

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE de TLEMCEM

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers



Département de Biologie



*Laboratoire de recherche de Physiologie, Physiopathologie
et Biochimie de la Nutrition (PPABIONUT)*

MEMOIRE

Présenté par

Mahi Esmâ Zineb

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie, option : Physiologie cellulaire et physiopathologie

Thème

**Review sur les études expérimentales (*in vivo*) réalisées sur les
écorces d'agrumes**

Soutenu le, devant le jury composé de :

Présidente	GUERRICHE Amina	Maitre de conférences	Université de Témouchent
Examinatrice	BEKHTI Fadia	Maitre de conférences	Université de Tlemcen
Encadrante	MALTI Nassima	Maitre de conférences	Université de Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

Dédicaces

Cette étude est le fruit de mon parcours d'études assaisonné de moments difficiles et épuisants.

A

Mes chers parents, qui m'ont facilité le parcours avec tous leurs sacrifices et leurs prières toutes au long de mes études,

Mes chères frère et sœurs : Meriem, Abd El Rahsmene et Nour,

Mon enseignante et encadrante pour son aide si précieuse, ses conseils et encouragement

Tous les enseignants qui ont contribué à ma formation,

Mes amies et collègues de la promotion : « Physiologie cellulaire et physiopathologie » 2022.

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

Remerciements

Avant tout, je remercie dieu de m'avoir donné la force, le courage et la patience pour accomplir ce travail.

Ma profonde gratitude à mes très chers parents, qui me réservent toujours compréhension, tendresse et amour.

J'adresse mes sincères remerciements à mon encadrante *Mme MALTI Nassima Amel*, Maître de Conférences à l'Université de Tlemcen, pour sa bienveillance, sa patience, sa disponibilité et surtout tous les conseils et les valeurs qu'elle a su me transmettre.

Je remercie les membres de jury qui ont accepté d'examiner et évaluer ce modeste travail ; veuillez trouver ici ma plus profonde considération.

Je remercie également tous mes enseignants de la faculté SNV-STU de l'Université de Tlemcen.

Et enfin merci à tous ceux et celles qui aiment me voir réussir.

Liste des abréviations

ACC : Acétyl-CoA Carboxylase.

AMPK : Protéine kinase activée par l'AMP.

Apaf1: Apoptotic peptidase activating factor 1.

AT1R : Recepteur de Type 1 de l'Angiotensine II.

Bax : Protéine 4 de type bcl-2.

Bcl-2 : B-cell leukemia/lymphoma 2.

Bcl-x : Le lymphome à cellules B extra-large.

DADRP : Direction de l'Agriculture, Développement Rural et de la Pêche (Alger).

DSA : Direction des Services Agricoles de la Wilaya d'Alger.

eNOS : La synthase du monoxyde d'azote.

FAOstat : Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database.

GGT : Gamma-Glutamyl Transferase.

GPx: Glutathione Peroxidase.

GSH : Glutathion.

GST : Glutathione-S-transferase.

HE : Huiles Essentiels.

HGPO : Test sanguin utilisé pour confirmer une suspicion de diabète de type 1 ou de type 2.

HSL : Lipase Hormono-Sensible.

IDL : Lipoprotéine de Densité Intermédiaire

iNOS : Oxyde nitrique synthase inductible.

I κ B α : Facteur nucléaire de l'activateur du gène du polypeptide léger kappa dans l'inhibiteur des lymphocytes B, alpha.

LDL : Lipoprotéines de Basse Densité.

LPL : Lipoprotéine lipase.

LPO : Lipid Peroxidation.

MADRAP : Ministère de l'Agriculture, du Développement Rural et de la Pêche (Alger).

MAPK : Protéines Kinases Activées par les Mitogènes p38.

MT : Tonne métrique équivaut à 1000 kilogrammes.

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

NAPQI : N-Acetyl-p-benzoquinone Imine.

nNOS : L'oxyde nitrique synthase.

Nrf2 : Facteur nucléaire lié au facteur érythroïde 2.

P 53 : Proteine 53.

P38 : Mitogen-activated protein kinases.

PPAR : Récepteur Activé par les Proliférateurs de Peroxysomes.

RL : Radicaux Libres.

SOD : Superoxyde Dismutase.

TG : Triglycérides.

USDA: Département de l'Agriculture des États-Unis

VLDL: Lipoprotéine de Très Basse Densité.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Composition chimique globale des écorces d'agrumes des principales variétés comestibles, exprimée en g pour 100g base sèche (bs).	10
Tableau 2 : Composition en caroténoïdes des écorces d'agrumes ($\mu\text{g/g}$ bs).	13
Tableau 3 : Composés aromatiques des huiles essentielles des écorces d'agrumes.	14
Tableau 4 : Composition en fibres des écorces d'agrumes.	15
Tableau 5 : Composition en minéraux des écorces d'agrumes.	15

Liste des figures

Figure 01 : Taux de production des orangers en Algérie (DSA d'Alger, 2014).	5
Figure 02 : Classification et phylogénie des agrumes.	7
Figure 03 : Coupe transversale d'une orange (Thomson Navel).	8
Figure 04 : Composants bioactifs des écorces d'agrumes et leurs propriétés fonctionnelles.	17
Figure 05 : HGPO des groupes normaux, diabétiques témoins et diabétiques traités avec l'extrait alcoolique d'écorce d'orange navel, la naringine et la naringénine.	19
Figure 06 : Boucle de régulation entre le cerveau et les tissus adipeux.	20
Figure 07 : Effets de l'extrait de <i>Chenpi</i> sur le foie et le tissu adipeux chez un modèle expérimental de souris obèses/diabétiques.	21
Figure 08 : Effets des extraits d'écorces d'agrumes sur l'histopathologie du foie de rats hyperlipidémiques.	24
Figure 09 : Effet de l'extrait de zeste de <i>Citrus sunki</i> (CSE) sur les gouttelettes de graisse dans le tissu adipeux épидидymaire de souris nourries avec un régime normal (ND), un régime riche en graisses (HFD) ou un régime (HFD+ CSE).	25
Figure 10 : Coupes histologiques du tissu hépatique de souris nourries avec le régime standard (a), le HFD (b), le HFD complété par le TAN (c) ou le HMF (d ; grossissement 400×) .	27
Figure 11 : Effets des polyphénols sur le tissu adipeux.	28
Figure 12 : Schéma de l'hépatotoxicité induite par l'APAP et de sa prévention par l'extrait hydroéthanolique d'écorce d'orange navel, la naringine et la naringénine.	30
Figure 13 : Effet de l'extrait méthanolique de l'écorce de citron sur des souris colitiques (Histopathologie du colon distal).	31
Figure 14 : Les flavonoïdes d'agrumes empêchent le découplage de l'eNOS et la diminution de la production de NO grâce à leur activité antioxydante.	33
Figure 15 : Mécanisme des effets antihypertenseurs de l'huile d'écorce d'orange.	35
Figure 16 : Effets des composés phénoliques des écorces d'agrumes sur la santé.	37

Figure 17 : Effets des flavonoïdes sur la voie apoptotique.	38
Figure 18 : Effet de l'hespérintine sur le cancer du poumon de souris.	39
Figure 19 : Les minéraux et leurs bienfaits.	43
Figure 20 : Utilisation des sous-produits des agrumes (écorces, graines, pulpe) en différents domaines.	45
Figure 21 : Effets de l'incorporation de certaines écorces d'agrumes dans des produits alimentaires fonctionnels.	48
Figure 22 : Modes d'extraction des huiles essentielles.	49

Sommaire :

Dédicaces

Remerciements

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction	1
Chapitre 1 : Généralité sur les écorces d'agrumes	3
1-Généralité sur les écorces d'agrumes	4
2-Taxonomie.....	6
3-Description du fruit de l'orange	8
4-Généralités sur l'écorce d'orange	10
Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes in vivo)	16
1-Diabète et insulino-résistance.....	18
2- Dyslipidémies	22
3-Obésité.....	25
4-Maladies inflammatoires	29
5- Hypertension artérielle	33
6-Effets antioxydants	36
7-Effets anticancéreux	38
8-Statut Minéral	40
Chapitre 3 : Domaines d'utilisation des écorces d'agrumes.....	44
-Alimentation (animaux)	46
-Industrie agro-alimentaire	46
-Extraction (purification) de l'huile essentielle d'écorce d'orange	49
Conclusion	51
Références bibliographiques	52
Résumé	66

Introduction

Introduction

Au cours des dernières années, la pollution de l'environnement a commencé à avoir une ampleur de plus en plus importante. L'évolution rapide des diverses industries a conduit à l'utilisation excessive des ressources naturelles et à une pollution parfois sévère considérée comme responsable des changements climatiques fréquents. On assiste aujourd'hui à une augmentation de la consommation de matières premières et à la génération de matières résiduelles. Un des défis de la modernisation est la gestion de ces sous-produits. En effet, des quantités importantes de déchets du décorticage du café, grignons d'olive, noyaux de dattes, pétales de safran, lactosérum, sont largement disponibles dans le monde entier, mais aussi en Algérie. La plupart du temps, ces déchets sont stockés et relargués dans la nature et certains d'entre eux sont source de pollution environnementale avec impact sur la santé. Cependant, étant considérés comme déchets, il est alors assez aisé de s'en procurer gracieusement, d'autant plus qu'il représente une source de matière première pour bon nombre de fabrications (aliments de bétails, papier, énergie, produits pharmaceutiques et parapharmaceutique).

Plusieurs molécules bioactives existent dans ces résidus et peuvent être valorisés grâce à des procédés biotechnologiques qui incarnent l'alliance entre la science du vivant (biologie) et des technologies issues de diverses autres disciplines (physique, chimie, informatique, etc.). Parmi ces molécules naturelles figurent des substances antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-infectieuses, immunostimulantes, anti-tumorales, Ces substances suscitent beaucoup d'intérêts dans plusieurs domaines, comme la nutrition par leur caractère préventif et/ou curatif des maladies chez l'homme et les animaux d'élevage, en cosmétologie et en industrie agroalimentaire comme additifs des produits alimentaires (conservateurs, colorant, rehausseurs de goût...) pouvant remplacer les additifs alimentaires synthétiques actuellement utilisés.

Les agrumes ainsi que leurs produits dérivés, font partie des fruits les plus consommés dans le monde et leur production reste élevée (Turner et Burri., 2013). Ils comprennent les oranges, les citrons, pamplemousses, citrons verts, mandarines, pomelos, kumquats, tangelos, et d'autres. En raison de leur saveur et de leur arôme, ils sont largement utilisés dans les industries alimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques (Zema et *al.*, 2018).

Les écorces des agrumes représentent les principaux co-produits, ils sont consommés depuis longtemps dans plusieurs domaines de la vie et ce dans plusieurs domaines : médical, biomédical, économie industrielle (des tissus innovants, des produits pour soins de la santé,

Introduction

génération d'énergie dans certains pays ...). Les agrumes, appartiennent à l'une des grandes familles des plantes aromatiques surnommées les Rutacées (Panwar et *al.*, 2021). Les sous-produits d'agrumes (graines, écorce, pulpe ...) sont une source de composés biologiquement actifs, tels que les vitamines, les minéraux, les fibres alimentaires, les polyphénols et les huiles essentielles ; qui sont doués par des activités biologiques, notamment antioxydante, antimicrobienne, anticancéreuse, anti-inflammatoire et antidiabétique, qui sont utilisés comme des compléments de santé et développement des aliments nutraceutiques / fonctionnels (Papoutsis et *al.*, 2018).

L'objectif de ce modeste travail de mémoire de fin d'étude est d'étudier la composition phyto-chimique des écorces de différents agrumes, notamment en (Fibres, minéraux, vitamines, polyphénols). Par ailleurs, nous nous sommes intéressés aux travaux réalisés sur des modèles expérimentaux animaux sur les effets physiologiques de ces différents composés, d'une part sur la régulation du métabolisme glucido-lipidique et d'autre part, sur certaines pathologies métaboliques et leurs mécanismes (obésité, diabète, dyslipidémies, cancers et maladies inflammatoire). Notre étude est principalement motivée par le désir d'explorer des terrains d'utilisation des co-produits issus de l'industrie agricole à des fins écologiques mais aussi socio-économiques.

Chapitre 1 :
Généralités sur les agrumes

Chapitre 1 : Généralité sur les écorces d'agrumes

L'histoire des agrumes d'après Webber et *al.* (1967) remonte à 4000 ans avant J-C. ou le cédratier a poussé en Mésopotamie. La plupart des types d'agrumes sont originaires des grandes zones climatiques tempérées autour de l'Himalaya et de l'Asie du Sud-Est. La première mention écrite des agrumes se trouve dans des textes Sanskrits vers 800 avant J-C. Le Citron a été le premier agrume introduit en Europe par Théophraste en 300 avant J-C. Il était utilisé, à l'origine, comme parfum et insecticide. Plus tard, il est considéré comme comestible. Les Romains importaient des oranges et des citrons de leurs provinces comme produits de luxe coûteux pour leurs fêtes. Les plantes qu'ils ont cultivées à Rome ont survécu, mais avec peu de résultats. Au 10^{ème} siècle, les conquistadors arabes ont réintroduit le cèdre en Europe et ont introduit de nombreuses nouveautés comme le citron et l'orange amère (Bigaradier) jouant un rôle important dans la propagation des agrumes. C'est lors de son deuxième voyage que Christophe Colomb a introduit les citrons et les limes à Hispaniola (Haïti) en 1493. En 1494, Vasco de Gama, le découvreur de la route des Indes, introduit les oranges douces au Portugal. Ces navigateurs sont tombés sur la vitamine C contenue dans les citrons comme moyen de lutter contre le scorbut lors de longs voyages. Depuis, les agrumes ont conquis le monde. Les mandarines ont été cultivées en Chine et en Japon sur une grande échelle depuis le 16^{ème} siècle. Les premières plantations sur le continent américain ont été introduites sur ce qui est aujourd'hui la côte du Mexique à partir de 1518 et en Australie en 1718. Les agrumes sont arrivés en Europe au début du 19^{ème} siècle, après quoi il est devenu l'un des agrumes les plus populaires (Akkouche et Chikhaoui., 2018).

Les agrumes (oranges, mandarines, citrons....) sont parmi les fruits les plus abondants au monde et la production mondiale d'agrumes est l'une des plus importantes en agriculture (Traquato et *al.*, 2017). Elle est d'environ 89 millions de tonnes (MT), dont 73 % sont consommés frais, 26 % transformés et 9 % exportés. La production est divisée en plusieurs variétés d'agrumes, avec 57 % d'oranges, 30 % d'agrumes, 7 % de Pamplemousses et 6 % de Citrons et Limes. Avec une production de 17,34 Tonnes métriques(TM), le Brésil est le premier producteur mondial d'oranges avec 34 % de la production mondiale, suivie par la Chine 7,6 TM, les États-Unis 6,26 TM et l'Union Européenne 6,07 TM. Dans la région Méditerranéenne, 22,5 TM d'agrumes ont été produites par les 12 pays membres du Comité de Liaison des Agrumes Méditerranéens (CLAM), dont l'Espagne, le Maroc, la Turquie, l'Italie, l'Égypte, la Grèce, la Tunisie (USDA, 2014).

Citrus Sinensis (L.) Osbeck (*Rutaceae*), connue sous le nom d'orange douce, est omniprésente dans l'alimentation humaine à travers le monde (Lv et *al.*, 2015) et appartient à la famille des *Citrus* (Duarte et *al.*, 2016). La peau de *C. sinensis* est riche en composés phénoliques aux activités antidiabétiques, antioxydantes et antiradicalaires, ayant des effets bénéfiques contre les maladies gastro-intestinales et une protection potentielle contre divers cancers et maladies cardiovasculaires (Rotelli et *al.*, 2003 ; Selmi et *al.*, 2017). Parmi les variétés d'oranger les plus populaires, Thomson navel (*Citrus*

Chapitre 1 : Généralité sur les écorces d'agrumes

sinensis L. Osbeck) est celle qui a une bonne valeur économique et est largement cultivé dans les pays producteurs (FAOstat, 2018 ; de la Torre et *al.*, 2019). A l'échelle mondiale, environ 40 % de la production d'oranges est utilisée dans la transformation du jus d'orange, ce qui génère une énorme quantité de déchets (principalement des pelures) sur une masse moyenne de 0,5 kg/kg d'orange crue (Smeriglio et *al.*, 2019)

La superficie des agrumes de l'Algérie à l'indépendance était de 45 000 hectares. Bien sûr, en 2011, plus de 63 323 hectares d'agrumes ont été plantés, et actuellement seuls 55,00 hectares sont productifs. Avec 56% de la superficie agrumicole au centre du pays, 30% à l'est et 14% à l'ouest (Houaoura, 2013), elle adhère aux bonnes pratiques utilisées par nos anciens dans les vergers d'autrefois. La production d'agrumes en Algérie a considérablement augmenté, passant de 10 878 320 quintaux en 2012 à 13 419 940 quintaux en 2015. Les principales wilayas agrumicoles sont : Blida (15809 ha), Chlef (5777 ha) avec une production de 1 155 520 et 3 079 216 quintaux respectivement (MADRAP Alger, 2017), suivies d'Alger (5065 ha), Relizane (4417 ha), Mascara (4232 ha), Mostaganem (4079 ha), Tipaza (3725 ha). La **Figure 1** représente la superficie et la production des oranges algériennes (2009/2014).

