



N 95/DS/2021
Série : 04/Vet/2021

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1
Université des Frères Mentouri – Constantine 1



معهد العلوم البيطرية
Institut des Sciences Vétérinaires
Département des productions animales

THESE DE DOCTORAT ES-SCIENCES

Spécialité : Sciences vétérinaires

Option : Physiologie, Pharmacodynamie et Thérapeutique

Intitulé

Evaluation des conséquences de l'obésité sur les paramètres biologiques et physiologiques et l'effet des probiotiques sur le microbiote intestinal chez le lapin obèse

Présentée et soutenue publiquement
le 04 octobre 2021
par

BOUAZIZ Assia

Devant le jury composé de :

Président	BERERHI E.H.	Pr	Université Frères Mentouri Constantine 1
Directrice de thèse	DIB A.L.	Pr	Université Frères Mentouri Constantine 1
Examinatrice	KAYOUECHE F.Z.	Pr	Université Frères Mentouri Constantine 1
Examineur	DJERROU Z.	Pr	Université 20 août 1955 Skikda
Examineur	BOUDAUD A.	MCA	Université Batna 1
Invité d'honneur	GAGAOUA M.	PhD	TEAGASC Dublin Irlande

Année universitaire 2020-2021

Remerciements

A Monsieur BERERHI EL HACENE

Professeur à l'institut des sciences vétérinaires UFMCI

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse

Remerciements respectueux et gratitude.

A Madame DIB AMIRA LEILA

Professeure à l'institut des sciences vétérinaires UFMCI

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse. Pour l'intérêt porté à mon travail,

Qu'elle reçoive ici le témoignage de ma profonde reconnaissance

A Madame KAYOUECHE FATIMA ZOHRA

Professeure à l'institut des sciences vétérinaires UFMCI

Qui a aimablement accepté de faire partie de ce jury pour juger ce travail.

Chaleureux remerciements

A Monsieur DJERROU ZOHEIR

Professeur à l'université 20 août 1955 Skikda

Qui m'a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Sincères remerciements

A Monsieur BOUDAUD AMINE

Maître de conférences « A » à l'université de Batna

Qui m'a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse. Sincères remerciements

A Monsieur GAGAOUA MOHAMMED

TEAGASC Dublin Irlande

Qui m'a fait l'honneur de participer comme invité d'honneur. Sincères remerciements

Mes plus vifs remerciements

Particulièrement :

A Madame DIB Amira Leila , je tiens vivement à la remercier pour, son intérêt, son soutien, sa grande disponibilité et tous les conseils pertinents avec écoute et patience, merci de m'avoir donné le courage qui ont permis à mon travail d'aboutir et de voir le jour, chanceuse de vous avoir comme directrice de thèse.

A Monsieur GAGAOUA Mohammed pour les efforts, le temps, les conseils et l'aide qu'il a consacré à ce travail, un grand merci.

A Monsieur BOUAZIZ Omar pour les conseils et les corrections apportées à ce manuscrit.

A Monsieur MALLEM Yassine, de l'Ecole Nationale Vétérinaire Agro-alimentaire et de l'Alimentation, Nantes, France.

*A Mesdames LAKHDARA Nesdjoua, KADJA Louiza, BEROUAL Katiba,
A Messieurs BENSEGUENI Aderrahmane, BOUKHECHEM Saïd, de l'Institut des
Sciences Vétérinaires El-Khroub Constantine,*

A REKHOUM Wissem, du CHU Abdelhamid Ibn Badis, Constantine,

A KEBAILI Farouk Fethi, et BAHRI de l'Université Frères Mentouri, Constantine 1

*A Monsieur ESPIGARES Miguel et Madame ESPIGARES Elena,
A la mémoire de MORENO Elena,
de l'Université de Grenade, Espagne*

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participées de près ou de loin au bon déroulement des travaux de cette thèse.

DEDICACES

*Afin d'être reconnaissante envers ceux qui m'ont appuyée et encouragée,
Je dédie cette thèse*

A mes très chers parents

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et
d'affection que j'éprouve pour vous.
Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études,
vous avez toujours été à mes côtés pour me consoler quand il le fallait.
En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour vous, recevez ce travail en signe de ma vive
reconnaissance et ma profonde estime.
Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie.*

A ma chère grand-mère maternelle

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans
vos prières. Que Dieu lui préserve santé et longue vie.*

A la mémoire de

*Mon grand-père paternel chahid, ma grand-mère paternelle et mon grand-père maternel.
Que Dieu les accueille dans son vaste paradis*

A mon très cher époux LATTAFI Mehdi

*Tes encouragements et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les
moments difficiles.
Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour et ta tendresse.
Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donner santé, bonheur et prospérité.*

A ma très chère sœur Khadidja et mon cher frère Kheireddine

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs
et les plus agréables moments.
Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon
attachement et de mon amour.*

A ma belle famille

Pour vos prières, vos encouragements, votre soutien et votre amour.

Je dédie ce travail à ma fille

A ma princesse Yasmine

Que Dieu te préserve la santé, le bonheur et une longue vie incha allah.

À tous les membres de ma famille

*Sans aucune exception, mes tantes, mes cousins et cousines, amis...
Et à tous ceux dont ma réussite leur tient à cœur*

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	I
Liste des tableaux	II
Liste des figures	III
Introduction	1

PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Digestion et reproduction chez les lapins

I.1 Anatomie du tube digestif	4
I.1.1. La cavité buccale.....	4
I.1.1.1. La langue.....	4
I.1.1.2. La dentition.....	4
I.1.1.3. Les glandes salivaires.....	4
I.1.2. L'œsophage.....	4
I.1.3. L'estomac.....	5
I.1.4. L'intestin grêle.....	5
I.1.5. Le caecum.....	5
I.1.6. Le côlon.....	5
I.1.7. Les glandes annexes.....	6
I.7.1.1. Le foie.....	6
I.7.1.2. Le pancréas.....	6
I.2. La physiologie digestive chez le lapin.....	6
I.2.1. Dans la bouche.....	7
I.2.2. Dans l'estomac.....	7
I.2.3. Dans l'intestin grêle.....	7
I.2.4. Dans le caecum.....	7
I.2.5. Dans le côlon.....	8
I.2.6. La cæcotrophie.....	9
I.3. La physiologie de la reproduction des lapins.....	9
I.3.1. Le mâle.....	10
I.3.2. La femelle.....	10
I.3.3. L'accouplement chez le lapin.....	11
I.3.4. La saillie et la fécondation.....	12
I.3.4.1. La saillie naturelle.....	12
I.3.4.2. L'insémination artificielle.....	12

I.2.5. La gestation.....	12
I.2.6. La lactation à la parturition.....	13

Chapitre II : Obésité et syndrome métabolique

II.1. L'obésité.....	14
II.1.1. L'obésité chez les animaux.....	15
II.1.2. Les différents types d'obésité.....	17
II.1.3. Physiopathologie et causes de l'obésité.....	17
II.1.3.1. Déséquilibre de la balance énergétique.....	18
II.1.3.2. Facteurs génétiques.....	19
II.1.3.3. Troubles du comportement.....	21
II.1.3.4. Facteurs endocriniens.....	21
II.1.3.5. Autres facteurs.....	21
II.1.3.6. Les conséquences et les pathologies liées à l'obésité.....	22
II.1.4. Les complications métaboliques.....	22
II.1.4.1. Le diabète sucré.....	22
II.1.4.2. L'insulino-résistance.....	23
II.1.4.3. L'hyperlipidémie.....	24
II.1.4.4. Les complications hépatiques.....	24
II.1.4.5. Les complications cardiovasculaire.....	25
II.1.4.6. L'hypertension artérielle (HTA).....	26
II.1.4.7. Les problèmes rénaux.....	26
II.1.4.8. Les problèmes respiratoires.....	26
II.1.4.9. Les problèmes rhumatologiques.....	27
II.1.4.10. Les cancers.....	27
II.2. Le syndrome métabolique.....	27
II.2.1. Induction du syndrome métabolique de l'obésité.....	29
II.2.1.1 Régimes riche en glucides.....	29
II.2.1.2. Régimes enrichis en lipides.....	30
II.2.1.3. Régimes enrichis en graisses et en sucres.....	30

Chapitre III : Microbiote et probiotiques

III.1. Le microbiote.....	33
III.1.1. Définition.....	33
III.1.2. Composition du microbiote.....	33
III.1.3. Fonctions et rôles du microbiote intestinal.....	36
III.1.3.1. Rôle dans la défense immunitaire (rôle de barrière).....	36
III.1.3.2. Rôle métabolique.....	37
III.1.4. Inconvénients du microbiote intestinal.....	40
III.1.5. Le lien entre le microbiote et l'obésité.....	40

III.2. Probiotiques.....	43
III.2.1. Définition.....	43
III.2.2. Genres <i>Lactobacillus</i> et <i>Bifidobacterium</i>	44
III.2.2.1. <i>Lactobacillus</i>	44
III.2.2.2. <i>Bifidobacterium</i>	44
III.2.3. Mode d'action et bienfaits des probiotiques.....	45
III.2.3.1. Effets sur les fonctions intestinales.....	46
III.2.3.2. Immunomodulation et effets sur la barrière.....	47
III.2.4. Les effets indésirables des probiotiques.....	48
III.2.5. Propriétés et effets des probiotiques dans le développement de l'obésité..	48
III.2.6. Les techniques d'analyse du microbiote.....	51
III.2.6.1. Les techniques basées sur la culture bactérienne.....	51
III.2.6.2. Les techniques indépendantes de la culture.....	51

PARTIE 2 : ETUDE EXPERIMENTALE

I. Objectifs.....	53
II. Matériel & Méthodes.....	54
II.1. Expérimentation 1	54
II.1.1. Animaux et conditions d'élevage.	54
II.1.1.1. Critères d'admission.....	54
II.1.1.2. Hébergement.....	54
II.1.1.3. Alimentation	55
II.1.2. Mesures plasmatiques	56
II.1.2.1. Méthode de prélèvements	54
II.1.2.2. Transport et analyse des échantillons	54
II.1.2.3. Test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT)	61
II.1.3. Mesures morphométriques.....	62
II.2. Expérimentation 2.....	64
II.3. Expérimentation 3.....	66
II.3.1. Le déroulement de l'accouplement	66
II.3.2 Répartition des lots et prélèvements	67
II.4. Analyses statistiques.....	70

CHAPITRE 1 : RESULTATS ET DISCUSSION EXPERIMENTATION 1 (Induction de l'obésité)

I.1. Expérimentation 1.....	71
I.1.1. Résultats	71
I.1.1.1 Paramètres biochimiques	71
I.1.1.2. Paramètres morphométriques.....	113

I.1.2. Discussion	129
I.1.2.1. Les paramètres biochimiques.....	129
I.1.2.2. Les paramètres morphométriques.....	133
I.1.2.3. L'induction de l'obésité et du syndrome métabolique	134
Conclusion.....	135

CHAPITRE 2 : RESULTATS ET DISCUSSION EXPERIMENTATION 2 (Effet des probiotiques sur l'obésité)

II.1. Expérimentation 2.....	136
II.1.1. Résultats	136
II.1.1.1. Paramètres biochimiques	136
II.1.1.2. Paramètres morphométriques.....	181
II.1.2. Discussion	198
II.1.2.1 Les paramètres biochimiques.....	198
II.1.2.2. Les paramètres morphométriques.....	201
II.1.2.3 Discussion de l'effet des probiotiques sur l'obésité et le syndrome métabolique	203
Conclusion.....	203

CHAPITRE 3 : RESULTATS DISCUSSION EXPERIMENTATION 3 (Effet des probiotiques sur la descendance)

III.1. Expérimentation 3.....	204
III.1.1. Résultats	204
III.1.1.1 Paramètres biochimiques	204
III.1.1.2. Poids	212
III.1.2. Discussion	214
Conclusion.....	217
Discussion générale	218
Conclusion générale & perspectives.....	222
Références bibliographiques.....	224
Annexes	

Liste des abréviations

ALB	L'albumine
ALAT	L'alanine aminotransférase
ASAT	L'aspartate aminotransférase
CREA	Créatinine
CT	Cholestérol total
DOB	La descendance des lapins obèses avec supplémentation <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> BB-12®
DOL	La descendance des lapins obèses avec supplémentation de <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v®
DTO	La descendance des lapins témoins obèses
F	Femelle
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GLU	Glycémie à jeun
HDL	Lipoprotéines de haute densité
HF	High-Fat
HS	High Saccharose
HTA	L'hypertension artérielle
IMC	L'indice de masse corporelle
LDL	Lipoprotéines de basse densité
LH	Luteinizing Hormone
LPS	Lipopolysaccharide
M	Mâle
MetS	le syndrome métabolique
MS	Matière sèche
OB	Obèses avec supplémentation de <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> BB-12®
OGTT	Hyperglycémie provoquée par voie orale
OL	Obèses avec supplémentation de <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v®
OMS	l'Organisation Mondiale de la Santé
OB	Obèse
Ns	Non significative
PA	Phosphatase alcaline
pH	Potentiel hydrogène
PT	Protéines totales
T	Témoin
TG	Triglycérides
TO	Lapins témoins obèses
UFC	Unité formant colonie
8S	8 Semaines
14S	14 Semaines
EXP 1	Expérience 1
EXP 2	Expérience 2
EXP 3	Expérience 3

Tableaux	Liste des tableaux	Pages
Tableau 1	Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'homme	14
Tableau 2	Les critères retenus dans les définitions les plus récentes du syndrome métabolique selon l'IDF	28
Tableau 3	Synthèse des différentes études montrant les effets des probiotiques sur le poids corporel	50
Tableau 4	Poids des lapins à Jour 0, avant l'induction de l'obésité	54
Tableau 6	La composition en lipides, protéines et glucides des aliments dans 100g et la quantité administrée aux lapins durant l'expérimentation 1	55
Tableau 8	Le nombre de portées par groupe	67
Tableau 10	Les paramètres biochimiques des lapins lors de l'expérimentation 1	72
Tableau 11	Test Orale de Tolérance au Glucose (OGTT) effectué sur les lapins pendant l'expérimentation	99
Tableau 12	Effet de l'induction de l'obésité chez les lapins sur les paramètres morphométriques	114
Tableau 13	Les paramètres biochimiques des lapins lors de l'expérimentation 2	137
Tableau 14	Test Orale de Tolérance au Glucose (OGTT) effectué sur les lapins pendant l'expérimentation 2	165
Tableau 15	Les paramètres morphométriques après l'administration des probiotiques	182
Tableau 16	Les paramètres biochimiques des descendances des témoins obèses et des obèses ayant consommé des probiotiques	204
Tableau 17	Le poids des descendances des témoins obèses et des obèses ayant consommé des probiotiques	212

Figures	Liste des figures	Pages
Figure 1	Schéma général du fonctionnement de la digestion chez le lapin	9
Figure 2	Balance des apports et des dépenses énergétiques	19
Figure 3	Schéma du tractus gastro-intestinal et répartition de son microbiote	36
Figure 4	Protocole de l'expérimentation 1	63
Figure 5	Protocole de l'expérimentation 2	65
Figure 6	Protocole de l'expérimentation 3	69
Figure 7	Variation de la glycémie à jeun (g/ L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes (témoins et obèses), C) Selon le sexe (EXP1)	74
Figure 8	Variation de la glycémie à jeun dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L) (EXP1)	74
Figure 9	Variation du Cholestérol (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	76
Figure 10	Variation du cholestérol total dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L) (EXP1)	77
Figure 11	Variation du HDL (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	78
Figure 12	Variation du HDL dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L) (EXP1)	79
Figure 13	Variation du LDL (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	80
Figure 14	Variation du LDL total dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L) (EXP1)	81
Figure 15	Variation des triglycérides (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	82
Figure 16	Variation des triglycérides dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L) (EXP1)	83
Figure 17	Variation de la créatinine (mg/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	84
Figure 18	Variation de la créatinine dans l'interaction Groupe × Temps (mg/ L) (EXP1)	85
Figure 19	Variation de la protéine totale (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	86
Figure 20	Variation de la protéine totale dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L) (EXP1)	87
Figure 21	Variation de l'albumine (g/L) A) dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	88
Figure 22	Variation de l'albumine dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP1)	89
Figure 23	Variation de l'albumine dans l'interaction Groupe × Sexe (g/L) (EXP1)	89
Figure 24	Variation de l'ASAT (UI/I) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	90
Figure 25	Variation de l'ASAT dans l'interaction Groupe × Temps (UI/I) (EXP1)	91
Figure 26	Variation de l'ASAT dans l'interaction Groupe × Sexe (UI/I) (EXP1)	91
Figure 27	Variation de l'ALAT (UI/I) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	92
Figure 28	Variation de l'ALAT dans l'interaction Groupe × Temps (UI/I) (EXP1)	93
Figure 29	Variation du rapport ASAL/ALAT A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	94
Figure 30	Variation du rapport ASAT/ALAT dans l'interaction Groupe × Temps (EXP1)	95
Figure 31	Variation du rapport ALAT/ALAT dans l'interaction Groupe × Sexe (EXP1)	95
Figure 32	Variation de la phosphatase alcaline (UI/I) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	97

Figure 33	Variation de la phosphatase alcaline dans l'interaction Groupe × Temps (UI/l) (EXP1)	97
Figure 34	Variation de l'OGTT à T0 min (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	101
Figure 35	Variation de l'OGTT à T0 min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP1)	101
Figure 36	Variation de l'OGTT à 30min (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	103
Figure 37	Variation de l'OGTT à 30min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP1).	103
Figure 38	Variation de l'OGTT à 60min (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	105
Figure 39	Variation de l'OGTT à 60min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP1)	105
Figure 40	Variation de l'OGTT à 90min (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	107
Figure 41	Variation de l'OGTT à 90min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP1)	107
Figure 42	Variation de l'OGTT à T120min (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	109
Figure 43	Variation de l'OGTT à 120min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP1)	109
Figure 44	Variation de l'OGTT à 180min (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	111
Figure 45	Variation de l'OGTT à 180min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP1)	111
Figure 46	Variation de l'OGTT de l'expérimentation 1 (g/L) (EXP1)	112
Figure 47	Variation de la longueur corporelle (cm) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	116
Figure 48	Variation de la longueur corporelle dans l'interaction Groupe × Temps (cm) (EXP1)	116
Figure 49	Variation de la longueur corporelle (cm) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	118
Figure 50	Variation de la hauteur corporelle dans l'interaction Groupe × Temps (cm) (EXP1)	118
Figure 51	Variation de la circonférence abdominale (cm) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	120
Figure 52	Variation de la circonférence abdominale dans l'interaction Groupe × Temps (cm) (EXP1)	120
Figure 53	Variation du rapport de la circonférence abdominale/longueur corporelle A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	122
Figure 54	Variation du rapport circonférence abdominale / longueur dans l'interaction Groupe × Temps (EXP1)	122
Figure 55	Variation de l'IMC (Kg/m ²) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	124
Figure 56	Variation de l'IMC dans l'interaction Groupe × Temps (Kg/m ²) (EXP1)	124
Figure 57	Variation du poids (g) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP1)	126

Figure 58	Variation du poids dans l'interaction Groupe × Temps (Kg/m ²) (EXP1)	127
Figure 59	Variation de la glycémie à jeun (g/ L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	139
Figure 60	Variation de la glycémie à jeun dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L) (EXP2)	140
Figure 61	Variation du cholestérol total (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	142
Figure 62	Variation du cholestérol total dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L) (EXP2)	143
Figure 63	Variation du cholestérol total dans l'interaction Groupe × Sexe (g/ L) (EXP2)	143
Figure 64	Variation du HDL (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	144
Figure 65	Variation du HDL dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L) (EXP2)	145
Figure 66	Variation du LDL (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	146
Figure 67	Variation du LDL total dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L) (EXP2)	147
Figure 68	Variation des triglycérides (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	148
Figure 69	Variation des triglycérides dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L) (EXP2)	149
Figure 70	Variation de la créatinine (mg/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	150
Figure 71	Variation de la créatinine dans l'interaction Groupe × Temps (mg/ L) (EXP2)	151
Figure 72	Variation de la créatinine dans l'interaction Sexe × Groupe (mg/L) (EXP2)	151
Figure 73	Variation des protéines totales (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	153
Figure 74	Variation des protéines totales dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L) (EXP2).	153
Figure 75	Variation de l'albumine (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	155
Figure 76	Variation de l'albumine dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP2)	155
Figure 77	Variation de l'ASAT (UI/I) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	157
Figure 78	Variation de l'ASAT dans l'interaction Groupe × Temps (UI/I) (EXP2)	157
Figure 79	Variation de l'ALAT (UI/I) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	159
Figure 80	Variation de l'ALAT dans l'interaction Groupe × Temps (UI/I) (EXP2)	159
Figure 81	Variation du rapport ASAL/ALAT A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	161
Figure 82	Variation du rapport ASAT/ALAT dans l'interaction Groupe × Temps (EXP2)	161
Figure 83	Variation de la phosphatase alcaline (UI/I) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	163
Figure 84	Variation de la phosphatase alcaline dans l'interaction Groupe × Temps (UI/I). (EXP2)	163
Figure 85	Variation de l'OGTT à 0 min (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	167

Figure 86	Variation de l'OGTT à 0 min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP2)	168
Figure 87	Variation de l'OGTT à 0 min dans l'interaction Groupe × Sexe (g/L) (EXP2)	168
Figure 88	Variation de l'OGTT à 30min (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	170
Figure 89	Variation de l'OGTT à 30min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP2)	170
Figure 90	Variation de l'OGTT à 60 min (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	172
Figure 91	Variation de l'OGTT à 60min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP2)	173
Figure 92	Variation de l'OGTT à 60min dans l'interaction Groupe × Sexe (g/L) (EXP2)	173
Figure 93	Variation de l'OGTT à 90min (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	174
Figure 94	Variation de l'OGTT à 90min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP2)	175
Figure 95	Variation de l'OGTT à 120min (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	177
Figure 96	Variation de l'OGTT à T120min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP2)	178
Figure 97	Variation de l'OGTT à 120min dans l'interaction Groupe × Sexe (g/L) (EXP2)	178
Figure 98	Variation de l'OGTT à 180min (g/L) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	179
Figure 99	Variation de l'OGTT à 180min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L) (EXP2)	180
Figure 100	Variation de la longueur corporelle (cm) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	184
Figure 101	Variation de la longueur corporelle dans l'interaction Groupe × Temps (cm) (EXP2)	185
Figure 102	Variation de la longueur corporelle dans l'interaction Groupe × Sexe (cm) (EXP2)	185
Figure 103	Variation de la longueur corporelle (cm) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	186
Figure 104	Variation de la hauteur corporelle dans l'interaction Groupe × Temps (cm) (EXP2)	187
Figure 105	Variation de la circonférence abdominale (cm) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	188
Figure 106	Variation de la circonférence abdominale dans l'interaction Groupe×Temps (cm) (EXP2)	189
Figure 107	Variation du rapport de la circonférence abdominale/longueur corporelle A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	190
Figure 108	Variation du rapport de la circonférence abdominale / longueur dans l'interaction Groupe × Temps (EXP2)	191
Figure 109	Variation du rapport de la circonférence abdominale / longueur dans l'interaction Groupe × Sexe (EXP2)	191
Figure 110	Variation de l'indice de masse corporelle (Kg/m ²) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	193
Figure 111	Variation de l'IMC dans l'interaction Groupe × Temps (Kg/m ²) (EXP2)	194

Figure 112	Variation de l'IMC dans l'interaction Groupe × Sexe (Kg/m ²) (EXP2)	194
Figure 113	Variation du poids (g) A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe (EXP2)	195
Figure 114	Variation du poids dans l'interaction Groupe × Temps (EXP2)	196
Figure 115	Variation du poids dans l'interaction Groupe × Sexe (EXP2)	197
Figure 116	Variation de la glycémie à jeun (g/ L) (EXP3)	205
Figure 117	Variation du cholestérol total (g/ L) (EXP3)	206
Figure 118	Variation du HDL (g/ L) (EXP3)	206
Figure 119	Variation du LDL (g/ L) (EXP3)	207
Figure 120	Variation des triglycérides (g/L) (EXP3)	207
Figure 121	Variation de la créatinine (mg/L) (EXP3)	208
Figure 122	Variation des protéines totales (g/L) (EXP3)	209
Figure 123	Variation de l'albumine (g/L) (EXP3)	209
Figure 124	Variation de l'ASAT (UI/I) (EXP3)	210
Figure 125	Variation de l'ALAT (UI/I) (EXP3)	211
Figure 126	Variation du rapport ASAL/ALAT (UI/I) (EXP3)	211
Figure 127	Variation de la phosphatase alcaline (UI/I) (EXP3)	212
Figure 128	Variation du poids (g) (EXP3)	213

Introduction

L'obésité est une maladie chronique qui se définit comme étant une accumulation anormale ou excessive de la graisse corporelle, qui peut nuire à la santé (OMS, 2000). En effet, chaque minute dans le monde environ 5 personnes meurent des conséquences de leur obésité. Cette pathologie multifactorielle cause ainsi des morbidités et le décès de 2.8 million de personnes par an et constitue la cinquième cause de décès mondial (Ng et al., 2014; Yahia-Berrouiguet et al., 2009). Aussi, selon l'estimation de l'OMS la prévalence de l'obésité a plus que doublé en 2015 et concerne 1,9 million d'adultes (Bally, 2015). En 2019, 38,2 millions d'enfants de moins de 5 ans sont en surpoids ou bien en obésité (OMS, 2020). En outre, l'Algérie n'est pas épargnée par ce fléau des temps modernes, selon les statistiques sanitaires mondiales les chiffres ont doublé depuis 2015 et les derniers résultats de l'enquête de la santé indiquent que le taux d'obésité a atteint 30 % chez les femmes et 14% chez les hommes en 2017 (Anonyme, 2021).

De ce fait, l'obésité constitue un problème de santé important puisqu'elle augmente les risques d'apparition des maladies cardiovasculaires, du diabète de type 2, d'hypertension pulmonaire, de l'inflammation, des désordres musculo-squelettiques, et une variété de cancers (Hensrud & Klein, 2006; Ogden et al., 2007). De plus, le syndrome métabolique (MetS) qui se caractérise par l'apparition d'au moins trois des anomalies suivantes dont l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie, le taux bas du HDL et l'élévation du LDL, l'augmentation de la circonférence abdominale, l'hypertension et la tolérance au glucose, fait accroître le risque de l'obésité, du diabète de type 2, des maladies cardiaques et aussi des accidents vasculaires cérébraux (Martin, 2013).

D'autre part, des données expérimentales et épidémiologiques suggèrent, qu'une alimentation riche en graisses favorise le développement de l'obésité et du syndrome métabolique (MetS) et démontrent qu'il existe une corrélation directe entre la ration lipidique et le degré d'obésité (Ailhaud, 2008). Par ailleurs, de plus en plus de résultats montrent que non seulement les habitudes de consommation et de dépenses énergétiques sont la cause de la prévalence croissante de l'obésité mais d'autres facteurs sont impliqués dans le développement de cette dernière. Le microbiote intestinal est un exemple de facteur environnemental qui peut affecter le développement de l'obésité. En effet, dès la naissance, le tractus gastro-intestinal est colonisé par de nombreux microorganismes qui vont constituer le microbiote digestif.

Cet écosystème complexe et diversifié, propre à chaque individu contribue au bon fonctionnement intestinal grâce aux multiples activités qu'il exerce. Cependant, l'équilibre du

microbiote est fragile et sa rupture intervient dans la physiopathologie de diverses affections intestinales comme l'obésité et le MetS. De plus, il a été rapporté que la mère est une source importante de bactéries intestinales pour le nourrisson et la composition du microbiote des mères obèses ou en surpoids peut être transférée aux nourrissons et entraîner un risque accru de surpoids, d'où l'idée de moduler de façon positive un microbiote déséquilibré par l'administration des probiotiques (Collado et al., 2010; Ezzariga, 2015). Ces derniers sont des micro-organismes vivants exerçant un effet bénéfique sur l'organisme et permettant un bon équilibre de la flore intestinale (Lozano et al., 2019).

De même, de nombreuses études *in vivo* ont démontré que l'ingestion de probiotiques a permis de prévenir et/ou de traiter le syndrome métabolique et l'obésité chez les animaux (Andersson et al., 2010; Cani & Delzenne, 2009; Cani, Neyrinck, et al., 2007; Matsuzaki et al., 1997; Takemura et al., 2010; Yadav et al., 2007). D'autres études ont démontré le rôle central des probiotiques dans le maintien d'une bonne santé digestive et également dans la régulation des réactions inflammatoires, métaboliques et immunitaires de l'organisme ce qui a conduit à envisager leur utilisation dans le traitement de différentes affections (Recart-Conort, 2016).

C'est pour cela que ces dernières années, de nombreux chercheurs se sont penchés sur l'étude du rôle des probiotiques dans la santé et grâce aux modèles animaux, la recherche fondamentale a pu étudier les mécanismes sous-jacents aux processus pathologiques tels que l'obésité et le MetS. En effet, en raison de sa similitude avec la physiologie humaine, le lapin peut être facilement soumis à différents types de protocoles. En revanche, ce dernier n'a pas été souvent utilisé dans les protocoles expérimentaux concernant l'administration de régimes riches en graisses et en sucres afin d'induire le MetS (Lozano et al., 2019).

Tous ces aspects et le manque de recherches scientifiques portant particulièrement sur les lapins obèses ont suscité notre intérêt sur l'étude de l'effet des probiotiques chez les lapins sains et obèses.

Ainsi, l'objectif de notre étude consiste à évaluer les conséquences de l'obésité sur les paramètres biochimiques et morphométriques ainsi que l'effet des probiotiques sur les lapins obèses et sur leurs descendances.

Ce manuscrit s'articule en deux parties, une revue bibliographique partagée en trois chapitres qui synthétisent, l'anatomie du tube digestif et la reproduction chez les lapins, l'obésité, le syndrome métabolique, la physiopathologie et les causes de l'obésité, en plus de données de littérature sur le microbiote, les probiotiques, et le lien entre l'obésité et le microbiote.

Quant à la deuxième partie constituée de l'étude expérimentale, elle est scindée en trois chapitres :

- Le premier chapitre consiste à définir, à développer et à caractériser un modèle expérimental d'obésité et de MetS, induits par un régime nommé « Cafétéria » et à évaluer les conséquences sur les paramètres biochimiques et morphométriques.
- Le second chapitre permet d'étudier et d'évaluer l'effet de deux souches de probiotiques (*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 et *Lactobacillus plantarum* 299v) sur les paramètres biochimiques et morphométriques des lapins obèses de la première expérimentation.
- Le troisième et dernier chapitre consiste à évaluer l'effet des probiotiques sur les paramètres biochimiques de la descendance des lapins obèses.

PARTIE I
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

Digestion et reproduction chez le lapin

I.1. Anatomie du tube digestif

Le tube digestif du lapin aboutit à sa taille définitive dès que ce dernier atteint le poids de 2,5-2,7 kg et lorsqu'il pèse entre 60-70 % de son poids adulte. De plus, les deux réservoirs (estomac et caecum) représentent 70% à 80% du contenu sec total du tube digestif. De même, chez un lapin adulte le tube digestif a une longueur totale d'environ 4,5 à 5 mètres (Amies & Naroun, 2017). Ainsi, il est constitué de :

I.1.1. La cavité buccale

I.1.1.1. La langue

La langue est proportionnellement très longue. La présence de nombreuses papilles sur sa face supérieure la rendent rugueuse. Elle comporte une partie rostrale mobile et une élévation caudale plus épaisse et relativement fixe constituant le torus lingual (O'Malley, 2005).

I.1.1.2. La dentition

Les lapins présentent une première dentition déciduale non fonctionnelle qui disparaît le plus souvent après la naissance ce qui la fait passer inaperçue. La dentition définitive est complètement installée entre la 3^{ème} et la 5^{ème} semaine. Ainsi, les lapins adultes possèdent, 28 dents dont 22 molaires et prémolaires, 6 incisives et 0 canines (Meredith & Flecknell, 2006; O'Malley, 2005) .

I.1.1.3. Les glandes salivaires

La bouche est le carrefour des voies digestives et respiratoires, les glandes salivaires libèrent la salive qui lubrifie les aliments et débute la digestion. Il y a cinq paires de glandes salivaires dont les parotides, les zygomatiques, les mandibulaires, les sublinguales et les buccales. Ces dernières étant regroupées en une glande unique chez le lapin, elles secrètent des enzymes (amylase, estérases, D-galactosidases, lysozyme) en réponse à la présence d'aliments dans la bouche (O'Malley, 2005).

I.1.2. L'œsophage

Il fait suite au pharynx et ne présente pas de glandes muqueuses, sa paroi est revêtue d'un épithélium corné stratifié. Il sert exclusivement au transport des aliments vers l'estomac et donc le vomissement est impossible chez les lapins (Burgaud, 2010).

I.1.3. L'estomac

Il sert de réservoir pour une grande partie de la nourriture ingérée et n'est jamais complètement vide, il contient dans les conditions normales un mélange de nourriture, de fourrure et de fluides, même 24 h après un repas. Ainsi, il stocke en général entre 90 à 120 g d'un mélange d'aliments et son volume est de 350 à 400 mL. Il se trouve du côté gauche de l'abdomen, est séparé du diaphragme par le foie et atteint caudalement la troisième vertèbre lombaire (Amies & Naroun, 2017).

L'estomac joue un rôle mécanique secondaire dans la digestion. Par ailleurs, il a un rôle sécrétoire très important. En effet, sa paroi secrète principalement de l'acide chlorhydrique, de la pepsine et des minéraux (Ca, K, Mg et Na). De plus, le pH est toujours fortement acide et varie entre 1.5 à 2.0 chez le lapin adulte. Quant au niveau pylorique, les glandes de la muqueuse secrètent du mucus qui joue un rôle protecteur de la muqueuse vis-à-vis de l'acidité (Fallahi, 2014; Meredith & Flecknell, 2006).

I.1.4. L'intestin grêle

L'intestin grêle a une longueur d'environ 3m et un diamètre d'environ 0.8 à 1 centimètre. Il est divisé en duodénum, jéjunum et iléon (Meredith & Flecknell, 2006). Le pH est légèrement basique dans sa partie antérieure (7.2 à 7.5) et plus acide dans l'iléon (6.2 à 6.5). En plus, au début du duodénum débouche le canal cholédoque qui apporte la bile (secrétée en continu) en provenance du foie. Le canal pancréatique débouche vers la fin du duodénum à environ 40 cm du pylore. En outre, la paroi de l'intestin grêle secrète de nombreuses enzymes qui viennent compléter celles sécrétées par le pancréas (Burgaud, 2010).

I.1.5. Le caecum

Il est très volumineux et, est de 10 fois la capacité de l'estomac, il contient 40 % du contenu intestinal c'est-à-dire 100 à 120 g d'un mélange pâteux (20 à 24 % de MS). De même, il s'enroule sur lui-même avant de se terminer en un tube aux parois épaisses qui représente l'appendice vermiforme. Le caecum est étroitement solidarisé à l'iléon par le pli iléo-caecal et au colon par le pli (Burgaud, 2010).

I.1.6. Le côlon

Le côlon du lapin est très long et comprend deux parties distinctes qui représentent le côlon proximal, d'environ 50 cm de long et le côlon distal, de 90 cm, qui se termine par l'anus. Les contractions musculaires du côlon séparent les fibres du contenu digestif et les contractions péristaltiques les font avancer rapidement dans le côlon pour être excrétées sous forme de fèces dures, tandis que des contractions antipéristaltiques font passer les fluides et les autres particules de façon rétrograde dans le caecum où elles sont retenues pour être fermentées (Burgaud, 2010).

I.1.7. Les glandes annexes

I.7.1.1. Le foie

Le foie du lapin comporte 4 lobes, le lobe médial gauche, les lobes latéraux gauches et droits et le lobe caudé. Il recouvre entièrement la face abdominale du diaphragme. En plus, la vésicule biliaire s'insère entre le lobe latéral droit et le lobe médial gauche (Amies & Naroun, 2017).

I.7.1.2. Le pancréas

Il forme une petite masse irrégulière le long du duodénum, difficile à différencier du mésentère (Burgaud, 2010). En outre, il secrète des enzymes digestives permettant la dégradation des protéines (trypsine, chymotrypsine), de l'amidon (amylase) et des graisses (lipase) (Meredith & Flecknell, 2006).

I.2. La physiologie digestive chez le lapin

Les quantités d'aliments consommées pour les différentes classes d'animaux sont de 110 à 130 g/j pour les jeunes en engraissement (4 à 11 semaines), 350 à 380 g/j pour la lapine allaitante accompagnée de sa portée (sevrage à 4 semaines) et de 120 -150 g/j pour l'adulte à l'entretien. En revanche, il est préférable d'entretenir des adultes en très bon état avec seulement 120g de granulés chaque jour. Ces animaux sont alors moins gras que ceux nourris à volonté (ad libitum) (Amies & Naroun, 2017).

Certes, le lapin est un herbivore, cependant sa physiologie digestive diffère fortement de celle d'autres herbivores plus connus, comme les ruminants ou le cheval. La digestion dans les segments antérieurs du tube digestif (estomac et intestin grêle) est de type monogastrique, dépendante de la sécrétion enzymatique du lapin et concerne la fraction la plus digeste de l'aliment (amidon, protéines, sucres, lipides). Par ailleurs, les éléments non digérés (fibres,

produits endogènes) passent dans les segments postérieurs du tube digestif (cæcum et côlon), où ils sont hydrolysés et fermentés par le microbiote, et sont donc dépendant de l'activité de la flore cæco-colique (Amies & Naroun, 2017).

I.2.1. Dans la bouche

Les aliments sont coupés, broyés et malaxés dès le début de la dégradation de l'amidon. Ensuite, l'aliment traverse rapidement l'œsophage en direction de l'estomac. Le lapin ne peut ni régurgiter ni vomir, ainsi, l'œsophage est une voie à sens unique. Aussi, la durée entre la saisie de l'aliment et l'arrivée dans l'estomac est généralement d'une à deux minutes maximum (Burgaud, 2010).

I.2.2. Dans l'estomac

L'estomac a un rôle sécrétoire très important, en effet il sécrète 4 types de produits qui vont plus au moins se mélanger à l'aliment et le modifier. A commencer par, l'acide chlorhydrique (HCl), qui maintient le pH moyen entre 1,2 et 2,0, la pepsine, qui commence à hydrolyser les protéines, la lipase, qui sépare les acides gras à chaîne courte et moyenne des triglycérides, et qui est beaucoup moins active que la lipase pancréatique et le mucus qui protège les parois (Meredith & Flecknell, 2006; O'Malley, 2005).

I.2.3. Dans l'intestin grêle

Le contenu est ensuite dilué par la bile, par les premières sécrétions intestinales et par le suc pancréatique. Les éléments dégradés sont ainsi libérés, ils franchissent la paroi de l'intestin et passent dans le foie, puis repartent par le sang en direction des cellules de l'organisme.

Le bol alimentaire se déplace après, de l'iléon terminal directement dans le cæcum. Toutefois, il n'y a pas de transit direct entre l'iléon et le côlon (Burgaud, 2010).

I.2.4. Dans le caecum

Après un séjour total d'environ 1 heure 30 minutes dans l'intestin grêle, les particules non dégradées entrent dans le caecum où elles vont séjourner entre 2 à 12 heures. En effet, il s'agit du lieu des hydrolyses et synthèses sous l'action de la flore caecale à partir des fibres, mais aussi de l'amidon résiduel et des protéines provenant des aliments.

Le contenu digestif issu du caecum transite ensuite dans le côlon. Il est constitué de particules alimentaires n'ayant pas été dégradées et préalablement mélangées aux sécrétions digestives par des bactéries (Gallouin, 1995; Gidenne & Lebas, 2005). Par contre, les nutriments sont absorbés à travers la paroi du caecum (O'Malley, 2005).

I.2.5. Dans le côlon

L'originalité principale de la physiologie digestive du lapin, se situe dans le fonctionnement particulier du côlon proximal qui se comporte différemment selon le moment de la journée. La figure 1, schématise ce double fonctionnement. Ainsi, si le contenu caecal s'engage dans le côlon à la fin de la nuit ou au début de la matinée, il y subit peu de transformations biochimiques. Sous l'effet du péristaltisme du côlon, il forme de petites boulettes et transite vers le rectum. En même temps, la paroi colique secrète un mucus qui les enrobe progressivement. Ces boulettes sont appelées « crottes molles » ou « caecotrophes ».

En revanche, si le contenu caecal s'engage dans le côlon à un autre moment de la journée, son devenir est différent. On observe alors dans le côlon proximal des successions de contractions ayant des directions opposées. Ces dernières ont pour effet de presser le contenu digestif comme une éponge. Il y a séparation entre une fraction solide renfermant surtout de grosses particules (plus de 0,3 mm) et une autre fraction plus liquide contenant les petites particules (moins de 0,1 mm) et les éléments solubles.

Sous l'effet des contractions antipéristaltiques, la fraction liquide remonte vers le caecum, tandis que les contractions péristaltiques maintiennent les grosses particules au centre de la lumière intestinale avant de les évacuer vers le rectum sous forme de crottes dures (Burgaud, 2010).

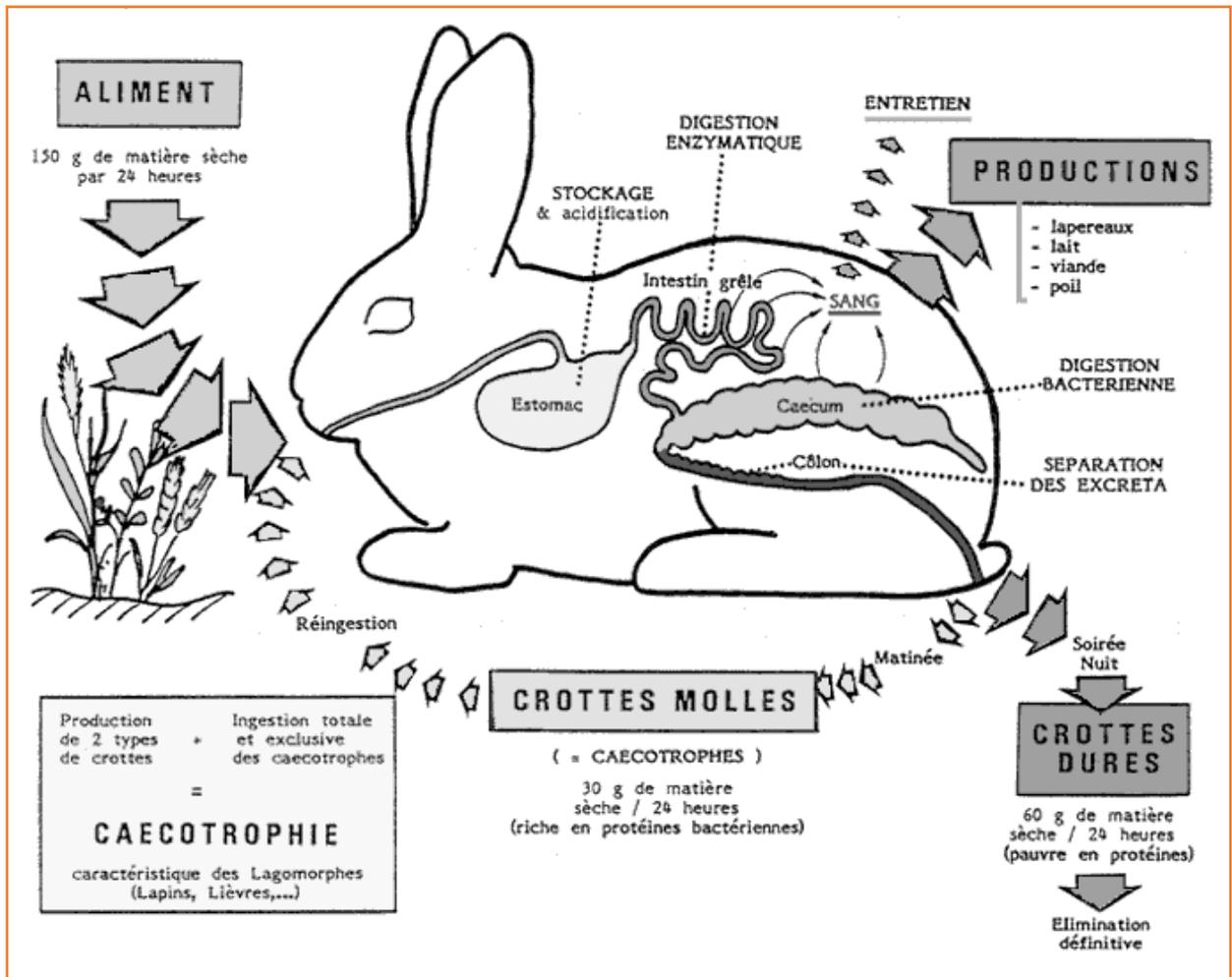


Figure 1 : Schéma général du fonctionnement de la digestion chez le lapin (Lebas, 2009)

I.2.6. La cæcotrophie

C'est l'une des caractéristiques les plus originales du comportement alimentaire du lapin, elle implique une excrétion et une consommation immédiate de fèces spécifiques appelées cæcotrophes ou fèces molles. Ainsi, le lapin effectue deux types de repas constitués d'aliments et de cæcotrophes (Amies & Naroun, 2017).

I.3. La physiologie de la reproduction des lapins

L'âge de mise en reproduction s'effectue lorsque la femelle atteint la proportion de son poids corporel adulte qui varie entre 75% à 80% (Lebas et al., 1975). Effectivement, c'est au tour de ce poids que la maturité sexuelle est atteinte, le plus souvent entre 16 à 18 semaines d'âge (Rommers, 2004).

I.3.1. Le mâle

La différenciation des gonades commence à partir du 16^{ème} jour après la fécondation et la production d'hormones androgènes dès le 19^{ème} jour de la gestation (Lebas et al., 1997). De même, à la naissance, la spermatogenèse est inactive, les testicules contiennent deux types cellulaires, les cellules de Sertoli et les spermatogonies. Cette dernière débute aux environs de 60 jours d'âge et les premiers spermatozoïdes apparaissent dans l'éjaculat vers le 110^{ème} jour (Rouvier, 1980). D'autre part, la maturité sexuelle, définie comme le moment où la production quotidienne de spermatozoïdes n'augmente plus et, est atteinte entre la 30^{ème} et la 32^{ème} semaine (Berger et al., 1982). Ainsi, un jeune mâle peut être utilisé pour la reproduction dès l'âge de 20 semaines (Lebas, 2010).

I.3.2. La femelle

Les femelles peuvent accepter l'accouplement pour la première fois en général entre la 10^{ème} et la 12^{ème} semaine. Cependant, cela ne correspond pas réellement à la maturité sexuelle ou à la puberté, car il n'y a pas d'ovulation (Lebas, 1996). En effet, on définit la maturité sexuelle chez la lapine comme étant le moment où elle aura la capacité d'ovuler en réponse à l'accouplement (May et al., 1975).

Par ailleurs, l'ovulation et le cycle œstrien chez la plupart des mammifères domestiques a lieu à un intervalle régulier au cours de la période des chaleurs, ou de l'œstrus. En outre, l'intervalle entre deux périodes d'œstrus représente la durée du cycle œstrien (4 jours chez la rate, 17 jours chez la brebis, 21 jours la vache). Par contre, la lapine ne présente pas de cycle œstrien avec apparition régulière des chaleurs au cours desquelles l'ovulation a lieu spontanément. Elle est considérée comme une femelle en œstrus plus ou moins permanent (Lebas, 2003; Theau-Clement, 1997). Aussi, chez cette dernière, l'ovulation est provoquée par l'accouplement et, est induite par les stimuli associés au coït, et a lieu entre 10 à 12 heures après la saillie (Fortun-Lamothe & Bolet, 1995). Dans la minute suivant l'accouplement, le taux d'ocytocine s'accroît tandis que celui de la prolactine décroît, cette décharge d'ocytocine semble avoir pour fonction, de permettre aux spermatozoïdes de franchir les cols utérins et de commencer à progresser dans l'utérus. Au même moment, l'hypothalamus envoie une décharge de GnRH qui atteint quasi immédiatement l'hypophyse par le système "porte" hypothalamo-hypophysaire. Seule une très faible fraction de cette décharge de GnRH se retrouve diluée dans le flux sanguin général, ce qui a pour conséquence que les taux circulants dans le sang périphérique n'ont aucune relation avec les taux physiologiques "efficaces".

Ensuite, en réponse à l'arrivée du GnRH, il y a une décharge de LH par l'antéhypophyse. Ainsi, la concentration maximale est observée 90 minutes après le coït. En outre, une élévation beaucoup plus modeste du taux sanguin de FSH (l'autre gonadostimuline) est observée avec un maximum situé une demi-heure plus tard. Cette décharge de LH permet l'évolution finale des gros follicules à antrum (diamètre supérieur à 0,8 mm) qui, aux environs de la 10^{ème} heure, se transforment alors en follicule de De Graaf et libèrent chacun un ovule. Le nombre d'ovules pondus varie beaucoup, avec une moyenne de 10 à 15, en fonction de la race et de l'âge des animaux (Lebas, 2003).

Par contre, la stimulation du système nerveux central entraîne la sécrétion, au niveau de l'hypothalamus et des neurohormones (GnRH, Gonadotrophin Releasing Hormone) en terminaison des axones. Dans la région ventrale de l'hypothalamus, les vaisseaux du système porte traversent l'hypophyse et la GnRH stimule simultanément la synthèse et la sécrétion de deux gonadotropines FSH (Follicle Stimulating Hormone) et LH (Luteinizing Hormone) au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse. Ces gonadotrophines provoquent la maturation folliculaire finale, de même, les follicules mûrs atteignent un diamètre de 1,2 à 1,5 mm. L'accouplement entraîne donc une forte sécrétion du LH, appelée pic de LH (environ 4 heures après l'accouplement) et qui est à l'origine de la rupture du follicule de De Graaf, libérant ainsi l'ovocyte II qui vient d'éliminer son premier globule polaire. Aussi, le nombre d'ovules émis varie généralement entre 10 et 15 mais peut aller jusqu'à 20 (Gidenne, 2015).

I.3.3. L'accouplement chez le lapin

L'observation de la couleur et de la turgescence de la vulve au moment de l'insémination est un indicateur de la réceptivité sexuelle des lapines. En effet, seulement 26 % des lapines ayant une vulve blanche acceptent l'accouplement. Par contre, 76 % des lapines à vulve rose, rouge, violette et turgescence acceptent l'accouplement et sont considérées comme réceptives (Gidenne, 2015).

Ainsi, l'accouplement est très rapide, si la lapine présentée est réceptive, la saillie proprement dite commence en général quelques secondes après son introduction dans la cage du mâle. Immédiatement après l'éjaculation, le mâle se jette en arrière ou sur le côté et, le plus souvent, émet un cri caractéristique. Si on laisse ensemble une lapine réceptive et un mâle actif, un nouvel accouplement peut avoir lieu dans les minutes qui suivent (Gidenne, 2015).

I.3.4. La saillie et la fécondation

Chez la lapine comme chez tous les mammifères, elle peut être réalisée par deux voies dont une saillie naturelle ou une insémination artificielle (Zemmouche & Fellak, 2015).

I.3.4.1. La saillie naturelle

La saillie naturelle consiste à mettre la femelle dans la cage du mâle afin de déclencher l'ovulation chez la lapine. Elle se déroule dans la cage du mâle après vérification de l'état sanitaire de la femelle et de sa réceptivité indiquée par la couleur rouge de sa vulve. Les saillies ont lieu de préférence le matin, au calme où l'accouplement est très rapide, la femelle est ensuite retirée de la cage. Selon le rythme d'utilisation des mâles choisis, on utilise un mâle pour deux femelles, la même semaine, un mâle pour trois à quatre femelles avec saillie tous les quinze jours, un mâle pour quatre à cinq femelles pour un rythme de saillie de trois semaines. De plus, le taux de saillie varie selon l'état corporel de la femelle et la saison ou la luminosité du bâtiment d'élevage (Fromont, 2011).

I.3.4.2. L'insémination artificielle

L'insémination artificielle proprement dite consiste à déposer le sperme dans les voies génitales femelles, à l'entrée de l'utérus, à l'aide d'une canule coudée (à usage unique). Cette dernière doit être complétée par une injection de GnRH dans la cuisse de la lapine pour déclencher l'ovulation ou ponte ovulaire, qui n'aurait sinon pas lieu puisqu'il n'y a pas d'accouplement en insémination artificielle. Le taux de gestation après insémination artificielle est de 70 à 85 % et varie suivant l'opérateur (Fromont, 2011).

1.2.5. La gestation

Chez la lapine, la durée de gestation varie entre 30 à 32 jours (Rodríguez et al., 1985). Cette durée diffère en fonction de l'effectif de la portée, plus courte pour les portées de grande taille (Lebas, 2000). Le diagnostic de gestation est effectué par une palpation abdominale pratiquée 10 à 12 jours après la saillie (Lebas & Fortun-Lamothe, 1996).

Par ailleurs, un comportement maternel spécifique à l'espèce est observé à la fin de la gestation. En effet, la lapine construit un nid avec ses poils arrachés de son ventre, du fanon et de ses cuisses ainsi qu'avec la litière (paille, copeaux). Ce comportement est lié à une augmentation du rapport œstrogènes / progestérone et à la sécrétion de prolactine (Lebas, 2002). En revanche, il semble que les corticostéroïdes sécrétés par les surrénales des fœtus constituent un signal de déclenchement de la parturition (Clément, 2008).

La lapine met bas généralement la nuit et la durée de la mise bas est en moyenne entre 15 à 20 minutes pour l'ensemble de la portée (Lebas, 2007). Cette dernière s'effectue sans relation très nette avec l'effectif de la portée. Par contre, la lapine peut mettre bas quelquefois en deux temps espacés de plusieurs heures (Lebas, 2002).

Après la mise bas, l'utérus régresse rapidement en moins de 48 heures et la lapine est fécondable aussitôt après et le sera durant toute la période d'allaitement. Parfois, la lapine met bas hors du nid si ce dernier n'est pas accessible ou s'il a été refusé par la mère suite aux mauvaises odeurs. Il arrive aussi qu'elle tue ses petits et en mange certaines parties (cannibalisme). Ce comportement est souvent dû au manque d'eau de boisson (Lebas, 2002), à la frayeur ou au caractère de la mère (Chibah, 2016).

1.2.6. La lactation à la parturition

A la naissance, les lapereaux sont sourds et aveugles, leurs fonctions motrices sont peu développées et leur alimentation est exclusivement lactée dans les premières semaines de la vie (21 jours) (Hassan, 2005). Donc, leur survie dépend de leur capacité à localiser rapidement la tétine maternelle lors de l'unique allaitement quotidien (Lebas, 2002).

Après la mise bas, il y a diminution rapide de la teneur en progestérone et, sous l'effet de la libération d'ocytocine, l'action de la prolactine est stimulée, ce qui permet la montée laiteuse dans une glande prédéveloppée. Ainsi, au moment de la mise bas il y a déjà 50 à 80 g de lait dans les mamelles de la lapine. Ce type de lait est appelé colostrum. Aussi, lorsque la lapine vient donner à téter à sa portée, les stimuli créés par la tétée provoquent la sécrétion immédiate d'ocytocine, la pression intra mammaire augmente, l'éjection du lait se produit et les lapereaux vident presque totalement la mamelle (80 à 90% du lait présent) (Lebas, 2003). En revanche, La durée totale de la tétée n'est que de 2 à 4 minutes (Lebas & Fortun-Lamothe, 1996).

CHAPITRE II

Obésité et syndrome métabolique

II.1. L'obésité

L'obésité a été reconnue comme une maladie chronique depuis 1997 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et, est définie comme étant une accumulation anormale ou excessive de la graisse corporelle qui peut nuire à la santé. De plus, elle est devenue un problème de santé publique majeur, à la fois dans les pays développés et en voie de développement (OMS, 2003).

En effet, durant ces dernières années, la prévalence de l'obésité a augmenté de manière fulgurante de par le monde quel que soit le sexe, avec une fréquence de plus en plus importante chez les enfants (Makki, 2014).

Ainsi, l'indicateur le plus communément utilisé est l'indice de masse corporelle (IMC), un indice simple qui permet d'estimer le degré de surpoids et d'obésité chez des individus adultes et pour les deux sexes. Il correspond, au poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille exprimée en mètre (kg/m^2) (Després & Lemieux, 2006).

De plus, une classification de la masse corporelle en fonction de l'IMC a été établie par l'OMS et considère qu'un individu est obèse si son IMC est supérieur ou égal à 30 (kg/m^2). Par contre, il sera en surpoids pour un IMC compris entre 25 et 29,9 (kg/m^2) (Tableau 1) (OMS, 2003).

Tableau 1 : Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'homme (OMS, 2003).

Classifications	Catégories de l'IMC (kg/m^2)	Risque sur la santé (comparativement à un poids normal)
Poids insuffisant	<18.5	Accru
Poids normal	18.5 - 24.9	Moindre
Surpoids	25.0 - 29.9	Accru
Obésité, classe I	30.0 - 34.9	Elevé
Obésité, classe II	35.0 - 39.9	Très élevé
Obésité, classe III	>40.0	Extrêmement élevé

En outre, la classification de l'IMC est fréquemment utilisée pour évaluer le risque de maladies liées à un excès ou à une insuffisance de poids chez une personne adulte (Henri, 2011). Toutefois, il doit être considéré comme une indication approximative et un moyen rapide qui permet de déterminer l'obésité, car il ne correspond pas nécessairement au même pourcentage de masse grasse selon les individus (Vors, 2012). Effectivement, il ne donne aucune information, ni sur la composition corporelle (c'est à dire les proportions de masse

grasse et de masse maigre), ni sur la distribution du tissu adipeux, qui peuvent être très variables selon les individus (au niveau de la cavité abdominale ou au niveau des hanches) (Després, 2006).

D'autre part, la mesure du tour de taille (circonférence abdominale) et des hanches est également considérée comme un indicateur et un exemple de mesure directe pour affiner le diagnostic de l'obésité et identifier un excès de masse grasse viscérale (Daoudi, 2017; OMS, 2000). Aussi, la mesure des plis cutanés permet une évaluation plus précise de la masse grasse. Cette dernière se fait à l'aide d'une pince à pli, au niveau des plis bicipital, tricipital, sous-scapulaire et supra-iliaque (Henri, 2011).

Par ailleurs, certaines techniques d'imagerie telles que le scanner, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'absorption bi-photonique à rayons X (DEXA pour Dual Energy X-ray Absorptiometry) sont parfois utilisées pour évaluer la masse grasse avec une meilleure précision (Henri, 2011).

II.1.1. L'obésité chez les animaux

En médecine vétérinaire l'obésité, telle que l'on peut la définir chez les animaux domestiques, consiste en un excès de masse adipeuse se traduisant par 15 à 20 % de surplus du poids par rapport à un standard de race. De plus, l'état d'embonpoint peut également être évalué par l'indice de condition corporelle ou en touchant les côtes de l'animal qui doivent à l'état normal être palpables mais non visibles. De ce fait, les animaux présentant un excès pondéral de 10 à 20 % seraient en surpoids et ceux présentant un excès pondéral de 20 à 30% seraient obèses (Coquet, 1999).

Chez le chat, les études semblent montrer que les mâles sont plus touchés par le surpoids et l'obésité que les femelles (Courcier et al., 2012). Au contraire, chez le chien ce sont les femelles qui semblent être les plus touchées par le surpoids et l'obésité que les mâles (Mao et al., 2013). Ceci peut s'expliquer par le fait que les mâles ont une masse maigre plus importante que les femelles (Laflamme, 1997). Cependant, dépassé un certain âge, la proportion de chats et de chiens en surpoids ou en obésité tend à diminuer comme c'est le cas chez le chat à partir de 11 à 12 ans (Caël, 2018).

D'autre part, l'obésité chez le lapin est un problème entièrement évitable. Ainsi, les lapins sauvages ne deviennent pas obèses, ce ne sont que les lapins de compagnie qui ont tendance à en souffrir. Ces derniers sont considérés comme obèses lorsqu'il est difficile de palper leurs côtes. Cependant, tout comme chez l'homme, l'obésité chez le lapin peut causer

des problèmes de santé majeurs et peut être à l'origine de différents facteurs (Anonyme, 2003).

Aussi, l'âge du lapin doit être pris en considération. En effet, les lapins âgés qui vivent dans une cage et qui ne sont plus très actifs sont beaucoup plus susceptibles de devenir obèses. De plus, les lapins sauvages ne vivent que 1 à 3 ans tandis que les lapins de compagnie peuvent vivre 10 ans ou plus. Une telle augmentation de l'âge amplifie considérablement les risques d'obésité.

Il y a également des facteurs émotionnels, tels que la perte d'un compagnon lapin, la dépression qui s'en suit et une absence d'exercice (Anonyme, 2003).

Enfin, l'obésité chez les lapins est principalement causée par la suralimentation ou la consommation de friandises trop sucrées. Effectivement, la plupart des lapins ingèrent ce qui leur est donné, il appartient donc aux humains de réguler correctement la nourriture d'un lapin.

Par ailleurs, le diagnostic du surpoids et de l'obésité chez les animaux s'appuie sur plusieurs paramètres dont :

- **La pesée**, elle permet de mesurer de façon objective le poids vif d'un animal à un instant donné par l'intermédiaire d'une balance. C'est un outil accessible pour le vétérinaire et, est également une technique simple, rapide et facilement réalisable. Les limites de cette méthode dépendent de l'état d'hydratation de l'animal lors de la pesée et de la présence des selles et/ou du contenu alimentaire. Pour s'affranchir au maximum de ces variations, il faudrait peser l'animal toujours à la même heure.

Cependant, la mesure du poids ne permet pas d'accéder au pourcentage de masse grasse, mais sa variation dans le temps est assez bien connue par le vétérinaire. Ainsi, en adéquation avec les autres paramètres de diagnostic, la mesure du poids constitue un bon outil de suivi (Caël, 2018).

- **L'indice de masse corporelle (IMC)**, il permet d'estimer le degré de surpoids et d'obésité et, est calculé chez le lapin comme suit :

Poids corporel (kg)/ [longueur du corps (m) × hauteur (m)] (Arias-Mutis et al., 2017).

- **Les analyses biochimiques**, elles permettent d'écarter toutes les comorbidités qui nécessitent une autre prise en charge outre que nutritionnelle.

II.1.2. Les différents types d'obésité

Les sujets obèses montrent des différences non seulement dans les excédents de graisse qu'ils accumulent, mais aussi dans la répartition anatomique de cette graisse, qui joue un rôle dans les risques associés à l'obésité et le type de maladies qui en résulte (OMS, 2003). Ainsi, l'obésité est divisée en deux types, selon la localisation de la graisse :

- **L'obésité androïde** dite aussi abdominale ou viscérale, est caractérisée par une graisse dans la partie haute du corps au niveau de l'abdomen.
- **L'obésité gynoïde** caractérisée par une accumulation de graisse au niveau de la région glutéo-femorale et affecte plus particulièrement les femmes (Unlu, 2016).

En plus, pour l'être humain, le tour de hanches peut être mesurable et permet de calculer le rapport tour de taille / tour de hanches (RTH). Celui-ci doit être inférieur à 0,85 chez les femmes et de 1 chez les hommes (OMS, 2000).

Par ailleurs, l'excès du tissu adipeux au niveau de la cavité abdominale (obésité de type androïde) est beaucoup plus néfaste pour la santé qu'une accumulation du tissu au niveau des cuisses et des hanches (obésité de type gynoïde) (Després, 2006). En effet, l'obésité androïde est associée à un risque plus important de maladies métaboliques (diabète), cardiovasculaires (athérosclérose) ou hépatiques (Després, 2006).

Toutefois, ce n'est pas tant la localisation de la graisse dans le corps qui détermine sa dangerosité, mais plutôt la profondeur de cette dernière. Ainsi, trente ans plus tard, la présence de la matière grasse est associée à des niveaux élevés de glucose, de triglycérides et de cholestérol total plasmatiques et augmente considérablement le risque de maladies cardiovasculaires (Daoudi, 2017).

II.1.3. Physiopathologie et causes de l'obésité

La physiopathologie de l'obésité relève des causes multifactorielles qui sont déterminées par les interactions de facteurs de prédisposition génétique et environnementale (Lubrano-Bertheliet & Clément, 2005). Puisqu'il semble invraisemblable que les gènes aient pu subir des mutations en quelques décennies seulement, ce sont les mauvaises habitudes alimentaires et la sédentarité qui semblent avoir joué le rôle le plus déterminant dans la récente épidémie mondiale de l'obésité (Hofbauer, 2002).

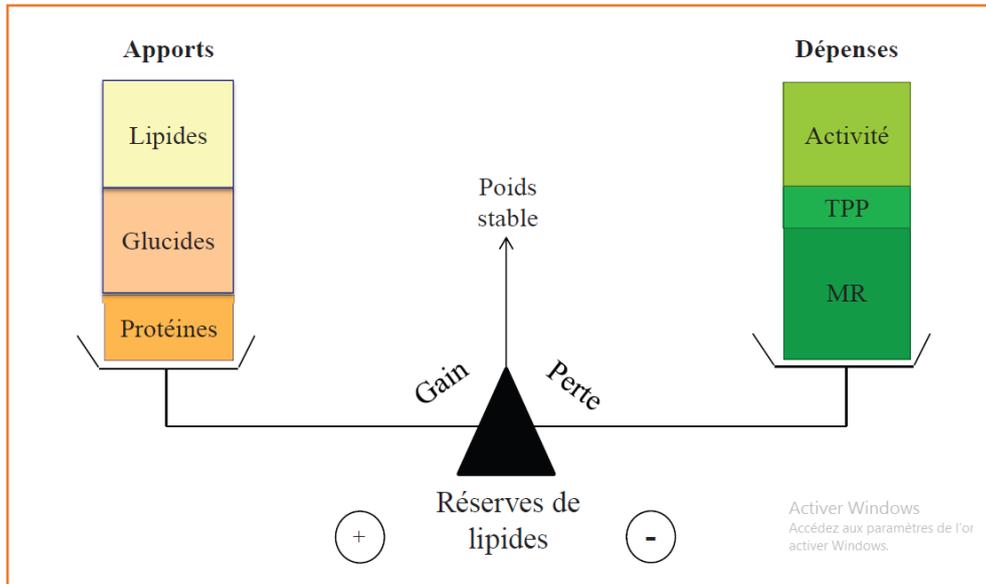
Ainsi, l'obésité peut résulter d'une altération de la balance entre la prise alimentaire (apport calorique excessif) et la dépense énergétique (faire peu d'exercice physique) ou bien, être d'origine génétique et/ou physiopathologique, mais peut également résulter d'une altération de la balance énergétique.

II.1.3.1. Déséquilibre de la balance énergétique

L'organisme répond au principe de conservation de l'énergie. Ainsi, la balance énergétique repose sur la différence entre les entrées (énergie calorique ingérée, quantité de nourriture ingérée et nature des éléments qui la composent) et les sorties (dépense énergétique totale). En effet, la valeur énergétique qui correspond à la quantité d'énergie extraite de la digestion d'un aliment est différente selon les macronutriments considérés. Assurément, la valeur énergétique des glucides et des protéines est de 17 kJ.g⁻¹ (4 kcal.g⁻¹) alors que celle des lipides avoisine les 37 kJ.g⁻¹ (9 kcal.g⁻¹). De plus, l'équilibre de cette balance permet d'avoir un poids stable tandis qu'une augmentation et/ou une réduction de la dépense énergétique entraîne un gain de masse (figure 2) (Rosenbaum & Leibel, 1998). Aussi, un déséquilibre chronique de cette balance énergétique est à l'origine de la maladie de l'obésité, il s'agit alors de la balance énergétique positive, lorsque les apports sont supérieurs aux dépenses stockées sous forme de graisse corporelle (OMS, 2003).

D'autre part, la sédentarité des animaux de compagnie a pour conséquence une baisse de l'activité physique et une nourriture abondante et constante, ce qui entraîne une inadéquation entre besoin et apport énergétique. Les animaux prennent alors du poids, ce qui entrave l'effort physique (Caël, 2018).

De même, des études épidémiologiques ont montré que les chiens obèses font moins d'exercice que les chiens non obèses (Courcier et al., 2012). Effectivement, selon Rowe et al. (2015), la restriction de l'exercice est un facteur de risque de l'obésité et du surpoids.



TPP : Thermogénèse Post Prandiale ; **MR** : Métabolisme de Repos

Figure 2 : Balance des apports et des dépenses énergétiques (Henri, 2011)

II.1.3.2. Facteurs génétiques

Les études montrent que l'obésité peut résulter d'anomalies génétiques, pointant ainsi le doigt sur l'importance du patrimoine génétique dans le développement de la maladie. Cependant, les obésités d'origine génétique sont rares. Nous distinguons 3 sous-groupes d'obésité d'origine génétique :

- **Monogénique** : Elle est due à des mutations sur un seul gène provoquant le développement d'une obésité sévère. C'est le cas des mutations du gène de la leptine (*ob*) et du récepteur 4 à la mélanocortine (*MC4R*) présents dans l'hypothalamus (Bouloumié et al., 2005). Il s'agit de la forme la plus fréquente d'obésité monogénique, puisqu'elle concerne entre 1 à 6 % des individus obèses (Bell et al., 2005). Ainsi, une mutation sur le gène de la leptine ou sur celui de son récepteur provoque chez les souris porteuses de ces mutations une obésité constitutive (Henri, 2011).

De plus, dans l'environnement actuel, les individus possédant ces gènes seraient fortement prédisposés à l'obésité (Prentice, 2005). Globalement, l'expression de ces gènes tendrait à favoriser le stockage de l'énergie par rapport à sa dépense. Bien que fréquemment reprise, cette hypothèse reste néanmoins controversée (Speakman, 2006). Une autre hypothèse est que l'organisme serait programmé pour gérer la sous-nutrition et aurait une capacité moindre à gérer la surnutrition (Bludell et al., 1996). A l'heure actuelle, on connaît plus d'une centaine

de gènes liés à l'obésité, ces derniers sont impliqués dans le métabolisme énergétique, le contrôle de la prise alimentaire, le développement du tissu adipeux ou encore les activités mitochondriales (Henri, 2011).

- **Syndromique** : C'est le cas du syndrome de Prader-Willi, qui est dû à des altérations génétiques ou des remaniements chromosomiques provoquant ainsi des anomalies sur plusieurs gènes (Curat et al., 2006). Ces dernières conduisent au développement d'une obésité associée à un retard mental, à une dysmorphie faciale et à une hypotonie.

- **Polygénique** : Elle s'installe au fil des années et peut être différente d'une population à une autre et, est due à plusieurs mutations touchant plusieurs gènes qui, en interagissant avec l'environnement, vont conduire au développement de l'obésité (Weisberg et al., 2003).

Chez le chat et le chien, l'origine génétique de l'obésité et du surpoids semble très probable. Cependant, cette piste demeure encore peu explorée par la recherche. Néanmoins, des études ont mis en évidence un facteur de risque pour les races Manx chez le chat et berger et retriever (golden et labrador) chez le chien (Lund et al., 2005).

Aussi, certaines races de lapins sont génétiquement plus susceptibles de devenir obèse. Le lapin nain et le lapin Rex sont ainsi plus sujets à l'obésité que d'autres races. En effet, un nain est plus petit et moins actif que d'autres types de lapins, ce qui explique le risque accru d'obésité (Levin, 2010).

D'autre part, l'étude des lignées d'animaux prédisposés à l'obésité permet de mieux comprendre l'importance des facteurs génétiques dans son développement. Ainsi, chez le rat, le croisement entre des animaux résistants au développement de l'obésité et des animaux prédisposés à l'obésité a montré la transmission du phénotype « prédisposition à l'obésité », associé à l'hyperphagie, l'obésité, l'insulino-résistance, l'hypertension et l'hyperlipidémie en réponse à un régime hypercalorique (Levin, 2010).

De plus, l'induction de l'obésité chez des femelles sensibles à l'obésité durant la gestation et la lactation conduit au développement de cette dernière chez leur progéniture à l'âge adulte, quel que soit le régime alimentaire de celles-ci. Par contre, ceci n'est pas observé chez les animaux nés de mère présentant une résistance à l'obésité, même lorsqu'ils sont nourris avec un régime hypercalorique (Levin & Govek, 1998).

II.1.3.3. Troubles du comportement

Certains troubles du comportement peuvent influencer la prise alimentaire. Ainsi, une étude réalisée sur des rats, montre qu'un rat mis dans une situation stressante (privé de jeux), a une augmentation de consommation de nourriture et a une préférence pour une nourriture grasse et sucrée. Toutefois, les chercheurs n'ont pas encore démontré l'impact du stress sur la prise alimentaire chez le chien et le chat mais au vu des ressemblances concernant les mécanismes d'adaptation au stress, ils pensent que ce stress peut jouer un rôle dans la prise alimentaire (McMillan, 2013). Selon Blanckaert (2009), l'anxiété ou les troubles du développement peuvent également augmenter la prise alimentaire chez le lapin.

II.1.3.4. Facteurs endocriniens

Un dérèglement hormonal peut être à l'origine du développement d'un surpoids suivi d'une obésité. En effet, la diminution du métabolisme de base des animaux hypothyroïdiens contribue à la prise de poids sans que les apports alimentaires ne soient changés (pathologie observée majoritairement chez les chiens) (Makki, 2014).

Ainsi, l'hypercorticisme est un facteur de l'obésité car les corticoïdes stimulent la prise alimentaire, ce qui engendre une certaine prise de poids mais également une redistribution des dépôts graisseux en région dorsale et abdominale voire viscérale amplifiant l'aspect pendulaire de l'abdomen, le syndrome de cushing est alors évoqué (Makki, 2014). Toutefois, sa prévalence est assez faible et, est de 0,6 % chez les chiens obèses et de 0,5 % chez les chiens en surpoids (Lund et al., 2005).

II.1.3.5. Autres facteurs

D'autres facteurs peuvent intervenir dans la prise de poids excessive. En effet, certaines périodes de la vie sont critiques pour le développement de l'obésité. Ainsi, le rebond d'adiposité chez les humains est entre 5 à 7 ans. En outre, l'adolescence, le début de l'âge adulte, la grossesse et la ménopause constituent des périodes durant lesquelles les comportements alimentaires et physiques changent et sont susceptibles de favoriser la prise de poids. Egalement, la prise de certains médicaments peut favoriser le développement de l'obésité. Effectivement, l'effet des contraceptifs, des antidépresseurs sur la prise de poids est relativement bien documenté. Quant aux autres facteurs, ils sont principalement liés aux changements brusques du mode de vie comme l'arrêt du tabac, les changements sociaux et environnementaux (OMS, 2003).

Une étude réalisée par Bland et al. (2009) a conclu, qu'un chien nourri une fois par jour a plus de risques d'être en surpoids ou obèse qu'un chien nourri plusieurs fois par jour, à densité énergétique égale. En effet, consommer plusieurs repas dans une même journée augmente la perte d'énergie via la thermogénèse. Cependant, toutes les études ne s'accordent pas sur ce point et certaines montrent le contraire (Mao et al., 2013).

En plus, la stérilisation est souvent associée au risque d'apparition de surpoids et d'obésité chez les animaux à cause d'une baisse des besoins énergétiques et d'une diminution de la testostérone qui pourraient avoir un rôle dans l'augmentation de la masse grasse chez les femelles. De même, le mécanisme n'est pas connu mais il semblerait que la chute des œstrogènes suite à la stérilisation engendrerait une augmentation de la prise alimentaire et donc une prise de poids (Weeth, 2016).

II.1.3.6. Les conséquences et les pathologies liées à l'obésité

L'obésité est un facteur de risque du développement de nombreuses pathologies et constitue un problème de santé publique majeur (Henri, 2011).

Elle entraîne de nombreuses complications médicales telles que, les complications métaboliques, cardiovasculaires, respiratoires et hépatiques et conduisent à une réduction de l'espérance de vie, à une diminution générale de la qualité de vie et peut être associée à l'apparition de problèmes psychologiques (Henri, 2011).

II.1.4. Les complications métaboliques

L'obésité est un facteur de risque pour le développement de plusieurs complications métaboliques telles que, le diabète de type 2 et la résistance à l'insuline, qui se définissent par l'incapacité des organes périphériques comme le foie, le muscle, le tissu adipeux et le cerveau à répondre efficacement à l'insuline et à l'hyperlipidémie (Tremaroli & Bäckhed, 2012).

II.1.4.1. Le diabète sucré

Le diabète de type 2 qui se développe habituellement à l'âge adulte ou le diabète non insulino-dépendant (DNID), ont un lien étroit avec l'obésité et la surcharge pondérale. En effet, le risque de contracter un diabète de type 2 s'élève avec l'IMC, déjà bien au-dessous des valeurs correspondantes à l'obésité (IMC de 30) (Parillo & Riccardi, 2004).

Aussi, le diabète de type 2, représente environ 90 à 95 % des cas de diabète. Il est défini comme étant une maladie chronique caractérisée par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (soit 7mM). Cette dernière est due à une intolérance au glucose résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline associé à un défaut d'action de cette hormone sur les tissus cibles et une hyper-insulinémie résultant d'un état de résistance du métabolisme à l'action de l'insuline (OMS, 2000).

De ce fait, le test de tolérance au glucose (OGTT ou oral glucose tolerance test) permet de mesurer l'hyperglycémie provoquée par voie orale et de diagnostiquer le diabète, l'intolérance au glucose et la résistance à l'insuline (OMS, 2000).

En effet, l'OGTT est utilisé pour déterminer si le corps a de la difficulté à métaboliser la prise de glucose, alors que le test de tolérance à l'insuline (ITT ou insulintolerance test) permet d'estimer la résistance à l'insuline avec le taux de déclin de glycémie après l'injection en intraveineuse de l'insuline (Abbas & Djermoun, 2015). De plus, une personne obèse a trois fois plus de risque d'être diabétique qu'une personne non obèse. En effet, plus de 80 % des diabètes de type 2 peuvent être attribués à l'obésité. Ainsi, une hyperglycémie a été observée chez des lapins news Zélande obèses (Arias-Mutis et al., 2017).

II.1.4.2. L'insulino-résistance

Elle est définie comme un défaut d'action de l'insuline sur les tissus cibles (le muscle cardiaque, le muscle squelettique, le tissu adipeux et le foie), à des concentrations physiologiques en insuline. Il en résulte une hyper insulinémie compensatrice, qui permet le maintien de l'homéostasie glucidique et lipidique (Wang et al., 2004).

En outre, l'obésité est l'un des facteurs responsables de la résistance à l'insuline chez les animaux. Effectivement, pour maintenir une glycémie stable, la concentration plasmatique basale de l'insuline sera plus haute.

L'insulino-résistance peut être associée à de nombreuses pathologies et, est un élément prépondérant dans le syndrome métabolique. Elle peut être également la cause centrale de la physiopathologie du diabète de type 2, qui associe un défaut de sensibilité à l'insuline à un défaut de sécrétion de cette dernière. On parle parfois d'état pré-diabétique, car l'insulino-résistance est longtemps silencieuse et son retard au diagnostic est estimé entre 5 à 7 ans (Henri, 2011).

De plus, la résistance à l'insuline est associée à un risque plus élevé d'hypertension et de maladies cardiovasculaires puisqu'elle augmente les taux de mauvais cholestérol (LDL) et de triglycérides et ceux-ci peuvent endommager les parois artérielles. Elle est fortement liée à l'obésité, puisque la majorité des individus insulino-résistants sont en surpoids ou obèses (Mokdad et al., 2000). D'après German et al. (2009), la résistance à l'insuline est corrélée au degré d'adiposité. Ainsi, plus la masse grasse est en quantité importante, plus la résistance à l'insuline est grande. Au contraire, une perte de poids à ce stade permet une réversibilité de l'insulino-résistance. Cette dernière est difficile à établir car il n'existe pas de méthode unanimement reconnue pour la mesurer, l'intolérance au glucose étant l'un des indices indirects de l'insulino-résistance (Henri, 2011).

II.1.4.3. L'hyperlipidémie

Elle correspond à une hyper-triglyceridémie et à une hypo -HDL, cholestérolémie. Les données physiopathologiques montrent que l'insulino-résistance entraîne une augmentation des acides gras libres circulants qui stimulent la synthèse hépatique des triglycérides sous la forme de VLDL, ainsi que la diminution des HDL- cholestérol (Basdevant, 2011). Des résultats de recherches ont confirmé l'augmentation du cholestérol total et des triglycérides chez le chien obèse (Peña et al., 2014). Toutefois, d'autres études ont montré que le taux du cholestérol total plasmatique, des lipoprotéines de haute densité (HDL) cholestérol, des triglycérides est élevé chez les lapins obèses comparés aux lapins témoins (Yin et al., 2002b).

II.1.4.4. Les complications hépatiques

L'obésité est également associée à des complications hépatiques telles que la stéatose hépatique non alcoolique NAFLD (*non-alcoholic fatty liver diseases*) qui peut se développer en même temps que le diabète de type 2. Ainsi, le terme NAFLD regroupe l'ensemble des pathologies liées au métabolisme des lipides dans le foie sans aucun lien avec une consommation excessive d'alcool (Makki, 2014).

Elles se présentent principalement sous deux formes :

- Une stéatose qui se définit par une accumulation des lipides dans le foie et dont l'évolution est le plus souvent réversible et bénigne,

- Une stéatohépatite ou NASH (*non alcoholic steatohepatitis*) caractérisée par le développement d'une inflammation associée à la stéatose, irréversible et susceptible d'évoluer vers une fibrose hépatique, une cirrhose puis un hépatocarcinome (Cohen et al., 2011).

Ainsi, un lapin obèse est également prédisposé à la lipidose hépatique, grave maladie du foie. Effectivement, une stéatose hépatique a été observée chez les lapins new Zélande lors de l'administration (obésité induite) d'un régime riche en graisses et en saccharose pendant 28 semaines (Zarzoso et al., 2014).

D'autre part, un taux d'albumine élevé peut être également le reflet d'une éventuelle déshydratation ou d'une diminution de la production au niveau hépatique (Cirrhose) (Ezzariga, 2015).

De plus, une hypoprotéïnémie chez le lapin pourrait être expliquée soit par, une hépatopathie chronique, d'où l'élévation des ALAT et la diminution des ASAT, considérées comme un signe d'une atteinte hépatique, soit par une carence nutritionnelle, ou bien par une mal absorption intestinale (Ezzariga, 2015).

II.1.4.5. Les complications cardiovasculaires

Il est très largement admis que le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque impliqués dans l'initiation et le développement des pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, coronaropathie, hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque).

De même, chez les sujets obèses, le tissu adipeux joue un rôle prépondérant dans l'installation de la dysfonction endothéliale (Hutley & Prins, 2005) et des atteintes coronaires (Galili et al., 2007).

En effet, de nombreuses études ont souligné que 20 à 30 % des mortalités cardiovasculaires sont liées à une surcharge pondérale et les individus en surpoids ont 1 à 3 fois plus de risques de développer des maladies cardiovasculaires (Eckburg et al., 2005).

D'autres données ont également montré que les sujets présentant un IMC supérieur à la normale avaient entre 45 à 50 % plus de risque de développer des arythmies et ce, indépendamment des autres facteurs de risques cardiovasculaires (Messerli, 1986; Wang et al., 2004). Chez les sujets en surpoids, afin de faire face à l'augmentation de la masse corporelle, le débit cardiaque augmente. Cette accélération à la fois du débit cardiaque et de la volémie peut être à l'origine d'une insuffisance cardiaque (insuffisance cardiaque à débit

élevé), il s'en suit une hypertrophie des cavités ventriculaires avec dilatation (Kenchaiah et al., 2002; Rider et al., 2011).

Une échocardiographie sur des chiens sains et des chiens obèses révèle une hypertrophie de la paroi libre du ventricule gauche du cœur sans modification de la fonction ventriculaire (Kenchaiah et al., 2002).

En outre, d'après Zarzoso et al. (2014), une analyse écho-cardiographique a montré des altérations morphologiques et fonctionnelles chez les lapins obèses indiquant une hypertrophie du ventricule gauche (VG). De plus, d'autres études ont montré que les lapins obèses avaient une fréquence cardiaque au repos plus élevée que les lapins maigres (Carroll et al., 1996).

II.1.4.6. L'hypertension artérielle (HTA)

L'effet du poids se manifeste par des surcharges pondérales modérées et, est considérablement accru en cas d'obésité à distribution abdominale. L'HTA est la complication la plus fréquente de l'obésité, elle est présente chez 35 % des obèses (Abbas & Djermoun, 2015).

Les mécanismes physiopathologiques expliquant la survenue d'une HTA chez des sujets obèses sont multiples comme l'augmentation du tissu adipeux, en particulier viscéral, qui est le lieu de synthèse de l'angiotensinogène, activateur du système rénine et angiotensine qui entraîne une élévation de la pression artérielle, ainsi que l'insulino-résistance et l'activation du système nerveux sympathique (Elise, 2013). Tous ces mécanismes concourent soit à augmenter les résistances vasculaires périphériques, ou bien directement le débit cardiaque (Felis & Dellaglio, 2007). Ainsi, Carroll et al. (1996) ont observé une augmentation de la tension artérielle chez des lapins obèses.

II.1.4.7. Les problèmes rénaux

L'obésité et le gain de poids provoquent des altérations de la fonction rénale. En effet, une étude des paramètres rénaux lors de la perte de poids a mis en évidence une amélioration de la fonction rénale avec une augmentation de la capacité de concentration tubulaire (densité urinaire augmentée) et une diminution des protéines filtrées (diminution RPCU et albumine urinaire) (Tvarijonaviciute et al., 2013). Aussi, une augmentation de la créatininémie est considérée comme un signe d'une atteinte rénale glomérulaire (Elise, 2013).

II.1.4.8. Les problèmes respiratoires

Les problèmes respiratoires liés à l'obésité sont avant tout, des problèmes dus à une hypoventilation alvéolaire associée à des complications comme une obstruction des voies respiratoires. Ces dernières concernent 40% des sujets obèses (Jubber, 2004).

II.1.4.9. Les problèmes rhumatologiques

Les problèmes rhumatologiques sont aussi fréquents, responsables d'arthralgies invalidantes provoquées par des lésions d'arthrose des hanches, des genoux et des vertèbres (Boirie, 2009).

Une étude réalisée sur des labradors a montré qu'une prise alimentaire réduite de 25%, permettait une baisse de la prévalence et de la sévérité de l'arthrose (Marshall et al., 2009).

De plus, l'obésité peut également avoir un impact sur la rupture des ligaments croisés chez le chien et donc sa prévalence augmente chez les sujets obèses (Adams et al., 2011).

II.1.4.10. Les cancers

L'obésité est également un facteur de risque important pour le développement de certains types de cancers (Talukdar et al., 2012). Mais il est difficile d'établir un lien causal précis entre le poids et le risque de cancer, du fait de nombreux autres facteurs environnementaux, comportementaux et génétiques.

D'un point de vue physiopathologique, l'hyperinsulinémie chronique provoquée par l'obésité augmente la biodisponibilité plasmatique de l'IGF-1, dont les effets sur les cellules cibles favorisent la formation des cancers (mitogènes, inhibition de l'apoptose, angiogénèse, régulation cellulaire et augmentation de la migration cellulaire).

II.2. Le syndrome métabolique

Le terme de syndrome métabolique, proposé pour la première fois par Reaven (2006) sous le nom du syndrome X, est défini comme un ensemble de perturbations métaboliques et cardiovasculaires, dont l'élément central est l'insulino-résistance. De même, plusieurs années après, ce chercheur a découvert que l'obésité a un rôle dans le développement de ce syndrome. Ainsi, le syndrome métabolique entraîne un risque plus important d'apparition de diabète de type 2 et, est considéré comme un facteur de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire (Henri, 2011). Il se caractérise par un ensemble d'anomalies physiologiques et biochimiques asymptomatiques, qui peuvent être provoquées par des facteurs génétiques et acquis (Junquero & Rival, 2005). Aussi, l'alimentation semble jouer un grand rôle important

dans l'apparition de ce syndrome et le risque de développer un syndrome métabolique est augmenté de 70 % quand plus de 60 % des calories totales sont apportées par les glucides. En outre, les fumeurs ont 1,5 à 1,8 fois plus de chance que les non-fumeurs de développer un syndrome métabolique (Henri, 2011).

D'autre part, de nombreuses définitions ont été données à ce syndrome, avec des différences de seuil glycémique, lipidique, du tour de taille et de la pression artérielle. Aujourd'hui, la définition la plus couramment utilisée en Europe reste celle de l'IDF (International Diabetes Federation) datant de 2005 (Lameira et al., 2008)

De ce fait, le syndrome métabolique est défini par la présence d'au moins trois de ces cinq facteurs ci-dessous, avec le tour de taille comme facteur principal (Tableau 2) :

- Obésité abdominale (facteur principal) : tour de taille > 94 cm pour les hommes et 80 cm pour les femmes en Europe. Toutefois pour la population américaine, les valeurs sont plus élevées : > 102 cm pour les hommes et 88 cm pour les femmes.
- Glycémie à jeun > 5,5 mmol/l (1 g/l)
- Triglycéridémie > 1,50 g/l
- HDL cholestérol < 0,4 g/l pour l'homme et 0,5 g/l pour la femme
- Pression artérielle systolique > 130 mmHg et pression artérielle diastolique > 85 mmHg

Tableau 2 : Les critères retenus dans les définitions les plus récentes du syndrome métabolique selon l'IDF (Lameira et al., 2008)

Critères	IDF (2005)
Tour de taille	>80(f) ou 94cm (H)
Pression artérielle	>130/85 mm Hg
Glycémie à jeun	>100 mg/dL
Triglycérides	>150mg/dL
Cholestérol HDL	< 50(f) ou 40(H) mg/dL

En effet, lorsque tous ces facteurs sont regroupés, le risque des maladies cardiovasculaires augmente considérablement (Isomaa et al., 2001). Par ailleurs, Reaven (2006) explique que l'association de l'obésité abdominale et l'insulino-résistance serait responsable de la mise en place d'un syndrome métabolique et favoriserait l'apparition des

autres facteurs (Carr et al., 2004). Cette explication repose sur plusieurs études mettant en lumière une corrélation positive entre le taux de l'insuline, la pression artérielle et les autres paramètres métaboliques (Carantoni et al., 1998). Bien qu'une part indiscutable revienne à la génétique dans la mise en place de ce syndrome, elle reste toutefois mineure face à celle impliquant le style de vie, la sédentarité et l'alimentation.

II.2.1. Induction du syndrome métabolique de l'obésité

L'induction de l'obésité par l'intervention nutritionnelle permet de se rapprocher des pathologies humaines. Ainsi, la plupart des régimes utilisés sont hypercaloriques et enrichis en lipides, en glucides ou en lipides et glucides. Ils varient donc selon la nature des nutriments apportés, mais également suivant le pourcentage de calories apportées par ces différents nutriments. Notamment, un régime High-Fat 50 % est un régime dont 50 % des calories sont apportées par les lipides (Henri, 2011).

Aujourd'hui, les modèles de rongeurs sont encore fréquemment utilisés dans les études cinétiques visant à étudier l'apparition d'altérations au niveau systémique ou dans les organes cibles de l'obésité (Pellizzon et al., 2002).

II.2.1.1 Régimes riche en glucides

Depuis les années 60, le fructose a remplacé une grande partie du saccharose, dans la fabrication d'aliments industriels aux Etats-Unis. Ainsi, la majorité du fructose utilisé provient du sirop de maïs à haute teneur en fructose (ou HFCS pour High Fructose Corn Syrup). Le HFCS est principalement utilisé dans les sodas, mais il entre aussi dans la composition de jus de fruits, de pains, de gâteaux ou de confitures. De plus, près de 10 % des calories ingérées quotidiennement proviendraient du fructose et 75 % à 82 % proviendraient d'additifs sucrants et non du fructose naturel (Bocarsly et al., 2010).

D'autre part, l'utilisation du fructose chez le rat induit à l'augmentation des acides gras libres, à une insulino-résistance, à une diminution de la tolérance au glucose et à une dyslipidémie (Tran et al., 2009). Elle peut également induire au développement de pathologies cardiovasculaires ainsi qu'à l'infiltration de cellules caractéristiques de l'inflammation (macrophages, lymphocytes) (Panchal & Brown, 2010).

De plus, une alimentation riche en fructose conduit à l'apparition d'une hyper-triglycéridémie, d'une hypercholestérolémie et d'une hypertension et au développement de l'insulino-résistance chez des rats Sprague-Dawley (Oron-Herman et al., 2008). En outre, d'autres

études chez le rat ont montré qu'un régime (High Saccarose) HS 64 %, ne conduit pas à une différence de poids, 80 jours après le début du régime (Soria et al., 2002). En revanche, selon Coelho et al. (2010), il conduirait à une augmentation de la lipogenèse et des concentrations plasmatiques en glucose, insuline, leptine, acides gras libres et triglycérides, ainsi qu'une diminution de la tolérance au glucose.

II.2.1.2. Régimes enrichis en lipides

Un grand nombre de protocoles basés sur la modification du régime alimentaire dans le but d'étudier le syndrome métabolique utilisent des régimes enrichis en graisses, également appelés régimes High-Fat (HF).

Par contre, la grande variabilité dans les protocoles expérimentaux rend la comparaison entre les différentes études délicate. Classiquement, ces régimes HF contiennent un pourcentage de calories apportées par les lipides compris entre 35 % et 60 %. Ainsi, le régime hyper-gras (high-fat diet), induit l'obésité nutritionnelle et l'accumulation de graisses dans le corps avec une hypercholestérolémie chez les rats Wistar (Man & He, 2009).

De plus, l'origine des lipides utilisés peut être animale (lard, huile de poisson) ou végétale (huile d'olive, huile de coco). Cette diversité dans la composition des régimes permet d'obtenir des modèles animaux variés (Henri, 2011). Par ailleurs, les régimes hyper-lipidiques fabriqués à base de lard sont les plus obésogènes (Buettner et al., 2006).

En effet, des rats nourris pendant plusieurs semaines avec un régime High-Fat 60 % ont un poids significativement plus important que les animaux témoins et ce dès la deuxième semaine de régime (Sutherland et al., 2008). D'autres études montrent que l'utilisation de régimes enrichis en huile de coco ou en beurre n'induit pas l'obésité, mais entraîne une augmentation de la masse adipeuse après 14 semaines de régime (Romestaing et al., 2007a).

D'après l'étude réalisée par M. Zarzoso et al. (2014), les lapins new Zélande nourris avec un régime riche en graisses (HFD) pendant 18 semaines ont montré que le poids corporel et la glycémie sont plus élevés dans le groupe HFD par rapport aux témoins.

