

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

UNIVERSITE DE TLEMCCEN

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS

Département de Biologie

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET BIOCHIMIE
DE LA NUTRITION

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Magister en Biologie

Option : « *Physiopathologie Cellulaire* »

Intitulé :

**CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES LIPIDES TISSULAIRES ET
PLASMATIQUES CHEZ LE RAT WISTAR MÂLE SOUS
RÉGIME HYPERGRAS**

Présenté par :

Meryem BENSALAH

Soutenu le

devant le Jury composé de :

Présidente	MERZOUK H.	Professeur, Université Tlemcen.
Examineur	CHABANE SARI D.	Professeur, Université Tlemcen
Examinatrice	MOKHTARI N.	Maître de Conférences, Université Tlemcen.
Examinatrice	BABA AHMED FZ.	Maître de Conférences, Université Tlemcen.
Promotrice	BOUANANE S.	Maître de Conférences, Université Tlemcen.

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

UNIVERSITE DE TLEMCCEN

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS

Département de Biologie

LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET BIOCHIMIE
DE LA NUTRITION

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Magister en Biologie

Option : « *Physiopathologie Cellulaire* »

Intitulé :

**CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES LIPIDES TISSULAIRES ET
PLASMATIQUES CHEZ LE RAT WISTAR MÂLE SOUS
RÉGIME HYPERGRAS**

Présenté par :

Meryem BENSALAH

Soutenu le

devant le Jury composé de :

Présidente	MERZOUK H.	Professeur, Université Tlemcen.
Examineur	CHABANE SARI D.	Professeur, Université Tlemcen.
Examinatrice	MOKHTARI N.	Maître de Conférences, Université Tlemcen.
Examinatrice	BABA AHMED FZ.	Maître de Conférences, Université Tlemcen.
Promotrice	BOUANANE S.	Maître de Conférences, Université Tlemcen.

REMERCIEMENTS

Mes vifs remerciements s'adressent à mon encadreur, Madame BOUANANE S., Maître de conférences à l'Université de Tlemcen pour son guide précieux, ses judicieux conseils pratiques durant la préparation de ce mémoire. Je lui exprime ma vive reconnaissance et ma profonde et respectueuse considération.

Je tiens à formuler ma profonde reconnaissance aux membres du jury :

- Madame MERZOUK H., Professeur à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir fait l'honneur d'assurer la présidence de ce jury.
- Monsieur CHABANE SARI D., Professeur à l'Université de Tlemcen, d'avoir accepté de faire partie de ce jury.
- Madame MOKHTARI N., Maître de Conférences à l'Université Tlemcen et Madame BABA AHMED FZ., Maître de Conférences à l'Université Tlemcen pour avoir accepté d'être les examinatrices de ce travail.

Je remercie également toute l'équipe du laboratoire de « Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la nutrition » de l'Université de Tlemcen, pour leur aide et disponibilité.

*Je dédie ce modeste travail à mes
parents et à toutes les personnes qui
me sont chères.*

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	1
Revue bibliographique.....	4
I. Modèles animaux d'obésité expérimentale.....	4
I.1. Obésité génétique.....	4
I.2. Obésité nutritionnelle.....	4
II. Tissu adipeux et obésité.....	6
III. Lien entre obésité et alimentation.....	10
IV. Métabolisme des lipides.....	11
IV.1. La Lipoprotéine Lipase : régulateur du captage des triglycérides par les cellules.....	16
IV.2. Lipolyse, rôle de la lipase hormono-sensible.....	17
IIV. Protéines et masse protéique.....	21
Matériel et méthodes.....	22
I. Protocole expérimental.....	22
II. Sacrifice et prélèvement des organes.....	23
III. Analyses biochimiques.....	24
III.1. Détermination des teneurs en glucose.....	24
III.2. Détermination des paramètres lipidiques et protéiques au niveau du plasma et des différentes fractions des lipoprotéines et des organes.....	24
III.2.1. Séparation des lipoprotéines.....	24
III.2.2. Détermination des teneurs en cholestérol et triglycérides.....	24
III.2.3. Détermination des teneurs en protéines totales.....	25
IV. Détermination de l'activité des lipases (LPL, EC 3.1.1.34 ; LHS, EC 3.1.1.79).....	25
IV.1. Principe.....	25
IV.2. Activité des lipases tissulaires (LPL : Lipoprotéine Lipase) et intracellulaire (LHS : Lipase Hormono-sensible).....	26
IV.3. Calculs des activités lipases.....	27
IIV. Analyses statistiques	27
Résultats et interprétation.....	28
I. Poids corporel chez les rats témoins et expérimentaux.....	28
II. Paramètres biochimiques chez les rats témoins et expérimentaux.....	28
II.1. Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et expérimentaux.....	28
II.2. Teneurs en lipides du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.....	28
II.2.1. Teneurs en cholestérol total du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.....	28
II.2.2. Teneurs en triglycérides du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.....	28
II.3. Teneurs en protéines totales du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.....	33
III. Poids et composition des organes.....	33
III.1. Poids relatif des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	33
III.2. Teneurs en lipides des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	33
III.2.1. Teneurs en cholestérol total des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	33
III.2.2. Teneurs en triglycérides des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	33
III.3. Teneurs en protéines totales des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	33
IV. Activité de la lipoprotéine lipase (LPL) tissulaires et de la lipase hormono-sensibles (LHS) intracellulaires.....	39

IV.1. Activité de la lipoprotéine lipase (LPL).....	39
IV.2. Activité de la lipase hormono-sensible.....	39
Discussion.....	42
Conclusion.....	50
Perspectives.....	51
Références bibliographiques.....	52
Annexes.....	67

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Les cinq gènes responsables d'obésité chez les rongeurs (Souris/rat) à l'état muté.	5
Figure 2. Principales complications de l'obésité et pathologies associées.....	7
Figure 3. Tissu adipeux et fonction endocrine.	9
Figure 4. Organes et tissus sur lesquels les adipokines exercent des effets	9
Figure 5. Représentation schématique des différentes voies impliquées dans la lipogenèse.	12
Figure 6. Représentation des différentes lipoprotéines et de leurs constituants	14
Figure 7. Métabolisme simplifié des lipoprotéines	14
Figure 8. Voies de régulation de la lipolyse dans l'adipocyte blanc humain	18
Figure 9. Mécanismes moléculaires de l'activation de la lipase hormono-sensible	20
Figure 10. Poids corporel chez les rats témoins et expérimentaux.....	29
Figure 11. Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et expérimentaux.....	30
Figure 12. Teneurs en cholestérol total (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.....	31
Figure 13. Teneurs en triglycérides (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.....	32
Figure 14. Teneurs en protéines totales (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.....	34
Figure 15. Poids relatif des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	35
Figure 16. Teneurs en cholestérol total (mg/g de tissu) des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	36
Figure 17. Teneurs en triglycérides (mg/g de tissu) des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	37
Figure 18. Teneurs en protéines totales (mg/g de tissu) des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	38
Figure 19. Activité de la LPL (mole/g/min) chez les rats témoins et expérimentaux.....	40
Figure 20. Activité de la LHS (mole/g/min) chez les rats témoins et expérimentaux.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des différentes classes de lipoprotéines.....	15
Tableau 2. Composition des régimes consommés par les rats (en % pondéraux).....	23

LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXES

Tableau A1. Poids corporel chez les rats témoins et expérimentaux.....	67
Tableau A2. Teneurs plasmatiques en glucose (mg/dl) chez les rats témoins et expérimentaux.....	68
Tableau A3. Teneurs en cholestérol total (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.....	68
Tableau A4. Teneurs en triglycérides (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.....	69
Tableau A5. Teneurs en protéines totales (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.....	69
Tableau A6. Poids relatif des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	70
Tableau A7. Teneurs en cholestérol total (mg/g) des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	70
Tableau A8. Teneurs en triglycérides (mg/g) des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	71
Tableau A9. Teneurs en protéines totales (mg/g) des organes chez les rats témoins et expérimentaux.....	71
Tableau A10. Activité de la LPL (mole/g/min) chez les rats témoins et expérimentaux.....	72
Tableau A11. Activité de la LHS (mole/g/min) chez les rats témoins et expérimentaux.....	72

LISTE DES ABREVIATIONS

A : Angstrom
ACAT : Acyl-CoA cholestérol acyltransférase
AG : Acides gras
AGL : Acides gras libres
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
Apo : Apoprotéine
ATP : Adénosine triphosphate
cm : Centimetre
CoA : Coenzyme A
CT : Cholestérole totale
EBP : Echancer binding proteins
FIAF : Fasting induced adipose factor
g : Gramme
GLUT : Glucose transporter
HDL : High density lipoprotein
IL : Interleukine
IMC : Indice de masse corporelle
IR : Insulino-résistance
IRS : Substrats des récepteurs à l'insuline
kb : kilobase
kDa : Kilo Dalton
LCAT : Lécithine-cholestérol acyl-transférase
LDL : Low density lipoprotein
LDLR : Low Density Lipoprotein Receptor
LHS : Lipase hormono-sensible
LPL : Lipoprotéine lipase
LRP : LDLR Related Protein, Protéine Apparentee au LDLR
NADPH : Nicotinamine adénine dinucléotide phosphate réduit
nm : Nanometre
OMS : Organisation mondiale de la santé
PKA : Protéine kinase A
PKG : Protéine kinase G
PPAR : Peroxisome proliferator activated receptor
SRB1 : Recepteur d'Épuration de classe B1
TG : Triglycérides
TNF α : Facteur nécrose de tumeurs- alpha
UI : Unité internationale
VLDL : Very low density lipoprotein

AVANT-PROPOS

De nos jours, les pathologies associées aux accumulations lipidiques dans l'organisme humain, telle l'obésité ou l'athérosclérose favorisant les maladies cardiaques, prennent une importance croissante dans les questions de santé. Ces pathologies sont généralement la conséquence de nos modes de vie moderne qui permettent l'accession facile et rapide à une nourriture riche et abondante couplée à une sédentarité permanente et un manque d'activité physique patent. Ces maladies sont consécutives à des apports caloriques supérieurs à la dépense énergétique aboutissant à un surplus de stockage des graisses.

La compréhension des mécanismes régulant le métabolisme des lipides peut permettre de mieux appréhender et de mieux lutter contre les dysfonctionnements qui leur sont associés. Un des aspects importants de ce métabolisme est le transport des lipides, cholestérol et triglycérides, dans l'organisme des lieux d'absorption aux lieux de stockages et d'utilisations. Ce transport est assuré par les lipoprotéines et il intègre de nombreux acteurs cellulaires, comme des récepteurs, et des acteurs circulants comme les apolipoprotéines, constituants protéiques des lipoprotéines, ainsi bien sur que les lipides eux-mêmes. De nombreux dysfonctionnements sont associés à ce métabolisme des lipoprotéines et à ces acteurs entraînant de nombreux troubles physiopathologiques.

Pour cela, ce présent travail consiste en l'administration d'un régime hypergras à des rats Wistar mâles, afin d'étudier l'impact de ce régime sur le métabolisme lipidique.

Ce travail a été accompli au laboratoire de physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition, au niveau du département de Biologie – Université de Tlemcen.

INTRODUCTION

La question de la surcharge pondérale a été identifiée comme l'un des principaux problèmes de santé publique du XXI^e siècle (world health organisation, 2000), en raison de son retentissement potentiel sur la santé, et sa fréquence croissante (Sturm, 2007 ; James, 2008 ; de Saint Pol, 2009). En effet, au cours des dernières décennies, l'incidence de l'obésité a dramatiquement augmenté au point de devenir une véritable épidémie mondiale (Andersen, 2000 ; Kopelman, 2000 ; Caballero, 2007), elle touche la majorité des nations, peu importe leur niveau de développement (Branca, 2008).

Aux Etats-Unis, là où la progression du phénomène est la plus rapide, la prévalence du surpoids serait passé d'environ 30% en 1980 à un peu plus de 50% en 2005 pour les femmes, et d'un peu moins de 50% à environ 65% pour les hommes, durant cette même période, la prévalence de l'obésité serait passé de 10% à 25% tant pour les hommes que pour les femmes (Sassi *et al.*, 2009).

Au niveau Européen, la situation est préoccupante, particulièrement dans les pays méditerranéens; en effet, au cours des 10 dernières années, la prévalence de l'obésité a augmenté de plus de 30% (Jùliusson *et al.*, 2010) ; en 2010, 15 millions d'enfants et d'adolescents sont atteints d'obésité, ce qui représente 10% de la population Européenne (Courcol, 2010). Le phénomène s'observe également en France, où la prévalence d'obésité y a doublé en dix ans (1992 à 2003) pour les deux sexes (de Saint Pol, 2009).

L'obésité apparait désormais comme un problème majeur en Afrique (Zaoui *et al.*, 2007). En 2010, on estime que la prévalence du surpoids et de l'obésité en Afrique du Nord est de 8,5% (de Onis *et al.*, 2010) ; les prévalences de l'obésité mesurées durant des études menées en Tunisie fluctuent entre 6,1% et 8,6% (Ben Slama *et al.*, 2010). L'Algérie n'est pas épargnée par ce fléau des temps modernes, une étude mesurant l'indice de masse corporelle (IMC) révèle que 1/3 de la population Algérienne sont en surpoids (Kemali, 2003).

L'obésité frappe de plus en plus les jeunes, on estime que 43 millions d'enfants sont obèses et 92 millions sont à risque de surpoids (de Onis *et al.*, 2010). L'obésité touche également entre 3 et 5% des enfants au Maghreb, ce taux atteint 10% si on compte les enfants en surpoids (Marsaud, 2003). En Algérie, la prévalence du surpoids et d'obésité chez les enfants de 6 à 12 ans est de l'ordre de 25%, sans différence entre filles et garçons (Taleb et Agli, 2009).

L'obésité témoigne d'une mise en échec du système de régulation des réserves énergétiques par des facteurs externes (mode de vie, environnement) et/ou internes (psychologiques ou biologiques en particulier génétiques et neuro-hormonaux) [Who, 1998 ; Basdevant et Guy-Grand, 2004]. L'épidémie de l'obésité est en grande partie due à l'occidentalisation de l'alimentation (Francis *et al.*, 2009 ; Kelli *et al.*, 2009). En effet, dans ses dernières recommandations, l'OMS rappelle qu' « une mauvaise alimentation est un facteur de risque de maladies non transmissibles et favorise le surpoids et l'obésité » (Who, 2010). Cette occidentalisation s'accompagne d'un apport lipidique important, or les lipides sont la source alimentaire la plus calorique, et leur excès est stocké sous forme de triglycérides dans les adipocytes (Michalik *et al.*, 2000 ; Francis *et al.*, 2009)

L'adoption d'un régime hyperlipidique et/ou hyperglucidique est essentiellement à l'origine de la surcharge pondérale. Chez l'homme comme chez l'animal, des études montrent une relation entre un excédent calorique (le plus souvent apporté par un excès de lipides) et une augmentation de la masse adipeuse (West et York, 1998 ; Ailhaud, 2007). La masse adipeuse a un rôle essentiel dans le stockage et la mobilisation de l'énergie contribuant ainsi à la régulation du métabolisme lipidique et lipoprotéique. Un excès de tissu adipeux, peut altérer le métabolisme lipidique et lipoprotéique en modifiant leurs taux plasmatiques et leurs compositions conduisant à des conséquences sanitaires très importantes.

L'obésité est associée à divers états pathologiques, incluant entre autre la dyslipidémie, l'intolérance au glucose et le diabète de type II. De plus, chez les patients diagnostiqués avec un syndrome métabolique, l'hypertension artérielle et les maladies des artères coronaires sont fréquentes, augmentant considérablement le risque subséquent d'infarctus du myocarde (Grundy, 2006). En effet, l'obésité est associée à une mortalité accrue et en particulier une mortalité cardiovasculaire (Whitlock *et al.*, 2009).

Sachant, d'une part, que le développement des maladies cardiovasculaires dans l'obésité découle d'une constellation de mécanismes pro-athérogène, et, d'autre part, que l'altération du métabolisme des lipides et des lipoprotéines est une cause majeure de développement et de progression des maladies cardiovasculaires. La compréhension des mécanismes par lesquels un régime hypergras conduit à l'obésité, ses liaisons aux maladies cardiovasculaires est cruciale pour la conception de stratégies thérapeutiques ciblant l'obésité dans le contexte de la prévention de l'athérosclérose.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact d'un régime riche en gras (30% lipides) administré pour une période de 8 semaines chez les rats males Wistar sur le métabolisme lipidique, et de bien caractériser les altérations métaboliques en étudiant non seulement les paramètres sanguins (cholestérol total, triglycérides et protéines au niveau du plasma et des fractions lipoprotéiques), mais aussi la composition des différents organes (foie, tissu adipeux, muscle, intestin et cerveau) en lipides et protéines ainsi que le captage des acides gras (AG) par ces tissus (état sous la dépendance de la lipoprotéine lipase), et la lipolyse (par détermination de l'activité de lipase hormono-sensible).

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Modèles animaux d'obésité expérimentale

Les modèles animaux fournissent une contribution majeure à notre compréhension des bases physiologiques et génétiques de l'obésité. En effet, les rongeurs de laboratoire, essentiellement souris et rats, représentent la majorité des animaux utilisés pour la recherche en raison de leur taux de reproduction rapide et élevé, et des conditions d'élevage bien établies.

I.1. Obésité génétique

Le développement de la technique du clonage positionnel a permis l'identification de cinq gènes responsables d'obésité à l'état muté (figure 1). Depuis, les protéines correspondantes et leur rôle dans le développement de l'obésité ont été partiellement caractérisées, aboutissant à la découverte de nouvelles voies de contrôle de la prise alimentaire (Guerrero-Millo, 2008).

I.2. Obésité nutritionnelle

Les modèles animaux d'obésité induite par un régime alimentaire permettent de mieux comprendre la physiopathologie du développement de ce désordre métabolique, ses effets sur le métabolisme et de ses conséquences associées, ainsi pour pouvoir émerger des pistes de prévention d'ordre nutritionnelle.

Des études montrent qu'un régime hyperlipidique – hyperglucidique induit une obésité sévère, une hyperglycémie avec une hyperinsulinémie chez la souris (B/6J) [Rausch *et al.*, 2008]. Levin *et al.* (1985) ont démontré qu'un régime hyperlipidique pendant 5 mois chez le rat Sprague-Dawley induit une obésité, une hyperinsulinémie et une hyperplasie / hypertrophie des adipocytes dues à l'excès de lipides. Ainsi, le régime hyperlipidique est un bon modèle expérimental d'étude de l'obésité puisqu'il induit l'excès de poids même en l'absence d'un excès calorique indiquant leur importante efficacité métabolique (Pellizzon *et al.*, 2002). Chez le rat Wistar, un régime hyperglucidique et hyperlipidique peut induire une accumulation de graisse dans le corps avec une hypercholestérolémie et une intolérance au glucose (Man et He, 2009).

L'obésité est induite chez le rat Wistar aussi par le régime « cafeteria », ce régime comporte une variété d'aliments riches en calories et agréables au goût (Barbara et Moore, 1987), ce modèle est proche au développement de l'obésité nutritionnelle chez l'homme suite à la surconsommation volontaire des aliments savoureux.

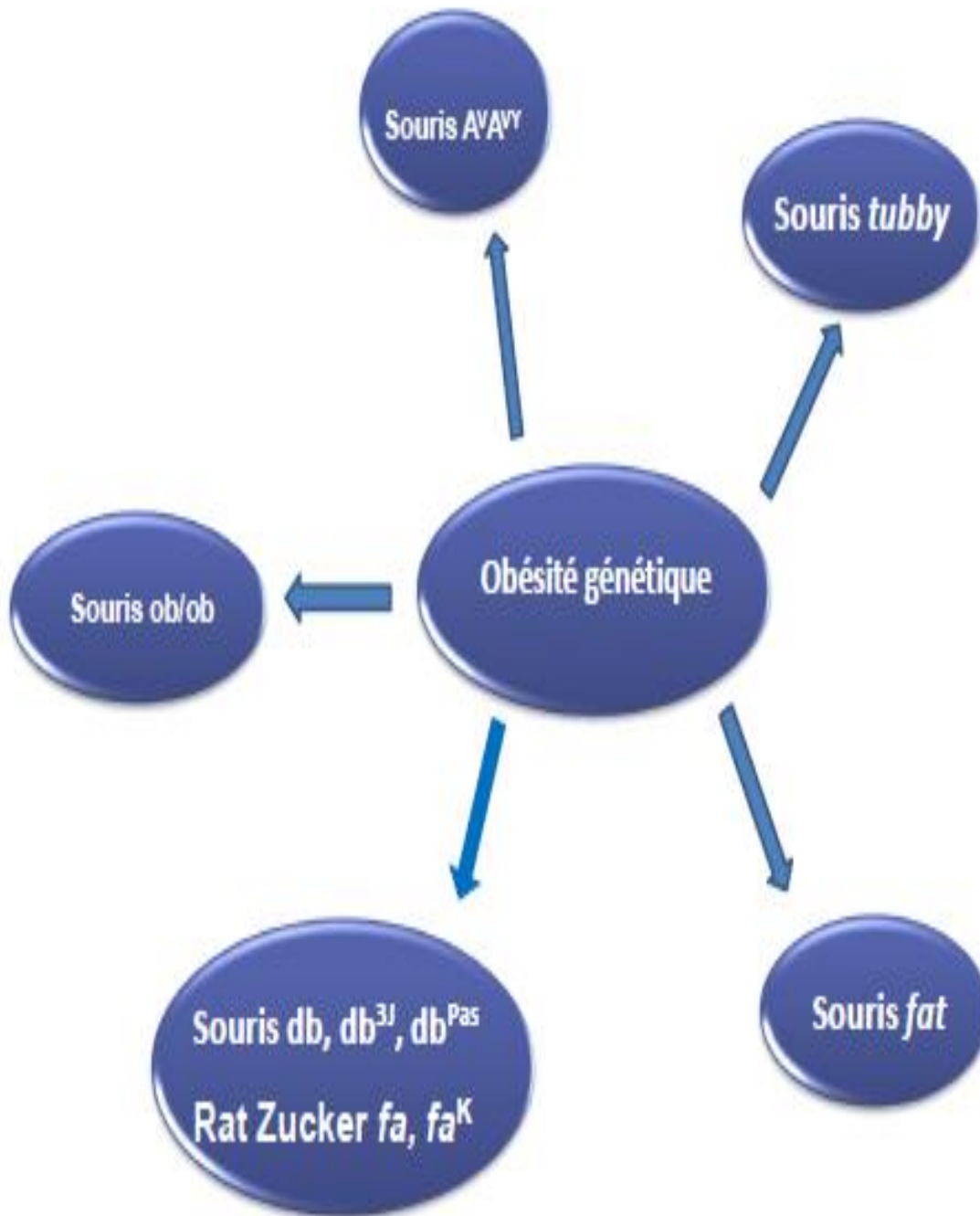


Figure 1. Les cinq gènes responsables d'obésité chez les rongeurs (Souris/rat) à l'état muté.