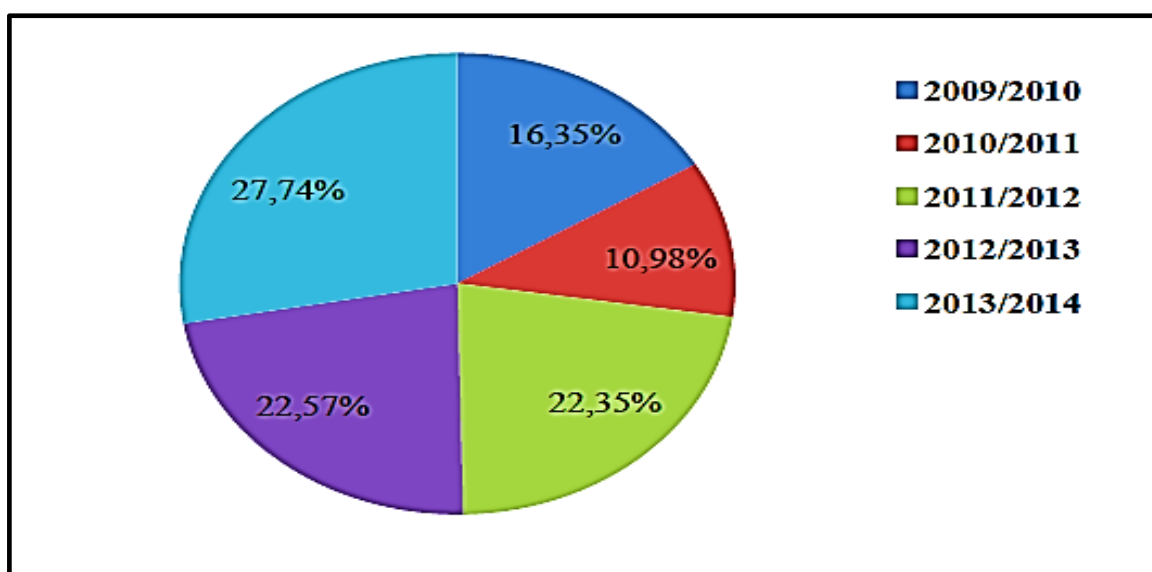


Figure 01 : Taux de production des oranges en Algérie (DSA d'Alger, 2014).

Jusqu'à une période relativement récente, l'écorce d'orange et ses restes résiduels résultant de l'extraction du jus, représentaient un problème important d'élimination de déchets, en particulier dans les régions où la culture de l'orange est une industrie majeure. Cependant, des recherches récentes ont démontré que les déchets d'écorce d'orange représentent une ressource potentiellement précieuse qui peut être transformée en produits de grande valeur. L'utilisation comme substrat pour produire des aliments pour animaux, des engrais, des huiles essentielles, de la pectine, de l'éthanol, du méthane, des enzymes industrielles et des protéines unicellulaires. Les applications décrites en littérature, ainsi que

Chapitre 1 : Généralité sur les écorces d'agrumes

celles qui seront sans doute développées dans le futur, représentent de grandes opportunités pour exploiter le bénéfice économique de ces déchets agro-industriels et développer des systèmes encore plus efficaces et durables.

1. Taxonomie (Figure 2) :

La famille des *Rutacées* renferme les trois genres cultivés à travers le monde, à savoir *Citrus* (la majorité des agrumes), *Fortunella* (les Kumquats) et *Poncirus* (le citronnier épineux). Chaque genre se décline en espèces (par exemple *Citrus Limon Eureka*) (Benedicte et Backes, 2011). Le genre *Poncirus* ne renferme principalement l'espèce le *Poncirus Trifoliata* ; ce citronnier épineux est originaire de Corée et du nord de la Chine, il est actuellement souvent inclus dans le genre *Citrus*. Cette espèce est essentiellement utilisée en agrumiculture comme porte greffe car ses fruits ne sont pas comestibles. Le genre *Fortunella* comprend six espèces dont deux seulement font l'objet d'une culture dans le monde. Il s'agit de *Fortunella Japonica* et *Fortunella Margarita*. Le genre *Citrus* est le plus important, où se rencontrent les principales espèces cultivées : les oranges (*Citrus sinensis*) ; les mandarines (*Citrus Reticulata*) ; les clémentines (*Citrus Clémentina*) ; les citronniers (*Citrus limon*) ; les pomelos (*Citrus paradisi*) (Praloran, 1971).

La complexité de la taxonomie des agrumes peut s'expliquer par le large éventail de possibilités d'hybridation intraspécifique ou interspécifique, les structures poly-embryonnaires pouvant ancrer ces structures d'hybridation à travers l'étendue des zones de plantation, là où les structures génétiques sont capables d'évoluer indépendamment à travers la pression de divers environnements. D'après Khen (2014) les taxonomistes sont divisés sur cette question : il existe deux classifications principales, la classification japonaise de Tyozaburo Tanaka (1961) comprend 156 espèces, alors que la classification de Swingle et Reece (1967) n'en distingue que 16 (Loussert, 1989 Barboni, 2006).

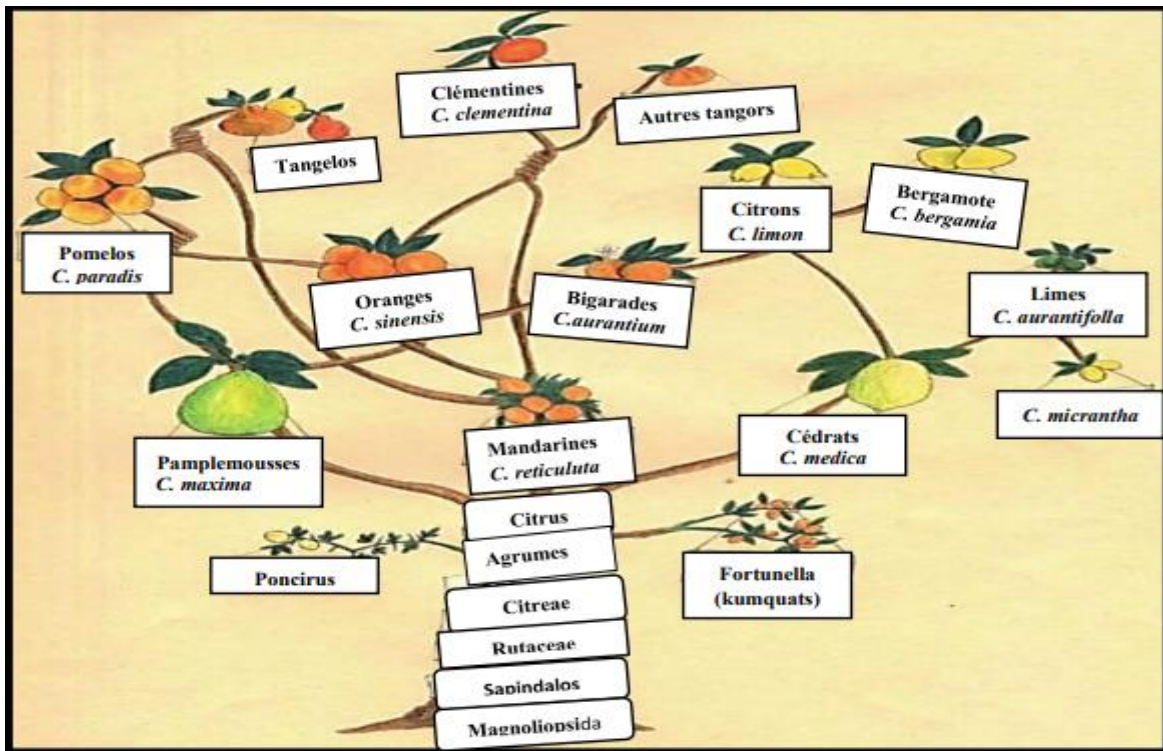


Figure 2 : Classification et phylogénie des agrumes (Audray, 2015).

Les positions systématiques des agrumes sont connues comme suit :

- Règne : *Végétal*
- Embranchement : *Spermaphytes*
- Sous- embranchement : *Angiospermes*
- Classe : *Eudicotylédones*
- Ordre : *Rutales*
- Sous classe : *Rosidées*
- Famille : *Rutacéae*
- Sous famille : *Aurantoideae*
- Tribu : *Citreae*
- Sous-tribu : *Citrinae*
- Genres principaux : *Citrus – Fortunella – Poncirus*

2. Description du fruit de l'orange :

L'orange est un agrume (appelé aussi *Hesperdium*), il diffère des autres fruits (comme la tomate ou le raisin) car il possède une peau dure et solide qui protège la partie comestible du fruit (Berlinet, 2006). Les fruits des principales espèces et variétés cultivées de genre *Citrus* diffèrent par leur coloration, leur forme, leur calibre, la composition de leur jus et leur époque de maturité, cependant, tous les fruits de *Citrus* cultivés présentent la même structure anatomique. D'un point de vue botanique, les agrumes sont des fruits charnus de type baie avec un péricarpe appelé *Flavédo*, le mésocarpe appelé *Albédo* et l'endocarpe (pulpe) (Ramfoul et *al.*, 2010) (**Figure 3**).

L'orange est colorée par des pigments caroténoïdes et représente 8 à 10% du fruit. Elle contient des nombreuses glandes sécrétrices d'essences aromatiques réparties de façon irrégulière. Tous les fruits de *Citrus* cultivés ont presque la même structure : l'écorce, partie non comestible du fruit est peu développée chez les oranges, mandarines et les clémentines. Elle constitue en revanche la majeure partie du fruit des cédrats ou de pamplemousse. La pulpe, partie comestible, est constituée de vésicules enfermant le jus sont regroupés en quartiers et peuvent varier de 5 à 18 (Spigel-Roy et Goldschmidt, 1996). A la surface de fruits dans l'écorce se trouvent les glandes oléifères remplies d'huiles essentielles (Akkouche et Chikhaoui, 2018)

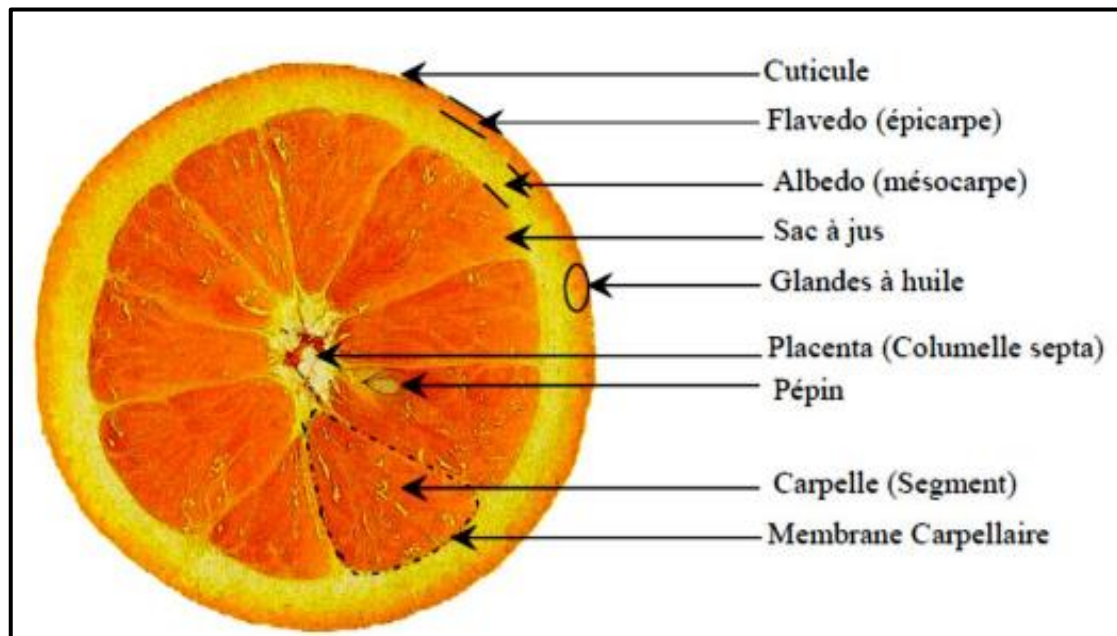


Figure 3 : Coupe transversale d'une orange (Thomson Navel) (Guimaraes et *al.*, 2010).

Chapitre 1 : Généralité sur les écorces d'agrumes

La coupe transversale du fruit permet de distinguer les parties suivantes :

- La peau épaisse des agrumes se nomme écorce plutôt que pelure : une pelure de pomme, mais une écorce de citron, une peau ou une écorce rugueuse, résistante, de couleur vive (du jaune à l'orange, plus connue sous le nom d'épicarpe ou (*Flavédo*) qui recouvre le fruit et le protège des dommages), ses glandes oléifères contiennent des huiles essentielles qui donnent au fruit son odeur caractéristique.
- Un mésocarpe ou (*Albedo*) blanc : épais et spongieux, par rapport à la taille du fruit, c'est la couche intérieure blanchâtre, elle peut constituer 12 à 30% du fruit. Elle est intimement associée à l'épicarpe avec lequel elle forme ce qu'il est convenu d'appeler les écorces d'agrumes.
- La partie interne : est divisée en segments (*Carpelle*) où se concentre le jus (avec ou sans pépins selon les variétés) et en enveloppe radicale épaisse (ou endocarpe, partie comestible d'agrumes). Cette partie, riche en sucres solubles, renferme des quantités significatives de vitamine C, de pectine, de fibres, de différents acides organiques et de sel de potassium, qui donnent au fruit son acidité caractéristique (Hendrix et Redd, 1995). L'orange **Thompson Navel** est l'agrumes le plus apprécié et consommé au monde, dont voici la taxonomie et les caractéristiques :

Origine : Américaine, découverte en Californie (Etats Unis)

Catégorie : Orange, Groupe : Orange douce, Sous-groupe : Navel

Vigueur moyenne, Forme globuleuse à oblongue

Calibre : assez gros, Peau : lisse et fine, Pépins : fruits aspermes

Goût : assez bon avec une pulpe juteuse

Maturité : 10 jours avant Washington Navel (fin Nov à Fev)

Sous-classe : Archichalmydeae

Division : Embryophyta

Sous-division : Angiosperme

Famille : Rutaceae

Sous-famille : Aurantiodeae

Tribu : Citreae

Sous-tribu : Citrinae

Genre : Citrus,

Espèce : Citrus sinensis



3. Généralités sur l'écorce d'orange :

Il s'agit d'un sous-produit de la transformation des agrumes, qui contient des niveaux élevés de composés bioactifs avantageux pour la santé humaine, néanmoins en raison de sa forte teneur en humidité, elle est extrêmement périssable.

En général, les activités métaboliques des plantes conduisent à deux classes de métabolites ; les métabolites primaires sont des molécules organiques de rôles importants dans le métabolisme et le développement (glucides, protéines, lipides et acides noyau) ; et les métabolites secondaires ne sont pas directement impliqués développement, mais interviennent par rapport aux stress biotiques et abiotiques ou augmentent l'efficacité de la reproduction. Ils sont divisés en plusieurs groupes principaux tels que les composés phénoliques, terpènes, stéroïdes et alcaloïdes (Grigoraş, 2012).

La composition chimique des écorces d'agrumes change sous l'influence de divers facteurs dont la race. De plus, au sein d'une même espèce, divers composés dépendent de facteurs climatiques et environnementaux, les écorces d'agrumes sont riches en ces métabolites primaires, elles renferment aussi des fibres, surtout en fibres hydrosolubles (pectines), elles contiennent aussi des fibres insolubles, notamment l'hémicellulose, la cellulose et la lignine (M'hiri, 2015). De plus, les écorces d'agrumes sont riches en sucres solubles (6,52 – 47,81 g/100g) tels que le glucose, fructose et saccharose. Le saccharose et le glucose sont les sucres prédominants dans les stades précoces et maturation d'écorce. L'amidon est particulièrement abondant dans l'*Albédo*, mais se trouve également dans le *Flavédo* quand il est vert (Ladaniya, 2008). Ces écorces contiennent des protéines et minéraux, des flavonoïdes, des anthocyanines, des caroténoïdes et des huiles essentielles alors que les lipides sont très peu abondants (El Kantar et al., 2018 ; Lu et al., 2009) (**Tableau 1**).

Les composés phénoliques existent dans les écorces d'agrumes en formes libres et liées. Ce sont les principaux composés bioactifs dans les écorces d'agrumes (Oboh et Ademosun ; 2012). Les sous-classes de flavonoïdes abondantes sont les poly-méthoxyflavonoïdes, poly-hydroxyflavonoïdes et flavonoïdes avec à la fois du méthoxyle et des groupes hydroxyle (Rawson et al. 2014). Une grande partie des activités biologiques des écorces d'agrumes ont été attribuées à des composés phénoliques tels que les flavonoïdes. Les effets anti-cancéreux, antioxydant et anti-inflammatoire sont propriétés des flavonoïdes d'agrumes, elles ont été décrites par plusieurs études (Lopez-Lazaro 2007 ; Gattuso et al. 2007 ; Rawson et coll. 2014 ; Lia et al. 2014).

Chapitre 1 : Généralité sur les écorces d'agrumes

Tableau 1 : Composition chimique globale des écorces d'agrumes des principales variétés comestibles, exprimée en g pour 100g base sèche (bs).