II.2.1.3. Régimes enrichis en graisses et en sucres

Expérimentalement, l'utilisation de régimes enrichis en lipides et en glucides permet de se rapprocher au plus près des nouvelles habitudes nutritionnelles des pays industrialisés. Assurément, leur composition varie considérablement. Ainsi, les glucides proviennent du sucrose ou du fructose et les lipides peuvent provenir des graisses animales et végétales.

Selon les études, 20 à 60 % des calories peuvent être apportées par les lipides et 10 à 60 %, par les glucides (Henri, 2011). Généralement, l'utilisation de ce type de régimes conduit au développement d'une obésité associée à une accumulation de graisse viscérale.

En effet, les concentrations plasmatiques en glucose, insuline, leptine, triglycérides et cholestérol sont également augmentées. De plus, une stéatose hépatique et des problèmes cardiovasculaires ont également été observés (Panchal & Brown, 2010).

De même, des études chez le lapin new Zélande ont montré que l'administration d'un régime riche en graisses et en saccharose pendant 28 semaines induit à une obésité centrale, un état de prédiabète caractérisé par une glycémie à jeun altérée et une intolérance au glucose (Arias-Mutis et al., 2017).

D'autre part, deux catégories de régimes enrichis en graisses et en sucres peuvent être distingués, les régimes hyperlipidiques-hyperglucidiques standardisés et les régimes Cafétéria.

- **Les régimes High-Fat/High Sucrose (HF/HS) ou High-Fat/High Fructose**, parfois appelés régimes « Western », sont des régimes hypercaloriques dans lesquels la majorité des calories sont apportées par les lipides et les glucides.

Tandis que le régime « Cafétéria » est composé d'aliments consommés quotidiennement par l'homme (aliments de supermarché). Ce dernier permet de reproduire l'alimentation occidentale. Il est hypercalorique avec une haute teneur en sel et un faible apport en fibres (Henri, 2011).

D'après Laissouf et al. (2014), l'obésité nutritionnelle peut être induite par le régime «Cafétéria», qui comporte une variété d'aliments riches en calories et agréables au goût consommés par l'homme, à savoir, les chips, le chocolat, le pâté, les saucissons, le fromage et les biscuits dans des proportions variables. Ce régime hypercalorique et hyperlipidique induit une hyperphagie suivie d'une obésité chez le rat Wistar, provoquée par des facteurs nutritionnels mais aussi par des stimulations sensorielles qui pourraient influencer directement le contrôle central du comportement (Bouanane et al., 2010).

De plus, l'effet précoce d'un régime cafétéria a été étudié chez des rats mâles et femelles et a mis en évidence une hyperphagie et une augmentation significative de la masse adipeuse après 15 jours de régime chez les femelles et une augmentation de la masse corporelle et de la glycémie à jeun (Ribot et al., 2008).

Aussi, le régime « Cafétéria » conduit au développement excessif du tissu adipeux et à une diminution de la tolérance au glucose (Kretschmer et al., 2005).

Une étude comparant l'effet d'un régime High-Fat Lard 45 %, à l'effet d'un régime « Cafétéria » chez des rats mâles a permis de mettre en évidence une masse corporelle plus importante chez les animaux nourris avec le régime Cafétéria. En effet, au bout de 7 semaines de régime, les animaux du groupe « Cafétéria » ont présenté une hyper-insulinémie, une intolérance au glucose et une insulino-résistance par rapport aux animaux du groupe HF-Lard. En plus, une obésité plus marquée a été observée chez les animaux du groupe Cafétéria par rapport aux animaux nourris avec le régime Lard (Sampey et al., 2011).

CHAPITRE III

Microbiote et probiotiques

III.1. Le microbiote

III.1.1. Définition

Le microbiote aussi appelé flore commensale, représente l'ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement spécifique et, est composés de 10⁴ à 10⁵ milliards d'organismes majoritairement représentés par des bactéries, mais également des eucaryotes et des virus (Eckburg et al., 2005). Ces bactéries vivent au contact du revêtement cutanéomuqueux d'un hôte sans entraîner de désordre et ne peuvent survivre qu'en présence de cellules humaines ou animales, car elles utilisent les produits du métabolisme de ces dernières pour se développer. Ainsi, ce type de survie est appelé commensalisme (Makki, 2014).

Aussi, la flore commensale se développe au contact de toutes les muqueuses de l'organisme et chez tout individu. Cependant, chaque muqueuse est colonisée par des bactéries de qualité et de quantité différentes et le profil du microbiote est différent d'un individu à un autre.

En outre, les bactéries commensales peuvent être réparties en quatre flores principales dont la flore, cutanée, respiratoire haute, génitale et digestive. Cependant, certaines zones de l'organisme restent stériles chez un hôte sain comme le sang, les voies respiratoires basses, les sinus, l'oreille moyenne, la plèvre, le péritoine, le foie, la vésicule biliaire, les os, les muscles, l'utérus, les voies génitales hautes et le tractus urinaire (Rofes, 2014).

III.1.2 Composition du microbiote

La flore bactérienne commensale se met en place dès la naissance. En effet, le fœtus est un organisme complètement axénique (exempt de toutes bactéries). Ainsi, la contamination microbienne commence dès les premiers moments de la vie extra-utérine car, le bébé est exposé chaque jour à de nombreuses espèces bactériennes, que ce soit dans son environnement ou dans son alimentation. Par contre, ses muqueuses ne sont pas colonisées par toutes les bactéries. En effet, leur colonisation ou leur élimination dépend de différents facteurs endogènes (Coudeyras & Forestier, 2010).

Assurément, selon Chen et al. (2013), le développement du microbiote commence immédiatement après la naissance et peut être influencé par l'alimentation infantile, le niveau d'hygiène et la prise de certains médicaments.

Toutefois, du fait de l'accès difficile à certaines parties du tractus digestif et de la très grande complexité de la flore digestive, la composition du microbiote n'est pas totalement connue.

Ainsi, les chercheurs ont déterminé les principales bactéries et l'ordre de grandeur des quantités présentes dans les différentes régions du tractus digestif (Coudeyras & Forestier, 2010).

Effectivement, le microbiote intestinal est constitué de microorganismes appartenant presque exclusivement à 6 phylums bactériens : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* et *Methanobacteriales*. et quelques microorganismes du phylum de *Spirochaetes*, *Fusobacteria* et *Cyanobacteria* ont également été détectés (Zoetendal et al., 2008).

Par ailleurs, le profil du microbiote est spécifique à chaque individu. Il est composé d'une partie dominante stable (moins de 1% de la flore totale) et une autre sous-dominante instable (Makki, 2014). Aussi, la composition du microbiote intestinal d'un nouveau-né est très variable (Grangette, 2007). Une étude récente a montré que les premières bactéries qui colonisent le tractus digestif des nouveaux nés sont composées majoritairement de bactéries anaérobies facultatifs, plus particulièrement *Escherichia coli* et d'autres *Enterobacteriaceae*, qui permettent de créer un environnement anaérobie favorisant le développement des bactéries anaérobies strictes. Quant aux adultes, les genres bactériens dominant retrouvés, sont les *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* et *Ruminococcus* qui contribuent au développement de la diversité et de la complexité de la communauté microbienne (Joly et al., 2007). En revanche, cette diversité change avec l'âge et se manifeste notamment par une réduction des bifidobactéries et une augmentation des *Enterobacteriaceae*.

La flore va donc varier au cours du temps en fonction, de l'alimentation, de l'environnement, de l'âge, du stress et de l'état de santé (antibiothérapie, laxatifs, contraceptifs, rayons X, chimiothérapie). Par ailleurs, même si la flore varie, elle reste en équilibre avec l'organisme et semble stable chez un individu sain (Rambaud, 2004).

Dernièrement, les méthodes moléculaires, telles que le séquençage du gène de l'ARN ribosomique 16S, ont permis de mieux caractériser la communauté bactérienne de l'intestin. Celle-ci est composée de plus de 1000 espèces différentes et constitue un écosystème microbien diversifié et dynamique. De plus, l'intensité de colonisation augmente lorsqu'on s'approche du côlon. En effet, plus on avance vers ce dernier, plus le nombre de bactéries présentes grandit.

Dans la bouche et l'œsophage, de nombreux germes sont retrouvés en grande quantité. Par ailleurs, cette flore est considérée comme transitoire, issue des aliments ingérés même si dans sa partie distale, l'œsophage dispose d'une flore résidente (Rofes, 2014).

En revanche, dans l'estomac, on retrouve une flore très pauvre du fait de son acidité, principalement des streptocoques (Rofes, 2014).

La flore de l'intestin grêle est également pauvre en raison du péristaltisme et de l'abondance des sécrétions comme la concentration en sels biliaires qui est maximale dans le duodénum. Les germes présents sont essentiellement des streptocoques, des staphylocoques et des lactobacilles. De plus, la région proximale de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum) contient une flore aérobie-anaérobie facultative semblable à celle de l'estomac.

Cependant, le microbiote de l'iléon est beaucoup plus riche et diversifié que la partie duodéno-jéjunale, il est ainsi composé principalement de bactéries anaérobies strictes (Coudeyras & Forestier, 2010).

Dans le gros intestin, des bactéries type aérobie telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* et des bactéries type anaérobies comme *Fusobacterium*, clostridia et des streptocoques anaérobiques sont retrouvées.

Une prédominance des bactéries de type anaérobie est retrouvée au niveau du colon, car en progressant dans le tractus digestif, la quantité d'oxygène présente diminue. La flore colique est la plus abondante, elle représente 99% des bactéries de l'organisme qui peut contenir 10^{12} de bactéries/g (Coudeyras & Forestier, 2010). Elle est dominée par 3 groupes bactériens provenant de 2 phylums (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*). Ainsi, la concentration et la diversité de celle-ci peut varier entre les individus (Frank et al., 2007).

Le schéma du tractus gastro-intestinal et la répartition de son microbiote sont représentés dans la figure 3. Pour chaque partie du tractus digestif, les principaux stress physico-chimiques, la concentration bactérienne et les genres (ou espèces) constituant la flore sont indiqués.

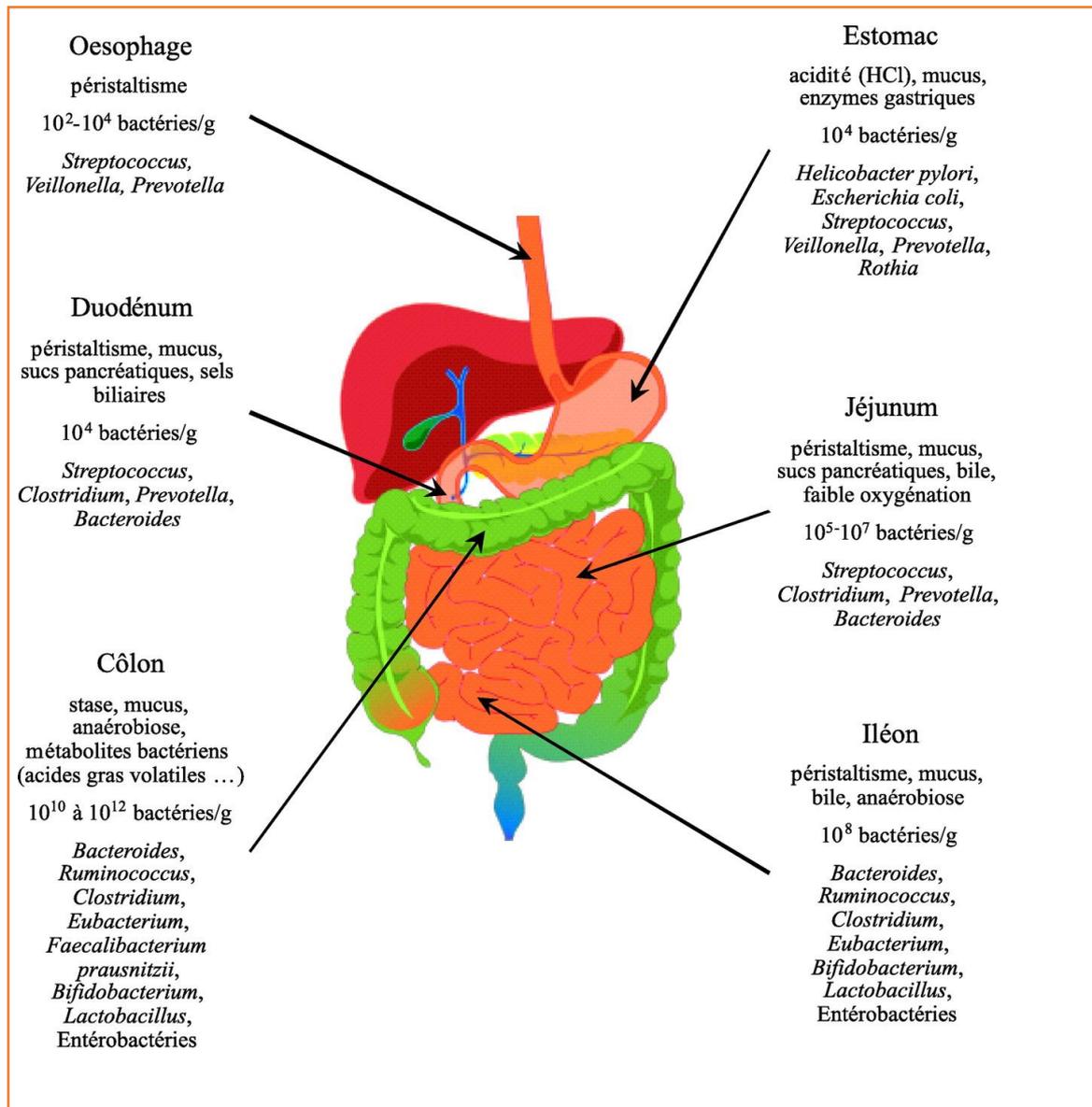


Figure 3: Schéma du tractus gastro-intestinal et répartition de son microbiote (Coudeyras & Forestier, 2010)

III.1.3. Fonctions et rôles du microbiote intestinal

III.1.3.1. Rôle dans la défense immunitaire (rôle de barrière)

Plus que les poumons ou la peau, l'intestin est la principale porte d'entrée des microbes venant de l'extérieur. Sa muqueuse représente la plus grande surface de contact entre le monde extérieur et le système immunitaire de l'individu. Ainsi, soumise à de multiples agressions d'agents infectieux, cette muqueuse contient tous les éléments capables d'assurer la défense de l'organisme et, est considérée comme le premier organe lymphoïde (Rofes, 2014).

D'autre part, la flore commensale constitue une protection, en formant une barrière contre la colonisation par des bactéries exogènes potentiellement pathogènes. En effet, l'épithélium intestinal est constitué d'une monocouche de cellules épithéliales recouvertes d'une couche de mucus qui le sépare du contenu intestinal présent dans la lumière (Rofes, 2014). Aussi, le microbiote et les cellules épithéliales intestinales de l'hôte entretiennent une relation symbiotique dont la conséquence est, un effet de barrière protectrice efficace qui empêche les débris microbiens et alimentaires de pénétrer, joue un rôle d'échange et de filtre pour les nutriments et les macronutriments dont l'organisme a besoin, évite la colonisation de l'intestin par les bactéries potentiellement pathogènes et protège l'hôte de substances environnementales qui pourraient être nocives lors de leur présence dans le tube digestif. De plus, quelques microbiotes produisent un certain nombre de substances antimicrobiennes comme des bactériocines ou du peroxyde d'hydrogène (Rofes, 2014).

En outre, le microbiote intestinal peut agir de deux façons, soit en diminuant leur synthèse ou bien en améliorant la sensibilité des entérocytes à ces toxines et ce même sans modifier la colonisation de la bactérie productrice (Barbut & Joly, 2010). Il régule également la formation de mucine qui permet de limiter l'effet pro-inflammatoire de certains composés et la capture d'antigènes (Vyas & Ranganathan, 2012). En revanche, de nombreuses espèces de bactéries aérobies et anaérobies sont capables de produire des substances nocives pour l'organisme comme l'ammoniac, les amines, les thiols, les phénols et les indoles qui peuvent être à l'origine de lésions intestinales (Salminen et al., 1995). Ceci explique l'importance d'entretenir la flore intestinale commensale en favorisant sa croissance, afin d'assurer un rôle protecteur efficace pour limiter ces effets.

Il a ainsi été démontré que le microbiote intestinal assure une protection vis-à-vis d'un grand nombre d'agents entéropathogènes tels que *Clostridium*, *Escherichia coli*, *Salmonella* et *Pseudomonas* et limite la multiplication des levures saprophytes comme *Candida albicans*, cette protection est exercée par interférence bactérienne.

De ce fait, les chiens élevés dans un environnement stérile présentent un système lymphoïde sous développé et des concentrations en immunoglobuline diminuées. De même, des rats élevés dans le même type d'environnement ont une architecture épithéliale modifiée avec une réduction du nombre de plaques de Peyer et de follicules lymphoïdes (Suchodolski, 2011). Chez l'homme, on observe que les populations lymphocytaires de l'intestin sont moins nombreuses et ne peuvent pas se développer (Debré & Le Gall, 2014).

III.1.3.2. Rôle métabolique

Ces agents microbiologiques interviennent à tous les stades du métabolisme et de la dégradation des aliments non digestibles. En effet, une grande partie de la nourriture consommée n'est pas digérée au niveau de l'intestin grêle. Le rôle de la flore est de la fermenter au niveau du côlon.

❖ Métabolisme des glucides

Les glucides sont métabolisés d'une part par des enzymes digestives et d'autre part par des microorganismes. Ainsi, la fermentation des hydrates de carbone dans l'intestin est une source importante d'énergie. Ces derniers, non digestibles par des enzymes intestinales, incluent de grands polysaccharides (cellulose, hémicellulose, lignine, pectine et gommes), quelques oligosaccharides ou ce qu'on appelle les prébiotiques (fructo-oligosaccharides, inuline, galactosaccharides et lactulose), des sucres inabsorbables et des alcools. Le produit final du métabolisme est la génération d'acides gras à courte chaîne et d'oses (Eckburg et al., 2005). D'autre part, les bifidobactéries et les lactobacilles sont les principales utilisatrices de ces glucides et donc d'importantes productrices d'acides gras à chaînes courtes (AGCC). De ce fait, il est estimé que 7% de l'énergie métabolique du chien (et un peu moins chez le chat) est produite par la fermentation microbienne dans le côlon (Suchodolski, 2011).

❖ Métabolisme des lipides

Tous les jours, 5 à 8 grammes de lipides transitent dans notre intestin, en arrivant dans le côlon, ces acides gras sont métabolisés par les bactéries du microbiote intestinal *via* une lipase pour donner des triglycérides (Colarelli, 2010).

La flore intestinale exerce une action indirecte en modifiant le métabolisme du cholestérol et des sels biliaires. Ainsi, les lipides servent de substrat aux lactobacilles et aux bifidobactéries, d'où la production d'acides gras à chaînes courtes et notamment de propionate. Il agirait alors de la même façon que les résines chélatrices de sels biliaires, en fixant les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble. Le cycle entérohépatique des acides biliaires est alors inhibé et leur élimination fécale augmentée, diminue alors le risque de maladies cardiovasculaires (Gérard, 2011).

De plus, le cholestérol absorbé est utilisé pour la synthèse de nouveaux acides biliaires et le taux sanguin du cholestérol diminue (Nicholson et al., 2012). De même, les 5% de sels biliaires qui parviennent au côlon peuvent être déconjugués en acides biliaires secondaires et sont donc peu réabsorbés (Colarelli, 2010). Cette déconjugaison entraîne la libération de

taurine qui facilite l'absorption digestive des lipides et joue un rôle important dans le métabolisme hépatique (Suchodolski & Simpson, 2013).

❖ Métabolisme des protéines

On estime qu'une quantité entre 6 à 18 grammes par jour, parvient jusqu'au colon.

La protéolyse est réalisée par des bactéries appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*.

Le métabolisme anaérobie des peptides et des protéines par la microflore microbienne produit des acides gras à courtes chaînes, mais aussi en même temps une série de substances potentiellement toxiques incluant l'ammoniac, les amines, les phénols, les thiols et les indoles (Colarelli, 2010; Favre, 2004), qui proviennent de la dégradation des acides aminés aromatiques comme la tyrosine, le tryptophane et la phénylalanine, par les genres *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et les entérobactéries qui ont un rôle dans le développement du cancer du côlon (Gérard, 2011). De plus, ces toxines sont détoxifiées au sein même de la muqueuse colique (Colarelli, 2010). Les protéines disponibles incluent l'élastine et le collagène d'origine alimentaire, les enzymes pancréatiques, les cellules épithéliales dégénérées et les bactéries lysées (Smith & Macfarlane, 1996).

❖ Métabolisme minéral et vitaminique

Les bactéries participent à la synthèse de facteurs vitaminiques comme la vit K, B12, B9, B12, B6, B8, B2. Ces derniers une fois synthétisés constituent un apport complémentaire par rapport à l'alimentation. En plus, le microbiote fournit également des acides aminés essentiels à l'hôte.

En effet, les microorganismes du côlon jouent également un rôle dans la synthèse des vitamines indispensables à l'homme et dans l'absorption du calcium, du magnésium et du fer. En revanche, les mécanismes ne sont pas bien identifiés, mais certaines bactéries ont la capacité de synthétiser des vitamines, telles que la vitamine K, la vitamine B 12, l'acide folique (B9), la biotine (B8), la riboflavine (B2) et l'acide pantothénique (B5) (Debré & Le Gall, 2014; Favre, 2004). Toutefois, une antibiothérapie réduirait le taux de vitamine K tout particulièrement chez le sujet âgé (Colarelli, 2010). De plus, une altération du microbiote peut entraîner une subcarence en vitamines B et K (Colarelli, 2010).

III.1.4. Inconvénients du microbiote intestinal

Le principal inconvénient, est la fragilité de l'équilibre du microbiote intestinal. En effet, s'il y a un déséquilibre du microbiote intestinal, appelé dysbiose, cette barrière se rompt et favorise la prolifération soit d'une bactérie étrangère à la communauté ou bien d'une des bactéries constitutives de la flore. Dans ce dernier cas, les bactéries peuvent devenir pathogènes alors qu'elles ne donnent pas habituellement de maladies. Il s'agit, des bactéries opportunistes (Coudeyras & Forestier, 2010).

De plus, la flore peut se déséquilibrer à cause de facteurs endogènes et exogènes (Rofes, 2014).

✓ Facteurs endogènes

- Trouble du métabolisme type diabète ou dénutrition,
- Maladies chroniques,
- Altérations anatomiques ou fonctionnelles qui peuvent entraîner des stases ou une diminution de la motricité.

✓ Facteurs exogènes

- Changement d'alimentation, d'environnement
- Stress
- Intervention chirurgicale
- Antibiothérapie

III.1.5. Le lien entre le microbiote et l'obésité

Les premiers liens entre le microbiote et la régulation du poids corporel ont été mis en évidence chez des souris axéniques qui possèdent la caractéristique d'être plus minces comparées aux souris sauvages. Ainsi, la colonisation du tractus digestif des souris axéniques par une communauté microbienne d'une souris donneuse conduit à une augmentation du poids de la souris, plus particulièrement la masse grasse accompagnée d'une altération des paramètres métaboliques (développement de la résistance à l'insuline) (Bäckhed et al., 2004).

En outre, la transplantation du microbiote d'une souris obèse sur une souris mince sans flore engendre chez cette dernière une prise de masse grasse de l'ordre de 60 % (Gérard, 2011).

Ces observations suggèrent que le microbiote joue un rôle important dans la métabolisation des nutriments et, est impliqué dans l'augmentation de l'extraction de l'énergie à partir des régimes alimentaires assimilés (Makki, 2014).

Aussi, le microbiote est capable d'influencer le développement du diabète de type 2 et la résistance à l'insuline *via* l'installation de l'inflammation chronique dite à bas bruit qui est une caractéristique de l'obésité (Cabou et al., 2007). Cette dernière est provoquée par plusieurs mécanismes dont la modification de la barrière intestinale, qui permettrait ainsi la translocation de certains éléments pathogènes comme le LPS (lipopolysaccharide). Ce dernier est une molécule présente à la surface des bactéries à Gram négatif et, est connu pour avoir des propriétés pro-inflammatoires puissantes qui stimulent les voies de signalisation inflammatoire au sein de l'organisme, ce qui contribue au premier stade du développement de l'inflammation chronique et des désordres métaboliques.

D'autre part, le microbiote intestinal est présenté de plus en plus comme étant un facteur important dans la régulation du métabolisme de l'organisme. Effectivement, plusieurs études ont démontré la capacité de la communauté microbienne à moduler des voies de signalisation de l'organisme influençant ainsi la balance énergétique et le métabolisme de ce dernier (Makki, 2014)

En effet, une étude franco-danoise élaborée en 2013 par un groupe de chercheurs de l'Institut National de Recherche Agronomique (INRA) associant de nombreux instituts (INRA, INSERM, CNRS, IRD), a tenu à établir un lien entre la pauvreté du microbiote intestinal et l'obésité. De même, l'étude a été réalisée sur un échantillonnage de population blanche de 123 personnes non obèses et 169 personnes obèses suivies depuis 1999. Il a été démontré que ces deux groupes sont différents par le nombre de gènes microbiens intestinaux. Assurément, un quart des sujets présentaient une faible diversité des bactéries intestinales (360 000 gènes microbiens différents en moyenne contre 580 000 dans le second groupe) et parmi ceux-là, 80% étaient obèses. Les individus qui ont présenté une richesse bactérienne plus faible sont caractérisés par une adiposité plus marquée dans l'ensemble, une plus grande résistance à l'insuline, une dyslipidémie et un phénotype inflammatoire plus marqué (Rofes, 2014).

D'autres chercheurs ont ensuite remplacé la nourriture des souris par des aliments humains plus ou moins riches et se sont rendu compte que cela avait une influence fondamentale sur le transfert de la flore intestinale. Ainsi, lorsqu'ils ont donné aux rongeurs des repas très riches, le phénomène ne s'est pas produit. Les souris obèses ont continué à grossir en présence des selles des souris non obèses et la flore n'a pas été modifiée (Coudeyras & Forestier, 2010).

En plus, l'obésité est principalement associée à une alimentation riche en gras. Plusieurs études *in vivo* utilisent une diète riche en gras (HF ou high-fat) pour induire le développement de l'obésité chez les souris (Cani et al., 2009). Afin d'obtenir un modèle plus complet du syndrome métabolique (obésité, inflammation et résistance à l'insuline), les études *in vivo* utilisent une diète riche en gras et en sucrose (HFHS ou high-fat highsucrose). Assurément, une diète riche en gras peut contribuer au développement de la stéatose (accumulation de triglycérides / gras dans les cellules du foie), tandis qu'une diète riche en sucrose peut conduire au développement de la lipogénèse hépatique (synthèse d'acide gras saturé dans le foie).

Effectivement, une alimentation HF changerait la composition bactérienne du microbiote intestinal, en provoquant une augmentation des bactéries à Gram-négatif comme *Firmicute* et une diminution des bactéries à Gram-positif telle que *Bacteroidetes*, avec une diminution spécifique des espèces *Bifidobacterium spp.* Cette diminution de bifidobactéries serait liée à une plus forte teneur en LPS dans le plasma (l'endotoxémie métabolique) (Cani et al., 2009). Certainement, l'endotoxémie métabolique provoquée par la présence des LPS dans le plasma déclencherait l'inflammation dans les organes (tissus adipeux, foie et muscles squelettiques) et cette dernière induirait à des désordres métaboliques comme la résistance à l'insuline, le diabète, l'obésité, la lipogénèse, la stéatose, le stress oxydatif et l'infiltration des macrophages dans le tissu adipeux. Enfin, la restauration de la fonction de la barrière intestinale pourrait diminuer l'endotoxémie métabolique et le développement des troubles métaboliques (Cani, Neyrinck, et al., 2007)

D'autre part, le microbiote intestinal est altéré chez les sujets obèses et influencé par le changement du poids corporel (dysbiose) (Ley et al., 2005). Par comparaison au microbiote intestinal de souris de poids normal, le microbiote de souris obèses déficientes pour le gène de la leptine (souris *ob/ob*) contient un nombre plus important de bactéries du genre *Firmicutes* et moins de *Bacteroidetes*.

Des changements similaires ont été observés chez les humains obèses. Ces derniers restent un sujet à débattre puisque des résultats contradictoires ont été obtenus dans une autre étude et montrent que le ratio *Firmicutes* / *Bacteroidetes* est diminué chez des patients diabétiques comparés à des patients témoins (Larsen et al., 2010). En revanche, le niveau des *Bacteroidetes* augmente avec une diminution du poids corporel (Ley et al., 2006).

Toutefois, la modulation spécifique du microbiote intestinal chez des individus obèses a été observée dans plusieurs études (Round & Mazmanian, 2009). En général, la présence des espèces de *Bifidobacteria* et *Lactobacillus* semble avoir des effets bénéfiques sur la prévention de l'inflammation et de l'obésité. L'ingestion de nouveaux probiotiques avec des propriétés anti-inflammatoires et anti-obésité pourrait changer le microbiote intestinal et ainsi prévenir le syndrome métabolique (Mathieu, 2015).

L'analyse des fèces des individus obèses comparés aux individus minces a démontré une moins grande proportion de *Bacteroidetes* et une plus grande proportion de *Firmicutes* chez les obèses (Ley et al., 2006). En plus, le ratio *Bacteroidetes/Firmicutes* des individus ressemblait à celui du type mince après 52 semaines (réduction des *Firmicutes* et augmentation de *Bacteroidetes*), après une perte de poids ou une diète faible en gras et en glucides.

Cependant, l'influence de la proportion de *Bacteroidetes* en relation avec l'obésité est controversée. Duncan et al. (2007) n'ont trouvé aucune différence entre les individus obèses et minces en termes de proportion de *Bacteroidetes* dans les échantillons de fèces ni aucun changement dans la proportion de *Bacteroidetes* des patients obèses après une perte de poids. Selon une autre étude, les individus obèses avaient même plus de *Bacteroidetes* dans leurs fèces que les individus à poids normal (Zhang et al., 2009). Toutefois, la méthodologie utilisée pour les analyses bactériennes pourrait expliquer certains écarts entre les résultats publiés par différents auteurs. Effectivement, la plupart des études sur la relation entre le phénotype de l'hôte impliquant le syndrome métabolique (obésité et inflammation) et le microbiote ont rapporté des changements considérables dans l'abondance du phylum et des espèces bactériennes (Ley et al., 2005).

Concernant le taux de fibres de la ration, il semble qu'il ait une influence sur l'activité du microbiote mais qu'il ne modifie pas sa composition. Lorsque l'alimentation comprend 10% de fibres, on observe une diminution des taux de sulfides et d'indole et une augmentation des taux d'acide acétique, propionique et butyrique dans les selles par rapport à ce qu'on retrouve chez des animaux nourris avec une ration sans fibres. Par contre, la composition bactérienne globale des selles reste inchangée (Simpson et al., 2002).

III.2. Probiotiques

III.2.1. Définition

Depuis l'antiquité, les hommes consomment des aliments fermentés dont les effets bénéfiques sont en partie dus aux micro-organismes probiotiques. Ces derniers sont des microorganismes vivants (bactéries ou levures) qui confèrent à l'hôte des effets bénéfiques sur sa santé, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante (OMS, 2012). Ils peuvent être présents ou introduits dans certains aliments (compléments alimentaires) ou encore dans certains médicaments. De plus, les espèces de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* sont les probiotiques les plus connus et utilisés dans le domaine alimentaire comme les yaourts et d'autres produits laitiers fermentés (Guidelines, 2008). Ces deux genres de probiotiques résistent généralement à l'acide gastrique, aux sels biliaires et aux enzymes du pancréas en adhérant à la muqueuse intestinale et en colonisant facilement le tractus intestinal. Ces bactéries sont des composantes importantes de la flore gastro-intestinale et sont généralement inoffensives (Boyle et al., 2006).

III.2.2. Genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*

III.2.2.1. *Lactobacillus*

Les lactobacilles font partie du phylum des *Firmicutes*, de la classe des *Bacilli*, de l'ordre des *Lactobacillales* et de la famille des *Lactobacillaceae* (Kleerebezem et al., 2010). Ce sont des bactéries à Gram-positif non sporulées, en forme de bâtonnets sans flagelles ou de cocobacilles, qui sont souvent groupés en chaînettes (Felis & Dellaglio, 2007). De plus, ils sont retrouvés autant dans les aliments que dans l'environnement et font partie de la flore normale chez l'humain et les animaux et ce, principalement dans la région du tractus gastro-intestinal (Succi et al., 2005). Les lactobacilles sont souvent utilisés dans les produits laitiers pour leur résistance aux pH acides et aux sels biliaires lors de leur passage dans le tube digestif ainsi que pour leur résistance au sel dans les produits (Succi et al., 2005). La plupart des souches de lactobacilles sont aérotolérantes, mais ont une croissance optimale en condition anaérobique (Vandamme & De Ley, 1991).

- *Lactobacillus plantarum*

Lactobacillus plantarum est retrouvé dans une grande variété d'aliments comme les produits laitiers, la viande et les légumes. Il est généralement retrouvé dans le tractus gastro-intestinal des humains et des animaux, ce qui explique son habileté à survivre durant le transit gastrique et à coloniser l'intestin. Il est considéré comme un microorganisme de classe

alimentaire et sécuritaire puisqu'il est utilisé depuis longtemps dans les produits fermentés (De Vries et al., 2006).

II.2.2.2. *Bifidobacterium*

Les bifidobactéries sont décrites comme des microorganismes anaérobiques non productifs de gaz, présentes dans les fèces de bébé et sont généralement caractérisées, comme étant des Gram-positif non sporulées, non mobile et à catalase négative. Elles ont une variété de forme de bâtonnets comme courts, courbés, associés et/ou en Y. Les bifidobactéries sont groupées dans le phylum des *Actinobacteria*. De plus, une croissance excessive des bifidobactéries pourrait donner un goût de vinaigre aux produits laitiers à cause d'une trop grande quantité d'acide acétique produite par ces derniers (Torre et al., 2003). Le pH optimum des bifidobactéries est entre 6,5 et 7,0 et leur croissance est retardée ou inhibée en dessous du pH 5,0 ou au-dessus de 8,0 et, est spécifique à la souche et l'espèce (Lourens-Hattingh & Viljoen, 2001). D'autre part, l'espèce *Bifidobacterium lactis* (ou *B. animalis ssp. lactis*) est une souche d'origine animale et la plus utilisée dans les laits fermentés à cause de sa bonne tolérance envers les facteurs nuisibles comme l'acidité, les faibles valeurs de pH et l'oxygène (Lee & Salminen, 2009).

En revanche, certaines souches de probiotiques commerciales possèdent des effets anti-inflammatoires comme la souche de *B. animalis lactis* BB-12 (Jungersen et al., 2014).

Aussi, les souches d'une même espèce peuvent avoir différentes efficacités sur la santé des animaux et des humains (Tuohy et al., 2003). Or, il est important de trouver de nouvelles souches de probiotiques avec un effet anti-inflammatoire afin de les utiliser pour prévenir l'obésité et l'inflammation.

III.2.3. Mode d'action et bienfaits des probiotiques

Un micro-organisme est considéré comme un probiotique s'il présente une innocuité pour l'hôte et, est résistant à l'acide gastrique et aux sels biliaires, adhère à la muqueuse intestinale, persiste un certain temps dans le tractus intestinal, produit des substances anti-microbiennes et module le système immunitaire (Dunne et al., 2001).

En outre, l'utilisation des probiotiques améliore bien les performances des animaux. Ainsi, une synthèse des différentes expérimentations réalisées, met en évidence cette tendance dans la plupart des études publiées, même si ces améliorations n'ont été significatives que dans certains cas, cela correspond à une variation élevée de la réponse individuelle des animaux à ce type d'additifs.

En effet, l'action des probiotiques s'explique par l'apport de nouvelles enzymes et d'autres protéines au niveau intestinal en modifiant les populations bactériennes de l'intestin. Par contre, leur efficacité dépend du statut microbien de l'individu concerné. De même, certaines bactéries présentes dans les yaourts sont capables de produire une lactase qui permet une meilleure digestion du yaourt même chez les patients naturellement déficients en lactase et qui ne parviennent pas à digérer le lactose présent dans le lait. De nombreux autres cas similaires peuvent être retrouvés et où la bactérie en apportant une enzyme absente ou insuffisamment présente chez l'hôte, va lui permettre de corriger un trouble dans son organisme. Il semblerait également qu'en dehors d'apporter leurs propres protéines, les probiotiques sont capables de modifier l'activité du microbiote intestinal. Par ailleurs, ils peuvent avoir aussi un impact sur le fonctionnement de la barrière immunitaire en augmentant la sécrétion des cytokines par les lymphocytes circulants (Rambaud, 2004).

III.2.3.1.Effets sur les fonctions intestinales

- Activité enzymatique

Les probiotiques, en produisant et / ou en augmentant l'activité de nombreuses enzymes digestives, permettent d'améliorer significativement la digestion et l'absorption intestinale, notamment chez des sujets ayant un déficit enzymatique.

En effet, l'un des effets des bactéries lactiques qui a été le plus souvent mis en avant et démontré chez l'homme est l'amélioration de l'intolérance au lactose. Plusieurs études ont observé que la galactosidase des bactéries lactiques participait à la digestion du lactose dans l'intestin. En principe, le remplacement du lait par du yaourt conduit à une meilleure absorption et une meilleure tolérance chez les sujets présentant une intolérance au lactose (Ezzariga, 2015).

- Motricité intestinale et transit

Certaines souches de probiotiques accélèrent le transit colique, total et / ou segmentaire. A ce sujet, les effets de l'ingestion de *Bifidobacterium animalis* DN- 173 010 ont été les mieux étudiés, mais les mécanismes impliqués ne sont pas connus. Ainsi, les probiotiques pourraient agir directement ou indirectement par l'intermédiaire des effets de leurs produits fermentaires sur l'activité motrice colique (Adams, 2010).

- Modulation du microbiote intestinal

Les bactéries probiotiques n'ont pas la capacité de coloniser de façon permanente le tractus gastro-intestinal. Par contre, la consommation sur une base régulière permet de modifier la microflore intestinale et d'atteindre un équilibre entre les mauvaises bactéries et les microorganismes bénéfiques. Ainsi, l'administration des probiotiques provoque une diminution des germes pathogènes en créant un environnement peu favorable à leur développement (Ezzariga, 2015).

- Production de bactériocines

Les probiotiques sont capables d'exercer un effet antimicrobien direct en produisant des molécules inhibitrices bactéricides ou bactériostatiques. Il s'agit notamment des bactériocines. Par contre, les lactobacilles sont souvent associés à la production de bactériocines. Ces dernières sont des molécules de nature protéique synthétisées par voie ribosomique possédant des propriétés antibiotiques. Elles agissent principalement sur la membrane cellulaire des pathogènes (Kheadr et al., 2010). De plus, les probiotiques stimulent la sécrétion de mucine par les cellules caliciformes intestinales (Laffargue, 2015).

- Diminution du pH intra-luminal intestinal

Les probiotiques, notamment les souches de lactobacilles, produisent des acides organiques tels que l'acétate, le lactate ou le propionate qui abaissent le pH local intra luminal colique. Grâce à cette propriété, les probiotiques peuvent exercer un effet antimicrobien contre les microorganismes pathogènes. En effet, l'acidification du milieu permet d'inhiber l'activité enzymatique des bactéries acido-sensibles à Gram-négatif et donc leur croissance. De plus, en abaissant le pH intestinal, les probiotiques limitent le microbiote de putréfaction du côlon descendant, dont le développement est favorisé en milieu alcalin et génère des amines toxiques (Vanderpool et al., 2008).

III.2.3.2. Immunomodulation et effets sur la barrière

La présence de l'épithélium a un rôle de barrière essentiel afin de séparer les microorganismes présents dans la lumière de la muqueuse intestinale. De même, l'effet barrière se compose d'actions mécaniques induites par les mouvements péristaltiques de l'intestin et du côlon et d'actions chimiques (pH acide, enzymes et peptides anti-microbiens).

Ainsi, les probiotiques jouent un rôle essentiel dans la préservation de l'intégrité de la barrière intestinale, en inhibant l'hyperperméabilité intestinale et en induisant la production de mucus et des peptides anti-microbiens (Resta-Lenert & Barrett, 2006).

Enfin, les probiotiques exercent leurs actions en modifiant le microbiote intestinal, en supprimant certains pathogènes, en augmentant la synthèse des composés anti-inflammatoires, en stimulant l'immunité, en favorisant la différenciation des cellules épithéliales et en renforçant la barrière intestinale (Preidis & Versalovic, 2009).

De plus, ils sont utilisés comme traitement ou en adjuvant dans plusieurs pathologies, comme les diarrhées, qu'elles soient induites par des antibiotiques ou non, aussi pour l'obésité ou bien le diabète (Shimizu et al., 2013).

III.2.4. Les effets indésirables des probiotiques

La majorité des souches de probiotiques appartiennent aux genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* et sont classés dans la catégorie des organismes dénués de pathogénicité (statut GRAS, pour Generally Regarded As Safe) (Ezzariga, 2015). Cependant, les probiotiques pourraient être impliqués dans quatre types d'effets indésirables potentiels qui méritent d'être envisagés (Snydman, 2008) dont:

- Les infections

Les lactobacilles ainsi que les bifidobactéries ont été associées à des infections chez des personnes ayant un terrain immunodéprimé. Toutefois, chez un sujet sain, le risque est extrêmement rare (Liong, 2008).

- Les activités métaboliques délétères

Connolly et al. (2005) ont rapporté lors de la prise de probiotiques, une augmentation des D-lactates associée à une acidose lactique ayant entraîné une hyperventilation et une encéphalite chez des enfants souffrant du syndrome du grêle court (Laffargue, 2015).

- Un transfert de gènes

Le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques est possible mais reste à priori très rare (Butel, 2014). Les recommandations sont donc d'éliminer les souches comportant des gènes acquis de résistances aux antibiotiques (Kazimierczak et al., 2006).

III.2.5. Propriétés et effets des probiotiques dans le développement de l'obésité

Plusieurs études chez les humains et les animaux ont démontré que la consommation des probiotiques pourrait traiter et/ou prévenir l'obésité et l'inflammation via la modulation du microbiote intestinal (Arora et al., 2013). Effectivement, certains probiotiques présentent des effets favorables pour l'organisme. Leurs rôles bénéfiques ont déjà été démontrés dans plusieurs pathologies inflammatoires comme les colites et la maladie de Crohn (Kaur et al., 2009).

Ainsi, l'étude des propriétés anti-obésité des probiotiques est devenue un large champ d'investigation ces dernières années. Aussi, plusieurs souches de probiotiques ont été testées sur divers modèles expérimentaux d'obésité ou de surpoids. De même, l'administration d'une souche de *B. pseudocatenuatum* à des souris obèses insulino-résistantes a réduit le gain de poids, l'intolérance au glucose et l'inflammation (Cano et al., 2013). L'ingestion de souches *Lb. plantarum* et *Lb. paracasei* a réduit la taille des adipocytes et de la masse graisseuse chez des souris obèses alimentées avec une diète riche en gras (Aronsson et al., 2010). D'autres études ont observé des effets bénéfiques avec des souches spécifiques de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sur l'obésité, l'inflammation et le diabète de type 2 (Vajro et al., 2011). Par ailleurs, il a été rapporté que la présence des bactéries *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* et *Lactobacillus plantarum* diminuait le risque de développer une obésité (Simon, 2016).

Certaines études ont montré des effets bénéfiques sur le poids corporel, le développement du tissu adipeux ou la prise alimentaire. En effet, plusieurs observations réalisées chez l'homme ou les rongeurs ont montré des effets contradictoires sur la régulation du poids corporel ou le développement de l'obésité (Hamad et al., 2008). Par contre, d'autres n'ont observé aucun effet sur la prise ou la perte du poids corporel (Zhou et al., 2000). Ces effets obtenus semblent être spécifiques à la souche utilisée, ce qui révèle la complexité de l'interaction et de l'influence des probiotiques sur le microbiote et son interaction avec l'hôte. Ces variations au niveau des effets observés des probiotiques peuvent être dues à plusieurs facteurs comme l'alimentation chez l'homme. Cependant, des études ont montré que les probiotiques favorisent la prise de poids chez les enfants ayant subi une malnutrition (Million & Raoult, 2012).

Au contraire, d'autres études réalisées chez l'homme ont montré des effets bénéfiques des probiotiques sur la prise du poids comme le ralentissement du gain de poids chez les enfants après la naissance (R. Luoto et al., 2010) ou une réduction significative du poids corporel chez les sujets obèses (Kadooka et al., 2010).

Ces effets contradictoires concernant les effets des probiotiques sur le poids corporel peuvent être également dus au modèle animal utilisé, à la durée du traitement, au nombre de colonies employées et au protocole d'administration des probiotiques (Tableau 3).

Tableau 3 : Synthèse des différentes études montrant les effets des probiotiques sur le poids corporel (Makki, 2014)

Etudes chez l'homme			
Souches utilisées	Doses (UFC)	Durée de traitement	Effets observés
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1×10^7	4 mois	Augmentation corporel
<i>bifidobacterium longum et lactobacillus Rahmnosus ou lactobacillus paracasei</i>	($1,29 \times 10^8$ à $2,58 \times 10^8$, $6,45 \times 10^8$, $2,58 \times 10^8$ respectivement)	14 à 16 semaines	Augmentation du poids corporel
<i>Lactobacillus reuteri ou lactobacillus case</i>	5×10^8 (pour chaque souche)	6 mois	Augmentation du poids corporel
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1×10^8	9 mois	Aucune modification du poids
<i>Lactobacillus gasseri</i>	1×10^{11}	12 semaines	Réduction du poids corporel
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	5×10^{10}	4 semaines	Inhibition de la prise de poids excessive
Etudes chez les rongeurs			
Souches utilisées	Doses (UFC)	Durée de traitement	Effets observés
<i>Lactobacillus plantarum (souris)</i>	1×10^7 ou 1×10^9	8 semaines	Réduction de poids corporel
<i>Lactobacillus rhamnosus (souris)</i>	1×10^7 ou 1×10^9	8 semaines	Réduction de poids corporel
<i>Lactobacillus sakei ou lactobacillus rhamnosus (souris)</i>	1×10^8	3 semaines	Réduction de poids corporel
<i>Lactobacillus gasseri (souris)</i>	1×10^9 ou 1×10^{10}	10 semaines	Réduction de poids corporel
<i>Lactobacillus ingluviei (souris)</i>	4×10^{10}	Une seule inoculation	Augmentation de poids corporel
<i>Lactobacillus acidophilus (Souris)</i>	1×10^8	4 semaines	Augmentation de poids corporel
<i>Lactobacillus gasseri ou lactobacillus rhamnosus ou bifidobacterium lactis (Rat)</i>	2 à 5×10^{12}	4 semaines	Aucune modification du poids corporel
<i>Lactobacillus gasseri (Rat)</i>	6×10^7	4 semaines	Aucune modification du poids corporel

III.2.6. Les techniques d'analyse du microbiote

III.2.6.1. Les techniques basées sur la culture bactérienne

Il y a encore quelques années, l'identification de la flore intestinale reposait sur des critères morphologiques et biochimiques impliquant des techniques d'ensemencement, de culture, d'isolement et d'identification des microorganismes (Laffargue, 2015). Cette technique ne permettait pas d'apprécier toute la diversité des espèces réellement présentes. En effet, les conditions idéales de développement des différentes bactéries ne sont connues que pour un petit nombre d'entre elles et beaucoup ne pouvaient se multiplier en laboratoire.

De plus, les bactéries anaérobies présentes en majorité dans le gros intestin, étaient susceptibles de ne pas être préservées lors des prélèvements. C'est pourquoi il est estimé que moins de 5% des bactéries présentes dans le contenu intestinal sont cultivables et très peu peuvent être correctement identifiées par la suite. Enfin le phénotype et la biochimie sont souvent insuffisants pour permettre une identification précise et l'avancée des techniques d'analyses moléculaires a conduit les microbiologistes à abandonner les techniques dépendantes de la culture pour étudier le microbiote intestinal (Suchodolski, 2011).

III.2.6.2. Les techniques indépendantes de la culture

- L'utilisation du gène 16S comme gène taxonomique

Le gène ADNr 16S codant pour l'ARNr 16S (ARN ribosomal 16S) est l'un des mieux conservés parmi les microorganismes procaryotes. Ainsi, le gène ADNr 16S permet une identification taxonomique allant du niveau du phylum jusqu'au niveau de l'espèce (Dethlefsen et al., 2007). Il possède des séquences internes très bien conservées permettant de choisir des amorces universelles pour l'amplification de l'ADNr 16S de la majorité des bactéries (Temmerman et al., 2004). Ce gène comporte également des séquences internes variables, ce qui permet de différencier les espèces bactériennes et de les classer selon leur phylogénétique. Quelques techniques peuvent être citées, telles que l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) (Mathieu, 2015), les techniques d'empreinte telles que l'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE) (Ben-Amor et al., 2005), l'électrophorèse sur gel en gradient de température (TGGE) (Zoetendal et al., 1998) et l'Illumina sequencing ou le SoLid system (Guinane & Cotter, 2013).

- La qPCR « Quantitative-PCR »

La « Quantitative-PCR » (qPCR) ou la PCR en temps réel est utilisée pour quantifier des bactéries spécifiques par amplification de séquences d'ADNr 16S (Bally, 2015). Elle est maintenant très appliquée en microbiologie pour déterminer le gène et/ou le nombre de produits de transcription dans les échantillons. La spécificité est de déterminer par le design des deux amorces, permettant la quantification des marqueurs du gène fonctionnel ou taxonomique présent dans un mélange de communauté et la quantification des espèces ou des phylotypes individuels. La qPCR consiste à mesurer, à l'aide d'un marqueur fluorescent, la quantité d'ADN polymérisé à chaque cycle de la réaction en chaîne polymérase. Cette méthode s'effectue avec un appareil contenant un thermocycleur et un capteur optique de la fluorescence qui permet de suivre la cinétique de la PCR en temps réel. L'inconvénient de cette technique réside dans le fait que la PCR quantitative est axée sur des groupes bactériens connus au départ et ne peut donc pas identifier de nouvelles espèces bactériennes, cette technique présente l'avantage d'être précise et rapide (Bally, 2015).

- La métagénomique

La métagénomique représente l'avancée la plus récente et la plus puissante dans le développement de l'analyse du microbiote intestinal. Cette approche requiert le séquençage de l'ensemble de l'ADN de la communauté microbienne par fragmentation aléatoire des molécules d'ADN, le séquençage de ces fragments et la reconstruction par chevauchement, afin de les assembler en une séquence continue (Fraher et al., 2012). Cette approche permet d'identifier les contributions fonctionnelles et les rôles biologiques de cette communauté complexe. Ainsi, les informations obtenues permettent d'établir des corrélations entre le microbiote intestinal et des états pathologiques (Le Chatelier et al., 2013).

PARTIE 2

ETUDE EXPERIMENTALE

I. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les conséquences de l'obésité provoquée, sur les paramètres biochimiques et morphométriques et l'effet de la modification de la flore intestinale par les probiotiques sur les lapins obèses et leurs descendances.

Cette étude a été structurée en trois chapitres constituant trois expérimentations successives, réalisées selon les directives européennes pour le soin et l'utilisation des animaux.

Ainsi,

- L'expérimentation 1 : consiste au préalable, à définir, à développer et à caractériser un modèle expérimental d'obésité induit par un régime « Cafétéria » chez des lapins sains et ensuite à comparer les paramètres biochimiques et morphométriques avec le lot témoin.
- L'expérimentation 2 : a permis d'étudier l'action de deux probiotiques *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12, et *Lactobacillus plantarum* 299v sur les animaux obèses de la première expérimentation et d'évaluer l'impact et les éventuels effets positifs de ces souches sur l'obésité et sur les paramètres biochimiques et morphométriques de ces lapins.
- L'expérimentation 3 : a consenti à étudier les conséquences de ces deux probiotiques et l'influence du microbiote intestinal des lapines obèses, sur les paramètres biochimiques et le poids de leur descendance.

II. Matériel & Méthodes

II.1. Expérimentation 1

II.1.1. Animaux et conditions d'élevage

Un total de 40 lapins, constitué de 20 femelles et de 20 mâles, de la lignée ITELV2006 a été utilisé. Cette dernière a été créé par croisement de lapins de la population algérienne locale (femelle algérienne) et de la souche INRA 2666 telle que décrite par Gacem et al. (2008).

Au début du protocole expérimental, ces lapins de poids moyen de 955 ± 172 g (Tableau 4) et du même âge (5 semaines) ont été identifiés séparément puis sélectionnés aléatoirement et placés dans des cages individuelles numérotées (40 cm× 98 cm× 57 cm). De plus, ces animaux ont été logés dans une pièce avec une humidité de 50%, une température moyenne de 20 °C et sous un cycle de 12h d'éclairage contrôlé.

L'expérimentation a été réalisée du mois de novembre au mois de juin 2017.

Tableau 4 : Poids des lapins à Jour 0, avant l'induction de l'obésité

Témoins (g)	Mâles	1125	1150	989	805	789	845	1178	1003	798	1280	Moyenne
	Femelles	700	750	900	1104	1265	1002	702	1255	922	1023	
Obèses (g)	Mâles	922	908	1124	789	867	751	1142	978	985	982	955.05 g ±172g
	Femelles	944	1160	1109	700	799	905	701	1115	966	700	

II.1.1.1. Critères d'admission

- Critères d'inclusion

N'ont été inclus que les lapins en bonne santé et présentant un examen clinique normal.

- Critères d'exclusion

Tous les lapins déclarant une affection pendant la durée de l'expérimentation ou présentant un examen anormal ont été exclus de l'étude.

II.1.1.2. Hébergement

Après une période d'acclimatation de deux semaines au cours de laquelle les animaux ont été nourris avec un régime standard pour lapins, au niveau de l'animalerie de l'Institut des Sciences Vétérinaires, El-Khroub, Université Frères Mentouri, Constantine 1. Ils ont ensuite été répartis aléatoirement en deux groupes à nombre égale (20 lapins par groupe). Le groupe «Témoin» et le groupe «Obèse».

II.1.1.3. Alimentation

Les lapins du groupe témoin ont suivi une alimentation «ad libitum» appropriée et correspondant aux besoins énergétiques des lapins (300 kcal /120g /jour), constituée de granulés de la marque EL KSEUR® ayant une valeur énergétique de 2501 Kcal/kg et de l'eau à volonté (Lounaouci, 2001) (Tableau 5, Annexe).

Quant aux animaux du groupe obèse, ils ont également tous été nourris «ad libitum» pendant 14 semaines selon le régime «Cafétéria». Ainsi, le régime «Cafétéria» est un régime alimentaire riche en calories et en graisses qui consiste en des aliments ultra-transformés et à forte densité énergétique connus pour provoquer l'obésité. Il induit une suralimentation et donne aux animaux un accès gratuit aux aliments.

Le régime est composé de 50% d'un régime standard et de 50% d'un mélange d'aliments achetés au supermarché, composés de pâté, biscuits, fromage, chips, chocolat, cacahuètes, dans les proportions respectives de 2: 2: 2: 1: 1: 1 selon le protocole de Darimont et al. (2004). De plus, l'apport calorique est constitué en moyenne de 47% de lipides, 27% de glucides et 26% de protéines. De même, l'apport alimentaire a été enregistré quotidiennement et évalué par rapport à la quantité d'aliments ingérés pour chaque lapin.

Le tableau 6, décrit la quantité en gramme de lipides, glucides et protéines dans 100 g d'aliments qui constituent le régime «Cafétéria» et la quantité administrée aux lapins durant l'expérimentation. La valeur énergétique totale du régime est ensuite calculée comme suit : 1 gramme de glucides ou de protéines contient 4 kilocalories, et 9 kilocalories dans 1 gramme de lipides.

Tableau 6 : La composition en lipides, protéines et glucides des aliments dans 100g et la quantité administrée aux lapins durant l'expérimentation 1

	Lipides (g)		Glucides (g)		Protéines (g)	
	100g	Quantité administrée aux lapins	100g	Quantité administrée aux lapins	100g	Quantité administrée aux lapins
Pâté (2 portions)	11.70	3.11	0.72	0.19	6.06	1.61
Biscuit (2 portions)	19	5.06	68.52	18.26	7.38	1.96
Fromage (2portions)	18	4.79	7	1.86	9.6	2.55
Chips (1 portion)	34	4.52	53	7.05	7.03	4.52
Chocolat (1 portion)	29.18	3.88	58	7.72	2.44	0.32
Cacahuètes (1 portion)	49.69	6.60	14.8	1.97	29.6	3.94
Total	158.57	27.96	202.04	37.05	62.11	14.9

- *Valeur énergétique* = (1g lipides X 9) + (1g glucide X 4) + (1g Protéine X 4)

$$\text{Valeur énergétique} = 459.44 \text{ kcal/jour.}$$

Donc, la valeur énergétique totale du régime « Cafétéria », composée de 50% d'un régime standard (150 kcal/jour) et de 50% des autres aliments (459.44 kcal/jour), constitue un total de 609.44 kcal /jour.

II.1.2. Mesures plasmatiques

Afin d'évaluer les concentrations des paramètres biochimiques importants et représentatifs du métabolisme hépatique, musculaire, lipidique et énergétique, des échantillons de sang ont été prélevés sur tous les lapins après 16 h de jeûne (Park et al., 2015), à jour 0 avant l'administration du régime « Cafétéria » et à la 8^{ème} et la 14^{ème} semaine.

II.1.2.1. Méthode de prélèvements

Les animaux ont été placés dans des boîtes à contention spéciales pour lapins et les prélèvements ont été effectués à partir de la veine auriculaire (Arias-Mutis et al., 2017). Ainsi, le site de prélèvement est rasé et nettoyé avec de l'alcool, une crème anesthésiante locale contenant de la lidocaïne est appliquée sur la peau au-dessus de la veine auriculaire. Ensuite, une pression à la base de l'oreille est pratiquée avec un garrot afin de faciliter la vasodilatation et un frottement est réalisé à la base de l'oreille pour faire gonfler la veine.

Après, une aiguille de 23 G attachée à une seringue de 5mL est insérée dans la veine et le sang est récolté dans un tube hépariné.

Le garrot et l'aiguille sont retirés et un gaz de coton est appliqué fermement sur le site de ponction pendant au moins une minute afin d'arrêter le saignement et de prévenir la formation d'hématomes.

II.1.2.2. Transport et analyse des échantillons

Les échantillons prélevés sont centrifugés à 1500 rpm pendant 15 min. Le plasma est ensuite extrait et conservé au niveau du laboratoire de l'institut des sciences vétérinaires à -20 °C jusqu'à l'analyse. Ensuite, les prélèvements sont transportés vers le laboratoire d'analyse dans une glacière isotherme.

Les analyses de la glycémie à jeun (GLU), du cholestérol total (CT), des lipoprotéines de basse densité (LDL), des lipoprotéines de haute densité (HDL), des triglycérides (TG), de la créatinine (CREA), des protéines totales (PT), de l'albumine (ALB), de l'aspartate

aminotransférase (ASAT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de la phosphatase alcaline (PA) ont été réalisés au sein du CHU de Constantine, Algérie, au niveau du service de Biochimie, à l'aide d'un Automate (ADIVA 1800; Siemens, Berlin, Allemagne).

Ainsi, le principe des méthodes d'analyses pour chaque paramètre biochimique est le suivant :

- **Le glucose (GLU)**

Il est dosé par une méthode enzymatique à l'hexokinase (HK) et glucose -6- phosphate déshydrogénase (G-6-PDH) selon le principe suivant :

L'hexokinase catalyse la phosphorylation du glucose pour former du glucose-6-phosphate (G6P) et l'adénosine diphosphate (ADP), en présence de l'adénosine triphosphate (ATP) selon l'équation suivante :



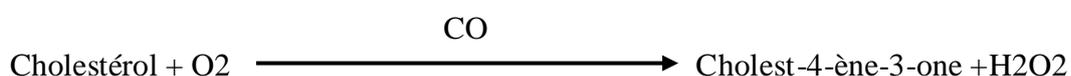
Ensuite, le glucose -6- phosphate déshydrogénase (G6P) est oxydé par G-6-PDH en présence de nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate (NADP) pour produire du 6-phosphogluconate et du nicotinamide-adénine-dinucléotidephosphate réduite (NADPH, H⁺). La quantité de nicotinamide-adénine-dinucléotidephosphate réduite (NADPH) qui est produite, correspond à la quantité de glucose-6- phosphate et par conséquent à celle du glucose. L'absorbance est déterminée grâce sa densité optique (340et 373nm).



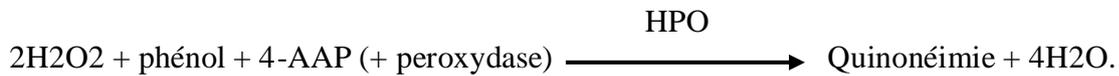
- **Le cholestérol (CT)**

Il est dosé par la méthode colorimétrique enzymatique, les réactions chimiques sont les suivants :

Le cholestérol estérase (CE) catalyse l'hydrolyse des esters du cholestérol pour produire du cholestérol libre. Ce dernier est ensuite oxydé lors d'une réaction catalysée par le cholestérol oxydase (CO) pour former du colest-4-ène-3-one et du peroxyde d'hydrogène selon les réactions suivantes :



Le peroxyde d'hydrogène ainsi formé, se combine avec le phénol et avec la 4-aminoantipyrine pour former un chromophore (quinone-imine) en présence de peroxydase de raifort (HPO), son absorbance est directement proportionnelle à la concentration du cholestérol total quantifiée à 500 nm.



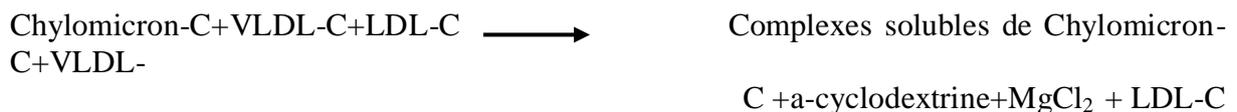
- **Lipoprotéine de basse densité (LDL)**

La lipoprotéine de basse densité (LDL), hydrolyse le pyruvate en présence de la nicotinamide-adénine-dinucléotidephosphate réduit (NADH, H⁺), en lactate et en nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). L'activité de la LDL est représentée par la variation de densité optique à 340 nm qui est proportionnelle à la quantité de NADH oxydé.



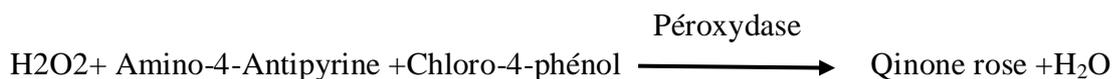
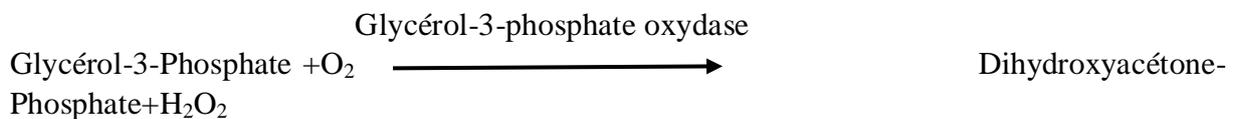
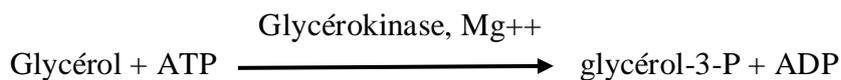
- **Lipoprotéines de haute densité (HDL)**

La méthode de dosage des lipoprotéines de haute densité du HDL, utilise une association de la cyclodextrines et d'ions de magnésium Mg²⁺ qui bloquent sélectivement les chylomicrons, VLDL et LDL sans les précipiter. La spécificité des enzymes cholestérol oxydase (CO) et cholestérol estérase (CHE) pour le HDL-cholestérol (HDL-C) est ensuite renforcée par la liaison covalente du polyéthylène glycol (PEG) sur ces enzymes, les empêchant d'accéder au cholestérol présent au sein des lipoprotéines, contenant une apolipoprotéines B (apoB). Le peroxyde d'hydrogène formé réagit ensuite avec la 4-aminoantipyrine (4-APP) et le N, N-bis (4-sulphobutyl)-m-toluidin-disodium (DSBmT) en présence de peroxydase (POD) et entraîne une coloration. L'intensité de la couleur est directement proportionnelle à la quantité de l'HDL présente dans l'échantillon.



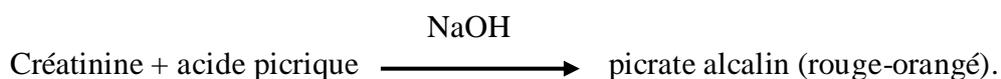
- **Triglycérides (TG)**

Le dosage des triglycérides se fait entièrement par voie enzymatique, par l'action d'une lipase selon la méthode colorimétrique enzymatique. Les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acides gras grâce à des lipases (LPL). Une cascade de réactions enzymatiques aboutit à la formation du peroxyde d'hydrogène qui en présence de la peroxydase et d'un chromogène donne un composé coloré rose, la quinonéimine. La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides présente dans l'échantillon. La concentration en TG est déterminée à une longueur d'onde (500 nm).



- **Créatinine (CREA)**

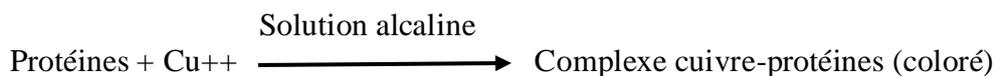
Le dosage de la créatinine est basé essentiellement sur la réaction de Jaffé (dosage colorimétrique), décrite pour la première fois en 1886. Le taux d'absorption se mesure à 510 nm de l'intensité de la coloration rouge-orangé du complexe que forme la créatinine et l'acide picrique dans un milieu très basique tel que le NaOH et le picrate alcalin.



- **Protéines totales (PT)**

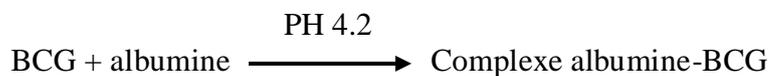
Le dosage des protéines totales est déterminé par la technique colorimétrique de Biuret, dont le principe consiste en la réaction des ions cuivriques en solution alcaline avec les liaisons peptidiques des protéines conduisant à la formation d'un complexe pourpre caractéristique.

L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en protéines et, est mesurée à une longueur d'onde de 450 et 560 nm.



- **L'albumine (ALB)**

Déterminée par la méthode colorimétrique, à un pH acide, l'albumine se lie spécifiquement au vert de Bromocrésol (BCG = bromocrésol green) pour former un complexe coloré en bleu-vert. L'intensité de la coloration bleu-vert développée est directement proportionnelle à la concentration en albumine et, est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde 600 nm.



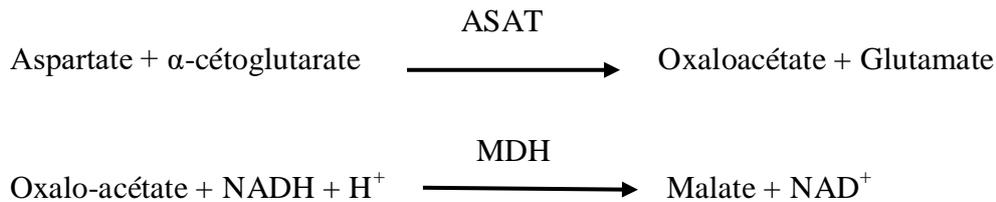
- **Alanine aminotransférase (ALAT)**

Les dosages sont basés sur la mesure cinétique de l'alanine aminotransférase sérique dans un système réactionnel et dont la finalité est l'oxydation du coenzyme NADH, H⁺. La transamination de l'alanine en pyruvate est réalisée en présence de l'alanin-aminotransférase (ALAT). Le pyruvate obtenu est réduit en lactate en présence du coenzyme (NADH, H⁺) et en lactate déshydrogénase (LDH). Ainsi, la cinétique de cette dernière réaction permet de déterminer la concentration de l'alanine aminotransférase (ALAT). De plus, la modification de l'absorbance est directement proportionnelle à l'activité de l'ALAT et se mesure grâce à une technique cinétique bichromatique (340,700 nm).



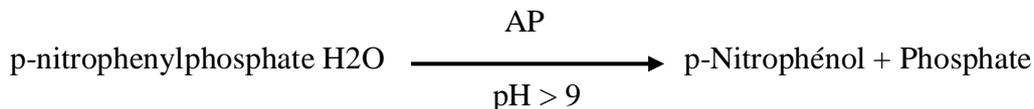
- **Aspartate aminotransférase (ASAT)**

L'aspartate-aminotransférase (ASAT) catalyse la transformation de l'aspartate en oxaloacétate. Ce dernier, une fois formé est réduit en malate en présence d'une quantité connue de coenzyme (NADH, H⁺) et du malate déshydrogénase (MDH). La cinétique de cette dernière réaction est déterminée par les mesures successives de l'absorbance du coenzyme NADH/H⁺ à 340 à 700 nm et elle est directement proportionnelle à l'activité de l'ASAT.



- **Phosphatase Alcaline (PA)**

La phosphatase alcaline (PA), catalyse l'hydrolyse de paranitrophénylphosphate (p-NPP) produisant le nitrophenol libre et le phosphate inorganique, le tampon alcalin agissant comme accepteur du groupement phosphate. La concentration de nitrophenol formé, cinétiquement mesurée à 405 nm, est proportionnelle à l'activité de la ALP présente dans l'échantillon.



II.1.2.3. Test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT)

Le test oral de tolérance au glucose ou hyperglycémie induite par voie orale (OGTT) est un test qui évalue la capacité du corps de l'animal à abaisser la glycémie après une charge en glucose. Ainsi, après 16 h de jeûne (Park et al., 2015), un bolus de glucose à 60% (0,6 g / kg de poids corporel) a été administré par gavage et des échantillons de sang ont été prélevés à partir de la veine marginale avant et à différents moments après la charge en glucose (0, 30, 60, 90, 120 et 180 min). Ainsi, L'OGTT a été réalisé à des moments différents, avant l'administration du régime expérimental à jour 0 et pendant les 8^{ème} et 14^{ème} semaines, avec un glucomètre Accu-Chek Performa® (Roche Diagnostics, Penzberg, Allemagne) (Arias-Mutis et al., 2017; Zhang et al., 2020).

II.1.3. Mesures morphométriques

Des mesures corporelles ont été enregistrées pour tous les lapins au moyen d'un ruban à mesure et d'une balance avant l'administration du régime expérimental à jour 0, à 8 et à 14 semaines. Le poids corporel et la circonférence abdominale ont été évalués chaque semaine en suivant les procédures décrites par Zarzoso et al. (2014) et Arias-Mutis et al. (2017)

L'indice de masse corporelle (IMC) de chaque lapin a été calculé à l'aide de la formule suivante de Nelson et al. (1990) :

$$\text{IMC} = \text{Poids corporel (kg)} [\text{Longueur du corps (m)} \times \text{Hauteur (m)}]^{-1}$$

La longueur corporelle est mesurée de la tête jusqu'à la queue.

La figure 4 résume le protocole expérimental 1.

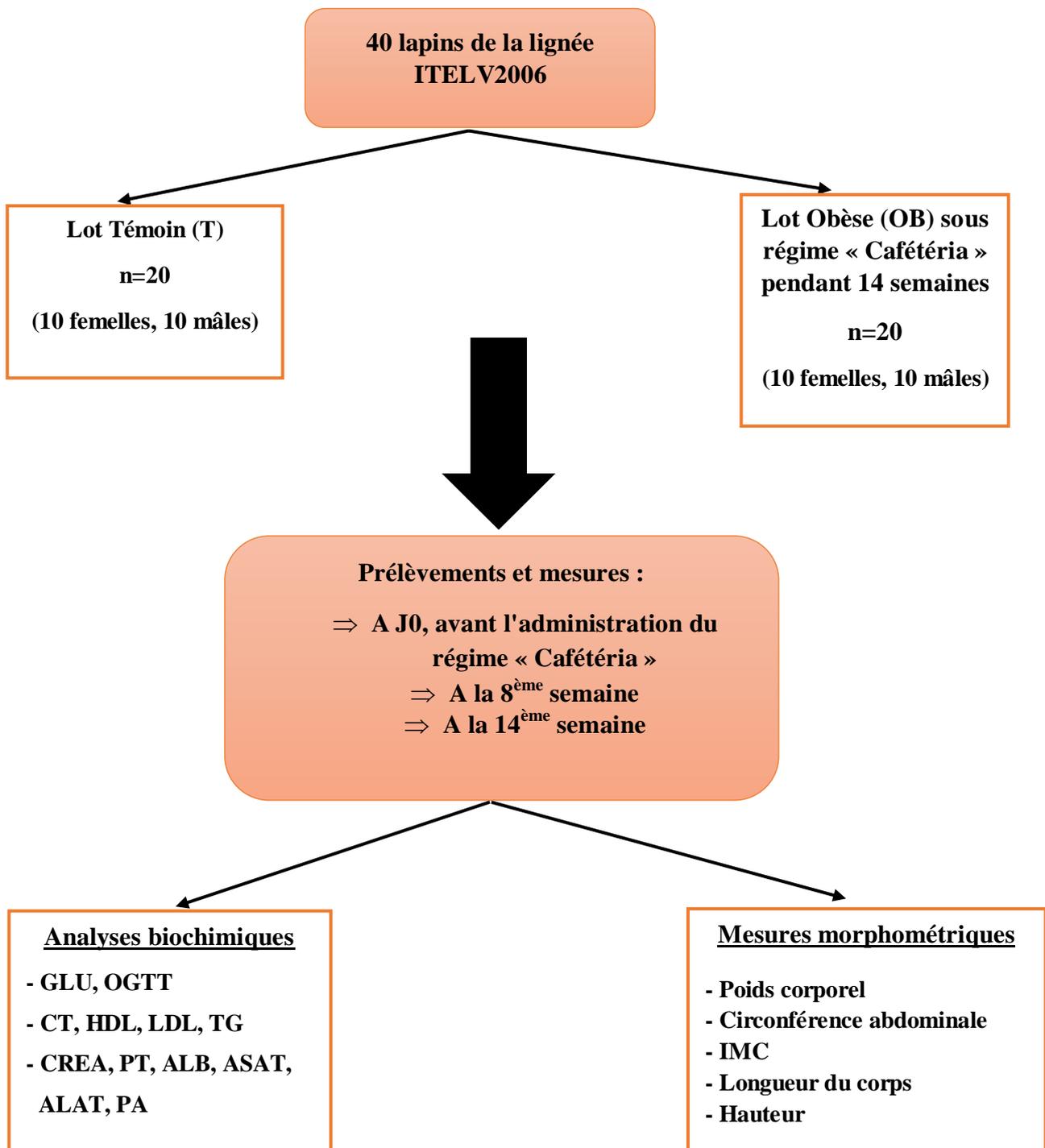


Figure 4 : Protocole de l'expérimentation 1

II.2. Expérimentation 2

Cette deuxième partie a pour but d'examiner l'effet de deux souches de probiotiques, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 et *Lactobacillus plantarum* 299v sur les mêmes paramètres biochimiques et morphométriques décrits ci-dessus dans l'expérimentation 1.

Ainsi, à la fin de l'expérimentation 1, 18 lapins du groupe « Obèse » ont été répartis aléatoirement à l'aide de la fonction standard = RAND () de Microsoft Excel, en trois sous-groupes de six lapins chacun (trois femelles et trois mâles), en produisant de nouvelles populations en termes de poids et d'indice de masse corporelle (Figure 5). Quant aux deux autres lapins obèses, ils ont été exclus de l'expérimentation 2, pour cause de maladie.

En outre, les lapins obèses ont reçu par gavage et par voie orale des probiotiques dilués dans 1 mL d'eau stérile, tous les jours pendant une période d'un mois suivant la procédure décrite par Park et al. (2015). *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12® et *Lactobacillus plantarum* 299v® ont été achetés respectivement, à partir de Chr. Hansen Holding A / S (Horsholm, Danemark) et probi AB (Ideon, Lund, Suède). La dose utilisée dans le présent essai était équivalente à la dose humaine quotidienne de *B. animalis* BB-12® (1×10^9 CFU / mL) et de *L. plantarum* 299v® (1×10^{10} CFU mL), recommandée respectivement par chaque laboratoire.

Pour un test de contrôle, les échantillons d'eau ont été vérifiés par ensemencement sur milieu MRS en condition anaérobie, afin de confirmer le nombre viable des deux souches de *B. animalis* BB-12® et de *L. plantarum* 299v®, qui contiennent respectivement, une dose finale de 1×10^9 CFU / mL et 1×10^{10} CFU mL. Par conséquent, les trois nouveaux groupes expérimentaux créés à partir des lapins obèses de l'expérimentation 1, étaient les suivants :

- ◇ **Groupe 1** : lapins témoins obèses (TO) (n = 6), utilisés comme contrôle, sans la supplémentation en probiotiques dans leur alimentation.
- ◇ **Groupe 2**: Lapins obèses (OL) (n = 6) recevant 1×10^{10} UFC mL de *Lactobacillus plantarum* 299v® (H. Bukowska et al., 1998) .
- ◇ **Groupe 3** : lapins obèses (OB) (n = 6) recevant 1×10^{10} UFC / mL de *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12® (Zhang et al., 2020).

Tous les lapins ont été nourris «ad libitum» avec un régime standard pendant le mois d'essai. De plus, les paramètres plasmatiques et morphométriques, ainsi que l'OGTT ont été mesurés à différents moments, c'est-à-dire avant le début de l'administration des probiotiques, à 15 jours et à 30 jours après l'administration selon les méthodes décrites ci-dessus.

Le protocole expérimental 2 est donné dans la figure 5.

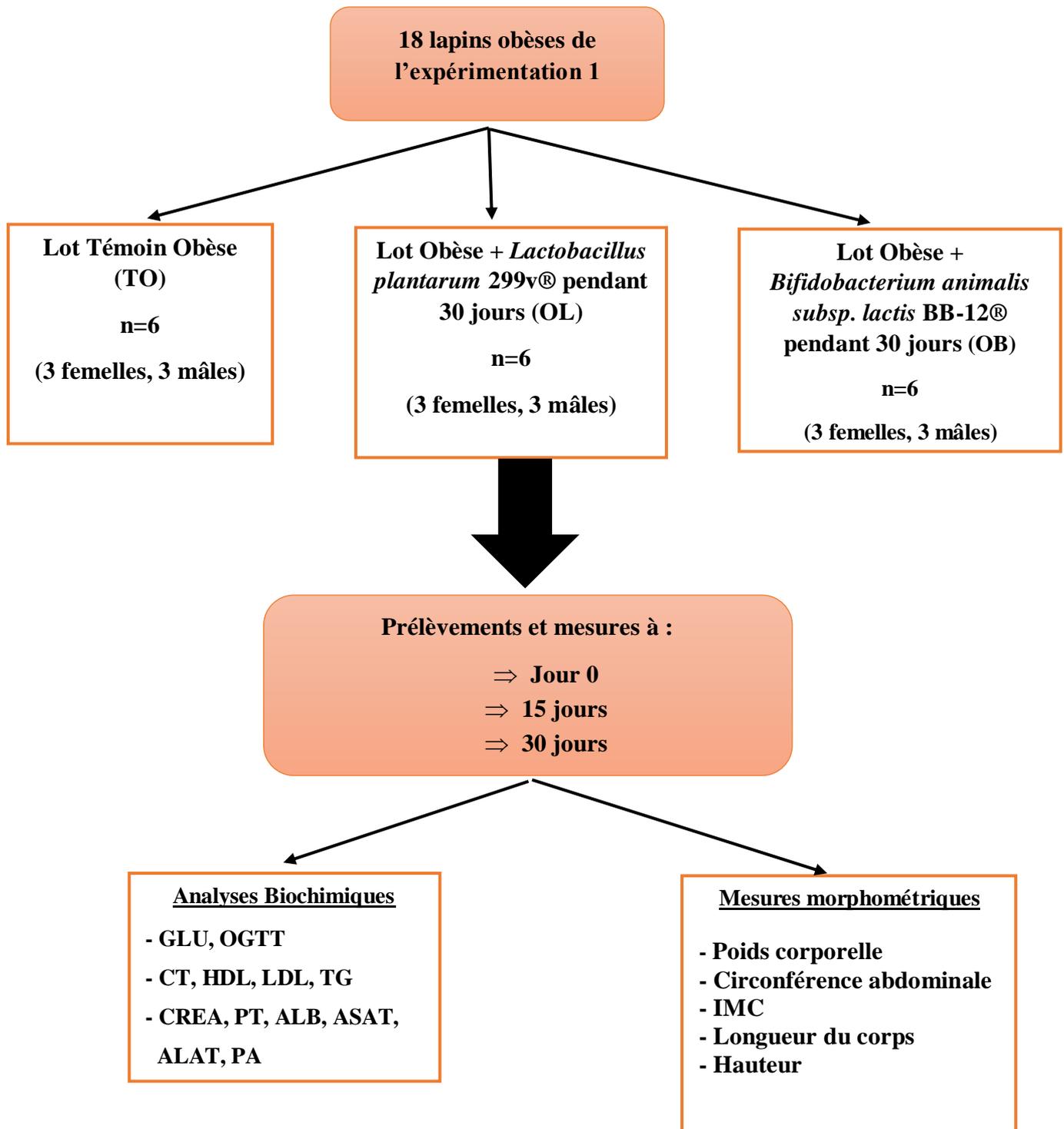


Figure 5 : Protocole de l'expérimentation 2

II.3. Expérimentation 3

La troisième partie expérimentale consiste à mettre les lapins obèses de la deuxième expérimentation ayant consommé les probiotiques, à l'accouplement et à évaluer l'impact de ces derniers sur les paramètres biochimiques de leurs descendances.

Chaque femelle de l'expérimentation 2 a été mise à l'accouplement avec un mâle du même groupe : groupe témoin obèse TO, groupe obèse OL ayant consommé *Lactobacillus plantarum* 299v® et groupe obèse OB ayant pris *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®, comme suppléments.

II.3.1. Le déroulement de l'accouplement

La saillie pratiquée dans notre étude est naturelle et, est effectuée selon le protocole de Fromont (2011). Ainsi, la première étape consiste à vérifier la couleur rouge foncé et la turgescence de la vulve de la femelle qui est un bon indicateur de la réceptivité sexuelle des lapines et à introduire ensuite, la femelle dans la cage du mâle du même groupe. Après l'éjaculation, ce dernier se jette en arrière ou sur le côté et, le plus souvent, émet un cri caractéristique, la femelle est ensuite retirée de la cage. Les dates de l'accouplement sont mentionnées dans le tableau 7 (Annexes). Un diagnostic de gestation par palpation abdominale est effectué entre le 10^{ème} et le 12^{ème} jour après la saillie (Tableau 7, annexe). Ensuite, les femelles sont placées dans une batterie de maternité toute la durée de la gestation 30 ±2 jours. En revanche, les femelles palpées négativement ou non réceptives ont été présentées à nouveau aux mâles deux jours plus tard.

D'autre part, toutes les lapines gestantes ont été nourries «ad libitum» avec un régime approprié et correspondant aux besoins énergétiques, à base de granulés de la marque EL KSEUR®, ayant une valeur énergétique de 2501 Kcal/kg et de l'eau à volonté (Lounaouci, 2001) (Tableau 5, annexe).

Trois à quatre jours avant la date présumée de la mise bas, les boîtes à nid sont ouvertes et préparées afin de permettre à la femelle de constituer son nid avec les poils arrachés de son ventre, du fanon et de ses cuisses.

De plus, une fiche technique est accrochée sur chaque cage sur laquelle sont notées les observations suivantes : la date de la saillie, le poids de la femelle à la saillie, la date de la palpation (positive ou négative), la date de la mise bas, la taille de portées (nés vivants, et morts) et la date de sevrage, est accrochée sur chaque cage (Tableau 7, annexe).

Les portées des trois lots (TO, OB, et OL) obtenues sont dénombrées (nés vivants et morts) et sont estimées à 10 ± 3 lapereaux (Tableau 8).

Tableau 8 : Le nombre de portées par groupe

Groupes	Lapines	Nombre de lapereaux vivants	Nombre de lapereaux morts	Nombre total
TO	Lapine 1	9	1	10
	Lapine 2	12	2	14
	Lapine 3	7	3	10
OL	Lapine 1	6	2	8
	Lapine 2	10	1	11
	Lapine 3	8	2	10
OB	Lapine 1	6	3	9
	Lapine 2	7	3	10
	Lapine 3	8	1	9

Durant la période d'allaitement qui a duré entre 30 à 35 jours, les lapines ont reçu un aliment complet à base de granulés, destiné aux lapines allaitantes de la marque EL ALF®, ayant une valeur énergétique de 2700 Kcal/kg, à volonté jusqu'au sevrage (Lakabi, 2010) (Tableau 9, annexe).

II.3.2 Répartition des lots et prélèvements

Le sevrage a été effectué à 30 ± 3 jours après la naissance des lapereaux. Cinq lapereaux ayant le même âge (35 jours) et une moyenne de poids de 864 ± 91 g, ont été sélectionnés aléatoirement pour des résultats statistiquement significatifs, à partir du nombre total des portées des 3 femelles de chaque lot (TO, OB, OL), puis identifiés et placés dans les cages pour lapins.

Ainsi, les trois nouveaux groupes expérimentaux étaient répartis comme suit :

- ◇ **Groupe 1** : La descendance des lapins témoins obèses (DTO) (n=5)
- ◇ **Groupe 2** : La descendance des lapins obèses avec supplémentation de *Lactobacillus plantarum* 299v® (DOL) (n=5).
- ◇ **Groupe 3** : La descendance des lapins obèses avec supplémentation *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12® (DOB) (n=5).

Des échantillons de sang ont été prélevés sur tous les lapereaux après 7 h de jeûne, au niveau de la veine auriculaire comme décrit précédemment dans l'expérimentation 1.

Les analyses plasmatiques, ainsi que la prise de poids ont été réalisées après 35 jours de la naissance des lapereaux selon les méthodes décrites ci-dessus dans l'expérimentation 1.

Le protocole de l'expérimentation 3 est représenté dans la figure 6.

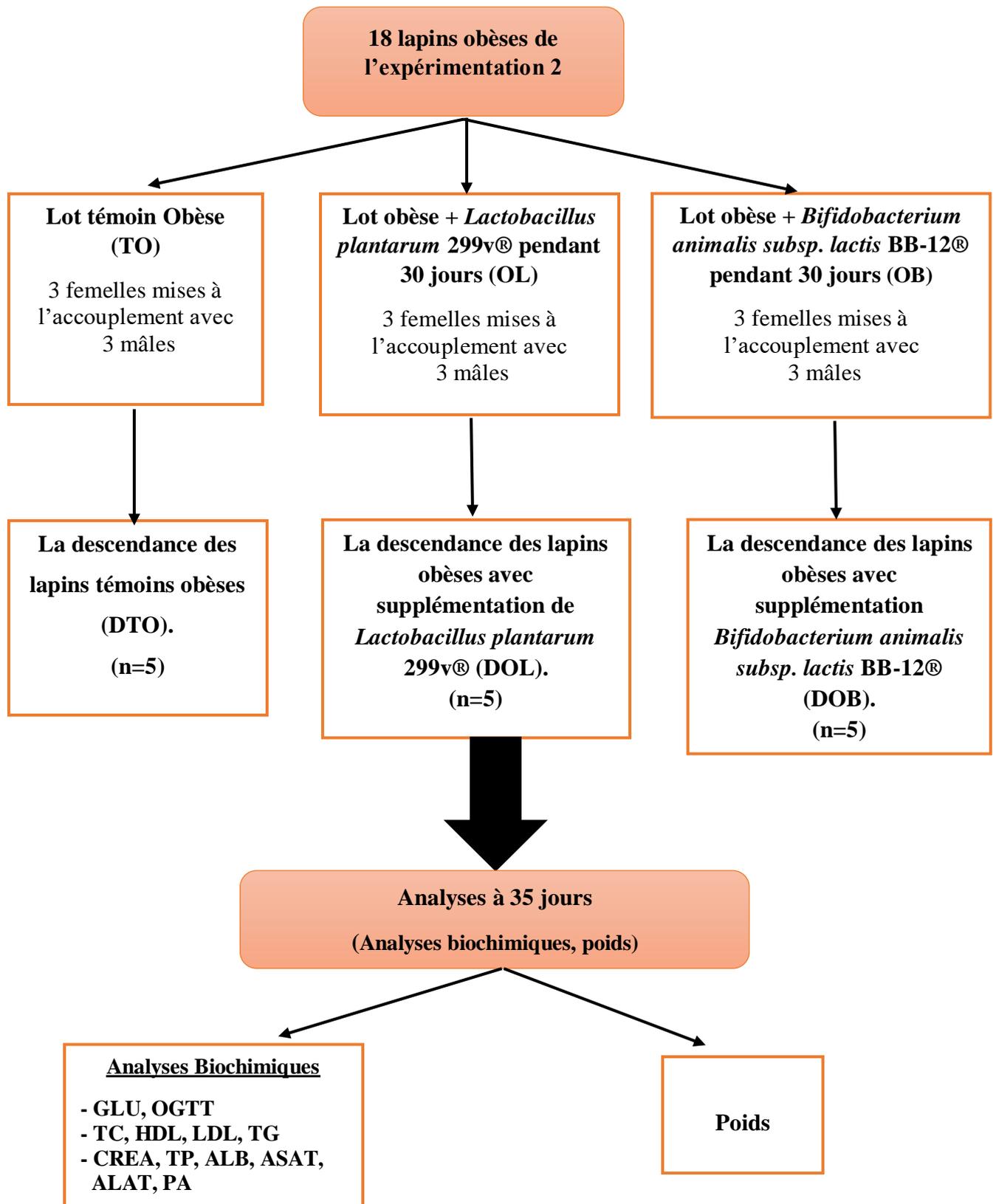


Figure 6 : Protocole de l'expérimentation 3

I.4. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec XLSTAT 2018.1.1 (AddinSoft, Paris, France). L'exactitude des données et les erreurs ont été vérifiées avec les tests de Levene et Breusch-Pagan, et la normalité de la distribution des erreurs a été évaluée à l'aide d'un test de Kolmogorov-Smirnov pour les deux premières expérimentations et avec un test de Shapiro-Wilk pour la 3^{ème} expérimentation.

Aussi, les analyses statistiques pour les deux expérimentations ont été effectuées en utilisant l'analyse de la variance à mesures répétées (RMANOVA). Le premier modèle a permis de tester les effets fixes du groupe (Obèse et Témoin), du sexe (femelle et mâle) et du temps (Jour 0, 8 et 14 semaines) et toutes les interactions pour les paramètres biochimiques et morphométriques après induction de l'obésité chez les lapins.

Le deuxième modèle a permis de tester les effets fixes du groupe témoin obèse (TO), (du groupe obèse avec probiotique *L. plantarum* 299v) (OL) et du groupe obèse avec *B. animalis subsp. lactis* BB-12 (OB), le sexe (femelle et mâle) et le temps (jour 0, 15 et 30 jours) et toutes les interactions pour les paramètres morphométriques et biochimiques après supplémentation en probiotiques chez les lapins.

Les moyennes des moindres carrés ont été générées pour toutes les interactions et les effets principaux analysés dans les deux expérimentations.

Après de multiples comparaisons post-hoc (d'abord avec le test de Bonferroni puis confirmés par le test de Tukey), les résultats ont été considérés comme significatifs à $p < 0,05$. Les valeurs sont présentées comme des moyennes.

Pour la 3^{ème} expérimentation, en cas d'une distribution normale (p du test de Shapiro $>0,05$) l'analyse des variances a été mesurée par l'application d'un test paramétrique de comparaison (ANOVA = Analyse of variance) pour les 3 lots : descendance témoin obèse (DTO), descendance obèse avec *B. animalis subsp. lactis* BB-12 (DOB), descendance obèse avec probiotique *L. plantarum* 299v) (DOL) et l'application d'un test paramétrique de comparaison par deux lots (test de Student), pour les paramètres suivants (Poids, LDL, TG, CREA, PT, ALB, ALAT, ASAT/ALAT, PA). Par ailleurs, dans le cas d'une distribution anormale l'application d'un test non paramétrique qui remplace le test paramétrique (Kruskal-Wallis au lieu d'ANOVA) et (Mann-Whitney-Wilcoxon au lieu de Student) a été effectuée et cela pour les paramètres suivants (Glucose, CT, HDL, ASAT). Les résultats ont été considérés comme significatifs à $p < 0,05$.

RESULTATS
&
DISCUSSION

I.1. Expérimentation 1**I.1.1. Résultats****I.1.1.1 Paramètres biochimiques**

Les résultats globaux des paramètres biochimiques sont consignés dans le tableau 10.