II. Tissu adipeux et obésité

L'obésité se définit médicalement comme une inflation de la masse grasse entraînant des conséquences sur le bien être physique, psychologique et social. L'obésité humaine témoigne d'une mise en échec du système de régulation des réserves énergétiques par des facteurs externes (modes de vie, environnement) et/ou internes (psychologiques ou biologiques en particulier génétiques et neuro-hormonaux) [Basdevant et Guy-Grand, 2004].

Dans la majorité des cas, l'inflation adipeuse est due à une incapacité à faire face à un excès d'apport alimentaire et à une insuffisance des dépenses énergétiques. Ce déséquilibre peut être accentué par une augmentation des capacités de stockage. Il y a donc quatre acteurs physiopathologiques : l'alimentation, les dépenses énergétiques, le tissu adipeux et la communication entre les organes impliqués dans le contrôle du bilan d'énergie. D'un extrême à l'autre, il existe des formes d'obésité purement biologiques, généralement génétiques, et des formes purement comportementales (Basdevant, 2006).

L'obésité est significativement associée à l'hypertension artérielle, au diabète, aux hyperlipidémies, à l'insuffisance coronaire, cardiaque et respiratoire, à la lithiase biliaire, à la pathologie ostéo-articulaire et à certains cancers (Figure 2). Elle doit être considérée comme une maladie chronique et évolutive aboutissant à une pathologie d'organe. Maladie chronique et évolutive, car l'obésité évolue en plusieurs stades correspondant à des mécanismes physiopathologiques différents. Ainsi, lors de la phase de prise de poids, de constitution de l'obésité, il s'agit avant tout, dans la majorité des cas, d'un déséquilibre de la balance énergétique lié à des facteurs comportementaux et environnementaux. À ce stade de constitution de l'obésité, le bilan d'énergie est positif: les adipocytes se chargent en triglycérides, mais l'excès de masse grasse reste longtemps réversible. En moyenne, pour 10 kg de gain de poids, 7 kg seront acquis sous forme de masse grasse et 3 kg sous forme de masse maigre. Cette augmentation de la masse maigre (volume sanguin, augmentation du volume des organes) entraîne une augmentation de la dépense énergétique de repos. Puis le poids se stabilise, le bilan d'énergie est équilibré. Tout se passe comme si ce « nouveau poids d'équilibre » était défendu ardemment par des facteurs biologiques et autres : les actions visant à perdre du poids deviennent de plus en plus inefficaces. Au fil du temps, s'est constituée une pathologie d'organe, avec de profonds remaniements cellulaires et de la composition corporelle. Pathologie d'organe, car le dysfonctionnement primaire ou secondaire des capacités de stockage des adipocytes s'accompagne de profonds remaniements anatomiques, biologiques et fonctionnels qui concernent l'ensemble des cellules du tissu adipeux (au-delà des adipocytes) et qui altèrent les interactions de ce tissu avec le reste de l'organisme (Basdevant, 2006).



Obésité



Cardiovasculaires

Insuffisance coronaire, hypertension artérielle, accidents vasculaires cérébraux, thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires, insuffisances cardiaques, dysfonction végétative, insuffisance respiratoire



Respiratoires

Syndrome d'apnée du sommeil ; hypoventilation alvéolaire ; hypertension artérielle pulmonaire.



Digestives

Lithiase biliaire, stéatose hépatique, reflux gastro-oesophagien.



Ostéoarticulaires

Gonarthrose, lombalgies troubles de la statique.



Métaboliques

Insulinorésistance, diabète de type 2, dyslipidémie, hyperuricémie, goutte, altérations de l'hémostase : fibrinolyse



Autres :

Cancers, protéinurie, glomérulosclérose, lympho-œdème, altération de la qualité de vie....

Figure 2. Principales complications de l'obésité et pathologies associées.

Le tissu adipeux blanc comporte différentes cellules : des adipocytes matures qui contiennent de grandes quantités de triglycérides sous forme d'une gouttelette lipidique, des adipocytes de très petite taille, des précurseurs adipocytaires, des cellules endothéliales, des macrophages, des vaisseaux et des nerfs, des ganglions lymphatiques, un tissu de soutien. Les adipocytes matures représentent environ un tiers des cellules. Ce tissu est richement vascularisé et innervé. Les adipocytes sont en contact étroit avec les capillaires sanguins, dont la perméabilité permet des échanges métaboliques intenses. Le débit sanguin du tissu adipeux représente environ 3 à 7% du débit cardiaque chez le sujet mince. Chez le sujet obèse, il peut être multiplié par 5 à 10. Les réserves lipidiques fémorales sont moins mobilisables que celles des adipocytes abdominaux (Ailhaud, 2000 ; Hausman *et al.*, 2001).

Le tissu adipeux est le principal réservoir d'énergie mobilisable de l'organisme. L'importance quantitative de la réserve énergétique lipidique est sans commune mesure avec celle de la réserve glucidique. L'intérêt de cette forme de réserve d'énergie est d'être particulièrement rentable sur le plan de la densité, en raison du caractère hydrophobe des lipides. C'est aussi un système de protection thermique et mécanique. Enfin, l'adipocyte est un organe endocrine et paracrine. Les adipocytes sécrètent de très nombreuses substances (Figure 3), qui influencent le bilan d'énergie, la fonction immune, la situation hormonale ainsi que son métabolisme. Le tissu adipeux reçoit et adresse ainsi une série de signaux à ses partenaires métabolique (Figure 4) [Ailhaud, 2000 ; Hausman *et al.*, 2001].

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

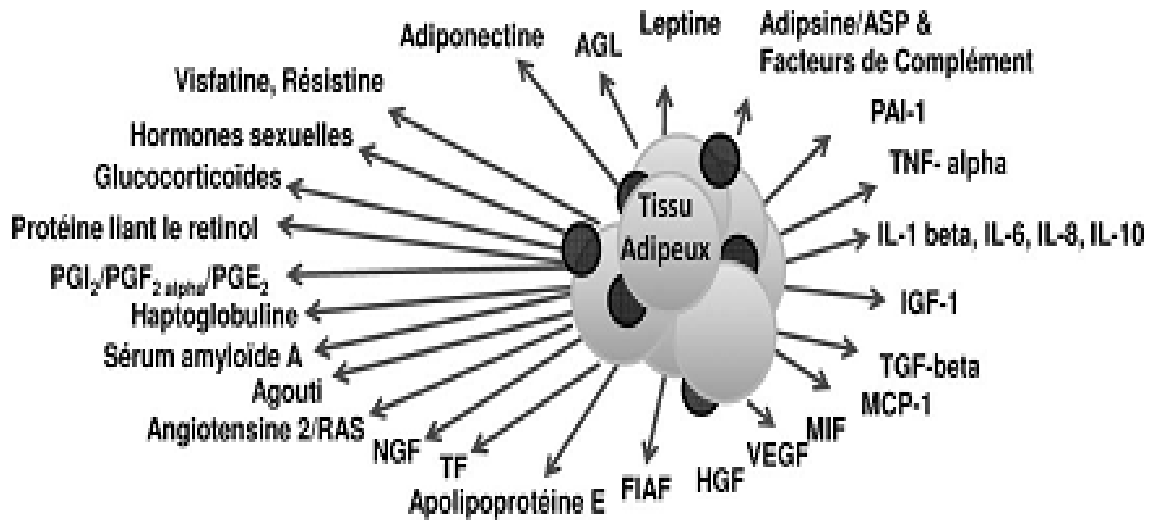


Figure 3. Tissu adipeux et fonction endocrine. (Gauvreau et al., 2011). ASP : protéine stimulant l'acylation, AGL : acides gras libres, FIAF : facteur adipeux induit par le jeûn, HGF : facteur de croissance hépatique, IGF-1 : facteur de croissance insuline-1, IL : interleukine, PGI₂ : prostaglandine I₂, MCP-1 : protéine chimiotactique 1 des monocytes, MIF : facteur inhibiteur de migration macrophagique, NGF : facteur de croissance de nerfs, PAI-1 : inhibiteur d'activation de plasminogène 1, PGE₂ : prostaglandine E₂, PGF_{2 alpha} : 8-iso-prostaglandine F_{2 alpha}, RAS : système rénine-angiotensine, TF : facteur de tissu, TGF-beta : facteur de croissance transformant-beta, TNF-alpha : facteur nécrose de tumeurs- alpha, VEGF : facteur de croissance vasculaire endothéliale.

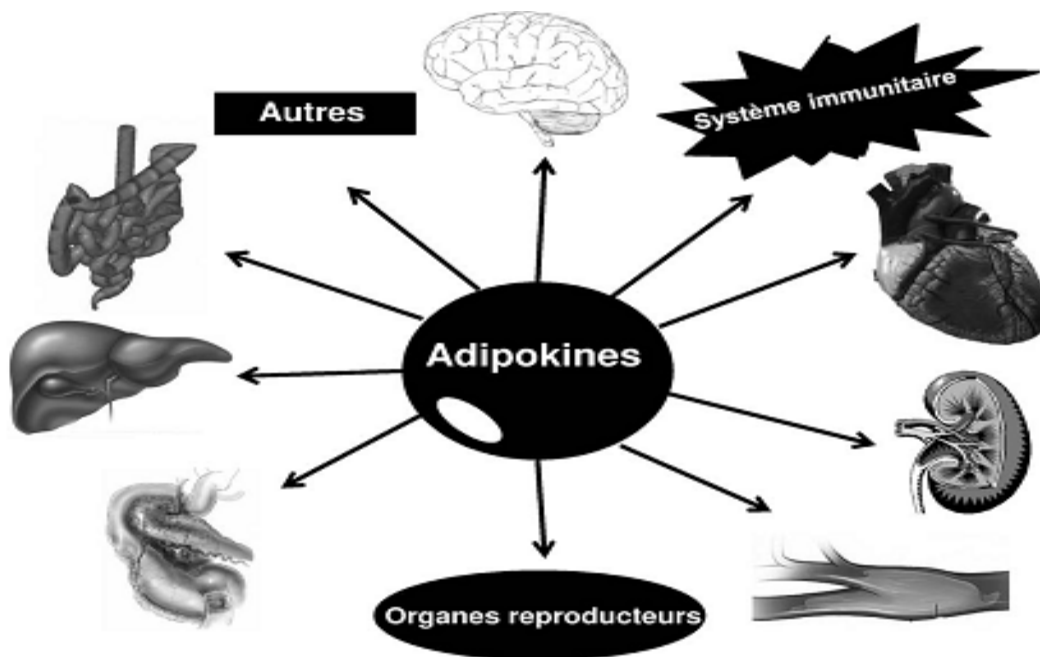


Figure 4. Organes et tissus sur lesquels les adipokines exercent des effets (Gauvreau et al., 2011) . Les tissus sont : cerveau, système immunitaire, cœur, reins, muscles, organes reproducteurs, vaisseaux sanguins, foie, intestin et autres.

III. Lien entre obésité et alimentation

Concernant les relations entre apports alimentaires et gain de poids, l'intérêt s'est surtout porté au cours des dernières années sur le rôle respectif des apports en lipides et en glucides (Hill et Prentice, 1995 ; Lissner et Heitmann, 1995 ; Bray et Popkin, 1998). En effet, les graisses alimentaires ont une valeur énergétique supérieure aux autres macronutriments, un faible pouvoir satiétogène, une forte densité énergétique et une palatabilité élevée ; ce qui peut expliquer qu'un régime riche en lipides puisse conduire à une augmentation des apports énergétiques, phénomène appelé « suralimentation passive » (Blundelle et King, 1996) ou à une « hyperphagie aux lipides » (Macdiarmid et Blundell 1997). L'organisme tente de compenser la surconsommation énergétique due aux aliments riches en graisse mais les signaux post-ingestifs, de contrôle de l'appétit, déclenchés par l'ingestion de graisse sont trop faibles ou différés dans le temps, la digestion et l'absorption des lipides étant lente : ils ne permettent pas d'éviter la consommation rapide d'un repas riche en graisse. Un repas riche en lipides conduit à une prise énergétique plus importante d'environ 10% qu'un repas riche en glucides et malgré cet apport supérieur, la prise alimentaire du repas suivant n'est pas diminuée. Le contrôle de la prise alimentaire en lipides est régulateur sur le long terme, le bilan des substrats lipidiques apparaît mal régulé à court terme, la dépense énergétique associée à leur utilisation (absorption intestinale, transformation, stockage) est faible. La thermogenèse postprandiale et la dépense liée au stockage représentent seulement 4% de l'énergie ingérée pour les lipides (30% pour les protéines, 9% pour les glucides). Du fait de la faible capacité d'autorégulation oxydative des substrats lipidiques, un excès d'apport lipidique est en majeure partie stocké dans le tissu adipeux entraînant à long terme une augmentation de la masse adipeuse.

Dans un grand nombre d'études transversales sur différentes populations, une association positive a été retrouvée entre l'apport en lipides (en % de l'apport énergétique total) et des indicateurs d'obésité (IMC, le plus souvent) [Lissner & Heitmann, 1995]. Une étude réalisée en 2002, chez 83 enfants obèses et 59 enfants non obèses de 6 à 9 ans (BenSlama, 2002), indique que la part des calories lipidiques est significativement supérieure chez les enfants obèses (Chez 51% des enfants obèses, la part dépasse 30% versus chez 8% des enfants non obèses). D'un point de vue qualitatif, les acides gras saturés sont significativement plus élevés dans la ration des enfants obèses. Dans l'étude, une corrélation positive est notée chez les enfants entre leur adiposité, leur goût, leur consommation de graisses et leur préférence alimentaire pour les lipides.

IV. Métabolisme des lipides

Les lipides constitutifs des dépôts lipidiques dans la cellule peuvent avoir deux origines : exogène (provenant de l'alimentation) ou endogène (synthétisés par la lipogenèse). Les lipides alimentaires et nouvellement synthétisés sont véhiculés dans la circulation sanguine, sous forme de lipoprotéines jusqu'aux différents tissus. L'entrée des lipides dans les tissus est possible grâce à une enzyme, la lipoprotéine lipase (LPL), qui libère les acides gras contenus dans les lipides et permet ainsi leur diffusion dans les tissus.

La lipogenèse convertit les substrats provenant du catabolisme des glucides ainsi que du catabolisme des acides aminés en acides gras. Ces acides gras nouvellement synthétisés pourront être utilisés par les tissus ou stockés sous forme de triglycérides.

Chez les mammifères, la lipogenèse a lieu majoritairement dans le foie et le tissu adipeux où elle est 10 à 1000 fois supérieure comparés aux autres tissus (Hillgartner *et al.*, 1995). Les glandes sébacées et les glandes mammaires des mammifères synthétisent également les acides gras à un taux élevé (Hillgartner *et al.*, 1995). Dans le muscle, la synthèse des acides gras est plus faible que celle du tissu adipeux et du foie chez le rat (Carbó *et al.*, 1991).

L'importance relative du tissu adipeux et du foie dans la néo synthèse des acides gras varie selon les espèces. La synthèse des acides gras a lieu principalement dans le foie chez l'homme (Shrago *et al.*, 1971 ; Hillgartner *et al.* 1995), Par contre la lipogenèse se déroule majoritairement dans le tissu adipeux chez le cobaye (Patel et Hanson, 1974). Chez le rat et la souris, la synthèse *de novo* est importante dans les deux tissus (Clarke *et al.*, 1977 ; Baker *et al.*, 1978).

La synthèse *de novo* des acides gras consiste en la formation d'acyl-CoA à partir d'acétyl-CoA dérivant du catabolisme des glucides ou de la désamination des acides aminés (Figure 5). Le pyruvate, issu de la glycolyse et du catabolisme des acides aminés est converti dans la mitochondrie par les enzymes du cycle de Krebs en citrate. Le citrate est ensuite transporté hors de la mitochondrie pour être pris en charge dans le cytoplasme par l'ATP-citrate lyase qui le clive en acétyl-CoA et oxaloacétate. L'acétyl-CoA est transformé par l'acétyl-CoA carboxylase en malonyl-CoA. L'acétyl-CoA et le malonyl-CoA sont utilisés par l'acide gras synthase, la principale enzyme de la lipogenèse, pour former des acyl-CoA. Certains métabolites issus du catabolisme des acides aminés peuvent aussi entrer dans la lipogenèse au niveau du cycle de Krebs (Hellerstein, 1996).

Les graisses absorbées dans l'alimentation et les lipides synthétisés par le foie et les tissus adipeux doivent être véhiculés entre les différents tissus pour leurs utilisations ou leur stockage. Les lipides étant insolubles dans l'eau, leur transport dans un environnement aqueux comme le plasma sanguin est problématique. L'association de lipides non polaires, de lipides amphipathiques avec des protéines pour former des lipoprotéines miscibles dans l'eau permet de résoudre le problème du transport des graisses dans le sang.

Une lipoprotéine mature est une particule sphérique composée d'un cœur central des lipides, triglycérides et esters de cholestérol, recouvert d'une surface constituée d'une couche de phospholipides, de cholestérol non estérifié et de protéine appelée apoprotéine ou apolipoprotéine. Les lipoprotéines ont des caractères structurels communs mais différents quant à leur métabolisme et leur rôle physiologique (Figure 6). Les lipoprotéines sont classées en cinq grandes catégories en fonction de leurs propriétés, taille, densité, composition (Tableau 1). La cohésion interne de l'édifice lipoprotéinique est assurée par des liaisons hydrophobes entre les chaînes aliphatiques des acides gras des lipides et les chaînes aliphatiques des acides amines apolaires des protéines ainsi que par des liaisons ioniques entre les groupes polaires des régions hélicoïdales des apoprotéines et ceux des phospholipides adjacents. Les particules lipoprotéiques sont en remaniement permanent d'où des compositions variables. Chacune contient juste assez de protéines, de phospholipides et de cholestérol pour former une monocouche de 20 Å d'épaisseur environ à la surface de la particule. La densité des lipoprotéines augmente lorsque leur taille diminue, car la densité du revêtement extérieur, contenant les protéines, est supérieure à celle du cœur central (Havel *et al.*, 1955 ; Alaupovic *et al.*, 1972 ; Rouffy *et al.*, 1983).

Le métabolisme des lipoprotéines (Figure 7) est un processus complexe impliquant un ensemble de réactions qui contrôlent la synthèse des lipides et des apoprotéines, l'assemblage et la sécrétion des lipoprotéines, leur catabolisme total ou partiel dans la circulation et leur utilisation au niveau des tissus (Packard et Sheperd, 1988 ; Kroon et Powell, 1992).

Les chylomicrons, gonflés de triglycérides de l'intestin, sont dégradés par la lipoprotéine lipase et entraînent la formation d'acides gras libres. Les cellules captent les acides gras, vidant progressivement les chylomicrons de leur contenu énergétique et forment les chylomicrons remnants appauvris en triglycérides mais ayant conservés leur cholestérol. Les remnants de chylomicrons sont captés par le foie via des récepteurs. Le foie produit du cholestérol et des triglycérides transportés par les lipoprotéines. Le foie synthétise les VLDL à partir des triglycérides, du cholestérol et des phospholipides. Les VLDL sont dégradées dans la circulation en acides gras par la lipoprotéine lipase (Emmerich *et al.*, 2000).

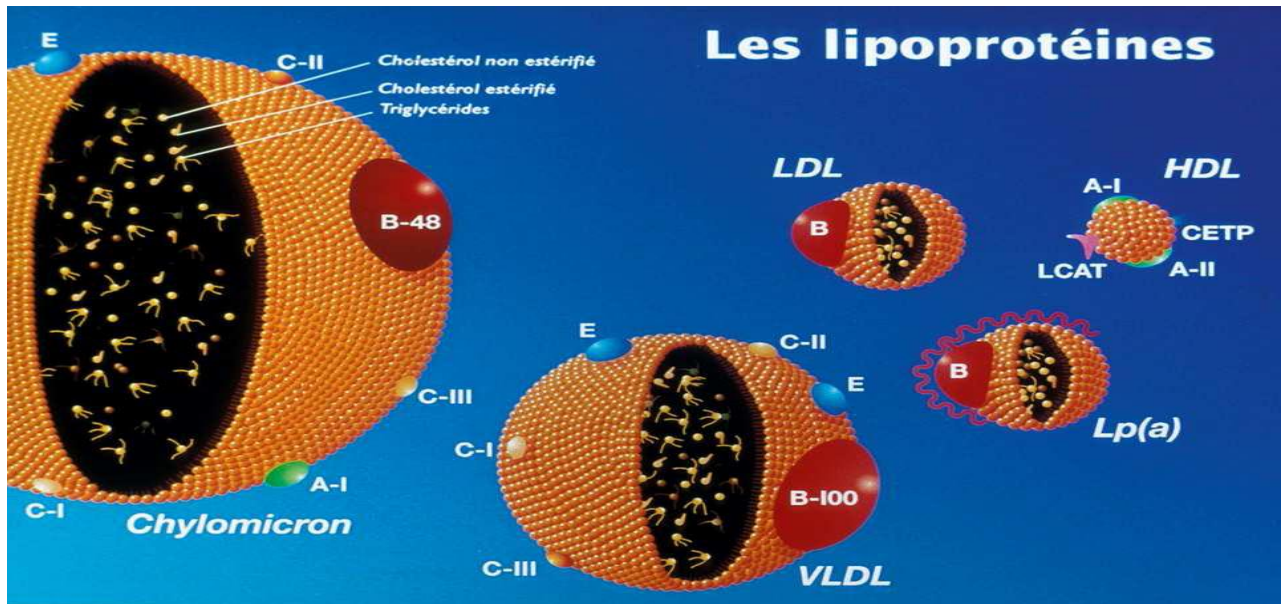


Figure 6. Représentation des différentes lipoprotéines et de leurs constituants (Emmerich et al., 2000).