<i>Variétés de Citrus</i>	<i>Orange</i>	<i>Mandarine</i>	<i>Citron</i>	<i>Pamplemousse</i>
<i>Composant</i>				
<i>Eau</i>	2,97 (a) 3,14 (b)	3,79 (b)	3,01 (b)	-
<i>Lipides</i>	0,95 (a) 1,66 (b) 4,00	1,57 (c) 2,97 (b) -	0,48 (b) 1,51 (c) 1,89 (d)	- - -
<i>Protéines</i>	1,79 (b) 2,67 (e) 7,90 (f) 8,01 (a) 9,06	2,16 (e) 7,33 (c) 8,55 (b) - -	5,87 (b) 6,79 (d) 7,88 (g) - -	- - - - -
<i>Glucides</i>	15,01 (b) 46,60 (a) 47,81 (c)	8,50 (c) 18,27 (b) -	6,52 (c) 13,77 (g) 14,89 (b)	- - -
<i>Minéraux</i>	2,56 (c) 3,31 (a) 3,45 (b) 4,24 (e)	3,96 (b) 4,06 (e) 10,03 (c) -	2,52 (c) 4,68 (b) - -	- - - -
<i>Fibres</i>	6,30 (c) 13,38 (e) 13,90 (h) 41,64 (b) 42,13 (a)	7,14 (e) 27,89 (b) - - -	14,00 - - - -	82,69 (J) - - - -
<i>Caroténoïdes totaux</i>	0,04	0,20	001	-

Phénols totaux	0,67 (e)	0,78 (s, e)	2,45 (b)	22,32 (o)
	0,96 (l)	2,91 (b)	4,40 (n)	-
	1,13 (a)	17,21 (o)	13,01 (o)	-
	1,89 (b)	-	-	-
	2,51 (l)	-	-	-
	3,94 (m)	-	-	-
	7,30 (n)	-	-	-
	16,03 (o)	-	-	-
	19,62	-	-	-
Huiles essentielles	0,6-1	-	-	-
Vitamine c	0,145 (s)	0,280 (s)	0,109 (s)	-
	1,15 (p)			

(a) Kammoun et al., 2011 ; (b) Ghanem et al., 2012 ; (c) Marin et al., 2007 ; (d). Figuerola et al., 2005 ; (e) Magda et al., 2008 ; (f) Grigelmo-Minguel et al., 1999 ; (g) Masmoudi et al., 2008 ; (h). Gorinstein et al., 2001 ; (j) Chinapongtitiwat et al., 2013 ; (k) (Wang et al., 2008) ; (l) Lagha-Bernamrouche et al., 2013 ; (m) Chen et al., 2011 ; (n). Cheynier et al., 2006 ; (o) Ghasemi et al., 2009 ; (p) Goulas et al., 2012 ; (r) Espiard, 2002 ; (s). Barros et al., 2012.

Favela-Hernández et al. (2016) ont décrit la structure chimique de 54 flavonoïdes identifiés dans l'écorce du *Citrus sinensis*. Les plus communs des flavonoïdes identifiés dans diverses variétés d'écorces d'agrumes comprennent : naringine, hespéridine, narirutine, didymine, rutine, néohespéridine, ériocitrine, catéchine, isoquercitrine, quercitrine, quercétine et kaempférol (Gattuso et al. 2007 ; Tripoli et al. 2007 ; Ademosun et al. 2015).

La couleur verte des oranges non mûres est due à la chlorophylle. Au cours de la maturité la couleur de l'épiderme ou *Flavédo* ou de la peau passe du vert au jaune orangé. Ce changement découle de dégradation de la chlorophylle et augmentation de la synthèse des caroténoïdes, disparition des chloroplastes et formation de chromosoplastes (Meléndez-Martínez, 2007). Par conséquent, la couleur de la peau et de la pulpe de la plupart des oranges mûres est due à pigments caroténoïdes. Certaines variétés sont appelées oranges sanguines pour leur couleur, comme les oranges maltaises sont dues aux caroténoïdes et aux anthocyanes. Une alimentation riche en caroténoïdes peut réduire le risque de cancer, de dégénérescence musculaire, des maladies cardiovasculaires et de l'altération de la peau sous les effets des coups de soleil et (Aust et al., 2001 ; Wang et al., 2008). Les teneurs des écorces en

Chapitre 1 : Généralité sur les écorces d'agrumes

caroténoïdes sont variables d'un agrumes à un autre (orange, mandarine, citron, pamplemousse) (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Composition en caroténoïdes des écorces d'agrumes ($\mu\text{g/g}$ bs) (Wang et al., 2008).

<i>Variété</i>	<i>Mandarine</i>	<i>Orange</i>	<i>Citron</i>	<i>Pamplemousse</i>
Luteïne	7,75	6,46	30,50	69,20
Zeaxanthine	29,30	27,70	0,76	50,30
β-cryptoxanthine	2,95	0,81	0,81	10,30
β-carotène	0,80	0,51	0,40	0,96

Par ailleurs, les écorces d'agrumes sont riches en huiles essentielles. Ces dernières sont localisées dans des glandes situées dans le *Flavédo*. Les hydrocarbures monoterpéniques sont les composés les plus importants quantitativement. Le limonène est le principal composé de l'écorce et ce dans différentes variétés d'agrumes (Huet, 1991 ; Hosni et al., 2010 ; Farhat et al., 2011) (**Tableau 3**).

Concernant la composition en fibres, les écorces d'agrumes contiennent 13,9-78,66 g/100g de matière sèche, en particulier en fibres hydrosoluble (pectine). Les niveaux de pectine varient selon le type d'agrumes (Marin et al., 2007 ; Wang et al., 2008, Liu et al., 2006 ; Kratchanova et al., 2004). Les écorces des agrumes contiennent également des fibres insolubles (hémicellulose, cellulose et lignine) (Kratchanova et al., 2004 ; Liu et al., 2006 ; Marin et al., 2007 ; Wang et al., 2008) (**Tableau 4**). Pour la cellulose, les oranges ont la teneur la plus élevée les mandarines et le citron représentaient respectivement 30,53 % et 23,06 %. Quant à l'hémicellulose, l'orange et la mandarine ont un teneur équivalent de (11,04%) (Marin et al., 2007).

Par ailleurs, les écorces d'agrumes contiennent des quantités de minéraux non négligeables, en l'occurrence en calcium, magnésium, potassium, et sodium, ainsi que quelques oligoéléments, notamment le zinc, le fer et le cuivre. Ces teneurs varient d'un agrume à un autre (Kammoun et al., 2011 ; Ghanem et al., 2012 ; Xu et al., 2008) (**Tableau 5**).

Tableau 3 : Composés aromatiques des huiles essentielles des écorces d'agrumes.

Substance aromatique	% d'huiles essentielles		
	<i>Orange</i>	<i>Mandarine</i>	<i>Pamplemousse</i>
Monoterpènes			
α -pinène	0,21(a) -0,45 (a)	0,61 (b)	0,15 (b)
β -pinène	0,04 (a) -1,82 (b)	1,55 (c)	1,52 (b)
Sabinène	0,10 (b) - 0,60 (c)	0,34 (b)	0,19 (b)
Myrcène	0,03 (c)-2 (c)	0,03 (c)	0,03 (c)
Limonène	94,88 (a)-97,3 (b)	92,6 (c)	95,40 (b)
Terpinène	0,02 (c)-0,22(c)	3,39 (c)	0,01 (c)
Terpinolène	<0,1 (b)	0,15 (b)	ND
Sesquiterpènes			
Valencène	0,09 (a)-0,20 (c)	-	-
α -copaene	0,01(a)-0,05 (c)	0,03 (b)	0,03 (b)
β -elemène	0,01(a)-0,06 (c)	-	0,42(c)
Composés carbonylés			
β -sinensal	<0,1 (a)	-	0,01 (a)
Nootkatone	<0,1 (a)		
Décanal	0,18 (a) -0,60 (c)	-	-
Nonanal	0,10 (c)-0,20 (c)		
Alcools			
Linalol	0,04 (b) -1 (c)	0,31 (b)	0,09 (b)
α -terpinéol	0,02-0,50 (a)	-	-
Terpinène-1-ol-4	0,01 (b) -0,20 (a)	-	-
Esters			
Acétat de néryles	< 0,1 (b)	-	-
Acétate de géranyle	< 0,1(b)	-	-

(a) Hosni et al., 2010 ; (b) Farhat et al., 2011 ; (c) Huet, 1991.

Tableau 4 : Composition en fibres des écorces d'agrumes (Marin et al., 2007)

Classe des fibres (%MS)	Variété		
	Mandarine	Citron	Orange
Pectine	3,73	13,00	23,02
Lignine	13,45	7,56	7,52
Cellulose	30,53	23,06	37,08
Hémicellulose	11,04	8,09	11,04

Tableau 5 : Composition en minéraux des écorces d'agrumes

(Teneurs en mg/100g de matière sèche).

Minéral	<i>Orange Maltaise (a)</i>	<i>Orange Thompson (b)</i>	<i>Mandarine (c)</i>	<i>Citron (b)</i>
Potassium	220,40	816,24	641 -831	527,93
Sodium	312,89	148,28	-	188,00
Calcium	1201,21	485,73	363-584	747,36
Magnésium	156,77	111,09	63-104	182,08
Zinc	1,86	1,43	0,42-2,82	8,61
Cuivre	1,13	1,58	0,31-2,26	1,19
Fer	1,58	7,96	2,67-9,38	7,87

(a) Kammoun et al., 2011 ; (b) Ghanem et al., 2012 ; (c) Xu et al., 2008.

Chapitre 2

Effets physiologiques des écorces d'agrumes

(Etudes in vivo)

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

Les composants fonctionnels (flavonoïdes, limonoïdes, alcaloïdes et la pectine) extraits des écorces d'agrumes sont associés à l'amélioration de la santé humaine contre l'oxygène actif, les troubles inflammatoires, cancéreux et métaboliques. Par conséquent, il est clair que les écorces d'agrumes ont un grand potentiel pour être développées en aliments fonctionnels utiles, en médicaments et en biocarburants (Liu et *al.*, 2021) (**Figure 04**).

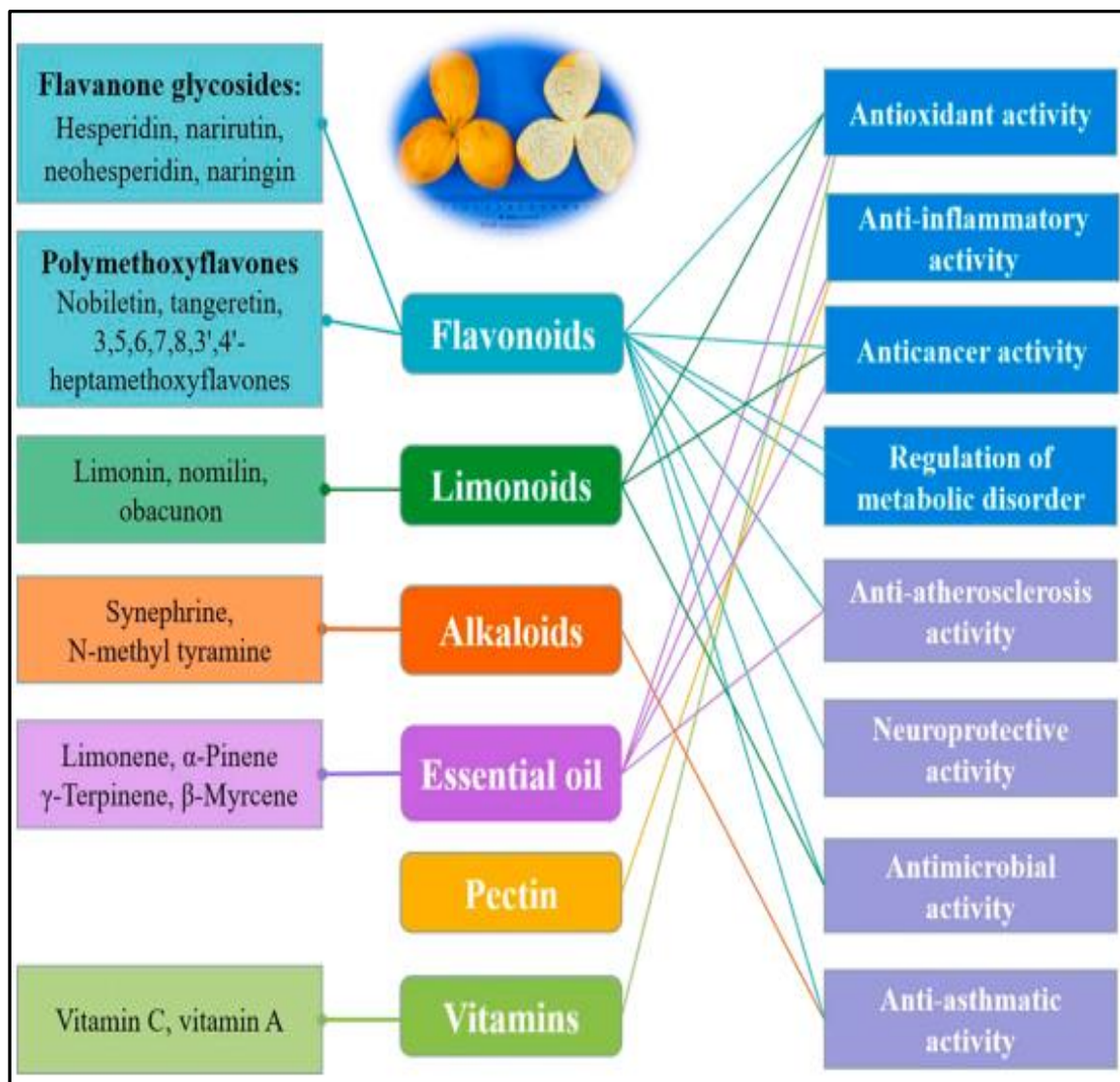


Figure 04 : Composants bioactifs des écorces d'agrumes et leurs propriétés fonctionnelles
(Liu et *al.*, 2021).

1. Diabète et insulino-résistance :

Dans une étude sur l'extrait d'écorce d'agrumes (EEA) *Unshiu* faite par Park et *al.* (2013), il a été prouvé que celui-ci a amélioré l'hyperglycémie et la stéatose hépatique en modifiant l'inflammation et les enzymes hépatiques régulatrices du glucose et des lipides chez les souris.

La résistance à l'insuline dans le diabète de type 2 entraîne une stéatose hépatique qui peut s'accompagner d'une inflammation progressive du foie. L'écorce d'agrumes d'*Unshiu* est une source riche en flavonoïdes qui possèdent des effets anti-inflammatoires, antidiabétiques et hypolipémiants ; notamment sur le glucose, les biomarqueurs du métabolisme des lipides et de l'inflammation chez des souris diabétiques de type 2. Des souris mâles ont été nourries, pendant 6 semaines, avec un régime normal enrichi en EEA ou de la rosiglitazone (un agent anti-diabétique qui réduit la glycémie et l'insulino-résistance au niveau du foie, du tissu adipeux et du muscle). Les souris supplémentées avec l'EEA ont montré une diminution significative du gain de poids corporel, de la masse grasse corporelle et de la glycémie.

L'effet antihyperglycémique de l'EEA semble être partiellement médié par l'inhibition de l'expression de l'ARNm de la phosphoenolpyruvate carboxykinase gluconéogénique hépatique et de son activité et par l'induction de la sécrétion d'insuline/glucagon. Le EEA a également amélioré la stéatose hépatique et l'hypertriglycéridémie via l'inhibition de l'expression génique et des activités des enzymes lipogéniques et l'activation de l'oxydation des acides gras (AG) dans le foie (Park et *al.*, 2021).

Les effets bénéfiques du EEA peuvent être liés à des niveaux accrus d'adiponectine et d'interleukine IL-10 anti-inflammatoires et à une diminution des niveaux de marqueurs pro-inflammatoires (IL-6, protéine chimiotactique des monocytes-1, interféron- γ et facteur de nécrose tumorale- α) dans le plasma ou le foie. En conclusion, le EEA a le potentiel d'améliorer à la fois l'hyperglycémie et la stéatose hépatique dans le diabète de type 2.

Une étude d'Ahmed et *al.* (2017) sur l'extrait hydro-éthanolique d'écorce d'orange *Navel*, la naringine et la naringénine ont un potentiel antidiabétique chez les rats diabétiques de type 2. Le but de cette étude était d'évaluer les effets anti-hyperglycémique et anti-hyperlipidémique ainsi que les antioxydants de l'extrait hydro-éthanolique d'orange navel et des flavonoïdes naringine et naringénine qui le composent sur des rats diabétiques de type 1 induits par la nicotinéamide (NA)/streptozotocine (STZ). Les rats diabétiques de type 2 induits par la NA/STZ ont été traités par voie orale avec de l'extrait hydroéthanolique d'écorce d'orange navel, de la naringine et de la naringénine à la dose de 100 mg/kg de poids corporel pendant 4 semaines.

