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

UNIVERSITE Dr YAHYA FARES / MEDEA

MEMOIRE

En vue de l'obtention de diplôme de Master

En Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Par :

BABAALI Imene **SAFAH Souhir** **BENILLES Hadjer**

Sujet :

Exploration des effets métabolique de l'huile de friture incorporée dans un régime hyperlipidique dans un modèle de rats Wistar

Soutenu le **:** **09** / 09 /2019, devant le jury composé de :

Mme BOUKHALFOUN	**Maître Assistant Classe A**	**univ.de Medea**	**Présidente**
Mme ZIOUANI.L	**Maître Assistant Classe A**	**univ.de Medea**	**Examinatrice**
Mme ZEGHLOUL	**Maître Assistant Classe A**	**univ.de Medea**	**Examinatrice**
Mr NABI.I	**Maître Assistant Classe A**	**univ.de Medea**	**Encadreur**

Promotion 2018- 2019

Remerciements

Avant tout, nous tenant à remercier celui qui nous a protégé, soutenu et surtout donné la foi qui nous a guidé à la réalisation et l'aboutissement de ce travail, nous nous inclinons à dire

« Dieu merci ».

Nous avons la reconnaissance et la gratitude à remercier notre promoteur Mr NABI Ibrahim, de nous avoir confié ce thème et de nous avoir orienté et conseiller afin de réaliser ce modeste pas de recherche.

Nous commençons d'abord à remercier les membres de jury d'accepter de consacrer du temps à examiner et juger ce travail.

Nos remerciements vont aussi à Ami Noureddine, pour leur aide et ces conseils. Nous tenons aussi à remercier Mr le chef de service de laboratoire d'analyse d'anapathe de l'hôpital Mohamed BOUDDIEF de Médéa.

Nous tenons à remercier énormément Mlle METIDJI Fouzia et l'équipes du laboratoire de faculté des sciences pour leur aide.

Nous remercions également toute personne ayant contribué de près ou de loin à réalisation de ce mémoire.

DÉDICACE :

Avec l'aide de Dieu le tout puissant clément et miséricordieux, j'ai pu accomplir ce travail que je dédie :

À mes très chers parents : **TOUBAL Nabila** et **BENILLES Mohamed** *Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Vos prières m'ont été d'une importance capitale pour mener à bien mes études.*

Je n'ai pas de mots pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous avez fait et que vous ne cessez de faire depuis ma naissance.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation. Que le tout puissant vous accorde santé, bonheur et prospérité.

À mon très cher mari : ***BENSABER Islem.***

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ton tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de m'encourager et de me soutenir durant ces années, tu as toujours été présente à mes côtés quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma très grande reconnaissance. Puisse le bon Dieu te donner bonheur, santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

À mes chers sœurs : **Khadidja, Hafsa, Fatima zahra** et **Salma** et mon cher frère :**Salah eddin** .

A mes chers neveux : **khalil** et **Ayman BELHDJER.**

A Ma belle mère, ma tante **Hnifa** et mes beaux frères.

A mes grands parents et ma grande mère.

A mes tantes et mes oncles .

A mes amis : **Souhir, Imene, Fouziya, Marwa, Nour El houda, Sabrina .**

Vous avez toujours été présent dans ma vie, et vous n'avez jamais omis de me porter secours quand j'en avais besoin . Sans votre aide, je ne serai jamais là où j'en suis actuellement!!

Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie étudiante et personnelle. Veuillez trouver dans ce travail ma reconnaissance pour tous vos efforts.

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite.

BENILLES Hadjer

Dédicace :

Tout d'abord louange a Allah qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et M'a inspiré les bons pas

Je dédie ce travail a :

A mes chers parents :

Ma mère Aicha, et mon père Youcef

Pour leurs amour, sacrifices , aide et soutien , qui m'ont toujours encouragé tout au long de mes études , sans vous je ne serai jamais la ou je suis aujourd'hui,

J'espère que vous puisez trouvez dans ce travail le fruit de vos labeur

A ma grande Mère : Fatma

A mes sœurs Meriem et Romaissa

Vous êtes des sœurs formidables et vous m'êtes si chères, merci pour le soutien et la confiance que vous m'avez témoignés. Puisse dieu renforcer les liens d'amour et de fraternité qui nous unissent.

Et au plus cher et au plus gentil enfant de la famille Solaimane

A mes chères tantes, leurs époux et enfants :

Fatma, Naima, Amel, Siham, Farida

A mes cousines : Maissoun, Wissem ,Amel ,Amina

Pour les personnes qui ont été toujours près de moi, merci pour vos nombreux encouragements et vos conseils

A toi Imene; une amis très spéciale. J'ai passé avec toi des moments inoubliables, continuons dans la voie de la consolidation de nos liens d'amitié.

A mes amis (es), Hadjer, Djamila, Madina, Hayet, Sabrina, avec qui j'ai réalisé ce travail, pour les moments inoubliables qu'on a passé ensembles

A tous ma famille

A tous mes amis et mes camarades de la promotion de master biologie et pathologie cellulaire

SAFAH Souhir

Dédicace :

Avec l'aide de DIEU tout puissant , j'ai pu achever ce travail que Je dédie :

A ce qui je dois tout et qui m'ont tout donnée sans rien en retour ,mes chers parents ; ma mère Hamida et mon père Amar , qui m'ont éclairé le chemin de la vie par leurs grand soutien et leurs encouragements , par leurs dévouements exemplaires et les énormes sacrifices durant toute leurs vie et qui nous ont toujours aimé nous voir réussir . Je les remercie pour tout ce qu'ils nous ont fait, que dieu les protèges, leurs donne santé et langue vie et les gardes à moi.

Mes chaleurs remerciements à ma chère grande mère éternelle Rabia , ma source de tendresse que dieu la guérir et donne une longue vie .

Je tiens a dédier :

Mes adorables sœurs Fella et Meriem et mon cher frère Nedjm Eddin pour leurs encouragements permanent et leurs soutien.

Ma nièce Asmaa et mes neveux Zakaria , Mohamed , Iyess et Abd Elmokit .

Mes oncles et mes tantes.

Mon fiancé Mohamed Ali qui ma soutenu et ma encouragé en toute tache réalisée.

Ma belle mère, mon beau père et mon beau frère.

Mes chères cousines Sarah , Selma , Nesrine , Touba , Nadjet , chaima et aicha pour ces encouragements .

Mes chère binômes Souhir et Hadjer pour les périodes et les moments qu'on a vécu ensemble a fin de réalisé ce travail, continuons dans la voie de consolidation et de nos liens d'amitié.

A mes amies Djamila et Madina vous êtes pour moi des sœurs.

A tous les enseignants qui m'ont enseigné depuis mon enfance.

A tous qui m'ont aidé de prés ou de loin.

BABAALI Imene.

Résumé :

La consommation d'un régime hyper lipidique riche essentiellement en huile oxydée provoque différentes maladies liées au stress oxydatif ; tels que l'obésité, les maladies cardiovasculaires …etc. La vitamine C ou l'acide ascorbique est une molécule hydrophile retrouvé dans nombreux fruits, capable de piéger les radicaux libres mais son intérêt majeur réside sur son pouvoir anti-oxydante En terme anti-oxydante cette substance joue rôle bénéfique contre plusieurs maladies telles que les maladies métaboliques. Notre étude a été basée sur l'incorporation d'un régime hyper lipidique enrichie en huile oxydée supplémentée par la vitamine C chez 18 rats males Wistar divisé en trois groupes , chacun de 6 ; le premier groupe (I) : contrôle a reçue un régime standard et de l'eau , le deuxième groupe (II) : Témoin (+) a reçue un régime hyper lipidique (HFD) riche en huile de friture oxydée et de l'eau , et le troisième groupe (III) a reçue le régime HFD supplémenté en vitamine C et de l'eau pendant 21 jours . L'exposition des rats au régime HFD riche en huile de friture oxydée n'a pas affecté la croissance pondérale de ces animaux de manière significative. Les résultats révèlent un désordre métabolique avec une augmentation des taux sériques des paramètres biochimiques (cholestérol et triglycérides) et l'activité enzymatique des enzymes (ASAT /ALAT). L'effet pro-oxydant de l'huile oxydée induit l'augmentation tissulaire de malnodialdéhyde (MDA), la supplémentation en acide ascorbique a restauré la fonction hépatique et le profil lipidique. Malheureusement les études histologiques ne confirment pas les résultats biochimiques. Nos résultats montre que le régime HFD (riche en huile de friture oxydée) affecte la croissance pondérale des rats d'une manière non significative, et la supplémentation en acide ascorbique réduit l'effet néfaste induite par l'huile oxydée ; donc elle ouvre porte à une évaluation plus approfondie de la vitamine C comme nouvelle stratégie contre les pathologies liées aux consommations excessive des huiles oxydée et ces effets indésirables.

Mots clé : régime hyper lipidique (HFD) , vitamine C , huile de friture oxydée , métabolisme lipidique .

Summary :

The consumption of a high lipid diet rich in oxidized oil essentially causes various diseases related to oxidative stress; such as obesity, cardiovascular diseases ... etc. Vitamin C or ascorbic acid is a hydrophilic molecule found in many fruits, capable of trapping free radicals but its main advantage lies in its antioxidant power In terms of antioxidant this substance plays a beneficial role against several diseases such as metabolic diseases. Our study was based on the incorporation of a lipid enriched diet enriched in vitamin C supplemented oil in 18 male Wistar rats divided into three groups, each of 6; the first group (I): control received a standard diet and water, the second group (II): Witness (+) received a hyper lipid diet (HFD) rich in oxidized frying oil and water, and the third group (III) received the HFD diet supplemented with vitamin C and water for 21 days. The exposure of the rats to the HFD diet rich in oxidized frying oil did not significantly affect the weight growth of these animals. The results reveal a metabolic disorder with an increase in serum levels of biochemical parameters (cholesterol and triglycerides) and enzymatic enzyme activity (ASAT / ALAT). The prooxidant effect of the oxidized oil induces tissue augmentation of malnodialdehyde (MDA), ascorbic acid supplementation restored liver function and lipid profile. Unfortunately histological studies do not confirm the biochemical results. Our results show that the HFD diet (rich in oxidized frying oil) affects the weight growth of the rats, in an insignificant way, and the ascorbic acid supplementation reduces the nefarious effect induced by the oxidized oil; therefore it opens up a more in-depth evaluation of vitamin C as a new strategy against the pathologies related to excessive consumption of oxidized oils and these undesirable effects.

Key words: hyper lipid diet (HFD), vitamin C, oxidized frying oil, lipid metabolism.

خلاصة القول:

استهلاك نظام غذائي عالي الدهون غني بالزيت المؤكسد يسبب بشكل أساسي العديد من الأمراض المرتبطة بالإجهاد التأكسدي؛ مثل السمنة وأمراض القلب والأوعية الدموية ... الخ . فيتامين C أو حمض الأسكوربيك هو جزيء ماء موجود في العديد من الفواكه، قادر على محاصرة الجذور الحرة ولكن يزته الرئيسية تكمن في قوته المضادة للأكسدة فيما يتعلق بمضادات الأكسدة، تلعب هذه المادة دورًا مفيدًا ضد العديد من الأمراض مثل أمراض التمثيل الغذائي. استندت دراستنا إلى دمج نظام غذائي غني بالدهون غني بفيتامين C المكمّل في 18 فئرانًا من نوع Wistar مقسمة إلى ثلاث مجموعات، كل واحدة من 6؛ المجموعة الأولى :(I) تلقت السيطرة على نظام غذائي وماء قياسي، المجموعة الثانية :(II) الشاهد (+) تلقى نظام غذائي مديد الدهون (HFD) غني بزيت القلي المؤكسد والماء، والمجموعة الثالثة (III) تلقت نظام غذائي عالي الكثافة مكملاً بفيتامين C والماء لمدة 21 يومًا. إن تعرض الفئران لنظام HFD الغني بزيت القلي المؤكسد لم يؤثر بشكل كبير على نمو وزن هذه الحيوانات. تكشف النتائج عن وجود اضطراب أيضي مع زيادة مستويات المصل في البارامترات الكيميائية الحيوية (الكوليسترول والدهون الثلاثية) ونشاط الإنزيم الأنزيمي .(ASAT / ALAT) التأثير المؤكسد للزيوت المؤكسد يدفع إلى زيادة الأنسجة من الكالسيوم الديهايد(MDA) ، واستعادة حمض الاسكوربيك وظيفة الكبد واستعادة التشكيل الجانبي للدهون. للأسف الدراسات النسيجية لا تؤكد النتائج البيوكيميائية. تظهر نتائجنا أن نظام HFD (غني بزيت القلي المؤكسد) يؤثر على نمو وزن الفئران، ولكن بطريقة غير مهمة، كما أن مكملات حمض الأسكوربيك تقلل من الآثار الجانبية التي يسببها الزيت المؤكسد؛ وبالتالي، فإنه يفتح تقييماً أكثر تعمقا لفيتامين C كاستراتيجية جديدة ضد الأمراض المتعلقة بالإفراط في استهلاك الزيوت المؤكسدة وهذه الآثار غير المرغوب فيها.

الكلمات المفتاحية: حمية الدهون المفرطة(HFD) ، وفيتامينC ، وزيت القلي المؤكسد، والتمثيل الغذائي للدهون.

ABREVIATIONS

4-HHE : 4-hydroxy-hexénal

4-HNE : 4-hydroxy-nonénal

A :

AB : Abétalipoprotéinémie

ACAT : Acyl-CoA Cholesterol acyl transferase

ACS : Acyl-CoA synthétase

AG : Acide gras

AGI : Acide gras insaturée

AGMI : Acide gras mono-saturée

AGPI : Acide gras poly-insaturée

AGS : Acide gras saturée

ALAT/GPT : Alanine aminotransférase /glutamique-pyruvate transaminase

ASAT/GOT : Aspartate aminotransférase /glutamique-oxaloacétique transaminase

ASG : Acyl stéryl glucoside

ATGL : Adipose triglycéride lipase

ATP : Adénosine –Triphosphate

B :

BHA : Hydroxyanisole butylé

BHT : Hydroxytoluène butylé

C :

CAT : Catalase

CE : Cholestérol estérifié

CETP : Cholestérol ester transfer protein

CM : Chylomicrons

CPT -1 : Carnitine palmitoyltransferase -1

CT : Cholestérol total

Cu,Zn-SOD : Cuivre, Zinc-Superoxydedismutase

D :

DHA : Acide docosahexaénoique

E :

EPA : Acide eicosapentaénoique

F :

fABPc : fatty acid binding protein cytosoliques

G :

GB : Globule blanc

GIPC : Glycosyl inositol phosphorylée céramides

GPO : Glycérol 3-phosphate-oxydase

GPx : Gluthation peroxydase

GSH : Glutation

GST : Glutation -S-transférase

H :

Hb : Hémoglobine

HB : Hypobétalipoprotéinémie

HCL : Acide chlorhydrique

HDL : High Density Lipoprotein

HFD : High Fat Diet

HSL : Hormone sensitive lipase

I :

IDL : Lipoprotéine de densité intermédiaire

IL6 : Interleukine 6

L :

LCB : Langue chaine base

LDH : Lactate deshydrogénase

LDL : Low density lipoprotein

LH : Lipase hépatique

LPL : Lipoprotéine lipase

M :

MCV : Maladies cardiovasculaires

MDA : Malondialdéhyde

MG : Monoglycérole

MGLL : Monoglycéride lipase

N :

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide hydrogène

NADP : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

P :

PA : Acide phosphatidique

PAF-AH : Plateletactivating factor-acetylhydrolase

PAL : Phosphatase alcaline

PAT : Perilipin-ADRP-TIP47

PC : Phosphatidylcholine

PL : Phospholipase

PLTP : Phospholipid transfer protein

PON1 : Paraxonase-1

R :

RCM : Rétention de chylomicron

RE : Réticulum endoplasmique

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

S :

SG : Steryl glycoside

SCP-2 : Sterol carrier protein-2

T :

TBA : Acide thiobarbiturique

TCA : Acide chloroacétique

TBHQ : Tert –butylhydroquinone

TG : Triglycéride

TNF : Tumor necrosis factor

V :

VGM : Volume globulaire moyen

VLDL : Very Dow Density Lipoprotein

Liste des tableaux :

- **Tableau n°01 :** Le matériel non biologique utilisé
- **Tableau n°02 :** Les composants de l’alimentation riche en HFD

Liste des figures :

- **Figure n °01 :** Métabolisme des chylomicrons
- **Figure n °02** : métabolisme des VLDL
- **Figure n °03** : Métabolisme des LDL
- **Figure n °04** : Métabolisme des HDL
- **Figure n °05**: photographie originale de la distribution des rats dans les cages.
- **Figure n °06 :** Photographie personnelle de l'identification et de la pesée
- **Figure n ° 07** : Photographie personnelle de la méthode de gavage
- **Figure n° 08** : Photographie personnelle de la collecte du sang
- **Figure n °09** : Photographie personnelle de la méthode de centrifugation
- **Figure n°10** : Photographie personnelle de la préparation de l'homogénat
- **Figure n°11**: photographie personnelle de la dissection
- **Figure n°12** : photographie personnelle de la préparation des échantillons
- **Figure n°13** : photographie personnelle de la déshydratation
- **Figure n°14** : photographie personnelle de l'inclusion
- **Figure n°15**: photographie personnelle de la coupe au microtome
- **Figure n°16** : photographie personnelle du montage de la coloration
- **Figure n°17** : photographie personnelle du montage des lames colorée
- **Figure n°18** : Evolution de poids corporel chez les rats témoins et expérimentaux
- **Figure n°19** :Variation de la glycémie au cours des trois semaines de traitement chez les rats témoins et expérimentaux
- **Figure n°20** : Variation de concentration sérique de triglycéride chez les rats témoins et expérimentaux
- **Figure n°21** : Variation de concentration sérique de cholestérol chez les rats témoins et expérimentaux
- **Figure n°22** : Variation de concentration sérique d'activité de transaminase TGO chez les rats témoins et expérimentaux
- **Figure n°23** : Variation de concentration sérique d'activité de transaminase TGP chez les rats témoins et expérimentaux

- **Figure n°24** : Variation de malnodialdéhyde (MDA) chez les rats témoins et expérimentaux
- **Figure n°25** : Coupe histologique hépatique d'un rat de groupe contrôle
- **Figure n°26** : Coupe histologique hépatique d'un rat de groupe T(+)
- **Figure n °27** : Coupe histologique hépatique d'un rat traité par la V(C)

Sommaires

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Abstract

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Listes des figures

Etude bibliographique :

Introduction.....01

Chapitre I : Rappel physiologique sur le métabolisme lipidique

I.1. Généralités sur les lipides ……03

I.2. classification des lipides …….....03

I .2.1. Les acides gras (AG) ……..03

I.2.2. Les lipides simples (neutres) …….....04

I.2.3. Les lipides complexes (polaires) …….....05

I.2.4. Lipides polyisoprèniques …….....05

I.3. Les huiles alimentaires …….....06

I.4. Physiologie de la Digestion lipidique ……07

a. Hydrolysedes lipides …….....08

b. Émulsification et solubilisation micellaire …….....08

I.4.1. Absorption intestinale des lipides …….....08

a. Passage Transmembranaire …….....08

b. Transport Cytosolique …….....09

c. Réestérification des Lipides …….....10

I.4.2. Métabolisme intra-entérocytaire des lipides ……. 11

I.4.3. Métabolisme hépatique des lipides ……. …...12

a.La lipogenèse hépatique …….....12
b. Stockage des TGs…….....13
c. β-oxydation des acides gras…….....13
I.4.4. Les lipoprotéines……....14
a. Métabolisme les Chylomicrons …….....14
b. Métabolisme des VLDL…….....16
c. Métabolisme des LDL…….....17
d. Métabolisme des HDL……..18

Chapitre II : Liens Pathologiques avec le métabolisme des lipides

II.1.Généralités…….....20
II.2.Obésité, métabolisme lipidique et liens avec le syndrome métabolique….....21
II.3 Le stress oxydatif dans le syndrome métabolique…….22
II.3.1. Le stress oxydant et les maladies métaboliques …….....22
II.3.1.1. Le stress oxydant et la résistance à l'insuline…….....22
II.3.1.2. Le stress oxydant et l'obésité…….....23
II.4. Impact métabolique de consommation des lipides oxydée et la balance oxydant/antioxdant ……....24
II.5. Les huiles de friture et Protection antioxydante …….....26

Chapitre III : Matériel et méthodes

Objectif de travail …….....30
III. Matériel et Méthode…….....30
III.1. Matériel non biologique …….....30
a. Les facteurs d'étude …….....30
b. Appareillages de laboratoire…….30
III.2.Matériel Animales……..30
III.2.1.Animaux et conditions d'élevage…….....30
III.2.2. Régime alimentaire……..31
III.2.3. Procédure de la préparation de l'huile de tournesol ……...32
III.2.4.Traitement des Animaux …….32
III.2.5. Méthode de gavage…… 33
III.2.6. prélèvement des Echantillons ……....34

III.3. Analyse biochimiques …….....35
III.3.1.Mesure de la glycémie……..35
III.3.2.profil lipidique…….36
III.3.2.1. Dosage des triglycérides ……..36
III.32.2. Dosage de Cholestérol total …….....37
III.3.3.profil hépatique ……...38
III.3.3.1.Dosage de La transaminase (GPT) ……...38
III.3.3.2. Dosage de la transaminase (GOT) …….....39
III.3.4.profil enzymatiques …….40
III.3.4.1. Dosage du malodialdéhyde (MDA)……..40
III.4. Etude histologique …….....42
III.4.1.Dissection et prélèvement des organes……..42
III.5. Analyse statistique …….....45

Chapitre IV: Résultats et Discussion

IV.1. l'évolution de poids corporels……..46
IV.2. Les paramètres biochimiques ……...50
IV.2.1. Mesure du la glycémie chez les rats expérimentaux et Témoins……...50
IV.2.2. Profil lipidique …….. ……..52
IV.2.2.1. Dosage de triglycérides……...52
IV.2.2.2. Dosage de cholestérol ……53
IV.2.3. Profil hépatique……. ……...54
IV.2.3.1. Dosages des transaminases TGO/ASAT et TGP/ALAT……54
IV.2.4. Profil enzymatique…….58
IV.2.4.1. Dosage de malnodialdéhyde(MDA)……...58

Conclusion…….59

Références Bibliographiques

Annexes

INTRODUCTION

Introduction :

Les huiles de friture végétales jouent un rôle essentiel dans notre alimentation de la vie moderne. L'utilisation des huiles de friture à plusieurs reprises et à de hautes températures peut produire des constituants qui compromettes non seulement la qualité nutritionnelle des aliments, mais peuvent aussi être à l'origine de la formation de composés chimiques ayant des effets néfastes sur la santé du consommateur **(A. Boukahnoun**, **2002).**Sous l'influence d'une élévation importante de la température, les corps gras se dégradent suivant des processus parfois mal connus qui aboutissent à la formation de composés d'oxydation, de polymérisation, d'isomérisation et d'hydrolyse dont la toxicité est à craindre pour l'organisme humain.