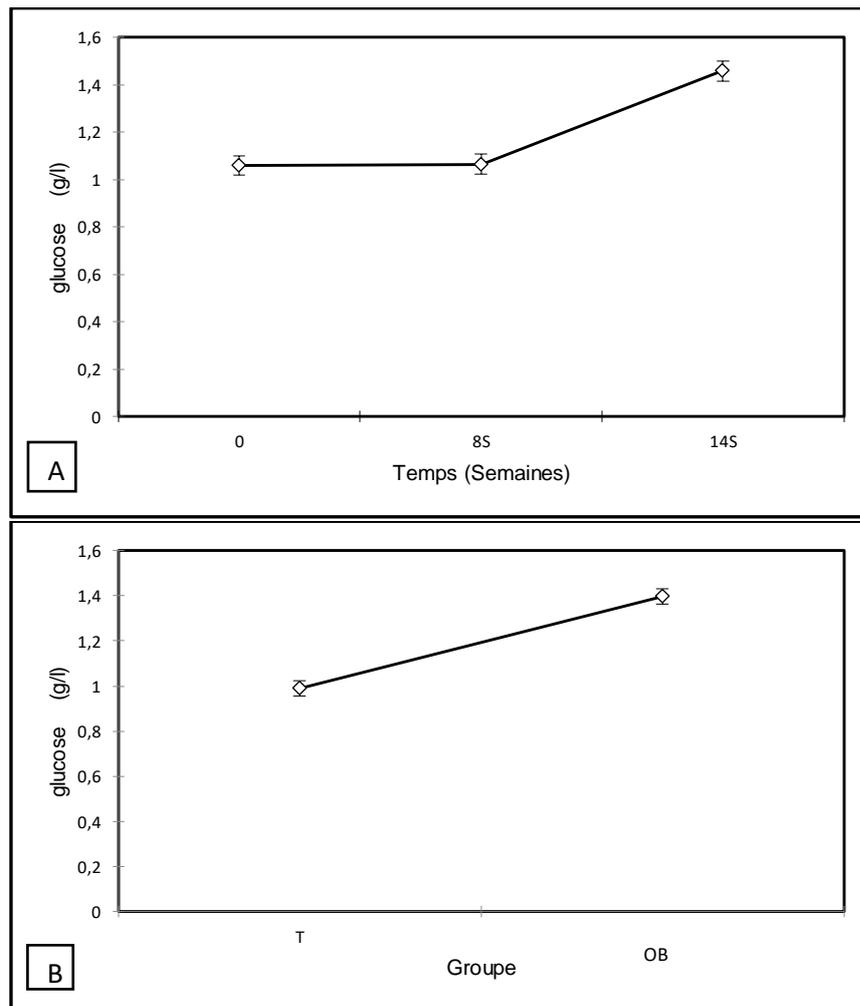
Tableau 10 : Les paramètres biochimiques des lapins lors de l'expérimentation

Paramètres ¹	Sexe	Témoins			Obèses			Groupes ²	Temps ⁴	Effets ³				
		0	8	14	0	8	14			Sexe	SxT	GxT	SxG	GxTxS
GLU(g/l)	M	1.02 ^{bc}	0.93 ^c	0.99 ^{bc}	1.12 ^{bc}	1.18 ^b	1.91 ^a	***	***	Ns	ns	***	ns	ns
	F	1.02 ^{bc}	0.99 ^{bc}	0.99 ^{bc}	1.08 ^{bc}	1.16 ^b	1.96 ^a							
CT(g/l)	M	0.66 ^{def}	1.14 ^{de}	1.23 ^d	0.46 ^f	1.86 ^{bc}	2.62 ^a	***	***	Ns	ns	***	ns	ns
	F	0.55 ^f	1.17 ^{de}	1.23 ^d	0.61 ^{ef}	1.84 ^c	2.44 ^{ab}							
HDL (g/l)	M	0.16 ^{cde}	0.24 ^{abc}	0.29 ^{ab}	0.14 ^{de}	0.19 ^{cde}	0.17 ^{cde}	***	***	Ns	ns	***	ns	ns
	F	0.15 ^{cde}	0.25 ^{abc}	0.32 ^a	0.14 ^e	0.19 ^{cde}	0.17 ^{cde}							
LDL (g/l)	M	0.65 ^{bc}	0.78 ^{bc}	0.95 ^{bc}	0.64 ^{bc}	0.85 ^{bc}	1.46 ^a	***	***	Ns	ns	***	ns	ns
	F	0.58 ^c	0.86 ^{bc}	0.86 ^{bc}	0.65 ^{bc}	1.01 ^b	1.48 ^a							
TG (g/l)	M	0.34 ^c	0.43 ^c	0.49 ^c	0.28 ^c	1.23 ^b	3.30 ^a	***	***	Ns	ns	***	ns	ns
	F	0.29 ^c	0.41 ^c	0.49 ^c	0.36 ^c	1.21 ^b	3.30 ^a							
CREA (mg/l)	M	4.87 ^b	12.19 ^a	12.57 ^a	5.01 ^b	11.98 ^a	12.85 ^a	ns	***	Ns	ns	ns	ns	ns
	F	5.56 ^b	12.46 ^a	12.76 ^a	5.06 ^b	12.82 ^a	13.15 ^a							
PT(g/l)	M	56.15 ^{abc}	56.92 ^{abc}	58.31 ^{abc}	55.04 ^{bc}	68.20 ^{abc}	79.71 ^a	**	***	Ns	ns	*	ns	ns
	F	48.25 ^c	52.06 ^c	59.01 ^{abc}	49.59 ^c	55.28 ^{bc}	76.74 ^{ab}							
ALB (g/l)	M	27.40 ^b	40.40 ^{ab}	40.76 ^{ab}	35.58 ^{ab}	45.56 ^a	45.87 ^a	ns	**	Ns	ns	ns	*	ns
	F	37.83 ^{ab}	42.92 ^{ab}	43.20 ^{ab}	32.29 ^{ab}	37.95 ^{ab}	38.27 ^{ab}							
ASAT(UI/l)	M	43.85 ^a	44.89 ^a	47.36 ^a	52.80 ^a	55.34 ^a	62.33 ^a	ns	ns	Ns	ns	ns	***	ns
	F	51.80 ^a	52.36 ^a	51.18 ^a	41.56 ^a	44.28 ^a	48.28 ^a							
ALAT(UI/l)	M	47.58 ^a	47.92 ^a	47.27 ^a	46.39 ^a	47.75 ^a	47.66 ^a	ns	ns	Ns	ns	ns	ns	ns
	F	45.74 ^a	45.89 ^a	45.41 ^a	46.11 ^a	48.15 ^a	47.89 ^a							
ASAT/ALAT	M	0.94 ^a	0.96 ^a	1.03 ^a	1.13 ^a	1.15 ^a	1.29 ^a	ns	ns	Ns	ns	ns	***	ns
	F	1.19 ^a	1.20 ^a	1.18 ^a	0.92 ^a	0.92 ^a	1.03 ^a							
PA (UI/l)	M	203.00 ^a	93.40 ^c	91.20 ^c	189.50 ^{ab}	92.90 ^c	105.40 ^{bc}	ns	***	Ns	ns	ns	ns	ns
	F	166.70 ^{abc}	92.00 ^c	100.00 ^{bc}	176.90 ^{abc}	98.40 ^{bc}	106.20 ^{bc}							

¹ Abréviations:
 GLU: glucose, CT: Cholestérol total, HDL: Lipoprotéine de haute densité, LDL: Lipoprotéine de basse densité, TG: Triglycérides, CREA: Créatinine, PT: Protéine totale, ALB: Albumine, ALAT: Alanine Aminotransférase, ASAT: Aspartate Aminotransférase, PA: Phosphatase alcaline.
² Temoin lapin versus obèse lapin (avec régime cafeteria).
³ Significances: ns: non significatif; *: P<0.05; **: P<0.01; ***: P<0.001.
⁴ Les variables de chaque colonne non suivies de la même lettre en exposant (a-c) sont significativement différentes (P<0.05).

- **Test de la glycémie à jeun**

Les résultats de la glycémie à jeun des lapins du groupe témoin (T) et du groupe obèse (OB) montrent une augmentation significative dans le temps (1.05 g/L à **J0** vs 1.06 g/L à **8 semaines** vs 1.46 g/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$) et une augmentation significative chez le groupe OB (1.39g/L) par rapport au groupe T (0.98g/L) ($p < 0.001$). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les mâles (1.18 g/L) et les femelles (1.19 g/L) (Figure 7, A, B, C) (Tableau 10).



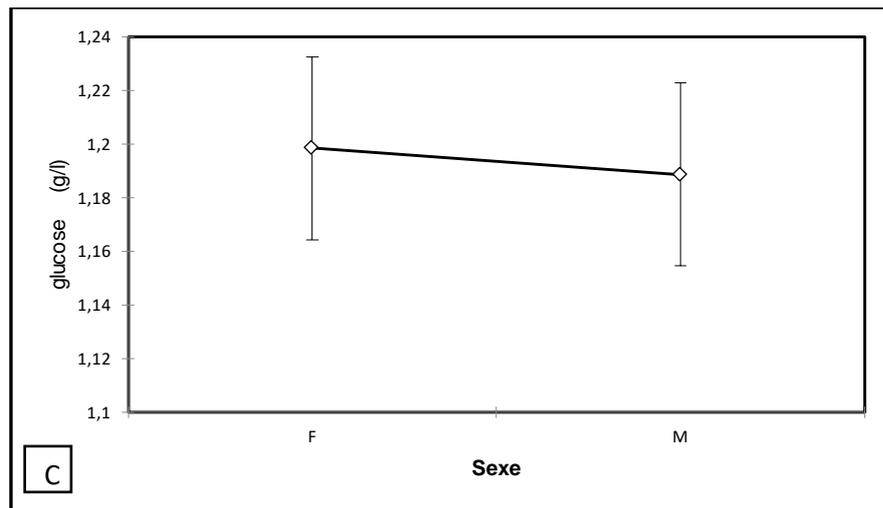


Figure 7 : Variation de la glycémie à jeun (g/ L).
 A) Dans le temps, B) Selon les groupes (témoins et obèses), C) Selon le sexe

Les résultats des analyses statistiques de l'interaction Groupe x Temps indiquent une augmentation significative chez les lapins du groupe OB et les lapins du groupe T à la 8^{ème} et à la 14^{ème} semaine ($p < 0.001$). Ainsi, une légère augmentation à la 8^{ème} semaine chez le groupe OB par rapport au groupe T été enregistrée (1.16 ± 0.13 g/L vs 0.96 ± 0.14 g/L). Par contre, cette augmentation est plus importante à la 14^{ème} semaine (1.93 ± 0.11 g/L pour le groupe OB vs 0.98 ± 0.07 g/L pour le groupe T) (Tableau 10) (Figure 8).

Par ailleurs, les interactions Sexe x Temps, Sexe x Groupe et Groupe x Sexe x Temps ne sont pas significatives ($p > 0.05$) (Tableau 10).

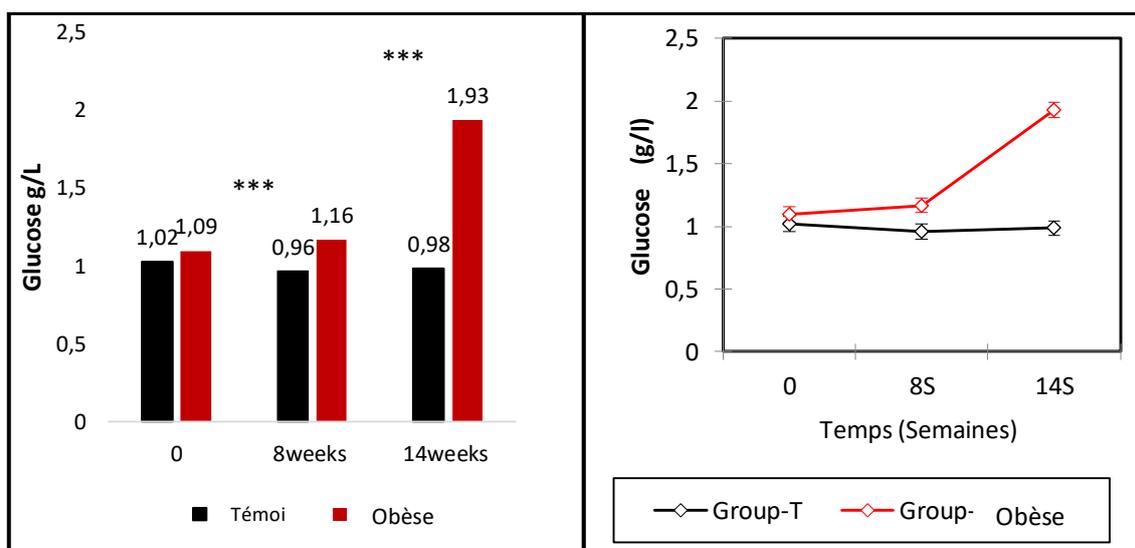


Figure 8 : Variation de la glycémie à jeun dans l'interaction Groupe x Temps (g/ L).

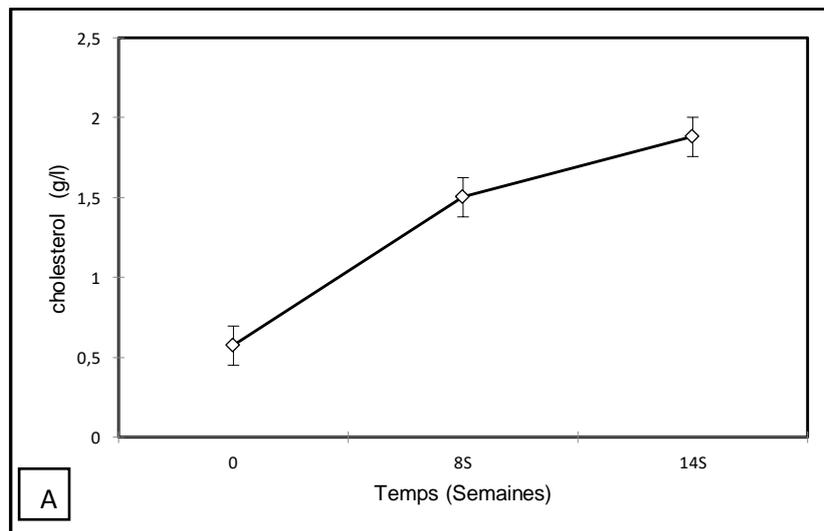
- **Profil lipidique**

Une augmentation très significative a été enregistrée à partir de la 8^{ème} et de la 14^{ème} semaine dans le groupe OB par rapport au groupe T comme le montre le tableau 10, pour le cholestérol total (CT), la lipoprotéine de basse densité (LDL) et les triglycérides (TG) ($p < 0.001$). Inversement, une diminution très significative de la lipoprotéine de haute densité (HDL) a été observée chez les lapins du groupe OB ($p < 0.001$).

De plus, des interactions très significatives pour le LDL, le HDL, le cholestérol total et les triglycérides ont été observées au cours du temps pour le groupe OB à la 8^{ème} à la 14^{ème} semaine (Groupe \times Temps, $p < 0.001$) (Tableau 10). D'autre part, aucune différence significative n'a été notée ni entre les mâles et les femelles, ni entre les différentes interactions Sexe \times Temps, Sexe \times Groupe et Groupe \times Temps \times Sexe ($p > 0.05$) (Tableau 10).

➤ **Cholestérol total (CT)**

Les résultats du cholestérol total indiquent une augmentation très significative dans le temps (0.57g/L à **J0** vs 1.50 g/L à **8 semaines** vs 1.88 g/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$) et une augmentation significative pour les lapins OB par rapport aux lapins T (1.64 g/L vs 0.99 g/L) ($p < 0.001$). Aucune différence significative n'a été observée entre les femelles (1.31 g/L) et les mâles (1.33 g/L) (Figure 9, A, B, C) (Tableau 10).



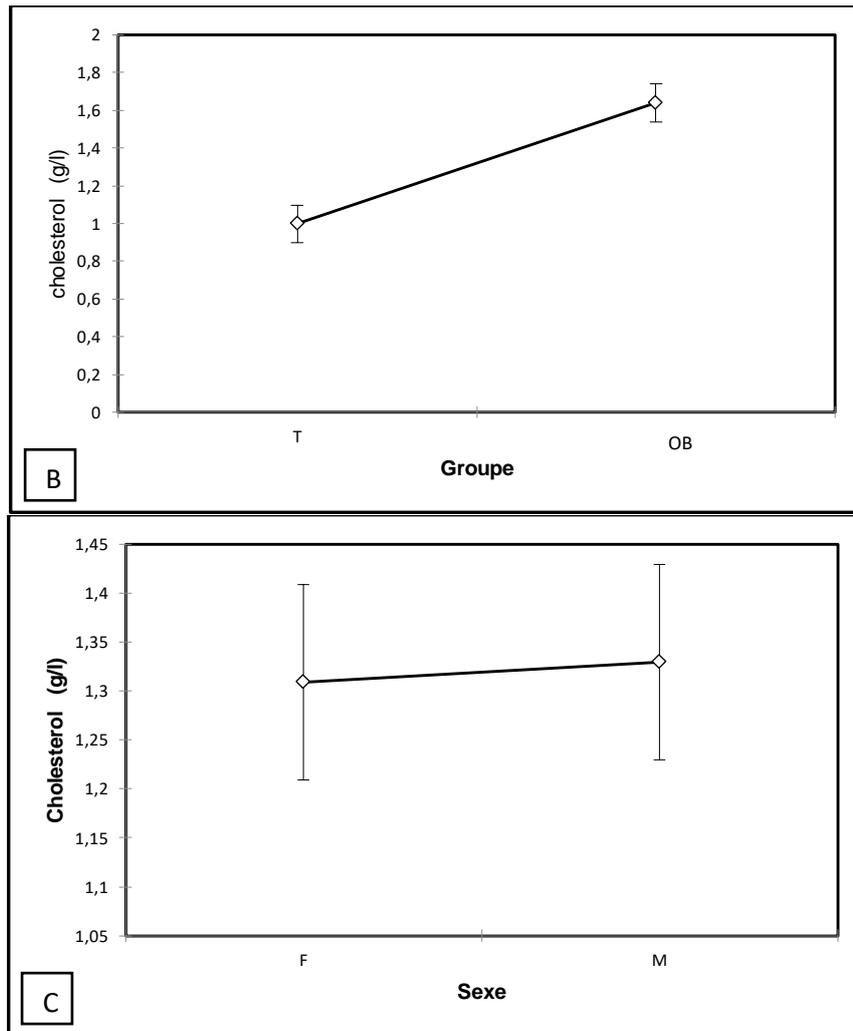


Figure 9 : Variation du Cholestérol (g/L)

A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe× Temps montrent une augmentation significative du CT à la 8^{ème} et à la 14^{ème} semaine pour le groupe OB par rapport au groupe T. A **8 semaines**, le taux du CT est plus élevé chez les lapins du groupe OB (1.85 ± 0.28 g) que chez les lapins du groupe T (1.16 ± 0.29 g/L) ($p < 0.001$). En outre, cette augmentation est plus importante à la **14^{ème} semaine**, elle a doublé pour le groupe OB (2.53 ± 0.65 g/L) par rapport au groupe T (1.23 ± 0.31 g/L). A **J0**, le taux du CT était à 0.61 ± 0.32 g/L pour le groupe T et 0.53 ± 0.28 g/L pour le groupe OB (Figure 10).

Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions Sexe× temps, Sexe× Groupe et Groupe× Sexe× Temps ($p > 0.05$) (Tableau 10)

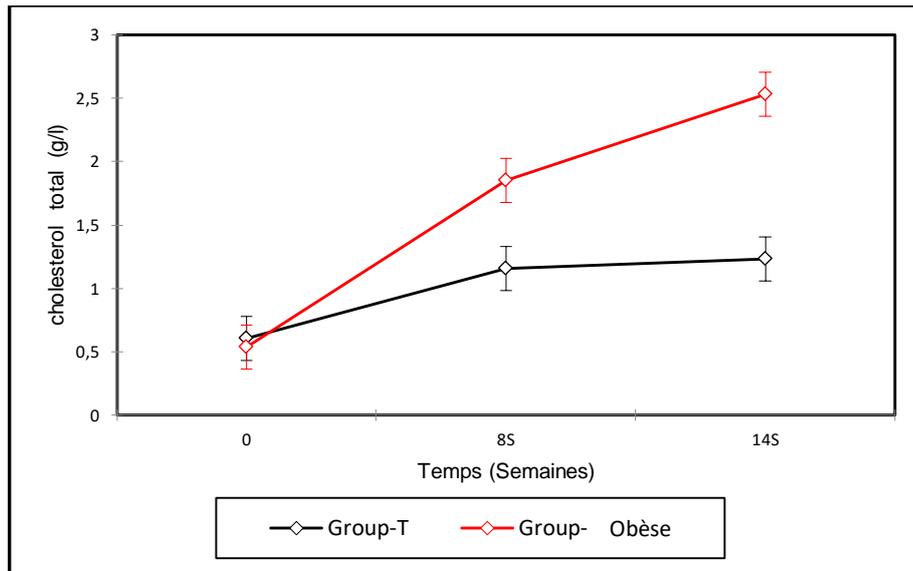
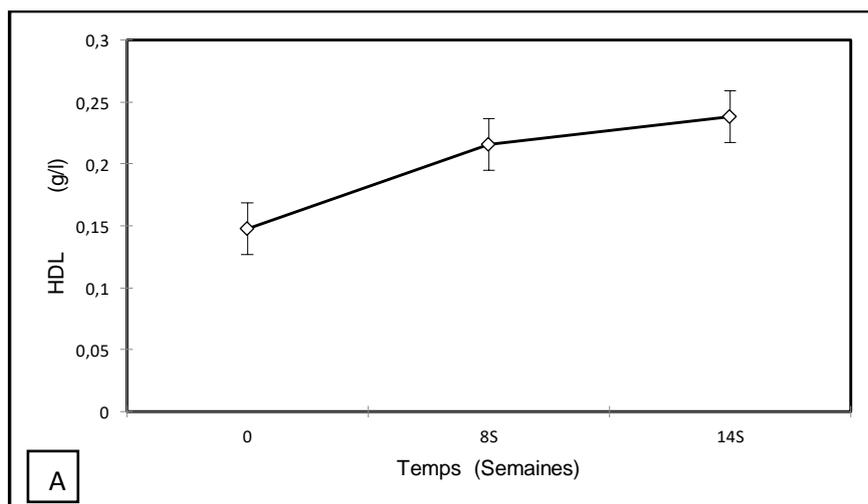


Figure 10 : Variation du cholestérol total dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L).

➤ **Lipoprotéine de haute densité (HDL)**

Les résultats du HDL indiquent une augmentation très significative dans le temps chez les deux groupes (0.14 g/L à **J0** vs 0.21 g/L à **8 semaines** vs 0.23 g/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$) et une diminution très significative pour le groupe OB par rapport au groupe T (0.16 g/L vs 0.23 g/L) ($p < 0.001$). Il n'y a pas de différence significative entre les femelles (0.20 g/L) et les mâles (0.19 g/L) (Figure11, A, B, C) (Tableau 10).



A

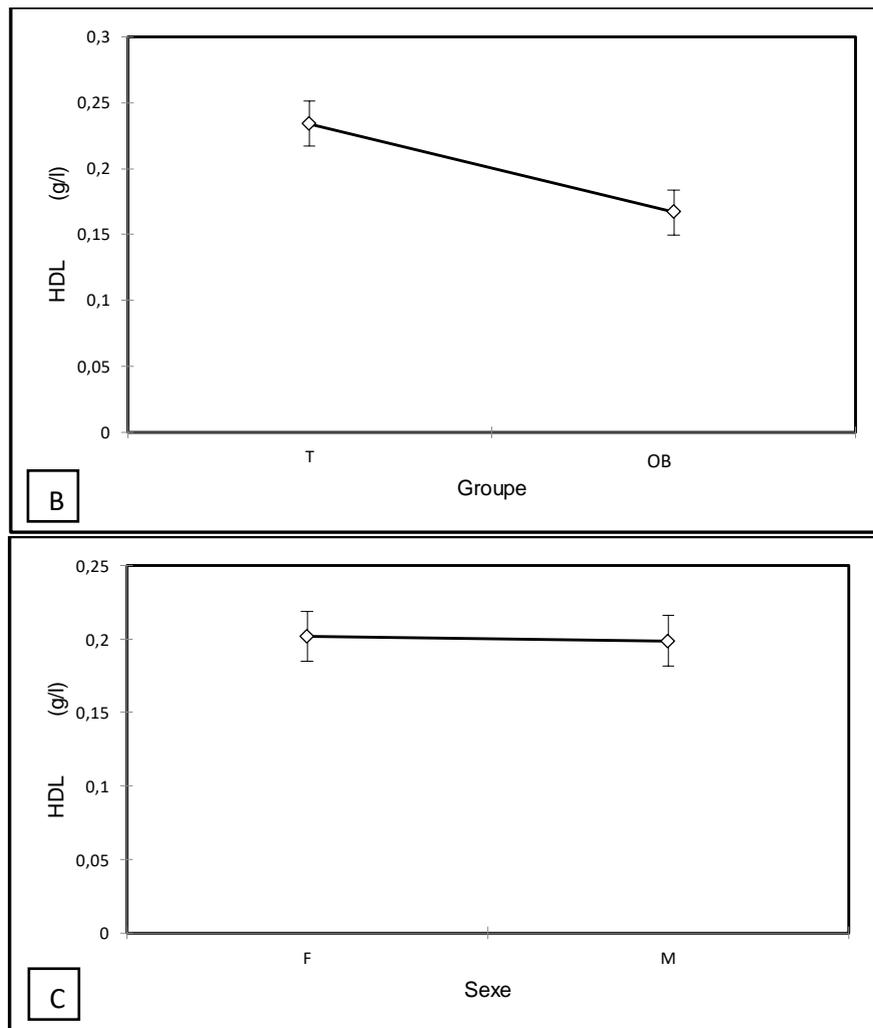


Figure 11 : Variation du HDL (g/L)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe× Temps révèlent une diminution significative du HDL à partir de la 8^{ème} jusqu'à la 14^{ème} semaine pour le groupe OB par rapport au groupe T (0.14 ± 0.06 g/L vs (0.15 ± 0.07 g/L à **J0** et 0.18 ± 0.03 g/L vs 0.24 ± 0.07 g/L à la **8^{ème} semaine**) ($p < 0.001$). Cette diminution est plus importante à la **14^{ème} semaine** (0.17 ± 0.05 g/L pour le groupe OB vs 0.30 ± 0.07 g/L pour le groupe T) (Figure 12).

Aucune différence significative n'a été observée pour les interactions Sexe× temps, Sexe× Groupe et Groupe× Sexe× Temps) ($p > 0.05$) (Tableau 10).

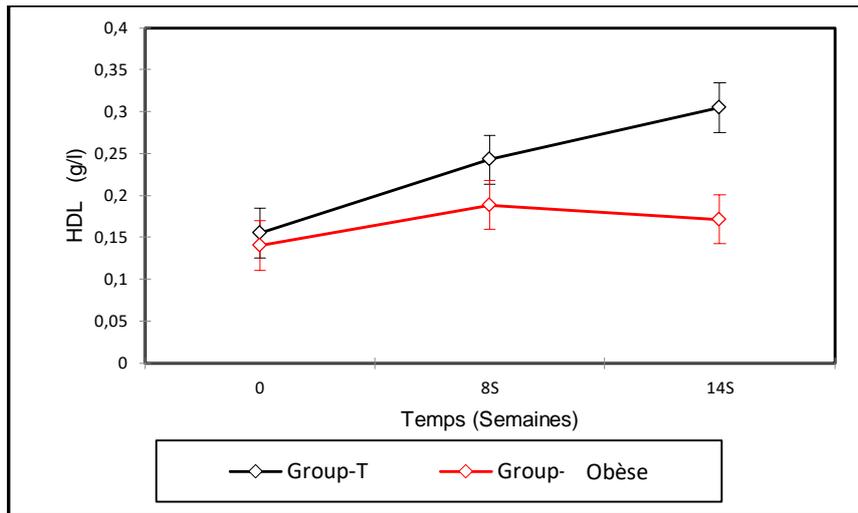
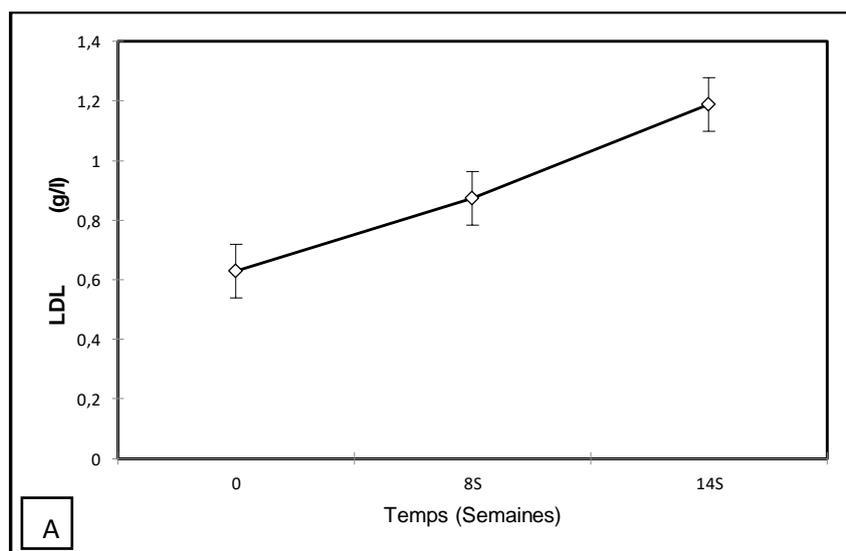


Figure 12 : Variation du HDL dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L).

➤ **Lipoprotéine de basse densité (LDL)**

Les résultats du LDL des lapins du groupe OB et du groupe T révèlent une augmentation très significative dans le temps (0.63 g/L à **J0** vs 0.87 g/L à **8 semaines** vs 1.18 g/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$) et une augmentation significative chez le groupe OB obèses par rapport au groupe T (1.01 g/L vs 0.77 g/L) ($p < 0.001$). Aucune différence significative n'a été observée entre les femelles (0.90 g/L) et les mâles (0.88 g/L) (Figure 13, A, B, C) (Tableau 10).



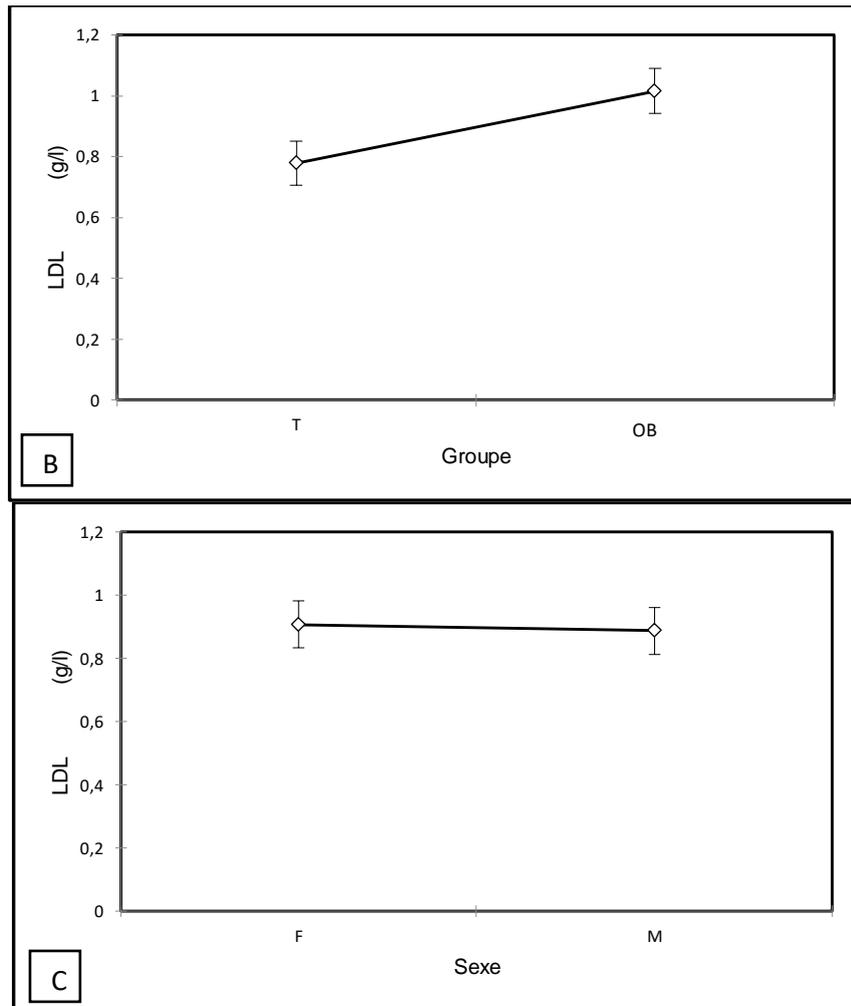


Figure 13 : Variation du LDL (g/L)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

L'interaction Groupe \times Temps montre la présence d'une augmentation très significative à partir de la 8^{ème} jusqu'à la 14^{ème} semaine dans le groupe OB comparé au groupe T ($p < 0.001$). À **J0** le taux du LDL était de 0.61 ± 0.19 g/L pour le groupe T contre 0.64 ± 0.18 g/L pour le groupe OB. À la **8^{ème} semaine**, ce taux a augmenté à 0.93 ± 0.29 g/L pour le groupe OB vs 0.82 ± 0.37 g/L pour le groupe T. Cette augmentation était plus importante à la **14^{ème} semaine** pour les obèses que pour les témoins (1.47 ± 0.28 g/L vs 0.90 ± 0.31 g/L) (Figure 14). De plus, les interactions Sexe \times temps, Sexe \times Groupe et Groupe \times Sexe \times Temps ne sont significatives ($p > 0.05$) (Tableau 10).

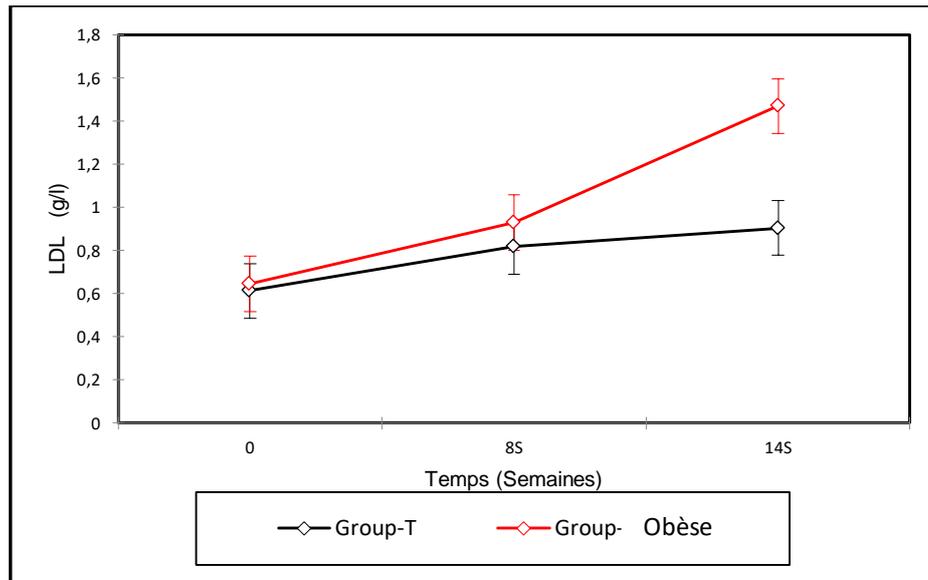
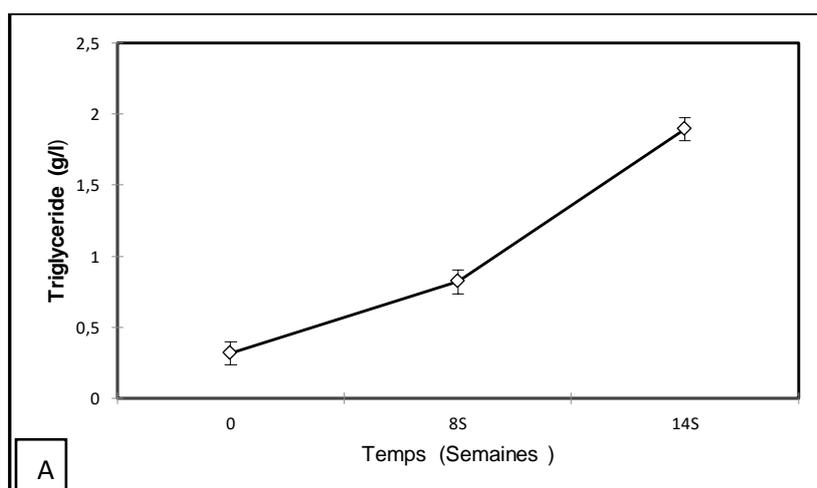


Figure 14 : Variation du LDL total dans l'interaction Groupe \times Temps (g/ L).

➤ Triglycérides (TG)

Les résultats obtenus montrent une augmentation très significative TG dans le temps pour les deux groupes (0.31g/L à **J0** vs 0.82 g/L à **8 semaines** vs 1.89 g/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$). Une augmentation significative chez les groupe OB par rapport au groupe T est également notée (1.61g/L vs 0.40g/L) ($p < 0.001$). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les femelles (1.01 g/L) les mâles (1.00 g/L) (Figure 15, A, B, C et Tableau 10).



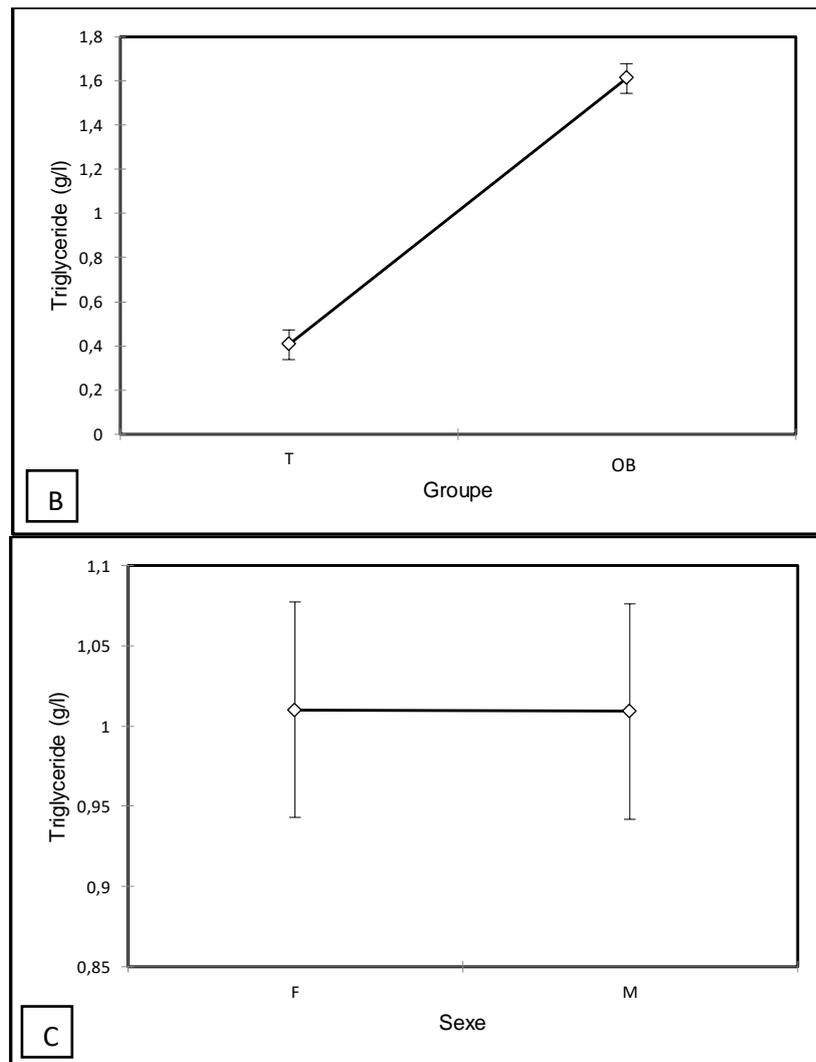


Figure 15 : Variation des triglycérides (g/L)

A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe \times Temps montrent une augmentation très significative des TG à partir de la 8^{ème} semaine ($p < 0.001$). Cette dernière est plus importante à la 14^{ème} semaine pour le groupe OB par rapport au groupe T témoin (0.32 ± 0.08 g/L vs 0.31 ± 0.08 g/L à J0 ; 1.22 ± 0.34 g/L vs 0.42 ± 0.09 g/L à la **8^{ème} semaine** ; 3.29 ± 0.49 g/L vs 0.49 ± 0.10 g/L à la **14^{ème} semaine**) (Figure 16).

Cependant, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions Sexe \times Temps, Sexe \times Groupe et Groupe \times Sexe \times Temps ($p > 0.05$) (Tableau 10).

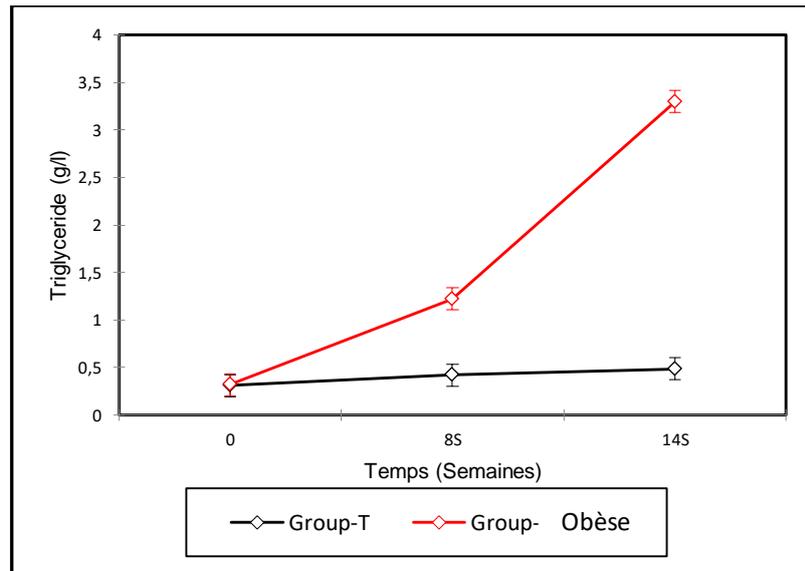
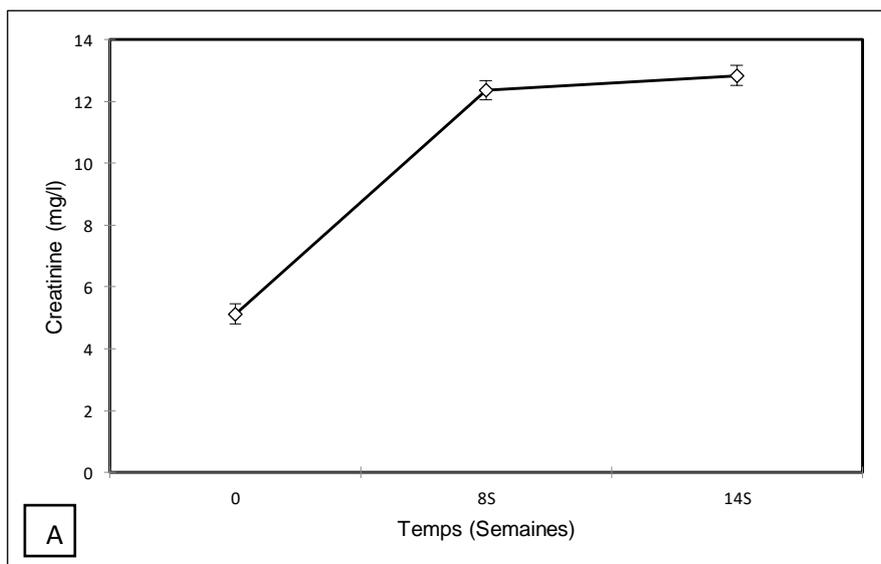


Figure 16 : Variation des triglycérides dans l'interaction Groupe x Temps (g/ L).

- **Créatinine (Créa)**

La créatinine a augmenté de manière très significative dans le temps à la 8^{ème} et à la 14^{ème} semaine chez les lapins obèses par rapport aux témoins (5.1 mg/L à **J0** vs 12.36 mg/L à **8 semaines** vs 12.83 mg/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$). Dans cette expérimentation, il n'existe aucune différence significative entre les lapins obèses et les lapins témoins (10.14 mg/L vs 10.06 mg/L) ($p > 0.05$). De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les femelles (10.30 mg/L) et les mâles (9.91 mg/L) (Figure 17, A, B, C) (Tableau 10).



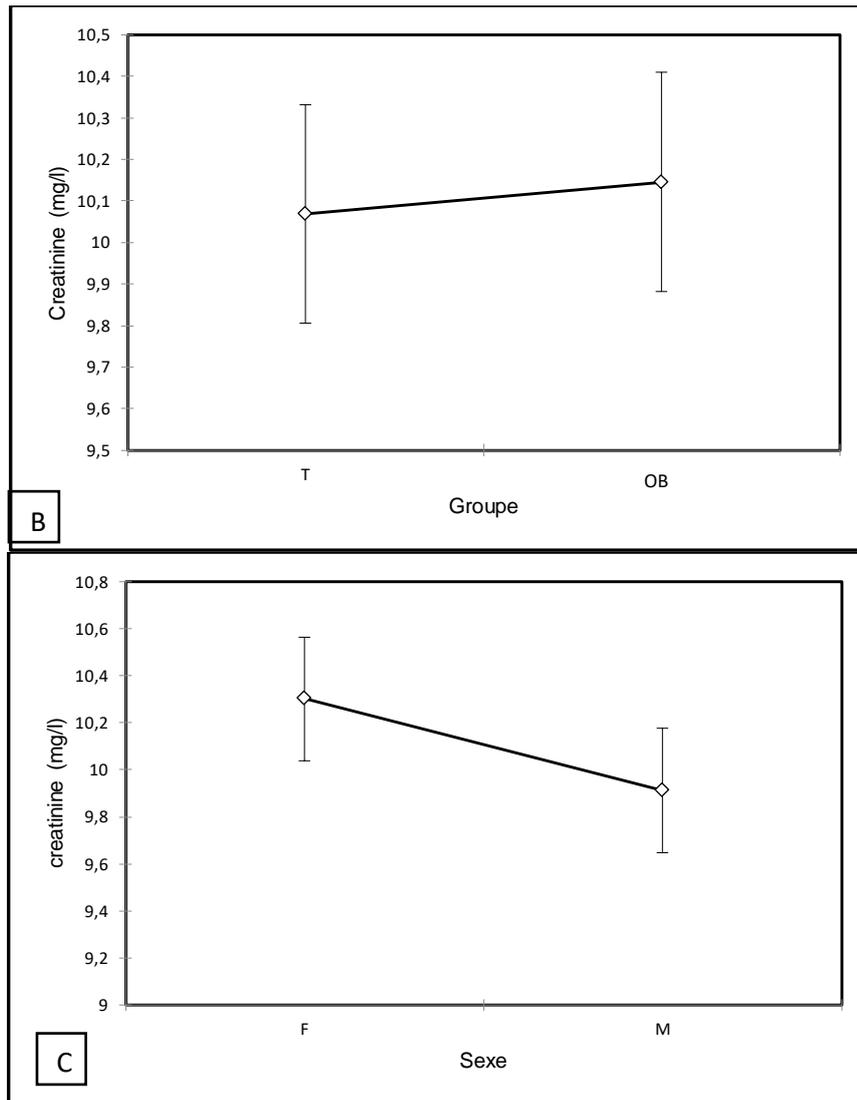


Figure 17 : Variation de la créatinine (mg/L)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe× Temps ne montrent pas de différence significative du taux de la créatinine entre le groupe OB et le groupe T à la **8^{ème}** (12.39 ± 1.00 mg/L vs 12.32 ± 1.13 mg/L) et à la **14^{ème} semaine** (13.00 ± 1.04 mg/L vs 12.66 ± 1.07 mg/L) ($p > 0.05$). A **J0**, le taux de la créatinine était de 5.03 ± 0.84 mg/L pour le groupe OB et 5.21 ± 0.91 mg/L pour le groupe T (Figure 18).

Les interactions Sexe× Temps, Sexe× Groupe, et Groupe× Temps× Sexe ne sont significatives ($p > 0.05$) (Tableau 10).

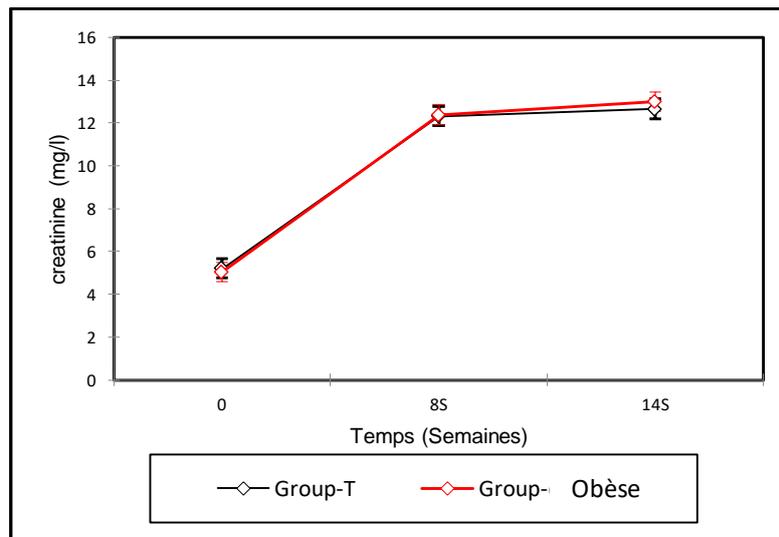
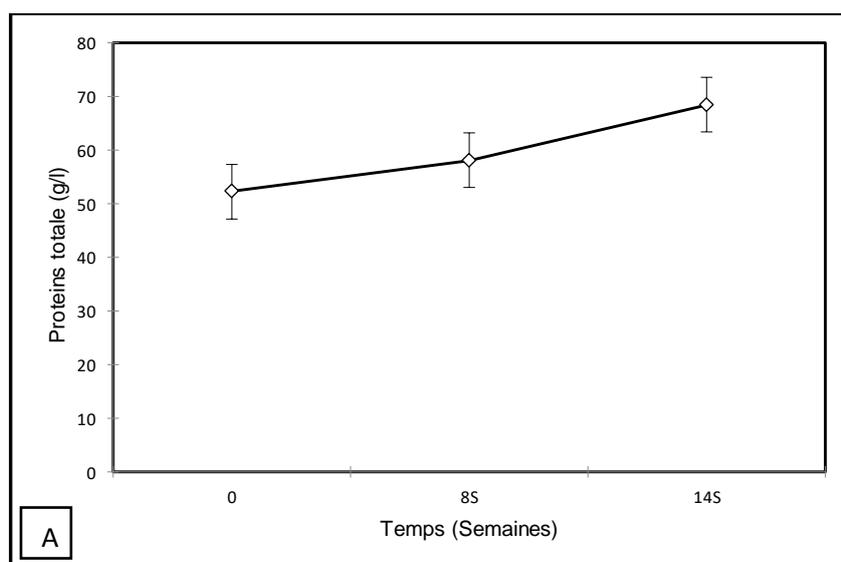


Figure 18 : Variation de la créatinine dans l'interaction Groupe × Temps (mg/ L).

- **Protéines Totales (PT)**

Les résultats des protéines totales des groupes T et OB indiquent une augmentation très significative dans le temps (52.25 g/L à **J0** vs 58.11 g/L à **8 semaines** vs 68.44 g/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$). Le taux de la protéine totale est plus élevé chez les lapins du groupe OB (64.09 g/L) que chez les lapins du groupe T (55.11 g/L) ($p < 0.01$).

Aucune différence significative n'a été enregistrée entre les femelles (56.82 g/L) et les mâles (62.39 g/L) (Figure 19, A, B, C) (Tableau 10).



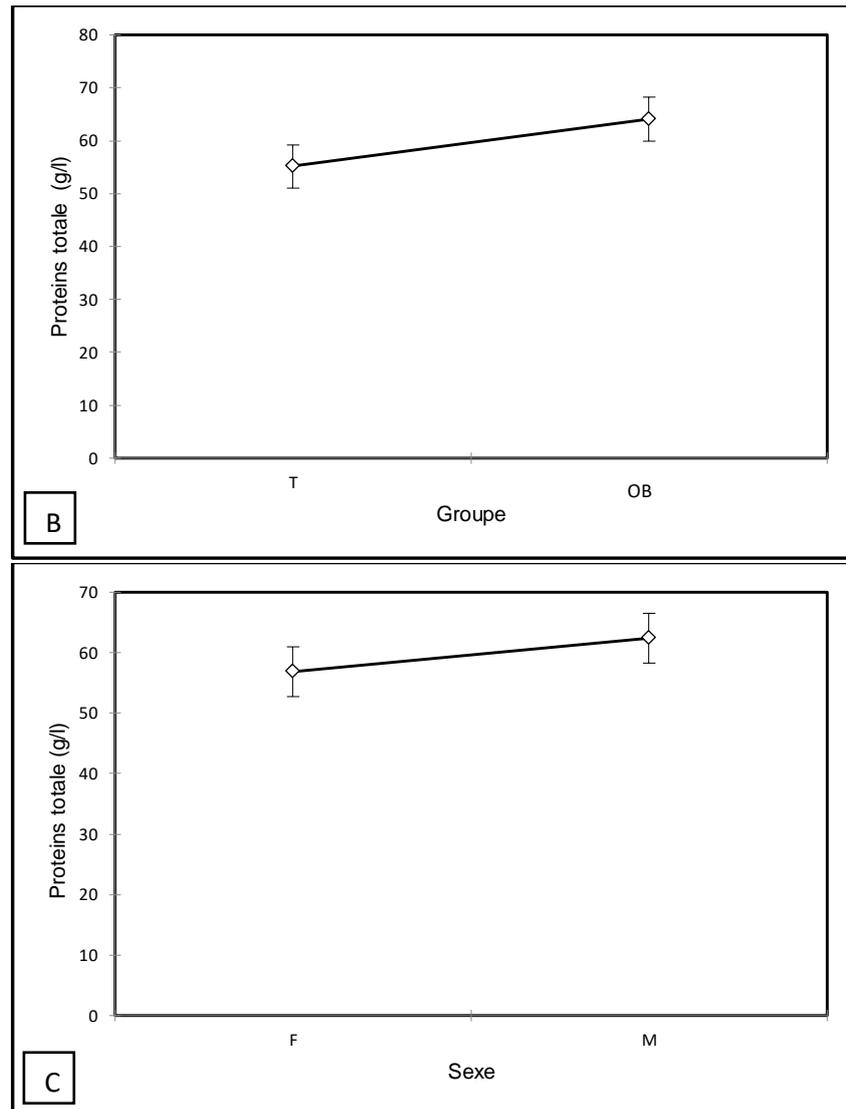


Figure 19 : Variation de la protéine totale (g/L)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Une interaction significative du Groupe \times Temps a été observée pour les deux groupes, caractérisée par une augmentation à partir de la 8^{ème} jusqu'à la 14^{ème} semaine pour les deux groupes ($p < 0.05$). En outre, le groupe OB enregistre une moyenne plus élevée comparée au groupe T à tous les temps (52.31 ± 15.00 g/L vs 52.19 ± 16.41 g/L à **J0** ; 61.74 ± 16.20 g/L vs 54.49 ± 15.42 g/L à la **8^{ème} semaine** ; 78.22 ± 18.21 g/L vs 58.66 ± 14.27 g/L à la **14^{ème} semaine**) (Figure 20).

Aucune différence significative n'a été notée au sein des interactions Sexe \times Temps, Sexe \times Groupe et Groupe \times Temps \times Sexe ($p > 0.05$) (Tableau 10).

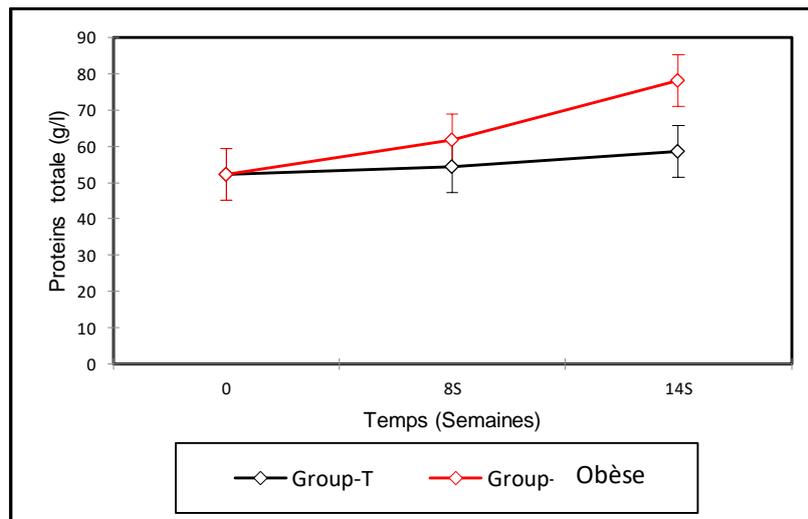
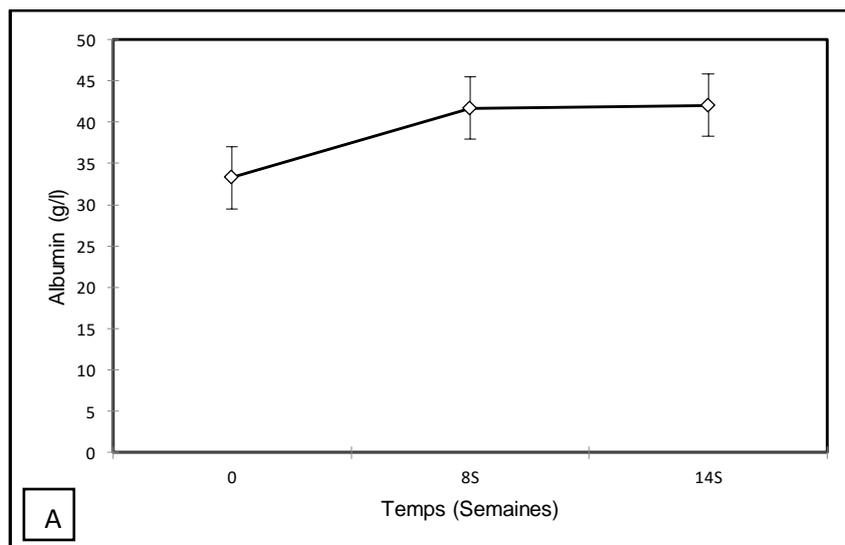


Figure 20 : Variation de la protéine totale dans l'interaction Groupe × Temps (g/ L).

• **L'albumine (ALB)**

Les résultats de l'albumine (ALB) obtenus chez le groupe OB et le groupe T montrent augmentation significative dans le temps à la 8^{ème} semaine (33.27 g/L à **J0** vs 41.70 g/L à **8 semaines**), puis cette valeur reste presque constante jusqu'à la 14^{ème} semaine (42.02 g/L) ($p < 0.01$). En revanche, aucune différence significative n'a été constatée ni entre les deux groupes (39.25g/L pour le groupe OB vs 38.75g/L pour le groupe T) ni entre les femelles (38.74 g/L) et les mâles (39.26 g/L) ($p > 0.05$) (Figure 21, A, B, C) (Tableau 10).



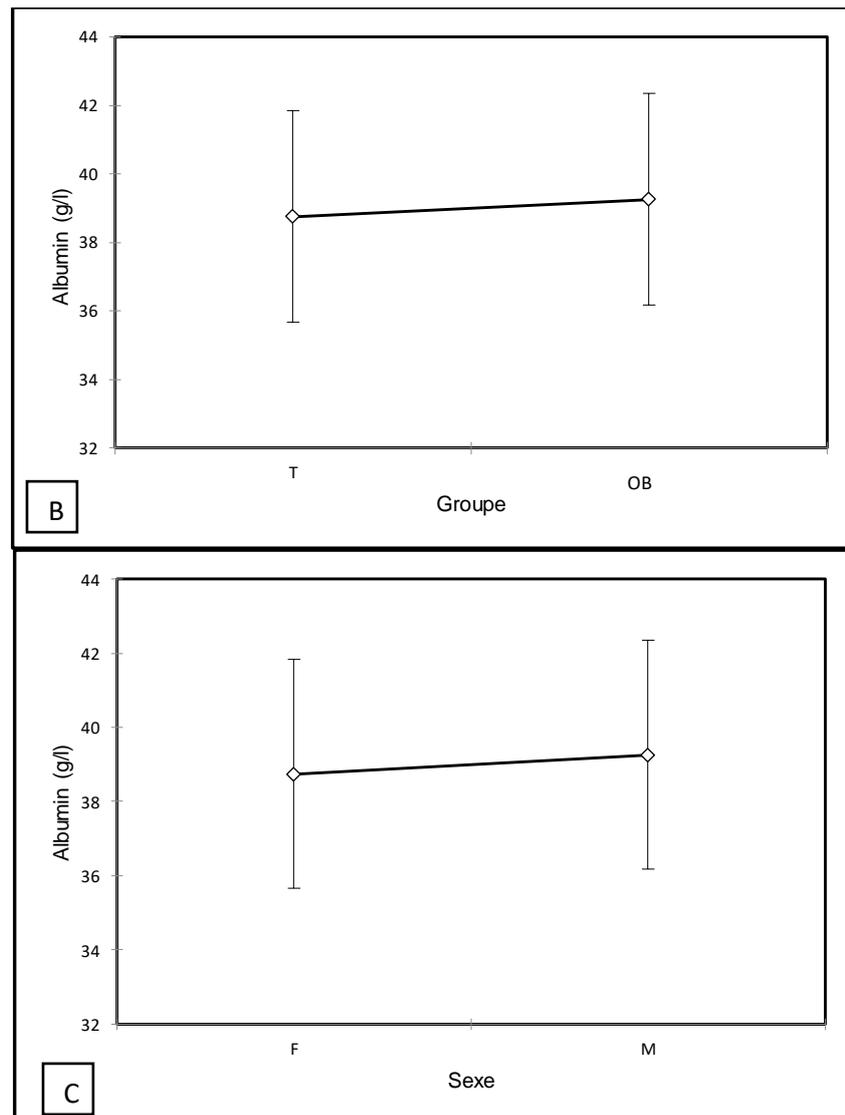


Figure 21 : Variation de l'albumine (g/L)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe×Temps ne montrent pas de différence significative du taux de l'albumine à la 8^{ème} et à la 14^{ème} semaine pour les deux groupes ((32.61±10.54 g/L) T vs (33.93±9.27 g/L) OB à **J0** ; (41.65±12.01 g/L) T vs (41.75±13.67 g/L) OB à la **8^{ème} semaine** ; (41.98±12.07 g/L) T vs (42.07±13.97 g/L) OB à la **14^{ème} semaine**) ($p>0.05$) (Figure 22).

Cependant, contrairement aux autres paramètres, une différence significative pour l'interaction Groupe × Sexe a été observée entre les mâles et les femelles des ($p<0.05$). Ainsi, le taux chez les femelles OB était de 36.17g/L vs 41.31g/L pour les femelles T et chez les mâles OB de 42.33g/L vs 36.18g/L chez les mâles T (Figure 23).

En revanche, aucune différence significative n'a été observée au sein des interactions Sexe× Temps et Groupe× Temps× Sexe ($p>0.05$) (Tableau 10).

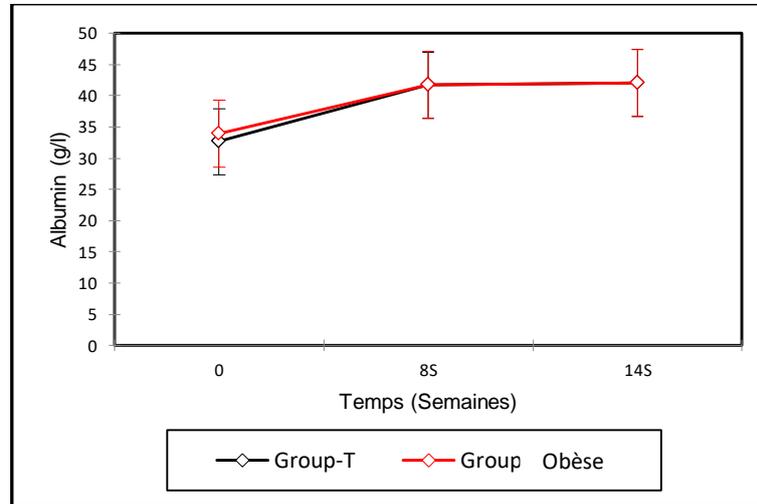


Figure 22 : Variation de l'albumine dans l'interaction Groupe × Temps (g/L).

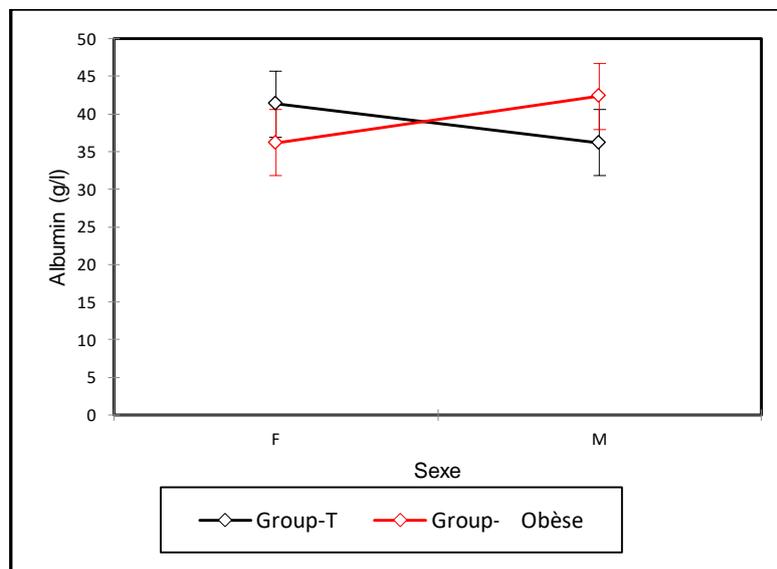


Figure 23 : Variation de l'albumine dans l'interaction Groupe × Sexe (g/L).

I.1.6 Aspartate aminotransférase (ASAT)

Il n'y a pas différence significative dans le temps (47.50 UI/l à **J0** vs 49.21 UI/l à **8 semaines** vs 52.28 UI/l à **14 semaines**) ni entre le groupe OB (50.76 UI/l) et le groupe T (48.57 UI/l), ni et entre les femelles (48.24 UI/l) et les mâles (48.24 UI/l) ($p > 0.05$) (Figure 24, A, B, C) (Tableau 10).

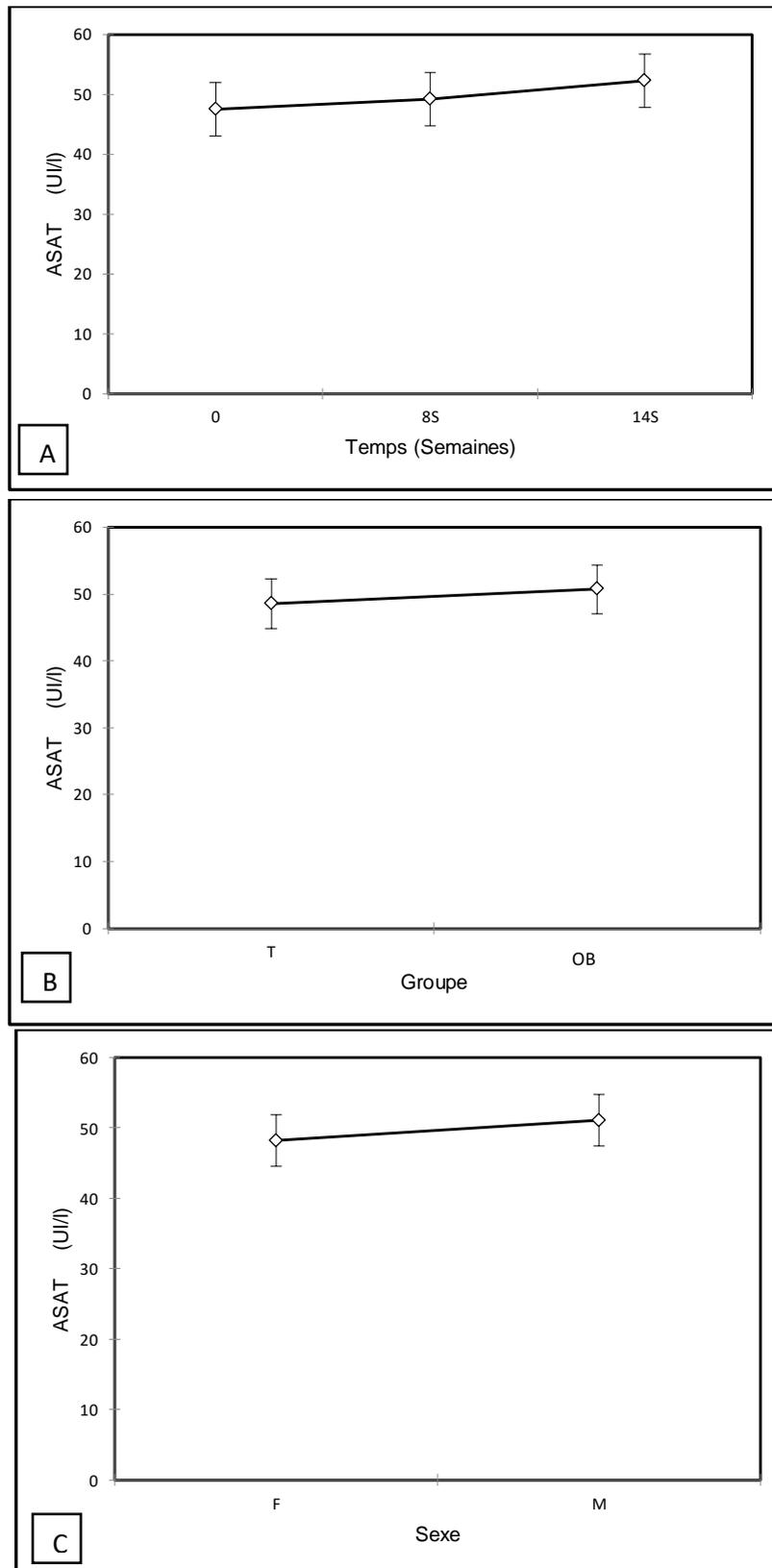


Figure 24 : Variation de l'ASAT (UI/l)
 A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

D'autre part, il n'existe aucune différence significative pour l'interaction Groupe×Temps entre les deux groupes aux différents temps (47.28±14.57 UI/l) T vs (47.18±14.06 UI/l) OB à **J0** ; (48.62±14.28 UI/l) T vs (49.80±15.09 UI/l) OB à la **8^{ème} semaine** ; (49.27±13.08 UI/l) T vs (55.30±17.34 UI/l) OB à la **14^{ème} semaine**) ($p >0.05$) (Figure 25).

Par contre, une différence significative a été observée pour l'interaction Groupe × Sexe entre les mâles et les femelles des deux groupes (les femelles OB 44.70 UI/l vs les femelles T 51.78 UI/l ; les mâles OB 56.82 UI/l vs les mâles T 45.36 UI/l) ($p <0.001$) (Figure 26). Néanmoins, aucune différence significative n'a été observée au sein des interactions Sexe× Temps et Groupe× Temps× Sexe ($p >0.05$) (Tableau 10).

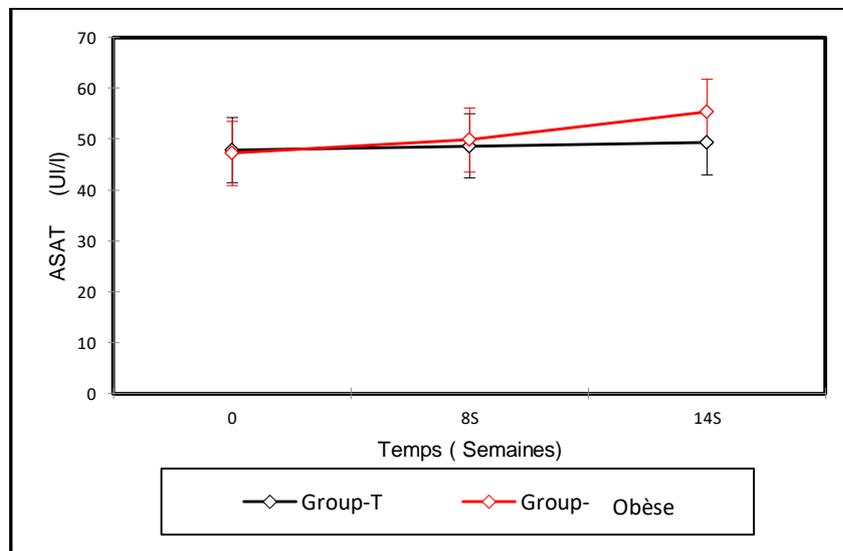


Figure 25 : Variation de l'ASAT dans l'interaction Groupe × Temps (UI/l).

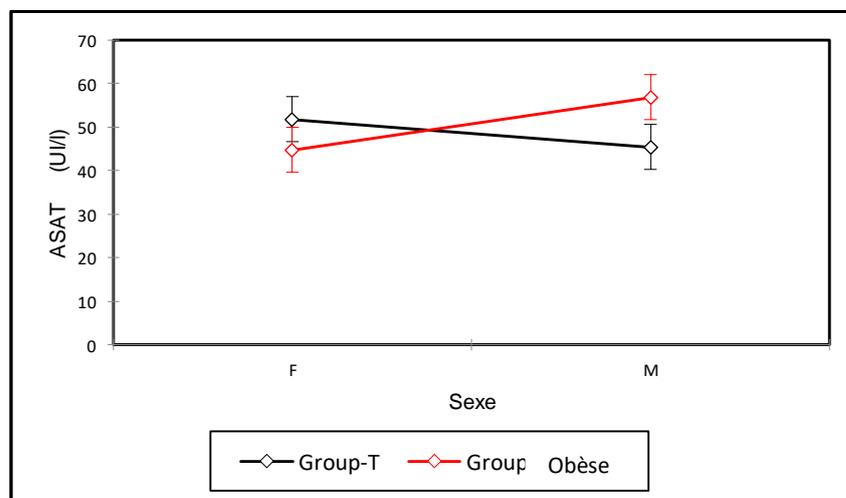
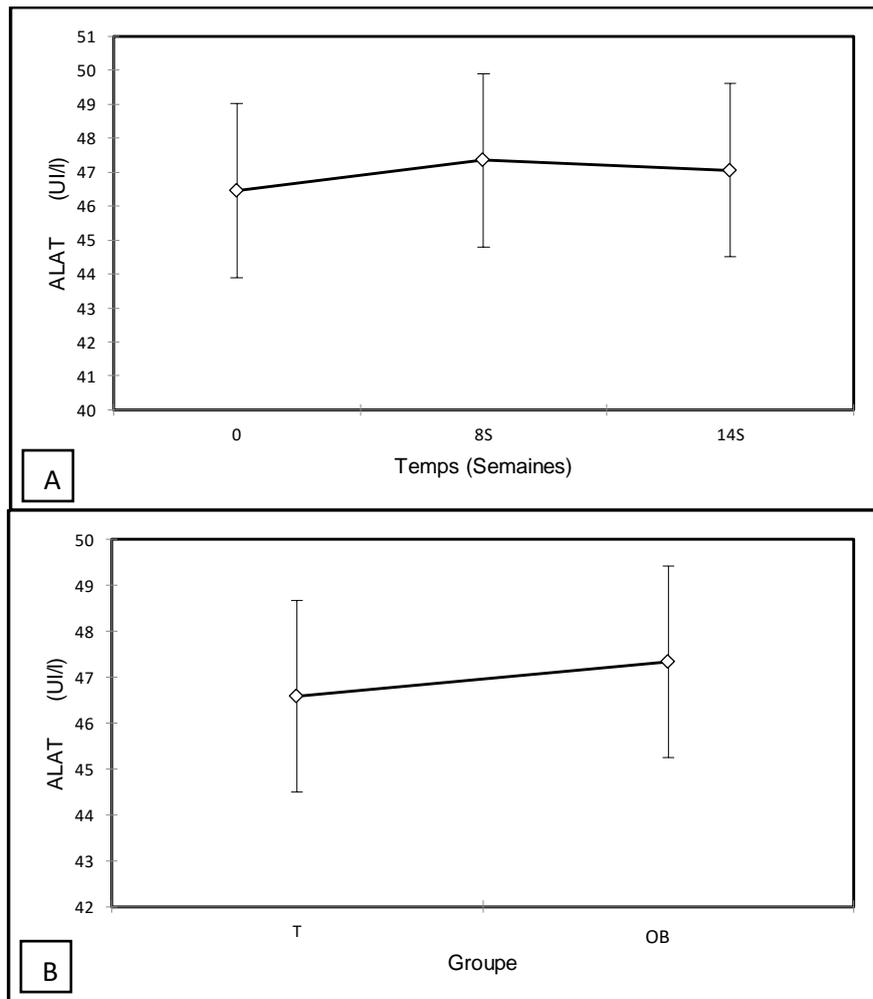


Figure 26 : Variation de l'ASAT dans l'interaction Groupe × Sexe (UI/l)

- Alanine aminotransférase (ALAT)

Aucune différence significative n'a été constatée dans le temps (46.45 UI/l à **J0** vs 47.35 UI/l à **8 semaines** vs 47.05 UI/l à **14 semaines**), ni entre le groupe OB (47.32 g/L UI/L) et le groupe T (46.58 UI/L) ni entre les femelles (46.48 UI/L) et les mâles (47.42 UI/L) ($p > 0.05$) (Figure 27, A, B, C) (Tableau 10).



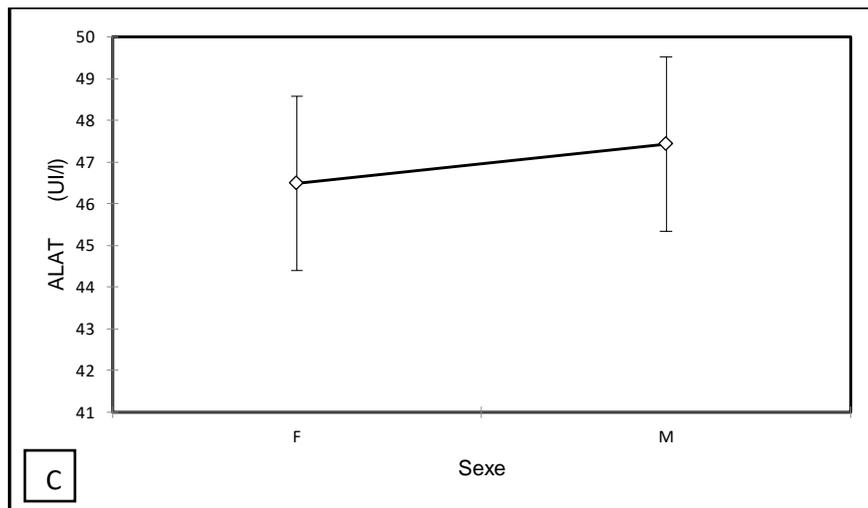


Figure 27 : Variation de l'ALAT (UI/l)
 A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

En outre, il n'y a aucune différence significative pour l'interaction Groupe× Temps aux différents temps pour les deux groupes (46.65±8.24 UI/l) T vs (46.25±8.26 UI/l) OB à **J0** ; (46.75±8.11 UI/l) T vs (47.95±7.00 UI/l) OB à la **8^{ème} semaine** ; (46.33±8.30 UI/l) T, (47.77±7.87 UI/l) OB à **14^{ème} semaine**) ($p>0.05$) (Figure 28). De plus, les interactions Sexe× Temps, Sexe× Groupe et Groupe× Temps× Sexe ne sont pas significatives ($p>0.05$) (Tableau 10).

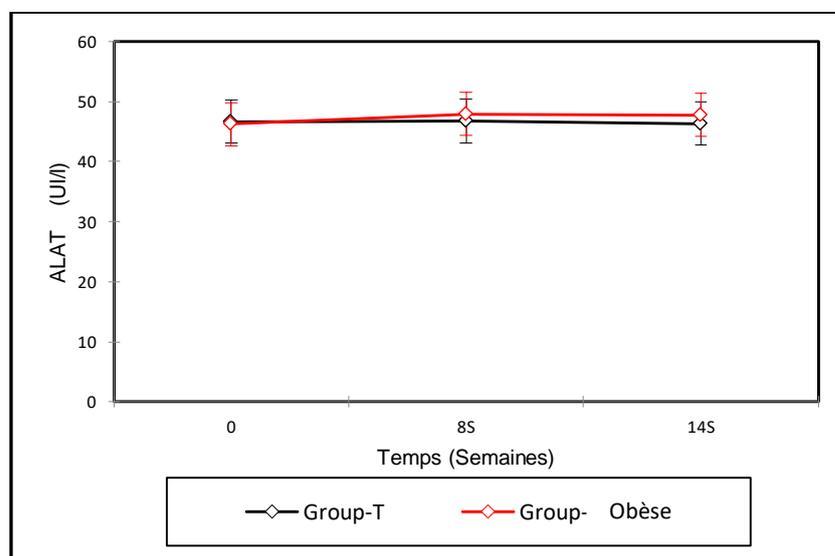


Figure 28 : Variation de l'ALAT dans l'interaction Groupe × Temps (UI/l)

• **Le rapport ASAT/ALAT**

Les résultats du rapport ASAT/ALAT des groupes OB et T n'indiquent aucune différence significative ni dans le temps (1.04 à **J0** vs 1.05 à **8 semaines** vs 1.12 à **14**

semaines), ni entre les deux groupes (1.08 pour le groupe T vs 1.07 pour le groupe OB), ni entre les femelles (1.07) et les mâles (1.08) (Figure 29, A, B, C) ($p > 0.05$) (Tableau 10).

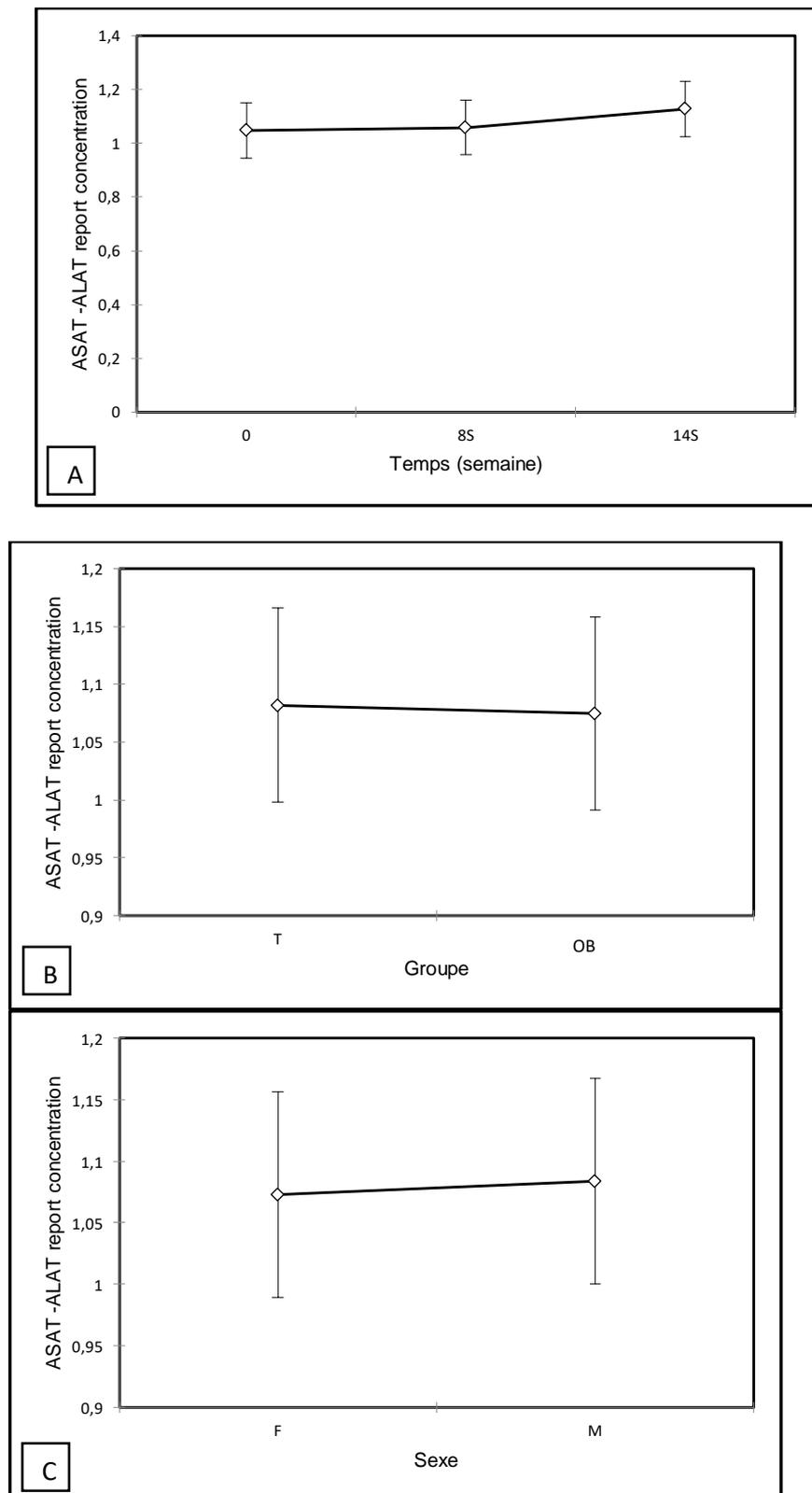


Figure 29 : Variation du rapport ASAL//ALAT
 A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

De plus, les résultats de l'interaction Groupe×Temps ne montrent pas de différence significative du rapport ASAL/ALAT entre les deux groupes aux différents temps ((1.06±0.39 UI/I) T vs (1.02±0.29 UI/I) OB à **J0** ; (1.07±0.39 UI/I) T vs (1.04±0.28 UI/I) OB à la **8^{ème} semaine** ; (1.10±0.36 UI/I) T vs (1.15±0.29 UI/I) OB à la **14^{ème} semaine**) (Figure 30).

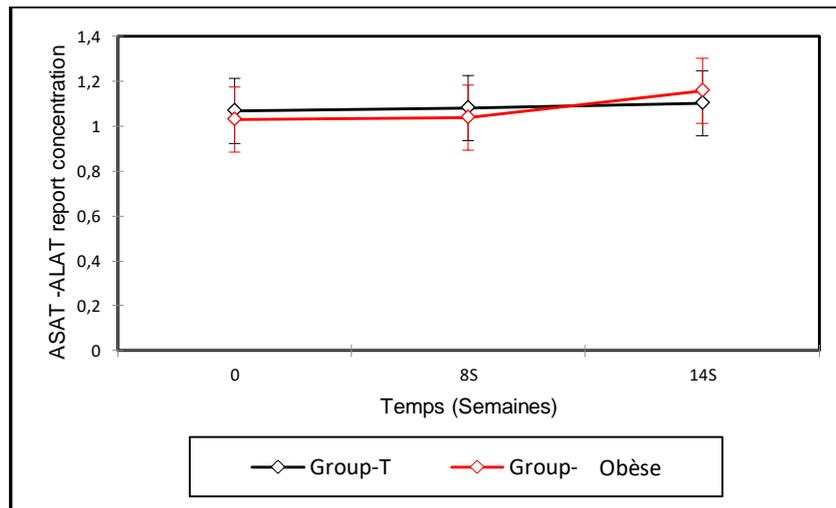


Figure 30 : Variation du rapport ASAT/ALAT dans l'interaction Groupe × Temps

Par ailleurs, une différence très significative du rapport ASAL/ALAT a été observée entre les mâles et les femelles des deux groupes (femelles OB : 0.95 UI/I et femelles T : 1.18 UI/I vs les mâles OB : 1.19 UI/I et mâles T : 0.97 UI/I) ($p < 0.001$) (Figure 31). Aucune différence significative au sein des interactions Sexe× Temps et Groupe× Temps× Sexe n'a été constatée ($p > 0.05$) (Tableau 10).

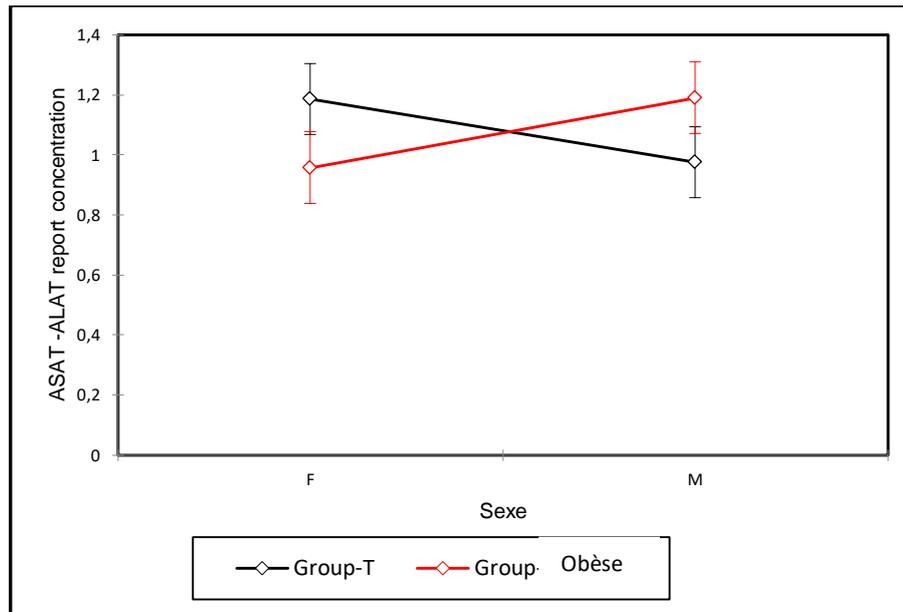


Figure 31 : Variation du rapport ALAT/ASAT dans l'interaction Groupe × Sexe

- **Phosphatase Alcaline (PA)**

Une diminution très significative de la phosphatase alcaline a été notée dans le temps (184.02 UI/L à **J0** vs 94.17 UI/L à la **8^{ème} semaine** vs 100.7 UI/L à la **14^{ème} semaine**) ($p < 0.001$). Néanmoins, aucune différence significative n'a été enregistrée ni entre le groupe OB et le groupe T (128.21 UI/L vs 124.38 UI/L), ni entre les deux sexes (1.07 UI/l pour les femelles vs 1.08 UI/l pour les mâles) ($p > 0.05$) (Figure 32, A, B, C) (Tableau 10).

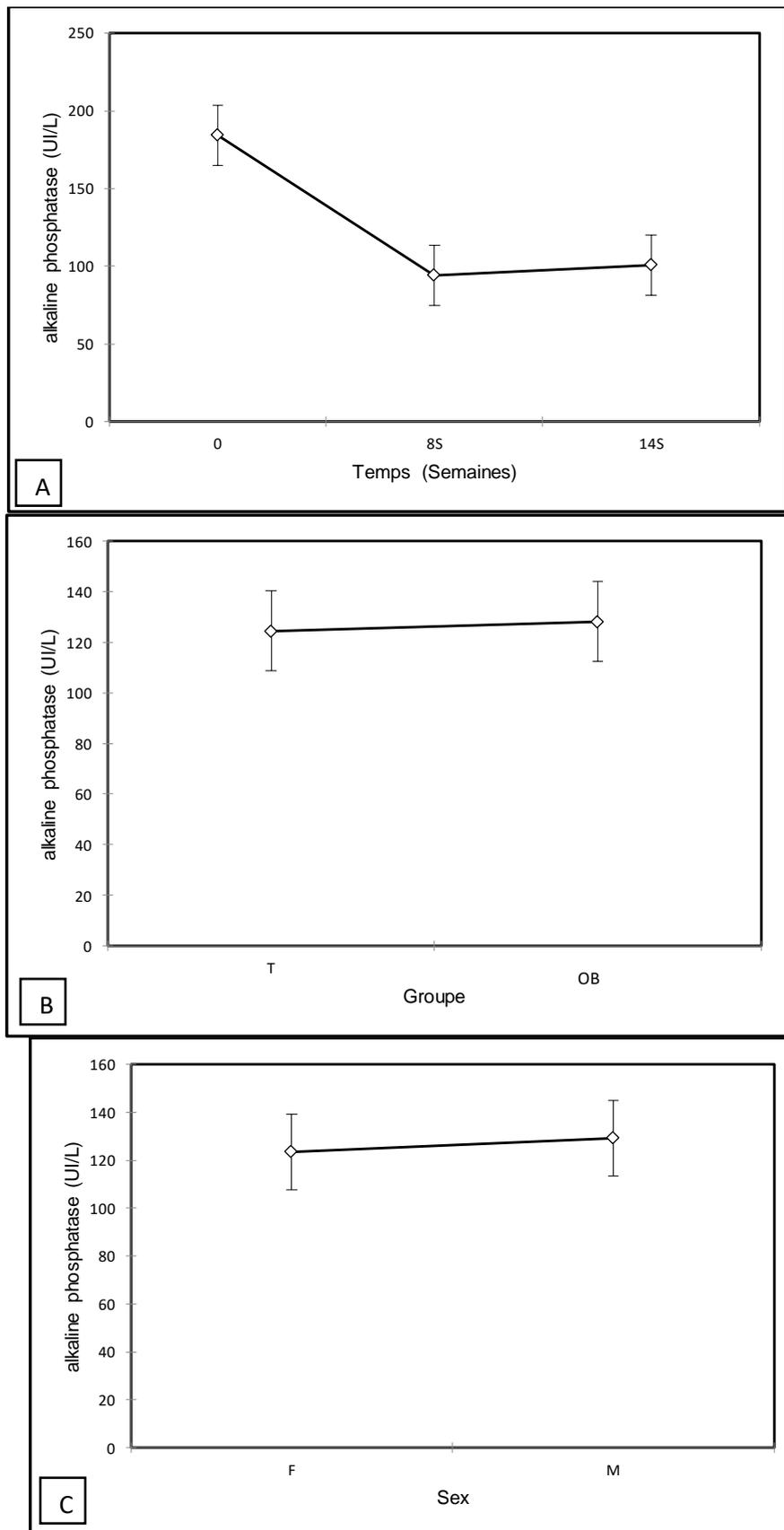


Figure 32 : Variation de la phosphatase alcaline (UI/l)
 A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

De même, aucune différence significative n'a été enregistrée pour l'interaction Groupe \times Temps à la 8^{ème} et à la 14^{ème} semaine ((184.85 \pm 103.25 UI/L) T vs (183.20 \pm 102.64 UI/L) OB à J0 ; (92.70 \pm 14.36 UI/L) T vs (95.65 \pm 20.53 UI/L) OB à la 8^{ème} semaine ; (95.60 \pm 11.52 UI/L) T vs (105.80 \pm 12.24 UI/L) OB à la 14^{ème} semaine) ($p>0.05$) (Figure 33). Egalement, aucune différence significative au sein des interactions Sexe \times Temps, Sexe \times Groupe et Groupe \times Temps \times Sexe n'a été constatée ($p>0.05$) (Tableau 10).

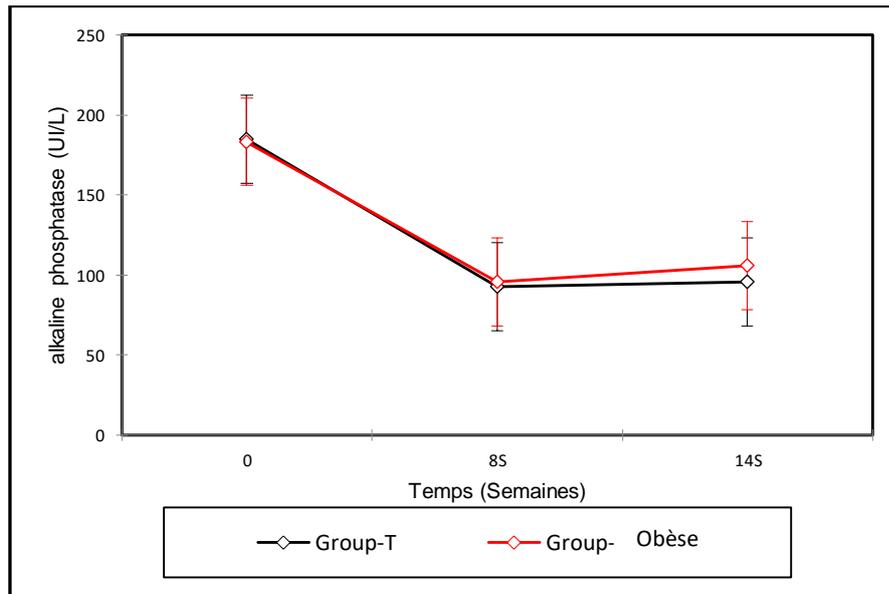


Figure 33 : Variation de la phosphatase alcaline dans l'interaction Groupe \times Temps (UI/L)

- **Test de Tolérance au Glucose par voie Orale (OGTT)**

Le tableau 11 résume les résultats du Test de Tolérance au Glucose par voie Orale (OGTT) effectué sur les lapins.

