



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان

Université Abou Bakr Belkaïd- Tlemcen

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la

Terre et de l'Univers

قسم الفلاحة

Département d'Agronomie



Laboratoire de recherche Physiologie, physiopathologie et Biochimie de la Nutrition
(Ppabionut)

THESE

En vue de l'obtention

du Diplôme de Doctorat en Sciences

Option: Nutrition

Présentée par : **M. BENYOUB Nor eddine**

Thème

**Effets métaboliques de la consommation d'une
boisson riche en sucre chez le jeune rat mâle**

Wistar

Soutenue le : 10 Juillet 2021

Devant le jury :

Noms et prénoms	Qualité	Grade	Université d'origine
Mr. AMRANI SM	Président :	Prof.	Université de TLEMCEM
Mme MERZOUK Hafida	Directrice de thèse:	Prof.	Université de TLEMCEM
Mme SAKER Meriem	Examinatrice :	Prof.	Université de TLEMCEM
Mr. KAHLOULA Khaled	Examineur:	Prof.	Université de SAIDA
Mr. AMROUCHE Abdelilah	Examineur :	Prof.	Centre universitaire de NAAMA

Année Universitaire : 2020-2021

Remerciements

*En premier lieu, je tiens à remercier **ALLAH** le tout puissant et miséricordieux qui m'a donné la force, la patience la capacité et le courage de faire toute chose dans ma vie et mes études et d'aller jusqu'au bout et mener ce travail à terme.*

Je voudrais remercier en premier les personnes les plus importantes à mes yeux, sans eux rien de tout cela n'aurait été possible, à savoir : ma très chère mère et mon cher père, et ma petite et grande famille. Merci pour tout, Merci et mille fois merci.

Mes recherches de doctorat ont été réalisées au sein du laboratoire de recherche N°50 PPABIONUT, Physiologie physiopathologie et biochimie de la nutrition, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers, Université ABOU BEKR BELKAID Tlemcen. J'adresse mes plus vifs remerciements à ma directrice de thèse et directrice du laboratoire PPABIONUT, **Madame MERZOUK Hafida**, professeur à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir aidé en magister et en doctorat. Son accueil bienveillant et chaleureux au sein de son laboratoire, sa gentillesse au quotidien et sa disponibilité m'ont permis une intégration au sein de son équipe de recherche depuis le jour où j'ai commencé la préparation de mon mémoire de magister jusqu'à la finalisation de ma thèse de doctorat. Ses encouragements et son soutien dans les moments difficiles, son aide scientifique et l'accompagnement érudit tout au long de ces années passées dans son laboratoire, ont permis l'aboutissement de ce doctorat. Elle n'a épargné aucun effort à fin que ce travail s'effectue dans les meilleures conditions. Son sens de la pédagogie m'a permis de mener mes recherches et a grandement contribué à ma formation scientifique. En d'autres termes, elle m'a fait découvrir le monde de la recherche. Qu'elle trouve ici toute ma reconnaissance pour son soutien permanent, sa patience dont elle a fait preuve durant tout le long de ce travail, ses précieux et judicieux conseils, ses remarques constructives très bénéfiques qui m'ont beaucoup aidé, et sa disponibilité sans limite, et pour la qualité de son encadrement tant sur le plan scientifique qu'humain. Soyez rassurée de ma profonde gratitude et ma respectueuse considération. Je remercie également, Amel et Monsieur MERZOUK S.A, Professeur au département de physique, Faculté des Sciences, Université de Tlemcen, pour leurs aides surtout pour l'étude statistique.

Je remercie chaleureusement et je tiens également à exprimer mon estime et ma gratitude et mon respect aux honorables membres du jury pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Je commence tout d'abord par **Monsieur AMRANI Sidi Mohammed**, professeur à l'université de Tlemcen de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et je le remercie également pour sa compréhension et d'avoir accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme président de Jury. Qu'il soit assuré de ma respectueuse considération. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

Mes vifs remerciements vont également à **Madame SAKER Meriem**, Professeur à l'université de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle m'a fait de participer au jury et d'accepter d'examiner ma thèse de doctorat. Qu'elle soit assurée de ma respectueuse considération.

Je remercie vivement **Monsieur KAHLOULA Khaled**, Professeur de l'université de Saida, pour l'honneur qu'il m'a fait de participer au jury et en acceptant de consacrer du temps à examiner et juger ma thèse de doctorat. J'aimerais lui manifester ma profonde gratitude.

Mes sincères remerciements vont à **Monsieur AMROUCHE Abdelilah**, Professeur du Centre Universitaire Salhi Ahmed - NAAMA, pour l'honneur qu'il m'a fait de participer au jury et en acceptant de consacrer du temps à examiner ma thèse de doctorat. J'aimerais lui manifester ma profonde gratitude.

Je remercie chaleureusement ma femme qui n'a cessé chaque jour de me guider et de me soutenir : Et à ma fille Fatima Zohra et mes deux fils Mohammed Islem et Ayoub pour leur soutien et encouragement et leur présence à mes côtés.

Je remercie également les doctorants et ingénieurs du laboratoire avec qui j'ai partagé les séances de manipulations. Mes remerciements vont également à tous les membres du laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition de la faculté SNV-STU, pour leur aide et disponibilité. Je remercie tous les membres du département d'Agronomie pour leur encouragement, leur amitié et leur gentillesse. Également, je remercie de tout mon cœur tous mes enseignants qui ont contribué à mon apprentissage depuis mon jeune âge à ce jour, et ma gratitude à ceux qui m'ont donné goût à la science et à la recherche et qui par leurs compétences m'ont soutenu dans la poursuite de mes études. Je leur adresse mes sentiments respectueusement reconnaissant pour tout le savoir qu'ils m'ont prodigué. Je remercie vivement GHORZI H., CHAOUECHE T., CHERAK S., AZZI R., AMEUR A., pour leurs disponibilités. Enfin, j'adresse mes remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation et l'aboutissement de ce présent travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Mes chers parents, qui ont tant souffert pour nous et pour tous leurs sacrifices pour notre bonheur. Ils ont tout le crédit pour ce que nous sommes aujourd'hui. En témoignage de ma profonde reconnaissance, tout mon respect et tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte ; ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts que vous n'avez jamais cessé de consentir pour notre instruction et notre bien-être durant toute notre vie.

A ma très chère mère, ma profonde gratitude et mon incontestable reconnaissance, pour toute la confiance qu'elle m'accorde et tout l'amour dont elle m'entoure. A mon cher père, en exprimant ma gratitude, mon profond amour et ma passion, pour sa confiance, son soutien, sa confiance, ses encouragements et pour son amour infini. Que Dieu le Tout Puissant vous guérisse, vous bénisse et protège et vous procure santé et longue vie à nos coté.

A ma chère épouse, en témoignage de ma gratitude pour son sacrifice, ses encouragements, sa patience, son aide et son incitation à poursuivre mon rêve.

A mes chères et adorables enfants, ma fille Fatima Zohra et A mes fils Mohammed Islem et Ayoub à qui je souhaite un meilleur avenir plein de joie, de santé, de succès, réussite, prospérité et bonheur.

A ma chère sœur Malika et mes chers frères et proches, Noureddine, Djamel, Manssour, Abderrahmane, Mohammed Ezine et leur petite et belle famille, pour leurs soutiens.

A la mémoire de mes grand parents surtout, la défunte chaouche fatma, ma grande mère pour ses encouragements et soutien, prions que Dieu le tout puissant de les accueillir dans son vaste paradis.

A mes oncles et tantes, mes neveux et mes nièces ; A mes cousins et mes cousines; A toute ma famille; A ma belle-famille ; et à la mémoire de la défunte belle-mère el hadja Khouira, prions que Dieu le tout puissant de l'accueillir dans son vaste paradis.

Ainsi qu'à tous mes amis sans exception, Hafeda, Rachid, Tarik, Sabri, salih, Noureddine, Abdelkader, Abdeslem, Chokri, Réda, Adel, Nassim, et tous les autres en particuliers tous ceux qui m'ont procuré aide et réconfort durant la réalisation de ce travail: merci pour votre aide, encouragement, soutien, conseils et pour tous les moments que nous avons passé ensemble et qui resteront toujours dans ma mémoire.

A tous ceux qui me connaissent, mes maîtres, mes enseignants, mes ami(e)s et mes collègues et à tous ceux qui aiment la science. A tous ceux-là, je dédie cette thèse avec toute mon affection.

Sommaire

	Pages
Avant-propos.....	i
Liste des figures	ii
Liste des tableaux	iii
Liste des abréviations.....	iv
Introduction.....	1

Etat actuel du sujet

1 Différents types de sucres et industrie agroalimentaire	8
1.1 Différents types de sucres présents dans les aliments	8
1.2 Source et origines des glucides	10
1.3 Classification des glucides.....	11
1.3.1 Les glucides non assimilables.....	11
1.3.2 Les glucides assimilables	11
1.4 Marché du sucre dans le secteur agroalimentaire	13
1.4.1 L'industrie agroalimentaire et les enfants.....	14
1.5 Consommation de sucres en Algérie et dans le monde.....	14
1.6 Le marché des boissons en Algérie et dans le monde.....	16
2 Métabolisme des glucides et régulation	18
3 Absorption des glucides et métabolisme	21
3.1 L'index glycémique (IG).....	23
3.2 La charge glycémique (CG).....	24
3.3 L'index insulinique (II).....	24
4 Métabolisme hépatique et fonctions physiologiques du foie	26
5 Effets métaboliques de la surconsommation des sucres	28
5.1 Maladies cardiovasculaires	30
5.2 Sensibilité à l'insuline et intolérance au glucose.....	30
5.3 Effets sur le métabolisme lipidique.....	33

5.4	<i>Glycation des protéines</i>	33
5.5	<i>Stress oxydant</i>	38
5.6	<i>Obésité et stress oxydatif</i>	46
5.7	<i>Inflammation</i>	47
5.8	<i>Stéatose hépatique non alcoolique ou maladie du foie gras</i>	49
6	Surconsommation de sucres et pathologies	52
6.1	<i>Obésité, diabète sucré et syndrome métabolique</i>	52
6.2	<i>Conséquences de l'obésité chez les enfants</i>	55
6.3	<i>Hypertension artérielle</i>	58
6.4	<i>Autres pathologies</i>	59

Matériel et méthodes

1.	<i>Protocole expérimental</i>	63
1.1.	<i>Constitution des lots de rats</i>	63
1.2.	<i>Sacrifices et prélèvements de sang et d'organes</i>	64
2	Dosage des paramètres biochimiques et hormonaux	65
2.1	<i>Dosage de l'insuline plasmatique</i>	65
2.2	<i>Détermination des teneurs en glucose plasmatique</i>	65
2.3	<i>Détermination des paramètres lipidiques au niveau du sérum, des lipoprotéines et des organes (le foie et le tissu adipeux)</i>	65
2.3.1	<i>Séparation des lipoprotéines</i>	65
2.3.2.	<i>Détermination des teneurs en cholestérol et en triglycérides</i>	66
3.	<i>Détermination des activités des lipases tissulaires</i>	66
3.1.	<i>Détermination de l'activité de l'enzyme LPL (LPL, EC 3.1.1.34)</i>	66
3.2.	<i>Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS; EC 3.1.1.3)</i>	67
4	Détermination du statut oxydant/antioxydant	67
4.1	<i>Détermination des teneurs en anion superoxyde (O₂⁻)</i>	67
4.2	<i>Dosage de la vitamine C</i>	68
4.3	<i>Dosage de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)</i>	68
4.4	<i>Dosage du Glutathion érythrocytaire réduit (GSH)</i>	68
4.5	<i>Détermination des protéines carbonylées</i>	68

4.6	Dosage du malondialdéhyde (MDA)	69
5	Analyse statistique	69

Résultats et interprétation

1	Effet de la boisson sucrée sur le poids corporel, le gain pondéral et l'apport énergétique chez les rats témoins et expérimentaux (Tableau 1).....	71
2	Effet de la boisson sucrée sur les poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux (Tableau 2)	72
3	Effet de la boisson sucrée sur les paramètres biochimiques	73
3.1	<i>Teneurs plasmatiques en glucose, insuline et profil lipidique chez les rats témoins et expérimentaux (Figures 13 et 14 et Tableau A1 en annexe)</i>	<i>73</i>
3.2	<i>Teneurs du cholestérol au niveau des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 15 et Tableau A1 en annexe).....</i>	<i>74</i>
3.3	<i>Teneurs en lipides au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux (Foie et Tissu Adipeux)</i>	<i>74</i>
3.3.1	<i>Teneurs en lipides au niveau du foie (Figure 16, Tableau A2)</i>	<i>74</i>
3.3.2	<i>Teneurs en lipides au niveau & du tissu adipeux (Figure 5, Tableau A3).....</i>	<i>79</i>
4	Marqueurs du statut antioxydant/oxydant	79
4.1	<i>Marqueurs érythrocytaires et plasmatiques du statut antioxydant/oxydant chez les rats témoins et expérimentaux (Figures 18, 19 et 20 et Tableau A4 en annexe)</i>	<i>79</i>
4.2	<i>Marqueurs du statut antioxydant/oxydant au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....</i>	<i>84</i>
4.2.1	<i>Marqueurs du statut antioxydant/oxydant au niveau du foie (Figures 21 et 22 et Tableau A2 en annexe).....</i>	<i>84</i>
4.2.2	<i>Marqueurs du statut antioxydant/oxydant au niveau du tissu adipeux (Figure 23 et Tableau A3 en annexe).....</i>	<i>84</i>
5	Activités des enzymes lipases hépatiques et adipeuses (Figure 24 et Tableau A5 en annexe)	84
6	Discussion	90
	Conclusion générale.....	101
	Références bibliographiques	104
	Annexes	126

Avant-propos

Le travail de recherche de ce doctorat s'intègre dans l'une des thématiques de recherche du laboratoire portant sur l'obésité et ses troubles métaboliques. Les expériences de laboratoire ont été réalisées au sein du laboratoire PPABIONUT, Tlemcen.

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

Publication Internationale

- **Benyoub Noredine**, Merzouk Hafida, Ghorzi Hafeda (2020). Changes in metabolic parameters in growing male rats exposed to 10% and 30% sucrose drinking. **Journal Nutrition Clinique et Métabolisme.**

Communications Nationales et Internationales

- 5th International Eurasian Congress on 'Natural Nutrition, Healthy Life and Sport', Gazi University and Malatya Turgut Ozal University, Ankara, Turkey, 02-06 October 2019.

BENYOUB Noredine, Merzouk Hafida, Ghorzi Hafeda. Effect of saccharose consumption on weight in young *wistar* rats (experimental obesity).

- 6th ASM International Congress of Agriculture and Environment Antalya, Turkey, 11-13 October 2018.

BENYOUB Noredine, Merzouk Hafida, Ghorzi Hafeda. The Effect of white sugar consumption on health: Case of experimental obesity in young *wistar* rats.

- Séminaire international sur la Nutrition: The first international congress of Nutrition and Food Science « From Bench to Bedside », Faculté SNV-STU, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, 20-22 Novembre 2015.

BENYOUB Noredine, Merzouk Hafida, Ghorzi Hafida, Berroukeche Farid, Merzouk Sid Ahmed. Evaluation of the effect of excessive consumption sucrose on weight gain in young rats "*wistar*".

Liste des figures

Figure 1. Métabolisme des glucides	20
Figure 2. Réactions mitochondriales	21
Figure 3. Régulation de la glycémie.....	25
Figure 4. Le mécanisme simplifié du phénomène de glycation (Semba et al., 2009).....	35
Figure 5 : Maintien de l'hyperglycémie chronique par la glycation lors du diabète de type 2 (Fournet, 2016)....	37
Figure 6: Origine et équilibre oxydants/antioxydants (Jolivel, 2013)	40
Figure 7: Principaux facteurs et protagonistes dans le développement d'un stress oxydatif ainsi que les résultats négatifs potentiels sur la santé humaine (Ghanotakis et Giardi, 2011)	41
Figure 8 Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie (Favier, 2003).....	44
Figure 9: Espèces réactives, dommage oxydatif et réponses cellulaires au stress oxydatif (Kohen et Nyska, 2002).....	45
Figure 10: Anomalies des adipocytes dans l'obésité et rôle pro-athérogènes de l'adiposité (Sanz et al., 2008)...	50
Figure 11: Effets délétères de l'excès de tissu adipeux viscéral (TAV) responsable de manifestations systématiques contrairement à l'excès de tissu adipeux sous cutané (TASC) (Schlienger et al., 2010).	53
Figure 12: Complications de l'obésité chez l'enfant (Ebbeling et al, 2002)	58
Figure 13 : Teneurs plasmatiques en glucose et en insuline chez les rats témoins et expérimentaux.....	75
Figure 14: Teneurs plasmatiques en triglycérides et en cholestérol total des rats expérimentaux et témoins.	76
Figure 15: Teneurs du cholestérol au niveau des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.	77
Figure 16: Teneurs en lipides au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux.	78
Figure 17: Teneurs en lipides au niveau du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.	80
Figure 18: Marqueurs érythrocytaires du statut oxydant (MDA, PCAR) chez les rats témoins et expérimentaux.	81
Figure 19: Marqueurs érythrocytaires du statut oxydant ($O_2\bullet$ - Plasmatique et Erythrocytaire) chez les rats témoins et expérimentaux.	82
Figure 20: Marqueurs érythrocytaires et plasmatique du statut antioxydant (GSH, vitamine C et Catalase) chez les rats témoins et expérimentaux.....	83
Figure 21 : Marqueurs du statut oxydant au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux.	85
Figure 22 : Marqueurs du statut antioxydant au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux.....	86
Figure 23: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant au niveau du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.....	87
Figure 24 : Activités des enzymes lipases hépatiques et adipeuses chez les rats témoins et expérimentaux.	88

Liste des tableaux

Tableau 1: Poids corporel, gain pondéral et apport énergétique chez les rats témoins et expérimentaux	71
Tableau 2: Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux	73

Liste des tableaux en annexes

<u>Tableau A1.</u>	Paramètres biochimiques plasmatiques et teneurs du cholestérol au niveau des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.	126
<u>Tableau A2.</u>	Teneurs en lipides et marqueurs du statut antioxydant/oxydant au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux.	127
<u>Tableau A3.</u>	Teneurs en lipides et marqueurs du statut antioxydant/oxydant au niveau du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.	128
<u>Tableau A4.</u>	Marqueurs érythrocytaires et plasmatiques du statut antioxydant/oxydant chez les rats témoins et expérimentaux.	129
<u>Tableau A5.</u>	Activités des enzymes lipases hépatiques et adipeuses chez les rats témoins et expérimentaux.	130

Liste des abbreviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AGL	Acides gras libres
AGMI	Acides gras mono-insaturés
AGPI	Acides gras polyinsaturés
AGS	Acides gras saturés
AMP	Adénosine monophosphate
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
Apo-B	Apoprotéine-B
ATP	Adénosine triphosphate
BMI	Body Mass Index
CoA	Coenzyme A
DC	Diènes conjugués
DTNB	Acide 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque
EDTA	Acide éthylène diamine tétra acétique
GLUT	Transporteur de glucose
GSH	Glutathione réduit
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
HCL	Acide chlorhydrique
HDL	Lipoprotéines de haute densité (High density lipoprotein)
HP	Hydroperoxydes
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporel
IQ	Indice de Quetelet
LCAT	Lécithine cholestérol acyl transférase
LDL	Lipoprotéines de basse densité (Low density lipoprotein)
LPL	Lipoprotéine lipase
MDA	Malondialdéhyde
NaCl	Chlorure de sodium
NADPH	Nicotinamide adenine diphosphate réduit
NaOH	Hydroxyde de sodiumNBT
NCHS	Centre national des statistiques (National Center for Health Statistics)
NO	Monoxyde d'azote
NO₂-	Nitrates
NO₃-	Nitrites
NOS	Oxyde nitrique synthases
O₂.	Anion superoxyde
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PC	Protéines carbonylées

ROOH	Radical peroxyde
ROS	Substances réactives à l'oxygène (Reactive Oxygen Substances)
SOD	Superoxyde dismutase.
TBA	Acide thiobarbiturique
TBARS	Substances réactives à l'acidethiobarbiturique
TiOSO4	Titanium oxyde sulfate
TMB	Tetramethylbenzidine
TNB	Acide thionitrobenzoïque
TNF-α	Facteur de nécrose tumorale- α
VLDL	Lipoprotéines de très faible densité (Very low density lipoprotein)
WHO	World Health Organization

Introduction

Introduction

Les dernières décennies ont été marquées par une drastique augmentation de la consommation excessive et accrue de sucres, d'où une prise de consciences mondiale des effets néfastes avec ce profond changement des habitudes alimentaires et transition nutritionnelle. En plus de la grande utilisation de sucres ajoutés dans de nombreux produits industriels, la consommation croissante de boissons sucrées est en grande partie responsable de cette augmentation (**OMS, 2019**).

Les risques d'une surconsommation excessive de sucre ne peuvent plus être ignorés. Les sucres ajoutés contribuent à un excès d'apport énergétique, associée à des conditions de santé défavorables, induisant la flambée des cas d'obésité. De plus, d'autres problèmes santé s'ajoutent comme les caries dentaires, les problèmes cognitifs, les problèmes cardiovasculaires, le syndrome métabolique, l'hypertension artérielle, les triglycérides élevés, la glycémie élevée à jeun, etc. Ces anomalies augmentent la probabilité des troubles métaboliques, des maladies cardiovasculaires, du diabète sucré de type 2, de stéatose hépatique, des maladies inflammatoires chroniques et de nombreux effets métaboliques délétères au niveau de plusieurs organes (**Bleich, Vercammen, 2018; Wang, 2018**).

Le sucre est omniprésent dans les boissons gazeuses et dans de nombreux autres aliments transformés. Il est maintenant bien démontré que son excès joue un rôle dans l'émergence et la genèse des maladies métaboliques et des pathologies de civilisation. Ces évidences scientifiques ont poussé les agences nationales de santé à proposer des recommandations nutritionnelles visant à diminuer les apports en sucres ajoutés, dans le but d'en diminuer et limiter leur consommation (**Seyssel et al., 2018**).

Tout le monde sait que les bonbons, biscuits, gâteaux, pâtisseries, pâte à tartiner, chocolat, sodas et jus de fruits contiennent du sucre. Mais le sucre se cache aussi dans les aliments salés. Les plats préparés sont des sources parfois inattendues et méconnues de sucres transformés. Les biscuits apéritifs, les sauces d'accompagnement y compris les sauces tomate, les pizzas, les soupes, le pain de mie, contiennent du sucre. Les "sucres ajoutés" cachés dans les produits

industriels sont les causes principales d'un trop plein de sucre chez les enfants. Une canette de jus de fruit compte 30 gr de sucre, un soda 40 gr soit 8 morceaux de sucre, une barre chocolatée plus de 50 gr (**OMS, 2015**).

La consommation de boissons sucrées a augmenté dans de nombreuses parties du monde au cours des dernières décennies, ce qui reflète une alimentation de mauvaise qualité. En effet, les boissons sucrées contiennent des sucres tels que le sucrose ou le fructose (c'est-à-dire des sucres libres, qui comprennent des monosaccharides et des disaccharides ajoutés aux aliments et aux boissons par le fabricant, le cuisinier ou le consommateur, ainsi que des sucres naturellement présents dans le miel, les sirops, les jus de fruits et les jus de fruits concentrés). Ces sucres sont souvent ajoutés en grandes quantités, contribuant à la valeur énergétique globale de l'alimentation (**Imamura et al., 2015**).

Les calories apportées par les boissons sucrées ont une faible valeur nutritionnelle et ne procurent pas la même sensation de satiété que les aliments solides. Ainsi, l'apport énergétique total augmente et peut se traduire par une prise de poids néfaste pour la santé, associée à un risque accru d'obésité et une augmentation d'embonpoint, associée à une incidence plus élevée de diabète de type 2 et d'hypertension. Trop de boissons sucrées et de sodas au quotidien nuisent à la santé. Les boissons sucrées sont une des causes majeures d'obésité chez les enfants et les adultes. Les calories liquides contenues dans les boissons sont plus susceptibles d'augmenter le poids corporel que les calories sous forme solide. Les enfants en surpoids ou obèses présentent un risque plus élevé de développer de graves problèmes de santé, notamment le diabète de type 2, l'hypertension, l'asthme et autres problèmes respiratoires, les troubles du sommeil ou une maladie hépatique (**Spinelli et al., 2019**). Ils peuvent également souffrir d'effets psychologiques comme la mauvaise estime de soi, la dépression ou l'isolement social. L'obésité pendant l'enfance augmente aussi le risque d'obésité, de maladies non transmissibles, de décès prématuré et d'incapacité à l'âge adulte. De plus, l'obésité pendant l'enfance prédispose à l'obésité et aux troubles métaboliques chez l'adulte. La prévention de l'obésité chez l'enfant revêt donc un caractère prioritaire (**Ruanpeng et al., 2017**).

En outre, certains édulcorants artificiels ont été suggérés comme facteurs augmentant l'intolérance au glucose suite à l'altération du microbiote intestinal (**Townsend, 2019**). Cependant, cette relation potentielle soulève des préoccupations en raison de sa plausibilité mécanique. En effet, les boissons sucrées sont associées de manière convaincante au risque de l'obésité, reconnu comme un fort facteur de risque de nombreux cancers. Outre l'obésité et les voies d'adiposité, les mécanismes sous-jacents expliquant le lien entre les boissons sucrées et le cancer pourraient impliquer la résistance à l'insuline causée par leur indice glycémique élevé ou la charge glycémique (**Kim and Je, 2016; Hodge et al., 2018**). Aujourd'hui, la perturbation du microbiote intestinal par les sucres et les édulcorants artificiels s'ajoute aux mécanismes aboutissant au lien entre boissons sucrées, obésité et cancer (**Townsend, 2019**).

L'augmentation de la consommation des boissons sucrées chez les enfants peut être liée à plusieurs facteurs. L'environnement et le comportement des parents et de leur entourage jouent un rôle très important sur le comportement alimentaire présent et futur de l'enfant. Les sources de distraction qui détournent l'enfant de son assiette sont les outils de la maladie des écrans comme la télévision, les portables ou les tablettes. La montée de l'obésité est généralement imputée à la suralimentation et à la malbouffe, en plus du manque d'activités et peu ou pas assez d'exercice physique. Il s'agit d'un déséquilibre entre l'apport alimentaire et la dépense énergétique. Ce déséquilibre est fortement conditionné par l'environnement des individus, aussi bien à un stade précoce que tout au long de la vie. C'est une interaction entre la génétique et l'environnement. La modification du mode de vie est efficace pour atténuer le processus génétique. En effet, le type de suralimentation, le mode de vie, la façon de répartir les repas dans la journée en plus des caractéristiques de l'alimentation moderne avec trop de repas, riche en sel, surtout en sucres, y compris « cachés », trop de gras et graisses saturées, sont tous à prendre en considération (**Barrett et al., 2017**).

Compte tenu de la grande consommation de boissons sucrées dans les pays occidentaux, et suite à de nombreuses données scientifiques, tous les organismes soutiennent la mise en place d'une taxe sur les sucres boissons qui représentent un facteur de risque du cancer. Ces données confirment la pertinence des recommandations pour limiter la consommation de boissons sucrées et jus de

fruits compris, les pâtisseries, biscuits, gâteaux, trop fréquents en particulier au goûter (**Imamura et al., 2015**).

Les boissons sucrées comme les sodas sont liquides et sont très facilement assimilées par l'intestin. Une fois absorbées, elles passent dans le foie où les sucres sont transformés en en graisses, constituant ainsi un risque majeur. Boire une seule canette de soda au quotidien peut se révéler dangereux pour la santé. Ces boissons très sucrées endommagent le foie et peuvent engendrer des maladies graves, telles que le cancer et de l'eau peuvent les remplacer avantageusement (**Chazelas et al., 2019**).

Le fardeau croissant des maladies chroniques est très préoccupant, tout comme l'augmentation des taux d'obésité dans les pays développés et ceux en voie de développement. L'obésité grimpe en flèche, tout comme le diabète de type 2. **Lustig (2006)** a défini l'épidémie d'obésité comme un problème de société qui oppose l'agenda de vente alimentaire des agences fédérales et le comportement de recherche de profits des grandes entreprises aux besoins de santé publique et remarque aussi que le nombre de sujets en surpoids augmente progressivement. Actuellement, nous sommes au milieu d'une montée sans précédent dans la prévalence et la gravité de l'obésité, en particulier chez les enfants. Ceci conduit à l'émergence des maladies cardiaques et autres problèmes de santé qui vont se développer et augmenter dans les décennies à venir. Selon **Lustig (2006)**, la nourriture était tout aussi abondante avant l'obésité. Le problème est l'augmentation de la consommation de sucre, qui stimule à la fois le stockage des graisses et la sensation de faim, établissant un « cercle vicieux » (**Lustig, 2006**).

L'obésité, est la première maladie non infectieuse de l'histoire, en constante augmentation. C'est la priorité de l'OMS, en termes de prévention et de prise en charge. Aujourd'hui, au niveau mondial, 300 millions de personnes sont obèses, avec une incidence dans les pays industrialisés d'environ 15 à 30 % de la population, et 41 millions d'enfants de moins de 5 ans sont obèses (**WHO, 2020**). L'obésité n'est plus « l'apanage » des pays à hauts revenus, elle court désormais aussi en Afrique, où le nombre d'enfants en surpoids ou obèses a pratiquement doublé, passant de 5,4 millions en 1990 à 10,6 millions en 2014. Enfin, près de la moitié des enfants de moins de 5 ans en surpoids ou obèses vivaient en Asie en 2014. L'OMS a élaboré

un guide sur l'apport en sucres libres fondé sur l'impact de ces sucres sur la prise de poids et la carie dentaire. Les données actuelles suggèrent que la consommation accrue de boissons sucrées est associée au surpoids et à l'obésité chez les enfants ; ainsi, réduire la consommation de ces boissons peut également diminuer le risque de surpoids et d'obésité pendant l'enfance (**Lustig, 2006; OMS, 2019**).

Des recherches récentes ont montré que l'obésité est accompagnée par le stress oxydatif systémique et dans le tissu adipeux. De plus, l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans les adipocytes contribue à la dérégulation de l'expression des cytokines inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale, qui peut être un promoteur précoce du diabète dans l'obésité et les maladies cardiovasculaires (**Le Lay et al., 2014**).

Le stress oxydatif a été montré pour être impliqué dans le processus d'athérogenèse, la cardiopathie ischémique, le diabète et l'obésité qui s'accompagne de toute une cascade de dérèglements dans l'organisme. Il s'agit du syndrome métabolique ou syndrome X qui est caractérisé par la conjonction de troubles, souvent modérés, d'origine glucidique, lipidique ou vasculaire, associés à une surcharge pondérale, qui vont agir en synergie, provoquer un diabète de type 2 et prédisposer à l'athérosclérose. Le syndrome métabolique est donc un ensemble de perturbations comme l'hypertension, l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie et une stéatose hépatique. L'obésité est associée à des anomalies métaboliques et à un stress oxydatif évident (**Rousselot, 2013**). Cependant, les données sur le stress oxydatif chez les enfants et son évolution au cours du temps restent encore mal élucidées (**El Wakeel et al., 2018**). De plus, il est bien connu que la surconsommation de sucre induit un stress oxydatif (**El-Terras et al., 2016; Crescenzo et al., 2018**). L'impact de la surconsommation de boissons sucrées sur le métabolisme général et sur le statut redox des enfants reste encore mal défini.

Ainsi, le but de notre travail de doctorat est d'évaluer les effets métaboliques de la surconsommation de boissons sucrées en utilisant un modèle animal, le rat wistar en croissance. Pour cela, les rats jeunes consomment des solutions de saccharose (à 10% et à 30%) et sont suivis pendant trois mois. Deux solutions saccharose à concentrations différentes sont données

aux rats afin de préciser les effets métaboliques dose-dépendants. Ainsi, les objectifs de notre recherche sont les suivants:

- i.* Déterminer l'évolution pondérale des rats wistar et vérifier l'installation de l'obésité suite à la surconsommation des boissons sucrées.
- ii.* Déterminer les paramètres biochimiques et tissulaires chez les différents lots de rats wistar témoins ou consommant les boissons sucrées.
- iii.* Analyser le statut oxydant / antioxydant circulant et tissulaire chez ces lots de rats.
- iv.* Déterminer la composition de quelques organes (foie, muscle, tissu adipeux et intestin) et l'activité des lipases tissulaires.

Dans ce travail de recherche, nous essayerons d'éclaircir les effets délétères de la surconsommation de boissons sucrées chez les jeunes rats et de voir leur évolution en fonction du temps.

État Actuel du Sujet

1 Différents types de sucres et industrie agroalimentaire

1.1 Différents types de sucres présents dans les aliments

Le sucre est un constituant incontournable de notre alimentation, présent dans la majorité de nos aliments et fait partie des principaux constituants nutritionnels d'une alimentation saine et équilibrée, à savoir les macronutriments, aux côtés des protéines (viande, poisson, œufs), des lipides (beurre, huiles, viande). L'alimentation contient différents types et sources de sucres. Tous appartiennent à la famille des glucides, indispensables pour l'organisme. De point de vue physiologique, les glucides, principale source d'énergie pour les cellules de notre organisme, surtout musculaires et ceux du cerveau, nécessaire à leur bon fonctionnement. De plus, les aliments contiennent les micronutriments, en très petites quantités, qui ne fournissent pas d'énergie mais, nécessaires au bon fonctionnement des cellules, qui sont, les vitamines, les minéraux oligoéléments, en plus des fibres, antioxydants et eau.

On peut d'abord signaler que le régime alimentaire des algériens a considérablement changé pour laisser une large place aux pâtisseries, viennoiseries, pizzerias et aux Fast-food qui ont envahi le menu de nos repas méditerranéens. Aussi on constate que les étalages des produits sucrés locaux et importés, boissons, biscuits exposés dans les espaces de vente se sont bien multipliés. Ceci a des répercussions sur la santé des consommateurs, surtout les jeunes et les moins jeunes, qui sont fragiles à l'addiction aux produits sucrés responsables de la genèse du surpoids et l'obésité. Aussi la surconsommation de boissons sucrées liquides a connu une augmentation flagrante en quantité et en nombre de prises dans chaque repas et lors des rencontres et célébrations des fêtes. Composés organiques, les glucides sont principalement constitués de carbone, d'oxygène et d'hydrogène, dits hydrates de carbone, soluble dans l'eau, et sont les plus abondants dans la matière vivante. Responsables du goût sucré des aliments, on les trouve dans le miel, le sucre complet, le lait, les fruits frais et secs, les tubercules, les féculents, les légumineuses, les céréales (OMS, 2019).

Les glucides se forment dans les végétaux grâce à la photosynthèse chlorophyllienne. L'énergie du soleil, le gaz carbonique de l'air et l'eau du sol se rencontrent pour produire ces éléments nutritifs qui sont le fructose et le glucose qui s'associent pour en former un troisième, le saccharose, qui, selon les plantes, se trouve dans les feuilles, les fleurs, les tiges ou les racines. Ainsi, la plupart des

plantes contiennent naturellement du sucre. Certaines d'entre elles ont la capacité d'en stocker d'importantes quantités, à l'image de la canne à sucre, de la betterave sucrière et des palmiers à sucre (**Tran et Tappy, 2012**). Le glucose est le plus simple de tous les glucides, se retrouve donc dans tous les aliments riches en glucides (féculents, fruits, confiseries...), associé à d'autres molécules dans de nombreux glucides alimentaires (amidon, lactose, saccharose...). En dégradant les glucides, l'organisme obtient le glucose qu'il utilise comme carburant pour toutes les cellules de l'organisme et surtout les gluco-dépendantes; globules rouges et ceux du cerveau qui en sont grandes consommatrices. Les glucides entrent dans la structure de base des membranes cellulaires et de nombreuses macromolécules biologiques tels que l'ADN et de l'ARN, supports du capital génétique, forment la partie glucidique de certaines protéines (glycoprotéines) et de certains lipides (glycolipides), aussi ont des rôles essentiels dans la reconnaissance et la communication entre les cellules.

Les besoins nutritionnels en glucides sont dépendants de l'âge, du sexe, de la taille, du poids et du niveau d'activité physique. Pour un bon équilibre alimentaire, les glucides (simples et complexes) sont nécessaires et il est recommandé d'avoir un apport en glucides totaux de l'ordre de 50-55% de l'Apport Énergétique Total (AET) selon l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), dont les deux tiers serviront aux besoins exclusifs du système nerveux (ne doivent pas dépasser 10% des produits sucrés) (**ANSES,2016**). L'enfant prématuré, le nourrisson et les enfants, ont des besoins énergétiques supérieurs à ceux de l'adulte (4g par Kg/j), vu leur croissance (15 g de glucides/Kg/j pour un enfant prématuré, et 8 à 10 g par Kg/j pour un enfant). Les sujets âgés conservent une appétence pour les produits sucrés avec une tendance à réduire leur apport en glucides complexes. Actuellement, les sucres en particulier ceux contenus dans les boissons sucrées (sodas, energy drinks, laits aromatisés sucrés, etc.) sont fortement suspectés de jouer un rôle considérable dans l'augmentation de la prévalence des pathologies et maladies non transmissibles avec des répercussions graves sur la santé publique, la société et sur l'économie des pays. Aujourd'hui, les maladies chroniques sont très répandues, telles que le diabète, les maladies métaboliques et cardiovasculaires, l'obésité (notamment chez les enfants) et le cancer (**Tran et Tappy, 2012**).

1.2 Source et origines des glucides

Les glucides sont les constituants organiques les plus abondants dans la matière vivante. Leur principale source est le milieu végétal. On les trouve principalement dans les fruits secs, les fruits frais, les produits céréaliers, certains légumes ainsi que les légumineuses et les oléagineux (noix et graines), le pain complet, le miel, le sucre complet, les tubercules, lait et produits laitiers, ou encore les édulcorants etc.... Les sucres confèrent aux aliments le goût sucré avec activation de récepteurs gustatifs, non seulement par le sucrose mais aussi par le fructose et le glucose. On regroupe sous le nom de sucres ajoutés les sucres ainsi introduits dans les aliments. Leur consommation correspond à la grande majorité des sucres ingérés usuellement (**Reedy et Krebs-Smith, 2010**).

Le saccharose est un disaccharide formé d'une molécule de glucose associée à une molécule de fructose, extrait des plantes sucrières par des procédés physiques: diffusion dans l'eau, filtration, évaporation et cristallisation. Il entre dans la composition de nombreux produits alimentaires et c'est un ingrédient majeur de l'industrie agroalimentaire, utilisé comme un ingrédient pour la fabrication et l'amélioration des qualités des produits finis. Le glucose est présent dans les fruits et les céréales et aussi dans les sirops de glucose. Le fructose est présent dans les fruits et le miel, ingrédient alimentaire obtenu à partir du sucre ou de l'amidon. Le lactose, naturellement présent dans le lait de tous les mammifères, et qui est le seul glucide qui ne soit pas d'origine végétale.

Il existe d'autres sources de sucres comme les sucres ajoutés artificiellement, les sucres raffinés et transformés dans les produits industriels. Ils se trouvent dans toutes les boissons sucrées, les viennoiseries, les biscuits, les sucreries, chocolats, les confiseries, la confiture, les produits laitiers transformés (yaourts sucrés, crèmes et desserts lactés, les glaces, etc.) et aussi dans les céréales industrielles pour le petit déjeuner. Ces sucres ne sont pas naturels et ont des effets néfastes sur la santé, surtout en cas de surconsommation (**Monteiro et al., 2019**). Plusieurs sucres sont utilisés dans les aliments transformés comme le glucose, le fructose, le saccharose dont l'hydrolyse conduit à un mélange équimoléculaire de D-glucose et D-fructose ; c'est le sucre inverti, possédant un pouvoir sucrant élevé et utilisé notamment dans la fabrication de sorbets et des glaces (stabilisant). Les sirops de glucose, sont des dérivés de l'amidon, obtenus par coupure des chaînes de glucose par hydrolyse acide ou enzymatique. Les sirops de fructose ou isoglucose portent le nom de «HFCS

en anglais; high fructose corn syrup » et sont obtenus par hydrolyse de l'amidon (résultant à environ 94 % de glucose) puis isomérisation partielle du glucose. Les polyols sont naturellement présents dans des fruits (sorbitol des cerises ou des pruneaux ou mannitol des champignons). Ces composés sont plus stables, chimiquement et moins énergétiques que les sucres. Ils ne sont pas cariogènes, raisons pour lesquelles ils sont utilisés en confiserie et en pharmacie (ANSES, 2016).

