dyslipidémie et l'insulinorésistance provoquent l'augmentation de l'activité d'alanine aminotransférase (ALAT ou TGP) chez les enfants (Fan et al., 2011). Selon Golik et al., (1991) 28, 3% des sujets obèses et en bonne santé ont montré une élévation dans l'activité d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (ASAT ou TGO). Par ailleurs, Uslan et son équipe ont démontré en 2007 que la perte de poids chez les sujets obèses diminue les taux plasmatiques en alanine aminotransférase ainsi que la résistance à l'insuline. Cela est cohérent avec nos résultats concernant l'activité plasmatique de transaminase, qui montre une augmentation en TGO et TGP chez la progéniture de rates nourris au régime cafeteria avant et

pendant la gestation (CAF-CAF) comparés aux témoins (S-S). Ceci est en accord avec les résultats de Bouderbala et al., (2016) qui ont montré une augmentation en ASAT chez les rats obèses sous régime cafeteria. L'addition de l'huile de lin avant et/ou pendant la gestation au régime cafeteria ou le remplacement par un régime standard enrichi en huile de lin durant une des deux périodes diminue significativement le poids des progénitures et par conséquent les teneurs en TGO et TGP comparés au groupe CAF.

Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants, il est potentiellement impliqué dans le développement des maladies métaboliques et des maladies neurodégénératives, ainsi que le vieillissement (Haleng et al., 2007). L'hypothèse qui suggère que l'obésité est un facteur de risque de la survenue du stress oxydatif, nous a amené à déterminer plusieurs paramètres du statut redox chez la progéniture de rate obèse, et à étudier par la suite l'effet de l'huile de lin contre les désordres de ce phénomène.

Un système de défense antioxydant efficace est nécessaire pour contrer les effets délétères du stress oxydatif. Les enzymes antioxydantes primaires chez les mammifères comprennent la SOD qui convertit la superoxyde en peroxyde d'hydrogène, la GPx et CAT, qui sont responsables de la conversion du peroxyde d'hydrogène à l'eau (Formigari et al., 2007). Le GSH est un antioxydant non enzymatique très important qui peut réagir directement avec les radicaux libres ou agir en tant que donneur d'électrons pour la réduction des peroxydes catalysées par GPx (Dringen, 2000).

L'obésité est également caractérisée par une inflammation chronique avec une augmentation permanente du stress oxydatif. Les macrophages infiltrés dans le tissu adipeux chez les obèses, sont une source importante de cytokines inflammatoires. Elles sont également connues pour leur rôle de production des espèces réactives oxygénées (ERO) en augmentant le taux de la NADPH oxydase (Furukawa S et al., 2004 ; Fernández-Sánchez et al., 2011 ; Marseglia et al., 2015).

La peroxydation lipidique est augmentée chez les rats obèses (Dobrian et al., 2000). Ce processus générateur de radicaux libres se produit sur chaque structure membranaire de la cellule (Amirkhiz et al., 2007).

Une IMC élevée peut augmenter la consommation d'oxygène dans l'organisme, et par conséquent une grande production des ERO tels que l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle (Turrens, 1997). Elle peut aussi entraîner par la pression

des lésions cellulaires, ce qui provoque la libération de cytokines (en particulier le TNF- α) qui causent à leur tour la peroxydation lipidique en générant des ERO (Lachietner et al., 2000).

La susceptibilité aux dommages oxydatifs est plus grande chez les sujets obèses en raison de la baisse dans les sources antioxydantes, la glutathion peroxydase (GPx), la vitamine A, la vitamine E, la vitamine C, et β -carotène (Vincent et al., 2005 ; Amirkhizi et al., 2007).

La vitamine C (acide ascorbique) est un excellent piègeur des ERO qui peut protéger divers substrats biologiques de l'oxydation, elle contrôle la synthèse d'oxyde nitrique (NO) et règle les activités des enzymes antioxydants (Flora, 2007).

Il a été observé que la vitamine C est négativement associée à l'occurrence à plusieurs affections telles que l'hypertension, les maladies de la vésicule biliaire, les accidents cérébrovasculaires, les cancers et l'athérosclérose, et aussi avec l'apparition de l'obésité chez les humains et les animaux (Garcia-Diaz, 2014).

L'obésité provoque chez les rats une diminution en taux de vitamine C plasmatique et en glutathion érythrocytaire, des teneurs plasmatiques élevées en malondialdéhyde (MDA), protéines carbonylées, et une augmentation de l'activité de la catalase érythrocytaire (Stefanović et al., 2008 ; Bouanane et al., 2009 ; Mantena et al., 2009).

Nos résultats concernant les paramètres de stress oxydatif, montrent une diminution dans les teneurs en vitamine C (plasmatique) et glutathion réduit (érythrocytaire et aux niveaux du foie et du tissu adipeux), une augmentation dans les activités enzymatiques de la SOD (plasmatique) et la catalase érythrocytaire (J_{30} et J_{90}) et tissulaire (J_{90}), et des taux élevés en protéines carbonylées (plasmatique, érythrocytaire et au niveau du foie), malondialdéhyde (érythrocytaire et tissulaire), monoxyde d'azote (plasmatique, érythrocytaire) et en anion superoxyde (plasmatique, érythrocytaire), chez la progéniture de rates nourries au régime cafeteria avant et pendant la gestation (CAF-CAF) comparé aux témoins (S-S). L'enrichissement du régime cafeteria en huile de lin avant et/ou pendant la gestation a amélioré ces résultats en augmentant les taux en vitamine C et en GSH, et en diminuant, les teneurs en PC, MDA, NO et O_2^- , et les activités de la catalase et SOD comparés au groupe CAF. L'enrichissement du régime standard en huile de lin avant et pendant la gestation (SL-SL) a augmenté les teneurs en vitamine C et GSH chez la progéniture comparés aux témoins (S-S)

Une réponse antioxydante du superoxydedismutase (SOD) significativement élevée a été observé chez les enfants obèses comparés aux témoins (Erdeve et al., 2004 ; Sfar et al., 2013). Aussi, Atilgan et al., 2013 ont observé une augmentation dans l'activité de la SOD et dans les teneurs en MDA et protéines carbonylées au niveau des tissus testiculaires et de sérum spermatogénèse chez les rats obèses comparés au témoins. De plus, ils ont démontré que la perte de poids chez ces rats obèses diminue les valeurs des paramètres précédents. Par contre, il y a d'autres études qui ont montré le contraire, où l'activité de la SOD a diminué chez les sujets obèses (Özata et al., 2002 ; Zhu et al., 2006).

Ces écarts peuvent être liés à la durée de l'installation de l'obésité. Par exemple, dans les étapes de développement de l'obésité, les enzymes antioxydantes peuvent être stimulées alors que dans l'obésité chronique et à long terme, les sources d'enzymes antioxydantes deviennent épuisées, conduisant à une activité de niveau faible (Brown, 2009). Un exemple de stimulation antioxydante pendant les phases de développement de l'obésité a été démontré dans l'étude de Dobrian et al., (2000) qui a signalé une augmentation de l'activité de la SOD après 10 semaines de l'obésité induite par l'alimentation chez les rats.

Les rats nourris avec un régime cafeteria montrent une augmentation de l'activité de la catalase érythrocytaire et de protéines carbonylées, et une diminution en vitamine C et GSH. Par contre, l'addition de l'huile d'olive et l'huile de lin au régime précédent inverse ces résultats et diminue le stress oxydatif (Ayad et al., 2013b).

L'huile de lin pendant la gestation a un effet bénéfique sur les paramètres de stress oxydatif chez les nouveau-nés de rates obèses, elle augmente la teneur plasmatique en vitamine C et l'activité de la GSH, et diminue la teneur en MDA comparé aux nouveau-nés de rates consommant le régime cafeteria sans addition en huile de lin (Merzouk et al., 2015).

L'obésité et la résistance à l'insuline semblent être associées à l'oxydation des protéines, Uzun et al., (2007) a remarqué dans son étude réalisée sur des patients souffrant d'obésité morbide une augmentation de taux plasmatiques en protéines carbonylées et une diminution de GSH érythrocytaire chez les obèses comparées aux témoins.

Le régime cafeteria est caractérisé aussi par l'augmentation du stress oxydatif au niveau du foie et du tissu adipeux (Milagro et al., 2006). Des teneurs élevées en MDA ont été observé au niveau du foie chez les rats obèses nourris avec un régime riche en graisses par rapport aux témoins (Carmiel-Aggee et al., 2005).

L'accumulation de graisses corrèle positivement avec le stress oxydatif chez les humains et les souris. La production d'ERO augmente de manière sélective dans le tissu adipeux de souris obèses, accompagné par l'expression augmentée de la NADPH oxydase et une diminution de l'expression des enzymes anti-oxydantes (Furukawa S et al., 2004).

L'intestin peut être classé comme un tissu sensible à l'insuline. La dysrégulation de signalisation de l'insuline au niveau de l'intestin chez les sujets obèses, peut-être liée à un stress oxydatif et une inflammation, et associée à une augmentation de la lipogenèse et de la synthèse des lipoprotéines (Veilleux et al., 2014 ; Veilleux et al., 2015).

L'anion superoxyde (O_2^-) est une espèce réactive oxygénée, c'est un produit de la réduction d'un électron de l'oxygène, et un médiateur dans les réactions d'oxydation.

La dismutation d' $O_2^- \cdot$ (soit spontanément, soit par une réaction catalysée par la superoxydedismutase) produit du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), qui à son tour peut être complètement réduit à l'eau ou partiellement réduit à un radical hydroxyle ($OH \cdot$), l'un des oxydants les plus forts dans la nature. La formation de $OH \cdot$ est catalysée par des métaux de transition réduits, ce qui à son tour peut être re-réduit par $O_2^- \cdot$ (Liochev et Fridovich, 1999). En outre, $O_2^- \cdot$ peut réagir avec d'autres radicaux, y compris l'oxyde nitrique ($NO \cdot$) dans une réaction contrôlée par la vitesse de diffusion des deux radicaux, produisant un oxydant très puissant, c'est le peroxynitrite (Beckman et Koppenol, 1996 ; Radi et al., 2002).

L'obésité maternelle est associée à une dysrégulation de l'équilibre redox chez la mère, le placenta et les bébés. Une augmentation significative dans les activités enzymatiques de la catalase et SOD ainsi que dans les teneurs en MDA, les protéines carbonylées, l'oxyde nitrique et l'anion superoxyde a été observé chez les nouveau-nés de mères obèses par rapport aux témoins (Malti et al., 2014).

Tülüce et al., (2012) a démontré l'effet bénéfique de l'huile de lin dans la prévention contre les dommages liés au stress oxydatif suite à une exposition à l'ultraviolet chez les rats. Les AGPI n-3 jouent un rôle très important dans l'amélioration du statut redox (Ruiz-Gutierrez et al., 2001 ; Miret et al., 2007). Leurs incorporations aux phospholipides de la membrane plasmique cellulaire améliorent la stabilité de ce dernier, et diminuent par la suite la susceptibilité des tissus à l'oxydation (Yuan et Kitts, 2003). En effet, l'attaque des doubles liaisons par les radicaux libres ou le peroxyde d'hydrogène diminue suite à l'entassement des AGPI dans la membrane plasmique (Brude et al., 1997).

Dans notre étude, le taux bas de la vitamine C chez la progéniture de rats obèses par rapport aux témoins peut-être due à l'utilisation de cette vitamine pour réduire le stress oxydatif lié à l'obésité. Les antioxydants peuvent également être consommés dans des conditions oxydantes élevées, cela peut expliquer la diminution du niveau de glutathion réduit dans le groupe CAF. La progéniture de rats obèses a montré aussi des activités enzymatiques élevées en catalase et SOD, cela pourrait être une réponse adaptative contre la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène.

L'addition de l'huile de lin à un régime riche en graisses chez le rat augmente la capacité antioxydante et diminue l'accumulation de lipides qui réduit la peroxydation de ces derniers et la synthèse de radicaux libres (Xu et al., 2013). Ce qui explique la diminution des marqueurs pro-oxydants (protéines carbonylées, MDA, anion superoxyde et monoxyde d'azote) dans le groupe CAFL par rapport à la progéniture de rates obèses (CAF-CAF). L'augmentation des taux de la vitamine C et du glutathion réduit (GSH) dans le groupe CAFL pourrait être due à une diminution de l'utilisation de ces deux antioxydants suite à un faible stress oxydatif après la supplémentation en huile de lin. La réduction des activités de la superoxyde dismutase et de la catalase dans le groupe CAFL est probablement due à un faible taux de pro-oxydants par rapport au groupe CAF.

Le stress oxydatif n'a pas été élevé chez la progéniture de rates nourries au régime standard, c'est pour cela que l'addition de l'huile de lin à ce régime n'a pas eu une grande influence sur le statut-redox, sauf au niveau des teneurs en vitamine C et en GSH où les valeurs ont augmenté par rapport aux témoins.

L'ensemble des résultats obtenus paraît établir que l'obésité causée par le régime cafeteria avant et pendant la gestation est associée à des altérations du métabolisme des glucides, des lipides et des lipoprotéines et aussi du statut oxydant/antioxydant chez la progéniture. La consommation de ce régime seulement avant la gestation (CAF-SL et CAF-CAFL) provoque moins de complications et améliore les résultats comparées au groupe CAF. Cela est cohérent avec plusieurs études précédente qui ont montré que, lorsque les rates reçoivent une alimentation riche en graisse avant la conception, mais pas pendant la gestation, la progéniture a moins de risque de développer de l'hypertension, l'hyperinsulinémie, l'adiposité et le dysfonctionnement endothéliale par rapport à la progéniture de rates nourris à un régime hypergras aussi pendant la gestation (Shankar et al., 2008 ;Deierlein et al., 2011 ;Chavatte-Palmer et al., 2016).

Par contre, certaines altérations causées par le régime cafeteria chez la progéniture n'apparaissent pas à la naissance mais plutôt à 30 ou 90 jours. Cela peut être expliqué par la programmation fœtale liée au milieu intra-utérin, et nommé comme « *mémoire métabolique* ». Comme il est communément connu que l'exposition intra-utérine à l'hyperglycémie augmente le risque de programmer des descendants avec du diabète, de l'obésité et d'un stress oxydatif à l'adolescence ou à l'âge adulte (Yessoufou et Moutairou, 2011 ; Westermeier et al., 2014).

De plus, nos résultats révèlent que la progéniture de rates nourries avec un régime standard enrichi en huile lin avant la gestation suivi d'un régime cafeteria pendant la gestation (SL-CAF), présente moins de complications sur la plupart des paramètres étudiés comparés au groupe CAF. Cela est en accord avec l'étude de Heude et al. (2012), qui ont constaté qu'une IMC élevée avant la grossesse augmente le risque de prise de poids excessive, de diabète et de l'hypertension pendant la grossesse ainsi qu'une augmentation de poids de bébé à la naissance comparés aux femmes d'une IMC normale avant la grossesse.

Selon notre étude, il apparait clairement que les AGPI n-3 de l'huile de lin (à 5%) avant et pendant la gestation ont un effet bénéfique sur le poids et les troubles du métabolisme lipidique et glucidique et réduisent le stress oxydatif induit par l'obésité maternelle chez la progéniture.

CONCLUSION

Les besoins en énergie et en éléments nutritifs sont plus grands durant la grossesse car la femme enceinte fournit à son futur bébé tous les éléments essentiels pour son développement tels que les acides gras, les protéines, les sucres, les vitamines et les minéraux. Pour cela, il est important de bien se nourrir durant cette période. Cependant, en manque d'informations nutritionnelles, les femmes enceintes se retrouvent dans un état de suralimentation.

La suralimentation pendant la grossesse est souvent liée à une prise de poids excessif chez la mère et représente un facteur de risque pour le poids et la santé du bébé à la naissance qui s'étend jusqu'à l'âge adulte. L'état nutritionnel maternel avant et pendant la grossesse exerce une influence considérable sur son déroulement, sur le développement fœtal, sur l'état de santé du nouveau-né et le devenir de l'enfant.

Durant ces dernières années, de nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence que les pathologies métaboliques (obésité, diabète) et cardiovasculaires pourraient, en partie, se déterminer dès la grossesse, via des perturbations de l'environnement intra-utérin. La notion de « programmation fœtale » implique qu'une altération durant la vie fœtale perturberait le développement du fœtus et le vulnérabiliserait au développement ultérieur de pathologies.

L'obésité est une maladie métabolique multifactorielle caractérisée par des troubles du métabolisme glucidique, lipidique et protéique. Elle est généralement associée à une insulino-résistance et susceptible d'entraîner des complications métaboliques, comme les maladies cardiovasculaires, l'hépatobiliaire, l'hyper-uricémie, l'hypertension artérielle, l'ostéo-articulatoire et l'hypofertilité. En effet, Les complications materno-foetales associées à l'obésité pendant la grossesse sont corrélées à la valeur de l'indice de masse corporelle préconceptionnel. Les complications les plus retrouvées sont pour le côté maternel : un risque accru d'apparition de diabète gestationnel et d'hypertension et une augmentation de naissances par césariennes. Pour les fœtus exposés, ce sont des risques de macrosomies, et de malformations telles que des anomalies de fermeture du tube neural, des malformations cardiaques et des hernies diaphragmatiques.

L'utilisation du modèle expérimental, le rat nourri au régime cafeteria, a permis une compréhension non seulement des conséquences pour le fœtus de la suralimentation maternelle et de ses effets à long terme, mais aussi le rôle d'un régime hypercalorique et hyperlipidique dans l'installation de l'obésité et ses complications. Le modèle animal permet un accès à des compartiments physiologiques plus variés grâce aux différents types de tissus et une maîtrise totale des conditions expérimentales. Ainsi, en fonction du modèle animal

considéré, le devenir métabolique des lipides peut être prédictif de leur devenir chez l'Homme. Dans ce contexte, le rat est considéré comme un bon modèle animal pour tout ce qui concerne la digestion des lipides. Le modèle de rat cafeteria en est une illustration expérimentale exemplaire. Si on remplace la nourriture monotone habituelle du rat par les aliments variés, gras et ou sucrés, les animaux dits « cafeteria » deviennent hyperphages, augmentent leur rendement énergétique et diminuent leurs activités.

Dans notre travail l'utilisation d'un régime hypercalorique et hyperlipidique type cafeteria a favorisé l'installation d'une obésité chez les rates avant et pendant la gestation, cette obésité est à l'origine d'une accumulation de tissu adipeux. En effet, les cellules adipeuses (adipocytes) ont la capacité d'augmenter considérablement leur volume et leur nombre pour entreposer l'excès d'énergie.

Nos résultats montrent que le régime cafeteria consommé par la rate gestante avant et pendant la gestation provoque aussi chez la descendante une augmentation du poids corporel et celui des organes confirmant ainsi les propriétés obésogènes de ce régime. Ce régime cafeteria a causé également diverses perturbations du métabolisme glucidiques, une hypoglycémie chez les nouveau-nés et une hyperglycémie chez les rats jeunes et adultes. L'analyse métabolique des paramètres lipidiques au niveau et tissulaire chez la progéniture montrent que cet état d'obésité est accompagné par une hypertriglyceridémie, hypercholestérolémie, élévation des teneurs en lipides totaux, un taux élevé des cholestérols lié aux lipoprotéines LDL et VLDL, un taux réduit des HDL, ainsi qu'un taux élevé des triglycérides au niveau des HDL, LDL, et VLDL.

L'activité de la LPL, LHS et de la FAS au niveau des organes augmente significativement chez les rats nourris au régime cafeteria, ces résultats montrent que l'activité de certaines enzymes clés du métabolisme lipidique augmente significativement dans les cellules chez les obèses. Les altérations touchent également les paramètres rénaux (créatinine, urée et acide urique sériques) et les paramètres hépatiques (activités des transaminases ; ASAT et ALAT).

L'addition de l'huile de lin vue sa richesse en AGPI n-3 au régime cafeteria corrige les troubles métaboliques et les paramètres du stress oxydant chez la progéniture.

L'enrichissement du régime cafeteria en huile de lin diminue le poids corporel (chez les mères avant et ou pendant la gestation et leurs progénitures) corrélée à une diminution de la prise

alimentaire et l'apport énergétique chez la progéniture ce qui confirme l'effet bénéfique de l'huile de lin.

Par ailleurs, la supplémentation de l'huile de lin au régime cafeteria confirme l'influence bénéfique sur l'ensemble du métabolisme biochimique à savoir une correction des teneurs en glucose, en lipides et en activités de la LPL, LHS et FAS. A travers nos résultats, nous constatons que les anomalies du profil lipidique au niveau des fractions lipoprotéiques et organes sont corrigées par l'huile de lin.

Concernant le statut redox, le régime cafeteria induit un stress oxydatif intense, car nos résultats montrent des taux élevés en protéines carbonylées, MDA, monoxyde d'azote (NO) et anion superoxyde (O_2^-), et une augmentation dans les activités enzymatiques de la SOD et de la catalase ainsi qu'une diminution dans les teneurs en vitamine C et glutathion réduit. Les altérations du statut oxydant/antioxydant suite à une production excessive de radicaux libres sont majorées par le régime cafeteria. Ainsi, nos résultats montrent l'effet bénéfique de l'huile de lin sur la production des marqueurs oxydés, entraînant une augmentation des teneurs en vitamine C et en GSH, et une diminution des teneurs en PC, MDA, NO et O_2^- , et les activités de la catalase et SOD.