Le syndrome métabolique. Ce syndrome est caractérisé par une constellation de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire(MCV) et de diabète de type 2incluant l'obésité abdominale, et un déséquilibre de métabolisme lipidique avec un statut pro-inflammatoire et oxydant élevé. Il est considéré comme l'un des plus importants problèmes de santé publique ; son apparition est reliée à plusieurs facteurs. Dont le style de vie caractérisé par une alimentation riche en énergie et une diminution du temps consacré à l'activité physique. **(Alberti et al., 2005 ; Grundy et al., 2005)**.

À cet égard, les recommandations actuelles s'accordent pour positionner l'amélioration des habitudes de vie au cœur des stratégies préventives visant la prise en charge du syndrome métabolique **(NCEP, 2001 ;Lichtenstein et al., 2006 ; Dogan et al., 2015).**Toutefois, il n'existe pas de consensus précis quant aux meilleures recommandations nutritionnelles alors quel identification des régimes ou des constituants alimentaires les plus susceptibles d'entraîner l'amélioration des facteurs de risque de syndrome métabolique revêt une importance particulière.**(Grundy et al., 2005)**.

Chez l'homme adulte, la consommation d'un repas comportant des triglycérides incluant des AGPI oxydés hydroxylés aboutit à la présence de ces acides gras hydroxylés dans les chylomicrons, lipoprotéines circulant dans le sang et transportant les triglycérides d'origine alimentaire dans les heures suivant le repas **(Wilson, Lyall *et al.*, 2002)**. Du point de vue de produits secondaires d'oxydation, lorsque des aldéhydes issus de l'oxydation de l'acide linoléique sont consommés par des rats, on observe une lente absorption intestinale et une accumulation dans le foie de différents produits d'oxydation dont le 4-HNE **(Kanazawa *et* Ashida 1998; Kanazawa *et* Ashida 1998)**. Pour freiner les effet indésirable issue de l'oxydation des huiles à consommer, Il est possible d'apporter d'avantage d'antioxydants**.(Wilson, Lyall *et al.*, 2002)**

Dans cette logique, la présente étude propose d'investiguer les effets de la consommation des huiles de friture oxydées thermiquement et de voir l'effet d'apport de la vitamine C sur l'évolution du poids corporel, le profil lipidique et les marqueurs du stress oxydatifs chez les rats Wistar.

CHAPITRE I

Chapitre I : Rappel physiologique sur le métabolisme lipidique

I.1 Généralités

Les lipides sont des composés organiques caractérisés par une solubilité varie d'une classe à l'autre dans l'eau mais très élevée dans les solvants organiques apolaires tels que le méthanol, le chloroforme, l'acétone… Ils sont soit complètement apolaires (lipides neutres), soit bipolaires ou amphiphiles (lipides polaires). Les lipides sont le résultat d'une combinaison entre les acides gras et des fonctions alcool (glycérol, alcools à longue chaîne ou stérols).

Dans l'organisme, les lipides ont quatre fonctions principales. Ils sont stockés sous forme de triglycérides dans les tissus adipeux, les lipides constituent ainsi une réserve énergétique mobilisable (1g de lipides donne environ 9,3 Kcal).Les acides gras servent à la synthèse d'autres lipides, notamment les phospholipides qui forment les membranes autour des cellules et des organelles. La composition en acides gras de ces phospholipides donne aux membranes des propriétés physiques particulières (élasticité, viscosité). Ils ont un rôle de messager, les acides gras sont les précurseurs de plusieurs messagers intra et extracellulaires. Par exemple, l'acide arachidonique est le précurseur des eïcosanoïdes, médiateures intervenant dans l'inflammation et la coagulation sanguine. En fin, les corps gras alimentaires véhiculent quatre vitamines liposolubles : A, D, E et K **(Seghier et Benahmed, 2014).**

I.2 Classification des lipides :

On classe les lipides en deux catégories : les lipides à base d'acides gras et les lipides à base d'isoprène (lipides polyisopréniques).

I.2.1 Les acides gras (AG) : sont des acides carboxyliques (R-COOH). Le groupement carboxylique est hydrophile alors que le radical (R) est une chaîne aliphatique de type hydrocarbure de longueur variable qui donne à la molécule son caractère hydrophobe. Ils peuvent être saturés ou insaturés selon leurs longueurs de chaîne on parle d'acides gras à courte chaîne (4-8 carbones), à longue chaîne (10-18 carbones) ou à très longue chaîne (≥20 carbones).

Les acides gras les plus abondants dans les cellules eucaryotiques sont des acides gras à nombre pair de carbone, majoritairement des acides gras à 16 et 18 atomes de carbone avec des instaurations allant de 1 à 3 doubles liaisons, en position *trans* ou *cis*, ce qui confère une spécificité à chaque AG.

I.2.2 Les lipides simples :

Les lipides neutres sont des esters d'alcools et d'acides gras composés uniquement d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. On distingue trois catégories différentes en fonction de la nature de l'alcool estérifié sur l'AG : Les Glycérides, Cérides, Stérides.

Les glycérides sont des lipides simples aussi appelés graisses. Ce sont des esters de glycérole et d'acides gras (un, deux ou trois acides gras). Selon le nombre d'acides gras combinés au glycérol, on distingue les monoglycérides, les diglycérides et les triglycérides. Les triglycérides représentent la forme de stockage des lipides dans les cellules comme une réserve d'énergie.

Les cérides sont des acides gras estérifiés à des alcools à longue chaîne. Ils sont, en général, des alcools primaires, à nombre pair de carbones, saturés et non ramifiés. Ils constituent la majeure partie des cires animales (la cire des abeilles, le blanc de baleine…), végétales (le revêtement des feuilles, fruits, tubercules et des racines) et bactériennes (la paroi des bacilles).

Les stérides sont des esters d'acides gras et de stérols. Les stérols sont composés d'un noyau rigide à quatre cycles avec une ou plusieurs fonctions alcool. Il y a deux types de stérols : i. les stérols « libres » non estérifiés comme le cholestérol chez les animaux, le stigmastérol chez les plantes et l'ergostérol chez la levure. Les stérols conjugués sont les stérols estérifiés, soit par un acide gras (les esters de stérols, SE), soit par un sucre (généralement du glucose) tels que les phytostérols glycosilés, le steryl glucoside (SG) et les acyls stéryl glycosides (ASG) **(Axelos and Péaud-Lenoël, 1982; Cacas *et al.*, 2012).**

Les stérols font partie des constituants principaux des membranes où ils ont un rôle fondamental dans la structure, la fluidité et la perméabilité de la bicouche membranaire **(Czub and Baginski, 2006).** En plus de leurs caractères structuraux, les

stérols jouent un rôle important comme précurseurs de certaines vitamines et hormones (**Munn *et al.*, 1999; Mongrand *et al.*, 2010).**

I.2.3 Les lipides complexes (polaires) :

Les lipides complexes sont des lipides qui contiennent (en plus du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène) du phosphore, de l'azote, du soufre ou des oses. On distingue les phosphoglycérolipides (ou phospholipides), et les sphingolipides.

Les phospholipides sont des glycérolipides dont le glycérol est estérifié par deux acides grasen position (*sn*) 1 et 2 alors que la position 3 est estérifiée par un acide phosphorique donnant ainsi l'acide phosphatidique (PA). Ce dernier constitue le précurseur des phospholipides.On parle ainsi de phosphatidyl-sérine, -choline -éthanolamine et phosphatidyl-inositol. Elles possèdent un pôle hydrophile et un pôle lipophile et ont donc des propriétés émulsifiantes **(Frénot et Vierrling, 2001).**

Les sphingolipides, sont des lipides complexes dont l'acide gras est lié à une base sphingoïde telle que la sphingosine ou *long chaine base* (LCB), via une liaison amide. Dans la famille des sphingolipides on trouve : Les céramides : ils sont la combinaison d'une sphingosine avec un acide gras saturé souvent à très longue chaîne (>20). Ils sont les précurseurs de sphingolipides plus complexes. Les glycosylinositol phosphorylcéramides (GIPC) représentent les sphingolipides majoritaires des plantes (64%) et des champignons. Les GIPC sont des molécules complexes, composées d'une céramide et d'une tête polaire.

d) Lipides polyisopréniques :

Les lipides polyisopréniques sont des lipides à base d'isoprène. Ce groupe est aussi appelés lipides insaponifiables et jouent un rôle biologique fondamental (hormones et vitamines).Ils sont divisés en quatre catégories : les terpénoïdes, les caroténoïdes, les quinones à chaine isoprénique et les stéroïdes. Les carotènes (pigment rouge –orangé), les xantophylles (pigment jaune) et les vitamines A font

partie des caroténoïdes .Les tocophérols, la vitamine K, les ubiquinones et les plastoquinones font partie des quinones à chaine isoprénique. Les stéroïdes

Regroupent les stérols, les acides biliaires, les hormones et la vitamine D Ces derniers sont des dérivés des stérols **(KarlesKind, 1992).**

I.3. Les huiles alimentaires :

Les corps alimentaires correspondent à la partie « graisses neutres » de la fraction lipidique totale sous forme de microgouttelettes dans certains tissus animaux et végétaux, ils comprennent les huiles et les graisses d'origine végétale ou animale, les beurres et les margarines.

L'huile alimentaire est un liquide comestible obtenue à partir de graines ou fruits oléagineuses telles que tournesol, soja, arachide, olive … Les huiles alimentaires sont constituées à 99 % de lipides, elles ne contiennent pas d'eau et sont très caloriques. Les huiles sont un mélange de triglycérides différents dont la teneur est élevée en acides gras mono-insaturés ou polyinsaturés. Les huiles alimentaires sont très utilisées en cuisine, pour assaisonner les salades (propriétés organoleptiques), comme les huiles de cuisson ou pour les fritures (caloporteur de la chaleur).Pour chaque huile, il existe une température critique ou (point de fumage) au-dessus de laquelle il ne faut pas la chauffer.

Les huiles et les graisses alimentaires en plusieurs classes.

- Huiles végétales fluides : huile d'arachide, de colza, de germes de maïs, de tournesol, de soja et d'olive.

- Huiles végétales concrètes (graisses) : coprah (provenant de la noix de coco), huile de palme.

- Huiles et graisses d'origine animale : (animaux terrestres) : saindoux (graisse de porc), suif (graisse de bœuf ou de mouton), huile de cheval et graisse d'oie **(Uzzan, 1992).**

Parmi les lipides alimentaires, on trouve les acides gras saturés (AGS). Les principales sources alimentaires d'AGS sont des produits d'origine animale tels que les produits laitiers (lait entier, crème, beurre, fromage, crème glacée), les viandes de bœuf et porc. Quelques aliments de source végétale offrent également une quantité appréciable d'AGS, comme l'huile de coco, l'huile de palme. **(DJADOUN, 2012)**.

Les acides gras insaturés sont des molécules de corps gras qui comportent une ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone (C=C). L'AG Mono Insaturé le plus abondant dans l'alimentation est l'acide oléique, qui présente une double liaison entre les atomes carbones 9 et 10, d'où son appellation plus commune d'oméga-9. On retrouve des oméga-9 principalement dans les aliments végétaux tels que l'avocat, l'olive et leurs huiles, les huiles de canola et d'arachide, ainsi que certaines noix et graines telles que l'amande, la pacane, l'arachide, l'acajou et le macadamia**. (DJADOUN, 2012)**.

Les AG Poly Insaturés quant à eux possèdent deux ou plusieurs doubles liaisons entre deux carbones de leur chaîne d'acides gras. Les deux principaux AGPI retrouvés dans l'alimentation qui ont fait l'objet de plusieurs études, entre autres sur la santé cardiovasculaire, sont les oméga-6 et les oméga-3. Il existe trois principales catégories d'oméga-3, soit l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), tous deux issus de sources marines, et l'acide linolénique, provenant de sources végétales **(DJADOUN, 2012).**

I.4. Physiologie de la Digestion lipidique :

Lors de la phase digestive des graisses, deux processus interdépendants sont impliqués : l'hydrolyse des lipides et la dispersion micellaire des produits de la lipolyse par les acides biliaires.

a) Hydrolyse des lipides :

Les triglycérides (**TG**) sont hydrolysés dans la lumière intestinale essentiellement grâce à l'action de la lipase gastrique, Les PL, principalement les phosphatidylcholines (PC), sont hydrolysés dans l'intestin grêle par l'action de la phospholipase A_2 (PLA_2) pancréatique. Cette enzyme coupe le lien de l'AG situé en position 2 seulement, libérant ainsi un AG et un lyso-PC. Les lyso-PC tiennent un rôle important dans la solubilisation des autres produits de la digestion lipidique. Seulement 10 à 15 % du CHOL alimentaire est sous forme de CE. Ce dernier doit d'abord être hydrolysé dans l'intestin par la « cholestérol estérase » d'origine pancréatique, afin que le CHOL libre puisse être absorbé.

b) Émulsification et solubilisation micellaire :

L'émulsification est le processus de dispersion de ces grosses gouttelettes en petites particules ; elle est initiée par les sels biliaires déversés dans le duodénum. Par la suite, les produits de l'hydrolyse des TG (MG et AG) s'associent avec les sels biliaires et forment de petites gouttelettes émulsifiées, appelées micelles. Ce sont ces dernières qui permettent de garder en solution les produits provenant de la digestion des lipides qui seraient autrement insolubles. Donc, la micellisation est une étape indispensable à l'absorption optimale des graisses alimentaires.

I.4.1. Absorption intestinale des lipides :

a) Passage Transmembranaire :

Pour que les lipides contenus dans les micelles soient absorbés par la cellule intestinale, ils doivent être séparés des sels biliaires. À la surface de la bordure en brosse des microvillosités existe un microclimat acide (pH 5.3 — 6.0) créé par les échanges Na+/H+ de la membrane. Cette acidité entraîne une diminution de la solubilité des micelles. Les AG sont alors dissociés des micelles et protonés, ce qui permet leur passage à travers la membrane microvillositaire de l'entérocyte **(Naim 1983 ; Levy 2001)**. Les MG en position sn-2, les lyso-PC et le cholestérol sont aussi

transférés à travers les microvillosités, mais les acides biliaires sont pour la plupart absorbés au

niveau de l'iléum terminal grâce à un transporteur spécifique, puis transportés dans la veine porte jusqu'au foie **(Mmen 1983).**

Au niveau de l'entérocyte, il semble que deux mécanismes agissent en complémentarité pour permettre aux lipides de traverser la membrane microvillositaire: la diffusion simple et le transport actif qui implique des transporteurs membranaires **(Thomson 1986 ; Wilson 1994)**. Ainsi, les AG non chargés se déplacent de façon rapide et spontanée à travers la membrane plasmique, grâce à un mouvement de "flip-flop" non énergie-dépendant. De même, une diffusion passive du cholestérol libre est le modèle classique proposé **(Stemby 1991)**. Cette diffusion simple serait le résultat du gradient de concentrations, créé par l'abondance de lipides dans la lumière intestinale et leur faible concentration dans le milieu cytosolique **(Stvan 2000).**

b) Transport Cytosolique :

Le transfert des lipides depuis la bordure en brosse jusqu'au réticulum endoplasmique (RE) à travers le milieu cytosolique aqueux requiert l'implication de transporteurs protéiques, afin de contrer le caractère hydrophobe des lipides. Deux "Fatty Acid Binding Protein cytosoliques" (fABPc) semblent être impliqués dans le transport navette des AG, des MG et des lyso-PL à l'intérieur du cytosol: I-fABP et L-FABP **(Westergaard 1976).**

L'I-FABP, une protéine de 15 kDa composée de 132 acides aminés, est exclusivement exprimée dans le grêle, tandis que "Liver-FABP" L-FABP) (14.3 kDa et 127 acides aminés), est exprimée aussi dans le foie et les reins **(Wilson 1971)** Il est possible que ces deux protéines jouent des rôles physiologiques différents **(Thomson 1980)**. D'autres transporteurs cytosoliques font aussi l'objet d'études, telle la "Phospholipid Transfer Protein" (PLTP), 9 kDa, présente chez la majorité des mammifères et qui permettrait le transfert des PL entre les interfaces membranaires **(Thomson 1993**). Le "Stérol Carrier Protein-2" (SCP-2) (13 kDa) serait impliqué

dans le transport intracellulaire du cholestérol ainsi que dans son estérification **(Levy 2000)**. Finalement, l"Acyl-CoA Binding Protein" (10 kDa), distribuée de façon

ubiquitaire dans les organes, possède une affinité de liaison élevée pour les esters acyl-CoA à chaînes moyennes et longues **(Besnard 1996).**

c) Réestérification des Lipides :

Les produits lipolytiques transportés jusqu'à la membrane du RE y sont réesterifiés,c'est-à-dire qu'il y a synthèse de TG, PL et CE. La synthèse des TG peut s'effectuer selon deux mécanismes d'action. La première voie de synthèse est la voie du monoacylglycérol **(Hamilton 1999)**. Par l'action de l'enzyme monoacylglycerol acyltransferase, le MG en position sn-2 est tout d'abord acylé en diglycéride qui subit à son tour une acylation en 1G par l'action de la diacylglycerol acyltransferase **(Farquhar 1963 ; Naim 1988 ; Ahnen 1983)**.