1.3 Classification des glucides

1.3.1 Les glucides non assimilables

Ce sont les fibres alimentaires, glucides complexes non digestibles, qui ne sont pas dégradées et absorbées, mais sont fermentées et utilisées par le métabolisme de la flore intestinale.

1.3.2 Les glucides assimilables

Ce sont des glucides que les enzymes digestives sont capables de digérer. Les glucides alimentaires sont principalement apportés sous forme de:

- Polysaccharides (amidon: végétal, glycogène: animal)
- Disaccharides (saccharose, lactose, maltose)
- Oses simples (glucose, fructose, galactose) : les seuls qui peuvent pénétrer dans la cellule.

Les glucides sont assimilables grâce aux enzymes α -amylases salivaires et pancréatiques et les disaccharidases intestinales. Tous les glucides ont un pouvoir hyperglycémiant propre, celui du glucose étant un des plus élevés. Les glucides sains, les plus indispensables et excellents pour la santé, sont ceux d'origine naturelle, tels que ceux des fruits et légumes, et sont liés à des fibres et d'autres micronutriments essentiels pour l'organisme, possédant toujours toutes leurs vertus et en aucun cas, ils ne sont raffinés ni élaborés par l'industrie agroalimentaire. On peut distinguer deux grandes familles de glucides, qui diffèrent par leur taille et leur structure moléculaire : Glucides simples et glucides complexes ou polysaccharides.

1.3.2.1 Les glucides simples

Petites molécules, constitués d'une ou deux unités de glucides (oses), rapidement assimilables par l'organisme, hydrolysés par les enzymes salivaires et digestives. C'est le cas du saccharose, glucose, fructose, lactose...) et possèdent la saveur sucrée qui peut être transmise aux aliments, sont dits «

rapides» car assimilés rapidement, et permettent, d'élever rapidement la glycémie et resucrer l'organisme. Ce sont des sucres présents naturellement dans les aliments. Parmi eux le saccharose, qui est le plus connu et le plus consommé au quotidien (**Monteiro et al., 2019**). Naturellement présent dans les fruits, les légumes, le miel ou les produits laitiers, soit sucres simples d'ajout pour certaines denrées alimentaires et boissons, ajoutés par les fabricants (durant la phase de transformation), par les cuisiniers ou le consommateur, lors de la préparation par exemple : sucre blanc ou brun, miel, concentré de jus de fruits, sirop de maïs, glucose, etc... Purifiés ou non, raffinés ou non. On distingue deux types de glucides simples, les monosaccharides et les disaccharides.

* **Monosaccharides** : Sont les glucides les plus simples, on trouve le glucose, fructose, galactose, mannose et le galactose.

* **Disaccharides** : Formés par deux monosaccharides et les plus connus sont le saccharose, le lactose...Le Saccharose est le sucre raffiné le plus utilisé, on ne le trouve pas sous cette structure moléculaire dans les produits naturels. Il s'agit donc toujours d'un sucre ajouté, introduit artificiellement dans toutes sortes de produits (sucreries, boissons, gâteaux, viennoiseries etc.) (**Bucher, Jotterand, 2019**).

1.3.2.2 Les glucides complexes

Sont dits «sucres lents», constitués essentiellement d'amidon, présents dans les féculents, céréales et dérivés, les tubercules, les légumes secs et les légumineuses et certains fruits, aussi d'un nombre élevé de molécules de sucres simples ou d'un enchaînement plus ou moins long d'au moins 10 molécules de glucose ou unités glucidiques. Ils demandent un certain temps de digestion pour être métabolisés (amidon, glycogène). Ils jouent un rôle sanitaire important, à faible index glycémique, haute teneur en fibres, indispensables à l'équilibre alimentaire et régulation de l'appétit. Ils n'ont pas de goût sucré et permettent d'arriver plus rapidement à satiété et d'être rassasié plus durablement. Dans ce groupe, on trouve, l'amidon, les fibres, les fructo-oligosaccharides, la pectine, la cellulose et les édulcorants. Ces derniers, sont destinés à améliorer le goût sucré d'un aliment ou d'un médicament ce qui permet ainsi de remplacer les sucres à pouvoir énergétique élevé, surtout après la mise en place d'un important marché « sans sucre » ou du «light» dit «allégés», très recherché par les consommateurs diabétiques (**Monteiro et al., 2019**).

1.4 **Marché du sucre dans le secteur agroalimentaire**

Le sucre est une denrée universelle et une matière première agricole plébiscitée dans le secteur de l'industrie agroalimentaire. Il est présent dans 90% des produits qu'on consomme quotidiennement le plaçant ainsi parmi les denrées alimentaires les plus largement échangés sur le marché mondial. Il est devenu essentiel pour différentes utilisations, tel que la cuisine, l'industrie agroalimentaire et pharmaceutique, et utilisé aussi pour assurer la bonne texture des glaces et des confiseries, la croustillance des biscuits, la cristallisation du cacao en chocolaterie, la fermentation pour les pâtes levées et la conservation des confitures et les fruits confits, les réactions de caramélisation, le renforcement de la perception des arômes et des saveurs etc.

Compte tenu de l'absence de culture de canne à sucre et la faible production de betterave sucrière, en Algérie la totalité du sucre brut (essentiellement du sucre de canne) est importée. Avec des importations qui ont dépassé les 1,8 millions de tonnes (Mt) en 2013, l'Algérie figure parmi les dix premiers pays importateurs mondiaux de sucre, et pour développer son industrie sucrière, elle s'est mise à importer de moins en moins de sucre raffiné et de plus en plus de sucre roux, dont une partie appréciable du sucre roux raffiné est réexportée (0,5 Mt en 2013). Le Brésil, est le plus grand exportateur et qui fournit 80% des besoins de l'Algérie et en 2019, et nous sommes son premier client du sucre brut et raffiné. La part de marché des fournisseurs traditionnels de l'Algérie en sucre blanc, dont celle de la France, a fortement régressé (**Agroligne, 2015**).

La demande de sucre ne cesse également d'augmenter. Actuellement, il s'en écoule 175Mt tous les ans. L'industrie alimentaire utilise des ingrédients sucrants comme matière première polyvalente, issus du saccharose ou de l'amidon, possédant des propriétés souvent complémentaires de celles du sucre en termes de texture, de saveur sucrée et de conservation. D'autres produits sucrants, tels que le miel (à part égale de fructose et de glucose) sont utilisés pour apporter une saveur ou des arômes particuliers. Parfois, des sucres de fruits ou des jus de fruits concentrés (raisin), sont utilisés pour remplacer le sucre. Le lactose, naturellement présent et isolé à partir du lait, est ajouté dans les desserts lactés, les barres chocolatées. Le sirop de glucose est ajouté dans les pains d'épices, les viennoiseries, les pâtisseries industrielles, les bonbons, les glaces, les fruits confits (**INSPQ, 2017**).

1.4.1 L'industrie agroalimentaire et les enfants

Face à la sur-utilisation du sucre, les consommateurs et les organismes de santé publique sont de plus en plus préoccupés par la teneur en sucre des aliments, en particulier les boissons, la confiserie et le chocolat. De nombreuses études scientifiques ont démontré les dangers du sucre sur la santé dont la surconsommation est à l'origine de nombreuses pathologies. L'industrie agroalimentaire dans les pays développés, concentre ses efforts pour réduire le sucre, surtout pour les produits allégés en sucre pour les enfants, comme les céréales où les innovations technologiques permettent de pulvériser le sucre plutôt que de l'intégrer dans le produit (**INSPQ, 2017**).

Les spécialistes de l'industrie agroalimentaire ciblent les enfants ou les jeunes pour gagner un avantage concurrentiel, pour exister et survivre face à la rude concurrence et augmenter leurs ressources et ventes. Fidéliser un enfant aujourd'hui, c'est donc voir ses ventes augmenter sur le court et moyen mais aussi sur le long terme, c'est un consommateur potentiel du futur. Les industriels et les chercheurs en agroalimentaires doivent donc s'adapter et innover en permanence et en fonction des attitudes et des comportements des consommateurs, le packaging, la communication, sont des déterminants majeurs de la décision finale. Le processus d'innovation cible le plaisir, la praticité, les couleurs de packaging. Pour limiter l'utilisation exagérée du sucre, des propositions sont faites par de nombreux pays de taxer les boissons sucrées, et aussi revoir la subvention destinée aux produits sucrés dont la nocivité est établie et également interdire toute forme de publicité pour le sucre blanc et pour tous les produits qui en contiennent (**Barkatou, 2019**).

1.5 Consommation de sucres en Algérie et dans le monde

Depuis longtemps, le sucre était pratiquement absent des assiettes de plusieurs civilisations, puis réservé à certains privilégiés, ensuite sa consommation se répand, croît et même explose de manière très importante, et actuellement devenu un composant courant de notre alimentation et consommé quotidiennement. La surconsommation de sucre, notamment sous forme de boissons sucrées, est préoccupante et associée à une alimentation peu équilibrée, responsable de véritables épidémies de surpoids, obésité et de maladies non transmissibles. Elle représente un pourcentage conséquent de

l'apport énergétique total (AET) de la population, autant des pays en voie de développement que les pays industrialisés. En conséquence, l'OMS suggère de réduire la consommation de sucre à moins de 10% de l'AET des adultes, des enfants et recommande fortement de ne pas dépasser les 50g/j. Dans les pays industrialisés, la consommation journalière de sucre avoisine et même dépasse les 100g/j/habitant (**OMS, 2018**).

Au cours de la prochaine décennie (jusqu'en 2030), la FAO estime, dans son dernier rapport perspectives agricoles 2019-2028, que l'alimentation mondiale devrait connaître des évolutions notables, et que la population mondiale passera de 7,5 milliards à 8,4 milliards de personnes. Cette croissance démographique sera le principal facteur de l'augmentation de la production agricole mondiale. Le sucre devrait voir sa consommation atteindre 24,2 kg/habitant/an, soit une progression de 2,5 kg en dix ans, en raison notamment d'une demande accrue de produits transformés, confiseries et boissons sucrées. Dans les pays développés, en revanche, on tente à tout prix de limiter la consommation de sucre. Les États Unis, l'Allemagne, l'Angleterre, la France, la consommation de sucre est exagérée sous forme de gigantesques sodas, bière, frites sucrées, produits laitiers sucrés (**FAO, 2019**).

En Algérie le sucre n'a jamais été considéré comme un produit de luxe et continue toujours d'être subventionné par l'état. Notre pays, n'en produisant pas, importe la totalité de ses besoins en sucre et de ses matières premières (sucre blanc, roux, sucre de betterave brute, de canne à sucre, mélasses, sirop de lactose...), et s'inscrit au sommet des pays importateurs/consommateurs avec 715 millions de US\$ en 2015. L'Algérie consomme annuellement plus de 4,5 milliards de litres de boissons et jus, dont 98% produits localement et 2% sont importés.

La consommation moyenne de sucre en Algérie, se situe aux environs de 1,2 à 1,3 Millions de tonnes/an (dont 15% environ 150.000 tonnes sont utilisées pour la production des boissons des jus et sodas) et elle est de l'ordre de 36 à 37 kg/habitant/an, c'est-à-dire trois fois plus que la norme mondiale sans oublier de mentionner, une augmentation de 15% durant le mois sacré de Ramadan. Alors que l'OMS recommande la norme à moins de 10 kg/habitant/an. C'est Grâce aux subventions, que la consommation explose (confiserie, pâtisserie, viennoiserie, biscuiterie, sodas, boissons fruitées, produits laitiers, confitures, pâtes à tartiner, céréales, etc.), cette consommation trop bien excessive a des répercussions désastreuses sur la santé du consommateur, en plus les pays voisins

tirèrent profit de cette aubaine car le sucre algérien importé et subventionné traverse nos frontières ce qui crée une hémorragie de la devise et fausse les statistiques de la consommation réelle par kilos/habitant (**Agroligne, 2015**). Afin de protéger l'économie nationale et la santé du consommateur, souvent inconscient des dangers qu'en court la consommation excessive du sucre blanc et d'alléger la facture de l'importation, la réglementation algérienne a été adaptée pour diminuer la surconsommation du sucre et de sa quantité dans certains produits, mais malheureusement elle n'est pas toujours respectée par la majorité des producteurs vu leurs nombre considérable et incontrôlable (**APAB, 2018**).

1.6 Le marché des boissons en Algérie et dans le monde

En Algérie, le secteur agroalimentaire ne couvre pas réellement les besoins du marché, il fonctionne sur la base des matières premières importées qui constituent l'essentiel de la structure des produits alimentaires fabriqués par les entreprises publiques et privées. En effet, en 2005, l'industrie des boissons a recours à des matières premières (sucre, concentré pour jus, extraits pour boissons gazeuses) importées de diverses régions du monde (Brésil, USA, Europe). Environ 10% des producteurs de boissons activent clandestinement, ne possèdent pas de registre du commerce et utilisent des produits non conformes, sans passer par les laboratoires de contrôle, le non-respect de la chaîne de froid, la non application des bonnes pratiques d'hygiène et de fabrication, le mode de transport et de stockage et exposition au soleil, s'ajoute aussi le déficit considérable en matière de normalisation. En vue de la protection de la santé du consommateur, les pouvoirs publics attirent l'attention sur le danger d'utilisation excessive du sucre, des matières grasses et du sel dans les denrées alimentaires et estimant que la réduction de ces matières était une question « urgente » à prendre en charge et consacrer des actions de sensibilisation et de vulgarisation, renforcer le dispositif réglementaire (arrêtés et décris) et appliquer la réduction jusqu'à 30% de sucre dans les produits alimentaires, notamment les boissons sucrés (jus et sodas), la confiture (fruits prédominent le sucre), le secteur du chocolat, le café torréfié, pour éviter la confusion et informer le consommateur sur l'étiquetage nutritionnel (**APAB, 2018**).

La filière boisson en Algérie est subdivisée en sous-filières: boissons gazeuses (limonades, boissons aux fruits carbonatées, sodas), boissons plates (boissons aux fruits, sirops, thés glacés, boissons

énergétiques, boissons à base de lait), jus de fruits (pur jus, jus de fruits concentrés, nectars, jus de fruits déshydratés), eaux embouteillées (minérales naturelles et de source). Le nombre d'entreprise privée opérant dans cette filière avoisine les 1.767 producteurs de boissons, 600 producteurs, mais il y a 400 producteurs seulement opérationnels. La filière Coca Cola et Pepsi est l'une des plus importantes dans le Maghreb, avec une production (toutes catégorie confondues) de 30 millions d'hectolitre en 2009. Le groupe Cevital contrôle environ 80% du marché du sucre, devant le groupe Berrahal d'Oran et la Sorasucre d'Annaba, le groupe La Belle et Cristal Union et aussi une autre sucrerie à Oran. Les boissons gazeuses sont surconsommées, à raison de 22,2 l/habitant. Parmi elles, on trouve les limonades, boissons gazéifiées, sucrées, limpides et additionnées de matières aromatiques. L'emploi de sucre et de sirop de glucose comme édulcorants, ainsi que d'acides ascorbiques et phosphoriques sont autorisés. Les sodas sont à base d'extraits naturels de fruits ou de plantes et qui contiennent du gaz carbonique et du sucre, mais également des édulcorants. Les colas sont caractérisés par la présence de cola, de caramel comme colorant, d'acide ortho-phosphoriques et de caféine. Les tonics et bitters sont caractérisés par la présence d'extraits amers et de quinine ou sels. Les boissons plates sont aussi largement consommées et comprennent les boissons aux fruits à partir d'eau potable et de jus de fruits, les boissons aromatisées composées d'eau, sucre, émulsion, arôme naturel ou artificiel, antioxydant, conservateur, colorants, acide et épaississant, les sirops produits concentrés et aromatisés, les boissons énergétiques, les boissons à base de lait. En plus, il existe des eaux embouteillées comme les eaux minérales naturelles, les eaux de source. Les eaux minérales comme les eaux de sources peuvent être carbonatées (gazeuses) ou non carbonatés (plates) (**Agroligne, 2015**).

L'Algérie, à l'instar d'autres pays, a mis l'accent depuis l'indépendance sur le développement du secteur agroalimentaire pour répondre aux besoins de la population sans cesse croissante, ce qui a donné naissance à plusieurs filières, celle des « boissons », occupant une place très importante, du point de vue économique et social. Les opérateurs de cette filière assurent la fabrication et la distribution et se répartissent sur les segments des eaux minérales, boissons gazeuses, jus de fruits et boissons alcoolisées. Plusieurs sociétés existent comme la société Hamoud Boualem créée en 1889, le groupe boissons d'Algérie (GBA), aussi des groupes étrangers comme Castel, Coca-Cola, Pepsi-Cola, sont également installés.

En Algérie, cette industrie est regroupée entre l'APAB (Association détenant 85% du marché) et les petits opérateurs. Les consommateurs ont tendance, à diminuer le volume et à réduire la quantité de sucre, des acides et autres composants. Quoique plusieurs producteurs aient déjà pris en compte la demande des consommateurs qui optent davantage pour les produits de qualité. Actuellement, la consommation de sucre est de 1,3 millions de tonnes/an. Le besoin futur pour le pays serait de l'ordre de 2 millions de tonnes/an. Grâce à la création de la Grande Raffinerie Oranaise de Sucre, le besoin national en termes de sucre raffiné serait de l'ordre de 2,5 millions de tonnes/an. (APAB, 2018).

2 Métabolisme des glucides et régulation

Les sucres apportés par l'alimentation sont transformés en glucose. C'est sous cette forme que l'organisme peut l'utiliser. Cependant, l'apport de glucides au moment des repas est un phénomène discontinu. Nous devons donc stocker le glucose lorsque celui-ci est abondant dans l'alimentation, le produire ou l'épargner lorsqu'il ne l'est plus. L'homéostasie glucidique correspond à l'ensemble des mécanismes physiologiques, cellulaires, et moléculaires qui ajustent étroitement la glycémie entre 0,8 et 1,2 g/l. L'organisme doit alors gérer en permanence ces faibles variations de la concentration du glucose sanguin. En effet, celles-ci sont la résultante des changements de flux d'énergie au cours desquels les mécanismes responsables de l'utilisation du glucose par les tissus sont en équilibre avec ceux qui concourent à sa production. L'insuline, sécrétée par les cellules β -pancréatiques, est chargée de maintenir un taux constant de glucose dans le sang, elle inhibe la production hépatique de glucose, active son stockage dans le foie, son transport et son stockage dans les muscles et le tissu adipeux. Cet équilibre doit être dynamique afin de permettre une régulation précise de l'homéostasie énergétique, des adaptations des voies métaboliques liées aux variations de l'environnement glucidique. Les hématies et le cerveau, dépendent quasi-exclusivement d'un apport continu de glucose pour leur homéostasie énergétique. Les besoins en glucose chez l'homme environ 120 g/j. Un apport continu de glucose est donc une condition absolue de notre survie et l'organisme a développé des stratégies lui permettant de faire face au caractère discontinu des apports nutritionnels. Après le repas, le glucose arrivant en abondance est mis en réserve sous forme de glycogène dans les organes, en particulier dans le foie. Dans le foie et les muscles, ce processus est contrôlé par l'insuline, sécrétée en cas d'absorption glucidique. À distance

des repas, le foie libère du glucose à partir du glycogène (glycogénolyse). L'insuline sécrétée au moment du repas et inhibe la glycogénolyse et la gluconéogenèse, évitant ainsi un apport simultané endogène et exogène de glucose et l'hyperglycémie qui pourrait en résulter. Donc Elle a un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie glucidique par actions directes sur le foie (**Foufelle et Ferré, 2001**). Un apport continu de glucose est donc une condition absolue pour la survie. Au cours des repas et d'absorption glucidique, l'élévation de glucose entraîne la sécrétion d'insuline qui a des effets directs sur le métabolisme hépatique où le glucose arrive en abondance est mis en réserve sous forme de glycogène (Figure 1).

Les glucides excédentaires sont dégradés par catabolisme pour former l'acétyl-CoA et participent à la synthèse des acides gras. Par la suite, lorsque l'organisme en aura à nouveau besoin, le foie sera cette fois-ci responsable de la fabrication de glucose à partir de substances non-glucidiques. Le glycogène stocké peut être dégradé en glucose afin de rétablir l'équilibre et répondre aux besoins de l'organisme en carburant. Le glucose pénètre dans la cellule par diffusion facilitée à l'aide de transporteurs (GLUT-1 à GLUT-5). Toutes les cellules du corps humain sont capables d'utiliser le glucose pour produire l'ATP. Ce transfert de l'énergie chimique se réalise en plusieurs étapes: la glycolyse, puis le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire au sein des mitochondries. La dégradation des molécules de glucose permettant la formation de molécules riches en énergie.

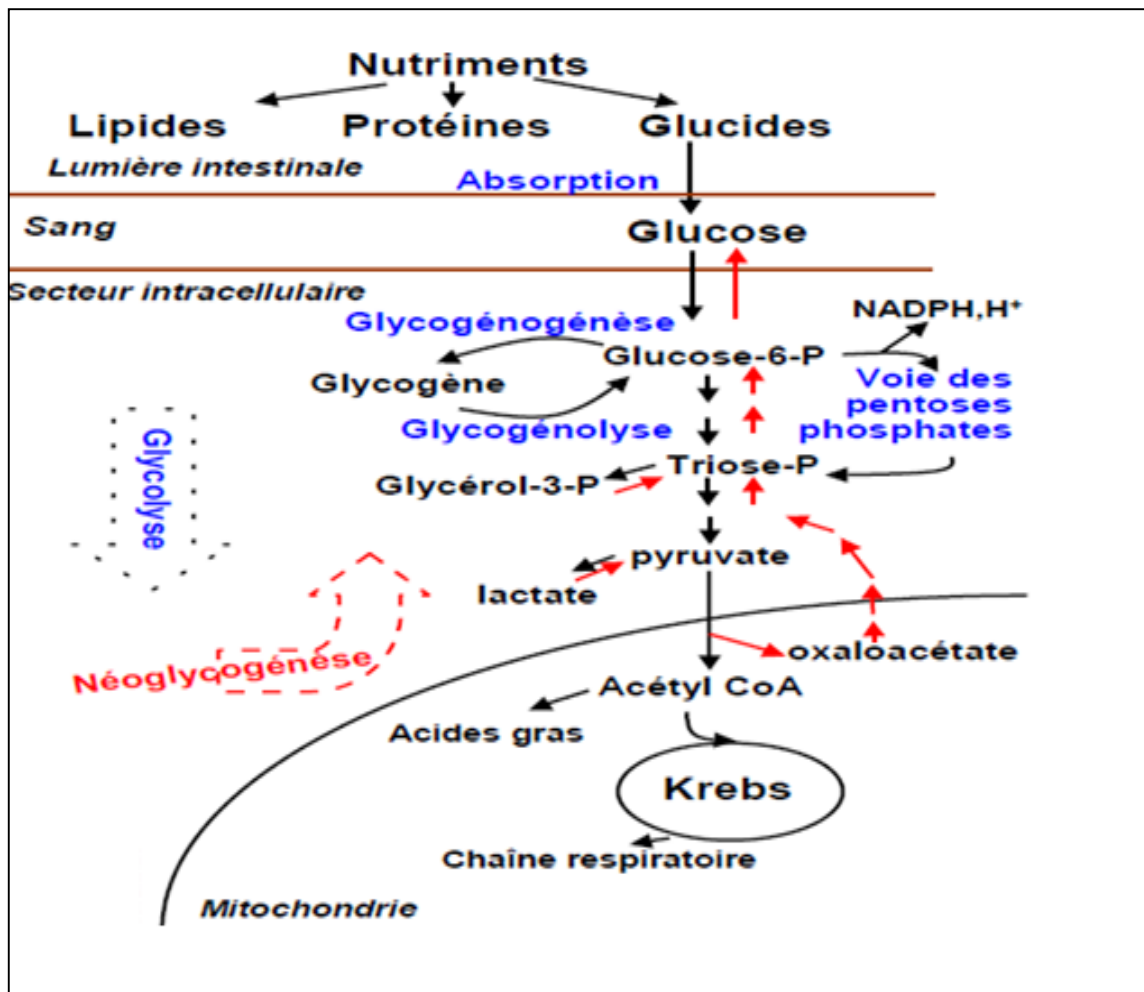


Figure 1. Métabolisme des glucides (Site web n° 4).

La glycolyse (ou voie d'Embden-Meyerhof), le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire sont les processus qui permettent la production d'énergie à partir du glucose. Ils constituent la respiration aérobie (Figure 2). En période post-absorptive, seul le glycogène hépatique (réserve énergétique) peut être redistribué aux autres cellules de l'organisme, puis le glucose est libéré par glycogénolyse. Si la période de jeûne se prolonge (quelques heures), le foie met en route l'anabolisme glucidique, correspond à la synthèse des molécules de glucose soit par la néoglucogénèse ou la glycogénogénèse. La néoglucogénèse permettant de fabriquer du glucose à partir des acides aminés contenus dans les protéines. Tel qu'au cours du jeûne, l'entrée du glucose dans l'organisme est nulle. Ce sont donc les organes producteurs, comme le foie, l'intestin, et les reins, qui assurent le flux de glucose vers les tissus utilisateurs tels que les muscles et le cerveau. Il est important de préciser que les variations de flux de glucose sont concomitantes à celles des lipides qui sont à

l'origine de pathologies métaboliques telles que le diabète de type II. L'insuline sécrétée au moment du repas inhibe la glycogénolyse et la gluconéogenèse, évitant ainsi un apport simultané endogène et exogène de glucose et l'hyperglycémie qui pourrait en résulter. L'insuline a donc un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie glucidique par ses actions directes sur le foie (Ferré, 2005).

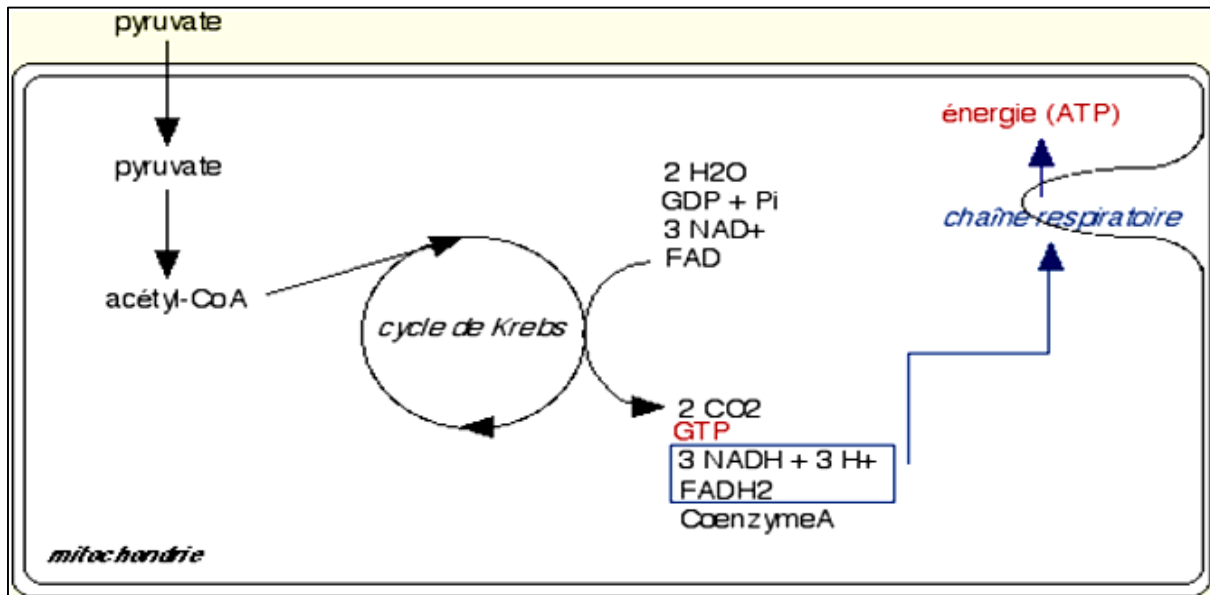


Figure 2. Réactions mitochondriales (Site web n° 5).

3 Absorption des glucides et métabolisme

Au cours de la digestion, les glucides sont dégradés plus ou moins vite en une molécule de glucose puis absorbés et passent dans le sang. Le taux de glucose sanguin s'élève normalement après les repas en fonction de la richesse en glucides des aliments. L'importance c'est la rapidité de cette élévation qui s'appelle l'index glycémique. La glycémie normale est proche de 1 g/l.

Le glucose absorbé au moment du repas est utilisé par la cellule β -pancréatique, ce qui conduit à la fermeture des canaux potassiques et à la sécrétion d'insuline. L'insuline inhibe, par des effets directs sur la cellule hépatique, la production de glucose. L'insuline agit aussi sur le cerveau au niveau de l'hypothalamus en entraînant dans une population de neurones l'ouverture des canaux K⁺. Cela déclenche un signal, relayé par le nerf vague, qui entraîne également l'inhibition de la production hépatique de glucose. Le cerveau peut contrôler l'homéostasie glucidique, bien que l'utilisation du

glucose dans le cerveau ne soit pas dépendante de l'insuline, ce qui entraînerait un fonctionnement cérébral assez chaotique puisqu'il dépendrait de l'absorption de glucides.

Il a été montré que l'insuline pouvait avoir une action centrale sur le métabolisme énergétique, en diminuant la prise alimentaire et en favorisant la dépense énergétique. L'insuline peut également exercer au niveau central une action sur le métabolisme glucidique périphérique et en particulier hépatique. Rappelons que l'hypothalamus contient, au sein de noyaux spécifiques, des neurones exerçant un effet anabolique avec stimulation de la prise de nourriture, diminution de la dépense énergétique, ou catabolique avec augmentation de la dépense énergétique, inhibition de la prise alimentaire (**Ferré, 2005**).

Au cours de la digestion, les polysaccharides doivent être scindés en unités avant d'être absorbé. Le processus commence dès la bouche sous l'action de l'amylase salivaire et se poursuit jusque dans l'intestin. Cela se passe entre le jéjunum et l'iléon proximal (intestin grêle) où la digestion des glucides se fait grâce à une seconde enzyme, l'amylase pancréatique, plus puissante que l'amylase salivaire. Sous forme de monosaccharides, sont ensuite absorbées au niveau des entérocytes, pour ensuite être relargués dans la circulation sanguine (Figure 3). Le passage à travers la membrane des entérocytes se fait grâce à des transporteurs spécifiques (protéines membranaires). Les isoformes de transporteurs ont des affinités variables pour le glucose et l'expression de ces isoformes a une certaine spécificité tissulaire (GLUT 1 des érythrocytes et des neurones, GLUT 2 des hépatocytes et des cellules β des îlots de Langerhans, GLUT 3 des neurones, GLUT 4 des cellules musculaires striées et des adipocytes, GLUT 5 des entérocytes et des spermatozoïdes). Dans la circulation, le glucose est capté par les organes, ensuite transformé en énergie et en lipides ou est converti en glycogène, et stocké dans le foie et dans les muscles. Après une trop grande assimilation de sucres, le foie sera saturé obligeant l'organisme à les stockés sous forme de graisse au niveau des tissus adipeux. L'organisme a une petite réserve (300 g environ) en glycogène. Lorsque le repas tarde à venir ou que l'effort se prolonge, le glycogène se transforme à nouveau en carburant « glucose » pour rétablir la glycémie.

Aujourd'hui, le concept des glucides simples et complexes est un peu dépassé, en laissant la place à l'index (ou indice) glycémique (IG), la charge glycémique (CG) et l'index insulinique (II). Ces marqueurs permettent de classer les aliments en fonction de leur capacité à élever la glycémie, en

prenant le glucose comme référence et sont plus efficaces pour calculer l'impact des glucides sur la glycémie et donc sur la santé en général (Ferré, 2005).

3.1 L'index glycémique (IG)

Classe la réponse glycémique aux différents types d'aliments selon la glycémie postprandiale qu'ils génèrent et renseigne sur la capacité d'un aliment ou d'un glucide à élever la glycémie à la suite de son ingestion, par rapport au glucose pur. C'est une échelle en 100 points (IG bas en-dessous de 55, modéré entre 55 et 70, élevé au-delà de 70). Plus l'IG d'un aliment est élevé, plus il entraîne une hausse rapide de la glycémie. Cela provoque aussitôt une forte sécrétion d'insuline avec baisse de la glycémie qui fait alors augmenter la faim. L'énergie sera ainsi libérée très rapidement et sur une courte période. Au contraire, les aliments à IG bas vont générer une libération continue de l'énergie sur le long terme. L'IG renseigne sur l'effet des aliments en fonction de leur réponse qu'ils induisent sur la glycémie (Fedala et al., 2015).

La notion de l'IG des glucides est fondamentale surtout en cas de diabète. L'IG varie en effet beaucoup, pour un même aliment, et son impact sur la glycémie dépend de plusieurs facteurs :

- **Mixité du repas:** la présence d'autres nutriments dans l'estomac tels que les protéines, les lipides et les fibres, modifie la vitesse d'absorption des glucides.

- **Forme physique du glucide :** dans la vitesse d'absorption, la forme solide ou liquide et également la texture jouent un rôle important. La présence des fibres freinent l'absorption glucidique.

- **Mode de cuisson :** un glucide bien cuit est beaucoup plus hyperglycémiant qu'un glucide mi-cuit. Exemple des pâtes bien cuites seront nettement plus vite assimilées par l'organisme et provoqueront une montée de glycémie nettement plus prononcée. La cuisson à la vapeur douce ou à l'étouffée (peu d'hydratation) entraînent peu de gélatinisation de l'amidon, donc l'IG des aliments cuits de cette manière est plus bas. Les protéines et les fibres alimentaires fixées aux molécules d'amidon ralentissent l'action des enzymes, le glucose est moins absorbé.

- **Transformation de l'aliment:** les aliments transformés et raffinés sont à éviter, parce que leur pouvoir hyperglycémiant est très élevé comparé aux produits naturels. Le meilleur exemple est la comparaison entre une farine blanche qui a un IG de 85 et la farine intégrale complète est à 40.

- **Présence de fibres solubles:** Il existe deux types de fibres alimentaires: les fibres solubles et insolubles. Les insolubles n'ont pas vraiment un impact sur la glycémie et agissent comme des petites éponges dans l'intestin et aide considérablement à régler le transit intestinal. Mélangées à l'eau, les fibres solubles forment un gel et contribuent ainsi à abaisser le taux de cholestérol sanguin et ralentissent l'absorption des glucides.

- **Physiologie :** L'IG peut varier d'un individu à l'autre, en particulier chez le diabétique chez qui la sécrétion d'insuline est défaillante. Étant donné que l'IG est directement lié à l'évolution de la glycémie, donc à la quantité d'insuline sécrétée, tout ce qui influe sur la sécrétion d'insuline influe également sur l'IG. L'IG du pain varie dans des proportions importantes (40–85) en fonction des procédés qui déterminent la structure des produits de panification et notamment leur densité et leur texture. La population algérienne, affecte 45 % de son budget à l'alimentation. La consommation de pain blanc et non celui à grains entiers, a nettement augmenté en Algérie, en consommant 48 600 000 pains chaque jour, et occupant ainsi la première place des consommateurs de pain dans le monde (**Fedala et al., 2015**). L'IG est donc intéressant pour connaître le pouvoir hyperglycémiant des aliments. Cependant, il ne tient pas compte de la quantité de sucres ingérés. C'est pourquoi un autre index a été mis au point, la charge glycémique.

3.2 La charge glycémique (CG)

Mesure la capacité d'une portion d'un aliment à augmenter la glycémie et prend en compte la qualité et la quantité de glucides contenus dans les aliments. Les aliments à CG faible (<10) permettent de maintenir une glycémie stable, (sans pic d'hypoglycémie réactionnelle à la stimulation de l'insuline par le glucose), source d'un poids stable. La CG complète l'IG en prenant en compte la quantité de glucides présents dans une portion normale d'un aliment. Il s'obtient en multipliant la valeur de l'IG par le poids de glucides contenu dans l'aliment et en divisant le résultat /100 (charge glycémique= (IG aliment x glucides en g)/100) (**Azoulai, 2017**).

3.3 L'index insulinique (II)

Peut-être complémentaire à l'IG et à la CG. L'II mesure le taux d'insuline dans le sang. En général,

il existe une forte corrélation entre l'IG et l'II. Un aliment possédant un IG élevé, par exemple le glucose, provoquera donc une réponse insulinique importante : la glycémie montera plus qu'avec un aliment à IG bas. Il se mesure 2h après l'ingestion de l'aliment testé. L'indice de référence est celui du pain blanc, fixé à 100. Il est démontré qu'une insuliniémie élevée favorise la prise de poids, en particulier au niveau abdominal. Or, l'excès de graisses (tissu adipeux, adipocytes) localisé dans le haut du corps augmente le risque de développer un diabète de type 2, une hypertension artérielle ou une maladie cardiovasculaire.

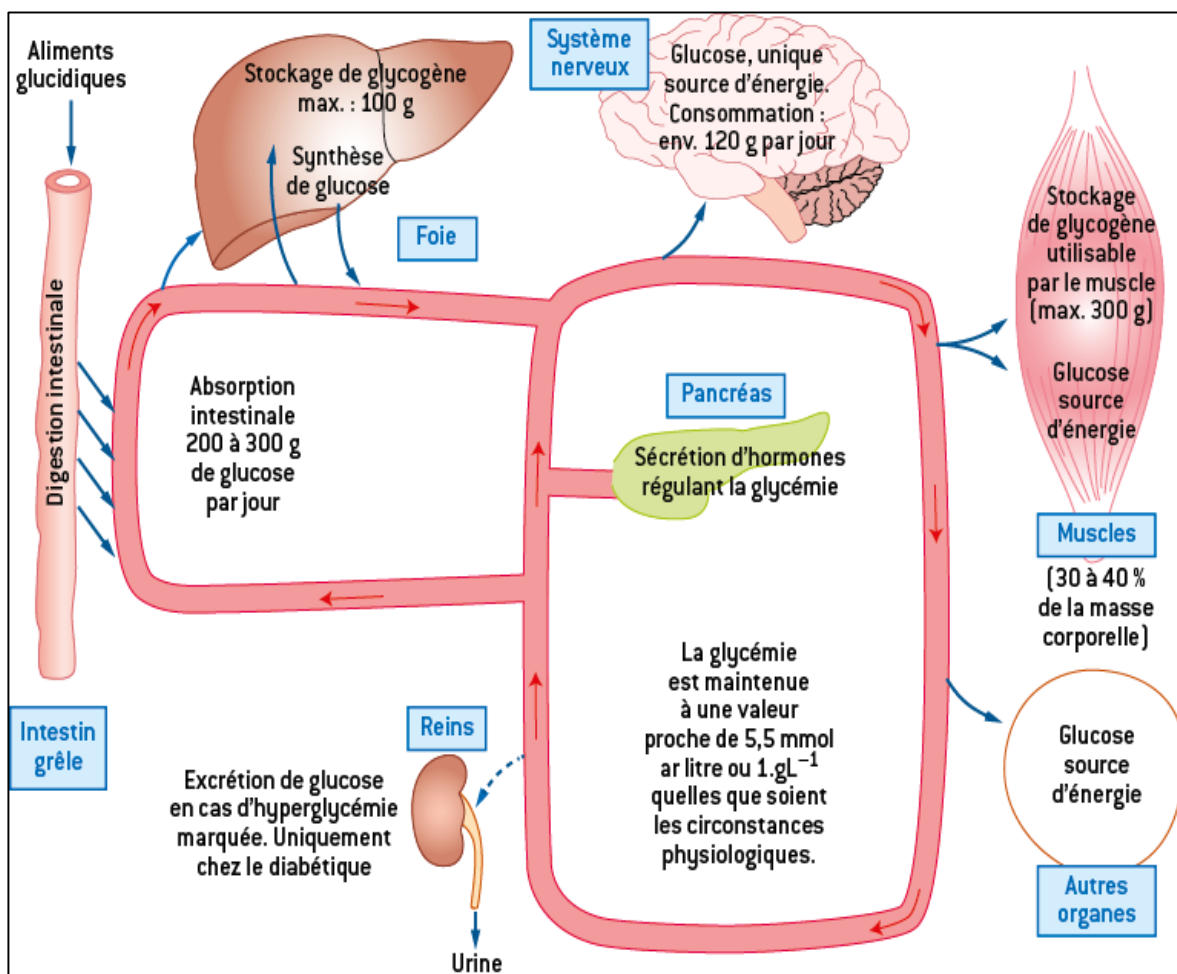


Figure 3. Régulation de la glycémie (Site web n° 3).