L'ensemble de ces résultats, il apparaît clairement que la suralimentation chez la rate gestante peut avoir des effets néfastes sur la santé de sa progéniture à court, moyen et long terme de vie. L'huile de lin peut entraîner une amélioration des troubles métaboliques par sa richesse en acides gras polyinsaturés (AGPI n-3). De ce fait, son intégration dans l'alimentation humaine pendant la grossesse est nécessaire pour améliorer le profil métabolique et les paramètres du stress oxydatif et protéger contre les complications liées à l'obésité chez les nouveaux nés.

La prise en charge de la femme enceinte est très importante pour sa santé et celle de son bébé. Des informations nutritionnelles compréhensibles, une variété de choix alimentaires sains, un régime équilibré ainsi qu'une activité physique régulière sont nécessaires pour pouvoir contrôler la prise de poids durant la grossesse.

Perspectives

Les perspectives de ce travail s'articulent en différents points nous souhaitons poursuivre nos travaux de recherche dans le cadre de nos activités post-doctorales :

- Il serait intéressant de compléter nos résultats précédents par des coupes histologiques au niveau des organes (foie, muscle, tissu adipeux et intestin)
- Identifier des nouveaux marqueurs du statut oxydant intra mitochondriaux (la mitochondrie, considérée comme une des principales sources de ROS dans la cellule par le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale).
- Dosage des cytokines qui sont les facteurs inflammatoires
- De plus, nous espérons aussi caractériser et mieux définir d'autres huiles à effets thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

-
1. Abbasi F, Brown B W jr., Lamendola C. et al. (2002). Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 40:937–943.
 2. Abedi E, Sahari MA (2014). Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr.* 2(5):443-63.
 3. Abete I, Goyenechea E, Zulet MA, Martinez JA (2011). Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21(Suppl 2):B1–B15.
 4. Adamo KB, Ferraro ZM, Goldfield G, Keely E, Stacey D, Hadjiyannakis S, Jean-Philippe S, Walker M, Barrowman NJ (2013) The Maternal Obesity Management (MOM) Trial Protocol: a lifestyle intervention during pregnancy to minimize downstream obesity. *Contemp Clin Trials.* 35:87-96.
 5. Aebi H (1974). Catalase. In *Methods of enzymatic analysis*. 2nded. H.U Bergmeyer. Verlag Chemie GmbH, Weinheim. 2: 673-684.
 6. Agarwal A, Allamaneni SS (2004). Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 9(3): 338-347.
 7. Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R (2008). Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal.* 10(8): 1375-1403.
 8. Agarwal A, Gupta S, Sikka S (2006). The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 18(3): 325-332.
 9. Agheli N, Kabir M, Berni-Canani S, Petit-Jean E, Boussairi A, Bornet F, Rizkalla, SW, (1998) Plasma lipids and fatty acid synthase activity are regulated by short-chain fructooligosaccharides in sucrose-fed insulin-resistant rats. *J. Nutr.* 128: 1283–1288.
 10. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK (2000). Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol.* 21:263–307.
 11. Ainge H, Thompson C, Ozanne SE, et al. (2011). A systematic review on animal models of maternal high fat feeding and offspring glycaemic control. *Int J Obes (Lond)* 35: 325–35.
 12. al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE (1997). Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:1118–25.
 13. Aldred,S., Grant,M.M., and Griffiths,H.R. (2004). The use of proteomics for the assessment of clinical samples in research. *Clin. Biochem.* 37, 943-952.

-
14. Al-Gubory KH, Fowler PA, Garrel C (2010). The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 42(10): 1634-1650.
 15. Amirkhizi F., Siassi F., Minaie S., Djalali M., Rahimi A., Chamari M, (2007). Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women *ARYA Atheroscler. J*. 2:189–192.
 16. Andrew P, DeFilippis MD, Laurence S, Sperling MD, Atlanta GA (2006). Understanding omega-3's. *Am. Heart J*. 151:564–570.
 17. Apovian C M, Bigornia S, Mott M. et al. (2008). Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 28:1654–1659.
 18. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257: 79-83.
 19. Arner P, (2003). The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones . *Trends Endocrinol Metab* 14:137-145.
 20. Athukorala C, Rumbold A R, Willson K J. et al. (2010). The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth*.10:56.
 21. Atilgan D, Parlaktas BS, Uluocak N, Erdemir F, Kilic S, Erkorkmaz U, Ozyurt H, Markoc F (2013). Perte de poids et Mélatonine Réduire l'obésité induite par les dommages oxydatifs Rat Testicules. *Adv Urol* . 836.121.
 22. Auclair C, Voisin E (1985). Nitroblue tetrazolium reduction, In Greenwald R A (Ed): *Handbook of methods for oxygen radicals research*. CRC Press, Inc, Boca Raton, FL. 123 - 132.
 23. Ayad A, Merzouk H, Baba Hamed Y, Merzouk SA, Gresti J, Narce M (2013a). Beneficial effects of dietary olive and linseed oils on serum and tissue lipids and redox status in the aging obese rat. *J. Nat. Prod. Plant Resour*; 3(2):61-71.
 24. Ayad A, Merzouk H, Merzouk SA, Narce M (2013b). Blood oxidant/antioxidant status in overfed aging rats: comparative effects of sunflower and olive-linseed mixture oil rich diets. *Biomed Environ Sci*. 26(9):765-8.
 25. Baba Ahmed FZ, Bouanane S, Merzouk H, Soufi N (2016). Effect of N-3 polyunsaturated fatty acids on the modulation of T lymphocytes in vitro and redox status in obese women with hypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 65 (3), 126-130.

-
26. Badawy EA, Rasheed WI, Elias TR, Hussein J, Harvi M, Morsy S, Mahmoud Yel-L (2015). Flaxseed oil reduces oxidative stress and enhances brain monoamines release in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hum Exp Toxicol.* 34(11):1133-8.
 27. Baker JL, Michaelsen KF, Rasmussen KM, Sørensen T (2004). Maternal prepregnant body mass index, duration of breastfeeding, and timing of complementary food introduction are associated with infant weight gain. *Am J Clin Nutr.* 80(6):1579-88.
 28. Balkau B., Charles M.A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med,* 16, 442-3.
 29. Ball K, Crawford D (2005). Socioeconomic status and weight change in adults: a review. *Soc Sci Med.* 60(9):1987–2010.
 30. Barcelli U, Glas-Greenwalt P, Pollak VE (1985). Enhancing effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thromb Res.* 1; 39 (3):307-12.
 31. Barrett HL, Kubala MH, Scholz Romero K, Denny KJ, Woodruff TM, McIntyre HD, Callaway LK, Nitert MD (2014). Placental lipases in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus (GDM). *PLoS One.* 12;9(8):e104826.
 32. Barrington JW, Lindsay P, James D, et al. (1996). Selenium deficiency and miscarriage: a possible link? *Br J Obstet Gynaecol.* 103:130–132. [PubMed]
 33. Bashir S, Ali S, Khan F (2015). Partial Reversal of Obesity-Induced Insulin Resistance Owing to Anti-Inflammatory Immunomodulatory Potential of Flaxseed Oil. *Immunol Invest.* 44(5):451-69.
 34. Basu S, Leahy P, Challier J C. et al. (2011). Molecular phenotype of monocytes at the maternal-fetal interface. *Am J Obstet Gynecol.* 205:2650–2.65E10.
 35. Beckman JS, Koppenol WH (1996). Nitric oxide superoxide and peroxynitrite: the good the bad and the ugly. *Am J Physiol.* 271:C1424–1437.
 36. Beckman KB, Ames BN (1998). The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 78, 547-581.
 37. Bedard K, Krause KH (2007). The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 87, 245-313.
 38. Bekkers MB, Brunekreef B, Smit HA, Kerkhof M, Koppelman GH, Oldenwening M, Wijga AH (2011). Early-life determinants of total and HDL cholesterol concentrations in 8-year-old children; the PIAMA birth cohort study. *PLoS One.* 6(9):e25533.

-
39. Benaissa N, Merzouk H, Merzouk SA, Narce M, (2015) Effects of Maternal Linseed Oil Supplementation on Metabolic Parameters in Cafeteria Diet-induced Obese Rats. *Biomed Environ Sci.* 28(4):298-302.
 40. Benatti RO, Melo AM, Borges FO, Ignacio-Souza LM, Simino LA, et al. (2014). Maternal high-fat diet consumption modulates hepatic lipid metabolism and microRNA-122 (miR-122) and microRNA-370 (miR-370) expression in offspring. *Br J Nutr:* 1–11.
 41. Benkalfat N, Merzouk H, Bouanane S, Merzouk SA, Bellenger J, GrestI J, Tessier C, Narce M (2011). Altered adipose tissue metabolism in offspring of dietary obese rat dams. *Clinical science.* 121 (1): 19-28.
 42. Benkalfat NB1, Merzouk H, Bouanane S, Merzouk SA, Bellenger J, Gresti J, Tessier C, Narce M (2011). Altered adipose tissue metabolism in offspring of dietary obese rat dams. *Clin Sci (Lond).* 121(1):19-28.
 43. Bergmann RL, Richter R, Bergmann K E. et al. (2003). Les tendances séculaires en macrosomie néonatale à Berlin: influences des déterminants potentiels. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 17 : 244-249.
 44. Berndt J, Kovacs P, Ruschke K, Klöting N, Fasshauer M, Schön MR, Körner A, Stumvoll M, Blüher M, (2007). Fatty acid synthase gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 50(7):1472-80.
 45. Bertrand J, Genevay S, Saudan P, (2011). Traitement de la goutte chez l'insuffisant rénal. *Rev Med Suisse ; 7 :* 483-9.
 46. Besbes M, Taleb-Senouci D, Chabane FZ, Boukhari Ben Ahmed Daidj N, Lamri-Senhadji MY (2013). Effects of white lupin associated with wheat or oat on hyperglycemia, dyslipidemia and reverse cholesterol transport in obese rats. *J Exp Integr Med.* 3: 205-212.
 47. Bessesen DH., Robertson AD., Eckel RH. (1991). Weight reduction increases adipose but decreases carDiabetesc LPL in reduced-obese Zucker rats. *Am J Physiol.* 261: E246-E251.
 48. Bevan RJ, Durand MF, Hickenbotham PT, Kitas GD, Patel PR, Podmore ID, Griffiths HR, Waller HL, Lunec J (2003). Validation of a novel ELISA for measurement of MDA-LDL in human plasma. *Free Radical Biology and Medicine.* 35:517–527.
 49. Bhaswant M, Poudyal H, Brown L (2015). Mechanisms of enhanced insulin secretion and sensitivity with n-3 unsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem ; 26(6):*571–84.

-
50. Bhattu RS (1995). Nutrient composition of whole flaxseed and flaxseed meal. In : Cunnane SC, Thompson LU, editors. *Flaxseed in human nutrition*: AOCS Press. p.55-61.
 51. Biemond P, Swaak AJ, Koster JF (1984). Protective factors against oxygen free radicals and hydrogen peroxide in rheumatoid arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 27:760–765.
 52. Bird A (2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* 16:6–21.
 53. Bishop KS, Erdreich S, Karunasinghe N, Han DY, Zhu S, Jesuthasan A, Ferguson LR (2015). An investigation into the association between DNA damage and dietary fatty acid in men with prostate cancer. *Nutrients.* 8; 7 (1):405-22.
 54. Bjorntorp P (1991). Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care.* 14:1132–43.
 55. Bjorntorp P (2001). Thrifty genes and human obesity. Are we chasing ghosts? *Lancet.* 358:1006–8.
 56. Blair NJ, Thompson JM, Black PN, Becroft DM, Clark PM, Han DY, Robinson E, Waldie KE, Wild CJ, Mitchell EA (2007). Risk factors for obesity in 7-year-old European children: the Auckland Birthweight Collaborative Study. *Arch Dis Child.* 92(10):866-71.
 57. Blouin JM, Bortoli S, Nacfer M, Collinet M, Penot G, Laurent-Puig P, Forest C (2010). Down-regulation of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in human colon tumors and induction by omega-3 fatty acids. *Biochimie.* 92(12):1772-7
 58. Bo L, Jiang S, Xie Y, Kan H, Song W, Zhao J (2016). Effect of Vitamin E and Omega-3 Fatty Acids on Protecting Ambient PM2.5-Induced Inflammatory Response and Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells. *PLoS One.* 23; 11 (3):e0152216.
 59. Bodnar L M, Ness R B, Harger G F. et al. (2005). Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 162:1198–1206.
 60. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 115(3):e290-6.
 61. Boomsma C M, Eijkemans M J, Hughes E G. et al. (2006). A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 12:673–683.

-
62. Boone JE, Gordon-Larsen P, Adair LS, Popkin BM (2007). Screen time and physical activity during adolescence: longitudinal effects on obesity in young adulthood. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 8;4:26.
 63. Bosomworth NJ (2013). Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: A metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician.* 59(11): 1169-1180.
 64. Bouanane S, Benkalfat NB, Baba AHmed FZ, Merzouk H, Mokhtari NS, Merzouk SA, Gresti J, Tessier C, Narcet M (2009). Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clinical Science.* 116: 669–680.
 65. Bouanane S, Merzouk H, Benkalfat NB, Soulimane N, Merzouk SA, Gresti J, Tessier C, Narce M (2010) Hepatic and very low-density lipoprotein fatty acids in obese offspring of overfed dams. *Metabolism Clinical and Experimental.* 59 (12): 1701-1709.
 66. Bouchard C (1995). Genetics and the metabolic syndrome. *Int J Obes; 19(suppl 1):* S52–S59.
 67. Bouderbala H, Kaddouri H, Kheroua O, Saidi D (2016). Anti-obesogenic effect of apple cider vinegar in rats subjected to a high fat diet. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 65(3):208-13.
 68. Boukhari N, Taleb-Senouci D, Chabane F, Besbes M, Lamri-Senhadj M Y (2013). L'huile des co-produits de poisson corrige la dyslipidemie, améliore le transport inverse du cholestérol et stimule l'activité de la paraoxonase-1 chez le rat obèse. *Ann Cardiol Angeiol.* 62: 149-154.
 69. Bourque C, St-Onge MP, Papamandjaris AA, Cohn JS, Jones PJ (2003). Consumption of an oil composed of medium chain triacylglycerols, phytosterols, and n-3 fatty acids improves cardiovascular risk profile in overweight women. *Metabol. Clin. Exp.* 52:771–777.
 70. Brandt N, De Bock K, Richter EA, Hespel P (2010). Cafeteria diet-induced insulin resistance is not associated with decreased insulin signaling or AMPK activity and is alleviated by physical training in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 299: E215-E224.
 71. Bringer J, Galtier F, Raingeard I, Renard E (2006) Interactions entre la grossesse et l'obésité. *Obésité : un problème d'actualité, une question d'avenir ;* 102-114.
 72. Brown LA, Kerr CJ, Whiting P, Finer N, McEneny J, Ashton T (2009). Oxidant stress in healthy normal-weight, overweight and obese individuals. *Obesity.* 17(3):460–466.

-
73. Bruce KD, Cagampang FR, Argenton M, Zhang J, Ethirajan PL, Burdge GC, Bateman AC, Clough GF, Poston L, Hanson MA (2009). Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology*. 50: 1796–1808.
 74. Brude IR, Drevon CA, Hjermann I, Seljeflot I, Lund-Katz S, Saarem K, Sandstad B, Solvoll K, Halvorsen B, Arnesen H, Nenseter MS (1997) Peroxidation of LDL from combined hyperlipidemic male smokers supplied with omega-3 fatty acids and antioxidants. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 17:2576-2588.
 75. Bruin JE, Gerstein HC, Morrison KM, Holloway AC (2008). Increased Pancreatic Beta-Cell Apoptosis following Fetal and Neonatal Exposure to Nicotine Is Mediated via the Mitochondria. *Toxicol Sci*.103(2):362–370.
 76. Buckley J.D, Howe P.R, (2009). Anti-obesity effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *obes rev* 10: 648-659.
 77. Bukhari SA, Rajoka MI, Ibrahim Z, Jalal F, Rana SM, Nagra SA (2011). Oxidative stress elevated DNA damage and homocysteine level in normal pregnant women in a segment of Pakistani population. *Mol. Biol. Rep.* 38, 2703–2710.
 78. Bultman SJ, Michaud EJ, Woychik RP (1992). Molecular characterization of the mouse agouti locus. *Cell* 71: 1195–204.
 79. Burcelin R, Crivelli V, Dacosta A, et al. (2002). Heterogeneous metabolic adaptation of C57BL/6J mice to high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E834–42.
 80. Burstein M, Fine A, Atgerv (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.
 81. Burton GJ, Jauniaux E (2011). Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 25(3):287-99.
 82. Bytautiene E, Banerjee D, Kechichian T. et al. (2014b) Adipose tissue dysfunction in a model of developmental programming of metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 210 01:S97.
 83. Bytautiene E, Kechichian T, Syes T. et al. (2014a). Accelerated aging in the offspring of mothers with pre-pregnancy obesity in a mouse model of developmental programming of metabolic syndrome (abstract) *Am J Obstet Gynecol*. 210 01:S30–S31.
 84. Cadet J., Bellon S., Berger M., Bourdat A.G., Douki T., Duarte V., Frelon S., Gasparutto D., Muller E., Ravanat J.L., Sauvaigo S., (2002) Recent aspects of

- oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases, *Biol. Chem.*, , 383(6), p. 93.
85. Calder PC (2002). Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc. Nutr. Soc.* 61: 345- 358.
86. Calder PC (2006). n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 83:1505S–1519S.
87. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD (2006). The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Med J Aust.* 16;184(2):56-9.
88. Campos H, Dreon D.M, Krauss, R.M, (1995). Associations of hepatic and lipoprotein lipase activities with changes in dietary composition and low density lipoprotein subclasses. *J Lipid Res* 36 : 462-472.
89. Campus National de Gynécologues et Obstétriciens Français(CNGOF) MAJ (2006). Suivi d'une grossesse normale. www.fascicules.fr/polycopiesgynecologie-6.html.
90. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot J L, Bouloumie A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson P A, Barsh G S, Zucker J D, Basdevant A, Langin D, Clement K (2005). Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*, 54, 2277-2286.
91. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JE (1997). Body fat distribution and risk of noninsulin- dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 145: 614-619.
92. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC (2004). Atherogenic lipoprotein particles in atherogenesis. *Circulation*. 109 (Suppl III): III-2–7.
93. Carmiel-Haggai M, Cederbaum AI, Nieto N (2005). A high-fat diet leads to the progression of non-alcoholic fatty liver disease in obese rats. *FASEB J.* 19: 136–138.
94. Carroll K, Gomez C, Shapiro L (2004). Tubby proteins: the plot thickens. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5: 55–63.
95. Casas-Agustench P, Fernandes FS, Tavares do Carmo MG, Visioli F, Herrera E, Dávalos A (2015). Consumption of distinct dietary lipids during early pregnancy differentially modulates the expression of microRNAs in mothers and offspring. *PLoS One.* 11;10(2):e0117858.

-
96. Cassani RS, Fassini PG, Silvah JH, Lima CM, Marchini JS (2015). Impact of weight loss diet associated with flaxseed on inflammatory markers in men with cardiovascular risk factors: a clinical study. *Nutr J.* 10;14:5.
 97. Castell-Auví A, Cedó L, Pallarès V, Blay M, Ardévol A, Pinent M (2011). The effects of a cafeteria diet on insulin production and clearance in rats. *Br J Nutr.* 108 (7): 1155-1162.
 98. Catalano P M (2014). Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med.* 31:273–281.
 99. Catalano P M, Huston L, Amini S B. et al. (1999). Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 180:903–916.
 100. Catalano P M, Tyzbit E D, Roman N M. et al. (1991). Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 165(6 Pt 1):1667–1672.
 101. Catalano P, deMouzon SH (2015). Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int J obesity.* 39: 642-649.
 102. Catalano PM, Ehrenberg HM (2006), The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG.* 113(10): p. 1126-33.
 103. Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S (2009). Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care.* 32(6):1076-80.
 104. Catalano PM, Shankar K (2017). Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 8; 356:j1.
 105. Cawley NX, Yanik T, Woronowicz A, et al. (2010). Obese carboxypeptidase E knockout mice exhibit multiple defects in peptide hormone processing contributing to low bone mineral density. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299: E189–97.
 106. Cedergren MI (2004). Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 103(2):219-24.
 107. Chaddha V1, Viero S, Huppertz B, Kingdom J (2004). Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med.* 9(5):357-69.
 108. Challier J C, Basu S, Bintein T. et al. (2008). Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta.* 29:274–281.