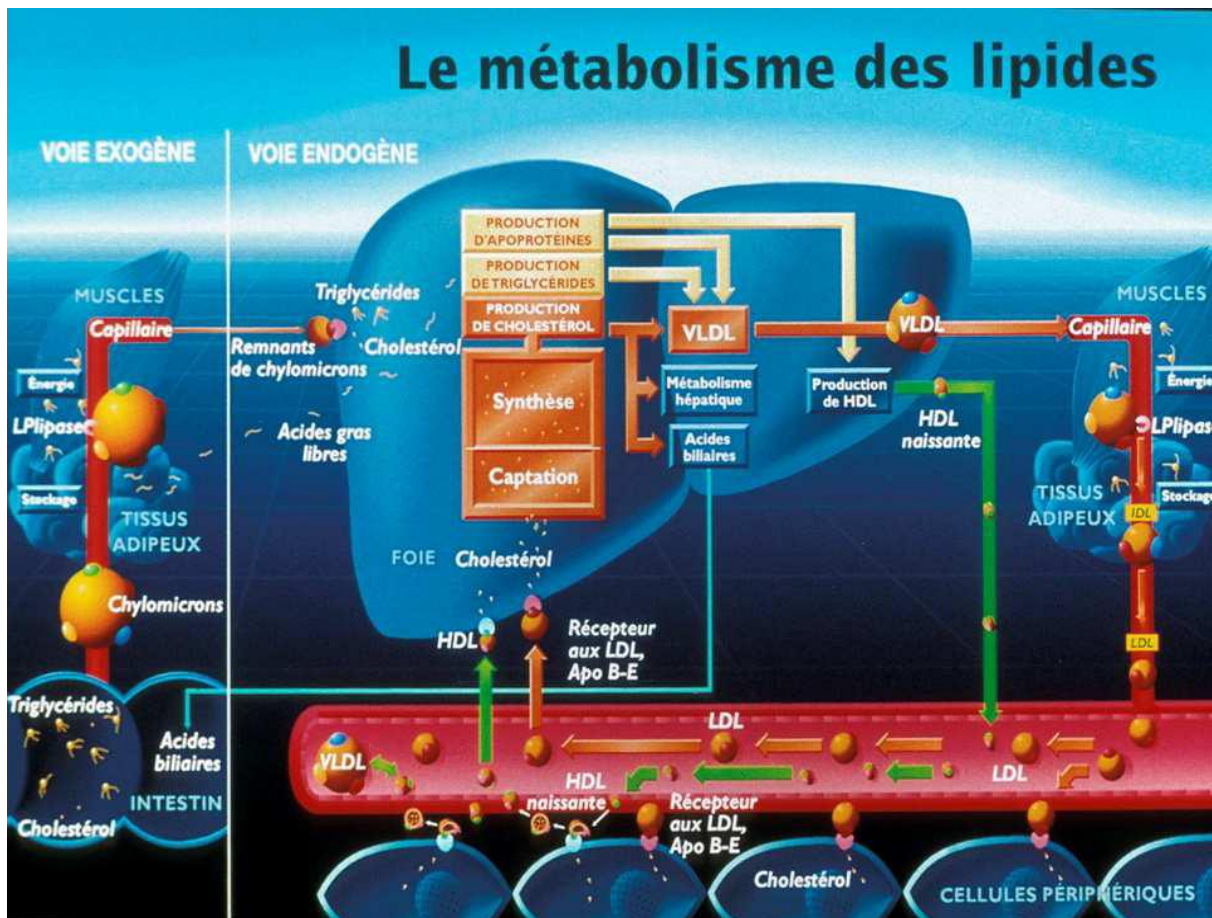


Figure 7. Métabolisme simplifié des lipoprotéines (Emmerich et al., 2000).

Tableau 1. Caractéristiques des différentes classes de lipoprotéines (Schaefer et Levy, 1985 ; Murray et al., 2000 ; Voet et al., 2005).

Lipoprotéines	Lipoprotéines de Basse Densité						HDL (Lipoprotéines de Haute Densité)				Albumine-AGL
	Chylomicrons	Remnants de chylomicron	VLDL	IDL	LDL	Lp(a)	HDL1	HDL2	HDL3	Pré-β-HDL	
Densité (g.cm ⁻³)	<0.95	<0.019	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.07	1.019-1.063	1.063-1.125	1.125-1.21	>1.21	>1.281
Diamètre (nm)	90-1000	45-100	30-90	25-30	20-25	27-30	20-25	10-20	5-10	<5	3.6
Masse (kDa)	400000	400000-80000	10000-80000	5000-10000	2300	3600-4000	175-360				70
Mobilité électrophorétique	origine		pré-β	pré-β lent	β	pré-β/β	α			pré-β	
Sources	Intestin	Chylomicrons	Foie, intestin	VLDL	VLDL, IDL	Foie, LDL	Foie, intestin, VLDL, chylomicrons				Tissu adipeux
COMPOSITION											
Protéines (%)	1-2	6-8	7-10	11	21	29	32	33	57	70	99
Lipides totaux (%)	98-99	92-94	90-93	89	79	71	68	67	43	30	1
COMPOSITION PROTEIQUES (% des protéines totales)											
Apolipoprotéines majeures	A (10%): A1, A2, B48 (20%), C (66%): C1, C2, C3, D, E	A (10%): A1, A2, B48 (20%), C (66%): C1, C2, C3, D, E	A1 (10%), B100 (33%), C (50%): C1, C2, C3, E (5%)	B100 (33%), C (50%): C1, C2, C3, E (5%)	B100 (90%), C (5%), D, E	(a) (25-60%), B100 (40-75%)	A (15%): A1, A2, C (10%): C1, C2, C3, D (5%), E (70%)	A (75%): A1, A2, C (15%): C1, C2, C3, D (5%), E (5%)			Albumine (100%)
COMPOSITION LIPIDIQUE (% des lipides totaux)											
Triacylglycérol dans le noyau	88	80	56	29	13	14	2	16	13	0	0
Esters de cholestérol dans le noyau	3	4	15	34	48	48	34	31	29	0	0
Phospholipides en surface	8	11	20	26	28	22	53	43	46	83	0
Cholestérol libre en surface	1	4	8	9	10	10	11	10	6	17	0
Acides gras libres	0	1	1	1	1	6	0	0	6	0	100

Les VLDL s'appauvrissent progressivement en triglycérides et se transforment en IDL. Les IDL subissent également l'action de la lipoprotéine lipase, s'enrichissent en cholestérol et se transforment en LDL. Les LDL sont ainsi très riches en cholestérol. Elles sont captées par les cellules périphériques, où elles sont dégradées avec libération de cholestérol. Celui-ci sert aux synthèses membranaires et hormonales. Les LDL sont captées pour 75 % par le foie, contre 25 % par les tissus extra-hépatiques via le récepteur des LDL. Cette captation hépatique rend compte du rôle prépondérant du foie sur la concentration plasmatique de cholestérol. Le surplus de cholestérol est repris en charge par les HDL qui le rapportent au foie via le récepteur SRB1 qui l'élimine dans la bile (Emmerich *et al.*, 2000).

Les concentrations circulantes des diverses classes de lipoprotéines représentent la résultante des diverses réactions de synthèse et de catabolisme. Un rôle régulateur central est joué par les récepteurs cellulaires du foie et des tissus extra-hépatiques. La principale fonction des lipoprotéines est le transport des lipides vers les tissus. Le transport des triglycérides par les chylomicrons et les VLDL est le plus important quantitativement. La dégradation par les lipoprotéines lipases de ces lipoprotéines riches en triglycérides constitue une étape clé du métabolisme des lipoprotéines en permettant, d'une part la synthèse des rémnants et des LDL et, d'autre part la synthèse des HDL. Schématiquement, les lipoprotéines contenant une Apo B sont responsables de l'apport de lipides aux tissus alors que les HDL vont assurer l'évacuation des surplus lipidiques vers le foie qui va cataboliser cet excès. Les lipoprotéines sont donc responsables du maintien de l'homéostasie du métabolisme lipidique au niveau de l'organisme.

IV.1. La Lipoprotéine Lipase : régulateur du captage des triglycérides par les cellules

La Lipoprotéine Lipase (LPL) est une enzyme clé de l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons et des VLDL. Le gène de la LPL est long de 35 kb, contient dix exons et est localisé sur le chromosome 8. La LPL est synthétisée par le cœur, le muscle squelettique, le tissu adipeux, les glandes mammaires, les macrophages, la rate, le poumon et le rein (Pulinilkunnil et Rodrigues, 2006). La LPL est une protéine de 475 acides amines incluant un peptide signal de 27 résidus (Mead *et al.*, 2002). La LPL est présente sur la surface des cellules endothéliales capillaires sous forme d'homodimère. Elle est liée aux membranes par des protéoglycane héparine sulfate présents en surface. La LPL a besoin de l'Apo C2 comme cofacteur pour être active. La demi-vie de la LPL est inférieure à 2 h. La LPL catalyse l'hydrolyse des triglycérides et des phospholipides des VLDL et des chylomicrons en acides gras non estérifiés et en 2-monoacylglycérol pour l'utilisation tissulaire. Après l'hydrolyse, les lipoprotéines diminuent de taille et deviennent des remnants de chylomicrons

ou de VLDL (Merkel *et al.*, 2002). La LPL est en revanche inhibée par l'Apo C3. La LPL est capable de se dissocier de l'endothélium et de se fixer aux remnants. La LPL présente aussi des fonctions non catalytiques. La LPL est capable de se lier à la fois aux lipoprotéines et à des protéines de surfaces comme LDLR, LRP, VLDLR, megaline, Apo ER2. Ces interactions entraînent une augmentation de l'accumulation et de l'assimilation cellulaire des lipoprotéines. LPL permet l'adhésion des monocytes sur l'endothélium vasculaire, active la prolifération des cellules musculaires lisses, active la PKC, la NADPH oxydase, augmente l'expression de TNF α , de la NO synthase et diminue la sécrétion de l'Apo E. La LPL est capable de transférer les esters de cholestérol à l'intérieur des cellules. La LPL, de part ses multiples rôles et ses dysfonctions est impliquée dans de nombreuses pathologies comme l'athérosclérose, les dyslipidémies, l'obésité et les maladies neurodégénératives (Goldberg, 1996 ; Stein et Stein, 2003).

IV.2. Lipolyse, rôle de la lipase hormono-sensible

La libération des acides gras non estérifiés (AGNE), encore appelés acides gras libres (AGL), est une fonction très spécifique du tissu adipeux. Ces AGL constituent un substrat privilégié pour assurer les besoins énergétiques de l'organisme tout en préservant l'utilisation des réserves de glucose et la mobilisation excessive des protéines au cours des périodes d'utilisation intense des métabolites énergétiques.

Les AGL produits au cours de l'hydrolyse des triglycérides stockés dans l'adipocyte sont, après perméation de la membrane plasmique adipocytaire à l'aide d'un transporteur protéique (Abumrad *et al.*, 1984), libérés dans le plasma où ils se lient à l'albumine. Ils sont alors captés par le muscle, le foie, et d'autres tissus pour être oxydés, ré estérifiés ou transformés en corps cétonique par le foie.

La mobilisation des acides gras libres et du glycérol est due à la lipolyse, c'est-à-dire à l'hydrolyse des triglycérides stockés dans l'adipocyte. Les voies cataboliques (lipolytiques) sont activées dans des conditions diverses telles que le jeun, le diabète insulino-prive ou les stress de différentes origines, conditions qui sont toutes associées à une baisse ou à un manque d'insuline. Inversement, les processus anaboliques (lipogénèse) sont activés dans des situations associées à une augmentation des taux d'insuline. En général, les hormones impliquées dans le contrôle de la mobilisation des lipides ont des effets opposés à ceux de l'insuline (figure 8).

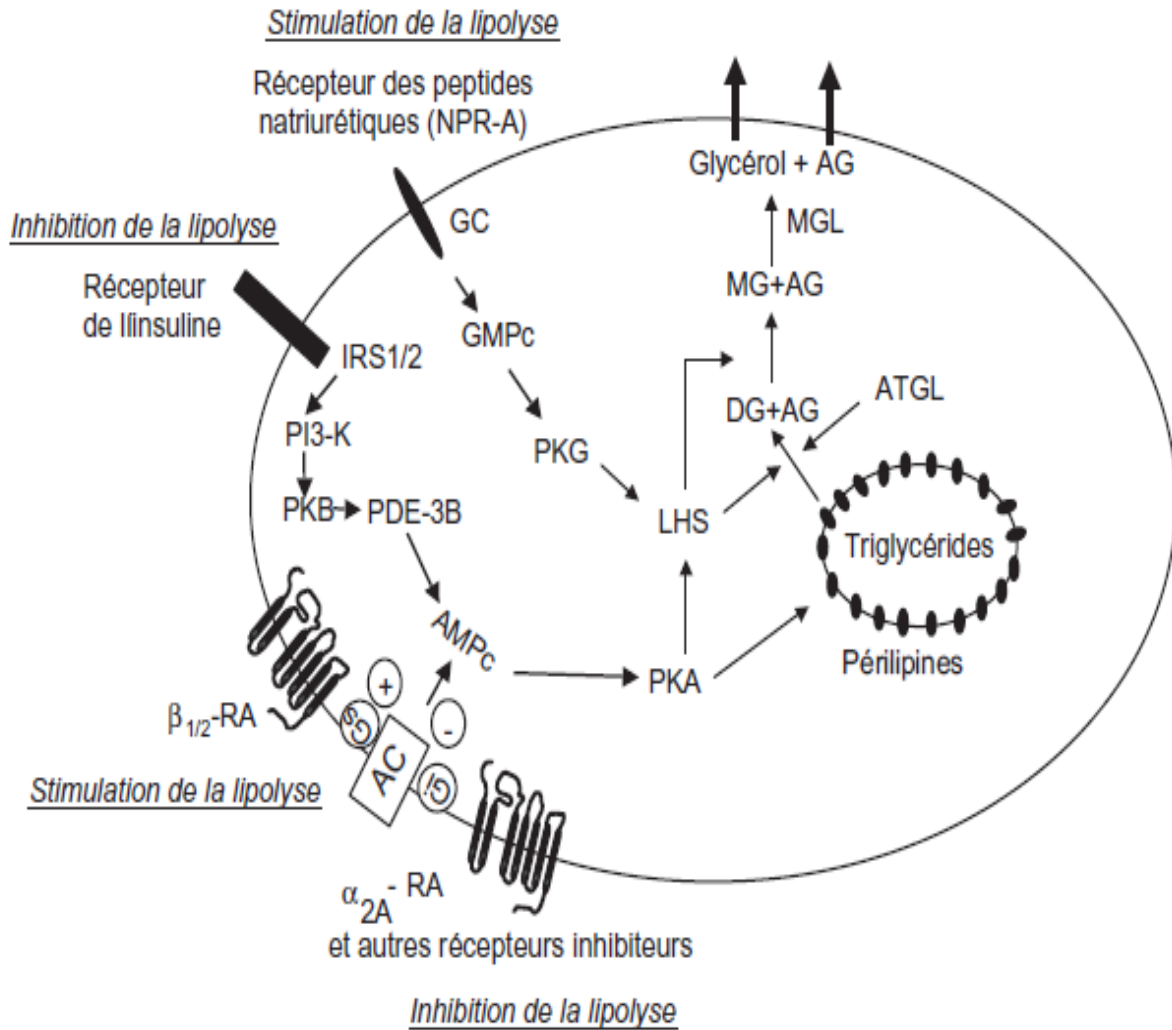


Figure 8. Voies de régulation de la lipolyse dans l'adipocyte blanc humain. (Mazzucotelli et Langin, 2006). α_{2A} -RA : récepteur antilipolytique α_2 -adrénergique ; AC : adénylyl cyclase ; AG : acide gras ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; ANP (atrial natriuretic peptide) : peptide natriurétique atrial ; ATGL (adipose triglyceride lipase) : lipase adipocytaire des triglycérides ; $\beta_{1/2}$ -RA : récepteurs lipolytiques β_1 et β_2 adrénérgiques ; BNP (brain natriuretic peptide) : peptide natriurétique du cerveau ; DG : diglycéride ; GC : guanylyl cyclase ; GMPc : guanosyl monophosphate cyclique ; Gs ou Gi : protéines G de type Gs ou Gi ; IRS-1 et IRS-2 (insulin receptor substrate 1 et 2) : substrats du récepteur à l'insuline de type 1 et 2 ; LHS : lipase hormono-sensible ; MG : monoglycéride ; MGL : lipase de monoglycéride ; NPR-A : récepteurs membranaires des peptides natriurétiques de type A ; PDE-3B : phosphodiesterase de type 3B ; PI3-K : phosphatidyl-inositol-3 kinase ; PKA : protéine kinase A ; PKB : protéine kinase B/Akt ; PKG protéine kinase G.

La modulation de l'activation de la LHS est un des mécanismes essentiels de la régulation de la lipolyse. L'identification et la caractérisation de la LHS ont été réalisées sur l'adipocyte de rat (Stralfors et Belfrage, 1983 ; Fredrikson *et al.*, 1986). A l'état solubilisé, l'enzyme se présente sous la forme d'un dimère constitué de deux sous-unités de 84 kDa. La LHS a les propriétés d'une protéine membranaire intrinsèque ; elle est fortement associée aux phospholipides. La LHS hydrolyse les TG à longue chaîne plus lentement que les diglycérides (DG). L'initiation de l'hydrolyse des TG constitue donc une étape limitante dans la régulation de la lipolyse. La LHS a une spécificité marquée pour les liaisons ester primaires et entraîne la production de 1,2 di- et 2-monoacylglycérols. La monoacylglycérol-lipase spécifique, hydrolysant les monoacylglycérides obtenus après action de la LHS (figure 9).

L'activation de la LHS passe par une phosphorylation AMPc-dépendante catalysée par une PK-A (Stralfors et Belfrage, 1983). Inversement, l'enzyme peut être désactivée par des protéine-phosphatases de type PP-1, PP-2A et PP-2C présentes dans le tissu adipeux. Les agents lipolytiques à action rapide (catécholamines, peptides) provoquent une phosphorylation de la LHS alors que l'insuline induit une déphosphorylation de la LHS. Les hormones lipolytiques et l'insuline affectent l'activité de la LHS en contrôlant le niveau de phosphorylation d'un seul résidu séryl (site régulateur) ; l'état de phosphorylation de ce résidu est régulé par la protéine-kinase AMPc-dépendante et par les protéine-phosphatases citées précédemment. Il existe un autre site de phosphorylation (site basal) qui se phosphoryle indépendamment de la stimulation hormonale et aurait un rôle modulateur de la phosphorylation du site régulateur. Lorsque ce site basal est phosphorylé, il pourrait jouer le rôle de site de reconnaissance et /ou induire une modification conformationnelle de la lipase améliorant l'accès du site régulateur pour la PK-A (Olsson et Belfrage, 1988). Une protéine-kinase activée par l'AMP phosphoryle une sérine (ser 565) sans activer la LHS ; cette phosphorylation pourrait empêcher l'activation induite par la PK-A (Hardie *et al.*, 1989)

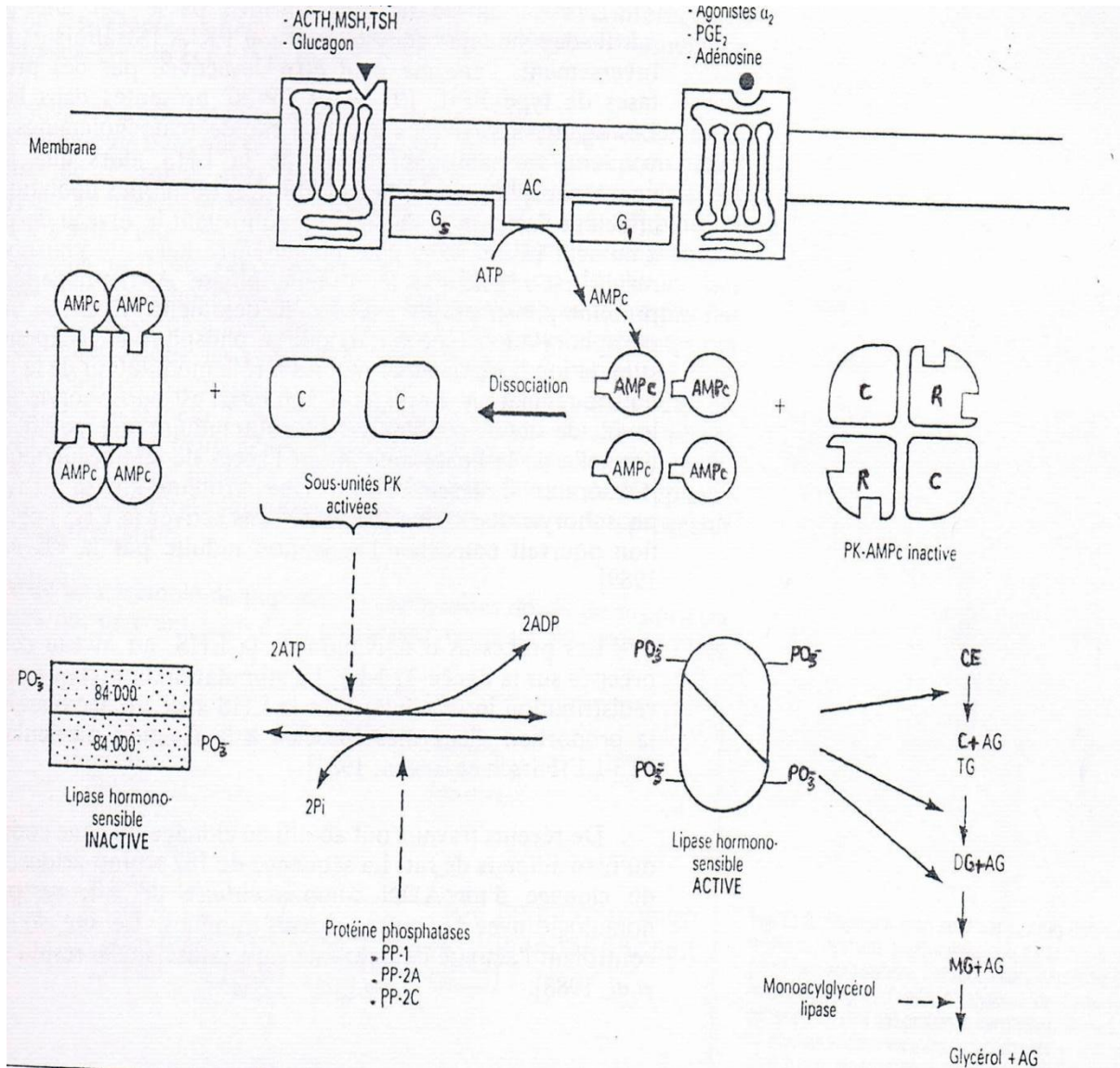


Figure 9. Mécanismes moléculaires de l'activation de la lipase hormonosensible. (Stralfors et Belfrage, 1983 ; Olsson et Belfrage, 1988 ; Hardie et al., 1989).

Les éléments essentiels sont : le complexe adényl-cyclasique de la membrane plasmique, la protéine kinase dépendant de l'AMP_c (PK-AMP_c) sous la forme inactive et activée, la lipase hormono-sensible (LHS) sous ses deux formes (inactive ou phosphorylée et active avec une modification conformationnelle, les phosphoprotéines phosphatases et la phosphodiesterase AMP_c-dépendante (PDE). Les substrats hydrolysables par la LHS sont le cholestérol estérifié (CE), les tri et diglycérides (TG et DG). Les monoglycérides (MG) sont hydrolysés par la monoacylglycérol lipase.

IV. Protéines et masse protéique

Composant indispensable de l'alimentation, les protéines ont pour rôle nutritionnel de fournir des acides aminés, de l'azote et de l'énergie. Grâce à leur capacité de reconnaissance et d'interaction avec d'autres molécules, elles constituent les principaux régulateurs du métabolisme et contrôlent les transferts d'information, de matière et d'énergie.