En outre une hypersécrétion d'insuline conduit à une hausse des triglycérides sanguins (des graisses impliquées dans les atteintes cardiovasculaires) et à une baisse du bon cholestérol (HDL-cholestérol, protecteur des artères). Enfin, une production excessive d'insuline est associée à une augmentation dans l'organisme de composés pro-inflammatoires, qui semblent contribuer au

développement de multiples pathologies, du diabète de type 2 à certains cancers, en passant par les maladies neurodégénératives (**Azoulai, 2017**).

Les protéines provoquent également une réponse insulinique importante. Les produits riches en protéines, comme les viandes, poissons et produits laitiers, déclenchent de fortes décharges d'insuline, disproportionnées par rapport à leur IG. Le lait ou le yaourt nature, bien qu'ils soient pauvres en glucides et à IG faible (30 pour chacun), ont un II important (respectivement 145 et 115): Ces valeurs sont également à prendre en considération en cas de contrôle de la réponse insulinique (**AFSSA, 2004**). Les graisses ont sans aucun doute une influence sur la réponse insulinique au sein de l'alimentation. Des glucides accompagnés par des lipides provoqueront une réponse insulinique nettement plus basse qu'un glucide consommé tout seul. Par contre, les scientifiques admettent aujourd'hui que ce n'est pas la quantité des graisses ingérées au cours des repas qui est nuisible à la santé, mais le type de ces graisses (**Hotta, 2019**).

4 Métabolisme hépatique et fonctions physiologiques du foie

Le foie remplit des fonctions vitales très variées. Il maintient la glycémie à une valeur constante (environ 0,9 g/l) en convertissant le glucose en glycogène (glycogénèse) lorsque sa concentration dans le sang est trop élevée ou au contraire transforme les réserves de glycogène du foie en glucose (glycogénolyse) lorsque la concentration de celui-ci dans le sang est trop faible. Ces réactions sont sous le contrôle d'hormones. Il peut convertir certains acides aminés, l'acide lactique, certains glucides comme le fructose ou le galactose en glucose en cas de besoin. Il peut aussi convertir le glucose en triglycérides. Le transport transmembranaire du glucose sanguin dans l'hépatocyte est réalisé par un transporteur dont l'activité dépend de l'insuline, qui favorise la pénétration du glucose dans les cellules. Une fois le glucose transporté dans la cellule, celui-ci est immédiatement phosphorylé par une glucokinase présente uniquement dans les tissus hépatiques et rénaux. Le foie possède l'enzyme glucose 6 phosphatase qui permet de transformer le glucose 6 phosphate en glucose.

Le rôle prédominant du fructose peut être expliqué par le métabolisme particulier de cet hexose. Le glucose et le fructose ont la même formule chimique brute, C₆H₁₂O₆. Après leur ingestion, ces deux hexoses sont absorbés dans la circulation et gagnent en premier lieu le foie. Une portion

significative du glucose est transportée à l'intérieur de l'hépatocyte, où il est phosphorylé en glucose-6-phosphate avant de suivre la voie de la glycolyse, un processus contrôlé par l'insuline. La dégradation glycolytique du fructose est cependant limitée par une rétroaction négative du citrate et de l'ATP (adénosine-5-triphosphate) sur l'enzyme phosphofructokinase. En conséquence, seule une portion du glucose ingéré (environ 20-30%) est métabolisée dans l'hépatocyte du foie, le reste gagnant la circulation systémique. Le fructose est lui aussi transporté dans l'hépatocyte, où il est initialement transformé en fructose-1-phosphate sous l'action de l'enzyme phosphofructokinase, caractérisée par une très haute affinité pour le fructose, puis scindé en trioses-phosphate (glycéraldéhyde-3-phosphate et di-hydroxyacétone-phosphate) par l'enzyme aldolase B. La haute activité de ces deux enzymes, qui ne sont pas contrôlées par l'insuline, et l'absence de feed-back sur ces réactions a pour conséquence que la quasi-totalité du fructose ingéré est transformée en trioses-phosphate dans l'hépatocyte (**Tran et Tappy, 2012**).

Chez l'homme, le foie possède une réserve de glycogène d'environ 150g après un repas; les muscles possèdent quant à eux une réserve de 250g, mais cette réserve leur est propre, de par l'absence de glucose 6 phosphatase. La fonction glycogénique du foie permet de maintenir la glycémie quels que soient les apports. Le foie réalise également la synthèse de glucides complexes, telle l'héparine. La plupart des enzymes impliquées dans le métabolisme des glucides sont libres dans le cytoplasme de l'hépatocyte. Le foie a un rôle central dans le métabolisme du glucose et constitue le seul organe (avec le rein) capable de libérer du glucose dans le sang (moteur de la glycémie). En plus de ce rôle, le foie collabore avec le tissu adipeux dans le métabolisme des lipides. En situation postprandiale, à partir de glucides alimentaires, le foie synthétise des acides gras exportés vers le tissu adipeux sous forme de VLDL et stockés sous forme de triglycérides (**Bodin, 2017**).

Les lipides sont stockés sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux, qui représente environ 13 kg chez un homme de 70 kg. Dans le tissu adipeux, plus de 50 % des acides gras ont été synthétisés par le foie. En situation de jeûne, la lipolyse se produit dans le tissu adipeux. Le foie est le seul organe capable de produire des corps cétoniques en situation de jeûne, pour servir de source d'énergie aux tissus périphériques privés de glucose. Enfin, le foie est le seul organe capable de stocker le cholestérol alimentaire grâce à des récepteurs aux chylomicrons. Il est capable d'éliminer le cholestérol et de fournir du cholestérol aux autres organes. Le foie désamine certains acides aminés afin qu'ils puissent être utilisés pour la production d'ATP ou convertis en glucides ou lipides.

Le foie synthétise non seulement ses propres protéines, mais aussi la plupart des protéines plasmatiques, telle que les globulines, l'albumine, la protothrombine, facteurs de la coagulation dont le fibrinogène, et la plupart des protéines du complément, nombreuses enzymes sériques, et les lipoprotéines; les enzymes servant à la synthèse des composants lipidiques de ces lipoprotéines sont localisées dans les membranes du réticulum endoplasmique lisse, lieu de stockage des réserves de vitamines et d'oligoéléments (fer, cuivre,...). (**Anonyme, 2011**).

5 Effets métaboliques de la surconsommation des sucres

Les cellules du corps humain ont besoin d'énergie pour remplir leurs fonctions. Cette énergie est apportée par la dégradation de molécules glucidiques et lipidiques. Les carences comme les excès en glucides engendrent des effets et des déséquilibres néfastes sur la santé du consommateur.

L'abondance, la variété de l'offre alimentaire actuelle et excès d'aliments et boissons sucrés incite à l'hyperphagie, qui est en partie responsable de la prise de poids et les individus tendent à consommer moins de nutriments essentiels. En plus d'une consommation excessive de sucres simples, notamment de saccharose, les sucres ajoutés représentent une portion substantielle de notre alimentation. L'excès glucidique a des conséquences et nombreux effets néfastes sur la santé et peut, chez des individus sédentaires, favoriser un risque accru de désordres et perturbations endocriniennes, dysfonctions métaboliques et une grande partie des maladies de civilisation telles que l'obésité, le diabète, les caries, le cancer, les maladies cardiovasculaires et certains éléments du syndrome métabolique (hypertriglycémie, stéatose hépatique, résistance hépatique à l'insuline) (**ANSES, 2016**).

Malgré tous les dangers et les effets sur la santé des sucres naturels et ceux ajoutés, le sucre est présent dans la quasi-totalité des produits qu'on consomme. Le mode de vie et le comportement alimentaire surtout le manque de temps et à cause des contraintes du travail, de nombreuses personnes surtout dans les sociétés occidentales et les populations citadines mondiales en générale ont un régime alimentaire hypercalorique, basé en grande partie sur les plats préparés, la restauration rapide (fastfood) et les aliments transformés et ultra-transformés qui contiennent malheureusement une quantité non négligeable de sucres. Plusieurs méta-analyses ont tenté de déterminer quelle quantité journalière de fructose est associée à des perturbations métaboliques significatives. L'une d'elle indique que l'on n'observe pas d'augmentation des concentrations

postprandiales de triglycérides lorsque les apports sont inférieurs à 50 g de fructose/jour (correspondant à 100 g de sucre ou environ 400 kcal), et pas d'augmentation des concentrations de triglycérides à jeun lorsqu'ils sont inférieurs à 100 g fructose/jour (soit 200 g/j de sucre ou environ 800 kcal/j). La substitution de fructose à des hydrates complexes dans l'alimentation de patients avec un diabète de type 2 augmente les concentrations de triglycérides lorsque la dose journalière dépasse 60 g de fructose/j (soit 120 g/j de sucres ou environ 500 kcal/j) (**Tran et Tappy, 2012**).

Les boissons gazeuses, les friandises, les gâteaux, les biscuits, les boissons aux fruits, les produits laitiers sucrés ainsi que les céréales pour petit déjeuner constituent les premières sources de sucres ajoutés dans notre alimentation en transition vers l'occidentalisation. Ces effets sont principalement attribuables au fructose contenu dans la molécule de sucrose. Le degré de sévérité de ces perturbations métaboliques après suralimentation est cependant bien moindre que celui observé chez des patients obèses ou porteurs d'un syndrome métabolique, et il est difficile de prédire les effets à long terme de telles alimentations. Les études de consommation au sein de la population, les études épidémiologiques et physiopathologiques sont donc compatibles avec un rôle des sucres dans la survenue des maladies métaboliques, mais ne permettent pas de conclure que les sucres constituent le principal facteur causal d'une épidémie d'obésité et de maladies métaboliques. Les données épidémiologiques ainsi que des études de suralimentation montrent une relation positive entre consommation de sucre, de fructose, ou de boissons sucrées et les maladies métaboliques. Plusieurs questions regardant l'effet des sucres naturels sur la santé restent sans réponse, en particulier les interactions entre apports en sucres et facteurs de l'environnement (l'activité physique) (**Stanhope et al., 2009**). L'évolution de la consommation et les apports en sucres est très compatible avec l'hypothèse que ce dernier joue un rôle principale et causal dans la survenue des maladies métaboliques et dans le développement de l'obésité. Il y a une augmentation de consommation brute de sucres et d'édulcorants énergétiques, ce qui confirme la responsabilité des sucres ajoutés dans l'augmentation des maladies chroniques (**Johnson et al., 2018**). Différentes études épidémiologiques ont fait savoir que c'est le sucre, et non la graisse, qui serait la cause de l'obésité et affirment qu'un régime sucré est nuisible et confirment l'effet spécifique d'une consommation excessive d'aliments sucrés et de boissons est néfaste pour le foie, est considérée comme facteur de risque métabolique, peut entraîner une prise de poids, des problèmes de glycémie et un risque accru de maladie cardiaque, peut causer la démence et montrent une relation directe

entre la consommation de produits sucrés et les maladies métaboliques (ANSES, 2016). Chez le rongeur, une alimentation riche en sucrose ou en fructose entraîne un syndrome métabolique (obésité, dyslipidémie, diabète, hypertension). Chez l'homme, une suralimentation avec des quantités importantes de fructose (200-300g/jour) entraîne une hypertriglycémie, un dépôt de graisses dans le foie et les muscles, et diminue la sensibilité hépatique à l'insuline (Seysselet al., 2018).

5.1 Maladies cardiovasculaires

Le sucre est néfaste pour le cœur, même chez les personnes apparemment en bonne santé. Des études suggèrent que le sucre rend le foie plus productif en acide urique, ce qui conduit à l'hypertension artérielle qui augmente le risque de maladie cardiaque et d'AVC. Le sucre semble également augmenter le cholestérol, facteur de risque de maladies cardiovasculaires (Dehghan, et al., 2017).

5.2 Sensibilité à l'insuline et intolérance au glucose

Il est parfaitement établi que l'obésité constitue un facteur de risque indépendant d'insulinorésistance, de diabète sucré, 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 intra-abdominale de graisse constitue un facteur prédictif important de détérioration métabolique diabétogène et athérogène (Fève, Bastard, 2007).

Un excès de glucides peut entraîner l'hyperinsulinisme et le diabète de type 2 à long terme. Chez le rongeur, une alimentation enrichie en sucrose entraîne une augmentation de l'apport énergétique et conduit en l'espace de quelques semaines à un syndrome métabolique caractérisé par une obésité, un diabète, une dyslipidémie, et parfois même une hypertension. Il a été démontré que la composante fructose de ces alimentations riches en sucrose était principalement responsable de ces complications métaboliques (Tran et Tappy, 2012).

L'ingestion de fructose en quantité importante entraîne donc une production massive de trioses-phosphate dans les hépatocytes, et, secondairement, une stimulation de la néoglucogenèse, de la

synthèse de glycogène et de la synthèse de novo d'acides gras. Les acides gras néo-formés dans l'hépatocyte représentent une portion mineure du métabolisme du fructose, mais peuvent avoir des conséquences fonctionnelles importantes en participant à la sécrétion de VLDL-triglycérides (lipoprotéine de très basse densité) et à la déposition de triglycérides intrahépatiques. Les études ayant utilisé du fructose marqué avec du carbone 13, indiquent que la quasi-totalité d'une charge orale de fructose est métabolisée au niveau splanchnique (principalement foie, mais aussi intestin), et qu'environ 50% recirculent secondairement sous forme de glucose, 25% sous forme de lactate, et qu'environ 15% sont stockés sous forme de glycogène hépatique. Les 10% restants sont oxydés dans les tissus splanchniques ou participent à une lipogenèse hépatique (**Tran et Tappy, 2012**). Chez l'homme, plusieurs études, portant chacune sur de petits nombres d'individus, ont évalué les effets d'un supplément de fructose. Ces études ont généralement été effectuées en condition d'apport énergétique largement supérieur aux besoins nécessaires, et avec des apports de fructose très importants (correspondant au contenu en fructose de plusieurs litres de soda par jour). Ces études ont clairement indiqué qu'un excès d'apport alimentaire sous forme de fructose pouvait entraîner une augmentation des concentrations de triglycérides à jeun et postprandiales, une stimulation de la lipogenèse hépatique de novo, une résistance hépatique à l'insuline et une intolérance au glucose (**Madani, 2012**). On observe aussi une déposition de triglycérides «ectopiques», c'est-à-dire stockés dans le cytoplasme de cellules non adipocytaires, en particulier au niveau du foie et des muscles. De tels dépôts de lipides ectopiques semblent être, de manière générale, en relation étroite avec le développement d'une résistance à l'insuline (**Tran et Tappy, 2012**).

A jeun, le maintien d'une glycémie normale, permettant une disponibilité suffisante pour les tissus périphériques, est principalement assuré par le foie. Dans ces conditions, les muscles et tissus adipeux n'utilisent que peu de glucose. Les tissus splanchniques sont alors responsables de la majeure partie du métabolisme énergétique. Les mécanismes endocriniens permettant de maintenir l'homéostasie glucidique à jeun sont essentiellement dépendants du glucagon, des catécholamines et des glucocorticoïdes. Par contre, à l'état nourri, l'insuline est la principale hormone impliquée. Son action anabolisante est indispensable pour le développement des tissus, la croissance, et l'homéostasie glucidique. La résistance à l'insuline, ou insulino-résistance, décrit une situation où les cellules deviennent moins sensibles à cette hormone. Lorsque les cellules hépatiques, musculaires

et adipeuses deviennent résistantes à l'insuline, il y a moins de glucose qui entre dans ces cellules et celui-ci reste dans le sang. Les personnes qui ont une forte surcharge pondérale et les personnes obèses sont plus sujettes à l'intolérance au glucose, surtout celles dont le poids excédentaire se situe autour de la taille. En effet, l'excès de graisse corporelle inhibe les effets de l'insuline. La perte de poids aiderait à normaliser les taux de glucose et aussi à réduire les risques de diabète de type 2 (**OMS, 2003**).

Le risque d'intolérance au glucose et de diabète de type 2 augmente aussi avec des facteurs comme la sédentarité, les antécédents familiaux de diabète, les naissances de gros bébés, le diabète gestationnel, et la durée de sommeil (moins de 6 heures ou plus de 9 heures par jour). Les personnes souffrant d'intolérance au glucose sont non seulement plus susceptibles au diabète de type 2, mais elles voient aussi leur risque d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie augmenter de 50 %, facteurs pouvant mener à l'apparition d'une maladie cardiovasculaire ou d'un accident vasculaire cérébral. Les effets de l'insuline en dehors du métabolisme glucidique peuvent aussi être altérés, notamment sa capacité à inhiber la lipolyse du tissu adipeux, phénomène important car les acides gras ainsi libérés contribuent aux perturbations de l'homéostasie glucidique. L'insulinorésistance hépatique se traduit avant tout par une moindre capacité de l'insuline à inhiber la production hépatique de glucose. La glycogénolyse ne semble pas être la principale conséquence de l'insulinorésistance. Par contre, la diminution des effets freinateurs de l'insuline sur la néoglucogénèse est responsable, au moins en partie, de l'intolérance au glucose observée lors d'une charge orale en glucose. D'autre part, une néoglucogénèse hépatique excessive à jeun contribue largement à l'hyperglycémie à jeun du diabétique de type 2 (**Cox et al., 2012**). Des apports caloriques excessifs et une faible dépense énergétique favorisent l'augmentation du stockage du glucose sous forme de lipides dans les adipocytes. Ainsi, la masse adipeuse est un facteur reconnu souvent associée à l'insulinorésistance et au diabète de type 2. Les facteurs environnementaux favorisant la constitution d'un surpoids (sédentarité, alimentation hypercalorique, hyperglucidique et/ou hyperlipidique) jouent un rôle majeur dans la genèse du diabète de type 2. Le tissu adipeux induit un excès d'acides gras libres circulants qui sont directement délétères pour la signalisation de l'insuline. D'autre part, le tissu adipeux contribue également à la mise en place d'une inflammation chronique de bas grade qui sera délétère pour les tissus cibles de l'insuline tels que le foie et les muscles (**Riant, 2009**).

5.3 Effets sur le métabolisme lipidique

La surconsommation de sucres a de nombreux effets néfastes sur le métabolisme des lipides. Les mécanismes par lesquels le fructose augmente les concentrations de triglycérides sont multiples et ont fait l'objet de plusieurs études mécanistiques. Les mécanismes suivants ont été observés. L'administration de sucres provoque une augmentation de la sécrétion des lipoprotéines hépatiques de très basse densité (ou Very Low Density Lipoprotein, VLDL) et une stimulation de la synthèse hépatique d'acides gras de novo. Le fructose stimule plus la lipogenèse de novo que le glucose. Par ailleurs, la clairance post-prandiale des triglycérides est moindre lorsque l'alimentation contient du fructose que lorsqu'elle contient du glucose. Ceci peut être expliqué par la stimulation de l'enzyme lipoprotéine lipase par l'hyperinsulinémie induite par le glucose, alors que l'ingestion de fructose n'augmente que peu l'insulinémie. Il a aussi été suggéré que le fructose inhibe la clairance des lipoprotéines d'origine intestinale (chylomicrons) par un mécanisme non identifié (**Tappy, 2020**).

5.4 Glycation des protéines

La glycation, ou réaction de Maillard du nom du chimiste français qui l'a découverte en 1912, est une réaction chimique résultant de la fixation des sucres sur les protéines (Figures 4 et 5), qui se produit spontanément dans les organismes vivants, dans le vieillissement normal ou lors de la cuisson de certains aliments. Le terme de « glycation » ou « glycation non enzymatique des protéines » est davantage utilisé par les biologistes et dans le monde médical pour décrire la réaction qui a lieu dans le corps, et que celui de « réaction de Maillard » est plus utilisé pour celle qui se déroule en dehors de l'organisme. Cette réaction a d'abord été étudiée dans le cadre du diabète sucré grâce à l'hémoglobine glyquée. La glycation est une réaction naturelle qui a lieu notamment lors d'une hyperglycémie. Cette réaction, qui a lieu spontanément dans l'organisme, est irréversible et cumulative. Tous les intermédiaires métaboliques formés sont réactifs (**Ahmed et Furth, 1992**). La réaction de glycation, qu'elle se passe dans l'organisme ou en dehors, mène à la formation de produits glyqués, qui sont produits terminaux de glycation avancés (PTG) ou AGE (advanced glycation endproducts), issus de la réaction entre un sucre et des résidus de protéines, mais qui peuvent aussi résulter de l'oxydation des graisses (Figure 4). A dose élevée, les AGE sont hautement dangereux pour l'organisme et s'accumulent avec l'âge et plus particulièrement lors du diabète

sucré (**Fournet, 2016**). Ils contribuent au vieillissement accéléré des tissus, et peuvent être à l'origine du développement de processus pathologiques tels que l'artériosclérose, l'insuffisance rénale chronique, la rétinopathie diabétique et la cataracte (**Semba et al., 2009**).

L'hémoglobine glyquée, HbA1c, est la plus commune et la plus représentative, ayant une molécule de glucose fixée sur l'extrémité d'une ou des deux chaînes β de la protéine. Les variantes d'hémoglobine glyquée peuvent correspondre à la différence de nature de l'ose, de son emplacement sur la chaîne d'hémoglobine, le nombre d'oses fixés. L'HbA1c est un marqueur de l'évolution de la maladie diabétique et permet de mieux la suivre et donc de la traiter ; son élévation traduit une hyperglycémie prolongée liée à un diabète mal équilibré. Des travaux ont aussi montré que la glycation a des conséquences dans tout l'organisme, et joue notamment un rôle important dans certaines maladies en provoquant des lésions cellulaires, tissulaires, et un vieillissement vasculaire. Sur de longues périodes de temps, la concentration des AGEs devient proportionnelle à la glycémie. De plus, quand les AGEs ne peuvent ni être détruits ni libérés des cellules. Petit à petit, ces protéines glyquées encrassent la cellule, entraînant un dysfonctionnement de son métabolisme et enfin sa mort. Les conséquences de la glycation des protéines sont multiples car elles perdent certaines de leurs propriétés. La glycation altère l'activité enzymatique par altération de l'association site actif-substrat, de la conformation de l'enzyme avec phénomène de réticulation, par perte des propriétés mécaniques.... (**Rousselot et al., 2004**).

Expérimentalement, la consommation d'un régime restreint en AGE prévient des maladies qu'un régime riche en AGE provoque et qui sont les maladies vasculaires et rénales, l'athérosclérose, le diabète de type 1 et 2 (**Fournet, 2016**). Un régime pauvre en AGE améliore la sensibilité à l'insuline, accélère la cicatrisation et augmente l'espérance de vie dans les mêmes proportions que la restriction calorique. Pour cela les experts conseillent d'éviter les cuissons à température élevée, les aliments très riches en protéines et en graisses solides, les produits laitiers entiers comme les fromages, les aliments et boissons sucrés, les aliments ultra-transformés, les produits grillés et les produits céréaliers chauffés riches en AGE (**Sakasai-Sakai et al., 2019**).

La glycation des protéines se fait en plusieurs étapes avec formation de molécules intermédiaires. Ces molécules intermédiaires sont très réactives et sont à l'origine d'un stress carbonyle qui peut

amplifier un syndrome inflammatoire et de stress oxydant. Ce terme de stress carbonylé englobe les effets délétères des molécules carbonylées ou dicarbonylées (glyoxal, méthylglyoxal ainsi que la 3-désoxyglucosone et la CML) qui ont tendance à s'accumuler dans le corps lors d'un diabète ou d'une insuffisance rénale.

De plus, les produits intermédiaires de glycation jouent un rôle majeur dans la propagation de la réaction de glycation. En effet, une fois libérés, ils vont pouvoir se fixer à d'autres protéines assurant la dispersion de la glycation et générant de nouveaux composés plus complexes (**Fournet, 2016**).

Les protéines glyquées s'accumulent provoquant l'épaississement irréversible de la paroi vasculaire. Au sein des tissus, la glycation est à l'origine d'agrégats protéiques dus à des liaisons qui opèrent par des mécanismes distincts. Le premier mécanisme est la formation de liaisons covalentes entre produits terminaux de glycation. Le deuxième mécanisme est l'oxydation des groupements soufrés (groupements sulfhydriles) en ponts disulfures qui forment des liaisons entre protéines. La glycation peut également générer la formation de nouveaux groupements réactifs au sein d'une protéine, permettant l'agrégation protéique (**Dobi, 2019**).

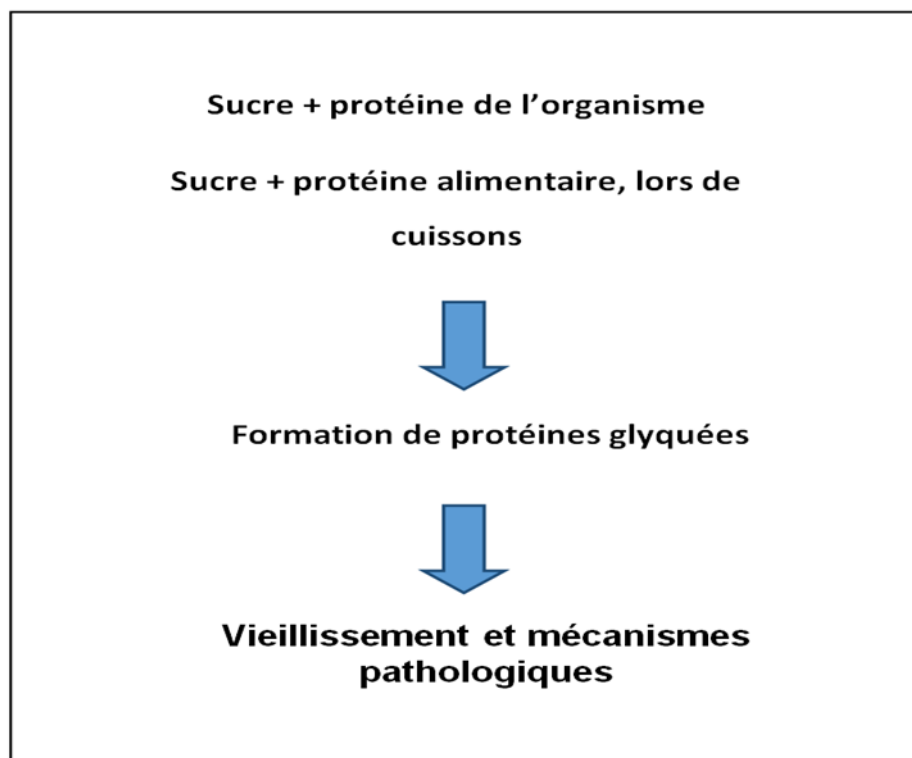


Figure 4. Le mécanisme simplifié du phénomène de glycation (**Semba et al., 2009**).

C'est le cas des protéines plasmatiques qui forment des agrégats protéiques au niveau de la membrane basale. Ce dernier mécanisme favorise notamment la formation de liaisons croisées au niveau de la paroi vasculaire entre les AGE, le collagène et diverses molécules telles que l'albumine, les immunoglobulines G ou encore les LDL. L'ensemble de ces modes de liaison reliant différentes molécules entre elles, sont des liaisons que l'on appelle cross-links. Ces liaisons permettent la réticulation des protéines ou cross-linking (leur assemblage), un phénomène qui a lieu au sein de la matrice extracellulaire et qui augmente ainsi considérablement la rigidité de sa structure. Ensuite, la glycation peut provoquer une inhibition des effets biologiques de certaines protéines, c'est le cas des hormones (insuline), des facteurs de croissance ainsi que des peptides à activité antibactérienne tels que le lysozyme ou la lactoferrine. La glycation participe ainsi aux mécanismes d'insulinorésistance, et de plus la glycation de l'insuline au niveau des cellules pancréatiques ou même dans le sang diminue sa capacité à maintenir l'homéostasie du glucose et à stimuler la lipogenèse (**Fournet, 2016**).

Enfin, plusieurs études ont montré que l'action de l'albumine glyquée ou même encore du méthylglyoxal (un produit intermédiaire de glycation) diminue les réponses biologiques induites par la fixation de l'insuline à son récepteur au niveau de la cellule cible. La glycation participerait aussi à la diminution de la sécrétion d'insuline. En effet, les AGE agiraient directement au niveau du pancréas et induiraient des conditions oxydantes qui participeraient à des dysfonctionnements et à la mort de cellules bêta, les cellules productrices d'insuline. Tous ces éléments participent alors au maintien de l'hyperglycémie chronique du diabétique de type 2, qui entraîne à son tour, la synthèse croissante de protéines glyquées pathologiques (Figure 5). De nombreuses enzymes sont cibles de glycation, ce qui n'est pas sans conséquences sur l'organisme. On peut citer la paraoxonase, une enzyme plasmatique associée aux HDL (high-density lipoprotein) qui prévient l'oxydation des LDL et qui neutralise les phospholipides oxydés. Son activité s'opposant à la formation de la plaque athéromateuse est inhibée lors de sa glycation, favorisant ainsi une hypertension ou même des accidents vasculaires thrombotiques. La glycation inhibe aussi l'activité d'enzymes aminotransférases telles que l'ALAT (alanine aminotransférase) ou encore l'ASAT (l'aspartate aminotransférase) ... De plus, la glycation enzymatique va diminuer le fonctionnement de processus physiologiques antioxydants. Cela provient d'abord de la glycation d'enzymes

antioxydantes telles que la cuivre/zinc-superoxyde dismutase. De plus, une autre enzyme glyquée, la glutathion réductase produit une quantité moins importante en glutathion intracellulaire qui est une molécule antioxydante et détoxifiante majeure (Tessier et al., 2012).

Les produits glyqués sont susceptibles de réagir avec les groupements aminés des nucléotides. Ces modifications peuvent provoquer des coupures au sein du brin d'ADN ou des mutations aboutissant à des protéines anormales. La glycation de l'ADN participerait à des dysfonctionnements associés au vieillissement. Par exemple, l'exposition in vitro de fibroblastes cutanés au méthylglyoxal ou au glyoxal a mis en évidence une diminution de la croissance cellulaire en lien avec la formation de cross-links ADN-protéines et avec la rupture de l'ADN. Par ailleurs, la glycation de l'ADN pourrait participer aux embryopathies diabétiques (Morin et al., 2019).

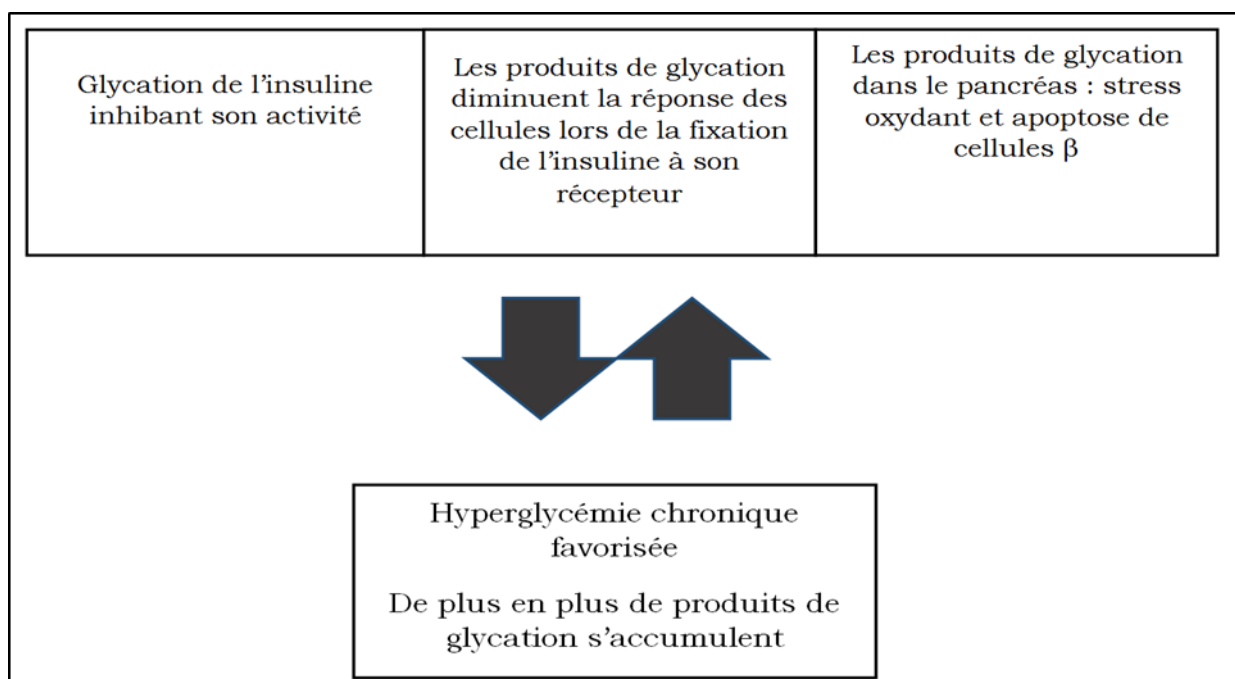


Figure 5 : Maintien de l'hyperglycémie chronique par la glycation lors du diabète de type 2 (Fournet, 2016).

Les immunoglobulines (ou anticorps) sont parmi les protéines les plus concernées par la glycation. Certaines classes d'immunoglobulines sont plus touchées que d'autres. En effet, la glycation des IgM est deux fois plus importante que celle des IgG, en raison d'une composition différente en acides aminés. La glycation des IgG entraîne une diminution de leur efficacité par l'atteinte de la

fonction du fragment Fc par exemple concernant l'activation du complément (**Fournet, 2016**). Les LDL glyquées sont particulièrement retrouvées chez le patient diabétique. Leur glycation est souvent accompagnée d'une oxydation qui contribue à l'accumulation de LDL oxydées pro-athérogènes dans le sang. Cette fixation de résidus glucidiques diminue la reconnaissance des LDL par leurs récepteurs habituels. De ce fait, les macrophages fixent ces LDL glyquées via leurs récepteurs MSR (macrophage scavenger receptors) et se différencient en cellules spumeuses, cellules qui participent au développement de la plaque d'athérome. De plus, la modification des LDL causée par leur glycation, donne à ces lipoprotéines un caractère immunogène qui conditionne leur accumulation dans le plasma par la formation de complexes immuns. Par ailleurs, les HDL sont aussi les cibles de la glycation. L'efflux bénéfique du cholestérol des tissus vers le foie est donc susceptible d'être diminué (**Gautier et al., 2010**).

5.5 Stress oxydant

Le stress oxydatif (SO) est une situation de perturbation du statut oxydatif intracellulaire, où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques, situation que les chercheurs impliquent dans la plupart des maladies humaines. Il est défini comme un déséquilibre ou la balance négative entre une production accrue d'espèces oxydantes (molécules toxiques), telles que les radicaux libres (RL) et leurs précurseurs souvent appelés espèces réactives de l'oxygène (ERO), et les peroxydes et leur élimination par les systèmes protectifs des défenses antioxydantes (**Malardé, 2014**). Le stress oxydatif peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents prooxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une diminution de la capacité de défense antioxydante suite à une exposition environnementale à des facteurs prooxydants tels que la pollution, le tabagisme, consommation excessive d'alcool, pesticides, ozone, amiante, métaux et produits toxiques, médicaments, prise de pilule contraceptive, rayons ultraviolets, exposition excessive au soleil ou à des radiations sans protection suffisante, la pratique du sport de haut niveau et l'inflammation chronique. Aussi une alimentation pauvre en fruits et légumes où se trouve la majeure partie des antioxydants nécessaires (vitamines C et E, caroténoïdes, polyphénols...) favorise une baisse de la capacité antioxydante. Plusieurs études portées sur l'homme et l'animal ont montré que la sous ou suralimentation affecte

profondément la réponse immunitaire et le stress oxydatif. Un nombre important a pu décrire les anomalies métaboliques liées à une telle consommation (**Favier, 2003**).

Dans les circonstances quotidiennes normales, les ERO ou radicaux libres sont produits en permanence en faible quantité au cours des réactions énergétiques du métabolisme qui se réalisent couramment dans la cellule au niveau des mitochondries et des peroxysomes, comme les médiateurs tissulaires ou les résidus des réactions énergétiques ou de défense. Cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense, leur durée de vie est très courte (quelques millisecondes voir quelque nanosecondes), et la balance antioxydants/prooxydants est en équilibre (Figure 6). Un excès d'espèces réactives mal maîtrisé favorisera l'apparition de nombreuses maladies et états dégénératifs; vieillissement accéléré, cancers, diabète, arthrite rhumatoïde, maladies cardiovasculaires (**Favier, 2003; Ghalem Meriem, 2014**). 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 qui sera à l'origine des pathologies (Figure 7). Le rôle des antioxydants ou « Anti-oxygènes » dits piègeurs des RL est capable de réduire et bloquer les réactions d'oxydation des substances biologiques. Pour cela notre organisme, dispose d'un réseau immense d'antioxydants ou de défense qui sont soit endogènes (synthétiser au sein de l'organisme) soit exogènes (doivent être apportés par le biais de l'alimentation). Il s'instaure ainsi dans l'organisme un équilibre entre le nombre d'attaques radicalaires déclenchées et la quantité d'antioxydants disponibles qui les neutralisera. Dans certains cas (maladies, vieillesse, exposition excessive aux radicaux libres...), l'équilibre est rompu et le corps est débordé (**Malardé, 2014**).

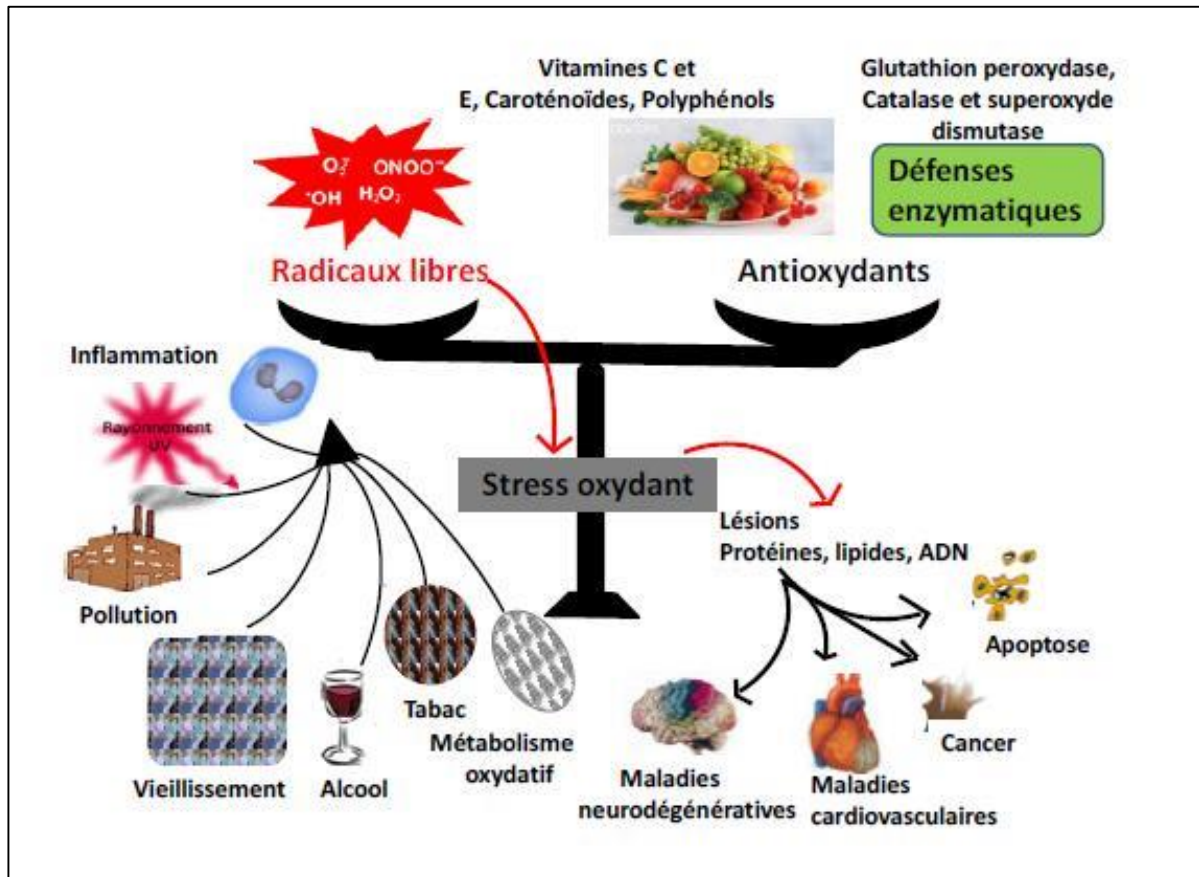


Figure 6: Origine et équilibre oxydants/antioxydants (Jolivel, 2013).