-
109. Challis J R, Lockwood C J, Myatt L. et al. (2009). Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci.* 16:206–215. [PubMed]
 110. Charnock JS (1991). Antiarrhythmic effects of fish oils, *World Rev. Nutr. Diet* 66, 278–291.
 111. Chavatte-Palmer P, Tarrade A, Rousseau-Ralliard D (2016). Diet before and during Pregnancy and Offspring Health: The Importance of Animal Models and What Can Be Learned from Them. *Int J Environ Res Public Health.* 14; 13 (6).
 112. Chen X, Dong J, Jiang ZY (2012). Nesfatin-1 Influences the Excitability of Glucosensing Neurons in the Hypothalamic Nuclei and Inhibits the Food Intake. *Regulatory Peptides* 177 (1-3): 21–26.
 113. Chirala SS, Wakil SJ, (2004). Structure and function of animal fatty acid synthase. *Lipids.* 39(11):1045-53.
 114. Chmielewska-Kassassir M, Woźniak LA, Ogrodniczek P, Wójcik M (2013). The role of peroxisome proliferator-activated receptors γ (PPAR γ) in obesity and insulin resistance. *Postepy Hig Med Dosw.* 67: 1283 - 1299.
 115. Choo W, Birch J, Dufour JP (2007). Physicochemical and stability characteristics of flaxseed oils during pan-heating. *J Am Oil Chem Soc.* 84:735–740.
 116. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Curtis KM (2007). Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 197(3):223-8.
 117. Cinti S (2009). Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 297:E977–E986.
 118. Clearly MP, Philips FC, Morton AA (1999). Genotype and diet effects in lean and obese Zucker rats fed either safflower or coconut oil diets. *Proc Soc Exp Biol Med.* 220: 153-161.
 119. Clement K (2006). Genetics of human obesity. *C R Biol* 329: 608–22.
 120. Coiffier E, Paris R, Lecerf J, (1987). Effects of dietary saturated and polyunsaturated fat on lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase activity. *Comp Biochem Physiol* 88B : 187-192.
 121. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ*; 320:1240-3.
 122. Coleman DL (2010); A historical perspective on leptin. *Nat Med* 16: 1097–9.
 123. Colin M, (2005). Influence d'un enrichissement de l'aliment en acides gras oméga 3 provenant de graines de lin extrudées (Tradi-Lin®) sur les lipides et les caractéristiques

- hédoniques de la viande de Lapin, 11èmes Journées de la Recherche Cunicole : 20 (1) ; 55-60.
124. Colomiere M, Permezel M, Riley C. et al. (2009). Defective insulin signaling in placenta from pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.*160:567–578.
125. Connor WE (2000). Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 71:171S-175S.
126. Contreras ZA, Ritz B, Virk J, Cockburn M, Heck JE (2016). Maternal pre-pregnancy and gestational diabetes, obesity, gestational weight gain, and risk of cancer in young children: a population-based study in California. *Cancer Causes Control.* 27(10):1273-85.
127. Cottrell EC, Ozanne SE (2008). Early life programming of obesity and metabolic disease. *Physiol. Behav.* 94, 17–28.
128. Couédelo L, (2011). Biodisponibilité nutritionnelle de systèmes colloïdaux riches en acides gras polyinsaturés : Etudes in vivo et in vitro ; Université Bordeaux 1 Les Sciences et les Technologies au service de l’Homme et de l’environnement.
129. Crane JM, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D (2009). The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 31(1):28e35.
130. Cripps RL, Martin-Gronert MS, Ozanne E (2005). Fetal and perinatal programming of appetite. *Clin Sci.* 109: 1-11.
131. Curat C A, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, Bouloumie A (2004). From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes*, 53, 1285-1292.
132. da Silva EP Jr, Nachbar RT, Levada-Pires AC, Hirabara SM, Lambertucci RH (2016). Omega-3 fatty acids differentially modulate enzymatic anti-oxidant systems in skeletal muscle cells. *Cell Stress Chaperones.* 21(1):87-95.
133. Dalle-Donne I, Scaloni A., Giustarini D., Cavarra E., Tell G., Lungarella G., Colombo R., Rossi R., Milzani A (2005). Proteins as biomarkers of oxidative/nitrosative stress in diseases: the contribution of redox proteomics. *Mass Spectrometry Reviews.* 24:55–99.
134. Darimont C, Yurini M, Epitoux M, Zbinden I, Richelle M, Montell E, Martinez AF, Mace K (2004). β 3-adrenoceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. *Nutrition Metabolism.* 1: 4-12.

-
135. Das UN (2001) Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 17:953–966.
136. Davì GI, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M, Nutini M, Sensi S, Patrono C (2002). Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*. 23-30; 288 (16):2008-14.
137. Davis HR, Bridenstine RT, Vesselinovitch D, Wissler RW (1987). Fish oil inhibits development of atherosclerosis in rhesus monkeys. *Arteriosclerosis*. 7(5):441-9.
138. Deierlein AL, Siega-Riz AM, Adair LS et al. (2011). Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on infant anthropometric outcomes. *J Pediatr*. 158(2):221-6.
139. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 15:316-328.
140. Delarue J, Corporeau C, Alain G, (2006). Intérêt des oméga-3 marins dans la prévention et le traitement du syndrome métabolique ; Laboratoire régional de nutrition humaine, CHU Cavale Blanche, 29200 Brest Faculté de médecine de Brest 12 ; 5-6.
141. Delarue J, Couet C, Cohen R, Bréchet JF, Antoine JM, Lamisse F (1996). Effects of fish oil on metabolic responses to oral fructose and glucose loads in healthy humans. *Am J Physiol*. 270(2 Pt 1):E353-62.
142. Delzenne NM, Cani PD (2008). Gut microflora is a key player in host energy homeostasis. *Medecine Sciences*, 24(5), 505-510.
143. Demerath E W, Reed D, Rogers N. et al. (2008). Visceral adiposity and its anatomical distribution as predictors of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk factor levels. *Am J Clin Nutr*. 88:1263–1271.
144. Denke MA. (2001). Connections between obesity and dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 12, 625-628.
145. Dennery PA (2007). Effects of oxidative stress on embryonic development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 81:155-162.
146. Deruelle P, Girard JM, Coutty N, Subtil D (2009). *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 29 (3) P : e31-e35.
147. Desai P, Rathod SP, Garge V (2003). Evaluation of pro-oxidants and antioxidants in pre-eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology India*. 53: 445-448.
148. Despre's JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodes-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P (2008). Abdominal obesity and the metabolic syndrome:

- contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28 (6): 1039-1049.
149. Després J P, Lemieux I (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 444:881–887.
150. Đidara M, Poljičak-Milas N, Milinković-Tur S, Mašek T, Šuran J, Pavić M, Kardum M, Šperanda M (2015). Immune and oxidative response to linseed in the diet of periparturient Holstein cows. *Animal.* 9(8):1349-54.
151. Ding S, Chi MM, Scull BP, et al. (2010). High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS One* 5: e12191.
152. Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ (2000). Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension.* 35:1009–1015.
153. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N et al. (2016). Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*; 22: 250–253.
154. Donath MY, Shoelson SE (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* 11: 98–107.
155. Dörner G (1975). Basel: Karger. Perinatal Hormone Levels and Brain Organization; p. 245-252.
156. Dörner G, Mohnike A (1976). Further evidence for a predominantly maternal transmission of maturity-onset type diabetes. *Endokrinologie.* 68.121-124
157. Dörner G, Plagemann A (1994). Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res.* 26:213–221.
158. Dowler E (2001). Inequalities in diet and physical activity in Europe. *Public Health Nutr.* 4(2B):701-9.
159. Dringen R (2000). Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol.* 62: 649-671.
160. Dubé E, Gravel A, Martin C, Desparois G, Moussa I, Ethier-Chiasson M, Forest JC, Giguère Y, Masse A, Lafond J (2012). Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obesity in the human full-term placenta. *Biol Reprod.* 2012 Jul 19; 87 (1):14, 1-11.
161. Eaton SB, Konner MJ, Shostak M. (1996). An evolutionary perspective enhances understanding of human nutritional requirements. *J Nutr* 126: 1732-1740.

-
162. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*. 365: 1415- 1428.
163. Eckel RH., Yost TJ. (1987). Weight reduction increases adipose tissue lipoprotein lipase responsiveness in obese women. *J Clin Invest* 80: 992-997.
164. Edwards LE, Hellerstedt WL, Alton IR, Story M, Himes JH (1996). Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normalweight women: effects of gestational weight change. *Obstet Gynecol*. 87:389–94.
165. Egert S, Kannenberg F, Somoza V, Erbersdobler H, Wahrburg U, (2009). Dietary alpha-linolenic acid, acide eicosapentaenoique, and acide docosahexaenoique have differential on affects LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profiles in normolipidemic humans. *J Nutr* 139: 861-868.
166. Elahi MM, Cagampang FR, Mukhtar D, Anthony FW, Ohri SK, Hanson MA (2009). Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice. *British Journal of Nutrition*. 102: 514–519.
167. Elizalde M, Ryden M, van Harmelen V, et al. (2000). Expression of nitric oxide synthases in subcutaneous adipose tissue of nonobese and obese humans. *J Lipid Res*. 41:1244-1251.
168. Ellman GL (1959). Tissue sulphhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 82 (1): 70-77.
169. Erdeve O, Siklar Z, Kocaturk PA, Dallar Y, Kavas GO (2004). Antioxidant superoxide dismutase activity in obese children. *Biol Trace Elem Res*. 98(3):219-28.
170. Fain J N, Madan A K, Hiler M L. et al. (2004). Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 145:2273–2282.
171. Fall CHD (2001). The genesis of “fetal origins of adult disease”. *Int J Diab Dev Countries*. 21: 3-8.
172. Fan X, Chen SK, Tang Q, Luo JS, Feng Y, (2011). Relationship between alanine aminotransferase and overweight or obesity in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 13(12):951-4.
173. Farley D, Tejero M E, Comuzzie A G. et al. (2009). Feto-placental adaptations to maternal obesity in the baboon. *Placenta*. 30:752–760.

-
174. Farnier M (2007). Dyslipidemia and abdominal obesity: mechanisms and characteristics (Part 1). *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007; 100(12):979-984.
175. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. (1999). Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 341: 879–84.
176. Farooqi SI (2015). Genetic, molecular and physiological mechanisms involved in human obesity: Society for Endocrinology Medal Lecture 2012. *Clin Endocrinol (Oxf.)*; 82: 23-8.
177. Favier A. (2003). Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Mécanismes biochimiques. L'actualité Chimique*, 108-115.
178. Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillà, E., Bautista, M. et al., (2011). Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2011; 12(5): 3117–3132.
179. Fève B, Bastard JP (2007). Adipokines: au coeur de la relation entre obésité et insulino-résistance. *MT Cardio.* 3(1): 24-38.
180. Fialová L, Malbohan I, Kalousová M, Soukupová J, Krofta L, Stípek S, Zima T (2006). Oxidative stress and inflammation in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.* 66(2):121-7.
181. Finaud J, Lac G, Filaire E (2006). Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med.* 36, 327-358.
182. Finkel T, Holbrook NJ (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 408, 239-247.
183. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z (2007). Endocrinology of adipose tissue - an update. *Horm Metab Res.* 39:314–321.
184. Flachs P, Horakova O, Brauner P, Rossmeisl M, Pecina P, Franssen-van Hal N, Ruzickova J, Sponarova J, Drahota Z, Vlcek C, Keijer J, Houstek J and Kopecky J (2005). Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce beta-oxidation in white fat. *Diabetologia.* 48: 2365-2375.
185. Flachs P, Horakova O, Brauner P, Rossmeisl M, Pecina P, Franssen-Van HAL N, Ruzickova J, Sponarova J, Drahota Z, Vlcek C, Keijer J, Houstek J, Kopecky J, (2005). Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce beta-oxidation in white fat. *Diabetologia* 48: 2365-2375.
186. Flachs P, Rossmeisl M, Bryhn M and Kopecky J (2009). Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism. *Clin. Sci.* 116: 1-16.

-
187. Fleming K (2013). Grossesse: Une fenêtre sur la santé cardiovasculaire future de la femme. *Can Fam Physician*. 59(10): 1045-1047.
188. Flora SJ, (2007). Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell Mol Biol (Noisy-Le-Grand)* 53: 1–2.
189. Flores G, Lin H (2013). Factors predicting overweight in US kindergartners. *Am J Clin Nutr*, 2013. 97(6): p. 1178-87.
190. Folch J, Leesm, Sloane-Stanley GH (1957). A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem*. 226: 1861-1869.
191. Formigari A, Irato P, Santon A (2007) Zinc, systèmes anti - oxydants et métallothionéine dans le métal médiée-apoptose: aspects biochimiques et cytochimiques. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 146: 443-459.
192. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Brion MJ, Benfield L, Ness A, Deanfield J, Hingorani A, Nelson SM, Smith GD, Lawlor DA (2010). Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*. 15;121(23):2557-64.
193. Freedman DS, Katzmarzyk PT, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS (2009). Relation of body mass index and skinfold thicknesses to cardiovascular disease risk factors in children: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 90:210–216.
194. French SA, Story M, Jeffery RW (2001). Environmental influences on eating and physical activity. *Annu Rev Public Health*. 22: 309–335.
195. Frias AE, Grove KL (2012). Obesity: a transgenerational problem linked to nutrition during pregnancy. *Semin Reprod Med*. 30(6):472-8.
196. Fukumitsu S, Aida K, Shimizu H, Toyoda K (2010). Flaxseed lignan lowers blood cholesterol and decreases liver disease risk factors in moderately hypercholesterolemic men. *Nutr Res*. 30(7):441-6.
197. Furukawa S1, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I, (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 114(12):1752-61.
198. Gallardo JM, Gómez-López J, Medina-Bravo P, Juárez-Sánchez F, Contreras-Ramos A, Galicia-Esquivel M, Sánchez-Urbina R, Klünder-Klünder M (2015). Maternal obesity increases oxidative stress in the newborn. *Obesity (Silver Spring)*. 23(8):1650-4.
199. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J (2000). Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr*. 71(5 Suppl):1242S-8S.

-
200. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J (2000). Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr.* 71 (5 Suppl.):. 1242S-1248S.
201. Galtier-Dereure F, Montpeyroux F, Boulot P, Bringer J, Jaffiol C (1995). Weight excess before pregnancy: complications and cost. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 19:443–8.
202. Ganorkar P, Jain R (2013) Flaxseed—a nutritional punch, *Int. Food Res. J.* 20; 519–525.
203. Gao Y, Holloway A, Zeng Z, Lim G, Petrik J, Foster W, et al., (2005). Prenatal exposure to nicotine causes postnatal obesity and altered perivascular adipose tissue function. *Obes Res.* 13(4):687–692.
204. Garbaciak JA, Richter MD, Miller S, Barton JJ (1985). Maternal weight and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol.* 152:238–45.
205. Garcia-Diaz DF 1, Lopez-Legarrea P , Quintero P , Martinez JA, (2014). Vitamin C in the treatment and/or prevention of obesity. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 60 (6): 367-79.
206. Garcia-Molina V, Aguilera Ja, Gil A, Sdnchez-Pozo A (1996). Changes In Plasma Lipoproteins And Liver Lipids In Neonatal Rats. *Comp. Biochem. Physiol.* Vol. 113b, No. 4, Pp. 789-793.
207. Garrel C, Ceballos-Picot I, Germain G, and Al-Gubory KH (2007). Oxidative stressinducible antioxidant adaptive response during prostaglandin F2alpha-induced luteal cell death in vivo. *Free radical research* 41, 251-9.
208. Gelsinger C, Tschoner A, Kaser S. et al. (2010). [Adipokine update – new molecules, new functions] *Wien Med Wochenschr.* 160. 377-390.
209. Gerchman F, Tong J, Utzschneider KM, Zraika S, Udayasankar J, McNeely MJ, Carr DB, Leonetti DL, Young BA, de Boer IH, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE, (2009) Body mass index is associated with increased creatinine clearance by a mechanism independent of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(10):3781-8.
210. Ghaffari N, Parry S, Durnwald C (2014). The role of miRNA in fetal programming of obesity. *Am J Obstet Gynecol.* 210 01:S70.
211. Gilbert M, Magnan C, Turban S, et al. (2003). Leptin receptordeficient obese Zucker rats reduce their food intake in response to a systemic supply of calories from glucose. *Diabetes* 52: 277–82.
212. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS et al. (2003) Maternal Gestational Diabetes, Birth Weight, and Adolescent Obesity. *Pediatrics* 111, e221226.

-
213. GOLAY A. (1998). The role of dietary fat in development of obesity. *OCL*. 5: 205-207. *J. Physiol*. 565: 3–8.
214. Golik A, Rubio A, Weintraub M, Byrne L, (1991). Elevated serum liver enzymes in obesity: a dilemma during clinical trials. *Int J Obes*. 15(12):797-801.
215. Gong Y, Ishida-Takahashi R, Villanueva EC, Fingar DC, Munzberg H, Myers MG Jr (2007). The long form of the leptin receptor regulates STAT5 and ribosomal protein S6 via alternate mechanisms. *J Biol Chem*. 282:31019–31027.
216. Gorog KI, Pattenden S, Antova T, Niciu E, Rudnai P, Scholtens S, Splichalova A, Slotova K, Vokó Z, Zlotkowska R, Houthuijs D (2011). *Matern Child Health J*. 15(7):985-92.
217. Gotto AMJ. (1998). Triglyceride: The forgotten risk factor. *Circulation*. 97 : 1027-1028.
218. Gregor MF, Hotamisligil GS (2011). Inflammatory Mechanisms in Obesity In: Paul WE, Littman DR, Yokoyama WM, editors. *Annual Review of Immunology*, Vol 29 Palo Alto: Annual Reviews; pp. 415–445.
219. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M (2000). NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*. 86:494–501.
220. Grundy S.M, (2006). Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 8 Suppl 1: 21-27.
221. Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, Cattin MR, Barazzoni R, (2009). Insulin resistance in chronic uremia. *J Ren Nutr*. 19(1):20-4.
222. Guerre-Millo M (2006). La fonction sécrétrice du tissu adipeux : implication dans les complications métaboliques et cardiovasculaires de l'obésité. *Journal de la Société de Biologie*, 200 (1), 37-43.
223. Guerre-Millo M (2012). Modèle animaux d'obésité. *Obes* (2012) 7: 18.
224. Guesnet P, Alessandri J.M, (1995). Acides gras polyinsaturés du lait et développement du système nerveux central du nouveau-né. *Cah Nutr Diét* 30 : 109-111.
225. Guevara I, Iwanejko J, Dembińska-Kieć A, Pankiewicz J, Wanat A, Anna P, Gołabek I, Bartuś S, Malczewska-Malec M, Szczudlik A (1998). Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clin Chim Acta*. 274(2) :177-188.
226. Guzik TJ, West NE, Black E, McDonald D, Ratnatunga C, Pillai R, et al. (2000) Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase: association with endothelial dysfunction and clinical risk factors. *Circ Res*.86:E85–90.

-
227. Haffner SM (2006). Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity* (Silver Spring). 14(Suppl3):121S-127S.
228. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269: 543–46.
229. Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP (2007). Oxidative stress. *Rev Med Liege*. 62 (10): 628 - 638.
230. Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP (2007). Oxidative stress. *Rev Med Liege*. 62(10):628e38.
231. Hales C N, Barker D J (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992; 35:595–601.
232. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA1, Wang, Hall JE, (2014). Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 18;7:75-88.
233. Halliwell B, Gutteridge JMC (1989). *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2nd ed Oxford: Clarendon Press; pp 22-30.
234. Ham AJ, Liebler DC (1995). Vitamin E oxidation in rat liver mitochondria. *Biochemistry* 34, 5754–5761.
235. Hamazaki K, Itomura M, Huan M, Nishizawa H, Watanabe S, Hamazaki T, Sawazaki S, Terasawa K, Nakajima S, Terano T, Hata Y, Fujishiro S (2003) n-3 long-chain FA decrease serum levels of TG and remnant-like particle-cholesterol in humans. *Lipids*. 38(4):353-8.
236. Han TS, Lean ME (2016). A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 25;5: 2048004016633371.
237. Harder T, Plagemann A (2004). The intrauterine environmental adipogenesis. *J Pediatr*. 144:551–552.
238. Harder T, Rodekamp E, Schellong K (2010). München: Springer. *Adipositas und perinatale Programmierung*; pp. 72–81.
239. Harder T, Rodekamp E, Schellong K. et al. (2007b). Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 165:849–857.
240. Harder T, Schellong K, Stupin J. et al. (2007a). Where is the evidence that low birthweight leads to obesity? *Lancet*. 369:1859.
241. Hariri N, Gougeon R, Thibault L (2010). A highly saturated fat-rich diet is more obesogenic than diets with lower saturated fat content. *Nutrition Research*. 30: 632–643.

-
242. Harris HR, Willett WC, Michels KB (2013). Parental smoking during pregnancy and risk of overweight and obesity in the daughter. *Int J Obes (Lond)*. 37(10):1356-63.
243. Harris RBS (1993). The impact of high-fat or low-fat cafeteria foods on nutrient intake and growth of rats consuming a diet containing 30 percent energy as fat. *International Journal of Obesity*. 17:307–315.
244. Harrold JA, Dovey TM, Blundell JE, Halford JCG (2012). CNS Regulation of Appetite. *Neuropharmacology* 63: 3–17.
245. Harvey NC, Poole JR, Javaid MK, Dennison EM, Robinson S, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Sayer AA; SWS Study Group (2007). Parental determinants of neonatal body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 92(2):523-6.
246. Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M (2006). The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta*. 27:794–798.
247. Heerwagen MJR, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE (2010). Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 299:711e22.
248. Hermier H, (2010). Impact métabolique des acides gras saturés/insaturés. AgroParisTech, INRA, Unité 914 PNCA, 16 rue Claude Bernard, 75231 Paris Cedex 05. *Innovations Agronomiques* 10 : 11-23.
249. Herrera E, Amusquivar E, Lopez-Soldado I, Ortega H (2006). Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res*; 65 (suppl 3): 59 64.
250. Herrera E, Ortega-Senovilla H (2010). Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clin. Lipidol*. 5, 899–911.
251. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, Rankin J, Wilkinson J, Lang R et al. (2008). The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. *Obes Rev*. 9(6): 635–683.
252. Heude B, Thiébauges O, Goua V, Forhan A, Kaminski M, Foliguet B, Schweitzer M, Magnin G, Charles MA (2012). Pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy: relations with gestational diabetes and hypertension, and birth outcomes. *Matern Child Health J*. 16(2):355-63.
253. Hill A.M, Buckley J.D, Murphy K.J, Howe P.R, (2007).combining fish-oil Supplements with regular aerobic exercise improves body composition and cardiovascular disease risk factors. *Am J Clin Nutr* 85: 1267-1274.