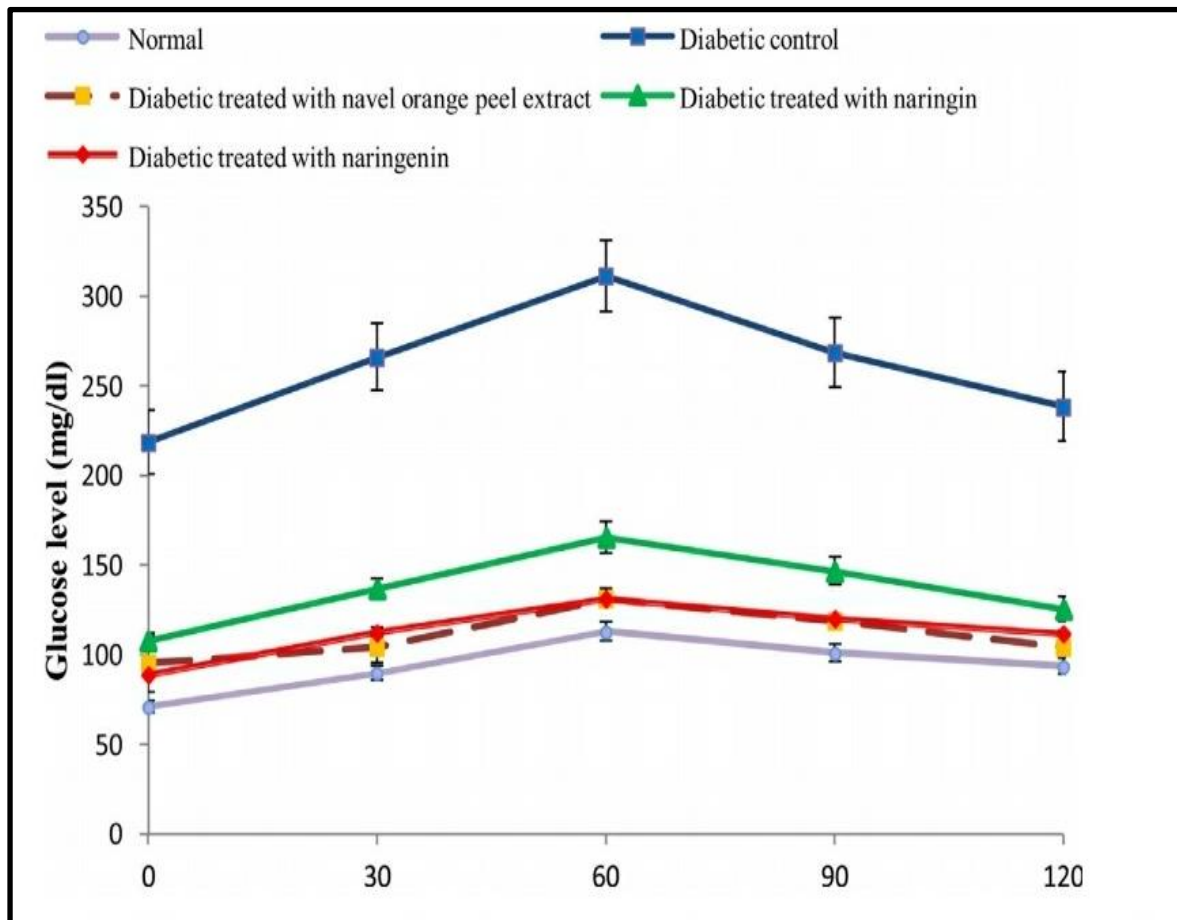


Figure 05 : HGPO des groupes normaux, diabétiques témoins et diabétiques traités avec l'extrait alcoolique d'écorce d'orange navel, la naringine et la naringénine (Ahmed et *al.*, 2017)

Une augmentation constante de la glycémie a été observée chez les rats témoins diabétiques de type 1 induits par NA/STZ. Le traitement de rats diabétiques avec de l'extrait alcoolique d'écorce d'orange navel, de la naringine et de la naringénine a produit une amélioration très significative des niveaux élevés de glucose. De plus, l'extrait hydroéthanolique, naringine et la naringénine d'écorce d'orange navel ont potentiellement atténué la baisse des taux sériques d'insuline et de C-peptide (l'augmentation des activités de la glucose-6-phosphatase et de la glycogène-phosphorylase du glycogène phosphorylase) via leurs effets insulinothropes et leur action d'amélioration de l'insuline, qui peuvent à leur tour être médiés par l'amélioration des récepteurs d'insuline GLUT4 par augmentation de l'expression de l'ARNm de la sous-unité β , la détérioration du profil lipidique sérique et la suppression du système de défense antioxydant du foie chez les rats diabétiques par l'expression de l'adiponectine dans le tissu adipeux.

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

L'existence de l'adiponectine (ApN) dans le cerveau a longtemps été débattue. Cependant, il est maintenant reconnu que certaines formes d'ApN sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). En particulier, une étude a montré que l'injection intraveineuse ou intracérébroventriculaire (icv) d'ApN agissait au niveau central et réduisait la glycémie, les lipides et le poids corporel chez la souris. (Nicolas et *al.*, 2018)

Dans la périphérie, de faibles niveaux circulants d'ApN sont associés à diverses maladies inflammatoires chroniques telles que l'obésité, le diabète de type 2 et la résistance à l'insuline, ainsi que l'athérosclérose, l'hypertension et les maladies coronariennes. (Nicolas et *al.*, 2018) (**Figure 06**).

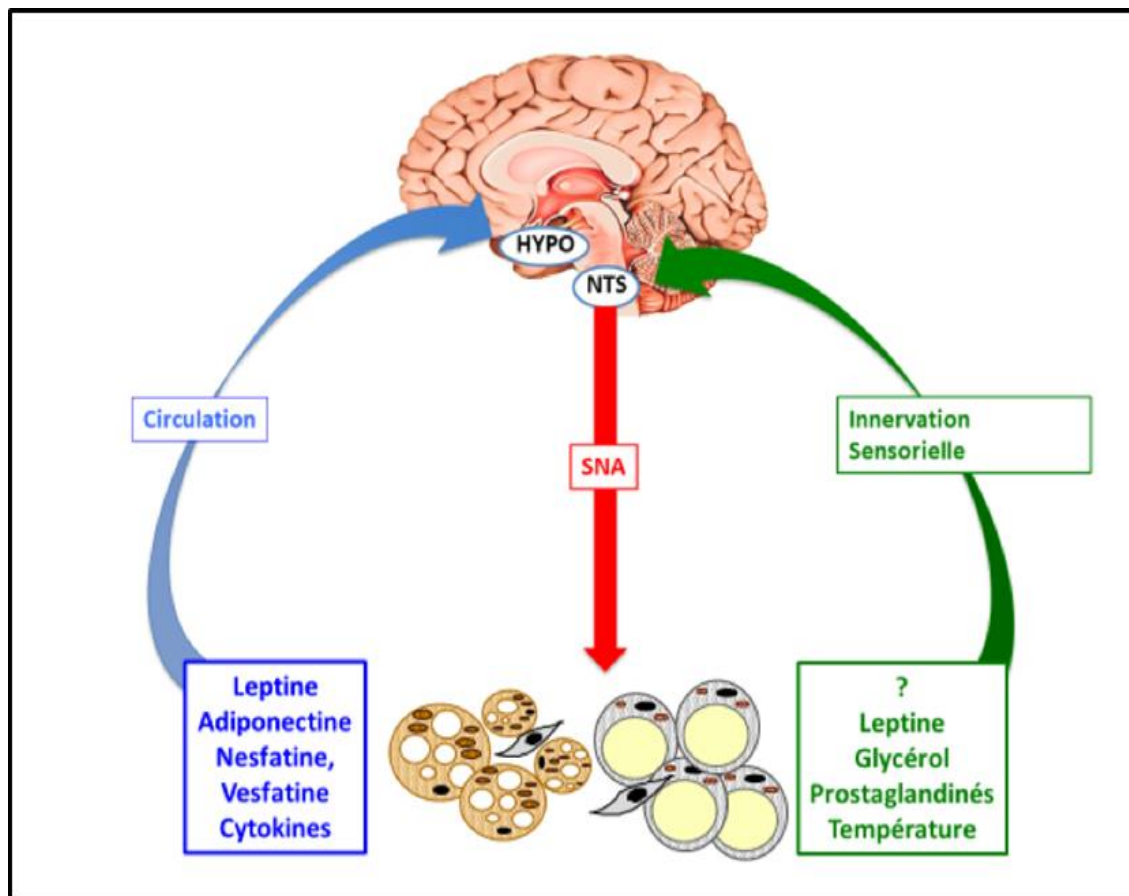


Figure 06 : Boucle de régulation entre le cerveau et les tissus adipeux (Penicaud., 2022)

Le cerveau est informé de la quantité et de l'activité métabolique des tissus adipeux brun et blanc via l'innervation sensorielle ainsi que par des signaux métaboliques et hormonaux dans la circulation générale. Deux aires cérébrales principales sont impliquées dans cette détection, l'hypothalamus (Hypo) et le tronc cérébral (dans le NTS Noyau du Tractus Solitaire). En retour le

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

cerveau module l'activité de ces tissus via le système nerveux autonome, surtout sympathique (Penicaud., 2022).

Une autre étude, de Gosslau et *al.* (2018) sur l'effet d'un extrait d'écorce d'orange (EEO) enrichi en flavonoïdes a été menée contre le diabète de type 2 dans le ZDF (modèle de rat obèse) une diminution significative des taux de glucose sanguin à jeun après 8 jours de traitement à la metformine chez des rats ZDF a été constatée. Des concentrations élevées d'EEO ont également induit une diminution significative de la glycémie à jeun au jour 22. Par contre, les rats ZDF recevant des concentrations élevées d'OPE ont montré des niveaux élevés de glucose nourri à partir du jour 15 par rapport aux rats ZDF. Les rats ZDF traités à la metformine ont montré des niveaux significativement plus élevés de libération d'insuline par rapport aux témoins ZDF. L'EEO a également induit une augmentation de la libération d'insuline bien qu'à un degré moindre par rapport à la metformine de manière non significative.

Une étude de Guo et *al.* (2016) sur la prévention de l'obésité et du diabète de type 2 grâce à l'extrait d'écorce d'agrumes *Chenpi* : Les résultats indiquent que l'extrait de *Chenpi* enrichi en 5-OH PMF est efficace dans la prévention de l'obésité et du diabète de type 2, cet effet pourrait être lié à l'amélioration du métabolisme lipidique associée à l'activation de la voie AMPK dans le tissu adipeux.

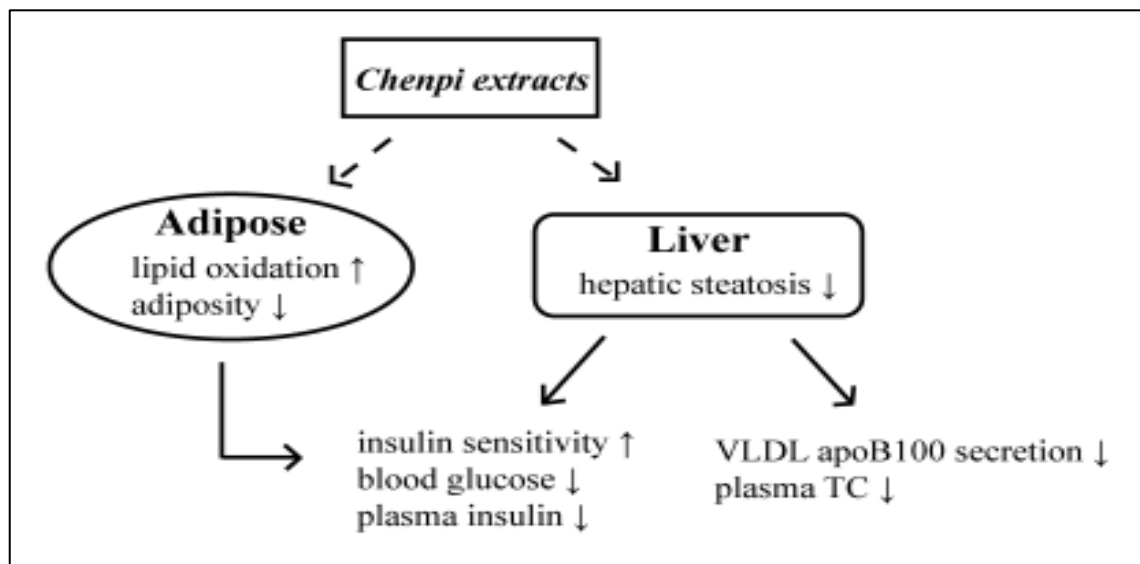


Figure 07 : Effets de l'extrait de *Chenpi* sur le foie et le tissu adipeux chez un modèle expérimental de souris obèses/diabétiques (Guo et *al.*, 2016).

L'extrait de *Chenpi* peut agir directement le tissu adipeux ou le foie, entraînant une réduction de la masse du tissu adipeux ainsi qu'une amélioration de la stéatose hépatique. La réduction

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

d'accumulation de lipides dans les deux organes les plus insulino-sensibles, améliore le contrôle glycémique ainsi que la sensibilité à l'insuline.

La réduction de la stéatose hépatique, associée à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline, favorisant la dégradation de la protéine apo-B et contribuant ainsi à la diminution de la sécrétion de particules VLDL et à la diminution du taux de cholestérol circulant.

Par ailleurs, l'étude d'Ahmad et *al.* (2013) montre qu'une dose orale d'extraits d'écorces d'agrumes favorise une réduction significative de la glycémie et du temps de fermeture des plaies chez des rats diabétiques grâce aux teneurs en vitamine C et en caroténoïdes totaux. La croissance des tissus et la synthèse du collagène étaient significativement plus élevées (déterminé par la teneur en protéines totales et en hydroxylproline).

2. Dyslipidémies :

La dyslipidémie a des taux élevés dans la population mondiale (Pirillo et *al.*, 2021), étant étroitement liée à l'obésité, au syndrome métabolique (Mach et *al.*, 2020), à l'athérosclérose (Wiggins et *al.*, 2019), aux maladies coronariennes (Zhao et *al.*, 2021), à la susceptibilité accrue au cancer (Khan et *al.*, 2021), et plus récemment à l'augmentation de la mortalité et de la gravité du COVID-19 (Atmosudigdo et *al.*, 2021). Ce trouble est caractérisé par des modifications du profil lipidique, notamment une augmentation du cholestérol sérique total, des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) et des triglycérides (TG), ainsi qu'une diminution des taux de lipoprotéines de haute densité (HDL-c) dans le sang (Fruchart et *al.*, 2008).

D'autre part, les médicaments hypolipémiants sont encore inaccessibles à la majorité de la population des pays à faible revenu (Pirillo et *al.*, 2021), ce qui rend nécessaire la recherche de nouvelles stratégies pour contrôler la dyslipidémie :

L'extrait d'écorce de pomelo a montré un effet hypolipémiant notable sur des rats nourris avec un régime riche en cholestérol par rapport à ceux du groupe témoin, mais n'a pas atteint un niveau significatif parmi les différents groupes d'étude, sauf pour le niveau de cholestérol HDL. Les fruits du pomelo sont riches en fibres de pectine, la fibre soluble aide à réduire le taux de cholestérol sanguin.

Cette étude suggère que l'extrait de fruit d'écorce de pomelo pourrait contribuer à réduire le profil lipidique et à protéger contre les maladies cardiovasculaires et les complications qui y sont liées (Mohammed et *al.*, 2021)

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

La nobiletine (NOB) est un flavonoïde présent dans l'écorce des agrumes tels que *Citrus sinensis* (oranges) et *Citrus limon* (citrons), des études *in vivo* soutiennent un lien entre la NOB et les effets anti-métaboliques. La NOB a empêché la dyslipidémie, l'accumulation de triglycérides hépatiques et le développement de lésions athérosclérotiques chez des rats nourris avec régime riche en graisse ; la NOB peut protéger contre la dyslipidémie et la stéatose hépatique non alcoolique (Kim et *al.*, 2021).

Cette étude a pour but d'évaluer les effets de la NOB sur le métabolisme hépatique du cholestérol (y compris la synthèse, l'estérification et l'afflux de cholestérol). La NOB pourrait atténuer l'hypercholestérolémie et la stéatose hépatique non alcoolique induites par un régime riche en graisse en régulant la synthèse et l'estérification du cholestérol, la lipogenèse et l'oxydation des acides gras dans le foie (Kim et *al.*, 2021).

Une autre étude de Pallavi et *al.* sur les effets anti-hyperlipémiants des extraits éthanoliques des écorces d'agrumes du genre *Pomello*, du citron vert, de cédrat et de bigarade sur rats nourris avec un régime riche hypergras a été réalisée en 2021. L'analyse a révélé que l'accumulation de gouttelettes lipidiques était considérablement accrue chez les rats non traités, avec une infiltration plus importante de cellules mononucléaires et de congestion vasculaire montrant des hépatocytes et des sinusoides dispersés. Les tissus hépatiques des rats témoins et des rats traités à l'atorvastatine (médicament de type statine utilisé pour son action hypo-cholestérolémiante) présentaient une veine centrale normale et des hépatocytes rayonnants avec un noyau normal avec une bonne intégrité et des sinusoides.

L'extrait d'écorce de citron vert suivi de l'extrait de bigarade et d'orange a amélioré l'architecture hépatique pour la ramener à un niveau proche de la normale avec moins de dépôt de globules gras et moins de sinusoides. Les écorces de citron vert et d'orange amère se sont avérées efficaces contre les paramètres lipidiques tels que les triglycérides, le cholestérol total (CT), le LDL-C, VLDL-C, et les rapports CT/HDL-C et LDL-C/HDL-C ainsi que l'indice athérogène et l'augmentation des niveaux de HDL-C. Ainsi, les extraits de citron vert et d'écorce d'orange acide pourraient être un complément naturel dans la gestion de l'hyperlipidémie et ses maladies associées.

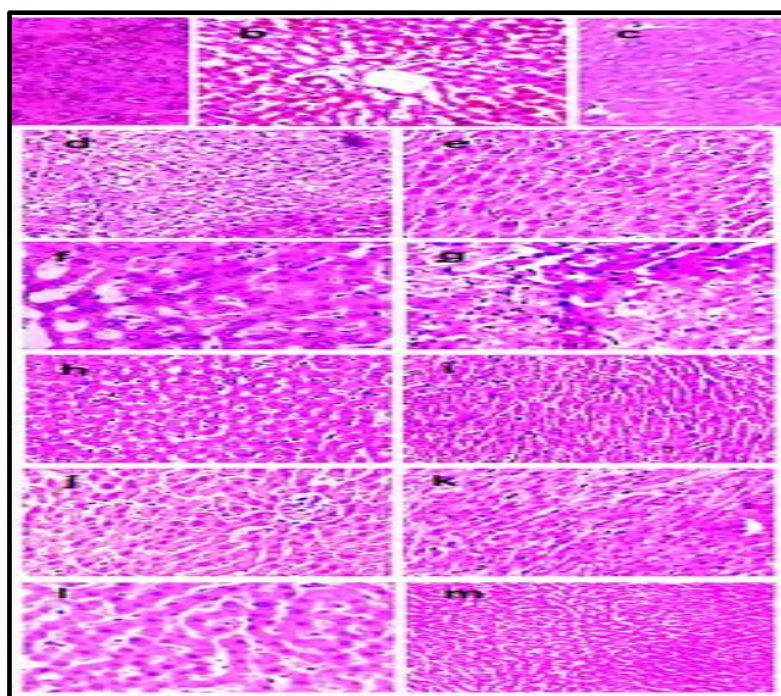


Figure 08 : Effets des extraits d'écorces d'agrumes sur l'histopathologie du foie de rats hyperlipidémiques (Pallavi et *al.*, 2021)

a) Normal ; b) RRG ; c) Atorvastatin 5mg /kg ; d) Lime 250 mg/kg ; e) Lime 500 mg/kg ; f) Orange 250 mg /kg ; i) Orange amère 500mg /kg ; j) Pamello 250 mg/kg ; k) Pamello 500mg/kg ; l) Citron 250 mg/kg ; m) Citron 500 mg /kg

Une review faite par Liu et *al.* (2021) sur des constituants chimiques et des effets bénéfiques pour la santé des écorces d'agrumes a révélé que les flavonoïdes totaux provenant de l'écorce de *Citrus aurantium L* réduisaient significativement les taux de cholestérol, des triglycérides, du LDL-C dans le sérum et améliore les taux d'alanine transaminase, d'aspartate transaminase et de phosphatase alcaline liés à la fonction hépatique chez des hamsters dorés.