La deuxième voie de synthèse des TG est appelée la voie de l'cx-glycérophosphate. Elle implique tout d'abord l'acylation du glycérol-3-phosphate par l'action de l'enzyme glycérophosphate acyltransférase, afin de former l'acide phosphatidique. Ce dernier est hydrolysé en diglycéride en présence de la phosphatidate phosphohydrolase, puis le diglycéride est converti en 1G. Cette deuxième voie s'active lorsque les MG ne sont pas disponibles ou lors du jeûne, car il a été démontré que durant l'absorption normale des lipides, la voie du monoacylglycérol est largement privilégiée (**Farquhar 1963 ; Almen 1983).**

C'est aussi à travers la voie du monoacylglycérol que de nombreuses molécules de lyso-PC absorbées sont réacétylées pour former le PC, impliquant l'enzyme lysophosphatidylcholine acyltransférase **(Naim 1988).** Une autre portion du lyso-PC absorbé peut être hydrolysée pour former le glycéro-3-phosphorylcholine. L'AG ainsi libéré peut être utilisé pour la synthèse de 1G et le glycéro-3-phosphorylcholine est transporté vers le foie pour utilisation **(Tobey 1985)**. Les deux enzymes impliquées dans la réestérification du cholestérol sont le cholestérol estérase et la "Acyl-CoA Cholesterol Acyl Transferase" (ACAT). La première facilite le déplacement des

lipides dans l'entérocyte en le dirigeant vers leur site fonctionnel intracellulaire et est possiblement impliquée dans la captation microvillositaire du cholestérol **(Naim**

1988). La deuxième catalyse la synthèse de CE à partir du cholestérol libre et de l'acyl CoA **(Schaffer 2002)**. Approximativement, 75% du cholestérol nouvellement absorbé est retrouvé dans les chylomicrons (CM) sous forme estérifiée **(Hofmann 1963).**

I.4.2. Métabolisme intra-entérocytaire des lipides :

Après leur absorption dans l'entérocyte, les AG libres et les 2-MG sont ré-estérifiés en triglycérides, principalement par la voie des mono-glycérides qui fait intervenir plusieurs enzymes agissant sous forme d'un complexe enzymatique **(Johnston, 1976, Manganaro et Kuksis, 1985, Rao et Johnston, 1966)**. Dans les conditions où l'apport de 2-MG est insuffisant, une seconde voie, celle de l'α-glycérophosphate devient prépondérante dans la synthèse des triglycérides. En ce qui concerne les phospholipides ils sont synthétisés par réacylation d'une molécule de lyso-phospholipide correspondant **(Nilsson, 1968, Sato, 1970, Scow *et al.,* 1967, Subbaiah *et al.,* 1970)** alors que certains lyso-phospholipides sont hydrolysés en AG et glycéro-3-phosphoryl-choline **(Ottolenghi, 1964**). Des phospholipides peuvent également être synthétisés à partir de deux molécules de lyso-phospholipide. Dans ces conditions de resynthèse il y a conservation de l'acide gras présent en position *sn*1 du glycérol des phospholipides **(Subbaiah et Ganguly, 1970).**

I.4.3. Métabolisme hépatique des lipides :

Le foie intervient dans la synthèse des acides gras (AG), triglycérides (TG), phospholipides (PL) et du cholestérol ainsi que dans la formation des lipoprotéines (les chylomicrons, VLDL, HDL, IDL et le LDL). Les lipides sont essentiellement constitués de triglycérides (**TG**). Ils sont hydrolysés dans la lumière intestinale, et après absorption dans les entérocytes, ils sont réestérifiés avec des apoprotéines B48 et A1 pour former des chylomicrons. Les chylomicrons formés dans l'entérocyte,

contenant environ 90% en masse de triglycérides d'origine alimentaire, passent via la lymphe par le canal thoracique dans la circulation générale. Au fur et à mesure de leur progression, ils vont être progressivement dégradés par une enzyme spécifique, la lipoprotéine lipase (**LPL**), localisée au niveau de l'endothélium vasculaire. L'apolipoprotéine CII des chylomicrons active cette enzyme. Les triglycérides transportés par les chylomicrons sont progressivement dégradés par la LPL entrainant la libération d'acides gras (non estérifiés) qui sont accumulés dans les cellules musculaires et les tissus adipeux **(Reddy JK, Rao MS., 2006).**

a.La lipogenèse hépatique :

La lipogenèse hépatique comprend toutes les étapes nécessaires à la synthèse d'acides gras jusqu'à leur estérification en TG. Cette dernière répond à deux impératifs dans la cellule ; d'une part fournir les AG nécessaires à la synthèse des lipides de structure et d'autre part mettre en réserve de l'énergie sous forme de TG. La synthèse des AGs est entièrement cytosolique alors que leur dégradation par la ß-oxydation est intra-mitochondriale. Toute biosynthèse comme la synthèse des lipides nécessite:

- De l'énergie apportée par l'ATP et du pouvoir réducteur, fourni sous forme de NADPH, H+ provenant essentiellement du fonctionnement de la voie des pentoses phosphates.
- D'un précurseur unique qui est l'acétyl-CoA. Ce dernier provient : De la ß-oxydation des acides gras (intra-mitochondriale) ; De l'oxydation du pyruvate (issue de la glycolyse) ; De la dégradation oxydative des acides aminés dits cétogènes :

(Tryptophane,Lysine,Méthionine,Phénylalanine,Thrionine,Valine,Leucine,Isoleucine)

.

L'acétyl-CoA, quelle que soit son origine, est formé dans la mitochondrie. Pour servir de précurseur dans le cytosol à la synthèse des acides gras, il doit être transporté de la matrice mitochondriale vers le cytosol. Seul le radical acétyle est transporté à travers la membrane interne par le système citrate.

b.Stockage des TGs:

Dans le foie, les TG nouvellement synthétisés sont soit stockés dans le cytoplasme sous forme de gouttelettes lipidiques (stéatose) soit incorporés dans des

particules de VLDL secrétées dans la circulation sanguine. Les gouttelettes lipidiques stockées dans le cytoplasme sont recouvertes par une enveloppe protéique les protégeant d'une dégradation par les lipases intra cytoplasmiques telles qu'ATGL (***A**dipose **t**riglyceride **l**ipase*), HSL (***H**ormone **s**ensitive **l**ipase*) et MGLL (***M**ono**gl**yceride **l**ipase*). Les protéines associées aux gouttelettes lipidiques constituent la famille PAT (***P**erilipin-**A**DRP-**T**IP47*) récemment renommée famille périlipine.

c.β-oxydation des acides gras :

Le catabolisme des AGs par β-oxydation se déroule dans la matrice mitochondriale, une première étape d'activation des AGs par le coenzyme A via l'acyl CoA synthetase est nécessaire pour permettre le transport des AGs à travers la membrane mitochondriale. Le transport des AG du cytosol vers la matrice mitochondriale se fait grâce à la carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1). Cette dernière est inhibée par le malonyl-CoA, produit intermédiaire de la lipogenèse ; ainsi dans un état nourri la β-oxydation est inhibée pour favoriser le stockage et la distribution des lipides.

Au cours de la β-oxydation, il y a synthèse d'ATP et d'acétyl-CoA, ce dernier est dirigé vers le cycle de Krebs pour fournir de substrat. Au cours du jeûne, l'essentiel de l'acétyl-CoA est transformé en corps cétoniques car la production dépasse les capacités d'utilisation par le cycle de Krebs. L'acétyl-CoA généré donne naissance à deux corps cétoniques : l'acétoacétate et le β-hydroxybutyrate. La

Cétogenèse au cours du jeûne permet l'apport énergétique au cerveau, aux muscles et au rein.

I.4.4. Les lipoprotéines :

Les lipoprotéines sont des complexes de protéines et de lipides, hydrosolubles, transporteurs des lipides dans la circulation **(André-Fouët, X., *et al.* 2004**).Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité selon leur comportement en

ultracentrifugation en cinq groupes. Ce sont des moins denses aux plus : -les chylomicrons, VLDL, HDL, IDL et le LDL.

a. Métabolisme les chylomicrons :

Les chylomicrons se forment à partir des lipides alimentaires (principalement les triglycérides mais aussi le cholestérol) dans l'anthérocyte. Ils passent dans le chyle (la lymphe) avant de gagner la circulation sanguine au niveau du canal thoracique. Les chylomicrons s'enrichissent d'abord en apo E (ligant du récepteur hépatique des remnants qui en sont issus) et en apo C-II (nécessaire à l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) en provenance des HDL (réservoir d'apo C). Ils adhérent à l'endothélium des capillaires dans les muscles, le myocarde et le tissu adipeux.

Leurs triglycérides sont hydrolysés par la LPL plasmatique, activée par l'apo C-II :

- En glycérol, qui gagne le foie où il sera phosphorylé en glycérol-3 phosphate (accepteur de groupements acyles ou substrat de la néoglucogenèse).
- Et en acides gras qui sont soit captés par les cellules (utilisés comme source d'énergie ou, après réestérification en triglycérides, comme réserve énergétique), soit liés à l'albumine et transportés vers le foie.

Les chylomicrons sont alors devenus des remnants, particules résiduelles appauvries en triglycérides et enrichies de façon relative en cholestérol. Les remnants échangent avec les HDL :

- Des lipides grâce à la CETP (cholestérol ester transfer protein), ils s'enrichissent de façon absolue, en esters de cholestérol et s'appauvrissent en triglycérides.
- Et des apolipoprotéines, ils restituent l'apo C et donnent l'apo A (l'apo A-I active la LCAT au sein des HDL). Les remnants sont captés dans le foie par endocytose grâce à des récepteurs spécifiques se liant à l'apo E (récepteurs LRP : LDL related receptor protein).

L'hydrolyse des triglycérides est achevée par le triglycéride lipase cellulaire, les acides gras sont réestérifiés en triglycérides qui sont incorporés dans les VLDL. Le cholestérol libéré est soit éliminé tel quel par la bile dans l'intestin, soit transformé en acides biliaires, soit incorporé dans les VLDL. Les chylomicrons transportent aussi les vitamines liposolubles au foie. A l'état physiologique, on ne détecte pas de chylomicrons dans le plasma des sujets à jeun (après 12 heures de jeûne).

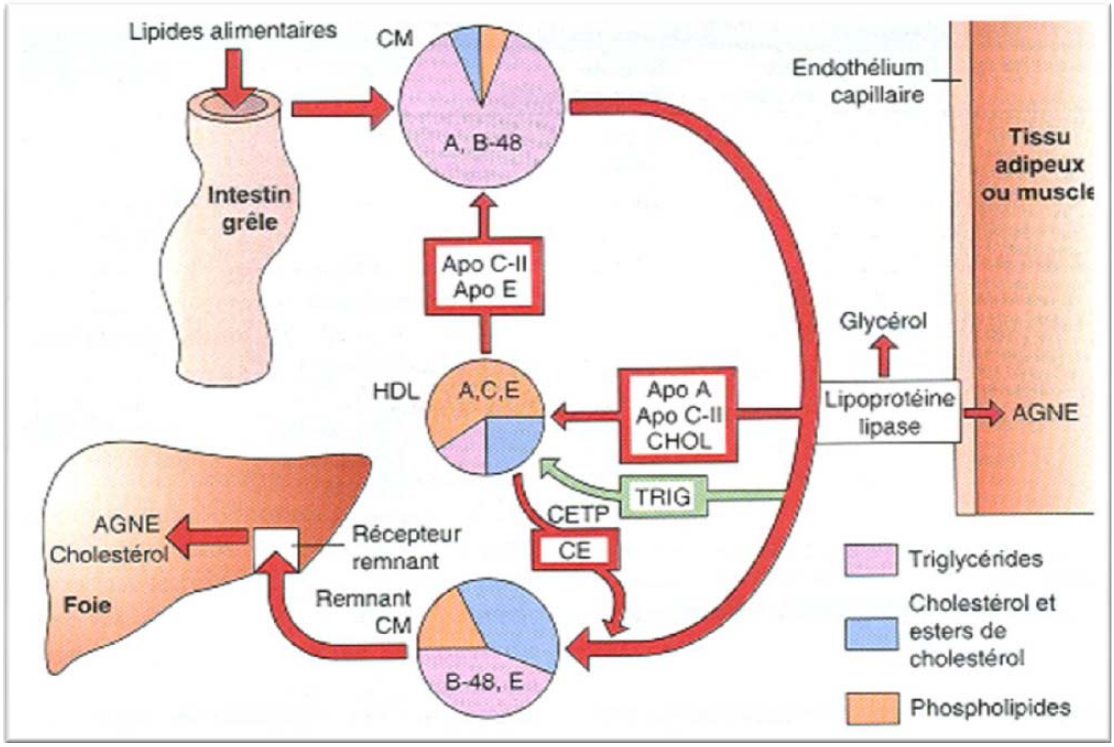


Figure n° 01 : Métabolisme des chylomicrons

b. Métabolisme des VLDL :

La synthèse des VLDL **(Figure 02)** est réalisée de façon continue par les cellules hépatiques permettant la sécrétion permanente des triglycérides de synthèse endogène (synthèse de novo ou par réestérification des acides gras libres). Naturellement cette. synthèse augmente considérablement après les repas. La dégradation plasmatique des VLDL est identique à celle des chylomicrons.

Elles s'enrichissent d'abord en apo E (ligant du récepteur hépatique des LDL qui en sont issus) et en apo C-II (nécessaire à l'activité de la lipoprotéine lipase LPL) en provenance des HDL.

Les VLDL adhérent à l'endothélium des capillaires dans les muscles, le myocarde et le tissu adipeux. Leurs triglycérides sont hydrolysés par la LPL plasmatique, activée par l'apo C-II en glycérol qui gagne le foie et en acides gras qui sont captés par les cellules. La LCAT plasmatique estérifie le cholestérol en ester de cholestérol. Les restes de VLDL, lipoprotéines plus denses, les intermediates IDL, sont des particules résiduelles appauvries en triglycérides et enrichies de façon relative en cholestérol. Une grande quantité des IDL formées est internalisée et dégradée dans le foie via les récepteurs B/E (récepteur LDL) assurant la reconnaissance des apo E et apo B-100. Une quantité plus faible de particules IDL est dégradée dans la circulation par la lipase hépatique (LH ou triglycéride lipase hépatique) dont la structure est homologue de celle des LPL mais qui est exclusivement synthétisée par les cellules hépatiques.

La LH permet la transformation des IDL en LDL. A l'état physiologique, il n'y a très peu d'IDL dans la circulation en raison de leur captation rapide ou de leur conversion en LDL.

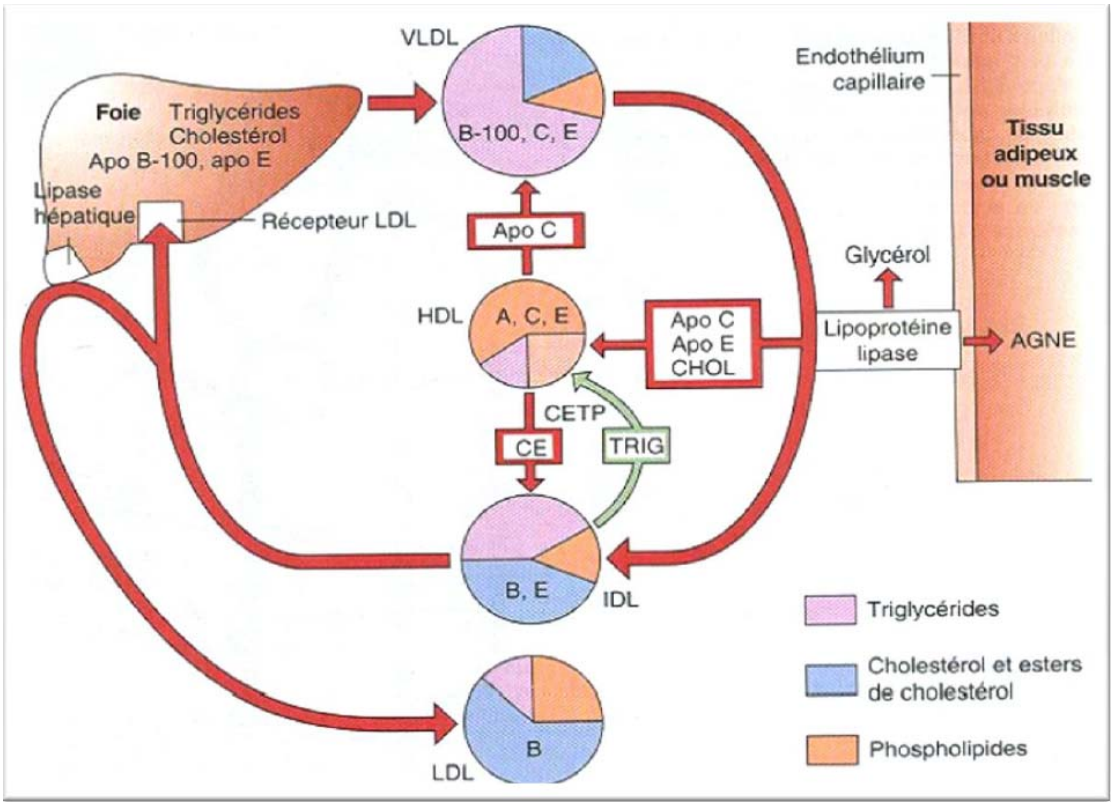


Figure n °02 : métabolisme des VLDL

c. Métabolisme des LDL :

Les LDL sont les principaux transporteurs de cholestérol, principalement sous sa forme estérifiée du foie vers les cellules périphériques. Leur reconnaissance par leurs apo B100 se fait au niveau des récepteurs LDL. Cette captation bien que principalement hépatique, a lieu aussi dans toutes les cellules de l'organisme **(Figure 03)**. La reconnaissance est suivie par l'internalisation et la dégradation lysosomale, avec libération de cholestérol libre. Les récepteurs LDL sont saturables et soumis à un contrôle négatif sous l'effet de l'augmentation du cholestérol intracellulaire. Lorsque les LDL sont oxydées au cours de leur transport plasmatique, elles ne peuvent plus être reconnues par les récepteurs B/E. Elles sont alors captées par des macrophages par l'intermédiaire de récepteurs scavengers (éboueurs). La captation des LDL oxydées par les macrophages au niveau de la paroi artérielle est un événement important dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Quand les macrophages sont surchargés en esters de cholestérol, ils se transforment en « cellules spumeuses »

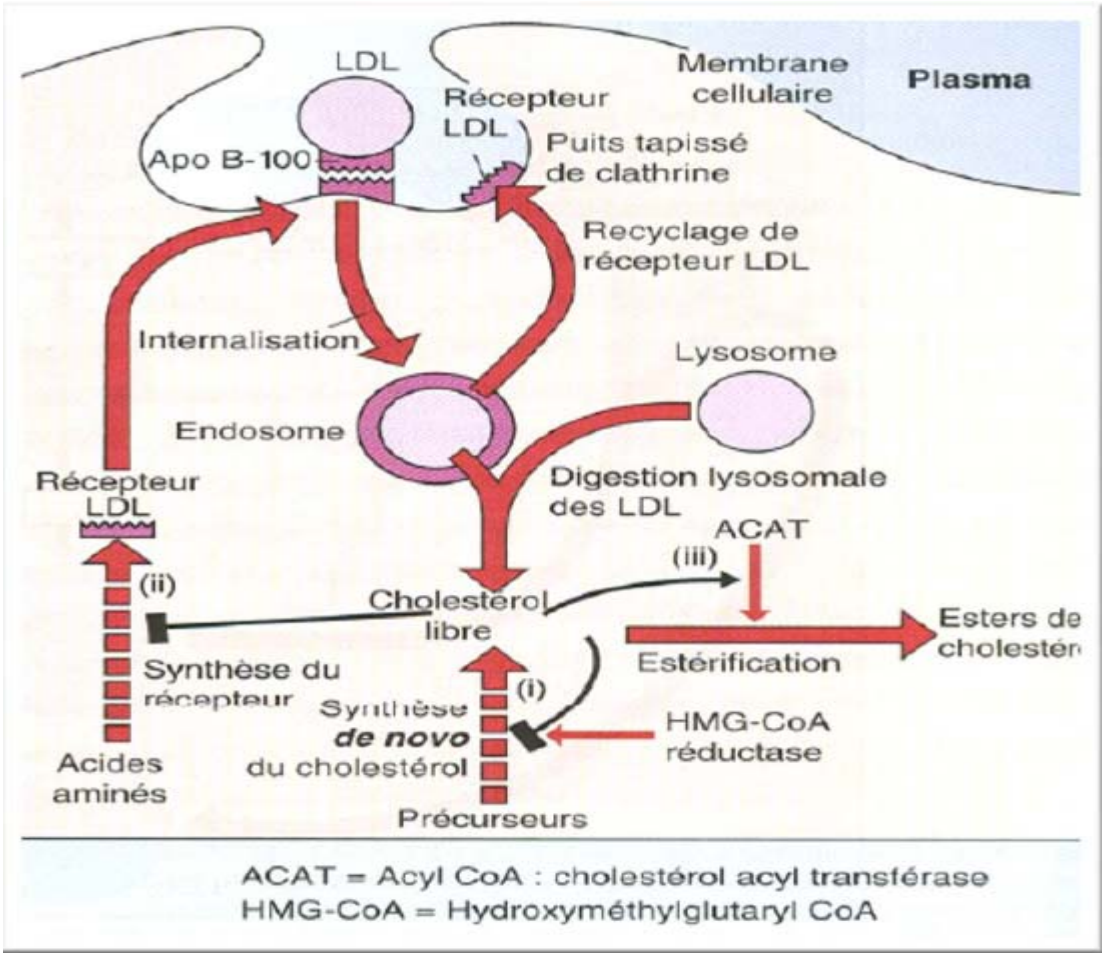


Figure n °03 : Métabolisme des LDL

e... Métabolisme des HDL :

Les HDL assurent le transport reverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie **(figure 04)**. Elles sont synthétisées dans le foie et à moindre degré dans l'intestin sous forme de précurseurs « HDL naissantes » comprenant des phospholipides, du cholestérol, de l'apo A (apo A-I en particulier), de l'apo E et de l'apo C (apo C-II en particulier). En outre, elles sont pourvues de façon constitutive de la LCAT. Les HDL naissantes sont de forme discoïdale ; dans la circulation elles échangent avec les chylomicrons et les VLDL des apolipoprotéines : elles donnent à ces lipoprotéines des apo C et apo E et reçoivent des apo A. Elles s'enrichissent en molécules de cholestérol qu'elles soustraient aux cellules périphériques et aulipoprotéines chylomicrons et les VLDL.

La Lécithine Cholestérol Acyl-Transférase (LCAT) estérifie le cholestérol qui migre au centre des HDL discoïdales les transformant en HDL3 sphériques. Les HDL3 à leur tour sont capables de capter des molécules de cholestérol membranaire et après nouvelle action de la LCAT se transforment en édifices de plus en plus riches en esters de cholestérol. Les HDL2 ainsi obtenues ont une densité plus légère et un diamètre plus grand que les HDL3. Les esters de cholestérol sont transférés des HDL2 aux différentes particules résiduelles, en échange de triglycérides, par action de la CETP. Les HDL2 enrichies en triglycérides, sont reconverties en HDL3 sous l'action hydrolysant du triglycéride lipase hépatique, localisée au niveau de l'endothélium des capillaires hépatiques. Quelques particules HDL2 sont captées par le foie, par l'intermédiaire de récepteurs qui reconnaissent l'apo A-I présente dans la structure des HDL. Le cholestérol ainsi retourné au foie est éliminé dans la bile ou dégradé en acides biliaires.