-
254. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM et al. (2007). Childhood Obesity and Metabolic Imprinting: The ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 30, 2287-2292.
255. Hinkle SN, Schieve LA, Stein AD, Swan DW, Ramakrishnan U, Sharma AJ (2012). Associations between maternal prepregnancy body mass index and child neurodevelopment at 2 years of age. *Int J Obes (Lond)*. 36(10):1312-9.
256. Ho E, Karimi Galoughi K, Liu CC, Bhindi R, Figtree GA (2013). Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol*. 8;1:483-91.
257. Hochner H, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, Meiner V, Sagy Y, Avgil-Tsadok M, Burger A, Savitsky B, Siscovick DS, Manor O (2012). Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. *Circulation*. 20;125(11):1381-9.
258. Hodis HN (1999). Triglyceride-rich lipoprotein remnant particles and risk of atherosclerosis. *Circulation*. 99(22):2852-4.
259. Holub BJ (2002). Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. *CMAJ*. 166: 608-615.
260. Holzer RG, Park EJ, Li N, Tran H, Chen M, et al. (2011). Saturated fatty acids induce c-Src clustering within membrane subdomains, leading to JNK activation. *Cell* 147: 173-184.
261. Hotamisligil G S (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 444:860-867.
262. Hotamisligil G S, Shargill N S, Spiegelman B M (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 259:87-91.
263. Houghton LC, Ester WA, Lumey LH, Michels KB, Wei Y, Cohn BA, Susser ES, Terry MB (2016). Maternal weight gain in excess of pregnancy guidelines is related to daughters being overweight 40 years later. *Am J Obstet Gynecol*. 215(2):246.e1-8.
264. Hracsko Z, Orvos H, Novak Z, Pal A, Varga IS (2008). Evaluation of oxidative stress markers in neonates with intra-uterine growth retardation. *Redox Rep*. 13:11-16.
265. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC (1997). Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 337: 1491-1499.

-
266. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K (2004). DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation allcause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*, 164, 1066-76.
267. Huang PL (2009). eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 20:295-302.
268. Huang RC, Burke V, Newnham JP, Stanley FJ, Kendall GE, Landau LI, et al. (2007). Perinatal and childhood origins of cardiovascular disease. *International Journal of Obesity (London)*, 31, 236–244.
269. Huber J, Kiefer F W, Zeyda M. et al. (2008). CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 93:3215–3221.
270. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A. George J (2004). Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? *Hepatology* 40: 46-54.
271. Hull HR, Dinger MK, Knehan AW, Thompson DM, Fields DA (2008). Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 198(4):416.e1-6.
272. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. (1997). Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 88: 131–41.
273. Ilekis JV, Tsilou E, Fisher S, Abrahams VM, Soares MJ, Cross JC et al. (2016). Placental origins of adverse pregnancy outcomes: potential molecular targets: an Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol*. 215(1 Suppl):S1-S46.
274. Iqbal J, Hussain MM (2009). Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 296(6):E1183-94.
275. Jacota SK., Dani HM (1982). A new colorimetric technique for estimation of vitamine C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry*. 127(1):178-182.
276. Jacotot B, Campillo B, Bresson JL et al. (2003). Diététique in : *Abrégés de Nutrition humaine*, Ed Masson, Paris. p. 221-77.
277. Jager J, Gremeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF (2007). Interleukin-1 beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology* 148: 241–251.
278. Jangale NM, Devarshi PP, Bansode SB, Kulkarni MJ, Harsulkar AM (2016). Dietary flaxseed oil and fish oil ameliorates renal oxidative stress, protein glycation, and

- inflammation in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *J Physiol Biochem.* 72(2):327-36.
279. Janssen I, Craig WM, Boyce WF, Pickett W (2004). Associations between overweight and obesity with bullying behaviors in school-aged children. *Pediatrics.* 113:1187–1194.
280. Jaswal S, Mehta HC, Sood AK, Kaur J (2003). Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clin Chim Acta.* 338:123–129.
281. Jauniauxa E, Burton GJ (2016). Le rôle du stress oxydant dans les pathologies placentaires de la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* Volume 45, Issue 8, 775–785.
282. Johnson AM, Olefsky JM (2013). The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 152: 673–684.
283. Jones-Smith JC, Gordon-Larsen P, Siddiqi A, Popkin BM (2011). Cross-national comparisons of time trends in overweight inequality by socioeconomic status among women using repeated cross-sectional surveys from 37 developing countries, 1989–2007. *Am J Epidemiol.* 173(6):667–675.
284. Jump DB (2004). Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 41: 41- 78.
285. Junien C, Gallou-Kabani C, Vigé A et al. (2005). Épigénomique nutritionnelle du syndrome métabolique. *Médecine/Sciences*2005; 21:396-404.
286. Juonala M, Jääskeläinen P, Sabin MA, Viikari JS, Kähönen M, Lehtimäki T, Seppälä I, Hutri-Kähönen N, Taittonen L, Jokinen E, Laitinen T, Magnussen CG, Raitakari OT (2013). Higher maternal body mass index is associated with an increased risk for later type 2 diabetes in offspring. *J Pediatr.* 162(5):918-23.e1.
287. Kabbaj M, Yoshida S, Numachi Y, Matsuoka H, Devine DP, Sato M (2003). Methamphetamine differentially regulates hippocampal glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNAs in Fischer and Lewis rats. *Molecular Brain Research.* 117 (1): 8-14.
288. Kajla P, Sharma A, Sood DR (2015). Flaxseed-a potential functional food source. *J Food Sci Technol.* 52(4):1857-71.
289. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, et al. (2003). Enhanced carbon tetrachloride- induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology* 125: 1796-1807.
290. Karaca S, Eraslan G (2013). The effects of flaxseed oil on cadmium-induced oxidative stress in rats. *Biol Trace Elem Res.* 155(3):423-30.

-
291. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS (2004). Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*. 114:e198–e205.
292. Kaul N, Kreml R, Austria JA, Richard MN, Edel AL, Dibrov E, Hirono S, Zettler ME, Pierce GN (2008). A Comparison of Fish Oil, Flaxseed Oil and Hempseed Oil Supplementation on Selected Parameters of Cardiovascular Health in Healthy Volunteers. *Journal of the American College of Nutrition*. 27: 51-58.
293. Kendrick JS, Wilkinson J, Cartwright IJ, Lawrence S, Higgins JA (1998). Regulation of the assembly and secretion of very low density lipoproteins by the liver. *Biol Chem*. 379:1033–40. [PubMed]
294. Kershaw EE, Flier JS (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 89:2548–56.
295. Kesavulu M, Kameswararao B, Apparao CH, Kumar EG (2002). Effects of omega-3 fatty acids on lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetic and obese patients. *Diabetes Metab*. 28: 20-26.
296. Kim JK., Gavrilova O., Chen Y., Reitman ML., Shulman GI. (2000). Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem*. 275: 8456-60.
297. King BM (2006). The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight. *Physiol Behav* 87: 221–44.
298. Kirwan J P, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J. et al. (2002). TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 51:2207–2213.
299. Klebig ML, Wilkinson JE, Geisler JG, et al. (1995). Ectopic expression of the agouti gene in transgenic mice causes obesity, features of type II diabetes, and yellow fur. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 4728–32.
300. Kleyn PW, Fan W, Kovats SG, et al. (1996). Identification and characterization of the mouse obesity gene *tubby*: a member of a novel gene family. *Cell* 85: 281–90.
301. Knittle J L, Timmers K, Ginsberg-Fellner F. et al. (1979). The growth of adipose tissue in children and adolescents. Cross-sectional and longitudinal studies of adipose cell number and size. *J Clin Invest*. 63:239–246.
302. Koleva PT, Bridgman SL, Kozyrskyj AL (2015b). The infant gut microbiome: evidence for obesity risk and dietary intervention. *Nutrients*. 7: 2237–2260.
303. Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyrskyj AL (2015a). Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 105: 265–277.

-
304. Korotkova M, Gabrielsson B, Lönn M, Hanson L, Strandvik B, (2002). Leptin levels in rat offspring are modified by the ratio of linoleic to alpha-linolenic acid in the maternal diet. *J Lipid Res* 43: 1743-1749.
305. Kosteli A, Sugaru E, Haemmerle G, et al. (2010). Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *J Clin Invest* 120: 3466–79.
306. Kozyrskyj AL, Bahreinian S, Azad MB (2011). Early life exposures: impact on asthma and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 11: 400–406.
307. Kraemer FB, Shen WJ, (2002). Hormone-sensitive lipase: control of intracellular tri-(di-)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *J Lipid Res*. 43(10):1585-94.
308. Kral TVE., Stunkard AJ, Berkowitz RI, Stllings VA, Brown DB, Faith MS (2007). Daily food intake in relation to dietary energydensity in a free living environment: a prospective analysis of children born at different risk of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 86: 41-7.
309. Kremer JM, Lawrence DA, Jubiz W (2016). Different doses of fish–oil fatty acid ingestion in active rheumatoid arthritis: a prospective study of clinical and immunological parameters, dietary v3 and v6 fatty acids, *Springer* 343–350.
310. Kretschmer BD, Schelling P, Beier N, Liebscher C, Treutel S, Kruger N, Scholz HP, Haus A (2005). Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. *Life Sci*. 76: 1553-1573.
311. Kris-Etherton P.M, et al, (1997). Fatty acids and progression of coronary artery disease. *Am. J Clin Nutr* 65: 1088-1090.
312. Kumar P, Magon N (2012). Hormones in pregnancy. *Niger Med J*. 53(4):179-83.
313. Kunesová M1, Braunerová R, Hlavatý P, Tvrzická E, Stanková B, Skrha J, Hilgertová J, Hill M, Kopecký J, Wagenknecht M, Hainer V, Matoulek M, Parížková J, Zák A, Svacina S (2006). The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids and very low calorie diet during a short-term weight reducing regimen on weight loss and serum fatty acid composition in severely obese women. *Physiol Res*. 55 (1):63-72.
314. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Loit HM, Harro J, Veidebaum T, Sjöström M (2010). Intergenerational cardiovascular disease risk factors involve both maternal and paternal BMI. *Diabetes Care*. 33(4):894-900.
315. Lachleitner M, Koch T, Harold M, Dzien A, Hoppiahler F (2000). Tumour necrosis factor-alpha plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *J Intern Med*. 248: 67-76.

-
316. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J. et al. (2007). The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.*18:313–325.
317. Laissouf, A., Mokhtari-Soulimane, N., Merzouk, H., & Benhabib, N. (2013). Dietary flaxseed oil supplementation improves the oxidant/antioxidant status in obese aged rats. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Sciences*, 3, 87–94.
318. Laitinen J, Power C, Jarvelin MR (2001). Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr.* 74(3):287-94.
319. Langin D. (2000). Millennium fat-cell lipolysis reveals unsuspected novel tracks. *Horm. Metab. Res.* 11-12, 443-452.
320. Langley-Evans SC (2006). Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc.* 65(1): 97-105.
321. Large V. (1998). Hormone-sensitive lipase expression and activity in relation to lipolysis in human fat cells. *J Lipid Res.* 25, 1688-1695.
322. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A (2004). Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 79(6):935-45.
323. Lauritzen L, Carlson SE (2011). Maternal fatty acid status during pregnancy and lactation and relation to newborn and infant status. *Matern Child Nutr* 7 Suppl 2: 41–58.
324. Lawlor DA, Najman JM, Sterne J, Williams GM, Ebrahim S, Davey Smith G (2004). Associations of parental, birth, and early life characteristics with systolic blood pressure at 5 years of age: findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Circulation.*19; 110 (16):2417-23.
325. Leal CA, Schetinger MR, Leal DB, Morsch VM, da Silva AS, Rezer JF, de Bairros AV, Jaques JA (2011). Oxidative stress and antioxidant defenses in pregnant women. *Redox Rep.* 16(6):230-6.
326. Leger J, Limoni C, Collin D et al., (1998). Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res.* 43(6):808-12.
327. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 186: 464-478.

328. Levine RL, Stadtman ER (2001). Oxidative modification of proteins during aging. *Experimental gerontology* 36, 1495-502.
329. Li C, Ioffe E, Fidahusein N, et al. (1998). Absence of soluble leptin receptor in plasma from dbPas/dbPas and other db/db mice. *J Biol Chem* 273: 10078–82.
330. Li L, Peters H, Gama A, Carvalhal MI, Nogueira HG, Rosado-Marques V, Padez C (2016). Maternal smoking in pregnancy association with childhood adiposity and blood pressure. *Pediatr Obes.* 11(3):202-9.
331. Linares J, Corvalán C, Galleguillos B, Kain J, González L, Uauy R, Garmendia ML, Mericq V (2016). The effects of pre-pregnancy BMI and maternal factors on the timing of adiposity rebound in offspring. *Obesity (Silver Spring)*. 24(6):1313-9.
332. Linhart C, Tukana I, Lin S, Taylor R, Morrell S, Vatucaawaqa P, et al. (2016). Continued increases in hypertension over three decades in Fiji, and the influence of obesity. *J Hypertens ;* 34(3):402–9.
333. Liochev SI, Fridovich I (1999). Superoxide and iron: partners in crime. *IUBMB Life.* 48:157–161.
334. Lissner L, Heitmann BL (1995). Dietary fat and obesity: évidence from epidemiology. *Eur J Clinical Nutrition* 49: 79-90.
335. Liu P, Vikis H, Lu Y, et al. (2007). Large-scale in silico mapping of complex quantitative traits in inbred mice. *PLoS One* 2: e651.
336. Llado I, Picó C, Palou A, Pons A (1995) Protein and amino acid intake in cafeteria fed obese rats. *Physiology & Behavior.* 58:513–519.
337. Lobstein T, Baur L, Uauy R (2004). For the International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 5:4–85.
338. Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GL, Townsend CA, Ronnett GV, Lane MD, Kuhajda FP, (2000). Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science* 288 (5475): 2379-81.
339. Lombardo YB, Chicco AG, (2006). Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. *J Nutr Biochem* 17(1): 1-13.
340. Lopez IP, Marti A, Milagro FI (2003). DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes Res.*11: 188–194.
341. Lorente-Cebrián S, Costa AG, Navas-Carretero S, Zabala M, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ (2013). Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. *J Physiol Biochem.* 69(3):633-51.

-
342. Louala S, Benyahia-Mostefaoui A (2013). Stress oxydant de l'aorte et du coeur et le risque athérogène chez le rat rendu obèse. *Ann Cardiol Angiol.* 62: 155-160.
343. Louis-Sylvestre J (1984). Mécanismes de l'induction de l'hyperphagie et de l'obésité par le régime cafétéria. *Cahiers de nutrition et de diététique.* 4: 197-204.
344. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 193(1): 265-275.
345. Lucas A (1998). Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr.* 128:401S-406S.
346. Luhete PK, Mukuku O, Kiopin PM, Tambwe AM, Kayamba PK (2016). Fetal macrosomia in Lubumbashi: risk factors and maternal and perinatal prognosis. *Pan Afr Med J.* 6; 23:166.
347. Lumeng C N, Bodzin J L, Saltiel A R (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 117:175–184.
348. Luquet S, Cruciani-Guglielmacci C (2009). Le Contrôle Central De La Balance Énergétique.pdf. *Cahiers De Nutrition Et De Diététique* 44 (1): 17–25.
349. Lutz TA, Woods SC (2012). Overview of animal models of obesity. *Curr Protoc Pharmacol.* Chapter 5:Unit5.61.
350. Maclean CH, Mojica WA, Morton SC, Pencharz J, Hasenfeld Garland R, TU W, Newberry SJ, Jungvig LK, Grossman J, Khanna P, Rhodes S , Shekelle P (2004). Effects of omega-3 fatty acids on lipids and glycemic control in type II diabetes and the metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 89: 1-4.
351. Madsen AN, Hansen G, Paulsen SJ, et al. (2010). Long-term characterization of the diet-induced obese and diet-resistant rat model: a polygenetic rat model mimicking the human obesity syndrome. *J Endocrinol* 206: 287–96.
352. Magee TR, Han G, Cherian B, Khorram O, Ross MG, Desai M (2008). Down-regulation of transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor in programmed hepatic lipid dysregulation and inflammation in intrauterine growthrestricted offspring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.*199: 271–275.
353. Mahajan A, Tandon VR (2004). Antioxidants and rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc.* 12:139–142.

-
354. Malti N, Merzouk H, Baba Ahmed FZ, Merzouk S, Malti A, Tessier C, et al. (2010). Oxidative stress biomarkers in obese mothers and their appropriate for gestational age newborn. *J Clin Diag Res* 4:2237e45.
355. Malti N, Merzouk H, Merzouk SA, Loukidi B, Karaouzene N, Malti A, Narce M (2014). Oxidative stress and maternal obesity: feto-placental unit interaction. *Placenta*. 35(6):411-6.
356. Mangge H, Almer G, Truschnig-Wilders M. et al. (2010). Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk. *Curr Med Chem*. 17:4511–4520. [PubMed]
357. Mantena SK, Vaughn DP, Andringa KK, Eccleston HB, King AL, Abrams GA, Doeller JE, Kraus DW, Darley-Usmar VM, Bailey SM (2009) High fat diet induces dysregulation of hepatic oxygen gradients and mitochondrial function in vivo. *Biochem J*. 417(1):183-193.
358. Marchesi JR, Adams DH, Fava F et al. (2016) The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*; 65: 330–339.
359. Marklund SL, Adolfsson R, Gottfries CG, Winblad, B (1985). Superoxide dismutase isoenzymes in normal brains and in brains from patients with dementia of Alzheimer type. *Journal of the neurological sciences* 67, 319-25.
360. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arrigo T, (2015). Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 16(1): 378–400.
361. Marshall NB, Barnett RJ, Mayer J (1955). Hypothalamic lesions in goldthioglucose injected mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 90: 240–4.
362. Martin A M, Berger H, Nisenbaum R. et al. (2009). Abdominal visceral adiposity in the first trimester predicts glucose intolerance in later pregnancy. *Diabetes Care*. 32:1308–1310.
363. Martin R J, Hausman G J, Hausman D B (1998). Regulation of adipose cell development in utero. *Proc Soc Exp Biol Med*. 219:200–210.
364. Massiera F, Saint-Marc P, Seydoux J, Murata T, Kobayashi T, Narumiya S, Guesnet P, Amri Ez, Negrel R, Ailhaud G, (2003). Arachidonic acid and prostacyclin signaling promote adipose tissue development: a human health concern. *J Lipid Res* 44: 271-279.
365. Mateen S, Moin S, Khan AQ, Zafar A, Fatima N (2016). Increased Reactive Oxygen Species Formation and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2016 Apr 4;11(4):e0152925.

-
366. Mathur R (2013). Intestinal *Methanobrevibacter smithi* but not total bacteria is related to diet-induced weight gain in rats. *Obesity*, 21(4) :748-54.
367. Maury E, Brichard S M (2010). Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 314:1–16.
368. May DE, Williams K, Luckie D, Hodder J (2004). Climate change: confronting student ideas 53: 324-325.
369. Mazzucotelli A., Langin D. (2006). La mobilisation des acides gras et leur utilisation dans le tissu adipeux : une nouvelle donne. *Journal de la Société de Biologie*. 200 (1) 83-91.
370. Mbakva CA (2015). Gut colonization with *Methanobrevibacter smithi* is associated with childhood weight development. *Obesity*, 23(12) :2508-16.
371. McCord JM (2000). The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am. J. Med.* 108, 652–659.
372. McDonald SD, Walker M, Perkins SL, Beyene J, Murphy K, Gibb W, et al. (2006). The effect of tobacco exposure on the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *BJOG*. 113(11):1289–1295.
373. McLaughlin T, Allison G, Abbasi F. et al. (2004). Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metabolism*. 53:495–499.
374. Mead J.R, Irvine S.A, Ramji D.P, (2002). Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med* 80 : 753-769.
375. Meagher E.A., FitzGerald G.A (2000). Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radical Biology and Medicine*. 28:1745–1750.
376. Menon SG, Goswami, PC (2007). A redox cycle within the cell cycle: ring in the old with the new. *Oncogene* 26, 1101-9.
377. Mertens A., Holvoet P (2001). Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB Journal*. 15:2073–2084.
378. Merzouk H, Benaissa N, Merzouk SA, Narce M (2015). Effects of maternal linseed oil supplementation on oxidative stress markers in cafeteria diet induced obese rats. *Algerian Journal of Natural Products* 3:3; 177-184.
379. Merzouk S, Hichami A, Sari A, Madani S, Merzouk H, Yahia Berrouiguet A, Lenoir-Rousseaux JJ, Chabane-Sari N, Khan NA (2004). Impaired oxidant/antioxidant status and LDL-fatty acid composition are associated with increased susceptibility to

- peroxidation of LDL in diabetic patients. *Gen Physiol Biophys*. 2004 Dec;23(4):387-99.
380. Merzouk S, Saker M, Briksi K, Soulimane N, Merzouk H, Guermouche B, Yahia Berrouiguet A, Hichami A, Khan Na, Narce M (2008). N-3 polyunsaturated fatty acids modulate in vitro T-cell function in diabetic patients. *Lipids*. 43: 485-497.
381. Metzger B E, Lowe L P, Dyer A R. et al. (2008). HAPO Study Cooperative Research Group . Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 358:1991–2002.
382. Metzger B.E. (2007). Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin. Obstet. Gynecol*. 50:972–979.
383. Meyer BJ, Stewart FM, Brown EA, Cooney J, Nilsson S, Olivecrona G, Ramsay JE, Griffin BA, Caslake MJ, Freeman DJ (2013). L'obésité maternelle est associée à la formation de LDL petites et denses et hypo adiponectinemia dans le troisième trimestre. *JCEM*. 985 (9): 643-650.
384. Michaud EJ, Bultman SJ, Klebig ML, et al. (1994). A molecular model for the genetic and phenotypic characteristics of the mouse lethal yellow (Ay) mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 2562–6.
385. Milagro FI, Campion J, Martinez JA (2006). Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity (Silver Spring)*. 14(7): 1118-1123.
386. Milan G, Granzotto M, Scarda A. et al. (2002). Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res*. 10:1095–1103.
387. Miller MW, Duhl DM, Vrieling H, et al. (1993). Cloning of the mouse agouti gene predicts a secreted protein ubiquitously expressed in mice carrying the lethal yellow mutation. *Genes Dev* 7: 454–67.
388. Mingrone G, Manco M, Mora ME, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli D, Leccesi L, Chiellini C, Ghirlanda G (2008). Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diabetes Care*. 31(9):1872-6.
389. Miret S, Saiz MP, Mitjavila MT (2007) Effects of fish oil- and olive oil-rich diets on iron metabolism and oxidative stress in the rat. *British Journal of Nutrition*. 89:11-18.
390. Miyoshi H., Souza SC., Zhang HH., Strissel KJ., Christoffolette MA., Kovsan J., Rudish A. (2006). Perilipin promotes hormone-sensitive lipase mediated adipocyte lipolysis via phosphorylation dependent and independent mechanisms. *J Biol Chem*. 281: 15837-44.