Chez l'homme, il a été démontré que les flavonoïdes d'agrumes présentent des propriétés hypolipémiantes. Le glucosyl hespéridine (500 mg/jour sous forme de capsule) a été administrée à des patients présentant un taux élevé de triglycérides pendant 24 semaines, ce qui a permis de réduire de manière significative les concentrations plasmatiques de triglycérides et d'apolipoprotéine B (Miwa et *al.*, 2005). En effet, des études prouvent que l'écorce de l'orange douce *Citrus sinensis (L.) osbeck* contient du d-limonène qui agit sur l'activation des PPAR (Peroxisome proliferator-activated récepteurs) et peut affecter le métabolisme des lipides (Samsudin et *al.*, 2017). La mandarine joue un rôle important dans l'inhibition de l'accumulation de lipides dans les cellules 3T3-L1 (est un fibroblaste

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

qui a été isolé de l'embryon d'une souris), tandis que le mécanisme de la nobilétine est de promouvoir l'apoptose des cellules 3T3-L1.

3. Obésité :

Le tissu adipeux est un organe dynamique qui joue un rôle important dans le bilan énergétique et l'évolution de la masse en fonction des besoins métaboliques de l'organisme. Une étude de Kang *et al.* (2012) sur un extrait d'écorces de *Citrus sunki* (ECS) présente des effets anti-obésité par β -oxydation et lipolyse chez les souris obèses par un régime riche en graisses (RRG). Cette étude s'intéresse sur les effets de l'ECS sur l'accumulation de graisses induite par RRG dans le tissu adipeux de souris. Le gain de poids corporel, le poids du tissu adipeux et les taux sériques de cholestérol total et de triglycérides ont été significativement réduits chez les souris traitées à l'ECS par rapport au groupe RRG. De plus, l'analyse histologique a révélé un plus grand nombre de grandes cellules dans le tissu adipeux épидидymaire du groupe RRG, signe typique d'un tissu adipeux obèse.

L'écorce de *Citrus sunki Hort* a été largement utilisée dans la médecine traditionnelle asiatique pour le traitement de nombreuses maladies, dont l'indigestion et l'asthme bronchique. Une autre étude, a examiné l'activité anti-obésité de l'extrait immature d'écorce de *C. sunki* en utilisant des souris obèses induites par un régime riche en graisses (RRG) des souris obèses et des adipocytes matures. La prise de poids corporel, le poids du tissu adipeux, le cholestérol total sérique et les triglycérides ont diminué de manière significative dans le groupe auquel a été administré de l'extrait de l'écorce par rapport au groupe obèse (Kang *et al.*, 2012)

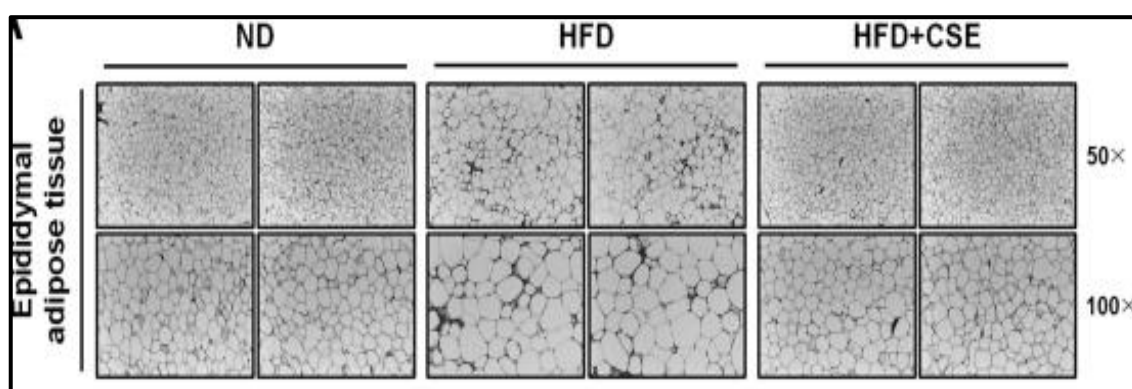


Figure 09 : Effet de l'extrait de zeste de Citrus sunki (CSE) sur les gouttelettes de graisse dans le tissu adipeux épидидymaire de souris nourries avec une diète normal (ND), un régime riche en graisses (HFD) ou un régime (HFD+ CSE) (Kang *et al.*, 2012)

Photomicrographies de sections adipeuses épидидymaires colorées à l'hématoxyline et à l'éosine sont présentées à 50x et 100x.

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

De plus, la supplémentation en ECS a réduit les niveaux sériques de Glutamate-Pyruvate Transaminase (GPT), de la Glutamate-Oxaloacétate-Transaminase (TGO) et du lactate déshydrogénase (LDH). En outre, elle a diminué de manière significative l'accumulation de gouttelettes de graisse dans le tissu hépatique et par conséquent une stéatose hépatique, ce qui suggère un effet protecteur contre cette pathologie. Par ailleurs, la supplémentation alimentaire en ECS a inversé la diminution des niveaux de phosphorylation induite par le RRG de la protéine kinase activée (AMPK) et de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC), qui sont liées à la β -oxydation des acides gras dans le tissu adipeux épидидymaire.

L'ECS a également augmenté la phosphorylation de l'AMPK et de l'ACC dans les adipocytes matures. L'ECS a également augmenté la lipolyse par la phosphorylation de la protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA) et de la lipase hormono-sensible (HSL) dans les adipocytes matures. Ces résultats suggèrent que l'ECS a un effet anti-obésité via une augmentation de la β -oxydation et de la lipolyse dans le tissu adipeux.

Une étude de Nery et *al.* (2021) a porté sur les effets physiologiques de la tangéretine et de l'heptaméthoxyflavone sur des souris obèses nourries avec un régime riche en graisses et des analyses des métabolites issus de ces deux polyméthoxylés flavones. En effet, la tangerétine (TAN) et le heptaméthoxyflavone (HMF), sont été étudiés pour leur capacité à réparer les dommages métaboliques causés par un régime riche en graisses (RRG) chez des souris.

Quatre semaines de supplémentation en TAN et HMF ont entraîné des niveaux intermédiaires de glucose, de leptine, de résistine et de résistance à l'insuline dans le sérum sanguin du groupe obèse par rapport au groupe témoin sain et au groupe RRG non supplémenté. Les niveaux de peroxydation du sérum sanguin étaient significativement plus faibles dans les groupes TAN et HMF par rapport au groupe RRG non supplémenté.

Plusieurs différences sont apparues dans les effets physiologiques du HMF par rapport à la TAN. La TAN, contrairement HMF, a réduit la taille des adipocytes chez les souris souffrant d'obésité préexistante. Par contre, le HMF, contrairement à la TAN, a diminué l'accumulation de graisse dans le foie et a également augmenté de manière significative les niveaux d'une cytokine anti-inflammatoire, l'IL-10.

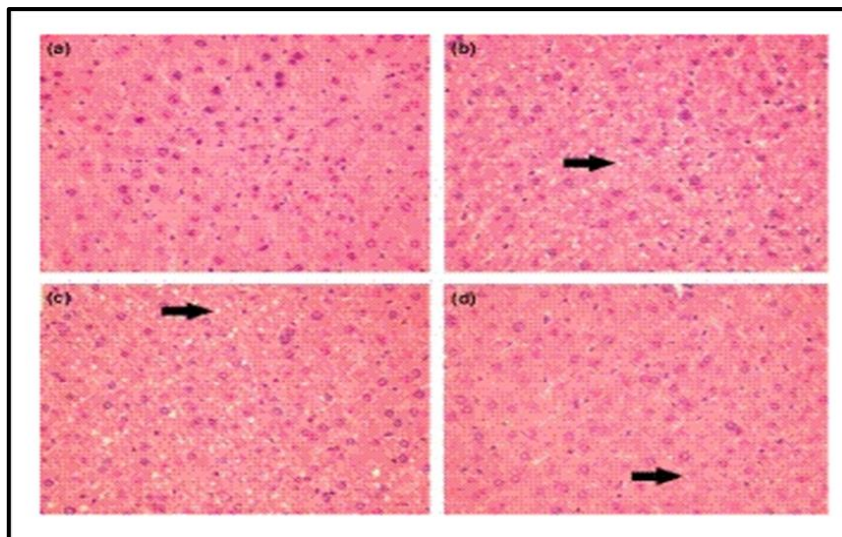


Figure 10 : Coupes histologiques du tissu hépatique de souris nourries avec le régime standard (a), le HFD (b), le HFD complété par le TAN (c) ou le HMF (d) ; grossissement 400× (Nery et *al.*, 2021)

Les flèches en b, c et d indiquent les vacuoles graisseuses caractéristiques de la stéatose hépatique, qui apparaissent incolores dans les colorations à l'hématoxyline (technique de coloration nucléaire) et à l'éosine (technique de coloration cytoplasmique) et dans la trichromie de Masson (technique de coloration de fibre collagène).

Le syndrome métabolique est un groupe de symptômes cliniques d'obésité, d'hyperglycémie, d'hypertension et de dyslipidémie. La prévalence du syndrome métabolique peut accélérer la survenue et le développement de maladie coronarienne athérosclérotique et d'autres maladies cardiovasculaires. Les extraits d'écorces d'agrumes ont des effets évidents sur la régulation du métabolisme des lipides et du glucose pour améliorer le métabolisme et le métabolisme du glucose pour améliorer les troubles métaboliques (Nery et *al.*, 2021).

Nombreuses études scientifiques sur les animaux ont montré que la supplémentation en extrait polyphénolique est une stratégie nutritionnelle potentiellement viable pour la prévention de l'obésité. Au cours des dernières années, la recherche s'est également concentrée sur l'expérimentation humaine, en étudiant l'action de polyphénols individuels et de mélanges polyphénoliques. Dans la section suivante, les études humaines et les essais cliniques utilisant les polyphénols pour traiter l'obésité sont résumés.

Une review de Boccellino et D'Angelo (2020) sur les effets anti-obésité de la consommation de polyphénols a été publiée : la situation actuelle et les possibilités futures dans cette review ont montré que les effets des polyphénols sur la santé dépendent de la quantité consommée et de leur biodisponibilité. En effet, il existe des variations dans le métabolisme individuel des substances

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

polyphénoliques ; les sujets présentent une pharmacocinétique soit très rapide, soit très lente pour le même polyphénol, ce qui a des répercussions sur la biodisponibilité et les effets potentiels sur la santé dans l'organisme. Les aliments polyphénoliques sont de plus en plus considérés comme une alternative valable ou un support de médicaments de synthèse, comme en témoigne le nombre croissant d'essais cliniques concernant l'utilisation de composés phénoliques et de produits riches en polyphénols.

Des études *in vivo* ont montré, les mécanismes impliqués dans la perte de poids dans lesquels les polyphénols pourraient jouer un rôle dans : l'activation des processus de β -oxydation ; l'induction de la satiété ; la stimulation de la dépense énergétique ; l'inhibition de la différenciation des adipocytes ; la promotion de l'apoptose des adipocytes, l'augmentation de la lipolyse ; et l'amélioration des troubles du métabolisme lipidique (Bocellini et *al.*, 2020) (Figure 11).

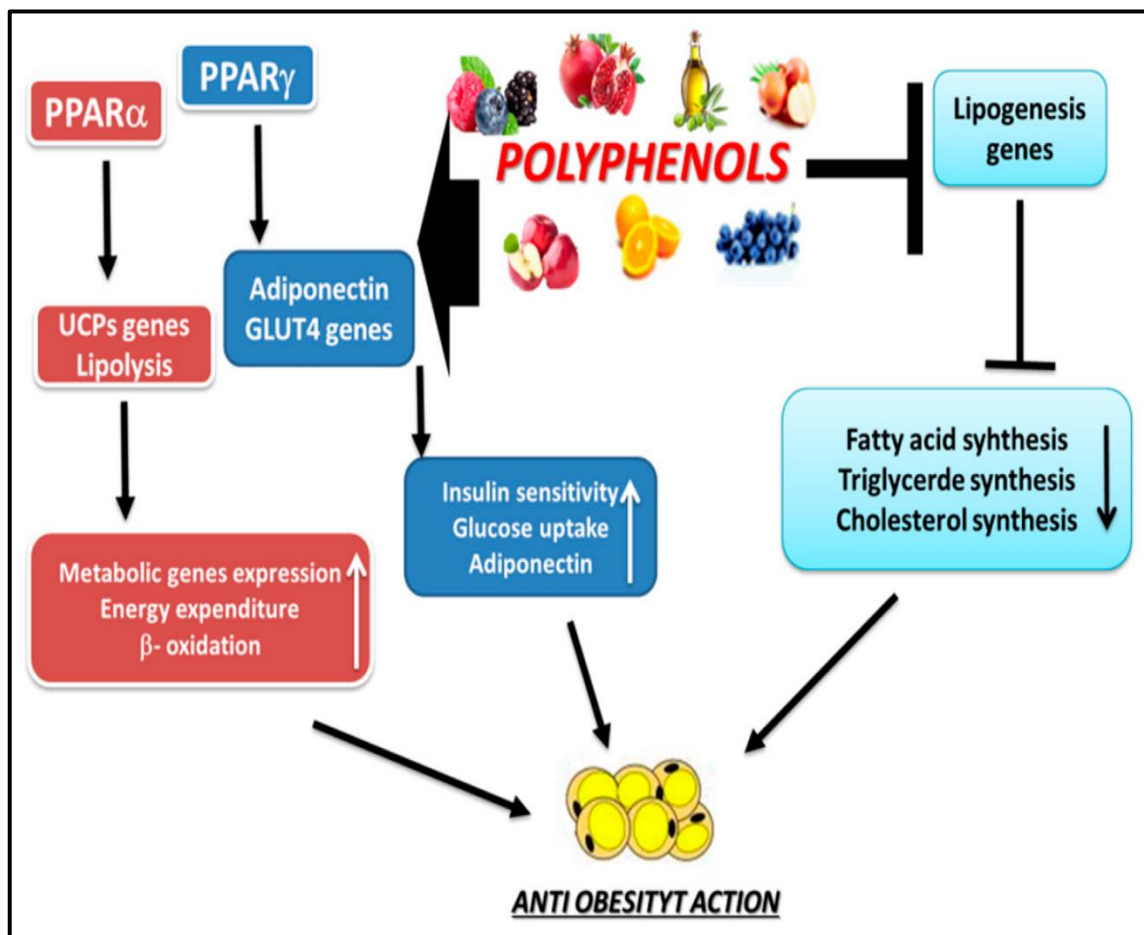


Figure 11 : Effets des polyphénols sur le tissu adipeux (Bocellini et *al.*, 2020).

Le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) qui sont des protéines de la superfamille des récepteurs nucléaires liant naturellement les lipides et agissant comme facteur de transcription des gènes cibles impliqués notamment dans le métabolisme , l'adipogenèse par l'activation des processus de β -oxydation, l'inhibition de la différenciation des adipocytes ; la promotion de l'apoptose des adipocytes, l'augmentation de la lipolyse ; et l'amélioration des troubles du métabolisme lipidique (diminution fréquente dans la synthèse des AG, TG, CT) . Les PPAR agissent aussi sur l'hormone adiponectine qui augmente aussi la translocation des transporteurs GLUT4 pour transporter le glucose (Bocellini et *al.*, 2020).

4. Maladies inflammatoires :

L'étude de (Ahmed et *al.*, 2019) sur les effets préventifs et les mécanismes d'action de l'extrait hydro-éthanolique d'écorce d'orange Navel, de la naringine et de la naringénine dans les lésions hépatiques induites par le N-acétyl-p-aminophénol (APAP) chez les rats Wistar (**Figure 12**) :

L'APAP a été administré à des rats Wistar mâles à une dose de 0,5 g/kg de poids corporel (p.c.) par gavage oral tous les deux jours pendant 4 semaines. Les rats ayant reçu de l'APAP ont été traités avec l'extrait hydroéthanolique d'écorce d'orange navel (50 mg/kg de poids corporel), la naringine (20 mg/kg de poids corporel) et la naringénine (20 mg/kg de poids corporel) par gavage oral tous les deux jours pendant la même période d'administration d'APAP.

L'épuisement des niveaux de GSH permet à NAPQI d'être libre de se lier avec d'autres protéines cellulaires ciblées, ce qui provoque un stress oxydatif et la nécrose cellulaire. La production d'espèces réactives d'oxygène est associée à l'administration excessive et prolongée de l'administration excessive et à long terme d'APAP et à sa biotransformation.

Les traitements de rats auxquels on a administré de l'APAP avec l'extrait d'écorce, la naringine et la naringénine ont entraîné une diminution significative des activités sériques élevées d'AST, d'ALT, d'PAL, de LDH et de GGT ainsi que des taux de bilirubine totale et de TNF- α , tandis qu'ils ont induit une augmentation significative des taux sériques réduits d'albumine et d'IL-4. Les traitements ont également entraîné une diminution significative de la peroxydation lipidique élevée du foie et ont amélioré la teneur en GSH du foie et les activités SOD, GST et GPx par rapport au contrôle administré par l'APAP ; l'extrait d'écorce était le plus puissant pour améliorer la LPO du foie, la teneur en GSH et l'activité GPx.