On distingue deux types d'antioxydants naturels, ceux endogènes de nature enzymatique et exogènes de nature non enzymatique. Les antioxydants endogènes, comprend la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx), la glutathion réductase (GSH) et la glutathion-S-transférase (GST) (Mateen et al., 2016). La 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).

Les antioxydants exogènes sont le plus souvent apportés par l'alimentation, tels que la vitamine E, les flavonoïdes et les caroténoïdes, la vitamine A, le glutathion, l'acide urique et l'acide ascorbique. Aussi certains oligoéléments sont essentiels pour le fonctionnement des antioxydants comme le cuivre (Cu) et le zinc cofacteurs essentiels pour la SOD, le sélénium indispensable dans le maintien des défenses antioxydantes par sa présence dans le site actif des GPx sélénodépendantes et à l'activité biologique antiradicalaire des sélénoprotéines (Buldak et al., 2014).

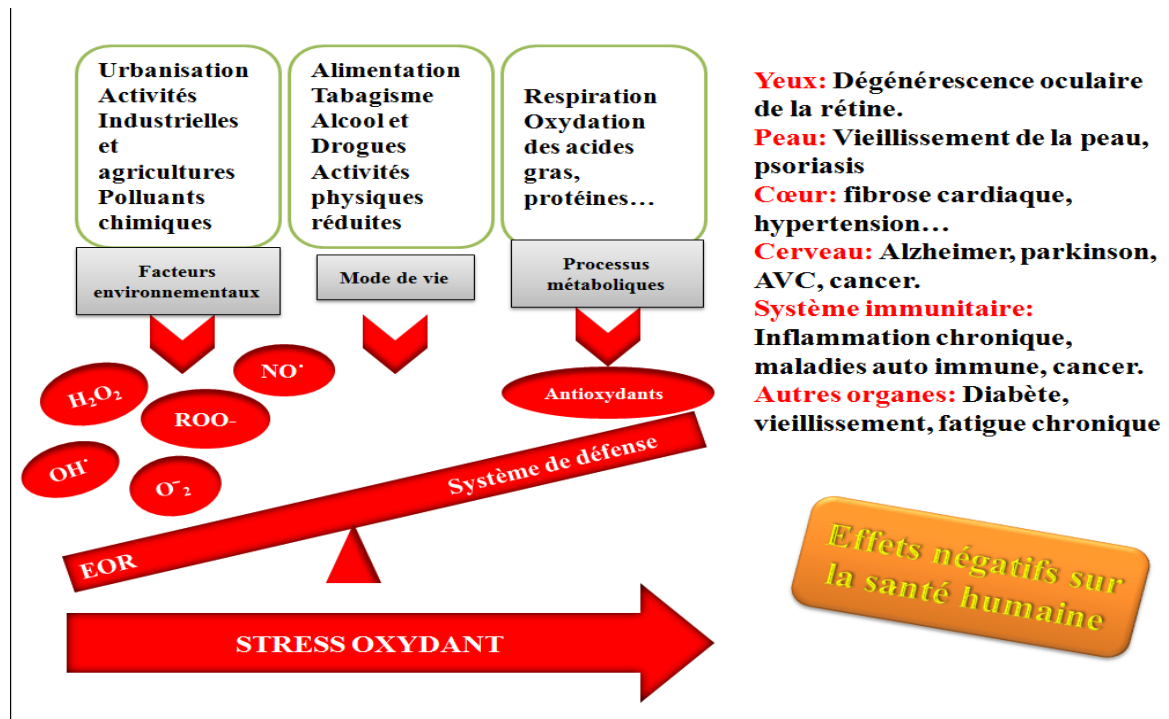


Figure 7: Principaux facteurs et protagonistes dans le développement du stress oxydatif ainsi que les résultats négatifs potentiels sur la santé humaine (Ghanotakis et Giardi, 2011).

Les polyphénols et le Coenzyme Q10 sont aussi des antioxydants. Lorsque il y a production excessive des radicaux libres, où les défenses antioxydantes sont épuisées ou dépassées par les ERO, la cellule ne peut plus faire face à leur accumulation, l'homéostasie redox est alors déséquilibré et les cellules deviennent vulnérables aux attaques radicalaires incontrôlables, avec comme conséquence installation du stress oxydatif associé à des lésions directes avec des dégâts et dommages oxydatifs souvent irréversibles au niveau des molécules et composantes cellulaires, des macromolécules biologiques; protéines, carbohydrates, lipides (y compris les phospholipides), et de l'ADN, avec comme conséquence la destruction de protéines, l'apparition de cassures au sein de l'ADN et l'altération de la membrane cellulaire via l'induction de phénomènes de peroxydation lipidique, et se propage aux organes. 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 (Durackova et al., 2008).

Les marqueurs biologiques du stress oxydatif peuvent être classés comme des molécules qui sont modifiés par des interactions avec les ERO dans le microenvironnement cellulaire; et des molécules du système antioxydant qui changent en réponse à une augmentation du stress redox. Les espèces réactives de l'oxygène sont souvent les responsables de nombreux processus délétères. Il est aujourd'hui reconnu que les ERO (et en particulier H₂O₂) jouent un rôle essentiel dans l'activation de différents mécanismes cellulaires en modifiant le potentiel redox de la cellule (**Favier, 2003**). Cependant, ces ROS sont des intermédiaires nécessaires dans les fonctionnements cellulaires, notamment dans les réactions enzymatiques. Ils sont générés dans de nombreuses réactions essentielles à la vie comme l'activité des leucocytes, l'activation de gènes impliqués dans la réponse immunitaire, le contrôle de la tonicité du muscle, la prolifération cellulaire, la différenciation ou bien l'apoptose, l'induction de l'expression de certains gènes relatifs aux activités antioxydantes et l'homéostasie redox (**Lecarpentier, 2012**).

Les espèces radicalaires sont principalement représentées par les ERO comprennent, l'anion superoxyde (O₂•⁻), l'oxygène singulet (¹O₂), le monoxyde d'azote (NO), le radical hydroxyle (OH•), le peroxy-nitrite (ONOO), des radicaux alcoxy (RO•) et peroxy (ROO•), le monoxyde d'azote (NO•) et l'anion peroxy-nitrite (ONOO⁻), ou encore le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) qui 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 (Figure 8). D'autres espèces radicalaires sont encore à considérer, à savoir les espèces réactives de l'azote (RNS) comme les cation nitrosomium (NO⁺), l'anion nitroxyl (NO⁻) ou encore le peroxy-nitrite (ONOO⁻) proviennent principalement de l'oxydation enzymatique de l'arginine par l'oxyde nitrique synthase (NOS) (**Finaud et al., 2006**). Les lipides sont des cibles sensibles à l'oxydation en raison de leur structure moléculaire abondante avec des doubles liaisons réactives. 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 étudiées 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. 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, 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 (**Savini et al., 2013**). 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. Ces modifications s'accumulent avec l'âge dans de nombreux tissus et altèrent la fonction des organes (**Bolea, 2019**).

Les protéines oxydées deviennent 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. L'oxydation et la glycation des LDL et des phospholipides jouent un rôle central dans la pathogenèse de l'athérosclérose. 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 (foam cells) (**Savini et al., 2013**).

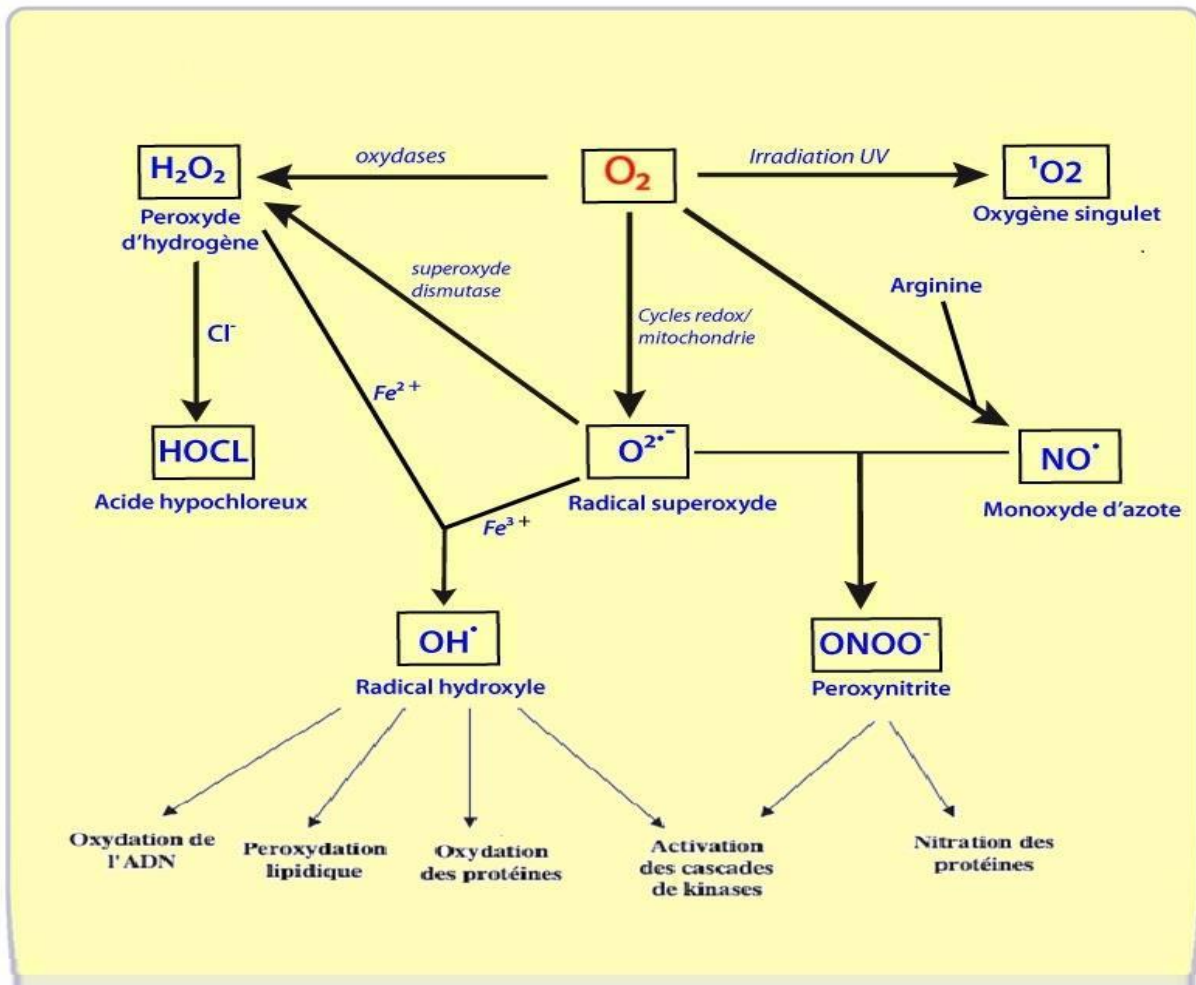


Figure 8 Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie (Favier, 2003).

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 sélectine endothéliale (E-sélectine). Le stress oxydatif est un mécanisme possible qui sous-tend le développement du diabète et des maladies cardiovasculaires. Un excès de ROS peut nuire à des protéines, des lipides, des acides nucléiques et causer des dommages aux cellules et même la mort (Figure 9).

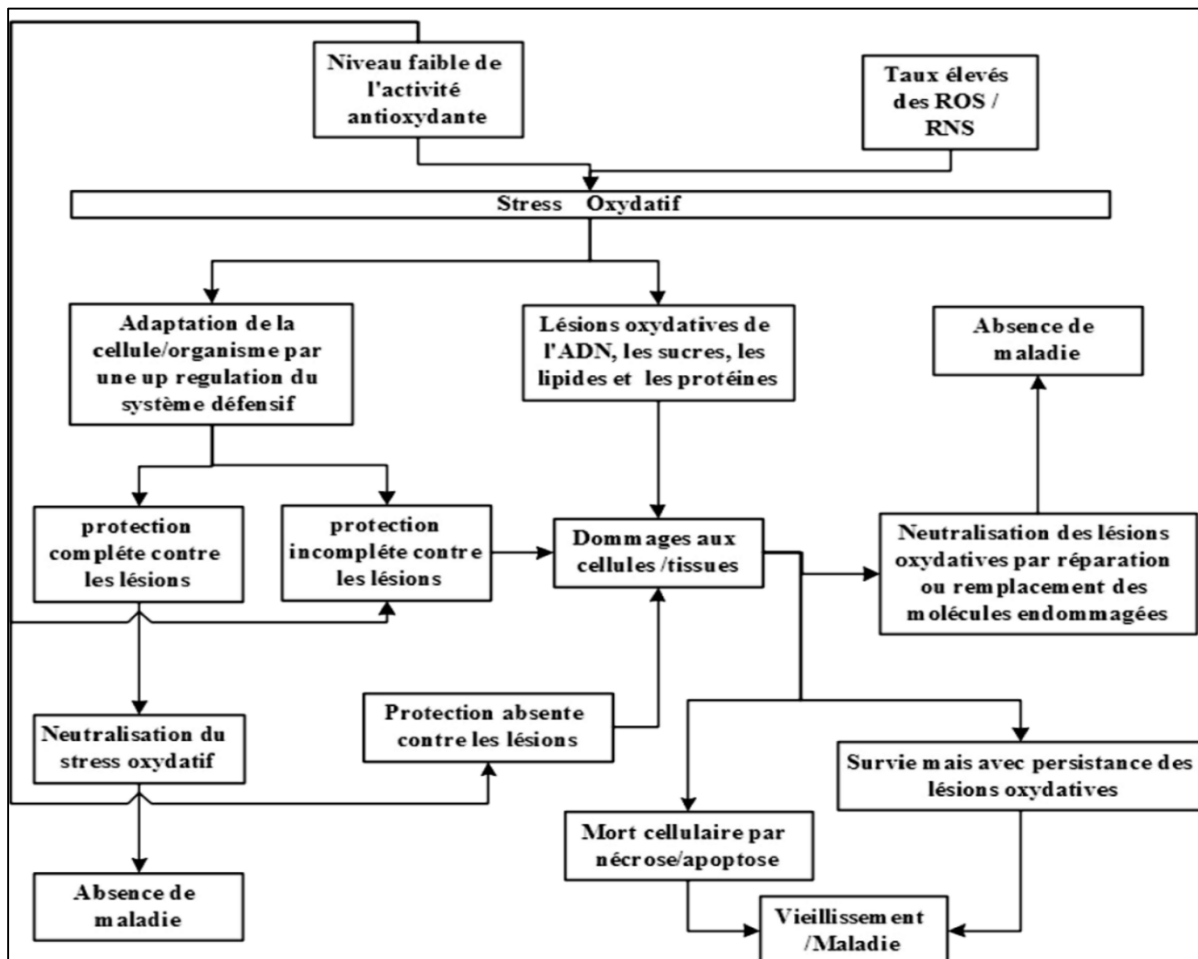


Figure 9: Espèces réactives, dommage oxydatif et réponses cellulaires au stress oxydatif (Kohen et Nyska, 2002).

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 comme mutation, carcinogénèse, malformation des fœtus, dépôt de protéines anormales, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt de lipides oxydés et immunosuppression (Favier, 2003).

Ainsi, 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. De plus, 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) (**Mateen et al., 2016**).

5.6 Obésité et stress oxydatif

Le stress oxydatif pourrait jouer un rôle causal dans le développement de l'obésité. En effet, des études suggèrent que le stress oxydatif peut causer l'obésité par la prolifération des pré-adipocytes et augmentation de la taille des adipocytes différenciés (**Lee et al., 2014 ; Wang, 2018**). 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. L'accumulation de graisse viscérale est particulièrement importante dans le développement des maladies cardiovasculaires. 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 (**Farnier, 2007**).

Une accumulation élevée de tissu adipeux est associée à une réaction inflammatoire induisant la résistance à l'insuline et des troubles cardiovasculaires (**Gelsing 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. 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. Les cytokines anti-inflammatoires telles que l'adiponectine qui paradoxalement réduit l'obésité ainsi que l'interleukine (IL) -10 sont produites dans le TAV (**Maury et Brichard, 2010**).

Chez les individus souffrant d'obésité, le tissu adipeux exprime l'oxyde nitrique (NO) (**Elizalde et**

al., 2000), et présente une expression altérée du NO endothélial, ce qui réduit la biodisponibilité du NO, et augmente l'exposition endothéliale de cytokines pro-inflammatoires (**Huang, 2009; Gallardo et al., 2015**). L'obésité est généralement associée à un stress oxydatif élevé, en affectant le système enzymatique antioxydant, avec diminution des activités de la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPX) et réductase (GR) et réduction du système antioxydant non enzymatique (taux en thiol réduit ou GSH, vitamines et minéraux) (**Saben et al., 2014**).

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, avec un risque de rester obèse jusqu'à l'âge adulte qui est très élevé. Les enfants obèses ont une mauvaise qualité de vie liée à la santé, un risque accru d'avoir des troubles métaboliques et des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires ainsi que des problèmes psychologiques et sociaux. 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. Les modulations épigénétiques délétères liées à l'environnement fœtal et postnatal pourraient influencer de manière significative le risque d'obésité durant l'enfance mais également à l'âge adulte. 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 (**Walley et al. 2009; Tompkins et al., 2012**).

5.7 Inflammation

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées comme les agents infectieux, substances étrangères, agent physique, lésion cyto-tissulaire post traumatique...

La réaction inflammatoire passe par différentes phases au cours desquelles les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle important. Les médiateurs de l'inflammation, libérées par de nombreuses cellules, interviennent dans le démarrage de la réaction inflammatoire. Le terme de médiateurs de l'inflammation est très général dans la mesure où il comprend aussi bien des cytokines, des endotoxines, des prostaglandines et des leucotriènes, l'histamine, des microcristaux et des formes réactives de l'oxygène (ERO) et beaucoup d'autres produits.

Selon l'origine de la réaction inflammatoire, son évolution diffère pour aboutir au même résultat final c'est-à-dire à une accumulation de polynucléaires neutrophiles au site inflammatoire et à des lésions cellulaires et tissulaires dues aux ERO et aux enzymes protéolytiques libérées par les neutrophiles activés. Si la production de ERO est trop importante et que les systèmes naturels d'épuration sont insuffisants, les cellules sont soumises à un stress oxydatif qui entretient l'état inflammatoire. D'un autre côté, un stress oxydant par augmentation de la production d'ERO et/ou par carence en micronutriments antioxydants ou cofacteurs des systèmes enzymatiques antioxydants, est fréquent au cours des syndromes inflammatoires chroniques, participant à la genèse et/ou l'entretien de l'inflammation et des lésions qui en résultent. Ceci concerne des affections aussi diverses que les maladies inflammatoires chroniques intestinales, des maladies respiratoires (asthme, mucoviscidose) ou la polyarthrite rhumatoïde. L'inflammation a été identifiée comme un facteur clé dans le développement de troubles métaboliques liés à l'obésité. Le stress oxydatif et l'inflammation systémique sont également des facteurs importants dans la pathogenèse des maladies liées à l'obésité, y compris l'athérosclérose, l'insulinorésistance, le diabète de type 2 et le cancer. Ainsi, l'obésité est considérée comme un état d'inflammation chronique (**Zagotta et al., 2015**). L'augmentation du stress oxydatif associé à l'obésité est probablement due à la présence excessive de tissu adipeux, parce que les adipocytes et les pré-adipocytes ont été identifiés en tant que source de cytokines pro-inflammatoires, y compris le TNF- α , IL-1 et IL-6 (Figure 10). Les cytokines sont des stimulateurs puissants de la production d'oxygène réactif et de l'azote par les monocytes et les macrophages. Par conséquent, une augmentation de la concentration des cytokines pourrait être responsable de l'augmentation du stress oxydatif. Le TNF- α inhibe également l'activité de la protéine C réactive (PCR), ce qui augmente l'interaction des électrons avec l'oxygène pour produire l'anion superoxyde. Le tissu adipeux a également la capacité de

sécrétion de l'angiotensine II, ce qui stimule l'activité de l'adénine dinucléotide phosphate nicotinamide (NADPH) oxydase. La NADPH oxydase comprend la principale voie pour la production de ROS dans les adipocytes (**Goulaouic 2009**).

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 pourraient 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. La NASH est une combinaison de stéatose avec des changements nécro-inflammatoire, y compris des hépatocytes agrandis, 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-alpha) 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**).

5.7 Stéatose hépatique non alcoolique ou maladie du foie gras

Lorsque les apports de glucides sont supérieurs aux besoins, en buvant des sodas sucrés ou des jus de fruit par exemple, les stocks de glycogène dans le foie sont au complet. Le surplus est transformé en graisse, et il y a prise de poids. S'il y a régulièrement stockage d'énergie sous forme de graisse, il y a embonpoint, puis surcharge pondérale puis obésité. Il en résulte tout un ensemble de problèmes de santé, cardiovasculaires, arthrose, hypertension. S'il y a régulièrement hyperglycémie, et donc production importante d'insuline, d'une part le pancréas "fatigue" et d'autre part il apparaît une insulino-résistance et apparition du diabète de type 2 (**Legentil, 2018**).

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 pourraient également provoquer la peroxydation lipidique, la dysfonction mitochondriale et la production de cytokines. 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).

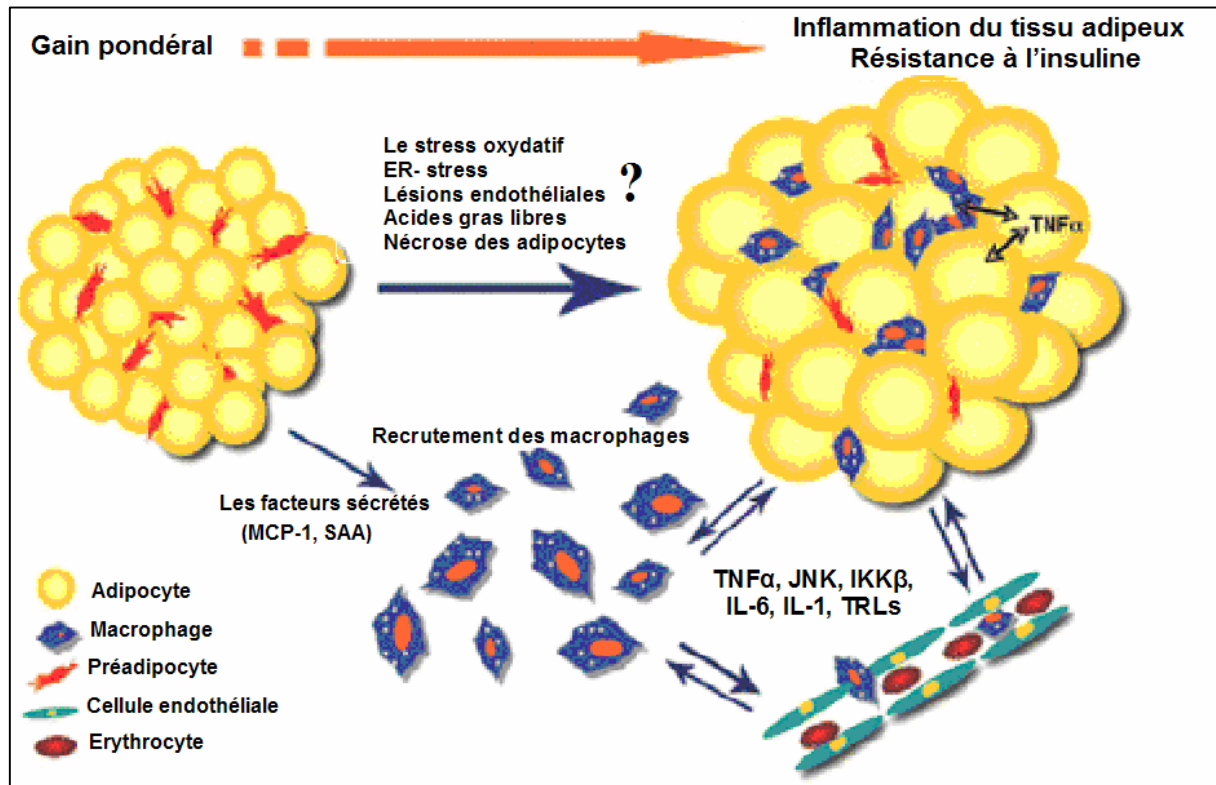


Figure 10: Anomalies des adipocytes dans l'obésité et rôle pro-athérogènes de l'adiposité (Sanz et al., 2008).

L'insulinorésistance conduit au diabète, et à un risque accru de foie gras et de stéatose hépatique non alcoolique. Il s'agit d'une maladie, caractérisée par l'accumulation excessive de lipides dans le foie, d'où son autre nom "la maladie du foie gras", "maladie de la malbouffe" ou encore "maladie du soda". Contrairement aux autres types de sucre comme le glucose qui sont absorbés par différentes cellules du corps, le fructose est presque exclusivement décomposé par le foie pour être soit converti en énergie, soit stocké sous forme de glycogène. Cependant, le foie ne peut stocker qu'une quantité limitée de glycogène. Au-delà de cette limite, les quantités excédentaires seront transformées en graisse. La consommation de grandes quantités de sucre ajouté sous forme de fructose surcharge le foie, et conduira inévitablement à la stéatose hépatique non alcoolique. Les études ont montré que la consommation quotidienne de boissons sucrées augmente de 56% le risque de développer cette maladie. La maladie du foie gras touche 20 à 40% des adultes et 10 à 15 % des enfants dans les pays développés (Vallet-Pichard et al., 2019). Plusieurs facteurs peuvent

conduire à la NASH notamment sédentarité, excès calorique, perte de variété du microbiote intestinal. Parmi les facteurs les plus souvent accusés figurent le fructose et les glucides rapidement digérés. Le fructose entre avec le glucose dans la composition du saccharose. Fructose, glucose et saccharose sont aussi ajoutés à une myriade d'aliments ultra-transformés. Dans sa première phase, caractérisée par une accumulation de graisses dans le foie, il s'agit de maladie du foie gras non alcoolique (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), accompagnée d'une inflammation des cellules hépatiques. La NAFLD est d'autant plus insidieuse, asymptomatique et bénigne à ses débuts - hormis la fatigue - peut évoluer à des complications graves, vers une stéatose hépatique (NASH), laquelle peut progresser vers une cirrhose ou un cancer du foie, ainsi que des risques augmentés d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, etc. L'insulinorésistance est pratiquement toujours présente chez les patients ayant une NASH, et les principaux facteurs de risque en sont le surpoids et le diabète de type 2. En cause, une dégénérescence des cellules du foie et un phénomène d'inflammation, (**Raoul et al., 2018**). Un excès de sucres sous forme de soft drinks ou autres boissons sucrées favorise la formation de composés toxiques qui endommagent le foie. Le grand responsable du doigt dans le développement de la NASH est le fructose. La consommation de fructose alimentaire conduit à une production trop importante d'acide urique. Par ailleurs, une forte concentration en acide urique est souvent découverte chez les personnes qui souffrent de la NASH (**Lanthier, 2020**). Concrètement, le fructose est un inducteur de la lipogénèse au niveau du foie. La NASH commence par une simple infiltration graisseuse du foie qui est souvent liée à l'obésité mais aussi à la consommation excessive de fructose chez les enfants. Plus on consomme du fructose, plus on stimule l'accumulation de graisse dans le foie. Le fructose est à ce titre comparable à l'alcool, à la différence près que l'on y est exposé dès les premières années de la vie. Les chercheurs plaident donc pour que des efforts soient faits avec des modifications alimentaires indispensables et insistent sur l'importance de limiter autant que possible la consommation de sucre, de sodas, boissons sucrées chez les jeunes, adolescents et enfants et aussi d'éviter les aliments ultra-transformés à index glycémique élevé, riches en sucre, en graisses saturées et de pratiquer une activité physique régulière (**Sakasai-Sakai et al., 2019**). Les études antérieures, s'appuyant principalement sur des modèles animaux, suggèrent que le fructose alimentaire à doses élevées (toutes sources confondues) est associé à la stéato-hépatite non-alcoolique. Ces revues s'appuient principalement sur des modèles de rongeurs, dans lesquels une alimentation enrichie en fructose

entraîne une stéatose hépatique associée ou non à une inflammation. Ceci est observé chez des animaux qui développent par ailleurs une obésité et une résistance à l'insuline. Les mécanismes avancés pour soutenir l'hypothèse que le fructose joue un rôle causal dans la NAFLD sont une stimulation de la lipogenèse de novo, une induction d'un stress au niveau hépatique ou encore des altérations de la perméabilité de la barrière intestinale (**Ait Boudaoud et al., 2019**).

6 Surconsommation de sucres et pathologies

6.1 Obésité, diabète sucré et syndrome métabolique

L'obésité est reconnue universellement comme une maladie et un problème de santé publique par l'organisation mondiale de la santé chez l'adulte et chez l'enfant, du fait de sa prévalence, et de son évolution rapide dans de nombreux pays développés et les pays en transition économique, avec l'industrialisation et l'urbanisation qui amènent à une élévation du niveau de vie, entraînant des changements dans les comportements et les habitudes alimentaires. La prise de poids et l'obésité constituent une des plus graves menaces pour la santé publique surtout la graisse viscérale (répartie autour des organes) est une des complications de l'obésité et elle constitue un risque aggravé avec prévalence élevée de maladies chroniques tels que les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, les dyslipidémies, l'insuffisance coronaire, cardiaque et respiratoire, la lithiase biliaire, la pathologie ostéo-articulaire, l'inflammation, la cirrhose, ou encore certains cancers (Figure 11).(**Feillet-Coudray et al., 2019**).

L'excès calorique s'accumule sous forme de graisses dans le tissu adipeux. Situé juste sous la peau, ce tissu grasseux sert à protéger et à isoler la plus grande partie du corps, mais il sert aussi de réserves d'énergie. L'expansion du tissu adipeux peut être liée à une augmentation des cellules adipeuses soit en soit en nombre de cellules pendant l'enfance et l'adolescence; à l'âge adulte c'est l'obésité hyperplasique, soit il se dilate par l'augmentation de la taille des cellules individuelles c'est l'obésité hypertrophique. En conséquence, 75% des enfants obèses deviennent des adultes obèses et moins de 10% des enfants de poids normal développent une obésité à l'âge adulte (**Basdevant, 2006**).

L'augmentation de la masse du tissu adipeux se développe lorsque les pré-adipocytes différenciées

réintègrent le cycle cellulaire et subissent la prolifération, c'est l'adipogenèse. L'adipogenèse comprend deux étapes la prolifération des pré-adipocytes et leur différenciation en adipocytes matures. La capacité des pré-adipocytes à se différencier en adipocytes se poursuit toute la vie. Lorsque les adipocytes atteignent une taille de seuil critique, les pré-adipocytes à proximité des adipocytes répondront à un bilan énergétique positif par la prolifération et la différenciation en adipocytes pour stocker l'énergie excédentaire.

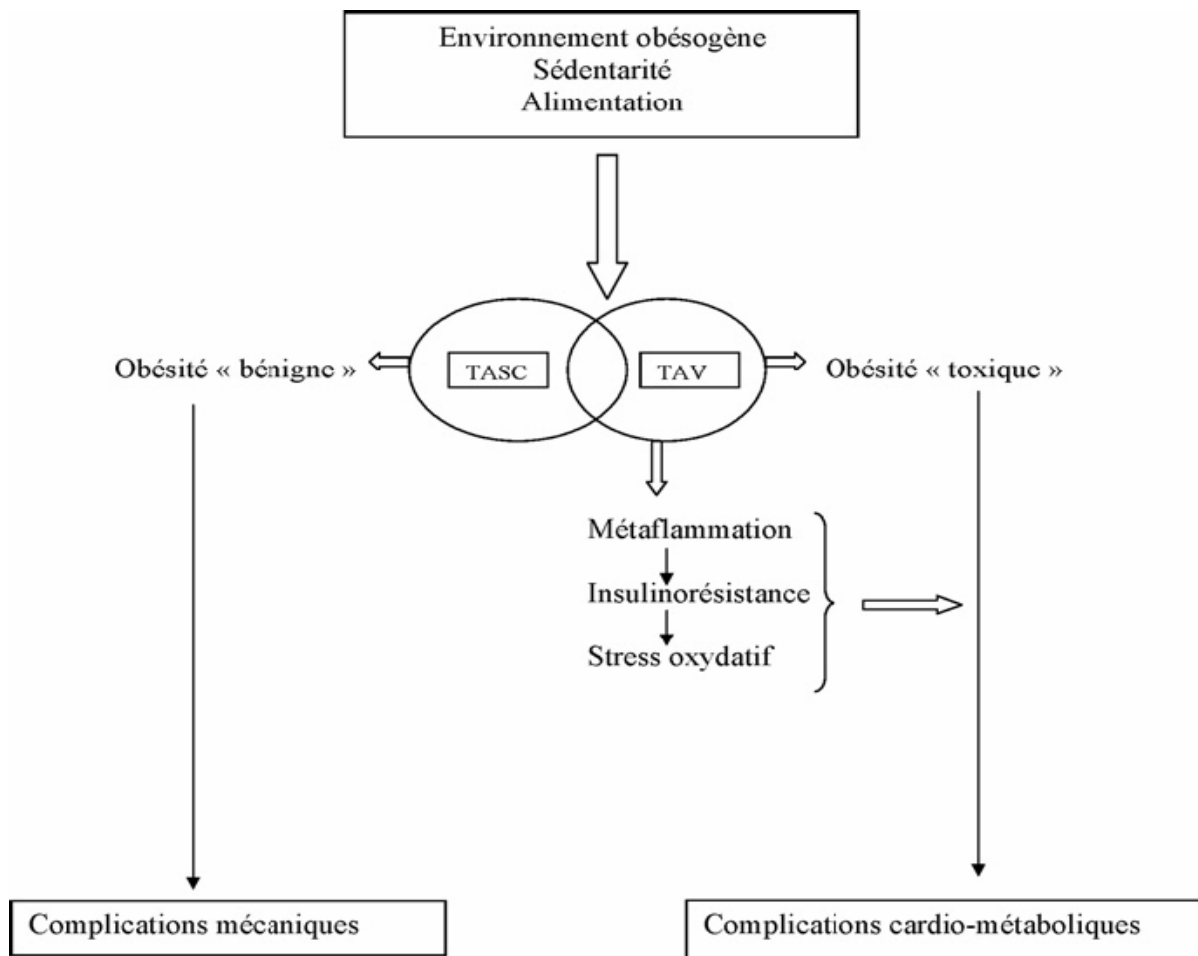


Figure 11: Effets délétères de l'excès de tissu adipeux viscéral (TAV) responsable de manifestations systématiques contrairement à l'excès de tissu adipeux sous cutané (TASC) (Schlienger et al., 2010).

Lorsque la graisse est répartie harmonieusement ou localisée sur la partie basse du corps, elle ne représente pas de risques, par contre si elle se situe au niveau du ventre, elle devient dangereuse et toxique. L'homme est en général plus enclin à avoir de la graisse abdominale, malheureusement la femme le rejoint souvent à la ménopause, la graisse localisée dans la partie basse du corps a alors

tendance à remonter sur le ventre. De façon inquiétante, l'obésité touche des personnes de plus en plus jeunes: près de 43 millions d'enfants de moins de 5 ans sont aujourd'hui en surpoids dans le monde. Au Maroc, la prévalence de l'obésité atteint 3,7% chez les hommes et 20,5% chez les femmes. En Tunisie, elle est respectivement de 7,7% et 30,2%. Le surpoids et l'obésité sont devenus un problème de santé publique qui menace l'Algérie. Selon l'Organisation mondiale de la santé, la prévalence de l'obésité chez l'adulte est de 5,2% chez les hommes et de 13,4% chez les femmes **(OMS, 2016)**. Une étude menée dans l'Est de l'Algérie sur des enfants âgés de 6 à 12 ans a rapporté une prévalence du surpoids (obésité incluse) de 23,10% dont 5,2% des enfants sont obèses **(Taleb et Agli, 2009)**.

L'alimentation occidentale, moderne est souvent qualifiée de déstructurée souvent trop grasse, trop salée, trop sucrée avec trop grande portion. Ceci conduit à la prise de poids, l'accumulation de réserves de graisses et l'obésité. Les enfants dont au moins l'un des parents a une surcharge pondérale ont plus de risque d'être obèses ou en surpoids. L'obésité est caractérisée par un état de dérégulation des réserves énergétiques résultant de l'interaction de nombreux facteurs externes ou environnementaux:

- Le mode ou style de vie, les pratiques sédentaires avec l'augmentation du manque d'activité physique en raison de la nature de plus en plus sédentaire avec l'expansion des écrans, la télévision et des jeux vidéo et aussi les nombreuses formes de travail, l'évolution des modes de transport et de l'urbanisation croissante).

- Le mode de consommation et apports énergétiques, disponibilité alimentaire, composition, textures, goûts, saveurs et charges caloriques des aliments et boissons, peuvent favoriser une surconsommation, aussi la communication autour de l'alimentation et le matraquage publicitaire ont réellement contribué au changement du comportement alimentaire des consommateurs et ceci a pour conséquence un déséquilibre entre les besoins, apports caloriques et dépenses énergétiques **(Kral et al., 2007; Fisher et Kral 2008)**.

L'obésité chez l'enfant est un véritable problème de santé publique. En effet, en 20 ans, la

prévalence a augmenté de 20% dans le monde et est devenue la pathologie pédiatrique la plus fréquente dans les pays industrialisés (Ng et al., 2014). Car, ils mangent trop par rapport à leurs besoins avec perte du contrôle des apports alimentaires et la suralimentation non compensée par des dépenses d'énergie et ils se dépensent de moins en moins, marchent peu, et passent beaucoup de temps devant les écrans, télévision et jeux vidéo, ce qui aboutit à un risque non négligeable de surpoids et d'obésité (OMS, 2011).

Un bon équilibre nutritionnel peut permettre d'intervenir non seulement en amont de l'installation de l'obésité, mais également en prévention primaire et secondaire des troubles lipidiques. L'hypernutrition chronique, riche en matières grasses et en glucides, ainsi que les acides gras saturés alimentaires élevés et les acides gras trans stimulent les voies intracellulaires, conduisant à un stress oxydatif grâce à des mécanismes biochimiques multiples, la phosphorylation oxydative, auto-oxydation du glycéraldéhyde, activation de la protéine kinase C (PKC) et des voies des polyols et d'hexosamines. Les études ont montré que l'obésité est associée à l'état redox altéré et à une augmentation du risque métabolique (Favier, 2003).