-
391. Modi N, Murgasova D, Ruager-Martin R, Thomas EL, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Doré CJ, Alavi A, Bell JD (2011). The influence of maternal body mass index on infant adiposity and hepatic lipid content. *Pediatr Res*. 70(3):287-91.
392. Montalto MB, Bensadoun A, (1993). Lipoprotein lipase synthesis and secretion: effects of concentration and type of fatty acids in adipocyte cell culture; *J. Lipid Res*, 34 : 397-407.
393. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM (2002) Is obesity replacing or adding to undernutrition? Evidence from different social classes in Brazil. *Public Health Nutr*, 5, 1A, p. 105-112.
394. Moon BC, Friedman JM (1997). The molecular basis of the obese mutation in ob2J mice. *Genomics* 42: 152–6.
395. Morise A, Thomas C, Landrier JF, Besnard P, Hermier D, (2009). Hepatic lipid metabolism response to dietary fatty acids is differently modulated by PPAR alpha in mal and female mice. *Eur J Nutr*48: 465-473.
396. Morris DH (2007). *Flax Primer, A Health and Nutrition Primer*. Flax Council of Canada. 9-19.
397. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 56(14):1113–32.
398. Moulin P, Berthezene F (1996). Dyslipoprotéïnémie et insulino-résistance lors de l'obésité. *Médecine et Nutrition. Cah Nutr Diét*. 31: 109-118.
399. Moussa HN, Alrais MA, Leon MG, Abbas EL, Sibai BM (2016). Obesity epidemic: impact from preconception to postpartum. *Future Sci OA*. 19;2(3):FSO137.
400. Moussa NM, Claycombe KJ (1999). The yellow mouse obesity syndrome and mechanisms of agouti-induced obesity. *Obes Res* 7: 506–14.
401. Mozaffarian D, Wu JH (2011). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 8;58(20):2047-67.
402. Mu H, Hoy CE (2004). The digestion of dietary triacylglycerols. *Prog Lipid Res* 43: 105–133.
403. Mumdzhev H , Slancheva B (2013). [Intrauterine hypotrophy and programming the health status. Late problems in newborns with intrauterine hypotrophy]. *Akush Ginekol (Sofia)*. 52(2):40-7.
404. Murasko JE (2009). Socioeconomic status, height, and obesity in children. *Econ Hum Biol*. 7(3):376–386.

-
405. Murphy MC, Isherwood SG, Sethi S, Gould BJ, Wright JW, Knapper JA, WILLIAMS CM, (1995). Postprandial lipid and hormone responses to meals of varying fat contents: modulatory role of lipoprotein lipase; *Eur. J. Clin. Nutr.* 49: 578-588.
406. Muthayya S (2009). Maternal nutrition & low birth weight - what is really important? *Indian J Med Res.* 130(5):600-8.
407. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW (2010). Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab.* 21(11):643-51.
408. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW (2010). Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab.* 21(11):643-51.
409. Myers MG Jr, Munzberg H, Leininger GM, Leshan RL (2009). The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC. *Cell Metab.* 9:117–123.
410. Naeye RL (1990). Maternal body weight and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 52:273–9.
411. Naggert JK, Fricker LD, Varlamov O, et al. (1995). Hyperproinsulinaemia in obese fat/fat mice associated with a carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity. *Nat Genet* 10: 135–42.
412. Ndiaye M.F. (2007) Obesity in Africa: definitions and epidemiology *JAfrHepatoGastroenterol.* N° 1:71-75.
413. Neel JV (1962). Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet.* 14:353–62.
414. Nettleton JA, Katz R, (2005). n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: review. *J Am Diet Assoc* 105: 428-440.
415. Newman M, Shytle R, Sanberg P (1999). Locomotor behavioral effects of prenatal and postnatal nicotine exposure in rat off spring. *Behav Pharmacol.* 10(6–7):699–706.
416. Noben-Trauth K, Naggert JK, North MA, et al. (1996). A candidate gene for the mouse mutation *tubby*. *Nature* 380: 534–8.
417. Nogueira MS, Kessuane MC, Lobo Ladd AA, Lobo Ladd FV, Cogliati B, Castro IA (2016). Effect of long-term ingestion of weakly oxidised flaxseed oil on biomarkers of oxidative stress in LDL-receptor knockout mice. *Br J Nutr.* 116(2):258-69.
418. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Mc Carthy S. (1996) Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes.* 44: 1768-1774.
419. Nunes DO, Almenara CC, Broseghini-Filho GB, Silva MA, Stefanon I, Vassallo DV, Padilha AS (2014). Flaxseed oil increases aortic reactivity to phenylephrine through

- reactive oxygen species and the cyclooxygenase-2 pathway in rats. *Lipids Health Dis.* 3;13:107.
420. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, et al. (2010) GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* 142: 687–698.
421. Oken E, Gillman M (2003). Fetal origins of obesity. *Obes Res.* 11(4):496–506.
422. Olusi SO (2002). Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26:1159-1164.
423. OMS (2016). Obésité et surpoids. Aide-mémoire N°311.
424. Ong JM., Kern PA. (1989). Effect of feeding and obesity on lipoprotein lipase activity, immunoreactive protein, and messenger RNA levels in human adipose tissue. *J Clin Invest.* 84 : 305-311.
425. Oomah BD (2001). Flaxseed as a functional food source. *J Sci Food Agric.*81:889–894.
426. Ornoy, A. (2011). Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reproductive Toxicology*, 32, 205–212.
427. Operaitienė V, Glempienė I, Kalpokaitė Z, Kalibatienė D (2005). Analysis of the level of free radical lipid peroxidation and antioxidative system activity during different pregnancy weight gain and multifetal pregnancy. *Acta Medica Lituanica.* 12: 8-13.
428. Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U (2011). Effect of prepregnancy overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 118(2 Pt 1):305–312.
429. Owens LA, O'Sullivan EP, Kirwan B, Avalos G, Gaffney G, Dunne F; ATLANTIC DIP Collaborators (2010). ATLANTIC DIP: the impact of obesity on pregnancy outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Care.* 33(3): p. 577-9.
430. Ozata M, Mergen M, Oktenli C. et al. (2002) Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem.* 35:627–631.
431. Ozturk HS, Cimen MYB, Cimen OB, Kacmaz M, Drek J (1999). Oxidant/antioxidant status of plasma samples from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 19:35–37.
432. Paliy O, Piyathilake CJ, Kozyrskyj A, Celep G, Marotta F, Rastmanesh R (2014) Excess body weight during pregnancy and offspring obesity: potential mechanisms. *Nutrition.* 30(3):245-251.

-
433. Patil SB1, Kodliwadmth MV, Kodliwadmth SM (2007). Study of oxidative stress and enzymatic antioxidants in normal pregnancy. *Indian J Clin Biochem.* 22(1):135-7.
434. Patterson CM, Bouret SG, Park S, et al. (2010). Large litter rearing enhances leptin sensitivity and protects selectively bred dietinduced obese rats from becoming obese. *Endocrinology* 151: 4270–9.
435. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269: 540–3.
436. Perlow JH, Morgan MA, Montgomery D, Towers CV, Porto M (1992). Perinatal outcome in pregnancy complicated by massive obesity. *Am J Obstet Gynecol.* 167:958–62.
437. Perry WL, Hustad CM, Swing DA, et al. (1995). A transgenic mouse assay for agouti protein activity. *Genetics* 140: 267–74.
438. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A (2001). Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 21:57–69.
439. Phillips MS, Liu Q, Hammond HA, et al. (1996). Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. *Nat Genet* 13: 18–9.
440. Pike KC, Inskip HM, Robinson SM, Cooper C, Godfrey KM, Roberts G, Lucas JS; Southampton Women's Survey Study Group (2013). The relationship between maternal adiposity and infant weight gain, and childhood wheeze and atopy. *Thorax.* 68(4):3729.
441. Pinkney J, Wilding J, Williams G, et al. (2002). Hypothalamic obesity in humans: what do we know and what can be done? *Obes Rev* 3: 27–34.
442. Plagemann A (2005). Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiol Behav.* 86:661–668.
443. Plagemann A (2011). Maternal diabetes and perinatal programming. *Early Hum Dev.* 87:743–747.
444. Plagemann A (2012). Berlin, Boston: de Gruyter. Toward a unifying Concept on perinatal Programming: vegetative Imprinting by Environment-dependent Biocybernetogenesis; pp. 243–282.
445. Plagemann A, Harder T (2011). Fuel-mediated teratogenesis and breastfeeding. *Diabetes Care.* 34:779–781.
446. Plagemann A, Harder T, Brunn M. et al. (2009). Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol.* 587(Pt 20):4963–4976.

-
447. Plagemann A, Harder T, Dudenhausen J W (2008). The diabetic pregnancy, macrosomia, and perinatal nutritional programming. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 61:91–102.
448. Plum L, Lin HV, Dutia R, et al. (2009). The obesity susceptibility gene *Cpe* links *FoxO1* signaling in hypothalamic pro-opiomelanocortin neurons with regulation of food intake. *Nat Med* 15: 1195–201.
449. Poirier P, Eckel RH (2000). The heart and obesity. In: Fuster V, Alexander RW, King S, O'Rourke RA, Roberts R, Wellens HJJ. eds. *Hurst's the heart*, 10e ed. New York: McGraw-Hill Companies: 2289-303.
450. Poirier P, Giles TD, Bray GA et al. (2006). Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 113(6):898-918.
451. Poissonnet C M, Burdi A R, Bookstein F L (1983). Growth and development of human adipose tissue during early gestation. *Early Hum Dev.* 8:1–11. [PubMed]
452. Poissonnet C M, Burdi A R, Garn S M (1984). The chronology of adipose tissue appearance and distribution in the human fetus. *Early Hum Dev.* 10:1–11.
453. Porter N.A., Caldwell S.E., Mills K.A (1995). Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. *Lipids.* 30:277–290.
454. Portha B, Chaveya A, Maulnyb L, Gangneraua MN, Bailbéa D, Dolza M, Jammesb H, Renardb JP, Movassata J (2009). Des modèles animaux pour étudier l'origine développementale des maladies métaboliques de L'adulte : application à l'étude du risque de diabète. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 44(2) : 77-84.
455. Postic C, Girard J, (2008). Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest* 118: 829-838.
456. Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, Brown L (2011). Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res,* 50 (4): 372–387.
457. Poulain-Godefroy O, Lecoœur C, Pattou F. et al. (2008). Inflammation is associated with a decrease of lipogenic factors in omental fat in women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 295:R1–R7.

-
458. Prasad K, (2009). Flaxseed and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol* 54 : 369-377.
459. Preiss-Landl K, Zimmermann R, Hammerle G, Zechner R, (2002). Lipoprotein lipase: the régulation of tissue spécifique expression and its rôle in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol* 13:471-481.
460. Prince A, Ma J, Bader D. et al. (2014). Maternal diet persistently alters the developing juvenile microbiome in a primate model of obesity (abstract) *Am J Obstet Gynecol.* 210 01:S30.
461. Puhl RM, Peterson JL, Luedicke J (2013). Weight-based victimization: bullying experiences of weight loss treatment-seeking youth. *Pediatrics.* 131:e1–e9.
462. Qin J, Li R, Raes J et al. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 464: 59–65.
463. Rabetafika HN, Remoortel VV, Danthine S, Paquot M, Blecker C (2011). Flaxseed proteins: food uses and health benefits. *Int J Food Sci Technol.* 46:221–228.
464. Radi R, Cassina A, Hodara R, Quijano C, Castro L (2002). Peroxynitrite reactions and formation in mitochondria. *Free Radic Biol Med.* 33:1451–1464.
465. Ramaiyan B, Bettadahalli S, Talahalli RR (2016). Dietary omega-3 but not omega-6 fatty acids down-regulate maternal dyslipidemia induced oxidative stress: A three generation study in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2;477(4):887-94.
466. Ramsay J E, Ferrell W R, Crawford L. et al. (2002). Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:4231–4237.
467. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al. (2006). The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 14: 529–644.
468. Ratnayake WM, Galli C (2009) Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab* 55:8–43.
469. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA (2005). Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 366(9499):1797–803.
470. Rayfield S, Plugge E (2016). Systematic review and meta-analysis of the association between maternal smoking in pregnancy and childhood overweight and obesity. *J Epidemiol Community Health.* pii: jech-2016-207376.

-
471. Razin A (1998). CpG methylation, chromatin structure and gene silencing - a threeway connection. *EMBO Journal*. 17: 4905–4908.
472. Reaven GM (1988). Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37: 1595–1607.
473. Reichman NE, Nepomnyaschy L (2008). Maternal pre-pregnancy obesity and diagnosis of asthma in offspring at age 3 years. *Matern Child Health J*. 12(6):725-33.
474. Reid AE (2001). Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 121:710–23.
475. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, Sarwar N, Lee AJ, Bhattacharya S, Norman JE (2013). Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 13;347:f4539
476. Ribot J, Rodriguez AM, Rodriguez E, Palou A (2008). Adiponectin and resistin response in the onset of obesity in male and female rats. *Obesity (Silver Spring)*. 16: 723-730.
477. Riediger ND, Othman R, Fitz E, Pierce GN, Suh M, Moghadasian MH (2008). Low n-6: n-3 fatty acid ratio, with fish or flaxseed oil, in a high fat diet improves plasma lipids and beneficially alters tissue fatty acid composition in mice. *Eur J Nutr*. 47: 153-160.
478. Roberts J M, Bodnar L M, Patrick T E. et al. (2011) The role of obesity in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 1:6–16.
479. Roberts VH, Smith J, McLea SA, Heizer AB, Richardson JL, Myatt L (2009). Effect of Increasing Maternal Body Mass Index on Oxidative and Nitrate Stress in the Human Placenta. *Placenta*. 30(2): 169-175.
480. Robertson SA, Leininger GM, Myers MG Jr (2008). Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav*. 6;94(5):637-42.
481. Rodriguez A, Miettunen J, Henriksen TB, Olsen J, Obel C, Taanila A, Ebeling H, Linnet KM, Moilanen I, Järvelin MR (2008). Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts. *Int J Obes (Lond)*. 32(3):550-7.
482. Rogers IS, Ness AR, Steer CD et al., (2006). Associations of size at birth and dual-energy X-ray absorptiometry measures of lean and fat mass at 9 to 10 y of age. *Am J Clin Nutr*. 84(4):739-47.
483. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E (2006). The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:355–365.

484. Rossi AS, Lombardo YB, Lacorte JM, et al , (2005). Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulinresistant rats; *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* . 289 : R486-R494.
485. Rossmesl M, Kovar J, Syrový I, Flachs P, Bobková D et al. (2005) Triglyceridelowering Effect of Respiratory Uncoupling in White Adipose Tissue[ast][ast]. *Obesity* 13(5): 835-844.
486. Rubilar M, Gutiérrez C, Verdugo M, Shene C, Sineiro J (2010). Flaxseed as a source of functional ingredients. *J Soil Sci Plant Nutr*. 10:373–377.
487. Ruhl CE, Everhart JE (2003). Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology*. 124:71–9.
488. Ruiz-Gutierrez V, Vasquez CM, Santa-Maria C (2001) Liver lipid composition and antioxidant enzyme activities of spontaneously hypertensive rats after ingestion of dietary fats (Fish, Olive and High-Oleic Sunflower Oils). *Bioscience Reports*. 21(3):271-285.
489. Ruotolo G, Howard B.V, (2002). Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep* 4: 494-500.
490. Russo GL (2009) Dietary n–6 and n–3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol* 77:937–946.
491. Ruxton CH, Reed SC, Simpson MJ, Millington KJ, (2004). The health benefits of omega 3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 17: 449-459.
492. Ruzickova J, Rossmesl M, Prazak T, Flachs P, Sponarova J, Veck M, Tvrzicka E, Bryhn M, Kopecky J, (2004). Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. *Lipids* 39: 1177-1185.
493. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, et al. (2014). Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta*. 35:171-177.
494. Sadur CN., Yost TJ., Eckel RH. (1984). Insulin responsiveness of adipose tissue lipoprotein lipase is delayed but preserved in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 59: 1176-1182.
495. Saito T, Misawa K, Kawata S (2007). Fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis. *Intern Med*. 46(2):101-3.

-
496. Saldeen P, Saldeen T (2006) Omega-3 Fatty acids: structure, function, and relation to the metabolic syndrome, infertility, and pregnancy. *Metab Syndr Relat Disord* 4:138–148.
497. Salsberry PJ, Reagan PB (2005). Dynamics of early childhood overweight. *Pediatrics*. 116: 1329–1338.
498. Sanders TA, Hochland MC (1983). A comparison of the influence on plasma lipids and platelet function of supplements of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids. *Br J Nutr*. 50(3):521-9.
499. Sardinha FL, Fernandes FS, Tavares do Carmo MG, Herrera E (2013). Sex-dependent nutritional programming: fish oil intake during early pregnancy in rats reduces age-dependent insulin resistance in male, but not female, offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304: R313–320.
500. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci*. 21;14(5):10497-538.
501. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci*. 21;14(5):10497-538.
502. Scarpace PJ Zhang Y (2009) Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296: R493–500.
503. Schellong K, Schulz S, Harder T. et al. (2012). Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS One*. 7:e47776.
504. Schmidt EB, Skou HA, Christensen JH and Dyerberg J (2000). N-3 fatty acids from fish and coronary artery disease: implications for public health. *Public Health Nutr*. 3: 91-98.
505. Schmitz G, Ecker J (2008). The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res* 47:147–155.
506. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW (2003). Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA*. 289:1813–1819.
507. Sclafani A, Springer D (1976). Dietary obesity in adult rats: similarities to hypothalamic and human obesity syndromes. *Physiol Behav*. 17: 461-71.

-
508. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S (2001). Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25(8):1175-82.
509. Sen S, Simmons RA (2010). Maternal antioxidant supplementation prevents adiposity in the offspring of Western diet-fed rats. *Diabetes.* 59(12):3058-65.
510. Seneviratne SN, McCowan LM, Cutfield WS, Derraik JG, Hofman PL (2015). Exercise in pregnancies complicated by obesity: achieving benefits and overcoming barriers. *Am J Obstet Gynecol.* 212(4):442-9
511. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. (2002) Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum FFA independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:3023–8.
512. Sewell MF, Huston-Presley L, Super DM, Catalano P (2006). Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol.* 195(4):1100-3.
513. Sfar S, Boussoffara R, Sfar MT, Kerkeni A (2013). Antioxidant enzymes activities in obese Tunisian children. *Nutr J.* 29;12:18.
514. Shacter E, Williams JA, Lim M, Levine RL (1994). Differential susceptibility of plasma proteins to oxidative modification: examination by western blot immunoassay. *Free Radic. Biol. Med.* 17, 429-437.
515. Shaker OG, Sadik NA (2013). Pathogenesis of preeclampsia: implications of apoptotic markers and oxidative stress. *Hum Exp Toxicol.* 32:1170-1178.
516. Shakir KAF, Madhusudan B (2007). Hypocholesterolemic and hepatoprotective effects of flaxseed chutney: evidence from animal studies. *Int J Clin Biochem.* 22:117–121.
517. Shang H, Sun J, Chen YQ (2016). *Clostridium Butyricum* CGMCC0313.1 Modulates Lipid Profile, Insulin Resistance and Colon Homeostasis in Obese Mice. *PLoS One.* 28;11(4):e0154373.
518. Shang H, Sun J, Chen YQ (2016). *Clostridium Butyricum* CGMCC0313.1 Modulates Lipid Profile, Insulin Resistance and Colon Homeostasis in Obese Mice. *PLoS One.* 28;11(4):e0154373.
519. Shankar K., Harrell A., Liu X., Gilchrist J.M., Ronis M.J., Badger T.M (2008). Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 294:R528–R538.