Tableau 11 : Test Orale de Tolérance au Glucose (OGTT) effectué sur les lapins pendant l'expérimentation

Paramètres ¹ dans le temps		Témoins			Obèses			Groupes ²	Temps ³	Sexe	Effets			
		0	8	14	0	8	14				SxT	GxT	SxG	GxTxS
OGTT (T0) (g/l)	M	1.02 ^{bc}	0.93 ^c	0.99 ^{bc}	1.12 ^{bc}	1.18 ^b	1.91 ^a	***	***	ns	ns	***	ns	ns
	F	1.02 ^{bc}	0.99 ^{bc}	0.99 ^{bc}	1.08 ^{bc}	1.16 ^b	1.96 ^a							
OGTT (T30) (g/l)	M	2.32 ^{cd}	2.13 ^d	3.04 ^{bc}	2.69 ^{cd}	3.55 ^{ab}	3.92 ^a	***	***	ns	ns	**	ns	**
	F	2.16 ^d	2.52 ^{cd}	2.31 ^{cd}	2.59 ^{cd}	3.01 ^{bc}	3.89 ^a							
OGTT (T60) (g/l)	M	1.33 ^{bc}	2.09 ^{abc}	2.31 ^{abc}	2.10 ^{abc}	2.58 ^{ab}	3.03 ^a	***	***	ns	ns	ns	ns	ns
	F	1.32 ^{bc}	1.99 ^{abc}	1.95 ^{abc}	1.21 ^c	2.30 ^{abc}	2.96 ^a							
OGTT (T90) (g/l)	M	1.11 ^c	1.50 ^{bc}	1.48 ^c	1.16 ^c	2.13 ^{ab}	2.39 ^a	***	***	ns	ns	***	ns	ns
	F	1.29 ^c	1.49 ^c	1.61 ^{bc}	1.11 ^c	1.74 ^{bc}	2.47 ^a							
OGTT (T120) (g/l)	M	0.97 ^b	1.10 ^b	1.17 ^b	1.01 ^b	1.11 ^b	1.83 ^a	***	***	ns	ns	***	ns	ns
	F	1.00 ^b	1.10 ^b	1.01 ^b	0.92 ^b	1.11 ^b	2.02 ^a							
OGTT (T180) (g/l)	M	0.94 ^b	0.97 ^b	0.94 ^b	1.00 ^b	0.97 ^b	1.30 ^a	**	***	ns	ns	***	ns	ns
	F	0.98 ^b	0.97 ^b	1.01 ^{ab}	0.94 ^b	0.95 ^b	1.30 ^a							

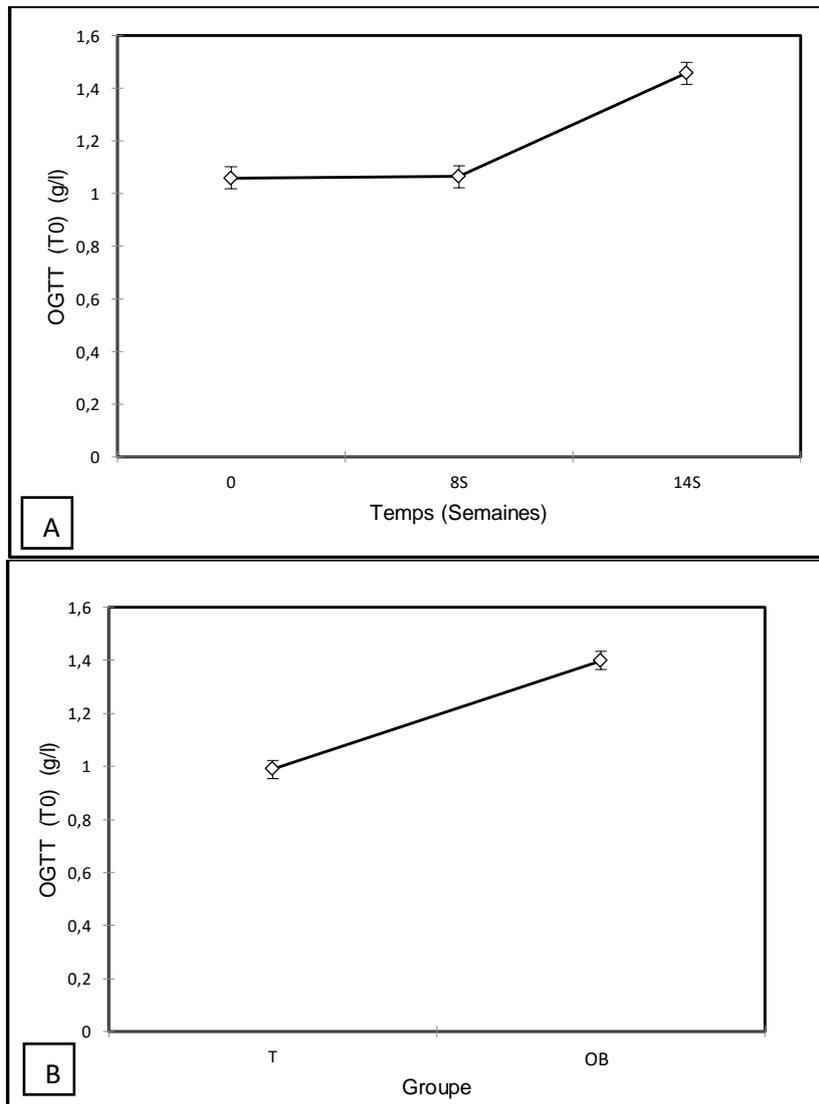
¹OGTT= Test Oral Glucose Tolérance évalué à 0, 30, 60, 90, 120 et 180 min.

² Lapins Témoins *versus* lapins Obèses

³Significances: ns: non significatif ; *p< 0.05; **:p<0.01; ***: p<0.001.

➤ OGTT à T0min

Une augmentation très significative de l'OGTT à 0min a été constatée dans le temps à la 14^{ème} semaine (1.05 g/L à **J0** vs 1.06 g/L à **8 semaines** vs 1.46 g/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$). La glycémie est plus élevée chez les lapins du groupe OB par rapport au groupe T (1.39 g/L vs 0.98 g/L) ($p < 0.001$). Cependant, aucune différence significative n'a été notée entre les femelles et les mâles (1.19 g/L pour les femelles vs 1.18 g/L pour les mâles) (Figure 34, A, B, C) (Tableau 11).



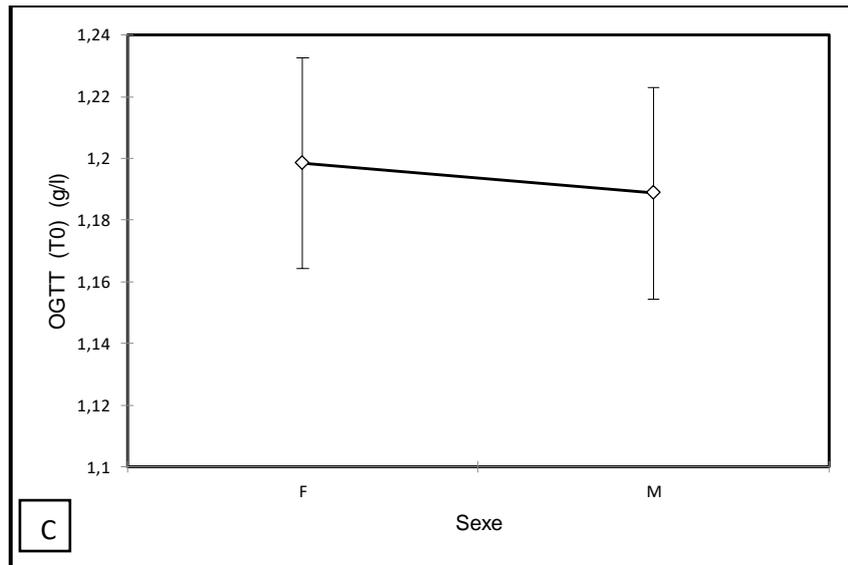


Figure 34 : Variation de l'OGTT à T0 min (g/L)
 A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Après le jeûne, les résultats de l'interaction Groupe×Temps montrent une augmentation très significative du taux de glucose plasmatique de base chez les lapins du groupe OB par rapport au groupe T à la 8^{ème} (1.17 ±0.13 g/L vs 0.96 ±0.14 g/L) et à la 14^{ème} semaine (1.93 ±0.11 g/L vs 0.98 ± 0.07 g/L ($p<0.001$)) (Figure 35). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions Sexe× temps, Sexe× Groupe et Groupe× Sexe× Temps ($p>0.05$) (Tableau 11).

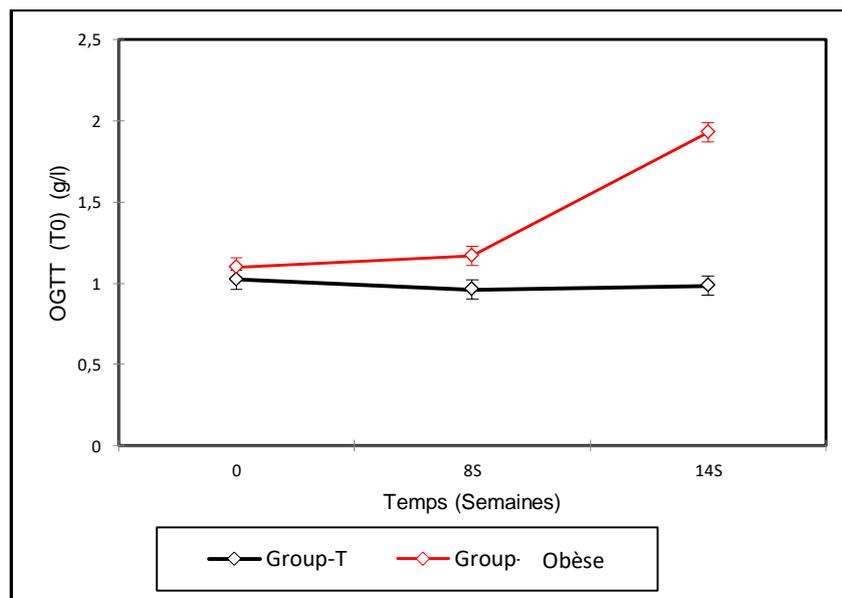
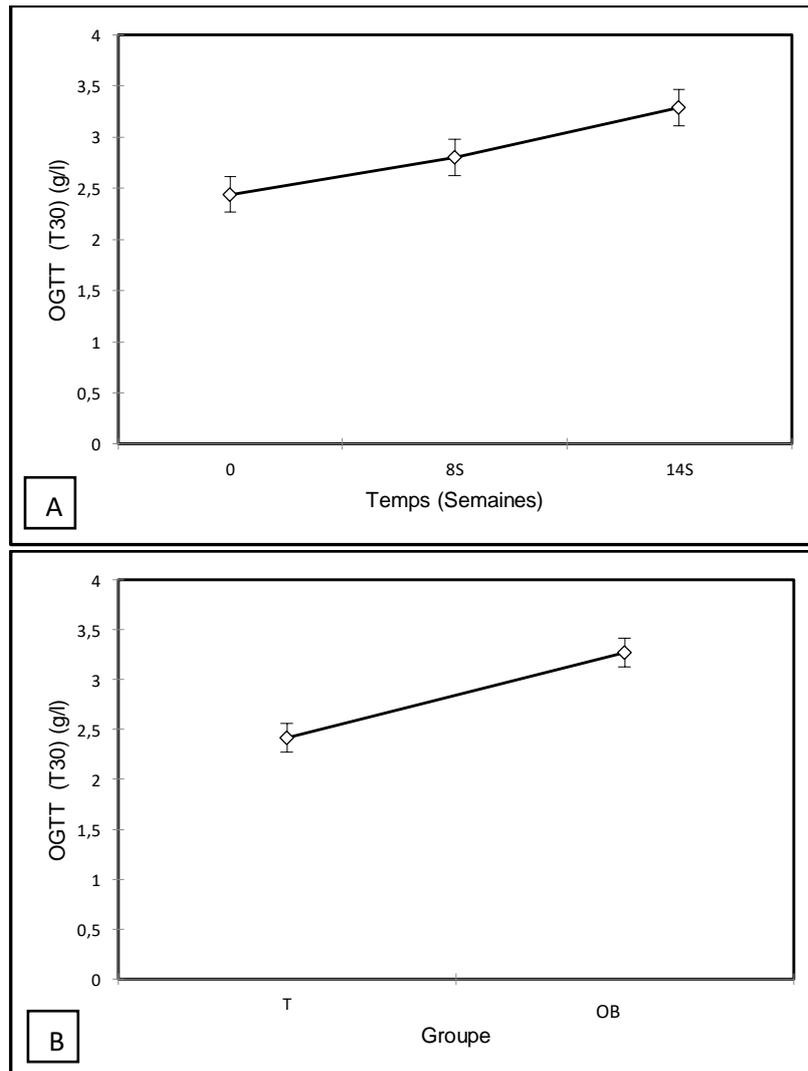


Figure 35 : Variation de l'OGTT à T0 min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L)

➤ OGTT à T30min

Une augmentation très significative du taux de glucose dans le test de l'OGTT à 30min a été constatée dans le temps (2.44 g/L à **J0** vs 2.80 à **8 semaines** vs 3.28 g/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$) et chez le groupe OB par rapport au groupe T (3.27 g/L vs 2.41 g/L) ($p < 0.001$). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été notée entre les femelles et les mâles et (2.74 g/L pour les femelles vs 2.94 g/L pour les mâles) (Figure 36, A, B, C) (Tableau 11).



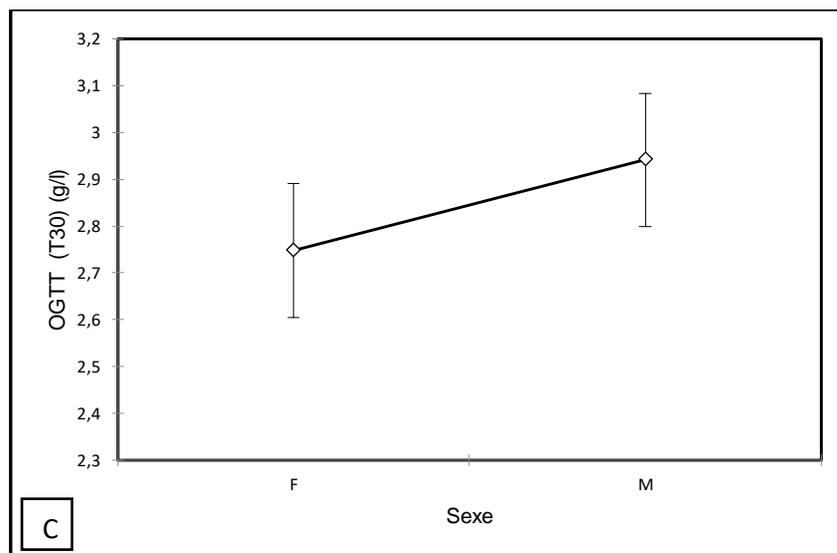


Figure 36 : Variation de l'OGTT à 30min (g/L)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats des analyses statistiques de l'OGTT à 30min après l'administration du bolus de glucose par gavage montrent une augmentation significative du taux de glucose plasmatique chez les lapins du groupe OB par rapport au groupe T la 8^{ème} (3.28 ± 0.73 g/L vs 2.32 ± 0.44 g/L) et à la 14^{ème} semaine (3.90 ± 0.43 g/L vs 2.67 ± 0.84 g/L) ($p < 0.01$). A J0, la glycémie à 30min était de 2.64 ± 0.58 g/L chez le groupe OB contre 2.23 ± 0.24 g/L chez le groupe T. (Figure 37). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les interactions Sexe \times temps, Sexe \times Groupe ($p > 0.05$). En revanche, il y a une interaction Groupe \times Sexe \times Temps significative ($p < 0.01$) (Tableau 11).

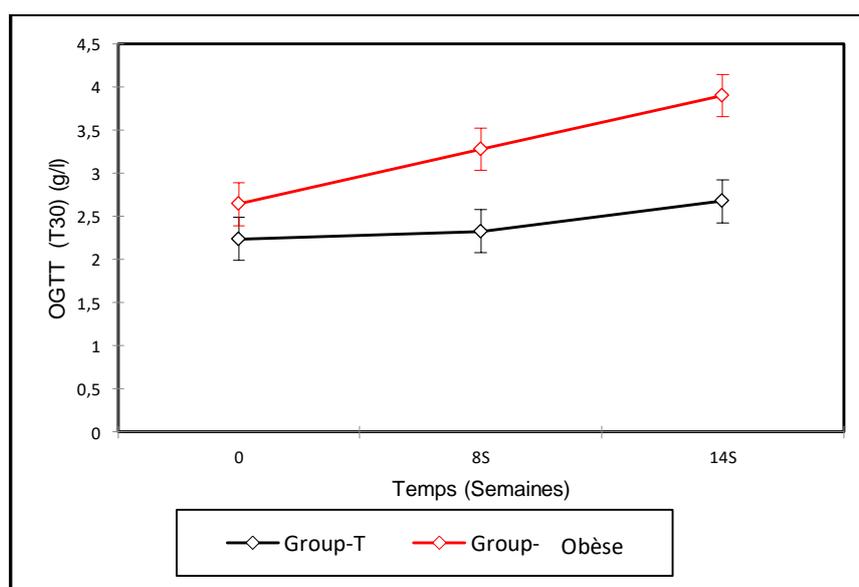
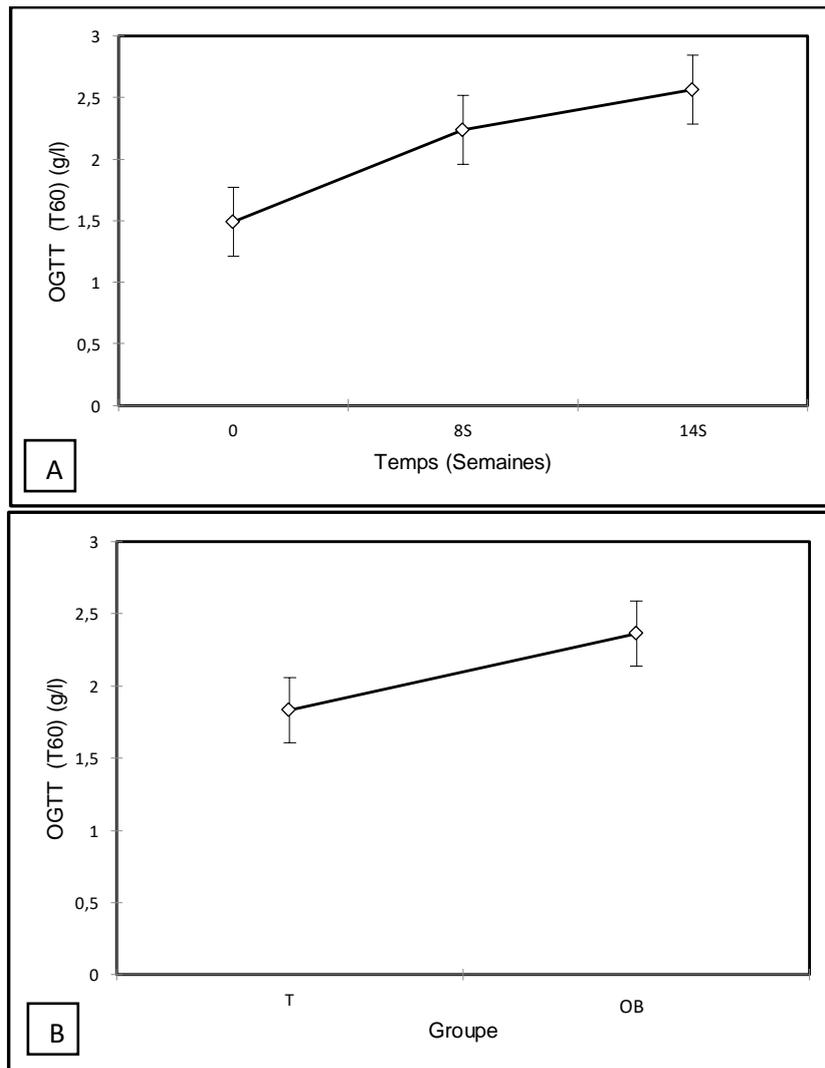


Figure 37 : Variation de l'OGTT à 30min dans l'interaction Groupe \times Temps (g/L).

➤ OGTT à T60min

Les résultats de l'OGTT à 60 min montrent une augmentation très significative du taux de glucose dans le temps (1.49 g/L à **J0** vs 2.23 g/L à **8 semaines** vs 2.56 g/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$) et une augmentation très significative chez les lapins du groupe OB par rapport au groupe T (2.36 g/L vs 1.83 g/L) ($p < 0.001$). Aucune différence significative n'a été observée entre les femelles et les mâles et (1.95 g/L pour les femelles vs 2.23 g/L pour les mâles) (Figure 38, A, B, C) (Tableau 11).



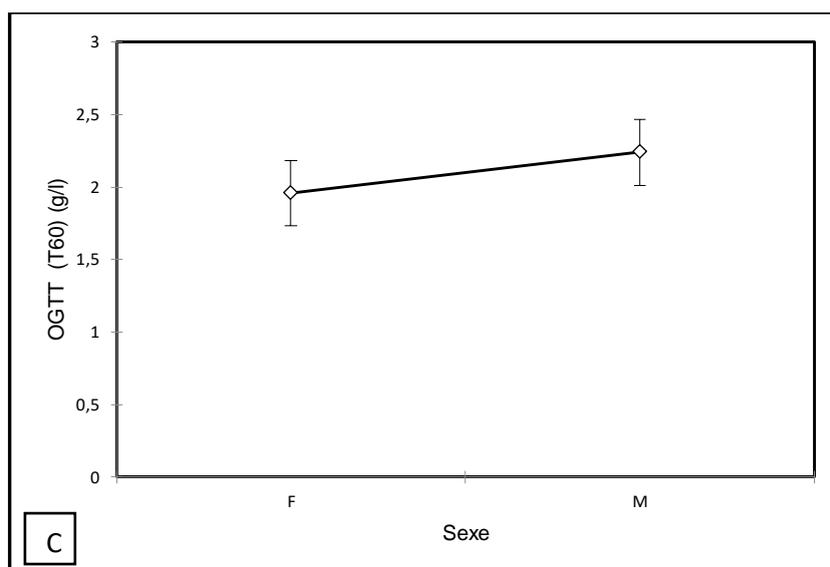


Figure 38 : Variation de l'OGTT à 60min (g/L)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe \times Temps de l'OGTT à 60 min montrent un taux élevé du glucose plasmatique chez les lapins du groupe OB par rapport au groupe T à la 8^{ème} (2.43 \pm 0.49 g/L vs 2.04 \pm 0.18 g/L) et à la 14^{ème} semaine (3.00 \pm 0.42 g/L vs 2.12 \pm 0.36 g/L). Cette augmentation n'est pas significative ($p > 0.05$). A J0 la glycémie à 60 min était à 1.65 \pm 2.01 g/L pour le groupe OB et 1.32 \pm 0.30 g/L pour le groupe T (Tableau 11). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions Sexe \times temps, Sexe \times Groupe et Groupe \times Sexe \times Temps ($p > 0.05$) (Tableau 11).

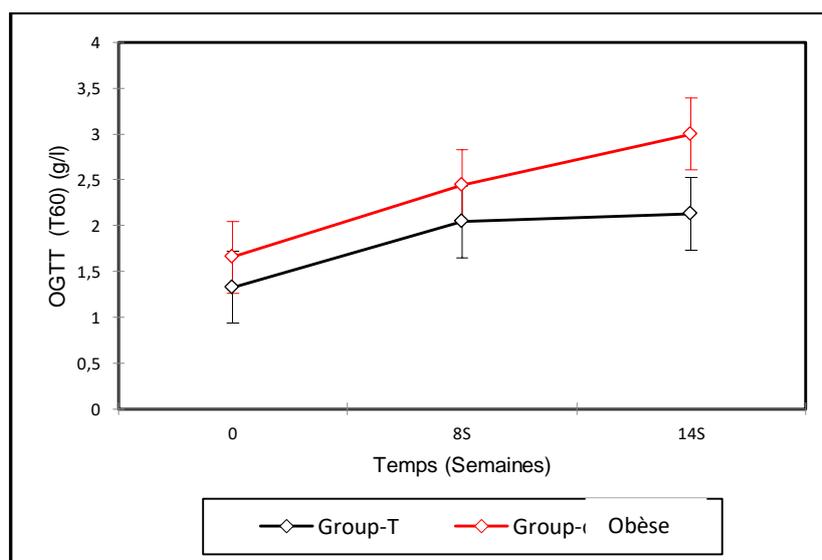
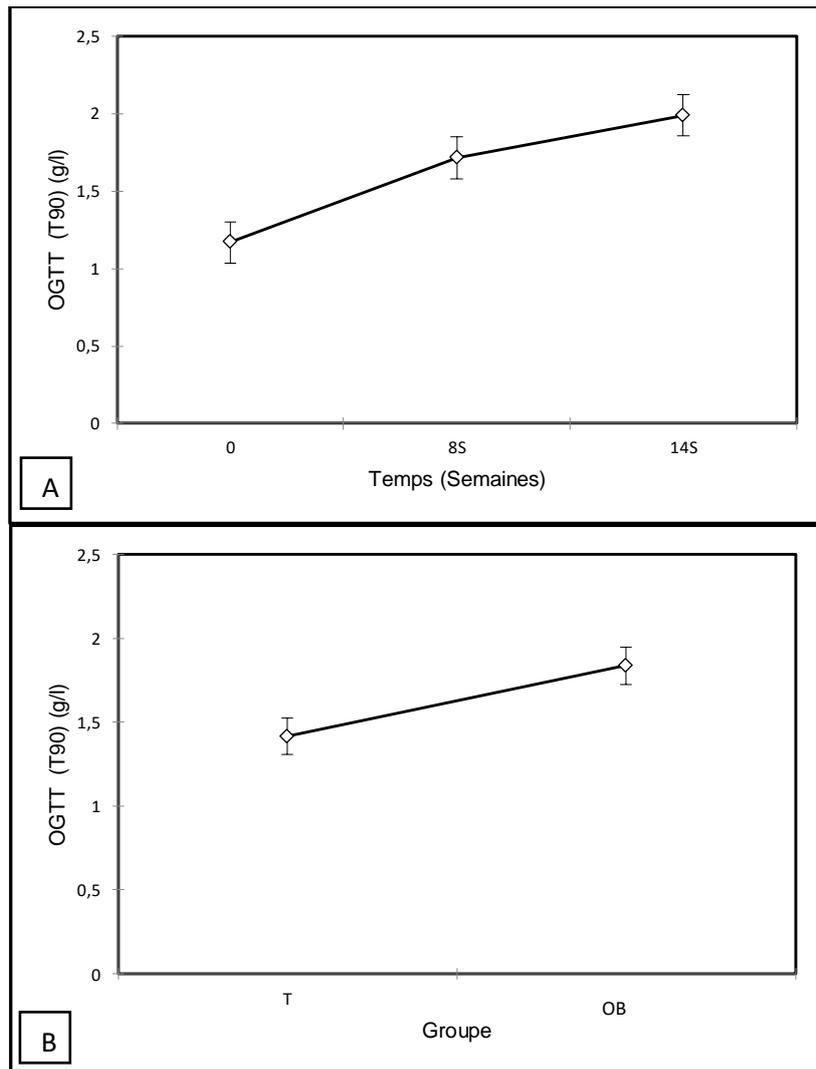


Figure 39 : Variation de l'OGTT à 60min dans l'interaction Groupe \times Temps (g/L).

➤ OGTT à T90min

Les résultats de l'OGTT à 90 min indiquent une augmentation très significative du taux de glucose dans le temps (1.16 g/L à **J0** vs 1.71 g/L à **8 semaines** vs 1.98 g/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$) et une augmentation très significative chez le groupe OB par rapport groupe T (1.83 g/L vs 1.41 g/L) ($p < 0.001$). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux sexes (1.62 g/L pour les femelles vs 1.62 g/L pour les mâles) (Figure 40, A, B, C) (Tableau 11).



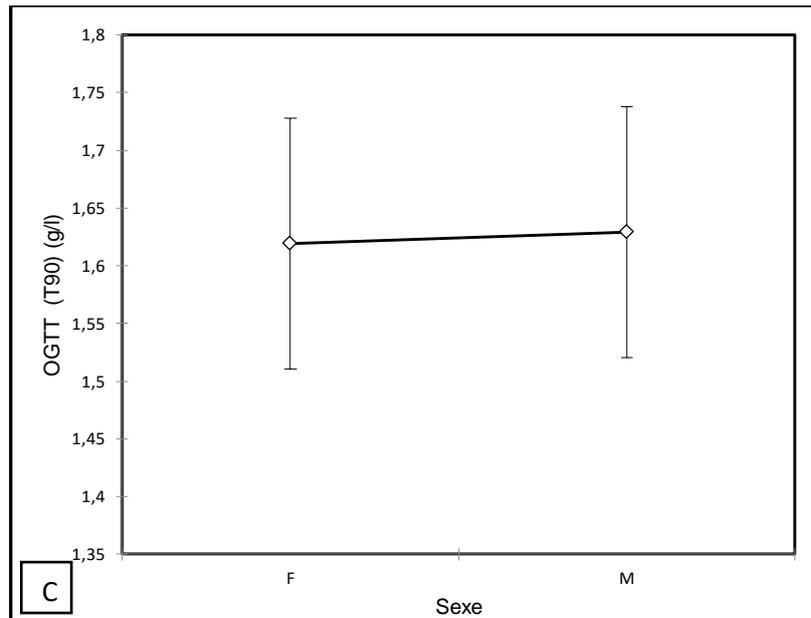


Figure 40 : Variation de l'OGTT à 90min (g/L)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe \times Temps de l'OGTT à 90 min après l'administration du bolus de glucose par gavage montrent une augmentation significative du taux de glucose plasmatique chez les lapins obèses par rapport aux témoins à la **8^{ème}** (1.93 ± 0.55 g/L) vs 1.49 ± 0.42 g/L) et à la **14^{ème} semaine** (2.43 ± 0.55 g/L vs 1.54 ± 0.41 g/L) ($p < 0.001$). A **J0**, la glycémie à 90min était à 1.13 ± 0.22 g/L pour le groupe OB vs 1.19 ± 0.22 g/L pour le groupe T (Figure 41). Par contre, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions Sexe \times temps, Sexe \times Groupe et Groupe \times Sexe \times Temps ($p > 0.05$) (Tableau 11).

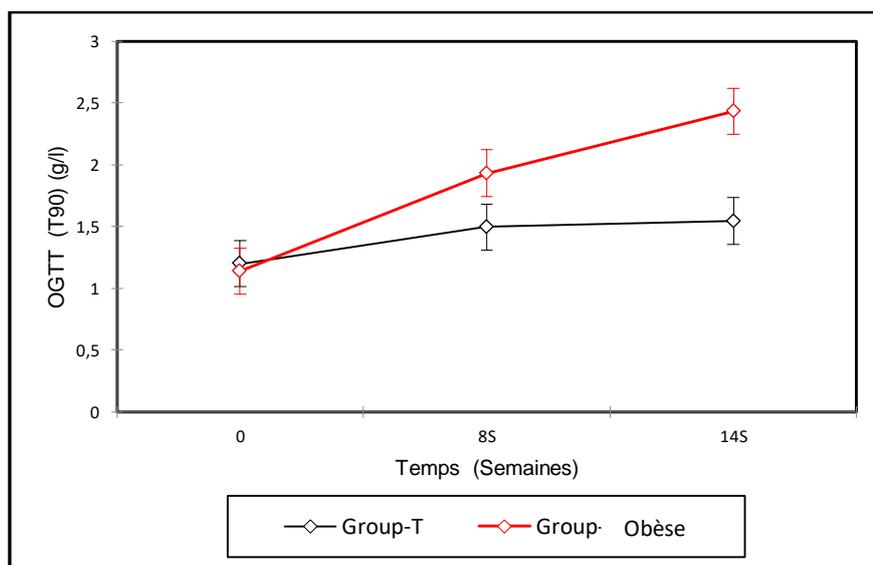
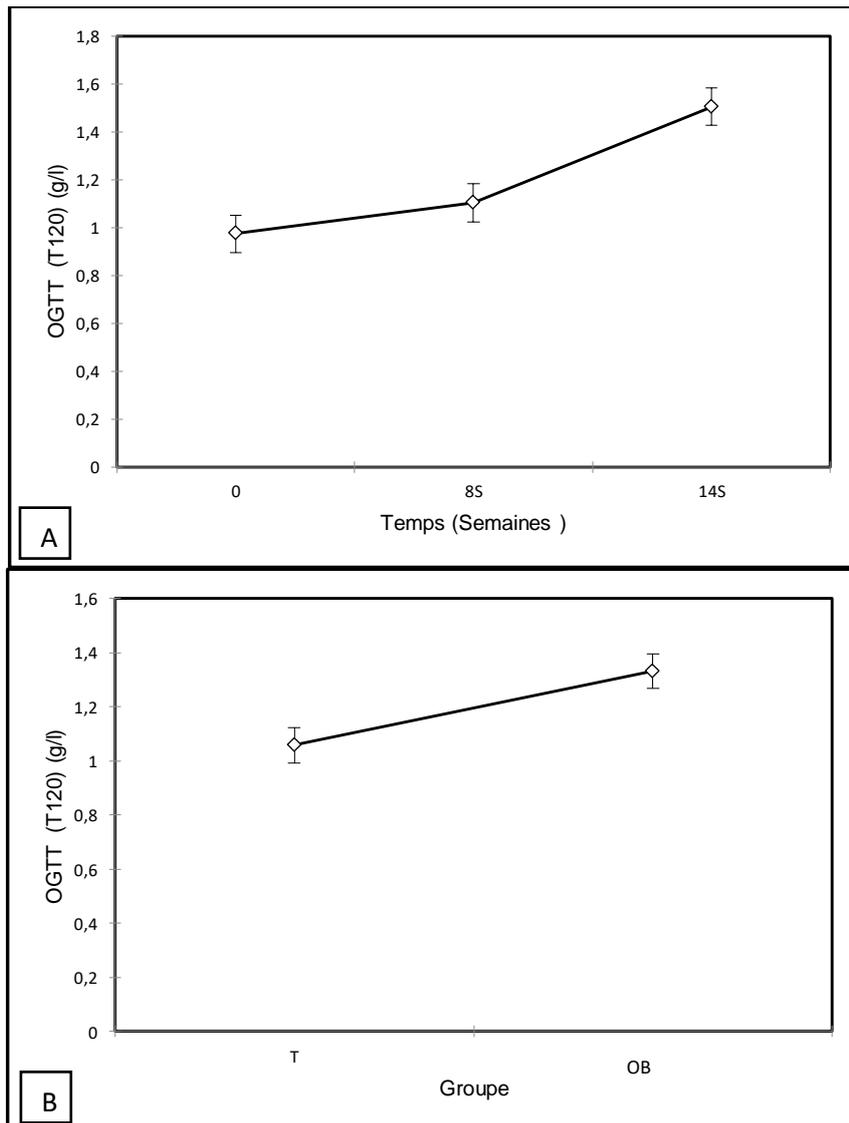


Figure 41 : Variation de l'OGTT à 90min dans l'interaction Groupe \times Temps (g/L).

➤ OGTT à T120min

Les résultats de l'OGTT à 120 min indiquent une augmentation très significative du taux de glucose dans le temps (0.97 g/L à **J0** vs 1.10 g/L à **8 semaines** vs 1.50g/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$) et une augmentation très significative chez les lapins du groupe OB par rapport au groupe T (1.33 g/L vs 1.05 g/L) ($p < 0.001$). Il est important de noter l'absence de différence significative chez les mâles et les femelles (1.19 g/L pour les femelles vs 1.19 g/L pour les mâles) (Figure 42, A, B, C) (Tableau 11).



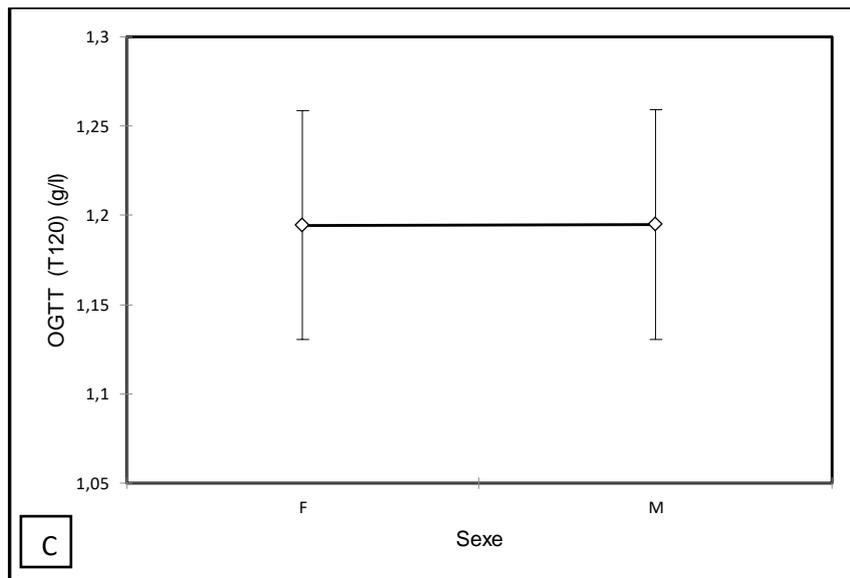


Figure 42 : Variation de l'OGTT à T120min (g/L)
 A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe × Temps de l'OGTT à 120min de l'administration du bolus de glucose par gavage révèlent une augmentation très significative du taux de glucose plasmatique chez les lapins du groupe OB par rapport au groupe T à la 8^{ème} (1.10 ± 0.20 g/L vs 1.09 ± 0.20 g/L) et à la 14^{ème} semaine (1.92 ± 0.48 g/L vs 1.08 ± 0.19 g/L) ($p < 0.001$). A J0, la glycémie à 120 min était de 0.96 ± 0.10 g/L chez le groupe OB vs 0.98 ± 0.09 g/L chez le groupe T (Figure 43).

Cependant, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions Sexe × temps, Sexe × Groupe et Groupe × Sexe × Temps ($p > 0.05$) (Tableau 11).

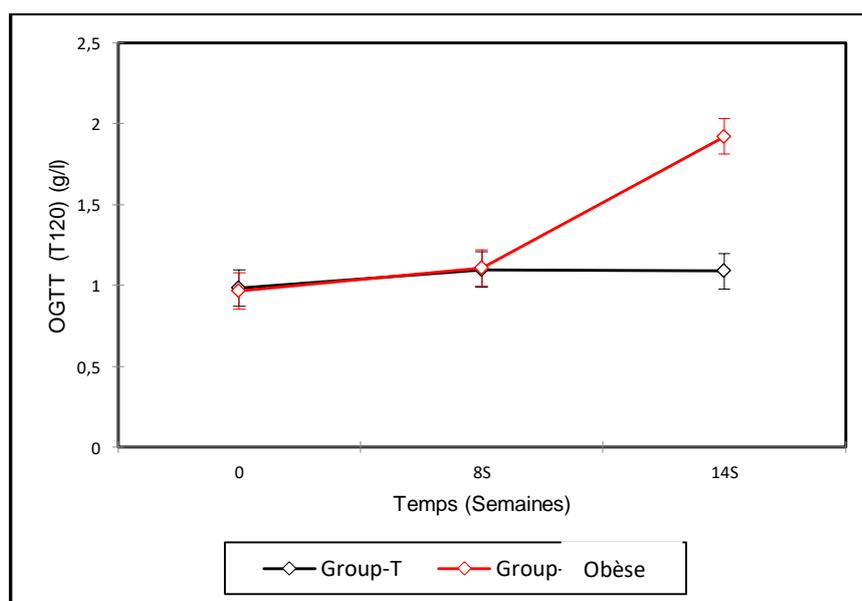
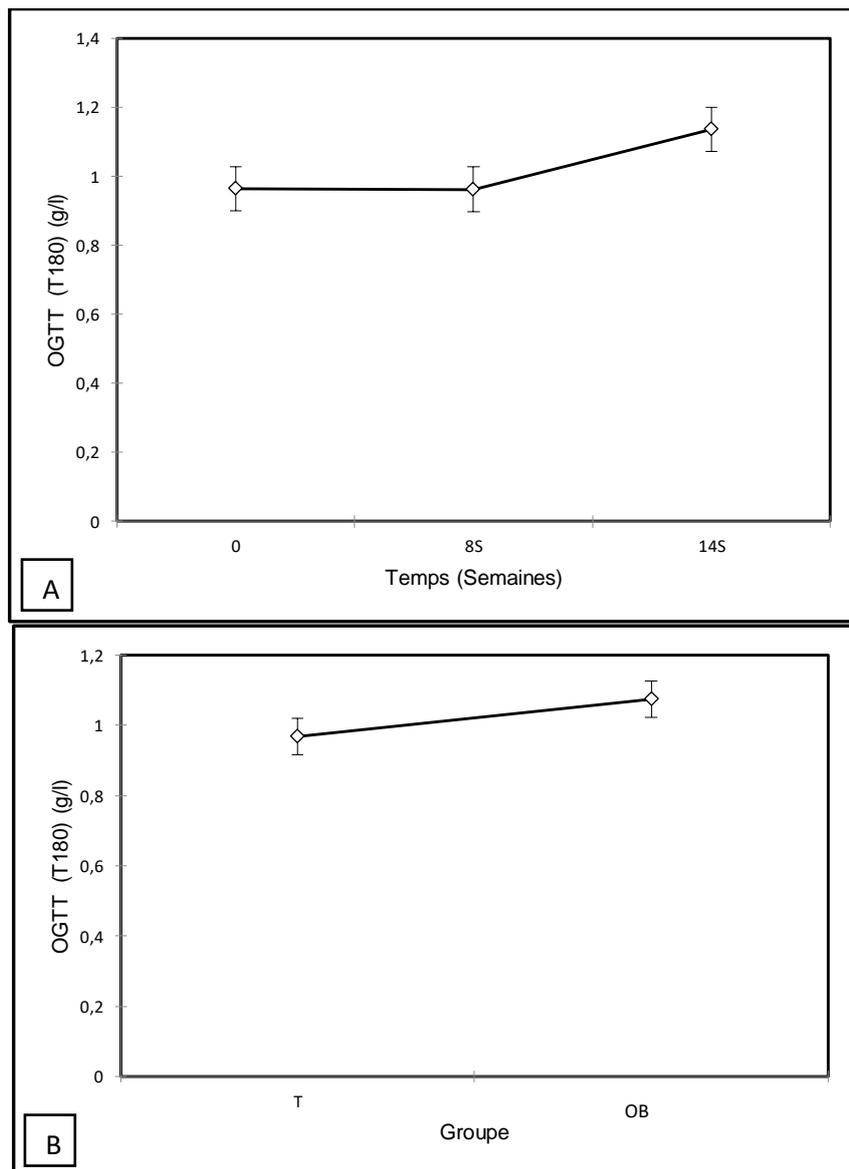


Figure 43 : Variation de l'OGTT à 120min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L).

➤ OGTT à T180min

Les résultats de l'OGTT à 180min montrent une augmentation très significative du taux de glucose dans le temps (0.96 g/L à **J0** vs 0.96 g/L à **8 semaines** vs 1.13g/L à **14 semaines**) ($p < 0.001$) et une augmentation significative chez le groupe OB par rapport au groupe T (1.07 g/L vs 0.96 g/L) ($p < 0.001$). Cependant, aucune différence significative n'a été observée chez les mâles et les femelles (1.02 g/L pour les femelles vs 1.01g/L pour les mâles) (Figure 44, A, B, C) (Tableau 11).



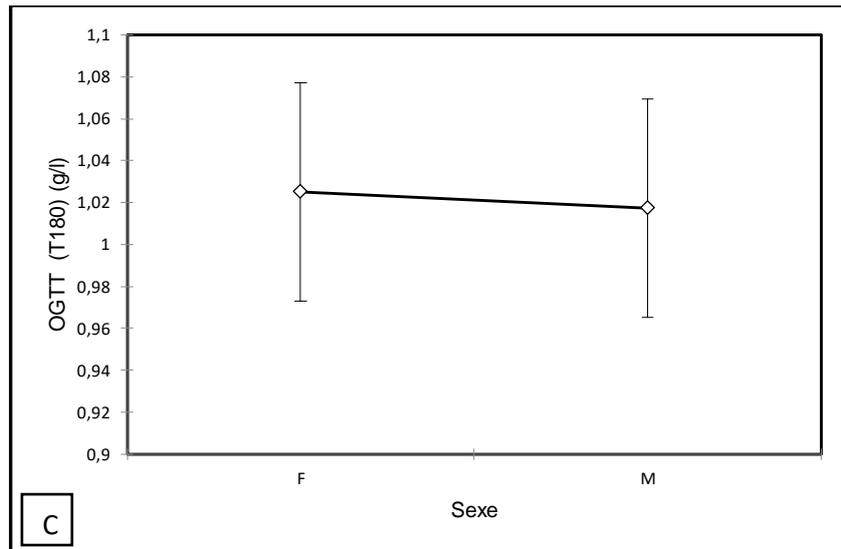


Figure 44 : Variation de l'OGTT à 180min (g/L)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe \times Temps de l'OGTT à 180min après l'administration du bolus de glucose par gavage révèlent une augmentation très significative du taux de glucose plasmatique chez les lapins du groupe OB par rapport au groupe T à la **14^{ème} semaine** (1.30 ± 0.44 g/L vs 0.97 ± 0.10 g/L) ($p < 0.001$) (Figure 45). En revanche, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions Sexe \times temps, Sexe \times Groupe et Groupe \times Sexe \times Temps ($p > 0.05$) (Tableau 11).

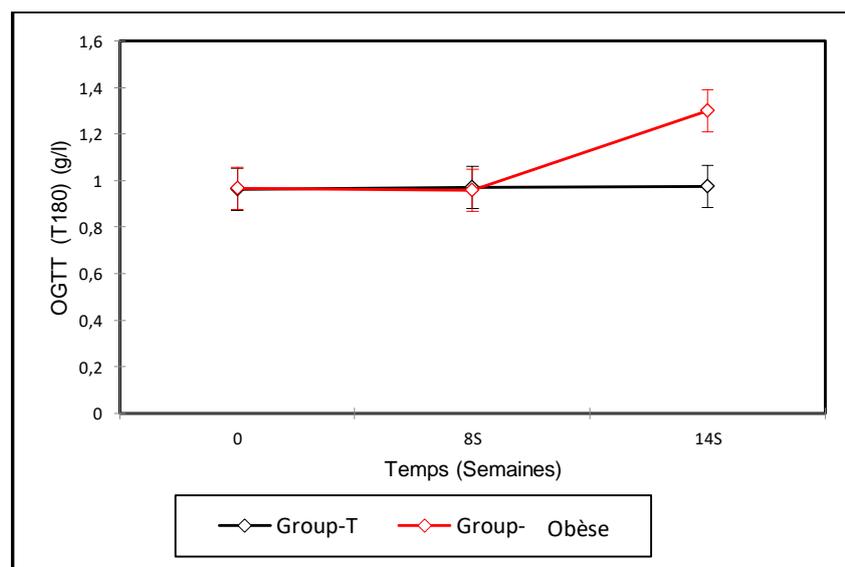


Figure 45 : Variation de l'OGTT à 180min dans l'interaction Groupe \times Temps (g/L).

Ainsi, les lapins du groupe OB ont montré un taux plus lent de la clairance du glucose dans le sang par rapport au groupe T à tous les temps étudiés de 30min à 180min. En effet, les animaux du groupe témoin ont atteint des niveaux de glucose plasmatique similaire à la valeur de base après 180 minutes. En revanche, ce paramètre demeure élevé après 180 minutes chez les lapins obèses à la 14^{ème} semaine par rapport aux témoins (Figure 46).

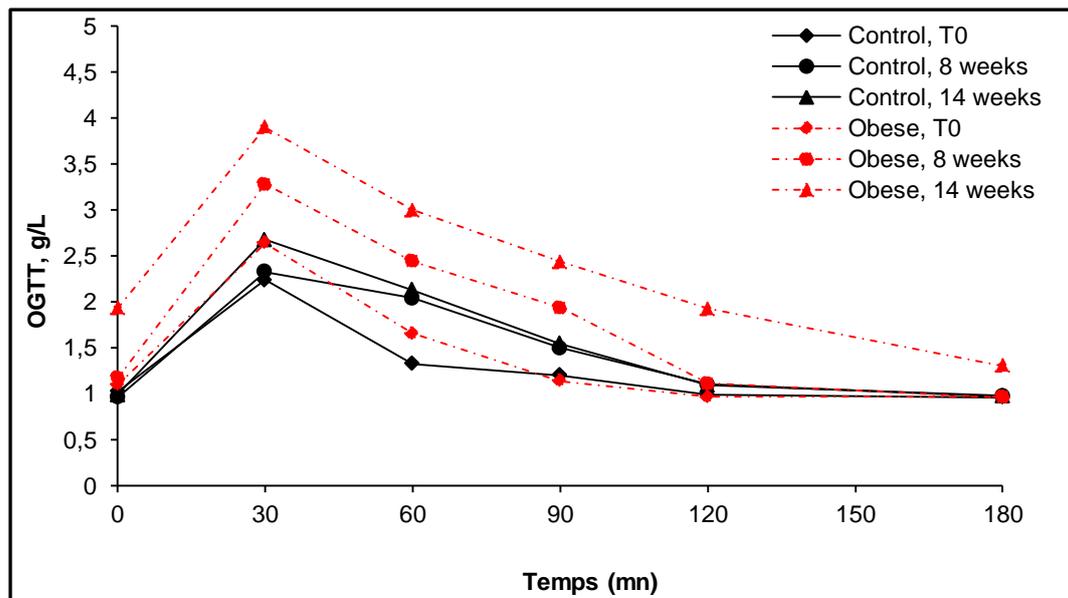


Figure 46 : Variation de l'OGTT de l'expérimentation 1 (g/L).

I.1.1.2. Paramètres morphométriques

Les résultats des paramètres morphométriques sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Effet de l'induction de l'obésité chez les lapins sur les paramètres morphométriques

Paramètres		Témoins			Obèses			Effets						
		0	8	14	0	8	14	Groupes ²	Temps ³	Sexe	SxT	GxT	SxG	GxTxS
Longueur (cm)	M	38.40 ^b	43.90 ^a	44.50 ^a	38.90 ^b	43.50 ^a	44.60 ^a	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns
	F	39.40 ^b	43.50 ^a	44.50 ^a	38.40 ^b	43.70 ^a	45.40 ^a							
Hauteur (cm)	M	20.00 ^d	23.50 ^c	26.00 ^a	19.70 ^d	23.40 ^c	25.20 ^{ab}	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns
	F	19.90 ^d	24.00 ^{bc}	25.40 ^{ab}	19.90 ^d	23.10 ^c	25.70 ^a							
Circonférence Abdominale (cm)	M	30.80 ^d	41.80 ^{bc}	42.10 ^{bc}	30.80 ^d	43.30 ^b	46.90 ^a	***	***	ns	ns	***	ns	ns
	F	31.20 ^d	40.60 ^c	43.10 ^b	31.20 ^d	42.80 ^{bc}	47.30 ^a							
Rapport Circonférence Abdominale /Longueur	M	0.80 ^c	0.95 ^b	0.95 ^b	0.79 ^c	1.00 ^{ab}	1.05 ^a	***	***	ns	ns	**	ns	ns
	F	0.79 ^c	0.93 ^b	0.97 ^b	0.81 ^c	0.98 ^{ab}	1.05 ^a							
IMC ¹ (Kg/m ²)	M	1.99 ^e	20.09 ^{bc}	18.49 ^c	12.34 ^d	32.63 ^a	32.68 ^a	***	***	**	ns	ns	ns	ns
	F	2.15 ^e	22.21 ^{bc}	23.09 ^b	13.26 ^d	32.89 ^a	33.92 ^a							
Poids (g)	M	996 ^e	2064 ^d	2138 ^d	944 ^e	3308 ^b	3665 ^{ab}	***	***	***	***	***	ns	ns
	F	969 ^e	2318 ^{cd}	2613 ^c	1004 ^e	3311 ^b	3943 ^a							

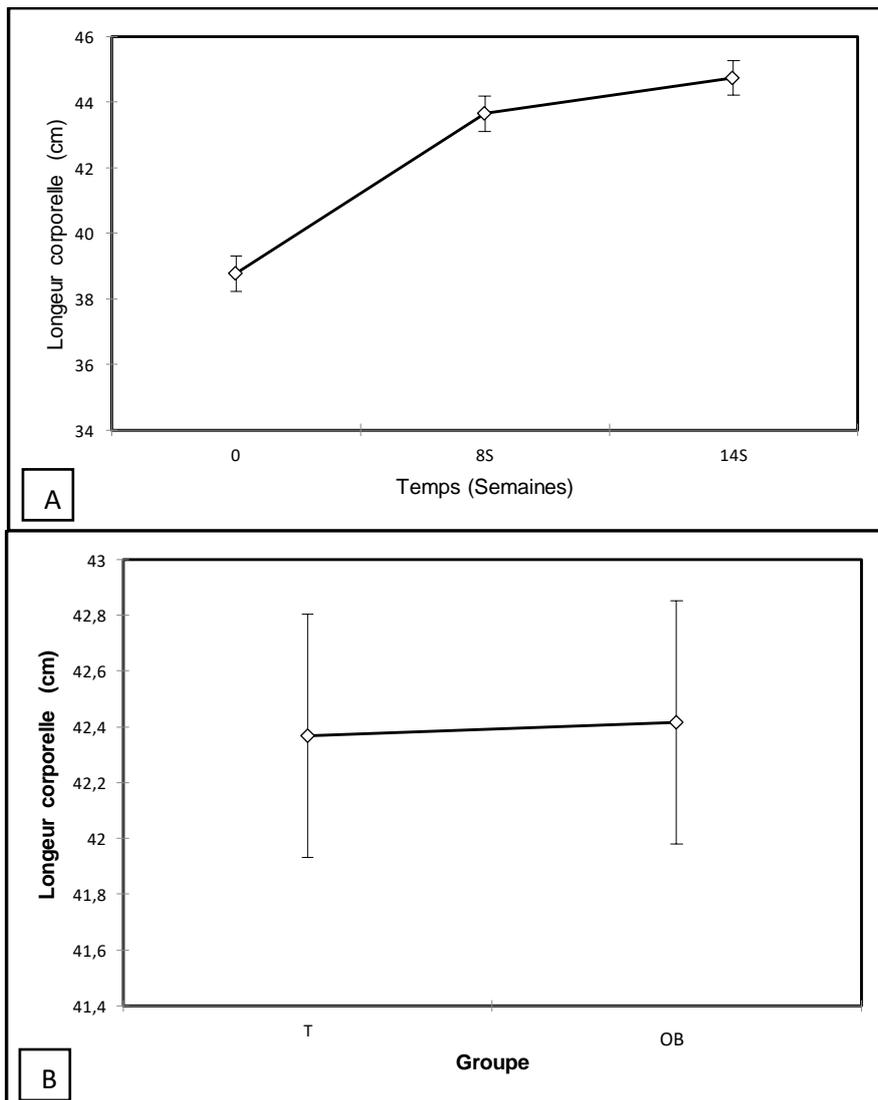
¹IMC : indice de masse corporelle

²Temoin lapin versus lapin obèse

³*: Signifianges : ns: non significatif *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***:***: $P < 0.001$.

- **Longueur corporelle**

Les résultats de la mesure de la longueur corporelle des groupes T et OB révèlent une augmentation très significative dans le temps (38.75 cm à **J0** vs 43.65 cm à **8 semaines** vs 44.75 cm à **14 semaines**) ($p < 0.001$). Par contre, aucune différence significative n'a été constatée ni entre les lapins du groupe OB obèses et les lapins du groupe T (42.41 cm vs 42.36 cm), ni entre les femelles (42.48 cm) et les mâles (42.30 cm) ($p > 0.05$) (Figure 47, A, B, C) (Tableau 12).



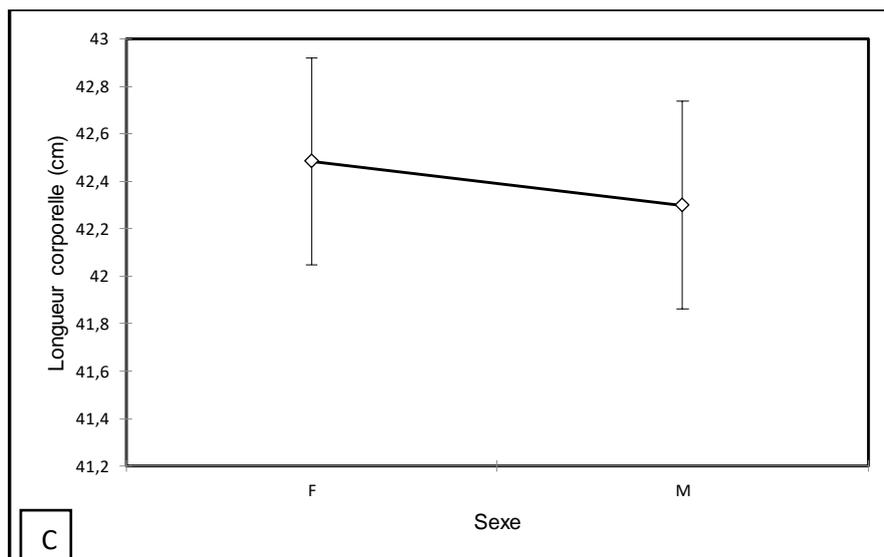


Figure 47 : Variation de la longueur corporelle (cm)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe \times Temps ne montrent pas de différence significative de la longueur corporelle entre les lapins du groupe OB obèses et les lapins du groupe T à tous les temps (38.65 ± 1.48 cm OB vs 38.9 ± 1.48 cm T à **J0** ; 43.6 ± 1.45 cm OB vs 43.7 ± 1.45 cm T à la **8^{ème} semaine** ; 45 ± 1.63 cm OB vs 44.5 ± 1.63 cm T à la **14^{ème} semaine**) ($p > 0.05$) (Figure 48).

De plus, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions Sexe \times temps, Sexe \times Groupe et Groupe \times Sexe \times Temps ($p > 0.05$) (Tableau 12).

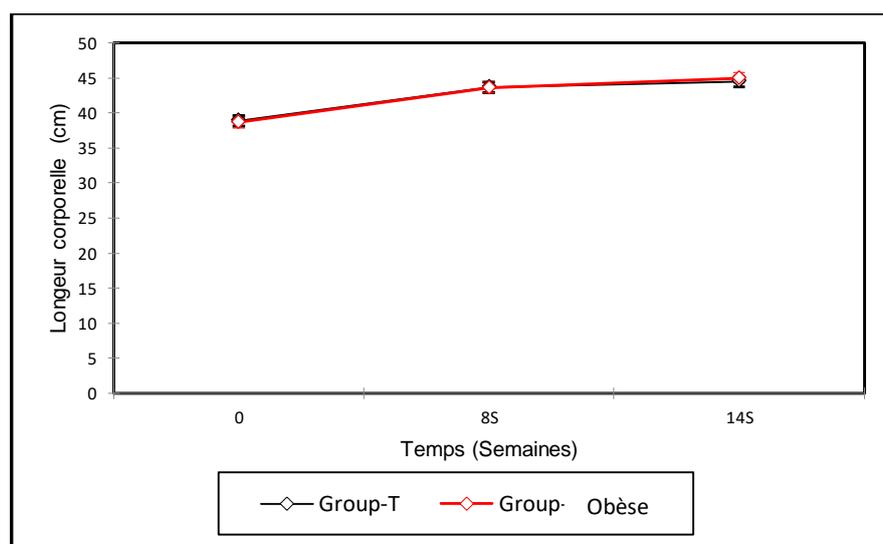
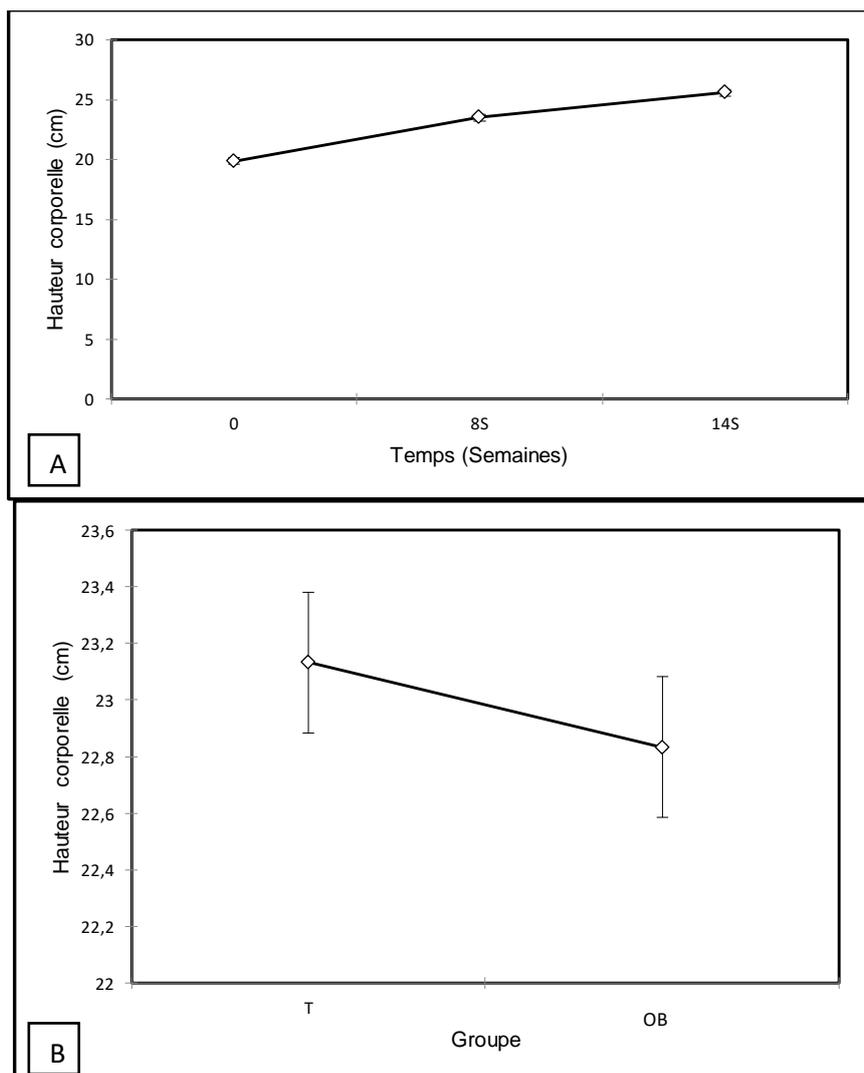


Figure 48 : Variation de la longueur corporelle dans l'interaction Groupe \times Temps (cm)

- **Hauteur corporelle**

Les résultats de la mesure de la hauteur corporelle chez les groupes OB et T indiquent une augmentation significative dans le temps (19.87 cm à **J0** vs 23.50cm à **8 semaines** vs 25.75 cm à 14 semaines) ($p < 0.001$). Cependant, aucune différence significative n'a été enregistré entre le groupe T (23.13 cm) et le groupe OB (22.83cm), ni entre les femelles (23cm) et les mâles (22.96cm) ($p > 0.05$) (Figure 49, A, B, C) (Tableau 12).



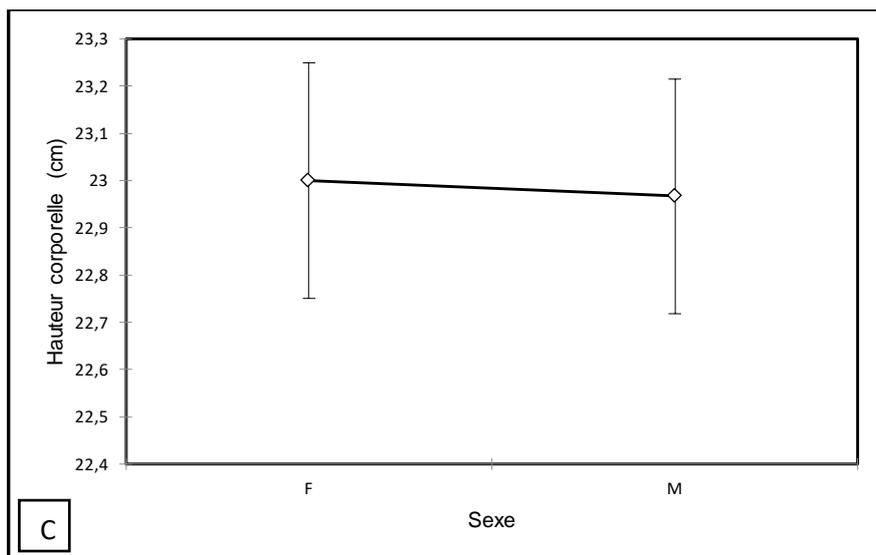


Figure 49 : Variation de la longueur corporelle (cm)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe \times Temps ne montrent pas de différence significative de la hauteur corporelle chez les lapins du groupe OB par rapport au groupe T à tous les temps (19.8 ± 0.83 cm OB vs 23.25 ± 0.96 cm T à **J0** ; 23.25 ± 0.96 cm O) vs 23.7 ± 0.75 cm T à la **8^{ème} semaine** ; 25.45 ± 0.76 cm OB vs 25.7 ± 0.65 cm T à la **14^{ème} semaine**) ($p > 0.05$) (Figure 50).

En outre, les interactions Sexe \times temps, Sexe \times Groupe et Groupe \times Sexe \times Temps ne sont pas significatives ($p > 0.05$) (Tableau 12).

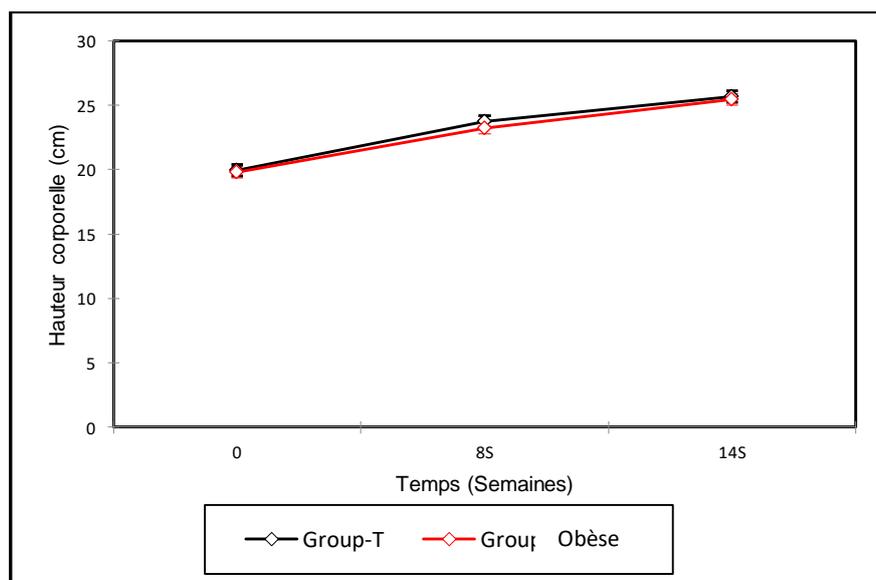
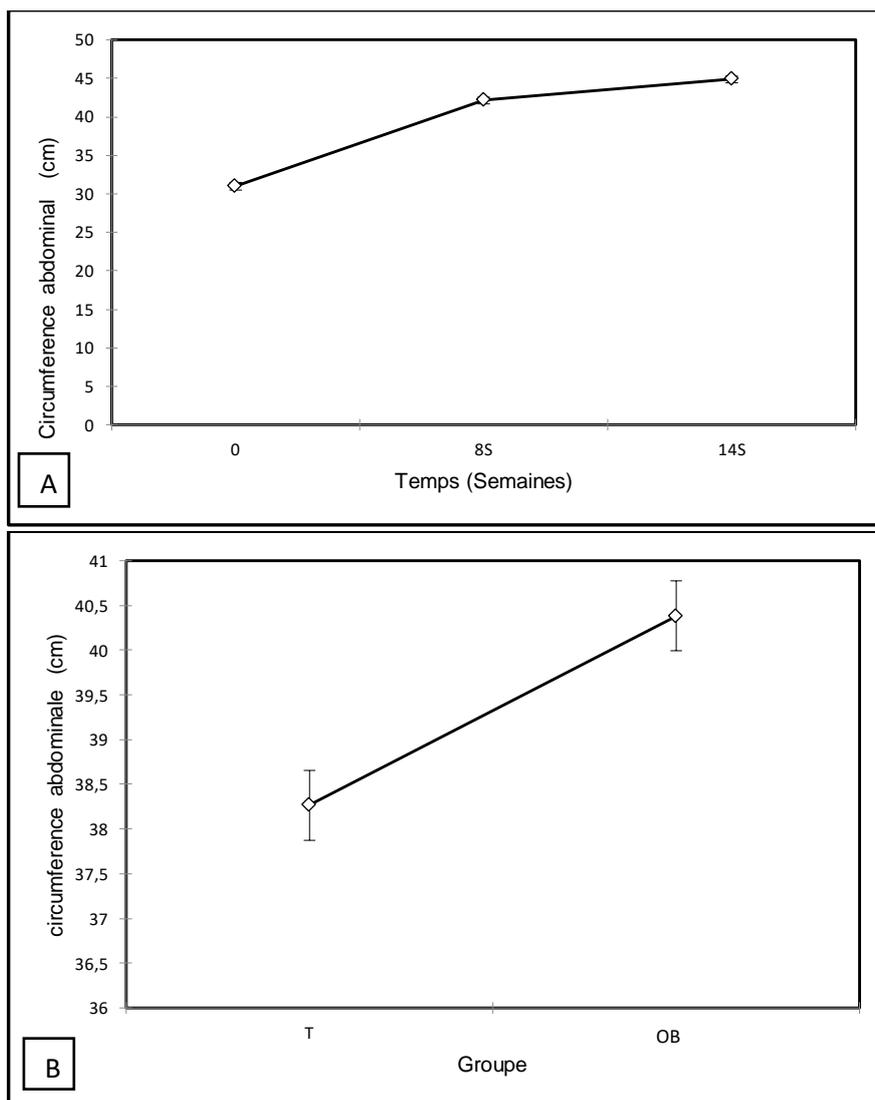


Figure 50 : Variation de la hauteur corporelle dans l'interaction Groupe \times Temps (cm)

- **Circonférence abdominale**

Les résultats de la mesure de la circonférence abdominale montrent une augmentation très significative dans le temps (31.00 cm à **J0** vs 42.12 cm à **8 semaines** vs 44.85 cm à **14 semaines**) ($p < 0.001$) et une différence significative entre le groupe OB et le groupe T (40.38 cm vs 38.26 cm) ($p < 0.001$). Aucune différence significative n'a été observée entre les femelles (39.36 cm) et les mâles (39.28 cm) (Figure 51, A, B, C) (Tableau 12).



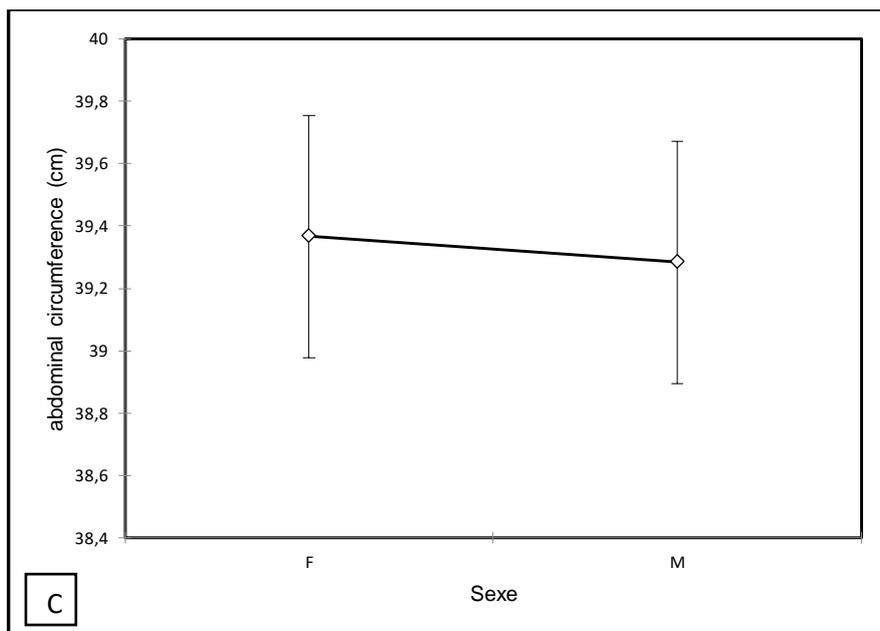


Figure 51 : Variation de la circonférence abdominale (cm)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe \times Temps montrent une augmentation significative la circonférence abdominale chez les lapins du groupe OB par rapport au groupe T à la 8^{ème} (43.05 \pm 1.05 cm vs 41.2 \pm 1.40 cm) et à la 14^{ème} semaine (47.1 \pm 0.97 cm vs 42.6 \pm 2.48 cm) ($p < 0.001$). A J0, le groupe témoin et le groupe OB ont la même circonférence abdominale qui est de 31 \pm 1.37 cm (Figure 52). Aucune différence significative n'a été observée pour les interactions Sexe \times temps, Sexe \times Groupe, Groupe \times Sexe \times Temps ($p > 0.05$) (Tableau 12).

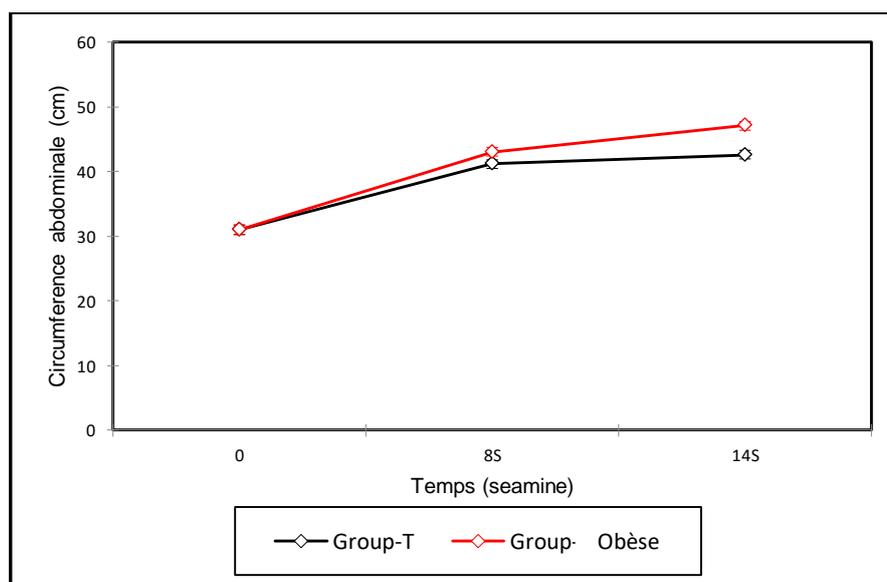
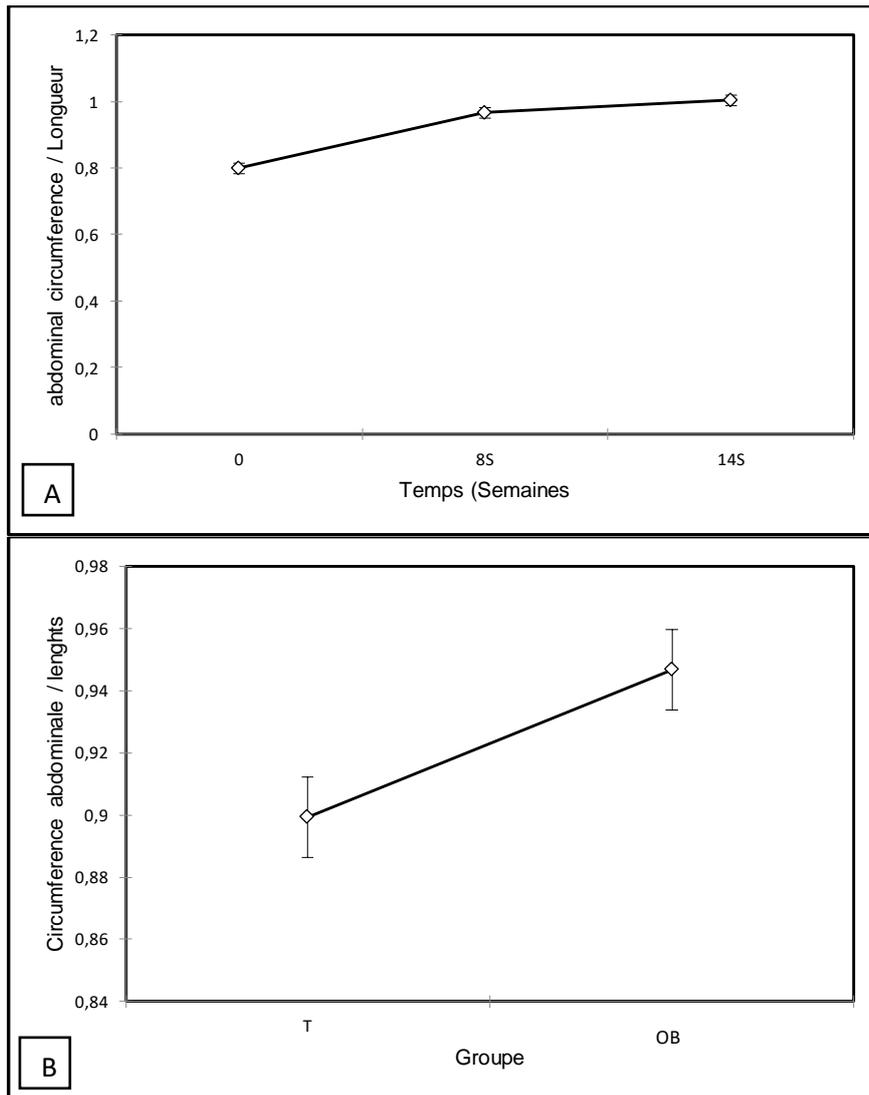


Figure 52 : Variation de la circonférence abdominale dans l'interaction Groupe \times Temps (cm)

- **Rapport circonférence abdominale / longueur**

Une augmentation très significative du rapport de la circonférence abdominale / longueur corporelle a été constatée dans le temps (0.79 à **J0** vs 0.96 à **8 semaines** vs 1.00 à **14 semaines**) ($p < 0.001$) et dans le groupe OB par rapport au groupe T (0.94 vs 0.89) ($p < 0.001$). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les mâles et les femelles (0.92 pour les deux sexes) (Figure 53, A, B, C) (Tableau 12).



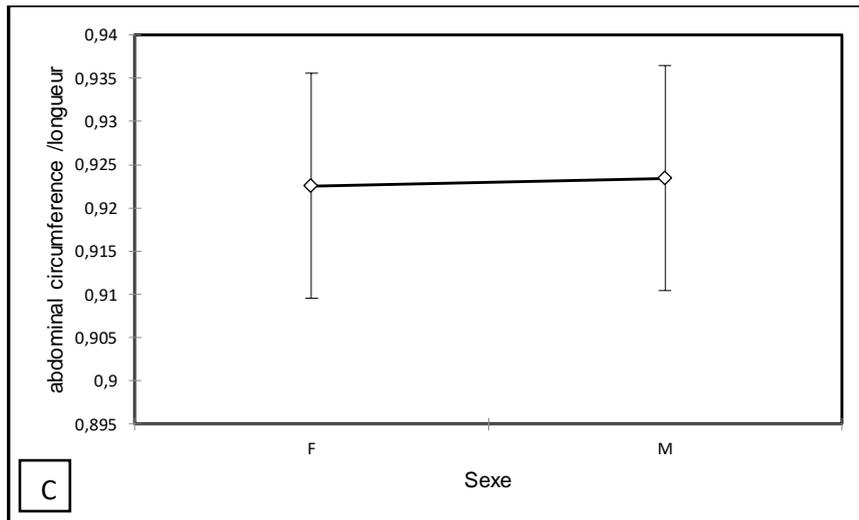


Figure 53 : Variation du rapport de la circonférence abdominale/longueur corporelle
Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe \times Temps indiquent une augmentation significative du rapport de la circonférence abdominale/longueur corporelle chez les lapins du groupe OB par rapport au groupe T à la 8^{ème} (0.98 ± 0.04 vs 0.94 ± 0.04) et à la 14^{ème} semaine (1.05 ± 0.05 vs 0.96 ± 0.07) ($p < 0.01$). Le rapport circonférence abdominale / longueur corporelle à J0 était de 0.80 ± 0.02 pour le groupe OB et de 0.79 ± 0.04 pour le groupe T (Figure 54).

D'autre part, aucune différence significative n'a été enregistrée pour les interactions Sexe \times temps, Sexe \times Groupe, Groupe \times Sexe \times Temps ($p > 0.05$) (Tableau 12).

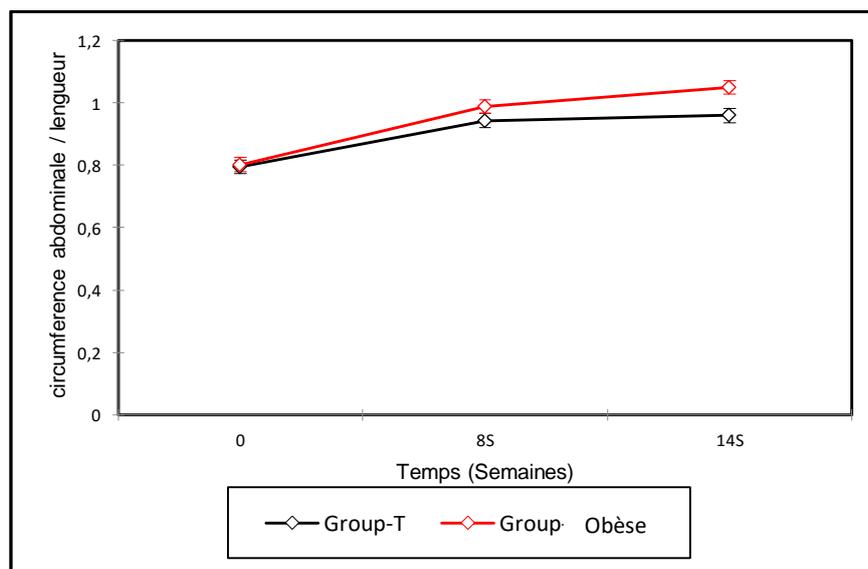
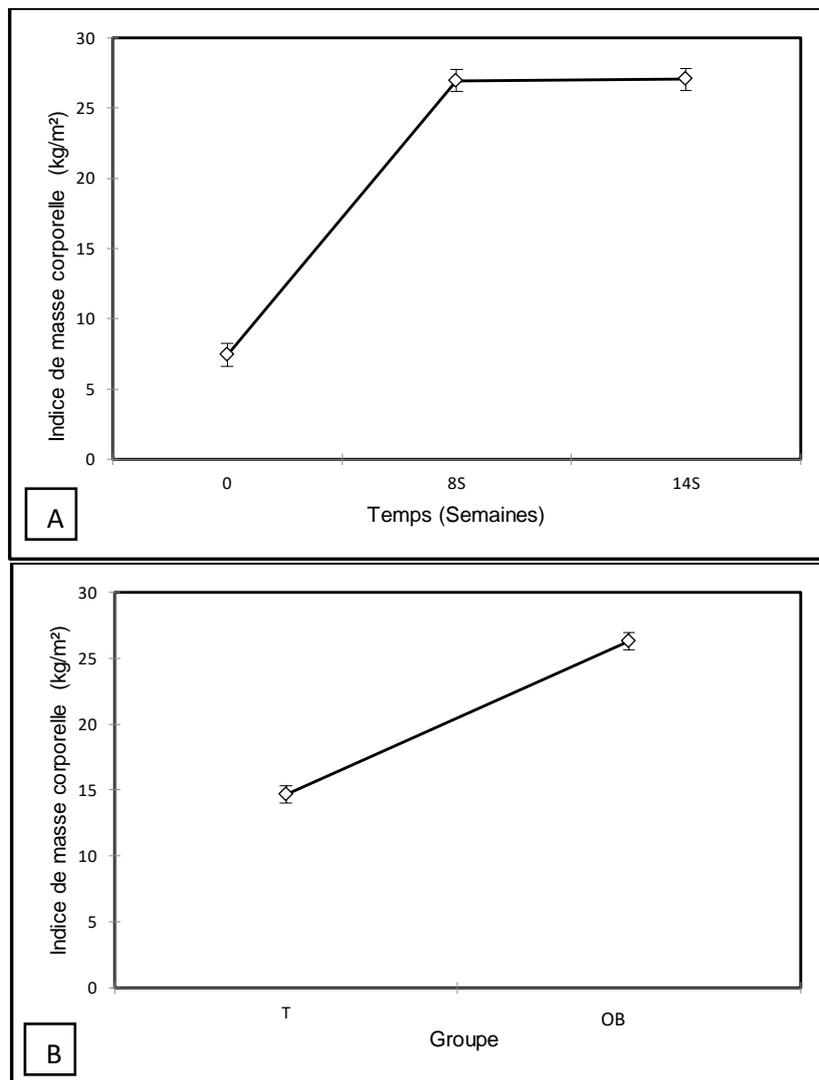


Figure 54 : Variation du rapport circonférence abdominale / longueur dans l'interaction
Groupe \times Temps

- **L'indice de masse corporelle (IMC)**

Les résultats de l'indice de masse corporelle (IMC) des groupes OB et T montrent une augmentation très significative dans le temps (7.43 Kg/m² à **J0** vs 26.95 Kg/m² à **8 semaines** vs 27.04 Kg/m² à **14 semaines**) ($p < 0.001$) et une différence très significative chez le groupe OB par rapport au groupe T (26.28 Kg/m² vs 14.67 Kg/m²) ($p < 0.001$). De même, une différence significative a été observée entre les mâles (19.70 Kg/m²) et les femelles (21.25 Kg/m²) ($p < 0.001$) (Figure 55, A, B, C) (Tableau 12).



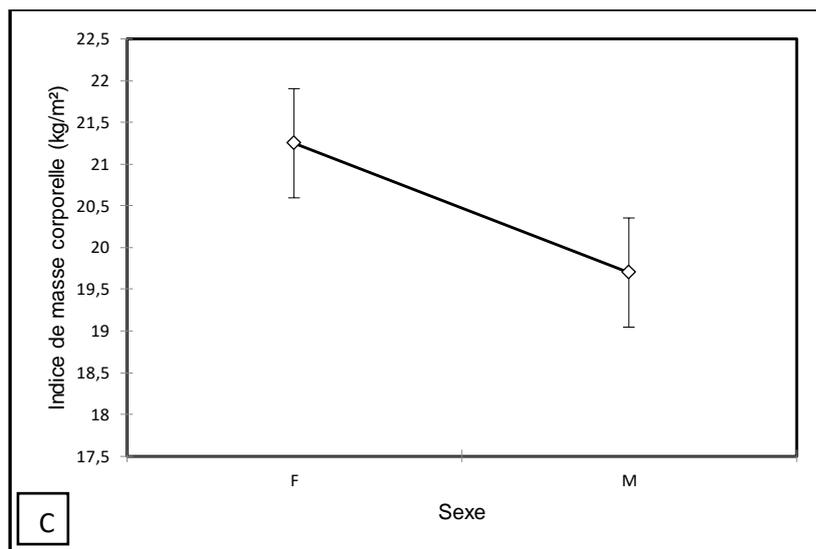


Figure 55 : Variation de l'IMC (Kg/m^2)
Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'interaction Groupe \times Temps indiquent une augmentation de l'IMC chez les lapins du groupe OB par rapport au groupe T à la 8^{ème} et à la 14^{ème} semaine, mais reste non significative ($(12.07 \pm 0.45 \text{ Kg}/\text{m}^2)$ T vs $(12.79 \pm 2.10 \text{ Kg}/\text{m}^2)$ OB à **J0**; $(21.15 \pm 2.15 \text{ Kg}/\text{m}^2)$ T vs $(32.76 \pm 3.51 \text{ Kg}/\text{m}^2)$ OB à la **8^{ème} semaine**; $(20.79 \pm 3.47 \text{ Kg}/\text{m}^2)$ T vs $(33.30 \pm 3.32 \text{ Kg}/\text{m}^2)$ OB à la **14^{ème} semaine**) ($p > 0.05$) (Figure 56).

Cependant, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions Sexe \times temps, Sexe \times Groupe, Groupe \times Sexe \times Temps ($p > 0.05$) (Tableau 12).

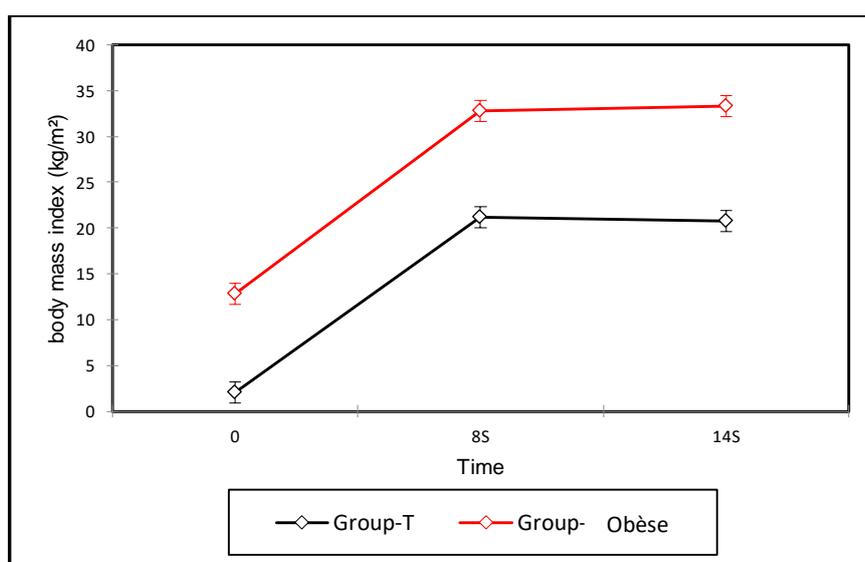
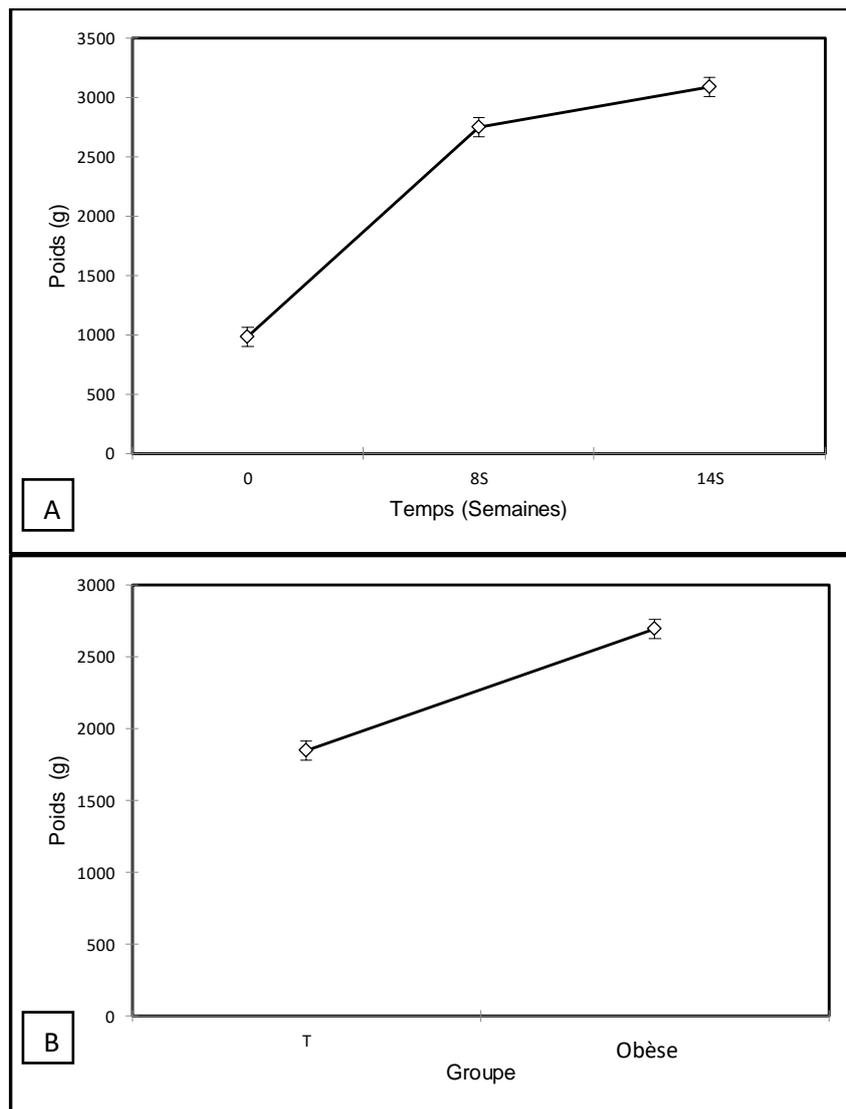


Figure 56 : Variation de l'IMC dans l'interaction Groupe \times Temps (Kg/m^2)

- Poids

Les résultats de la mesure du poids montrent une augmentation significative dans le temps pour le groupe OB et le groupe T (978.72g à **J0** vs 2750g à **8 semaines** vs 3090g à **14 semaines**) ($p < 0.001$). Une augmentation significative du poids a été enregistrée chez le groupe OB (2696g) par rapport au groupe T (1849 g) ($p < 0.001$). Aussi, une différence très significative a été observée entre le poids des femelles (2360g) et des mâles (2186g) ($p < 0.001$) (Figure 57, A, B, C) (Tableau 12).