6.2 Conséquences de l'obésité chez les enfants

L'excès de lipides et de glucose postprandial circule dans le sang et est repris par le pancréas, le foie et le tissu adipeux. Les adipocytes stockent les triglycérides dans les gouttelettes lipidiques, aboutissant à une hypertrophie des adipocytes. Ces expositions en excès entraînent un dysfonctionnement cellulaire, qui se manifeste par des anomalies dans les adipokines, augmentation des acides gras libres circulants, et un état pro-inflammatoire. Ceci affecte les muscles squelettiques (accumulation de lipides, résistance périphérique à l'insuline), le muscle cardiaque (dépôts lipidiques), et la dysfonction endothéliale. L'exposition des cellules β à l'excès de nutriments favorise la résistance à l'insuline ; expose les hépatocytes à un excès de graisses et de glucides entraînant ainsi l'insulinorésistance et la stéatohépatite. L'excès du tissu adipeux est associé à des anomalies métaboliques. L'augmentation des taux d'acides gras libres circulant contribue à l'insulinorésistance en inhibant l'utilisation du glucose, la synthèse de glycogène, la glycolyse, et en favorisant la synthèse hépatique de glucose (Schlienger, 2010).

Les sujets obèses sont fréquemment caractérisés par un état de dyslipidémie, dans lequel les concentrations plasmatiques des triglycérides sont augmentées et celles des HDL cholestérol sont abaissées. Le tissu adipeux blanc a été longtemps considéré comme un simple tissu de stockage et de réserve d'énergie. Il est maintenant reconnu pour ses fonctions endocrines et ses multiples implications dans la régulation de l'homéostasie énergétique, mais aussi dans les processus immunitaires et inflammatoires locaux ou systémiques. Le tissu adipeux est un tissu hétérogène composé d'une variété de cellules: des adipocytes matures, des précurseurs adipocytaires, des cellules endothéliales, des macrophages, des vaisseaux et des nerfs, des lymphatiques, du tissu de soutien. Le tissu adipeux est un organe endocrine et paracrine d'une remarquable plasticité. Il est maintenant établi que via la sécrétion de molécules biologiquement actives, le tissu adipeux joue un rôle déterminant au sein d'un réseau complexe de communications entre organes et participe ainsi aux altérations métaboliques et aux pathologies associées à l'obésité (**Antuna-Puente et al., 2008**).

Le tissu adipeux sécrète des hormones, ainsi que d'autres molécules, rassemblées sous le terme d'adipokines qui sont impliquées dans la régulation du métabolisme énergétique ainsi que dans l'inflammation et la réponse immunitaire chez l'homme et l'animal d'expérimentation. Au cours de l'obésité, l'augmentation de la masse adipeuse modifie la production de la plupart des adipokines qui ont le rôle sur le métabolisme, qui participent favorablement au maintien de l'homéostasie énergétique (adiponectine, leptine...). Bien que les conséquences somatiques de l'obésité aient rarement une expression clinique pendant l'enfance, ces conséquences à l'âge adulte sont sérieuses. Non seulement parce que l'obésité persiste dans de nombreux cas, mais également parce que certaines des complications qui s'expriment cliniquement à l'âge adulte se constituent dès l'enfance. Une stéatose hépatique est observée chez 10 à 20 % des enfants obèses s'exprimant par une élévation modérée des transaminases (**Tounian, 2011**). Son évolution est presque toujours bénigne. Certaines complications métaboliques et vasculaires se construisent silencieusement, dès l'enfance, constituant des complications cardiovasculaires responsables d'une mortalité plus précoce et accrue chez les adultes obèses. Le syndrome métabolique se définit par l'association chez un même individu de plusieurs anomalies métaboliques prédisposant à l'apparition de maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2. Les facteurs de risques associés sont

classiquement l'obésité abdominale, une pression artérielle élevée, dyslipidémies (hypertriglycéridémie et hypo-HDL-cholestérolémie) et les troubles de tolérance au glucose. L'insulinorésistance peut être incluse dans la définition de ce syndrome qui prend alors le nom de syndrome d'insulinorésistance. Si chez l'adulte, il existe des normes simples permettant de repérer ces facteurs de risque vasculaire, ce n'est pas le cas chez l'enfant en raison de la variation avec l'âge, le sexe, la puberté, la taille, des seuils de définition pour l'hypertension artérielle, l'obésité et la dyslipidémie (**Bovet et al., 2008**). Le syndrome métabolique est présent chez l'enfant, avec l'insulinorésistance; l'intolérance au glucose; la dyslipidémie et l'hypertension artérielle (Figure 12). Un enfant obèse présente un risque accru associée à de nombreuses complications somatiques (respiratoires, mécaniques, cardiovasculaires, métaboliques) mais aussi psychologiques et sociales sévères à l'âge adulte. Lors d'une étude sur le syndrome métabolique de l'adulte, il a été suggéré qu'une obésité remontant à l'enfance était plus délétère qu'une constituée à l'âge adulte. L'asthme, notamment asthme d'effort, est plus fréquent chez l'enfant obèse, environ deux fois plus que chez les enfants minces.

Les conséquences psychologiques de l'obésité diffèrent selon la gravité de l'obésité, le moment de sa survenue et bien évidemment l'environnement et la particularité du sujet. Jusque-là réservées aux adultes, les représentations sur les enfants obèses se répandent de plus en plus : familles peu vigilantes, défavorisées, enfants manquant de dynamisme, solitaires, jouant excessivement aux jeux vidéo... Cette stigmatisation est difficile à vivre pour l'enfant avec isolement, déscolarisation, solitude, culpabilité, mauvaise estime de soi (**Chiolero et al., 2007**).

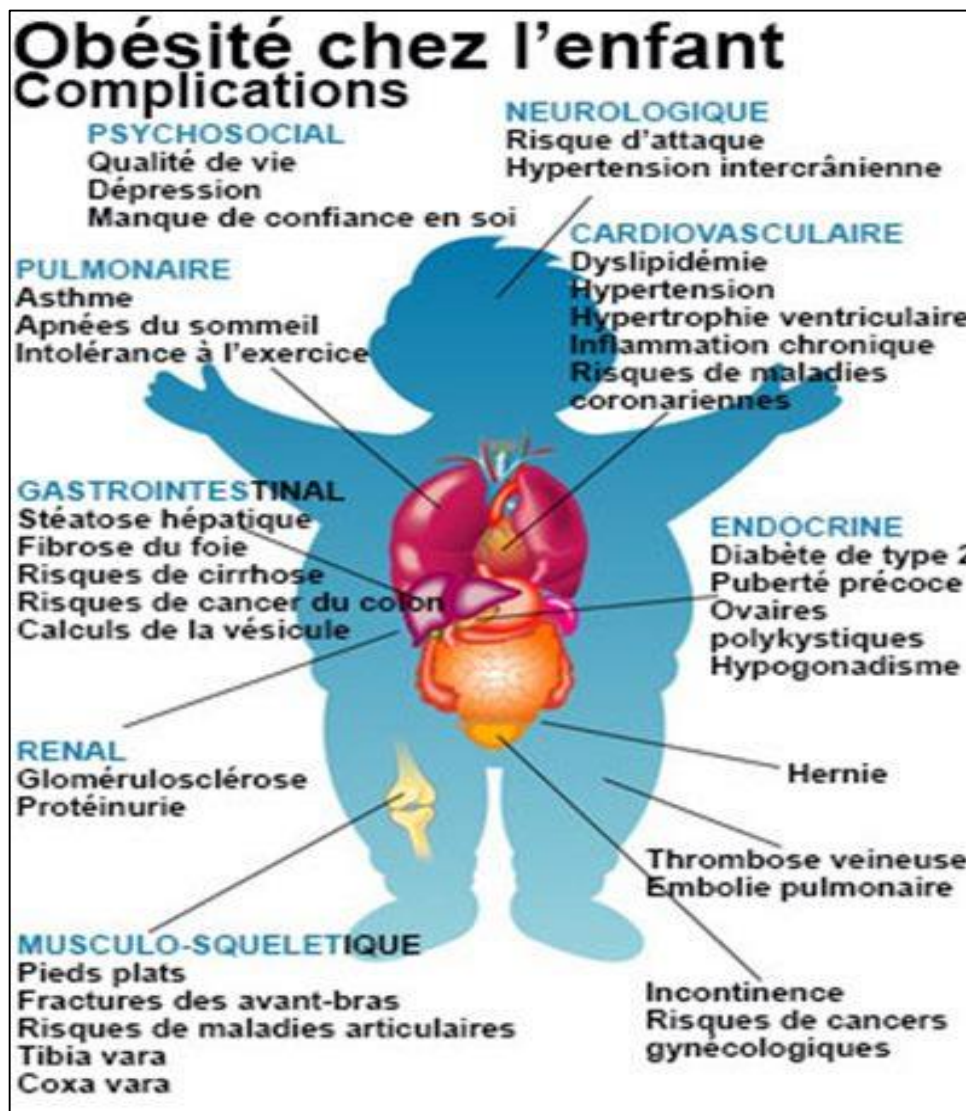


Figure 12: Complications de l'obésité chez l'enfant (Ebbeling et al, 2002).

6.3 Hypertension artérielle

La pression artérielle est composée de la pression systolique (qui correspond à la pression du cœur au moment où il pompe le sang) et de la pression diastolique (la pression entre 2 battements). L'hypertension correspond à des tensions systolique/diastolique égales ou supérieures à 14/9 cmHg (ou 140/90 mmHg). L'hypertension légère est définie comme située entre 140/90 mmHg et 160/100 mmHg. Les données d'études épidémiologiques ainsi que d'essais expérimentaux chez l'humain et l'animal, suggèrent que les sucres ajoutés, en particulier le fructose, peuvent augmenter la pression et sa variabilité ainsi que le rythme cardiaque et la demande en oxygène du myocarde, et contribuer à l'inflammation, à l'insulinorésistance. Tout comme les apports en sel ne viennent pas

surtout de la salière, la plus grande partie du sucre consommé ne vient pas du sucrier mais des aliments industriels transformés dont les boissons gazeuses et sucrées : saccharose ajouté (sodas) et glucides des fruits (jus de fruits). Ces produits sucrants sont abondamment utilisés par l'industrie alimentaire, qui les ajoute aux boissons gazeuses, aux jus de fruits, aux biscuits, aux gâteaux, aux friandises de toutes sortes d'aliments transformés. Une consommation élevée de fructose, sous forme de sucrose ou de sirop de maïs, augmente les risques de souffrir d'hypertension. Les chercheurs ont également constaté qu'il existe un parallèle entre l'hypertension et les excès d'insuline et de leptine. Ces deux hormones jouent un rôle essentiel dans les mécanismes de régulation de l'appétit et dans les réponses métaboliques du corps lors d'apports de sucres. Un déséquilibre de ces sécrétions peut générer une insulino-résistance qui perturbe inévitablement tout le métabolisme des sucres et dont les conséquences à long terme pourront déboucher sur un diabète de type 2. Lorsque les cellules développent une résistance à l'insuline, développe en parallèle une résistance au stockage du magnésium (**Masik, 2017**). C'est ainsi que l'on retrouvera des taux excessifs de magnésium dans les urines. Or une carence en magnésium entraîne stress, tension, mauvais sommeil, etc. Le magnésium entrave le relâchement musculaire des muscles striés, mais également celui des muscles lisses qui font partie intégrante des épithéliums des vaisseaux. Ainsi, la détente des parois vasculaires est difficile, ce qui occasionne une tension permanente et donc le phénomène d'hypertension. Le fructose pouvait provoquer une augmentation de la tension de 7 à 5 mmHg, alors que le sel n'entraînait qu'une augmentation que de 4 à 2 mmHg. En éliminant les sucres et les apports excédentaires de fructose, on diminue les principaux facteurs de risque que constituent l'excès d'insuline, de leptine et d'acide urique, ainsi que les éventuelles carences en magnésium (**Henri, 2011**).

6.4 Autres pathologies

La surconsommation du sucre peut entraîner de nombreuses pathologies et complications tel que: *Les maladies cardiaques* : première cause de décès dans le monde. Une cause directe entre les régimes à haute teneur en sucre et ces maladies, sont démontrés par nombreuses recherches, en entraînant plusieurs facteurs à risque comme l'obésité, HTA, pression artérielle et des niveaux élevés d'hypertriglycéridémie et d'hyperglycémie (**Di Nicolantonio et al., 2016**). La

consommation excessive des boissons sucrées, a été également associée à l'athérosclérose (accumulation des LDL) (**Seneff et al., 2011; Yang et al., 2014**).

Le cancer : peut-être causé par la consommation excessive de sucre. En premier lieu parce qu'une alimentation riche en sucre peut entraîner l'obésité, ce qui augmente considérablement le risque de cancer (**De Pergola et Silvestris, 2013**). En deuxième lieu, les régimes riches en sucre augmentent l'inflammation et peuvent également provoquer la résistance à l'insuline, deux facteurs qui augmentent le risque de cancer (**Orgel et Mittelman, 2012**).

Le vieillissement cellulaire prématuré : est accéléré par la surconsommation de sucres. Les télomères (petites structures à l'extrémité des chromosomes), agissent comme des capuchons protecteurs qui empêchent les chromosomes de se détériorer ou de fusionner ensemble. Selon le phénomène naturel irréversible avec l'âge, ils raccourcissent progressivement et entraînent le vieillissement des cellules (**Boccardi, et al., 2016**). Les mauvaises habitudes ou un mode de vie malsain, consommation de boissons sucrées ou de grandes quantités de sucre, peuvent accélérer ce processus (**Lee et al., 2014 ; Leung, et al., 2014**).

Le vieillissement prématuré de la peau : phénomène naturel qui survient avec l'âge. C'est comme le cas du vieillissement cellulaire, certains mauvais choix alimentaires peuvent accélérer ce processus et peuvent ainsi entraîner l'apparition précoce des signes visibles du vieillissement comme les rides par exemple. La réaction entre le sucre et les protéines donne naissance à des AGEs, soupçonnés de jouer un rôle clé dans le vieillissement accéléré de la peau (**Gkogkolou et Böhm, 2012**), en endommageant le collagène et l'élastine, deux protéines qui favorisent l'élasticité de la peau et qui l'aident à conserver son apparence de jeunesse. Un apport faible en glucides était associé à un meilleur aspect de la peau, par contre la consommation d'une alimentation riche en glucides raffinés et en sucre conduit à cette pathologie, en augmentant la production des AGEs (**Aragno et Mastrocola, 2017**).

Problèmes de peau et des pieds : sont causés par la consommation excessive de sucre. De plus, le sucre peut causer des inflammations provoquant eczéma, acné... La fatigue et les cernes peuvent également être causés par une consommation excessive de sucre (**Koku Aksu et al., 2011**).

La perte d'énergie : Les aliments à haute teneur en sucre entraînent un pic de glycémie, ce qui entraîne une augmentation de l'énergie. En effet, les produits chargés en sucre mais pauvres en protéines, en fibres ou en graisses entraînent une brève poussée d'énergie rapidement suivie d'une chute brutale de la glycémie avec fatigue et épuisement et manque d'énergie, c'est un signe de dépendance ou d'utilisation excessive de sucre (**O'Reilly et al., 2015**).

La dépression : peut être développée par une alimentation riche en sucre et en aliments transformés. Selon certaines recherches, consommer beaucoup d'aliments transformés, y compris les produits à forte teneur en sucre tels que les gâteaux et les boissons sucrées, peut augmenter le risque de développer une dépression (**Guo, et al., 2014; Gangwisch, et al., 2015 ; Knüppel, et al., 2017**).

La fertilité : est altérée par les sodas. Une étude américaine sur l'impact de ces boissons très sucrées (à base de sirop de maïs riche en fructose et saccharose), sur les souris, révèle que cette alimentation pourrait provoquer des problèmes de fertilité. Une consommation trop importante de sucre a rendu les organes reproducteurs moins performants (**Tricolet, 2014**).

Addiction et envie de sucre excessive : indique une dépendance aux sucres qui augmente avec la consommation de boissons sucrées (**Candy, 2017**).

Matériel et méthodes

1. Protocole expérimental

Cette étude est réalisée sur de jeunes rats Wistar (*Rattus Norvegicus Albinus*) mâles, provenant de l'animalerie de l'université de Tlemcen (Département de biologie, Faculté SNVTU). Le protocole expérimental est approuvé par le Comité d'éthique du soin expérimental des animaux à l'Université de Tlemcen en Algérie. Les animaux sont logés dans des cages à une température constante (22 ± 3 °c) et à un taux d'humidité de 60 à 70%, et maintenus à un cycle d'éclairage de 12 heures (lumière / obscurité). Tous les rats ont reçu un régime standard commercial (330 kJ / 100g) composé de 65% d'énergie sous forme de glucides, 10% d'énergie sous forme de lipides et 25% d'énergie sous forme de protéines (ONAB; Algérie).

1.1. Constitution des lots de rats

Les rats mâles, âgés de trois semaines et pesant 50 ± 5 g, ont un accès libre à l'eau et à la nourriture pendant une semaine d'acclimatation. Ces rats sont par la suite répartis au hasard en trois groupes, un groupe contrôle témoin et deux groupes expérimentaux, de poids corporel moyen égal. Le premier groupe (témoin: C, n = 20) reçoit quotidiennement de la nourriture standard (ONAB, Algérie) et de l'eau. Le deuxième groupe (CS10, n = 20) et le troisième groupe (CS30, n = 20) reçoivent le même régime standard ad libitum, de l'eau et une solution de saccharose à 10% et 30%, respectivement. Les solutions de saccharose sont présentées à température ambiante, et sont quotidiennement remplacées par des solutions fraîches. Les apports quotidiens de liquide sont mesurés en enregistrant les changements de volume dans les bouteilles. Les pertes de liquide de boisson sont estimées en plaçant des bouteilles remplies dans une cage vide. Ceci permet d'ajuster le volume réellement bu par les rats. Au début de l'expérimentation (Jour 0), tous les rats sont âgés d'un mois. Ces rats sont suivis jusqu'à l'âge adulte pendant trois mois. Le poids, la consommation alimentaire et le volume de la solution sucrée bue de chaque animal sont mesurés quotidiennement. Les sacrifices, les prélèvements de sang et d'organes et les différents dosages sont réalisés en deux temps, après un mois (Jour 30; âge des rats 2 mois) et après trois mois (Jour 90; âge des rats 4 mois).

1.2. Sacrifices et prélèvements de sang et d'organes

Après 30 et 90 jours de l'expérimentation, les rats sont anesthésiés au pentobarbital sodique (60 mg/kg de poids corporel) et sont sacrifiés après 12 h de jeune. Le sang est prélevé par ponction dans l'aorte abdominale. Une quantité du sang prélevé est récupérée dans des tubes à EDTA et l'autre partie est recueillie dans des tubes secs. Les échantillons prélevés sur tubes EDTA sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min et le plasma est récupéré. Après coagulation du sang prélevé sur tubes secs, et centrifugation à 3000 tr/min pendant 15min, le sérum est récupéré. Le plasma et le sérum sont conservés à -20° C en vue des dosages des différents paramètres biochimiques, hormonaux et des marqueurs du stress oxydatif.

Dans les tubes à EDTA et après récupération du plasma, les érythrocytes restants sont lavés avec de l'eau physiologique trois fois de suite, puis sont lysés par addition de l'eau distillée glacée et sont incubés pendant 15 min dans la glace. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 5000 tr/min pendant 5 min. Le lysat est ensuite récupéré afin de doser les marqueurs du statut redox érythrocytaire.

Après le prélèvement sanguin, le foie et le tissu adipeux viscéral sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 0,9 %, ensuite pesés. Une partie aliquote des organes est immédiatement broyée dans le tampon PBS, pH 7,4 additionné de KCl 1,15 %. L'homogénat obtenu est utilisé pour la détermination des différents paramètres biochimiques et du statut oxydant/antioxydant tissulaires. Une autre partie aliquote du tissu adipeux est homogénéisée dans le tampon PBS supplémenté de différents inhibiteurs des protéases (leupeptine, antipaine et pepstatine) afin de stopper la protéolyse intracellulaire selon le protocole de Kabbaj et al. (2003). L'homogénat obtenu est utilisé pour la mesure de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible LHS. Pour l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) adipocytaire et la triglycéride lipase hépatique (HTGL), les homogénats de tissu adipeux et de foie sont préparés dans une solution de NaCl à 0,9 % contenant de l'héparine (Sigma, St. Louis, MO, US), selon le protocole de Mathe et al. (1991).

2 Dosage des paramètres biochimiques et hormonaux

2.1 Dosage de l'insuline plasmatique

L'insuline est dosée dans le plasma en utilisant le kit rat insuline ELISA (Cat. EZRMI-13K, SIGMA, St. Louis, Missouri USA). Le kit rat insuline ELISA est basé sur une réaction immuno-enzymatique en sandwich en phase solide. Le TEST ELISA repose sur la capture simultanée de l'insuline de la part de deux anticorps monoclonaux, un immobilisé dans la microplaque, l'autre conjugué avec la peroxydase de Raifort (horseradish peroxidase, HRP). Après une période d'incubation déterminée, la séparation libre-lié s'obtient à travers un simple lavage de la phase solide. La quantité de conjugué-HRP liée est proportionnelle à la concentration d'insuline contenue dans l'échantillon. Suite à l'addition de solution substrat, l'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration d'insuline contenue dans l'échantillon. L'absorbance est lue à 450 nm. La concentration de l'insuline dans l'échantillon est calculée sur base d'une série standard préparée avec l'insuline de rat.

2.2 Détermination des teneurs en glucose plasmatique

Le glucose plasmatique est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique en présence de la glucose oxydase. Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène dont la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon (Kit SIGMA, St. Louis, MO).

2.3 Détermination des paramètres lipidiques au niveau du sérum, des lipoprotéines et des organes (le foie et le tissu adipeux).

2.4 Séparation des lipoprotéines

Les lipoprotéines totales sont isolées à partir du sérum par précipitation selon la méthode de **Burstein et al. (1970,1989)**. Cette méthode est basée sur l'utilisation des poly-anions (sulfates SO_3^-) ou acide phosphotungstique) qui en présence de cations divalents (Ca^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+}) peuvent former des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopolyanions-cations). L'utilisation du même réactif de précipitation à différentes concentrations croissantes permet de précipiter sélectivement les fractions des lipoprotéines, d'abord les VLDL ensuite les LDL et en dernier les 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 sont par la suite solubilisées grâce à au tampon citrate trisodique et NaCL.

2.3.2. Détermination des teneurs en cholestérol et en triglycérides

Le cholestérol total et les triglycérides sont dosés par des méthodes enzymatiques sur le sérum, les fractions de lipoprotéines et les homogénats des organes en utilisant les kits spécifiques de dosage (SIGMA-ALDRICH, St. Louis, MO).

3. Détermination des activités des lipases tissulaires

3.1. 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 triglycérides 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 et de gomme arabique solubilisées dans H_2O est préparée par sonication (3 fois 45 minutes). Le substrat synthétique contient l'émulsion, la solution de sérum albumine bovine (à 4% dans du tampon tris/HCl) et le sérum humain chauffé à 56°C . Une prise aliquote de substrat synthétique est incubée avec le surnageant obtenu à partir des organes (source enzymatique) dans le tampon NaCL 100 mmol/L, CaCl_2 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.

3.2. 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 12,75 10³ M⁻¹ 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.

4 Détermination du statut oxydant/antioxydant

4.1 Détermination des teneurs en anion superoxyde (O₂⁻)

La détermination des concentrations en anion superoxyde (O₂⁻) est basée sur la réduction du Nitro Bleu de tétrazolium (NBT) en monoformazan par les radicaux superoxydes selon **Auclair et Voisin, (1985)**. Le bleu de formazan est par la suite dissous en utilisant de l'hydroxyde de potassium 2M et le diméthylsulfoxyde et sa formation est suivie par spectrophotométrie.

4.2 Dosage de la vitamine C

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de **Jagota et Dani (1982)** utilisant le réactif de Folin et une gamme d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, le réactif de Folin est ajouté au surnageant. La vitamine C présente dans le surnageant 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.

4.3 Dosage de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)

Cette activité enzymatique au niveau du lysat érythrocytaire et au niveau des homogénats d'organes est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode d'Aebi (1974).

4.4 Dosage du Glutathion érythrocytaire réduit (GSH)

Le dosage du glutathion réduit (GSH) au niveau du lysat érythrocytaire et au niveau des homogénats d'organes est réalisé par la méthode colorimétrique utilisant le réactif d'Ellman (DTNB) (**Ellman, 1959**). 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), dont les concentrations sont déterminées par spectrophotométrie.

4.5 Détermination des protéines carbonylées

Les protéines carbonylées au niveau du lysat érythrocytaire et au niveau des homogénats d'organes (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4-dinitrophénylhydrazine selon la méthode de Levine et al. (1990). Le plasma ou l'homogénat d'organes est incubé à température ambiante en présence de la dinitrophénylhydrazine (DNPH). Ensuite, les protéines sont précipitées avec l'acide trichloroacétique (TCA) et lavées 3 fois par l'éthanol: éthyl acétate 1:1 (v/v) et 3 fois par le TCA. Le culot est solubilisé dans une

solution de guanidine. La concentration des groupements carbonylés est déterminée par spectrophotométrie.

4.6 Dosage du malondialdéhyde (MDA)

Le malondialdéhyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique. Ce dosage est réalisé au niveau du lysat érythrocytaire et au niveau des homogénats d'organes selon la méthode de Draper et Hadley (1990), par un traitement acide à chaud, grâce à l'utilisation de l'acide thiobarbiturique (TBA). Le lysat érythrocytaire ou l'homogénat d'organes est incubé à 100°C avec le TBA et l'acide trichloroacétique (TCA). Le TBA réagit avec les aldéhydes pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA, dont la coloration est proportionnelle à la concentration en MDA de l'échantillon.

5 Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type. Les résultats sont en premier temps testés pour la distribution normale en utilisant le test de Shapiro–Wilk. Les données qui ne sont pas distribués normalement sont transformées de façon logarithmique. Les données sont par la suite analysées en utilisant une analyse de variance (ANOVA) pour déterminer les différences entre les différents groupes de rats (C, CS10, CS30). Lorsque des changements significatifs sont observés dans les tests ANOVA, le test multiple de Tukey est appliqué pour localiser la source des différences significatives. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($P < 0,05$). La comparaison entre les moyennes au jour 30 et jour 90 dans chaque groupe de rats est effectuée par le test t Student's.

Ces calculs sont effectués par le Logiciel STATISTICA version 4.1 (StatSoft).

Résultats et Interprétation

1 Effet de la boisson sucrée sur le poids corporel, le gain pondéral et l'apport énergétique chez les rats témoins et expérimentaux (Tableau 1)

Le poids corporel et le gain pondéral présentent des variations significatives entre les différents lots de rats Wistar mâles, à j30 ainsi qu'à j90. Nos résultats montrent une augmentation significative du poids pondéral et par conséquent celle du gain pondéral chez les rats des deux lots expérimentaux, c'est-à-dire les rats recevant la solution saccharose à une concentration de 10% et 30% (CS10 et CS30, respectivement), et ceci à j30, ainsi qu'à j90. L'augmentation est plus importante lors de l'administration de la solution la plus concentrée. De même pour l'apport énergétique (kcal/j/rat), on note une augmentation significative chez le groupe expérimental recevant la boisson sucrée à 10% et hautement significative chez celui recevant la boisson sucrée à 30%.

Tableau 1: Poids corporel, gain pondéral et apport énergétique chez les rats témoins et expérimentaux

	C	CS10	CS30	P (ANOVA)
j 30				
Poids corporel final (g)	174±12,68 ^c	215,33±12,34 ^b	290,3±15,75 ^a	0,005
Gain pondéral (g)	75±8 ^c	115±11,23 ^b	187±13,44 ^a	0,006
Apport énergétique (kcal/j/rat)	78,16±7,56 ^c	128,23±12,57 ^b	182,88±13,08 ^a	0,005
j 90				
Poids corporel final (g)	269±17,98 ^c	420,70±24,71 ^b	568,72±18,31 ^a	0,004
Gain pondéral (g)	120±18,22 ^c	204±20,47 ^b	280±21,55 ^a	0,005
Apport énergétique (kcal/j/rat)	132,55±16,42 ^c	187,15±20,11 ^b	243,54±21,34 ^a	0,003

2 Effet de la boisson sucrée sur les poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux (Tableau 2)

A j30, le poids du foie est significativement augmenté chez les rats des deux groupes expérimentaux (groupe CS10 et groupe CS30) par rapport aux rats du groupe témoin. A j90, cette augmentation est plus importante chez les rats du groupe expérimental recevant la solution sucrée à 30% (groupe CS30) comparés aux autres lots.

Concernant le poids du tissu adipeux, nos résultats montrent une augmentation significative chez les rats recevant la solution sucrée à 10 % (groupe CS 10) et hautement significative chez celles recevant la solution sucrée à 30% (groupe CS30) par rapport aux rats du groupe témoins, et ceci à j30 ainsi qu'à j90.

A j30 et aussi à j90, le poids du muscle est significativement plus important chez les rats consommant la solution sucrée, avec une accentuation chez ceux consommant la solution sucrée à 30%.

A j90, le poids de l'intestin est significativement plus important chez les rats consommant la solution sucrée 10% et 30% comparés aux rats témoins.

Cependant, le poids des autres organes (cœur, cerveau, rate, reins) n'est pas affecté par la consommation de la solution sucrée chez les rats.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. C : Rats témoins (control); CS10 : Rats consommant une solution sucrée à 10%; CS30 : Rats consommant une solution sucrée à 30%.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

Tableau 2: Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

	C	CS10	CS30	P (ANOVA)
j 30				
Cœur	0,73±0,18	0,86±0,15	0,96±0,14	0,108
Cerveau	1,65±0,36	1,49±0,42	1,93±0,43	0,090
Reins	1,67±0,10	1,61±0,13	1,81±0,32	0,114
Rate	0,61±0,15	0,72±0,10	0,81±0,19	0,103
Foie	8,71±0,73 ^b	11,43±0,83 ^a	12,32±0,63 ^a	0,006
Muscle	0,78±0,20 ^c	1,54±0,12 ^b	1,99±0,15 ^a	0,001
Intestin	5,03±0,65	4,86±0,66	5,29±0,98	0,820
Tissu adipeux	0,82±0,06 ^c	2,63±0,36 ^b	3,49±0,46 ^a	0,007
j 90				
Cœur	1,45±0,14	1,56±0,15	1,62±0,16	0,240
Cerveau	2,81±0,47	2,94±0,35	2,73±0,28	0,280
Reins	2,82±0,41	2,73±0,42	2,70±0,31	0,910
Rate	1,53±0,23	1,62±0,26	1,70±0,28	0,120
Foie	15,32±1,12 ^c	18,22±1,16 ^b	22,68±1,49 ^a	0,001
Muscle	2,59±0,20 ^c	3,14±0,22 ^b	4,21±0,16 ^a	0,007
Intestin	6,22±0,34 ^b	8,52±0,35 ^a	8,70±0,32 ^a	0,010
Tissu adipeux	2,59±0,37 ^c	5,50±0,47 ^b	7,50±0,48 ^a	0,002

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. C : Rats témoins (control); CS10 : Rats consommant une solution sucrée à 10%; CS30 : Rats consommant une solution sucrée à 30%.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à P < 0,05.

3 Effet de la boisson sucrée sur les paramètres biochimiques

3.1 Teneurs plasmatiques en glucose, insuline et profil lipidique chez les rats témoins et expérimentaux (Figures 13 et 14 et Tableau A1 en annexe)

L'administration de la solution sucrée, respectivement à 10% et à 30%, induit une augmentation significative et hautement significative des teneurs sériques en glucose, en insuline et en triglycérides chez les rats expérimentaux, et ceci à j30 ainsi qu'à j90.

En ce qui concerne les teneurs en cholestérol total, nos résultats ne montrent aucune variation chez les rats recevant la solution sucrée à 10% mais une augmentation significative chez les rats recevant une solution sucrée à 30% par rapport aux témoins à j30. Cependant, à j90, on note une augmentation significative et hautement significative de ces teneurs chez les groupes CS10 et CS30, respectivement, par rapport aux témoins.

3.2 Teneurs du cholestérol au niveau des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 15 et Tableau A1 en annexe)

Nos résultats ne montrent aucune variation des teneurs en HDL-C entre les rats des différents groupes à j30. Cependant, une diminution significative est notée chez les rats du groupe CS30 à j90 comparés aux autres lots.

Les teneurs en LDL-C ne varient pas chez le groupe des rats recevant la solution sucrée à 10% (CS10), alors qu'elles sont significativement augmentées chez les rats recevant la solution sucrée à 30% (CS30), à j30. Cependant, à j90, ces teneurs présentent une augmentation significative et hautement significative chez le groupe CS10 et le groupe CS30 respectivement, comparés aux rats témoins.

3.3 Teneurs en lipides au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux (Foie et Tissu Adipeux)

3.3.1 Teneurs en lipides au niveau du foie (Figure 16, Tableau A2)

Concernant les teneurs en cholestérol et en triglycérides, nos résultats montrent une augmentation significative lors de l'administration de la solution sucrée à 10% (CS10), et hautement significative lors de l'administration de la solution sucrée à 30% (CS30) par rapport aux rats du groupe témoin, et ceci à j30 ainsi qu'à j90.

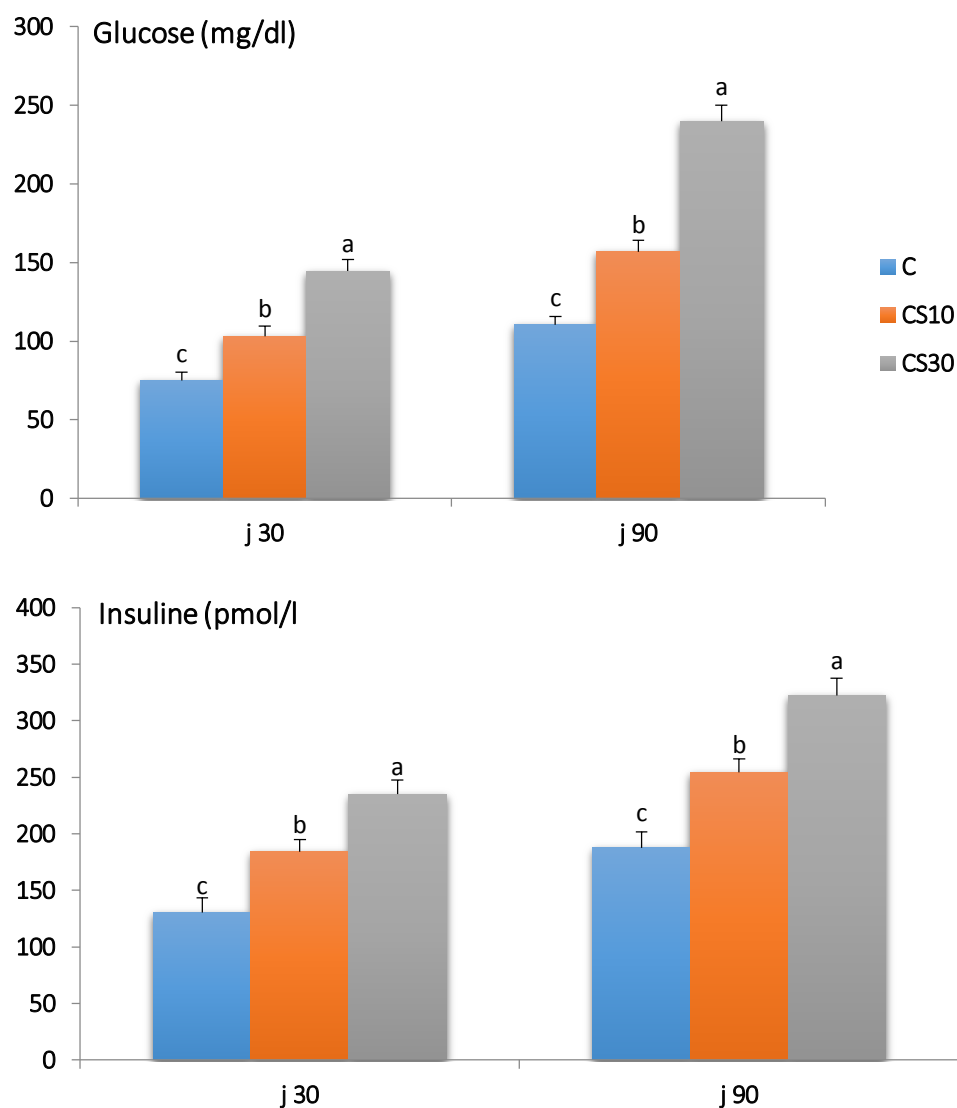


Figure 13 : Teneurs plasmatiques en glucose et en insuline chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. **C :** Rats témoins (control); **CS10 :** Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30 :** Rats consommant une solution sucrée à 30%. La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

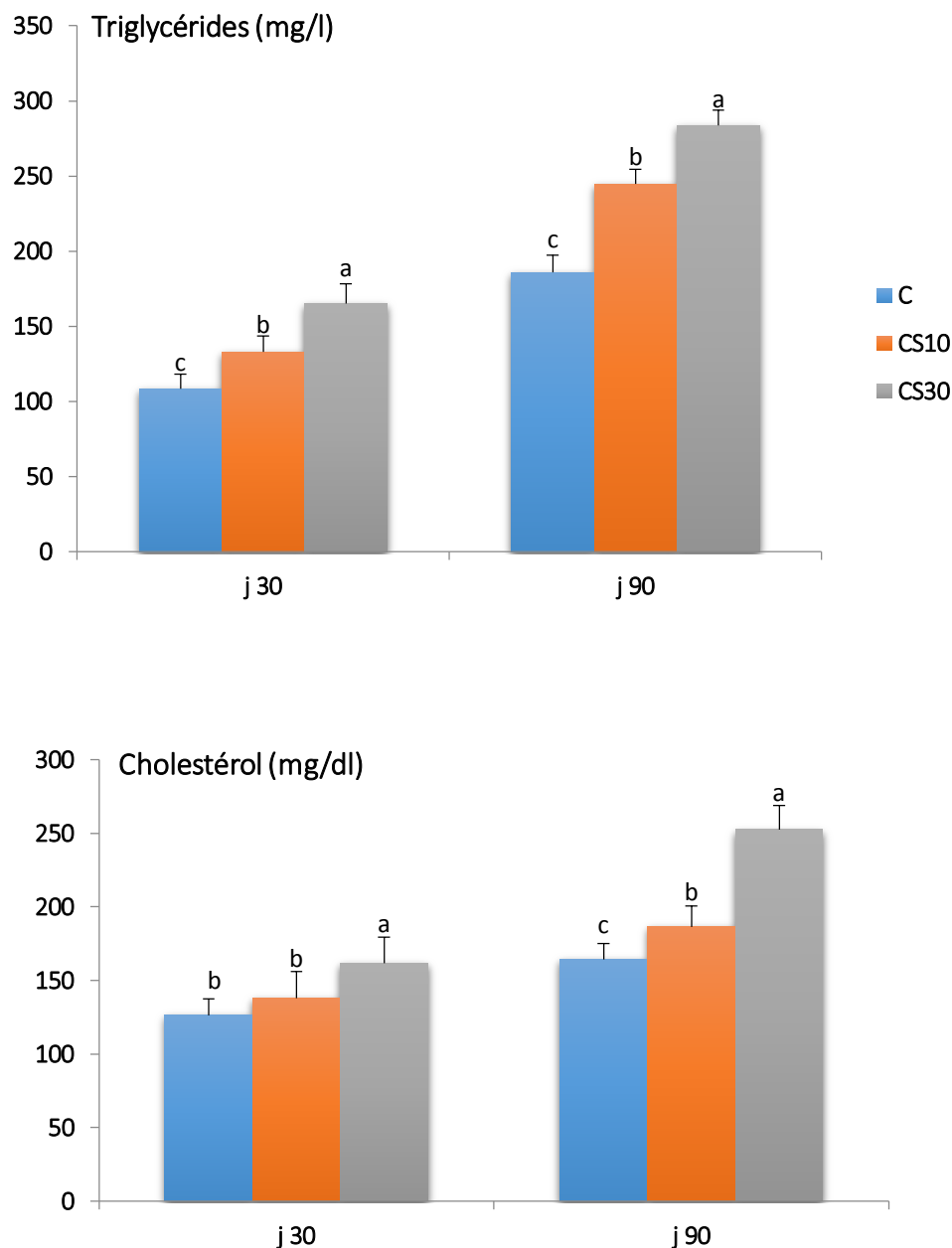


Figure 14: Teneurs plasmatiques en triglycérides et en cholestérol total des rats expérimentaux et témoins.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. C : Rats témoins (control); CS10 : Rats consommant une solution sucrée à 10%; CS30 : Rats consommant une solution sucrée à 30%.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