Les protéines représentent 15% de la masse de notre organisme, cette masse protéique varie chaque jour de quelques grammes, elle diminue à jeun (perte azotée) et est reconstituée au cours des repas. Deux phénomènes sont responsables de la conservation de la masse protéique ; la synthèse protéique et la protéolyse, une synthèse supérieure à la protéolyse résulte en un gain protéique net. En revanche, une protéolyse supérieure à la synthèse résultera en une diminution de la masse protéique (Germain, 2006). La dégradation irréversible des acides aminés correspond à l'oxydation de ces derniers et résulte en une production d'urée et de CO₂ (Beaufrère et Boirie, 2005).

MATERIEL ET METHODES

I. Protocole expérimental

Le protocole expérimental est réalisé sur des rats adultes mâles de type "Wistar" élevés à l'animalerie du département de Biologie, Faculté des Sciences de la nature et de la vie, Sciences de la terre et de l'univers, Université de Tlemcen.

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

Dans le but de générer une importante prise de poids chez les rats et constituer ainsi, un bon modèle d'étude pour l'obésité, les animaux sont soumis à un régime hypergras dit « cafeteria ». Ce régime hyperlipidique et hypercalorique, est décrit par Llado *et al.* (1991). Il induit une obésité consécutive à une hyperphagie.

À 4 semaines environ, les animaux sont sevrés et reçoivent soit le régime standard soit le régime cafeteria durant une période de deux mois. Ainsi, les rats sont répartis en deux lots :

Un lot témoin, (ou de référence) constitué de 6 rats mâles consommant le régime standard, un aliment sous forme de granulés d'origine commerciale, fourni par l'Office National de l'Aliment du Bétail (O.N.A.B) [Tableau 2].

Un lot expérimental constitué de 6 mâles consommant le régime cafeteria, composé de 50% de régime standard et de 50% d'un mélange de pâté – biscuits secs – fromage – chips – chocolat – cacahuètes dans les proportions 2 :2 :2 :1 :1 :1 selon le protocole de Darimont *et al.* (2004) [Tableau 2].

Chaque semaine le poids des rats est noté. L'identification individuelle des rats se fait au niveau de la queue par des marques colorées.

Tableau 2. Composition des régimes consommés par les rats (en % pondéraux).

Constituants en %	Régimes	
	Témoin T	Cafeteria C
Protéines totales	19	21,50
Glucides totaux	56	33,50
Lipides totaux	8.50	30
Fibres	4	2
Humidité	7,50	9
Minéraux	4	3
Vitamines	1	1
Acides gras :		
-AGS	27	42
-AGMI	24	30
-C18 :2n-6	45	27
-C18 :3n-3	3	1
-C20 :4n-6	1	0

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

II. Sacrifice et prélèvement des organes

À J90 de la naissance, les rats sont anesthésiés au chloral 10% (0,3 ml par 100g de poids corporel) après 12h de jeûne et sont sacrifiés. Le sang est prélevé par ponction dans l'aorte abdominale. Ce dernier est collecté au moment du sacrifice sur tubes secs et tubes EDTA. Après centrifugation à 3000 tr/min pendant 15 min, le sérum et le plasma sont récupérés et conservés à -20°C en vue de la séparation des fractions lipoprotéiques (sérum) et le dosage des paramètres lipidiques et protéiques.

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

III. Analyses biochimiques

III.1. Détermination des teneurs en glucose

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

III.2. Détermination des paramètres lipidiques et protéiques au niveau du plasma et des différentes fractions des lipoprotéines et des organes

III.2.1. Séparation des lipoprotéines

Les différentes fractions des lipoprotéines sont séparées au niveau du sérum par précipitation selon la méthode de Burstein *et al.* (1989). A pH neutre et en présence des cations divalents, les polyanions forment des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopolyanions-cations) car la précipitation se fait grâce aux polyanions qui se combinent aux lipides des lipoprotéines et non aux apolipoprotéines. Habituellement, les polyanions utilisés sont les sulfates (SO_4^{3-}) les polysaccharides (héparine) et l'acide phosphotungstique, alors que les cations sont les Ca^{2+} , Mn^{2+} et Mg^{2+} . L'utilisation du même réactif de précipitation à différentes concentrations permet de précipiter sélectivement les fractions des lipoprotéines. Ainsi à concentration de plus en plus élevée, ce réactif permet de séparer d'abord les VLDL, ensuite les LDL et enfin 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 et permet une précipitation sélective.

Dans ce travail, les lipoprotéines sont précipitées par l'acide phosphotungstique et $MgCl_2$ à différentes concentrations. Les lipoprotéines précipitées sélectivement sont par la suite solubilisées grâce à une solution de solubilisation contenant du tampon citrate trisodique (pH=7.6) et NaCl.

III.2.2. Détermination des teneurs en cholestérol et triglycérides

Le cholestérol total et les triglycérides sont dosés par des méthodes enzymatiques colorimétriques (Kit Chronolab) sur le plasma, les différentes fractions lipoprotéiques et les organes après broyage d'une partie aliquote dans du tampon phosphate/ EDTA, pH=7,2, ajouté de sulfate dodécyl de sodium (SDS 1%) (1/1, v/v), et centrifugation à 3000 tours pendant 10minutes.

- **Dosage du cholestérol total :**

La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase, et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase. L'indicateur est une quinoneimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone, sous l'action catalytique de la peroxydase. La concentration en quinoneimine colorée est mesurée à 505 nm, elle est proportionnelle à la concentration en cholestérol total.

- **Dosage des triglycérides :**

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

III.2.3. Détermination des teneurs en protéines totales

Les protéines totales sont dosées sur les fractions des lipoprotéines et sur les organes (après broyage d'une partie aliquote dans du tampon phosphate/ EDTA, pH=7,2, et centrifugation à 3000 tours pendant 10minutes) par la méthode de Lowry *et al.* (1951), utilisant l'albumine sérique bovine comme standard. En milieu alcalin, le complexe formé par les ions Cu^{2+} et les groupements tyrosine et tryptophane des protéines est réduit par le réactif de Folin. La coloration bleue développée est proportionnelle à la quantité de protéines de l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 695 nm.

Sur le sérum, les protéines totales sont déterminées grâce à l'utilisation du réactif de Biuret décrit par Gornall *et al.* (1949).

IV. Détermination de l'activité des lipases (LPL, EC 3.1.1.34 ; LHS, EC 3.1.1.79)

IV.1. Principe

L'activité de la lipase est déterminée à l'aide d'un pH-stat par mesure titrimétrique des acides gras libérés suite à l'hydrolyse des triglycérides d'un substrat synthétique avec du NaOH 0.05M à pH 8 et à 25°C.

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

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

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

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

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

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

IV.3. Calculs des activités lipases

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

$$UI / g / min = \frac{C_1 \cdot V_1 \cdot 10^6}{\Delta t \cdot C_2 \cdot V_2 \cdot 10^{-3}}$$

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

IV. Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± erreur standard. La comparaison des moyennes est réalisée par le test 't' de Student pour les deux lots de rats étudiés (expérimentaux et témoins). Cette analyse est réalisée grâce au logiciel STATISTICA, version (STATSOFT, TULSA, OK). Les différences sont considérées significatives à P < 0.05, hautement significatives à P < 0.01, et très hautement significatives à P < 0.001.

RESULTATS ET INTERPRETATION

I. Poids corporel chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 10 et Tableau A₁ en annexe)

Au début de l'expérimentation, le poids corporel des rats expérimentaux et des rats témoins ne présente pas de différence. Cependant, le poids corporel des rats consommant le régime hypergras augmente avec l'âge par rapport au régime standard, le régime cafeteria a induit une augmentation de la prise pondérale chez ces rats expérimentaux.

II. Paramètres biochimiques chez les rats témoins et expérimentaux

II.1. Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 11 et Tableau A₂ en annexe)

Les rats expérimentaux sont hyperglycémiques comparés aux rats témoins. Le régime cafeteria induit une augmentation très significative des teneurs plasmatiques en glucose chez les rats expérimentaux par rapport à leurs témoins nourris au régime standard.

II.2. Teneurs en lipides du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux

Les lipides du plasma et des lipoprotéines chez les rats expérimentaux présentent des variations comparés aux valeurs témoins.

II.2.1. Teneurs en cholestérol total du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 12 et Tableau A₃ en annexe)

Une augmentation très significative du cholestérol total est notée au niveau du plasma des rats expérimentaux par rapport aux témoins. Le C-VLDL et C-LDL-HDL₁ augmentent aussi très significativement chez les rats expérimentaux recevant le régime cafeteria comparés à leurs témoins. Quand au C-HDL₂₋₃, une réduction significative est observée chez les rats expérimentaux comparés à leurs témoins.

II.2.2. Teneurs en triglycérides du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 13 et Tableau A₄ en annexe)

Une augmentation très significative des teneurs en TG au niveau du plasma et au niveau des VLDL est notée chez les rats expérimentaux comparés aux témoins. Aucune différence n'est observée concernant les teneurs en TG-LDL-HDL₁ entre les deux lots de rats. Par contre, une diminution significative des triglycérides des HDL₂₋₃ est observée chez ces rats expérimentaux par rapport à leurs témoins.

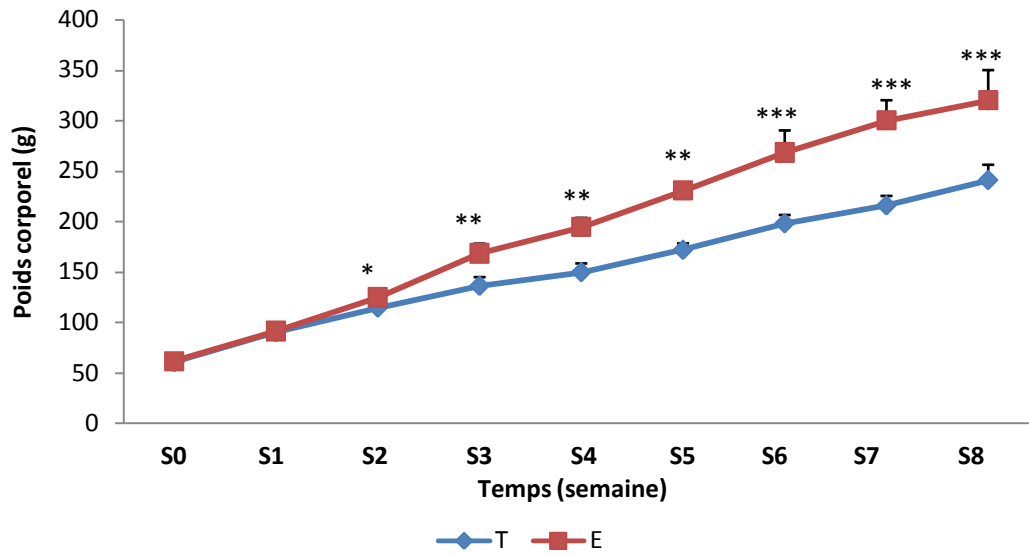


Figure 10. Poids corporel chez les rats témoins et expérimentaux

Les données sont présentées sous forme moyenne (\bar{X}) \pm erreur standard (ES). S :semaine. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

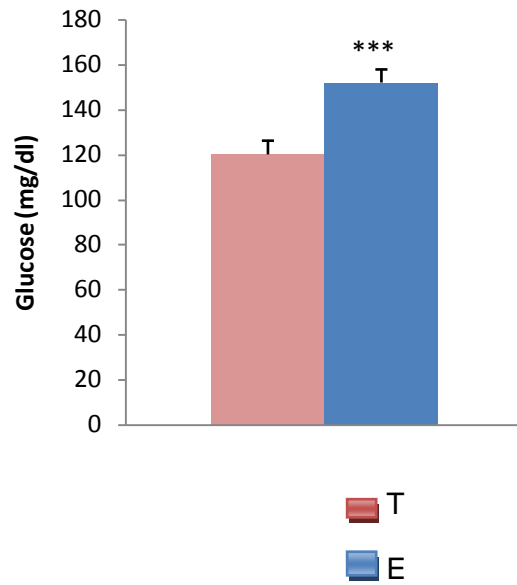


Figure 11. Teneurs plasmatiques en glucose chez les rats témoins et expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n=6$. E : rats expérimentaux ; T : rats témoins. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance : * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

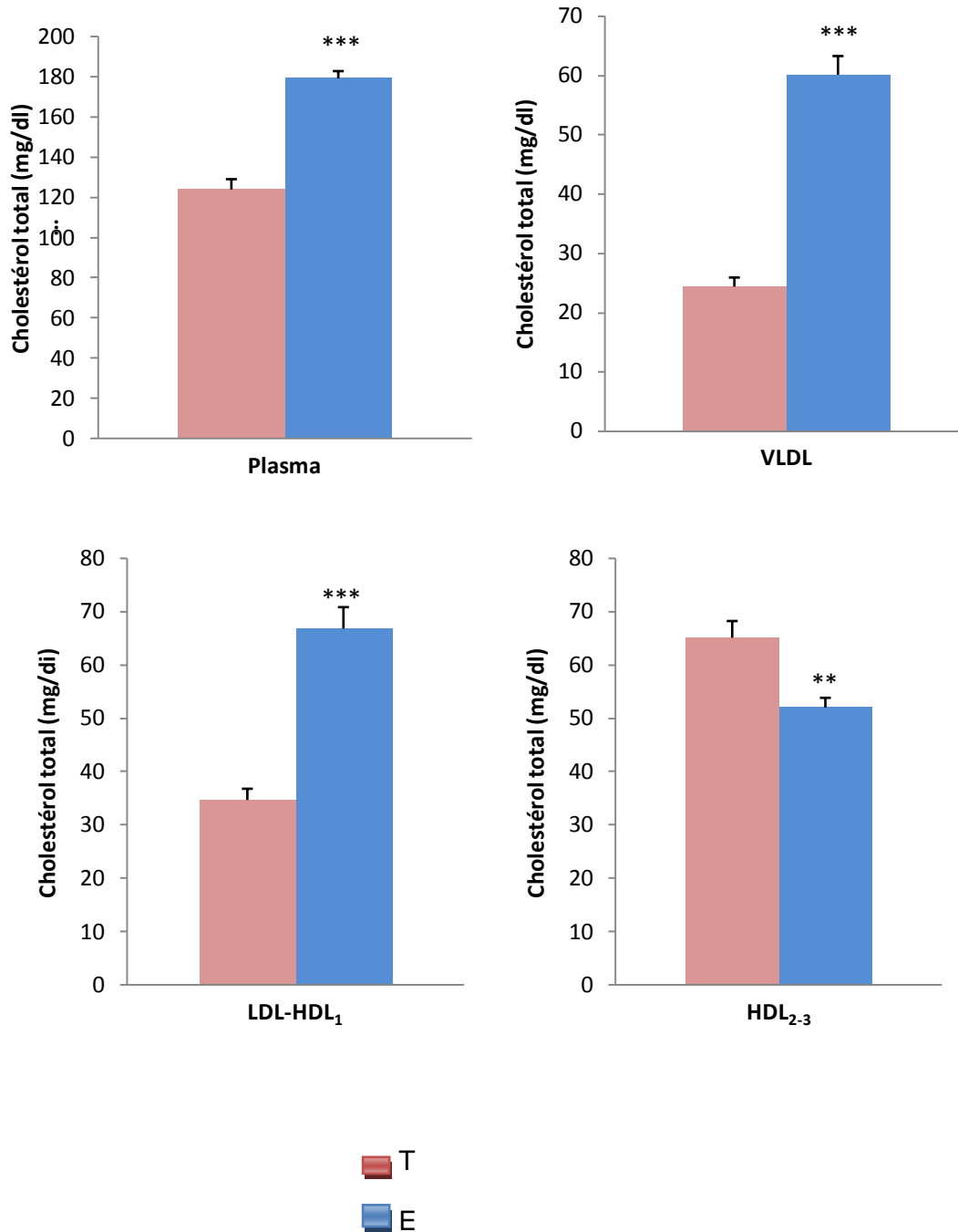


Figure 12. Teneurs en cholestérol total (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.

Les données sont présentées sous forme de moyenne (\bar{X}) \pm erreur standard (ES). HDL₂₋₃ : high-density lipoprotein, LDL-HDL₁ : low-density lipoprotein, VLDL : very low-density lipoprotein. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

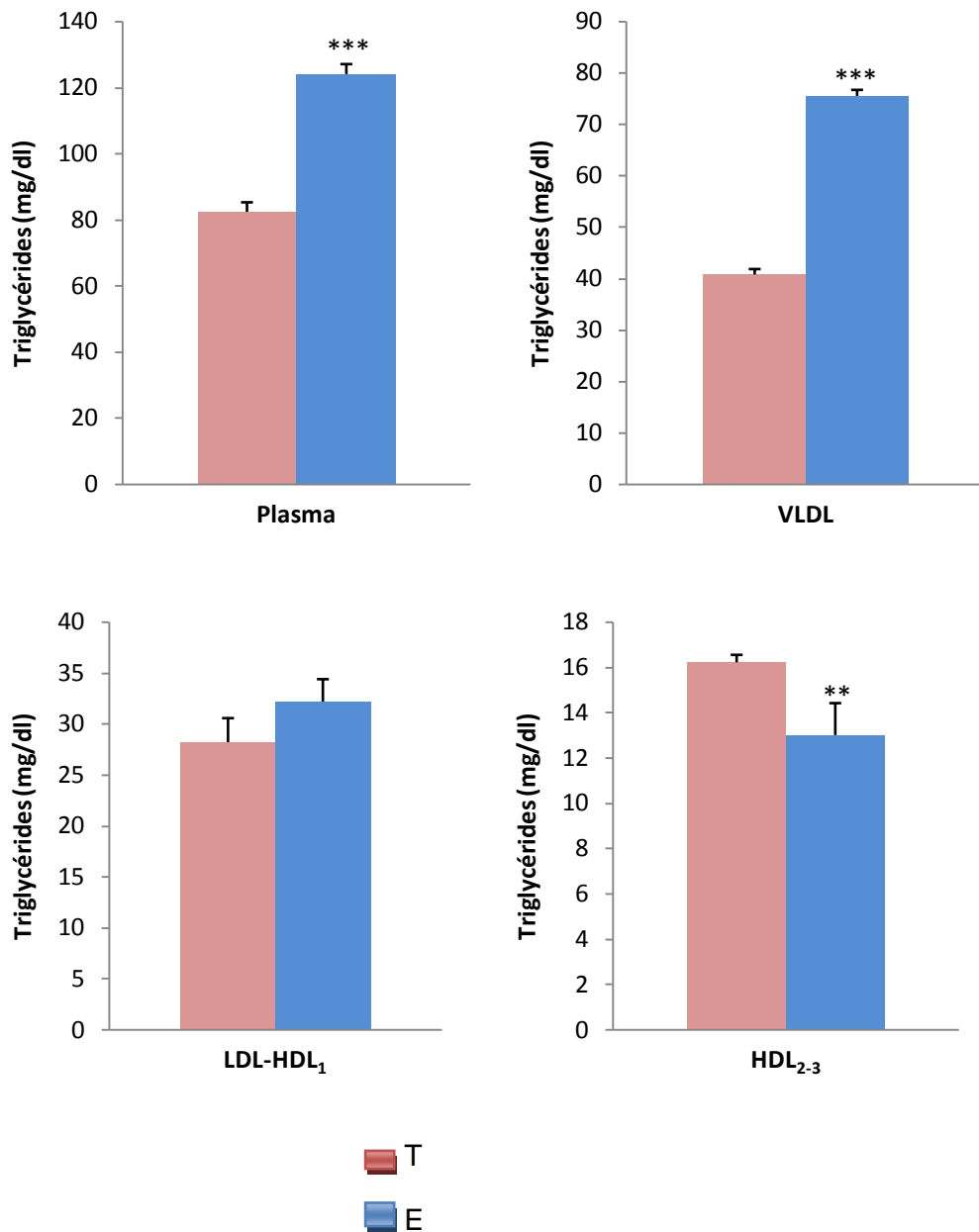


Figure 13. Teneurs en triglycérides (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.

Les données sont présentées sous forme de moyenne (\bar{X}) \pm erreur standard (ES). HDL₂₋₃ : high-density lipoprotein, LDL-HDL₁ : low-density lipoprotein, VLDL : very low-density lipoprotein. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

II.3. Teneurs en protéines totales du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 14 et Tableau A₅ en annexe)

Aucune variation significative des teneurs en protéines totales n'est notée entre les rats expérimentaux et leurs témoins au niveau du sérum. Cependant, on note une augmentation des teneurs en apoprotéines au niveau des fractions lipoprotéiques VLDL et LDL-HDL₁ des rats expérimentaux comparés à leurs témoins. Quand au HDL₂₋₃, une diminution de la teneur en apoprotéines est observée chez les rats expérimentaux comparés à leurs témoins.

III. Poids et composition des organes

III.1. Poids relatif des organes chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 15 et Tableau A₆ en annexe)

Le poids relatif des organes (poids de l'organe / poids du rat x 100) indique l'évolution pondérale de l'organe par rapport à l'organisme. Les poids relatifs du foie, du muscle, du cerveau, et de l'intestin ne varient pas significativement entre les rats expérimentaux et leurs témoins. Par ailleurs, le régime cafeteria induit une augmentation très significative du poids relatif du tissu adipeux chez les rats expérimentaux par rapport aux témoins.

III.2. Teneurs en lipides des organes chez les rats témoins et expérimentaux

III.2.1. Teneurs en cholestérol total des organes chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 16 et Tableau A₇ en annex)

Le régime cafeteria entraîne également une élévation significative du CT du foie et du tissu adipeux chez les rats expérimentaux par rapport aux rats témoins. Cependant, les teneurs en CT du cerveau, du muscle, et de l'intestin ne montrent aucune différence significative chez les rats expérimentaux comparés à leurs témoins.

III.2.2. Teneurs en triglycérides des organes chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 17 et Tableau A₈ en annexe)

Chez les rats expérimentaux, une augmentation très significative des teneurs en TG est notée au niveau du tissu adipeux et du foie comparés à leurs témoins. Quand au muscle, le cerveau et l'intestin, aucune variation n'est observée pour les teneurs en TG entre les deux lots de rats étudiés.

III.3. Teneurs en protéines totales des organes chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 18 et Tableau A₉ en annexe)

Aucune différence n'est notée concernant les teneurs en protéines totales du foie, du muscle, de l'intestin et du cerveau entre les rats expérimentaux et témoins.