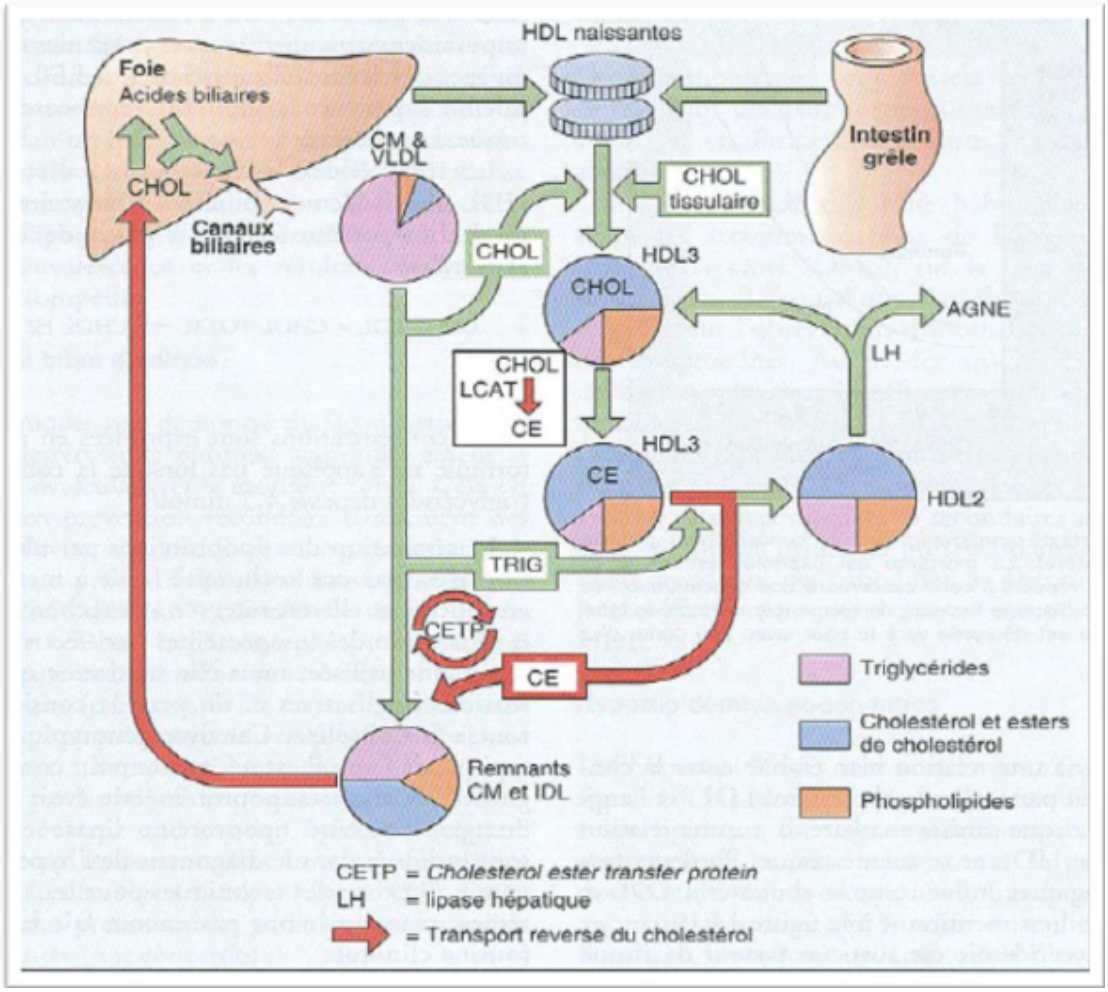


Figure n °04 : Métabolisme des HDL

CHAPITRE II

Chapitre II : Liens Pathologiques avec le métabolisme des lipides

II.1. Généralités :

Une maladie métabolique est un terme générique qui désigne un processus métabolique anormal. Il peut être congénital, en raison d'une anomalie enzymatique héréditaire, ou acquis, en raison d'un dysfonctionnement d'un organe endocrinien ou l'échec de la fonction d'un organe métabolique important comme le foie. Les maladies liées aux dysfonctionnements du métabolisme des lipides sont d'une complexité accrue liée aux multiples étapes impliquant l'apport, la production, ou la transformation des lipides.

Parmi les causes primitives, ils se trouvent les hypocholestérolémies génétiques qui comprennent actuellement trois pathologies distinctes : l'abétalipoprotéinémie (AB), l'hypobétalipoprotéinémie (HB) et la rétention de chylomicron (RCM) ou maladie d'Anderson. Ces maladies représentent un groupe de maladies rares qui ont permis de progresser dans la compréhension de la physiologie de l'absorption intestinale lipidique**. (Peretti ., N.2012)**

On distingue d'autre part les pathologies a causes dites secondaires, c'est-a-dire qu'elles sont la conséquence d'un dysfonctionnement affectant le processus métabolique des lipides affectant la digestion comme les insuffisances pancréatiques ou certaines maladies hépatiques, ou bien altérant l'absorption intestinale comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. L'expansion de ces maladies est alimentée par des phénomènes d'urbanisation rapide, des modes de vies défavorables et stressantes. La mauvaise alimentation et la sédentarité peuvent se traduire au niveau individuel par une augmentation de la tension artérielle, de la glycémie, de la lipidémie et l'obésité**. (GDB .,2015)**

Plusieurs facteurs de risque s'intègrent avec les dysfonctionnements au niveau de métabolisme lipidiques et résultant à des pathologies dites « non transmissibles » chronique. Les principaux types de maladies non transmissibles liées aux lipides sont les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'obésité.

Le tabagisme, la sédentarité, la mauvaise alimentation et l'usage nocif de l'alcool sont tous des comportements qui augmentent le risque de maladies non transmissibles, mais ils peuvent être modifiés. Les facteurs de l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie et le surpoids contribuent et augmentent le risque de maladies non transmissibles.

II.2. Obésité, métabolisme lipidique et liens avec le syndrome métabolique :

Le syndrome métabolique regroupe dans sa définition la présence de plusieurs anomalies métaboliques associées (obésité abdominale, hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas, intolérance au glucose ou diabète de type 2, hypertension). Cette entité est relativement fréquente avec une prévalence qui augmente avec l'âge des individus. Le syndrome métabolique prédispose à la fois à la survenue d'un diabète de type 2 et de complications cardiovasculaires. Sa prévention repose sur une prise en charge précoce de la sédentarité et du surpoids **(Fabrice et *al.*, 2012)**. L'obésité représente le facteur important dans l'étiologie du syndrome métabolique, contribuant à l'hyperglycémie, l'hypertension et l'hypercholestérolémie. Les troubles du métabolisme des lipides sont, quant à eux, à l'origine de l'accumulation de graisse viscérale associée à un excès d'acides gras libres provenant d'une lipolyse élevée dans le tissu adipeux **(Junquero et *al.*, 2005)**.

La recapture et le stockage d'acides gras libres au niveau hépatique entretient l'évolution du syndrome métabolique en favorisant la résistance périphérique à l'insuline, la production de VLDL et la néoglucogenèse. Ces perturbations du métabolisme des acides gras provoquent également un dysfonctionnement endothélial à l'origine du processus d'athérogenèse. Au-delà de ses rôles de stockage de lipides neutres et de source d'acides gras, le tissu adipeux est un organe endocrine et paracrine qui secrète de nombreuses protéines, les adipokines (TNFα, IL6, adiponectine, leptine…), qui jouent un rôle majeur dans l'homéostasie énergétique et l'inflammation vasculaire, et constituent probablement le lien moléculaire entre obésité et syndrome métabolique : un tel lien pourrait être à l'origine de nouvelles cibles thérapeutiques **(Junquero et *al.*, 2005)**.

II.3. Le stress oxydatif dans le syndrome métabolique :

Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre oxydants (radicaux libres) et antioxydants en faveur des radicaux libres entraînant des dommages cellulaires. Dans l'organisme, une partie de l'oxygène moléculaire peut capter de manière univalente et séquentielle un électron conduisant alors la formation de l'anion superoxyde (O_2^-), le chef de file des espèces oxygénées réactives (ROS). Il arrive que dans certaines situations particulières, comme par exemple dans des cas d'infection, d'inflammation ou de blessures, ou en réponse à certains stimuli exogènes ou endogènes, les quantités produites d'O_2^- soient supérieures à la capacité antioxydante de la cellule (**Di Virgilio., 2004**). Il en résulte un déséquilibre entre oxydants et antioxydants, on parle alors de stress oxydant.

II.3.1. Le stress oxydant et les maladies métaboliques :

II.3.1.1 Le stress oxydant et la résistance à l'insuline :

Des études réalisées dans les années 70 sur des adipocytes isolés ont démontré que le peroxyde d'hydrogène était capable de mimer l'effet de l'insuline : inhibition de la lipolyse, activation du transport du glucose et de son oxydation **(Czech *et al.*, 1974 ; Lawrence *et al.*, 1978 ; May *et al.*, 1979)**.L'effet du peroxyde d'hydrogène s'exerce sur la voie de la signalisation de l'insuline, en activant la phosphorylation de son récepteur **(Heffetz *et al.*, 1992)**. L'activation de la voie de signalisation de l'insuline nécessiterait une étape oxydative qui favoriserait l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline et le déclenchement de la cascade de signalisation. Cependant, un excès de stress oxydant ou une exposition prolongée aux espèces réactives de l'oxygène, conduit à une altération du statut redox et à une perturbation de la réponse à l'insuline.

II .3.1.2. Le stress oxydant et l'obésité :

Plusieurs évidences scientifiques ont mis un lien étroit entre l'obésité et l'augmentation du niveau de stress oxydant circulant, mais également entre le simple surpoids et l'augmentation de la production de molécules pro-oxydantes **(Pou *et al.* 2007).**Ainsi, les taux d'isoprostanes, métabolites de la peroxydation lipidique, et de myeloperoxydase, enzyme pro-oxydante, augmentent parallèlement avec l'indice de masse corporelle **(Pou *et al.*, 2007)**. Ces résultats suggèrent que le tissu adipeux est capable de produire des ROS.

En effet, les NADPH oxydases (enzymes pro- oxydantes) sont présentes sur la membrane des adipocytes, et produisent des espèces réactives de l'oxygène qui peuvent être responsables de l'oxydation des lipides constituant les membranes, notamment des acides gras polyinsaturés. Cette augmentation de la production d'ROS peut en outre s'accompagner d'une diminution des défenses antioxydantes représentées par des enzymes telles que : Cu,Zn-SOD (Cuivre, Zinc- Superoxyde dismutase), GPx (Gluthation peroxydase), et catalases **(Furukawa *et al.*, 2004).**

En plus, certaines adipokines sécrétées par le tissu adipeux peuvent initier une production d'ROS. Ainsi, la leptine est susceptible d'augmenter le niveau de stress oxydant vasculaire en induisant, via l'activation de la protéine kinase A, la production d'anion superoxyde mitochondrial. Chez le rat, l'administration de leptine diminue les activités de PON1 (paraxonase-1) et de PAF-AH (platelet activating factor-acetylhydrolase), enzymes antioxydantes contenues dans les lipoprotéines.

Bien que le surpoids et l'obésité soient souvent associés à une perturbation du métabolisme et principalement à une modification du profil lipidique, ils jouent également un rôle important dans l'intensification du phénomène oxydant. Différentes études ont permis de

mettre en évidence un lien existant entre certaines pathologies métaboliques et le stress oxydant **(Matsuzawa-Nagata *et al.*, 2008).**

II.4. Impact métabolique de consommation des lipides oxydée et la balance oxydant/antioxydant :

Le stress oxydant qui touche la structure lipidique peut être quantifiépar différents produits finaux issus de l'oxydation des acides gras. Le dialdéhyde malonique (MDA) et les 4- hydroxyalkénals 4-HHE (4-hydroxy-hexénal) et 4-HNE (4-hydroxy-nonénal) sont les principaux marqueurs **(Guichardant, Bacot *et al.*, 2006 ; Guichardant et Lagarde 2009)**. D'un point de vue biologique, les 4-HHE et 4-HNE sont susceptibles d'exercer différents effets plus ou moins délétères. Ces alkénals sont des réactifs fortement électrophiles, pouvant réagir facilement avec les groupes neutrophiles des protéines **(Uchida, Szweda *et al.*, 1993; Yoritaka, Hattori *et al.*, 1996)**, les acides nucléiques **(Chung, Nath *et al.*, 2000)**, les lipides **(Guichardant, Taibi-Tronche *et al.*, 1998)** ou avec les thiols de faible poids moléculaire (ex. : le glutathion, GSH).

Sur différents types de cellules en culture et selon les concentrations de 4-HNE utilisées, des activités prolifératives ou anti-prolifératives sont notées, ainsi que pro- ou anti-apoptotiques, c'est à dire favorisant ou au contraire ralentissant la mort programmée des cellules, ont été observées **(Cheng, Singhal *et al.*, 2001; Awasthi, Sharma *et al.*, 2003; Leonarduzzi, Robbesyn *et al.*, 2004; Pizzimenti, Menegatti *et al.*, 2009)**. De plus, le 4-HNE exerce un effet pro-oxydant in vitro **(Uchida, Shiraishi *et al.*, 1999; Kondo, Oya-Ito *et al.*, 2001)**, laissant entrevoir qu'il puisse contribuer in vivo à entretenir un « cercle vicieux » du stress oxydant et de ses effets métaboliques néfastes.

En particulier, le 4-HNE serait un médiateur important entre le stress oxydant et l'inflammation dans les cellules adipeuses **(Zarrouki, Soares *et al.* 2007)**. D'après d'autres travaux in vitro, le 4-HHE issu de la peroxydation des AGPI n-3 serait lui aussi impliqué dans

l'activation des voies cellulaires ayant été décrites in vivo comme générant une inflammation à bas-bruit de l'organisme en situation de stress oxydant **(Lee, Je*et al.*2004)**.

In vivo chez l'homme, le taux de 4-HNE dans le sang, les muscles et les cellules adipeuses est plus élevé chez les sujets obèses que chez les sujets sains. Le 4-HNE peut altérer la fonction des protéines qui jouent un rôle important dans l'anabolisme des lipides et la suppression de l'inflammation dans le tissu adipeux **(Russell, Gastaldi *et al.*, 2003; Grimsrud, Picklo *et al.*, 2007; Zarrouki, Soares *et al.*, 2007)**. De plus, une relation commence à être suggérée entre les 4-hydroxyalkénals et l'apparition du syndrome métabolique par leur effet sur une altération de la signalisation de l'insuline in vitro **(Pillon, Zarrouki *et al.*, 2009; Pillon, Soulere *et al.*, 2010)**.

Les produits primaires de l'oxydation des AGPI alimentaires, les hydroperoxydes, sont des composés très toxiques lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse. Des évidences scientifiques laissaient penser que les hydroperoxydes alimentaires ne passaient pas la barrière intestinale et étaient éliminés dans les fèces. Cependant, les travaux plus récents font apparaître que les composés peroxydés apportés par le bol alimentaire peuvent s'accumuler dans le lumen intestinal et contribuer au développement de désordres intestinaux chroniques ou de pathologies tels que des cancers **(Kanazawa et Ashida 1998; Kanazawa et Ashida 1998; Kanazawa, Sawa *et al*,. 2002)**.

Chez l'homme adulte, la consommation d'un repas comportant des triglycérides incluant des AGPI oxydés hydroxylés aboutit à la présence de ces acides gras hydroxylés dans les chylomicrons, lipoprotéines circulant dans le sang et transportant les triglycérides d'origine alimentaire dans les heures suivant le repas **(Wilson, Lyall *et al.*, 2002)**. Du point de vue de produits secondaires d'oxydation, lorsque des alhéhydes issus de l'oxydation de l'acide linoléique sont consommés par des rats, on observe une lente absorption intestinale et une accumulation dans le foie de différents produits d'oxydation dont le 4-HNE **(Kanazawa *et* Ashida 1998; Kanazawa *et* Ashida 1998)**.

D'une façon générale, l'administration à des animaux, la plupart du temps des rats, de régimes alimentaires à base d'huiles oxydées provoque le développement de pathologies variées telles que des atteintes cellulaires de différents organes, une augmentation du poids des reins et du foie, une modification de la composition en acides gras des tissus adipeux.l'administration de vitamine E peut dans certains cas , contrecarrer ces effets **(Chiang, Shaw et *al* .2011)**

II.5. Les huiles de friture et Protection antioxydante

Les huiles et les graisses alimentaires sont préparées à partir de graines ou de fruits Oléagineux, germes ou pépins de production végétale diverse et de tissus adipeux d'animaux terrestres ou marins. L'huile de friture est une huile végétale et animale utilisée pour faire frire des aliments à des températures élevées dans l'industrie alimentaire, les restaurants / établissements de restauration et les maisons. Parmi les caractéristiques dépendant des acides gras contenus dans les lipides, nous citons les huiles riches en acides gras saturés et en acide oléique telles que l'huile d'olive avec respectivement 14% et 81%, Les huiles riches en acides gras polyinsaturés telles que l'huile de soja avec 58% dont 50 à 60% d'acide linoléique, 20 à 30% d'acide oléique et 5 à 9% d'acide linoléique. Les huiles intermédiaires telles qu'huile de colza avec 33% d'acides gras polyinsaturés, 60% d'acide oléique et 7% d'acides gras satures **(Charles A. *et al.*,1997).**

Lors de la friture, les AG présents dans l'huile, en particulier les AG insaturés subiront une dégradation oxydative sous l'effet de la chaleur. Cette dégradation mènera à la formation de produits nocifs pour la santé, tels que des radicaux libres, des aldéhydes, des alcools et des peroxydes. La plupart des huiles végétales contiennent, des concentrations importantes en acides gras monoinsaturés et polyinsaturés et sont habituellement liquides à température ambiante ; Lorsque les huiles sont chauffées, celles-ci subissent des dégradations plus ou moins importantes que les huiles riches en acides gras mono-insaturés **(Cheng et Li, 2007).**

Les cycles successifs de chauffage et de refroidissement auxquels sont soumis les corps gras lors de leur utilisation en friture provoquent de nombreuses transformations en particulier sur les AG insaturés. Ces transformations résultent de réactions complexes : oxydation, polymérisation, hydrolyse, cyclisation et pyrolyse **(AUGUSTIN et BERRY, 1983 ; QUILES et *al.*, 2002 ; KALOGIANNI et *al.*, 2009)**. Les produits de dégradation des huiles sont généralement des composés volatils et non volatils. La fraction volatile est essentiellement constituée d'aldéhydes saturés et insaturés, cétones, alcools, AG courts, esters. La quasi-totalité de ces produits est entraînée par le dégagement de La vapeur qui accompagne toute friture. Les produits non volatils de PM élevé (polymères, acides oxydés, monomères cycliques) restent dans l'huile, et donc une partie peut être absorbée par l'aliment **(ALLAM et EL-SAYED, 2004 ; NAVAS et *al.*, 2007).**

Le rancissement oxydatif des acides gras est un phénomène chimique, spontané, évolutif, irréversible et altératif. Il peut entraîner deux conséquences majeures, comme, La dégradation des qualités nutritionnelles, sensorielles et physiques des aliments d'une part. et de l'autre part, Le développement de plusieurs pathologies, telles que des désordres intestinaux chroniques, l'artériosclérose, l'athérogenèse, les maladies neurodégénératives et divers types de cancer, si les produits issus de l'oxydation sont consommés pendant longtemps **(Jessup *et al.*, 2004; Guillén et Goicoechea, 2008)**.

Plusieurs facteurs vont intervenir pour favoriser ou au contraire freiner les réactions d'oxydation de l'huile. Les conditions du stockage telles que la chaleur et la lumière vont bien sûr augmenter la vitesse d'auto-oxydation. Mais celle-ci dépend en premier lieu de la composition en acides gras de l'huile, en particulier en AGPI, et de sa composition en composés mineurs pro-oxydants tels que des traces d'ions métalliques ou de pigments comme les chlorophylles.

Au contraire, l'oxydation est réduite en présence de tocophérols ou autres composés phénoliques antioxydants. Ainsi, les huiles végétales naturellement riches en tocophérols et

les huiles peu ou pas raffinées telles que l'huile d'olive riche en divers composés phénoliques, sont naturellement protégées par les antioxydants endogènes.

La vitesse d'oxydation dépend également de la qualité initiale de l'huile, en particulier de sa concentration en hydroperoxydes, qui réduira d'autant plus le temps d'induction qu'elle est élevée, les hydroperoxydes exerçant alors une fonction d'initiateurs de radicaux, surtout s'ils sont en contact avec des ions métalliques.