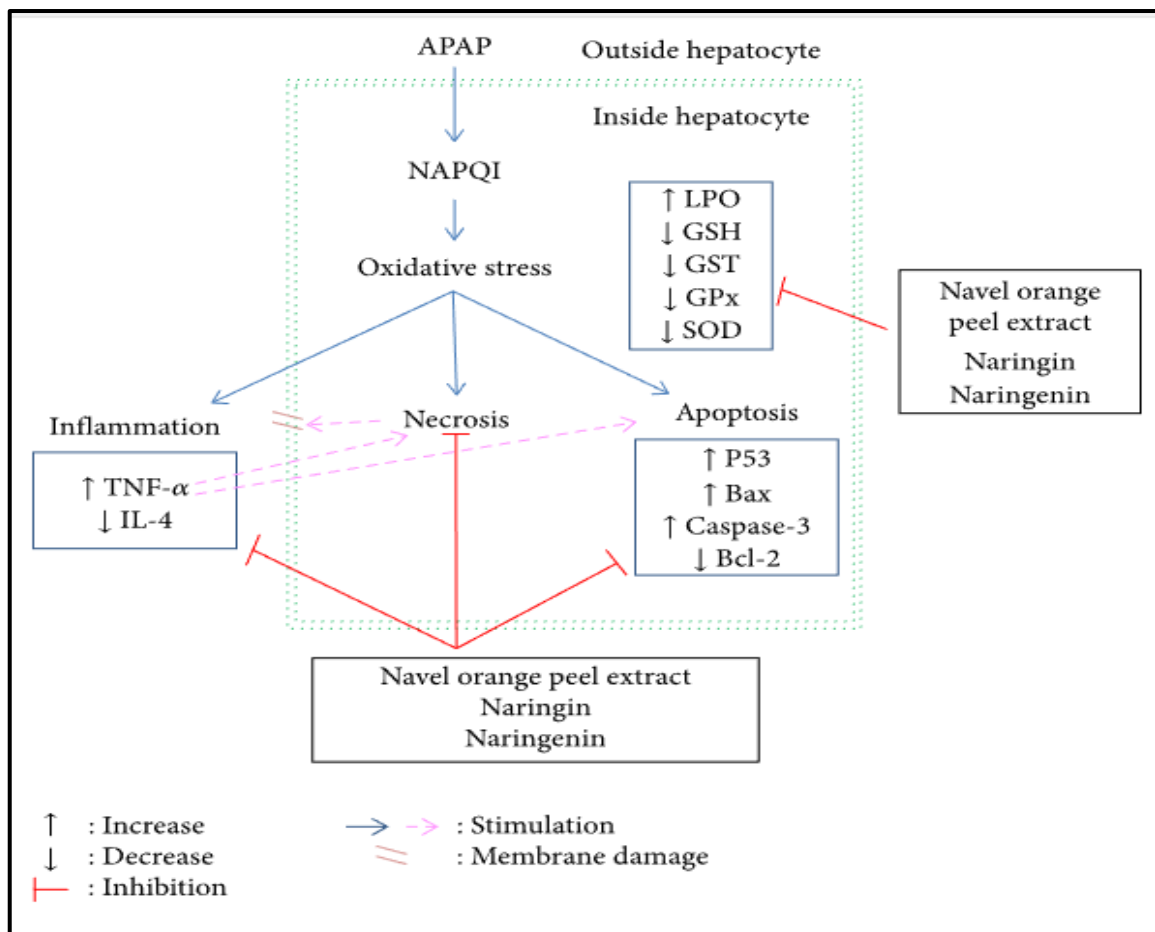


Figure 12 : Schéma de l'hépatotoxicité induite par l'APAP et de sa prévention par l'extrait hydroéthanolique d'écorce d'orange navel, la naringine et la naringénine (Ahmed et al., 2019).

En outre, les trois traitements ont considérablement diminué les médiateurs pro-apoptotiques hépatiques élevés p 53, Bax et caspase-3 et ont considérablement augmenté la protéine anti-apoptotique supprimée, Bcl-2, chez les rats ayant reçu de l'APAP. L'extrait hydro-éthanolique d'écorce d'orange navel, la naringine et la naringénine peuvent donc exercer leurs effets hépato-préventifs chez les rats ayant reçu de l'APAP par le biais d'un renforcement du système de défense antioxydant et de la suppression de l'inflammation et de l'apoptose.

L'étude de Nguyen Thi et al. (2021) examine les effets bénéfiques de la poudre d'écorce de citron (EC) (*Citrus limon*) sur l'inflammation intestinale et les défauts de barrière chez les souris colitiques induites par le sodium au sulfate de dextrane (SSD) (Figure 13).

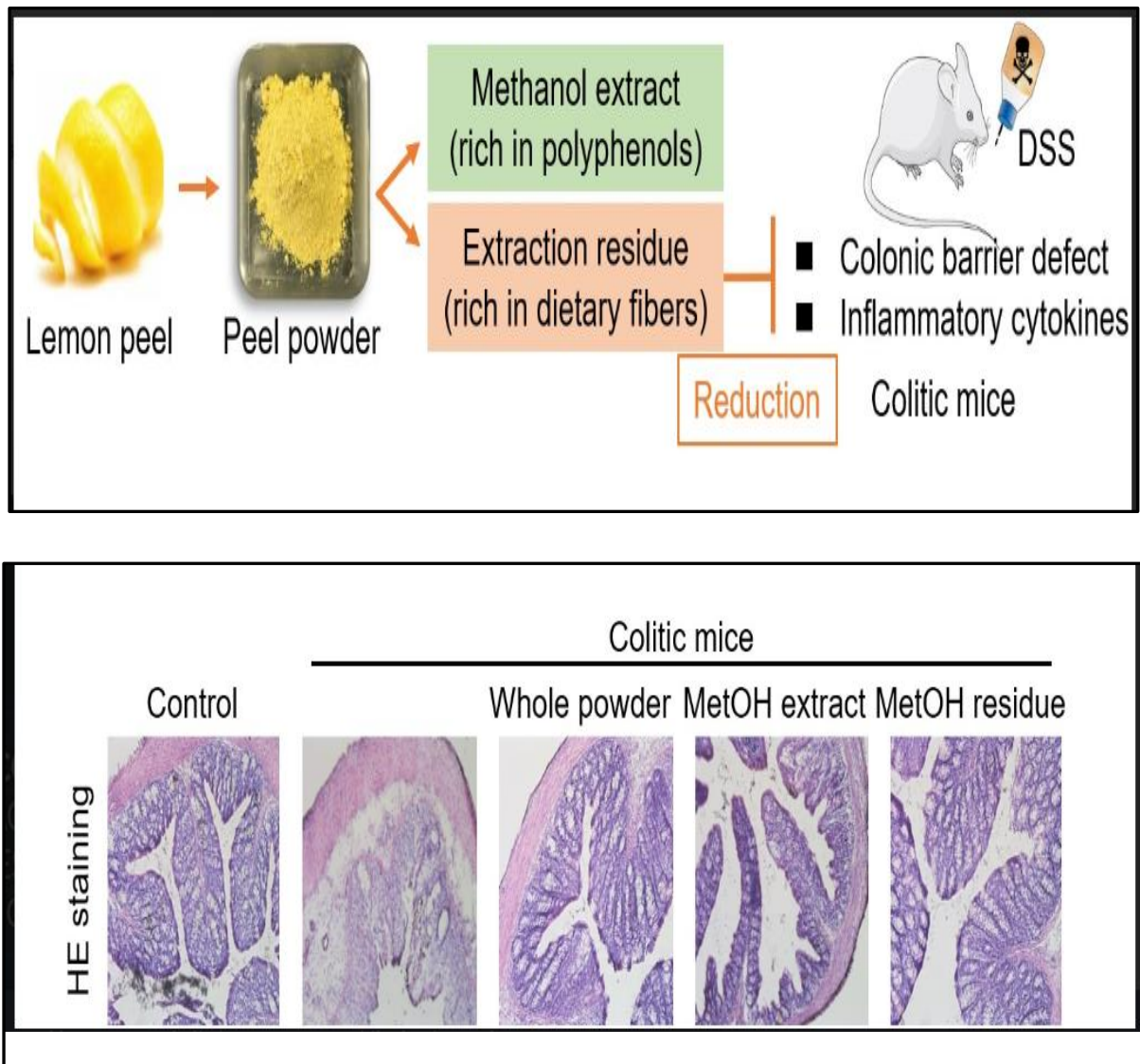


Figure 13 : Effet de l'extrait méthanolique de l'écorce de citron sur des souris colitiques

(Histopathologie du colon distal) (Nguyen Thi et *al.*, 2021).

D'après la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine d'échantillons coliques, l'administration de SSD a entraîné la perte et la distorsion des cryptes, la perte de cellules gobelets, des lésions épithéliales graves et une infiltration de cellules inflammatoires dans la muqueuse et la sous-muqueuse.

L'alimentation avec de la poudre d'écorce de citron et leurs extraits a augmenté les concentrations fécales d'acétate et de n-butyrate. Dans l'ensemble, la poudre de EC a réduit les dommages intestinaux par la protection des barrières de la jonction serrée et a supprimé une réaction inflammatoire chez les

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

souris colitiques. Ces résultats suggèrent que l'acétate et le n-butyrate produits par le métabolisme microbien des fibres alimentaires dans la poudre de EC ont contribué à réduire la colite.

Par ailleurs, l'équipe de Lee et al. (2022) ont réalisé une étude sur l'écorce de Citrus unshiu. Leurs résultats ont démontré que celui-ci atténue la colite ulcéreuse induite par le sulfate de dextran sodique chez la souris grâce à la modulation de la voie de signalisation PI3K/Akt, MAPK et NF- κ B.

Cependant, le mécanisme sous-jacent par lequel le zeste de Citrus unshiu module l'inflammation dans la rectocolite hémorragique reste obscur. Par conséquent, cette étude visait à évaluer l'effet thérapeutique et le mécanisme sous-jacent de l'extrait aqueux d'écorce de Citrus Unshiu (ECU) pour la rectocolite hémorragique.

La diminution de la longueur du côlon et les lésions inflammatoires ont été inhibées. De plus, l'analyse des espèces oxygénées réactives sériques et des malondialdéhydes tissulaires, ainsi que l'analyse des protéines liées au stress oxydatif, ont montré une diminution significative dans le groupe traité à l'ECU. Le traitement par ECU a non seulement inactivé MAPK, p-I κ B α et NF- κ Bp65 en bloquant la voie PI3K/Akt, mais a également réduit de manière significative l'expression des cytokines inflammatoires. Cette étude montre que le ECU non seulement supprime le stress oxydatif dans la rectocolite hémorragique mais régule également les protéines liées à l'inflammation et les protéines apoptotiques en régulant la voie de signalisation PI3K/Akt, ce qui suggère qu'il a le potentiel d'être un matériau pour développer de nouveaux agents thérapeutiques naturels pour cette maladie inflammatoire.

Une autre étude de Pan et al. (2022) sur l'effet anti-obésité de l'écorce de citron fermentée (ECF) sur des souris obèses induites par un régime riche en graisses en modulant la réponse inflammatoire. En effet, l'inflammation est une caractéristique importante de l'obésité. Les composés de l'écorce de citron ont des effets anti-inflammatoires capables d'inhiber la prise de poids des souris et améliorer les lésions du foie et du tissu adipeux épидидymaire. De plus, l'ECF régule les lipides sanguins, la fonction hépatique et les indicateurs liés à l'inflammation dans le sérum des souris obèses. L'extrait des ECF joue un rôle positif dans la régulation de l'inflammation et des gènes liés à l'obésité dans le tissu hépatique et le tissu adipeux des souris obèses. De plus, la chromatographie liquide à haute performance a montré une augmentation de la teneur en composés ayant des effets antioxydants ou/et anti-inflammatoires et en composés ayant des effets anti-obésité. Ces résultats suggèrent que l'extrait d'écorces de citron pourrait contribuer à réduire l'obésité chez des souris obèses en ajustant l'équilibre de la réponse inflammatoire.

5. Hypertension artérielle :

Etude de Mahmoud et *al.* (2019) sur les effets bénéfiques des flavonoïdes d'agrumes sur la santé cardiovasculaire et métabolique où ils ont utilisé un modèle d'hypertension à deux reins et un clip (2R-1C) chez le rat, l'hespéridine réduit la pression artérielle de manière dose-dépendante et diminue les niveaux plasmatiques d'angiotensine II et l'expression protéique du récepteur angiotensine I aortique. En outre, l'hespéridine a atténué le stress oxydatif en supprimant la NADPH oxydase chez les rats hypertendus.

Une étude récente menée par Wunpathe et *al.* (2018) a démontré le rôle de l'hespéridine dans la suppression de la production excessive de RL médié par la surexpression de la NADPH oxydase (NOX2) par le système rénine-angiotensine chez les rats hypertendus.

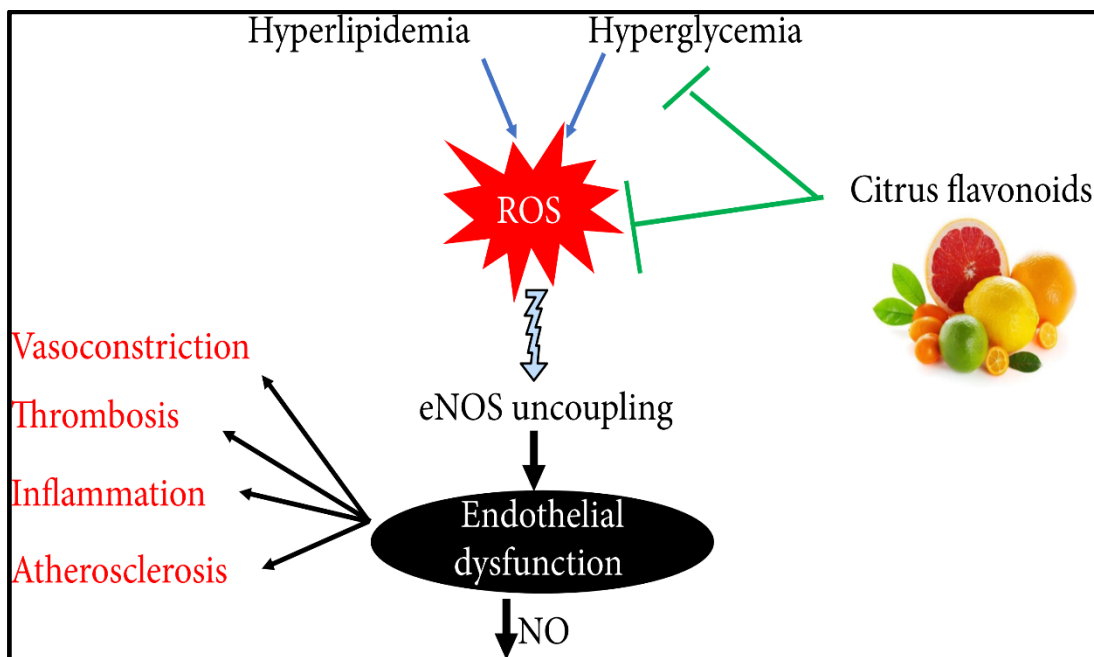


Figure 14 : Les flavonoïdes d'agrumes empêchent le découplage de l'eNOS et la diminution de la production de NO grâce à leur activité antioxydante (Wunpathe et *al.*, 2018).

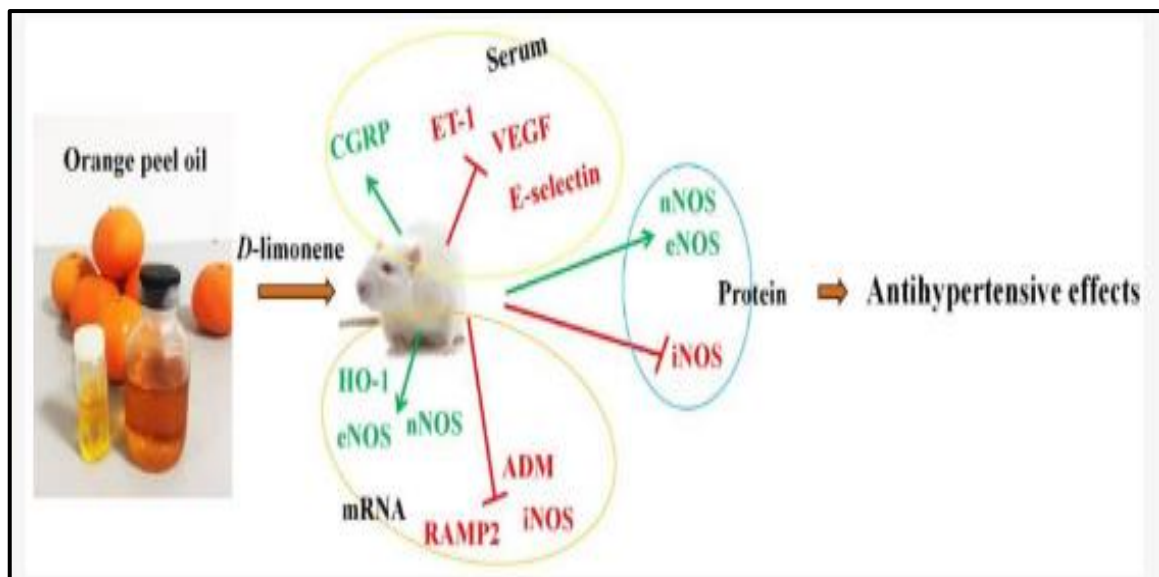
Les thrombocytes ou les plaquettes jouent un rôle crucial dans l'hémostase et la cicatrisation des plaies. Cependant, une activation excessive des thrombocytes est associée à de nombreux troubles, dont le diabète et l'hypertension. Les flavonoïdes d'agrumes préviennent le découplage de l'eNOS (mécanisme conduisant au dysfonctionnement endothélial) et la diminution de la production de NO grâce à leur activité antioxydante.