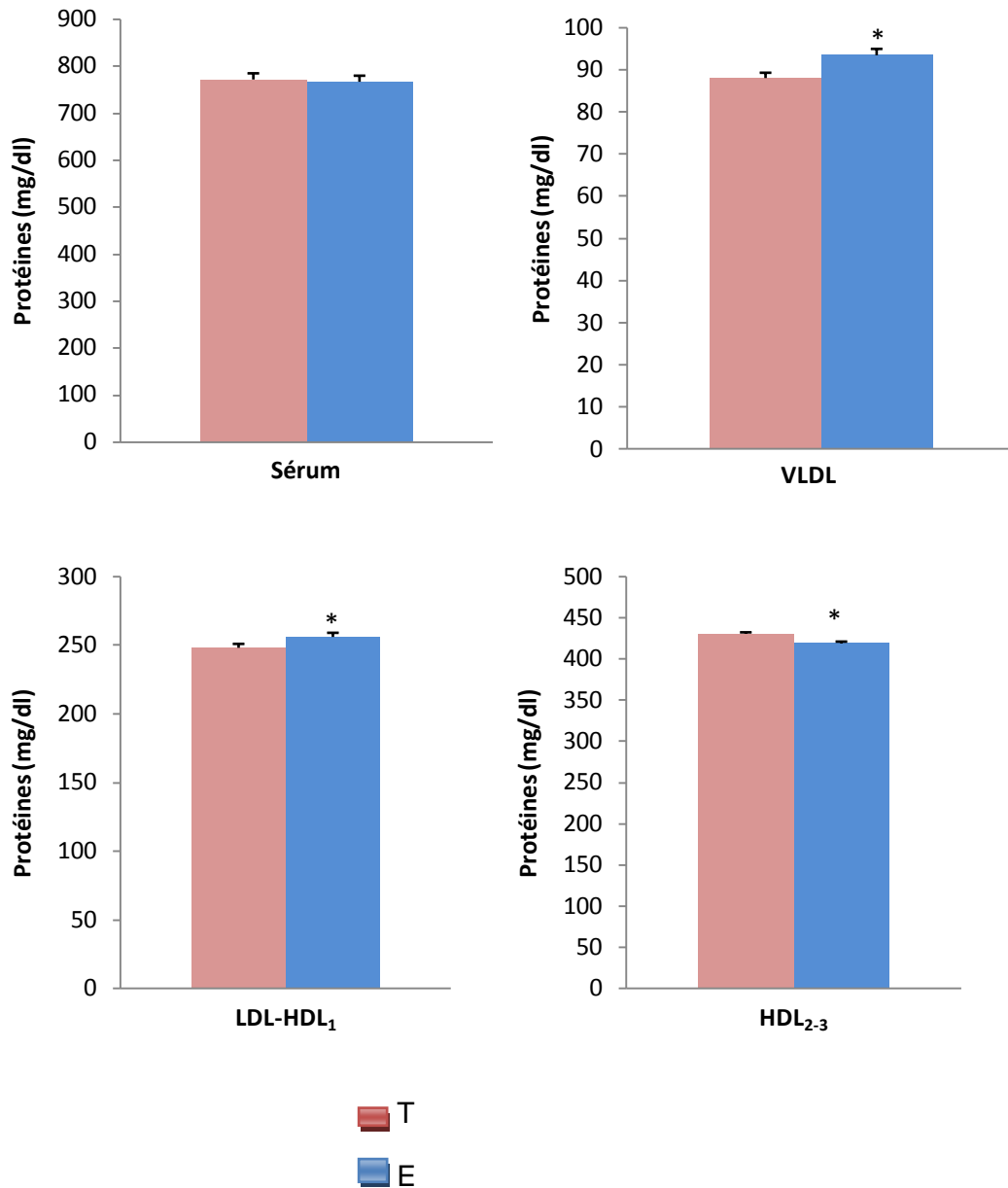


Figure 14. Teneurs en protéines totales (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.

Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) \pm erreur standard (ES). HDL₂₋₃ : high-density lipoprotein, LDL-HDL₁ : low-density lipoprotein, VLDL : very low-density lipoprotein. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

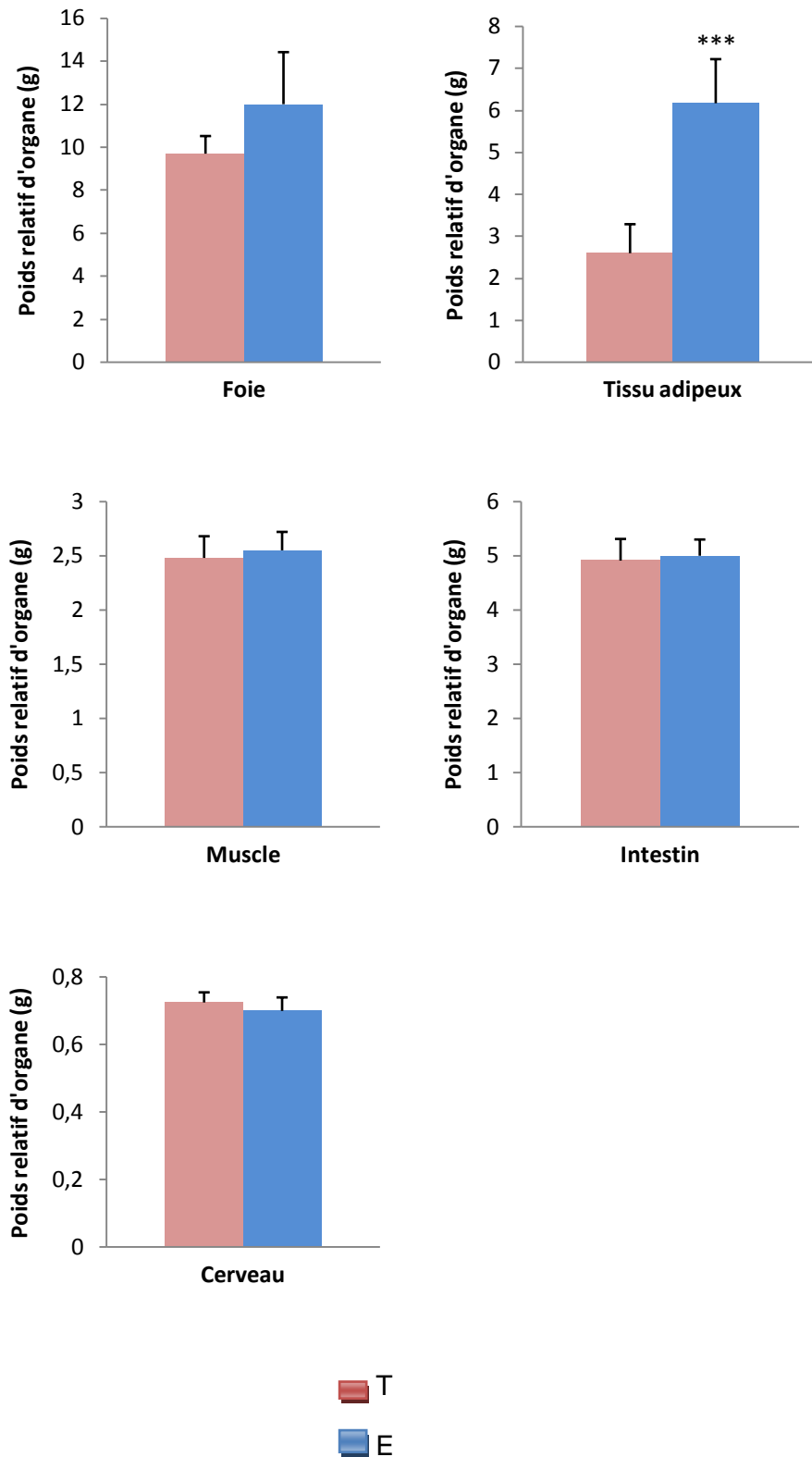


Figure 15. Poids relatif des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, n=6. E : rats expérimentaux ; T : rats témoins. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

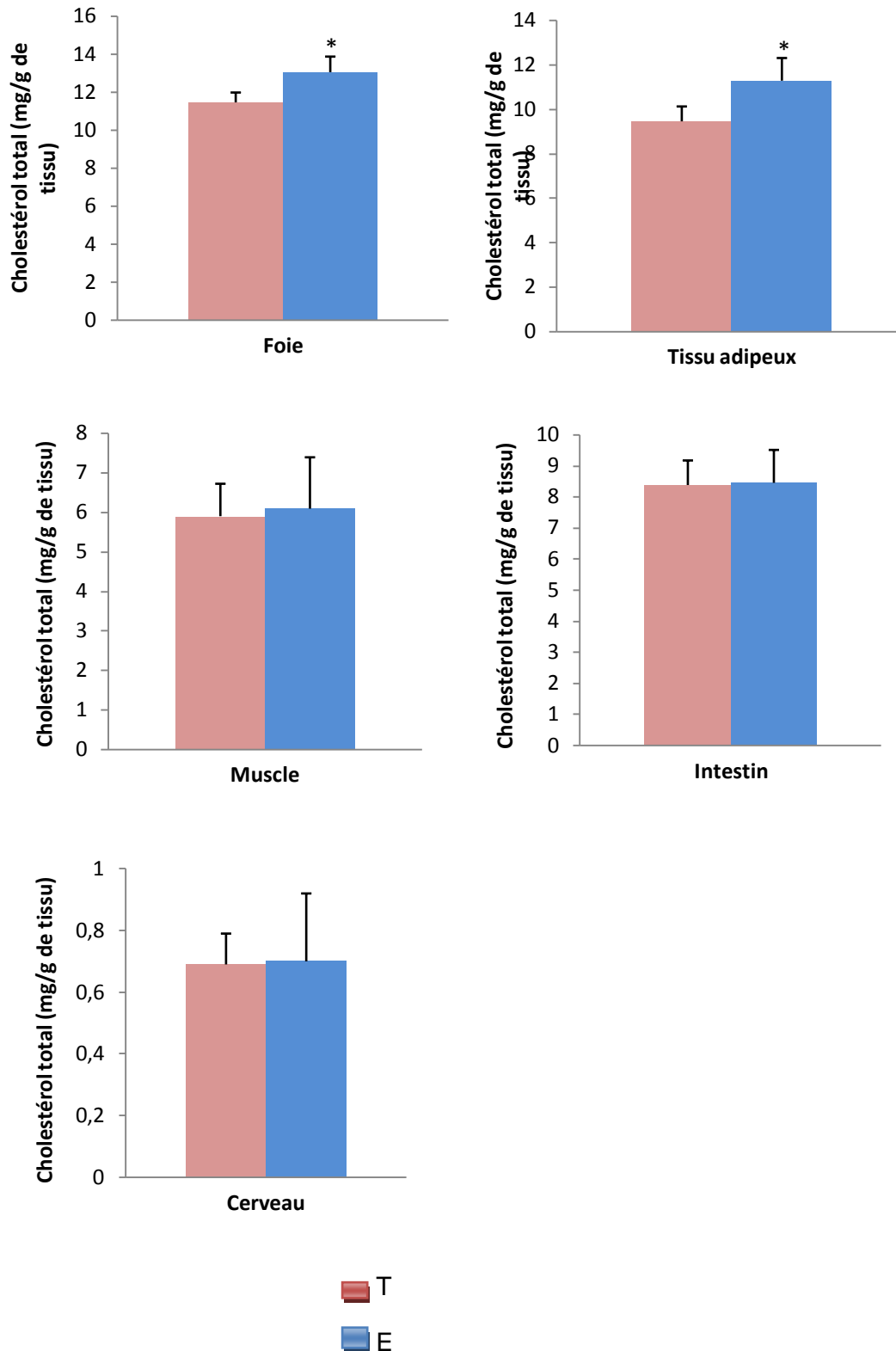


Figure 16. Teneurs en cholestérol total (mg/g de tissu) des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n=6$. E : rats expérimentaux ; T : rats témoins. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance : * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

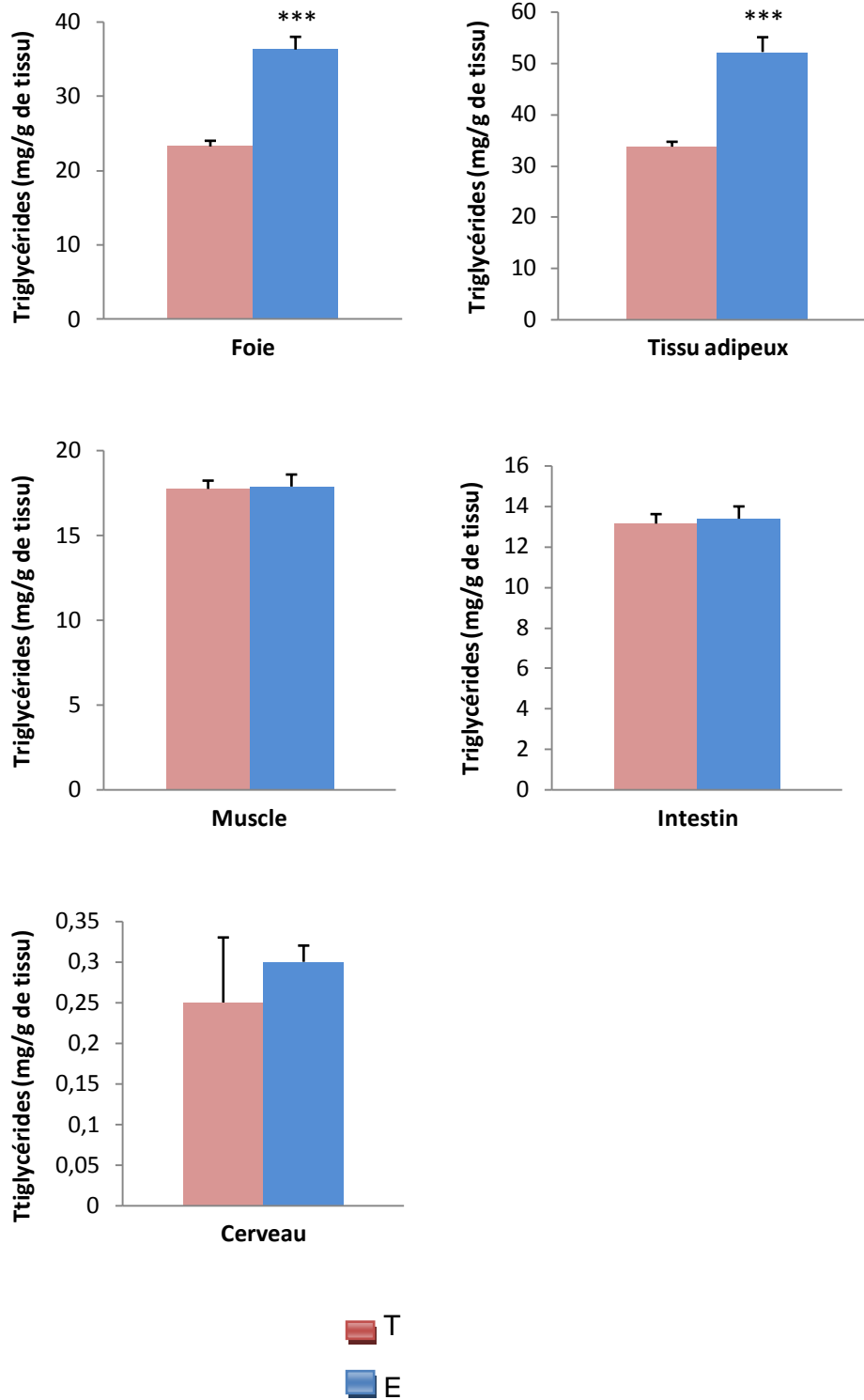


Figure 17. Teneurs en triglycérides (mg/g de tissu) des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n=6$. E : rats expérimentaux ; T : rats témoins. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance : * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

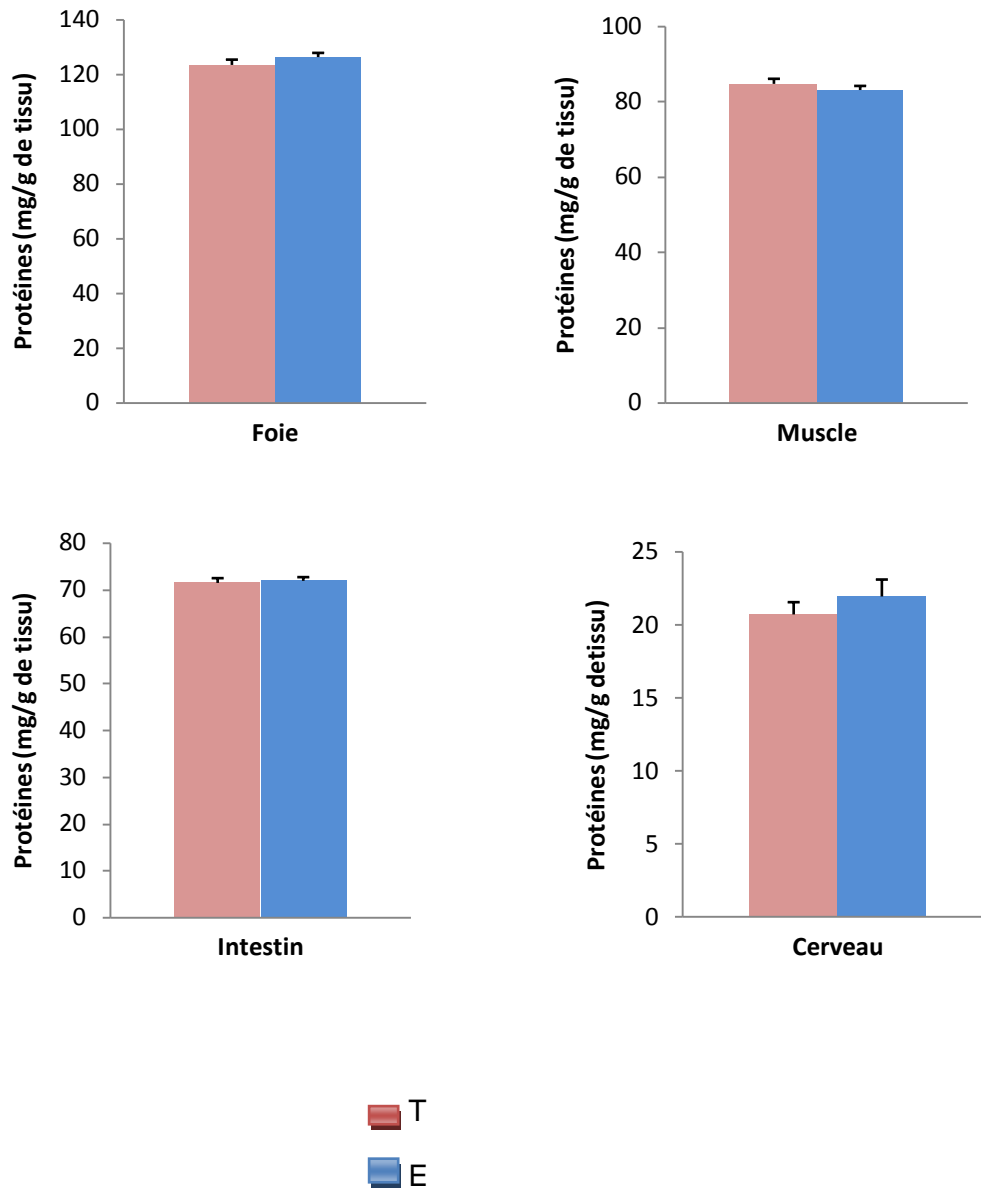


Figure 18. Teneurs en protéines totales (mg/g de tissu) des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n=6$. E : rats expérimentaux ; T : rats témoins. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance : * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

IV. Activité de la lipoprotéine lipase (LPL) tissulaire et de la lipase hormono-sensible (LHS) intracellulaire

IV.1. Activité de la lipoprotéine lipase (LPL) [Figure 19 et Tableau A₁₀ en annexe]

Le régime cafeteria engendre une augmentation significative de l'activité LPL (mole/g/min) du foie, du tissu adipeux et de l'intestin chez les rats expérimentaux par rapport aux témoins sous régime standard. L'activité de cette enzyme est aussi augmentée au niveau du muscle chez ces rats expérimentaux. Par contre, au niveau du cerveau aucune différence significative de l'activité LPL n'est observée entre les deux groupes de rats.

IV.2. Activité de la lipase hormonosensible (LHS) [Figure 20 et Tableau A₁₁ en annexe]

On note une augmentation très significative de l'activité LHS (mole/g/min) chez les rats expérimentaux nourris au régime cafeteria par rapport à leurs témoins recevant le régime standard.