Il est possible d'intervenir pour retarder ou ralentir le processus de dégradation de l'huile pendant le stockage. Une première voie consiste à supprimer tous les facteurs favorables à l'initiation ou à la propagation, c'est-à-dire l'oxygène, l'élévation de température, l'action de la lumière ou la concentration en catalyseurs (métaux, pigments, enzymes)

Il est aussi possible d'apporter d'avantage d'antioxydants dans l'alimentation à base de lipides pour contrarier à leurs effets délétères. Les antioxydants peuvent être classés en deux groupes selon leur mode d'action :

-Les antioxydants primaires, également appelés antiradicalaires, sont des molécules capables de bloquer les radicaux lipidiques L°, LO° et LOO° par transfert d'un H° :

$$LOO^{\circ} + AOH \rightarrow LOOH + AO^{\circ}$$

L'antioxydant devient alors lui-même porteur d'un radical, mais à la différence des radicaux lipidiques, il est peu réactif, ce qui stoppe la propagation radicalaire. Ce groupe d'antiradicalaires est constitué presque exclusivement de composés phénoliques en raison de la grande stabilité apportée par leur cycle aromatique. On trouvera ainsi dans ce groupe les additifs antioxydants, BHA, BHT, TBHQ, gallates, mais aussi les tocophérols (vitamine E) et les polyphénols végétaux (flavonoïdes, acides phénoliques, diterpénoïdes) **(Berset, 2006).**

Les antioxydants secondaires agissent par des mécanismes indirects tels que la chélation des ions métalliques ou la réduction d'oxygène. On les appelle aussi antioxydants préventifs

car ils viennent compléter les moyens de prévention de l'oxydation, ou encore synergistes car ils sont souvent employés en combinaison avec les antiradicalaires dont ils renforcent l'action.

Les agents chélateurs de métaux les plus couramment utilisés sont l'EDTA et l'acide citrique. Certains polyphénols végétaux possèdent également cette capacité grâce à leurs groupements *ortho*-diphénoliques. C'est le cas par exemple de la quercétine, des catéchines et de l'acide carnosique. Parmi les réducteurs d'oxygène, citons principalement les acides ascorbiques (vitamine C) et érythorbique. On peut également mentionner le bêta-carotène et le lycopène qui sont des désactivateurs de l'oxygène singulet, forme active de l'oxygène en photooxydation**.(Cuvelier et *al* .,2012)**

La plupart des huiles alimentaires raffinées restent naturellement riches en antioxydants naturels que sont les tocophérols (ou vitamine E) et/ou les tocotriénols. Certaines huiles, comme l'huile d'olive, contiennent d'autres composés phénoliques, comme le tyrosol, l'hydroxytyrosol, l'oleuropéine ou quelques acides phénoliques, qui contribuent à sa stabilisation au cours de la conservation. **.(Cuvelier et *al* .,2012).**

CHAPITRE III

Objectif de travail :

Ce travail a pour objectif d'investiguer les effets de la consommation des huiles de friture oxydées thermiquement et de voir l'effet d'apport de la vitamine C sur l'évolution du poids corporel, le profil lipidique et les marqueurs du stress oxydatifs chez les rats Wistar.

III. Matériel et Méthode :

III.1 Matériel non biologique :

a. Les facteurs d'étude :

- ✓ Huile de tournesol oxydée
- ✓ Vitamine C

b. Appareillages de laboratoire :

Les appareils utilisés sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Matériels non biologiques utilisés.

Une balance à précision	Une sonde de gavage
Des bandelettes pour mesure de la glycémie	Les ependourfs , les tubes EDTA
Les seringues	Micropipettes
Microplaque	Verreries
Sonicateur	Vortex

III.2 Matériels Animal :

III.2.1 Animaux et conditions d'élevage :

Dans notre étude, nous avons utilisé dix-huit rats (18) mâles de type Wistar à l'âge adulte ayant un poids variant entre110 et 200 g et provenant de l'institut Pasteur d'Alger. Leur élevage a <été effectué au niveau de l'animalerie de faculté de sciences de la nature et de vie département de biologie à l'université de Yahia Fares. Les rats sont soumis une semaine

d'adaptation dans différentes cages à des conditions de température environnante et avec un cycle de lumière et d'obscurité de 12h/12h. L'accès été libre à l'aliment de bouchon et l'eau.

La litière utilisée est la sciure renouvelée trois fois par semaine pour assurer le bon état hygiénique des animaux.



Figure n°5 : photographie originale de la distribution des rats dans les cages.

III.2.2 Régime alimentaire :

Après la phase d'adaptation, les rats sont subdivisés en 3 lots de 6 individus par cage **(**Chaque cage est marquée d'un numéro de lot qui lui correspond), et soumis un traitement hyperlipidique (HFD) et gardés dans des mêmes conditions pendant 21jours. **(Tableau n°1)**.

L'aliment hyper lipidique HFD été préparé et supplémenté par une huile végétale oxydée thermiquement. L'huile utilisé été l'huile de la tournesol ; « ***Helianthusannuslinnaeus*** », qui est une plante qui appartient à la famille des **Astéracés(Karles King1992).**la plante est annuelle, phototropique et peut atteindre une hauteur de 1 à 3 m **(Kartika, 2005).**le cœur de la fleur contient , à maturité, des milliers de petites graines riches en huile et qui sont destinées essentiellement à l'alimentation humaine **(Mohtadji-lamballais , 1989 ;Battais et al., 2006).**

III.2.3 Procédure de la préparation de l'huile de tournesol oxydée :

L'huile de tournesol a été chauffée à 150° C dans un pot en acier inoxydable par intermittence pendant cinq cycles chaque cycle ayant duré 20 minutes, on a laissé refroidir l'huile pendant cinq heures après chaque cycle pour obtenir de l'huile de tournesol thermiquement oxydée.

Tableau n°2 : Les Composants de l'alimentation riche en HFD.

Les ingrédients	***g/kg***
-*l'aliment de bouchon*	418
-*Graisse*	290
-*Casein*	250
--*Poudre de levure*	1
-*Chloride de sodium*	1
-Huile de tournesol oxydé (5 fois)	40

III.2.4 Traitement des Animaux :

Les rats sont attribués aux lots expérimentaux comme suit :

- **Contrôle (Lot (1), 6 Rats) :** a obtenus un accès libre à l'aliment de bouchon et l'eau sans aucun traitement.
- **Lot (2) : (6 Rats) Témoin Positif (Traité) :** a obtenus un accès à l'eau et à une alimentation à forte teneur en gras (**HFD**).
- **Lot(3) : (6 Rats) :** a obtenus un accès à une alimentation à forte teneur en gras (**HFD**) + **Vit C.**

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




Figure n° 06 : Photo originale de l'identification et de la pesée

III.2.5 Méthode de gavage :

1. D'abord il faut bien fixer le rat entre les mains.
2. La seringue est remplie avec une quantité appropriée de la solution à injecter (47 mg de la vitamine C dissoudre dans 1 ml de NaCl (0.9%)).
3. Le rat est retenu verticalement. Il est important que le cou soit étendu pour faciliter le passage de la sonde de gavage.
4. La pointe de la sonde est placée dans la bouche.
5. La pointe de le sonde est glissée vers le bas arrière de la bouche par un seul mouvement ce qui facilite le passage dans l'estomac.

Toute résistance de l'animal indique un mauvais placement de la sonde.

Dans le gavage on a utilisé une sonde gastrique orale. Ils sont privés de nourriture 24 heures avant l'essai. Aucune nourriture ou d'eau n'a donnée jusqu'à 2 h après traitement.



Figure n °07 : Photo originale de la méthode de gavage

III.2.6 Prélèvements des échantillons :

A la fin de la période expérimentale les 3 lots de rats sont sacrifiés par décapitation. Au moment du la sacrifice, le sang est collecté sur des tubes hépariné et des tubes EDTA.



Figure n° 08 : Photo originale de la collecte du sang

Ces tubes vont subir une centrifugation 3000 tours/min pendant 15 min, puis on récupère le sérum résultant. Les échantillons obtenus ont stocké au congélateur, à (-20C°) pour le dosage des paramètres biochimiques, hépatiques et enzymatiques (Cholestérol, Triglycérides, Transaminases, TBARS ...).



Figure n° 09 : Photo originale de la méthode de centrifugation

III.3 Analyses biochimiques :

III.3.1 Mesure de la glycémie :

Principe :

Le dosage du glucose sanguin a été effectué par un glucomètre qui utilise des bandelettes réactives. Ces dernières sont destinées à un usage diagnostic *in vitro* pour le test de la glycémie. Elles sont conçues pour mesurer le glucose dans le sang total capillaire. La bandelette réactive contient de la glucose-oxydase, une enzyme qui oxyde le glucose dans le sang et qui produit de l'acide D-gluconique et du peroxyde d'hydrogène.

Mode opératoire :

Le lecteur se met en marche automatiquement par simple insertion de la bandelette réactive Accu-Check (dans le sens des flèches et jusqu'à la butée). Le symbole d'une goutte clignote, déposer la goutte de sang sur la zone de dépôt orange de la bandelette. La mesure est

Terminée au bout de 5 secondes environ, et le résultat apparaît à l'écran, la glycémie est donnée en g/L.

III.3.2. Profil Lipidique :

III.3.2.1 Dosage des Triglycérides : Selon la fiche technique diasys

Test enzymatique photométrique par utilisation de glycérol-3- phosphate-oxydase (GPO).

Principe :

Détermination des triglycérides par hydrolyse enzymatique à l'aide de la lipoprotéine lipase. La réaction utilise comme indicateur la quinone-imine, issue de l'action catalytique de la peroxydase sur un mélange de peroxyde d'hydrogène, de 4-aminoantipyrine et de 4-chlorophénol.

Triglycérides $\xrightarrow{LPL}$ Glycérol + Acidesgras

Glycérol + ATP $\xrightarrow{GK}$ Glycérol-3-phosphate + ADP

Glycérol-3-phosphate + O2 $\xrightarrow{GPO}$ Dihydroxyacétone-phosphate + H2O2 H2O2 + Aminoantipyrine + 4-chlorophénol $\xrightarrow{POD}$ Quinone-imine + HCl + 4 H2O.

Mode Opératoire :

	blanc	**Échantillon/Standard**
Blanc Échantillon/ Standard	**-**	**10 µL**
Eau distillé	**10 µL**	**-**
Réactif	**1000 µL**	**1000 µL**
Mélanger, incuber 10 min. entre +20 °C et +25 °C ou 5 min. à +37 °C. Lire l'absorbance contre le blanc réactif dans un délai de 60 min.		

Calcule :

Triglycérides [g/L]= [A Échantillon / (A Std/ Cal)] x Conc. Std / Cal [g/L]

III.3.2.2 Dosage du cholestérol total : Selon la fiche technique Diasys

Test colorimétrique enzymatique « CHOD-PAP ».

Principe :

Détermination du cholestérol après l'hydrolyse enzymatique et l'oxydation. L'indicateur colorimétrique est la quinone imine résultant de l'action de la peroxydase sur la 4-aminoantipyrine, en présence de phénol et de peroxyde d'hydrogène (Réaction de Trinder).

Ester de cholestérol + H2O $\xrightarrow{CHE}$ Cholestérol + Acides gras

Cholesterol + O2 $\xrightarrow{CHO}$ Cholestérol-3-one + H2O2

H2O2 + Amino-4-Antipyrine + Phénol $\xrightarrow{POD}$ 2 Quinone imine + 4 H2O.

Mode Opératoire :

	blanc	**Échantillon/Standard**
Blanc Échantillon/ Standard	**-**	**10 µL**
Eau distillé	**10 µL**	**-**
Réactif	**1000 µL**	**1000 µL**
Mélanger, incuber 10 min. entre +20 °C et +25 °C ou 5 min. à +37 °C. Lire l'absorbance contre le blanc réactif dans un délai de 60 min.		
Langueur d'onde : 500 nm		

Calcule :

Cholestérol [g/L]= [A Échantillon / (A Std/ Cal)] x Conc. Std / Cal [g/L]

III.3.3.Profile hépatique : Selon la fiche QCA.

III.3.3.1 Méthode de dosage de l'ALAT/GPT :

Principe :

L'enzyme glutamique-pyruvate transaminase **(GPT)** catalyse la réaction entre la L-alanine et l'acide alpha-cétoglutarique l'acide pyruvique formé est réduit par le cofacteur NADH en présence de l'enzyme auxiliaire LDH, produisant un changement de l'Abs du milieu.

Dans des conditions de réaction optimales la delta Abs/min est directement liée à la concentration d'enzyme GPT dans l'échantillon.

Acide alpha-cétoglutarique + L-alanine $\xrightarrow{GPT}$ acide L-glutamique +acide pyruvique

Acide pyruvique +NADH+H + $\xrightarrow{LDH}$ acide L-lactique +NAD+

Mode opératoire :

ALAT :

Réactif de réaction : 10 ml (8 ml de R1 et 2 ml de R2)

On a pris 250 µL de réactif de réaction et 50µL de l'échantillon.

Mettre en marche le chronomètre, et transférer dans une microplaque, puis lire les absorbances toutes les minutes pendant 3 minutes.

Déterminer la valeur delta Abs/min obtenue à chaque lecture ainsi que la valeur moyenne.

LECTURE :

Longueur d'onde : 334 nm

Blanc : eau

Calcule :

En utilisant la formule indiquée pour obtenir le facteur du calcul des U/L :

Delta Abs/min *(Vt*10^6)/(Vt*i*6.17*10^3)= U/L

Vt : volume totale

Vs : volume de l'échantillan

I : trajet optique

Coefficient d'extinction de NADH : 334 nm : 6.17*10^3

III.3.3.2 Méthode de dosage de l'ASAT/GOT :

Principe :

L'enzyme transaminase glutamique –oxaloacétique (GOT) actuellement AST. Catalyse la réaction entre l'acide L-aspartique et l'acide alpha-cétoglutarique. L'acide oxaloacétique formé est réduit par le cofacteur NADH à l'aide d'une enzyme MDH auxiliaire, produisant un changement de l'Abs du milieu, la formule contient également de la LDH pour supprimer le pyruvate endogène pour éviter les interférences.

Dans des conditions de réaction optimales la delta Abs /min est directement liée à la concentration d'enzyme GOT dans l'échantillon**.**

Acide alpha-cétoglutarique + acide L-aspartique $\xrightarrow{GOT}$ acide L-glutamique + acide oxaloacétique

Acide oxaloacétique + NADH + H+ $\xrightarrow{MDH}$ acide L-malique +NAD+

Mode opératoire :

ASAT :

Réactif de réaction : 10 ml

(8 ml de R1 et 2 ml de R2)

On a pris 250µL de réactif de réaction et 50 µL de l'échantillon.

Mettre en marche le chronomètre, et transférer dans une microplaque, puis lire les absorbances toutes les minutes pendant 3 minutes.

Déterminer la valeur delta Abs/min obtenue à chaque lecture ainsi que la valeur moyenne.

LECTURE :

Longueur d'onde : 334 nm

Blanc : eau

Calcule :

En utilisant la formule indiquée pour obtenir le facteur du calcul des U/L :

Delta Abs/min *(Vt*10^6)/(Vt*i*6.17*10^3)= U/L

Vt : volume totale

Vs : volume de l'échantillon

I : trajet optique Coefficient d'extinction de NADH : 334 nm : 6.17*10^3

III.3.4.Profil enzymatique :

III.3.4.1 Méthode de dosage du malondialdéhyde (MDA) :

Le malondialdéhyde est le marqueur le plus utilisé de la peroxydation lipidique notamment par la simplicité et la sensibilité de la technique. Ce dosage est réalisé selon la méthode de **(Nourooz-Zadeh et al., 1996)** ; par un traitement acide à chaud, les aldéhydes

réagissent avec l'acide thiobarbiturique(TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en deux molécules de TBA et une molécule MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à 532.

Préparation de solution stock TCA-TBA-HCL (TTH) :

TCA (15 w/v); TBA (0.375 w/v); HCL (0.25 N)

TCA (15 g); TBA (0.375 g); HCL (100 ml)

La solution peut être chauffée légèrement pour dissoudre le TBA

La solution TTH peut-être aliquoté et conservé a-20°C

Mesure spectrophotométrique

1- **TTH (1 ml) + Ech (0.5) ;** mélanger bien au vortex

2- Bain Marie **(95-100°C) (60 min)**

3- Bain de Glace **(Stop réaction)**

4- Centrifugez **(18000 g) (15 min)**

5- Lecture surnageant spectrophotomètre **a 532 nm**

$$[\,]\ \text{MDA nm} = \frac{Abs}{1.56} \times 10^5\ \text{M}^{-1}\ \text{cm}^{-1}$$

Préparation de l'Homogénat pour TBARS du Foie :

Immédiatement après la collecte du sang, Les homogénats de foie, ont préparés à 10% ; ainsi 1g de chaque organe a trituré à l'aide d'un mortier et mélangé à 10 ml de NaCl 0,9% (p/v) puis à l'aide d'un sonicateur pendant 5 minutes. Après homogénéisation le mélange a centrifugé à 3400 tours/min pendant 15 minutes. Le surnageant recueilli a aliquoté et conservé à – 20 °C pour le dosage de (TBRAS).



Figue n°10 : Photo originale de la préparation de l'homogénat

III.4 Etude histologique

III.4.1 Dissection et Prélèvement des organes :

Les animaux sacrifiés sont ouverts ventralement par un ciseau pour le prélèvement de d'organes ; foie. A l'aide des épingles on fixe l'animal sur la table de dissection.

Le foie a prélevé, lavé dans le NaCl (0.9%). Une partie est fixée dans la formaline (formol à 10%) pour l'étude histologique et l'autre partie est congelée dans le NaCl (0.9%) à -20C° pour la préparation d'homogénat.



Figue n° 11 : photo originale de la dissection

Pour l'examen anatomo-histo-pathologique, l'organes fixé dans du formol 10 %, est déposé dans des cassettes en plastique, puis est déshydraté (par immersion dans des bain ssuccessifs d'alcool, l'alcool est éliminé par des solvants (xylène)) avant d'être coulé dans des moules contenant de la paraffine fondue par chauffage (paraffine liquide).

Après refroidissement, le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé à l'aide d'un microtome permettant de réaliser des coupes de 4 µm d'épaisseur. Les coupes obtenues sont étalées et collées sur des lames, puis séchées dans une étuve pendant 10 minutes à 120°C. Elles sont ensuite colorées par une solution d'hématoxyline-éosine. Après coloration, le montage se fait à l'aide de l'eukitt placé entre lame et lamelle. La préparation est séchée à l'air. Ces coupes histologiques sont réalisées au laboratoire d'anatomopathologie de l'hopitale de Medea (Mohamed Boudief).

Les étapes de l'étude histologique :

a) Le prélèvement (figure n°12 ; annexe)

b) La Déshydratation (figure n°13 ; annexe)

c) L'inclusion (figure n°14 ; annexe)

d) Les coupes (figure n°15 ; annexe)

e) La coloration (figure n°16 ; annexe)

f) Le montage (figure n°17 ; annexe)

III.5 Analyse statistique :

L'analyse statistique des données collectées est effectuée en utilisant le logiciel STATVIEW ® (version 5.0) pour Windows™ ; les données analysées sont exprimées en moyenne ± Ecart-type.

Pour comparer les groupes Témoin (+), Vit C avec le groupe Contrôle, les données sont analysées statistiquement par « one-way ANOVA ». Les groupes Témoin (+), Vit C et Contrôle sont groupés en une variable nominale à trois niveaux et utilisée comme la variable « d'effet » indépendante. L'analyse ANOVA est suivie par un test à posteriori PLSD de Fisher afin d'examiner les valeurs des moyennes des variables dépendantes (, Poids, CHOL,

TG, ASAT, ALAT, TBARS,) et de décider à quels degrés sont différentes. Une valeur de $p<0.05$ est considérée comme une différence statistiquement significative ; « * = $p<0.05$ ».

CHAPITRE IV

Ce chapitre présent les détails des résultats expérimentaux de notre étude, il illustre l'analyse et la discussion des différents paramètres afin de répondre et d'accomplir respectivement notre problématique posée et objectif fixé.

Notre étude était fondée sur l'analyse des paramètres biochimiques (Glycémie, bilan lipidiques et hépatiques) et l'évaluation de statut oxydatif (TBRAS).

IV.1. L'évolution du poids corporels :

Le suivi régulier du poids corporel des rats normaux témoins et traités par régime hyperlipidique et avec une dose de la vitamine C (47mg/kg), nous a amené d'obtenir les résultats représentés dans la figure suivante.

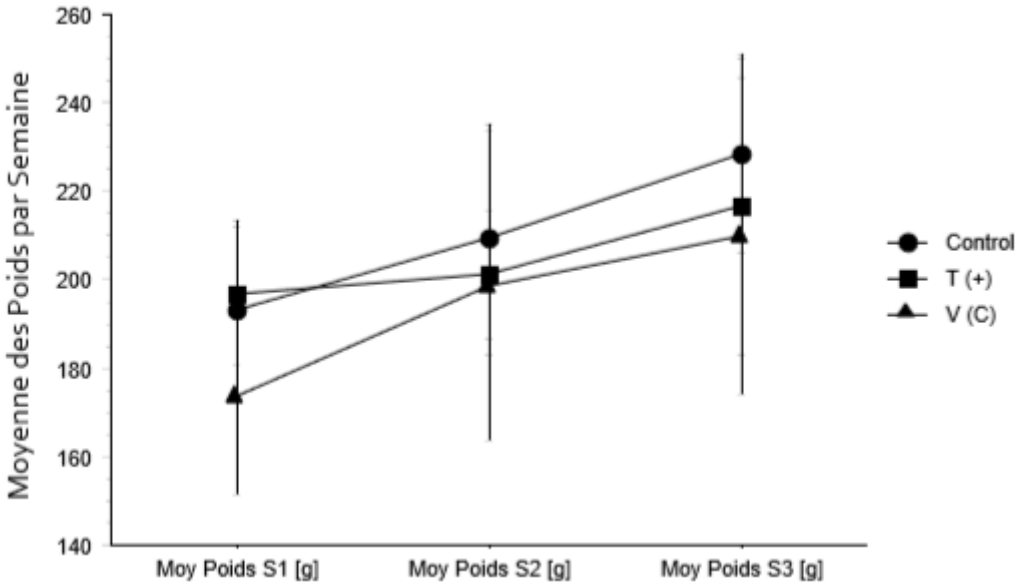


Figure n° 18 : Evolution de poids corporel chez les rats témoins et expérimentaux
Les données sont présentées sous forme moyenne (X) ± erreur standard (ES).