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

Une autre étude faite par Li et *al.* (2018) sur les effets prophylactiques de l'huile d'écorce d'orange (HEO) riche en polyméthoxyflavones sur les rats hypertendus induits par la Nitroarginine révèle les effets prophylactiques des polyméthoxyflavones de l'huile d'écorce d'orange à longues feuilles. Ils ont été déterminés à l'aide d'un modèle expérimental de rat hypertendu (par la Nitroarginine). L'HEO contenait huit composants de polyméthoxyflavones, à savoir la sinensétine, l'hexaméthoxyflavone, la tétraméthyl-O-isoscutellaréine, la NOB, la tétraméthyl-O-scutellaréine, l'heptaméthoxyflavone, la 5-déméthyl-nobilétine et la tangerétine.

Après traitement par l'HEO, la pression systolique et la pression diastolique chez les rats hypertendus ont été réduites. Les teneurs sériques en oxyde nitrique, mais aussi au niveau du cœur, du foie et des reins des rats hypertendus traités par l'HEO étaient supérieures à celles des rats hypertendus non traités. En revanche, les teneurs en malondialdéhyde des rats traités par l'HEO étaient inférieures à celles des rats hypertendus non traités. L'HEO contient un composant central important de D-limonène. Qui participe à la régulation des facteurs liés à la pression artérielle dans le sérum, l'ARNm et l'expression des protéines des tissus pour réduire la pression artérielle.

De plus, les taux sériques d'endothéline-1, du facteur de croissance endothélial vasculaire et de la sélectine E chez les rats hypertendus ont pu être réduits, mais le taux du CGRP (peptide lié au gène du calcium) a pu être augmenté par le traitement par l'HEO. Les résultats du test qPCR ont montré que l'HEO augmentait l'expression de l'ARNm de la HO-1 (hème oxygénase-1), de la nNOS (oxyde nitrique synthase neuronale) et de l'eNOS (oxyde nitrique synthase endothéliale) et diminuait l'expression de l'ADM (adrénomédulline), de la RAMP2 (protéine 2 modifiant l'activité du récepteur) et de l'iNOS (oxyde nitrique synthase inductible) chez les rats hypertendus. Les résultats du Western blot ont également prouvé que l'HEO augmente l'expression des protéines nNOS et eNOS et diminue l'expression de l'iNOS chez les rats hypertendus. L'HEO a donc montré de bons effets antihypertenseurs (effet dose-dépendant) (**Figure15**).



Trait rouge, effet inhibiteur ; flèche verte : effet stimulateur.

Figure 15 : Mécanisme des effets antihypertenseurs de l'huile d'écorce d'orange (Li et al., 2018)

Cette étude de Lampanichakul et *al.* (2022) a examiné les effets de la nobiltine sur les changements cardio-rénaux et les mécanismes sous-jacents impliqués dans l'hypertension à deux reins et un clip (2R-1C). Ces rats ont été traités avec de la nobiltine ou du losartan pendant 4 semaines (n = 8/groupe). La nobiltine (30 mg/kg) a réduit les niveaux élevés de pression artérielle ainsi que l'angiotensine II circulante et l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez les rats 2R-1C.

Le dysfonctionnement et le remodelage du ventricule gauche des rats ont été atténués dans le groupe traité par la nobiltine. Cette dernière a réduit l'expression de la protéine JAK (Janus kinase) de type STAT (transducteur du signal et activateur de transcription) dans le tissu cardiaque des rats 2R-1C.

La réduction de la fonction rénale et l'accumulation de la fibrose rénale chez les rats 2R-1C ont été atténuées par la nobiltine. La sur-expression de l'AT1R et de la protéine NADPH oxydase 4 (Nox4) dans le tissu rénal non coupé a été supprimée dans le groupe traité par la nobiltine. Les élévations des paramètres de stress oxydatif et les réductions des enzymes antioxydantes ont été atténuées chez les rats 2R-1C traités par la nobiltine. La nobiltine a eu donc des effets inhibiteurs et antioxydants sur le système rénine-angiotensine et a atténué le dysfonctionnement et le remodelage du ventricule gauche via la restauration de la voie AT1R/JAK/STAT. La nobiltine a également résolu les dommages rénaux liés à la modulation de la cascade AT1R/Nox4 dans l'hypertension 2R-1C (Lampanichakul et *al.*, 2022).

6. Effets antioxydants :

De nombreuses études ont montré que les flavonoïdes ont d'excellents effets antioxydants. Wang *et al.* (2020) ont mené une étude sur l'effet des flavonoïdes de l'écorce de citron (FEC) sur les lésions cutanées induites par les UVB (Ultra-Violetes qui causent des érythèmes) chez la souris : Le système antioxydant de la peau élimine efficacement les faibles niveaux de RL. Cependant, une exposition excessive aux UVB entraîne la production de grandes quantités RL, ce qui provoque un stress oxydatif qui peut endommager l'ADN, les protéines et les lipides et conduire à l'apoptose des cellules, voire au cancer de la peau. Les résultats expérimentaux ont montré que les flavonoïdes de l'écorce de citron augmentait l'activité des oxydases, catalase (CAT) et Superoxyde dismutase (SOD) dans le sérum de souris présentant des lésions cutanées induites par les UVB et diminuait les taux de MDA, d'interleukine-1 β (IL-1 β), d'IL-6, d'IL-10 et de facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- α). De plus, l'observation pathologique a indiqué que cet extrait atténuait les lésions du tissu cutané causées par les UVB. La FEC a augmenté l'expression de l'ARNm de SOD1, SOD2, CAT, du facteur nucléaire 2 lié à l'érythroïde (Nrf2), de l'hème oxygénase-1 (HO-1) et de l'inhibiteur de NF- κ B alpha (I κ B- α) et a diminué l'expression du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B), de p38 MAPK et de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) dans le tissu cutané des souris endommagées par les UVB.

Une autre étude a été réalisé sur l'effet des FEC sur les capacités anti-fatigue et anti-oxydation de souris soumises à un exercice exhaustif (Bao *et al.*, 2020). Ces flavonoïdes ont augmenté de manière significative le temps d'épuisement par rapport aux souris non traitées. De plus, ils ont réduit la teneur d'acide lactique et d'azote uréique sanguin de manière dose-dépendante. Ces mêmes flavonoïdes augmentent aussi les niveaux de SOD et de CAT chez les souris et réduit les niveaux de MDA de manière dose-dépendante. L'extrait de flavonoïde d'écorce de citron a également augmenté l'expression de l'ARNm du transporteur 1 de l'alanine/sérine/cystéine/thréonine (ASCT1) et atténué l'expression de la syncytine-1, de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) et du facteur de nécrose tumorale (TNF)- α dans les muscles squelettiques de souris. Cet extrait peut donc réduire les dommages oxydatifs induits par le peroxyde d'hydrogène par l'augmentation de la concentration du FEC, le taux de survie des cellules endommagées par l'oxydation a augmenté.

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

Les composés phénoliques présents dans les EA agissent comme des antioxydants (par don de protons ou d'électrons) et protègent les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres, tout en contribuant à réduire le risque de nombreuses maladies chroniques. En raison de l'abondance des polyphénols dans les EA, leur activité antioxydante est également plus élevée que celle des autres parties comestibles du fruit (Singh et *al.*, 2020).

Plusieurs études ont été menées pour prévenir ou du moins atténuer les dommages structuraux des muscles, le stress oxydatif, la peroxydation et la libération de protéases activées par le Ca^{2+} , et de cette façon, améliorer la dysfonction contractile et évoquer une meilleure récupération. Parmi eux, l'apport de composés phénoliques semble être une stratégie bénéfique grâce à leur capacité à supprimer l'inflammation en inhibant les dommages oxydatifs et en interagissant avec le système immunitaire, et de cette façon, à récupérer la force musculaire et les courbatures, à réduire la fatigue et les dommages cellulaires, et à préserver les myocytes. En outre, ils peuvent également contribuer à améliorer les performances physiques, l'endurance, la récupération et la fonction cardiovasculaire pendant l'exercice, ainsi qu'à améliorer les conditions psychologiques et physiologiques de la communauté sportive (Gonçalves et *al.*, 2022).

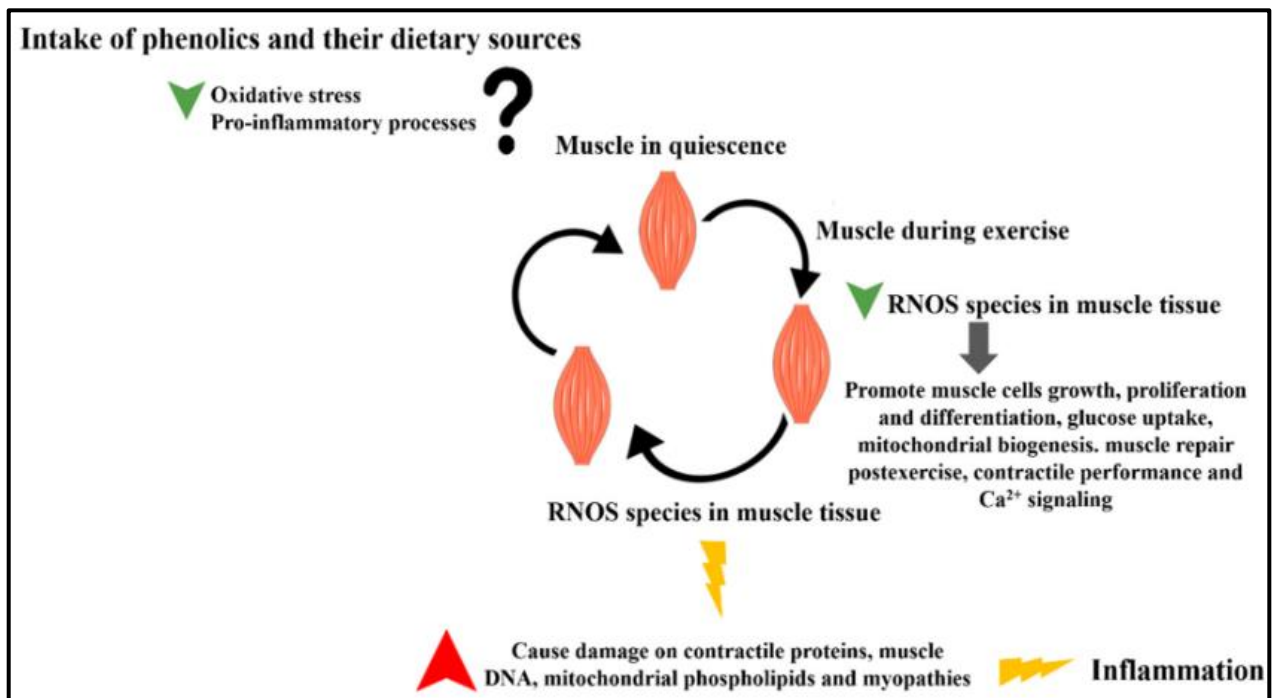


Figure 16 : Effets des composés phénoliques sur la santé

(Gonçalves et *al.*, 2022).

7. Effets anticancéreux :

Une étude de Godishala Shirisha et al. (2019) a été réalisée sur potentiel anticancéreux de l'EO par l'évaluation des effets antitumoraux et antioxydants de la fraction flavonoïde d'un extrait de zeste d'orange *Citrus sinensis*. Parallèlement, des études *in vivo* également été réalisées en utilisant le modèle de tumeur de lymphome ascite de Dalton (DLA) chez des souris albinos suisses. Ces études ont confirmé l'activité anticancéreuse de l'extrait d'écorce d'orange, ont augmenté la durée de vie moyenne des animaux traités et ont rétabli les niveaux d'enzymes antioxydants ainsi que les paramètres hématologiques à la normale, ce qui était comparable à celui du méthotrexate standard. La fraction flavonoïde des écorces d'orange peut donc être une meilleure alternative pour traiter le cancer.

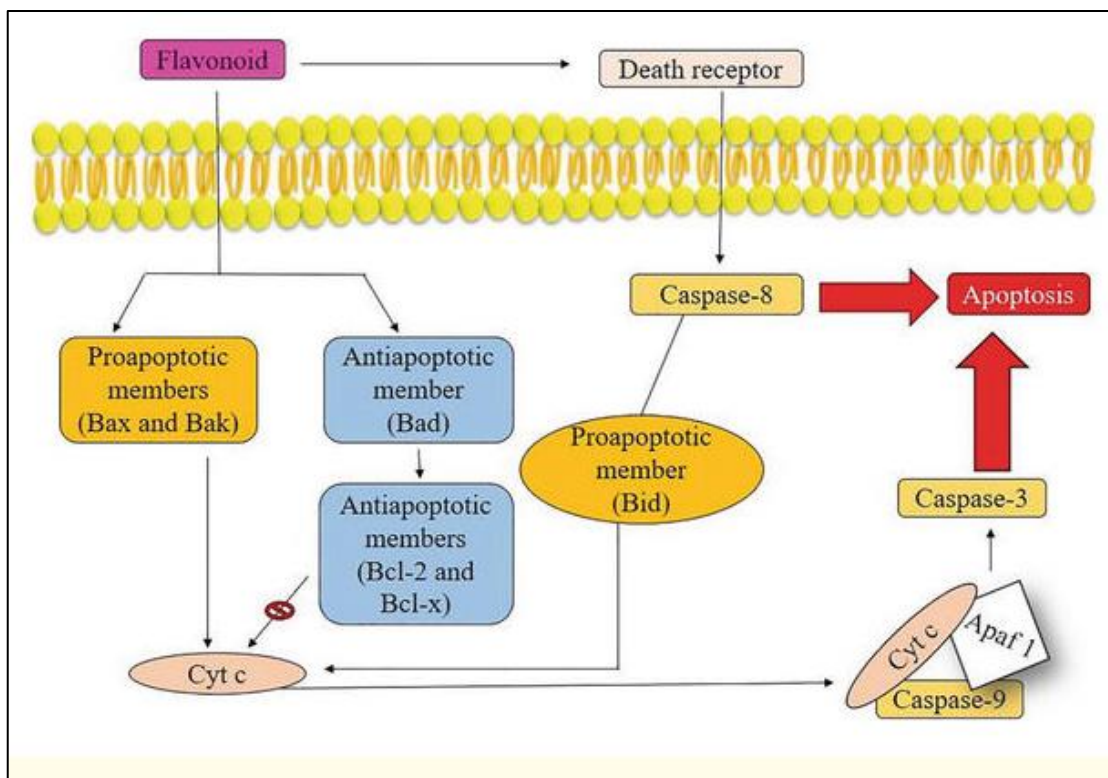


Figure 17 : Effets des flavonoïdes sur la voie apoptotique (Veeramuthu et al., 2017).

Les flavonoïdes entrent par la membrane externe. Bad, Bax et Bak sont les régulateurs proapoptotiques. Bcl-2 et Bcl-x sont les protéines régulatrices de l'apoptose. Les régulateurs proapoptotiques et les protéines régulatrices de l'apoptose libèrent le cytochrome c qui distribue les électrons dans la chaîne respiratoire qui a lieu dans la mitochondrie et ce mouvement d'électrons est indispensable à l'activation d'une pompe à protons qui synthétise de l'ATP.

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

Apaf1, dATP et procaspase-9 sont liés au cytochrome c pour former l'apoptosome et joue un rôle dans la voie de signalisation intrinsèque déclenchant l'apoptose. La caspase est activée en raison du clivage de la procaspase-9. Dans le même temps, les récepteurs de mort peuvent interagir avec la procaspase-8 pour créer sa forme active. Une offre peut contrôler la mort cellulaire programmée et peut également libérer le cytochrome c. À la fin, l'apoptose est réalisée (Veeramuthu et *al.*, 2017).

Par ailleurs, il a été prouvé que les mécanismes et composés de l'écorce d'agrumes vieillie *Chenpi* peuvent prévenir la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et sa progression vers le cancer du poumon (Zhou et *al.*, 2021) : Le cancer du poumon de souris atteintes de BPCO induite par le tabagisme combiné à l'injection d'uréthane pour confirmer la prévention de l'effet de l'hespérétine (un composé flavonoïde du *Chenpi*) sur la progression de la BPCO vers le cancer du poumon et ses mécanismes sous-jacents.

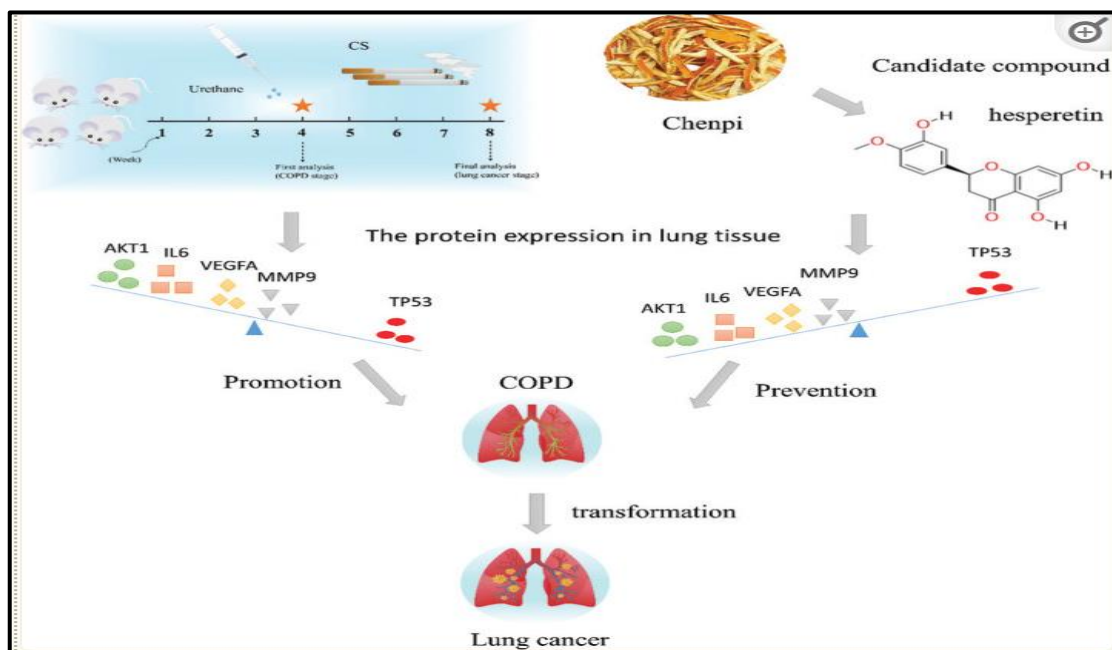


Figure 18 : Effet de l'hespérétine sur le cancer du poumon de souris

(Zhou et *al.*, 2021).