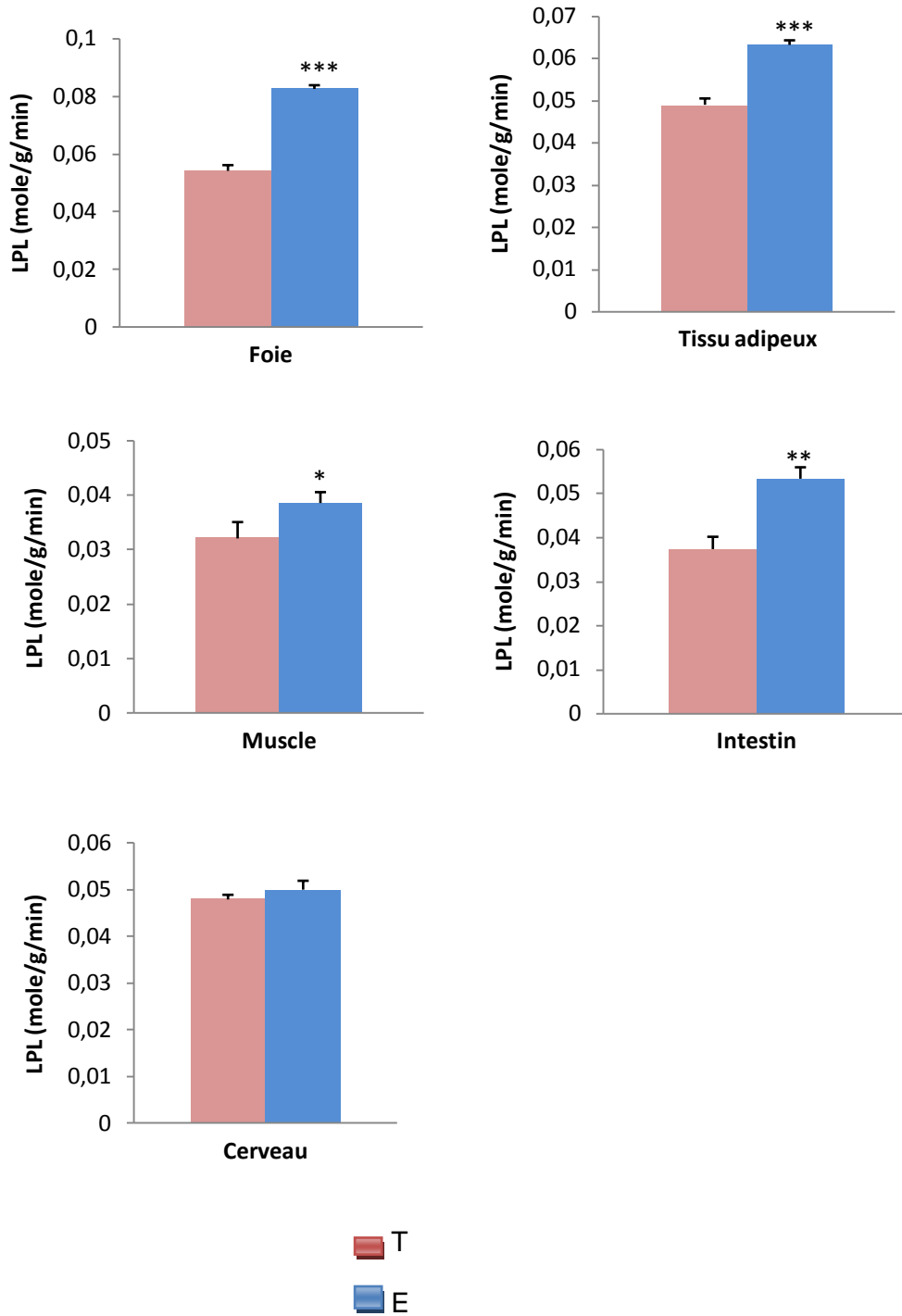


Figure 19. Activité de la LPL (mole/g/min) chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n=6$. E : rats expérimentaux ; T : rats témoins ; LPL : lipoprotéine lipase. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

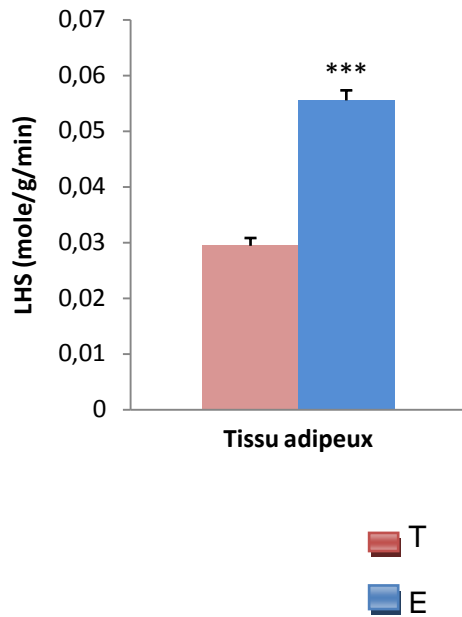


Figure 20. Activité de la LHS (mole/g/min) chez les rats témoins et expérimentaux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n=6$. E : rats expérimentaux ; T : rats témoins ; LHS : lipase hormonosensible. La comparaison des moyennes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance : * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

DISCUSSION

L'obésité est la maladie du siècle : elle a atteint un niveau épidémique incitant l'organisation mondiale de la santé (OMS) à désigner cette situation comme une importante menace de santé (Sturn, 2007 ; James, 2008 ; de Saint Pol, 2009b ; Deruelle, 2011). En 2009, Barry Popkin publie un livre au titre évocateur « The World is fat » résumant cette problématique et soulignant la rapidité de son évolution (Popkin, 2009a 2009b). Les prévalences de surcharge pondérale atteignent des seuils inquiétants partout dans le monde (Monteiro *et al.*, 2004; Sassi *et al.*, 2009), elles touchent la majorité des nations, peu importe leur niveau de développement (Branca, 2008), et augmentent rapidement (Popkin, 2009b), pour les hommes comme pour les femmes (Clarke *et al.*, 2009) et ce, à tous les âges (Sassi *et al.*, 2009; Zaninotto *et al.*, 2009). Ce problème est préoccupant car l'obésité est responsable de pathologies médicales spécifiques qui posent un problème de santé publique (Choquet, 2010 ; Deruelle, 2011). Ces états pathologiques sont reliés au métabolisme, incluant entre autres la dyslipidémie, l'intolérance au glucose et le diabète de type II. De plus, chez les patients diagnostiqués avec un syndrome métabolique, l'hypertension artérielle et les maladies des artères coronaires sont fréquentes, augmentant considérablement le risque subséquent d'infarctus du myocarde (Aubin, 2009). Les mécanismes à l'origine des complications associées à l'obésité sont complexes, multifactoriels et intriqués (Youssef, 2009). Il importe donc de mieux comprendre les causes et les mécanismes de ces complications afin de mieux prévenir cette pathologie. Dans cette optique, l'objectif de cette étude a été d'évaluer l'impact d'une diète riche en gras (30% lipides) administré pour une période de 8 semaines chez les rats males Wistar, sur le métabolisme lipidique, et de bien caractériser les altérations métaboliques en étudiant non seulement les paramètres sanguins (cholestérol total, triglycérides et protéines au niveau du plasma et des fractions lipoprotéiques) mais aussi la composition des différents organes (foie, tissu adipeux, muscle, intestin et cerveau) en lipides et protéines ainsi que le captage des AG par ces tissus (état sous la dépendance de la lipoprotéine lipase), et la lipolyse (détermination de l'activité de lipase hormono-sensible).

Des modèles d'obésité ont été développés chez les animaux, employant divers types de régimes tels que, le régime riche en glucose, riche en gras et occidentale (combinée glucose/gras) [Aubin, 2009]. Ces modèles fournissent une méthode permettant de déterminer les nombreux mécanismes sous-jacents contribuant au développement des pathologies associées à l'obésité. Parmi les régimes riches en énergie, les régimes hyperlipidiques conduisent plus facilement à une prise de poids que ceux à forte teneur en sucres (Boozar *et al.*, 1998). Dans le but de générer une importante prise de poids chez les

rats et constituer, ainsi, un bon modèle d'étude pour l'obésité, nous avons soumis les animaux à un régime dit « cafeteria ». Ce régime est l'un des modèles expérimentaux d'obésité nutritionnelle disponibles actuellement. C'est un régime hyperlipidique et hypercalorique, il a l'avantage d'être semblable à la majorité des cas humains chez lesquels l'obésité est incitée par une surconsommation volontaire des aliments riches en lipides et en calories (Darimont *et al.*, 2004). Des auteurs ont établi que la cause principale de l'obésité est un excès d'apport calorique associé à une diminution des dépenses physiques (Daubresse *et al.*, 2005 ; Pasquet *et al.*, 2007 ; Deruelle, 2011). Cependant, l'augmentation de l'apport calorique ne semble pas être le seul facteur important dans la genèse de l'obésité, la nature des macronutriments joue un rôle primordial dans l'accumulation de la masse grasse ; pour un apport isocalorique, un repas riche en hydrate de carbone et très faible en lipides est moins adipogène qu'un repas riche en lipides et normal en hydrate de carbone (Lissner et Heitmann, 1995). En effet, les graisses alimentaires ont une valeur énergétique supérieure aux autres macronutriments, un faible pouvoir satiétogène, une forte densité énergétique et une palatabilité élevée (Drewnowski, 1994), ce qui peut expliquer qu'un régime riche en lipides puisse conduire à une augmentation des apports énergétiques, et entraînant à long terme une augmentation de la masse adipeuse (Blundelle et King, 1996). Ceci peut expliquer l'augmentation du poids des rats expérimentaux consommant le régime hyperlipidique hypercalorique « cafeteria » par rapport à leurs témoins consommant le régime standard, qui est en accord avec les travaux de Milagro *et al.* (2006) qui ont indiqué qu'un régime hyperlipidique chez le rat Wistar induit une augmentation de la prise alimentaire et du poids corporel avec une accumulation des lipides dans le tissu adipeux. Ce dernier a été naturellement la première cible des chercheurs, puisque c'est lui qui stocke la graisse. Le tissu adipeux blanc exerce un rôle central dans l'homéostasie lipidique ainsi que le maintien de l'équilibre énergétique. Principaux constituants cellulaires du tissu adipeux, les adipocytes stockent l'énergie sous forme de triglycérides ou la libèrent sous forme d'acides gras suivant l'état nutritionnel de l'individu. Le développement du tissu adipeux résulte de la différenciation des cellules précurseurs ou préadipocytes présentes dans la fraction non adipocytaire ou fraction stroma-vasculaire (Gesta *et al.*, 2007). Le passage des préadipocytes en adipocytes différenciés est influencé par les glucocorticoïdes, et l'accumulation des triglycérides est principalement orchestré par deux catégories de facteurs de transcription appartenant d'une part à la famille des PPAR (Peroxisome proliferator activated receptor) et d'autre part à la famille C/EBP (Echancer binding proteins) [Gregoire *et al.*, 1998 ; Hauner *et al.*, 1989 ; Rosen et Mac Dougald, 2006]. Les adipocytes régulent le métabolisme énergétique en sécrétant des composés inflammatoires, dont les

cytokines tels que le TNF α et l'IL-6, ou encore des hormones telles que la leptine (Tilg et Moschen, 2006).

Beaucoup d'auteurs définissent l'obésité comme un état caractérisé par une hypertrophie et/ou une hyperplasie adipocytaire entraînant ainsi une altération de la morphologie et la fonction sécrétoire du tissu adipeux (Hirsch et Batchelor, 1976 ; Basdevant, 2006 ; Andre, 2008 ; Changhyun, 2012). Nos résultats montrent une augmentation très significative du poids relatif de tissu adipeux chez les rats expérimentaux par rapport aux témoins. L'accumulation de graisse viscérale est un marqueur important de la dysfonction du tissu adipeux (Després et Lemieux, 2006 ; Gauvreau *et al.*, 2011), elle est due à une incapacité à faire face à un excès d'apport alimentaire (Basdevant, 2006). Ceci est en accord avec les résultats de Soulimane-Mokhtari *et al.* (2005) et Bouanane *et al.* (2009) qui ont observé une augmentation du poids du tissu adipeux chez les rats obèses par rapport aux rats témoins. Ces résultats concordent aussi avec les travaux de Petit *et al.* (2007) qui ont montré qu'un régime à forte teneur en graisses entraîne chez les rats une prolifération cellulaire accrue dans le tissu adipeux et affecte considérablement la physiologie et l'utilisation intestinales des lipides et favorise l'obésité par hyperphagie.

Le dialogue entre les organes impliqués dans le contrôle du bilan d'énergie, est un des acteurs physiopathologiques de l'obésité (Basdevant, 2006), en effet, le tissu adipeux possède des fonctions endocrines, paracrines et même immunitaires affectant d'autres tissus tels que le foie, les muscles squelettiques et cardiaque, ainsi que le système vasculaire (Gauvreau *et al.*, 2011). Par conséquent, son déséquilibre peut influencer le fonctionnement d'autres systèmes (Bouhali, 2006).

Les résultats obtenus montrent que les poids relatifs du foie, de l'intestin, du tissu musculaire ne présentent aucune variation significative entre les deux groupes des rats, ce qui est en accord avec l'étude de Bouanane *et al.* (2009) qui ont montré que le poids relatif de l'intestin, du cœur et du tissu musculaire sont épargnés d'une organomégalie. Le poids relatif du cerveau ne diffère pas chez les deux groupes des rats expérimentaux et témoins ce qui concorde avec l'étude de Delezoide *et al.* (2008). Cependant, l'analyse de la composition en lipides des organes évoque l'existence des altérations chez les rats expérimentaux par rapport aux rats témoins : les teneurs en cholestérol total et en triglycérides du foie et du tissu adipeux ont augmenté très significativement chez les rats expérimentaux par rapport aux témoins. Du fait de faible capacité d'autorégulation oxydative des substrats lipidiques, un excès d'apport lipidique est en majeure partie stocké dans le tissu adipeux entraînant à long

terme une augmentation de la masse adipeuse et son dysfonctionnement, ce qui induit des conséquences dramatiques dans différents tissus (Gauvreau *et al.*, 2011). Kim *et al.* (2000) ont établi que l'accumulation des triglycérides dans le muscle et le foie est liée à l'insulino-résistance, provenant d'une perturbation de la signalisation insulinique dans ces tissus.

Cela peut expliquer l'augmentation significative du taux de TG hépatique chez les rats expérimentaux par rapport aux témoins. L'élévation de la synthèse du cholestérol hépatique chez les rats expérimentaux par rapport à leurs témoins peut être interprétée par l'excès d'acétyl-coA provenant de l'hyperglycémie observée chez ces rats. Au niveau du muscle, intestin et cerveau, le taux des TG et de CT ne varie pas significativement entre les deux groupes des rats. Pour l'équipe de Unger (2003), seul le tissu adipeux est prévu pour accumuler des TG (enzymes et récepteurs spécifiques pour ce stockage), si d'autres tissus en accumulent (graisse ectopique), leur fonction serait altérée.

La lipotoxicité résulte d'une accumulation ectopique de lipides dans le foie, mais aussi les muscles et le cœur seraient impliqués dans la résistance à l'insuline de ces différents tissus (Després et Lemieux, 2006). L'insulino-résistance (IR) se caractérise par une diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline en présence d'une concentration normale d'insuline ou comme une réponse normale à une hyperinsulinisme (Boden et Shulman 2002 ; McGarry, 2002). En effet l'insuline est une hormone protéique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Ses fonctions s'exercent sur de nombreuses cellules de l'organisme à l'exception des cellules nerveuses et ses cibles principales sont le muscle (squelettique et cardiaque), les adipocytes et le foie. Elle assure principalement le transport transmembranaire (par l'intermédiaire des GLUT) et la dégradation du glucose dans les cellules. Plus spécifiquement au niveau du tissu adipeux, elle stimule la lipogenèse et inhibe la lipolyse. Le tissu adipeux est un tissu particulier car il est à la fois victime et coupable de l'IR. La distribution de la graisse (viscérale ou sous-cutanée) a des conséquences différentes sur l'IR, la graisse viscérale étant la principale responsable de l'IR. En effet, l'accumulation de graisse viscérale augmente la libération d'AGL dans la veine porte et diminue la production d'adiponectine induisant une diminution de la sensibilité à l'insuline (Youssef, 2009). A l'inverse, la graisse sous-cutanée est métaboliquement moins active que la graisse viscérale en raison de sa plus faible densité en récepteurs β -adrénergiques et sa plus forte densité en récepteurs α -adrénergiques (Carlson *et al.*, 1969). Au niveau du foie (qui est responsable de 75 à 85% de la production de glucose en phase post-absorptive) [Stumvoll *et al.*, 1997], l'IR se manifeste par une oxydation accrue des AGL qui stimulent la néoglucogénèse et la synthèse des triglycérides, ceci entraîne une

surproduction de glucose qui contribue à détériorer la tolérance au glucose et favoriser l'hyperglycémie à jeun (Reaven et Miller, 1968 ; Gastaldelli *et al.*, 2000) ceci peut expliquer l'hyperglycémie observé chez les rats expérimentaux par rapport aux témoins. Ferrannini *et al.* (1983) et Groop *et al.* (1991) ont établi que dans les tissus périphériques, autre que le foie, les AGL entrent en compétition avec le glucose freinant son assimilation et son utilisation oxydative augmentant ainsi le niveau du glucose circulant. Les AGL pouvaient également affecter le transport intracellulaire du glucose en interférant avec la signalisation insulinique. L'élévation de la concentration musculaire de certains métabolites des acides gras comme le diacylglycérol et l'acyl-coA stimulerait la phosphorylation des récepteurs à l'insuline ou des substrats des récepteurs à l'insuline (IRS1) via la protéine kinase C inhibant ainsi les mécanismes de la signalisation insulinique, les conséquences sont une réduction du transport du glucose et une hyperglycémie (Shulman *et al.*, 2000 ; Yu *et al.*, 2002).

La mauvaise répartition de graisse jouerait un rôle majeur dans le développement de l'IR, ce qui retarde la clairance de l'insuline et augmente la synthèse lipidique. Cette dernière dépend de la lipoprotéine lipase, une enzyme synthétisée par de nombreux tissus, et a comme fonction principale la libération des acides gras libres dans la circulation sanguine à partir de l'hydrolyse des TG des chylomicrons et des VLDL (Braun et Severson, 1992 ; Goldberg, 1996). Nos résultats montrent une augmentation de l'activité de la LPL adipocytaire chez les rats expérimentaux par rapport à leurs témoins, ce qui est en accord avec les études Schwartz et Brunzell (1981) ; Greenwood *et al.* (1982) ; Sadur *et al.* (1984) ; Eckel et Yost (1987) et Bessesen *et al.* (1991), qui ont montré que l'obésité chez l'homme et chez les rongeurs est caractérisée par une augmentation de l'expression de la LPL par l'adipocyte, ce qui facilite la synthèse des TG à partir des AGL, et participe ainsi à l'excès du tissu adipeux, l'augmentation de l'activité de la LPL adipocytaire chez les rats expérimentaux peut être aussi due à l'hyperglycémie observée chez ces rats, en effet, Ong et Kern (1989) ont montré que le glucose *in vitro* augmente l'activité et la synthèse de la LPL par les adipocytes en culture.

La LPL hépatique est significativement augmenté chez les rats expérimentaux par rapport à leurs témoins. Ceci peut être relié à un état d'insulinorésistance. Kim *et al.* (2000) ont démontré qu'une surexpression de la LPL au niveau hépatique, induisait un état d'intolérance au glucose et une diminution de la suppression de la production hépatique de glucose.

La mauvaise répartition des graisses entre le tissu adipeux, le muscle et le foie jouerait un rôle majeur dans le développement de l'IR. Le partage du même milieu de culture par les adipocytes et les myocytes, entraîne une IR des cellules musculaires en raison d'une diminution d'IRS-1 et de la phosphorylation des kinases sérine/thréonine (Akt). La conséquence est une diminution de la translocation des GLUT- 4 et donc de l'assimilation de glucose (Dietze *et al.*, 2002 ; Dietze *et al.*, 2005). Ceci est associée à une surexpression de LPL musculaire chez l'animal (Ferreira *et al.*, 2001) ; nos résultats sont en accord avec ces études, puisqu'une élévation de l'activité de la LPL est notée chez les rats expérimentaux comparés aux témoins. D'autres études montrent que l'activité de la LPL au niveau du muscle squelettique est nettement diminuée suite à une perte pondérale (Eckel *et al.*, 1995 ; Robert et Wang, 2009).

Au niveau de l'intestin, nos résultats montrent une augmentation de l'activité de la LPL chez les rats expérimentaux comparés aux témoins. D'après Delzem et Cani (2008), la flore intestinale pourrait contrôler l'expression de facteurs impliqués dans le flux des acides gras et dans leurs stockages adipocytaires. En effet, la mise en place de la flore intestinale chez la souris axénique, provoque chez le rongeur une augmentation de l'activité de la LPL, l'augmentation de l'activité de cette lipase est liée à l'inactivation, par les bactéries intestinales d'une molécule signal produite au niveau de l'intestin : le facteur FIAF (Fasting induced adipose factor) permettant aux acides gras d'être captés par les tissus périphériques (Backhed *et al.*, 2004).

Au niveau du cerveau, nos résultats ne montrent aucune variation de l'activité de la LPL entre les deux groupes de rats ; en effet, le rôle principal de la LPL dans les tissus périphériques est de fournir des acides gras pour le stockage et/ou oxydation, le rôle de cette lipase dans le cerveau n'est pas encore bien connu, cependant, Wang *et al.* (2011) ont montré que le tissu cérébral est lui aussi capable de capter les lipides dérivés des lipoprotéines riches en TG par un mécanisme LPL dépendant.

Au cours de l'obésité, l'augmentation de la lipogenèse s'accompagne également d'une altération de la fonction lipolytique du tissu adipeux. Large *et al.* (1998) ont montré qu'il existe une forte corrélation entre capacité lipolytique et niveau d'expression de la lipase hormonosensible (LHS).

La LHS est une enzyme capable d'hydrolyser les TG, les diglycérides ainsi que le cholestérol (Langin *et al.*, 2000). Cependant, dans l'adipocyte blanc, elle a essentiellement une activité

d'hydrolase des triglycérides et diglycérides. La régulation de son activité se fait par des phosphorylations sur des résidus sérines via la PKA et la PKG (Mazzucotelli et Langin, 2006). L'insuline induit une déphosphorylation de la LHS et entraîne ainsi l'inactivation de l'enzyme (Miyoshi *et al.*, 2006).

Nos résultats montrent une augmentation de l'activité LHS chez les rats expérimentaux par rapport aux témoins peut être en raison de l'insulinorésistance adipocytaire où l'insuline influence peu la lipolyse. En effet, d'après certains auteurs, les rats obèses sont caractérisés par une insulinorésistance de l'organisme entier avec dysfonctionnement des cellules bêta à l'âge adulte (Merzouk *et al.*, 2001). Nos résultats sont contradictoires avec ceux de Langin, (2005) qui ont observé une relation entre baisse de la capacité lipolytique stimulée et baisse de l'expression de la LHS dans des adipocytes de sujets obèses différenciés en culture primaire. Un défaut d'expression de la LHS pourrait constituer un événement précoce dans le développement de l'obésité qui viserait à protéger l'organisme contre une libération trop importante d'acides gras.

L'obésité et l'état d'insulinorésistance sont fortement associés à des modifications quantitatives et qualitatives des lipides plasmatiques et des lipoprotéines (Denk, 2001 ; Verges, 2001). En effet, lors d'une IR, les AGL augmentent dans la circulation en raison de l'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse et par la diminution de l'élimination périphérique des AGL (Kissebah et Peiris, 1989), cette augmentation des taux d'AGL et de glucose augmente la concentration des TG circulantes (Golay *et al.*, 1987). Nos résultats concordent avec ces études, car des teneurs plasmatiques élevées en TG et en TG-VLDL chez les rats expérimentaux comparés aux témoins ont été notées. Pour Gotto (1998) l'hypertriglycémie est liée à une surproduction hépatique des VLDL et une réduction de sa clairance métabolique. Nos résultats montrent aussi une diminution de TG-HDL₂₋₃ chez les rats expérimentaux consommant le régime hyperlipidique hypercalorique par rapport à leurs témoins consommant le régime standard, concernant les teneurs en TG-LDL-HDL₁ aucune différence significative n'est observée entre ces deux groupes. Pour certains auteurs, la quantité de lipides de l'aliment semble ne pas avoir d'effet sur la concentration en TG plasmatiques (Schwarz *et al.*, 2003) cependant, l'effet de l'augmentation de la teneur en lipides de l'aliment sur la concentration en TG plasmatiques est controversée (Sacks et Katon, 2002).

Les rats expérimentaux, consommant le régime hypergras, présentent aussi une hypercholestérolémie associée à une élévation hautement significative des teneurs en C-

VLDL et C-LDL-HDL₁ par rapport aux témoins. Beaucoup d'auteurs ont établis qu'une augmentation de la teneur en lipides de l'aliment entraîne une augmentation de la concentration en cholestérol plasmatique, cholestérol-LDL chez les cobayes (Fernandez *et al.*, 1996 ; Romero et Fernandez, 1996), le hamster (Bennet *et al.*, 1995 ; Salter *et al.*, 1998) et l'homme (Abbott *et al.*, 1990 ; Dreon *et al.*, 1998 ; Vidon *et al.*, 2001). D'autres études ont montré que chez le cobaye, l'augmentation de la teneur en lipides de l'aliment modifie la composition des lipoprotéines plasmatiques, en augmentant notamment la portion d'esters de cholestérol dans les VLDL et LDL, ces modifications de la composition des lipoprotéines sont associées à une augmentation des activités 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A réductase hépatique (enzyme impliquée dans la synthèse de cholestérol) ACAT hépatique ainsi que LCAT plasmatique (Fernandez et McNamara, 1991 ; Fernandez *et al.*, 1995). Chez cette même espèce, une disparition plus lente des LDL plasmatiques est également observée, ainsi qu'une diminution du nombre des récepteurs hépatiques des LDL pouvant expliquer l'hypercholestérolémie induite par un aliment riche en lipides (Fernandez *et al.*, 1995 ; Fernandez *et al.*, 1996). Cependant les mécanismes moléculaires responsables de la régulation du profil lipoprotéique par la teneur en lipides de l'aliment restent encore à éclaircir.