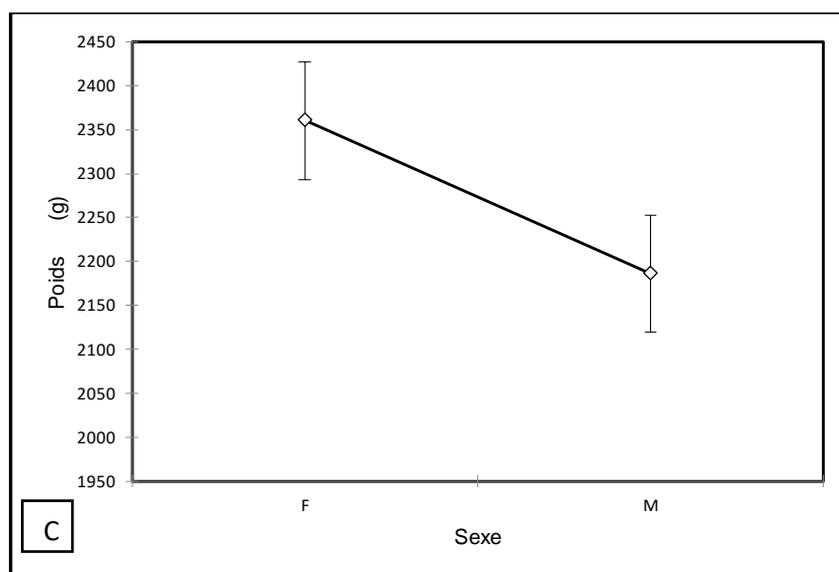


Figure 57 : Variation du poids (g)
Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Le suivi hebdomadaire du poids corporel pendant 14 semaines des deux groupes de lapins, nous a permis d'évaluer d'une manière précise la prise de poids au cours de cette période d'induction. Ainsi, une prise de poids progressive et significative a été enregistrée au sein des deux groupes (OB et T) ($p < 0.001$) (Tableau 12).

Cependant, les lapins du groupe OB ont montré une plus forte augmentation du poids corporel par rapport aux lapins du groupe T à la **8^{ème} semaine** (3310 ± 280 g vs 2191 ± 258 g). A l'issue des **14 semaines** de l'essai, cette augmentation reste significative et atteint 3804 ± 34 g pour le groupe OB et 2375 ± 401 g pour le groupe T. A **J0**, le poids était de 982.7 ± 190.25 g pour le groupe T et de 974 ± 141 g pour le groupe OB. (Figure 58, A, B).

D'autre part, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions **Sexe**× **Groupe**, **Groupe**× **Sexe**× **Temps** ($p > 0.05$) (Tableau 12).

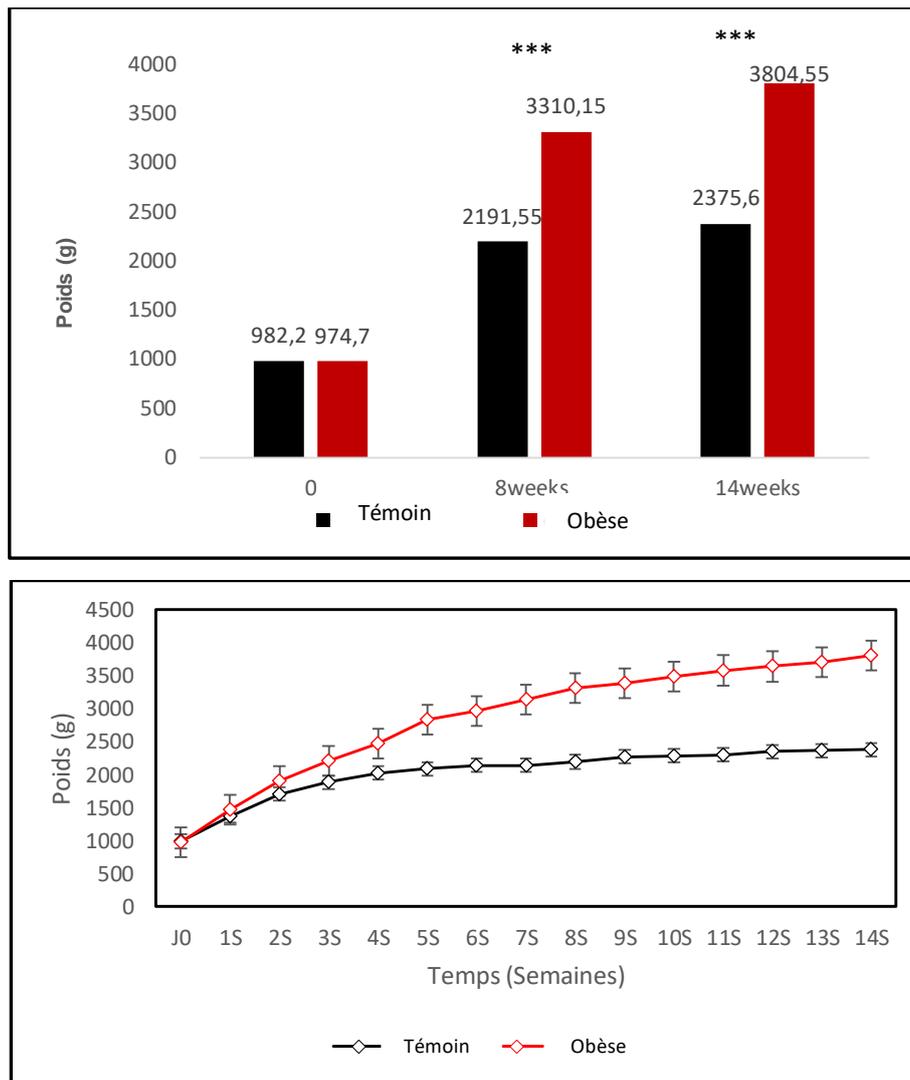


Figure 58 : Variation du poids dans l'interaction Groupe x Temps (Kg/m²)

Donc, l'analyse des paramètres biochimiques et morphométriques à J0, à la 8^{ème} et à la 14^{ème} semaine après l'induction de l'obésité chez les lapins a permis de mettre en évidence des différences significatives. En effet, les résultats de cette première expérimentation ont démontré que le régime « Cafétéria » induit pendant 14 semaines a provoqué une augmentation significative de la glycémie à jeun et de l'OGTT ($p < 0.001$), ainsi qu'une altération du profil lipidique révélée par une augmentation significative des triglycérides, du cholestérol et du LDL ($p < 0.001$) et une diminution significative du taux du HDL ($p < 0.001$). En outre, aucune différence significative n'a été observée pour l'ASAT et l'ALAT. Aussi, des augmentations significatives du poids (3804 ± 345 g), de la circonférence abdominale ($47,1 \pm 0,96$ cm), de la longueur, de la taille et de l'IMC ($33,29 \pm 3,15$ Kg/M²) ont été observées ce qui a pour conséquences l'installation d'un état de pré-obésité. Cependant, aucune différence significative n'a été notée pour la longueur et la hauteur ($p > 0.05$). À l'inverse des paramètres biochimiques, des différences significatives ont été notées chez les femelles pour l'IMC ($p < 0.01$) et le poids ($p < 0.001$). De même, des interactions du groupe et du temps ont été constatées pour la circonférence abdominale ($p < 0.001$), le rapport circonférence abdominale / longueur ($p < 0.01$) et dans le sexe pour le poids ($p < 0.001$).

D'autre part, l'augmentation significative de la glycémie à jeun, de l'OGTT, des triglycérides, du cholestérol et du LDL ainsi que la diminution significative du HDL ont permis de déterminer un syndrome métabolique.

I.1.2. Discussion

I.1.2.1 Les paramètres biochimiques

- **Glycémie à jeun et OGTT**

Les résultats obtenus montrent une légère augmentation de la glycémie à jeun à la 8^{ème} semaine, suivie par une hyperglycémie à la 14^{ème} semaine chez les lapins obèses ($P < 0.001$). Ce résultat est conforme aux résultats de Arias-Mutis et al. (2017) qui ont constaté une hyperglycémie lorsque les lapins néo-zélandais ont été soumis à un régime riche en graisses pendant 28 semaines. Cependant, les valeurs obtenues dans la présente étude sont supérieures à celles rapportées par Yin et al. (2002a), qui ont inclus 37% de saccharose dans le régime alimentaire des lapins néo-zélandais pendant une longue période de 5 mois (1.25 ± 0.6 g/L). De plus, une augmentation significative a été observée par Carroll et al. (1996) chez des lapins néo-zélandais obèses ayant reçu un régime riche en graisses pendant 12 semaines. En outre, les résultats de l'étude de Sampey et al. (2011), qui ont comparé plusieurs régimes (standard, cafétéria, riche en graisse et pauvre en graisse) chez les rats Wistar, ont démontré que la glycémie n'était pas significative après 7 semaines de régime, chez tous les rats quel que soit le régime. Par contre, après une prolongation des régimes, une hyperglycémie est devenue évidente et significative pour les rats nourris avec le régime « Cafétéria », contrairement aux autres régimes.

Selon d'autres études antérieures, il n'y a pas de différence significative de glycémie à jeun après l'administration de régimes riches en graisses et en saccharose chez les lapins blancs japonais (Zhao et al., 2008) et les lapins mâles de type hyperlipidémique héréditaire Watanabe (WHHL) (Ning et al., 2015).

D'autre part, des défauts de régulation de la glycémie ont été observés comme le montrent les résultats de l'OGTT. En effet, l'augmentation de la glycémie à jeun après 180 min pour le groupe obèse, reflète l'incapacité du corps du lapin à retrouver des taux de glucose normaux. Les mécanismes précis d'action sous-jacente à ces anomalies ne sont pas complètement compris (Zhao et al., 2008). En effet, des études antérieures ont montré que le tissu adipeux viscéral chez les animaux obèses et les humains peut provoquer un afflux accru d'acides gras dans la veine porte, dans le foie, en raison d'un régime riche en graisses, ce qui peut provenir d'un état de résistance à l'insuline (Eckel et al., 2005; Hotamisligil et al., 1993). Ainsi, cette dernière est caractérisée par une incapacité des cellules et des tissus à répondre de manière appropriée à l'insuline en présence d'une concentration normale d'insuline ou en tant que réponse normale à l'hyperinsulinisme (Boden & Shulman, 2002). Par ailleurs, d'autres

études ont rapporté que les adipocytes des lapins obèses sont plus gros que ceux des lapins normaux (Kitajima et al., 2004), ce qui réduit leur capacité à absorber et à oxyder le glucose par rapport aux petits adipocytes en présence d'insuline (Olefsky, 1976). Ces résultats pourraient expliquer l'hyperglycémie observée chez les lapins obèses dans la présente étude. En outre, une étude réalisée par Saisho (2014) a démontré qu'une période d'environ 100 jours sous un régime «Cafétéria» est capable de développer un état de pré-diabète suivi d'une modification de la glycémie à jeun et d'une intolérance au glucose. Certes, même si les lapins n'ont pas développé de diabète de type 2, le modèle pourrait être utile pour étudier la condition qui précède la manifestation clinique de la pathologie, permettant l'identification des marqueurs précliniques, nécessaires à la détection des patients à risque (Abbas & Djermoun, 2015).

D'autres hypothèses suggèrent que la modification de la composition des microbiotes des obèses par rapport aux maigres provoque le diabète et la résistance à l'insuline. Elli et al. (2010) ont constaté que les individus obèses avaient une concentration réduite de bactéries productrices de butyrate par rapport aux individus maigres. Comme expliqué par Tremaroli and Bäckhed (2012), le butyrate est produit par le microbiote lors du processus de fermentation de polysaccharides non digestibles et fonctionne comme une source d'énergie importante pour les cellules épithéliales intestinales (Roediger, 1980).

De même, Fleming et al. (1991) ont prouvé que le butyrate influence le métabolisme, car il a un effet suppresseur sur l'oxydation du glucose dans les cellules intestinales du rat. Cela implique que le butyrate a une influence sur la quantité de glucose qui est métabolisée en énergie et la quantité d'énergie qui est transformée en graisses. De plus, Mehta et al. (2010) ont rapporté que le microbiote des personnes obèses induisait des niveaux élevés de lipopolysaccharides (LPS). Aussi, Cani, Amar, et al. (2007) ont décrit le LPS bactérien comme un facteur déclenchant dans l'apparition de l'obésité, de la résistance à l'insuline et du diabète.

- **Profil lipidique**

L'obésité causée par le régime «Cafétéria» a conduit à une dyslipidémie qui est apparue dès la 8^{ème} semaine et s'est maintenue à la 14^{ème} semaine. Ainsi, les modifications du profil lipidique ont été caractérisées par une augmentation des triglycérides, du cholestérol total, du LDL et une diminution du HDL des lapins obèses par rapport aux témoins ($P < 0.001$). Ces résultats sont en accord avec les résultats de Arias-Mutis et al. (2017) qui ont observé que les taux de triglycérides et de cholestérol sont plus élevés chez les lapins obèses par rapport témoins soumis à un régime standard. Des effets similaires concernant les taux

de cholestérol sanguin chez les rats nourris à haute teneur en graisses et au régime « Cafétéria » ont également été observés dans d'autres études (Sugatani et al., 2008; Zeeni et al., 2013). Ainsi, l'hyperlipidémie observée lorsque les lapins ont été nourris avec le régime « Cafétéria » peut s'expliquer à la fois par la forte teneur en matières grasses du régime et par sa teneur calorique libérée par les graisses (Lozano et al., 2019). Parmi toutes les macromolécules, la graisse est un ester généralement appelé triglycérides composé de trois chaînes d'acides gras et de glycérol qui sont librement mobilisées dans la circulation sanguine. Les acides gras sont également les principaux substrats pour la production de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et de lipoprotéines de basse densité (LDL) dans le foie (Nielsen & Karpe, 2012). Ces changements dans la composition des lipoprotéines sont bien connus pour être liés à une augmentation de l'activité de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase hépatique, une enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol. Ainsi, la plupart des acides gras libres sont synthétisés dans le foie et le tissu adipeux pour former de nouveaux triglycérides ou une nouvelle réserve de graisses, ce processus métabolique est appelé lipogénèse (Wolfe et al., 1990).

De plus, Mekkes et al. (2014) suggèrent que la composition du microbiote a un impact sur le stockage des graisses, qui par conséquent influence le développement de l'obésité. Le microbiote des obèses semble augmenter la fermentation des polysaccharides en mono- et disaccharides et acide gras à courte chaîne (AGCC). Assurément, les quantités accrues d'AGCC chez les personnes obèses absorbées par l'intestin, entraînent une lipogénèse dans le foie, ce qui influe le poids corporel.

- **Protéines totales**

Une augmentation des protéines totales a été révélée chez les lapins obèses à partir de la 8^{ème} jusqu' à la 14^{ème} semaine ($P < 0.001$). L' augmentation obtenue dans cette étude pourrait être attribuée à une augmentation des globulines, qui se sont récemment révélés liés au développement du diabète de type 2 (Guo et al., 2016). Par conséquent, ils ont été proposés comme biomarqueurs pour le développement de la fibrose hépatique chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (Sahebkar et al., 2018). Les résultats observés dans cette étude sont similaires aux résultats rapportés dans l'étude de Arias-Mutis et al. (2017) qui ont induit l'obésité chez des lapins néo-zélandais en utilisant un régime riche en graisses et en saccharose. Par ailleurs, une augmentation du taux de protéines totales est due à la croissance des lapins. Ainsi un taux élevé a été constaté chez les adultes comparés aux jeunes (Olayemi & Nottidge, 2007).

- **Créatinine et albumine**

Une augmentation des taux de l'albumine et de la créatinine à la 8^{ème} et à la 14^{ème} semaine pour tous les lapins a été enregistrée dans cette étude. Cette augmentation pourrait être due à l'âge. En effet Ewuola and Egbunike (2008) et Adu et al. (2009) ont étudié l'effet de l'âge et du sexe sur le profil biochimique des lapins et rapportent que les animaux jeunes avaient affiché des valeurs basses par rapport aux animaux adultes quelques jours après le début de l'expérimentation. Les résultats obtenus dans cette étude confirment ceux rapportés par Olayemi and Nottidge (2007), qui ont enregistré une augmentation du taux de la créatinine et de l'albumine après une comparaison du profil biochimique entre des lapins néo-zélandais, âgés de 4 à 8 semaines et des lapins âgés de 52 à 80 semaines. Les résultats obtenus dans notre étude pourraient être expliqués par une augmentation de la masse musculaire avec l'âge, car la créatinine est une substance issue de la dégradation de la créatine au niveau des cellules musculaires (Morizot, 2014). Par ailleurs, d'autres études ont suggéré qu'aucune relation significative pourrait exister entre le poids et le rapport poids / créatinémie (Elamin, 2013).

- **Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT)**

Des résultats non significatifs des taux de l'ASAT et de l'ALAT ont été observés dans notre étude ($P > 0.05$). Ces résultats pourraient être liés à la courte durée de l'administration du régime « Cafétéria » pendant 14 semaines. Selon Zhao et al. (2008), les niveaux d'activité de l'ALAT, de l'ASAT et le rapport ASAT / ALAT sérique sont couramment utilisés spécifiquement pour identifier les atteintes hépatiques chez les animaux domestiques et pour détecter les obstructions biliaires (lésions hépatiques légères et progressives).

Ainsi, la non-modification de ces paramètres sanguins entre les deux groupes pendant les 14 semaines de l'expérimentation, pourrait s'expliquer par une absence d'une atteinte hépatique. Cependant, Arias-Mutis et al. (2017) ont enregistré une augmentation significative du rapport ASAT et ASAT / ALAT, mais après une période plus longue de 28 semaines d'induction avec une alimentation riche en graisses et en saccharose.

- **Phosphatase alcaline**

Notre étude a révélé une diminution significative dans le temps du taux de la phosphatase alcaline ($P < 0.001$). Aucune différence significative aussi bien entre les lapins obèses et les lapins témoins qu'entre les femelles et les mâles n'a été enregistrée dans cette étude. Nos résultats sont en accord avec ceux de Elamin (2013) qui n'ont rapporté aucun effet du sexe sur le taux la phosphatase alcaline.

La phosphatase alcaline est connue pour avoir une activité dans le cartilage subissant une ossification endochondrale (Ali et al., 1970; Takagi & Toda, 1979). Cette enzyme joue également un rôle central dans le processus de minéralisation des tissus durs (Ohta et al., 1983; Thyberg & Friberg, 1972), ce qui explique ainsi les niveaux plus élevés observés dans notre étude chez les jeunes lapins se trouvant en pleine croissance au début de l'expérimentation (7 semaines), comparés aux adultes à la fin de la première expérimentation (4 mois et demi).

I.1.2.2. Les paramètres morphométriques

L'induction de l'obésité dans la présente étude a été caractérisée par une augmentation du poids corporel des lapins nourris avec le régime « Cafétéria » par rapport aux lapins témoins nourris avec un régime standard. En effet, une augmentation respective de 58 et 61 % du poids corporel et de l'IMC a été observée à la 14^{ème} semaine montrant que les lapins étaient en obésité modérée et n'atteignant pas un degré d'obésité sévère. Des résultats similaires ont été observés par Carroll et al. (1996), avec une augmentation d'environ 45% du poids corporel chez les jeunes lapins mâles nourris avec un régime riche en graisses, tandis que Arias-Mutis et al. (2017) ont constaté une augmentation plus faible de 24% et 22% respectivement du poids corporel et de l'IMC chez les lapins adultes néo-zélandais. D'autres données ont indiqué qu'une alimentation riche en graisses induite pendant près de deux mois pourrait entraîner une augmentation de la prise alimentaire, du poids corporel et de l'accumulation des lipides dans le tissu adipeux (Milagro et al., 2006). En revanche, Brunner et al. (2012) n'ont pas observé une différence significative du poids des lapins nourris avec une alimentation riche en graisses.

Notre étude a également révélé une augmentation significative de la circonférence abdominale et du rapport circonférence abdominale / longueur. Selon Hariri et al. (2010), la composition en acides gras des aliments peut jouer un rôle dans la régulation du poids corporel. Des études chez l'animal et l'homme ont montré que les acides gras polyinsaturés sont plus facilement utilisés comme combustibles, tandis que les acides gras saturés sont plus susceptibles de s'accumuler dans les tissus adipeux. Par conséquent, le gain de poids corporel peut s'expliquer en partie par l'augmentation de la masse graisseuse abdominale (Arias-Mutis et al., 2017). De même, les différences significatives détectées chez les femelles pour l'IMC et le poids peuvent être liées à une prédominance de l'obésité chez ces dernières par rapport aux mâles. En effet, les œstrogènes chez les femmes facilitent le stockage des graisses (Audet et al., 2016).

D'autres études suggèrent que le microbiote joue un rôle dans le processus de régulation énergétique (Vrieze et al., 2010). En effet, dans une étude préclinique, Ley et al. (2005) ont démontré que le rôle du microbiote dans le processus de régulation énergétique concernait l'extraction d'énergie à partir des nutriments. Dans ce processus, le microbiote intestinal est impliqué dans la dégradation des polysaccharides non digestibles en mono- et di-saccharides (Sonnenburg et al., 2005). Aussi, le microbiote est capable de convertir l'amidon non digestible en énergie pour l'hôte (Hooper et al., 2002). Ceci suggère que la quantité d'énergie qu'un individu peut extraire de son alimentation dépend de la composition de son microbiote. Cela pourrait démontrer que la composition des microbes dans l'intestin des individus obèses est plus efficace dans la conversion des nutriments en énergie que dans la composition des microbes dans l'intestin des individus maigres (Mekkes et al., 2014).

I.1.2.3. L'induction de l'obésité et du syndrome métabolique

Dans cette première expérimentation, l'utilisation du régime « Cafétéria » pendant 14 semaines a induit une obésité modérée et par conséquent à un syndrome métabolique, comme en témoigne la présence de quatre paramètres sur cinq testés, constitués par une obésité abdominale, une dyslipidémie avec une diminution du HDL, une augmentation du cholestérol total, des triglycérides et du LDL et une intolérance au glucose et un état pré-diabétique. Les résultats obtenus dans notre étude sont similaires aux critères qui ont été établis chez l'homme pour le diagnostic du syndrome métabolique (Alberti et al., 2009). La stéatose hépatique n'est pas incluse dans les critères de diagnostic du MetS, mais suit souvent les résultats des anomalies métaboliques. D'autres résultats rapportés par Gomez-Smith et al. (2016) ont démontré que le MetS était développé lors d'une hyper-triglycéridémie, d'une diminution du HDL et d'une intolérance au glucose chez les rats mâles nourris au régime cafétéria pendant une période de 3 mois.

De plus, des études chez le rat ont montré qu'un taux élevé de sucre (saccharose) de 64%, dans l'alimentation n'entraîne pas de différence de poids même jusqu'à une période de 80 jours après le début du régime (Soria et al., 2002). Une autre étude réalisée par Romestaing et al. (2007b) a montré que l'utilisation de régimes riches en huile ou en beurre de coco n'induit pas d'obésité mais induit une augmentation de la masse adipeuse après 14 semaines.

D'autre part, de nombreuses études ont rapporté l'influence de l'alimentation sur le niveau des phylums spécifiques et des changements dans le rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* ont été signalés à la fois chez les humains et les rongeurs obèses. De même, il a été suggéré que l'augmentation de l'abondance de *Firmicutes* dans le microbiote intestinal des patients obèses

augmente la capacité de récolter l'énergie de l'alimentation, favorisant ainsi une absorption plus efficace des calories et une prise de poids ultérieure (Turnbaugh et al., 2006). En outre, une plus grande proportion de *Firmicutes* à *Bacteroidetes* a été décrite chez des souris obèses génétiquement ou induites par l'alimentation (Bishop-Gilyard et al., 2011; de La Serre et al., 2010; Kmet' & Piatnicová, 2010)

Conclusion

Ainsi, les résultats de notre étude démontrent que le régime «Cafétéria» riche en graisses et en calories administré pendant 14 semaines aux lapins est un modèle idéal pour provoquer l'obésité, l'altération des paramètres biochimiques et la modification des paramètres morphométriques.

II.1. Expérimentation 2

II.1.1. Résultats

II.1.1.1 Paramètres biochimiques

Les résultats des analyses biochimiques chez les lapins après supplémentation en *Bifidobacterium animalis subsp* BB-12 et en *lactobacillus plantarum 299v* sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Les paramètres biochimiques des lapins lors de l'expérimentation

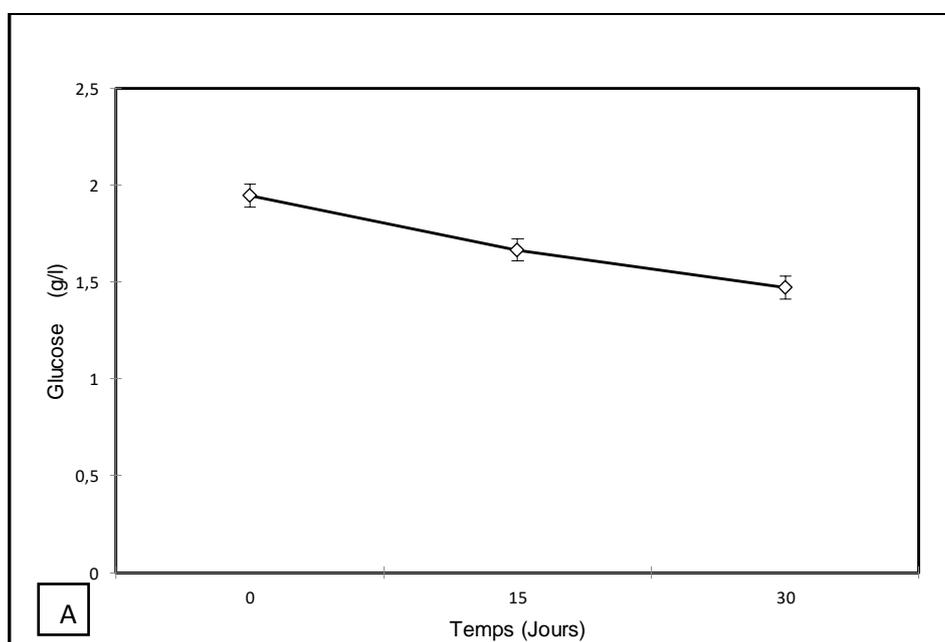
Paramètres ¹		TO			OB			OL			Grps ²	Tps	Sexe	Effets ³			
		0	15	30	0	15	30	0	15	30				SxT	GxT	SxG	GxTxS
GLU(g/l)	M	1.83 ^{abc}	1.72 ^{abcd}	1.58 ^{cde}	2.01 ^{ab}	1.59 ^{cde}	1.30 ^e	1.94 ^{abc}	1.73 ^{abcd}	1.42 ^{de}	*	***	ns	ns	**	ns	ns
	F	1.95 ^{abc}	1.72 ^{abcd}	1.72 ^{abcd}	1.91 ^{abc}	1.59 ^{cde}	1.38 ^{de}	2.04 ^a	1.64 ^{bcde}	1.43 ^{de}							
CT (g/l)	M	2.02 ^{abcd}	1.85 ^{bcd}	1.76 ^{bcd}	2.46 ^{abc}	1.86 ^{bcd}	1.47 ^d	2.83 ^a	1.89 ^{abc}	1.51 ^d	**	***	ns	ns	ns	***	ns
	F	2.89 ^a	2.45 ^{abc}	2.43 ^{abc}	2.57 ^{ab}	1.77 ^{bcd}	1.59 ^{cd}	2.02 ^{abcd}	1.80 ^{bcd}	1.57 ^{cd}							
HDL (g/l)	M	0.15 ^b	0.21 ^{ab}	0.22 ^{ab}	0.21 ^{ab}	0.19 ^{ab}	0.24 ^{ab}	0.17 ^{ab}	0.23 ^{ab}	0.27 ^a	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns
	F	0.20 ^{ab}	0.18 ^{ab}	0.17 ^{ab}	0.17 ^{ab}	0.17 ^{ab}	0.21 ^{ab}	0.19 ^{ab}	0.21 ^{ab}	0.20 ^{ab}							
LDL (g/l)	M	1.44 ^{abc}	1.37 ^{abcd}	1.20 ^{abcd}	1.55 ^a	0.93 ^{abcd}	0.82 ^{cd}	1.44 ^{abc}	0.98 ^{abcd}	0.94 ^{abcd}	**	***	ns	ns	*	ns	ns
	F	1.42 ^{abcd}	1.25 ^{abcd}	1.21 ^{abcd}	1.50 ^{ab}	1.00 ^{abcd}	0.92 ^{abcd}	1.46 ^{abc}	0.84 ^{bcd}	0.76 ^d							
TG (g/l)	M	3.75 ^a	2.94 ^a	2.73 ^a	2.85 ^a	2.93 ^a	2.57 ^a	3.53 ^a	2.30 ^a	2.04 ^a	ns	**	ns	ns	ns	ns	ns
	F	3.08 ^a	2.67 ^a	2.83 ^a	2.83 ^a	2.43 ^a	2.03 ^a	2.83 ^a	2.70 ^a	2.22 ^a							
CREA (mg/l)	M	13.13 ^a	12.78 ^a	12.77 ^a	12.64 ^a	12.69 ^a	12.60 ^a	13.69 ^a	13.65 ^a	13.65 ^a	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns
	F	13.00 ^a	12.97 ^a	12.91 ^a	12.85 ^a	12.76 ^a	12.47 ^a	12.18 ^a	12.18 ^a	12.09 ^a							
PT (g/l)	M	79.51 ^a	65.33 ^a	64.33 ^a	78.40 ^a	68.67 ^a	68.01 ^a	66.33 ^a	67.00 ^a	68.76 ^a	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns
	F	68.13 ^a	88.43 ^a	88.60 ^a	84.37 ^a	82.40 ^a	66.21 ^a	89.33 ^a	81.33 ^a	69.48 ^a							
ALB (g/l)	M	47.36 ^a	42.05 ^a	42.05 ^a	44.06 ^a	43.17 ^a	43.00 ^a	38.67 ^a	38.73 ^a	38.75 ^a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	F	41.18 ^a	42.23 ^a	42.23 ^a	36.24 ^a	40.60 ^a	39.07 ^a	46.16 ^a	45.40 ^a	45.40 ^a							
ASAT (UI/l)	M	61.90 ^a	53.33 ^a	51.14 ^a	48.75 ^a	49.93 ^a	49.13 ^a	47.53 ^a	46.67 ^a	47.90 ^a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	F	47.10 ^a	55.33 ^a	54.00 ^a	59.13 ^a	57.83	55.40 ^a	62.73 ^a	61.30 ^a	49.83 ^a							
ALAT (UI/l)	M	47.59 ^a	46.25 ^a	47.50 ^a	52.30 ^a	42.74 ^a	41.36 ^a	45.41 ^a	42.58 ^a	42.58 ^a	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns
	F	45.13 ^a	48.62 ^a	47.23 ^a	47.53 ^a	51.48 ^a	52.80 ^a	49.02 ^a	50.10 ^a	50.10 ^a							
ASAT/ALAT	M	1.32 ^a	1.19 ^a	1.08 ^a	1.00 ^a	1.18 ^a	1.20 ^a	1.09 ^a	1.11 ^a	1.13 ^a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	F	1.06 ^a	1.14 ^a	1.17 ^a	1.23 ^a	1.15 ^a	1.06 ^a	1.26 ^a	1.25 ^a	1.01 ^a							
PA (UI/l)	M	102.25 ^a	104.00 ^a	103.00 ^a	107.5 ^a	100.67 ^a	99.00 ^a	99.67 ^a	100.33 ^a	101.33 ^a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	F	102.00 ^a	105.00 ^a	105.00 ^a	104.0 ^a	104.33 ^a	105.67 ^a	108.0 ^a	106.67 ^a	104.67 ^a							

¹ Abréviations: Grps : Groupes ; Tps : temps, GLU: glucose , CT: Cholesterol total , HDL: Lipoprotéine de haute densité , LDL: Lipoprotéine de basse densité TG : Triglycérides, CREA: Créatinine, PT: Protéine totale ALAT :Alanine Aminotransferase, ASAT: Aspartate Aminotransferase, PA: Phosphatase alcaline. ²Groupes: TO: témoin obèse; OB: Obèse +*Bifidobacterium animalis subsp* BB-12 ; OL: Obèse+*Lactobacillus plantarum* 299v, ³Significances : ns : non significatifs , * : P<0.05; ** P<0.01; ***: P<0.001. ⁴(a - c) sont significativement différentes (P<0.05)

- **Test de glycémie à jeun**

Les résultats obtenus révèlent une diminution très significative de la glycémie dans le temps (1.95 g/L à **J0** vs 1.66 g/L à **J15** vs 1.47 g/L à **J30**) ($p < 0.001$). La glycémie diminue significativement chez les groupes OL (1.69g/L) et OB (1.63 g/L) par rapport au témoin (1.75g/L) ($p < 0.05$). De plus, une diminution plus importante a été observée pour le groupe OB après administration du probiotique *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12.

Aucune différence significative n'a été observée entre les mâles et les femelles (Figure 59, A, B, C) (Tableau 13).



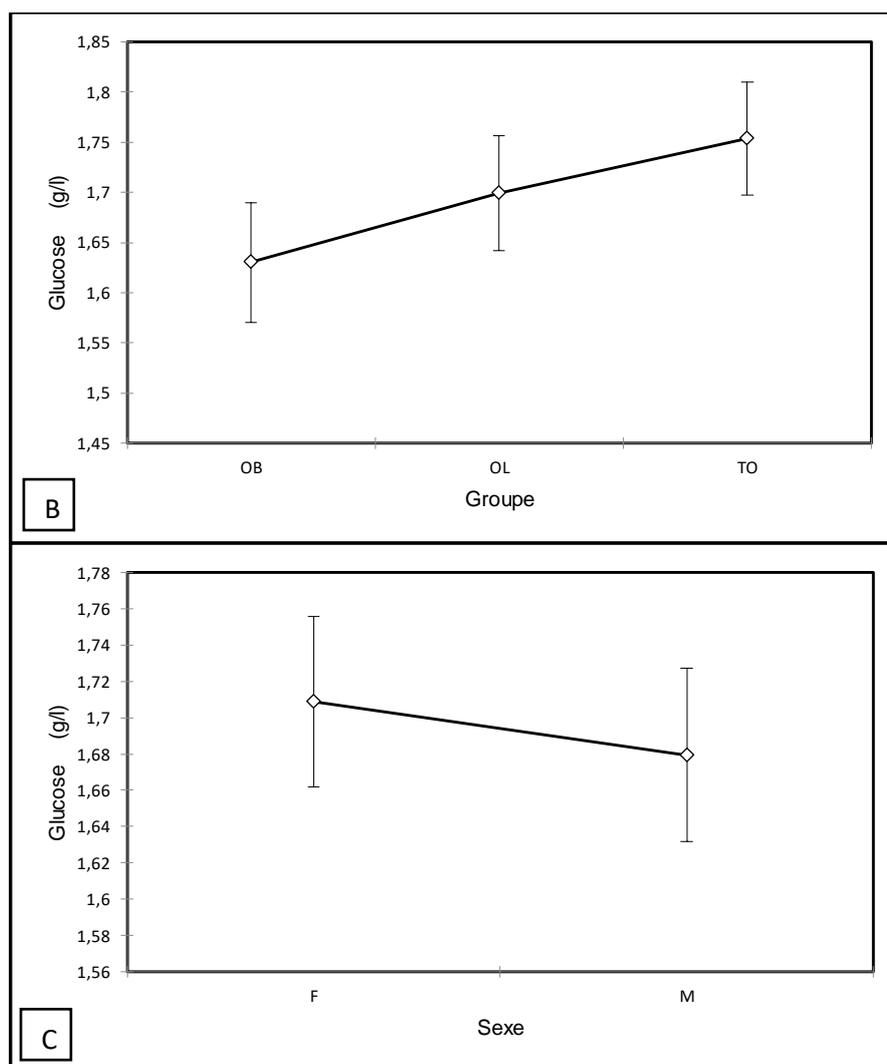


Figure 59 : Variation de la glycémie à jeun (g/L)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

D'autre part, une diminution significative de la glycémie à jeun dans l'interaction Groupe \times Temps a été trouvée de J15 jusqu'à J30 après l'administration des probiotiques ($p < 0.01$). Cette diminution est plus importante pour le groupe OB en particulier à J30 par rapport au groupe TO (1.88 ± 0.13 g/L TO vs 1.99 ± 0.12 g/L OL vs 1.98 ± 0.15 g/L OB à J0, 1.72 ± 0.12 g/L TO vs 1.68 ± 0.12 g/L OL vs 1.59 ± 0.17 g/L OB à J15 et 1.65 ± 0.10 g/L TO vs 1.42 ± 0.10 g/L OL vs 1.34 ± 0.06 g/L OB à J30) comme le montre la figure 60 (A, B).

Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions (Sexe \times temps, Sexe \times Groupe, Groupe \times Sexe \times Temps) ($p > 0.05$) (Tableau 13).

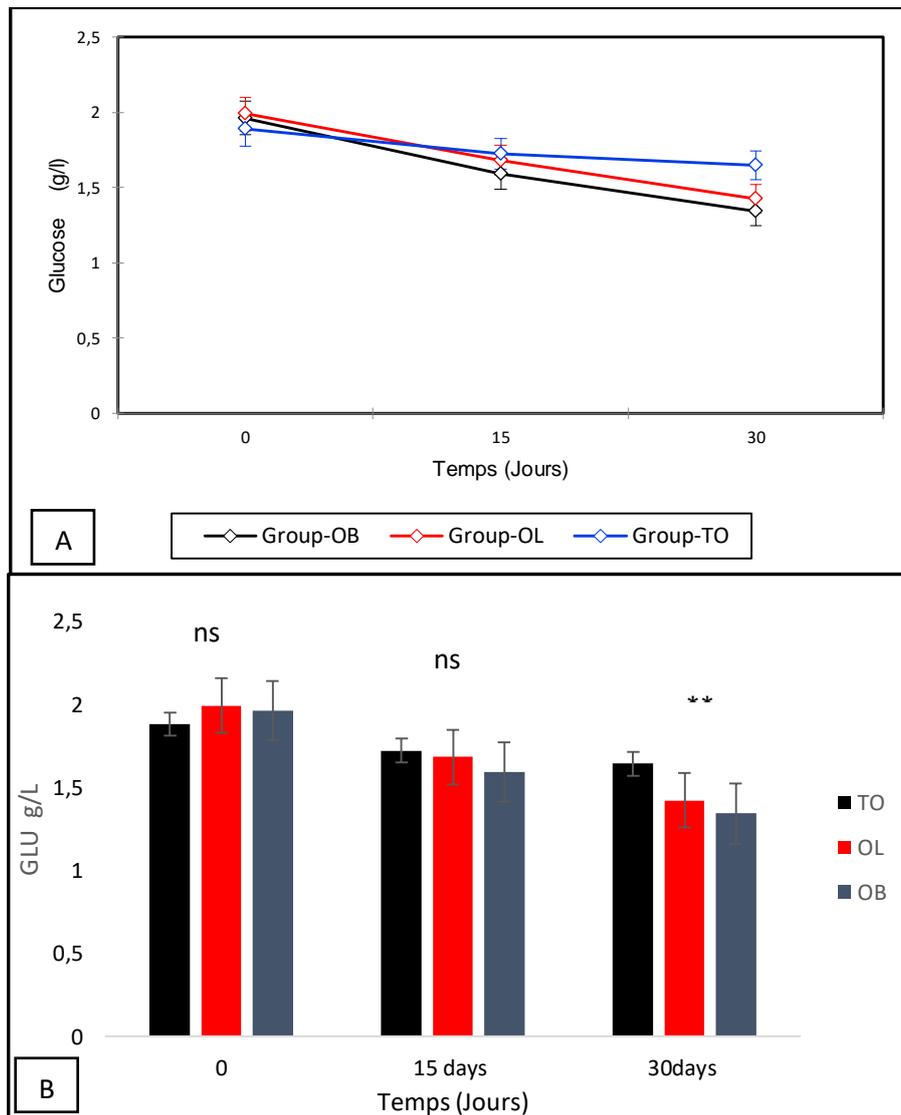


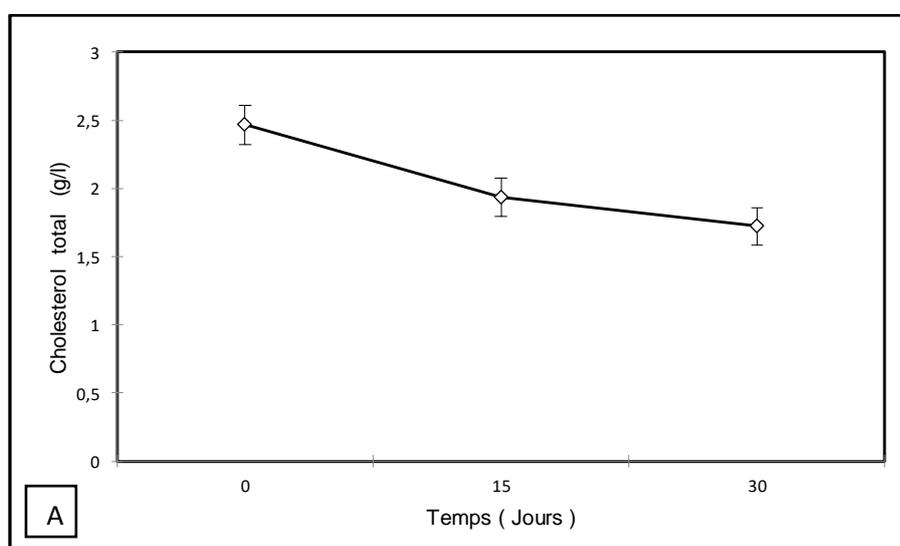
Figure 60 : Variation de la glycémie à jeun dans l'interaction Groupe x Temps (g/L)

- **Profil lipidique**

Les résultats obtenus font ressortir une diminution significative des taux plasmatiques du cholestérol total ($p < 0.001$), du LDL ($p < 0.001$) et des triglycérides ($p < 0.01$) chez les lapins obèses traités avec les probiotiques. En revanche, le taux du HDL a augmenté significativement à partir du 15^{ème} jour d'administration des probiotiques ($p < 0.05$) (Tableau 13). Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes OL et OB et entre les femelles et les mâles ($p > 0.05$) (Tableau 13).

➤ **Cholestérol total (CT)**

Les résultats obtenus révèlent que le taux du cholestérol total plasmatique a diminué d'une manière très significative dans le temps (2.46 g/L à **J0** vs 1.93 g/L à **J15** vs 1.72 g/L à **J30**) ($p < 0.001$). De plus, une diminution significative du taux du cholestérol total du groupe OB (1.93 g/L) et du groupe OL (1.93 g/L) par rapport au groupe TO (2.23 g/L) a été enregistrée ($p < 0.01$). Aucune différence significative n'a été observée entre les mâles et les femelles (Figure 61, A, B, C) (Tableau 13).



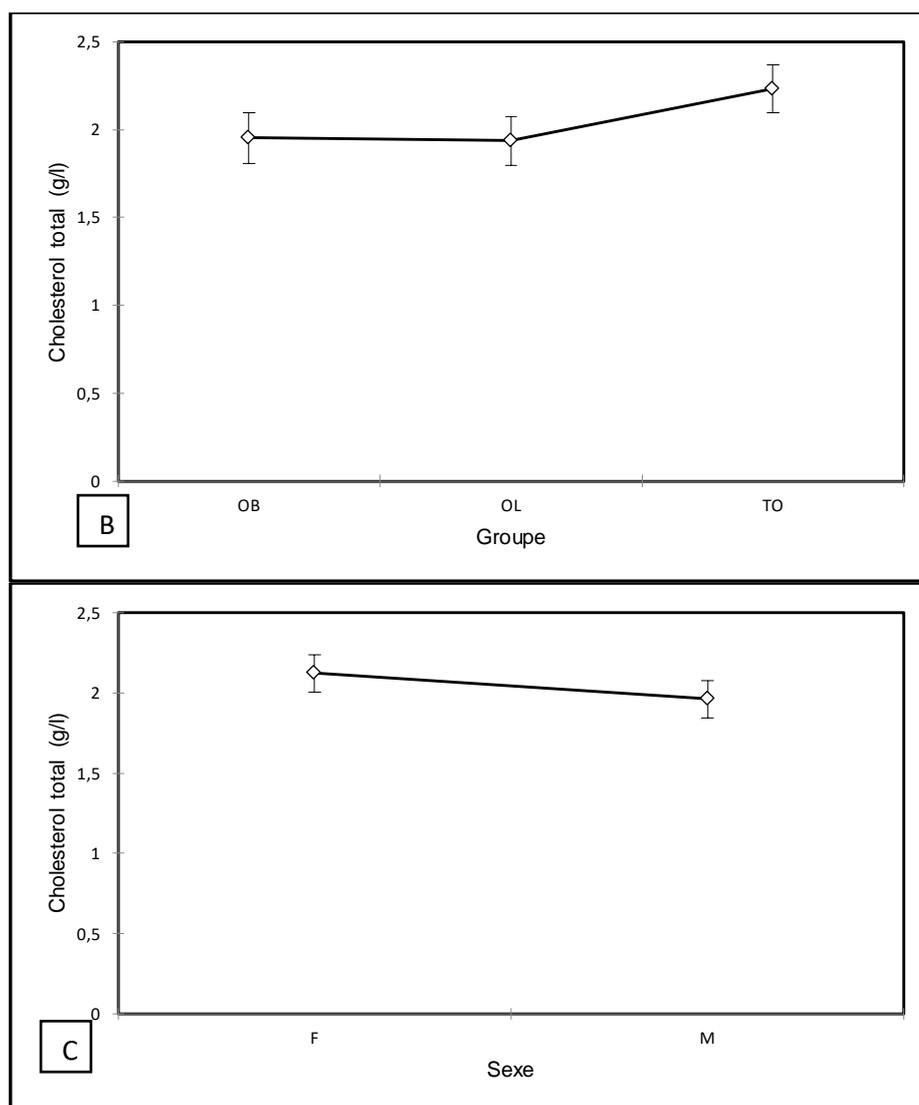


Figure 61 : Variation du cholestérol total (g/L)
A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

La figure 62 fait ressortir une diminution non significative pour l'interaction Groupe \times Temps à J15 et J30 dans les groupes OL et OB comparativement au groupe TO (2.14 ± 0.37 g/L TO vs 1.84 ± 0.20 g/L OL vs 1.81 ± 0.12 g/L OB à **J15** et 2.09 ± 0.40 g/L TO vs 1.54 ± 0.008 g/L OL vs 1.53 ± 0.13 g/L OB à **J30**) ($p > 0.05$). Par contre, une différence significative du taux de cholestérol total dans l'interaction Groupe \times Sexe a été observée entre les mâles et les femelles des trois groupes (pour les femelles : 2.59 g/L TO vs 1.97 g/L OB vs 1.79 g/L OL; pour les mâles : 1.87 g/L TO vs 2.07 g/L OL vs 1.93 g/L OB) ($p < 0.001$) (Figure 63). De plus, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions (Sexe \times temps, Groupe \times Sexe \times Temps) ($p > 0.05$) (Tableau 13).

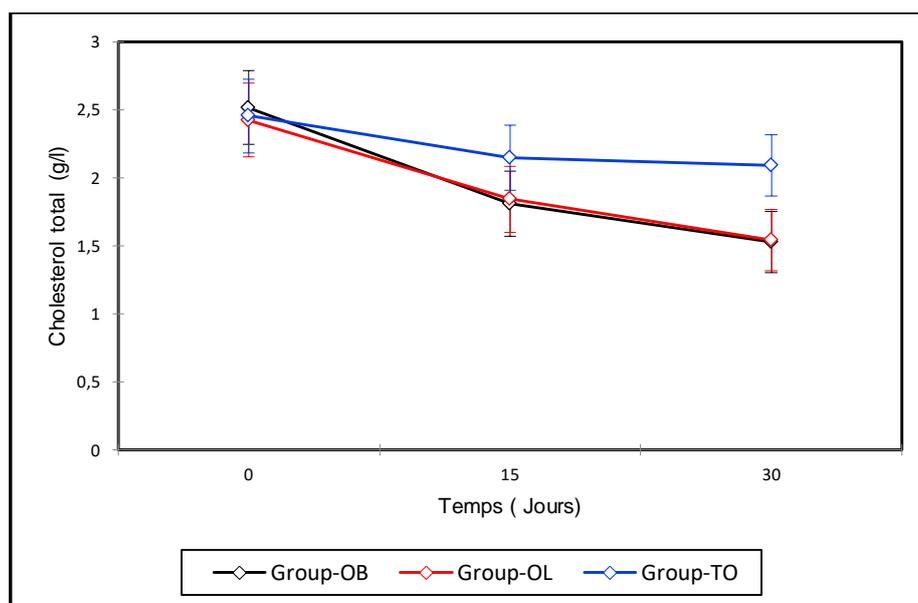


Figure 62 : Variation du cholestérol total dans l'interaction Groupe \times Temps (g/ L)

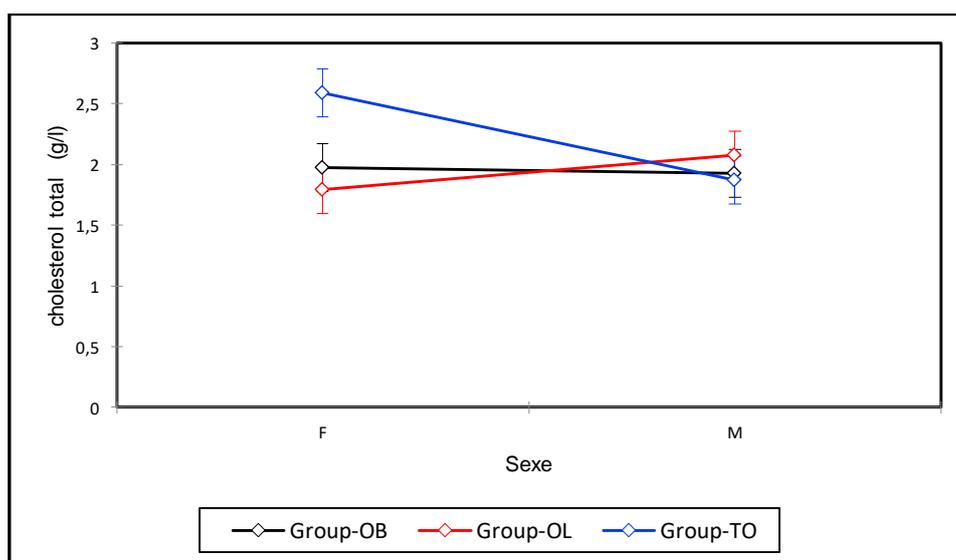


Figure 63 : Variation du cholestérol total dans l'interaction Groupe \times Sexe (g/ L)

➤ Lipoprotéine de haute densité (HDL)

La mesure des concentrations plasmatiques du HDL montre une augmentation significative dans le temps (0.17 g/L à **J0** vs 0.19 g/L à **J15** vs 0.22 g/L à **J30**) ($p < 0.05$). Par ailleurs, il n'y a aucune différence significative ni entre les trois groupes (0.18 g/L TO vs 0.21 g/L OL vs 0.19 g/L OB) ($p > 0.05$) ni entre les mâles et les femelles (Figure 64, A, B, C) (Tableau 13).

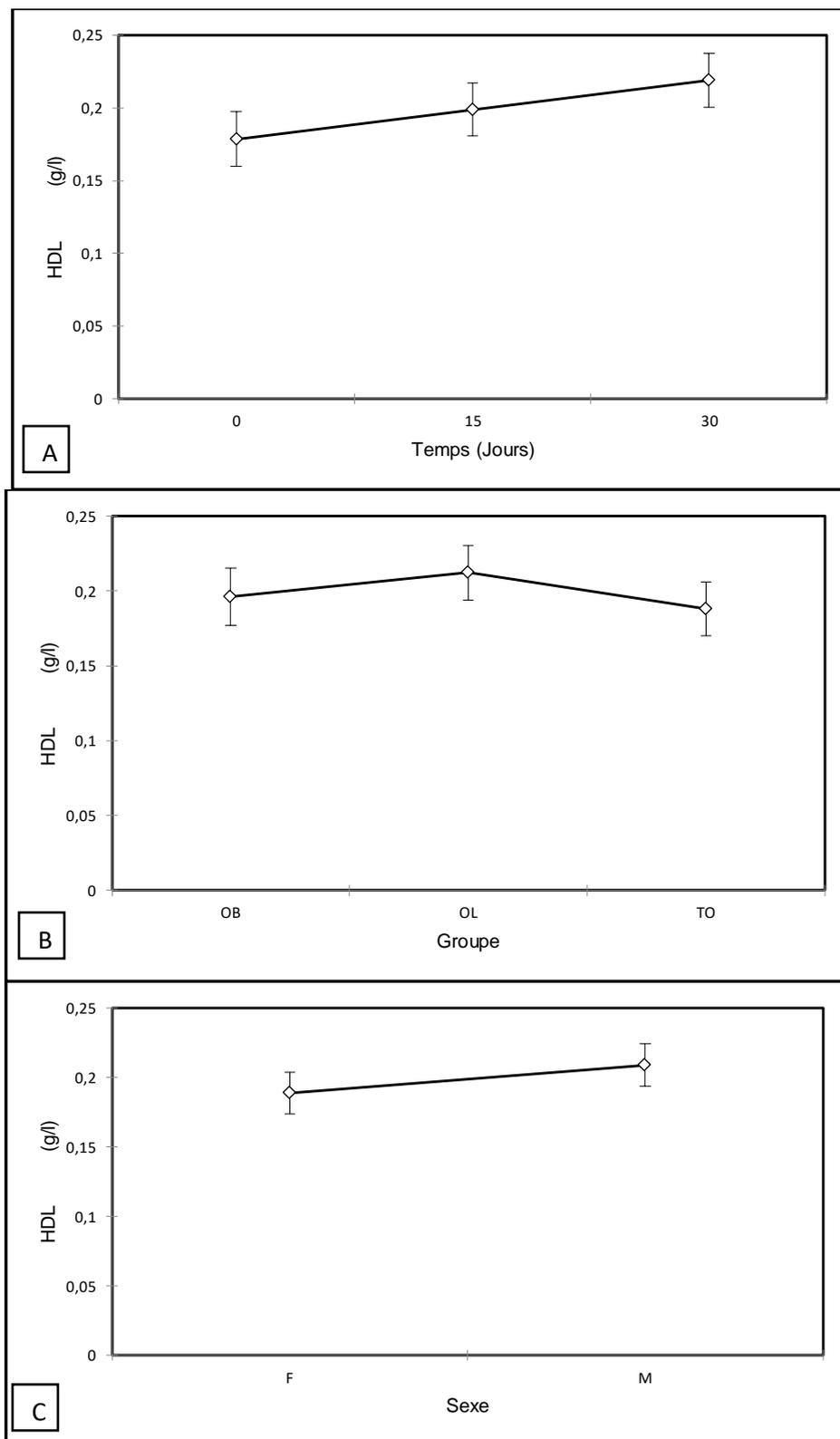


Figure 64 : Variation du HDL (g/L)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Une augmentation non significative de la concentration du HDL a été enregistrée dans l'interaction Groupe \times Temps entre les groupes OL et OB par rapport au groupe TO (0.17 ± 0.03 g/L TO vs 0.17 ± 0.04 g/L OL vs 0.17 ± 0.04 g/L OB à **J0**, 0.19 ± 0.02 g/L TO vs 0.22 ± 0.02 g/L OL vs 0.18 ± 0.03 g/L OB à **J15** et 0.19 ± 0.03 g/L TO vs 0.23 ± 0.06 g/L OL vs 0.22 ± 0.03 g/L OB à **J30**) ($p > 0.05$) (Figure 65). Cependant, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions (Sexe \times temps, Sexe \times Groupe, Groupe \times Sexe \times Temps) ($p > 0.05$) (Tableau 13).

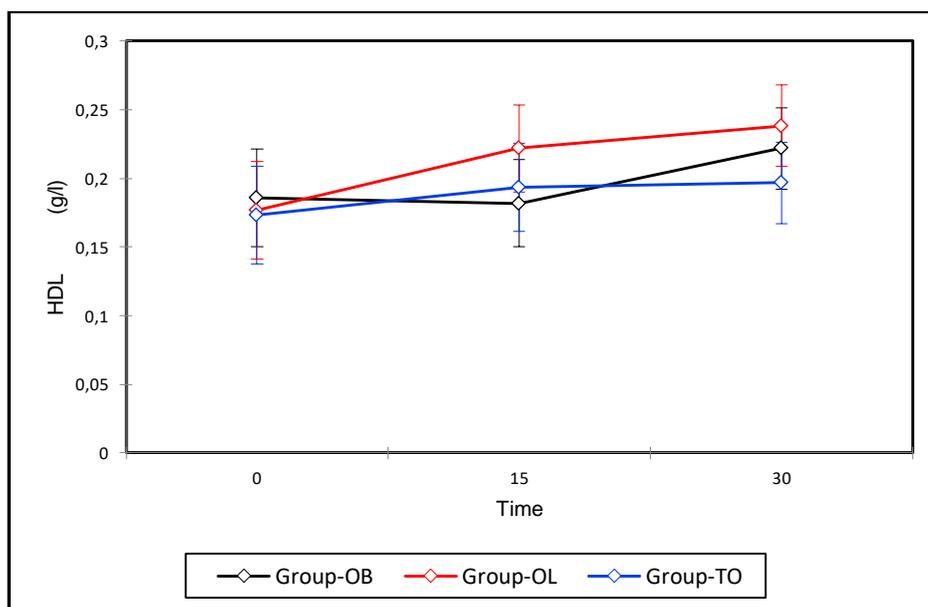


Figure 65 : Variation du HDL dans l'interaction Groupe \times Temps (g/L)

➤ Lipoprotéine de basse densité (LDL)

Les résultats obtenus révèlent que le taux plasmatique de LDL a diminué très significativement dans le temps (1.46 g/L à **J0** vs 1.06 g/L à **J15** jours vs 0.97 g/L à **J30**) ($p < 0.001$). Il est important de noter la présence d'une diminution significative entre les groupes OB (1.11 g/L) et OL (1.06 g/L) par rapport au groupe TO (1.31 g/L) ($p < 0.01$). Mais, aucune différence significative n'a été observée entre les mâles et les femelles (Figure 66, A, B, C) (Tableau 13).

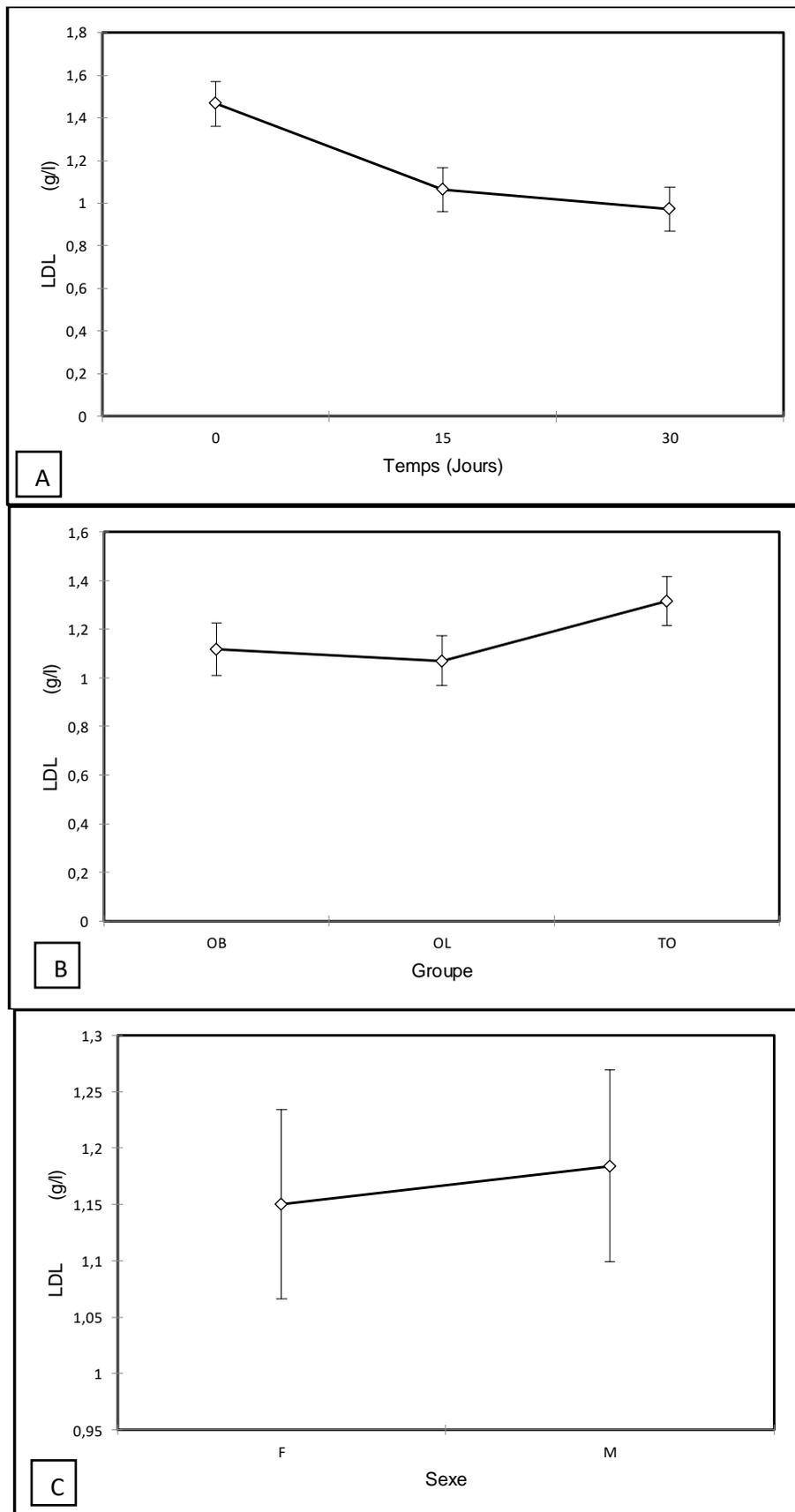


Figure 66 : Variation du LDL (g/L)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Une diminution significative du taux de LDL a été observée dans l'interaction Groupe \times Temps à J 15 et à J30 entre les groupes OL et OB par rapport au TO (1.31 ± 0.25 g/L TO vs 0.90 ± 0.14 g/L OL vs 0.96 ± 0.12 g/L OB à **J15** et 1.20 ± 0.13 g/L T vs 0.86 ± 0.12 g/L OB vs 0.84 ± 0.23 g/L OL à **J30**) ($p < 0.05$) (Figure 67).

Par ailleurs, il est à noter qu'aucune différence significative n'a été observée pour les interactions (Sexe \times temps, Sexe \times Groupe, Groupe \times Sexe \times Temps) ($p > 0.05$) (Tableau 13).

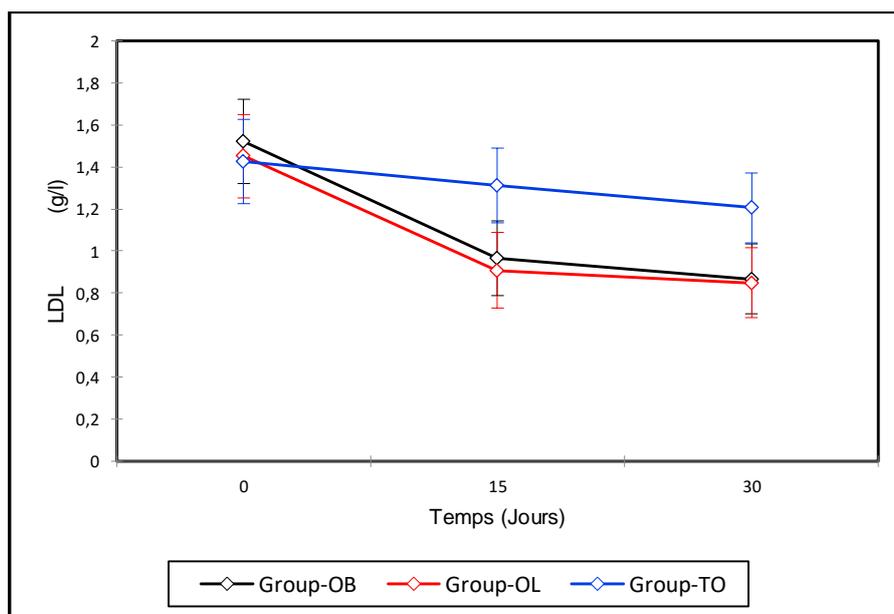


Figure 67 : Variation du LDL total dans l'interaction Groupe \times Temps (g/ L)

➤ Triglycérides (TG)

Les résultats obtenus révèlent une diminution du taux des TG d'une manière significative dans le temps (3.11 g/L à **J0** vs 2.66 g/L à **J15** jours vs 2.40 g/L à **J30**) ($p < 0.01$). Aucune différence significative n'a été constatée ni entre les trois groupes (2.97 g/L TO vs 2.60 OL g/L vs 2.60 g/L OB) ($p > 0.05$) ni entre les mâles et les femelles (Figure 68, A, B, C) (Tableau 13).

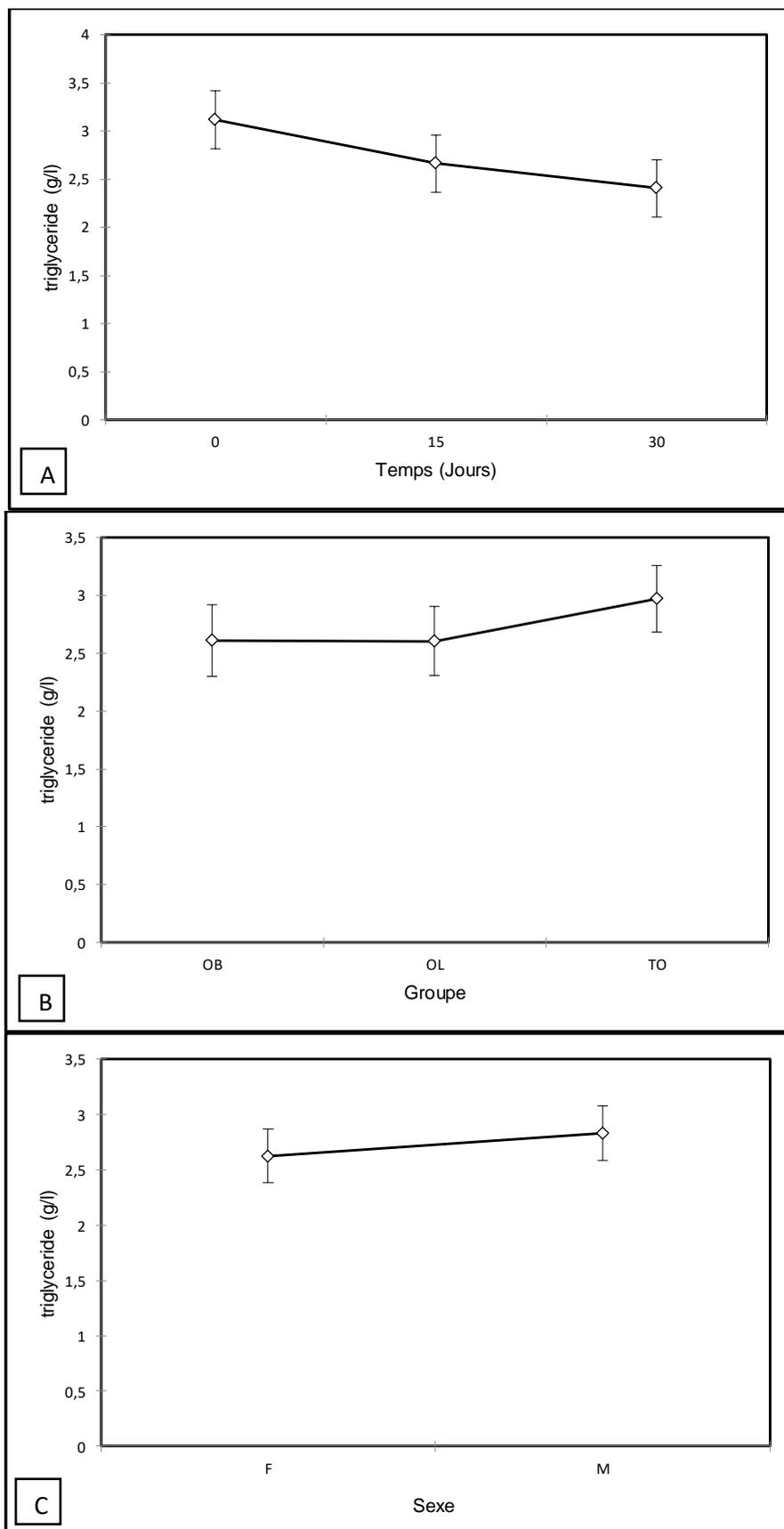


Figure 68 : Variation des triglycérides (g/L)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

L'étude de l'interaction Groupe \times Temps fait ressortir une diminution non significative de J15 jusqu'à J30 dans les groupes OB et OL comparativement au groupe TO (3.23 ± 0.50 g/L TO vs 3.18 ± 0.63 g/L OL vs $3.05 \pm 0,74$ g/L OB à **J0** ; 2.80 ± 0.47 g/L TO vs 2.5 ± 0.64 g/L OL vs $2.68 \pm 0,54$ g/L OB à **J15** et 2.78 ± 0.14 g/L TO vs $2.78 \pm 0,06$ g/L OL vs 2.3 ± 0.87 g/L OB à **J30**) ($p > 0.05$) (Figure 69). En outre, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions (Sexe \times temps, Sexe \times Groupe, Groupe \times Sexe \times Temps) ($p > 0.05$) (Tableau 13).

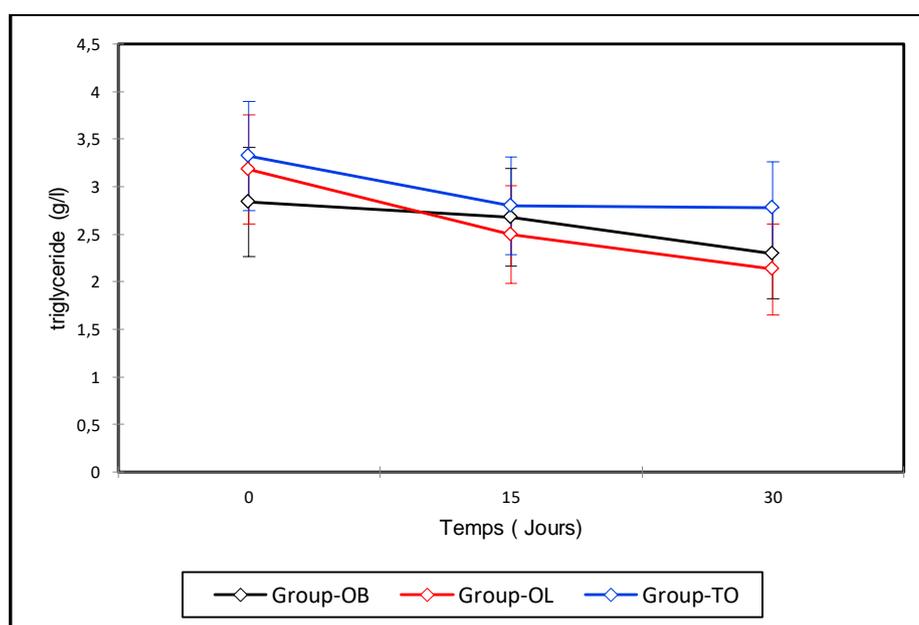


Figure 69 : Variation des triglycérides dans l'interaction Groupe \times Temps (g/ L)

- **Créatinine (Créa)**

Les résultats de la créatinine n'ont révélé aucune différence significative dans le temps (12.91 mg/L **J0** vs 12.83 mg/L à **J15** vs 12.74 mg/L à **J30**) ($p > 0.05$). De plus, Il n'y a aucune différence significative ni entre les trois groupes (12.66 mg/L TO vs 12.90 mg/L OL vs 12.92 mg/L OB) ($p > 0.05$) ni entre les mâles et les femelles (Figure 70, A, B, C) (Tableau 13).

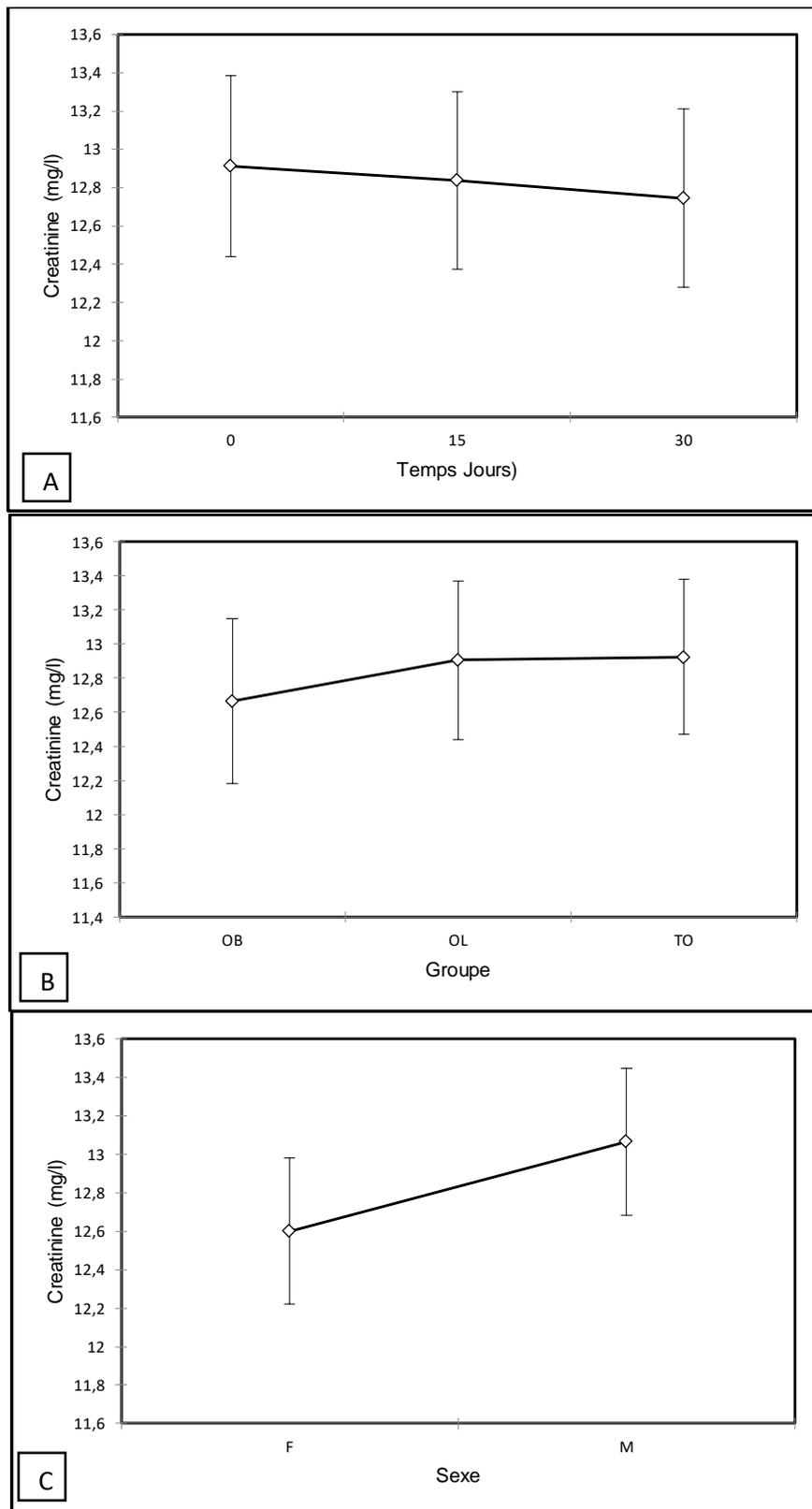


Figure 70 : Variation de la créatinine (mg/L)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les valeurs plasmatiques de la créatinine ne varient pas de manière significative dans l'interaction Groupe × Temps dans les groupes OB et OL par rapport au TO (12.92 ±0.50 mg/L TO vs 12.93± 1.41 mg/L OL vs 12.96 ±0.96 mg/L OB à **J0** ; 12.87±0.48 mg/L TO vs 12.91 ± 1.39 mg/L OL vs 12.72±0.80 mg/L OB à **J15** et 12.83±0.60 mg/L TO vs 12.86±1.37 mg/L OL vs 12.53± 0.81 mg/L OB à **J30**) ($p>0.05$) (Figure 71).

Cependant, une interaction Groupe × Sexe significative a été observée entre les mâles et les femelles des trois groupes (pour les femelles : 12.95 mg/L TO vs 12.14 mg/L OL vs 12.69 mg/L OB ; chez les mâles : 12.89 mg/L TO vs 13.66 mg/L OL vs 12.64 mg/L OB) ($p<0.05$) (Figure 72). En revanche, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions (Sexe× temps, Groupe× Sexe× Temps) ($p>0.05$) (Tableau 13)

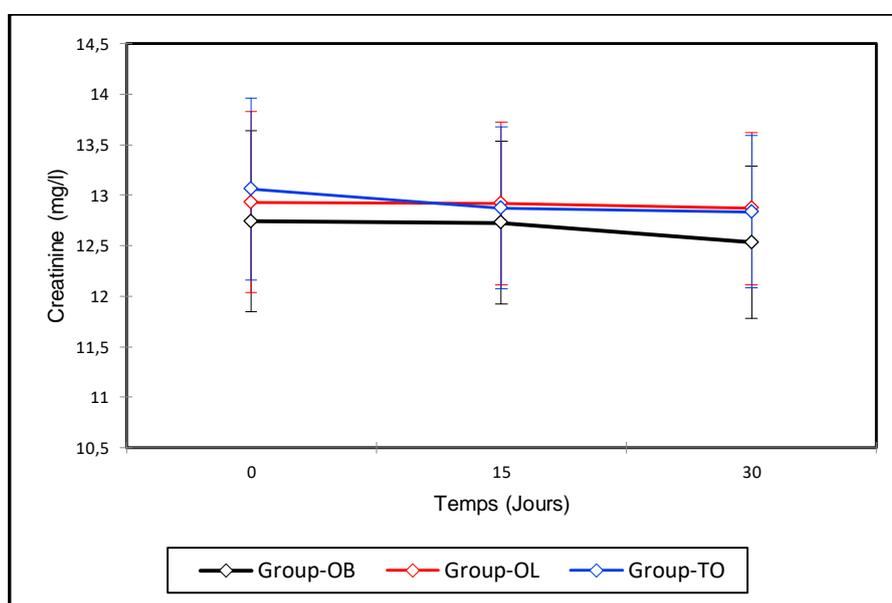


Figure 71 : Variation de la créatinine dans l'interaction Groupe × Temps (mg/ L)

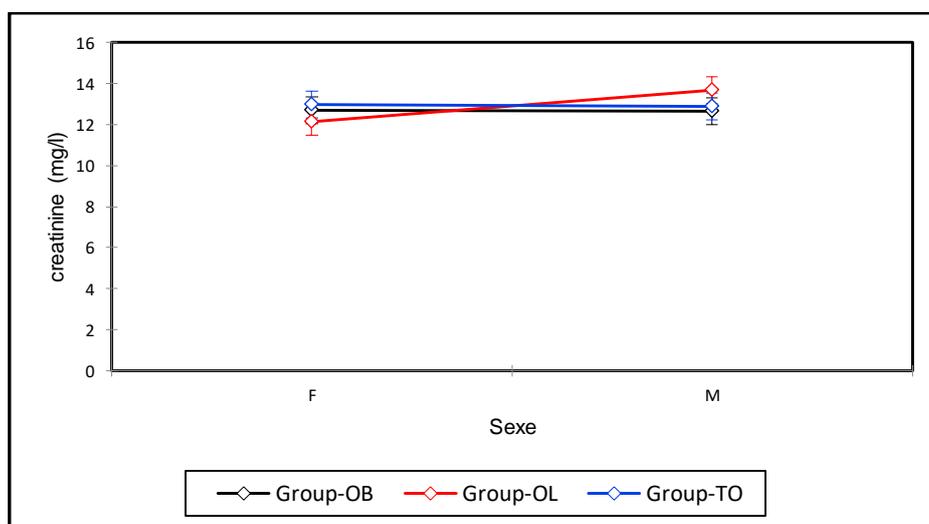
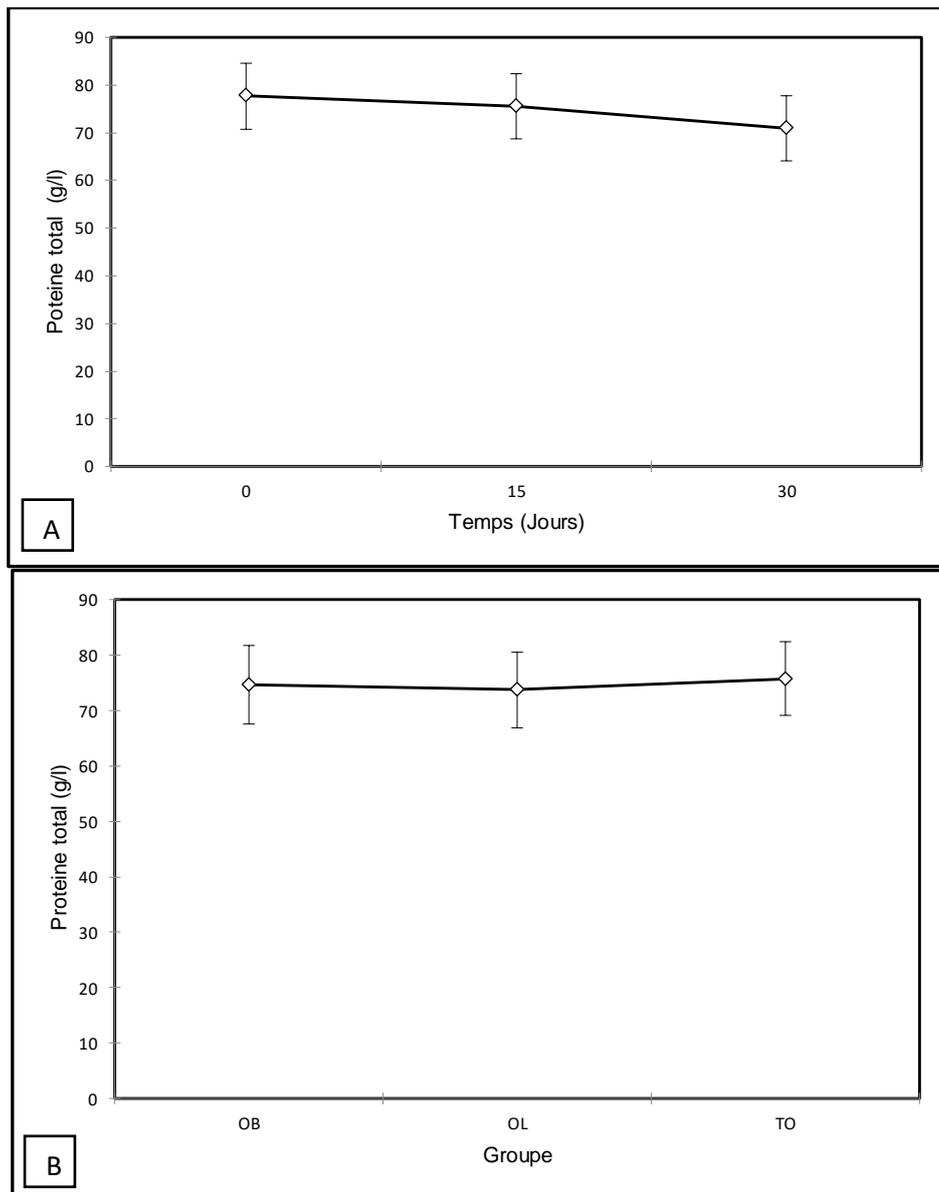


Figure 72 : Variation de la créatinine dans l'interaction Sexe × Groupe (mg/L)

• **Protéines totales (PT)**

Aucune différence significative du taux des PT n'a été trouvée ni dans le temps (77.67 g/L à **J0** vs 75.52 g/L à **J15** vs 70.89 g/L à **J30**) ($p > 0.05$) ni entre les trois groupes (75.72 g/L TO vs 73.70 g/L OL vs 74.67 g/L OB) ($p > 0.05$). Par contre, on note une différence significative entre les mâles et les femelles (79.81 g/L pour les femelles et 69.59 g/L pour les mâles) ($p < 0.05$) (Figure 73, A, B, C) (Tableau 13).



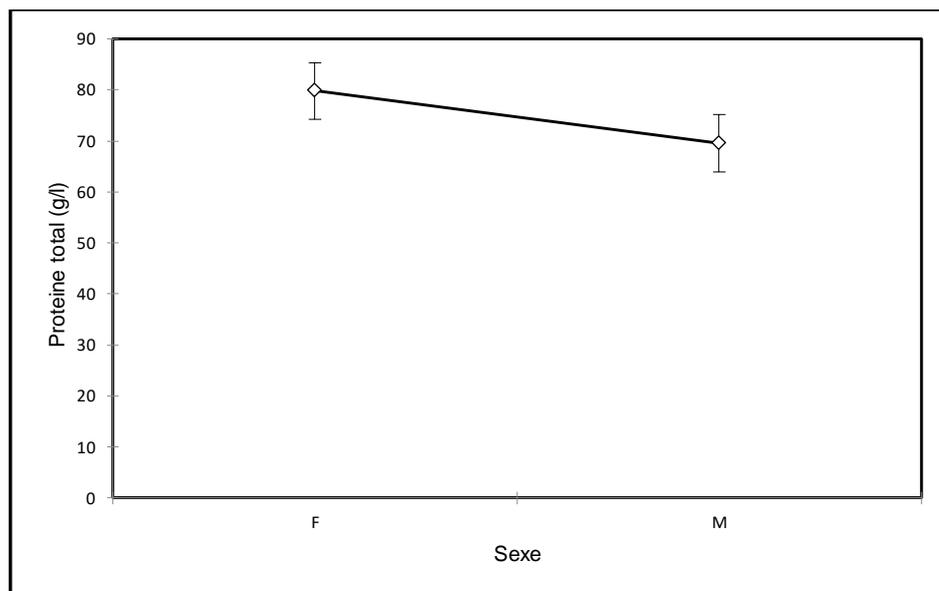


Figure 73 : Variation des protéines totales (g/L)
B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Aucune variation significative de la concentration de la PT dans l'interaction Groupe \times Temps n'a été observée dans les groupes OB et OL comparativement au groupe TO (77.73 ± 17.94 g/L TO vs 77.83 ± 19.10 g/L OL vs 77.65 ± 15.73 g/L OB à **J0**, 76.88 ± 19.82 g/L TO vs 74.16 ± 13.02 g/L OL vs 75.53 ± 15.75 g/L OB à **J15** et 76.46 ± 19.31 g/L TO vs 69.11 ± 3.21 g/L OL vs 67.01 ± 3.80 g/L OB à **J30**) ($p > 0.05$) (Figure 74).

En plus, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions (Sexe \times temps, Sexe \times Groupe, Groupe \times Sexe \times Temps) ($p > 0.05$) (Tableau 13).

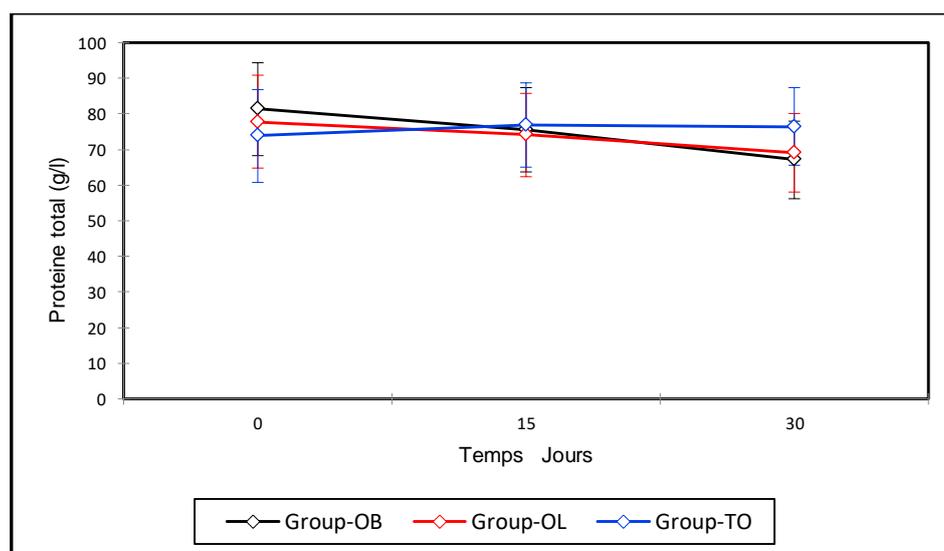
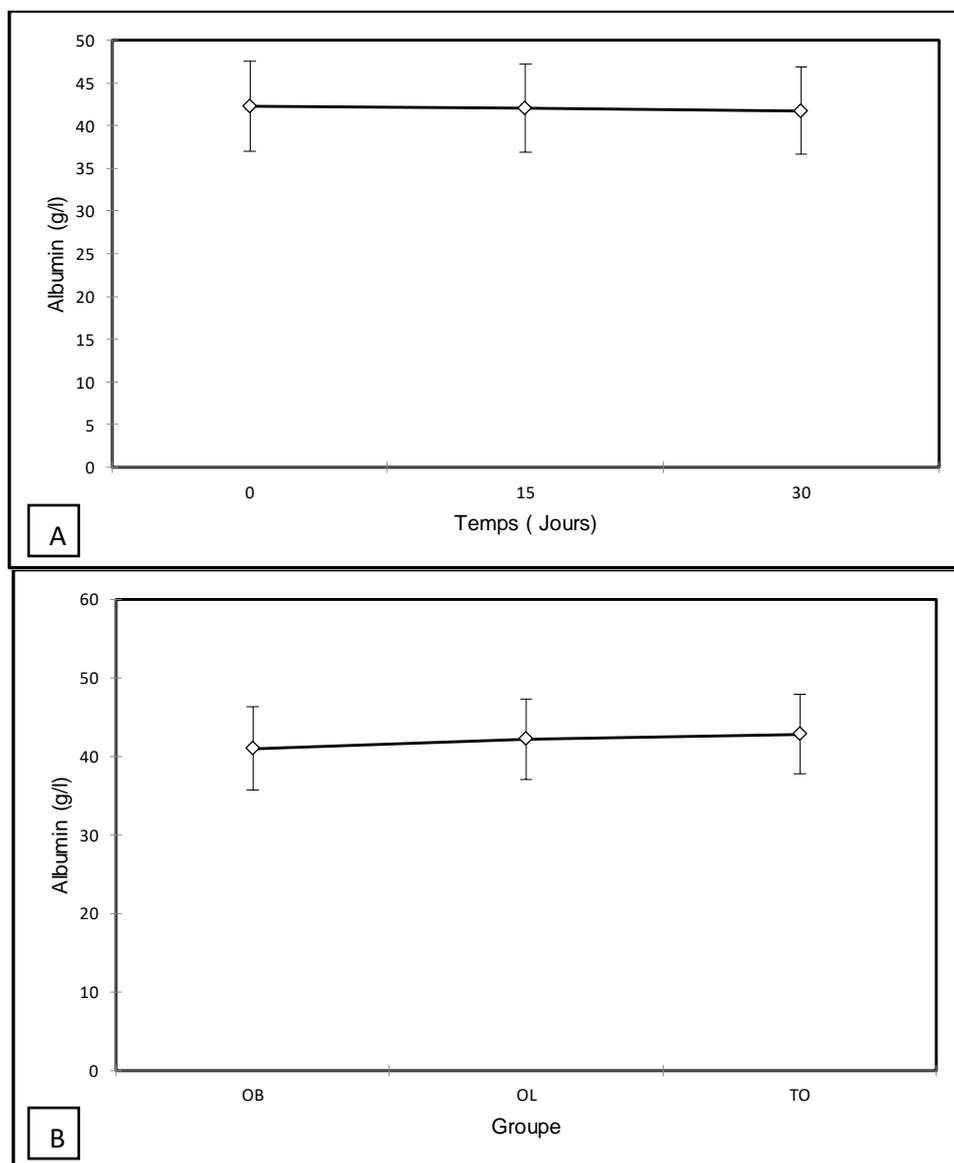


Figure 74 : Variation des protéines totales dans l'interaction Groupe \times Temps (g/ L).

- L'albumine (ALB)

Aucune différence significative du taux d'ALB n'a été enregistrée ni dans le temps (42.27 g/L à **J0** vs 42.03 g/L à **J15** vs 41.75 g/L à **J30**) ($p>0.05$), ni entre les trois groupes (42.85 g/L TO vs 42.18 g/L OL vs 41.02 g/L OB) ($p>0.05$). En plus, aucune différence significative n'a été observée entre les mâles et les femelles (Figure 75, A, B, C) (Tableau 13).



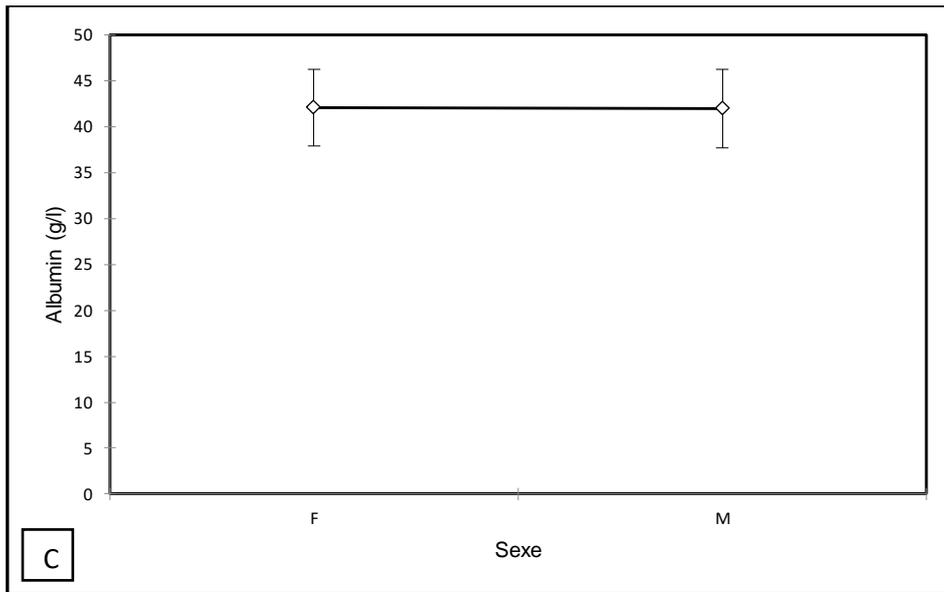


Figure 75 : Variation de l'albumine (g/L)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Aussi, aucune variation significative de la concentration d'albumine n'a été constatée dans l'interaction Groupe × Temps à J15 et à J30 entre les groupes OB et OL par rapport au TO (42.95 ±10.49 g/L TO vs 42.41±6.93 g/L OL vs 42.01±15.57 g/L OB à **J0**, 42.14 ±2.74 g/L TO vs 42.06 ±7.09 g/L OL vs 41.88 ±14.68 g/L OB à **J15** et 42.14±2.74 g/L TO vs 42.07± 6.71 g/L OL vs 41.03±14.01 g/L OB à **J30**) ($p>0.05$) (Figure 76).