-
520. Shidfar F, Keshavarz A, Hosseyni S, Ameri A, Yarahmadi S (2008). Effects of omega-3 fatty acid supplements on serum lipids, apolipoproteins and malondialdehyde in type 2 diabetes patients. *East Mediterr Health J*, 14 (2): 305–13.
521. Sies H (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp. Physiol* 82, 291-295.
522. Sikaris KA (2004). The Clinical Biochemistry of Obesity. *Clin Biochem Rev.* 25(3): 165–181.
523. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH et al. (1998). Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 21, B142-149.
524. Simler N, Grosfeld A, Peinnequin A, et al. (2006). Leptin receptor-deficient obese Zucker rats reduce their food intake in response to hypobaric hypoxia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290: E591–7.
525. Simmons D (2011). Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 25(1):25-36.
526. Simopoulos AP (2016). An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients.* 2;8(3):128.
527. Sisino G, Bouckenooghe T (2012). Programmation fœtale des maladies métaboliques : données expérimentales. Vol 6 - N° 4. P. 289-293.
528. Slatter D.A., Bolton C.H., Bailey A.J (2000). The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus. *Diabetologia.* 43:550–557.
529. Smith S, Witkowski A, Joshi AK, (2003). Structural and functional organization of the animal fatty acid synthase. *Prog Lipid Res.* 42(4):289-317.
530. Smoyer-Tomic KE, Spence JC, Raine KD, et al. (2008). The association between neighborhood socioeconomic status and exposure to supermarkets and fast food outlets. *Health Place*; 14: 740–754.
531. Sobal J (1991). Obesity and socioeconomic status: a framework for examining relationships between physical and social variables. *Med Anthropol.* 13(3):231–247.
532. Spalding K L, Arner E, Westermark P O. et al. (2008). Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 453:783–787.
533. Sparano S, Ahrens W, De Henauw S, Marild S, Molnar D, Moreno LA, Suling M, Tornaritis M, Veidebaum T, Siani A, Russo P (2013). Being macrosomic at birth is an independent predictor of overweight in children: results from the IDEFICS study. *Matern Child Health J.* 17(8):1373-81.

-
534. Squier TC, (2001). Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. *Experimental gerontology* 36, 1539-50.
535. Staiger H, Häring H U (2005). Adipocytokines: fat-derived humoral mediators of metabolic homeostasis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 113:67–79.
536. Stamnes-Kjøpp UM, Dahl-Jørgensen K, Stigum H, Frost Andersen L, Næss Ø, Nystad W (2012). The associations between maternal pre-pregnancy body mass index or gestational weight change during pregnancy and body mass index of the child at 3 years of age. *Int J Obes (Lond)*. 36(10):1325-31.
537. Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Spasić S, Bogavac-Stanojevića N, Bujisić N(2008)The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 79(1):156-163.
538. Stein CJ, Colditz GA (2004). The epidemic of obesity. *JClinEndocrinolMetab*. 89(6):2522-5.
539. Stelmach-Mardas M, Rodacki T, Dobrowolska-Iwanek J, Brzozowska A, Walkowiak J, Wojtanowska-Krosniak A, Zagrodzki P, Bechthold A, Mardas M, Boeing H (2016). Link between Food Energy Density and Body Weight Changes in Obese Adults. *Nutrients*. 20;8(4):229.
540. St-Onge MP, Lamarche B, Mauger JF, Jones PJ (2003). Consumption of a functional oil rich in phytosterols and medium-chain triglyceride oil improves plasma lipid profiles in men. *J. Nutr*. 133:1815–1820.
541. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J (2009). Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 301(6):636-50.
542. Stubdal H, Lynch CA, Moriarty A, et al. (2000). Targeted deletion of the tub mouse obesity gene reveals that tubby is a loss-of-function mutation. *Mol Cell Biol* 20: 878–82.
543. Stupin J H, Arabin B (2014). Overweight and Obesity before, during and after Pregnancy Part 1: Pathophysiology, Molecular Biology and Epigenetic Consequences. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014 Jul; 74(7): 639–645.
544. Stupin J H, Harder T, Plagemann A (2011). [Fetal programming during diabetic pregnancy.] *Adipositas*. 5:134–140.
545. Subramanian S, Chait A (2012). Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 1821 (5): 819-825.

-
546. Surwit RS, Feinglos MN, Rodin J, et al. (1995). Differential effects of fat and sucrose on the development of obesity and diabetes in C57BL/6J and A/J mice. *Metabolism* 44: 645–51.
547. Suzuki H, Hayakawa A, Bouchard D, Nakashima I, Mak TW (1997). Normal thymic selection, superantigen-induced deletion and Fas-mediated apoptosis of T cells in IL-2 receptor beta chain-deficient mice. *Int Immunol.* 9(9):1367-74.
548. Svensson V, Jacobsson JA, Fredriksson R, Danielsson P, Sobko T, Schiöth HB, Marcus C (2011). Associations between severity of obesity in childhood and adolescence, obesity onset and parental BMI: a longitudinal cohort study. *Int J Obes (Lond).* 35(1):46-52.
549. Swinburn B, Egger G, Raza F (1999). Dissecting obesogenic environments. The development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Prev Med*; 29: 563–570.
550. Takaya K, Ogawa Y, Hiraoka J, et al. (1996). Nonsense mutation of leptin receptor in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat. *Nat Genet* 14: 130–1.
551. Tanvig M (2014). Offspring body size and metabolic profile - effects of lifestyle intervention in obese pregnant women. *Dan Med J.* 61(7):B4893.
552. Taouis M, Dagou C, Ster C, Durand G, Pinault M and Delarue J (2002). N-3 polyunsaturated fatty acids prevent the defect of insulin receptor signaling in muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 282: E664-E671.
553. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. (1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83: 1263–71.
554. Taylor F. (1985). Flow-through pH-stat method for lipase activity. *Analytical Biochemistry.* 148: 149-153.
555. Taylor PD, Poston L (2007). Developmental programming of obesity in mammals. *Exp Physiol* 92, 287-298.
556. Tessier DR, Ferraro ZM, Gruslin A (2013). Role of leptin in pregnancy: consequences of maternal obesity. *Placenta.* 34(3):205-11.
557. Thibault H, Contrand B, Saubusse E et al. (2010). Risk factors for overweight and obesity in French adolescents: physical activity, sedentary behavior and parental characteristics. *Nutrition* 26(2):192-200.
558. Thompson LP, Al-Hasan Y (2012). Impact of oxidative stress in fetal programming. *J Pregnancy.* 582748

-
559. Thorin-Trescases N, Voghel G, Farhat N, Drouin A, Gendron MÈ, Thorin E (2010). Age-dependent oxidative stress: toward an irreversible failure in endothelial maintenance. *Med Sci (Paris)*. 26(10):875-80.
560. 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.
561. Tomoda S, Tamura T, Sudo Y, Ogita S (1996). Effects of obesity on pregnant women: maternal hemodynamic change. *Am J Perinatol*. 13:73–8.
562. Tompkins JD, Hall C, Chen VC, Li AX, Wu X, Hsu D, Couture LA, Riggs AD (2012). Epigenetic stability, adaptability, and reversibility in human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109(31):12544-9.
563. Tordjman J, Poitou C, Hugol D. et al. (2009). Association between omental adipose tissue macrophages and liver histopathology in morbid obesity: influence of glycemic status. *J Hepatol*. 51:354–362.
564. Torloni M R, Betran A P, Horta B L. et al. (2009). Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev*. 10:194–203.
565. Tounian P (2013). Pourquoi les nouveau-nés de mères obèses deviennent-ils plus souvent obèses ? *sagf*. 12 (4): 150-152.
566. Tran TTT, Buttet M, Traynard V, Besnard P, Poirier H, Niot I (2012). Mécanisme d'absorption intestinale des acides gras à longue chaîne : rôle émergent du CD36. *OCL*. 19(4) : 200-208.
567. Tremblay MS, Willms JD (2003). Is the Canadian childhood obesity épidémie related to physical inactivity? *International Journal of Obesity and Related Metabolism Disorders* 27: 1100-1105.
568. Troina AA1, Figueiredo MS, Passos MC, Reis AM, Oliveira E, Lisboa PC, Moura EG (2012). Flaxseed bioactive compounds change milk, hormonal and biochemical parameters of dams and offspring during lactation. *Food Chem Toxicol*. 50(7):2388-96.
569. Troy S, Soty M, Ribeiro L, et al. (2008). Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab* 8: 201–11.
570. Tsimikas S (2006). Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*. 8:55–61.

-
571. Tülüce Y, Ozkol H, Koyuncu I (2012). Photoprotective effect of flax seed oil (*Linum usitatissimum* L.) against ultraviolet C-induced apoptosis and oxidative stress in rats. *Toxicol Ind Health*. 28(2):99-107.
572. Turrens JF (1997). Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci Rep*. 17: 3-8.
573. Tzang BS, Yang SF, Fu SG, Yang HC, Sun HL, Chen YC (2009). Effects of dietary flaxseed oil on cholesterol metabolism of hamsters. *Food Chemistry*. 114: 1450-1455.
574. Uchida K (2000). Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases. *Free Radical Biology and Medicine*. 28:1685–1696.
575. Ukropec J., Reseland J.E., Gasperikova D., Demcakova E., Madsen L., Berge R.K., Rustan A.C., Klimes I., Drevon C.A., Sebokova E (2003). The hypotriglyceridemic effect of dietary n-3 FA is associated with increased beta-oxidation and reduced leptin expression. *Lipids*. 38:1023–1029.
576. Uslan I, Acarturk G, Karaca E, Albayrak R, Yuksel S, Colbay M, Karaman O, Akcan Y, (2007). The effects of weight loss on normal transaminase levels in obese patients. *Am J Med Sci*. 334(5):327-30.
577. Uzun H, Konukoglu D, Gelisgen R, Zengin K, Taskin M (2007). Plasma Protein Carbonyl and Thiol Stress Before and After Laparoscopic Gastric Banding in Morbidly Obese Patients. *Obesity Surgery*. 17(10):1367-1373.
578. Valdar W, Solberg LC, Gauguier D, et al. (2006). Genome-wide genetic association of complex traits in heterogeneous stock mice. *Nat Genet* 38: 879–87.
579. Valdiguié P (2000). *Biochimie Clinique. Techniques et documentations*. Ed ISBN, 247-249.
580. Vandewater EA, Shim MS, Caplovitz AG (2004). Linking obesity and activity level with children's television and video game use. *Journal of Adolescent Research* 27: 71-85.
581. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, et al. (1998). Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ*; 317: 319–319.
582. Vasudevan C, Renfrew M, McGuire W (2011). Fetal and perinatal consequences of maternal obesity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 96(5):F378-82.
583. Veilleux A, Grenier E, Marceau P, Carpentier AC, Richard D, Levy E (2014). Intestinal lipid handling: evidence and implication of insulin signaling abnormalities in human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 34(3):644-53.

-
584. Veilleux A, Mayeur S, Bérubé JC, Beaulieu JF, Tremblay E, Hould FS, Bossé Y, Richard D, Levy E (2015). Altered intestinal functions and increased local inflammation in insulin-resistant obese subjects: a gene-expression profile analysis. *BMC Gastroenterol.* 15:119.
585. Verges B. (2001). Insulinosensibilité et lipides. *Diabetes Metab.* 27 : 223-227.
586. Vickers MH, Krechowec SO, Breier BH (2007). Is later obesity programmed in utero? *Curr Drug Targets.* 8:923-934.
587. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, et al. (2010). Metabolic Syndrome and Altered Gut Microbiota in Mice Lacking Toll-Like Receptor 5. *Science* 328: 228–231.
588. Vincent H, Vincent K, Vourguignon C, Braith R, (2005). Obesity and postexercise oxidative stress in older women. *Med. Sci. Sports Exer.* 37:213–219.
589. Vural P, Akgul C, Yildirim A, Canbaz M (2000). Antioxidant defence in recurrent abortion. *Clin Chim Acta.* 295:169–177.
590. Wakil SJ, (1989). Fatty acid synthase, a proticent multifunctional enzyme. *Biochemistry* 28: 4523-4530.
591. Walley AJ, Asher JE, Froguel P (2009). The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nat Rev Genet.* 10:431-42.
592. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM (2002). Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr.* 75(6):971–977.
593. Wang Z, Nakayama T (2010). Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm.* 2010:535918.
594. Weiss J L, Malone F D, Emig D. et al. (2004). FASTER Research Consortium . Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate – a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 190:1091–1097.
595. West DB, York B (1998). Dietary fat, genetic predisposition, and obesity: lessons from animal models. *Am J Clin Nutr.* 67: 505-512.
596. Westermeier F, Sáez PJ, Villalobos-Labra R, Sobrevia L, Farías-Jofré M (2014). Programming of fetal insulin resistance in pregnancies with maternal obesity by ER stress and inflammation. *Biomed Res Int.* 2014:917672.
597. Westermeier F, Sáez PJ, Villalobos-Labra R, Sobrevia L, Farías-Jofré M (2014). Programming of fetal insulin resistance in pregnancies with maternal obesity by ER stress and inflammation. *Biomed Res Int.* 2014:917672.

-
598. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med.* 337:869–873.
599. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ (2013). Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 6578–6583. 2. Blaut M. Ecology and physiology of the intestinal tract. *Curr Top Microbiol Immunol.* 358: 247–272.
600. WHO (2000). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidémie. In. World Health Organisation, Geneva.
601. WHO Expert Consultation (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 363:157–63.
602. WHO (1979). Definitions and recommendations. International statistical classification of diseases (9th revision Vol 1).
603. Wickman C, Kramer H, (2013). Obesity and kidney disease: potential mechanisms. *Semin Nephrol.* 33(1):14-22.
604. Wild S, Roglic G, Green A, et al. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 27:1047–1053.
605. Williams CB, Mackenzie KC, Gahagan S (2014). The effect of maternal obesity on the offspring. *Clin Obstet Gynecol.* 57(3):508-15.
606. Williams CM, Burdge G (2006). Long-chain n-3 PUFA: plant versus marine sources. *Proc. Nutr. Soc.* 65:42–50.
607. Williams J, Wake M, Hesketh K, Maher E, Waters E (2005). Health-related quality of life of overweight and obese children. *JAMA.* 293:70–76.
608. Williams SCP (2013). Epigenetics. *Proc Natl Acad Sci USA.* 110 (9): 3209.
609. Winkvist A, Brantsæter AL, Brandhagen M, Haugen M, Meltzer HM, Lissner L (2015). Maternal Prepregnant Body Mass Index and Gestational Weight Gain Are Associated with Initiation and Duration of Breastfeeding among Norwegian Mothers. *J Nutr.* 145(6):1263-70.
610. Woods SC (1991). The eating paradox: how we tolerate food. *Psychol Rev.* 98:488–505.
611. Woods SC (2009). The control of food intake: behavioral versus molecular perspectives. *Cell Metab.* 9:489–498.
612. Wynne K, Stanley S, Bloom S (2004). The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:2576–82.

-
613. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ (2003). The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 112: 91-100.
614. Xu H, Barnes G T, Yang Q. et al. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 112:1821–1830.
615. Xu J, Gao H, Song L, Yang W, Chen C, Deng Q, Huang Q, Yang J, Huang F (2013). Flaxseed oil and alpha-lipoic acid combination ameliorates hepatic oxidative stress and lipid accumulation in comparison to lard. *Lipids Health Dis*.1;12:58.
616. Yerram NR, Moore SA and Spector AA. Eicosapentaenoic acid metabolism in brain microvessel endothelium: effect on prostaglandin formation. *J. Lipid Res*. 1989, 30: 1747- 1757.
617. Yessoufou A, Moutairou K (2011). Maternal Diabetes in Pregnancy: Early and Long-Term Outcomes on the Offspring and the Concept of “Metabolic Memory”. *Exp Diabetes Res*. 218598.
618. Yinon Y, Kingdom JC, Odutayo A, Moineddin R, Drewlo S, Lai V, et al. (2010). Vascular dysfunction in women with a history of preeclampsia and intrauterine growth restriction: insights into future vascular risk. *Circulation*. 122(18):1846–53.
619. Yki-Järvinen H, Westerbacka J, (2005). The fatty liver and insulin resistance. *Curr Mol Med* 5: 287-295.
620. Youn JY, Siu KL, Lob HE, Itani H, Harrison DG, Cai H (2014). Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome. *Diabetes*. 63:2344–55.
621. Yu Z., Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X (2013). Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 8(4): p. e61627.
622. Yuan D, Zou Q, Yu T, Song C, Huang S, Chen S, Ren Z, Xu A (2014). Ancestral genetic complexity of arachidonic acid metabolism in Metazoa. *Biochim Biophys Acta*. 1841(9):1272-84.
623. Yuan YV, Kitts DD (2003) Dietary (n-3) fat and cholesterol alter tissue antioxidant enzymes and susceptibility to oxidation in SHR and WKY rats. *J Nutr*.133 (3):679-688.
624. Zafrani ES (2004). Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. *Virchows Arch*. 444:3–12.

-
625. Zhang J, Zhang F, Didelot X, Bruce KD, Cagampang FR, et al. (2009) Maternal high fat diet during pregnancy and lactation alters hepatic expression of insulin like growth factor-2 and key microRNAs in the adult offspring. *BMC Genomics* 10: 478.
626. Zhang Y, Proenca R, Maffei M. et al. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 372:425–432.
627. Zheng T, Zhao J, Wang Y, Liu W, Wang Z, Shang Y, Zhang W, Zhang Y, Zhong M (2014). The limited effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular risk in patients with impaired glucose metabolism: A meta-analysis. *Clin Biochem*, 47 (6): 369– 377.
628. Zhu YG, Zhang SM, Wang JY, Xiao WQ, Wang XY, Zhou JF (2006). Overweight and obesity-induced oxidative stress in children. *Biomed Environ Sci*. 19(5):353-9.
629. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*, 8, 299-306.
630. Zou Y, Qian Zl, Li Y, Kim MM, Lee SH & Kim SK (2008) Antioxidant Effects of Phlorotannins Isolated from *Ishige okamurae* in Free Radical Mediated Oxidative Systems. *J Agric Food Chem*. 56(16):7001-9.

ANNEXE

Tableau A1: Teneurs sériques en glucose, protéines totales, urée, acide urique et créatinine chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL- CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
Glucose (g/l)									
J ₀	1,01±0,02 ^a	0,58±0,03 ^b	0,98±0,01 ^a	0,96±0,02 ^a	0,94±0,04 ^a	1,06±0,07 ^a	0,95±0,05 ^a	1,05±0,08 ^a	0,001
J ₃₀	1,06±0,02 ^c	2,46±0,05 ^a	0,98±0,03 ^c	1,04±0,01 ^c	0,96±0,01 ^c	1,13±0,11 ^b	0,98±0,03 ^c	1,18±0,08 ^b	0,008
J ₉₀	1,07±0,02 ^b	1,73±0,03 ^a	1,05±0,02 ^b	1,12±0,01 ^b	1,12±0,01 ^b	1,15±0,11 ^b	1,05±0,02 ^b	1,14±0,12 ^b	0,004
Protéines totales (g/l)									
J ₀	33,87±1,62 ^b	41,25±2,65 ^a	30,70±2,88 ^b	32,75±3,29 ^b	32,89±2,62 ^b	34,27±3,50 ^b	35,07±2,18 ^b	35,98±2,57 ^b	0,010
J ₃₀	50,48±0,93 ^b	59,46±2,30 ^a	50,16±3,49 ^b	49,69±4,20 ^b	45,15±2,78 ^b	47,92±4,92 ^b	46,47±2,46 ^b	45,54±3,30 ^b	0,010
J ₉₀	62,62±1,77 ^b	73,84±3,11 ^a	64,75±3,90 ^b	66,16±2,41 ^b	64,66±2,38 ^b	64,46±3,88 ^b	62,19±2,28 ^b	64,86±3,03 ^b	0,010
Urée (mg/dl)									
J ₀	17,10±0,82 ^c	36,19±0,93 ^a	18,12±0,91 ^c	20,03±1,00 ^c	20,13±1,27 ^c	21,42±2,96 ^c	19,79±1,02 ^c	28,19±0,95 ^b	0,005
J ₃₀	22,34±3,21 ^c	58,66±2,44 ^a	23,97±1,73 ^c	29,73±0,96 ^b	33,69±4,13 ^b	24,06±1,89 ^c	25,33±1,41 ^c	32,68±2,51 ^b	0,003
J ₉₀	25,38±1,01 ^c	54,12±0,72 ^a	25,52±1,12 ^c	25,74±0,83 ^c	27,43±1,14 ^c	26,38±1,01 ^c	28,13±0,98 ^c	40,08±0,81 ^b	0,009
Acide urique (mg/dl)									
J ₀	22,81±0,91 ^d	46,34±2,84 ^a	22,07±2,05 ^d	23,88±2,25 ^d	37,82±5,05 ^b	27,55±1,13 ^c	26,57±1,91 ^c	40,75±2,70 ^b	0,01
J ₃₀	35,38±0,93 ^d	55,77±1,82 ^a	38,19±1,64 ^d	38,44±1,73 ^d	40,99±1,74 ^c	42,24±3,36 ^c	41,08±4,35 ^c	45,77±3,72 ^b	0,008
J ₉₀	47,66±1,83 ^b	57,74±4,35 ^a	43,48±1,43 ^b	39,70±1,90 ^c	46,81±1,85 ^b	47,40±3,20 ^b	42,36±1,51 ^b	40,86±1,73 ^c	0,004
Créatinine (mmol/l)									
J ₀	4,08±0,31 ^c	6,46±0,36 ^a	4,10±0,25 ^c	5,22±0,33 ^b	4,79±0,15 ^b	5,07±0,16 ^b	4,77±0,32 ^b	4,99±0,14 ^b	0,008
J ₃₀	5,33±0,33 ^c	7,98±0,10 ^a	5,10±0,13 ^c	5,76±0,46 ^b	5,11±0,19 ^c	5,13±0,17 ^c	5,28±0,41 ^c	5,73±0,37 ^b	0,006
J ₉₀	9,30±0,43 ^c	12,16±0,88 ^a	9,23±0,48 ^b	9,15±0,95 ^b	10,11±0,61 ^b	10,30±0,83 ^b	9,58±0,87 ^b	10,15±0,48 ^b	0,003

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau A2: Teneurs en cholestérol du sérum (g/l) et des lipoprotéines (mg/dl) chez les différents lots de rats (progéniture)