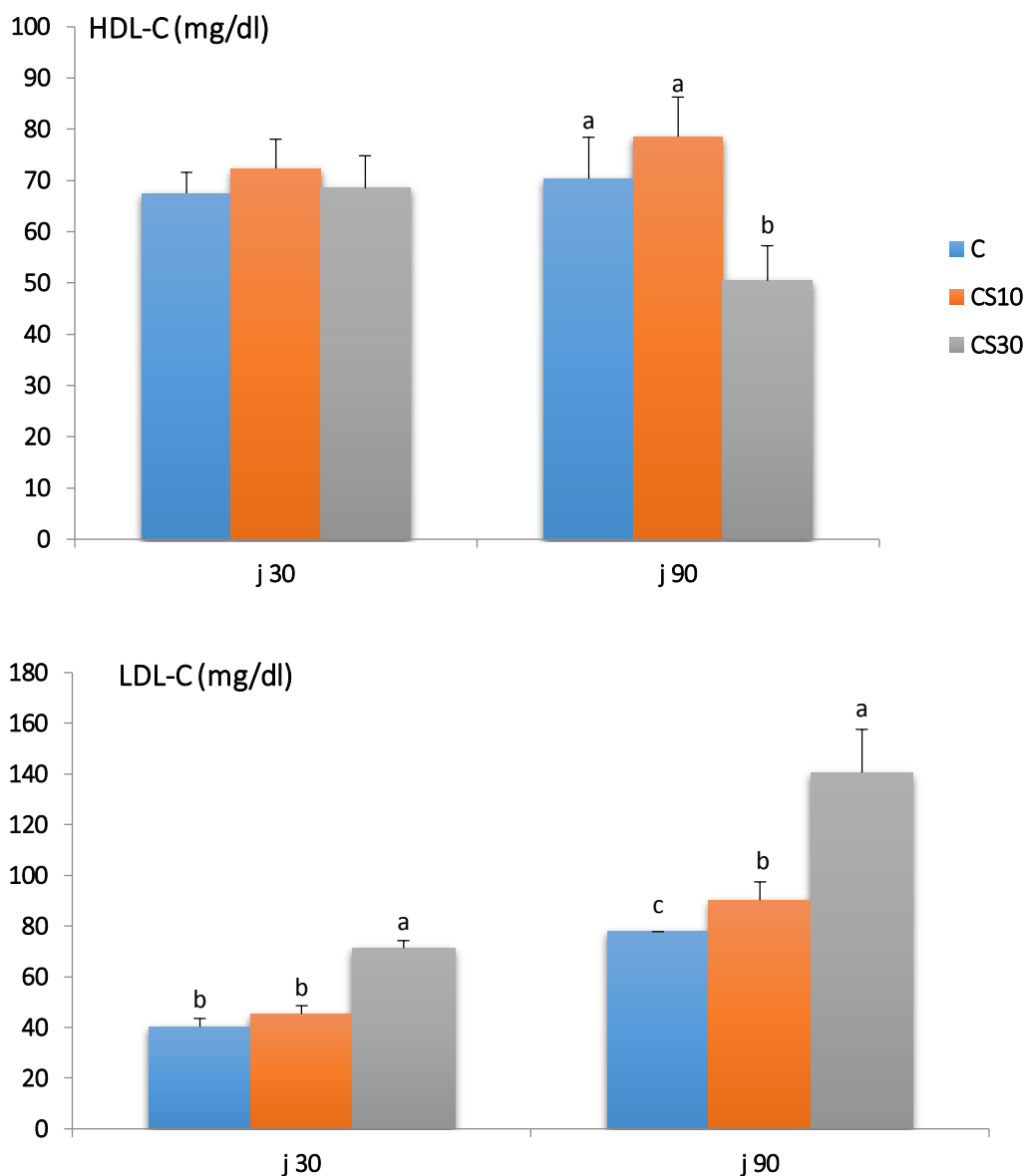


Figure 15: Teneurs du cholestérol au niveau des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. **C** : Rats témoins (control); **CS10** : Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30** : Rats consommant une solution sucrée à 30%.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

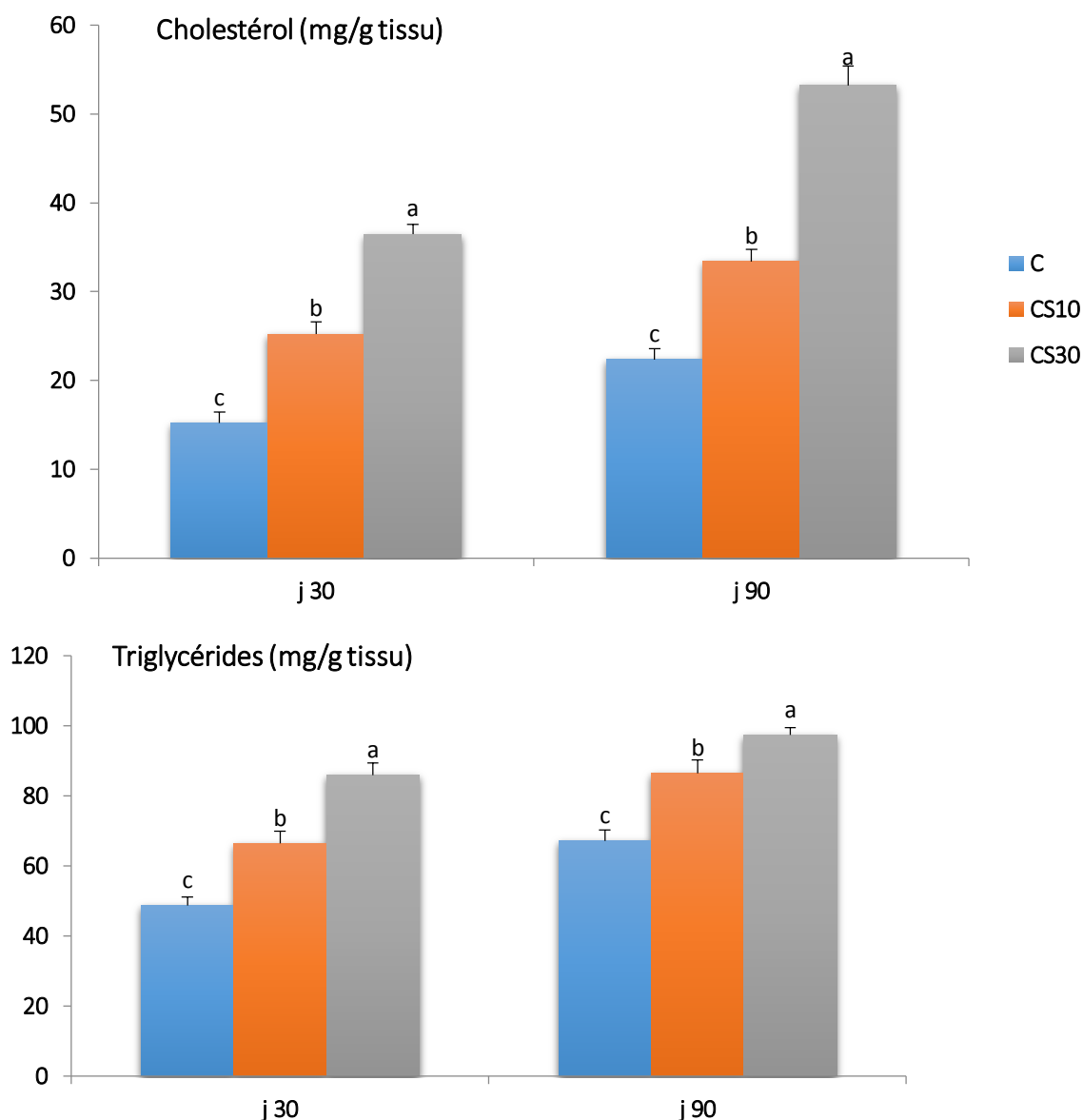


Figure 16: Teneurs en lipides au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. **C** : Rats témoins (control); **CS10** : Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30** : Rats consommant une solution sucrée à 30%.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

3.3.2 Teneurs en lipides au niveau et du tissu adipeux (Figure 17, Tableau A3)

Les teneurs en lipides (cholestérol et triglycérides) au niveau du tissu adipeux sont significativement augmentées lors de l'administration de la boisson sucrée, respectivement à 10% et à 30% de concentration, et ceci aux deux temps expérimentaux (j30 et j90). Les valeurs les plus élevées sont notées chez les rats consommant la boisson sucrée à 30%.

4 Marqueurs du statut antioxydant/oxydant

4.1 Marqueurs érythrocytaires et plasmatiques du statut antioxydant/oxydant chez les rats témoins et expérimentaux (Figures 18, 19 et 20 et Tableau A4 en annexe)

Nos résultats montrent que la consommation de la solution sucrée induit une augmentation significative et hautement significative des teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde (MDA) et en protéines carbonylées (PCAR) chez les rats des groupes expérimentaux CS10 et CS30, respectivement, par rapport aux rats témoins, et ceci à j30 ainsi qu'à j90 (Figure 18).

Les teneurs plasmatiques en anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$ Plasmatique) ne varient pas significativement entre les trois lots de rats à j30 et à j90. Cependant à j90, les teneurs érythrocytaires en $O_2^{\bullet-}$ sont significativement augmentées chez les rats buvant la solution sucrée (CS30 et CS90) comparés aux rats témoins, avec une forte valeur chez les CS30 (Figure 19).

La consommation de la solution sucrée induit une diminution significative et hautement significative des teneurs érythrocytaires en glutathion réduit (GSH) et de l'activité de la catalase chez les rats des groupes expérimentaux CS10 et CS30, respectivement, par rapport aux rats témoins, et ceci à j30 ainsi qu'à j90 (Figure 20).

La vitamine C plasmatique est aussi significativement réduite chez les rats expérimentaux (CS10 et CS30) comparés aux rats témoins. La même diminution est observée chez ceux consommant la solution sucrée à 10% et à 30%.

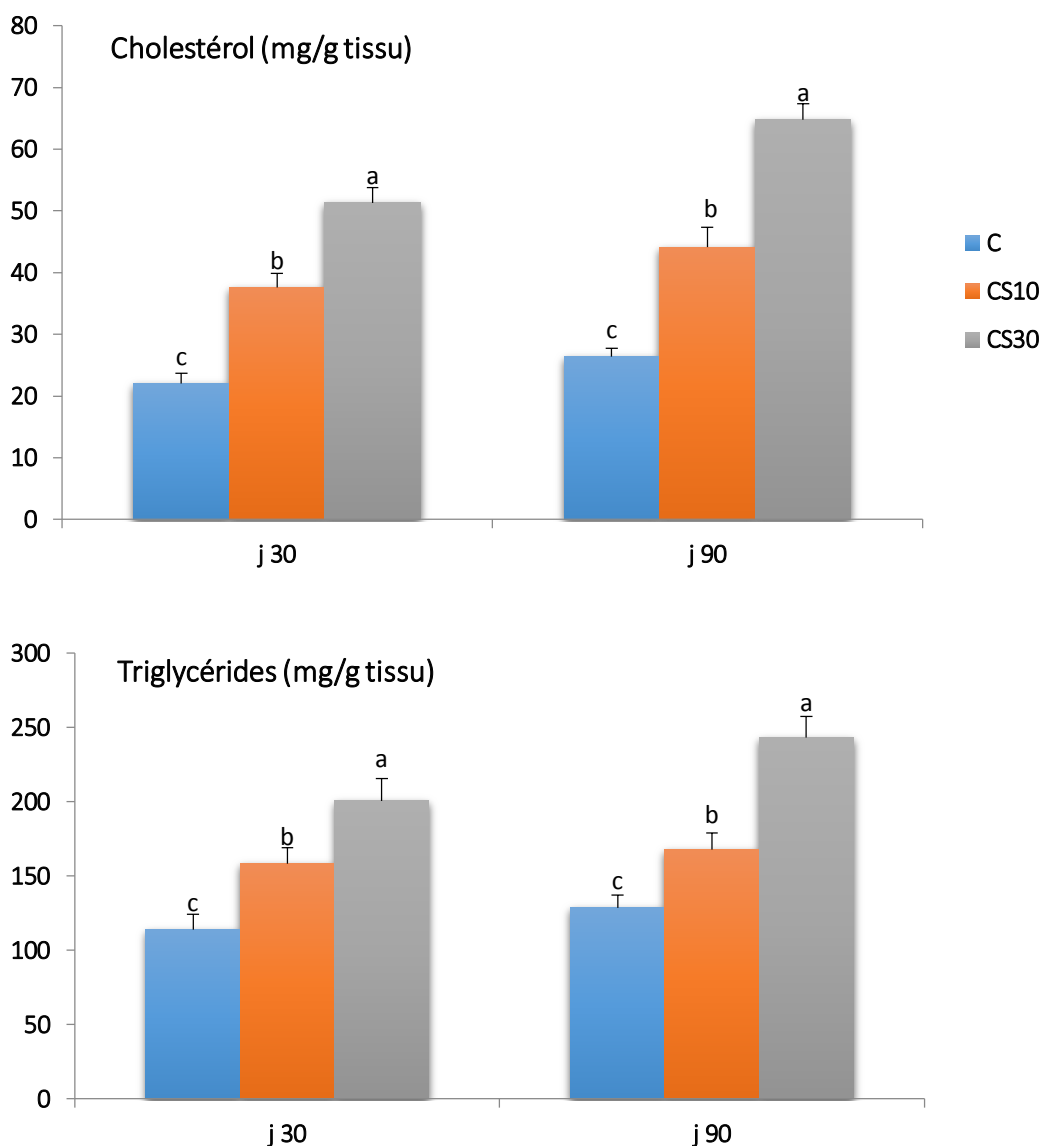


Figure 17: Teneurs en lipides au niveau du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. **C** : Rats témoins (control); **CS10** : Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30** : Rats consommant une solution sucrée à 30%. La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

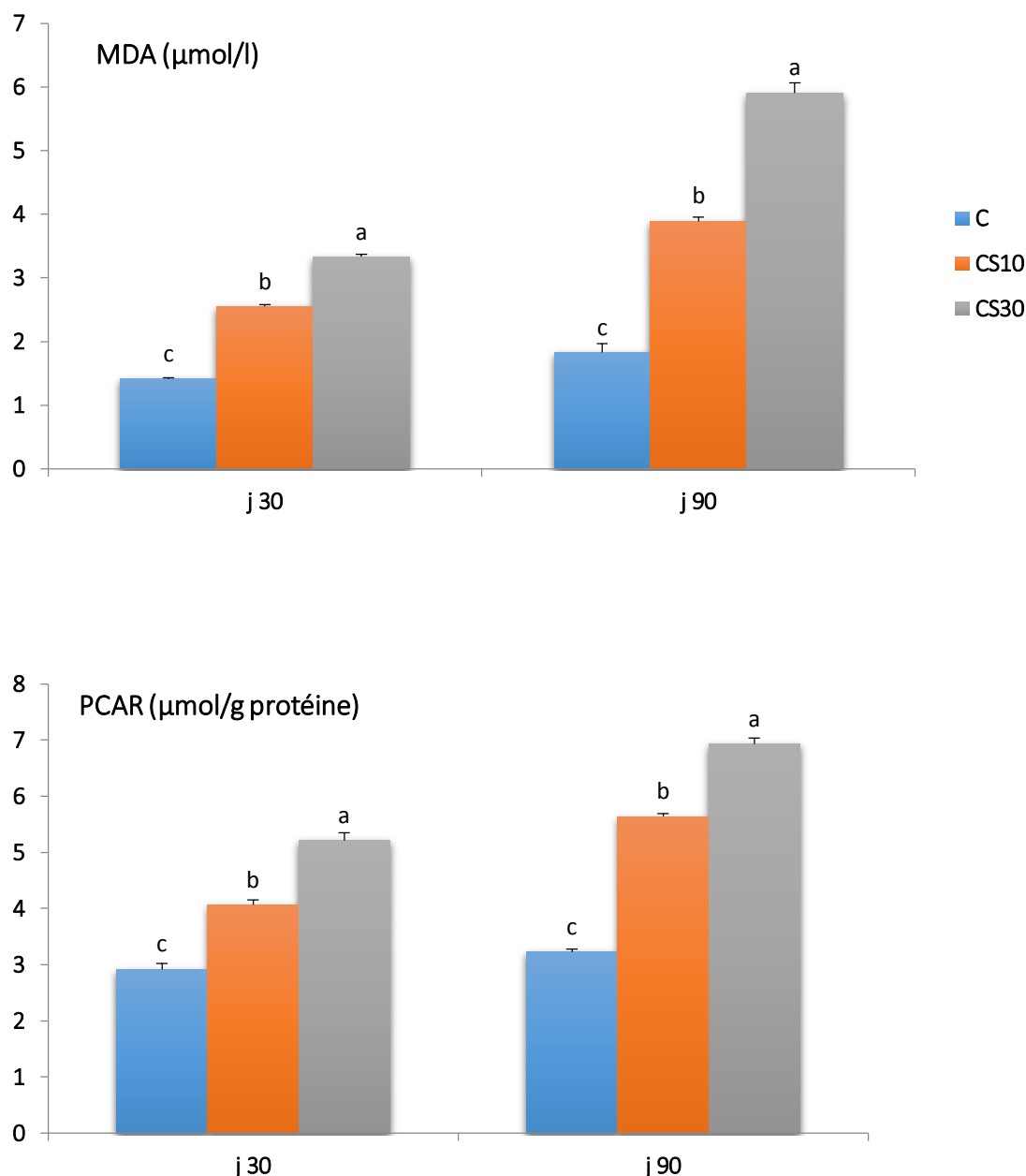


Figure 18: Marqueurs érythrocytaires du statut oxydant (MDA, PCAR) chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. **C** : Rats témoins (control); **CS10** : Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30** : Rats consommant une solution sucrée à 30% ; **MDA** : Malondialdéhyde ; **PCAR** : Protéines carbonylées.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

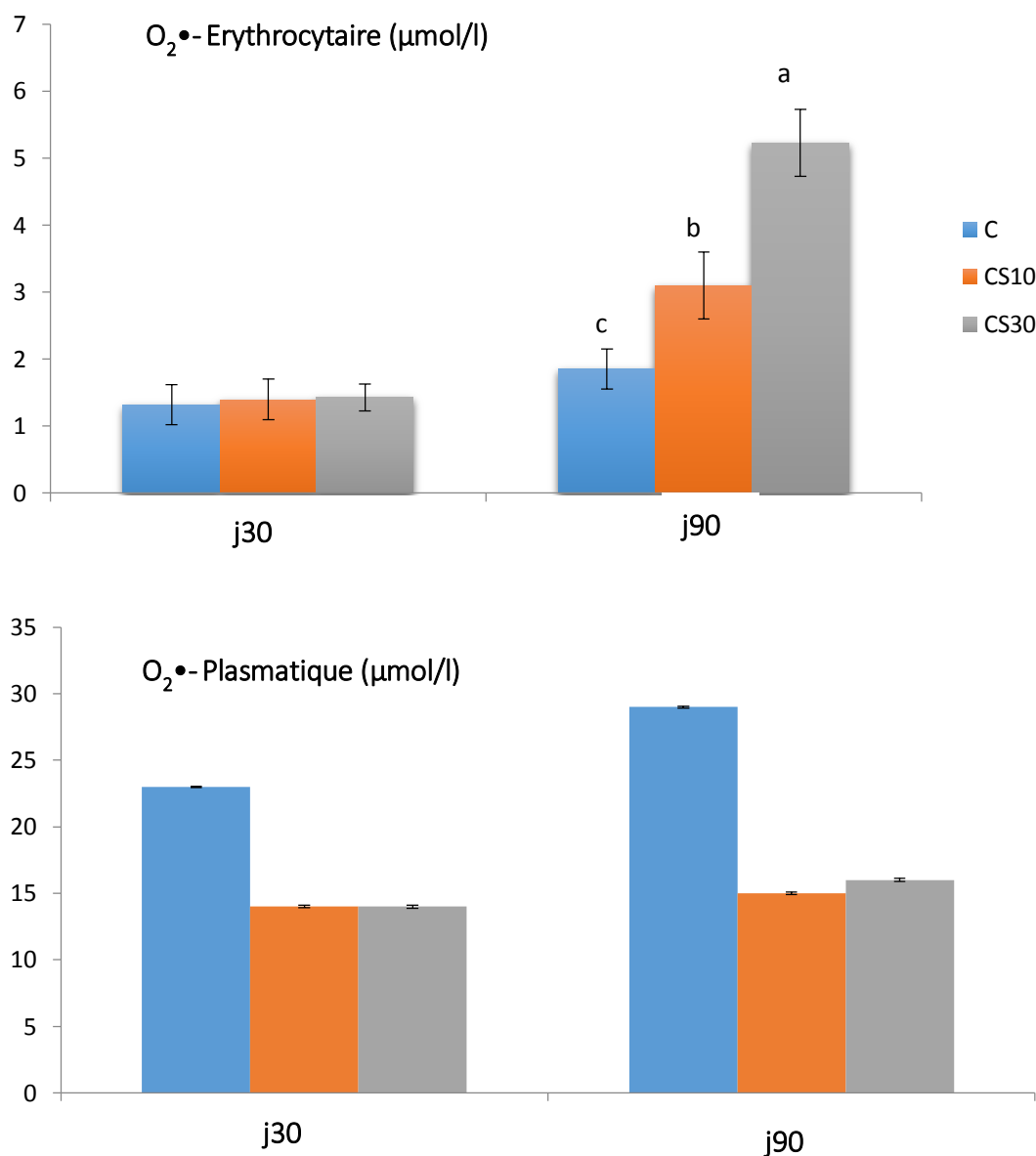


Figure 19: Marqueurs érythrocytaires du statut oxydant (O₂^{•-} Plasmatique et Erythrocytaire) chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. **C** : Rats témoins (control); **CS10** : Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30** : Rats consommant une solution sucrée à 30% ; O₂^{•-} : Anion superoxyde.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à P < 0,05.

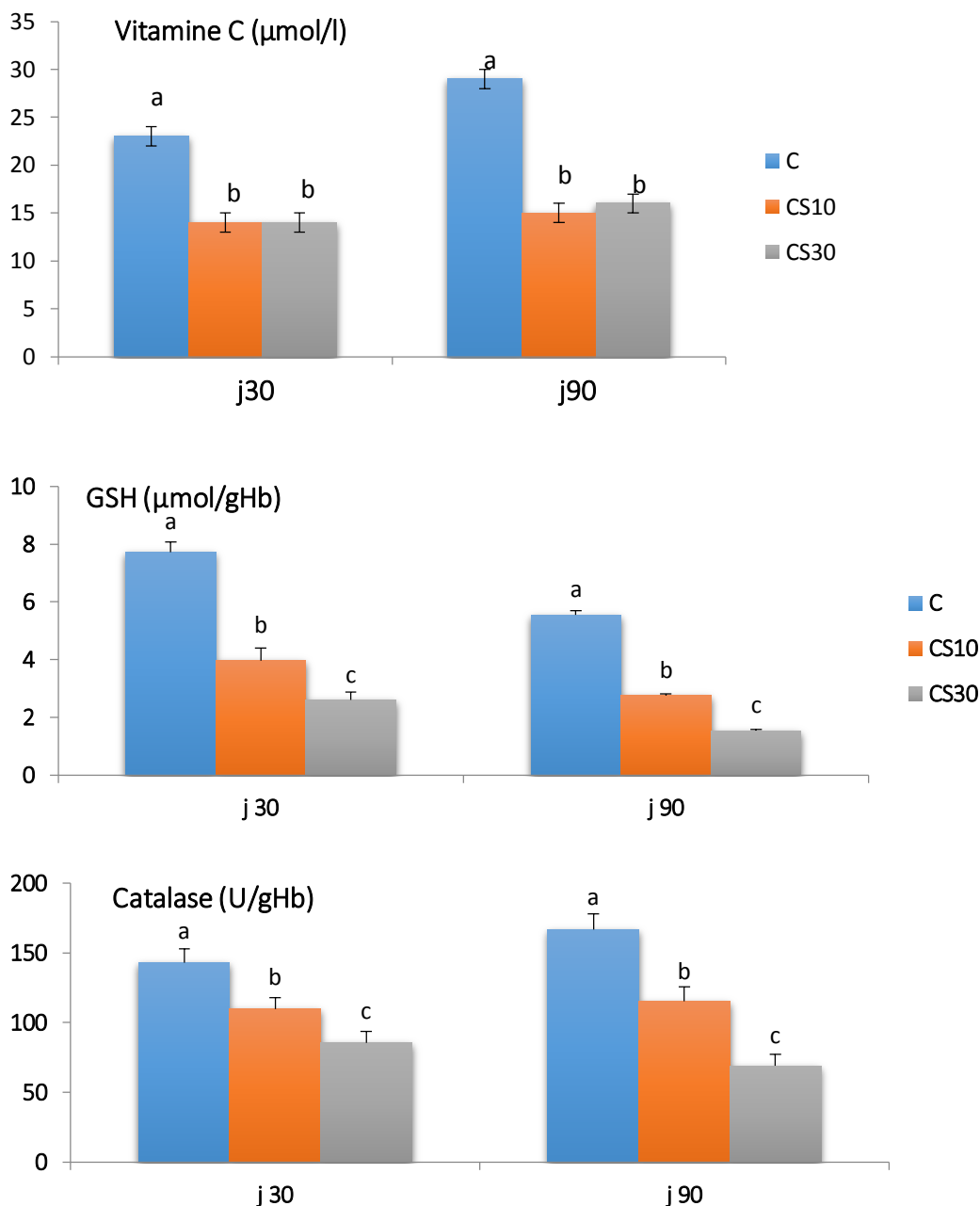


Figure 20: Marqueurs érythrocytaires et plasmatique du statut antioxydant (GSH, vitamine C et Catalase) chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. **C** : Rats témoins (control); **CS10** : Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30** : Rats consommant une solution sucrée à 30% ; **GSH** : Glutathion réduit.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

4.2 Marqueurs du statut antioxydant/oxydant au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux

4.2.1 Marqueurs du statut antioxydant/oxydant au niveau du foie (Figures 21 et 22 et Tableau A2 en annexe)

Au niveau du foie, nos résultats montrent que la consommation de la solution sucrée induit une augmentation significative et hautement significative des teneurs hépatiques en MDA et en protéines carbonylées chez les rats des groupes expérimentaux CS10 et CS30 respectivement par rapport aux rats témoins, et ceci à j30 ainsi qu'à j90 (Figure 9).

Par contre, une diminution significative et hautement significative des teneurs hépatiques en GSH et de l'activité de la catalase est notée chez les rats des deux groupes expérimentaux consommant la solution sucrée, CS10 CS30 respectivement par rapport aux rats témoins, et ceci à j30 ainsi qu'à j90 (Figure 10).

4.2.2 Marqueurs du statut antioxydant/oxydant au niveau du tissu adipeux (Figure 23 et Tableau A3 en annexe)

Au niveau du tissu adipeux, nos résultats montrent que la consommation de la solution sucrée à 10% et à 30% induit une augmentation significative des teneurs adipocytaires en MDA et en protéines carbonylées chez les rats expérimentaux CS10 et CS30 par rapport aux rats témoins, et ceci à j30 ainsi qu'à j90. Les valeurs les plus importantes sont notées lors de la consommation de la solution sucrée à 30% (Figure 11).

Par contre, on note une diminution significative et hautement significative des teneurs adipocytaires en GSH et de l'activité de la catalase chez les rats des groupes expérimentaux CS10 et CS30 par rapport aux rats témoins, et ceci à j30 ainsi qu'à j90 (Figure 11).

5 Activités des enzymes lipases hépatiques et adipeuses (Figure 24 et Tableau A5 en annexe)

Les activités des enzymes LPL hépatique et adipocytaire sont significativement augmentées lors de la solution sucrée à 10% (CS10) et à 30% (CS30) par rapport aux rats témoins. Par contre, la consommation de la solution sucrée provoque une diminution dans l'activité LHS adipocytaire ; cette diminution est significative chez le groupe CS10 et hautement significative chez les rats du groupe CS30 par rapport aux rats témoins, et ceci à j30 ainsi qu'à j90.

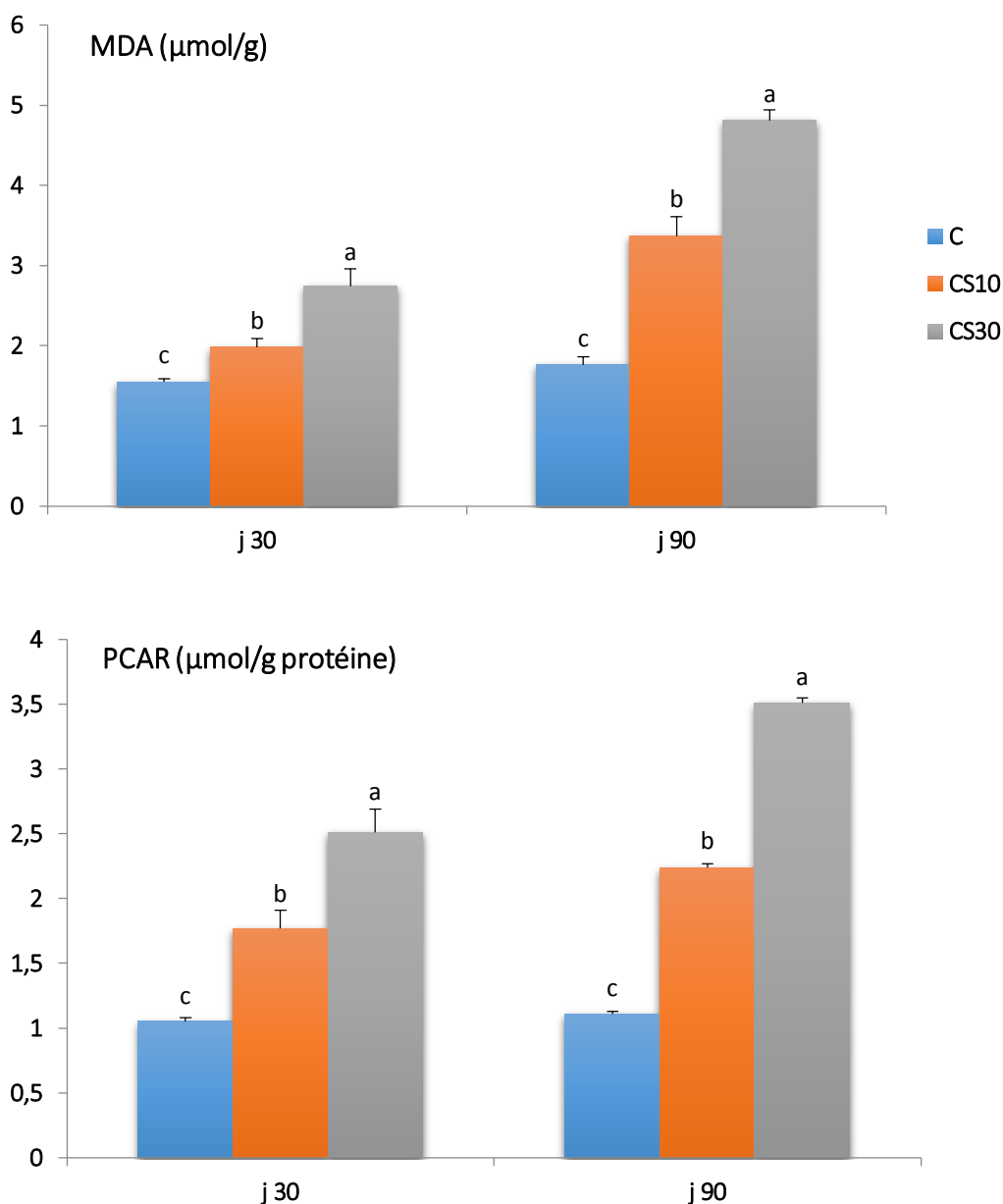


Figure 21 : Marqueurs du statut oxydant au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. **C :** Rats témoins (control); **CS10 :** Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30 :** Rats consommant une solution sucrée à 30% ; **MDA :** Malondialdéhyde ; **PCAR :** Protéines carbonylées.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

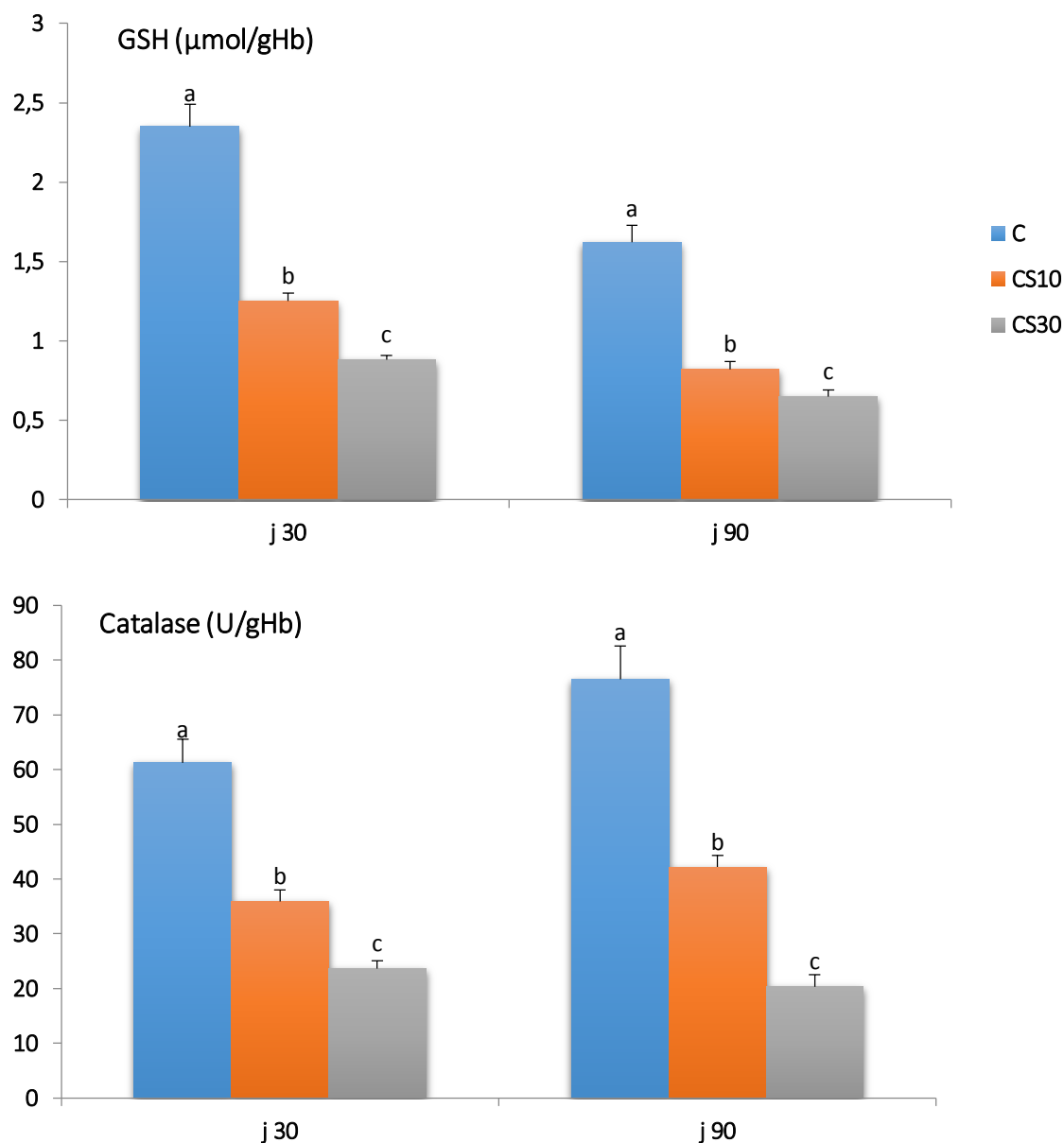


Figure 22 : Marqueurs du statut antioxydant au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. **C :** Rats témoins (control); **CS10 :** Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30 :** Rats consommant une solution sucrée à 30% ; **GSH :** Glutathion réduit.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

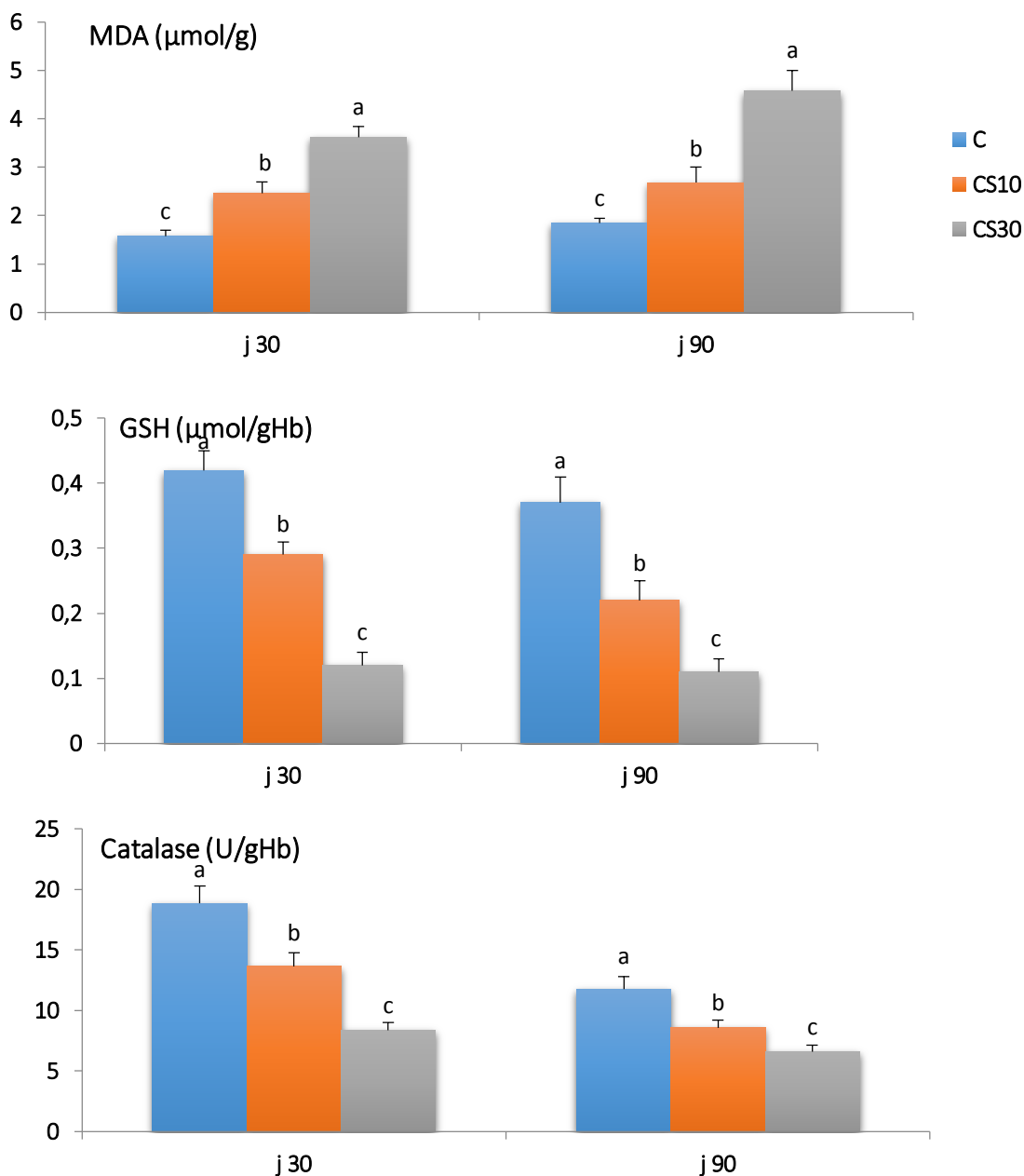


Figure 23: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant au niveau du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. **C** : Rats témoins (control); **CS10** : Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30** : Rats consommant une solution sucrée à 30% ; **GSH** : Glutathion réduit ; **MDA** : Malondialdéhyde.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

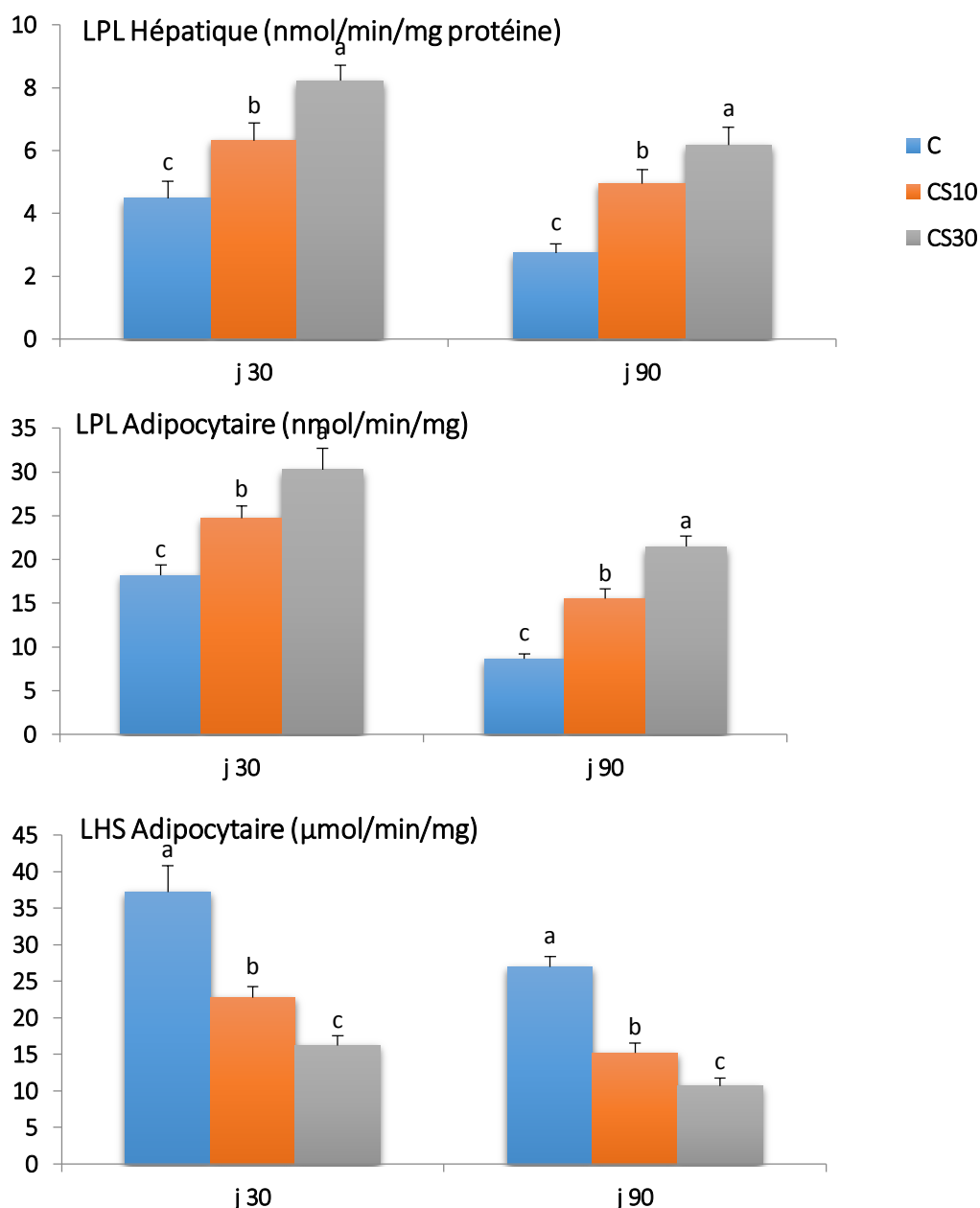


Figure 24 : Activités des enzymes lipases hépatiques et adipeuses chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. **C :** Rats témoins (control); **CS10 :** Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30 :** Rats consommant une solution sucrée à 30% ; **LPL :** Lipoprotéine lipase ; **LHS :** Lipase hormono-sensible.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

Discussion

6 Discussion

Selon l’OMS, actuellement nos sociétés sont confrontées à des taux croissants de maladies dites métaboliques telles que l’obésité, le diabète, l’hypertension et les pathologies cardiovasculaires et autres pathologies (OMS, 2018). De nombreuses études épidémiologiques et physiopathologiques soulignent le rôle principal des facteurs nutritionnels dans la lutte et l’amélioration de l’état de santé générale de la population, chez les obèses et les sujets en surpoids et aussi dans l’augmentation et l’apparition de nombreuses pathologies chroniques (Downer et al., 2020 ; Venter et al., 2020).