D'après Loughheed et Steinbrecher (1996), les taux plasmatiques élevés du C-LDL-HDL₁ sont dus à une sécrétion hépatique excessive de lipoprotéines ou à un défaut d'élimination du LDL, ce qui favorise l'internement du LDL au niveau l'intima et son oxydation par les radicaux libres générés par les cellules adjacentes.

Par ailleurs, les rats expérimentaux ont des teneurs basses de C-HDL₂₋₃ par rapport aux témoins, cette diminution est probablement due à l'augmentation de synthèse des TG-VLDL qui drainent les esters de cholestérol et les Apo AI des HDL (Verges, 2001), ce qui peut expliquer aussi la diminution de la teneur en protéines des HDL₂₋₃ chez les rats expérimentaux, en effet, l'Apo AI est la principale apoprotéine des HDL (Chapman, 1982 ; Schaefer et Levy, 1985).

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

être aussi due à l'augmentation de son catabolisme suite à l'augmentation de l'activité de la lipase hépatique.

Les rats expérimentaux ont des teneurs élevées en protéines au niveau des fractions des LDL et des VLDL par rapport à leurs témoins, cette augmentation est probablement due à l'augmentation de l'apoprotéine B qui résulte de la concentration élevée en lipoprotéines de basse densité (LDL et VLDL). D'un autre côté, nos résultats ne révèlent pas de modification des teneurs en protéines totales au niveau du sérum et au niveau des organes aussi bien chez les rats expérimentaux que chez les rats témoins. En effet, le maintien de la masse des protéines corporelles résulte de l'équilibre entre synthèse et catabolisme protéique selon un rythme dépendant d'apports en azote exogène (Lacoix *et al.*, 2004), et puisque le régime « cafeteria » est normo-protéique, il permet de satisfaire les besoins spécifiques de l'organisme, en azote d'une part, et en acides aminés essentiels d'autre part, nécessaires au maintien d'une fonction physiologique satisfaisante.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

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

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

Nos résultats montrent que le régime « cafeteria » induit un accroissement pondéral important chez les animaux, cette surcharge pondérale est associée à une accumulation du tissu adipeux et son enrichissement en lipides (élévation de CT et des TG), l'hyperlipidémie est observée aussi au niveau du foie. De plus le profil lipidique des rats consommant le régime « cafeteria » est caractérisé par une élévation des teneurs en CT et TG au niveau sérique et lipoprotéique et une diminution du C-HDL₂₋₃ et TG-HDL₂₋₃, à ces anomalies potentiellement athérogènes s'ajoute une augmentation des apoprotéines des fractions LDL-HDL₁ et VLDL, et une diminution des apoprotéines des HDL₂₋₃.

Nos résultats montrent aussi une élévation de l'activité LPL au niveau de tissu adipeux, du foie, du muscle et de l'intestin des rats expérimentaux, ce qui permet le captage des lipides et leurs stockages dans ces organes. La surexpression de l'activité LPL peut être reliée à un état d'insulinorésistance, du fait, de l'hyperglycémie observée chez ces rats consommant le régime « cafeteria », ainsi que l'augmentation de l'activité lipolytique de LHS dans le tissu adipeux de ces mêmes rats, où l'insuline influence peu la lipolyse.

Il apparaît clairement qu'un régime riche en graisses et en calories engendre une accumulation accrue des lipides au niveau de tissu adipeux et conduit à une obésité fortement associée à la résistance à l'insuline et à une accumulation ectopique des lipides dans d'autres organes tels que le foie, et entraînant des désordres métaboliques pouvant évoluer vers un événement cardiovasculaire.

L'obésité apparaîtrait ainsi comme une réponse normale de nos gènes à un environnement inadéquat et non pas une réponse anormale à un environnement satisfaisant.

PERSPECTIVES

L'obésité est une maladie de l'adaptation aux évolutions des modes de vie, comprenant des déterminants environnementaux multiples, ainsi que biologique avec la contribution de l'épigénétique, de la génétique ou l'arrivée de nouveaux acteurs comme le microbiote intestinal. Dans ce travail on a essayé d'étudier l'impacte de l'alimentation, cependant l'un ou l'autre de ces déterminants complexe de l'obésité pris isolément est insuffisant pour expliquer, à lui seul, la progression mondiale de cette épidémie.

Notre étude a montré que les phénomènes biologiques en jeu dans l'obésité concernent en particulier les modifications biologiques et structurales du tissu adipeux et les perturbations de son dialogue avec d'autres organes comme le foie, le muscle et l'intestin. Cependant, le passage à une dimension supérieure est indispensable pour identifier des biomarqueurs et des prédictors précoces de l'adaptation (ou l'inadaptation) du bilan d'énergie aux changements environnementaux, comme par exemple d'étudier les relations existant entre l'expression des récepteurs nucléaires et le statut nutritionnel, avec l'objectif de mieux comprendre les mécanismes en cause dans le développement d'obésité, et ses complications, et ceux qui rendent son traitement si difficile afin d'ouvrir les pistes pour des nouvelles approches thérapeutiques et préventives.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Abbott WG., Swinburn B., Ruotolo G., Hara H., Patti L., Harper I., Grundy SM., Howard BV. (1990). Effect of a high-carbohydrate, low-saturated-fat diet on apolipoprotein B and triglyceride metabolism in Pima Indians. *J. Clin. Invest.* 86 : 642-650.

Abumrad NA., Park JH., Park CR. (1984). Permeation of long chain fatty acids into adipocytes. Kinetics, specificity and evidence for involvement of a membrane protein. *J. Biol. Chem.* 259 : 8945-8953.

Ailhaud G. (2000). Adipose tissue as an endocrine organ, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24 (suppl. 2) S1-S3.

Ailhaud G. (2007). Développement du tissu adipeux : importance des lipides alimentaires. Centre de Biochimie, UNSA, Nice : 4-6.

Alaupovic P., Lee DM., McConathy W J. (1972). Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins. Distribution of lipoprotein families in major density classes of normal human plasma lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 260, 689-707.

Andre C. (2008). Etude du rôle des cytokines dans l'activation de l'indoléamine 2,3-dioxygénase cérébrale impliquée dans les altérations comportementales associées à l'inflammation. [Thèse du doctorat en sciences de la vie et de la santé] : Université Toulouse III.

Andersen RE. (2000). The spread of the childhood obesity epidemic. *Cmaj.* 163, 1461-1462.

Aubin MC. (2009). Étude de la fonction vasculaire et du remodelage cardiaque avant l'établissement de l'obésité et de la dyslipidémie chez les rats femelles Sprague-Dawley recevant une diète riche en gras. [Thèse du doctorat en Pharmacologie] : Université de Montréal, Faculté de Médecine.

Backhed F., Ding H., Wang T. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA.* 101 : 15718-23.

Baker HJ., Lindsey JR., Welsbroth SH. (1980). *The Laboratory Rat, Vol. II, Research Applications.* Academic Press, New York, NY.

Baker N., Learn DB., Bruckdorfer KR. (1978). Re-evaluation of lipogenesis from dietary glucose carbon in liver and carcass of mice. *J. Lipid Res.* 19 : 879-893.

- Barbara J., Moore A. (1987). The cafeteria diet an inappropriate tool for studies of thermogenesis. *JN The journal of Nutrition*. 117 : 227-231.
- Basdevant A. (2006). L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *C. R. Biologies*. 329 : 562–569.
- Basdevant A., Guy-Grand B. (2004). *Traité de médecine de l'obésité*, Flammarion Médecine Sciences, Paris.
- Beaufrère B., Boirie Y. (2005). Métabolisme protéique. *Cah Nutr Diet*. 40 : 53-64.
- Bennett AJ., Billett MA., Salter AM., White DA. (1995). Regulation of hamster mitochondrial triglyceride transfer protein mRNA levels by dietary fats. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 212 : 473-478.
- Ben Slama F., Achour N. Mise au point : l'obésité de l'enfant en Tunisie et dans le monde. In : *Ordre national des médecins de Tunisie [en ligne]*, disponible sur : www.ordre-medecins.org.tn/pdf/fmc.doc (Consulté le 28 mars 2011).
- Ben Slama F. (2002). Aspects qualitatifs et quantitatifs de l'alimentation spontanée de deux groupes d'enfants obèses et non obèses âgés de 6 à 9 ans. *Médecine et Nutrition*. 38:177-183.
- Bessesen DH., Robertson AD., Eckel RH. (1991). Weight reduction increases adipose but decreases cardiovascular LPL in reduced-obese Zucker rats. *Am J Physiol*. 261: E246-E251.
- Blundell JE., King NA. (1996). Overconsumption as a cause of weight gain : behavioural physiological interactions in the control of food intake (appetite). In : Chadwick DJ, Cardew GC. *The origins and consequences of obesity*. Chichester (Royaume-Uni), Wiley, : 138-158.
- Boden G., Shulman GI. (2002). Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 32(Suppl 3):14–23.
- Boozar CN., Brasseur A., Atkinson RL. (1998). Dietary fat affects weight loss and adiposity during energy restriction. *Am J Clin Nutr*. 58 : 846-842.

Bouanane S., Benkalfat NB., Baba ahmed FZ., Merzouk H., Soulimane Mokhtari N., Merzouk SA., Gresti J., Tessier C., Narce M. (2009). Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in cafeteria fed obese rats and their offspring. *Clin Sci.* 116 :00-00.

Bouhali T. (2006). L'adiponectine, un modulateur du risque de maladie coronarienne athérosclérotique dans l'hypercholestérolémie familiale. [Thèse du doctorat en sciences de la vie et de la santé] : Université Laval Québec, Faculté de médecine.

Bragdon JH., Gordon RS. (1958). Tissue distribution of ¹⁴C after the intravenous injection of labelled chylomicrons and unesterified fatty acids in the rat. *J. Clin. Invest.* 37 : 574-8.

Branca F. (2008). Opening Ceremony. 16th European Congress on Obesity, WHO. Obesity is a critical public health problem that affects many lives, many communities and many nations. [16th_European_Congress_on_Obesity-ADGSpeech.pdf](#).

Braun JE., Severson DL. (1992). Regulation of the synthesis, processing and translocation of lipoprotein lipase. *Biochem. J.* 287 : 337-347.

Bray GA., Popkin BM. (1998). Dietary fat intake does affect obesity!. *Am J Clin Nutr.* 68(6):1157-73.

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.

Caballero B. (2007). The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev.* 29, 1-5.

Caprio S., Hyman LD., McCarthy S., Lange R., Bronson M., Tamborlane WV. (1996). Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr.* 64(1):12-7.

Carbó N., López-Soriano FJ., Argilès JM. (1991). Effects of starvation on the tissular lipogenic rate in the obese Zucker rat. *Biochem. Int.* 24 : 1043-1049.

Carlson LA., Hallberg D., Micheli H. (1969). Quantitative studies on the lipolytic response of human subcutaneous and omental adipose tissue to noradrenaline and theophylline. *Acta Med Scand.* 185(6):465-9.

- Changhyun R., Uhee J. (2012). Screening of Crude Plant Extracts with Anti-Obesity Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 13 : 1710-1719.
- Chapman J. (1982). Les lipoprotéines et le foie. *Gastro enterol Clin. Biol.* 6 : 482-499.
- Choquet H. (2010). Contribution du gène PCSK1 aux formes monogéniques et polygéniques d'obésité. [Thèse du doctorat en sciences de la vie et de la santé] : Ecole Doctorale Biologie Santé de Lille, Faculté de médecine.
- Clarke P., O'Malley PM., Johnston LD., Schulenberg JE. (2009). Social disparities in BMI trajectories across adulthood by gender, race/ethnicity and lifetime socio-economic position: 1986-2004. *Int. J. Epidemiol.* 38 (2), 499-509.
- Clarke SD., Romsos DR., Leveille GA. (1977). Influence of dietary fatty acids on liver and adipose tissue lipogenesis and on liver metabolites in meal-fed rats. *J. Nutr.* 107 : 1277-1287.
- Courcol C. Journée européenne de l'obésité, pour lutter contre l'épidémie. In : Agence France Presse (AFP/Archives) [en ligne], disponible sur : (Consulté le 23 janvier 2011).
- Cryer A. (1981). Time lipoprotein lipase activity and its action in lipoprotein metabolism. *Int J Biochem.* 13 : 525-541.
- Cryer A., Jones HM. (1979). The distribution of lipoprotein lipase (clearing factor lipase) activity in the adiposal, muscular and lung tissues of ten animal species. *Comp Biochem Physiol.* 63 : 501-5.
- Darimont C., Yurini M., Epitoux M., Zbinden I., Richelle M., Montell E., Martinez AF., Mace K. (2004). B3-adrenoceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. *Nutri Metab.* 1 : 4-12.
- Daubresse JC., Cadière GB., Sternon J. (2005). Obesity in adult patients : check up and treatment. *Rev Med Brux.* 26 : 33-42.
- Delezoide AL., Khung-Savatovsky S., Guimiot F. (2008). Retentissement fœtoplacentaire du diabète et de l'obésité maternels. *MT / médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie.* 10(3) : 175-84.

Delzeme NM., Cani PD. (2008). Implication de la flore intestinale dans le métabolisme énergétique. *MEDECINE /SCIENCES*. 24 :505-10.

Denke MA. (2001). Connections between obesity and dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol*. 12, 625-628.

Deruelle P. (2011). Obésité et grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 39 : 100–105.

Després JP., Lemieux I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 444:881–7.

de Onis M., Blössner M., Borghi E. (2010). Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 92, 5, 1257-1264.

de Saint Pol T. (2009). Evolution of obesity by social status in France, 1981-2003. *Economics and human biology*. 7 (3), 394-404.

Dietze D., Koenen M., Röhrig K., Horikoshi H., Hauner H., Eckel J. (2002). Impairment of insulin signaling in human skeletal muscle cells by co-culture with human adipocytes. *Diabetes*. 51: 2369–2376.

Dietze-Schroeder D., Sell H., Uhlig M., Koenen M., Eckel J. (2005). Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors. *Diabetes*. 54: 2003–2011.

Drenowski A. (1994). Human preference for sugar and fat. In : Fernstrom JD, Miller GD. *Appetite and body weight regulation : sugar, fat and macronutrient substitutes*. Boca Raton, Florida (Etats-Unis d'Amérique), CRC Press. 137-147.

Dreon DM., Fernstrom HA., Campos H., Blanche P., Williams PT., Krauss RM. (1998). Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. *Am. J. Clin. Nutr*. 67 :828-836.

Eckel RH., Yost TJ. (1987). Weight reduction increases adipose tissue lipoprotein lipase responsiveness in obese women. *J Clin Invest* 80: 992-997.

Eckel RH., Yost TJ., Jensen DR. (1995). Sustained weight reduction in moderately obese women results in decreased activity of skeletal muscle lipoprotein lipase. *Eur J Clin Invest* 25: 396-402.

Emmerich J., Bruneval P. (2000). *L'athérosclérose*. Paris: John Libbey Eurotext.

Fernandez ML., McNamara DJ. (1991). Regulation of cholesterol and lipoprotein metabolism in guinea pigs mediated by dietary fat quality and quantity. *J. Nutr.* 121 : 934-943.

Fernandez ML., Sun DM., Montano C., McNamara DJ. (1995). Carbohydrate-fat exchange and regulation of hepatic cholesterol and plasma lipoprotein metabolism in the guinea pig. *Metabolism.* 44 : 855-864.

Fernandez ML., Vergara-Jimenez M., Conde K., Abdel-Fattah G. (1996). Dietary carbohydrate type and fat amount alter VLDL and LDL metabolism in guinea pigs. *J. Nutr.* 126 : 2494-2504.

Ferrannini E., Barrett EJ., Bevilacqua S., DeFronzo RA. (1983). Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest.* 72(5):1737-47.

Ferreira LD., Pulawa LK., Jensen DR., Eckel RH. (2001). Overexpressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance. *Diabetes.* 50 : 1064-1068.

Flatt JP. (1985). Effects of dietary fat on post prandial substrate oxidation and on carbohydrate and fat balances. *Journal of Clinical Investigation.* 76 : 1019-1024.

Francis DK., Vanden Broeck J., Younger N. (2009). Fast food and sweetened beverage consumption: association with overweight and high waist circumference in adolescents. *Public Health Nutr.* 12, 8, 1106-1114.

Fredrikson G., Torqvist H., Belfrage P. (1986) Hormone sensitive lipase and monoacylglycerol lipase are both required for complete degradation of adipocyte triacylglycerol. *Biochem. Biophys.* 876 : 288-293.

Freedman DS., Serdula MK., Srinivasan SR., Berenson GS. (1999). Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 69(2):308-17.

Gastaldelli A., Baldi S., Pettiti M., Toschi E., Camastra S., Natali A., Landau BR., Ferrannini E. (2000). Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes.* 49(8):1367-73.

Gauvreau D., Villeneuve N., Deshaies Y., Cianflone K. (2011). Novel adipokines: Links between obesity and atherosclerosis. *Annales d'Endocrinologie.* 72 :224–231.

Germain T. (2006). Physiologie et pathologie du métabolisme des protéines (Bilan azoté). *EIA Nutrition-endocrinologie-métabolisme* : 1-14.

Gesta S., Tseng YH., Kahn CR. (2007). Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 131, 242-256.

Golay A., Swislocki AL., Chen YD., Reaven GM. (1987). Relationships between plasma-free fatty acid concentration, endogenous glucose production, and fasting hyperglycemia in normal and non-insulin-dependent diabetic individuals. *Metabolism.* 36(7):692-6.

Goldberg IJ. (1996). Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res.* 37 : 693-707.

Gornall AG., Bardawill CJ., David MM. (1949). Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J Biol Chem.* 177:751-66.

Gotto AMJ. (1998). Triglyceride : The forgotten risk factor. *Circulation.* 97 : 1027-1028.

Greenwood MR., Maggio CA., Koopmans HS., Sclafani A. (1982). Zucker fafa rats maintain their obese body composition ten months after jejuno ileal bypass surgery. *Int J Obes.* 6: 513-525.

Gregoire FM., Smas CM., Sul HS. (1998). Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev.* 78, 783-809.

Grundey SM. (2006). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol.* 21 (1): p. 1-6.

- Groop LC., Saloranta C., Shank M., Bonadonna RC., Ferrannini E., DeFronzo RA. (1991). The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 72(1):96-107.
- Guerre-Millo M. (2008). Contrôle central du comportement alimentaire et de la régulation de la masse grasse : apport des modèles animaux d'obésité génétique. Elsevier SAS. 54-57.
- Hardie DG., Carling D., Sim ATS. (1989). The AMP-activated protein kinase : a multisubstrate regulator of lipid metabolism. *Trends Biochem. Sci.* 14 : 20-23.
- Hauner H., Wabitsch M., Zwiauer K., Widhalm K., Pfeiffer EF. (1989). Adipogenic activity in sera from obese children before and after weight reduction. *Am J Clin Nutr.* 50, 63-67.
- Hausman DB., Di Girolamo M., Bartness TJ., Hausman GJ., Martin RJ. (2001). The biology of white adipocyte proliferation. *Obes. Rev.* 2 : 239-254.
- Havel RJ., Eder H A., Bragdon JH. (1955). The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest.* 34, 1345-1353.
- Hellerstein MK. (1996). Regulation of hepatic de novo lipogenesis in human. *Annu. Rev. Nutr.* 16 : 523-557.
- Hillgartner FB., Salati LM., Goodridge AG. (1995). Physiological and molecular mechanisms involved in nutritional regulation of fatty acid synthesis. *Physiol. Rev.* 75 : 47-76.
- Hill J., Prentice A. (1995). Sugar and Body Weight Regulation. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 62,2645.
- Hirsch J., Batchelor B. (1976). Adipose tissue cellularity in human obesity. *Clin Endocrinol Metab* 5, 299-311.
- James WPT. (2008). The epidemiology of obesity: the size of the problem. *Journal of Internal Medicine.* 263(4), 336-352.
- Júlíusson PB., Eide GE., Roelants M., Waaler PE., Hauspie R., Bjerknes R. (2010). Overweight and obesity in Norwegian children : Prevalence and socio-demographic risk factors. *Acta Paediatr.* 99, 6, 900-905.

- Kellie L., Didier G., Leanne F. (2009). La composition du régime alimentaire et l'obésité chez les canadiens adultes. *Rapports sur la santé*. 20 : 1-4.
- Kemali Z. (2003). L'obésité au Maghreb. *Santé Maghreb*. Décembre : P1.
- Kim JK., Gavrilova O., Chen Y., Reitman ML., Shulman GI. (2000). Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem*. 275: 8456-60.
- Kissebah AH., Peiris AN. (1989). Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. 5(2):83-109. Review.
- Kopelman PG. (2000). Obesity as a medical problem. *Nature* 404, 635-643.
- Kroon PA., Powell E. (1992). Liver, lipoproteins and disease: I. Biochemistry of lipoprotein metabolism. *J Gastroenterol Hepatol*. 7, 214-224.
- Lacroix M., Gaudichon C., Martin A., Morens C., Mathe V., Tome D., Huneau JF. (2004). A long-term high-protein diet markedly reduces adipose tissue without major side effects in Wistar male rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 287(4):R934-42.
- Langin DI. (2005). Adipocyte lipases and defect of lipolysis in human obesity. *Diabetes*. 11, 3190-3197.
- Langin D. (2000). Millennium fat-cell lipolysis reveals unsuspected novel tracks. *Horm. Metab. Res*. 11-12, 443-452.
- Large V. (1998). Hormone-sensitive lipase expression and activity in relation to lipolysis in human fat cells. *J Lipid Res*. 25, 1688-1695.
- Lawton CL., Burley VJ., Wales JK., Blundell JE. (1993). Dietary fat and appetite control in obese subjects: weak effects on satiation and satiety. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 17, 409-416.
- Levin BE., Finnegan M., Triscari J., Sullivan AC. (1985). Brown adipose and metabolic features of chronic diet-induced obesity. *Am J Physiol*. 248 : 717-723.

Lichtman SW., Pisarska K., Berman ER., Pestone M., Dowling H., Offenbacher E., Weisel H., Heshka S., Matthews DE., Heymsfield SB. (1992). Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med.* 327, 1893-1898.

Lissner L., Heitmann BL. (1995). Dietary fat and obesity : evidence from epidemiology. *European journal of Clinical Nutrition.* 49 : 79-90.