Nous avons observé une augmentation de poids corporel chez les trois lots (Contrôle, T(+) et V(C)) pendant les trois semaines. Le groupe traité Témoin (+) a entraîné une croissance

pondérale lente (20.16 g) qui soumit un régime hyper lipidique par rapport au groupe control qui a entraîné une croissance pondérale plus rapide (35.33 g) qui soumit un régime standard durant les trois semaines. Alors qu'il n'y a pas eu une différence remarquable entre le groupe traité par la V(C) (36.33 g) et le groupe contrôle (35.33g). Cependant, on a remarqué une augmentation pondérale rapide chez le groupe traité par le vit C (36,33 g) par rapport au groupe traité T (+) (20.16 g).

L'augmentation du poids corporel a été identifiée comme facteur de risque du syndrome métabolique. Durant la période expérimentale, une augmentation de la variation du poids corporel a été observée chez les trois groupes. Ces résultats suggèrent que la diète hyperlipidique (T (+)), essentiellement riche en graisse et en huile oxydée aurait conduit à un stockage important d'énergie sous forme de triglycérides dans le foie et les tissus adipeux conduisant à la prise de poids. Ce qui est similaire aux résultats de **(Louis et al.(2016)**qui ont obtenu cette augmentation de poids corporel chez les rats Wistar utilisant la diète athérogène, lors de leur étude sur les effets de l'utilisation des espèces du genre *Aframomum* (*Aframomum aulacocorpus, A. citratum, A. daniellii*) pour le contrôle du poids, le profil lipidique et le statut antioxydant .

En effet, nos résultats sont en accord avec ceux de **MILAGRO et al. (2006)** qui confirment que chez le rat Wistar, la consommation d'un régime hyperlipidique et hypercalorique pendant deux mois augmente la prise alimentaire, le poids corporel et induit une accumulation des lipides dans le tissu adipeux. Cependant, on a enregistré une continuité d'amélioration du poids corporel chez les sujets traités par le vitamine C pendant 21 jours de traitement, cette situation n'est pas semblable aux travaux effectués par **Sorensen et al.(1974)**car ils ont conclus que la réduction du poids par l'acide ascorbique résultant seulement lorsque la période de traitement est due 150 jours et avec une dose de 86 g d'acide ascorbique /Kg d'alimentation ,et sans diminution de l'apport énergétique.

IV.1. 2. Les paramètres biochimiques :

IV.1. 2.1 Mesure du la glycémie chez les rats expérimentaux et Témoins :

Après trois semaines de traitement les résultats obtenus ont montré une augmentation de la glycémie chez les rats de groupe contrôle (139 mg/dl) et les rats traités de groupe T(+) (137 mg/dl) par contre il y' a eu une diminution peu significative chez le groupe traité par la V (C) (125.500 mg/dl).

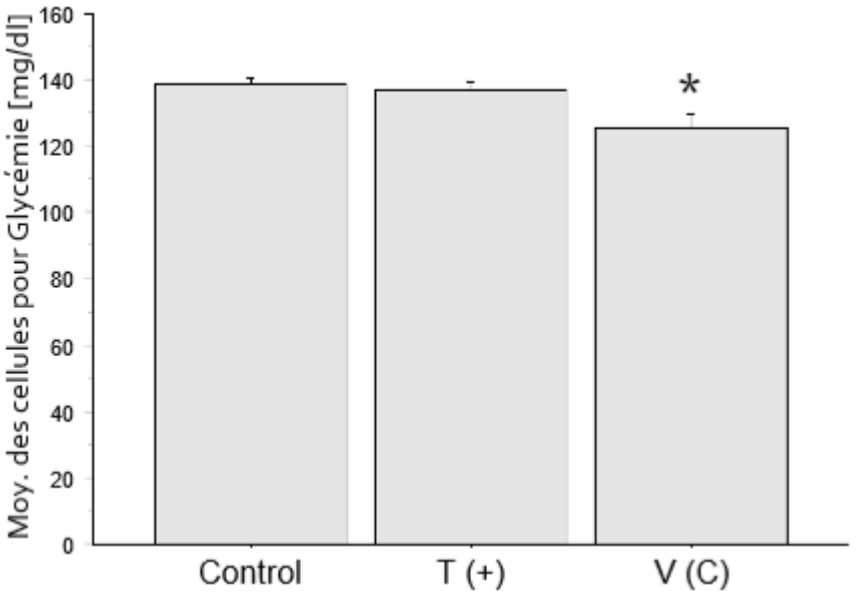


Figure n° 19 : variation de la glycémie au cours des trois semaines de traitement chez le groupe contrôle et les groupes expérimentaux. Ces résultats sont présentés sous forme moyenne (X) ± erreur standard (ES). La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA après analyse de variance.

Les résultats reportés par la **(figure 19),** ont montré que le groupe contrôle n'a pas eu une différence significative avec le groupe traité T(+), par contre ; il y a eu une différence significative par rapport au groupe traité par la V(C) ($P < 0.05$). Cependant ; il y a eu une différence significative entre les groupes traité T(+) et celui de la V(C) ($P<0.05$).

La similarité d'augmentation de taux de glycémie chez les groupes contrôle et T(+) est due à la période de traitement non suffisante pour que le groupe T(+) augmente de façon rapide, ainsi que pour la diminution lente de groupe traité par la V(C)

Chez les rongeurs, l'obésité nutritionnelle peut être induite par différents régimes et approches. A cet égard, les régimes hyperlipidiques sont considérés comme les régimes de référence pour générer des modèles de l'obésité chez le rongeur et engendrer des pathologies similaires à celles rencontrées chez l'homme **(Ayad A. 2013).** De nombreux travaux rapportent que l'obésité s'accompagne de troubles de l'homéostasie glucidique **(LEONETTI et al., 2012 ; HU et al., 2003)**. Nos résultats sont en accord avec ceux de **(GOOSSENS ,2008)** qu'il a établi que l'obésité se caractérise par une insulinorésistance de l'organisme entier avec dysfonctionnement des cellules bêta.

Les dérivés lipidiques générés lors d'un excès d'énergie, peuvent perturber la voie de signalisation de l'insuline et favoriser l'insulinorésistance en agissant sur différents acteurs moléculaires. Ainsi, les céramides sont connues pour inhiber la PI3K qui altère alors le transport de glucose induit par l'insuline **(STRACZKOWSKI et KOWALSKA, 2008)**. Ils peuvent aussi empêcher le recrutement du complexe protéique PKB/Akt **(STRATFORD et al., 2004)**et diminuer les effets de l'insuline.

On a remarqué que dans les semaines de traitement par le vitamine C il y a une baisse remarquable de glycémie ce qui explique une régulation bien clair du métabolisme glucidique par ce dernier, donc ces résultats concordent avec ceux de **(Abdel-wahab ,et al 2002)**qui ont démontrés que la supplémentation en vitamine C à pu entrainer une réduction significative de 26 % à 48 % des apports alimentaires et hydrique , de l'hémoglobine glyquée , de concentration de glucose et d'insuline plasmatique par rapport aux rats obèses témoins non traités , et donc la supplémentation en vitamine C peut diminuer la glycation de l'insuline et améliorer certains aspects du syndrome d'obésité et de diabète chez les rats obèses.

IV. 2.2Profil lipidique :

IV. 2.2.1. Dosage de triglycéride

La **(figure 20)** démontre les résultats du dosage de triglycérides sérique. Nous avons remarqué une diminution peu significative de concentration sérique de triglycéride chez le groupe contrôle (37.41± 13.96). Par contre ; il y a eu une augmentation remarquable chez les groupes T(+) (100.18 ± 25.86) et le groupe traité par la V (C) (101.82 ± 17.02).

Les résultats ont montré que le groupe contrôle a eu une différence significative avec le groupe T(+) et le groupe traité par la V(C) (P<0.05) par contre il y a eu une similarité entre les deux groupes traités (Témoin (+) et vit C).

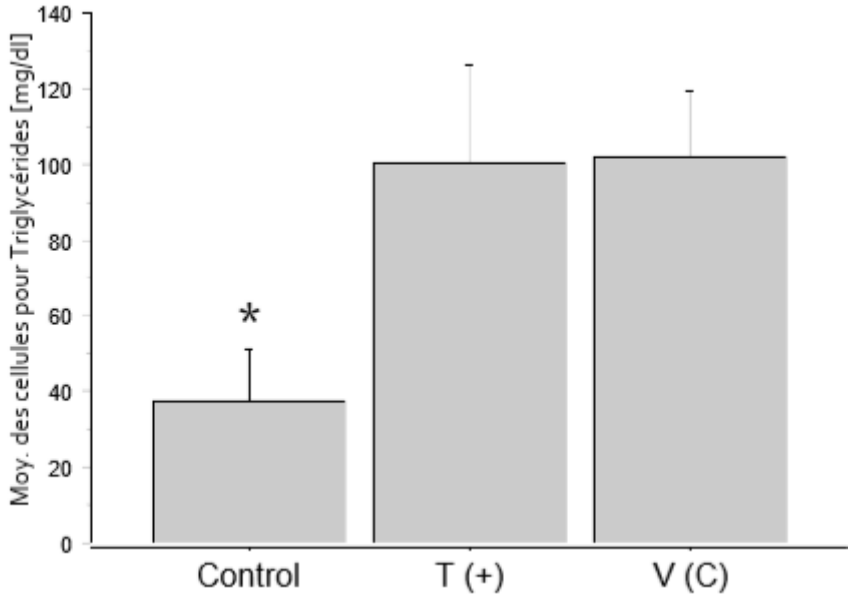


Figure n°20 : variation de concentration sérique de triglycéride chez les groupes témoin et traités pendant trois semaines (n=6), les valeurs représentent la moyenne de 3 détermination ±Ecartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA après analyse de variance. * : différence significative (P<0,05).

IV. 2.2.2 Dosage de cholestérol :

D'après nos résultats **(figure 21)** on a remarqué un niveau significatif (P < 0,05). Plus faible de taux de concentration sérique de cholestérol chez le groupe contrôle (19,89± 19,79 mg/dl), en comparaison avec les groupes traités (T(+) et de Vit C) qui assure une augmentation respectivement (101,18 ± 25,86 mg/dl .101, 8 ±17,02 mg/dl).

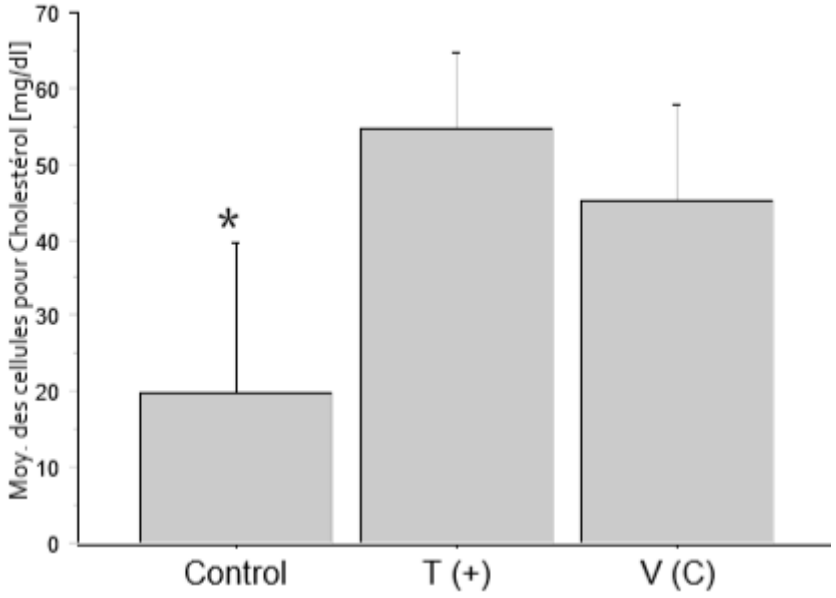


Figure n°21 : variation de concentration sérique de cholestérol chez les groupes témoin et traités pendant trois semaines (n=6), les valeurs représentent la moyenne de 3 détermination ±Ecartype. La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA après analyse de variance. * : différence significative (P<0,05).

Le cholestérol appartient à la famille des stérols, une substance du groupe des lipides **(Röthlisberger, 2009)**. Les triglycérides, fait partie de la classe des lipides. Ils constituent une réserve énergétique très importante et qui donne une bonne information sur le métabolisme lipidique. **(Röthlisberger, 2009)**.

Les modifications lipidiques notées chez les témoins positifs par rapport au contrôle montrent que le régime hyperlipidique induit une hyperlipidémie. Les rats présentent une augmentation *L'hypertriglycéridémie* correspond soit à une surproduction hépatique des TG-VLDL suite à une augmentation du flux de glucose et acides gras au foie, ainsi qu'une résistance hépatique à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la sécrétion des VLDL **Verge(s, 1999)**,soit à une réduction du catabolisme de ces lipoprotéines par la lipoprotéine lipase (LPL) enzyme responsable du catabolisme des VLDL qui est réduite en cas d'obésité **(Eckel et *al*., 1995)**.des teneurs sériques en triglycéride (TG) et en cholestérol totale (CT) .

L'administration de la vitamine C diminue le taux du cholestérol total et des triglycérides, plusieurs voies métaboliques sont impliquées dans la mobilisation des lipides et leur catabolisme. En fait, la vitamine C intervient dans la conversion du cholestérol par hydroxylation en acides biliaires, réduisant ainsi le taux du cholestérol dans le sang .Cette conversion est la principale voie utilisée par l'organisme pour se débarrasser du cholestérol en excès **(Hillstrom, 2003)**.

IV. 2.3 Bilan hépatique :

IV. 2.3.1 Dosage des transaminases TGO/ASAT et TGP/ALAT :

Les **(figure 22 et 23)** démontrent respectivement l'analyse sérique de quelques enzymes hépatiques (TGO transaminase glutamooxaloacétique, TGP transaminase glutamo-pyruvique). Nous avons remarqué une diminution non significative d'activité sérique de TGP ($P>0.05$) respectivement chez le groupe contrôle (41,58± 24,50), paradoxalement il y a eu une augmentation non significative de TGO ($P>0.05$) (126,66± 55,92). , par ailleurs ces activités sont augmentée chez le groupe T(+) et le groupe traité par la V(C). Les résultats reportés par la **(figure 22),** ont montré qu'il n'a pas eu une différence significative entre les trois groupes (le groupe contrôle, T(+) et V(C)). Alors qu'il y a eu une augmentation non significative ($P>0.05$) pour les groupes T(+) et V(C) **(figure 23)**.

Les transaminases sont deux paramètres plasmiques très intéressants pour préjuger la fonction hépatique ou lorsqu'il existe une lésion cellulaire, principalement au niveau du foie, du cœur, des reins ou des muscles. Les deux paramètres biochimiques s'articulent

Concomitamment, c'est-à-dire augmentent et diminuent dans la même circonstance **(Sacoti, 2012)**.

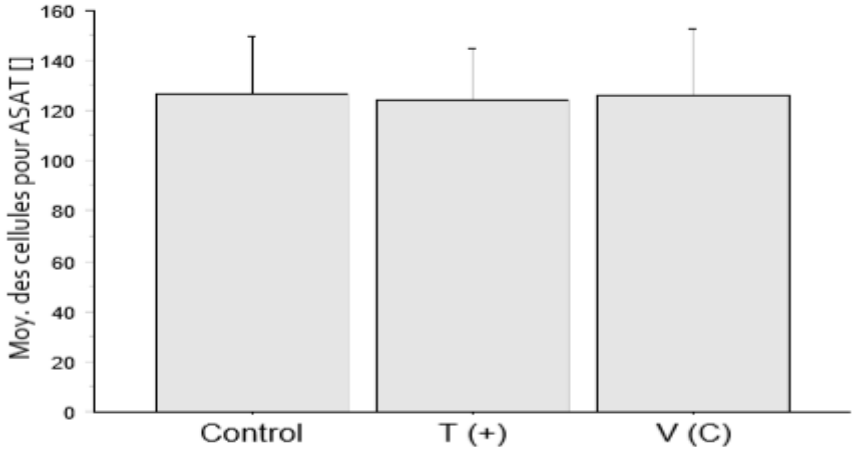


Figure n°22 : Variation de Concentration sérique d'activité de transaminase (TGO) chez les groupes témoins et les groupes Traités pendant trois semaines (n=6), Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations±Ecartype. . La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA après analyse de variance.

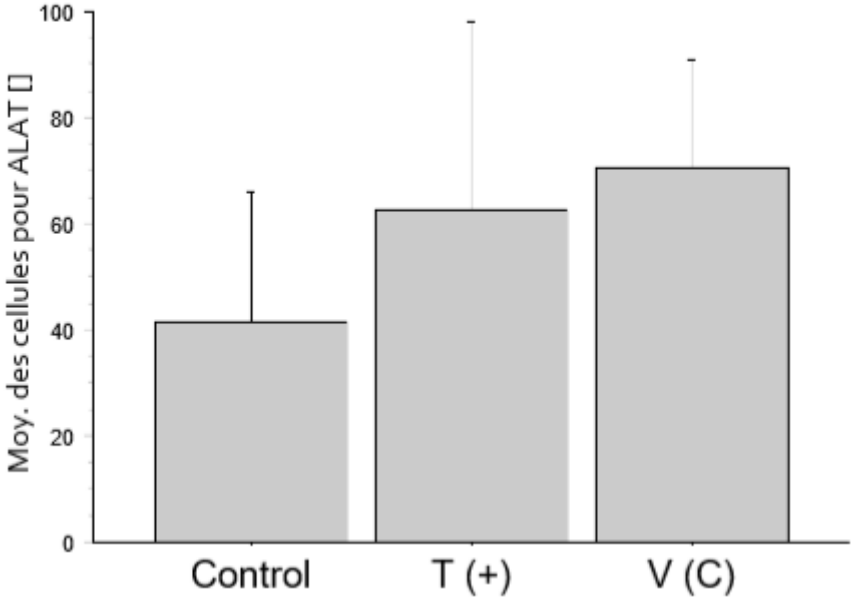


Figure n° 23 : Variation de Concentration sérique d'activité de transaminase (TGP) chez les groupes témoins et les groupes Traités pendant trois semaines (n=6), Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations±Ecartypes. La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA après analyse de variance.

IV. 2.4 Profil enzymatique :

IV. 2.4.1 Dosage de malnodialdéhyde (MDA) :

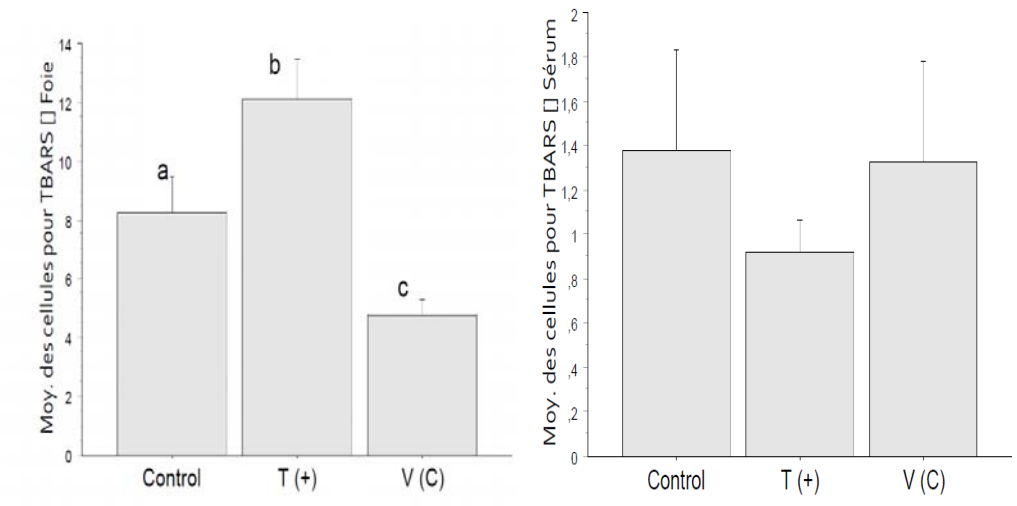


Figure n°24 : variation de malnodialdéhyde (MDA) ou TBARS (µmol/g/L) chez les groupes témoins et expérimentaux Traités pendant trois semaines (n=6), Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations±Ecartypes . *=P<0.05.

.

L'analyse de paramètre de peroxydation lipidique tissulaire établis dans la **(figure 24)** a montré qu'il y a eu une augmentation chez le groupe contrôle (8,22 ± 3,02 µmol/g) ainsi que chez le groupe traité T(+) (12,08 ±3,36 µmol/g), par contre une diminution chez le groupe traité par la Vit C (4,73± 1,29µmol/g). Par comparaison ; il y a eu une différence significative entre les trois groupes. Le groupe traité T(+) exprime de façon significative des niveaux de peroxydation lipidique élevée par rapport au groupe contrôle et celui traité par la Vit C (P<0,05). Tandis que ; le groupe traité par la Vit C diminue de façon significative le niveau de TBARS en comparant aux autres groupes (P<0,05).