En plus de la transition nutritionnelle liée à un changement du style et du mode de vie moderne, ainsi que les habitudes alimentaires occidentales, caractérisées par une nutrition déséquilibrée, une consommation démesurée de sucres, de gras et trop peu de fruits et légumes et de produits céréaliers riches en vitamines, minéraux et en sucre lents (amidon et fibres alimentaires) s’ajoute à ce déséquilibre nutritionnel. Cette situation est aggravée par le mode de vie, comportement et prise alimentaire excessive et un style de vie sédentaire avec la diminution de la pratique de l’activité physique et sportive, adoptée par les populations citadines et même rurales ces derniers temps. Dans notre pays et les autres pays maghrébins et ceux en voie de développement et immergeant, cette situation reflète le contexte environnemental actuel qui est caractérisé par une prise alimentaire excessive et un style de vie sédentaire ce qui favorise et participe fortement à l’élévation de la prévalence de l’obésité et des pathologies métaboliques. L’identification des risques nutritionnels constitue une étape indispensable dans la lutte et l’amélioration de l’état de santé générale de la population (Dramane et al., 2017; Thivel et Chaput, 2013).

Même si les glucides sont des éléments essentiels et vitaux pour la vie et constituent la principale source d’énergie de l’organisme et aussi un carburant des cellules et du cerveau, ils peuvent représenter un danger en excès. Le sucre est une substance de saveur douce et contribue au plaisir du repas, extraite principalement de la canne à sucre et de la betterave sucrière. Il est majoritairement formé d’un composé nommé saccharose. (Yang, 2010; Cabral et al., 2018).Le

goût sucré est susceptible d'induire une surconsommation passive. Il est aussi très réactif et peut être toxique lorsqu'il est présent en excès. L'implication d'une surconsommation des glucides simples au détriment des glucides complexes est bien admise (**Simmonds et al., 2016**).

Il est bien connu que l'augmentation de la consommation de boissons sucrées à l'enfance est liée au développement de l'obésité et des maladies métaboliques à l'âge adulte. Il y a alors un besoin évident de clarifier les effets métaboliques spécifiques à l'âge de la consommation des boissons sucrées. Afin d'étudier ce phénomène, et ses répercussions métaboliques et dégénératives, l'utilisation des modèles expérimentaux représente autant de voies d'accès dans la compréhension de la genèse de cette pathologie (**Kim, 2012; Ma, 2015**).

Comme conséquences de l'excès de sucre, la surconsommation et la surcharge en sucres, l'obésité et la surcharge pondérale ou surpoids, associés à un stress oxydatif évident ainsi que l'apparition des maladies cardiovasculaires et respiratoires, du diabète de type 2, de l'athérosclérose, de l'HTA, de l'ostéoporose et certains cancers. Il est bien évident que l'obésité est à l'origine de plusieurs troubles métaboliques tels que la diminution de la sensibilité à l'insuline ou insulino-résistance, l'augmentation des marqueurs inflammatoires, et les troubles du système oxydant / antioxydant (**Makarem et al., 2018; Feillet-Coudray et al., 2019**).

Plusieurs recherches ont étudié le rôle des glucides, simples /complexes, liquides / solides, ajoutés ou naturellement présents dans les aliments et leur rôle sur la prise de poids et affirment l'augmentation de la prévalence de l'obésité et des perturbations avec des dysfonctionnements et des pathologies métaboliques qui touchent tous les organes du corps directement ou indirectement. L'obésité est une maladie chronique qui favorise la survenue de nombreuses maladies, soit du fait d'un excès de masse grasse, soit en raison d'un état inflammatoire chronique lié à l'excès de tissu adipeux abdominal (**Chait et Den Hartigh, 2020**).

L'obésité infantile est l'un des défis de santé publique les plus graves du 21^e siècle. Le problème est mondial et affecte régulièrement de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire, en particulier en milieu urbain. La prévalence a augmenté à un rythme alarmant (**OMS, 2018**). Il est bien connu ainsi que les données scientifiques actuelles stipulent que l'augmentation de la

consommation de boissons sucrées dès l'enfance est liée au développement de l'obésité et des maladies métaboliques à l'âge adulte. Il y a alors un besoin évident de clarifier les effets métaboliques spécifiques à l'âge des boissons sucrées (**Basdevant, 2006; Bovet et al., 2008; Kosova et al., 2013**).

Dans cette optique, notre sujet de thèse traite l'obésité causée par une surconsommation de boissons sucrées dès le jeune âge, et ce sous différents aspects, allant des perturbations de l'homéostasie des métabolismes au statut redox. L'ensemble de ces caractéristiques n'étant pas traité dans la littérature sur le sujet, notamment l'évolution des altérations métaboliques en fonction de l'âge, confère à notre étude une certaine originalité. Ainsi, nous nous sommes fixés comme objectifs de caractériser le profil métabolique, d'identifier et de déterminer les désordres et les répercussions métaboliques et tissulaires de la consommation de solutions sucrées sur un modèle animal, le jeune rat mâle "*Wistar*". Les rats âgés d'un mois ont reçu des solutions de saccharose ou sucre de table à différentes concentrations et ont été suivis à différents âges, soit après 30 jours de consommation de saccharose (jeunes adultes ; âgés de deux mois) et soit après 90 jours de consommation de saccharose (adultes, âgés de quatre mois).

Les résultats des recherches menées ont clairement montré la relation entre la consommation précoce de saccharose et le développement d'altérations métaboliques à l'âge adulte. Les enfants en surpoids et obèses sont susceptibles de rester obèses jusqu'à l'âge adulte et plus susceptibles de développer des maladies non transmissibles comme le diabète et les maladies cardiovasculaires à un plus jeune âge. Le surpoids et l'obésité, ainsi que les maladies qui leur sont associées, sont en grande partie évitables. La prévention de l'obésité infantile doit donc être hautement prioritaire (**Ma et al., 2016; Romanelli et al., 2020**).

Nos résultats ont montré que la consommation de solutions de saccharose entraîne une augmentation du poids corporel, du gain de poids et de l'apport énergétique chez le rat aussi de l'adiposité et un syndrome métabolique caractérisé par une hyperglycémie, une hyperlipidémie et stress oxydatif.

L'augmentation de poids est prononcée chez les animaux recevant une solution de saccharose à 30% (CS30) par rapport à ceux avec 10% (CS10). En effet, la boisson au saccharose a considérablement augmenté la masse du tissu adipeux en faveur du développement de l'obésité à l'âge adulte. Nos résultats sont en accord avec des études antérieures liant une consommation élevée de sucre au surpoids et à l'obésité notamment ceux de (**Ebbeling et al, 2002**), (**Hu, Malik 2010**), **Malik et al. (2010)**, (**Kim, 2012**) et ceux de **Keller et Della (2015)**. Plusieurs chercheurs ont observé que les boissons sucrées contribuent à la prise de poids en diminuant la satiété et en augmentant l'apport énergétique (**Pan et Hu, 2011**).

Dans notre étude, la boisson sucrée a induit plusieurs changements métaboliques qui variaient selon l'âge tout en s'aggravant avec des quantités de sucrose dans la boisson. Nos résultats ont montré que les rats buveurs de sucrose présentaient un phénotype semblable à un syndrome métabolique caractérisé par une hyperglycémie, une hyperinsulinémie, une hyperlipidémie et un stress oxydatif (**Kim, 2012; Chan et al., 2014**).

L'effet des glucides alimentaires sur la sensibilité à l'insuline a été particulièrement étudié notamment du fait des conséquences physiopathologiques pour le développement de l'obésité, d'où la notion de l'index glycémique. Normalement, cette résistance à l'insuline stimule le pancréas à produire davantage d'insuline pour compenser. Il est à noter qu'un aliment à index glycémique élevé entraînera toujours une élévation glycémique et une riposte insulinaire proportionnelle plus importantes que celle résultant de la consommation d'un aliment à index glycémique bas (**Cota D et al., 2007**).

Les boissons sucrées augmentent le risque de diabète de type 2 car elles contiennent de grandes quantités de glucides rapidement absorbables. En fait, leur consommation induit une augmentation rapide des concentrations de glucose et d'insuline (**Malik et al., 2010; Bleich et Vercammen, 2018; Wajih Ullah et al., 2018**).

En ce qui concerne l'hyperlipidémie, également dénommée dyslipidémie, une caractéristique classique de l'obésité et composant clé du syndrome métabolique, la boisson au saccharose a entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de

triglycérides, de cholestérol et de LDL-cholestérol chez les rats expérimentaux par rapport aux rats témoins notamment avec la solution sucrée la plus concentrée. De plus, le niveau de HDL-C a été significativement diminué chez les rats buveurs de saccharose uniquement au jour 90. Ces résultats concordent avec ceux d'autres auteurs (**De Koning et al., 2012; Rahman et al., 2015; Kinlen et Cody, 2018**).

De plus, les rats buveurs de saccharose ont montré une augmentation significative des lipides hépatiques et du tissu adipeux avec des altérations des activités des lipases telles que des activités augmentées de la triglycéride lipase hépatique et de la lipoprotéine lipase (LPL) adipeuse et une réduction de l'activité de la lipase hormono-sensible (HSL) adipeuse (**Simmonds et al., 2016; Spinelli et al., 2019**).

Une activité accrue de la LPL dans le tissu adipeux peut entraîner un stockage accru des graisses. Toutes ces anomalies ont été aggravées par la quantité de saccharose dans les boissons. Aux jours 30 et 90, l'augmentation du contenu lipidique du foie et du tissu adipeux chez les rats buvant du saccharose était concomitante avec l'augmentation de l'activité de la LPL enzymatique impliquée dans le stockage des lipides, comme indiqué précédemment (**Chong et al., 2007; Benkalfat et al. 2011**).

Une activité élevée de la lipase hépatique, qui est impliquée dans le renouvellement des lipides et des lipoprotéines, pourrait également contribuer à la stéatose hépatique chez les rats buveurs de saccharose. Dans notre étude, la réduction du HSL était un facteur supplémentaire pour le maintien de l'augmentation des réserves de graisse dans le tissu adipeux chez les rats buveurs de saccharose. Une lipolyse altérée et une activité HSL adipocytaire réduite sont couramment décrites dans l'obésité (**Langin et al., 2000; Kusunoki et al., 2012; Eldeeb et al., 2013; Kobayashi et al., 2015; Andrade, 2018**).

Nous avons précédemment montré des altérations métaboliques similaires chez des rats obèses. Des activités élevées en LPL et HTGL sont normalement associées à une augmentation du catabolisme des lipoprotéines, entraînant notamment de faibles taux de triglycérides sériques (**Imessaoudene et al., 2016; Matsumoto et al., 2019**).

Cette corrélation inverse entre les activités lipolytiques et les lipides circulants n'a pas été trouvée chez les rats buveurs de saccharose, comme déjà cité par d'autres auteurs (**Fischer , 2015; Wree et al., 2011; Fischer et al., 2018**).

Le saccharose est un disaccharide composé d'une molécule de fructose et d'une molécule de glucose. En ingérant du sucre, les deux molécules (glucose et fructose) sont absorbées via leurs mécanismes de transport spécifiques et entrent dans le métabolisme des glucides. L'excès de fructose sera converti en graisse dans le foie en raison de ses propriétés lipogéniques. Ainsi, la consommation de saccharose entraîne une augmentation de la synthèse des triglycérides et du cholestérol dans le foie et une accumulation marquée de graisse dans le tissu adipeux conformément aux travaux antérieurs (**Lozano et al., 2019**).

L'obésité est normalement associée à des modifications métaboliques avec un risque cardiovasculaire important, et il a été démontré qu'un afflux élevé de fructose vers le foie induit une accumulation de triglycérides et de cholestérol, une résistance à l'insuline et un développement d'intolérance au glucose (**Basciano et al., 2005; Assy et al., 2008**).

Le stress oxydatif résultant d'un déséquilibre des prooxydants (radicaux libres, peroxydes) et des antioxydants (comme exemple superoxyde dismutase, catalase, glutathion réduit et vitamines antioxydantes). L'implication des phénomènes d'oxydation est maintenant bien établie dans le développement des maladies métaboliques, le vieillissement et les maladies neurodégénératives. Des modifications importantes de l'équilibre oxydant/antioxydant existent au cours de l'obésité. De plus, la consommation de boissons gazeuses était un prédicteur indépendant de la stéatose hépatique suite à un stress oxydatif (**Pincemallet al., 2002**).

Afin d'évaluer le statut oxydant, nous avons mesuré les radicaux libres, le taux de l'anion superoxyde (O₂). Nous avons aussi mesuré le malondialdéhyde (MDA) qui dérive des hydroperoxydes (HP); produits essentiels de la peroxydation des lipides, d'acides gras polyinsaturés (AGPI) ou leurs esters (exemples: phospholipides et triglycérides). (**Haleng et al., 2007**).

Le MDA est un aldéhyde formé lors de la coupure des acides gras polyinsaturés possédant au moins trois doubles liaisons ou à partir de composés non lipidiques tels que l'acide ascorbique, les acides aminés, le désoxyribose ou le saccharose lorsqu'ils sont exposés à l'action des radicaux hydroxyles, en présence de métaux. Par ailleurs, nous avons dosé le taux des protéines carbonylées (PCAR), considérées comme des marqueurs de l'oxydation des protéines qui se forment lorsque les espèces réactives à l'oxygène attaquent les résidus d'acides aminés (particulièrement l'histidine, proline, arginine et lysine) **(Cebe et al., 2014)**.

Les antioxydants agissent en formant des produits non radicalaires, en interrompant la réaction en chaîne de peroxydation, réagissant rapidement avec un radical d'acide gras avant que celui-ci ne puisse réagir avec un nouvel acide gras, ou en absorbant l'énergie excédentaire de l'oxygène singulier pour la transformer en chaleur **(Guillouty, 2016)**.

Le système antioxydant comporte un ensemble de composants qui interagissent entre eux, à différents niveaux : plasma, membrane ou cellule. Les antioxydants sont énormément importants dans le maintien de la fonction cellulaire. Ils inhibent la peroxydation lipidique, protégeant ainsi les enzymes, les protéines et l'intégrité cellulaire. **(Cillard et Cillard, 2006)**. Le système antioxydant incluant des composants enzymatiques (catalase, superoxyde dismutase...) ou non (glutathion réduit), protège les biomolécules (protéines, lipides, ...) contre les effets néfastes des radicaux libres. L'hyperproduction de radicaux libres, et les dommages tissulaires qu'ils engendrent, sont limités par la présence naturelle endogène de substances antioxydantes. D'autres systèmes de destruction des radicaux libres ne sont pas enzymatiques mais stœchiométriques, les molécules réagissant une à une; lorsqu'elles ont réagi avec un radical libre, elles sont détruites **(Migdal et Serres, 2010)**.

Concernant les marqueurs de la défense antioxydante, nous avons donc dosé et mesuré l'activité antioxydante de la vitamine C, la catalase et les teneurs en glutathion réduit. En plus de son rôle antioxydant, l'acide ascorbique (vitamine C) régénère la vitamine E.

Nos résultats montrent que les rats consommant les solutions sucrées comparés aux témoins présentent des perturbations du statut oxydant/antioxydant marquées par des teneurs élevées en

marqueurs prooxydants (anion superoxyde, MDA, PCAR), associées à une réduction des défenses antioxydantes (baisse des taux de vitamine C et de GSH et activité catalase).

Selon nos résultats, les rats obèses et âgés (j90) comparés aux témoins montrent une diminution plus prononcée de la défense antioxydante enzymatique (catalase, GSH). Ceci peut être due à l'installation progressive de l'insulinorésistance. De plus, dans notre étude, les taux plasmatiques en vitamines C sont diminués significativement chez les obèses par rapport aux témoins. La baisse du statut vitaminique est liée à la quantité et la période d'exposition au sucre et l'âge des rats étudiés. Il est bien établi que le stress oxydatif consomme les vitamines antioxydantes et que les concentrations plasmatiques en vitamine C sont faibles chez les sujets obèses (**Correa-Rodríguez et al., 2020**).

Concernant les biomarqueurs du statut oxydant, l'augmentation des taux de PCAR, MDA et du O₂^{•-} Erythrocytaire est observée à j30 et à j90 mais reste majorée chez les rats obèses et âgés par rapport aux rats témoins.

La consommation du sucre avec l'âge semble alors accentuer les perturbations oxydatives et augmenter le niveau du stress oxydatif. De plus, ce stress oxydatif est aussi observé dans le foie et le tissu adipeux chez les rats expérimentaux. Par ailleurs, la formation des radicaux libres et la peroxydation lipidique semblent augmenter face à un épuisement des mécanismes antioxydants chez les obèses en faveur d'un stress oxydatif évident. Plusieurs études rapportent l'état de stress oxydatif lors de prise de sucre.

A priori, le déséquilibre entre les facteurs oxydants et les antioxydants surviendra, à la fois d'une augmentation du stress oxydatif (formation accrue de radicaux libres entraînant la peroxydation lipidique), à laquelle s'ajouterait une diminution de l'activité des enzymes et des vitamines responsables de la neutralisation des radicaux libres. Les espèces oxygénées réactives telles que le peroxyde d'hydrogène altèrent l'activation mitochondriale et l'insulino-sécrétion au niveau des cellules bêta pancréatiques. De plus, les produits de la peroxydation lipidique exercent un effet inhibiteur sur la sécrétion de l'insuline et la distribution cellulaire des récepteurs d'insuline (IRS-1) au niveau des adipocytes (**Rangi et al., 2018**).

Notre étude démontre donc l'existence d'un stress oxydatif chez les rats obèses consommant la solution sucrée. Les mitochondries supportent une formation importante d'anion superoxyde chez les rats expérimentaux. Normalement, la formation de ces radicaux libres est rigoureusement contrôlée par un système de défense antioxydant très efficace. Cependant, dans certaines conditions pathologiques, la balance redox est perturbée induisant un stress oxydatif (**Yu et al., 2018**).

Le stress oxydatif pourrait également jouer un rôle dans la stéatose hépatique et les anomalies lipidiques, comme indiqué précédemment (**Crescenzo et al., 2018; Tan et al., 2018**).

Les rats expérimentaux présentaient également un stress oxydatif tissulaire puisque les pro-oxydants hépatiques et adipeux étaient élevés tandis que les antioxydants tissulaires diminuaient avec la boisson au saccharose. Ces altérations étaient présentes au jour 30 et également au jour 90 et ont été aggravées par une boisson à 30% de saccharose. D'autres études ont montré ces anomalies (**Demerdash, 2017**).

Pour expliquer le lien entre le saccharose et le stress oxydatif, plusieurs mécanismes ont été proposés, notamment une concentration plus élevée de glucose, une oxydation exacerbée des nutriments, une augmentation du processus de l'oxydation dans les mitochondries, une intensification de la glycation non enzymatique des molécules biologiques, une réduction de la sensibilité à l'insuline, une plus grande accumulation de tissu adipeux, des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires et de faibles concentrations de HDL (**Kopprasch et al 2016**).

Il apparaît clairement que les données obtenues dans cette thèse indiquent une augmentation précoce des composants du syndrome métabolique induit par la consommation de la solution sucrée. Ces perturbations sont aggravées par les quantités de saccharose absorbée et par l'âge. La résistance à l'insuline et l'inflammation sont connues pour être liées aux dommages oxydatifs cellulaires (**Rehman et Akash 2016**). Les rats adultes semblaient plus sensibles aux anomalies métaboliques induites par le saccharose (**Bacha et Gidding, 2016; El Wakeel et al.2018**).

La présente étude peut apporter des informations importantes sur les effets métaboliques indésirables de la boisson au saccharose et indiquer le danger de la consommation excessive de boissons sucrées, chez les enfants mais aussi chez les adultes.

Conclusion

Conclusion

L'obésité infantile est principalement associée à une alimentation malsaine et à de faibles niveaux d'activité physique, mais le problème est lié non seulement au comportement des enfants mais aussi, de plus en plus, au développement social et économique et aux politiques dans les domaines de l'agriculture, des transports, de l'urbanisme, de l'environnement, de la transformation, la distribution et la commercialisation des aliments, ainsi que l'éducation.

Le problème est sociétal et nécessite donc une approche multisectorielle, multidisciplinaire et culturellement pertinente basée sur la population en général.

Contrairement à la plupart des adultes, les enfants et les adolescents ne peuvent pas choisir l'environnement dans lequel ils vivent ni la nourriture qu'ils mangent. Ils ont également une capacité limitée à comprendre les conséquences à long terme de leur comportement. Ils nécessitent donc une attention particulière lors de la lutte contre l'épidémie d'obésité. La prévention de l'obésité infantile doit donc être hautement prioritaire.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la personne moyenne ne devrait pas consommer plus de 50 grammes de sucre par jour - y compris les sucres trouvés dans l'agenda, les fruits et les légumes. Cependant, une forte consommation de sucre est observée notamment chez les enfants.

Notre travail de doctorat a permis de mettre en relief les dangers de la consommation excessive de sucre, en particulier les boissons sucrées. Les résultats obtenus montrent que les rats buvant une solution sucrée présentent une augmentation du poids et du tissu adipeux, des perturbations métaboliques et des anomalies de l'équilibre du statut redox générant un stress oxydatif intense caractérisé par une augmentation des taux de radicaux libres (anion superoxyde), de la peroxydation des lipides (malondialdéhyde), l'oxydation des protéines (protéines carbonylées) accompagnée d'une diminution des capacités de défense antioxydantes (vitamine C, GSH et catalase). Toutes ces perturbations métaboliques s'accroissent avec la dose de sucre et avec l'âge de l'animal.

En effet, nos données indiquent que la boisson au saccharose induit une augmentation précoce des composants du syndrome métabolique, y compris la prise de poids, l'hyperglycémie, l'accumulation de graisse, l'hyperlipidémie, la stéatose hépatique et le stress oxydatif qui sont aggravés par les quantités de saccharose. Ces désordres métaboliques se sont maintenus tout au long de l'âge adulte. Les adultes semblent plus sensibles aux anomalies importantes et aux effets métaboliques indésirables induits par la boisson sucrée, d'où la nécessité de la prise en charge et d'interventions nutritionnelles correctives dès l'enfance, le jeune âge et également à l'âge adulte.

Recommandations générales:

Vu le danger métabolique et le stress oxydatif engendrée par la consommation de boisson sucrée, il est impératif d'adopter un mode et style de vie saine, de limiter ces boissons sucrées, et de les remplacer par une alimentation diversifiée et riche en légumes et en fibres associée à une activité physique régulière, et à une supplémentation en antioxydants pour garder en équilibre la balance du statut oxydant/antioxydant, car cet équilibre devient encore plus précaire en cas de maladies chroniques. Cette alimentation et ce mode de vie doit commencer tôt dans la vie de l'enfant, puis chez l'adolescent et persister chez l'adulte.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

Aebi H (1974). Catalase. In methods of enzymatic analysis, 2nd edn, vol. 2 (Bergmeyer, H. U., ed.), Verlag Chemie, Weinheim. 673–684.

Ait Boudaoud A, Rives-Lange C, Perregaux J F, Radu A, Messenger-Josipowicz D, Barsamian, C., ... Czernichow S, (2019). Interventions nutritionnelles dans la prise en charge de la stéatose et la stéatohépatite non alcoolique. La Presse Médicale. doi:10.1016/j.lpm.2019.10.026

AFSSA (2004). Glucides et santé : Etat des lieux, évaluation et recommandations, Coordination scientifique et rédactionnelle Raphaëlle Ancellin,

Agroligne, (2015). Agroligne N° 94 – Mai / Juin 2015.
<https://www.agroligne.com/IMG/pdf/agroligne94web.pdf>

Ahmed N, Furth AJ. (1992). Failure of common glycation assays to detect glycation by fructose. Clin Chem. 1992 Jul;38(7):1301-3. PMID: 1623595.

Andrade MC (2018). Lipoprotein lipase: a general review. Insight Enzyme Res 2018;2:1–14.

Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard J-P, (2008). Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes & Metabolism, 34(1), 2–11. doi:10.1016/j.diabet.2007.09.004.

Anonyme (2011). Support de Cours (Version PDF) - Utilisation des substrats énergétiques Collège des Enseignants de Nutrition. Université Médicale Virtuelle Francophone

ANSES (2016) Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Actualisation des repères du PNNS : établissement de recommandations d'apport en sucres. [en ligne]. Décembre 2016 Édition scientifique.
<https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2012SA0186Ra.pdf> [Consulté le 06/05/2020].

APAB (2018). Association des producteurs algériens de boissons, Rapport de l'Association des producteurs algériens de boissons. : Généralités sur le marché des boissons.

Aragno M, Mastrocola R (2017). Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients*, 9(4), 385. doi:10.3390/nu9040385.

Assy N, Nasser G, Kamayse I (2008). Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol* 2008;22:811–6.

Auclair C, Voisin E (1985). Nitroblue- tetrazolium reduction. In *Handbook of methods for oxygen radical research*. (RA Greenwald, editor). Boca Raton. CRC. 123-132.

Azoulai Camille (2017). Diabète de type 2 et maladies neurodégénératives : un domaine émergent; Thèse de DOCTEUR EN MÉDECINE N°199 Université de Bordeaux U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES.

Bacha F, Gidding SS (2016). Cardiac abnormalities in youth with obesity and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2016;16(7):62.

Badeau Mylene (2006). «Effets d'un antioxydant, le tempol, sur les actions métaboliques et vasculaires de l'insuline chez le rat insulino-résistant avec un surplus de poids» Collection Mémoires et thèses électroniques. Université Laval.

Barkatou Inès (2019). L'influence de l'industrie du sucre dans la recherche en santé. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2019. ffdumas-02290132f <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02290132>

Barrett P, Fumiaki I, Søren B, Griffin SJ, Wareham NJ, Nita GF (2017). Sociodemographic, lifestyle and behavioural factors associated with consumption of sweetened beverages among adults in Cambridgeshire, UK: the Fenland Study. *Public Health Nutrition*. 20(15): 2766–2777. doi:10.1017/s136898001700177x.

Basciano H, Federico L, Adeli K (2005). Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab* 2005;2:5.

Basdevant A (2006). L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *Comptes Rendus Biologies*, 329(8), 562–569. doi:10.1016/j.crv.2006.03.018 .

Benkalfat NB, Merzouk H, Bouanane S, Merzouk SA, Bellenger J, Gresti J, Tessier C, Narce M (2011). Altered adipose tissue metabolism in offspring of dietary obese dams. Clin Sci.121: 19–28.

Bleich S N, Vercammen K A (2018). «The negative impact of sugar-sweetened beverages on children’s health: An update of the literature». BMC Obesity, 5(1), 6. Repéré à <https://doi.org/10.1186/s40608-017-0178-9>.

Boccardi V, Paolisso G, Mecocci P (2016). Nutrition and lifestyle in healthy aging: the telomerase challenge. Aging, 8(1), 12–15. doi:10.18632/aging.100886 .

Bodin Pauline (2017). La lipidose hépatique chez le cochon d’inde (*cavia porcellus*) thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, ANNEE 2017 THESE : 2017 – TOUTO 3 – 4008.

Bolea Gaetan (2019). Oxydation des acides gras polyinsaturés n-6 au cours de la digestion et altération de la fonction vasculaire. Stratégie de prévention antioxydante .

Bovet P, Chiolero A, Paccaud F (2008). Surpoids chez les enfants et les adolescents : épidémiologie et prévention. Revue Médicale Suisse. www.revmed.ch. Rev Med Suisse 12 mars 2008 ; 4 : 650-6.

Bucher Della Torre Sophie, Jotterand Chaparro Corinne (2019). **Rapport sur le sucre :** Rapport sur la mise en place de mesures visant une réduction de la consommation de sucre en Suisse HDES haute Ecole de santé Genève Filière nutrition et diététique, www.hesge.ch/heds.

Buldak Ł, Łabuzek K, Buldak R J, Kozłowski M, Machnik G, Liber S, ... Okopień B (2014). Metformin affects macrophages’ phenotype and improves the activity of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, catalase and decreases malondialdehyde concentration in a partially AMPK-independent manner in LPS-stimulated human monocytes/macrophages. Pharmacological Reports, 66(3), 418–429. doi:10.1016/j.pharep.2013.11.008.

Burstein M, Fine A, Atger V (1989). Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran sulfate magnesium chloride precipitation. Biochem. 71: 741-746.

Burstein M, Scholnick HR, Morfin R (1970). Rapid method for the isolation of lipoproteins by precipitation with polyanions. JLR. 11: 583-595.

Cabral TM, Pereira MGB, Falchione AEZ (2018). Artificial sweeteners as a cause of obesity: weight gain mechanisms and current evidence. Health 2018;10:700–17.

Candy Clara (2017). Addiction au sucre : neuromarketing et santé publique le rôle du pharmacien d'officine dans le conseil nutritionnel; thèse de docteur en pharmacie université grenoble alpes faculté de pharmacie de Grenoble.

Chait A, Den Hartigh LJ (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 7: 22-38.

Chan TF, Lin WT, Huang HL (2014). Consumption of sugar-sweetened beverages is associated with components of the metabolic syndrome in adolescents. *Nutrients* 2014;6:2088–103.

Chazelas E, Srour B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Deschamps V, Druet-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P, Deschasaux M, Touvier M (2019). Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ.* 12408. doi:10.1136/bmj.12408.

Cebe T, Yanar K, Atukeren P, Ozan T, Kuruç AI, Kunbaz A (2014). American Aging Association 36:9728.

Chiolero A M, Lasserre F, Paccaud P, Bovet (2007). L'obésité chez les enfants : définition, conséquences et prévalence, *Revue Médicale Suisse* .

Chong MFF, Fielding BA, Frayn KN (2007). Metabolic interaction of dietary sugars and plasma lipids with a focus on mechanisms and de novo lipogenesis. *Proc Nutr Soc* 2007;66:52–9.

Cillard J, Cillard, P (2006). Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*, 13(1), 24–29. doi:10.1051/ocl.2006.6666.

Correa-Rodríguez M, Gómez-Urquiza JL, Medina-Martínez I, González-Jiménez E, Schmidt-RioValle J, Rueda-Medina B (2020). Low intakes of vitamins C and A are

associated with obesity in early adulthood. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000661>.

Cota D, Proulx K, Seeley R J (2007). The role of CNS fuel sensing in energy and glucose regulation. *Gastroenterology* 132, 2158–2168.

Cox, Chad L, Kimber L Stanhope, Jean Marc Schwarz , James L Graham1, Bonnie Hatcher, Steven C Griffen4 , Andrew A Bremer , Lars Berglund, John P McGahan , Nancy L Kei, Peter J Havel (2012). Consumption of fructose- but not glucose sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans. *Nutrition & Metabolism* 2012 9:68. doi:10.1186/1743-7075-9-68.

Crescenzo R, Cigliano L, Mazzoli A (2018). Early effects of a low fat, fructose-rich diet on liver metabolism, insulin signaling and oxidative stress in young and adult rats. *Front Physiol.* 9: 411-417.

Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, ... Rosengren A (2017). Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*, 390(10107), 2050–2062. doi:10.1016/s0140-6736(17)32252-3.

De Koning L, Malik VS, Kellogg MD..... (2012) Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation* 2012;125(14):1735–41.

Demerdash HM (2017). Role of oxidative stress and associated alteration in enzyme activities in obesity comorbidities. *Obes Res Open J* 2017;4(2):32–43.

De Pergola G, Silvestris F (2013). Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *Journal of Obesity*, 2013, 1–11. doi:10.1155/2013/291546.

Di Nicolantonio J J, Lucan S C, O’Keefe J H (2016). The Evidence for Saturated Fat and for Sugar Related to Coronary Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(5), 464–472. doi:10.1016/j.pcad.2015.11.006 .

Dobi Anthony (2019). Stress oxydant et glycoxydation : impact des produits avancés de glycation sur les mitochondries des cellules endothéliales dans le cadre de la pathologie diabétique. These de Doctorat en Sciences de Biologie cellulaire de l'Université de La Réunion, 2018. HAL Id: tel-02059434. ffNNT : 2018LARE0040 <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02059434/document>.

Downer S, Berkowitz SA, Harlan TS, Lee Olstad D, Mozaffarian D (2020). Food is medicine: actions to integrate food and nutrition into healthcare. *BMJ*. 369: m2482.

Dramane G, Ahyi V, Akpona S (2017). L'obésité dans les pays en développement : causes et implications au Bénin. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 11(7), 657–663. doi:10.1016/s1957-2557(17)30158-x.

Draper H, Hadley M (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 186: 421–231.

Durackova Z., Djrolo F., Hougbe H., Avode G., Attoulou V., Adda B., Kodjoh N., Avimadj M (2008). Oxidants, Antioxidants and Oxidative stress, *Mitochondrial medicine*, (ed) Gvozdjakova A: 19-43.

Ebbeling Cara B, Dorota B Pawlak, , David S Ludwig (2002). 'Childhood Obesity: PublicHealth Crisis, Common Sense Cure'. *The Lancet* 360 (9331): 473-82. 184 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09678-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09678-2).

Eldeeb R, Shantakumari N, Gamal-Eldin MH, Khowailed EA, Fathy MM (2013). The response of lipolytic activity in adipose tissue to saturated fat. *IOSR J Pharm*. 3: 35– 40.

Elizalde M, Ryden M, van Harmelen V... (2000). Expression of nitric oxide synthases in subcutaneous adipose tissue of nonobese and obese humans. *J Lipid Res*. 41:1244-1251.

El Wakeel Maged A, Ghada M. El-Kassas , Shaimaa A. Hashem , Marwa W. Abouelnaga , Fatma A. Elzaree , Mirhane Hassan , Amany H. Abdelrahman and Nagwa Abd EL-Ghaffar Mohammed (2018). Potential role of oxidative stress in childhood obesity and its relation to inflammation. *Bioscience Research*. Print ISSN: 1811-9506 Online ISSN: 2218-3973 15(4):3803-3811.