De même, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions (Sexe× temps, Sexe× Groupe, Groupe× Sexe× Temps) ($p>0.05$) (Tableau 13).

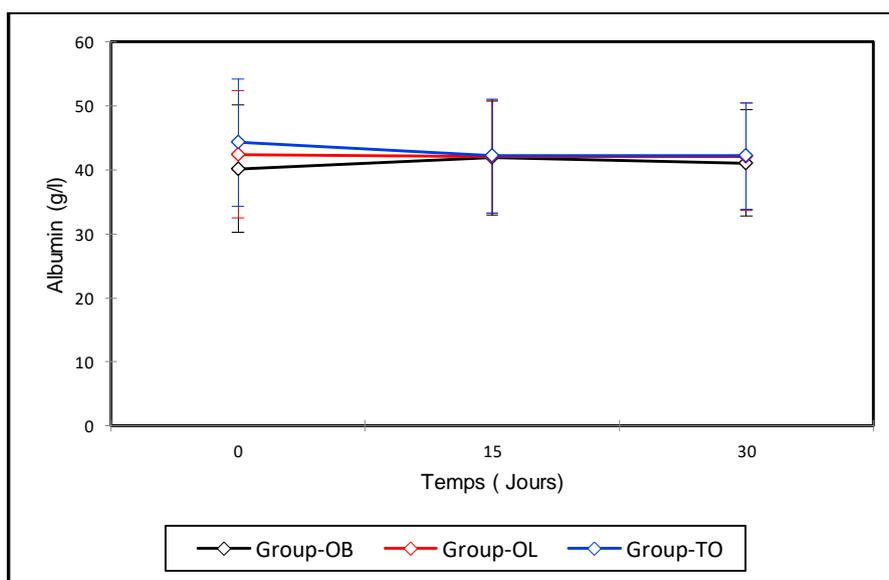
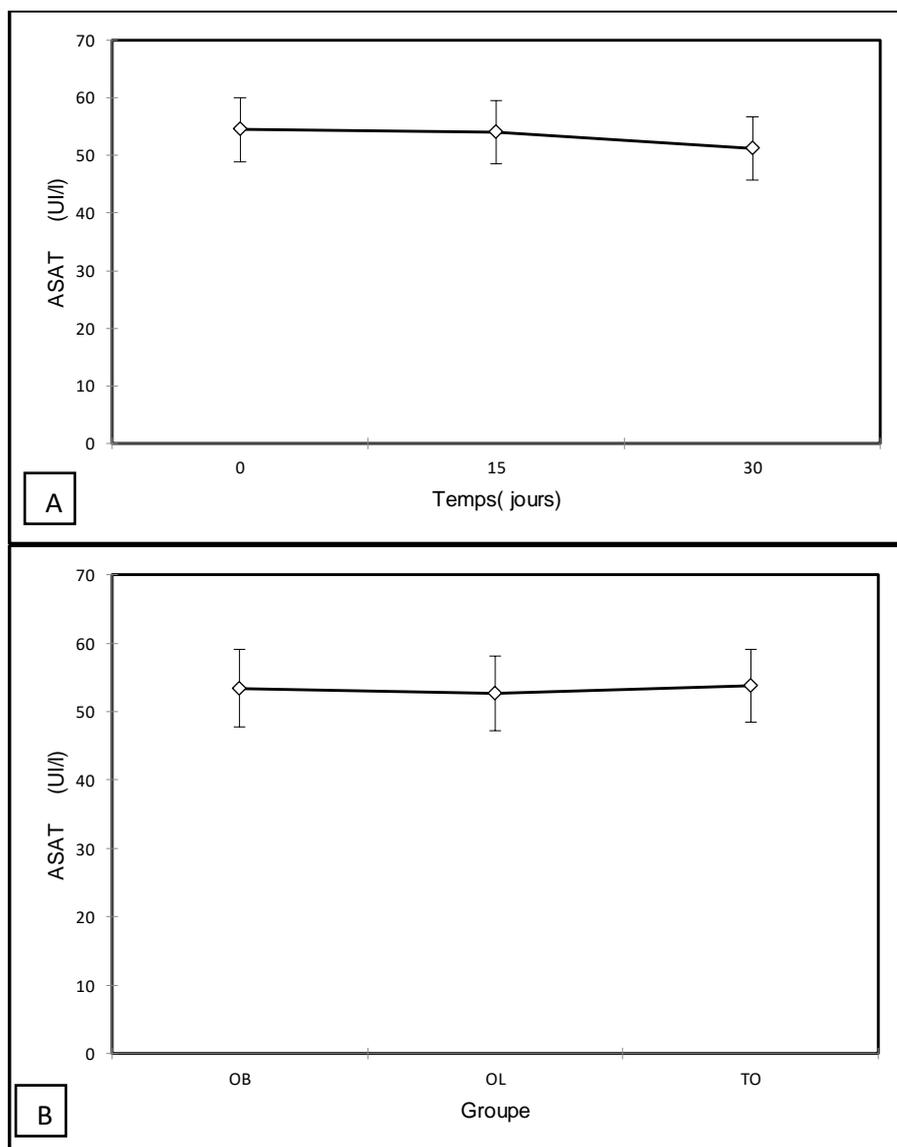


Figure 76 : Variation de l'albumine dans l'interaction Groupe × Temps (g/L)

- **Aspartate aminotransférase (ASAT)**

Les résultats de l'ASAT ne révèlent aucune différence significative ni dans le temps (54.52 UI/l à **J0** vs 54.06 UI/l à **J15** vs 51.23 UI/l à **J30**) ($p>0.05$), ni entre les trois groupes (53.80 UI/l TO vs 52.66 UI/l OL vs 53.36 UI/l OB) ($p>0.05$), ni entre les deux sexes (Figure 77, A, B, C) (Tableau 13).



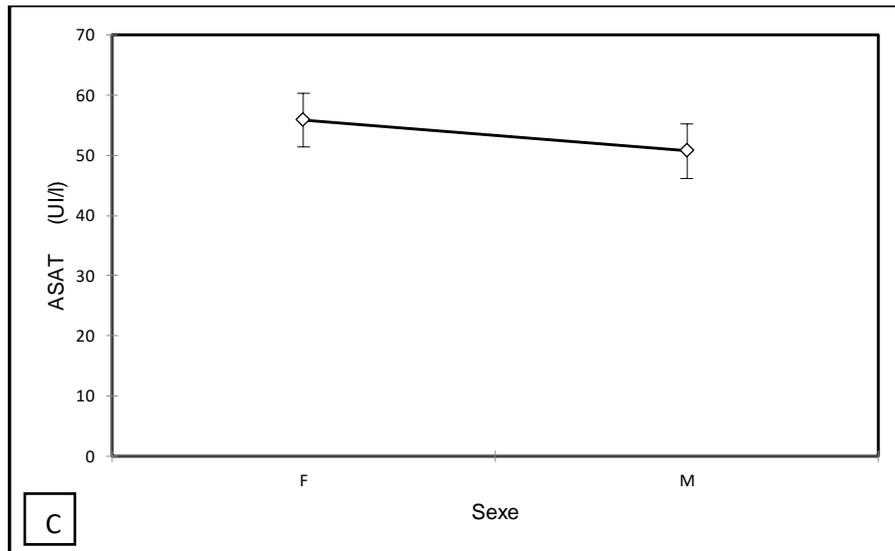


Figure 77 : Variation de l'ASAT (UI/l)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les valeurs plasmatiques de l'ASAT ne varient pas de manière significative dans l'interaction Groupe × Temps dans les groupes OB et OL comparativement au groupe TO (55.01 ± 13.71 UI/l TO vs 55.13 ± 14.90 UI/l OL vs 55.61 ± 13.53 UI/l OB à **J0** ; 54.33 ± 5.27 UI/l TO vs 53.98 ± 15.13 UI/l OL vs 53.88 ± 13.20 UI/l OB à **J15** et 52.57 ± 2.88 UI/l TO vs 48.86 ± 2.19 UI/l OL vs 52.26 ± 12.84 UI/l OB à **J30**) ($p > 0.05$) (Figure 78).

Assurément, aucune différence significative n'a été enregistrée pour les interactions (Sexe × temps, Sexe × Groupe, Groupe × Sexe × Temps) ($p > 0.05$) (Tableau 13).

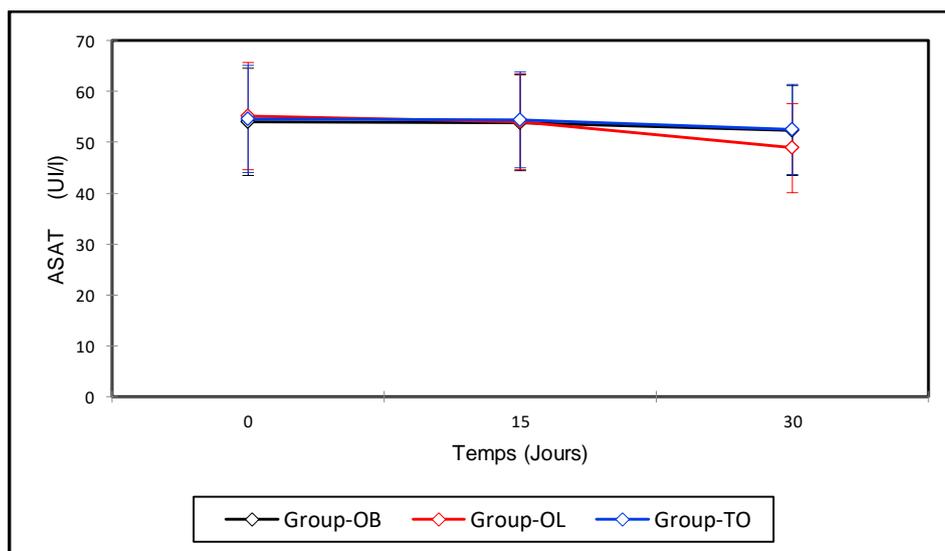
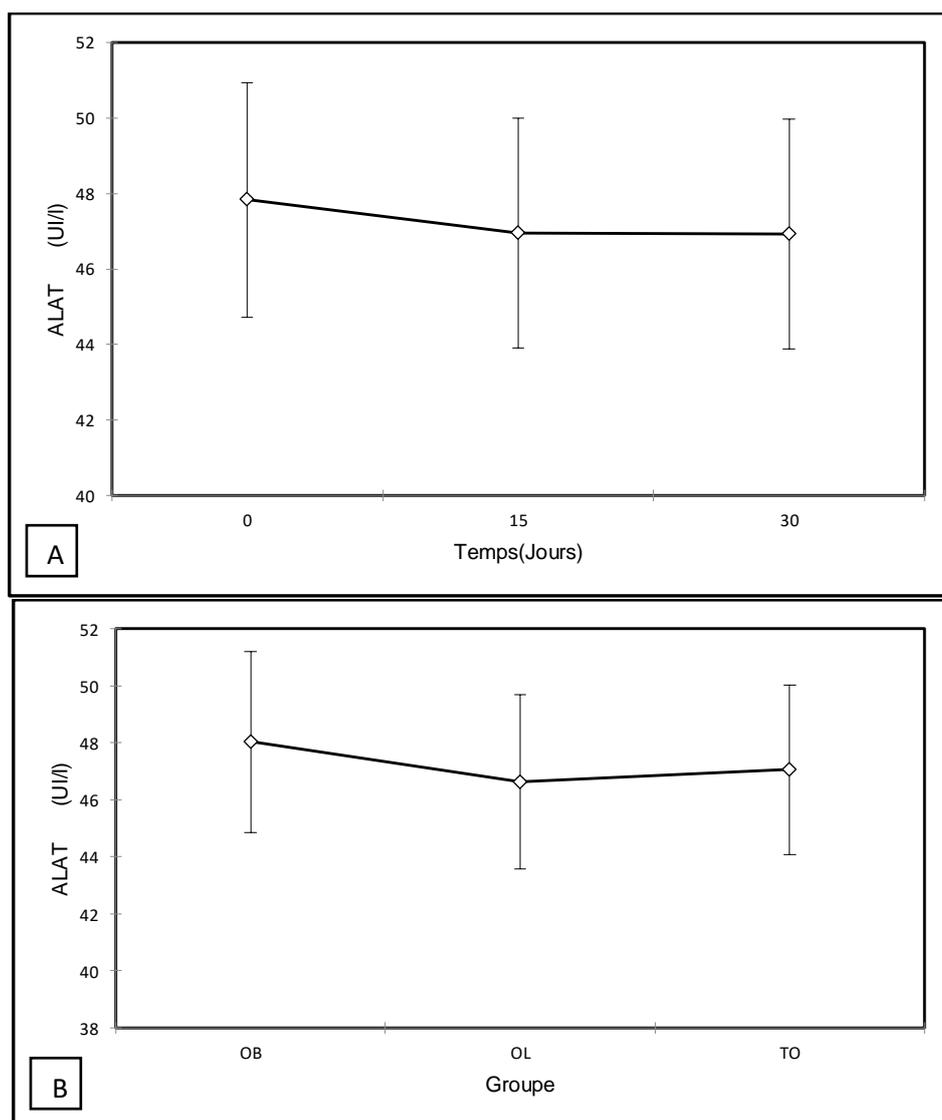


Figure 78 : Variation de l'ASAT dans l'interaction Groupe × Temps (UI/l)

- Alanine aminotransférase (ALAT)

Les résultats obtenus de la concentration de l'ASAT n'ont révélé aucune différence significative ni dans le temps (47.83 UI/l à **J0** vs 46.96 UI/l à **J15** vs 46.92 UI/l à **J30**) ($p>0.05$), ni entre les trois groupes (47.05 UI/l TO vs 46.63 UI/l OL vs 48.03 UI/l OB) ($p>0.05$), ni entre les deux sexes, (Figure 79, A, B, C) (Tableau 13).



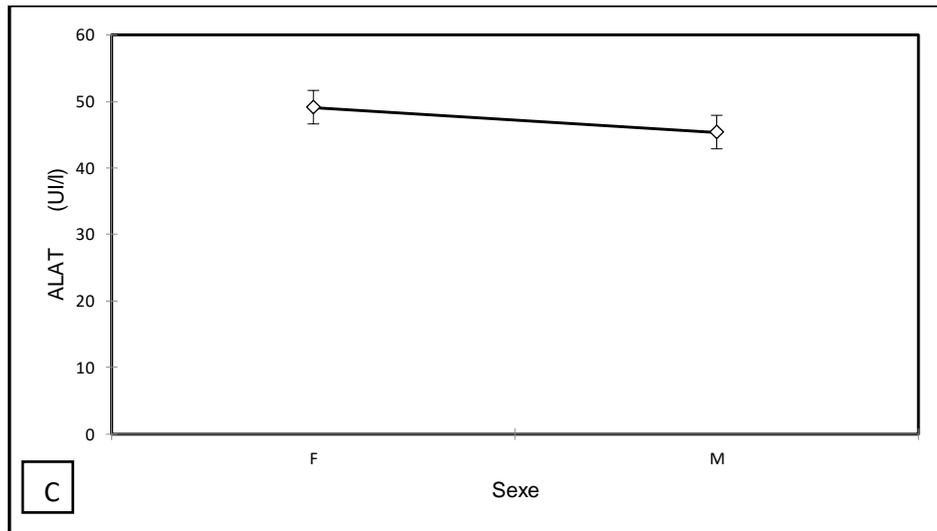


Figure 79 : Variation de l'ALAT (UI/l)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Egalement, aucune interaction Groupe × Temps n'a été constatée à J15 et à J30 entre les groupes OL et OB par rapport au TO (46.35 ±4.93 UI/l TO vs 47.21 ±6.09 UI/l OL vs 49.91± 9.0 UI/l OB à **J0**, et 47.43±6.75 UI/l TO vs 46.33 ±6.66 UI/l OL vs 47.07 ±6.39 UI/l OB à **J15** et 47.36±6.47 UI/l TO vs 46.33±6.67 UI/l OL vs 47.07±6.83 UI/l OB à **J30**) ($p>0.05$) (Figure 80).

En plus, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions (Sexe× Temps, Sexe× Groupe, Groupe× Sexe× Temps) ($p>0.05$) (Tableau 13).

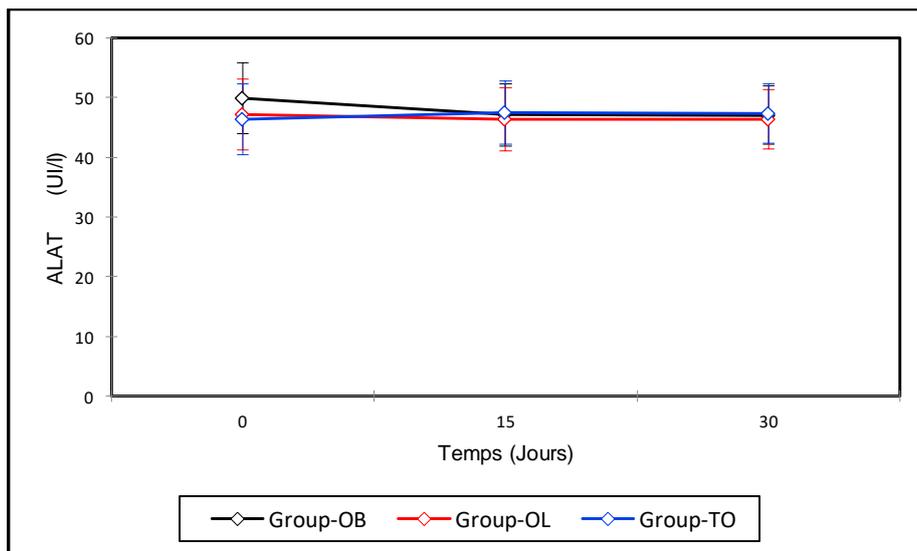
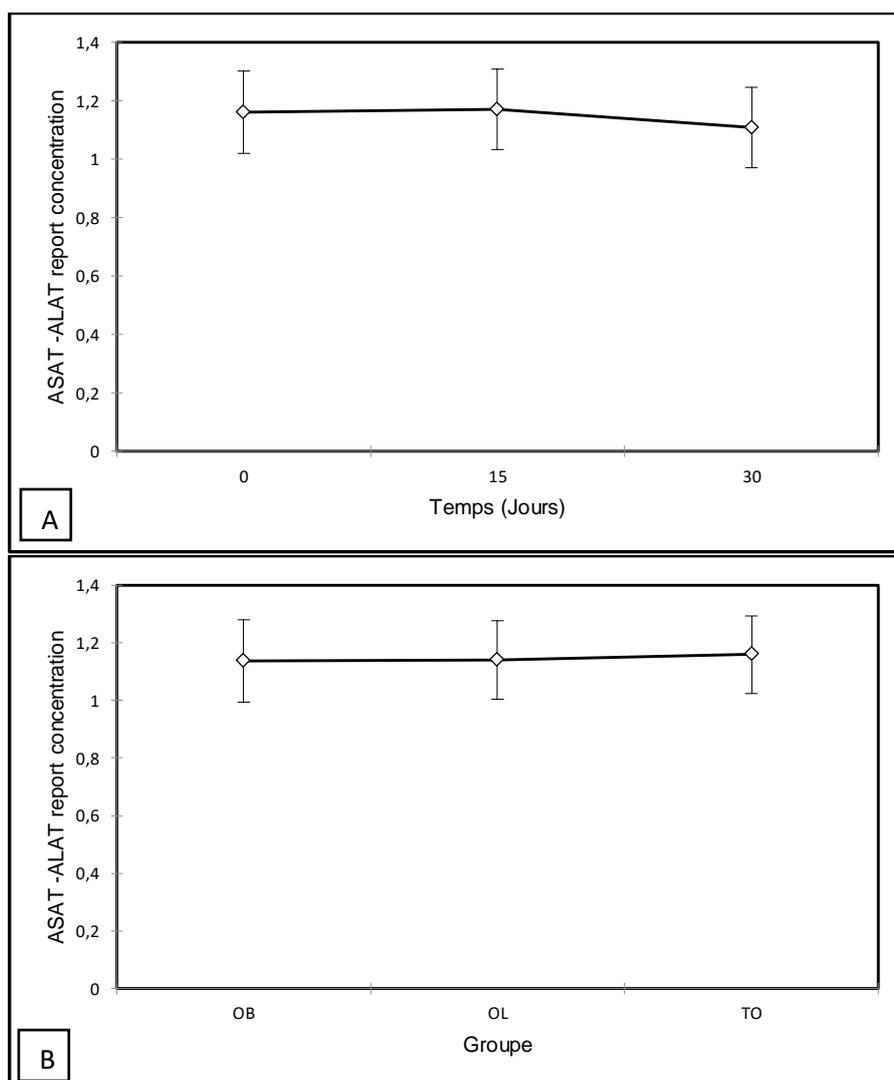


Figure 80 : Variation de l'ALAT dans l'interaction Groupe × Temps (UI/l)

- **Le rapport ASAT/ALAT**

Les résultats obtenus sur le rapport ASAT/ALAT ne montrent aucune différence significative ni dans le temps (1.16 à **J0** vs 1.16 à **J15** vs 1.10 à **J30**) ($p>0.05$), ni entre les trois groupes (1.16 TO vs 1.14 OL vs 1.13 OB) ($p>0.05$), ni entre les mâles et les femelles (Figure 81, A, B, C) (Tableau 13).



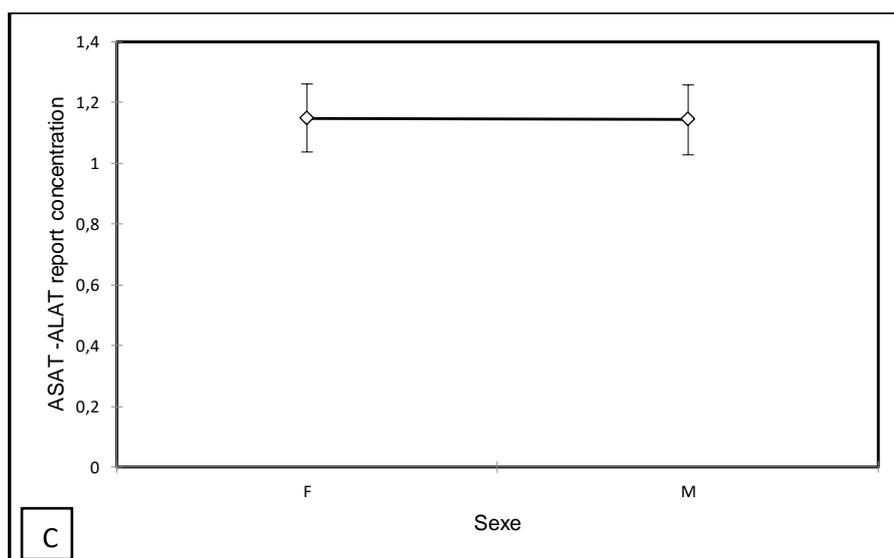


Figure 81 : Variation du rapport ASAL/ALAT
B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

De même, aucune interaction Groupe \times Temps significative n'a été constatée à J15 et à J30 entre les groupes OL et OB par rapport au groupe TO (1.14 ± 0.26 TO vs 1.16 ± 0.28 OL vs 1.16 ± 0.34 OB à J0 ; 1.14 ± 0.22 TO vs 1.16 ± 0.32 OL vs 1.14 ± 0.30 OB à J15 et 1.10 ± 0.13 TO vs 1.05 ± 0.13 OL vs 1.11 ± 0.31 OB à J30) ($p > 0.05$) (Figure 82).

De plus, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions (Sexe \times temps, Sexe \times Groupe, Groupe \times Sexe \times Temps) ($p > 0.05$) (Tableau 13).

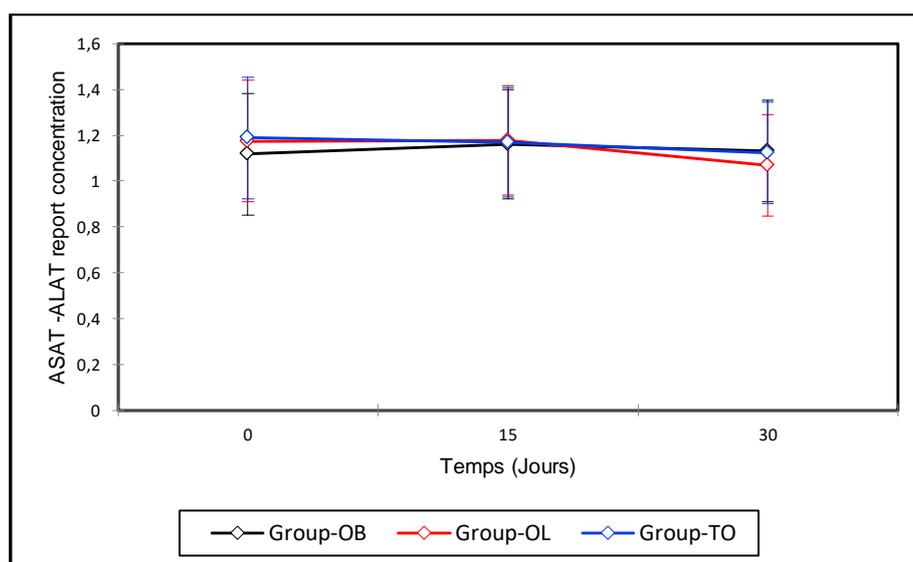
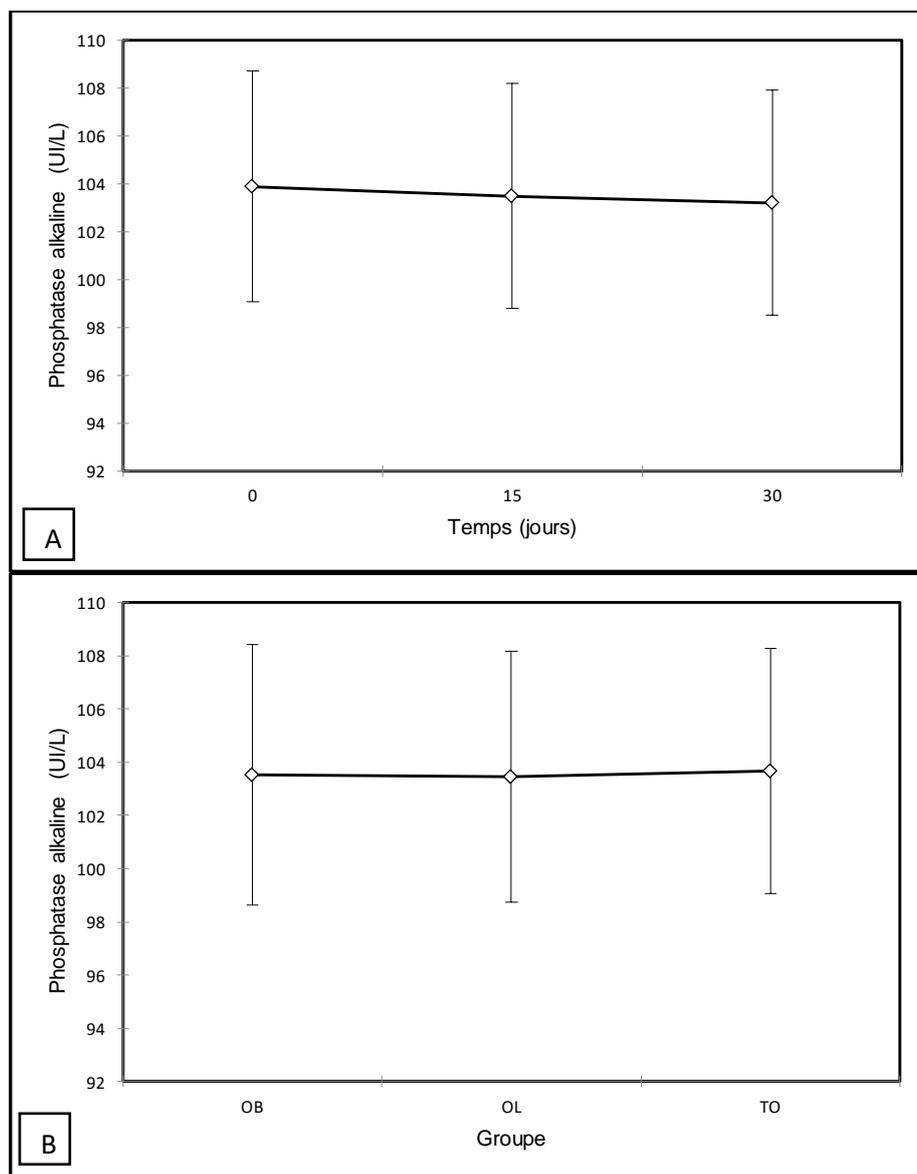


Figure 82 : Variation du rapport ASAT/ALAT dans l'interaction Groupe \times Temps

- **Phosphatase Alcaline (PA)**

Les résultats obtenus ne montrent aucune différence significative de la concentration de PA ni dans le temps (103.90 UI/l à **J0** vs 103.50 UI/l à **J15** vs 103.22 UI/l à **J30**) ($p>0.05$), ni entre les trois groupes (103.65 UI/l TO vs 103.44 UI/l OL vs 103.52 UI/l OB) ($p>0.05$), ni entre les deux sexes (Figure 83, A, B, C) (Tableau13).



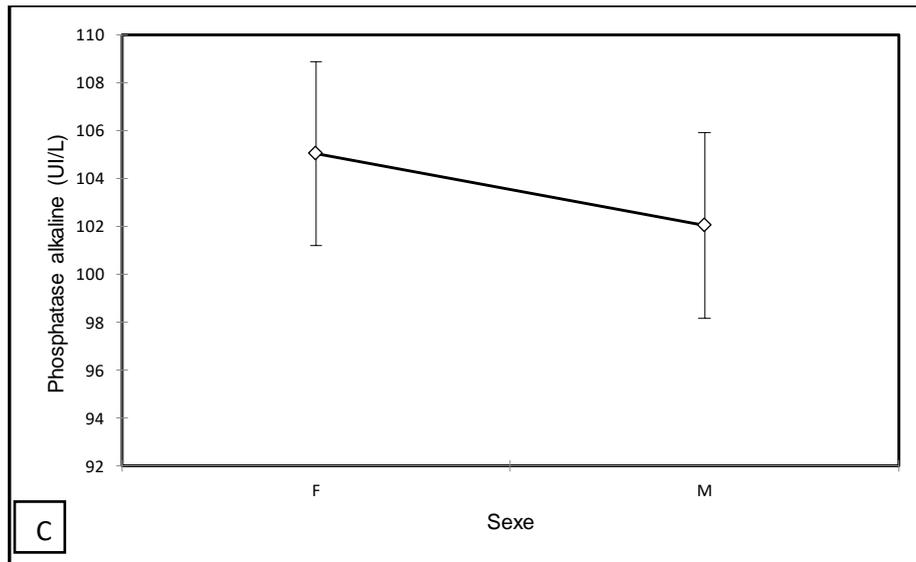


Figure 83 : Variation de la phosphatase alcaline (UI/I)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

D'autre part, aucune interaction Groupe× Temps significative n'a été trouvée à J15 et à J30 entre les groupes OL et OB par rapport au groupe TO (104.33±11.43 UI/I TO vs 103.83±8.70 UI/I OL vs 102.66±8.50 UI/I OB à **J0** ; 104.5±10.67 UI/I TO, 103.5±8.61 UI/I OL vs 102.5±8.87 UI/I OB à **J15** et 104.33±8.45 UI/I TO vs 103±8.41 UI/I OL vs 102.33±8.45 UI/I OB à **J30**) ($p>0.05$) (Figure 84).

De plus, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions (Sexe× temps, Sexe× Groupe, Groupe× Sexe× Temps) ($p>0.05$) (Tableau 13).

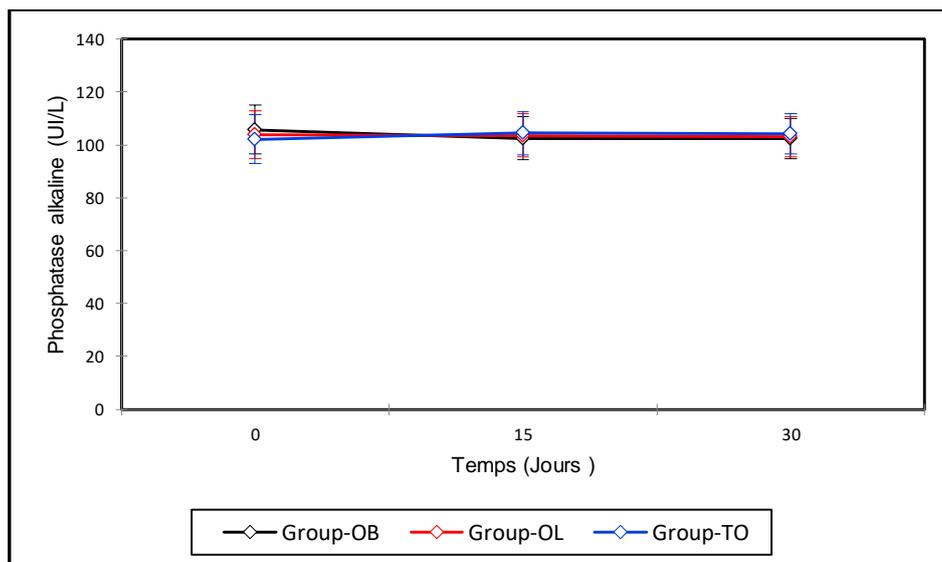


Figure 84 : Variation de la phosphatase alcaline dans l'interaction Groupe × Temps (UI/I).

- **Test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT)**

Le tableau 14 résume les résultats du Test Oral de Tolérance au Glucose (OGTT) effectué sur les lapins après supplémentation en *Bifidobacterium animalis subsp* BB-12 et en *Lactobacillus plantarum* 299v.

Tableau 14 : Test Orale de Tolérance au Glucose (OGTT) effectué sur les lapins pendant l'expérimentation

Paramètres ¹		TO			OB			OL			Effets ⁴						
		0	15	30	0	15	30	0	15	30	Grps ²	Tps ³	Sexe	SxT	GxT	SxG	GxTxS
OGTT (T0) (g/l)	M	2.03 ^a	1.92 ^{ab}	1.92 ^{ab}	1.9 ^{ab}	1.16 ^{de}	1.06 ^e	1.97 ^{ab}	1.56 ^{bcd}	1.30 ^{cde}	***	***	***	ns	***	**	ns
	F	1.81 ^{ab}	1.71 ^{abc}	1.62 ^{abc}	1.96 ^{ab}	1.13 ^{de}	1.03 ^e	1.80 ^{ab}	1.11 ^e	0.99 ^e							
OGTT (T30) (g/l)	M	3.97 ^a	3.40 ^a	3.17 ^a	3.85 ^a	2.55 ^a	2.32 ^a	3.94 ^a	2.72 ^a	2.60 ^a	ns	***	Ns	ns	ns	ns	ns
	F	3.86 ^a	3.41 ^a	3.35 ^a	3.92 ^a	3.86 ^a	3.34 ^a	3.88 ^a	3.74 ^a	3.59 ^a							
OGTT (T60) (g/l)	M	3.17 ^a	2.90 ^a	2.59 ^a	3.27 ^a	3.07 ^a	2.94 ^a	2.87 ^a	2.63 ^a	2.52 ^a	ns	ns	Ns	ns	ns	**	ns
	F	3.01 ^a	2.96 ^a	2.91 ^a	2.67 ^a	2.57 ^a	2.25 ^a	3.27 ^a	3.18 ^a	2.91 ^a							
OGTT (T90) (g/l)	M	2.46 ^a	2.08 ^a	1.92 ^a	2.72 ^a	2.47 ^a	2.31 ^a	2.36 ^a	2.23 ^a	2.14 ^a	ns	**	Ns	ns	ns	ns	ns
	F	2.49 ^a	2.36 ^a	2.26 ^a	2.69 ^a	2.27 ^a	2.17 ^a	2.72 ^a	2.53 ^a	2.38 ^a							
OGTT (T120) (g/l)	M	2.19 ^{ab}	1.88 ^{ab}	1.78 ^{ab}	2.23 ^{ab}	2.04 ^{ab}	1.91 ^{ab}	2.09 ^{ab}	1.84 ^{ab}	1.71 ^{ab}	*	*	Ns	ns	ns	***	ns
	F	2.14 ^{ab}	2.04 ^{ab}	2.04 ^{ab}	1.64 ^{ab}	1.36 ^{ab}	1.28 ^b	2.27 ^a	2.11 ^{ab}	2.00 ^{ab}							
OGTT (T180) (g/l)	M	1.20 ^a	1.73 ^a	1.49 ^a	1.11 ^a	1.00 ^a	0.98 ^a	1.28 ^a	1.07 ^a	0.96 ^a	ns	ns	**	ns	ns	ns	ns
	F	1.67 ^a	1.65 ^a	1.59 ^a	1.66 ^a	1.61 ^a	1.20 ^a	1.62 ^a	1.49 ^a	0.38 ^a							

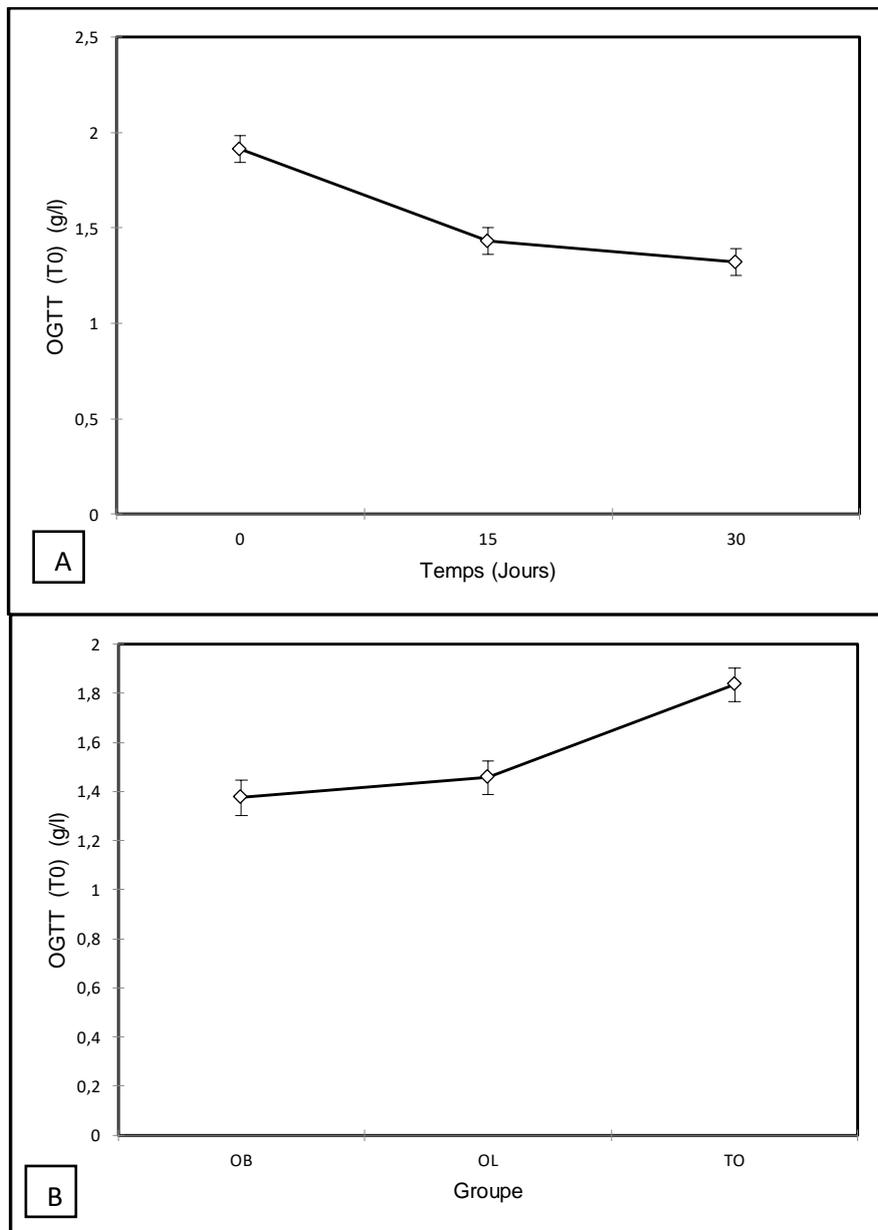
¹OGTT= Test Orale de Tolérance de Glucose évalué à 0, 30, 60, 90, 120 et 180 min.

²Groupes: TO: Témoin; Obèse; OB: Obèse + *Bifidobacterium animalis subsp BB-12* ; OL: Obèse + *Lactobacillus plantarum 299v*.

³Significances: ns: non significatif ; * : p< 0.05; **:p<0.01; ***: p<0.001.

➤ OGTT à T0min

Les résultats du test OGTT à 0 min indiquent une diminution très significative de la glycémie à jeun à partir du 15^{ème} jour jusqu' au 30^{ème} jour (1.91 g/L à **J0** vs 1.43 g/L à **J15** vs 1.32 g/L à **J30**) ($p < 0.001$) et une diminution significative entre les groupes OL (1.45g/L) et OB (1.37 g/L) par rapport au groupe TO (1.83 g/L) ($p < 0.001$). De plus, une différence significative a été enregistrée entre les mâles (1.64 g/L) et les femelles (1.46 g/L) ($p < 0.001$) (Figure 85, A, B, C), (Tableau 14).



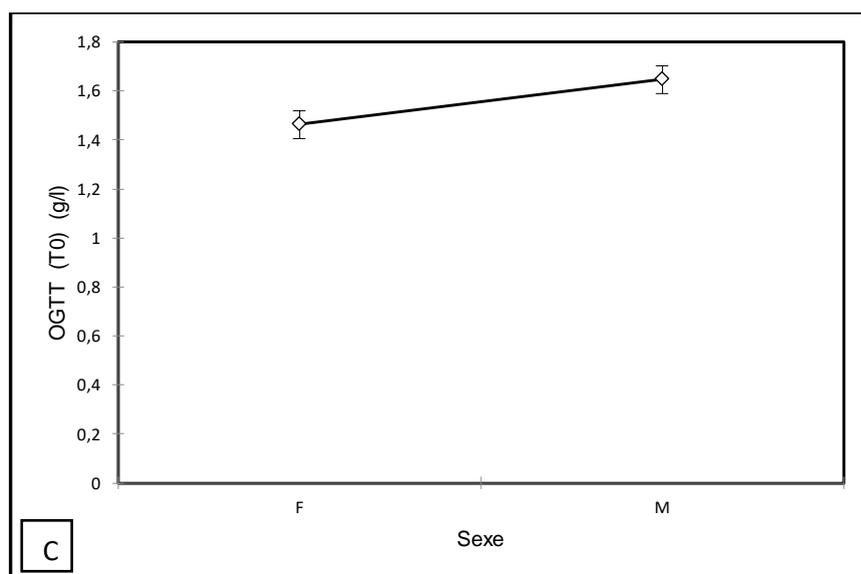


Figure 85 : Variation de l'OGTT à 0 min (g/L)
Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats de l'étude de la variation de l'OGTT à 0 min dans l'interaction Groupe \times Temps indiquent une diminution très significative du taux de glucose plasmatique à jeun chez les groupes OB et OL par rapport au groupe TO à partir du 15^{ème} jour jusqu' au 30^{ème} jour après administration des probiotiques. **A J0**, la glycémie à jeun était à 1.93 ± 0.17 g/L TO vs 1.88 ± 0.14 g/L OL vs 1.94 ± 0.09 g/L OB. Ce taux a diminué pour les groupes OB et OL à **J15** (1.81 ± 0.20 g/L TO vs 1.34 ± 0.31 g/L OL vs 1.14 ± 0.03 g/L OB) et à **J30** (1.77 ± 0.24 g/L TO vs 1.15 ± 0.21 g/L OL et vs 1.04 ± 0.08 g/L OB) ($p < 0.001$) (Figure 86).

Une différence significative dans l'interaction Groupe \times Sexe a été observée entre les mâles et les femelles des trois groupes pour l'OGTT à 0 min (femelles : 1.71 g/L TO vs 1.30 g/L OL vs 1.37 g/L OB ; les mâles : 1.95 g/L TO vs 1.61 g/L OL vs 1.37 g/L OB) ($p < 0.01$) (Figure 87). En revanche, aucune différence significative de la glycémie n'a été enregistrée pour l'OGTT à 0 min au sein des interactions (Sexe \times Temps, et Groupe \times Temps \times Sexe, $P > 0.05$) (Tableau 14).

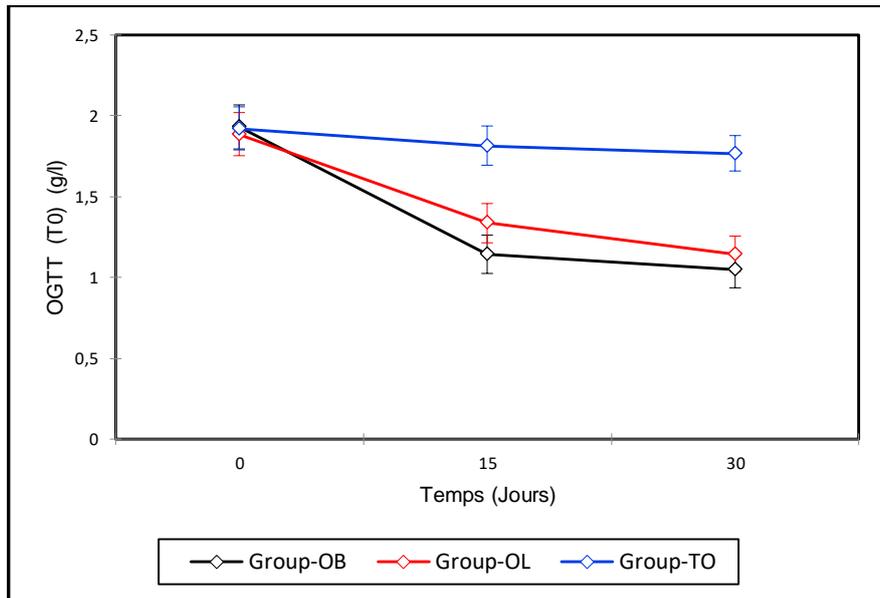


Figure 86 : Variation de l'OGTT à 0 min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L)

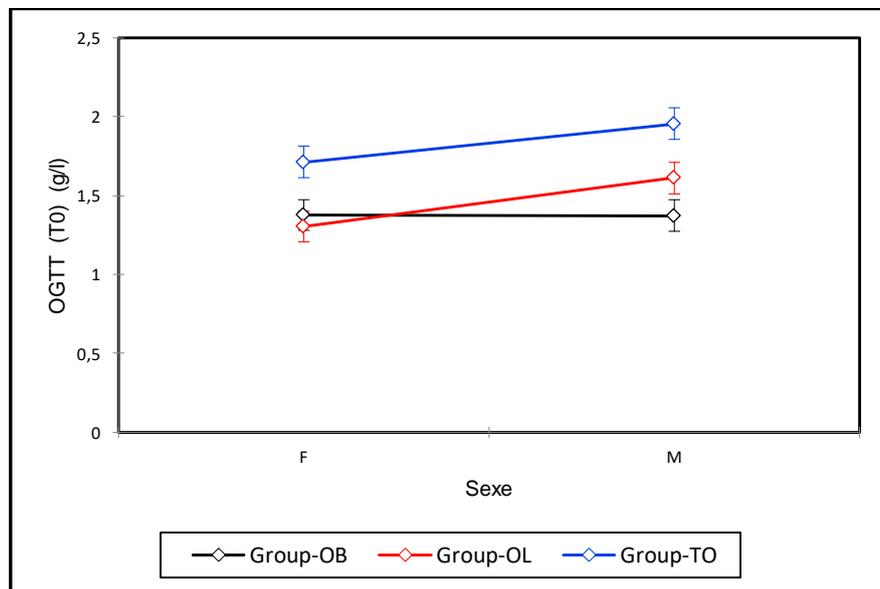
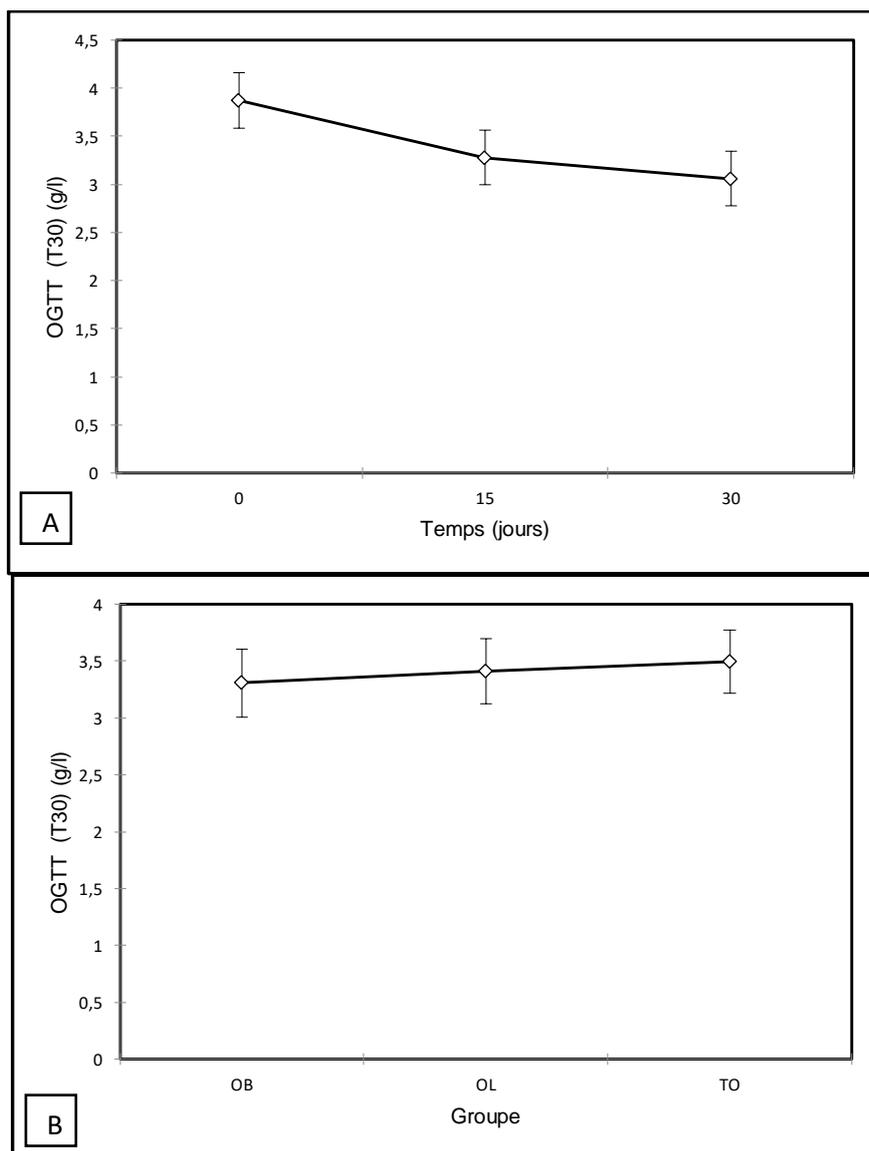


Figure 87 : Variation de l'OGTT à 0 min dans l'interaction Groupe × Sexe (g/L)

➤ OGTT à T30min

Une diminution significative du taux de glucose à 30min a été décelée dans le temps de J15 à J30 après administration des probiotiques (3.87g/L à **J0** vs 3.28 g/L à **J15** vs 3.05 g/L à **J30**) ($p < 0.001$). Il n'y a pas de différence significative ni entre les trois groupes (3.49 g/L TO vs 3.41 g/L OL vs 3.30 g/L OB) ($p > 0.05$), ni entre les mâles et les femelles (Figure 88, A, B, C) (Tableau 14).



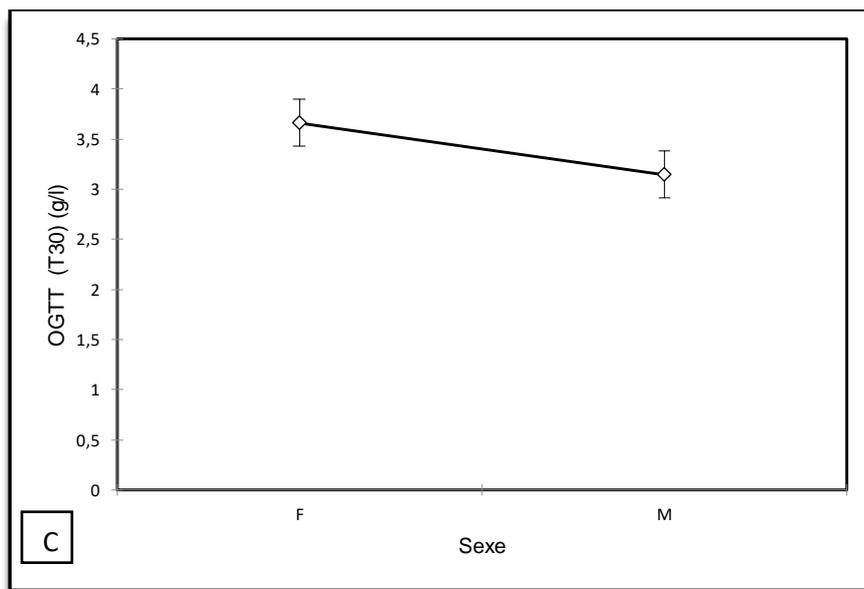


Figure 88 : Variation de l'OGTT à 30min (g/L)
B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats des analyses statistiques de l'OGTT à T30 min n'indiquent une diminution non significative de la glycémie entre les groupes OB et OL par rapport au groupe TO pendant 30 jours : 3.82 ± 0.44 g/L TO vs 3.91 ± 0.53 g/L OL vs 3.96 ± 0.47 g/L OB à **J0** ; 3.40 ± 0.50 g/L TO vs 3.22 ± 0.71 g/L OL vs 3.20 ± 0.93 g/L OB à **J 15** et 3.25 ± 0.49 g/L TO vs 3.09 ± 0.68 g/L OL vs 2.82 ± 0.97 g/L OB à **J 30** ($p > 0.05$) (Figure 89).

Aucune différence significative au sein des interactions (Sexe \times Temps, Sexe \times Groupe, et Groupe \times Temps \times Sexe) n'a été rapportée ($p > 0.05$), (Tableau 14).

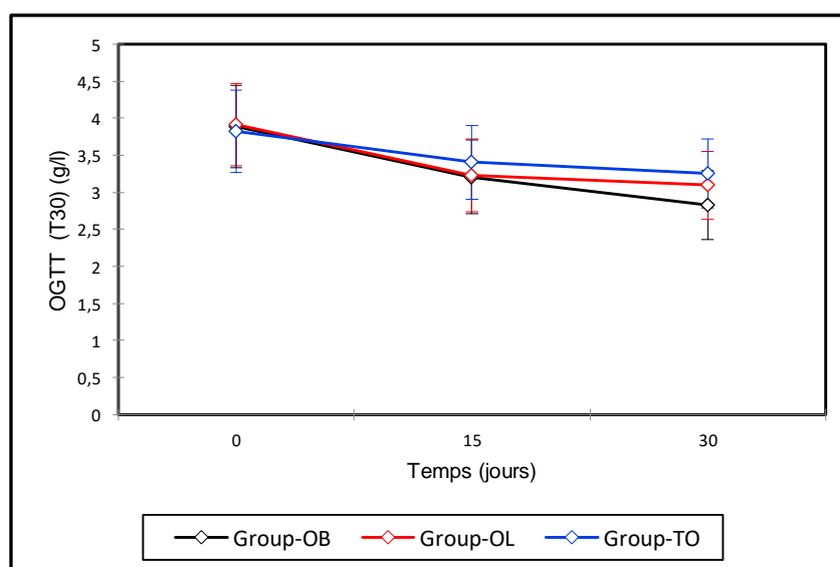
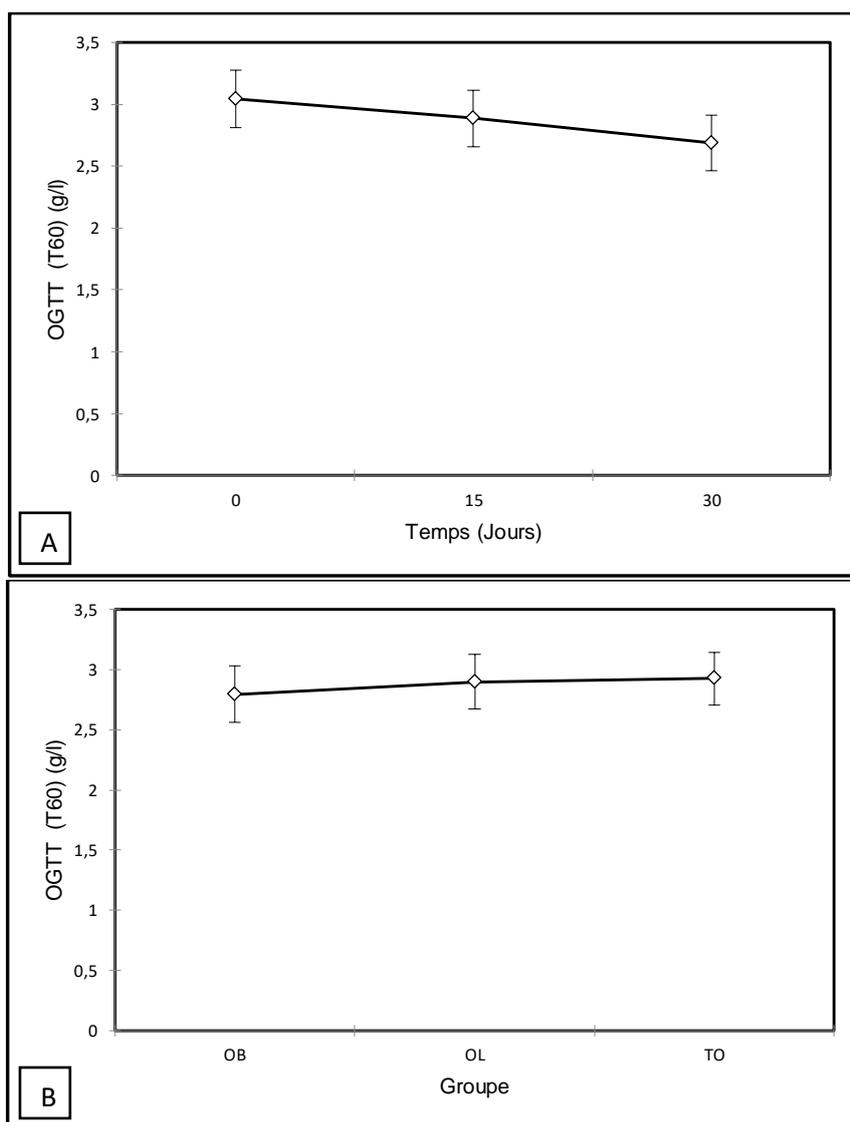


Figure 89 : Variation de l'OGTT à 30min dans l'interaction Groupe \times Temps (g/L)

➤ OGTT à T60min

Il n'y a aucune différence significative entre les valeurs de la glycémie à 60 min durant les 30 jours d'administration des probiotiques (3.04 g/L à **J0** vs 2.88 g/L à **J15** vs 2.68 g/L à **J30**) ($p > 0.05$). De plus, il n'existe aucune différence significative ($p > 0.05$) ni entre les trois groupes (2.92 g/L TO vs 2.89 g/L OL vs 2.79 g/L OB), ni entre les deux sexes, (Figure 90, A, B, C) (Tableau 14).



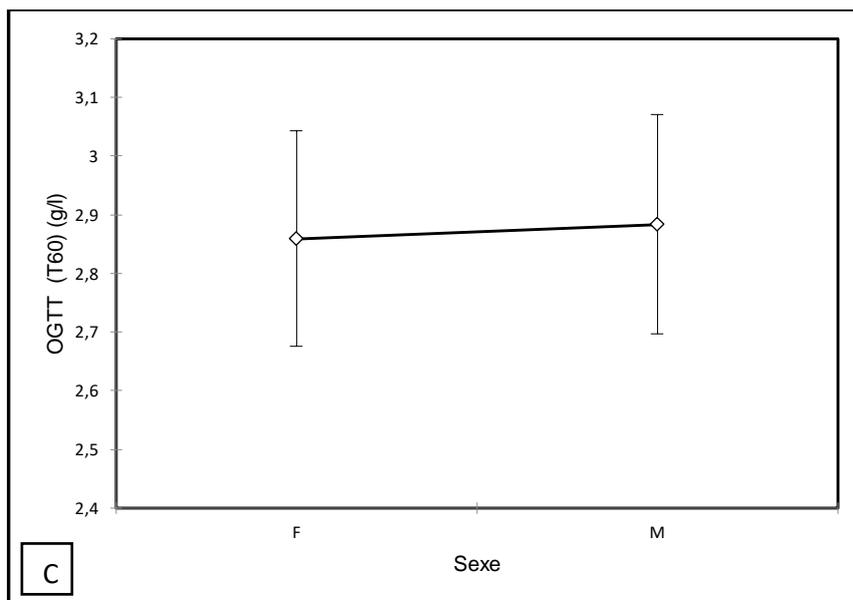


Figure 90 : Variation de l'OGTT à 60 min (g/L)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats des analyses statistiques montrent une interaction Groupe \times Temps non significative pour tous les groupes pendant 30 jours (3.03 ± 0.31 g/L TO vs 3.06 ± 0.34 g/L OL vs 3.01 ± 0.62 g/L OB à **J0**) ; 2.93 ± 0.31 g/L TO vs 3.22 ± 0.71 g/L OL vs 3.20 ± 0.93 g/L OB à **J15** et 2.74 ± 0.28 g/L TO vs 2.71 ± 0.43 g/L OL vs 2.68 ± 0.79 g/L OB) à **J30** ($p > 0.05$) (Figure 91)

En revanche, une l'interaction Groupe \times Sexe significative a été observée entre les mâles et les femelles des trois groupes pour l'OGTT à T60 min (pour les femelles, 2.96 g/L TO vs 3.11 g/L OL vs 2.49 g/L OB, pour les mâles, 2.88 g/L TO vs 2.67 g/L OL vs 3.08 g/L OB) (Figure 92). Par contre, aucune différence significative n'a été notée au sein des interactions (Sexe \times Temps, et Groupe \times Temps \times Sexe, $P < 0.05$) (Tableau 14).

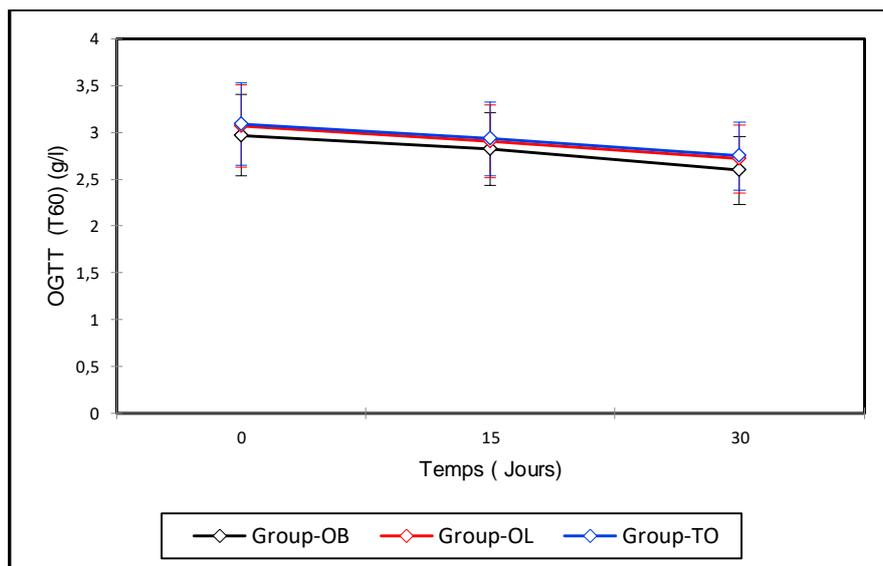


Figure 91 : Variation de l'OGTT à 60min dans l'interaction Groupe × Temps (g/L)

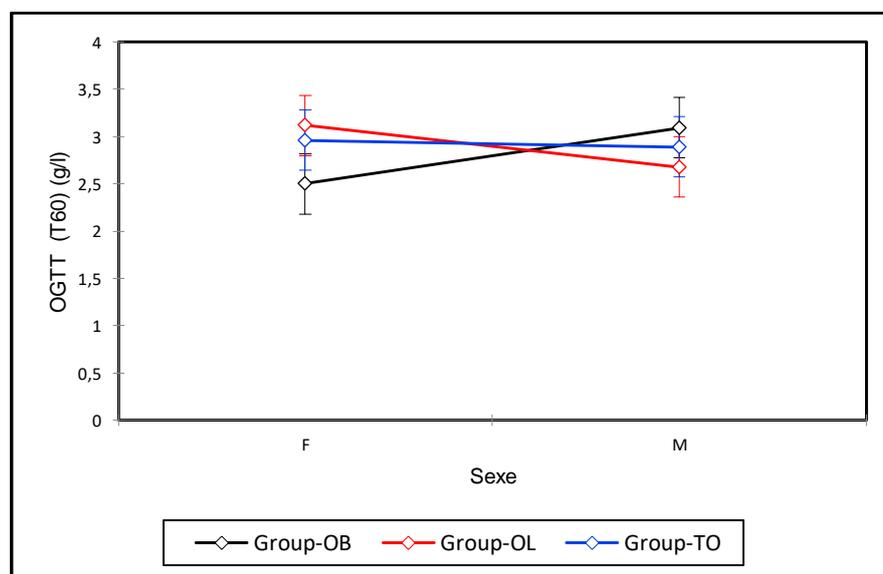


Figure 92 : Variation de l'OGTT à 60min dans l'interaction Groupe × Sexe (g/L)

➤ OGTT à T90min

Les résultats de l'OGTT à 90min indiquent une diminution significative pendant les 30 jours d'administration des probiotiques (2.57g/L à J0 vs 2.32 g/L à J15 jours vs 2.19 g/L à J30) ($p < 0.01$). Cependant, aucune différence significative ni entre les trois les groupe (2.26 g/L TO vs 2.39 g/L OL vs 2.43 g/L OB), ni entre les mâles et les femelles n'a été constatée, (Figure 93, A, B, C) (Tableau 14).

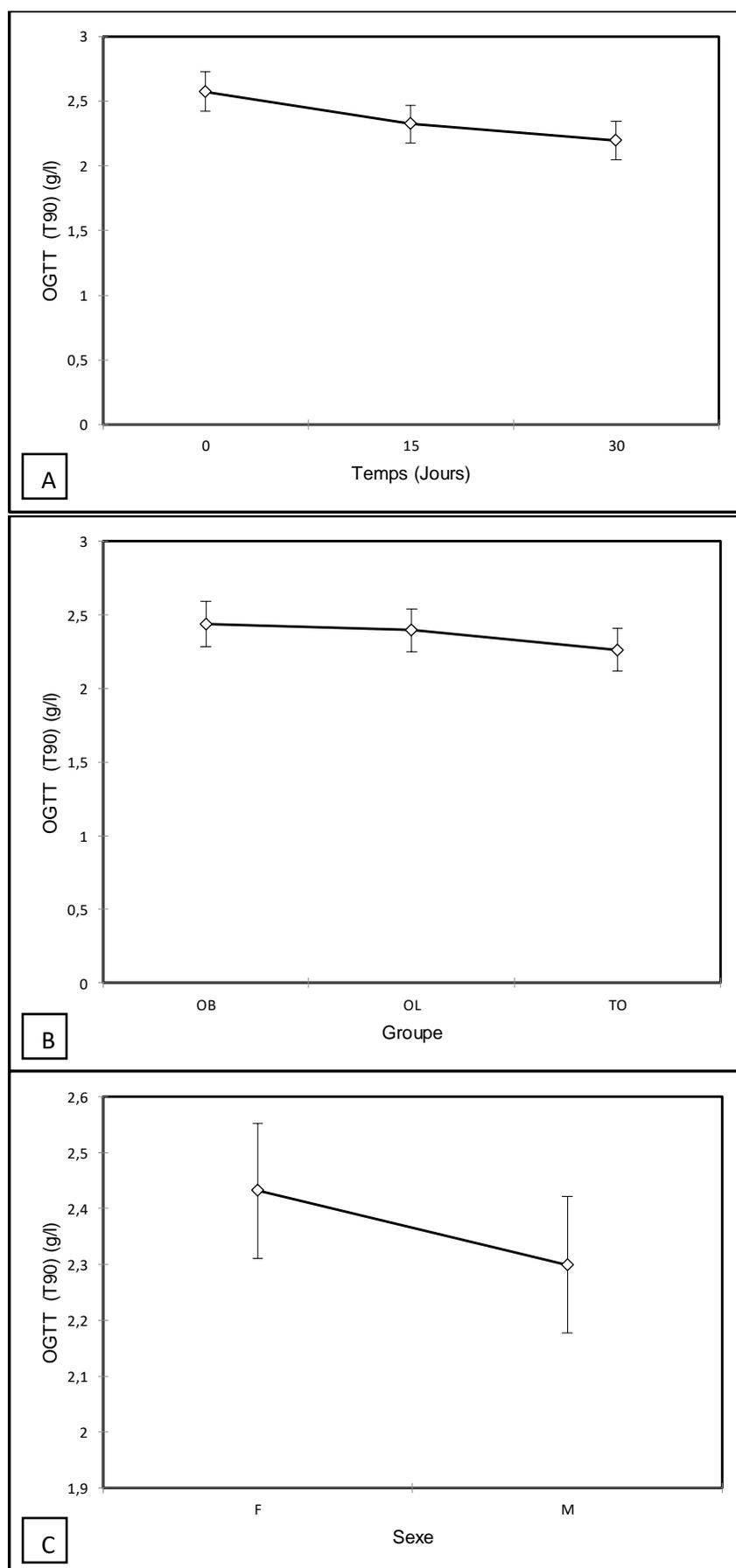


Figure 93 : Variation de l'OGTT à 90min (g/L)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats des analyses statistiques de l'interaction Groupe \times Sexe montrent une diminution non significative du taux du glucose plasmatique entre les groupes OB et OL par rapport au groupe TO pendant 30 jours ($p>0.05$). A **J0** avant l'administration des probiotiques, la glycémie à jeun était à 2.39 ± 0.35 g/L TO vs 2.54 ± 0.35 g/L OL et vs 2.74 ± 0.21 g/L OB. Puis, elle a diminué à **J15** (2.22 ± 0.27 g/L TO vs 2.38 ± 0.38 g/L OL vs 2.37 ± 0.20 g/L OB) et à **J30** (2.09 ± 0.28 g/L TO vs 2.25 ± 0.34 g/L OL et vs 2.24 ± 0.19 g/L OB) (Figure 94).

Aucune différence significative au sein des interactions (Sexe \times Temps, Sexe \times Groupe, et Groupe \times Temps \times Sexe) n'est observée ($p>0.05$, (Tableau 14).

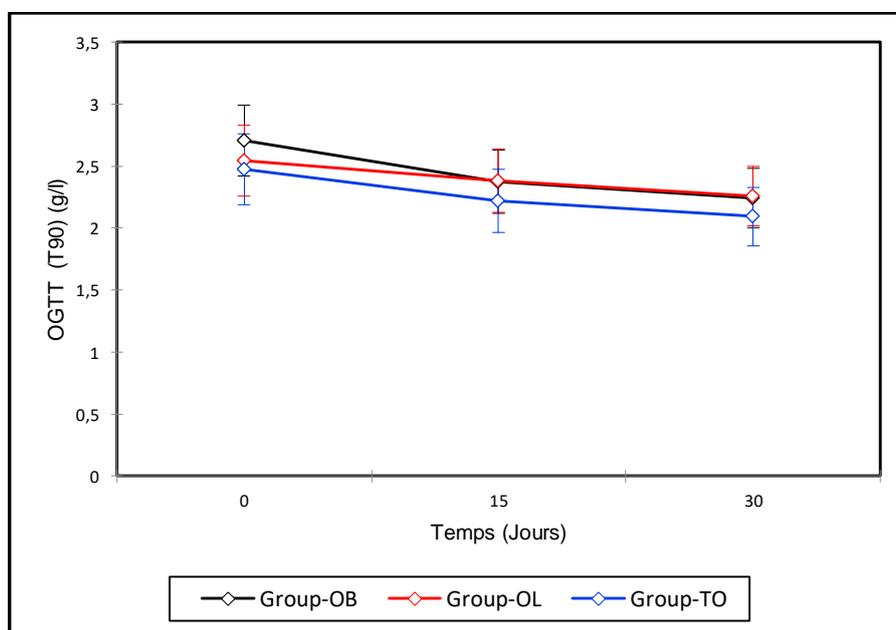
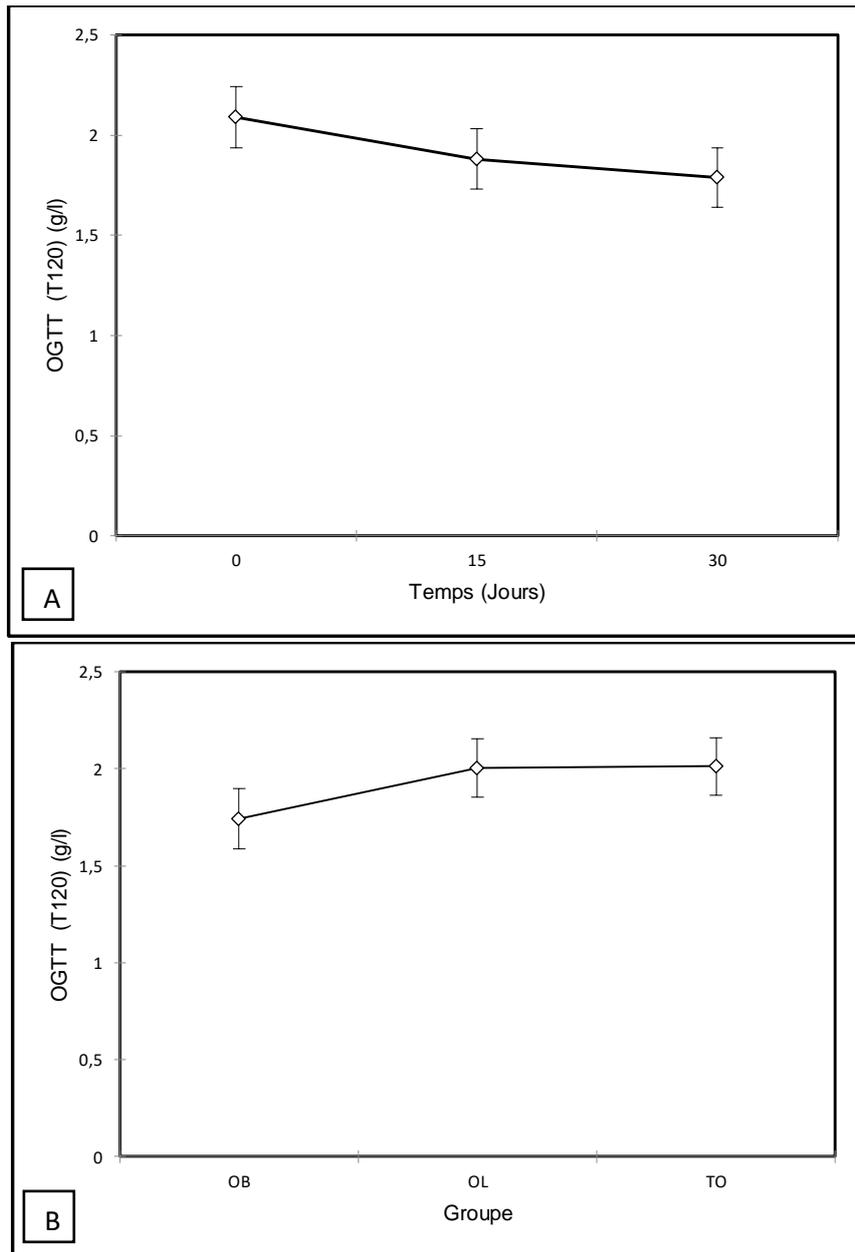


Figure 94 : Variation de l'OGTT à 90min dans l'interaction Groupe \times Temps (g/L)

➤ OGTT à T120min

Les résultats de l'OGTT à 120min indiquent une diminution significative à partir du 15^{ème} jour (2.09 g/L à **J0** vs 1.88 g/L à **J15** vs 1.78 g/L à **J30**) ($p<0.05$). De plus, une diminution significative entre les groupes OL (2.00 g/L) et OB (2.01 g/L) par rapport au groupe TO (1.74 g/L) a été trouvée ($p < 0.05$). En revanche, aucune différence significative n'a été observée chez les mâles et les femelles, (Figure 95, A, B, C) (Tableau 14).



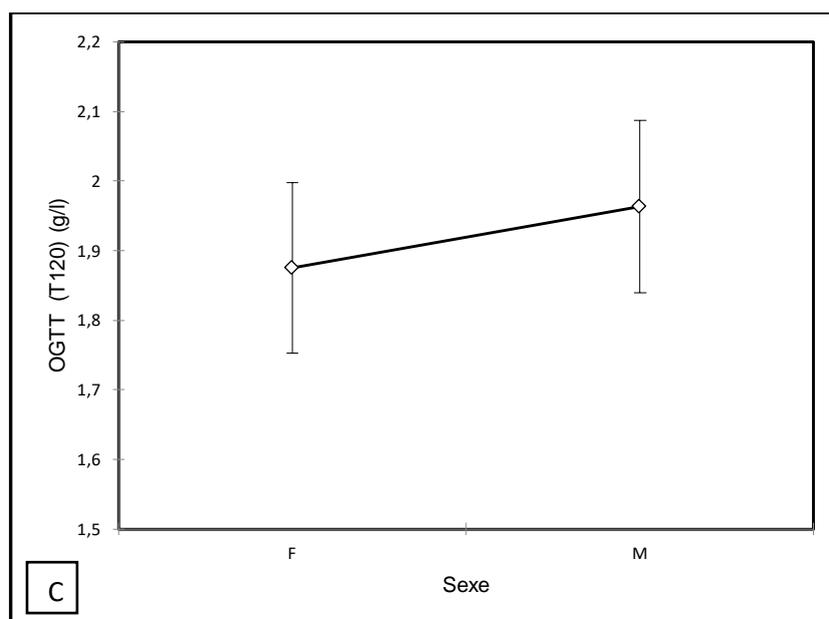


Figure 95 : Variation de l'OGTT à 120min (g/L)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats des analyses statistiques de l'interaction Groupe× Temps montrent une diminution non significative du taux de glucose plasmatique chez le groupe OB par rapport aux groupes OL et TO pendant les 30 jours. La glycémie à **J0** était à 2.15±0.22 g/L TO vs 2.17±0.18 g/L OL vs 1.93±0.52 g/L OB. Puis, elle a diminué à **J15** (1.68±0.36 g/L TO vs 1.97±0.24 g/L OL vs 1.7±0.56 g/L OB) et à **J30** (1.91±0.24 g/L TO vs 1.85±0.26 g/L OL et vs 1.59±0.52 g/L OB) ($p>0.05$) (Figure 96).

Une interaction Groupe× Sexe significative a été observée entre les mâles et les femelles des trois groupes pour l'OGTT à 120min (pour les femelles, 2.07 g/L TO vs 2.12 g/L OL vs 1.42 g/L OB et chez les mâles (1.95 g/L TO vs 1.88 g/L OL vs 2.05 g/L OB) ($p<0.001$) (Figure 97). Par contre, aucune différence significative n'a été observée pour les interactions (Sexe× Temps, et Groupe× Temps× Sexe ($p<0.05$) (Tableau 14).

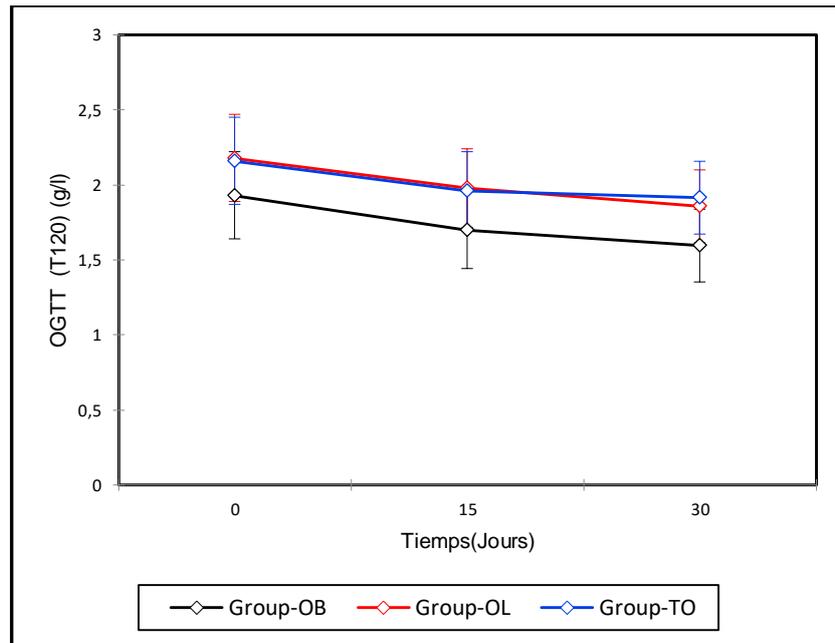


Figure 96 : Variation de l'OGTT à T120min dans l'interaction Groupe x Temps (g/L)

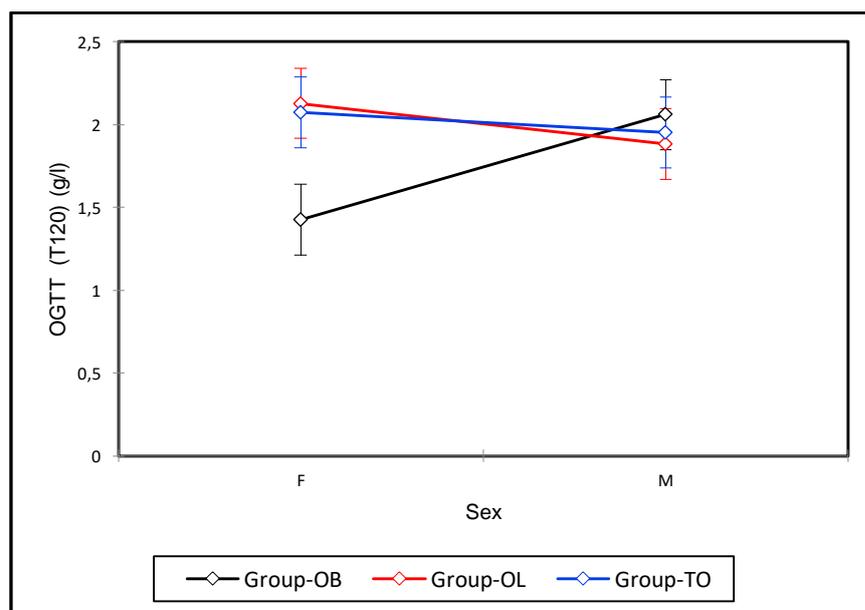


Figure 97 : Variation de l'OGTT à 120min dans l'interaction Groupe x Sexe (g/L)

➤ OGTT à T180min

Les résultats de l'OGTT à 180min obtenus dans les groupes n'indiquent aucune différence significative dans le temps durant les 30 jours d'administration des probiotiques (1.42 g/L à **J0** vs 1.42 à **J15** vs 1.26 g/L après **J30**) ($p > 0.05$). La glycémie a diminué dans les groupe OL (1.30 g/L) et OB (1.25 g/L) par rapport au TO (1.55 g/L) mais cette diminution reste non significative ($p > 0.05$). En revanche, une différence significative entre les mâles et les femelles a été enregistré ($p < 0.01$) (Figure 98, A, B, C) (Tableau 14).

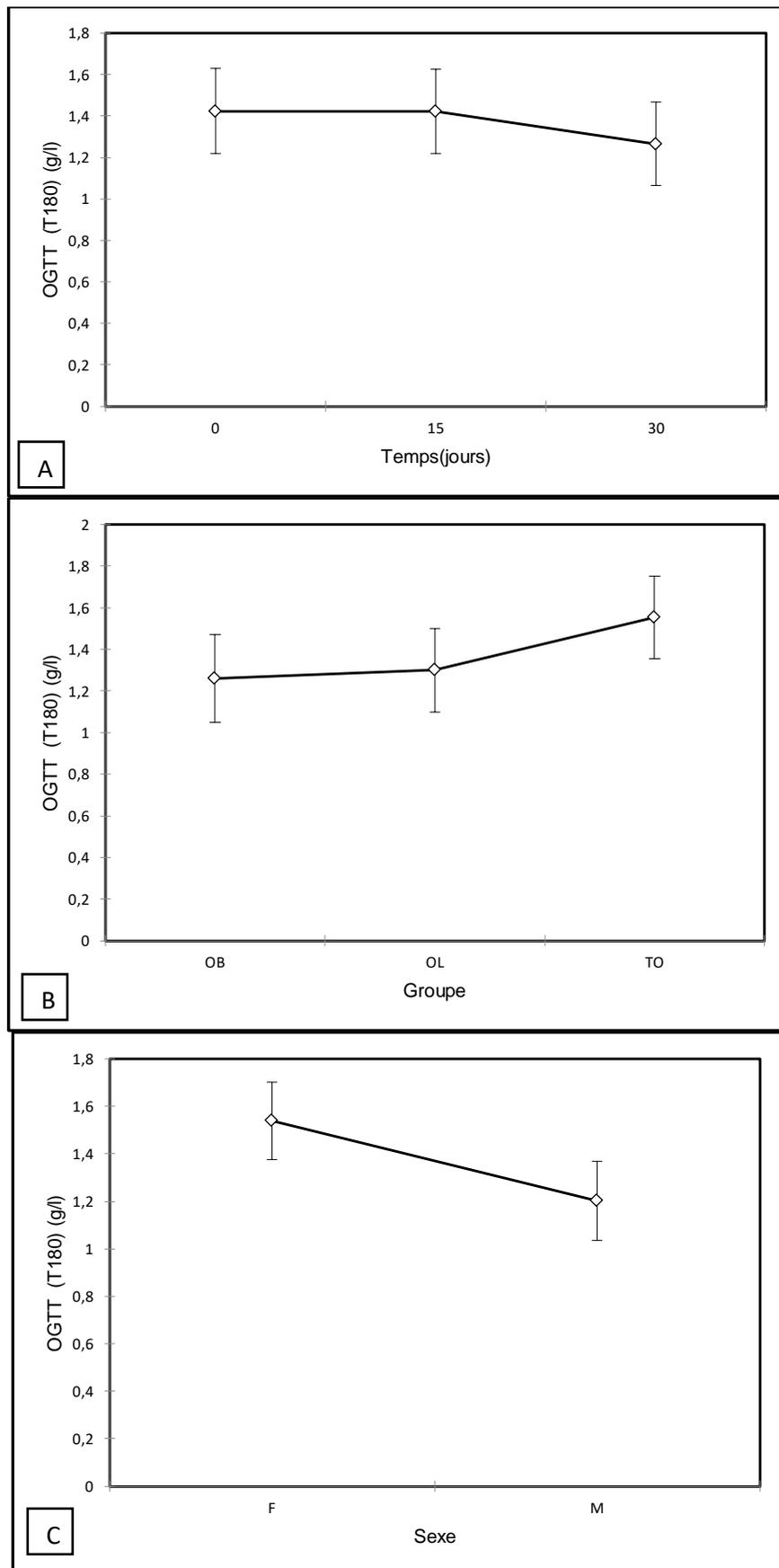


Figure 98 : Variation de l'OGTT à 180min (g/L)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Les résultats des analyses statistiques de l'interaction Groupe \times Temps révèlent une diminution non significative du taux de glucose plasmatique chez les lapins OB et OL par rapport aux TO pendant les 30 jours : (1.46 ± 0.50 g/L TO vs 1.45 ± 0.49 g/L OL vs 1.37 ± 0.49 g/L OB à **J0**). Puis ce taux a diminué à **J15** pour les groupes OL et OB (1.27 ± 0.53 g/L OL vs 1.30 ± 0.51 g/L OB vs 1.68 ± 0.36 g/L TO) et à **J30** (1.16 ± 0.32 g/L OL vs 1.08 ± 0.18 g/L OB vs 1.54 ± 0.37 g/L TO) ($p > 0.05$) (Figure 99).

Aussi, aucune différence significative n'est constatée au sein des interactions (Sexe \times Temps, Sexe \times Groupe, et Groupe \times Temps \times Sexe) ($p > 0.05$) (Tableau 14).

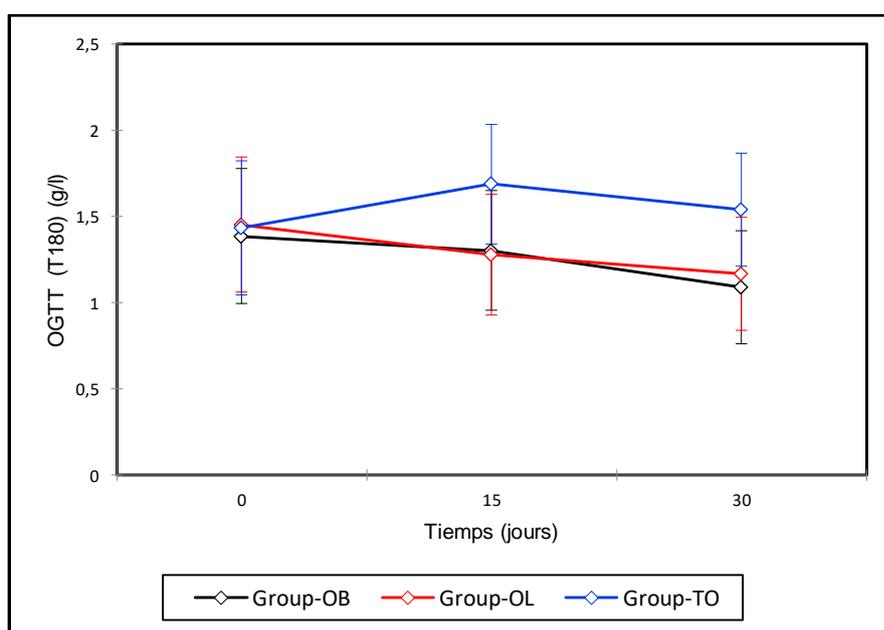


Figure 99 : Variation de l'OGTT à 180min dans l'interaction Groupe \times Temps (g/L)

Ainsi, la réalisation de l'OGTT a permis de montrer que les taux de glycémie à jeun diminuaient significativement ($p < 0,05$) dans les groupes OL et OB par rapport au groupe témoin. A jour 0, la glycémie à jeun de tous les lapins obèses était élevée, puis une petite diminution de la glycémie a été observée pour le groupe OB et OL par rapport au TO des 15^{ème} jours. Les courbes d'élimination du glucose étaient similaires pour les deux groupes quel que soit le sexe, indiquant ainsi une intolérance au glucose réduite mais non significative plus prononcée pour le groupe OB que le groupe OL dans tous les temps, après 30 min de glucose, et ce du 15^{ème} au 30^{ème} jour. À 180 min, les groupes OB et OL ont montré des niveaux de glycémie dans le sang inférieurs à la ligne de base par rapport au groupe témoin après 15 jours.

D'autres différences significatives ont été observées au sein du groupe pour l'OGTT à 0 min ($p < 0,001$) pour l'OB et l'OL par rapport au TO et l'OGTT à 120 min ($p < 0,05$) pour le groupe OB par rapport à TO et groupes OL. Pour ce paramètre, un effet sexuel a été identifié à T0 ($p < 0,001$), T30 et T180 min ($p < 0,01$). L'interaction Sexe \times Groupe pour l'OGTT n'était significative qu'à 0 min ($p < 0,01$), 60 min ($p < 0,01$) et 120 min ($p < 0,001$) (tableau 14).