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL- CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
Cholestérol									
(g/l)									
J₀	0,48±0,02 ^c	0,96±0,03 ^a	0,55±0,02 ^c	0,72±0,03 ^b	0,52±0,05 ^c	0,74±0,08 ^b	0,55±0,06 ^c	0,77±0,03 ^b	0,004
J₃₀	0,61±0,03 ^d	1,07±0,02 ^a	0,59±0,03 ^d	0,83±0,02 ^b	0,75±0,06 ^c	0,87±0,07 ^b	0,64±0,03 ^d	0,79±0,04 ^b	0,005
J₉₀	0,91±0,01 ^d	2,10±0,05 ^a	0,98±0,02 ^d	1,05±0,08 ^d	1,22±0,03 ^c	1,57±0,11 ^b	0,98±0,05 ^d	1,29±0,04 ^c	0,006
VLDL-C									
(mg/dl)									
J₀	8,72±0,92 ^b	12,20±0,77 ^a	7,25±0,98 ^c	10,24±1,10 ^b	11,25±0,84 ^a	11,67±1,63 ^a	10,33±1,06 ^b	11,07±1,18 ^a	0,01
J₃₀	19,34±1,66 ^b	37,77±1,71 ^a	18,88±1,48 ^b	19,55±0,84 ^b	23,33±2,19 ^b	20,85±1,98 ^b	22,41±1,38 ^b	21,59±3,15 ^b	0,004
J₉₀	23,02±1,70 ^c	50,51±1,98 ^a	20,20±1,56 ^d	23,62±1,92 ^c	24,95±1,42 ^c	25,68±1,73 ^c	24,21±1,97 ^c	38,42±3,23 ^b	0,006
LDL-C									
(mg/dl)									
J₀	13,23±0,89 ^c	20,73±1,70 ^a	10,09±1,16 ^d	12,66±0,76 ^c	15,28±0,48 ^c	14,73±1,42 ^c	13,74±0,69 ^c	19,18±1,19 ^b	0,004
J₃₀	30,48±1,73 ^d	56,73±2,77 ^a	18,07±2,09 ^e	45,85±4,87 ^b	45,01±3,32 ^b	34,30±3,11 ^d	37,10±2,43 ^c	37,12±2,59 ^c	0,005
J₉₀	35,32±2,35 ^c	53,80±1,81 ^a	22,10±1,37 ^d	30,87±2,88 ^c	35,98±2,15 ^c	23,42±1,94 ^c	35,57±1,83 ^c	36,32±2,18 ^b	0,007
HDL-C									
(mg/dl)									
J₀	24,15±1,61	26,46±3,56	24,13±1,20	25,75±1,87	26,56±3,23	26,90±1,59	27,13±1,99	27,15±1,36	0,13
J₃₀	57,55±1,92 ^a	58,09±1,36 ^a	59,75±4,83 ^a	57,56±1,86 ^a	54,88±1,46 ^a	50,39±1,99 ^b	54,85±2,38 ^a	58,35±2,89 ^a	0,01
J₉₀	62,13±2,00 ^a	41,16±2,23 ^c	51,37±2,12 ^b	50,42±1,34 ^b	52,75±2,98 ^b	49,49±0,88 ^b	53,35±2,38 ^b	54,40±2,36 ^b	0,009

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau A3: Teneurs en triglycérides du sérum et des lipoprotéines chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL-CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
Triglycérides									
(g/l)									
J₀	0,63±0,01 ^c	1,03±0,03 ^a	0,69±0,01 ^c	0,75±0,02 ^c	0,67±0,04 ^c	0,92±0,07 ^b	0,71±0,06 ^c	0,88±0,05 ^b	0,004
J₃₀	0,73±0,02 ^c	1,28±0,04 ^a	0,76±0,02 ^c	0,81±0,03 ^c	0,79±0,04 ^c	0,94±0,08 ^b	0,76±0,03 ^c	0,91±0,04 ^b	0,003
J₉₀	0,75±0,02 ^c	1,44±0,02 ^a	0,73±0,03 ^c	0,84±0,01 ^c	0,78±0,05 ^c	1,06±0,06 ^b	0,73±0,02 ^c	0,99±0,05 ^b	0,002
VLDL-TG									
(mg/dl)									
J₀	18,67±1,01 ^c	26,79±1,97 ^a	11,69±1,56 ^d	21,77±0,88 ^b	21,66±1,77 ^b	20,26±1,41 ^b	20,17±1,92 ^b	21,48±1,08 ^b	0,01
J₃₀	31,32±1,61 ^c	48,20±2,57 ^a	18,38±2,00 ^d	29,34±1,12 ^c	31,82±1,07 ^c	38,26±1,27 ^b	31,08±1,35 ^c	31,57±1,86 ^c	0,002
J₉₀	44,73±1,87 ^b	60,11±1,37 ^a	20,10±1,56 ^e	23,82±1,92 ^d	25,65±1,42 ^d	28,58±1,73 ^c	22,21±1,97 ^e	36,72±3,23 ^b	0,009
LDL-TG									
(mg/dl)									
J₀	6,83±0,71 ^c	17,47±0,60 ^a	4,24±0,54 ^d	7,11±0,72 ^c	10,56±1,07 ^b	9,67±1,51 ^b	6,63±0,41 ^c	11,09±1,22 ^b	0,02
J₃₀	18,94±1,59 ^c	27,29±0,94 ^a	16,59±1,30 ^d	17,75±1,42 ^c	17,59±1,74 ^c	20,50±1,20 ^b	17,56±1,90 ^c	18,10±1,61 ^c	0,008
J₉₀	23,85±1,51 ^c	41,30±1,97 ^a	20,01±1,27 ^d	23,62±0,91 ^c	30,36±1,37 ^b	27,78±2,67 ^b	22,37±2,14 ^c	22,86±0,78 ^c	0,003
HDL-TG									
(mg/dl)									
J₀	5,74±0,47 ^b	3,38±0,99 ^c	8,09±0,45 ^a	5,43±0,44 ^b	6,02±0,82 ^b	8,82±0,76 ^a	5,65±0,41 ^b	6,20±0,62 ^b	0,006
J₃₀	13,01±0,72 ^a	10,00±0,93 ^b	13,41±0,91 ^a	13,40±0,54 ^a	13,79±0,71 ^a	13,03±0,73 ^a	13,99±0,62 ^a	14,18±0,68 ^a	0,003
J₉₀	19,55±0,93 ^b	14,97±2,37 ^c	25,62±0,69 ^a	21,89±2,02 ^b	19,77±1,58 ^b	24,88±1,40 ^a	21,00±1,94 ^b	20,79±1,44 ^b	0,004

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau A4: Teneurs sériques en protéines des lipoprotéines chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL-CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
VLDL-P									
(mg/dl)									
J₀	62,62±1,77	67,84±3,11	62,19±2,28	65,07±2,38	64,86±3,03	63,16±3,88	63,75±3,90	68,16±2,41	0,08
J₃₀	65,59±3,23 ^b	73,23±3,50 ^a	49,00±3,23 ^c	64,83±5,07 ^b	64,65±4,16 ^b	50,04±1,73 ^c	67,21±2,60 ^b	67,12±3,56 ^b	0,007
J₉₀	85,23±3,86 ^b	92,85±1,80 ^a	65,48±3,38 ^c	86,39±3,24 ^b	80,86±1,93 ^b	80,33±7,36 ^b	85,87±2,63 ^b	81,81±5,07 ^b	0,006
LDL-P									
(mg/dl)									
J₀	84,67±9,05	98,13±6,62	98,73±5,44	83,56±11,56	91,44±6,43	85,13±8,23	80,05±7,19	83,28±8,75	0,11
J₃₀	238,59±2,17 ^b	255,35±3,58 ^a	236,28±2,72 ^b	239,47±2,97 ^b	241,96±7,04 ^b	243,92±5,42 ^b	241,93±5,68 ^b	245,09±4,74 ^b	0,006
J₉₀	238,59±2,17 ^b	255,35±3,58 ^a	234,28±2,72 ^b	237,47±2,97 ^b	240,96±7,04 ^b	242,92±5,42 ^b	240,93±5,68 ^b	243,09±4,74 ^b	0,003
HDL-P									
(mg/dl)									
J₀	111,16±1,57 ^c	129,91±1,77 ^a	130,80±0,52 ^a	112,01±0,47 ^c	121,14±1,18 ^b	110,05±1,15 ^c	109,26±3,13 ^c	110,90±0,86 ^c	0,003
J₃₀	263,80±21,00 ^a	162,23±24,68 ^c	273,17±18,80 ^a	210,37±29,27 ^b	250,75±19,30 ^b	286,00±14,59 ^a	290,02±15,25 ^a	217,61±28,74 ^b	0,006
J₉₀	304,87±4,30 ^a	162,23±24,68 ^c	294,17±18,80 ^a	211,33±29,27 ^b	250,48±19,30 ^b	284,99±14,59 ^a	290,00±15,25 ^a	215,61±23,12 ^b	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau A5: Poids des organes (foie et tissu adipeux) chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL- CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
Foie (g)									
J ₃₀	4,80±0,15 ^e	7,89±0,21 ^a	4,56±0,13 ^e	6,93±0,22 ^b	6,32±0,16 ^c	5,15±0,21 ^d	5,33±0,15 ^d	6,29±0,21 ^c	0,009
J ₉₀	8,66±0,33 ^d	11,43±0,24 ^a	8,60±0,34 ^d	9,95±0,24 ^b	8,38±0,33 ^d	9,14±0,21 ^c	8,59±0,35 ^d	9,09±0,25 ^c	0,004
Tissu adipeux(g)									
J ₃₀	0,94±0,08 ^d	1,62±0,05 ^a	0,87±0,09 ^d	1,30±0,10 ^b	1,21±0,04 ^b	1,12±0,07 ^c	1,07±0,07 ^c	1,39±0,12 ^b	0,005
J ₉₀	2,16±0,30 ^e	4,61±0,37 ^a	2,41±0,29 ^e	3,83±0,23 ^b	3,07±0,23 ^d	3,43±0,23 ^c	2,58±0,15 ^e	3,33±0,19 ^c	0,002

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau A6: Teneurs tissulaires en protéines totales au niveau du foie, tissu adipeux et intestin chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL- CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
Foie (mg/g)									
J ₀	78,74±2,46	81,93±4,67	79,46±5,98	77,92±4,09	80,21±2,66	86,05±3,14	77,07±2,89	82,63±2,84	0,10
J ₃₀	86,06±3,55	89,87±6,37	87,81±3,69	89,06±3,21	91,89±4,37	93,15±3,34	85,87±3,62	95,36±2,73	0,12
J ₉₀	114,28±4,11	115,58±6,25	113,17±4,97	115,65±5,02	110,81±6,04	114,60±6,54	112,74±7,31	116,76±2,01	0,08
Tissu adipeux (mg/g)									
J ₃₀	20,08±1,08	21,96±1,11	21,75±1,58	20,01±2,18	20,91±1,50	22,06±1,56	19,83±1,80	20,99±1,83	0,09
J ₉₀	23,94±1,31	24,97±2,01	24,42±1,12	25,07±1,91	21,96±1,72	26,15±2,15	23,07±1,75	25,13±2,29	0,07
Intestin (mg/g)									
J ₃₀	54,62±1,70	59,54±2,24	55,02±1,76	60,81±4,71	52,88±2,11	57,83±4,16	53,93±2,42	54,07±1,77	0,08
J ₉₀	63,34±5,33	64,22±7,26	63,84±6,56	70,02±4,40	64,57±4,74	66,97±3,33	64,05±4,40	66,22±7,19	0,11

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau A7: Teneurs tissulaires en lipides totaux au niveau du foie, tissu adipeux et intestin chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL- CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
Foie									
(mg/g)									
J₀	77,79±3,43 ^c	120,26±4,32 ^a	81,63±2,71 ^c	105,37±5,88 ^b	85,13±4,48 ^c	109,48±5,32 ^b	79,98±4,31 ^c	107,63±5,18 ^b	0,009
J₃₀	110,02±5,50 ^c	149,48±7,10 ^a	116,03±4,17 ^c	133,09±3,62 ^b	120,51±5,46 ^c	136,68±6,44 ^b	115,48±3,95 ^c	138,67±6,16 ^b	0,006
J₉₀	154,46±6,67 ^d	197,37±9,50 ^a	160,02±7,59 ^d	164,18±5,92 ^d	163,40±6,74 ^d	175,78±8,92 ^c	158,71±10,88 ^d	185,66±7,55 ^b	0,003
Tissu adipeux									
(mg/g)									
J₃₀	231,03±5,59 ^d	290,19±5,65 ^a	238,28±6,85 ^d	252,17±9,71 ^c	240,20±5,68 ^d	269,13±11,37 ^b	235,00±7,21 ^d	266,25±10,51 ^b	0,002
J₉₀	281,77±11,46 ^d	336,44±7,70 ^a	288,67±12,11 ^d	298,65±12,06 ^c	287,04±12,51 ^d	309,17±11,68 ^b	287,06±8,76 ^d	312,72±7,70 ^b	0,008
Intestin									
(mg/g)									
J₃₀	50,46±6,40	60,08±4,41	53,77±4,74	58,44±5,33	53,04±4,61	57,80±5,53	50,30±2,55	55,27±4,72	0,07
J₉₀	67,42±4,85	75,04±3,73	66,38±7,23	70,93±4,37	72,04±3,39	74,85±4,16	65,32±6,01	71,47±4,15	0,11

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau A8: Activité enzymatique en lipoprotéines lipase (LPL) au niveau du foie, tissu adipeux et intestin chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL- CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
Foie									
(UI/g/min)									
J₀	69,94±3,65c	152,92±7,10a	67,34±2,00c	102,26±4,59b	113,14±11,43b	109,03±5,46b	99,34±18,00b	112,67±5,79b	0,001
J₃₀	130,52±5,65c	265,85±44,30a	125,66±2,34c	201,34±6,45b	190,83±11,84b	172,23±2,86b	210,27±11,81b	215,14±7,22b	0,003
J₉₀	180,18±6,81c	270,24±11,29a	151,92±4,91d	215,68±18,62b	192,80±13,44c	195,17±14,24c	223,24±26,36b	223,59±17,47b	0,005
Tissu adipeux									
(UI/g/min)									
J₃₀	131,19±2,86e	320,85±40,11a	128,66±4,95e	280,34±4,33b	191,83±11,84d	182,67±3,93d	215,67±14,81c	286,17±4,76b	0,002
J₉₀	188,26±4,68e	327,73±14,62a	180,09±5,77e	280,98±26,72b	200,27±6,30d	193,33±9,43d	236,67±34,20c	179,83±5,90e	0,007
Intestin									
(UI/g/min)									
J₃₀	70,52±8,01b	99,52±3,14a	67,67±4,98b	91,08±5,38b	87,97±5,28b	79,33±2,95b	80,45±6,71b	89,27±4,03b	0,006
J₉₀	77,05±5,62b	99,44±7,84a	75,53±4,22b	87,47±5,23b	83,67±4,95b	87,17±7,17b	89,57±5,66b	84,59±9,34b	0,005

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A9: Activité enzymatique de la lipase hormono-sensible (LHS) au niveau du tissu adipeux, et de l'acide gras synthase (AGS ou FAS) au niveau du foie et tissu adipeux chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL- CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
LHS-TA (UI/g/min)									
J ₃₀	34,85±3,19 ^c	48,35±2,92 ^a	33,78±1,81 ^c	42,42±3,46 ^b	42,97±1,81 ^b	40,86±3,92 ^b	40,17±2,94 ^b	42,94±2,20 ^b	0,001
J ₉₀	44,22±3,64 ^b	63,44±2,37 ^a	43,87±3,22 ^b	50,17±2,32 ^b	46,65±2,11 ^b	54,83±2,09 ^b	45,35±3,06 ^b	53,79±3,81 ^b	0,003
FAS-Foie (UI/g/min)									
J ₀	139,53±6,19	158,16±12,37	137,91±8,92	144,82±6,19	144,82±6,19	147,23±12,37	137,91±8,92	149,83±5,92	0,09
J ₃₀	159,85±7,49 ^c	225,65±6,74 ^a	151,67±9,11 ^c	198,58±6,31 ^b	171,34±6,31 ^c	180,64±11,35 ^c	161,67±13,11 ^c	203,50±6,2 ^{9b}	0,004
J ₉₀	169,46±7,84 ^d	274,62±10,09 ^a	172,21±8,33 ^d	229,13±10,80 ^b	210,13±10,80 ^c	246,69±18,89 ^b	199,21±8,33 ^c	231,91±7,26 ^b	0,002

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau A10: Activité enzymatique de transaminases (ASAT et ALAT) chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL- CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
TGO (UI)									
J ₀	31,99±0,72 ^c	51,51±0,67 ^a	29,99±0,72 ^c	40,02±0,74 ^b	30,79±0,24 ^c	30,29±0,75 ^c	38,10±1,57 ^b	40,46±1,59 ^b	0,009
J ₃₀	36,86±4,01 ^c	54,52±0,72 ^a	33,11±3,18 ^c	45,03±3,05 ^b	38,81±2,33 ^c	40,40±3,11 ^c	38,74±3,64 ^c	43,10±5,11 ^b	0,007
J ₉₀	46,85±0,59 ^c	56,40±0,71 ^a	45,05±0,69 ^c	50,14±0,81 ^b	49,83±1,87 ^b	47,93±1,49 ^b	48,66±1,72 ^b	50,77±1,43 ^b	0,01
TGP (UI)									
J ₀	28,04±2,68 ^d	42,79±0,76 ^a	28,00±1,02 ^d	34,66±0,91 ^c	37,65±0,88 ^b	26,57±0,91 ^d	29,61±2,87 ^d	37,78±3,62 ^b	0,005
J ₃₀	26,99±1,02 ^c	48,84±0,84 ^a	27,66±1,91 ^c	40,52±0,99 ^b	38,65±0,88 ^b	38,57±0,91 ^b	39,63±2,98 ^b	40,52±0,99 ^b	0,007
J ₉₀	42,46±1,48 ^b	52,94±0,89 ^a	40,07±1,34 ^b	42,54±5,30 ^b	41,49±1,84 ^b	39,52±1,91 ^b	40,22±3,06 ^b	46,46±3,52 ^b	0,008

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P < 0,05).

Tableau A11: Teneurs plasmatiques en vitamine C et activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL- CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
Vitamine C (µg/ml)									
J₀	14,60±0,14	14,01±0,20	15,14±0,93	15,52±0,93	12,98±1,03	13,44±0,74	15,03±0,86	12,55±1,54	0,08
J₃₀	16,74±0,71 ^b	10,37±0,81 ^c	19,80±0,50 ^a	15,52±0,94 ^b	17,04±1,07 ^b	15,43±0,73 ^b	15,34±0,63 ^b	14,02±1,52 ^b	0,002
J₉₀	21,28±1,10 ^c	7,34±0,52 ^d	32,38±1,07 ^a	27,69±0,60 ^b	19,14±2,62 ^c	20,74±1,70 ^c	19,44±0,83 ^c	18,93±2,81 ^c	0,006
SOD (U/ml/min)									
J₀	302,54±15,13	318,05±15,90	304,12±15,21	311,12±15,56	320,53±12,94	323,34±13,74	310,12±10,94	331,01±14,12	0,10
J₃₀	363,02±12,10 ^c	437,25±21,86 ^a	374,14±18,71 ^c	371,02±18,55 ^c	411,83±13,73 ^b	409,12±14,61 ^b	349,65±17,48 ^b	408,74±13,62 ^b	0,007
J₉₀	430,92±21,55 ^b	528,10±17,60 ^a	465,10±13,29 ^b	472,10±13,49 ^b	432,74±28,85 ^b	486,62±19,46 ^b	448,75±22,44 ^c	479,89±31,99 ^c	0,003

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau A12: Activité enzymatique de la catalase érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL- CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
Érythrocytes									
(U/ml/min)									
J₀	64,24±4,02	69,99±2,40	68,74±3,00	69,44±3,15	69,44±3,15	66,18±2,97	68,74±3,00	66,44±1,82	0,19
J₃₀	74,53±2,64 ^c	86,50±4,02 ^a	73,89±2,40 ^c	65,58±2,98 ^c	69,48±2,98 ^c	72,87±1,97 ^c	73,89±2,40 ^c	79,94±1,27 ^b	0,003
J₉₀	89,37±1,80 ^c	106,01±3,00 ^a	85,45±1,52 ^c	90,19±3,15 ^c	87,63±3,15 ^c	98,99±1,74 ^b	88,31±3,52 ^c	102,85±2,84 ^b	0,005
Foie									
(U/g/min)									
J₀	27,94±1,48	28,42±0,98	31,05±1,68	29,46±1,28	30,63±1,52	28,47±1,55	29,36±2,09	28,04±1,23	0,14
J₃₀	34,94±1,66	37,58±2,59	35,49±2,36	36,75±1,58	33,92±2,14	37,45±1,63	35,19±1,72	39,59±2,62	0,09
J₉₀	34,74±2,58 ^c	45,52±2,88 ^a	33,53±2,19 ^c	37,65±1,15 ^b	39,47±2,21 ^b	40,96±3,04 ^b	33,04±2,02 ^c	41,17±2,70 ^b	0,005
Tissu adipeux									
(U/g/min)									
J₃₀	21,13±2,48	24,07±1,77	20,56±0,99	21,67±2,15	20,71±1,22	24,18±2,06	22,53±1,28	24,62±1,39	0,18
J₉₀	27,91±2,31 ^b	39,78±1,81 ^a	27,12±1,55 ^b	29,83±3,25 ^b	30,13±2,63 ^b	32,62±4,47 ^b	29,49±1,49 ^b	30,19±1,25 ^b	0,009
Intestin									
(U/g/min)									
J₃₀	16,09±1,67	18,00±1,55	16,77±3,07	20,10±1,28	18,21±1,68	20,41±0,95	16,39±1,09	18,55±1,50	0,23
J₉₀	20,75±2,14 ^c	32,11±1,91 ^a	22,73±1,84 ^c	21,17±1,78 ^c	27,44±2,37 ^b	26,26±1,83 ^b	21,38±2,06 ^c	25,75±2,06 ^b	0,004