- Ellman GL** (1959). Tissue sulphhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 82: 70-77.
- El-Terras A, Soliman MM, Alkhedaide A** (2016). Carbonated soft drinks induce oxidative stress and alter the expression of certain genes in the brains of Wistar rats. *Mol Med Rep*. 13: 3147-3154.
- Farnier M** (2007). Dyslipidémie de l'obésité adominale : mécanismes et caractéristiques (partie I) *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. CODEN AMCVAN. 100 :979- 984.
- Favier Alain** (2003). Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, *Mécanismes biochimiques.actualité chimique - novembre-décembre*, 108-115 2003.
- Fedala N, Mekimene L, Mokhtari M, Haddam A E M, Fedala N S** (2015). Consommation du pain en Algérie : état des lieux. *Annales d'Endocrinologie*, 76(4), 570. doi:10.1016/j.ando.2015.07.917.
- Feillet-Coudray C, Fouret G, Vigor C, Bonafos B, Jover B, Blachnio-Zabielska A, ... Coudray C** (2019). Inflammation et stress oxydant au cours du développement de l'intolérance au glucose et de la stéatose hépatique chez des rats nourris avec un régime obésogène. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 33(1), 79–80. doi:10.1016/j.nupar.2019.01.371.
- Ferré P** (2005). Action et sécrétion de l'insuline : Double jeu pour les canaux potassiques. *Médecine/sciences*. 21(8-9): 694–696. doi:10.1051/medsci/2005218-9694.
- Fève , Bastard** (2007). Adipokines au cours de la relation entre obésité et insulino-résistance *MT Cardio*. 3(1) : 24-38 <https://theses.univ-oran1.dz/document/13201237t.pdf>.
- Finaud J, Lac G, Filaire E** (2006). Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med*. 36:327-358.
- Finkel T, Holbrook, N J** (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), 239–247. doi:10.1038/35041687.
- Fisher Jennifer O, Tanja V E Kral** (2008). « Super-Size Me: Portion Size Effects on Young Children's Eating ». *Physiology & Behavior* 94 (1): 39-47.

doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.015.

Fischer IP, Irmeler M, Meyer CW (2018).. A history of obesity leaves an inflammation fingerprint in liver and adipose tissue. *Int J Obesity* 2018;42:507–17.

Foufelle F, Ferré P (2001). Régulation du métabolisme glucidique par l'insuline : rôle du facteur de transcription SREBP-1c dans les effets transcriptionnels hépatiques de l'hormone. *Journal de La Société de Biologie*, 195(3), 243–248. doi:10.1051/jbio/2001195030243.

Fournet Maxime (2016). La glycation, un mécanisme associé au diabète et au vieillissement THÈSE doctorat en Pharmacie UNIVERSITÉ DE LIMOGES.

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.

Gangwisch J E, Hale L, Garcia L, Malaspina D, Opler M G, Payne M E, ... Lane D (2015). High glycemic index diet as a risk factor for depression: analyses from the Women's Health Initiative. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(2), 454–463. doi:10.3945/ajcn.114.103846 .

Gautier T, Masson, D, Lagrost, L (2010). Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, 7(2), 1–16. doi:10.1016/s1155-1941(10)51260-5.

Gelsing C, Tschoner A, Kaser S (2010). [Adipokine update – new molecules, new functions] *Wien Med Wochenschr.* 160. 377-390.

Ghalem Meriem (2014). Effets antioxydants et anti-inflammatoires des extraits de *Zizyphus lotus* et *Anthyllis vulneraria*. These Doctorat <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/5463/1/these-ghalem-meriem.pdf>

Ghanotakis D, Giardi MT (2011). Integrated plant Biotechnologies applied to safer and healthier food production: The Nutra-Snack manufacturing chain. *Trends in food science and technology* 22:353-366.

Gkogkolou P, Böhm M (2012). Advanced glycation end products. *Dermato-Endocrinology*, 4(3), 259–270. doi:10.4161/derm.22028

Goulaouic Stéphane (2009) effet des particules fines atmospheriques sur la secretion des cytokines pro-inflammatoires par les cellules thp-1 et mesures de marqueurs du stress oxydant these de doctorat de l'universite paul verlaine de metz discipline : toxicologie de l'environnement Submitted on 29 Mar 2018 <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01752636/document>

Guillouty A (2016). Plantes médicinales et antioxydants. Thèse de Doctorat de l'Université Toulouse III Paul Sabatier, Faculté des sciences pharmaceutiques.

Guo, X., Park, Y., Freedman, N. D., Sinha, R., Hollenbeck, A. R., Blair, A., Chen, H. (2014). Sweetened Beverages, Coffee, and Tea and Depression Risk among Older US Adults. *PLoS ONE*, 9(4), e94715. doi:10.1371/journal.pone.0094715

Haleng J, Pincemail J, Defraigne J O, Charlier C, Chapelle J P (2007). Le stress oxydant. *Rev Med Liege*. 62 : 10 : 628-638.

Hariri N, Thibault L (2010). High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews*. 23(02): 270–299. doi:10.1017/s0954422410000168.

Henri Marion (2011). Obésité et insulino-résistance : étude longitudinale avec un traceur du transport du glucose, le [125I]-6-déoxy-6-iodo-D-glucose, THÈSE de Doctorat, Sciences agricoles. Université de Grenoble, 2011. Français. ffNNT : 2011GRENS028ff. fftel-00728180

Hodge AM, Bassett JK, Milne RL, English DR, Giles GG (2018). Consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and risk of obesity-related cancers. *Public Health Nutrition*. 21: 1618–1626. doi:10.1017/s1368980017002555.

Hotta, N (2019). A new perspective on the biguanide, metformin therapy in type 2 diabetes and lactic acidosis. *Journal of Diabetes Investigation*. doi:10.1111/jdi.13090

- Huang PL** (2009). eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 20:295-302.
- Hu FB, Malik VS** (2010). Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: Epidemiologic evidence. *Physiology & Behavior*. 100(1): 47–54. doi:10.1016/j.physbeh.2010.01.036.
- Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino J, Bhupathiraju SN, Forouhi NG** (2015). Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*. h3576. doi:10.1136/bmj.h3576.
- Imessaoudene A, Merzouk H, Berroukeche F, Mokhtari N, Bensenane B, Cherrak S, Merzouk S A, Elhabiri M** (2016). Beneficial effects of quercetin–iron complexes on serum and tissue lipids and redox status in obese rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016; 29: 107 – 115.
- INSPQ** (2017). Institut National de Santé Publique Québec: La consommation de sucre et la santé, COMITÉ SCIENTIFIQUE SUR LA PRÉVENTION DE L'OBÉSITÉ — Fiche thématique, mars 2017.
https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2236_consommation_sucre_sante_0.pdf
- Jagota SK, Dani HM** (1982). A new colorimetric technique for the estimation of vitamin C using Folin phenol reagent. *Anal Biochem*. 127: 178-182.
- Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Carson JA, Després JP, Hu FB** (2018). Low-calorie sweetened beverages and cardiometabolic health: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 138(9). doi: 10.1161/cir.0000000000000569.
- Jolivel A** (2013). Glutathion : antioxydant, détoxiquant, immunostimulant. *Nature Algue*. P8.
- Kabbaj O, Yoon SR, Holm C, Rose J, Vitale ML, Pelletier MR** (2003). Relationship of the hormone-sensitive lipase-mediated modulation of cholesterol metabolism in individual

compartments of the testis to serum pituitary hormone and testosterone concentrations in a seasonal breeder, the mink (*Mustela vison*). *Biol Reprod.* 68: 722–734.

Keller A, Della Torre SB (2015). Sugar-sweetened beverages and obesity among children and adolescents: a review of systematic literature reviews. *Child Obes* 2015;11:338–46.

Kim Anne Lê (2012). Boissons sucrées et obésité: aspects épidémiologiques et physiopathologiques. *Obésité*, 7(1), 10–17. doi:10.1007/s11690-012-0311-3

Kim Y, Youjin J (2016). Prospective association of sugar-sweetened and artificially sweetened beverage intake with risk of hypertension. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 109(4), 242–253. doi:10.1016/j.acvd.2015.10.005.

Kinlen D, Cody D (2018). Complications of obesity. *QJM Inter J Med* 2018;111:437–43.

Kobayashi J, Miyashita K, Nakajima K (2015). Hepatic lipase: a comprehensive view of its role on plasma lipid and lipoprotein metabolism. *J Atherosclerosis Thrombosis* 2015;22:1001–11.

Knüppel A, Shipley M J, Llewellyn C H, Brunner E J (2017). Sugar intake from sweet food and beverages, common mental disorder and depression: prospective findings from the Whitehall II study. *Scientific Reports*, 7(1). doi:10.1038/s41598-017-05649-7

Kohen R, Nyska A (2002) Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology* ; 30 : 620-650.

Koku Aksu A E, Metintas S, Saracoglu Z N, Gurel G, Sabuncu I, Arikan I, Kalyoncu C (2011). Acne: prevalence and relationship with dietary habits in Eskisehir, Turkey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, no–no. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04329.x

Kopprasch S, Srirangan D, Bergmann S, Graessler J, Schwarz PE, Bornstein

SR (2016). Association between systemic oxidative stress and insulin resistance/sensitivity indices-the PREDIAS study. *Clin Endocrinol* 2016;84:48–54.

Kosova EC, Auinger P, Bremer AA (2013). The relationships between sugar-sweetened beverage intake and cardiometabolic markers in young children. *J Acad Nutr Diet* 2013;113:219–27.

Kral Tanja V E, Albert J Stunkard, Robert I Berkowitz, Virginia A Stallings, Danielle D Brown, Myles S Faith, (2007). « Daily Food Intake in Relation to Dietary Energy Density in the Free-Living Environment: A Prospective Analysis of Children Born at Different Risk of Obesity ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 86 (1): 41-47.

Kusunoki M, Tsutsumi K, Sato D (2012) . Lipoprotein lipase and obesity. *Health* 2012;4:1405–12.

Langin D, Lucas S, Lafontan M (2000). Millennium fat-cell lipolysis reveals unsuspected novel tracks. *Horm Metab Res* 2000; 32(11-12):443-452.

Lanthier Nicolas (2020) Physiopathologie de la NASH : de nouveaux facteurs de risque identifiés? *HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE, Cliniques universitaires Saint-Luc Service d'Hépatogastroentérologie Département de Médecine interne Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique. Louvain Med* 2020 septembre;139 (07): 405-410

Lecarpentier Julie (2012). Etude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé. Thèse de doctorat en génétique statistique Université Paris Sud. 2012

Le Lay S, Simard G, Carmen Martinez M, Andriantsitohaina R (2014). Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of View. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 1–18. doi:10.1155/2014/908539

Lee, D., Hwang, W., Artan, M., Jeong, D.-E., Lee, S.-J. (2014). Effects of nutritional components on aging. *Aging Cell*, 14(1), 8–16. doi:10.1111/accel.12277

Legentil Laura (2018). Brochure pédagogique destinée aux personnes atteintes de stéatose hépatique non alcoolique Réalisée dans le cadre d'un travail de fin d'étude en section diététique à la Haute Ecole de la Province; *BROCHURE POUR PATIENT ATTEINT DE NASH*.

- Leung, C. W., Laraia, B. A., Needham, B. L., Rehkopf, D. H., Adler, N. E., Lin, J., ... Epel, E. S.** (2014). Soda and Cell Aging: Associations Between Sugar-Sweetened Beverage Consumption and Leukocyte Telomere Length in Healthy Adults From the National Health and Nutrition Examination Surveys. *American Journal of Public Health*, 104(12), 2425–2431. doi:10.2105/ajph.2014.302151
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER** (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 186: 464–478. doi: 10.1016/0076-6879(90)86141-h.
- Lozano WM, Arias-Mutis OJ, Calvo CJ** (2019). Diet-induced rabbit models for the study of metabolic syndrome. *Animals* 2019;463:1–12.
- Lustig Robert H** (2006). Childhood obesity: behavioral aberration or biochemical drive? Reinterpreting the first law of thermodynamics. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.* 2(8): 447–458. doi:10.1038/ncpendmet0220.
- Madani Zohra** (2012). Evaluation du potentiel nutraceutique d'isolats de proteines de sardine chez le rat: application à la prévention du syndrome métabolique; Thèse de Doctorat <https://theses.univ-oran1.dz/document/13201237t.pdf>
- Makarem N, Bandera EV, Nicholson JM** (2018). Consumption of sugars, sugary foods, and sugary beverages in relation to cancer risk: a systematic review of longitudinal studies. *Annu Rev Nutr* 2018;38:17–39.
- Malardé Ludivine,** (2012). Activité physique et produits dérivés du soja : intérêts dans la prise en charge du stress oxydant associé au diabète de type 1. Education. Université Rennes 2, 2012. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00775870>
- Malik V S, Popkin B M, Bray G A, Despres J-P, Hu F B,** (2010). Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes and cardiovascular disease risk». *Circulation*, 121(11), 1356-1364.
- Ma J, Fox C S, Jacques P F, Speliotes E K, Hoffmann U, Smith C E, ... McKeown N M** (2015). Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *Journal of Hepatology*, 63(2), 462–469. doi:10.1016/j.jhep.2015.03.032

Masik Camille (2017). Le rôle des mesures hygiéno-diététiques dans la prévention et le traitement du diabète de type 2. THESE DOCTEUR EN PHARMACIE 2017/TOU3/2044,FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES,UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

Mathe D, Serougne C, Ferezou J, Lecuyer B (1991). Lipolytic activities in rats fed a sucrose-rich diet supplemented with either cystine or cholesterol: relationships with lipoprotein profiles. *Ann Nutr Metab.* 35: 165-173. doi.org/10.1159/000177641.

Mateen, S., Moin, S., Zafar, A., Khan, A. Q (2016). Redox signaling in rheumatoid arthritis and the preventive role of polyphenols. *Clinica Chimica Acta*, 463, 4–10. doi:10.1016/j.cca.2016.10.007

Matsumoto R, Tsunekawa K, Shoho1 Y (2019). Association between skeletal muscle mass and serum concentrations of lipoprotein lipase, GPIHBP1, and hepatic triglyceride lipase in young Japanese men. *Lipids Health Dis* 2019;18:84.

Maury, E., Brichard, S. M (2010). Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 314(1), 1–16. doi:10.1016/j.mce.2009.07.031

Migdal C, Serres M (2011). Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant. *Médecine/sciences*, 27(4), 405–412. doi:10.1051/medsci/2011274017

Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J.-C., Louzada, M. L., Rauber, F., ... Jaime, P. C. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutrition*, 1–6. doi:10.1017/s1368980018003762

Morin Laurence, Anne-Frédérique Turcotte et Claudia Gagnon (2019). Implication des produits de la glycation avancée dans le diabète, la santé osseuse, l’alimentation et la gestion du poids. *Nutrition Science en évolution*, Volume 17, Numéro 1, Printemps 2019, p. 25–29 <https://doi.org/10.7202/1062455ar>.

Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, 2014. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013:

- a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
- O'Reilly, G. A., Belcher, B. R., Davis, J. N., Martinez, L. T., Huh, J., Antunez-Castillo, L., Spruijt-Metz, D.** (2015). Effects of high-sugar and high-fiber meals on physical activity behaviors in Latino and African American adolescents. *Obesity*, 23(9), 1886–1894. doi:10.1002/oby.21169
- OMS** (2003). *OBÉSITÉ : PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE DE L'ÉPIDÉMIE MONDIALE*. ISBN 92 4 220894 9 (Classification NLM : WD 210), 894 ,Organisation mondiale de la Santé Genève 2003.
- OMS** (2011), (2015) ; (2018) (2019). Réduction des sucres libres dans l'apport alimentaire. Rapport de l'organisation mondiale de la santé. <https://www.who.int/elena/titles/free-sugars-adults-ncds/fr>.
- OMS** (2016). Obésité et surpoids. Aide-mémoire N°311.
- Orgel, E., Mittelman, S. D.** (2012). The Links between Insulin Resistance, Diabetes, and Cancer. *Current Diabetes Reports*, 13(2), 213–222. doi:10.1007/s11892-012-0356-6
- Pan A, Hu FB** (2011). Effects of carbohydrates on satiety: differences between liquid and solid food. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:385–90.
- Pepin A, Stanhope KL, Imbeault P** (2019). Are fruit juices healthier than sugar-sweetened beverages? A Review. *Nutrients*. 11(5): 1006. doi:10.3390/nu11051006.
- Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A** (2001). Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 21:57–69.
- Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, Defraigne J-O** (2002). Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 16(4), 233–239. doi:10.1016/s0985-0562(02)00166-8
- Rahman I, Wolk A, Larsson S C**, (2015). «The relationship between sweetened beverage consumption and risk of heart failure in men». *Heart*, 101(24), 1961-1965. Repéré à <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307542>

Rangi S, Dhatwalia S K, Bhardwaj P, Kumar M and Dhawan D K (2018). Evidence of similar protective effects afforded by white tea and its active component ‘EGCG’ on oxidative-stress mediated hepatic dysfunction during benzo(a) pyrene induced toxicity. *Food and Chem.Toxicol.* 116:281-291

Raoul J-L, Raimbourg J, Hiret S, Adhoute X, Senellart H, (2018). Épidémiologie du carcinome hépatocellulaire : simple augmentation d’incidence ou futur drame ? *Bulletin Du Cancer*, 105(5), 502–507. doi:10.1016/j.bulcan.2018.02.003

Rehman K, Akash MSH (2016). Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomedical Sci* 2016;23:1–18.

Reedy J, Krebs-Smith SM (2010). *Dietary Sources of Energy, Solid Fats, and Added Sugars among Children and Adolescents in the United States. Journal of the American Dietetic Association, 110(10), 1477–1484.* doi:10.1016/j.jada.2010.07.010

Riant Elodie , (2009). EFFETS PROTECTEURS DES OESTROGENES SUR L’INSULINO-RESISTANCE ET LE DIABETE DE TYPE 2. These doctorat, L’UNIVERSITÉ DE TOULOUSE Novembre 2009
http://thesesups.ups-tlse.fr/686/1/Riant_Elodie.pdf

Romanelli R, Cecchi N, Grazia Carbone M, Dinardo M, Gaudino G, Miraglia del Giudice E, Umamo GR (2020). Pediatric obesity: prevention is better than care. *Italian Journal of Pediatrics.* 46: 103.

Rosmorduc Olivier, Fartoux Laetitia, (2014). Syndrome métabolique, stéatopathie hépatique non alcoolique (NASH) et carcinome hépatocellulaire : des liaisons bien dangereuses...*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2014, 198, no 9, 1653-1664, séance du 9 décembre 2014.
<https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2016/06/1653-%C3%A0-1664.pdf>

Rousselot Bonnefont -D, Beaudeau J-L, Thérond P, Peynet J, Legrand A, Delattre J (2004). Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* 62(3) : 147–157. doi:10.1016/s0003-4509(04)94297-6 .

- Rousselot Bonnefont-D** (2013). Obésité et stress oxydant. *Obésité*. 9(1): 8
13. doi:10.1007/s11690-013-0408-3
- Ruanpeng D, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harindhanavudhi T** (2017). Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 110(8):513-520. doi:10.1093/qjmed/hcx068.
- Saben J, Lindsey F, Zhong Y...** (2014). Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta*. 35:171-177.
- Saito T, Misawa K, Kawata S** (2007). Fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis. *Intern Med*. 46(2):101-3.
- Sakasai-Sakai A, Takata T, Takino JI, Takeuchi M** (2019). The Relevance of Toxic AGEs (TAGE) Cytotoxicity to NASH Pathogenesis: A Mini-Review. *Nutrients*. 2019 Feb 22;11(2).
- Sanz J, Moreno PR, Fuster V** (2008). The Year in Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 51: 944-955.
- 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.
- Schlienger J-L**, (2010). Conséquences pathologiques de l'obésité. *La Presse Médicale*, 39(9), 913–920. doi:10.1016/j.lpm.2010.04.018
- Sikaris KA** (2004). The Clinical Biochemistry of Obesity. *Clin Biochem Rev*. 25(3): 165–181.
- Semba, R. D., Ferrucci, L., Sun, K., Beck, J., Dalal, M., Varadhan, R., Fried, L. P.** (2009). Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women. *Aging Clinical and Experimental Research*, 21(2), 182–190. doi:10.1007/bf03325227
- Seneff, S., Wainwright, G., & Mascitelli, L.** (2011). Is the metabolic syndrome caused by a high fructose, and relatively low fat, low cholesterol diet? *Archives of Medical Science*, 1, 8–20. doi:10.5114/aoms.2011.20598.

- Seysse K, Cros J, Crézé C, Tappy L** (2018). Les risques métaboliques associés à la consommation de fructose : évidences établies et hypothèses persistantes. *Médecine Des Maladies Métaboliques*. 12(5): 405–411. doi:10.1016/s1957-2557(18)30114-7.
- Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG** (2016). Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res*. 17:95-107.
- Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, Yngve A, Spiroski I, Obreja G, Starc G, Pérez N, Rito AI, Kunešová M, Sant'Angelo VF, Meisfjord J, Bergh IH, Kelleher C, Yardim N, Pudule I, Petrauskiene A, Duleva V, Sjöberg A, Gualtieri A, Hassapidou M, Hyska J, Burazeri G, Petrescu C.H, Heinen M, Takacs H, Zamrazilová H, Bosi TB, Sacchini E, Pagkalos I, Cucu A, Nardone P, Gately P, Williams J, Breda J** (2019). Prevalence of severe obesity among primary school children in 21 European countries. *Obes Facts*. 12:244-258. doi.org/10.1159/000500436.
- Stanhope Kimber L, Schwarz, J. M., Keim, N. L., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Graham, J. L., ... Havel, P. J.** (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *Journal of Clinical Investigation*, 119(5), 1322–1334. doi:10.1172/jci37385.
- Taleb S, Agli A N**, (2009). Obésité de l'enfant : rôle des facteurs socioéconomiques, obésité parentale, comportement alimentaire et activité physique, chez des enfants scolarisés dans une ville de l'Est algérien. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 44(4), 198–206. doi:10.1016/j.cnd.2009.04.003
- Tan LB, Norhaizan ME, Liew WP** (2018). Nutrients and oxidative stress: friend or foe? *Oxidative Med Cell Longevity* 2018;2018:1–24 [ID 9719584, 24].
- Tappy, Luc** (2020). Fructose, sucres et maladies métaboliques. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. doi:10.1016/j.cnd.2020.06.003

- Tessier Frédéric J , Philippe Jacolot et Céline Niquet-Léridon** (2012), La réaction de Maillard : cent ans de découvertes scientifiques sur la chimie des aliments et la santé. Lettre scientifique n°10 Conférence du 22 novembre 2012 https://alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2013/02/Lettre-scientifique-du-Fonds-N%C3%82%C2%B010_1120121.pdf
- Thivel D, Chaput J. P,** (2013). Impact des activités sédentaires sur la prise alimentaire des jeunes. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 61(4), 399–405. doi:10.1016/j.respe.2013.01.098
- 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.
- Tounian P** (2011). Item 267 : Obésité de l'enfant - Support de Cours (Version PDF) - Collège des Enseignants de Nutrition - Université Médicale Virtuelle Francophone - http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_27/site/html/cours.pdf
- Townsend Guy E. , Han W, Schwalm ND, Raghavan V, Barry NA, Goodman AL, Groisman EA** (2019). Dietary sugar silences a colonization factor in a mammalian gut symbiont, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 116(1):233-238. doi.org/10.1073/pnas.1813780115.
- Tran C, Tappy L** (2012). « Sucrose, glucose, fructose : quels sont les effets des sucres sur la santé métabolique ? » *Rev Med Suisse*. 8: 513-518.
- Tricolet Aurélie,(2014).** Les sodas à base de cola :Des recettes secrètes au service de la médecine, à consommer avec modération Thèse n°52 DOCTEUR EN PHARMACIE Université de Bordeaux U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01020715/document>
- Vallet-Pichard A, Parlati L, Pol S** (2019). Épidémiologie de la stéato-hépatite non alcoolique. Étendue du problème et son impact sur la santé publique. *La Presse Médicale*. doi:10.1016/j.lpm.2019.08.008
- Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC** (2020). Nutrition and the Immune System. *Nutrients*. 12(3): 818-829.

- Wajih Ullah M, Rehman A, Sindhu F....**(2018). Intake of sugar-sweetened beverages and effect on health. *Int J Adv Res* 2018;6:1170–4.
- Walley AJ, Asher JE, Froguel P** (2009). The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nat Rev Genet.* 10:431-42.
- Wang G-J** (2018). Impact of sugar on the body brain and behavior. *Frontiers in Bioscience Landmark.* 23(12): 2255–2266. doi:10.2741/4704.
- White JS, Hobbs LJ, Fernandez S** (2014). Fructose content and composition of commercial HFCS-sweetened carbonated beverages. *International Journal of Obesity.* 39(1): 176–182. doi:10.1038/ijo.2014.73.
- World Health Organization** (2015). World Health Organization. Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva (2015)
- World Health Organization** (2020). “Obesity and overweight” factsheet (WHO : World Health Organization), <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesityand-overweight>.
- Wree A, Kahraman A, Gerken G** (2011). Obesity affects the liver – The link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion* 2011;83:124–33.
- Yang Q** (2010). Gain weight by going diet. Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings. *Yale J Biol Med* 2010;83:101–8.
- Yang, Q., Zhang, Z., Gregg, E. W., Flanders, W. D., Merritt, R., & Hu, F. B.** (2014). Added Sugar Intake and Cardiovascular Diseases Mortality Among US Adults. *JAMA Internal Medicine*, 174(4), 516. doi:10.1001/jamainternmed.2013.13563
- Yu Z, Ley SH, Sun Q, Hu FB, Malik VS** (2018). Cross-sectional association between sugar-sweetened beverage intake and cardiometabolic biomarkers in US women. *British Journal of Nutrition.* 119(05): 570–580. doi:10.1017/s0007114517003841.
- Zagotta, I., Dimova, E. Y., Debatin, K.-M., Wabitsch, M., Kietzmann, T., Fischer-Posovszky, P** (2015). Obesity and inflammation: reduced cytokine expression due to resveratrol in a human in vitro model of inflamed adipose tissue. *Frontiers in Pharmacology*, 6. doi:10.3389/fphar.2015.00079

Sitographie:

- [Site web n° 1](#) : consulté le 20.01.2020 18h00.
- [Site web n° 2](#) : consulté le 22.01.2020 15h00.
- [Site web n° 3 : Figure 3. Régulation de la glycémie](#): (consulté le 17.05.2020 à 17h.)
- [Site web n° 4 : Figure 1. Métabolisme des glucides](#): (consulté le 17.05.2021 à 8h.00)
- [Site web n° 5 : Figure 2. Réactions mitochondriales](#):
- [Site web n° 6: Cours: La réaction inflammatoire. Les inflammations Collège Français des Pathologistes \(CoPath\)](#) Date de création du document 2011_2012

Annexes

Annexes

Tableau A1. Paramètres biochimiques plasmatiques et teneurs du cholestérol au niveau des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux

	C	CS10	CS30	P (ANOVA)
j 30				
Glucose (mg/dL)	75±5,01 ^c	103,25±6,15 ^b	144,48±7,51 ^a	0,007
Insuline (pmol/L)	130,58±12,52 ^c	184,33±10,47 ^b	235,36±12,25 ^a	0,005
Triglycéride (mg/dl)	108,27±10,08 ^c	132,90±10,55 ^b	165,26±13,01 ^a	0,006
Cholestérol (mg/dl)	126,38±11,31 ^b	137,78±18,34 ^b	161,86±17,44 ^a	0,009
HDL-C (mg/dl)	67,41±4,15	72,33±5,72	68,49±6,31	0,214
LDL-C (mg/dl)	40,32±3,11 ^b	45,38±3,26 ^b	71,12±3,08 ^a	0,008
j 90				
Glucose (mg/dL)	110,33±5,18 ^c	157±7,17 ^b	240±10,04 ^a	0,003
Insuline (pmol/L)	187,35±14,25 ^c	254,51±11,56 ^b	322,45±15,35 ^a	0,002
Triglycéride (mg/dl)	186±11,27 ^c	244,66±10,04 ^b	283,58±10,36 ^a	0,002
Cholestérol (mg/dl)	164,39±10,73 ^c	186,45±14,07 ^b	252,37±16,51 ^a	0,003
HDL-C (mg/dl)	70,38±8,08 ^a	78,56±7,72 ^a	50,41±6,88 ^b	0,008
LDL-C (mg/dl)	77,81±0,01 ^c	90,03±7,31 ^b	140,34±17,22 ^a	0,004

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. **C** : Rats témoins (control); **CS10** : Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30** : Rats consommant une solution sucrée à 30%.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

Tableau A2. Teneurs en lipides et marqueurs du statut antioxydant/oxydant au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux

Foie	C	CS10	CS30	P (ANOVA)
j 30				
Cholestérol (mg/g tissu)	15,18±1,28 ^c	25,22±1,34 ^b	36,45±1,11 ^a	0,004
TG (mg/g tissu)	48,67±2,37 ^c	66,34±3,61 ^b	85,91±3,44 ^a	0,006
MDA (µmol/g)	1,55±0,04 ^c	1,98±0,11 ^b	2,74±0,22 ^a	0,005
PCAR (µmol/g prot)	1,05±0,03 ^c	1,77±0,14 ^b	2,51±0,18 ^a	0,006
GSH (µmol/gHb)	2,35±0,14 ^a	1,25±0,05 ^b	0,88±0,03 ^c	0,005
Catalase (U/g Hb)	61,22±4,37 ^a	35,96±2,06 ^b	23,65±1,42 ^c	0,003
j 90				
Cholestérol (mg/g tissu)	22,35±1,24 ^c	33,36±1,37 ^b	53,24±2,14 ^a	0,003
TG (mg/g tissu)	67,12±3,08 ^c	86,34±3,84 ^b	97,35±2,06 ^a	0,007
MDA (µmol/g)	1,76±0,10 ^c	3,37±0,24 ^b	4,81±0,13 ^a	0,004
PCAR (µmol/g prot)	1,11±0,02 ^c	2,24±0,03 ^b	3,51±0,04 ^a	0,006
GSH (µmol/gHb)	1,62±0,11 ^a	0,82±0,05 ^b	0,65±0,04 ^c	0,005
Catalase (U/g Hb)	76,51±6,03 ^a	42,18±2,14 ^b	20,34±2,25 ^c	0,004

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. **C** : Rats témoins (control); **CS10** : Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30** : Rats consommant une solution sucrée à 30% ; **MDA** : Malondialdéhyde ; **PCAR** : Protéines carbonylées ; **GSH** : Glutathion réduit ; **TG** : Triglycérides.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

Tableau A3. Teneurs en lipides et marqueurs du statut antioxydant/oxydant au niveau du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux

Tissu adipeux	C	CS10	CS30	P (ANOVA)
j 30				
Cholestérol (mg/g tissu)	22,03±1,62 ^c	37,55±2,31 ^b	51,24±2,54 ^a	0,005
TG (mg/g tissu)	114,08±10,37 ^c	158,25±10,66 ^b	200,41±15,37 ^a	0,005
MDA (µmol/g)	1,58±0,12 ^c	2,46±0,24 ^b	3,62±0,22 ^a	0,007
GSH (µmol/gHb)	0,42±0,03 ^a	0,29±0,02 ^b	0,12±0,02 ^c	0,004
Catalase (U/g Hb)	18,86±1,43 ^a	13,64±1,11 ^b	8,34±0,65 ^c	0,007
j 90				
Cholestérol (mg/g tissu)	26,37±1,34 ^c	44,17±3,22 ^b	64,82±2,52 ^a	0,004
TG (mg/g tissu)	128,52±8,73 ^c	167,91±11,27 ^b	243,15±14,38 ^a	0,005
MDA (µmol/g)	1,84±0,11 ^c	2,68±0,33 ^b	4,58±0,42 ^a	0,006
GSH (µmol/gHb)	0,37±0,04 ^a	0,22±0,03 ^b	0,11±0,02 ^c	0,007
Catalase (U/g Hb)	11,74±1,07 ^a	8,55±0,63 ^b	6,57±0,58 ^c	0,007

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. **C** : Rats témoins (control); **CS10** : Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30** : Rats consommant une solution sucrée à 30% ; **MDA** : Malondialdéhyde ; **PCAR** : Protéines carbonylées ; **GSH** : Glutathion réduit ; **TG** : Triglycérides.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

Tableau A4. Marqueurs érythrocytaires et plasmatiques du statut antioxydant/oxydant chez les rats témoins et expérimentaux

	C	CS10	CS30	P (ANOVA)
j 30				
MDA ($\mu\text{mol/l}$)	1,41 \pm 0,02 ^c	2,55 \pm 0,03 ^b	3,33 \pm 0,04 ^a	0,004
PCAR ($\mu\text{mol/g prot}$)	2,92 \pm 0,10 ^c	4,07 \pm 0,08 ^b	5,21 \pm 0,14 ^a	0,002
GSH ($\mu\text{mol/g Hb}$)	7,72 \pm 0,36 ^a	3,97 \pm 0,44 ^b	2,61 \pm 0,27 ^c	0,003
Catalase (U/g Hb)	142,88 \pm 10,04 ^a	109,64 \pm 8,15 ^b	85,53 \pm 8,03 ^c	0,001
Vitamine C ($\mu\text{g/l}$)	23,62 \pm 1,06 ^a	13,78 \pm 1,12 ^b	14,00 \pm 1,11 ^b	0,005
O ₂ •- Plasmatique ($\mu\text{mol/l}$)	0,49 \pm 0,09	0,50 \pm 0,11	0,53 \pm 0,12	0,103
O ₂ •- Erythrocytaire ($\mu\text{mol/l}$)	1,32 \pm 0,32	1,40 \pm 0,23	1,43 \pm 0,27	0,109
j 90				
MDA ($\mu\text{mol/l}$)	1,83 \pm 0,14 ^c	3,89 \pm 0,07 ^b	5,91 \pm 0,16 ^a	0,002
PCAR ($\mu\text{mol/g prot}$)	3,22 \pm 0,06 ^c	5,64 \pm 0,05 ^b	6,93 \pm 0,11 ^a	0,002
GSH ($\mu\text{mol/gHb}$)	5,56 \pm 0,13 ^a	2,75 \pm 0,06 ^b	1,54 \pm 0,04 ^c	0,003
Catalase (U/g Hb)	166,79 \pm 11,33 ^a	115,12 \pm 10,34 ^b	68,96 \pm 8,11 ^c	0,001
Vitamine C ($\mu\text{g/l}$)	29,04 \pm 1,52 ^a	16,42 \pm 1,45 ^b	15,16 \pm 1,03 ^b	0,001
O ₂ •- Plasmatique ($\mu\text{mol/l}$)	0,61 \pm 0,05	0,71 \pm 0,12	0,74 \pm 0,10	0,840
O ₂ •- Erythrocytaire ($\mu\text{mol/l}$)	1,83 \pm 0,15 ^c	3,09 \pm 0,21 ^b	5,23 \pm 0,43 ^a	0,002

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type. C : Rats témoins (control); CS10 : Rats consommant une solution sucrée à 10%; CS30 : Rats consommant une solution sucrée à 30% ; MDA : Malondialdéhyde ; PCAR : Protéines carbonylées ; GSH : Glutathion réduit ; O₂•- : Anion superoxyde.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

Tableau A5. Activités des enzymes lipases hépatiques et adipeuses chez les rats témoins et expérimentaux

	C	CS10	CS30	P (ANOVA)
j 30				
LPL hépatique (nmol/min/mg protéine)	4,48±0,55 ^c	6,32±0,56 ^b	8,24±0,47 ^a	0,005
LPL adipocytaire (nmol/min/mg protéine)	18,21±1,13 ^c	24,73±1,37 ^b	30,26±2,42 ^a	0,004
LHS adipocytaire (μmol/min/mg protéine)	37,24±3,61 ^a	22,75±1,48 ^b	16,17±1,34 ^c	0,006
j 90				
LPL hépatique (nmol/min/mg)	2,73±0,31 ^c	4,95±0,44 ^b	6,18±0,56 ^a	0,004
LPL adipocytaire (nmol/min/mg)	8,64±0,53 ^c	15,52±1,13 ^b	21,50±1,15 ^a	0,003
LHS adipocytaire (μmol/min/mg)	26,95±1,42 ^a	15,23±1,35 ^b	10,63±1,13 ^c	0,004

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. **C** : Rats témoins (control); **CS10** : Rats consommant une solution sucrée à 10%; **CS30** : Rats consommant une solution sucrée à 30% ; **LPL** : Lipoprotéine lipase ; **LHS** : Lipase hormono-sensible.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par des lettres différentes (a,b,c) à $P < 0,05$.

Résumé

Les boissons sucrées induisent l'obésité et le syndrome métabolique chez l'homme et les modèles animaux. Cependant, leurs effets métaboliques spécifiques à l'âge ne sont pas encore clairs. Le but de ce travail de doctorat est donc d'étudier l'évolution dans le temps des modifications des paramètres biochimiques plasmatiques, des marqueurs du stress oxydatif, ainsi que du contenu lipidique et redox et des activités lipolytiques des organes (foie, tissu adipeux) chez les rats buveurs de solution saccharose à différentes concentrations 10% et 30%. Nos résultats soulignent que la boisson sucrée induit l'obésité, l'accumulation de tissu adipeux avec une hyperinsulinémie, une hyperglycémie, une hyperlipidémie, une stéatose hépatique, des altérations des activités lipases et un stress oxydatif. Ces altérations métaboliques sont aggravées par la quantité de saccharose dans la boisson (30% vs 10%). Les changements sont apparents chez les jeunes rats au jour 30 et persistent jusqu'à l'âge adulte au jour 90. Les rats adultes semblent être plus sensibles aux anomalies métaboliques induites par le saccharose.

En conclusion, les boissons sucrées induisent une augmentation précoce des composants du syndrome métabolique. Ces données indiquent la nécessité d'interventions nutritionnelles correctives pour les jeunes et aussi pour les adultes.

Mots clés: Tissu adipeux, lipases, foie, obésité, stress oxydatif, rat jeune, saccharose.

Abstract

Sucrose drink induces obesity and metabolic syndrome in humans and animal models. However, age-specific metabolic effects of sucrose beverages are not clear yet. The purpose of this study is then to investigate the time course of changes in plasma biochemical parameters, oxidative stress markers, as well as lipid and redox contents and lipolytic activities in organs (liver, adipose tissue) in sucrose drinking rats at different concentrations 10% and 30%. Our results emphasize that sucrose drink induces obesity, adipose tissue accumulation with hyperinsulinemia, hyperglycemia, hyperlipidemia, liver steatosis, alterations in lipases activities and oxidative stress. These metabolic alterations are worsened by the amount of sucrose in the drink (30% vs 10%). The changes are apparent in young rats at day 30 and persisted until adulthood at day 90. Adult rats seem to be more sensitive to sucrose-induced-metabolic abnormalities. In conclusion, sucrose drink induces an early increase in metabolic syndrome components. These data indicate the need of corrective nutritional interventions for young people and also for adults.

Key words: Adipose tissue, lipases, liver, obesity, oxidative stress, young rat, sucrose drink.

ملخص

تؤدي المشروبات المحلاة بالسكر الأبيض (السكروز) إلى السمنة ومتلازمة التمثيل الغذائي عند البشر والحيوان. ومع ذلك، فإن آثارها الأيضية الخاصة بالعمر لم تتضح بعد. الهدف من هذه الدكتوراه، هو دراسة التطور الحاصل مع مرور الوقت في تغيرات المعالم البيوكيميائية للبلانما، وعلامات الإجهاد التأكسدي، وكذلك محتوى الدهون والتأكسد وأنشطة تحلل الدهون للأعضاء (الكبد والأنسجة الدهنية)، عند الجرذان تشرب محلول السكروز بتركيزات مختلفة 10% و 30%. أكدت نتائجنا أن المشروب الحلو يسبب السمنة وتراكم الأنسجة الدهنية مع فرط أنسولين الدم وارتفاع السكر في الدم وفرط دهون الدم وتنكس دهون الكبد وتغيرات في أنشطة الليباز والإجهاد التأكسدي. تتفاقم هذه التغيرات الأيضية بسبب كمية السكروز في الشراب (30% مقابل 10%). تظهر التغيرات في صغار الجرذان في اليوم الـ 30 وتستمر حتى سن البلوغ في اليوم الـ 90. و يبدو أن الفئران البالغة أكثر عرضة للتشوهات الأيضية التي يسببها السكروز. و في الختام، تسبب المشروبات السكرية زيادة مبكرة في مكونات متلازمة التمثيل الغذائي. حيث تشير هذه البيانات إلى الحاجة إلى تدخلات غذائية تصحيحية عند الشباب وكذا البالغين.

الكلمات المفتاحية: الأنسجة الدهنية، الليباز، الكبد، السمنة، الإجهاد التأكسدي، جرد صغير، مشروب السكروز.