II.1.1.2. Paramètres morphométriques

Les résultats des paramètres morphométriques après l'administration des probiotiques sont consignés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Les paramètres mophométriques après l'administration des probiotiques

Paramètres ¹		TO			OB			OL			Effets ³						
		0	15	30	0	15	30	0	15	30	Grps ²	Tps	Sexe	SxT	GxT	SxG	GxTxS
Longueur (cm)	M	44.25 ^a	44.00 ^a	44.00 ^a	44.00 ^a	44.33 ^a	44.33 ^a	46.00 ^a	46.00 ^a	46.00 ^a	ns	ns	*	ns	ns	***	ns
	F	47.67 ^a	47.67 ^a	47.67 ^a	46.33 ^a	46.33 ^a	46.33 ^a	44.00 ^a	44.00 ^a	44.00 ^a							
Hauteur (cm)	M	25.75 ^a	25.67 ^a	25.67 ^a	25.50 ^a	25.67 ^a	25.67 ^a	24.67 ^a	24.67 ^a	24.67 ^a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	F	25.67 ^a															
Circonférence Abdominale (cm)	M	47.00 ^a	46.33 ^a	46.33 ^a	47.00 ^a	46.67 ^a	45.33 ^a	46.67 ^a	46.33 ^a	46.00 ^a	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns
	F	47.33 ^a	46.67 ^a	46.67 ^a	47.33 ^a	46.33 ^a	45.00 ^a	47.00 ^a	46.33 ^a	45.33 ^a							
Circonférence Abdominale /Longueur	M	1.06 ^a	1.05 ^a	1.05 ^a	1.07 ^a	1.06 ^a	1.02 ^a	1.01 ^a	1.01 ^a	1.00 ^a	ns	ns	ns	ns	ns	**	ns
	F	1.00 ^a	0.98 ^a	0.98 ^a	1.02 ^a	1.00 ^a	0.97 ^a	1.07 ^a	1.05 ^a	1.03 ^a							
IMC ¹ (Kg/m ²)	M	31.63 ^a	31.43 ^a	31.22 ^a	34.34 ^a	31.58 ^a	30.13 ^a	31.22 ^a	29.50 ^a	28.05 ^a	ns	*	**	ns	ns	*	ns
	F	34,13 ^a	33.45 ^a	33.38 ^a	33.33 ^a	31.50 ^a	30.15 ^a	35.84 ^a	34.40 ^a	34.05 ^a							
Poids(g)	M	3600 ^{abc}	3546 ^{abc}	3521 ^{abc}	3846 ^{abc}	3588 ^{abc}	3422 ^{abc}	3536 ^{abc}	3341 ^{bc}	3176 ^c	ns	*	***	ns	ns	*	ns
	F	4171 ^a	4088 ^{ab}	4080 ^{ab}	3948 ^{abc}	3733 ^{abc}	3573 ^{abc}	4044 ^{ab}	3881 ^{abc}	3841 ^{abc}							

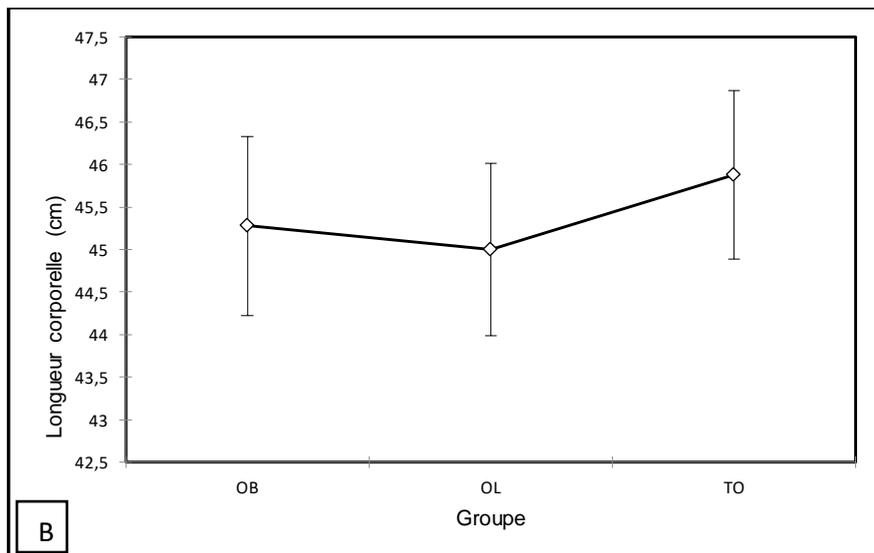
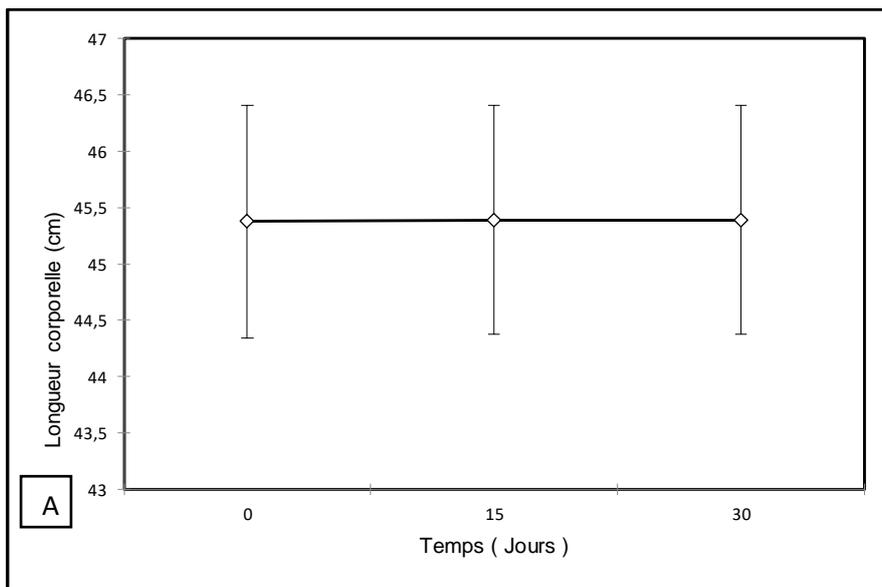
¹ IMC : indice de masse corporelle , Grps : groupes, Tps : temps

² Groupes: TO: Témoin Obèse; OB: Obèse +*Bifidobacterium animalis subsp* BB-12 ; OL: Obèse + *Lactobacillus plantarum* 299v

³ Significances: ns: non significatif; *: P < 0.05; **: P < 0.01; ***: P < 0.001

• **Longueur corporelle**

Les résultats de la longueur corporelle ne montrent aucune différence significative dans le temps pendant les 30 jours d'administration des probiotiques (45.37 cm à **J0** vs 45.38 cm à **J15** vs 45.38 cm à **J30**) ($p > 0.05$). Il n'y a pas aucune différence significative entre les trois groupes (45.87 cm TO vs 45 cm OL vs 45.27 cm OB). Par contre, différence significative est enregistrée entre les mâles et les femelles des trois groupes ($p < 0.05$) (Figure 100, A, B, C) (Tableau 15).



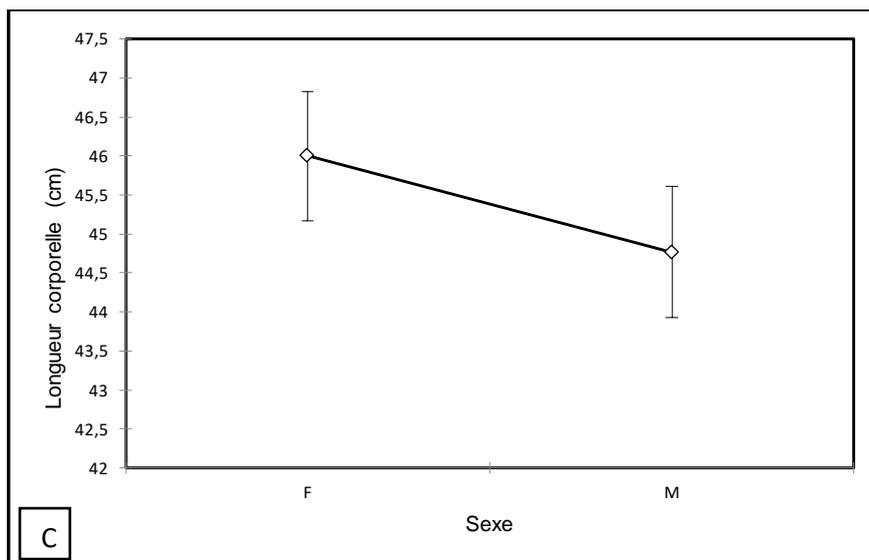


Figure 100 : Variation de la longueur corporelle (cm)

A) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Aucune interaction Groupe \times Temps significative n'a été notée durant le 15^{ème} et le 3^{ème} jour dans les groupes OB et OL,

De plus, aucune différence significative de l'interaction (Groupe \times Temps) n'a été observée entre le 15^{ème} et le 30^{ème} jour entre les groupes OB et OL comparativement au TO (45.83 \pm 2.85 cm TO vs 45 \pm 1.54 cm OL vs 45.33 \pm 2.58 cm OB à **J0**, 45.83 \pm 2.85 cm TO vs 45 \pm 1.54 cm OL vs 45.33 \pm 2.58 cm OB à **J15** et 45.83 \pm 2.85 cm TO vs 45 \pm 1.54 cm OL vs 45.33 \pm 2.58 cm OB à **J30**) ($p>0.05$) (Figure 101).

Par contre, une différence significative de l'interaction Groupe \times Sexe a été rapporté entre les mâles et les femelles des trois groupes (femelles : 47.66 cm TO vs 44 cm OL vs 46.33 cm OB, chez les mâles : 44.08 cm TO vs 46 cm OL vs 44.08 cm OB) ($p<0.001$) (Figure 102).

En revanche, aucune différence significative au sein des interactions (Sexe \times Temps, et Groupe \times Temps \times Sexe) ($p>0.05$) n'a été enregistrée, (Tableau 15).

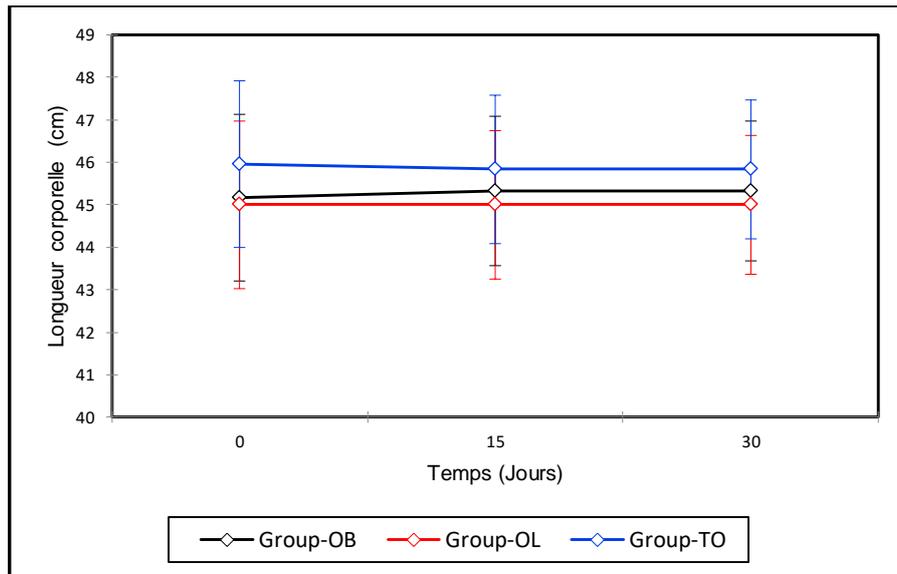


Figure 101 : Variation de la longueur corporelle dans l'interaction Groupe × Temps (cm)

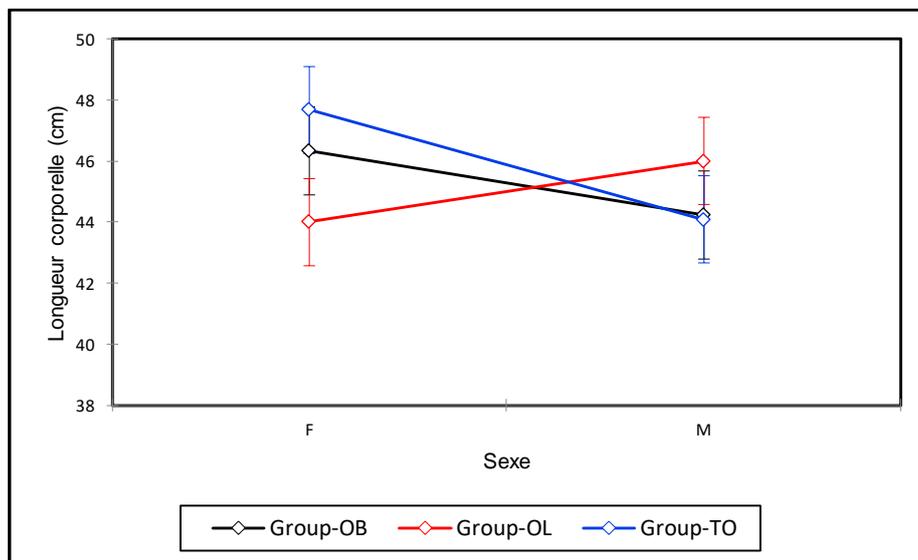


Figure 102 : Variation de la longueur corporelle dans l'interaction Groupe × Sexe (cm)

• **Hauteur corporelle**

Les résultats de la hauteur corporelle ne montre pas de différence significative ni dans le temps pendant les 30 jours d'administration des probiotiques (45.37 cm à **J0** vs 25.50 cm à **J15** vs 25.50 cm à **J30**) ($p > 0.05$), ni entre les groupes (25.68 cm TO vs 25.16 cm OL vs 25.63 cm OB), ni et entre les deux sexes (Figure 103, A, B, C), (Tableau 15).

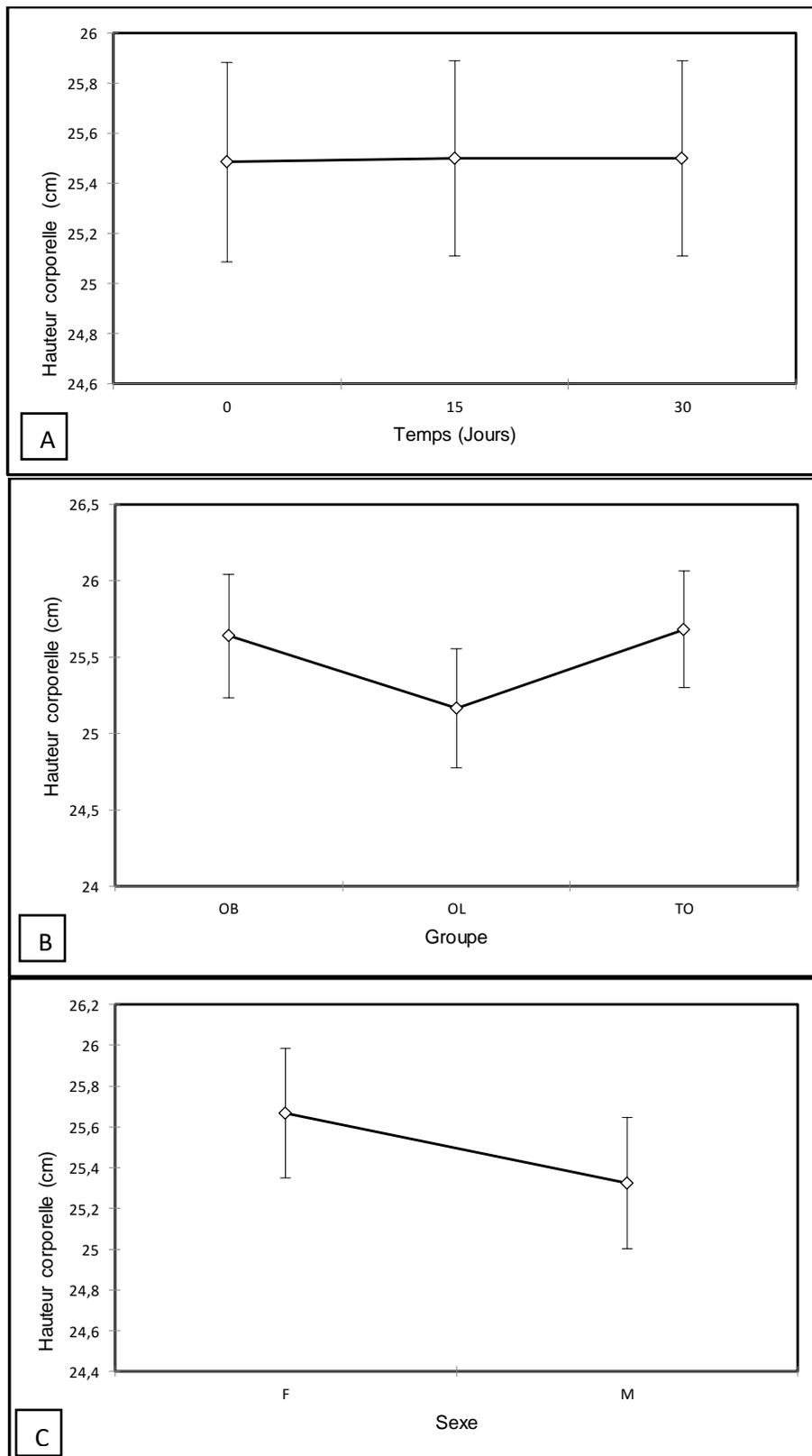


Figure 103 : Variation de la longueur corporelle (cm)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Aucune différence significative dans l'interaction Groupe \times Temps n'a été enregistrée pendant les 30 jours entre les groupes OB et OL par rapport au TO (25.66 ± 0.81 cm TO vs 25.16 ± 0.98 cm OL vs 25.66 ± 0.51 cm OB à **J0**, 25.66 ± 0.81 cm TO vs 25.16 ± 0.98 cm OL vs 25.66 ± 0.51 cm OB à **J15** et 25.66 ± 0.81 cm TO vs 25.16 ± 0.98 cm OL vs 25.66 ± 0.51 cm OB à **J30**) (Figure 104). De plus, aucune différence significative n'est observée au sein des interactions (Sexe \times Temps, Sexe \times Groupe, et Groupe \times Temps \times Sexe) ($p > 0.05$) (Tableau 15).

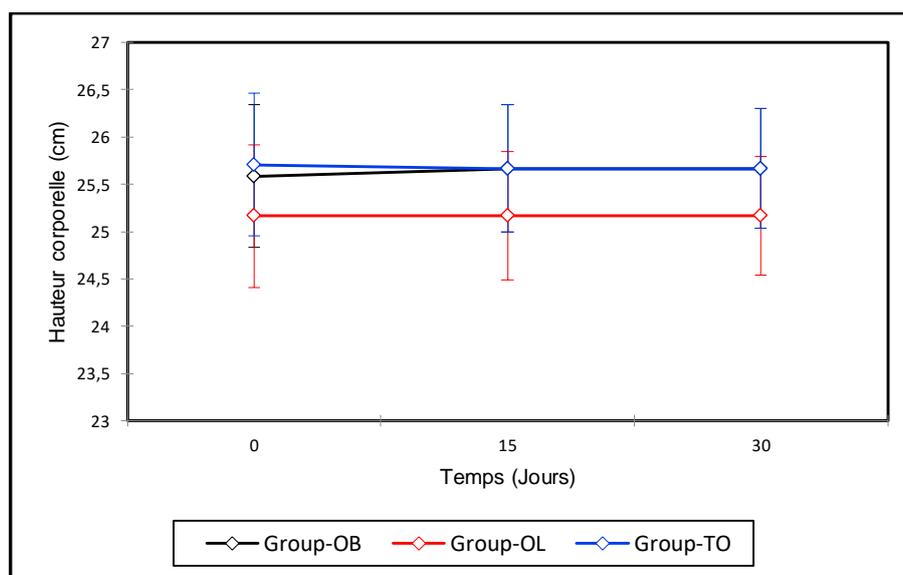


Figure 104 : Variation de la hauteur corporelle dans l'interaction Groupe \times Temps (cm)

- **Circonférence abdominale**

Les résultats de la circonférence abdominale indiquent une diminution significative dans le temps pendant les 30 jours d'administration des probiotiques (47.05 cm à **J0** vs 46.44 cm à **J15** vs 45.77 cm après **J30**) ($p < 0.05$). De plus, une légère diminution non significative pour les groupes OB et OL par rapport aux TO (46 cm TO vs 46.27 cm OL vs 46.27 cm OB) ($p > 0.05$). Il n'y a pas de différence significative entre les femelles et les femelles ($p > 0.05$) (Figure 105, A, B, C), (Tableau 15).

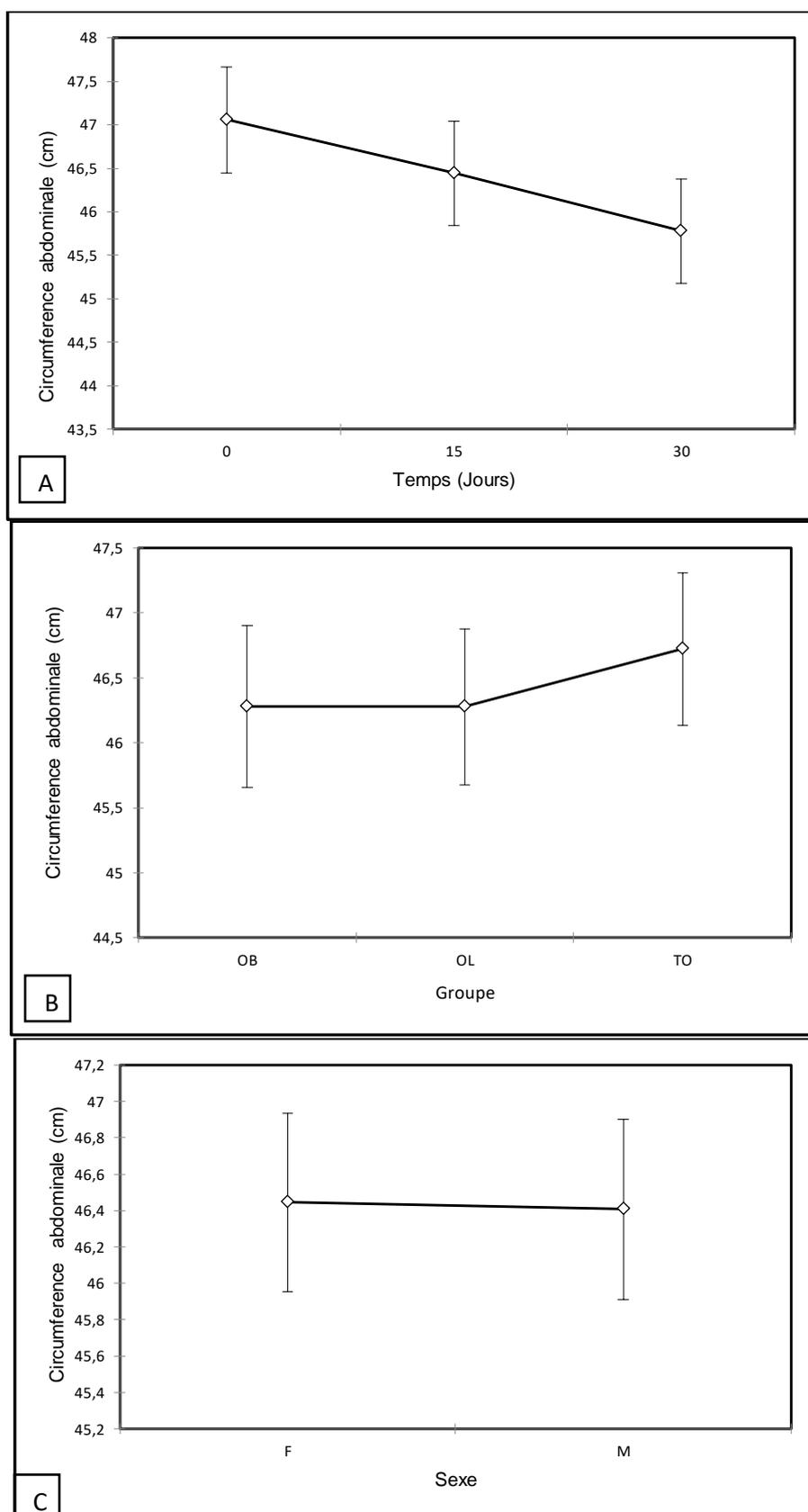


Figure 105 : Variation de la circonférence abdominale (cm)
 B) Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

En outre, il n'y a aucune différence significative dans l'interaction Groupe \times Temps du 15^{ème} au 30^{ème} jour après l'administration des probiotiques entre les groupes OB et OL par rapport au TO (47 ± 0.89 cm TO vs 46.83 ± 1.16 cm OL vs 47.33 ± 1.21 cm OB à **J0**, 46.5 ± 0.54 cm TO vs 46.33 ± 1.36 cm OL vs 46.5 ± 1.37 cm OB) à **J15** et 46.5 ± 0.54 cm TO vs 45.66 ± 1.36 cm OL vs 45.16 ± 1.32 cm OB à **J30**) ($p > 0.05$) (Figure 106). Il n'y a pas de différence significative au sein des interactions (Sexe \times Temps, Sexe \times Groupe, et Groupe \times Temps \times Sexe, $p > 0.05$) (Tableau 15).

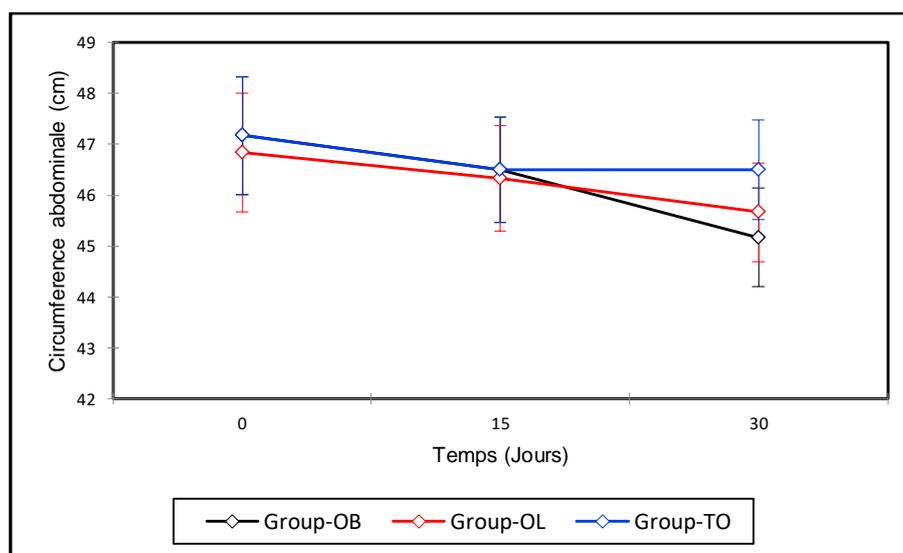


Figure 106 : Variation de la circonférence abdominale dans l'interaction Groupe \times Temps (cm)

- **Rapport circonférence abdominale / longueur**

Les résultats du rapport circonférence abdominale / longueur ne montrent ni de différence significative pendant les 30 jours d'administration des probiotiques (1.03 à **J0** vs 1.02 à **J15** vs 1.01 après **J30**), ni entre les trois groupes (1.02 TO vs 1.02 OL vs 1.02 OB) ($p > 0.05$), ni entre les deux sexes ($p > 0.05$) (Figure 107, A, B, C) (Tableau 15).

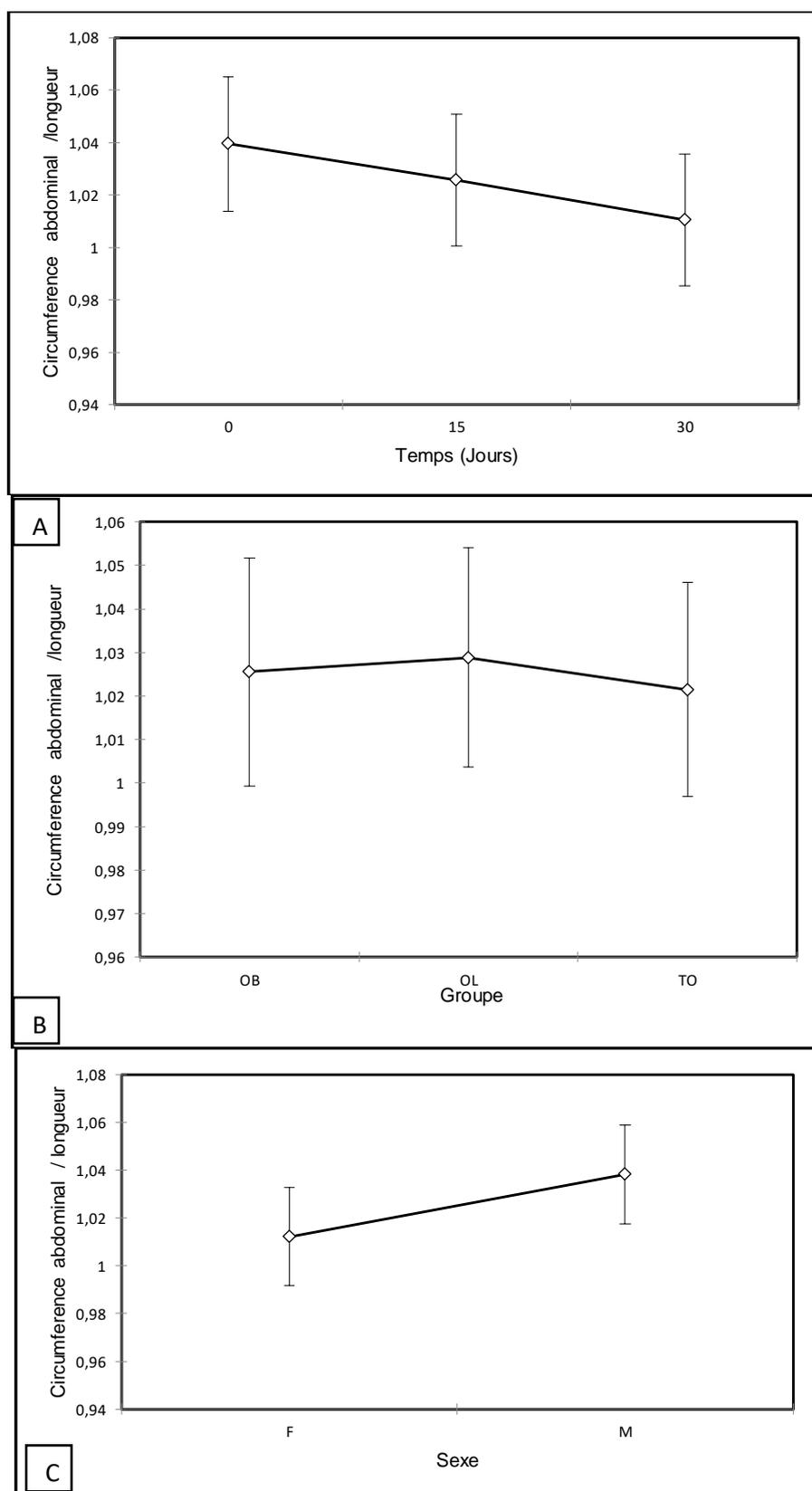


Figure 107 : Variation du rapport de la circonférence abdominale/longueur corporelle Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

De plus, il n'y a pas de différence significative dans l'interaction Groupe× Temps pendant les 30 jours de traitement par les probiotiques entre les groupes OB et OL par rapport aux TO (1.02 ± 0.05 TO vs 1.04 ± 0.03 OL vs 1.04 ± 0.07 OB à **J0**, 1.01 ± 0.06 TO vs 1.03 ± 0.02 OL vs 1.03 ± 0.07 OB à **J15** et 1.01 ± 0.06 TO vs 1.01 ± 0.01 OL vs 1.01 ± 0.06 OB à **J30**) ($p>0.05$) (Figure 108).

Par ailleurs, une différence significative dans l'interaction Groupe × Temps a été observée entre les mâles et les femelles des trois groupes (pour les femelles : 0.98 TO vs 1.0 OL vs 1.01 OB), chez les mâles : 1.05 TO vs 1.00 OL vs 1.05 OB) ($p<0.01$) (Figure 109). Par contre, aucune différence significative n'est constatée au sein des interactions (Sexe× Temps, et Groupe ×Temps× Sexe) ($p>0.05$), (Tableau 15).

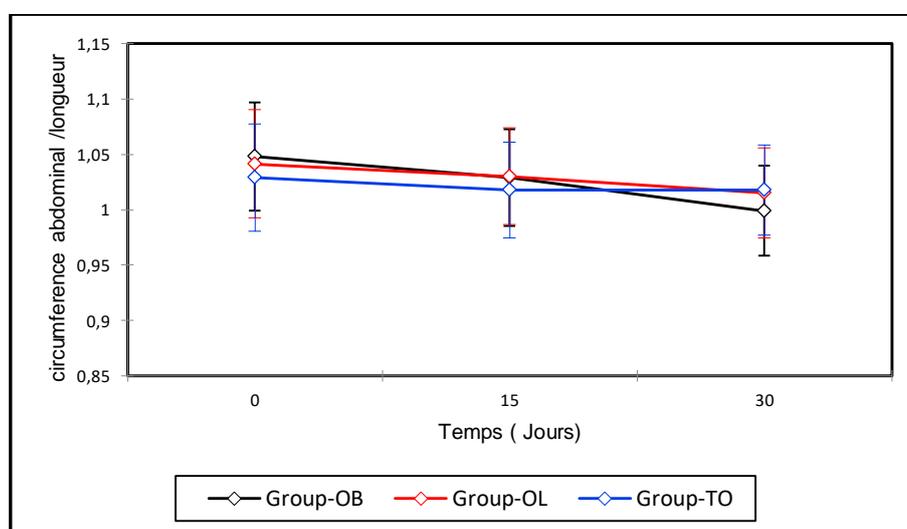


Figure 108 : Variation du rapport de la circonférence abdominale / longueur dans l'interaction Groupe × Temps

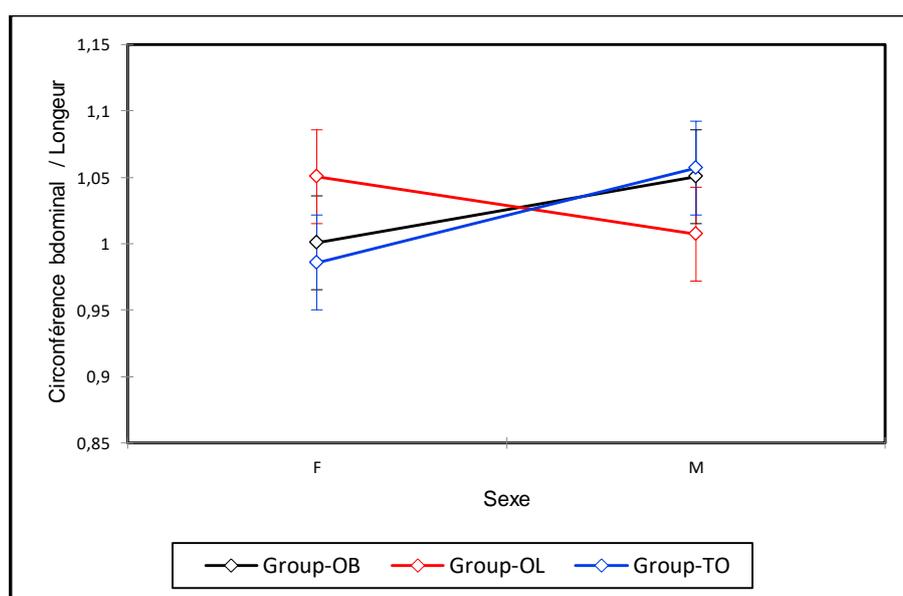
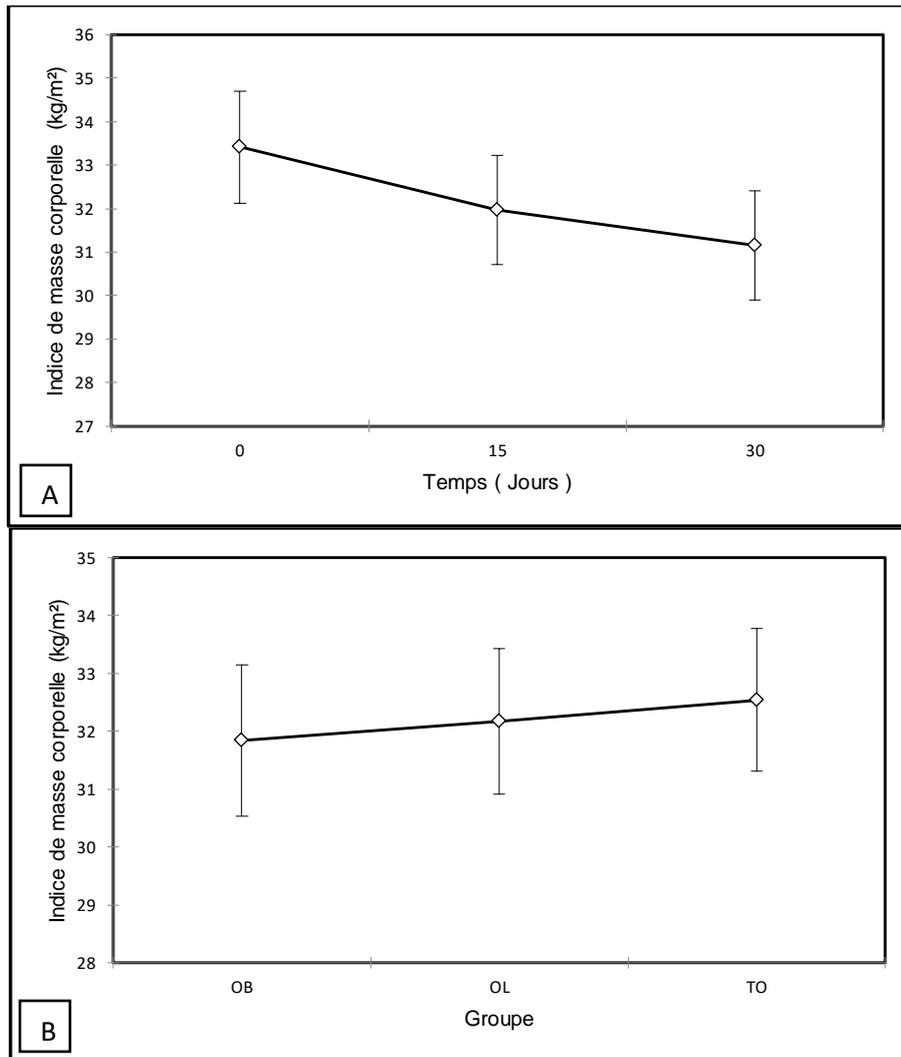


Figure 109: Variation du rapport de la circonférence abdominale / longueur dans l'interaction Groupe × Sexe

- L'indice de masse corporelle (IMC)

Les résultats de l'indice de masse corporelle montrent une diminution significative pendant les 30 jours d'administration des probiotiques (33.41 Kg/m² à **J0** vs 31.97 Kg/m² à **J15** vs 31.16 Kg/m² à **J30**) ($p < 0.05$). De plus, une légère diminution non significative de l'IMC chez les groupes OB et OL par rapport au TO a été constatée (32.54 Kg/m² TO vs 32.17 Kg/m² OL vs 31.83 Kg/m² OB) ($p > 0.05$). En revanche, il y a une différence significative entre les femelles et les mâles ($p < 0.05$) (Figure 110, A, B, C) (Tableau 15).



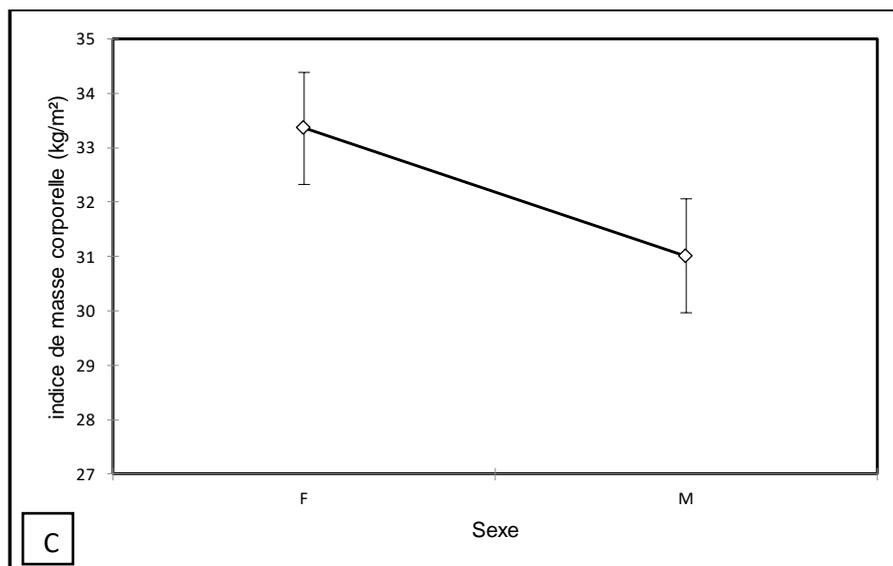


Figure 110 : Variation de l'indice de masse corporelle (Kg/m^2)
Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

Aucune différence significative de l'IMC n'a été enregistrée de J15 à J30 entre dans les groupes OB et OL par rapport au TO ($32.96 \pm 1.68 \text{ Kg}/\text{m}^2$ TO vs $33.47 \pm 4.28 \text{ Kg}/\text{m}^2$ OL vs $33.21 \pm 2.36 \text{ Kg}/\text{m}^2$ OB à **J0**, $32.44 \pm 1.57 \text{ Kg}/\text{m}^2$ TO vs $31.88 \pm 4.32 \text{ Kg}/\text{m}^2$ OL vs $31.46 \pm 1.74 \text{ Kg}/\text{m}^2$ OB à **J15** et $32.30 \pm 1.65 \text{ Kg}/\text{m}^2$ TO vs $30.98 \pm 4.77 \text{ Kg}/\text{m}^2$ OL vs $30.06 \pm 1.82 \text{ Kg}/\text{m}^2$ OB à **J30**) ($p > 0.05$) (Figure 111).

Cependant, une différence significative a été observée entre les mâles et les femelles des trois groupes pour l'IMC (pour les femelles : $33.65 \text{ Kg}/\text{m}^2$ TO vs $34.76 \text{ Kg}/\text{m}^2$ OL vs $31.65 \text{ Kg}/\text{m}^2$ OB, chez les mâles : $31.42 \text{ Kg}/\text{m}^2$ TO vs $29.58 \text{ Kg}/\text{m}^2$ OL vs $32.01 \text{ Kg}/\text{m}^2$ OB) ($p < 0.05$) (Figure 112). Par contre, les interactions (Sexe \times Temps, et Groupe \times Temps \times Sexe) ne sont pas significatives ($p > 0.05$) (Tableau 15).

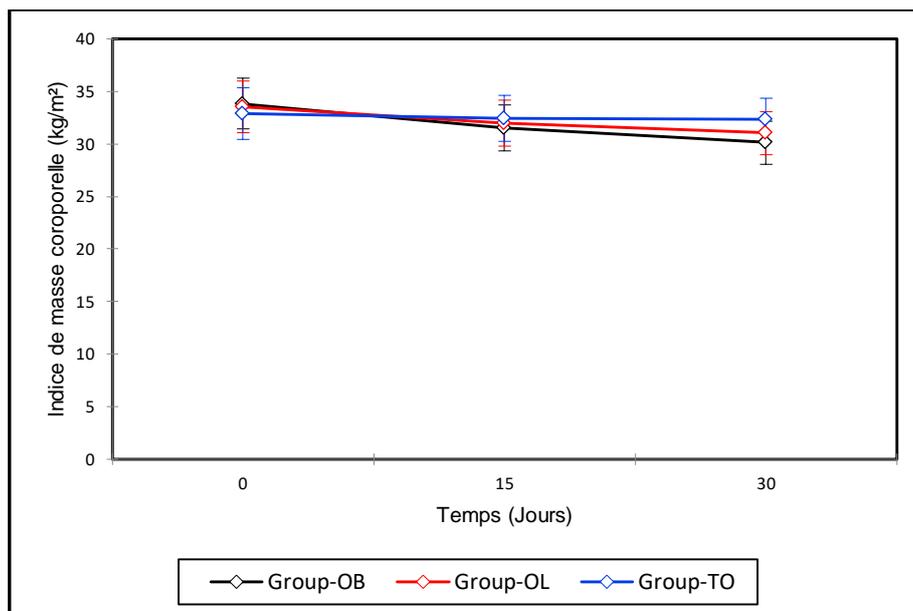


Figure 111 : Variation de l'IMC dans l'interaction Groupe \times Temps (Kg/m²)

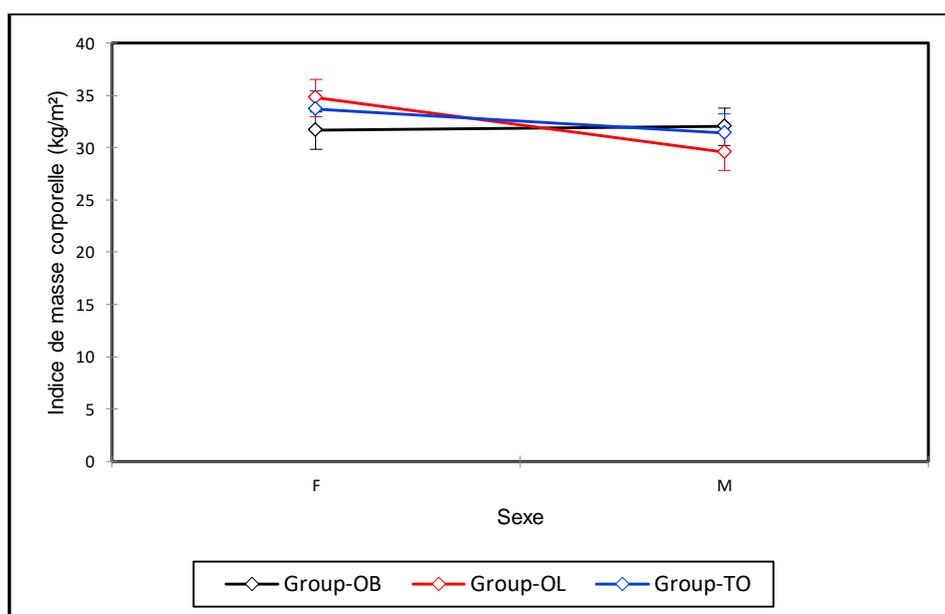


Figure 112 : Variation de l'IMC dans l'interaction Groupe \times Sexe (Kg/m²)

• Poids

Les résultats du poids indiquent une diminution significative durant le temps et cela pendant les 30 jours d'administration des probiotiques (3857 g à **J0** vs 3696 g à **J15** jours vs 3602 g à **J30**) ($p < 0.05$). De plus, une diminution qui reste non significative entre les groupes OB et OL par rapport aux TO (3834 g TO vs 3636 g OL vs 3685g OB) ($p > 0.05$). En revanche, Il y a une différence très significative entre les femelles (3929,22g) et les mâles (3508,75) ($p < 0.001$) (Figure 113).

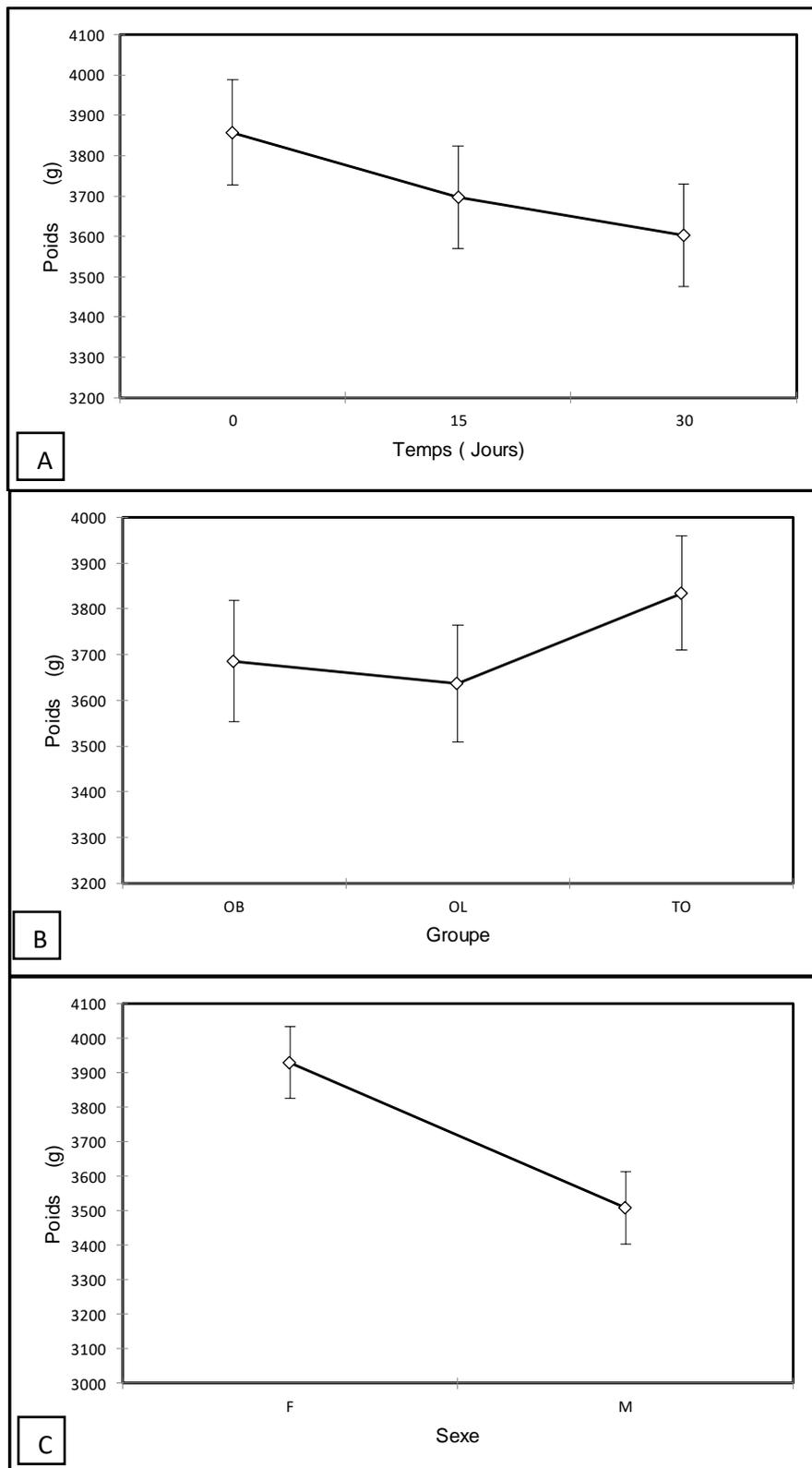


Figure 113 : Variation du poids (g)
 Dans le temps, B) Selon les groupes, C) Selon le sexe

D'autre part, une diminution non significative dans l'interaction Groupe × Temps a été observée à J15 et à J30 entre les groupes OB et OL par rapport aux TO (3877±359g TO vs 3790±464g OL vs 3864±150g OB à **J0** ; 3817±339 g TO vs 3611±469g OL vs 3661±106g OB à **J15** et 3800±345g TO vs 3509±521 g OL vs 3498±117g OB à **J30**) ($p>0.05$) (Figure 114, A, B). Cependant, une différence significative dans l'interaction Groupe × Sexe a été observée entre les mâles et les femelles des trois groupes (pour les femelles : 4113 g TO vs 3922 g OL vs 3751g OB, chez les mâles : 3555g TO vs 3351 g OL vs 3618g OB) ($p<0.05$) (Figure 115). Les interactions Sexe× Temps et Groupe ×Temps× Sexe ne sont pas significatives ($p>0.05$) (Tableau 15).

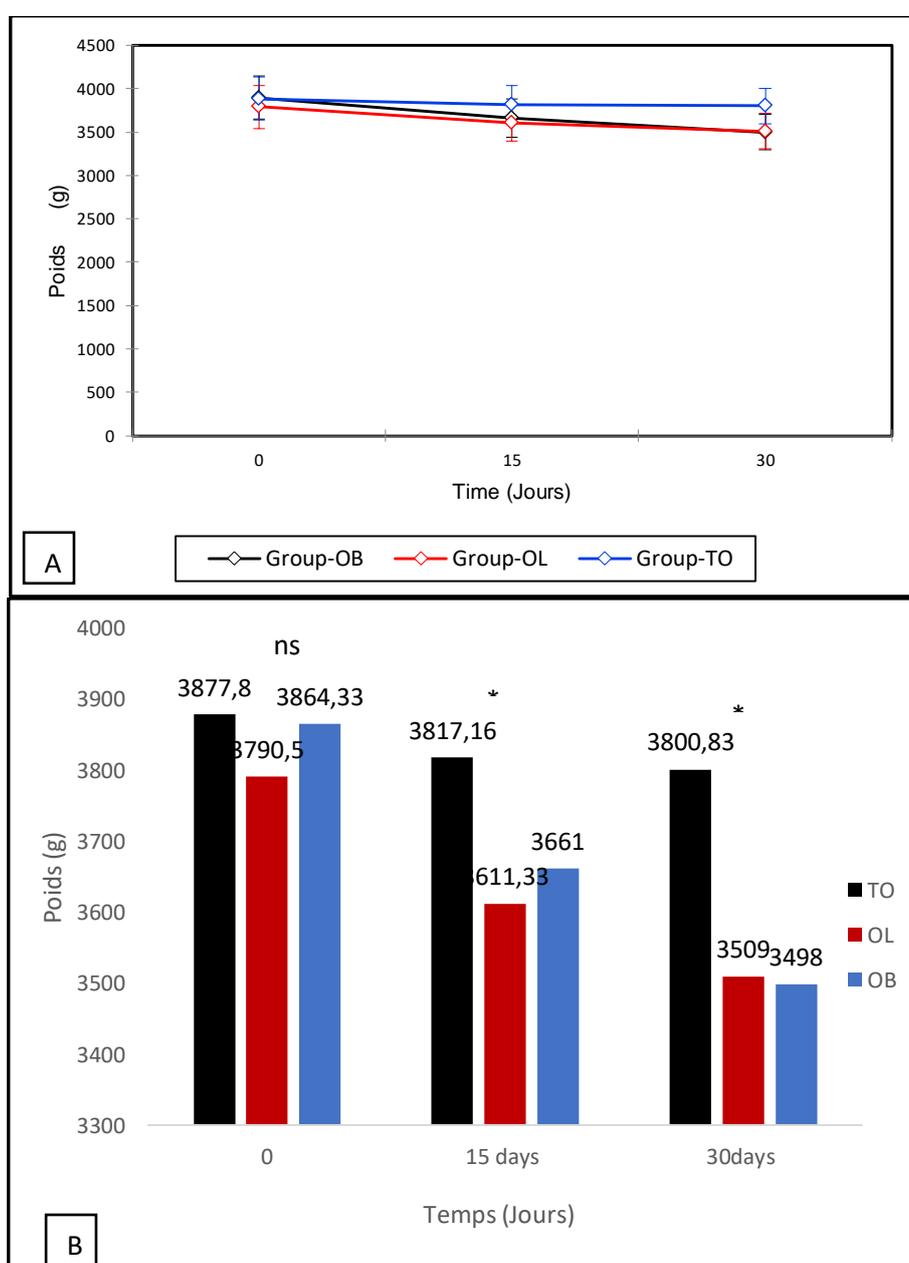


Figure 114 : Variation du poids dans l'interaction Groupe × Temps

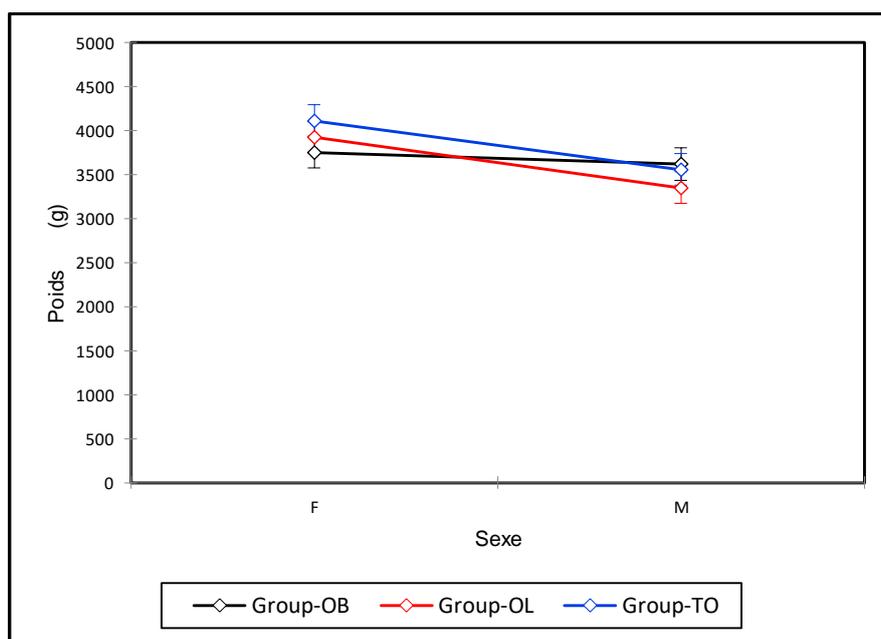


Figure 115 : Variation du poids dans l'interaction Groupe \times Sexe

Donc, l'évaluation des résultats de l'effet des deux souches de probiotiques (*Bifidobacterium animalis subsp* BB-12 et *Lactobacillus plantarum*299v) sur les paramètres biochimiques et morphométriques des lapins obèses a permis de montrer une amélioration à partir du 15^{ème} jour de l'administration des probiotiques pour les deux groupes (OB et OL) par rapport au groupe témoin, sur les paramètres de l'obésité et du syndrome métabolique induits lors de la première expérimentation. Ainsi, une diminution significative de la glycémie à jeun ($p < 0.001$), de l'OGTT dans le temps ($p < 0.05$), du cholestérol total ($p < 0.001$), des triglycérides ($p < 0.01$) et du LDL ($p < 0.001$), une augmentation significative du HDL ($p < 0.05$) et une diminution significative du poids ($p < 0.05$) (3523 ± 521 g OL vs 3498 ± 117 OB), de la circonférence abdominale ($p < 0.05$) ($46 \pm 1,36$ cm OL vs $45 \pm 1,33$ cm OB) et de l'IMC ($p < 0.05$) ont été enregistrés. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux probiotiques. En outre, une interaction Group \times Sexe significative a été observée pour la longueur ($p < 0.001$), le rapport circonférence abdominale / longueur ($p < 0.01$), l'IMC et le poids ($p < 0.05$). Par contre, la diminution significative de la longueur, de l'IMC et du poids a été observée surtout chez les mâles.

II.1.2. Discussion

II.1.2.1 Les paramètres biochimiques

- **Glycémie à jeun et OGTT**

Le taux du glucose à jeun dans le sang a diminué significativement chez les groupes OL et OB par rapport au groupe TO. Nos résultats sont conformes aux résultats enregistrés par Zhang et al. (2020), qui ont rapporté une diminution de la glycémie à jeun sur des modèles d'animaux diabétiques lors de l'administration de bactéries lactiques. Ces résultats sont également similaires à ceux observés par Tonucci et al. (2017) qui ont rapporté une diminution significative de la glycémie à jeun chez 50 individus suite à l'administration de *L. acidophilus* (10^9 UFC/mL) et de *Bifidobacterium animalis* (10^9 UFC/mL) dans du lait fermenté, pendant 6 semaines. Les mêmes résultats sont enregistrés lors de l'utilisation de *L. gasseri* SBT2055 (6×10^7 UFC/g) dans le lait fermenté, pendant 28 jours chez les rats mâles (Hamad et al., 2008). De plus, l'association de deux souches *acidophilus* NCDC14 et *L. casei* NCDC19 (10^8 UFC /g), pendant 8 semaines, chez les rats Wistar mâles nourris avec un régime riche en fructose a baissé le taux de glucose à jeun (Yadav et al., 2007).

En outre, la réalisation de l'OGTT a permis de montrer que les taux de glycémie à jeun sont plus faibles après l'administration de probiotiques dans les groupes OB et OL à 120 min par rapport au groupe TO, mais elles restent non significatives. Les courbes d'élimination du glucose étaient similaires pour les deux groupes, indiquant ainsi une intolérance au glucose réduite mais non significative, plus prononcée pour le groupe OB que le groupe OL dans tous les temps de 0 à 180 min. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés dans certaines études telles que celle de Sato et al. (2008), qui ont constaté une réduction non significative de l'OGTT chez les rats qui avaient consommé du *Lactobacillus gasseri* à 10^7 UFC/mL, pendant 4 semaines. De même, l'impact n'était pas très évident d'après l'étude de Hamad et al. (2008) qui ont utilisé la même souche. Aussi, l'administration de quatre souches de Bifidobactéries (10^8 UFC/mL), nommées respectivement, L66-5, B.L75-4, B. M13-4 et B. FS31-12, pendant 6 semaines chez des rats mâles, a permis d'obtenir des conclusions similaires (Yin et al., 2010).

En revanche, d'autres études ont montré qu'un traitement de 6 semaines avec *Bifido animalis ssp. lactis* 420 (10^9 UFC/mL), a significativement amélioré la tolérance au glucose chez les souris nourries par un régime hyperlipidique (Stenman et al., 2014).

De même, selon Andersson et al. (2010), une supplémentation de *Lactobacillus* DSM 15313 à un régime riche en graisse a amélioré la tolérance au glucose chez des souris après 18 semaines d'utilisation. Cependant, aucune différence significative n'a été constatée à 4 semaines de cette même étude.

D'autre part, les mécanismes sous-jacents à cet effet hypoglycémiant restent incertains. Selon Tremaroli and Bäckhed (2012) le butyrate est produit par le microbiote lors du processus de fermentation des polysaccharides non digestibles. Ce dernier fonctionne comme une source d'énergie importante pour les cellules épithéliales intestinales (Roediger, 1980). De plus, Fleming et al. (1991) ont découvert que le butyrate a un impact sur le métabolisme, car il a un effet suppresseur sur l'oxydation du glucose dans les cellules intestinales des rats. Cela implique que le butyrate influence la quantité de glucose qui est métabolisée en énergie et la quantité d'énergie qui est convertie en graisses. Il peut en outre affecter le métabolisme en augmentant les dépenses énergétiques et en améliorant la sensibilité à l'insuline et les propriétés anti-inflammatoires (Vrieze et al., 2010). Une étude intéressante réalisée par Elli et al. (2010) soutient ces affirmations, en concluant que les individus obèses avaient une concentration réduite de bactéries productrices de butyrate par rapport aux individus maigres.

- **Lipides**

Les modifications du profil lipidique ont été caractérisées par une diminution significative des triglycérides ($p < 0.01$), du cholestérol total ($p < 0.001$), du LDL ($p < 0.001$) et une augmentation du HDL ($p < 0.05$) à partir du 15^{ème} jusqu'au 30^{ème} jour chez tous les animaux. De plus, des résultats significatifs ont été observés pour le CT et le LDL chez les groupes OB et OL par rapport au groupe TO. En revanche, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux probiotiques utilisés. D'après l'étude rapportée par Hanna Bukowska et al. (1998), une diminution significative du cholestérol total a été constatée après l'utilisation de la souche *L. plantarum* 299v (5×10^7 UFC/mL) pendant 6 semaines.

Cependant, des valeurs non significatives ont été enregistrées par d'autres auteurs comme Stenman et al. (2014), pour les taux des triglycérides et du HDL dans les groupes ayant reçu *bifido animalis* (10^9 UFC/mL) pendant 6 semaines. De même, chez le rat, un faible effet a été observé sur les triglycérides entre le groupe témoin et celui ayant consommé *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (10^7 UFC/mL) pendant 4 semaines (Hamad et al., 2008).

Dans l'ensemble, plusieurs études ont mis en évidence que les probiotiques ont des effets d'hypercholestérolémie chez le rat et l'homme, comme *Bifidobacterium longum* BL1BL1 (Xiao et al., 2003) et *Lactobacillus plantarum* MA2 (Wang et al., 2009).

Parallèlement, une réduction du taux du cholestérol total et des triglycérides et une augmentation du rapport lipoprotéine de haute densité / lipoprotéine de basse densité (HDL / LDL) a été observée chez des rats mâles suite à l'administration de bifidobactéria (10^8 UFC/mL) pendant 6 semaines (Yin et al., 2010).

Ainsi, l'effet positif des probiotiques dans l'amélioration du profil lipidique chez le lapin a été rapporté par certaines études telles que celle de Younis et al. (2019) qui ont constaté une diminution significative des taux du cholestérol total et des triglycérides chez les lapins ayant consommé *Lactobacillus planterium* (1×10^6 UFC/g) pendant 8 semaines.

Aussi, il a été rapporté dans les travaux de Yadav et al. (2007), que l'association de deux souches *acidophilus* NCDC14 et *L. casei* NCDC19 (10^8 UFC /g) pendant 8 semaines, chez les rats Wistar mâles nourris avec un régime riche en fructose, a baissé le cholestérol et le LDL. De plus, des résultats similaires ont été observés chez des souris femelles C57BL/6 ayant été nourries avec un régime riche en graisses et ayant reçu par voie intra-gastrique la souche *L. plantarum* LP14 pendant 11 semaines (Takemura et al., 2010). En outre, l'administration de *Lactobacillus paracasei* NCC2461 ou de *Lactobacillus rhaminosus* NCC4007 à des souris sans germes colonisées par le microbiote d'un bébé humain, a également diminué les concentrations plasmatiques du VLDL et du LDL (Martin et al., 2008).

De ce fait, les mécanismes impliqués pour améliorer le profil lipidique en particulier le cholestérol et ses fractions peuvent être liés uniquement à certaines souches de probiotiques. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les voies sous-jacentes de cette association de dépendance. Il est également important de mentionner que certaines souches de probiotiques soient capables d'incorporer du cholestérol dans les cellules bactériennes, d'hydrolyser les sels biliaires ou d'inhiber l'hydroxyméthylglutaryl-CoA, l'enzyme limitant la vitesse de la cholestérogénèse, réduisant ainsi le cholestérol plasmatique (Kalavathy et al., 2003). Les études de Sanz et al. (2010) ont fourni des informations intéressantes qui indiquent que les probiotiques peuvent exercer des effets protecteurs, notamment en affectant positivement l'intestin et la composition du microbiote avec la libération d'AGCC, l'absorption de graisse et le remodelage cellulaire du tissu adipeux.

- **PT, ALB, PA, CREA, ASAT et ALAT**

Aucune différence significative n'a été observée entre les 3 groupes (TO, OB, OL) pour la PT, l'ALB, la PA et la CREA. Ces résultats sont globalement conformes à ceux obtenus par (Abdel-Azeem et al., 2018; Younis et al., 2019), qui ont constaté que les valeurs des protéines totales sériques, de l'albumine, de la globuline et de la PA, n'étaient pas significatives. Ces mêmes auteurs ont rapporté des résultats non significatifs dans les taux de la créatinine chez les lapins néo-zélandais, qui ont consommé plusieurs doses de probiotiques anaérobies pendant 56 jours. Par contre, une différence significative ($p < 0.05$) a été observée dans notre étude entre le mâle et la femelle pour la protéine totale. Ce résultat est en accord avec l'étude de Elamin (2013), qui a rapporté que la concentration chez les lapins mâles âgés de plus de 5 mois était moins significative par rapport aux femelles du même âge.

D'autre part, les lapins de notre étude n'ont présenté aucune lésion hépatique du fait qu'aucun de ces métabolites sanguins n'a été modifié parmi les groupes qui ont reçu les probiotiques.

Il est important de noter que nos résultats sont en accord avec l'absence d'effets observés pour les valeurs de l'ASAT et de l'ALAT et pour le rapport ASAT/ALAT chez les rats qui ont consommé *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (10^7 UFC/mL) pendant 4 semaines (Hamad et al., 2008). Par contre, il a été noté que l'administration orale de *L. plantarum* TN8, a amélioré les fonctions hépatiques et urinaires des rats obèses en induisant des diminutions significatives de l'alanine amino transférase (ALAT), de la gamma glutamyl transférase (GGT), de la créatinine et de l'urée, sur des souris dont l'obésité était induite par alimentation (Salah et al., 2013). Dans une autre étude, des souris ont été nourries avec un régime riche en graisse (High fat diet (HFD)) pendant 8 semaines pour induire l'obésité et ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir un régime HFD en plus des probiotiques *L. curvatus* HY7601 et *L. plantarum* KY1032 ou bien un placebo, pendant 10 semaines supplémentaires. Les souris obèses traitées avec les probiotiques ont montré une réduction des biomarqueurs de la toxicité hépatique (Kang & Cai, 2018). De ce fait, il est suggéré que les probiotiques pourraient avoir un effet bénéfique sur la diminution des taux de l'ALAT et l'ASAT après une atteinte hépatique.

II.1.2.2 Les paramètres morphométriques

Dans cette deuxième expérimentation, à partir du 15^{ème} jour jusqu'au 30^{ème} jour d'administration des probiotiques, la circonférence abdominale, l'IMC et le poids corporel induits par le régime « Cafétéria » pendant l'expérimentation 1, étaient significativement réduits ($p < 0.05$). En effet, le groupe des lapins nourris avec *Lactobacillus plantarum* 299v et

Bifidobacterium animalis subsp BB-12 ont montré des diminutions de ces paramètres par rapport au groupe témoin.

Par ailleurs, aucune différence significative de la longueur corporelle et de hauteur n'a été observée entre les trois groupes (TO, OL et OB). Effectivement, d'après Arias-Mutis et al. (2017), aucune évolution ou différence significative ne peuvent être observées pour ces derniers paramètres chez les lapins à l'âge adulte. De plus, une diminution significative de l'IMC et du poids a été observée chez les mâles. Généralement, nos résultats sont en accord avec ceux de Stenman et al. (2014) qui ont mis en évidence une réduction significative du poids corporel chez des souris nourries avec un régime riche en graisses après un traitement par *B. animalis ssp. Lactis* 420 (10^9 UFC/mL) pendant 6 semaines. Dans une autre étude, des souris mâles C57BL/6J soumises à un régime riche en graisses comprenant *L. plantarum* LG42, ont montré une augmentation significative de la carnitine, impliquée dans la perte de poids (Park et al., 2014). De même, une combinaison de deux probiotiques, *L. acidophilus* et *B. bifidus*, s'est également avérée capable de réduire le poids (Mikirova et al., 2011).

Cependant, l'utilisation de la souche *L. plantarum* 299v (1×10^9 (UFC/mL) pendant 6 semaines chez 30 hommes en bonne santé n'a pas permis d'induire une perte de poids (Hanna Bukowska et al., 1998). Des résultats équivalents utilisant la même souche avec une quantité de 1×10^8 UFC/mL, pendant 5 semaines chez des rats nourris avec des régimes riches en cholestérol ont été rapportés (Wang et al., 2009). En plus, Selon Yin et al. (2010), l'administration d'une souche *bifidobacterium* FS3-1-1-2 (1×10^8 UFC/mL) pendant 6 semaines chez les rats n'a eu aucun effet significatif sur le changement du poids corporel.

La diminution significative de l'IMC et du poids observée chez les mâles, en particulier pour le groupe OL, peut s'expliquer par la teneur en graisse corporelle, qui est de 20 à 25 % chez les femelles contre 10 à 15 % chez les mâles, quel que soit le poids, alors que la masse maigre (masse musculaire) chez les mâles est plus importante. Par conséquent, l'organisme doit brûler plus de calories pour maintenir le métabolisme global de la masse musculaire et du poids (Audet et al., 2016).

De plus, la diminution du poids peut s'expliquer par l'administration de probiotiques, qui induisent la réduction de la proportion de microorganismes à Gram-négatifs dans le microbiote. Cela peut affecter la diminution du taux de lipopolysaccharides dans la circulation sanguine qui à son tour réduit le stockage des lipides dans le tissu adipeux, qui ensemble induisent une réduction du poids (Mekkes et al., 2014).

Les données relatives à l'utilisation des probiotiques varient d'une étude à une autre. Cette variation pourrait être attribuée à la taille de l'échantillon, à la durée de l'essai, au type d'animaux étudiés, aux souches et au dosage des probiotiques utilisés. Dans notre étude, la courte durée de l'expérimentation (4 semaines) pourrait également expliquer les faibles valeurs obtenues de la circonférence abdominale, de l'IMC et du poids.

II.1.2.3 Discussion de l'effet des probiotiques sur l'obésité et le syndrome métabolique

Les probiotiques utilisés dans notre étude (*Bifidobacterium animalis subsp BB-12* et *Lactobacillus plantarum 299v*) pendant 30 jours ont amélioré les quatre paramètres du MetS détectés lors de la première expérimentation (une diminution du poids et de l'obésité abdominale, l'amélioration de la dyslipidémie avec l'augmentation du HDL, la diminution du cholestérol total, des triglycérides et du LDL et l'amélioration de l'intolérance au glucose). Nos résultats sont en accord avec l'étude de Cano et al. (2013) qui ont utilisé la souche *B. Pseudocatenulatum* CECT 7765 chez des souris obèses résistantes à l'insuline et qui a permis de réduire le syndrome métabolique par une diminution du poids et de l'intolérance au glucose. De plus, Stenman et al. (2014) ont rapporté que l'administration du *Lactobacillus acidophilus* et de *Bifidolactis* 420 ont réduit le MetS, en diminuant le poids et l'intolérance du glucose chez les souris obèses et diabétiques.

Ainsi, les études récentes suggèrent que la manipulation de la composition du microbiote intestinal, pourrait être une nouvelle approche dans le traitement de l'obésité (Ley et al., 2006). D'autre part, les résultats contradictoires concernant les effets des probiotiques sur le poids corporel peuvent être dus au modèle animal utilisé (lapin, souris, rats), à la durée du traitement, à la dose employée et au protocole d'administration des probiotiques. Dans notre étude, la courte durée de l'expérimentation (4 semaines) pourrait également expliquer les faibles valeurs obtenues de la circonférence abdominale, de l'IMC et du poids. De même, Selon d'autres auteurs, le futur traitement de l'obésité par les probiotiques devrait contenir un cocktail de plusieurs micro-organismes (Cano et al., 2013).

Conclusion

Dans l'ensemble, les résultats de la deuxième expérimentation démontrent que l'administration des probiotiques aux lapins obèses pendant 30 jours a contribué dans l'amélioration des paramètres biochimiques et morphométriques.

III.1. Expérimentation 3

III.1.1. Résultats

III.1.1.1 Paramètres biochimiques

Les résultats des paramètres biochimiques de la descendance des lapins obèses témoins (DOT), des lapins obèses ayant consommé *Lactobacillus plantarum* 299v (DOL) et de la descendance des lapins obèses ayant consommé *Bifidobacterium animalis subsp* BB-12 (DOB) sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Les paramètres biochimiques de la descendance des lapins témoins obèses et des lapins obèses ayant consommé des probiotiques

¹ Paramètres	² Groupes	Moyennes	P-value			
			DTO× DOL× DOB	DTO×DOL	DTO×DOB	DOL× DOB
GLU (g/l)	DOT	0.92				
	DOL	0.91	0.602	0.433	0.528	0.737
	DOB	0.92				
CT (g/l)	DOT	1.05				
	DOL	0.97	0.431	0.529	0.208	0.841
	DOB	0.99				
HDL (g/l)	DOT	0.19				
	DOL	0.17	0.849	0.668	0.746	1
	DOB	0.19				
LDL (g/l)	DOT	0.68				
	DOL	0.69	0.851	0.469	0.337	0.289
	DOB	0.62				
TG (g/l)	DOT	1.53				
	DOL	1.3	0.495	0.124	0.201	0.496
	DOB	1.29				
CREA (mg/l)	DOT	5.91				
	DOL	5.88	0.999	0.476	0.493	0.487
	DOB	5.89				
PT (g/l)	DOT	53.03				
	DOL	52.95	0.894	0.487	0.367	0.192
	DOB	52.15				
ALB (g/l)	DOT	36.02				
	DOL	35.80	0.848	0.440	0.322	0.346
	DOB	35.00				
ASAT (UI/l)	DOT	45.28				
	DOL	45.24	0.968	1	0.841	0.916
	DOB	45.97				
ALAT (UI/l)	DOT	45.82				
	DOL	45.64	0.998	0.480	0.473	0.492
	DOB	45.56				
ASAT/ALAT	DOT	0.98				
	DOL	1.00	0.965	0.446	0.397	0.449
	DOB	1.03				
PA (UI/l)	DOT	227.2				
	DOL	228.2	1	0.493	0.495	0.496
	DOB	227.8				

¹Abréviations: GLU: glucose , CT: Cholestérol total , HDL: Lipoprotéine de haute densité , LDL: Lipoprotéine de basse densité , TG : Triglycérides, CREA: Créatinine, PT: Protéine totale, ALAT :Alanine Aminotransferase, ASAT: Aspartate Aminotransferase, PA: Phosphatase alcaline. ²Groupes : DTO: Descendance témoin obèse; DOB: Descendance Obèse +*Bifidobacterium animalis subsp* BB-12 ; DOL: Descendance Obèse+*Lactobacillus plantarum* 299v, P-value : Significatif P≤0,05.

- **Test de la glycémie à jeun**

Les résultats obtenus montrent une légère diminution de la glycémie à jeun pour le groupe DOL (0.91 g/L) par rapport aux groupes DTO (0.92 g/L) et DOB (0.92 g/L), mais elle reste non significative ($p = 0.602$) (Figure 116). De plus, aucune différence significative n'est constatée entre les trois groupes (DTO× DOL, $p=0.433$), (DTO × DOB, $p=0.528$) et (DOL×DOB, $p=0.737$) (Tableau 16).

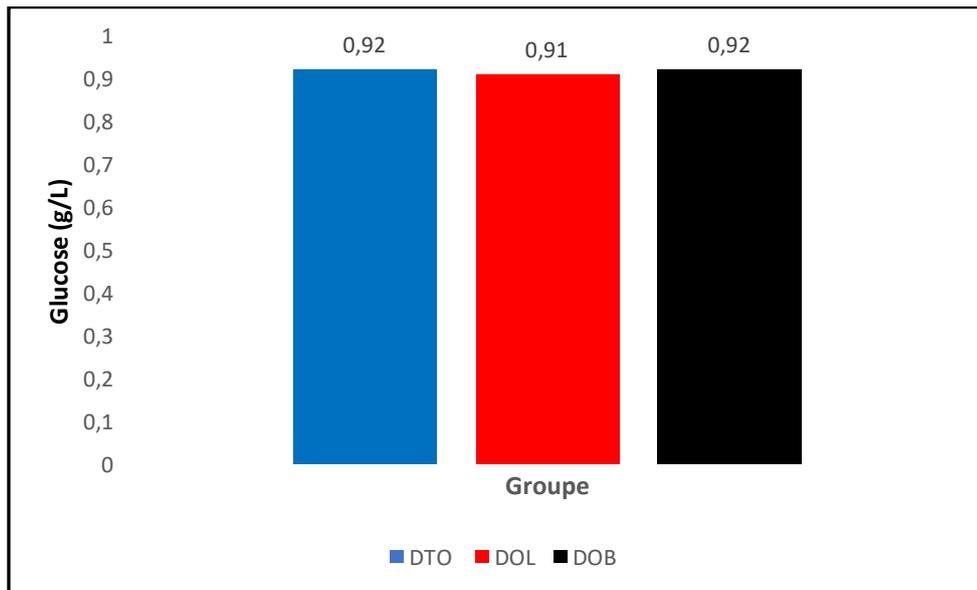


Figure 116 : Variation de la glycémie à jeun (g/ L)

- **Cholestérol total (CT)**

Les résultats des analyses biochimiques ont également révélé une légère diminution du cholestérol total chez le groupe DOL (0.97 g/L) par rapport aux groupes DTO (1.05 g/L) et DOB (1 g/L), cependant elle est non significative ($p = 0.431$) (Figure 117).

En outre, aucune différence significative entre les trois groupes n'a été enregistrée (DTO× DOL, $p = 0.529$), (DTO × DOB, $p = 0.208$) et (DOL×DOB, $p = 0.841$) (Tableau 16).

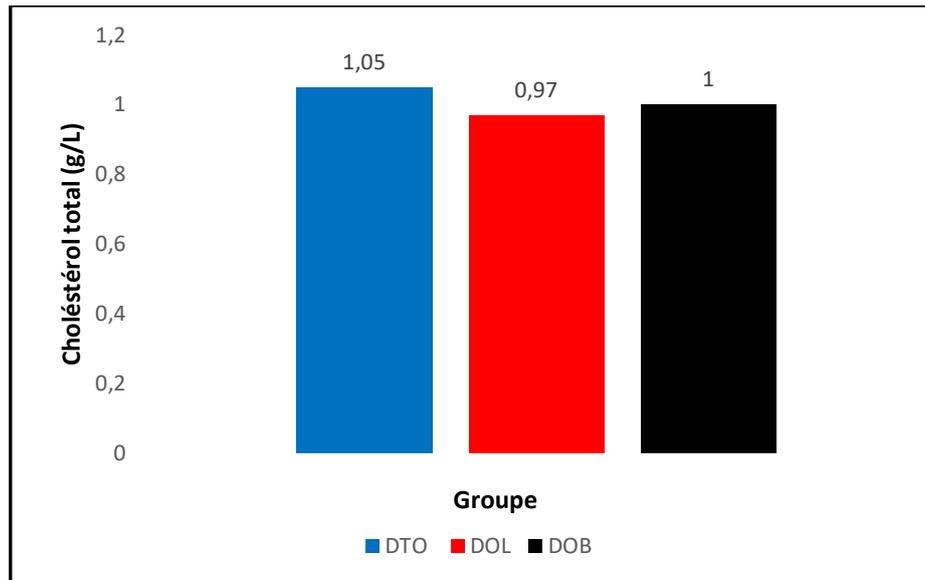


Figure 117 : Variation du cholestérol total (g/ L)

- **Lipoprotéine de haute densité (HDL)**

Les résultats statistiques ont montré qu'il existe une légère diminution non significative chez le groupe DOL (0.17 g/L) par rapport aux groupes DTO (0.19 g/L) et DOB (0.19 g/L) ($p=0.849$) (Figure 118). Aussi, il n'y a aucune différence significative entre les trois groupes (DTO× DOL, $p = 0.668$), (DTO × DOB, $p = 0.746$) et (DOL×DOB, $p = 1$) (Tableau 16).

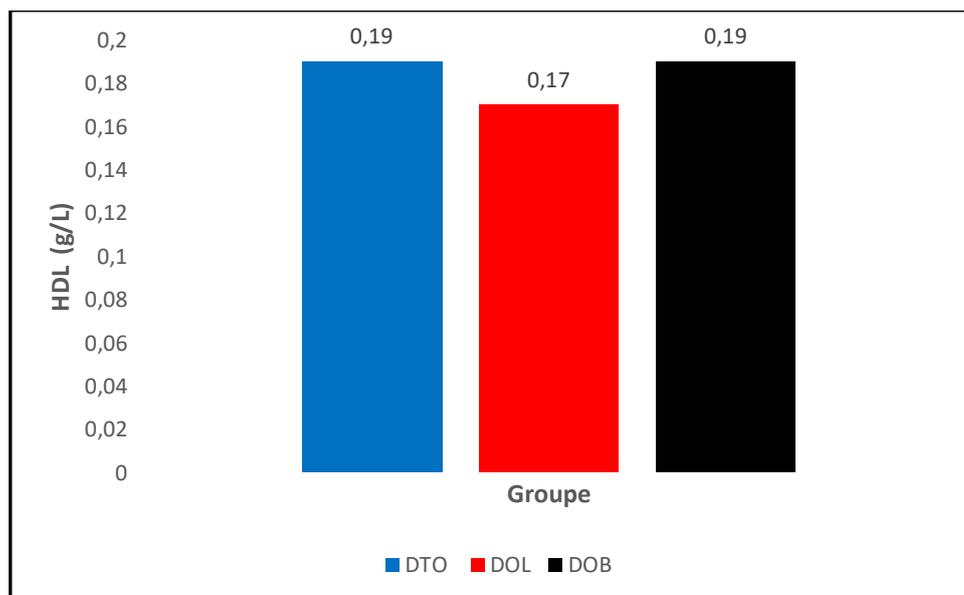


Figure 118 : Variation du HDL (g/ L)

- **Lipoprotéine de basse densité (LDL)**

L'analyse statistique des données permet de constater qu'il y a une légère diminution non significative du LDL du groupe DOB (0.62 g/L) par rapport aux DTO (0.68 g/L) et DOL (0.69 g/L) ($p = 0.851$) (Figure 119). De même, aucune différence significative n'est observée entre les groupes (DTO× DOL, $p = 0.469$), (DTO × DOB, $p = 0.337$) et (DOL×DOB, $p = 0.289$) (Tableau 16).

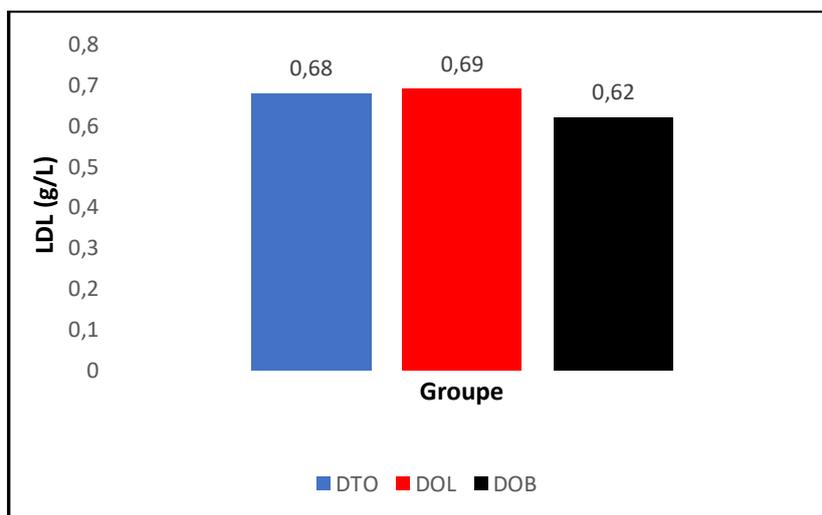


Figure 119 : Variation du LDL (g/ L)

- **Triglycérides (TG)**

Les résultats indiquent une légère diminution des triglycérides qui reste non significative ($p=0.495$) chez les groupes DOB (1.29 g/L) et DOL (1.3 g/L) par rapport au DTO (1.53 g/L) (Figure 120). En outre, aucune différence significative entre les trois groupes n'est observée (DTO× DOL, $p=0.124$), (DTO × DOB, $p=201$) et (DOL×DOB, $p=0.496$) (Tableau 16).

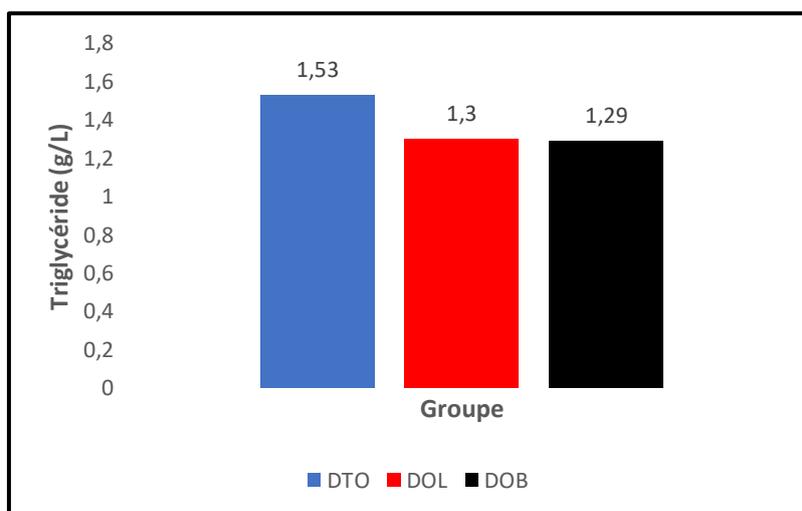


Figure 120 : Variation des triglycérides (g/L)

- **Créatinine (Créa)**

Les résultats obtenus montrent qu'il existe une légère diminution non significative de la créatinine pour le groupe DOL (5.88 mg/L) par rapport au DOB (5.89 mg/L) et au DTO (5.91 mg/L) ($p=0.999$) (Figure 121).

En outre, aucune différence significative n'est enregistrée entre les trois groupes (DTO×DOL, $p=0.476$), (DTO × DOB, $p= 0.493$) et (DOL×DOB, $p=0.487$) (Tableau 16).

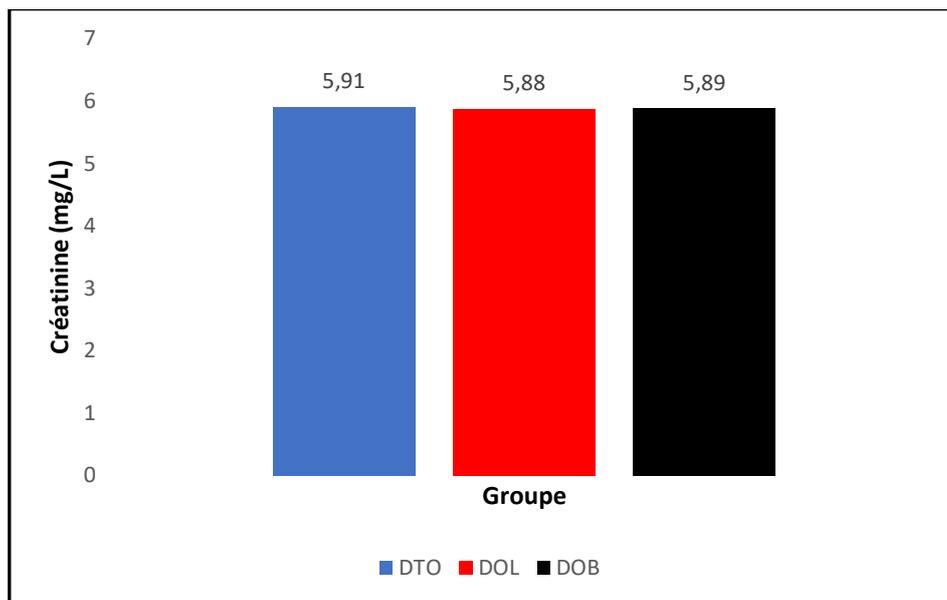


Figure 121 : Variation de la créatinine (mg/L)

- **Protéines Totales (PT)**

Les résultats ont démontré l'existence d'une légère diminution des protéines totales chez le groupe DOB (52.15 g/L) par rapport aux groupes DTO (53.03 g/L) et DOL (52.95 g/L). Par ailleurs, elle reste non significative ($p = 0.894$) (Figure 122).

D'autre part, aucune différence significative entre les trois groupes n'est observée (DTO × DOL, $p = 0.487$), (DTO × DOB, $p = 0.367$) et (DOL×DOB, $p = 0.192$) (Tableau 16).

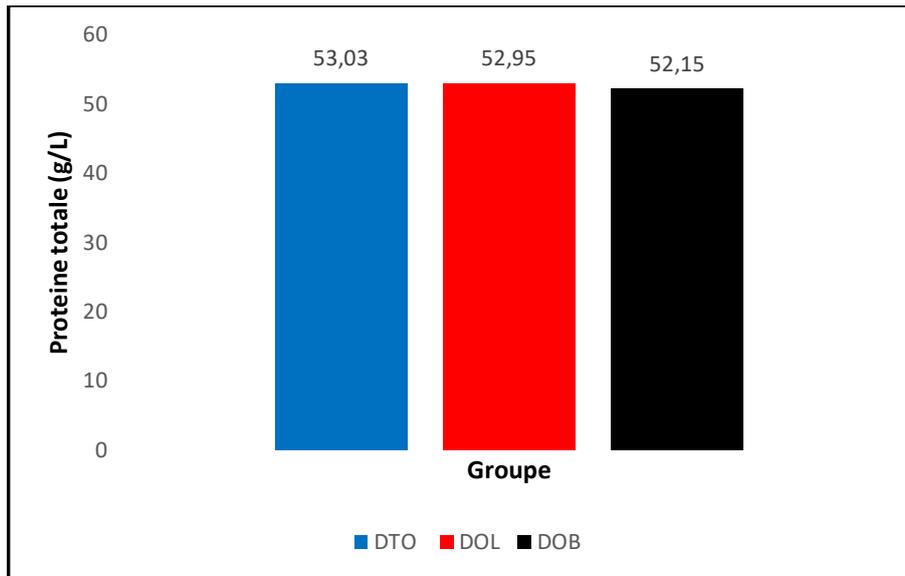


Figure 122 : Variation des protéines totales (g/L)

- **L'albumine (ALB)**

Les résultats indiquent une légère diminution de l'albumine pour le groupe DOB (35.00 g/L) par rapport aux groupes DTO (36.022 g/L) et DOL (35.808 g/L). Cependant, cette diminution reste non significative ($p = 0.848$) (Figure 123). En plus, aucune différence significative entre les groupes (DTO \times DOL, $p = 0.440$), (DTO \times DOB, $p = 0.322$) et (DOL \times DOB, $p = 0.346$) n'est enregistrée (Tableau 16).

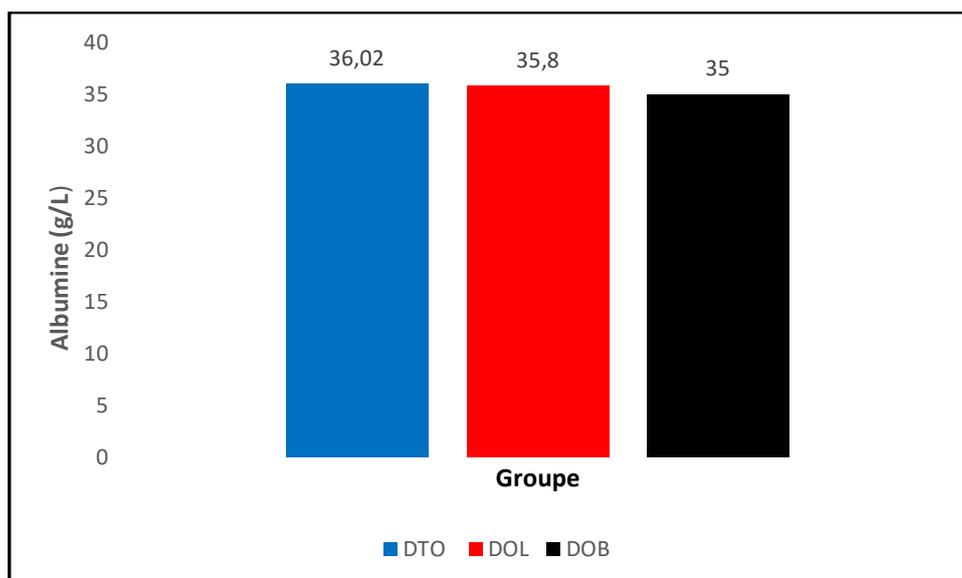


Figure 123 : Variation de l'albumine (g/L)

- **Aspartate aminotransférase (ASAT)**

Les résultats montrent une légère augmentation non significative de l'ASAT du groupe DOB (45.97 UI/l) par rapport aux groupes DOL (45.24 UI/l) et DTO (45.28 UI/l) ($p=0.968$) (Figure 124). En outre, aucune différence significative n'est observée entre les trois groupes (DTO \times DOL, $p=1$), (DTO \times DOB, $p=0.841$) et (DOL \times DOB, $p=0.916$) (Tableau 16).

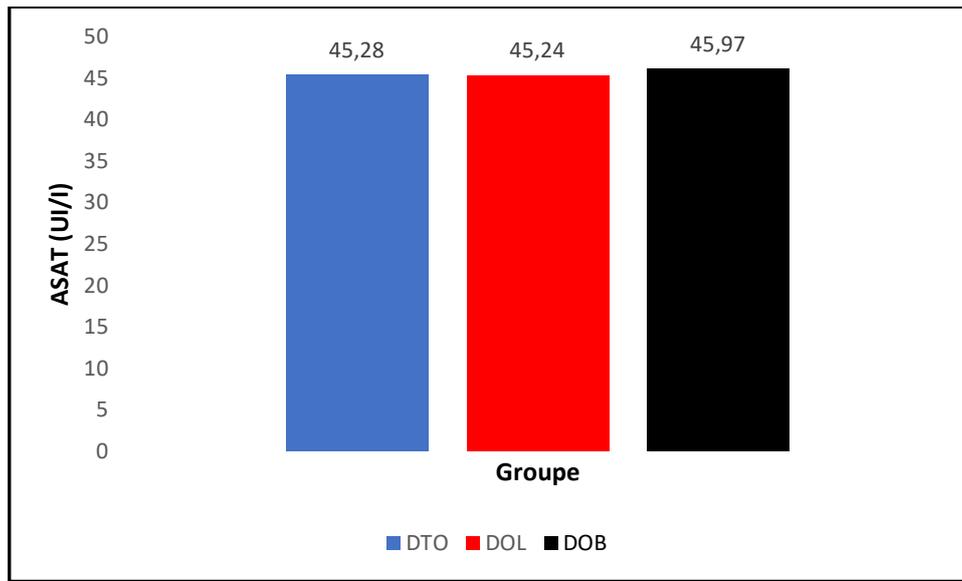


Figure 124 : Variation de l'ASAT (UI/l)

- **Alanine aminotransférase (ALAT)**

Les données montrent l'existence d'une légère diminution non significative de l'ALAT du groupe DOB (45.56 UI/l) par rapport aux groupes DTO (45.82 UI/l) et DOL (45.64 UI/l) ($p = 0.998$) (Figure 125). De même, aucune différence significative n'est rapportée entre les trois groupes (DTO \times DOL, $p = 0.480$), (DTO \times DOB, $p = 0.473$) et (DOL \times DOB, $p = 0.492$) (Tableau 16).