Alors que l'analyse sérique de ce paramètre a montré dans la **(figure 24)** qu'il a eu un niveau de MDA similaire chez les groupes contrôle et traité par la Vit C (1,3±81,10. 1,3±2 1,11).

Le stress oxydant est un déséquilibre qui peut avoir diverses origines Il existe un très grand nombre de marqueurs du stress oxydatif. Le test le plus pratiqué, bien que controversé, reste la mesure du malondialdéhyde après réaction avec l'acide thiobarbiturique (TBARs ou MDA) est très indicative sur le niveau de la peroxydation lipidique.

Il a été démontré qu'un régime hypercalorique et hyperlipidique augmente la production de radicaux libres et diminue les capacités de défense antioxydante **(MILAGRO et al. 2006)** ; ce qui affirme nos résultats correspondants au dosage hépatique de MDA. En effet, de nombreux travaux rapportent des perturbations du statut redox au cours de l'obésité tenant à la fois de l'augmentation de production des espèces réactives de l'oxygène et/ou la diminution de la capacité de défense antioxydante par la baisse des activités des enzymes antioxydantes et des taux des vitamines antioxydantes**(HIGDON et FREI, 2003 ; KEANEY et al., 2003).**

VI.2.4.Exploration histologique de l'effet des traitements employés

L'observation microscopique des coupes histologiques du parenchyme hépatique des rats traités dans différents groupes sont illustré dans les figures 19 ; 20 et 21 respectivement pour les groupes Contrôle, T+, Vit C.

D'une manière générale, la structure histologique du parenchyme hépatique chez les rats témoins démontre un aspect normal.

On remarque que l'exposition des rats au l'huile oxydée n'a induit aucune modification dégénérative dans le foie. L'aspect histologique du foie est normal chez les rats traités par la vitamine C chez les rats traités avec l'huile oxydée en comparaison avec le groupe témoin.

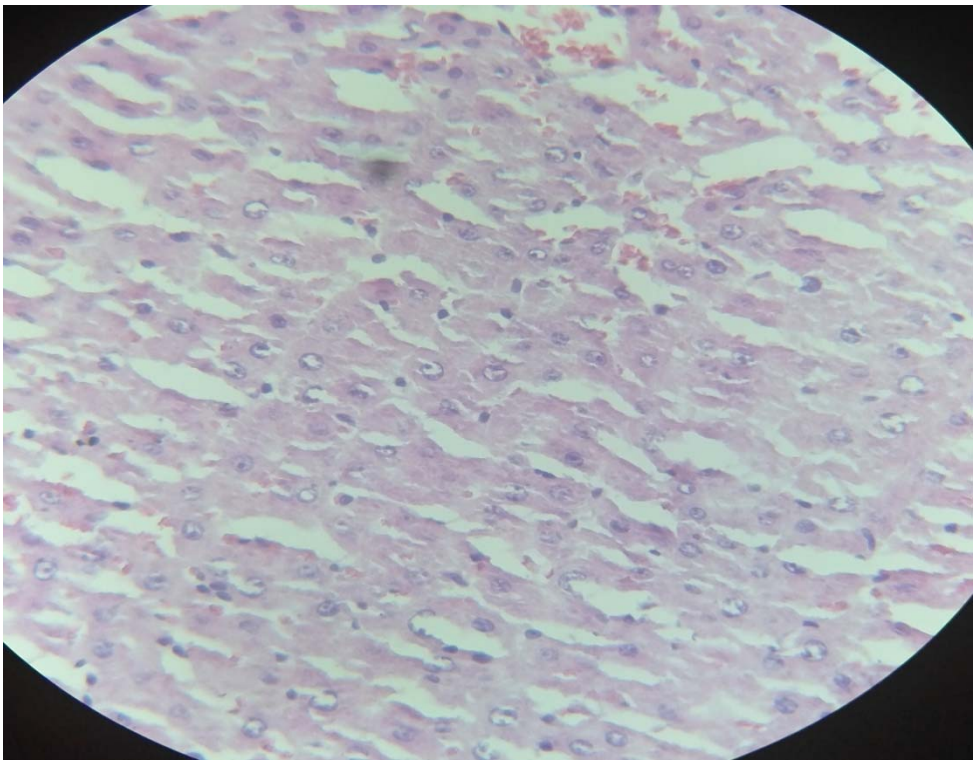


Figure n °25 : Coupe histologique hépatique d'un rat de groupe contrôle, Avec grossissement microscopique 40.

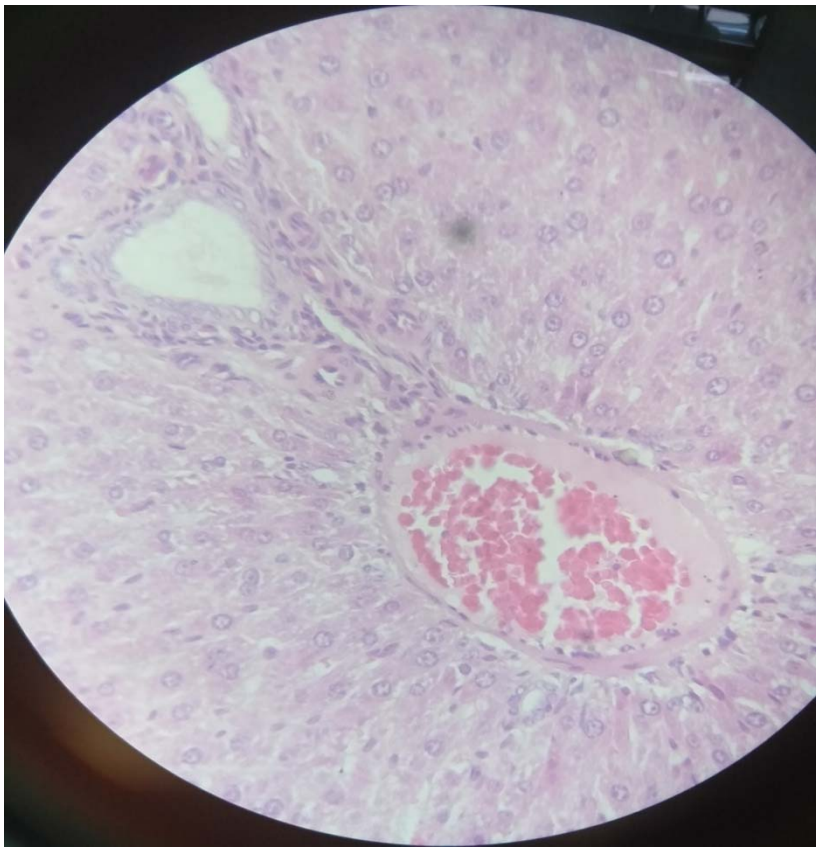


Figure n °26 : coupe histologique hépatique d'un rats de groupe T (+) sous grossissement microscopique 40.

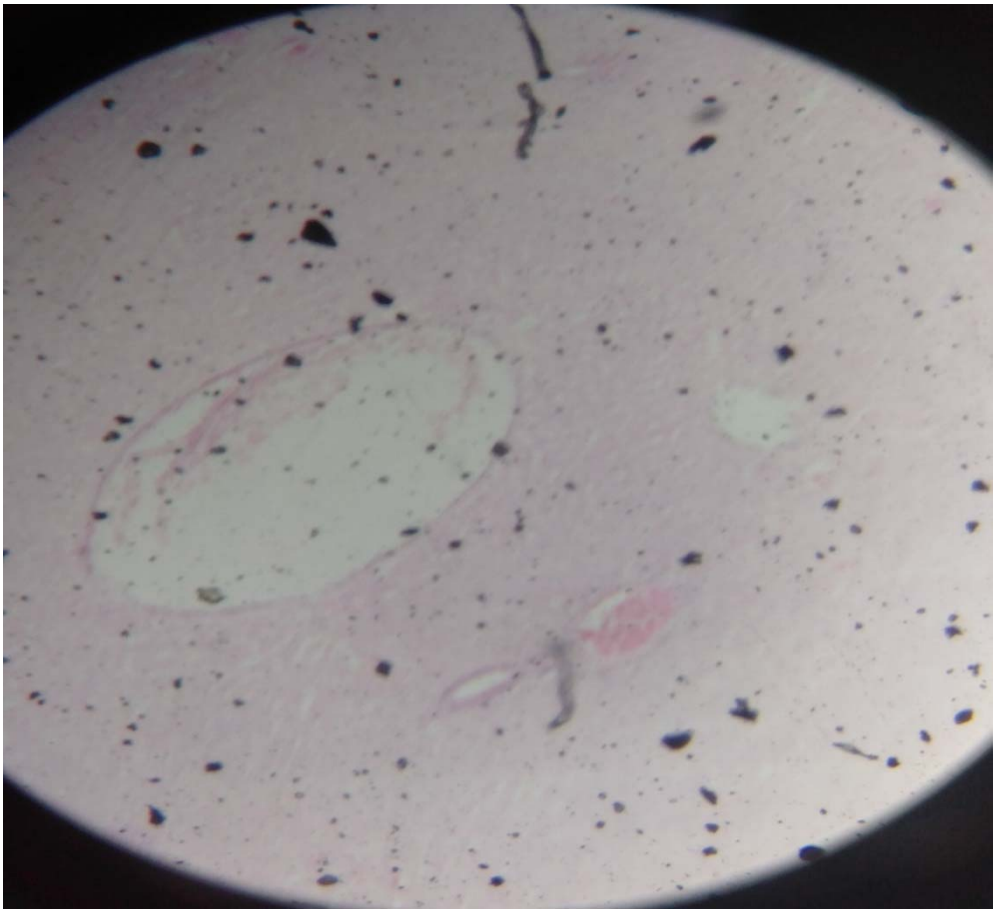


Figure n °27 : coupe histologique hépatique d'un rat trait é par la Vit C sous grossissement microscopique 40.

CONCLUSION

Conclusion :

Le déséquilibre alimentaire et métabolique est lié étroitement à l'apparition et le développement de la plupart des maladies chroniques les plus fréquentes aujourd'hui. Les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le diabète de type 2 …etc sont les principaux troubles métaboliques résultants de ce déséquilibre.

Dans notre travail, nous avons étudié l'effet de la consommation d'un régime hyperlipidique (HFD) enrichi en huile oxydée sur un modèle animal de rat Wistar au et joindre l'effet antioxydant de la vitamine C pendant 21 jours afin de bien cerner les modifications métaboliques et les perturbations du statut oxydant/antioxydant.

D'après notre étude, on peut conclure que le régime hyperlipidique (HFD) conduit à l'augmentation de poids corporel et une augmentation des niveaux de cholesterolémie, et triglycéridémie, le profil sérique de la composition hépatique présent une augmentation un peu perceptible. En ce qui concerne le statut redox, les résultats obtenus montrent que ce régime conduit a un stress oxydatif intense caractérisé par une augmentation de la peroxydation des lipides plus remarquable sur le parenchyme hépatique.Nous avons enregistré avec la supplémentaion de la vitamine C,une baisse remarquable de taux de glycémie, de cholestérol, de triglycéride, aussi que le taux de malnodialdéhyde (MDA).

En fin, notre étude nécessite d'avantage plus d'exploration sur plusieurs plans. En occurrence, Il serait souhaitable de développer cette étude en mesurant les paramètres hématologiques (GB, GR, Hb, VGM…), le reste de paramètres de bilan lipidique (Lipides totaux,HDL, LDL) et d'autres paramètres du fonction hépatique(PAL, LDH…) Il serait intéressant aussi de mesurant d'autres paramètres du stress oxydant(GSH , GPx,GST et CAT) pour mieux comprendre les mécanismesimpliqués dans les différents effets observés.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A.

. Abdel-Wahab, Y. H., O'Harte, F.P., Mooney, M. H., Barnett, C. R. and Flatt, P. R. (2002) Vitamin C supplementation decreases insulin glycation and improves glucose homeostasis in obese hyperglycemic (ob/ob) mice. Metabolism 51, 514–517.

. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. 2005. The metabolic syndrome—a new Worldwide definition. *Lancet*, 366: 1059-62.

. André-Fouët, X, Ben lian, P, Baereziat, G, Bernard, S, and Farnier, M. 2004. Métabolisme des lipides dans l'organisme, p. 30-56. In Elsevier (ed.), Dyslipidémie et athérogenè

. Awasthi Y.C., Sharma R., Cheng J.Z., Yang Y., Sharma A., Singhal S.S., Awasthi S., 2003. Role of 4-hydroxynonenal in stress-mediated apoptosis signaling. Molecular Aspects of Medicine, 24(4-5), 219-230.,**.** Axelos, M., and Péaud-Lenoël, C. (1982)**.** Steryl Glycosides. In Plant Carbohydrates P.D.F.A.Loewus, P.D.W. Tanner, eds. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 613–631 and I.

. AYAD Amina (2013-2014) : Effets d'un régime hypergras et enrichi en huile d'olive et de lin sur le rat Wistar obèse âgé.

B.

. Berset C. Pigments phénoliques : structures, stabilité, marché des colorants naturels et effets sur la santé. In: P. Sarni-Manchado, V. Cheynier (coord.), *Les polyphénols en agroalimentaire*. Paris: Lavoisier, 2006

. Besnard P, Niot I, Bernard A, Carlier H. Cellular and molecular aspects of fat metabolism in the small intestine. Proc Nutr Soc 1996; 55: 19-37.

C.

.Cacas, J.-L., Furt, F., Le Guédard, M., Schmitter, J.-M., Buré, C., Gerbeau-Pissot, P., Moreau, P.,Bessoule, J.-J., Simon-Plas, F., and Mongrand, S. (2012). Lipids of plant membrane rafts. Prog. Lipid Res. *51*, 272–299.

. Cheng J.Z., Singhal S.S., Sharma A., Saini M., Yang Y.S., Awasthi S., Zimniak P., Awasthi Y.C., 2001. Transfection of mGSTA4 in HL-60 cells protects against 4-hydroxynonenal-induced apoptosis by inhibiting JNK-mediated signaling. Archives of Biochemistry and Biophysics, 392(2), 197-207.

. Chiang, Y. F., H. M. Shaw, et al. (2011). "Dietary oxidised frying oil causes oxidative damage of pancreatic islets and impairment of insulin secretion, effects associated with vitamin E deficiency." Br J Nutr 105(9): 1311-9.

. Chekkal Mohamed (2016/2017): Suivi du procédé de raffinage de l'huile de Soja à l'Unité Cogral – Alger Etude de stabilité par le test de swift .

. Chung F.L., Nath R.G., Ocando J., Nishikawa A., Zhang L., 2000. Deoxyguanosine adducts of t-4-hydroxy-2-nonenal are endogenous DNA lesions in rodents and humans: Detection and potential sources. Cancer Research, 60(6), 1507-1511.

. Cuvelier, M.-E., & Maillard, M.-N. (2012). Stabilité des huiles alimentaires au cours de leur stockage. Oléagineux, Corps Gras, Lipides, 19(2), 125–132.

. CZECH, M. P., LAWRENCE, J. C., JR. and LYNN, W. S. Hexose transport in isolated brown fat cells. A model system for investigating insulin action on membrane transport. J Biol Chem. 1974, vol. 249, pp. 5421-7 .

. Czub, J., and Baginski, M. (2006). Comparative Molecular Dynamics Study of Lipid Membranes Containing Cholesterol and Ergosterol. Biophys. J. *90*, 2368–2382.

D.

. DI VIRGILIO, F. New pathways for reactive oxygen species generation in inflammation and potential novel pharmacological targets. Curr Pharm Des. 2004, vol. 10, pp. 1647-52.

. DJADOUN SADIA. Influence de l'hexane acidifié sur l'extraction de l'huile de grignon d'olive assistée par micro-ondes. Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou Faculté des Sciences, Département de chimie.**2012.**

. Dogan A, Celik I, Kaya MS. 2015. Antidiabetic properties of lyophilized extract of acorn (Quercus brantii Lindl.) on experimentally STZ-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol*., 24(176): 243- 51.

. Dubots, E., Botté, C., Boudière, L., Yamaryo-Botté, Y., Jouhet, J., Maréchal, E., and Block, M.A. (2012). Role of phosphatidic acid in plant galactolipid synthesis. Biochimie *94*, 86–93.

E.

. Eckel RH ., Yost TJ ., Jensen DR.(1995).(sustained weight reduction in moderately obese women results in decreased activity of skelated muscle lipoprotein lipase.Eur J Clin Invest25:396-402.

. El Atyqy M. (2007). Chimie alimentaire / Mozilla Firefox : www.azaquar.com

.F

. Fabrice Bonnet et Martine Laville*(2012). Le syndrome métabolique : définition, épidémiologie, complications. *Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition.

. Furukawa, S., et al. (2004), 'Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome', *J Clin Invest,* 114 (12), 1752-61

G.

. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet, 2016; 388(10053):1659-1724.

. Grimsrud P.A., Picklo M.J., Griffin T.J., Bernlohr D.A., 2007. Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance - Identification of adipocyte fatty acid-binding protein as a cellular target of 4-hydroxynonenal. Molecular & Cellular Proteomics, 6(4), 624-637.

. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR. 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation, 112: 2735-52.

. GOOSSENS GH (2008) The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. Physiology & Behavior. 94(2):206-218.

. Guichardant M., Bacot S., Moliere P., Lagarde M., 2006. Hydroxy-alkenals from the peroxidation of n-3 and n-6 fatty acids and urinary metabolites. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 75(3), 179-182

. Guichardant M., Lagarde M., 2009. Analysis of biomarkers from lipid peroxidation: A comparative study. European Journal of Lipid Science and Technology, 111(1), 75-82.

. Guichardant M., Taibi-Tronche P., Fay L.B., Lagarde M., 1998. Covalent modifications of aminophospholipids by 4-hydroxynonenal. Free Radical Biology and Medicine, 25(9), 1049-1056.

H.

. Hamilton JA, Kamp F. How are free fatty acids transported in membranes? Is it by proteins or by free diffusion through the lipids ? Diabetes 1999 ; 48 : 2255-69.

. HIGDON JV, FREI B (2003) Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD Arterioscler Thromb Vasc Biol. 23(3):365-367.

. Hillstrom, R.J., Yacapin-Ammons, A.K and Lynch, S.M. (2003). Vitamin C inhibits lipid oxidation in human HDL. *Nutr.* **133** (10):3047-51.

J.

. Junquero, D., & Rival, Y. (2005). Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? Médecine/sciences, 21(12), 1045–1053.

. Jessup ,W .,Kritharides L.,k Stocker R.2004. « Lipid Oxydation in Atherogenesis»: An Overview .Biochimical Society Transactions 32(1):134-38

K.

. Kanazawa A., Sawa T., Akaike T., Maeda H., 2002. Dietary lipid peroxidation products and DNA damage in colon carcinogenesis. European Journal of Lipid Science and Technology, 104(7), 439-447.

. Kanazawa K., Ashida H., 1998a. Catabolic fate of dietary trilinoleoylglycerol hydroperoxides in rat gastrointestines. Biochimica Et Biophysica Acta-Lipids and Lipid Metabolism, 1393(2-3), 336-348.

. Kartika IA. (2005). Nouveau procédé de fractionnement des graines de tournesol :
Expression et extraction en extrudeur bi-vis, purification par ultrafiltration de l'huile de tournesol. Thèse de Doctorat de Sciences des Agroressources. L'institut national polytechnique, Faculté de Chimie Agro-Industrielle, Toulouse, p 339.

. Karles Kind A. (1992). Manuel des corps gras. Edition Technique et Documentation Lavoisier, Paris ,116 .226.

. Kondo M., Oya-Ito T., Kumagai T., Osawa T., Uchida K., 2001. Cyclopentenone prostaglandins as potential inducers of intracellular oxidative stress. Journal of Biological Chemistry, 276(15), 12076-12083.

. Kuksis, A. & Manganaro, F. (1986) Biochemical characterization and purification of intestinal acylglycerol acyltransferases. In: Kuksis, A. (Ed.) Fat absorption. Boca Raton, CRC Press.

L.

. LAWRENCE, J. C., JR. and LARNER, J. Activation of glycogen synthase in rat adipocytes by insulin and glucose involves increased glucose transport and phosphorylation. J Biol Chem. 1978, vol. 253, pp. 2104-13.

. Lee J.Y., Je J.H., Jung K.J., Yu B.P., Chung H.Y., 2004. Induction of endothelial iNOS by 4-hydroxyhexenal through NF-kappa b activation. Free Radical Biology and Medicine, 37(4), 539-548.

. Leonarduzzi G., Robbesyn F., Poli G., 2004. Signaling kinases modulated by 4-hydroxynonenal. Free Radical Biology and Medicine, 37(11), 1694-1702.

. LEONETTI F, CAPOCCIA D, COCCIA F, CASELLA G, BAGLIO G, PARADISO F, ABBATINI F, LOSSA A, SORICELLI E, BASSO N (2012) Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Other Comorbidities. Arch Surg.147(8):694-700.

. Levy E. Digestion and absorption of carbohydrates, fat and proteins. In : Rathaike RN, ed. Small Bowel Disorders. London (UK) : Hodder Arnold, 2000 : 162-82.

. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M. 2006. Diet and lifestyle recommendations revision from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*, 114: 82-96.