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A13: Teneurs érythrocytaires et tissulaires (foie, tissu adipeux et intestin) en glutathion réduit (GSH) chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL- CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
Érythrocytes									
($\mu\text{mol/l}$)									
J₀	1,52±0,08 ^b	1,23±0,06 ^c	1,68±0,08 ^a	1,85±0,06 ^a	1,51±0,06 ^b	1,55±0,09 ^b	1,57±0,08 ^b	1,39±0,05 ^b	0,004
J₃₀	1,40±0,05 ^b	0,89±0,04 ^c	1,71±0,06 ^a	1,45±0,06 ^b	1,33±0,12 ^b	1,23±0,06 ^b	1,32±0,08 ^b	1,24±0,13 ^b	0,003
J₉₀	1,93±0,06 ^a	1,39±0,05 ^c	1,99±0,10 ^a	2,16±0,07 ^a	1,77±0,11 ^b	1,66±0,11 ^b	1,59±0,11 ^b	1,72±0,10 ^b	0,006
Foie									
($\mu\text{mol/g}$)									
J₀	1,16±0,15	1,13±0,31	1,31±0,12	1,30±0,15	1,20±0,10	1,17±0,17	1,32±0,13	1,11±0,15	0,13
J₃₀	1,72±0,07 ^b	1,35±0,04 ^d	1,92±0,10 ^a	1,85±0,10 ^a	1,68±0,07 ^b	1,72±0,05 ^b	1,67±0,07 ^b	1,51±0,08 ^c	0,009
J₉₀	1,78±0,06 ^b	1,42±0,06 ^c	1,96±0,08 ^a	1,74±0,07 ^b	1,78±0,06 ^b	1,64±0,12 ^b	1,74±0,09 ^b	1,71±0,09 ^b	0,002
Tissu adipeux									
($\mu\text{mol/g}$)									
J₃₀	0,32±0,02 ^a	0,23±0,02 ^b	0,32±0,02 ^a	0,32±0,01 ^a	0,28±0,01 ^b	0,28±0,00 ^b	0,30±0,02 ^b	0,28±0,01 ^b	0,008
J₉₀	0,45±0,03 ^b	0,35±0,02 ^c	0,51±0,02 ^a	0,46±0,02 ^b	0,44±0,02 ^b	0,40±0,02 ^b	0,44±0,03 ^b	0,43±0,03 ^b	0,005
Intestin									
($\mu\text{mol/g}$)									
J₃₀	0,61±0,04	0,57±0,05	0,60±0,02	0,56±0,04	0,61±0,08	0,55±0,04	0,66±0,02	0,59±0,03	0,27
J₉₀	0,65±0,10	0,59±0,12	0,60±0,08	0,58±0,03	0,64±0,10	0,58±0,04	0,65±0,07	0,64±0,07	0,18

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A14: Teneurs plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires (foie, tissu adipeux et intestin) en protéines carbonylées chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL- CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
Plasma ($\mu\text{mol/l}$)									
J₀	1,09±0,05 ^c	1,48±0,07 ^a	1,18±0,06 ^c	1,21±0,06 ^c	1,23±0,03 ^c	1,35±0,07 ^b	1,14±0,06 ^c	1,29±0,04 ^b	0,002
J₃₀	0,91±0,05 ^d	1,64±0,08 ^a	0,96±0,05 ^d	0,90±0,04 ^d	1,34±0,08 ^b	1,30±0,06 ^b	1,07±0,05 ^c	1,38±0,10 ^b	0,008
J₉₀	1,54±0,08 ^d	2,26±0,08 ^a	1,53±0,08 ^d	1,81±0,06 ^c	1,94±0,06 ^b	1,98±0,08 ^b	1,84±0,12 ^c	2,01±0,07 ^b	0,001
Érythrocytes ($\mu\text{mol/l}$)									
J₀	0,75±0,05 ^c	1,44±0,06 ^a	0,82±0,07 ^c	1,13±0,07 ^b	1,20±0,11 ^b	1,23±0,15 ^b	1,05±0,09 ^b	1,15±0,09 ^b	0,008
J₃₀	0,94±0,15 ^d	2,10±0,08 ^a	1,08±0,12 ^d	1,45±0,06 ^c	1,77±0,05 ^b	1,79±0,09 ^b	1,15±0,07 ^d	1,76±0,07 ^b	0,007
J₉₀	1,66±0,12 ^d	3,15±0,08 ^a	1,76±0,12 ^d	2,21±0,08 ^c	2,66±0,07 ^b	2,81±0,08 ^b	1,85±0,08 ^d	2,79±0,06 ^b	0,003
Foie ($\mu\text{mol/g}$)									
J₀	1,28±0,05 ^b	1,70±0,09 ^a	1,37±0,06 ^b	1,37±0,05 ^b	1,31±0,08 ^b	1,23±0,16 ^b	1,32±0,12 ^b	1,33±0,16 ^b	0,003
J₃₀	1,51±0,13 ^d	2,53±0,08 ^a	1,59±0,13 ^d	1,78±0,15 ^c	1,85±0,19 ^c	2,06±0,11 ^b	1,72±0,08 ^d	2,18±0,15 ^b	0,001
J₉₀	2,82±0,23 ^c	3,77±0,30 ^a	2,81±0,13 ^c	2,72±0,13 ^c	3,14±0,20 ^b	3,22±0,11 ^b	2,84±0,11 ^c	3,28±0,21 ^b	0,006
Tissu adipeux ($\mu\text{mol/g}$)									
J₃₀	1,44±0,03	1,60±0,16	1,51±0,19	1,50±0,07	1,52±0,06	1,54±0,06	1,46±0,04	1,47±0,03	0,16
J₉₀	1,65±0,08	1,67±0,13	1,68±0,04	1,69±0,05	1,65±0,04	1,63±0,03	1,62±0,03	1,71±0,06	0,25
Intestin ($\mu\text{mol/g}$)									
J₃₀	1,65±0,08	1,67±0,13	1,68±0,04	1,69±0,05	1,69±0,04	1,67±0,03	1,58±0,07	1,67±0,03	0,19
J₉₀	2,46±0,14	2,62±0,12	2,70±0,09	2,67±0,07	2,68±0,07	2,57±0,10	2,62±0,15	2,73±0,09	0,38

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A15: Teneurs en malondialdéhyde (MDA) érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux et intestin) chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL-CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
Érythrocytes									
($\mu\text{mol/l}$)									
J₀	1,14±0,06 ^d	2,25±0,06 ^a	1,21±0,04 ^d	1,43±0,07 ^c	1,50±0,15 ^c	1,73±0,12 ^b	1,23±0,08 ^d	1,66±0,10 ^b	0,009
J₃₀	0,81±0,11 ^d	1,79±0,15 ^a	1,01±0,06 ^c	1,28±0,11 ^b	1,37±0,17 ^b	1,36±0,14 ^b	1,07±0,08 ^c	1,41±0,19 ^b	0,004
J₉₀	2,49±0,10 ^f	4,87±0,20 ^a	2,92±0,11 ^c	4,02±0,20 ^c	3,41±0,20 ^d	4,42±0,12 ^b	3,62±0,15 ^d	4,29±0,18 ^b	0,001
Foie									
($\mu\text{mol/g}$)									
J₀	1,68±0,15 ^b	2,28±0,19 ^a	1,77±0,18 ^b	1,82±0,19 ^b	1,89±0,25 ^b	1,82±0,23 ^b	1,71±0,12 ^b	1,84±0,22 ^b	0,006
J₃₀	2,99±0,27 ^c	4,87±0,22 ^a	2,81±0,19 ^c	3,11±0,31 ^c	3,27±0,24 ^c	3,68±0,27 ^b	3,13±0,30 ^c	3,83±0,24 ^b	0,003
J₉₀	3,17±0,38 ^c	4,63±0,25 ^a	3,09±0,32 ^c	3,83±0,16 ^b	3,26±0,21 ^c	3,74±0,24 ^b	3,25±0,26 ^c	4,02±0,21 ^b	0,002
Tissu adipeux									
($\mu\text{mol/g}$)									
J₃₀	0,96±0,12 ^b	1,77±0,27 ^a	0,92±0,18 ^b	1,08±0,21 ^b	1,17±0,22 ^b	1,23±0,14 ^b	1,09±0,31 ^b	1,16±0,24 ^b	0,008
J₉₀	1,35±0,13 ^d	3,11±0,21 ^a	1,41±0,13 ^d	1,86±0,20 ^c	1,93±0,16 ^c	2,33±0,24 ^b	1,77±0,12 ^c	2,55±0,19 ^b	0,001
Intestin									
($\mu\text{mol/g}$)									
J₃₀	0,99±0,09 ^b	1,53±0,13 ^a	1,01±0,13 ^b	1,10±0,10 ^b	1,15±0,10 ^b	1,09±0,08 ^b	1,16±0,11 ^b	1,14±0,09 ^b	0,001
J₉₀	1,26±0,10 ^c	1,76±0,12 ^a	1,35±0,11 ^c	1,38±0,10 ^c	1,39±0,09 ^c	1,37±0,08 ^c	1,29±0,12 ^c	1,55±0,08 ^b	0,002

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A16: Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en monoxyde d'azote (NO) et en anion superoxyde (O_2^-) chez la progéniture de différents lots expérimentaux

	S-S	CAF-CAF	SL-SL	CAFL-CAFL	CAF-SL	SL-CAF	CAFL-S	CAF-CAFL	P (ANOVA)
NO plasmatique ($\mu\text{mol/l}$)									
J₀	7,96±0,22 ^c	17,14±0,20 ^a	7,87±0,24 ^c	11,83±0,67 ^b	11,33±1,88 ^b	11,15±1,43 ^b	10,51±0,61 ^b	12,03±0,71 ^b	0,001
J₃₀	8,77±0,73 ^c	20,73±0,46 ^a	10,58±0,86 ^c	14,17±0,60 ^b	10,67±1,06 ^c	13,12±1,49 ^b	9,17±1,01 ^c	14,43±2,17 ^b	0,003
J₉₀	8,77±0,93 ^c	24,73±0,46 ^a	10,58±1,46 ^c	14,17±0,60 ^b	14,33±1,72 ^b	17,18±1,57 ^b	12,17±1,16 ^c	16,45±1,05 ^b	0,007
NO érythrocytaire ($\mu\text{mol/l}$)									
J₀	37,51±2,02 ^c	63,14±6,41 ^a	32,17±4,11 ^c	47,95±8,54 ^b	47,12±2,93 ^b	41,09±1,11 ^c	40,38±2,56 ^c	42,23±4,75 ^c	0,005
J₃₀	36,69±4,06 ^c	73,62±8,68 ^a	40,33±2,37 ^c	44,70±2,46 ^b	43,03±1,06 ^c	42,67±1,54 ^c	41,12±1,81 ^c	44,12±3,73 ^b	0,003
J₉₀	35,88±2,17 ^d	73,12±5,40 ^a	38,29±1,55 ^d	46,26±2,41 ^b	40,46±1,78 ^d	41,67±1,30 ^c	40,90±1,11 ^c	48,67±2,53 ^b	0,002
O_2^- plasmatique ($\mu\text{mol/l}$)									
J₀	20,74±0,71 ^b	27,67±0,43 ^a	21,13±0,28 ^b	21,24±0,52 ^b	22,22±1,60 ^b	20,67±1,87 ^b	19,87±1,70 ^b	22,33±0,21 ^b	0,009
J₃₀	16,54±1,29 ^d	35,04±2,18 ^a	18,65±0,91 ^d	20,18±1,19 ^c	24,46±3,99 ^b	27,04±2,38 ^b	25,86±3,40 ^b	29,33±1,69 ^b	0,001
J₉₀	17,99±1,07 ^c	31,63±1,78 ^a	19,33±1,19 ^c	24,67±1,69 ^b	20,97±0,67 ^c	28,63±1,21 ^b	21,67±1,53 ^c	26,45±1,05 ^b	0,003
O_2^- érythrocytaire ($\mu\text{mol/l}$)									
J₀	34,50±2,34 ^c	67,66±7,84 ^a	41,33±1,43 ^b	43,30±3,46 ^b	43,33±3,55 ^b	43,43±1,66 ^b	41,67±1,53 ^b	44,33±2,19 ^b	0,001
J₃₀	34,54±3,89 ^c	77,88±4,58 ^a	33,28±1,48 ^c	40,17±2,92 ^c	41,17±3,06 ^b	39,23±1,96 ^c	41,12±1,81 ^b	43,76±4,75 ^b	0,002
J₉₀	38,09±3,38 ^c	76,79±2,02 ^a	39,41±2,25 ^c	44,05±2,36 ^b	40,57±1,78 ^c	41,61±1,30 ^c	40,19±1,11 ^c	47,33±2,02 ^b	0,006

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. S-S : régime standard avant et pendant la gestation. CAF- CAF : régime cafeteria avant et pendant la gestation. SL-SL : régime standard enrichi en huile de lin avant et pendant la gestation. CAFL-CAFL : régime cafeteria en huile de lin avant et pendant la gestation. CAF-SL : régime cafeteria avant la gestation et régime standard enrichi en huile de lin pendant la gestation. SL- CAF : régime standard enrichi en huile de lin avant la gestation et régime cafeteria pendant la gestation. CAFL- S : régime cafeteria enrichi en huile de lin avant la gestation et régime standard pendant la gestation. CAF-CAFL : régime cafeteria avant la gestation et régime cafeteria enrichi en huile de pendant la gestation. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les huit groupes de chaque génération de progéniture est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e,...) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Résumé

L'obésité et la suralimentation maternelle sont généralement associées à une prise de poids excessive durant la grossesse ce qui peut influencer la programmation fœtal, se traduisant par une altération de la croissance ainsi qu'un développement de pathologies métaboliques chez la progéniture à court et à long terme telles que l'obésité, l'hypertension, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. La qualité des lipides alimentaires est importante pour la prévention de l'obésité et le traitement des maladies qui lui est associée. Les recherches de nouveaux traitements à base des huiles végétales se sont tournées vers les effets bénéfiques de l'huile de lin, source d'AGPI ω -3 sur la pathogenèse de l'obésité maternelle. Les objectifs de ce travail sont de déterminer les effets bénéfiques de l'huile de lin, source d'AGPI ω -3 sur le métabolisme des lipides et des protéines et sur le statut redox chez la progéniture de rates obèses et ceci dans une stratégie de prévention de l'obésité et des désordres associés. Des rates Wistar femelles ont été nourries avec un régime standard ou cafeteria, enrichi ou non en huile de lin à 5% pendant 2 mois avant la gestation. Après l'accouplement les rates gestantes continuent soit de recevoir le même régime que celui consommé avant la gestation soit reçoivent un autre régime (standard ou cafeteria, avec ou sans l'huile de lin). La progéniture est par la suite soumise au même régime que les mères dès le sevrage et suivie jusqu'à l'âge adulte. Nos résultats montrent que, le régime cafeteria avant et pendant la gestation a provoqué chez la progéniture, des diverses perturbations du métabolisme (déséquilibre glycémique, hyperlipidémie, altérations des enzymes hépatiques (les transaminases sériques) l'activité de l'enzyme acide gras synthase au niveau du foie (FAS) et des lipases tissulaires (LPL et LSH) et à des modifications de la balance oxydant/antioxydant. L'enrichissement du régime cafeteria en huile de lin a entraîné, une réduction du poids corporel et au niveau des organes, une amélioration de la glycémie, une diminution des teneurs en cholestérol, triglycérides, lipoprotéines, lipides totaux, transaminases et en activités de la LPL, LHS et FAS, une réduction des marqueurs du stress oxydatif (PC, MDA, NO et O $_2$ -) et des activités de la catalase et SOD ainsi qu'une augmentation des teneurs en vitamine C et en GSH. En conclusion, une supplémentation maternelle en huile de lin présente des avantages remarquables pour la santé et peut constituer une stratégie de lutte contre l'obésité et ses complications chez la progéniture dès le jeune âge et de ses effets à long terme.

Mots clés : obésité maternelle, régime cafeteria, l'huile de lin, rat, progéniture, statut oxydant/antioxydant.

Abstract

Obesity and maternal overeating are usually associated with excessive weight gain during pregnancy which can affect fetal programming, resulting in impaired growth and a development of metabolic disorders in offspring in short and long term, such as obesity, hypertension, type 2 diabetes and cardiovascular disease. The quality of dietary lipids is important for the prevention of obesity and the treatment of associated diseases. The search for new treatments based on vegetable oils has turned towards the beneficial effects of linseed oil, source of AGPI ω -3 on the pathogenesis of maternal obesity. The objectives of this work are to determine the beneficial effects of linseed oil, source of PUFAn-3 on the metabolism of lipids and proteins and on the redox status in the progeny of obese rats and this in a strategy of prevention Obesity and associated disorders. Female Wistar rats were fed a standard diet or cafeteria, enriched or not to linseed oil (5%) for 2 months before pregnancy. After mating pregnant rats continue to receive the same diet as that consumed before gestation or receive another diet (standard or cafeteria, with or without linseed oil). The offspring are subsequently subjected to the same regimen as mothers from weaning and followed up to adulthood. Our findings show that the Before and during gestation diets induced various disturbances in metabolism (glycemic imbalance, hyperlipidemia, alterations in hepatic enzymes (serum transaminases), enzyme activity of fatty acid synthase (FAS) and tissue lipases (LPL and LSH) and changes in the oxidant / antioxidant balance. The enrichment of the cafeteria diet with flaxseed oil has led to a reduction in body weight and in the organs, an improvement in blood sugar, a decrease in cholesterol levels, triglycerides, lipoproteins, total lipids, transaminases and LPL, LHS and FAS, a reduction in the markers of oxidative stress (PC, MDA, NO and O $_2$ -) and catalase and SOD activities as well as an increase in vitamin C and GSH levels. In conclusion, maternal supplementation with flaxseed oil has remarkable health benefits and can be a strategy for controlling obesity and its complications in young offspring and its long-term effects.

Key words: maternal obesity, cafeteria diet, linseed oil, rat, offspring, oxidant/antioxidant status.

ملخص

عادة ما ترتبط السمنة والإفراط في تناول الطعام عند الأمهات مع الزيادة المفرطة في الوزن خلال فترة الحمل والذي يمكن أن يؤثر على برمجة الجنين، مما يؤدي إلى إعاقة النمو وظهور الاضطرابات الأيضية عند الأبناء على المدى القريب والبعيد، مثل البدانة وارتفاع ضغط الدم، ومرض السكري من النوع 2 وأمراض القلب والأوعية الدموية. نوعية الدهون الغذائية مهمة للوقاية من السمنة وعلاج الأمراض المرتبطة بها. البحث عن علاجات جديدة أساسها الزيوت النباتية التفتت إلى التأثيرات المفيدة لزيت بذر الكتان، كمصدر للأحماض الدهنية غير مشبعة ن-3 على السمنة عند الأمهات. الأهداف من هذه الدراسة تتمثل أساسا في تحديد التأثيرات المفيدة لزيت بذر الكتان، كمصدر للأوميغا 3 على أيض الدهون والبروتينات والوضع التأكسدي في نسل الفئران الذين يعانون من السمنة المفرطة، وهذا في استراتيجيات وقائية من البدانة والاضطرابات المرتبطة بها. تم تغذية إناث الفئران من نوع "ويستار" بنظام غذائي شاهد أو كافيتيريا، أضيف له 5% من زيت بذر الكتان أو لم يضاف، لمدة شهرين قبل الحمل. أثناء الحمل إما أن تواصل إناث الفئران نفس النظام الغذائي أو تتبّع نظاما آخر. بعدها تخضع ذرية الفئران لنفس نظام الأمهات الغذائي من الطعام إلى غاية مرحلة البلوغ. نتائجا تظهر أن النظام الغذائي الكافيتيريا قبل وأثناء الحمل تسبب عند نسل الفئران، بمختلف الاضطرابات الأيضية (عدم توازن نسبة السكر في الدم، الدهون، و اضطرابات في إنزيمات الكبد (الترانساميناسات في المصل) و نشاط انزيم الأحماض الدهنية في الكبد (FAS) والليبيز في الأنسجة (LPL و LSH) والوضع التأكسدي. إضافة زيت بذر الكتان إلى النظام الغذائي "كافيتيريا" أدى إلى انخفاض في وزن الجسم والأعضاء، وتحسين مستويات السكر في الدم، وانخفاض مستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية، البروتين الدهني، الدهون الكلية، الترانساميناسات وأنشطة LPL، LHS و FAS، وانخفاض علامات الإجهاد التأكسدي (PC، MDA، NO و O $_2$) ونشاط الكاتلاز و SOD بالإضافة إلى زيادة مستويات فيتامين C و GSH. وأخيرا، إضافة زيت بذر الكتان إلى غذاء الأمهات له فوائد صحية ملحوظة، ويمكن أن يكون استراتيجيا ضد السمنة ومضاعفاتها عند النسل منذ الصغر وأعراضها على المدى البعيد.

كلمات البحث: السمنة عند الأمهات، النظام الغذائي "كافيتيريا"، زيت بذر الكتان، فأر، ذرية، الوضع التأكسدي.