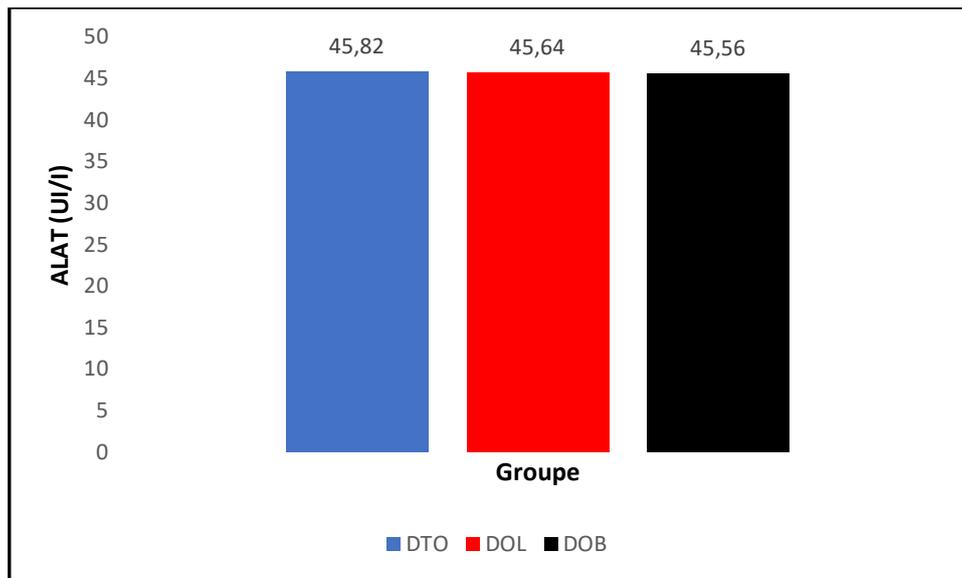


Figure 125 : Variation de l'ALAT (UI/l)

- **Le rapport ASAT/ALAT**

Les résultats révèlent une légère augmentation non significative du rapport ALAT/ASAT du groupe DOB (1.03) par rapport aux groupes DTO (0.98) et DOL (1.00) ($p = 0.965$) (Figure 126). Aussi, il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes (DTO \times DOL, $p = 0.446$), (DTO \times DOB, $p = 0.397$) et (DOL \times DOB, $p = 0.449$) (Tableau 16).

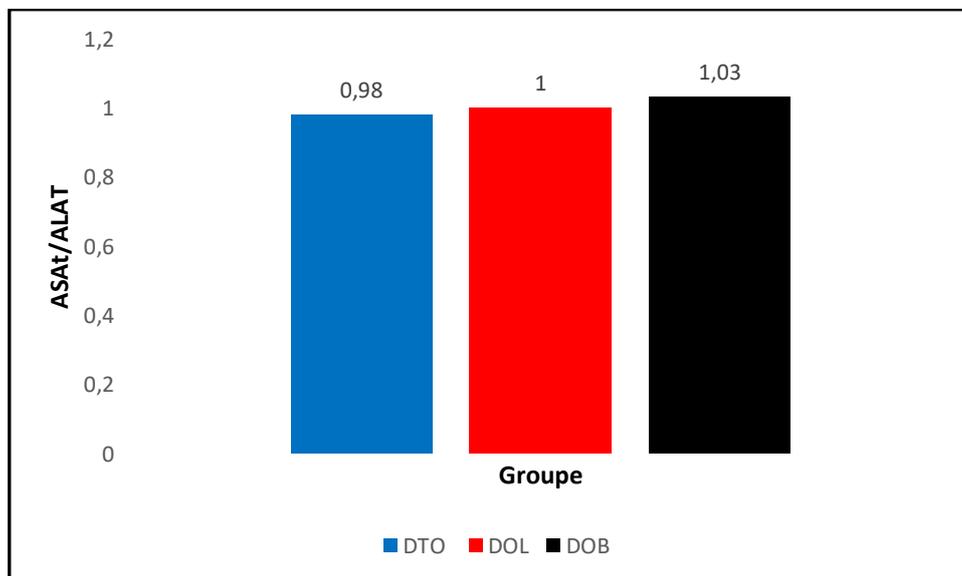


Figure 126 : Variation du rapport ASAL/ALAT (UI/l)

• **Phosphatase Alcaline (PA)**

Une légère augmentation non significative de la phosphatase alcaline du groupe DOL (228.2 UI/l) par rapport aux groupes DTO (227.2 UI/l) et DOB (227.8 UI/l) a été observée (p=1) (Figure 127). En outre, aucune différence significative n'est constatée entre les trois groupes (DTO × DOL, p = 0.493), (DTO × DOB, p = 0.495) et (DOL×DOB, p = 0.496) (Tableau 16).

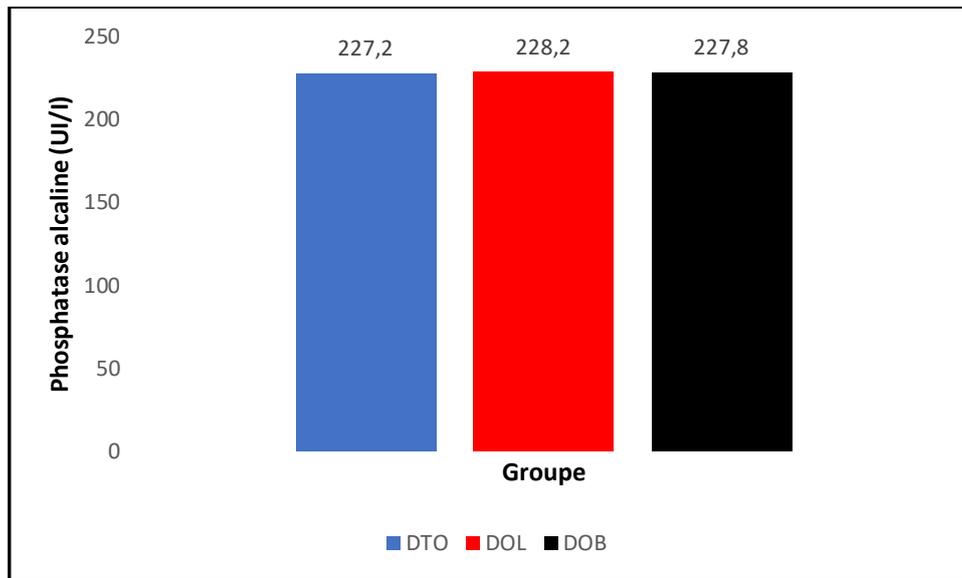


Figure 127 : Variation de la phosphatase alcaline (UI/l)

III.1.1.2 Poids

Les résultats du poids de la descendance des lapins du groupe DOT et des groupes DOL et DOB sont présentés dans le tableau 17

Tableau 17: Le poids des descendance des témoins obèses et des obèses ayant consommé des probiotiques

Paramètres	Groupes	Moyennes	P-value			
			DTO×DOL×DOB	DTO×DOL	DTO×DOB	DOL×DOB
Poids (g)	DOT	888				
	DOL	855.8	0.797	0.312	0.257	0.45
	DOB	848.8				

Groupes : DTO: Descendance témoin obèse; DOB: Descendance Obèse +*Bifidobacterium animalis subsp* BB-12 ; DOL: Descendance Obèse+*Lactobacillus plantarum* 299v, P-value : Significatif P≤0,05.

Les résultats obtenus du poids révèlent une diminution non significative chez le groupe DOB (848.8 g) par rapport aux groupes DOL (855.8 g) et DTO (888 g) ($p = 0.797$) (Figure 128). En outre, aucune différence significative entre les trois groupes n'est constatée ($\text{DTO} \times \text{DOL}$, $p = 0.312$), ($\text{DTO} \times \text{DOB}$, $p = 0.257$) et ($\text{DOL} \times \text{DOB}$, $p = 0.45$) (Tableau 17).

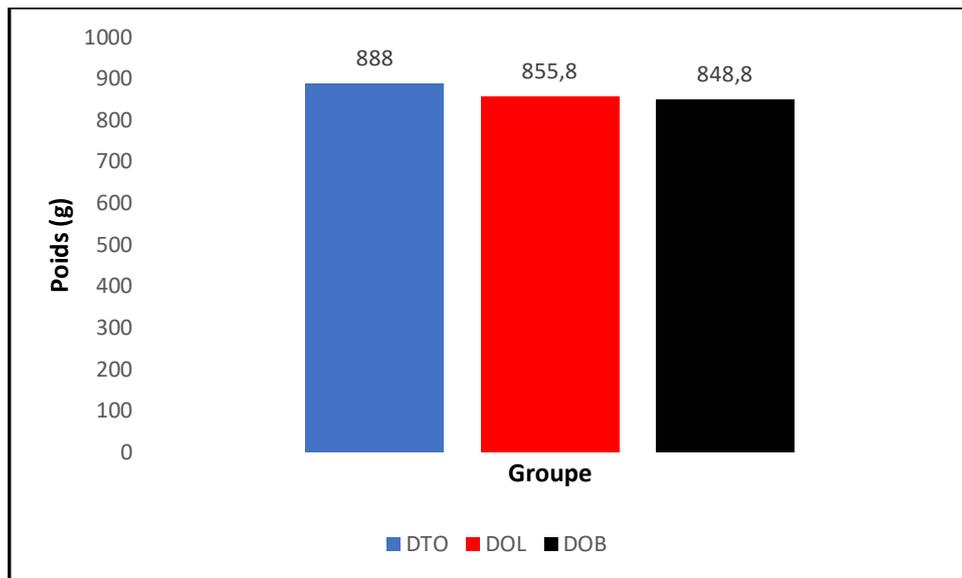


Figure 128 : Variation du poids (g)

Donc, l'évaluation des résultats des paramètres biochimiques et du poids de la descendance des lapins obèses supplémentés avec deux souches de probiotiques (*Bifidobacterium animalis subsp* BB-12 et *Lactobacillus plantarum* 299v) et des lapins obèses témoins, a permis de montrer une légère diminution non significative, du taux de glucose à jeun, du cholestérol total, de l' HDL, de la créatinine et des phosphatases alcalines du groupe DOL par rapport aux groupes DOB et DTO. En outre, les résultats montrent une diminution non significative du LDL, des protéines totales, de l'albumine, de l'ALAT et du poids, une augmentation de l'ASAT et du rapport ASAT/ALAT pour le groupe DOB par rapport aux groupes DOL et DTO et une diminution des triglycérides pour les groupes DOL et DOB par rapport au DTO. De plus, aucune différence significative n'a été détectée ni entre les trois groupes, ni entre les deux groupes de ayant consommé des probiotiques.

II.1.2. Discussion

Les résultats de cette troisième expérimentation montrent une légère amélioration non significative des paramètres biochimiques et du poids entre la descendance des lapins ayant reçu avant la gestation les deux souches de probiotiques *Bifidobacterium animalis subsp* BB-12 (DOB), *Lactobacillus plantarum*299v (DOL) et la descendance des lapins témoins obèses (DOT).

A notre connaissance, c'est la première étude qui a essayé d'évaluer l'influence de la supplémentation de deux souches de probiotiques (*Bifidobacterium animalis subsp* BB-12 et *Lactobacillus plantarum*299v) chez lapins obèses par induction sur les paramètres biochimiques et le poids de la descendance.

Les résultats de notre étude sont différents de ceux rapportés par Karlsson et al. (2011), qui ont incorporé *L. plantarum* DSM 15313 à 10^9 UFC/mL, dans l'alimentation de rates gestantes, durant les deux semaines qui ont précédé la parturition et pendant la lactation et dont la descendance a reçu le même traitement du sevrage jusqu'à 6 mois, ces auteurs ont constaté une diminution significative du gain du poids corporel et du tissu adipeux chez les rats ayant consommé des probiotiques. De plus, aucun changement significatif des enzymes hépatiques n'a été observé entre les groupes. Par contre, les concentrations d'aspartate aminotransférase et d'haptoglobine étaient plus élevées dans le groupe témoin, ce qui correspond à la fréquence accrue de stéatose hépatique.

De même, il a été démontré que les enfants ayant consommé *Lactobacillus rhamnosus* GG avaient un IMC inférieur par rapport aux témoins. Cependant, ces résultats provenaient d'études à court terme, dans lesquelles aucun paramètre physiologique ou biochimique n'a été évalué (Karlsson et al., 2011).

En revanche, Esposito et al. (2009) ont signalé une réduction des lésions hépatiques et inflammatoires chez les jeunes rats suivant un régime riche en graisses, combiné à un mélange de probiotiques contenant différentes souches dont *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*.

Par ailleurs, l'étude rapportée par Fåk et al. (2012), qui avait comme objectif, l'évaluation de l'efficacité de la souche *E. coli* CCUG 29300T sur le poids de la descendance des rates gestantes réparties en trois groupes. Le premier lot a reçu un régime riche en graisses HF (High Fat), le second a reçu en plus du régime HF, *E. coli* CCUG 29300T à 10^9 UFC/mL, diluée dans l'eau potable, tandis que le troisième

groupe a reçu un régime standard faible en graisse LF (Lard Fat), durant les 2 dernières semaines de gestation et pendant l'allaitement. Les effets sur le poids corporel et la fonction gastro-intestinale ont été ensuite étudiés chez la progéniture âgée de 14 jours. Les résultats ont indiqué que l'alimentation par HF+ *E. coli* CCUG 29300T chez les rates gestantes a principalement eu des effets postnatals sur la progéniture.

En effet, un jour après la naissance, aucune différence majeure n'a été constatée sur le poids corporel entre les descendants. Cependant, à 14 jours d'âge, la progéniture des mères nourries seulement à l'HF, a montré un poids corporel plus élevé et un dépôt de graisse accru par rapport aux témoins. Etant donné que l'augmentation du poids corporel était liée à la période d'allaitement, cela indique une augmentation de la teneur en graisse dans le lait des mères (HF). De plus, la progéniture des mères rates ayant reçu *E. coli* dans leur eau de boisson, en plus du régime HF, a montré un poids corporel encore plus élevé, que la progéniture des mères rates recevant seulement le régime HF. Cela peut être dû à la taille des portées qui était plus petite dans le groupe HF-EC. En plus, l'ingestion de la bactérie *E. coli* provoquant l'augmentation de la perméabilité intestinale, pourrait avoir contribué aux différences dans le poids corporel. En outre, Luoto et al. (2010) ont signalé une réduction du diabète gestationnel chez les mères nourries avec une association de *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium lactis*, dès le premier trimestre de la grossesse et ont rapporté un taux de croissance prénatale et postnatale adéquats (poids corporel et longueur) chez les nourrissons pendant les deux premières années de vie.

De plus, les résultats de notre étude n'indiquent aucun effet indésirable de la supplémentation des probiotiques sur la descendance. Nos résultats sont en accord avec les travaux de Luoto et al. (2010) qui impliquaient 256 femmes enceintes et leur progéniture et qui n'ont constaté aucun effet secondaire chez les mères et les enfants après l'administration d'un mélange de *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium lactis* BB12.

Par ailleurs, il a été rapporté que l'alimentation des parents et leur état métabolique au moment de la conception, pouvaient orienter l'état physiologique et le comportement alimentaire de la descendance (Parnet et al., 2018). En effet, un acteur incontournable constitué du microbiote pourrait avoir un impact sur la santé de la descendance et cela par son transfert de la mère à la progéniture. Assurément, l'étude de Collado et al. (2010) portant sur 88 femmes enceintes en surpoids et de poids

normal pour évaluer les relations du poids et de la prise de poids excessive des mères pendant la grossesse, sur le microbiote des nourrissons, a montré que la composition microbienne fécale des nourrissons était liée au poids et à la prise de poids de leurs mères pendant la grossesse. Ainsi, les concentrations fécales de *Bactéroïdes*, *Firmicutes* et de *Staphylococcus* étaient significativement plus élevées chez les nourrissons des mères en surpoids, avec des concentrations plus faibles du groupe *Bifidobacterium* au cours des 6 premiers mois, alors qu'aucune différence significative n'a été observée dans les concentrations du microbiote infantile de 1 mois. De plus, les prévalences des groupes *Akkermansia muciniphila*, *Staphylococcus* et *Firmicutes* étaient plus faibles chez les nourrissons des mères de poids normal et des mères ayant des gains de poids normaux pendant la grossesse. D'autre part, les résultats non significatifs obtenus dans notre étude pourraient être expliqués par la période précoce de prélèvement des échantillons (35 jours). En effet, des études confirment qu'à l'âge d'un an, le microbiote est similaire à celui de l'adulte. (Baldassarre et al., 2014; Indrio et al., 2013). D'autres études ont rapporté que le transfert du microbiote des mères à la descendance est possible (Ley et al., 2005; Turnbaugh et al., 2006). On peut donc supposer que l'héritage microbien de la mère peut être important pour le développement et la santé de la progéniture.

Effectivement, le fœtus stérile étant très pauvre en densité microbienne, il est colonisé par des micro-organismes de la mère (microbiote vaginal et intestinal) et du milieu environnant, dès la naissance puis s'enrichit progressivement durant les premières années de vie (Donnet-Hughes et al., 2010).

De même, il existe de plus en plus de preuves qui démontrent que le lait maternel n'est pas stérile, mais contient les bactéries issues de la mère, c'est-à-dire principalement les lactobacilles et les bifidobactéries (Donnet-Hughes et al., 2010). Assurément, les micro-organismes présents dans le lait maternel sont transférés de l'intestin de la mère à la glande mammaire via le système lymphatique par les cellules dendritiques à travers des ouvertures dans les jonctions serrées de l'épithélium intestinal (Fernández et al., 2013). Ainsi, les bactéries contenues dans le lait maternel affectent la composition du microbiote intestinal du nourrisson (Bergmann et al., 2014; Newburg & Walker, 2007) et favorisent l'établissement d'un microbiote dominant considéré comme bénéfique pour le nouveau-né. De ce fait, des concentrations plus élevées de *Bifidobacterium* pendant l'enfance peuvent offrir une protection contre le développement du surpoids et de l'obésité (Collado et al., 2010).

D'autres chercheurs ont également observé une amélioration du microbiote intestinal chez les nouveaux nés de femmes recevant des probiotiques pendant la grossesse et l'allaitement (Gueimonde et al., 2006; Lahtinen et al., 2009).

Enfin, l'hypothèse selon laquelle le microbiote pourrait être transféré entre les parents et la descendance, et l'impact de ce transfert sur la santé de la progéniture sont en plein essor (Parnet et al., 2018).

Conclusion

Enfin, les résultats de la troisième expérimentation montrent une légère amélioration non significative des paramètres biochimiques et du poids de la descendance des lapins obèses ayant consommé les probiotiques pendant 30 jours.

DISCUSSION GENERALE

Les résultats de la première expérimentation ont montré que le régime « Cafétéria », riche en graisses et en calories et administré pendant 14 semaines était bien toléré par les lapins. En effet, le poids des lapins a progressivement augmenté jusqu'à la fin du protocole d'induction, ce qui a permis de mettre en évidence une pré-obésité, un état de pré-diabète caractérisé par une altération de la glycémie à jeun, une aggravation de l'intolérance au glucose et une altération du profil lipidique, révélée par une augmentation des triglycérides, du cholestérol et du LDL et une diminution du HDL. Ainsi, de nombreux chercheurs ont utilisé différents régimes riches en graisses avec des niveaux variant entre 10 et 60% pour induire l'obésité et le MetS dans des modèles expérimentaux et leur capacité à induire l'obésité a été démontrée dans de nombreuses études (Alarcon et al., 2018; Halade et al., 2010; Waqar et al., 2010).

De même, M. Zarzoso et al. (2014) ont nourri des lapins avec un régime riche en graisses pendant 18 semaines et ont révélé que le poids corporel et le taux de sucre dans le sang étaient plus élevés dans le groupe ayant droit à un régime riche en graisses par rapport aux témoins.

Les résultats de notre étude sont en accord avec ceux rapportés par Sampey et al. (2011), qui en comparant l'effet d'un régime riche en graisses à 45% par rapport au régime « Cafétéria » chez les rats mâles, ont mis en évidence une augmentation de la masse corporelle chez les animaux nourris avec le régime « Cafétéria ». En effet, après 7 semaines de régime, les animaux du groupe « Cafétéria » ont présenté une hyperinsulinémie, une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline par rapport aux animaux du groupe High-Fat Lard. Aussi, ces auteurs ont observé une obésité marquée chez les animaux du groupe « Cafétéria » par rapport aux animaux nourris avec le régime riche en graisses.

D'autre part, plusieurs études ont montré que la composition du microbiote caecal des souris est modifiée lors de l'obésité et ont confirmé que les changements métaboliques et immunitaires survenant au cours de l'obésité sont associés à des modifications dans la composition du microbiote intestinal par rapport aux sujets maigres et entraînent une réduction des *Rikenellaceae* et une augmentation des *Lactobacillaceae* (Alard et al., 2016). Par ailleurs, d'après Vrieze et al. (2010), des souris obèses ont montré une diminution des *Bacteroidetes* et une augmentation de *Firmicutes*. De même, selon Power et al. (2014), le régime alimentaire est l'un des

différents facteurs auxquels répond le microbiote intestinal. En effet, chez les animaux, une alimentation riche en graisses (HFD) entraîne une altération de l'abondance des *Bacteroidetes* et des *Firmicutes* (Mujico et al., 2013). Assurément, une alimentation riche en graisse (HF) changerait la composition bactérienne du microbiote intestinal, en provoquant une augmentation des bactéries à Gram-négatif comme *Firmicute* et une diminution des bactéries à Gram-positif telles que *Bacteroidetes*, avec une diminution spécifique des espèces *Bifidobacterium spp* Cani et al. (2009). Cette diminution serait liée à une plus forte teneur en LPS dans le plasma (l'endotoxémie métabolique). Ainsi, le ratio *Bacteroidetes/Firmicutes* des individus après une perte de poids ou une diète faible en gras et en glucides ressemblait à celui du type mince après 52 semaines (réduction des *Firmicutes* et augmentation de *Bacteroidetes*) (Ley et al., 2006) .

Dans la deuxième expérimentation, le traitement par deux probiotiques *Bifidobacterium animalis subsp BB-12* et *Lactobacillus plantarum 299v*, a montré une amélioration de quelques paramètres de l'obésité et du MetS induits lors de la première expérimentation. Effectivement, le potentiel anti-obésité des probiotiques a été confirmé. Une diminution significative du poids, de l'IMC et de la circonférence abdominale pour les groupes ayant reçu des probiotiques par rapport aux témoins a été observée dans notre étude. Ainsi, plusieurs études chez les animaux ont rapporté que la consommation des probiotiques pourrait traiter et/ou prévenir l'obésité (Mekkes et al., 2014). Ces auteurs ont montré que *Lactobacillus gasseri* SBT 2055, *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 et l'association de *L. rhamnosus* ATCC 53102 et de *Bifidobacterium lactis* BB-12 peuvent réduire l'obésité et agir sur le poids corporel et la prise de poids.

Aussi, de nombreuses études ont montré, que le traitement avec *L. plantarum*, a diminué d'une manière significative le nombre d'entérobactéries, qui a été corrélé positivement avec le poids corporel (Karlsson et al., 2011). Par contre, les résultats rapportés par Lecomte et al. (2015) suggèrent que l'abondance de l'espèce *Lactobacillus intestinalis* était négativement corrélée avec la masse grasse et le poids corporel, soulignant le rôle de cette espèce dans le développement du syndrome métabolique.

D'autre part, *Bifidobacterium lactis* BB-12 peut également être impliquée dans la perte de poids. D'après Ley et al. (2006), le niveau des *Bacteroidetes* augmente avec une diminution du poids corporel. En outre, certains rapports mentionnent que l'obésité est associée à des niveaux réduits de *Bifidobacterium spp.* et que la restauration par les probiotiques du nombre des bifidobactéries peut améliorer la tolérance au glucose et la sécrétion de l'insuline (Cani, Neyrinck, et al., 2007).

En outre, l'administration de *Saccharomyces boulardii* a modifié la composition du microbiote intestinal avec une proportion accrue de *Bacteroidetes* et une quantité réduite de *Firmicutes* et de *Proteobacteria* (Everard et al., 2014).

Par ailleurs, l'analyse du microbiote a également révélé que les effets bénéfiques des probiotiques étaient concomitant avec une restauration de l'abondance d'*A. muciniphila*. Cette bactérie est considérée comme un marqueur d'homéostasie dans l'intestin et comme responsable de la restauration de la couche du mucus intestinal et s'est avérée inversement corrélée avec le gain de poids chez l'homme (Zhang et al., 2013). Il est également suggéré que l'acétate et/ou le lactate, produits par les probiotiques pourraient stimuler la croissance d'*A. muciniphila* ou d'autres bactéries productrices de butyrate ou de propionate.

De plus, une étude plus approfondie a révélé que la diversité du microbiote intestinal et sa composition étaient significativement modifiées chez les souris obèses, après un traitement par les probiotiques. Ce qui renforce l'hypothèse largement admise concernant le rôle du microbiote intestinal comme un facteur du métabolisme humain. Dans l'ensemble, les données actuelles soutiennent un rôle du microbiote intestinal dans la pathogenèse de l'obésité induite par l'alimentation et de ses troubles métaboliques associés, qui pourraient être réversibles avec l'alimentation et/ou la manipulation du microbiote intestinal (Kang & Cai, 2018).

En effet, Cani, Neyrinck, et al. (2007) suggèrent que les probiotiques qui restaurent les bactéries peuvent être envisagés pour lutter contre l'obésité ouvrant ainsi le potentiel pour les approches thérapeutiques ou prophylactiques à l'avenir.

Enfin, l'évaluation des résultats de la descendance, des lapins obèses supplémentés avec deux souches de probiotiques (*Bifidobacterium animalis subsp* BB-12 et *Lactobacillus plantarum* 299v) et des lapins témoins obèses, sur les paramètres biochimiques et le poids a permis de montrer une légère diminution non significative, du taux de glucose à jeun, du cholestérol total, de la créatinine, de l'ASAT et du rapport ASAT/ALAT pour le groupe DOL par rapport aux groupes

DOB et DTO. En plus, une diminution non significative du LDL, des protéines totales, de l'albumine, de l'ALAT, des phosphatases alcalines, du poids et une augmentation du HDL pour le groupe DOB par rapport aux DOL et DTO et une diminution des triglycérides pour les groupes DOL et DOB par rapport au DTO, ont été enregistrées. De plus, il n'y a aucune différence significative ni entre les trois groupes, ni entre les deux groupes de probiotiques DOL et DOB. Ces résultats sont similaires aux résultats obtenus chez les mères de ces mêmes descendances qui ont présenté une amélioration significative des paramètres biochimiques et du poids pour les deux groupes ayant consommé des probiotiques.

Ainsi, les preuves actuelles suggèrent que le microbiote de la mère peut influencer la colonisation microbienne du nouveau-né, ce qui peut à son tour avoir un impact sur les paramètres de développement à court et à long terme du nourrisson, y compris sa croissance (Hashemi et al., 2016). De plus, la modulation potentielle du microbiote intestinal par l'administration de probiotiques durant la grossesse et l'allaitement ainsi pour les nouveaux-nés est très importante dans la prévention des maladies humaines à long terme (Baldassarre et al., 2018).

Par ailleurs, la plupart des données de la littérature s'accordent pour montrer des divergences dans la composition du microbiote intestinal chez les enfants nourris au sein qui constitue un microbiote moins diversifié que celui des enfants nourris avec des formules infantiles. Cependant, l'allaitement est plus bénéfique car il favorise l'implantation du genre *Bifidobacterium* et retarde l'implantation des *entérobactéries* (Parnet et al., 2018; Penders et al., 2006). Ainsi, ces résultats soutiennent l'hypothèse que les espèces de *Bifidobacterium* ont été envisagées comme marqueurs d'un intestin sain (Collado et al., 2010).

Par ailleurs, il y a une méconnaissance des effets à long terme sur les nouveaux nés concernant l'administration des probiotiques et cela à la fois sur le microbiote intestinal, la régulation du syndrome métabolique et le poids corporel (Karlsson et al., 2011). De nos jours, il n'y a pas de recommandations standards (Baldassarre et al., 2018). Donc, de futures études et essais randomisés sont nécessaires.

CONCLUSION GENERALE

Un modèle pertinent d'obésité et de MetS induits par l'introduction du régime « Cafeteria » pendant 14 semaines, a montré un changement dans les paramètres biochimiques et morphométriques, reproduisant ainsi une pré-obésité et les principales manifestations cliniques du syndrome métabolique chez l'être humain. De plus, le traitement par deux probiotiques *Bifidobacterium animalis subsp BB-12* et *Lactobacillus plantarum 299v* a montré une amélioration de certains paramètres de l'obésité et du MetS induits lors de la première expérimentation. En effet, ces probiotiques ont pu conduire à une diminution significative de l'IMC, du poids et de la circonférence abdominale et exercer des effets bénéfiques sur le syndrome métabolique chez les lapins obèses nourris par le régime hyperlipidique et hypercalorique « Cafeteria », en induisant une amélioration significative de quelques paramètres du MetS dont le taux du glucose à jeun, l'OGTT, le cholestérol total, l'HDL, le LDL et les triglycérides. Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les deux probiotiques.

De plus, leur potentiel anti-obésité n'a pas été totalement établi. De même, il convient de mentionner que différentes études cliniques sont difficiles à comparer en raison des différences dans la taille des études, des populations étudiées, des souches, des dosages de probiotiques utilisés et de la façon dont ils sont administrés.

Enfin, une légère amélioration non significative a été observée, sur les paramètres biochimiques et le poids de la descendance des lapins obèses traités par les probiotiques. Ainsi, notre étude fournit des éléments préliminaires et des preuves suggérant que l'ingestion des probiotiques avant la gestation peut également avoir un effet bénéfique à long terme sur la progéniture, sans effets indésirables.

En outre, les différents résultats obtenus pourraient être liés, aux souches, aux périodes, d'administration des probiotiques, aux mères (période de gestation et/ou la période d'allaitement) et aux descendances (pendants allaitement ou à long terme), avec association/ou non d'un régime riche en graisse et aux périodes de prélèvements (plus d'un mois).

Enfin, un tel traitement, pourrait consister à modifier la composition de la communauté microbienne d'un individu obèse et de sa descendance par l'administration de micro-organismes bénéfiques.

PERSPECTIVES

Bien que de nombreuses études aient reconnu que les probiotiques pourraient être utiles dans le traitement de l'obésité et du syndrome métabolique, des questions restent sans réponses concernant les souches spécifiques et le dosage à administrer. Ainsi, des recherches supplémentaires devraient être dirigées vers une combinaison de deux probiotiques avec différents dosages et/ou une durée d'administration plus longue, afin d'améliorer les paramètres de l'obésité et du syndrome métabolique. De plus des études plus approfondies sur l'importance de l'alimentation maternelle et la supplémentation en probiotiques et sur la colonisation de la microflore chez les nouveau-nés, afin de clarifier le rôle de la mère dans le développement précoce de la progéniture.

Une étude supplémentaire portant sur la composition du microbiote intestinal de ces lapins obèses et de leurs descendance est parmi nos perspectives futures.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. Anonyme (2003). Obésité.
http://www.medirabbit.com/FR/GI_diseases/Obesite/Obesity_fr.htm. Consulté le 27.04.2021.
2. Anonyme (2021). Obésité une maladie qui pèse sur le système de santé.
<https://www.elmoudjahid.com/fr/nation/obesite-une-maladie-qui-pese-sur-le-systeme-de-sante-6449>. Consulté le 28.05.2021.
3. Abbas , K., & Djermoun, Manel. (2015). Étude de l'effet de l'extrait aqueux de *Portulaca oleracea* sur l'obésité chez les rats Wistar.
4. Abdel-Azeem, A., Hassan, A., Basyony, M., & Abu Hafs, S. H. (2018). Rabbit growth, carcass characteristic, digestion, caecal fermentation, microflora, and some blood biochemical components affected by oral administration of anaerobic probiotic (ZAD®). *Egyptian Journal of Nutrition and Feeds*, 21(3), 693-710.
5. Adams, C. A. (2010). The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutrition research reviews*, 23(1), 37-46.
6. Adams, P., Bolus, R., Middleton, S., Moores, A., & Grierson, J. (2011). Influence of signalment on developing cranial cruciate rupture in dogs in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 52(7), 347-352.
7. Adu, O., Ladipo, M., Adebisi, O., Akinfemi, A., & Igbasan, F. (2009). Performance and blood characteristics of pre-pubertal rabbits fed varied levels of dietary rare earth element (REE). *World Appl. Sci. J*, 6(11), 1489-1494.
8. Ailhaud, G. (2008). Apports lipidiques et prise de poids: aspects qualitatifs. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 15(1), 37-40.
9. Alarcon, G., Roco, J., Medina, M., Medina, A., Peral, M., & Jerez, S. (2018). High fat diet-induced metabolically obese and normal weight rabbit model shows early vascular dysfunction: mechanisms involved. *International Journal of Obesity*, 42(9), 1535-1543.
10. Alard, J., Lehrter, V., Rhimi, M., Mangin, I., Peucelle, V., Abraham, A. L., Pot, B. (2016). Beneficial metabolic effects of selected probiotics on diet-induced obesity and insulin resistance in mice are associated with improvement of dysbiotic gut microbiota. *Environmental microbiology*, 18(5), 1484-1497.
11. Alberti, K., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Smith Jr, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
12. Ali, S. Y., Sajdera, S., & Anderson, H. (1970). Isolation and characterization of calcifying matrix vesicles from epiphyseal cartilage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 67(3), 1513-1520.
13. Amies, H., & Naroun, L. (2017). *Performances zootechniques de quelques élevages cynicoles dans la région de Tizi-Ouzou* Université Mouloud Mammeri].
14. Andersson, U., Bränning, C., Ahrné, S., Molin, G., Alenfall, J., Önning, G., Holm, C. (2010). Probiotics lower plasma glucose in the high-fat fed C57BL/6J mouse. *Beneficial microbes*, 1(2), 189-196.
15. Arias-Mutis, O. J., Marrachelli, V. G., Ruiz-Saurí, A., Alberola, A., Morales, J. M., Such-Miquel, L., Zarzoso, M. (2017). Development and characterization of an experimental model of diet-induced metabolic syndrome in rabbit. *PLoS One*, 12(5), e0178315.
16. Aronsson, L., Huang, Y., Parini, P., Korach-André, M., Håkansson, J., Gustafsson, J.-Å., Rafter, J. (2010). Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). *PLoS One*, 5(9), e13087.

17. Arora, T., Singh, S., & Sharma, R. K. (2013). Probiotics: interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition*, 29(4), 591-596.
18. Audet, M., Baillot, A., & Vibarel-Rebot, N. (2016). Obésité féminine et activité physique: mieux comprendre les enjeux liés à la stigmatisation. *Santé publique*, 1(HS), 127-134.
19. Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(44), 15718-15723.
20. Baldassarre, M. E., Bellantuono, L., Mastromarino, P., Miccheli, A., Fanelli, M., & Laforgia, N. (2014). Gut and breast milk microbiota and their role in the development of the immune function. *Current Pediatrics Reports*, 2(3), 218-226.
21. Baldassarre, M. E., Palladino, V., Amoroso, A., Pindinelli, S., Mastromarino, P., Fanelli, M., Laforgia, N. (2018). Rationale of probiotic supplementation during pregnancy and neonatal period. *Nutrients*, 10(11), 1693.
22. Bally, P. (2015). *Microbiote intestinale et développement de l'obésité: une approche par métagénomique et métabolomique du concept de répondeur et non-répondeur* Paris 11].
23. Barbut, F., & Joly, F. (2010). Le microbiote intestinal: équilibre et dysbiose. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 17(6), 511-520.
24. Basdevant, A. (2011). *Médecine et chirurgie de l'obésité*. Lavoisier.
25. Bell, C. G., Meyre, D., Samson, C., Boyle, C., Lecoeur, C., Tauber, M., Charles, M. A. (2005). Association of melanin-concentrating hormone receptor 1 5' polymorphism with early-onset extreme obesity. *Diabetes*, 54(10), 3049-3055.
26. Ben-Amor, K., Heilig, H., Smidt, H., Vaughan, E. E., Abee, T., & de Vos, W. M. (2005). Genetic diversity of viable, injured, and dead fecal bacteria assessed by fluorescence-activated cell sorting and 16S rRNA gene analysis. *Applied and environmental microbiology*, 71(8), 4679-4689.
27. Bergmann, H., Rodríguez, J. M., Salminen, S., & Szajewska, H. (2014). Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *British Journal of Nutrition*, 112(7), 1119-1128.
28. Bishop-Gilyard, C. T., Berkowitz, R. I., Wadden, T. A., Gehrman, C. A., Cronquist, J. L., & Moore, R. H. (2011). Weight reduction in obese adolescents with and without binge eating. *Obesity*, 19(5), 982-987.
29. Blanckaert, C. (2009). Obésité chez le chien: une approche globale. *Bull. Soc. Vét. Prat. de France*, 93(4).
30. Bland, I., Guthrie-Jones, A., Taylor, R., & Hill, J. (2009). Dog obesity: owner attitudes and behaviour. *Preventive veterinary medicine*, 92(4), 333-340.
31. Bludell, J., Lawton, C., Cotton, J., & Macdiarmid, J. I. (1996). Control of human appetite: implications for the intake of dietary fat. *Annual review of nutrition*, 16(1), 285-319.
32. Bocarsly, M. E., Powell, E. S., Avena, N. M., & Hoebel, B. G. (2010). High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97(1), 101-106.
33. Boden, G., & Shulman, G. (2002). Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *European journal of clinical investigation*, 32, 14-23.
34. Boirie, Y. (2009). Obésité: physiopathologie et conséquences. *Obésité morbide et urgences*, 16.
35. Bouanane, S., Merzouk, H., Benkalfat, N. B., Soulimane, N., Merzouk, S. A., Gresti, J., Narce, M. (2010). Hepatic and very low-density lipoprotein fatty acids in obese offspring of overfed dams. *Metabolism*, 59(12), 1701-1709.
36. Bouloumié, A., Curat, C. A., Sengenès, C., Lolmède, K., Miranville, A., & Busse, R. (2005). Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 8(4), 347-354.

37. Boyle, R. J., Robins-Browne, R. M., & Tang, M. L. (2006). Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *The American journal of clinical nutrition*, *83*(6), 1256-1264.
38. Brunner, A., Henn, C., Drewniak, E., Lesieur-Brooks, A., Machan, J., Crisco, J., & Ehrlich, M. (2012). High dietary fat and the development of osteoarthritis in a rabbit model. *Osteoarthritis and cartilage*, *20*(6), 584-592.
39. Buettner, R., Parhofer, K., Woenckhaus, M., Wrede, C., Kunz-Schughart, L., Scholmerich, J., & Bollheimer, L. (2006). Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *Journal of molecular endocrinology*, *36*(3), 485-501.
40. Bukowska, H., Pieczul-Mróz, J., Jastrzebska, M., Chęstowski, K., & Naruszewicz, M. (1998). Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with *Lactobacillus plantarum* in subjects with moderately elevated cholesterol. *Atherosclerosis*, *137*(2), 437.
41. Bukowska, H., Pieczul-Mróz, J., Jastrzebska, M., Chęstowski, K., & Naruszewicz, M. (1998). Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with *Lactobacillus plantarum* in subjects with moderately elevated cholesterol. *Atherosclerosis*, *137*(2), 437-438.
42. Burgaud, A. (2010). *La pathologie digestive du lapin en élevage rationnel*
43. Butel, M.-J. (2014). Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *Journal des Anti-infectieux*, *16*(2), 33-43.
44. Cabou, C., Cani, P. D., Campistron, G., Knauf, C., Mathieu, C., Sartori, C., Burcelin, R. (2007). Central Insulin Regulates Heart Rate and Arterial Blood Flow: An Endothelial Nitric Oxide Synthase-Dependent Mechanism Altered During Diabetes. *Diabetes*, *56*(12), 2872-2877.
45. Caël, A.-C. (2018). *Réalisation d'un guide de prise en charge du surpoids et l'obésité chez le chien et le chat à destination du vétérinaire et du propriétaire*
46. Caër, C. (2016). *Inflammation du tissu adipeux au cours de l'obésité humaine: implication des lymphocytes Th17* Paris 6].
47. Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Chabo, C. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, *56*(7), 1761-1772.
48. Cani, P. D., & Delzenne, N. M. (2009). The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current pharmaceutical design*, *15*(13), 1546-1558.
49. Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Knauf, C., Burcelin, R. G., Tuohy, K. M., Delzenne, N. M. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*, *50*(11), 2374-2383.
50. Cani, P. D., Possemiers, S., Van de Wiele, T., Guiot, Y., Everard, A., Rottier, O., Lambert, D. M. (2009). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, *58*(8), 1091-1103.
51. Cano, P. G., Santacruz, A., Trejo, F. M., & Sanz, Y. (2013). Bifidobacterium CECT 7765 improves metabolic and immunological alterations associated with obesity in high-fat diet-fed mice. *Obesity*, *21*(11), 2310-2321.
52. Carantoni, M., Zuliani, G., Volpato, S., Palmieri, E., Mezzetti, A., Vergnani, L., & Fellin, R. (1998). Relationships between fasting plasma insulin, anthropometrics, and metabolic parameters in a very old healthy population. *Metabolism-Clinical and Experimental*, *47*(5), 535-540.
53. Carr, D. B., Utschneider, K. M., Hull, R. L., Kodama, K., Retzlaff, B. M., Brunzell, J. D., Kahn, S. E. (2004). Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*, *53*(8), 2087-2094.
54. Carroll, J. F., Dwyer, T. M., Grady, A. W., Reinhart, G. A., Montani, J.-P., Cockrell, K., Mizelle, H. L. (1996). Hypertension, cardiac hypertrophy, and neurohumoral activity in a new animal model of obesity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *271*(1), H373-H378.

55. Chen, X., Wu, Y., & Wang, L. (2013). Fat-resident T regs: an emerging guard protecting from obesity-associated metabolic disorders. *Obesity Reviews*, 14(7), 568-578.
56. Chibah, K. (2016). *Evaluation de la production laitière de la lapine et de la croissance du lapereau sous la mère de population blanche et de souche synthétique* [Université Mouloud Mammeri].
57. Clément, M. T. (2008). Facteurs de réussite de l'insémination chez la lapine et méthodes d'induction de l'oestrus. *Productions animales*, 21(3), 221-230.
58. Coelho, M. S., Lopes, K. L., de Aquino Freitas, R., de Oliveira-Sales, E. B., Bergasmaschi, C. T., Campos, R. R., Heimann, J. C. (2010). High sucrose intake in rats is associated with increased ACE2 and angiotensin-(1-7) levels in the adipose tissue. *Regulatory peptides*, 162(1-3), 61-67.
59. Cohen, J. C., Horton, J. D., & Hobbs, H. H. (2011). Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*, 332(6037), 1519-1523.
60. Colarelli, M. (2010). *Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micronutritionnelle* [UHP-Université Henri Poincaré].
61. Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2010). Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*, 92(5), 1023-1030.
62. Connolly, E., Abrahamsson, T., & Björkstén, B. (2005). Safety of D (-)-lactic acid producing bacteria in the human infant. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 41(4), 489-492.
63. Coquet, M. (1999). Abord Nutritionnel de l'Obésité. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*.
64. Coudeyras, S., & Forestier, C. (2010). Microbiote et probiotiques: impact en santé humaine. *Canadian Journal of Microbiology*, 56(8), 611-650.
65. Courcier, E., Mellor, D., Pendlebury, E., Evans, C., & Yam, P. (2012). An investigation into the epidemiology of feline obesity in Great Britain: results of a cross-sectional study of 47 companion animal practises. *Veterinary Record*, 171(22), 560-560.
66. Curat, C., Wegner, V., Sengenès, C., Miranville, A., Tonus, C., Busse, R., & Bouloumie, A. (2006). Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*, 49(4), 744-747.
67. Daoudi, H. (2017). L'obésité de l'adolescent Constantinois.
68. Darimont, C., Turini, M., Epitoux, M., Zbinden, I., Richelle, M., Montell, E., Macé, K. (2004). β 3-adrenoceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. *Nutrition & Metabolism*, 1(1), 4.
69. de La Serre, C. B., Ellis, C. L., Lee, J., Hartman, A. L., Rutledge, J. C., & Raybould, H. E. (2010). Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 299(2), G440-G448.
70. De Vries, M. C., Vaughan, E. E., Kleerebezem, M., & de Vos, W. M. (2006). *Lactobacillus plantarum*—survival, functional and potential probiotic properties in the human intestinal tract. *International Dairy Journal*, 16(9), 1018-1028.
71. Debré, P., & Le Gall, J.-Y. (2014). Le microbiote intestinal. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 198(9), 1667-1684.
72. Després, J.-P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *nature*, 444(7121), 881-887.
73. Després, J. P. (2006). Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of medicine*, 38(1), 52-63.
74. Dethlefsen, L., McFall-Ngai, M., & Relman, D. A. (2007). An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *nature*, 449(7164), 811-818.

75. Donnet-Hughes, A., Perez, P. F., Doré, J., Leclerc, M., Levenez, F., Benyacoub, J., Schiffrin, E. J. (2010). Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 407-415.
76. Duncan, S. H., Belenguer, A., Holtrop, G., Johnstone, A. M., Flint, H. J., & Lobley, G. E. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Applied and environmental microbiology*, 73(4), 1073-1078.
77. Dunne, C., O'Mahony, L., Murphy, L., Thornton, G., Morrissey, D., O'Halloran, S., Daly, C. (2001). In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 386s-392s.
78. Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308(5728), 1635-1638.
79. Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *The lancet*, 365(9468), 1415-1428.
80. Elamin, K. M. (2013). Age and sex effects on blood biochemical profile of local rabbits in Sudan. *Wayamba J. Anim. Sci*, 5, 548-553.
81. Elise, G. (2013). *Pratique d'une activité sportive et ses facteurs limitants dans une population d'adultes obèses: diminution des affects dépressifs et possibilités d'action par le médecin généraliste* Université de Lorraine].
82. Elli, M., Colombo, O., & Tagliabue, A. (2010). A common core microbiota between obese individuals and their lean relatives? Evaluation of the predisposition to obesity on the basis of the fecal microflora profile. *Medical hypotheses*, 75(4), 350-352.
83. Esposito, E., Iacono, A., Bianco, G., Autore, G., Cuzzocrea, S., Vajro, P., Meli, R. (2009). Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *The Journal of nutrition*, 139(5), 905-911.
84. Everard, A., Matamoros, S., Geurts, L., Delzenne, N. M., & Cani, P. D. (2014). Saccharomyces boulardii administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. *MBio*, 5(3), e01011-01014.
85. Ewuola, E., & Egbunike, G. (2008). Haematological and serum biochemical response of growing rabbit bucks fed dietary fumonisin B1. *African Journal of Biotechnology*, 7(23).
86. Ezzariga, N. (2015). *PROBIOTIQUES: Applications thérapeutiques et Effets secondaires*
87. Fåk, F., Karlsson, C., Ahrné, S., Molin, G., & Weström, B. (2012). Effects of a high-fat diet during pregnancy and lactation are modulated by *E. coli* in rat offspring. *International Journal of Obesity*, 36(5), 744-751.
88. Fallahi, R. (2014). Splay leg in a Dutch laboratory rabbit colony: detection methods and effective elimination procedure. *Archives of Razi Institute*, 69(2), 201-205.
89. Favre, G. (2004). Prébiotiques et probiotiques, ont-ils un réel intérêt pour la santé? Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine.
90. Felis, G. E., & Dellaglio, F. (2007). Taxonomy of lactobacilli and bifidobacteria. *Current issues in intestinal microbiology*, 8(2), 44.
91. Fernández, L., Langa, S., Martín, V., Maldonado, A., Jiménez, E., Martín, R., & Rodríguez, J. M. (2013). The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological research*, 69(1), 1-10.
92. Fleming, S., Fitch, M., DeVries, S., Liu, M., & Kight, C. (1991). Nutrient utilization by cells isolated from rat jejunum, cecum and colon. *The Journal of nutrition*, 121(6), 869-878.
93. Fortun-Lamothe, L., & Bolet, G. (1995). Les effets de la lactation sur les performances de reproduction chez la lapine.
94. Fraher, M. H., O'toole, P. W., & Quigley, E. M. (2012). Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 9(6), 312.

95. Frank, D. N., Amand, A. L. S., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(34), 13780-13785.
96. Gacem, M., Zerrouki, N., Lebas, F., & Bolet, G. (2008). Strategy for developing rabbit meat production in Algeria: creation and selection of a synthetic strain. 9th World Rabbit Congress-June 10-13, 2008-Verona-Italy,
97. Galili, O., Versari, D., Sattler, K. J., Olson, M. L., Mannheim, D., McConnell, J. P., Lerman, A. (2007). Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 292(2), H904-H911.
98. Gallouin, F. (1995). Particularités physiologiques et comportementales du lapin. *Pathologie du Lapin et des Rongeurs Domestiques. 2ème édition. Chaire de pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour, Ecole Nationale Vétérinaire, Maisons-Alfort*, 13-20.
99. Gérard, P. (2011). Le microbiote intestinal: composition et fonctions. *Phytothérapie*, 9(2), 72-75. German, A., Hervera, M., Hunter, L., Holden, S., Morris, P., Biourge, V., & Trayhurn, P. (2009). Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. *Domestic animal endocrinology*, 37(4), 214-226.
100. Gidenne, T. (2015). *Le lapin: De la biologie à l'élevage*. Quae.
101. Gidenne, T., & Lebas, F. (2005). Le comportement alimentaire du lapin. *Proc.: 11èmes Journées de la Recherche cunicole*, 29-30.
102. Gomez-Smith, M., Karthikeyan, S., Jeffers, M. S., Janik, R., Thomason, L. A., Stefanovic, B., & Corbett, D. (2016). A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. *Physiology & behavior*, 167, 382-391.
103. Grangette, C. (2007). Probiotiques et régulation de la réponse immune allergique et inflammatoire. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42, 76-85.
104. Gueimonde, M., Sakata, S., Kalliomäki, M., Isolauri, E., Benno, Y., & Salminen, S. (2006). Effect of maternal consumption of lactobacillus GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 42(2), 166-170.
105. Guidelines. (2008). Probiotiques et Prébiotiques.
106. Guinane, C. M., & Cotter, P. D. (2013). Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 6(4), 295-308.
107. Guo, X., Meng, G., Liu, F., Zhang, Q., Liu, L., Wu, H., Liu, X. (2016). Serum levels of immunoglobulins in an adult population and their relationship with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 115, 76-82.
108. Halade, G. V., Rahman, M. M., Williams, P. J., & Fernandes, G. (2010). High fat diet-induced animal model of age-associated obesity and osteoporosis. *The Journal of nutritional biochemistry*, 21(12), 1162-1169.
109. Hamad, E. M., Sato, M., Uzu, K., Yoshida, T., Higashi, S., Kawakami, H., Imaizumi, K. (2008). Milk fermented by Lactobacillus gasseri SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. *British Journal of Nutrition*, 101(5), 716-724.
110. Hariri, N., Gougeon, R., & Thibault, L. (2010). A highly saturated fat-rich diet is more obesogenic than diets with lower saturated fat content. *Nutrition research*, 30(9), 632-643.
111. Hashemi, A., Villa, C. R., & Comelli, E. M. (2016). Probiotics in early life: a preventative and treatment approach. *Food & function*, 7(4), 1752-1768.
112. Hassan, N. (2005). Animal model evaluation and some genetic parameters of milk production in New Zealand White and Baladi Black Rabbits using DF-REML Procedure. The 4th International. Conf. On Rabbit Production In Hot Climates, Sharm El-Sheikh,
113. Henri, M. (2011). *Obésité et insulino-résistance: étude longitudinale avec un traceur du transport du glucose, le [125I]-6-déoxy-6-iodo-D-glucose* Université de Grenoble].

114. Hensrud, D. D., & Klein, S. (2006). Extreme obesity: a new medical crisis in the United States. *Mayo Clinic Proceedings*,
115. Hofbauer, K. (2002). Molecular pathways to obesity. *International Journal of Obesity*, 26(2), S18-S27.
116. Hooper, L. V., Midtvedt, T., & Gordon, J. I. (2002). How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annual review of nutrition*, 22(1), 283-307.
117. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87-91.
118. Hutley, L., & Prins, J. B. (2005). Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *The American journal of the medical sciences*, 330(6), 280-289.
119. Indrio, F., Riezzo, G., Raimondi, F., Di Mauro, A., & Francavilla, R. (2013). Microbiota involvement in the gut-brain axis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 57, S11-S15.
120. Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T., Forsén, B., Lahti, K., Nissen, M., Groop, L. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care*, 24(4), 683-689.
121. Joly, F., Coffin, B., & Messing, B. (2007). Rôle de la flore dans les pathologies digestives (maladie de Crohn, rectocolite ulcérohémorragique, cancer colorectal exclus). *Nutrition clinique et métabolisme*, 21(2), 89-94.
122. Jubber, A. (2004). Respiratory complications of obesity. *International journal of clinical practice*, 58(6), 573-580.
123. Jungersen, M., Wind, A., Johansen, E., Christensen, J. E., Stuer-Lauridsen, B., & Eskesen, D. (2014). The science behind the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12[®]. *Microorganisms*, 2(2), 92-110.
124. Junquero, D., & Rival, Y. (2005). Syndrome métabolique: quelle définition pour quel (s) traitement (s)? *médecine/sciences*, 21(12), 1045-1053.
125. Kadooka, Y., Sato, M., Imaizumi, K., Ogawa, A., Ikuyama, K., Akai, Y., Tsuchida, T. (2010). Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*, 64(6), 636-643.
126. Kalavathy, R., Abdullah, N., Jalaludin, S., & Ho, Y. (2003). Effects of *Lactobacillus* cultures on growth performance, abdominal fat deposition, serum lipids and weight of organs of broiler chickens. *British Poultry Science*, 44(1), 139-144.
127. Kang, Y., & Cai, Y. (2018). The development of probiotics therapy to obesity: a therapy that has gained considerable momentum. *Hormones*, 17(2), 141-151.
128. Karlsson, C. L., Molin, G., Fåk, F., Hagslätt, M.-L. J., Jaksevic, M., Håkansson, Å., Ahrné, S. (2011). Effects on weight gain and gut microbiota in rats given bacterial supplements and a high-energy-dense diet from fetal life through to 6 months of age. *British Journal of Nutrition*, 106(6), 887-895.
129. Kaur, I. P., Kuhad, A., Garg, A., & Chopra, K. (2009). Probiotics: delineation of prophylactic and therapeutic benefits. *Journal of medicinal food*, 12(2), 219-235.
130. Kazimierzak, K. A., Flint, H. J., & Scott, K. P. (2006). Comparative analysis of sequences flanking tet (W) resistance genes in multiple species of gut bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50(8), 2632-2639.
131. Kenchaiah, S., Evans, J. C., Levy, D., Wilson, P. W., Benjamin, E. J., Larson, M. G., Vasan, R. S. (2002). Obesity and the risk of heart failure. *New England Journal of Medicine*, 347(5), 305-313.
132. Kheadr, E., Zihler, A., Dabour, N., Lacroix, C., Le Blay, G., & Fliss, I. (2010). Study of the physicochemical and biological stability of pediocin PA-1 in the upper gastrointestinal tract conditions using a dynamic in vitro model. *Journal of applied microbiology*, 109(1), 54-64.

133. Kitajima, S., Morimoto, M., Liu, E., Koike, T., Higaki, Y., Taura, Y., Tsutsumi, K. (2004). Overexpression of lipoprotein lipase improves insulin resistance induced by a high-fat diet in transgenic rabbits. *Diabetologia*, 47(7), 1202-1209.
134. Kleerebezem, M., Hols, P., Bernard, E., Rolain, T., Zhou, M., Siezen, R. J., & Bron, P. A. (2010). The extracellular biology of the lactobacilli. *FEMS microbiology reviews*, 34(2), 199-230.
135. Kmeť, V., & Piatnicová, E. (2010). Antibiotic resistance in commensal intestinal microflora. *Folia microbiologica*, 55(4), 332-335.
136. Kretschmer, B. D., Schelling, P., Beier, N., Liebscher, C., Treutel, S., Krüger, N., Haus, A. (2005). Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. *Life sciences*, 76(14), 1553-1573.
137. Laffargue, C. (2015). *Intérêt des probiotiques dans la prévention de pathologies et conseils en officine* Université Toulouse III-Paul Sabatier].
138. Laflamme, D. (1997). Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine Practice (Santa Barbara, Calif.: 1990)(USA)*.
139. Lahtinen, S. J., Boyle, R. J., Kivivuori, S., Oppedisano, F., Smith, K. R., Robins-Browne, R., Tang, M. L. (2009). Prenatal probiotic administration can influence Bifidobacterium microbiota development in infants at high risk of allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(2), 499-501. e498.
140. Laissof, A., Soulimane, N. A. M., & Merzouk, H. (2014). L'effet thérapeutique de l'huile de lin «linum usitatissimum» sur l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie chez des rats obèses âgés. *Afrique Science: Revue Internationale des Sciences et Technologie*, 10(2).
141. Lakabi, D. (2010). Production de Viande de Lapin: Essai Dans les Conditions de Production Algériennes. *Tizi-Ouzou, Algérie: Thèse de Doctorat en Biologie, université Mouloud Mammeri*, 125.
142. Lameira, D., Lejeune, S., & Mourad, J. (2008). Metabolic syndrome: epidemiology and its risks. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*,
143. Larsen, N., Vogensen, F. K., Van Den Berg, F. W., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., Jakobsen, M. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*, 5(2), e9085.
144. Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., Kennedy, S. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *nature*, 500(7464), 541-546.
145. Lebas, F. (1996). *Le lapin: élevage et pathologie*.
146. Lebas, F. (2000). Les techniques d'élevage au 7^{ème} Congrès Mondial de Cuniculture.
147. Lebas, F. (2003). La biologie du lapin. *Edition Association Française de Cuniculture*.
148. Lebas, F. (2007). Productivité des élevages cunicoles professionnels en 2006. Résultats de RENALAP et RENACEB. *Cuniculture Magazine*, 34: 31, 39.
149. Lebas, F., Coudert, P., Rouvier, R., & De Rochambeau, H. (1997). *The Rabbit: husbandry, health, and production*. Food and Agriculture organization of the United Nations Rome.
150. Lebas, F., Cousin, M.-C., & Sardi, G. (1975). ÉTUDE CHEZ LA LAPINE DE L'INFLUENCE DU NIVEAU D'ALIMENTATION DURANT LA GESTATION. I.--SUR LES PERFORMANCES DE REPRODUCTION. *Annales de zootechnie*,
151. Lebas, F., & Fortun-Lamothe, L. (1996). Effects of dietary energy level and origin (starch vs oil) on performance of rabbit does and their litters: average situation after 4 weanings. 6. World rabbit congress,
152. Lecomte, V., Kaakoush, N. O., Maloney, C. A., Raipuria, M., Huinao, K. D., Mitchell, H. M., & Morris, M. J. (2015). Changes in gut microbiota in rats fed a high fat diet correlate with obesity-associated metabolic parameters. *PLoS One*, 10(5), e0126931.
153. Lee, Y. K., & Salminen, S. (2009). *Handbook of probiotics and prebiotics*. John Wiley & Sons.
154. Levin, B. E. (2010). Interaction of perinatal and pre-pubertal factors with genetic predisposition in the development of neural pathways involved in the regulation of energy homeostasis. *Brain research*, 1350, 10-17.

155. Levin, B. E., & Govek, E. (1998). Gestational obesity accentuates obesity in obesity-prone progeny. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 275(4), R1374-R1379.
156. Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(31), 11070-11075.
157. Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Human gut microbes associated with obesity. *nature*, 444(7122), 1022-1023.
158. Liong, M.-T. (2008). Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutrition reviews*, 66(4), 192-202.
159. Lounaouci, G. (2001). Alimentation du lapin de chair dans les conditions de production algérienne. *Mémoire de Magistère en Sciences Agronomiques, Université de Blida, Algeria*. p129.
160. Lourens-Hattingh, A., & Viljoen, B. C. (2001). Yogurt as probiotic carrier food. *International Dairy Journal*, 11(1-2), 1-17.
161. Lozano, W. M., Arias-Mutis, O. J., Calvo, C. J., Chorro, F. J., & Zarzoso, M. (2019). Diet-induced rabbit models for the study of metabolic syndrome. *Animals*, 9(7), 463.
162. Lubrano-Berthelier, C., & Clément, K. (2005). Génétique de l'obésité humaine. *La revue de médecine interne*, 26(10), 802-811.
163. Lund, E. M., Armstrong, P., Kirk, C. A., & Klausner, J. (2005). Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices. *Intern J Appl Res Vet Med*, 3(2), 88-96.
164. Luoto, Raakel, Laitinen, K., Nermes, M., & Isolauri, E. (2010). Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition*, 103(12), 1792-1799.
165. Luoto, R., Kalliomäki, M., Laitinen, K., & Isolauri, E. (2010). The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *International Journal of Obesity*, 34(10), 1531-1537.
166. Makki, K. (2014). *Rôle de modulateurs immunologiques et métaboliques dans le développement de l'obésité et de la résistance à l'insuline: administration de la rapamycine ou de probiotiques chez la souris obèse* Université du Droit et de la Santé-Lille II].
167. Man, Q., & He, L. (2009). Effects of high-sugar and high-fat diet on growth and carbohydrate, lipid metabolism in Wistar rats. *Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research*, 38(6), 722-724.
168. Mao, J., Xia, Z., Chen, J., & Yu, J. (2013). Prevalence and risk factors for canine obesity surveyed in veterinary practices in Beijing, China. *Preventive veterinary medicine*, 112(3-4), 438-442.
169. Marshall, W., Bockstahler, B., Hulse, D., & Carmichael, S. (2009). A review of osteoarthritis and obesity: current understanding of the relationship and benefit of obesity treatment and prevention in the dog. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 22(05), 339-345.
170. Martin, A. A. (2013). *Étude du comportement alimentaire et du métabolisme énergétique chez le rat dans un modèle de programmation métabolique* Nantes].
171. Martin, F. P. J., Wang, Y., Sprenger, N., Yap, I. K., Lundstedt, T., Lek, P., Fay, L. B. (2008). Probiotic modulation of symbiotic gut microbial–host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model. *Molecular systems biology*, 4(1), 157.
172. Mathieu, V. D. (2015). *Viabilité, propriétés technologiques et effets anti-inflammatoires et anti-obésité de nouvelles souches probiotiques dans les produits laitiers* Université Laval].
173. Matsuzaki, T., NAGATA, Y., KADO, S., UCHIDA, K., KATO, I., HASHIMOTO, S., & YOKOKURA, T. (1997). Prevention of onset in an insulin-dependent diabetes mellitus model, NOD mice, by oral feeding of *Lactobacillus casei*. *Apmis*, 105(7-12), 643-649.

174. McMillan, F. D. (2013). Stress-induced and emotional eating in animals: a review of the experimental evidence and implications for companion animal obesity. *Journal of Veterinary Behavior*, 8(5), 376-385.
175. Mehta, N. N., McGillicuddy, F. C., Anderson, P. D., Hinkle, C. C., Shah, R., Pruscino, L., Reilly, M. P. (2010). Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes*, 59(1), 172-181.
176. Mekkes, M., Weenen, T., Brummer, R. J., & Claassen, E. (2014). The development of probiotic treatment in obesity: a review. *Beneficial microbes*, 5(1), 19-28.
177. Meredith, A., & Flecknell, P. A. (2006). *BSAVA manual of rabbit medicine and surgery*. British Small Animal Veterinary Association.
178. Messerli, F. H. (1986). Cardiopathy of obesity—a not-so-Victorian disease. In: Mass Medical Soc.
179. Mikirova, N. A., Casciari, J. J., Hunninghake, R. E., & Beezley, M. M. (2011). Effect of weight reduction on cardiovascular risk factors and CD34-positive cells in circulation. *International Journal of Medical Sciences*, 8(6), 445.
180. Milagro, F. I., Campión, J., & Martínez, J. A. (2006). Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity*, 14(7), 1118-1123.
181. Million, M., & Raoult, D. (2012). Publication biases in probiotics. *European journal of epidemiology*, 27(11), 885-886.
182. Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Nelson, D. E., Engelgau, M. M., Vinicor, F., & Marks, J. S. (2000). Diabetes trends in the US: 1990-1998. *Diabetes care*, 23(9), 1278-1283.
183. Morizot, J. (2014). La créatinine plasmatique comme outil de dépistage de la dénutrition: étude préliminaire sur ses intérêts potentiels et limites.
184. Mujico, J. R., Baccan, G. C., Gheorghe, A., Díaz, L. E., & Marcos, A. (2013). Changes in gut microbiota due to supplemented fatty acids in diet-induced obese mice. *British Journal of Nutrition*, 110(4), 711-720.
185. Nelson, R. W., Himsel, C. A., Feldman, E. C., & Bottoms, G. D. (1990). Glucose tolerance and insulin response in normal-weight and obese cats. *Am J Vet Res*, 51(9), 1357-1362.
186. Newburg, D. S., & Walker, W. A. (2007). Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatric research*, 61(1), 2-8.
187. Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Abera, S. F. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*, 384(9945), 766-781.
188. Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., & Pettersson, S. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 336(6086), 1262-1267.
189. Nielsen, S., & Karpe, F. (2012). Determinants of VLDL-triglycerides production. *Current opinion in lipidology*, 23(4), 321-326.
190. Ning, B., Wang, X., Yu, Y., Waqar, A. B., Yu, Q., Koike, T., Fan, J. (2015). High-fructose and high-fat diet-induced insulin resistance enhances atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Nutrition & metabolism*, 12(1), 30.
191. O'Malley, B. (2005). *Clinical anatomy and physiology of exotic species*. Elsevier Saunders.
192. Ogden, C. L., Yanovski, S. Z., Carroll, M. D., & Flegal, K. M. (2007). The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*, 132(6), 2087-2102.
193. Ohta, N., Kawai, N., Kawaji, W., & Hirano, H. (1983). Changes in alkaline phosphatase activity in rabbit articular cartilage associated with ageing and joint contracture. *Histochemistry*, 77(4), 417-422.
194. Olayemi, F., & Nottidge, H. O. (2007). Effect of age on the blood profiles of the New Zealand rabbit in Nigeria. *African Journal of Biomedical Research*, 10(1).
195. Olefsky, J. M. (1976). The effects of spontaneous obesity on insulin binding, glucose transport, and glucose oxidation of isolated rat adipocytes. *The Journal of clinical investigation*, 57(4), 842-851.

196. OMS. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic.
197. OMS. (2003). *Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale* (Vol. 894). World Health Organization.
198. Oron-Herman, M., Kamari, Y., Grossman, E., Yegeer, G., Peleg, E., Shabtay, Z., Sharabi, Y. (2008). Metabolic syndrome: comparison of the two commonly used animal models. *American journal of hypertension*, 21(9), 1018-1022.
199. Panchal, S. K., & Brown, L. (2010). Rodent models for metabolic syndrome research. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011.
200. Parillo, M., & Riccardi, G. (2004). Diet composition and the risk of type 2 diabetes: epidemiological and clinical evidence. *British Journal of Nutrition*, 92(1), 7-19.
201. Park, J. E., Oh, S. H., & Cha, Y. S. (2014). Lactobacillus plantarum LG 42 isolated from gajami sik-hae decreases body and fat pad weights in diet-induced obese mice. *Journal of applied microbiology*, 116(1), 145-156.
202. Park, K. Y., Kim, B., & Hyun, C. K. (2015). Lactobacillus rhamnosus GG improves glucose tolerance through alleviating ER stress and suppressing macrophage activation in db/db mice. *J Clin Biochem Nutr*, 56(3), 240-246.
203. Parnet, P., Michel, C., Pocheron, A.-L., Amarger, V., & Ledréan, G. (2018). Les microbiotes transférés de la mère à l'enfant jouent-ils un rôle dans l'origine développementale de la santé et des maladies? *Innovations Agronomiques*, 65, 1-14.
204. Pellizzon, M., Buisson, A., Ordiz Jr, F., Ana, L. S., & Jen, K. L. C. (2002). Effects of Dietary Fatty Acids and Exercise on Body-Weight Regulation and Metabolism in Rats. *Obesity research*, 10(9), 947-955.
205. Peña, C., Suarez, L., Bautista-Castaño, I., Juste, M. C., Carretón, E., & Montoya-Alonso, J. A. (2014). Effects of low-fat high-fibre diet and mitratapide on body weight reduction, blood pressure and metabolic parameters in obese dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 13-0475.
206. Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., Stobberingh, E. E. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118(2), 511-521.
207. Power, S. E., O'Toole, P. W., Stanton, C., Ross, R. P., & Fitzgerald, G. F. (2014). Intestinal microbiota, diet and health. *British Journal of Nutrition*, 111(3), 387-402.
208. Preidis, G. A., & Versalovic, J. (2009). Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology*, 136(6), 2015-2031.
209. Prentice, A. M. (2005). Early influences on human energy regulation: thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Physiology & behavior*, 86(5), 640-645.
210. Rambaud, J.-C. (2004). *Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives*. John Libbey Eurotext.
211. Reaven, G. M. (2006). The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *The American journal of clinical nutrition*, 83(6), 1237-1247.
212. Recart-Conort, A. (2016). *Prébiotiques et probiotiques en gastroentérologie des carnivores domestiques: état des preuves*
213. Resta-Lenert, S., & Barrett, K. E. (2006). Probiotics and commensals reverse TNF- α -and IFN- γ -induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*, 130(3), 731-746.
214. Ribot, J., Rodríguez, A. M., Rodríguez, E., & Palou, A. (2008). Adiponectin and resistin response in the onset of obesity in male and female rats. *Obesity*, 16(4), 723-730.
215. Rider, O. J., Petersen, S. E., Francis, J. M., Ali, M. K., Hudsmith, L. E., Robinson, M. R., Neubauer, S. (2011). Ventricular hypertrophy and cavity dilatation in relation to body mass index in women with uncomplicated obesity. *Heart*, 97(3), 203-208.
216. Rodríguez, I., Sanz, J., Alonso, F., & Acosta, M. (1985). Factores que influyen en la duración de la gestación de la coneja. *Archivos de zootecnia*, 34(129), 183-194.

217. Roediger, W. (1980). Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut*, 21(9), 793-798.
218. Rofes, C. (2014). *Intérêts du microbiote intestinal et probiotiques* [Université Toulouse III-Paul Sabatier].
219. Romestaing, C., Piquet, M.-A., Bedu, E., Rouleau, V., Dautresme, M., Hourmand-Ollivier, I., Sibille, B. (2007a). Long term highly saturated fat diet does not induce NASH in Wistar rats. *Nutrition & metabolism*, 4(1), 1-14.
220. Romestaing, C., Piquet, M.-A., Bedu, E., Rouleau, V., Dautresme, M., Hourmand-Ollivier, I., Sibille, B. (2007b). Long term highly saturated fat diet does not induce NASH in Wistar rats. *Nutrition & metabolism*, 4(1), 4.
221. Rommers, J. (2004). Breeding of young females. Proceedings of the 8th World Rabbit Congress, Mexico, 7-10 September 2004,
222. Rosenbaum, M., & Leibel, R. L. (1998). The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. *Pediatrics*, 101(Supplement 2), 525-539.
223. Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature reviews immunology*, 9(5), 313-323.
224. Rowe, E., Browne, W., Casey, R., Gruffydd-Jones, T., & Murray, J. (2015). Risk factors identified for owner-reported feline obesity at around one year of age: Dry diet and indoor lifestyle. *Preventive veterinary medicine*, 121(3-4), 273-281.
225. Sahebkar, A., Sancho, E., Abelló, D., Camps, J., & Joven, J. (2018). Novel circulating biomarkers for non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of cellular physiology*, 233(2), 849-855.
226. Saisho, Y. (2014). Importance of beta cell function for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of clinical medicine*, 3(3), 923-943.
227. Salah, R. B., Trabelsi, I., Hamden, K., Chouayekh, H., & Bejar, S. (2013). *Lactobacillus plantarum* TN8 exhibits protective effects on lipid, hepatic and renal profiles in obese rat. *Anaerobe*, 23, 55-61.
228. Salminen, S., Isolauri, E., & Onnela, T. (1995). Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy*, 41(Suppl. 1), 5-15.
229. Sampey, B. P., Vanhoose, A. M., Winfield, H. M., Freerman, A. J., Muehlbauer, M. J., Fueger, P. T., . . . Makowski, L. (2011). Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity*, 19(6), 1109-1117.
230. Sanz, Y., Santacruz, A., & Gauffin, P. (2010). Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 434-441.
231. Sato, M., Uzu, K., Yoshida, T., Hamad, E. M., Kawakami, H., Matsuyama, H., Imaizumi, K. (2008). Effects of milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 on adipocyte size in rats. *British Journal of Nutrition*, 99(5), 1013-1017.
232. Shimizu, K., Ogura, H., Asahara, T., Nomoto, K., Morotomi, M., Tasaki, O., Sugimoto, H. (2013). Probiotic/synbiotic therapy for treating critically ill patients from a gut microbiota perspective. *Digestive diseases and sciences*, 58(1), 23-32.
233. Simon, J. (2016). *Le microbiote intestinal: un "organe" méconnu*
234. Simpson, J., Martineau, B., Jones, W., Ballam, J., & Mackie, R. I. (2002). Characterization of fecal bacterial populations in canines: effects of age, breed and dietary fiber. *Microbial ecology*, 44(2), 186-197.
235. Smith, E. A., & Macfarlane, G. T. (1996). Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds: effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic amino acid metabolism. *Journal of Applied Bacteriology*, 81(3), 288-302.
236. Snyderman, D. R. (2008). The safety of probiotics. *Clinical infectious diseases*, 46(Supplement_2), S104-S111.

237. Sonnenburg, J. L., Xu, J., Leip, D. D., Chen, C.-H., Westover, B. P., Weatherford, J., Gordon, J. I. (2005). Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science*, 307(5717), 1955-1959.
238. Soria, A., Chicco, A., D'Alessandro, M. a. E., Rossi, A., & Lombardo, Y. B. (2002). Dietary fish oil reverse epididymal tissue adiposity, cell hypertrophy and insulin resistance in dyslipemic sucrose fed rat model. *The Journal of nutritional biochemistry*, 13(4), 209-218.
239. Speakman, J. R. (2006). Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome—time to call off the search? *Diabetes and Vascular Disease Research*, 3(1), 7-11.
240. Stenman, L., Waget, A., Garret, C., Klopp, P., Burcelin, R., & Lahtinen, S. (2014). Potential probiotic *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Beneficial microbes*, 5(4), 437-445.
241. Succi, M., Tremonte, P., Reale, A., Sorrentino, E., Grazia, L., Pacifico, S., & Coppola, R. (2005). Bile salt and acid tolerance of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from Parmigiano Reggiano cheese. *FEMS microbiology letters*, 244(1), 129-137.
242. Suchodolski, J. (2011). Companion animals symposium: microbes and gastrointestinal health of dogs and cats. *Journal of animal science*, 89(5), 1520-1530.
243. Suchodolski, J., & Simpson, K. (2013). Canine gastrointestinal microbiome in health and disease. *Veterinary Focus*, 23(2), 22-28.
244. Sugatani, J., Osabe, M., Wada, T., Yamakawa, K., Yamazaki, Y., Takahashi, T., Miwa, M. (2008). Comparison of enzymatically synthesized inulin, resistant maltodextrin and clofibrate effects on biomarkers of metabolic disease in rats fed a high-fat and high-sucrose (cafeteria) diet. *European journal of nutrition*, 47(4), 192-200.
245. Sutherland, L. N., Capozzi, L. C., Turchinsky, N. J., Bell, R. C., & Wright, D. C. (2008). Time course of high-fat diet-induced reductions in adipose tissue mitochondrial proteins: potential mechanisms and the relationship to glucose intolerance. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 295(5), E1076-E1083.
246. Takagi, M., & Toda, Y. (1979). Electron microscopic study of the intercellular activity of alkaline phosphatase in rat epiphyseal cartilage. *Microscopy*, 28(2), 117-127.
247. Takemura, N., Okubo, T., & Sonoyama, K. (2010). *Lactobacillus plantarum* strain No. 14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Experimental biology and medicine*, 235(7), 849-856.
248. Talukdar, S., Bandyopadhyay, G., Li, D., Xu, J., McNelis, J., Lu, M., Ofrecio, J. (2012). Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nature medicine*, 18(9), 1407-1412.
249. Theau-Clement, M. (1997). Reproduction et physiologie de la reproduction. Ombres et Lumière, Réunion AFSC 1997,
250. Thyberg, J., & Friberg, U. (1972). Electron microscopic enzyme histochemical studies on the cellular genesis of matrix vesicles in the epiphyseal plate. *Journal of ultrastructure research*, 41(1-2), 43-59.
251. Tonucci, L. B., Dos Santos, K. M. O., de Oliveira, L. L., Ribeiro, S. M. R., & Martino, H. S. D. (2017). Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical nutrition*, 36(1), 85-92.
252. Torre, L. L., Tamime, A., & Muir, D. (2003). Rheology and sensory profiling of set-type fermented milks made with different commercial probiotic and yoghurt starter cultures. *International Journal of Dairy Technology*, 56(3), 163-170.
253. Tran, L. T., Yuen, V. G., & McNeill, J. H. (2009). The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Molecular and cellular biochemistry*, 332(1), 145-159.
254. Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *nature*, 489(7415), 242-249.
255. Tuohy, K. M., Probert, H. M., Smejkal, C. W., & Gibson, G. R. (2003). Using probiotics and prebiotics to improve gut health. *Drug discovery today*, 8(15), 692-700.

256. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, 444(7122), 1027-1031.
257. Tvarijonavičiute, A., Ceron, J., Holden, S., Biourge, V., Morris, P., & German, A. (2013). Effect of weight loss in obese dogs on indicators of renal function or disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(1), 31-38.
258. Unlu, N. (2016). *Surpoids, régimes amaigrissants et produits minceur: évaluations, mises en garde et conseils du pharmacien d'officine* [Université de Lorraine].
259. Vajro, P., Mandato, C., Licenziati, M. R., Franzese, A., Vitale, D. F., Lenta, S., Meli, R. (2011). Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 52(6), 740-743.
260. Vandamme, P., & De Ley, J. (1991). Proposal for a new family, Campylobacteraceae. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 41(3), 451-455.
261. Vanderpool, C., Yan, F., & Polk, B. D. (2008). Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*, 14(11), 1585-1596.
262. Vors, C. (2012). *Impact de la structure de la matière grasse sur l'absorption et le devenir métabolique des lipides et des endotoxines chez l'Homme normo-pondéré ou obèse* [INSA de Lyon].
263. Vrieze, A., Holleman, F., Zoetendal, E., De Vos, W., Hoekstra, J., & Nieuwdorp, M. (2010). The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia*, 53(4), 606-613.
264. Vyas, U., & Ranganathan, N. (2012). Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterology research and practice*, 2012.
265. Wang, T. J., Parise, H., Levy, D., D'Agostino, R. B., Wolf, P. A., Vasan, R. S., & Benjamin, E. J. (2004). Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*, 292(20), 2471-2477.
266. Wang, Y., Xu, N., Xi, A., Ahmed, Z., Zhang, B., & Bai, X. (2009). Effects of *Lactobacillus plantarum* MA2 isolated from Tibet kefir on lipid metabolism and intestinal microflora of rats fed on high-cholesterol diet. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 84(2), 341-347.
267. Waqar, A. B., Koike, T., Yu, Y., Inoue, T., Aoki, T., Liu, E., & Fan, J. (2010). High-fat diet without excess calories induces metabolic disorders and enhances atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis*, 213(1), 148-155.
268. Weeth, L. P. (2016). Other risks/possible benefits of obesity. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46(5), 843-853.
269. Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*, 112(12), 1796-1808.
270. Wolfe, R. R., Klein, S., Carraro, F., & Weber, J.-M. (1990). Role of triglyceride-fatty acid cycle in controlling fat metabolism in humans during and after exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 258(2), E382-E389.
271. Xiao, J., Kondo, S., Takahashi, N., Miyaji, K., Oshida, K., Hiramatsu, A., Hosono, A. (2003). Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. *Journal of dairy science*, 86(7), 2452-2461.
272. Yadav, H., Jain, S., & Sinha, P. (2007). Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition*, 23(1), 62-68.
273. Yahia-Berrouguet, A., Benyoucef, M., Meguenni, K., & Brouri, M. (2009). Prevalence of cardiovascular risk factors: a survey at Tlemcen (Algeria). *Médecine des maladies Métaboliques*, 3(3), 313-319.
274. Yin, W., Yuan, Z., Wang, Z., Yang, B., & Yang, Y. (2002a). A diet high in saturated fat and sucrose alters glucoregulation and induces aortic fatty streaks in New Zealand White rabbits. *International journal of experimental diabetes research*, 3.

275. Yin, W., Yuan, Z., Wang, Z., Yang, B., & Yang, Y. (2002b). A diet high in saturated fat and sucrose alters glucoregulation and induces aortic fatty streaks in New Zealand White rabbits. *International journal of experimental diabetes research*, 3(3), 179-184.
276. Yin, Y.-N., Yu, Q.-F., Fu, N., Liu, X.-W., & Lu, F.-G. (2010). Effects of four Bifidobacteria on obesity in high-fat diet induced rats. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(27), 3394.
277. Younis, T., Al-Gamal, M., & Hesham, A. (2019). IMPACT OF PROBIOTIC (Lactobacillus planterium) SUPPLEMENTATION ON PRODUCTIVE AND PHYSIOLOGICAL PERFORMANCE OF GROWING RABBITS UNDER EGYPTIAN CONDITIONS. *Egyptian Journal of Rabbit Science*, 29(1), 125-148.
278. Zarzoso, Mironov, S., Guerrero-Serna, G., Willis, B. C., & Pandit, S. (2014). Ventricular remodelling in rabbits with sustained high-fat diet. *Acta physiologica*, 211(1), 36-47.
279. Zarzoso, M., Mironov, S., Guerrero-Serna, G., Willis, B. C., & Pandit, S. (2014). Ventricular remodelling in rabbits with sustained high-fat diet. *Acta physiologica*, 211(1), 36-47.
280. Zeeni, N., Daher, C., Fromentin, G., Tomé, D., Darcel, N., & Chaumontet, C. (2013). A cafeteria diet modifies the response to chronic variable stress in rats. *Stress*, 16(2), 211-219.
281. Zemmouche, D., & Fellak, H. (2015). *Productivité des lapines de population blanche au niveau du clapier de Djebba* Université Mouloud Mammeri].
282. Zhang, H., DiBaise, J. K., Zuccolo, A., Kudrna, D., Braidotti, M., Yu, Y., Rittmann, B. E. (2009). Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(7), 2365-2370.
283. Zhang, J., Wang, S., Zeng, Z., Qin, Y., Shen, Q., & Li, P. (2020). Anti-diabetic effects of Bifidobacterium animalis O1 through improving hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic rat model. *Journal of Functional Foods*, 67, 103843.
284. Zhang, X., Shen, D., Fang, Z., Jie, Z., Qiu, X., Zhang, C., Ji, L. (2013). Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One*, 8(8), e71108.
285. Zhao, S., Chu, Y., Zhang, C., Lin, Y., Xu, K., Yang, P., Liu, E. (2008). Diet-induced central obesity and insulin resistance in rabbits. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 92(1), 105-111.
286. Zhou, J., Shu, Q., Rutherford, K., Prasad, J., Birtles, M., Gopal, P., & Gill, H. (2000). Safety assessment of potential probiotic lactic acid bacterial strains Lactobacillus rhamnosus HN001, Lb. acidophilus HN017, and Bifidobacterium lactis HN019 in BALB/c mice. *International journal of food microbiology*, 56(1), 87-96.
287. Zoetendal, E. G., Akkermans, A. D., & De Vos, W. M. (1998). Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Applied and environmental microbiology*, 64(10), 3854-3859.
288. Zoetendal, E. G., Rajilić-Stojanović, M., & de Vos, W. M. (2008). High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*, 57(11), 1605-1615.

Annexes

Tableau 5 : Composition de l'aliment de base EL KSEUR®

Composition EL KSEUR®
Luzerne
Mais
Blé fourrager
Tourteau de tournesol
Mélasses
Polyvitamine A, D, E3
Oligoéléments
Carbonate de Calcium
Acides aminés
Anticoccidien
Sel
Matière séché 88.47 %
Protéines brutes 16.94%
Cellulose brute 12.67 %

Tableau 7 : Fiche technique des lapines en période de gestation

Groupes	Lapines	Poids à la saillie (g)	Date de la saillie	Date de la palpation	Positive/négatif +/-	Date de la mise bas	Nombre de lapereaux vivants	Nombre de lapereaux morts	Date du sevrage
TO	Lapine1	3800	19/03/2019	02/04/2019	+	20/04/2019	9	1	18/05/2019
	Lapine 2	4287	19/03/2019	02/04/2019	+	18/04/2019	12	2	16/05/2019
	Lapine 3	4154	18/03/2019	01/04/2019	+	19/04/2019	7	3	18/05/2019
OL	Lapine 1	3488	20/03/2019	31/03/2019	+	17/04/2019	6	2	16/05/2019
	Lapine 2	4360	21/03/2019	04/03/2019	+	19/04/2019	10	1	17/05/2019
	Lapine 3	3677	19/03/2019	01/04/2019	+	21/04/2019	8	2	19/05/2019
OB	Lapine 1	3568	20/03/2019	02/04/2019	+	19/04/2019	6	3	19/05/2019
	Lapine 2	3498	21/03/2019	03/03/2019	+	20/04/2019	7	3	18/04/2019
	Lapine 3	3655	22//03/2019	04/03/2019	+	21/04/2019	8	1	21/05/2019

TO: Témoins obèses , **OL** Lapins obèses avec supplémentation de *Lactobacillus plantarum* 299v®, **OB** Lapins obèses avec supplémentation *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®

Tableau 9 : Composition de l'aliment de base EL ALF®

Composition E ALF ®
Maïs
Luzerne
Tourteau de soja
Son de blé
Huile de soja
Mélasses de canne
P. monocalcique
Carbonate de calcium
Oligovitaminé (A, E, D3)
Protéine brute 16%
Cendre brute 9.0%
Cellulose brute 13.8%

Résumé

L'obésité et le syndrome métabolique sont devenus un réel problème de santé publique dans le monde. Ainsi, la prévention de l'obésité et la promotion d'une alimentation saine et équilibrée sont la priorité des organismes de santé.

L'objectif de cette étude consiste à évaluer les conséquences de l'obésité sur les paramètres biochimiques et morphométriques et à déterminer l'effet des probiotiques sur les lapins obèses et leurs descendances.

La première expérimentation a été réalisée sur 40 lapins de la lignée ITEL V2006. Ces derniers sont divisés en deux groupes témoin et obèse ayant reçu un régime hypercalorique riche en graisse nommé « cafétéria » pendant 14 semaines afin d'induire un modèle expérimental d'obésité et de syndrome métabolique (MetS). Les résultats ont révélé une augmentation significative de la glycémie à jeun et de l'OGTT ($p < 0,001$), ainsi qu'une altération du profil lipidique ($p < 0,001$) et une augmentation de l'IMC ($p < 0,01$), du poids ($p < 0,001$) et de la circonférence abdominale ($p < 0,001$).

La deuxième expérimentation porte sur 18 lapins du groupe « Obèse » de la première expérimentation, répartis en trois sous-groupes de six lapins chacun (témoin (TO), (OB) ayant reçu *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12® et (OL) ayant reçu *Lactobacillus plantarum* 299v®, pendant 30 jours. Les résultats ont permis de démontrer une amélioration dans les deux groupes (OB et OL) par rapport au groupe témoin, dont la diminution significative de la glycémie à jeun ($p < 0,001$), de l'OGTT ($p < 0,05$), du cholestérol total ($p < 0,001$), des triglycérides ($p < 0,01$) et du LDL ($p < 0,001$), l'augmentation significative du HDL ($p < 0,05$) et la diminution significative du poids ($p < 0,05$), de la circonférence abdominale ($p < 0,05$) et de l'IMC ($p < 0,05$).

La troisième partie expérimentale consiste à mettre les lapins obèses de la deuxième expérimentation, ayant consommé les probiotiques à l'accouplement, ensuite cinq lapereaux ont été sélectionnés aléatoirement à partir du nombre total des portées et répartis en trois groupes (DTO), (DOB) et (DOL). Les résultats ont montré des améliorations sur les paramètres biochimiques et le poids mais, elles restent non significatives.

Enfin, des études futures sont nécessaires et à envisager avec l'utilisation d'autres probiotiques ou un mélange de plusieurs souches de probiotiques et en prolongeant la durée d'administration afin de confirmer l'innocuité totale de l'utilisation des probiotiques pour prévenir l'obésité et le MetS.

Mots clés : Lapins, cafétéria, obésité, syndrome métabolique, probiotiques, microbiote intestinal

Abstract

Obesity and metabolic syndrome have become a real public health problem in the world. Thus, the prevention of obesity and the promotion of a healthy and balanced diet are the priority of health organizations.

The objective of this study is to evaluate the consequences of obesity on biochemical and morphometric parameters and to determine the effect of probiotics on obese rabbits and their offspring.

The first experiment was performed on 40 rabbits of the ITELV2006 line. These rabbits were divided into two groups, control and obese, and were fed a high-calorie, high-fat diet called "cafeteria" for 14 weeks to induce an experimental model of obesity and metabolic syndrome (MetS). Results revealed a significant increase in fasting blood glucose and OGTT ($p < 0.001$), as well as an altered lipid profile ($p < 0.001$) and an increase in BMI ($p < 0.01$), weight ($p < 0.001$), and abdominal circumference ($p < 0.001$).

The second experiment involved 18 rabbits from the "Obese" group of the first experiment, divided into three subgroups of six rabbits each (control (TO), *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®(OB) and *Lactobacillus plantarum* 299v®(OL), for 30 days. The results demonstrated improvement in both groups (OB and OL) compared to the control group, including significant decreases in fasting blood glucose ($p < 0.001$), OGTT ($p < 0.05$), total cholesterol ($p < 0.001$), triglycerides ($p < 0.01$) and LDL ($p < 0.001$), significant increase in HDL ($p < 0.05$) and significant decrease in weight ($p < 0.05$), abdominal circumference ($p < 0.05$) and BMI ($p < 0.05$).

The third experimental part consists of putting the obese rabbits from the second experiment, having consumed probiotics at mating, then five rabbits were randomly selected from the total number of litters and divided into three groups (DTO), (DOB) and (DOL). The results showed improvements on biochemical parameters and weight but, they remain insignificant.

Finally, future studies are needed and have to be considered with the use of other probiotics or a mixture of several probiotic strains and extending the duration of administration in order to confirm the total safety of using probiotics to prevent obesity and MetS.

Key words: Rabbits, cafeteria, obesity, metabolic syndrome, probiotics, gut microbiota.

المخلص

أصبحت السمنة ومتلازمة التمثيل الغذائي (MetS) مشكلة حقيقية للصحة العامة في جميع أنحاء العالم. وبالتالي ، فإن الوقاية من السمنة وتعزيز نظام غذائي صحي ومتوازن هي من أولويات المنظمات الصحية. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم آثار السمنة على المعايير البيوكيميائية والمورفومترية وتحديد تأثير البروبيوتيك على الأرناب البدنية وذريتهم.

أجريت التجربة الأولى على 40 أرناباً من السلالة ITELV2006. تم تقسيم المجموعة إلى مجموعتين من فئة الشاهد والسمنة التي تلقت نظاماً غذائياً عالي السرعات الحرارية يحتوي على نسبة عالية من الدهون يسمى "كافيتريا" لمدة 14 أسبوعاً للبحث على نموذج تجريبي للسمنة ومتلازمة التمثيل الغذائي (MetS). أظهرت النتائج زيادة معنوية في نسبة السكر في الدم أثناء الصيام وOGTT ($p < 0.001$) وكذلك تغير في الدهون ($p < 0.001$) وزيادة في مؤشر كتلة الجسم ($p < 0.001$) ، الوزن ($p < 0.001$) ومحيط البطن ($p < 0.001$).

تضمنت التجربة الثانية 18 أرناباً من مجموعة "السمنة" في التجربة الأولى، مقسمة إلى ثلاث مجموعات فرعية من ستة أرناب لكل منها (مجموعة الشاهد (TO)، مجموعة تلقت *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB-12*® (OB) ، و مجموعة تلقت *Lactobacillus plantarum 299v*® (Lactobacillus plantarum 299v®) لمدة 30 يوماً. أظهرت النتائج تحسناً في كلا المجموعتين (OB و OL) مقارنة بمجموعة الشاهد ، بما في ذلك انخفاض معنوي في سكر الدم الصائم ($p < 0.001$) ، OGTT ($p < 0.05$) ، الكوليسترول الكلي ($p < 0.001$) ، الدهون الثلاثية TG ($p < 0.01$) و LDL ($p < 0.001$) ، زيادة الكبيرة في HDL ($p < 0.05$) والانخفاض الكبير في الوزن ($p < 0.05$) ، محيط البطن ($p < 0.05$) ومؤشر كتلة الجسم IMC ($p < 0.05$).

الجزء التجريبي الثالث يتكون من وضع الأرناب البدنية من التجربة الثانية ، بعد تناول البروبيوتيك الى التزاوج ، ثم تم اختيار خمسة أرناب صغيرة عشوائياً من عدد الإجمالى للمواليد وتم تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات (DOB) و (DOL) و (DOL) أظهرت النتائج تحسناً في المعايير البيوكيميائية والوزن ، لكنها لا تزال غير معنوية.

أخيراً ، هناك حاجة إلى دراسات مستقبلية ويجب أخذها في الاعتبار عند استخدام البروبيوتيك الأخرى أو خليط من عدة سلالات من البروبيوتيك وإطالة مدة الإعطاء من أجل تأكيد السلامة الكاملة لاستخدام البروبيوتيك للوقاية من السمنة و MetS .

الكلمات المفتاحية: أرناب ، كافيتريا ، سمنة ، متلازمة التمثيل الغذائي ، بروبيوتيك ، ميكروبيوتا الأمعاء