Llado I., Proenza AM., Serra F., Palou A., Pons A. (1991). Dietary-induced permanent changes in brown and white adipose tissue composition in rats. *Int J Obesity.* 15 : 415-9.

Lougheed M., Steinbrecher UP. (1996). Mechanism of uptake of copper-oxidized low density lipoprotein in macrophages is dependent on its extent of oxidation. *J Biol Chem.* 271(20): p. 11798-805.

Lowry OH., Rosenbrough NJ., Farr AL., Randali RI. (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 193 : 265-275.

Macdiarmid JI., Blundell JE. [Passive overconsumption.](#) (1997). [Fat intake and short-term energy balance.](#) *Ann N Y Acad Sci.* 20;827:392-407.

Magnan C. (2006). Lipotoxicité et insulino-résistance. VI^e Symposium nutrition « Intervention nutritionnelle : de la prévention à la thérapeutique » – Brest, octobre 2005. *Nutrition clinique et métabolisme.* 20 : 108–113.

Man Q., He L. (2009). Effects of high-sugar and high-fat diet on growth and carbohydrate, lipid metabolism in Wistar rats. *Journal of Hygiene research.* 38 : 722-724.

Marsaud O. (2003). L’Egypte des gros- L’obésité des Egyptiens. *Découverte- Afrique du Nord – Egypte – Santé.* Afrik.com.

Mazzucotelli A., Langin D. (2006). La mobilisation des acides gras et leur utilisation dans le tissu adipeux : une nouvelle donne. *Journal de la Société de Biologie.* 200 (1) 83-91.

McGarry JD. (2002). Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes.* 51:7–18.

Mead JR., Irvine SA., Ramji DP. (2002). Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med.* 80, 753-769.

Merkel M., Eckel RH., Goldberg IJ. (2002). Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res.* 43, 1997-2006.

Merzouk H., Madani S., Boualga A., Prost J., Bouchenak M., Beleville J. (2001). Age-related changes in cholesterol metabolism in macrosomic offspring of rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Lipid Res.* 42 : 1152-1159.

Michalik., Desvergne B., Wahli W. (2000). Les bases moléculaires de l'obésité : vers de nouvelles cibles thérapeutiques. *Med/Sci.* 16 : 1030-1039.

Milargo FI., Campion J., Martinez JA. (2006). Weight gain induced by high fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity.* 14 : 1118-1123.

Miyoshi H., Souza SC., Zhang HH., Strissel KJ., Christoffolette MA., Kovan J., Rudish A. (2006). Perilipin promotes hormone-sensitive lipase mediated adipocyte lipolysis via phosphorylation dependent and independent mechanisms. *J Biol Chem.* 281 : 15837-44.

Monteiro CA., Moura EC., Conde WL., Popkin BM. (2004). Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bulletin of the World Health Organization.* 82 (12), 940-946.

Murray KH., Granner DK., Mayes PA., Rodwell VW. (2000). *Harper's Biochemistry* 25th ed. Stamford, Connecticut: Appleton and Lange.

Olsson H., Befrage P. (1988). Phosphorylation and dephosphorylation of hormone-sensitive lipase. Interactions between the regulatory and basal phosphorylation sites. *FEBS Lett.* 232 : 78-82.

Ong JM., Kern PA. (1989). Effect of feeding and obesity on lipoprotein lipase activity, immunoreactive protein, and messenger RNA levels in human adipose tissue. *J Clin Invest.* 84 : 305-311.

Packard CJ., Sheperd J. (1988). Receptors in the regulation of lipoprotein metabolism. *Ann Biol Clin (Paris).* 46, 5-9.

Papas MA., Alberg AJ., Ewing R., Helzlsouer KJ., Gary TL., Klassen AC. (2007). The built environment and obesity. *Epidemiol Rev.* 29, 129-143.

- Pasquet P., Frelut ML., Simmen B., Hladik CM., Monneuse MO. (2007). Taste perception in massively obese and in non-obese adolescents. *Int J Pediatr Obes.* 2(4):242-8.
- Patel MS., Hanson RW. (1974). Lipogenesis in developing guinea pig liver. *Mech. Ageing Dev.* 3 : 65-73.
- Pellizzon M., Buisson A., Ordis F., Santa A., Jen KC. (2002). Effets of dietary fatty acids and exercise on body-weight regulation and metabolism in rats. *Obes Res.* 10 : 945-955.
- Penicaud L., Cousin B., Leloup C., Lorsignol A., Casteilla L. (2000). The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity and energy balance, *Nutrition.* 16 : 903–908.
- Petit V., Arnould L., Martin P., Monnot MC., Pineau T., Besnard P., Niot I. (2007). Chronic high-fat diet affects intestinal fat absorption and postprandial triglyceride levels in the rat. *J Lipid Res* 48 : 278-287.
- Planche E., Boulangé A., de Gasquet P., Tonnu NT. (1980). Importance of muscle lipoprotein lipase in rats during suckling. *Am J Physiol* 238 : E511-E517.
- Popkin BM. (2009a). Recent dynamics suggest selected countries catching up to US obesity. *Am J Clin Nutr*, ahead of print November 11 2009, [ajcn.2009.28473C](https://doi.org/10.1093/ajcn/2009.28473C).
- Popkin BM. (2009b). What can public health nutritionists do to curb the epidemic of nutrition-related noncommunicable disease? *Nutrition Reviews*, 67 (s1), S79-S82.
- Popkin BM. (2009). *The world is fat: the fads, trends, policies, and products that are fattening the human race.* New York: Avery.
- Prentice AM., Jebb SA. (1995). Obesity in Britain: gluttony or sloth? *Bmj* 311, 437-439.
- Pulinilkunnil T., Rodrigues B. (2006). Cardiac lipoprotein lipase: metabolic basis for diabetic heart disease. *Cardiovasc Res.* 69, 329-340.
- Ramirez I., Galan X., Peinado-Onsurbe J., Llobera M. (1998). Lipoprotein lipase. In : *Fetal and Neonatal Physiology.* Ed Polin RA, Fox WW. Philadelphia : Saunders Company. I : 535-541.

- Rathelot J., Julien R., Canioni P., Coetolu C., Sarda L. (1975). Studies on the effect of bile salt and colipase on enzymatic lipolysis. Improved method for the determination of pancreatic lipase and colipase. *Biochimie*. 57 : 1117-22.
- Rausch ME., Weisberg S., Vardhana P., Tortoriello DV. (2008). Obesity in C57BL/6J mice characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *International Journal of Obesity*. 32 : 451-463.
- Reaven G., Miller R. (1968). Study of the relationship between glucose and insulin responses to an oral glucose load in man. *Diabetes*. 17(9): p. 560-9.
- Robert H., Wang H. (2009). Lipoprotein lipase : from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 10 : 1152.
- Romero AL., Fernandez ML. (1996). Dietary fat amount and carbohydrate type regulate hepatic acyl CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) activity. Possible links between ACAT activity and plasma cholesterol levels. *Nutr. Res*. 16 : 937-948.
- Rosen ED., MacDougald OA. (2006). Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7, 885-896.
- Rouffy J., Chanu B., Bakir R., Goy-Loeper J., Miro, I. (1983). Lipids, lipoproteins, apoproteins and clinical arteriopathic manifestations. *Pathol Biol (Paris)*.31, 261-270.
- Sacks FM., Katan M. (2002). Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am. J. Med*. 113 : 13S-24S.
- Sadur CN., Yost TJ., Eckel RH. (1984). Insulin responsiveness of adipose tissue lipoprotein lipase is delayed but preserved in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 59: 1176-1182.
- Salter AM., Mangiavane EH., Bennett AJ., Bruce JS., Billett MA., Anderton KL., Marenah, CB., Lawson N., White DA. (1998). The effect of different dietary fatty acids on lipoprotein metabolism : concentration- dependent effects of diets enriched in oleic, myristic, palmitic and stearic acids. *Br. J. Nutr*. 79 : 195-202.

Sassi F., Devaux M., Cecchini M., Rusticelli E. (2009). The Obesity Epidemic: Analysis of Past and Projected Future Trends in Selected OECD Countries. OECD Health Working Papers, 45, pp85.

Schaefer EJ., Levy RI. (1985). Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. N Engl J Med 312, 1300-1310.

Schwarz JM., Linfoot P., Dare D., Aghajanian K. (2003). Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. Am. J. Clin. Nutr. 77 : 43-50.

Schwartz RS., Brunzell JD. (1981). Increase of adipose tissue lipoprotein lipase activity with weight loss. J Clin Invest. 67: 1425-1430.

Shrago E., Glennon JA., Gordon ES. (1971). Comparative aspects of lipogenesis in mammalian tissues. Metabolism. 20 : 54-62.

Shulman GI. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. J Clin Invest. 106: 171-6.

Soulimane-Mokhtari N., Guermouche B., Yessoufou A., Saker M., Moutairou K., Hichami A., Merzouk H., Khan NA. (2005). Modulation of lipid metabolism by (N-3) PUFA in gestational diabetic rats and their macrosomic offspring. Clin Sci. 109 : 287-295.

Stein Y., Stein O. (2003). Lipoprotein lipase and atherosclerosis. Atherosclerosis. 170, 1-9

Stralfors P., Befrage P. (1983). Phosphorylation of hormone-sensitive lipase by cyclic AMP-dependent protein kinase. J. Biol. Chem. 258 : 15146-15152.

Stumvoll M., Meyer C., Mitrakou A. (1997). Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. Diabetologia. 40:749-57.

Sturm R. (2007). Increases in morbid obesity in the USA : 2000-2005. Public Health, 121(7), 492-496.

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

Teixeira PJ., Sardinha LB., Going SB., Lohman TG. (2001). Total and regional fat and serum cardiovascular disease risk factors in lean and obese children and adolescents. *Obes Res.* 9(8):432-42.

Tilg H., Moschen AR. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 6, 772-783.

Unger RH. (2003). Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology.* 144(12):5159-65.

Verges B. (2001). Insulinosensibilité et lipides. *Diabetes Metab.* 27 : 223-227.

Verroust PJ., Kozyraki R. (2003). Cubilin : physiopathologic role and relationship with megalin. *Med Sci (paris).* 19 : 337-343.

Vidon C., Boucher P., Cachefo A., Peroni O., Diraison F., Beylot M. (2001). Effects of isoenergetic high-carbohydrate compared with high-fat diets on human cholesterol synthesis and expression of key regulatory genes of cholesterol metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 73 : 878-884.

Voet D., Voet JG. (2005). *Biochemistry.* John Wiley and Sons, Inc. (3rd ed.)

Wang H., Astarita G., Taussig MD., Bharadwaj KG., DiPatrizio NV., Nava KA., Piomelli D., Goldberg IJ., Eckel RH. (2011). Deficiency of lipoprotein lipase in neurons modifies the regulation of energy balance and leads to obesity. *Cell Metab.* 13 : 105-13.

West DB., York B. (1998). Dietary fat, genetic predisposition, and obesity : lessons from animal models. *Am J Clin Nutr.* 67 : 505-512.

Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R., Emberson J., Halsey J. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults : collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 373 : 1083-96.

World Health Organization. (1998). Obesity: preventing and managing the global epidemic, in: WHO, Report of a WHO Consultation on Obesity (WHO/NUT/NCD/98.1), Genève, Suisse.

World Health Organisation. (2000). Obesity : Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Obesity Technical Report Series, 894.

World Health Organisation.(2010). Ensemble de recommandations sur la commercialisation des aliments et des boissons non alcoolisées destinés aux enfants. Genève: OMS. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789242500219_fre.pdf

Youssef H., Groussard C., Pincemail J., Moussa E., Zind M., Lemoine S., Jean-Olivier D., Cillard J., Delamarche P., Gratas-Delamarche A. (2009). Post-exercise oxidative stress in overweight adolescent girls: implication of basal insulin-resistance and inflammation exacerbate. *International Journal of Obesity*. 33 : 447–455.

Yu C., Chen Y., Cline GW., Zhang D., Zong H., Wang Y., Bergeron R., Kim JK., Cushman SW., Cooney GJ., Atcheson B., White MF., Kraegen EW., Shulman GI. (2002). Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of IRS-1 associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem*. 277:50230-50236.

Zaninotto P., Head J., Stamatakis E., Wardle H., Mindell J. (2009). Trends in obesity among adults in England from 1993 to 2004 by age and social class and projections of prevalence to 2012. *J Epidemiol Community Health*, 63(2), 140-146.

Zaoui S., Biémont C., Meguenni K. (2007). Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé*. 17(1) : 15-21.

ANNEXES

Tableau A₁. Poids corporel chez les rats témoins et expérimentaux.

	Rats témoins (T) n = 6	Rats expérimentaux (E) n = 6
Poids corporel (g)		
S₀	61,50 ± 4,04	61,83 ± 6,79
S₁	91,00 ± 5,44	91,66 ± 6,67
S₂	115,16 ± 3,79	124,66 ± 6,67*
S₃	136,66 ± 8,29	168,5 ± 9,61**
S₄	150,16 ± 8,37	194,66 ± 8,95**
S₅	172,16 ± 6,20	230,83 ± 6,81**
S₆	198,33 ± 8,16	268,33 ± 21,91***
S₇	216,00 ± 9,38	300,00 ± 20,17***
S₈	241,00 ± 15,23	320,00 ± 29,99***

*Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. * p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001.*

Tableau A₂. Teneurs plasmatiques en glucose (mg/dl) chez les rats témoins et expérimentaux.

	Rats témoins (T) n = 6	Rats expérimentaux (E) n = 6
Glucose (mg/dl)	120,13 ± 6,10	152,05 ± 5,83***

*Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. * p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001.*

Tableau A₃. Teneurs en cholestérol total (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.

Paramètres (mg/dl)	Rats témoins (T) n = 6	Rats expérimentaux (E) n = 6
Plasma	124,19 ± 5,14	179,51 ± 3,65***
VLDL	24,33 ± 1,54	60,10 ± 3,15***
LDL-HDL₁	34,70 ± 2,10	66,82 ± 4,01***
HDL₂₋₃	65,11 ± 3,12	52,03 ± 1,81**

*Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). HDL : high-density lipoprotein, LDL : low-density lipoprotein. VLDL : very low density lipoprotein. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. * p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001.*

Tableau A₄. Teneurs en triglycérides (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.

Paramètres (mg/dl)	Rats témoins (T) n = 6	Rats expérimentaux (E) n = 6
Plasma	82,44 ± 2,88	124,07 ± 3,01***
VLDL	40,82 ± 1,06	75,50 ± 1,19***
LDL-HDL₁	28,22 ± 2,35	32,19 ± 2,20
HDL₂₋₃	16,22 ± 0,33	13,01 ± 1,41**

*Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). HDL : high-density lipoprotein, LDL : low-density lipoprotein. VLDL : very low density lipoprotein. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. * p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001.*

Tableau A₅. Teneurs en protéines totales (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux.

Paramètres (mg/dl)	Rats témoins (T) n = 6	Rats expérimentaux (E) n = 6
Sérum	771,28 ± 13,16	766,43 ± 12,91
VLDL	88,09 ± 1,26	93,50 ± 1,51*
LDL-HDL₁	248,10 ± 2,86	256,01 ± 3,01*
HDL₂₋₃	430,72 ± 1,60	419,01 ± 2,03*

*Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). HDL : high-density lipoprotein, LDL : low-density lipoprotein. VLDL : very low density lipoprotein. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. * p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001.*

Tableau A₆. Poids relatif des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

	Rats témoins (T) n = 6	Rats expérimentaux (E) n = 6
Poids d'organes (g)		
Foie	9,7 ± 0,82	12,00 ± 2,42
Tissu adipeux	2,6 ± 0,69	6,17 ± 1,05***
Muscle	2,48 ± 0,20	2,55 ± 0,17
Intestin	4,91 ± 0,4	5,00 ± 0,30
Cerveau	0,725 ± 0,03	0,70 ± 0,04

Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. * p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001.

Tableau A₇. Teneurs en cholestérol total (mg/g) des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

	Rats témoins (T) n = 6	Rats expérimentaux (E) n = 6
Cholestérol (mg/g)		
Foie	11,47 ± 0,52	13,06 ± 0,82*
Tissu adipeux	9,46 ± 0,67	11,29 ± 1,02*
Muscle	5,90 ± 0,82	6,09 ± 1,30
Intestin	8,38 ± 0,79	8,45 ± 1,06
Cerveau	0,69 ± 0,10	0,70 ± 0,22

Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. * p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001.

Tableau A₈. Teneurs en triglycérides (mg/g) des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

	Rats témoins (T) n = 6	Rats expérimentaux (E) n = 6
Triglycérides (mg/g)		
Foie	23,29 ± 0,77	36,34 ± 4,71***
Tissu adipeux	33,70 ± 0,96	52,16 ± 2,89***
Muscle	17,75 ± 0,49	17,89 ± 0,71
Intestin	13,13 ± 0,47	13,37 ± 0,61
Cerveau	0,25 ± 0,08	0,3 ± 0,02

Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. * p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001.

Tableau A₉. Teneurs en protéines totales (mg/g) des organes chez les rats témoins et expérimentaux.

	Rats témoins (T) n = 6	Rats expérimentaux (E) n = 6
Protéines totales (mg/g)		
Foie	123,44 ± 1,94	126,31 ± 1,53
Muscle	84,74 ± 1,34	83,10 ± 2,09
Intestin	71,46 ± 1,02	71,91 ± 0,79
Cerveau	20,72 ± 0,84	21,95 ± 1,16

Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. * p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001.

Tableau A₁₀. Activité de la LPL (mole/g/min) chez les rats témoins et expérimentaux.

	Rats témoins (T) n = 6	Rats expérimentaux (E) n = 6
LPL (mole/g/min)		
Foie	0,0543 ± 0,002	0,0827 ± 0,0013**
Tissu adipeux	0,049 ± 0,0015	0,0632 ± 0,0011**
Muscle	0,0321 ± 0,003	0,0386 ± 0,002*
Intestin	0,0373 ± 0,0028	0,0533 ± 0,0026**
Cerveau	0,0479 ± 0,001	0,050 ± 0,0019

Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). LPL : lipoprotéine lipase. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. * p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001.

Tableau A₁₁. Activité de la LHS (mole/g/min) chez les rats témoins et expérimentaux.

	Rats témoins (T) n = 6	Rats expérimentaux (E) n = 6
LHS (mole/g/min)		
Tissu adipeux	0,0294 ± 0,0014	0,0555 ± 0,0018***

Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). LHS : lipase hormonosensible. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. * p<0.05 ; **p<0.01 ; ***p<0.001.

RESUME

De nos jours, les pathologies associées aux accumulations lipidiques dans l'organisme humain, telle l'obésité, prennent une importance croissante dans les questions de santé. Ces maladies sont consécutives à des apports caloriques supérieurs à la dépense énergétique aboutissant à un surplus de stockage des graisses. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact d'un régime hyperlipidique hypercalorique administré pour une période de 8 semaines chez le rat male Wistar (que nous avons utilisé comme modèle expérimental d'obésité) sur le métabolisme lipidique.

Ainsi, nous avons déterminé les teneurs en CT, TG et protéines totales au niveau sérique, lipoprotéique et des organes (foie, tissu adipeux, muscle, intestin, cerveau), ainsi que les activités de la lipoprotéine lipase (LPL) au niveau des organes, et de la lipase hormonosensible (LHS) au niveau de tissu adipeux.

Les résultats obtenus montrent qu'un régime riche en graisses et en calories engendre une accumulation accrue des lipides au niveau de tissu adipeux et conduit à une obésité viscérale fortement associée à la résistance à l'insuline et à une accumulation ectopique des lipides dans d'autres organes tel que le foie et entraînant des désordres métaboliques pouvant évoluer vers un événement cardiovasculaire. De plus, nos résultats montrent une perturbation des enzymes des voies de stockage (LPL) et de mobilisation des lipides (LHS).

L'obésité apparaît ainsi comme une réponse normale de nos gènes à un environnement inadéquat.

Mots clés : obésité, lipides, lipoprotéines, régime cafeteria, rats Wistar.

ABSTRACT

Today, diseases associated with lipid accumulation in the human body such as obesity are becoming very important in health issues. These diseases are consecutive of superior caloric intake to energy expenditure leading to a surplus of fat storage. The aim of this study is to evaluate the impact of hyperlipidic and hypercaloric diet feeding by Wistar rats (that we used as an experimental model of nutritional obesity) during 8 weeks, on the metabolism of lipids.

Thus, we determined the levels of TC, TG and total proteins in serum, lipoproteins and organs (liver, adipose tissue, muscle, intestine, brain), and the activities of lipoprotein lipase (LPL) in organs, and hormone-sensitive lipase (HSL) in adipose tissue.

The results show that hyperlipidic and hypercaloric diet causes increased accumulation of lipids in adipose tissue leads to obesity and visceral strongly associated with insulin resistance and ectopic accumulation of lipids of other organs as liver and induce metabolic disorders can develop into cardiovascular event. In addition, our results show a disruption of pathway enzymes storage (LPL) and lipid mobilization (HSL). Obesity appear as a normal response of our genes in an unsuitable environment.

Keywords : obesity, lipids, lipoproteins, cafeteria diet, rats Wistar.

ملخص

في أيامنا هذه أخذت الأمراض المرتبطة بتراكم الدهون في جسم الإنسان مثل السمنة اهتماما كبيرا في مسائل الصحة هذه الأمراض هي نتائج لارتفاع السعرات الحرارية الواردة للجسم مقارنة بتلك المبذولة مما يؤدي إلى فائض في تخزين الدهون الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم تأثير نظام غذائي غني بالدهون و السعرات الحرارية تم إطعامه للفئران "وستانر" (التي استعملت كنموذج تجريبي للسمنة الغذائية) لمدة أسابيع على تحولات الدهون. و هكذا حددنا نسبة الكوليسترول و الشحوم الثلاثية و البروتينات في المصل البروتين اللبيدي و في الأعضاء (الكبد الأنسجة الدهنية العضلات الأمعاء المخ) و كذا فعالية ليباز البروتينات اللبيدية في الأعضاء و الليباز الحساسة للهرمونات في الأنسجة الدهنية. النتائج المحصل عليها بينت أن الحمية الغنية بالدهون و السعرات الحرارية تؤدي إلى زيادة في النسيج الدهني و تشبعه بالدهن مما يؤدي إلى سمنة مرتبطة بمقاومة فعالية الانسولين و تشبع بعض الأعضاء مثل الكبد بالدهن و حدوث اضطرابات أيضية قد تتطور إلى أمراض القلب و الشرايين. نتائجنا أظهرت أيضا اضطرابات في أنزيم التخزين (ليباز البروتين اللبيدي) و تعبئة الدهون (الليباز الحساسة للهرمونات). و هكذا يتضح لنا أن السمنة هي استجابة عادية لجيناتنا لمحيط غير ملائم.

الكلمات الرئيسية: السمنة اللبيدية، البروتينات اللبيدية، حمية كفيتريا، فئران وستانر.