. LUIS-SYLVESTRE J, GIACHETTI I, LE MAGNEN J (1984) Sensory versus dietary factors in cafeteria-induced overweight. Physiol Behav. 32(6):901-905.

M.

. Matsuzawa-Nagata, N., et al. (2008). Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity', Metabolism, 57 (8), 1071-7.

. MAY, J. M. and DE HAEN, C. The insulin-like effect of hydrogen peroxide on pathways of lipid synthesis in rat adipocytes. J Biol Chem. 1979, vol. 254, pp. 9017-21.

. Mackay K, Starr JR, Lawn RM, Ellsworth JL. Phosphatidylcholine hydrolysis is required for pancreatic cholesterol esterase- and phospholipase A2-facilitated cholesterol uptake into intestinal Caco-2 cells. J Biol Chem 1997 ; 272 : 13380-9.

. MILAGRO FI, CAMPIÓN J, MARTÍNEZ JA (2006) Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. Obesity. 14(7):1118-1123.

. Mohamed Mohamed Soliman1 et al ., 2014 . Effect of vitamin A and E on carbohydrate and lipid metabolism in diet-induced obese wistar rats

. Mohtadji, C et lamballais, (1989). Les aliments, Paris : p.116-121

. Mongrand, S., Cassagne, C., and Bessoule, J.-J. (2000). Import of Lyso-Phosphatidylcholine into Chloroplasts Likely at the Origin of Eukaryotic Plastidial Lipids. Plant Physiol. *122*, 845–852.
. Mongrand, S., Cassagne, C., and Bessoule, J.-J. (2000). Import of Lyso-Phosphatidylcholine into Chloroplasts Likely at the Origin of Eukaryotic Plastidial Lipids. Plant Physiol. *122*, 845–852.
. Munn, A.L., Heese-Peck, A., Stevenson, B.J., Pichler, H., and Riezman, H. (1999). Specific Sterols Required for the Internalization Step of Endocytosis in Yeast. Mol. Biol. Cell *10*, 3943–3957.

N.

. NACIR Houda (2015) : Nature et origine des lipides des plastoglobules .

O.

. Ottolenghi, A. (1964) Estimation and subcellular distribution of lecithinase activity in rat intestinal mucosa. J Lipid Res, 5, 532-.

P.

. Peretti, N. (2012). Conséquences métaboliques des malabsorptions lipidiques : apports de l'étude des hypocholestérolémies familiales. Oléagineux, Corps Gras, Lipides, 19(4), 228–231.

. Pillon N., Soulere L., Lagarde M., Soulage C., 2010. Alteration of the biological function of insulin by lipid peroxidation products in 4-hydroxy-2-hexenal (HHE) and 4-hydroxy-2-nonenal (HNE). Diabetes & Metabolism, 36, A33-A33.

. Pillon N., Zarrouki B., Lagarde M., Soulage C., 2009. Alteration of intracellular signaling pathways of insulin in muscle and fat cells by products of lipid peroxidation 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) and 4-hydroxy-hexenal (4-HHE). Diabetes & Metabolism, 35, A46-A47.

. Pizzimenti S., Menegatti E., Berardi D., Toaldo C., Pettazzoni P., Minelli R., Giglioni B., Cerbone A., Dianzani M.U., Ferretti C., Barrera G., 2009. 4-Hydroxynonenal, a lipid peroxidation product of dietary polyunsaturated fatty acids, has anticarcinogenic properties in colon carcinoma cell lines through the inhibition of telomerase activity. Journal of Nutritional Biochemistry, 21(9), 818-826.

R.

. ReddyJK,RaoMS. Lipidmetabolismandliverinflammation.II.Fatty liver disease and fatty acid oxidation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **2006;**290:G852-G858

. Röthlisberger, C. (2009). Guide de santé cardio-vasculaire : Baisser naturellementle taux de cholestérol, 2ème édition, Vita Health Care AG, P. 3.

. Russell A.P., Gastaldi G., Bobbioni-Harsch E., Arboit P., Gobelet C., Deriaz O., Golay A., Witztum J.L., Giacobinob J.P., 2003. Lipid peroxidation in skeletal muscle of obese as compared to endurance-trained humans: a case of good vs. bad lipids? Febs Letters, 551(1-3), 104-106.

S.

. Seghier Y. et Benahmed L., 2014.: Raffinage de l'huile de soja et elimination des acides gras libres au niveau de l'usinede Afia Master en génie des procédés, Ingénierie biomoléculaire, Département de chimie organique industrielle, Faculté de chimie, Université des sciences et de la technologie d'Oran Mohamed Boudiaf, pp 37-40.

. STRACZKOWSKI M, KOWALSKA I (2008) Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. Metabolism - Clinical and Experimental. 57(11):1539-1544

. STRATFORD S, HOEHN KL, LIU F, SUMMERS SA (2004) Regulation of insulin action by ceramide dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of akt/protein kinase B. The Journal of Biological Chemistry. 279:36608-36615

T.

. Thomson AB, Dietschy JM. Experimental demonstration of the effect of the unstirred water layer on the kinetic constants of the membrane transport of D-glucose in rabbit jejunum. J Membr Biol 1980 ; 54 : 221-9.

. Thomson AB, Schoeller C, Keelan M, Smith L, Clandinin MT. Lipid absorption: passing through the unstirred layers, brush-border membrane, and beyond. Can J Physiol Pharmacol 1993 ; 71 : 531-55

U.

. Uchida K., Shiraishi M., Naito Y., Torii Y., Nakamura Y., Osawa T., 1999. Activation of stress signaling pathways by the end product of lipid peroxidation - 4-hydroxy-2-nonenal is a

potential inducer of intracellular peroxide production. Journal of Biological Chemistry, 274(4), 2234-2242.

. Uchida K., Szweda L.I., Chae H.Z., Stadtman E.R., 1993. Immunochemical Detection of 4-Hydroxynonenal Protein Adducts in Oxidized Hepatocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 90(18), 8742-8746.

. Uzzan A., 1992. Olive et huile d'olive. In «Manuel des corps gras». Tome 1, Ed. Lavoisier, Paris, pp 221-228.

V.

. VERGES B (2001) Insulinosensibilité et lipides. Diabetes and Metabolism. 27(2):223- 227.

W.

. Wilson R., Lyall K., Smyth L., Fernie C.E., Riemersma R.A., 2002. Dietary hydroxy fatty acids are absorbed in humans: Implications for the measurement of 'oxidative stress' in vivo. Free Radical Biology and Medicine, 32(2), 162-168.

Y.

. Yoritaka A., Hattori N., Uchida K., Tanaka M., Stadtman E.R., Mizuno Y., 1996. Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 93(7), 2696-2701.

ANNEXES

	Balance (sartorius)		
	Vortex : VWR		
	Plaque chauffante (AGIMITIC-N)		
	Sonicateur		
	Centrifugeuse (NF 200)		

	Centrifugeuse		
	Bain marie		
	Spectrophotomètre UV-1600 PC		
	Balance (sartorius)		
	Automate de déshydratation		

A	**Automate d’inclusion**		
	Automate de coloration		
	Microtome		
	Spectrophotomètre **(Indicateur de microplaque)**		

Statistiques descriptives

	Moy.	Dév. Std	Erreur Std	Nombre	Minimum	Maximum	# Manquants
Moy Poids S1 [g]	187,667	21,102	4,974	18	138,000	230,000	0
Moy Poids S2 [g]	202,889	25,391	5,985	18	137,000	250,000	0
Moy Poids S3 [g]	218,278	30,310	7,144	18	148,000	283,000	0
Glycémie [mg/dl]	133,833	9,526	2,245	18	112,000	148,000	0
Cholestérol [mg/dl]	39,966	20,514	4,835	18	6,462	69,231	0
Triglycérides [mg/dl]	79,811	35,934	8,470	18	21,698	133,396	0

	Moy.	Dév. Std	Erreur Std	Nombre	Minimum	Maximum	# Manquants
Moy Poids S1 [g], Total	187,667	21,102	4,974	18	138,000	230,000	0
Moy Poids S1 [g], Control	193,167	20,262	8,272	6	170,000	230,000	0
Moy Poids S1 [g], T (+)	196,500	15,527	6,339	6	180,000	219,000	0
Moy Poids S1 [g], V (C)	173,333	22,042	8,999	6	138,000	200,000	0
Moy Poids S2 [g], Total	202,889	25,391	5,985	18	137,000	250,000	0
Moy Poids S2 [g], Control	209,167	25,965	10,600	6	182,000	250,000	0
Moy Poids S2 [g], T (+)	201,000	14,436	5,893	6	185,000	223,000	0
Moy Poids S2 [g], V (C)	198,500	35,138	14,345	6	137,000	240,000	0
Moy Poids S3 [g], Total	218,278	30,310	7,144	18	148,000	283,000	0
Moy Poids S3 [g], Control	228,500	22,537	9,201	6	205,000	260,000	0
Moy Poids S3 [g], T (+)	216,667	33,560	13,701	6	190,000	283,000	0
Moy Poids S3 [g], V (C)	209,667	35,663	14,559	6	148,000	245,000	0
Glycémie [mg/dl], Total	133,833	9,526	2,245	18	112,000	148,000	0
Glycémie [mg/dl], Control	139,000	4,000	1,633	6	133,000	144,000	0
Glycémie [mg/dl], T (+)	137,000	6,542	2,671	6	130,000	148,000	0
Glycémie [mg/dl], V (C)	125,500	11,059	4,515	6	112,000	142,000	0
Cholestérol [mg/dl], Total	39,966	20,514	4,835	18	6,462	69,231	0
Cholestérol [mg/dl], Control	19,897	19,790	8,079	6	6,462	59,077	0
Cholestérol [mg/dl], T (+)	54,718	10,107	4,126	6	42,462	69,231	0
Cholestérol [mg/dl], V (C)	45,282	12,596	5,142	6	30,462	66,462	0
Triglycérides [mg/dl], Total	79,811	35,934	8,470	18	21,698	133,396	0
Triglycérides [mg/dl], Control	37,421	13,969	5,703	6	21,698	54,906	0
Triglycérides [mg/dl], T (+)	100,189	25,868	10,561	6	56,415	133,396	0
Triglycérides [mg/dl], V (C)	101,824	17,027	6,951	6	82,075	123,585	0

Tableau ANOVA pour Moy Poids S1 [g]

	ddl	Somme des carrés	Carré moyen	Valeur de F	Valeur de p	Lambda	Puissance
Traitements	2	1882,333	941,167	2,482	,1172	4,964	,412
Résidu	15	5687,667	379,178				

Tableau ANOVA pour Moy Poids S2 [g]

	ddl	Somme des carrés	Carré moyen	Valeur de F	Valeur de p	Lambda	Puissance
Traitements	2	373,444	186,722	,265	,7710	,529	,084
Résidu	15	10586,333	705,756				

Tableau ANOVA pour Moy Poids S3 [g]

	ddl	Somme des carrés	Carré moyen	Valeur de F	Valeur de p	Lambda	Puissance
Traitements	2	1087,444	543,722	,561	,5820	1,123	,124
Résidu	15	14530,167	968,678				

Tableau ANOVA pour Glycémie [mg/dl]

	ddl	Somme des carrés	Carré moyen	Valeur de F	Valeur de p	Lambda	Puissance
Traitements	2	637,000	318,500	5,276	,0184	10,552	,753
Résidu	15	905,500	60,367				

Tableau ANOVA pour Cholestérol [mg/dl]

	ddl	Somme des carrés	Carré moyen	Valeur de F	Valeur de p	Lambda	Puissance
Traitements	2	3891,766	1945,883	8,947	,0028	17,895	,945
Résidu	15	3262,201	217,480				

Tableau ANOVA pour Triglycérides [mg/dl]

	ddl	Somme des carrés	Carré moyen	Valeur de F	Valeur de p	Lambda	Puissance
Traitements	2	16180,183	8090,091	21,028	<,0001	42,056	1,000
Résidu	15	5770,974	384,732				

Test PLSD de Fisher pour Glycémie [mg/dl]
Effet : Traitements
Niveau de significativité : 5 %

	Diff. moy.	Diff. crit.	Valeur p	
Control, T (+)	2,000	9,561	,6621	
Control, V (C)	13,500	9,561	,0088	S
T (+), V (C)	11,500	9,561	,0216	S

Test PLSD de Fisher pour Triglycérides [mg/dl]
Effet : Traitements
Niveau de significativité : 5 %

	Diff. moy.	Diff. crit.	Valeur p	
Control, T (+)	-62,767	24,138	<,0001	S
Control, V (C)	-64,403	24,138	<,0001	S
T (+), V (C)	-1,635	24,138	,8871	

Test PLSD de Fisher pour Cholestérol [mg/dl]
Effet : Traitements
Niveau de significativité : 5 %

	Diff. moy.	Diff. crit.	Valeur p	
Control, T (+)	-34,821	18,148	,0010	S
Control, V (C)	-25,385	18,148	,0093	S
T (+), V (C)	9,436	18,148	,2852	

Statistiques descriptives

	Moy.	Dév. Std	Erreur Std	Nombre	Minimum	Maximum	# Manquants
ASAT []	125,646	54,186	12,772	18	42,750	225,150	0
ALAT []	57,257	28,390	7,098	16	2,217	108,933	2

Statistiques descriptives
Eclaté par : Traitements

	Moy.	Dév. Std	Erreur Std	Nombre	Minimum	Maximum	# Manquants
ASAT [], Total	125,646	54,186	12,772	18	42,750	225,150	0
ASAT [], Control	126,667	55,926	22,832	6	73,467	214,383	0
ASAT [], T (+)	124,239	50,059	20,436	6	76,950	220,400	0
ASAT [], V (C)	126,033	65,920	26,912	6	42,750	225,150	0
ALAT [], Total	57,257	28,390	7,098	16	2,217	108,933	2
ALAT [], Control	41,587	24,501	10,003	6	2,217	71,567	0
ALAT [], T (+)	62,827	35,086	15,691	5	24,067	108,933	1
ALAT [], V (C)	70,490	20,374	9,111	5	51,933	98,167	1

Tableau ANOVA pour ASAT []

	ddl	Somme des carrés	Carré moyen	Valeur de F	Valeur de p	Lambda	Puissance
Traitements	2	61,024	30,512	,008	,9920	,016	,051
Résidu	13	49594,701	3814,977				

Tableau ANOVA pour ALAT []

	ddl	Somme des carrés	Carré moyen	Valeur de F	Valeur de p	Lambda	Puissance
Traitements	2	2503,919	1251,959	1,698	,2213	3,396	,285
Résidu	13	9586,079	737,391				

Test PLSD de Fisher pour ASAT []
Effet : Traitements
Niveau de significativité : 5 %

	Diff. moy.	Diff. crit.	Valeur p
Control, T (+)	2,407	80,800	,9497
Control, V (C)	-2,533	80,800	,9470
T (+), V (C)	-4,940	84,392	,9013

Test PLSD de Fisher pour ALAT []
Effet : Traitements
Niveau de significativité : 5 %

	Diff. moy.	Diff. crit.	Valeur p
Control, T (+)	-21,239	35,523	,2190
Control, V (C)	-28,903	35,523	,1023
T (+), V (C)	-7,663	37,103	,6628

Statistiques descriptives
Eclaté par : Traitements

	Moy.	Dév. Std	Erreur Std	Nombre	Minimum	Maximum	# Manquants
TBARS [] Sérum, Total	1,210	,898	,212	18	0,000	3,252	0
TBARS [] Sérum, Control	1,381	1,109	,453	6	,458	3,252	0
TBARS [] Sérum, T (+)	,924	,350	,143	6	,445	1,497	0
TBARS [] Sérum, V (C)	1,327	1,114	,455	6	0,000	2,723	0

Tableau ANOVA pour TBARS [] Sérum

	ddl	Somme des carrés	Carré moyen	Valeur de F	Valeur de p	Lambda	Puissance
Traitements	2	,749	,374	,433	,6565	,866	,106
Résidu	15	12,970	,865				

Statistiques descriptives
Eclaté par : Traitements

	Moy.	Dév. Std	Erreur Std	Nombre	Minimum	Maximum	# Manquants
TBARS [] Foie, Total	8,350	4,008	,945	18	3,142	15,884	0
TBARS [] Foie, Control	8,228	3,024	1,235	6	3,142	11,935	0
TBARS [] Foie, T (+)	12,087	3,366	1,374	6	8,097	15,884	0
TBARS [] Foie, V (C)	4,734	1,294	,528	6	3,413	6,665	0

Tableau ANOVA pour TBARS [] Foie

	ddl	Somme des carrés	Carré moyen	Valeur de F	Valeur de p	Lambda	Puissance
Traitements	2	162,320	81,160	10,990	,0012	21,980	,979
Résidu	15	110,775	7,385				

Test PLSD de Fisher pour TBARS [] Sérum
Effet : Traitements
Niveau de significativité : 5 %

	Diff. moy.	Diff. crit.	Valeur p
Control, T (+)	,457	1,144	,4080
Control, V (C)	,054	1,144	,9216
T (+), V (C)	-,403	1,144	,4642

Test PLSD de Fisher pour TBARS [] Foie
Effet : Traitements
Niveau de significativité : 5 %

	Diff. moy.	Diff. crit.	Valeur p	
Control, T (+)	-3,859	3,344	,0265	S
Control, V (C)	3,494	3,344	,0417	S
T (+), V (C)	7,353	3,344	,0003	S

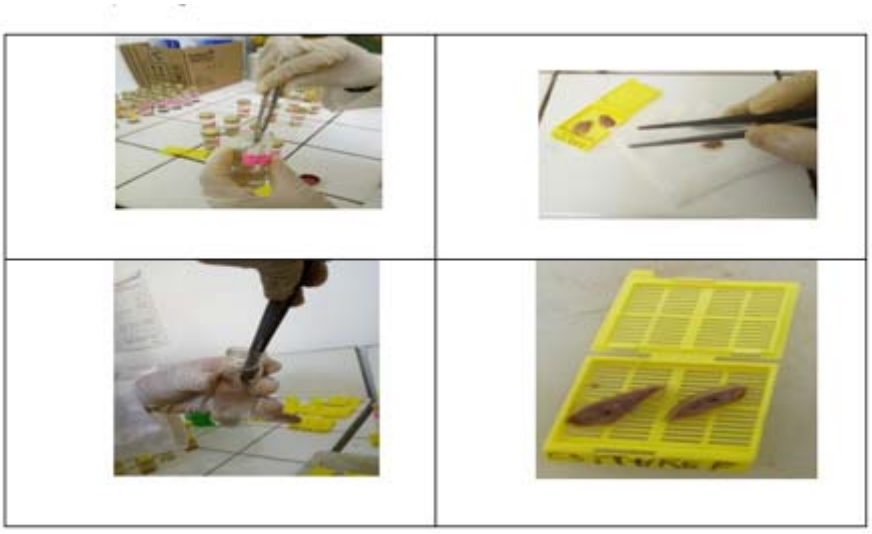


Figure n° 12 : Photo originale de la préparation des échantillons



Figure n° 13 : Photo originale de la déshydratation



Figure n° 14 : Photo originale de l'inclusion

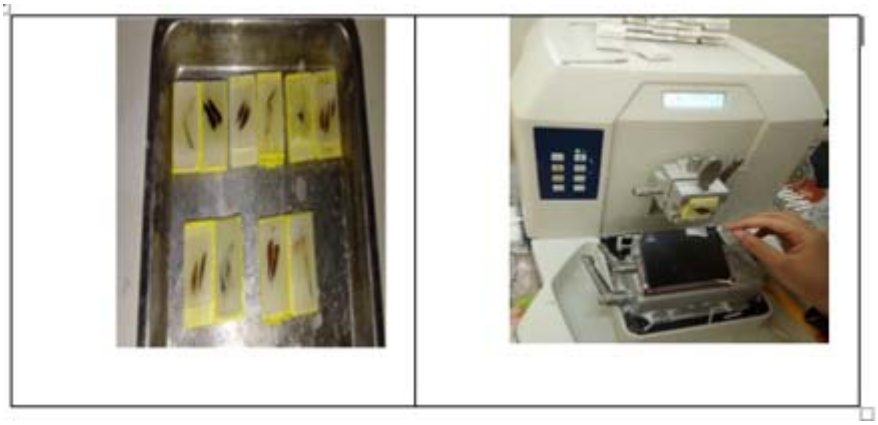


Figure n° 15 : Photo originale de la coupe au microtome



Figure n° 16 : Photo originale du montage de la coloration

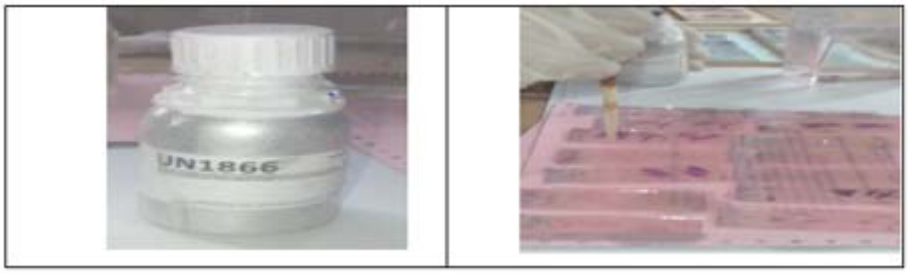


Figure n °17 : Photo originale du montage des lames colorée