Dans le même temps, ils ont également fourni des informations cliniques précieuses pour la consommation à long terme de régimes à base de *Chenpi* afin de diminuer le risque de BPCO et de cancer du poumon.

La limitation du *Chenpi* est qu'il contient un excès d'humidité et de polysaccharides qui sont facilement affectés par la moisissure dans le processus de stockage. Cependant, il a un bon potentiel

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

pour aider à extraire les composants actifs clés du *Chenpi* pour prévenir la BPCO et sa progression vers le cancer du poumon.

Etude de (Abdelghffar et *al.*, 2021) sur l'extrait d'écorce d'orange (EEO) *Citrus sinensis* atténue la toxicité induite par la chimiothérapie (CYP) chez les rats mâles : cette étude vise à identifier provisoirement les constituants phytochimiques de l'EEO *Citrus sinensis* et à élucider les effets chimiopréventifs de l'EEO sur la toxicité organique induite par les médicaments CYP. Vingt-neuf composés de nature polyphénolique, principalement des flavonoïdes, des anthocyanidines, des acides phénoliques et des limonoïdes, ont été caractérisés par analyse HPLC-MS/MS. Parmi ces composés, la naringine, l'hespéridine, la diosmine, la rutine, la néo-hespéridine et la limonine étaient les composés prédominants dans l'extrait examiné. Il a constaté une diminution significative des marqueurs cellulaires sériques lors du traitement avec l'EEO, notamment à haute dose). Une augmentation des niveaux d'antioxydants (GSH et CAT cellulaires dans les homogénats de tissus) a confirmé l'efficacité protectrice de l'EO contre la toxicité du CYP. Ce sont des propriétés chimio-préventives et des effets bénéfiques de l'EO sur la toxicité organique induite par le CYP via son statut antioxydant et ses activités immunorégulatrices.

L'équipe d'El-Kersh et *al.* (2021) a évalué les activités anti-œstrogènes et anti-aromatase des principaux composés des écorces d'agrumes dans le cancer du sein. L'étude a porté sur des souris porteuses de tumeurs, traités par la quercétine, la naringine et la naringénine. Ces dernières démontré un potentiel inhibiteur *in vitro* de l'enzyme aromatase ainsi qu'un potentiel anticancéreux *in vivo*, comme en témoigne la diminution du volume des tumeurs. Ceci suggère un potentiel antitumoral de ces trois polyphénols isolés des écorces d'agrumes dans le cancer du sein via une possible modulation de la signalisation des œstrogènes et l'inhibition de l'aromatase. Leur utilisation chez les patientes pré et post-ménopausées atteintes de cancer du sein devient alors recommandée.

8. Statut Minéral :

Une étude de Czech et *al.* (2019) sur le contenu minéral de la pulpe et de l'écorce de différents cultivars d'agrumes a pu comparer la teneur en minéraux entre l'écorce et la pulpe des agrumes et de déterminer quel agrume, parmi l'orange (*Citrus sinensis*), le pomelo (*Citrus maxima*), la mandarine (*Citrus reticulata* Blanco), le citron (*Citrus limon*), le citron vert (*Citrus aurantifolia*) et le pamplemousse rouge, jaune ou vert (*Citrus paradisi*), est le plus riche en minéraux.

La teneur en macro et micronutriments de l'écorce de la plupart des fruits dépasse de loin leur quantité dans la pulpe. Les oranges et les pomelos sont les fruits les plus riches en fer et en cuivre, ils

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

pourraient donc être recommandés dans des cas tels que les troubles de la production d'hémoglobine résultant d'une carence en ces éléments. Les oranges peuvent en outre enrichir l'organisme en potassium, phosphore et manganèse, tandis que le citron vert peut être une source de calcium, de zinc, de sodium et surtout de potassium. Il faut également noter que tous les agrumes sont une source très précieuse de potassium, nécessaire à l'équilibre hydrique et électrolytique.

Bratovic et ses collaborateurs (2020) ont pu démontrer les effets de la température d'extraction sur la teneur en potassium et en calcium des extraits d'écorces de citron et d'orange extraits aqueux de pelures de citron et d'orange : Quatre minéraux majeurs aident à réguler les fonctions thyroïdiennes et surrénales. Il s'agit du calcium, du magnésium, du sodium et du potassium. Le niveau normal pour chacun de ces minéraux est exprimé en milligrammes ou en pourcentages - pour le calcium il est de 40, magnésium 6, sodium 25 et potassium 10. Le potassium est impliqué dans la régulation de l'eau et de l'équilibre électrolytique et de l'équilibre acido-basique de l'organisme (Pohl et *al.*, 2013 ; Stone et *al.*, 2016). Cette étude confirme que les deux agrumes pourraient être une source très précieuse de potassium et de calcium, qui sont des micronutriments nécessaires pour assurer l'équilibre hydrique et électrolytique et pour construire et maintenir des os solides, le bon fonctionnement des muscles et des nerfs.

Les résultats de la recherche faite par Carranza-Méndez et *al.* (2022) ont montré que l'écorce d'orange (*Citrus sinensis*) est une excellente source de nutriments, notamment de minéraux tels que le calcium et le potassium. La grande teneur en potassium dans les écorces d'orange pourrait être le résultat de son abondance dans les tissus de l'orange (Wastowski et *al.*, 2013). Le potassium joue un rôle nutritif important dans tout organisme. L'apport d'une teneur plus élevée en potassium et de sodium pourrait prévenir l'hypertension, source de lésions vasculaires cérébrales et de maladies cardiaques (Cook et Obarzanek., 2009). C'est le principal minéral intracellulaire, il participe à l'activité musculaire et à la musculation du cœur. De plus, un régime alimentaire à haute teneur en potassium est favorable à la santé des os grâce à son effet alcalin (Anonyme., 2010).

La proportion de calcium est plus faible que celle du potassium. L'un des principaux bénéfices du calcium est lié aux interactions entre les parois cellulaires. Il assure donc la structure des cellules en les cimentant solidement. Le calcium est un composant cellulaire et un régulateur de l'excitabilité nerveuse. Parmi les autres minéraux des écorces d'orange, le magnésium a des actions nutritionnelles et thérapeutiques majeures. En effet, le magnésium est un minéral essentiel au fonctionnement des cellules. Un apport quotidien suffisant est nécessaire pour la production d'énergie de l'organisme, le maintien d'un bon rythme cardiaque et la lutte contre le stress. Le magnésium intervient dans plusieurs réactions

Chapitre 2 : Effets physiologiques des écorces d'agrumes (Etudes *in vivo*)

métaboliques comme activateur ou régulateur enzymatique. Ainsi, il améliore le bon fonctionnement du tube digestif, le maintien des structures des os et des dents, et la synthèse des protéines. Il participe à la régulation de certains minéraux, tels que le calcium, le potassium, le cuivre ou le zinc (Carranza-Méndez et *al.*, 2022)

Bien que la teneur en silicium semble faible dans les écorces, ce minéral a toujours une grande importance, il améliore la santé de l'organisme. Il est naturellement présent dans le corps humain et sa teneur diminue avec l'âge (N'damitso et *al.*, 2012). Le silicium fait partie de la structure du collagène où il maintient l'élasticité et la jeunesse de la peau. De plus, il joue un rôle important dans la fixation du calcium ; il est donc utile dans le traitement des affections osseuses, telles que l'ostéoporose (Suryawanshi., 2011). Généralement, présent dans les aliments non raffinés et les tissus végétaux, le silicium est un activateur de nombreux systèmes biologiques conduisant à la protection des plantes (Ebrahimian et Bybordi, 2012). Un apport en silicium pourrait aussi corriger de nombreux dysfonctionnements causés par le vieillissement ; d'où l'intérêt de promouvoir la consommation des écorces d'orange.

Les minéraux sont des éléments constitutifs d'enzymes, de vitamines et d'hormones qui jouent un rôle clé dans la formation des os, des dents et sont impliqués dans la fréquence cardiaque, la contraction musculaire, la conductance neuronale et l'équilibre acide (**Figure 19**). Ils sont donc indispensables au bon fonctionnement de notre organisme. Certains exercent des actions importantes, tandis que d'autres sont plus limités, voire des fonctions uniques. Même s'ils se produisent à de faibles concentrations, un manque de minéraux peut avoir de graves conséquences sur la santé. Leur forme chimique est essentielle à une bonne assimilation (Muller et *al.*, 2020).

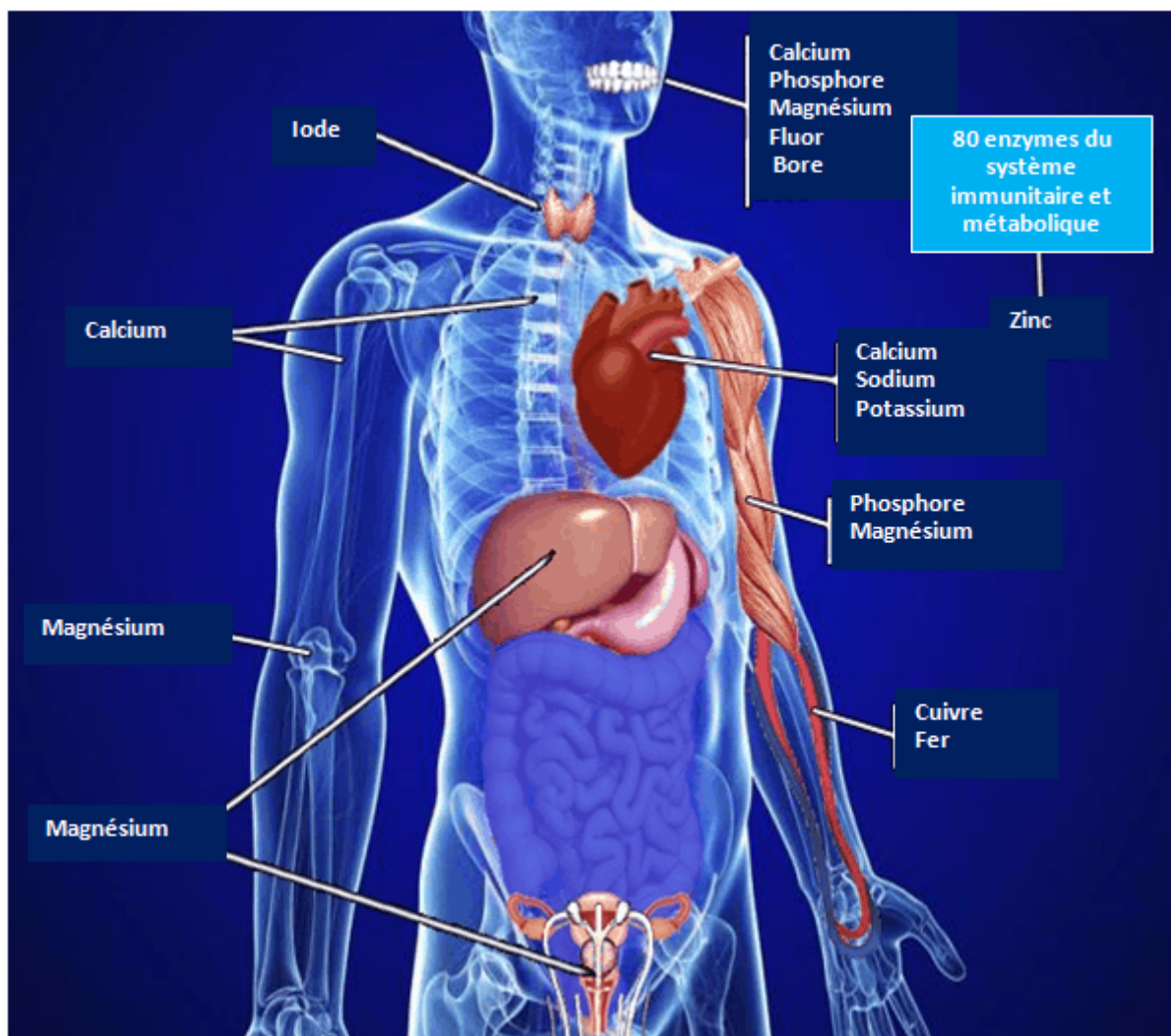


Figure 19 : Les minéraux et leurs bienfaits (Muller et *al.*, 2020).

***Chapitre 3 : Domaines d'utilisations des écorces
d'agrumes***

Chapitre 3 : Domaines d'utilisation des écorces d'agrumes

Les (EA) sont le principal résidu des industries de transformation des agrumes et se caractérisent par une production saisonnière (qui nécessite souvent le stockage de la biomasse). Ce sous-produit est constitué par une teneur en eau et une concentration en huiles essentielles élevées. L'élimination des (EA) présente des contraintes considérables en raison de facteurs économiques et environnementaux (Zema *et al.*, 2018). Par conséquent, il serait très profitable d'en faire une matière première pour bon nombre de secteurs (**Figure: 20**).

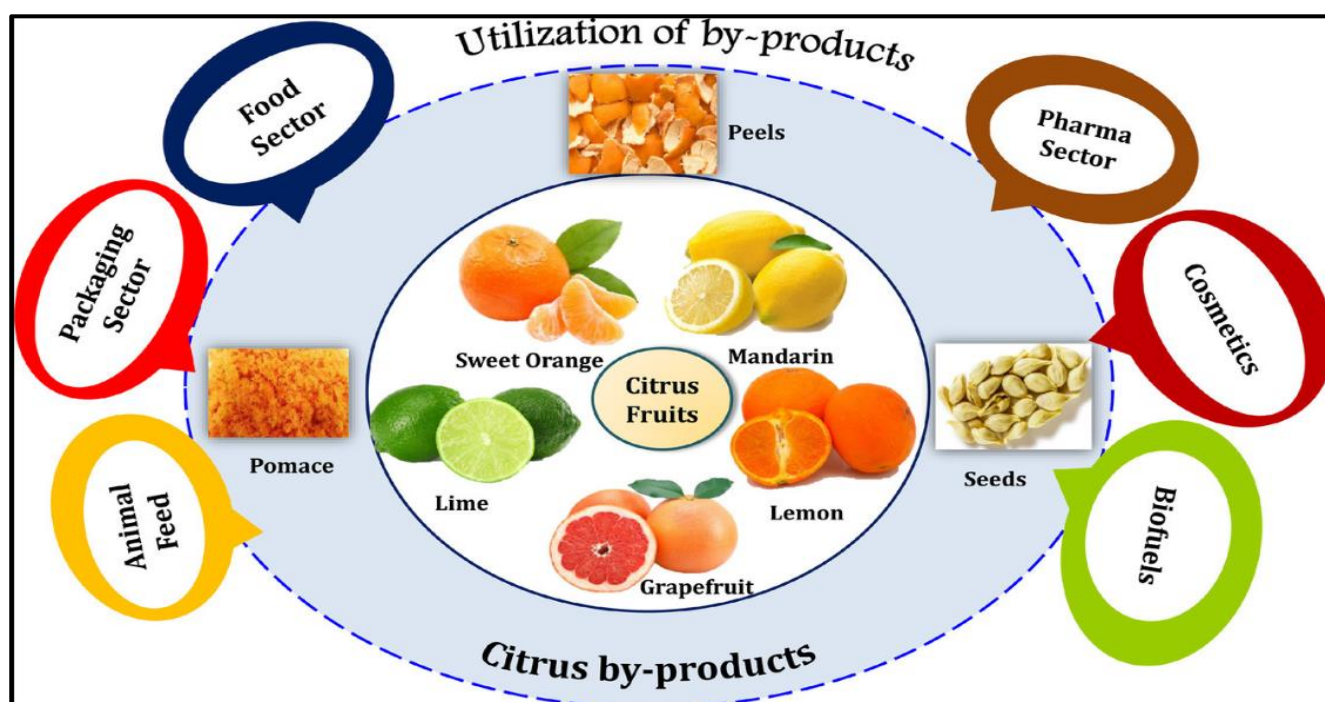


Figure 20 : utilisation des sous-produits des agrumes (écorces, graines, pulpe) en différents domaines (Suri *et al.*, 2022)

Les déchets d'agrumes, à savoir les pelures (flavédo et albédo), les graines et le marc sont considérés comme de puissantes bioressources pour diverses utilisations dans les secteurs alimentaire et non alimentaire ; les pulpes séchées sont utilisées dans l'emballage de différents fruits et légumes qui servent à sa protection des insectes, bactéries ... et à la fois comestible. Les composés bioactifs inhérents présents dans les déchets d'agrumes peuvent être utilisés comme additif alimentaire, encapsulant, nanoparticule, prébiotique, source de pectine, huile essentielle, polyphénol, caroténoïde ou fibre alimentaire.

Il peut également être utilisé comme un ingrédient naturel pour les cosmétiques, les médicaments, les produits pharmaceutiques et les produits de beauté, des matériaux d'emballage et les carburants synthétiques ; utilisation comme bio-absorbants, biofertilisants, biodiesel, biogaz et bioéthanol sont d'autres applications non alimentaires des déchets d'agrumes (Suri *et al.*, 2022).

✓ Alimentation (animaux) :

Actuellement, ce résidu est principalement utilisé comme nourriture pour les animaux, grâce à sa capacité nutritionnelle (Zema et *al.*, 2018). Par contre, l'utilisation des écorces fraîches en alimentation pour bétail est limitée à cause des maladies que peut provoquer leurs consommations (mycotoxicose, para kératose du rumen) (Duoss-Jennings et *al.*, 2013).

✓ Industrie agro-alimentaire :

Si suffisamment de terres agricoles sont disponibles à proximité des industries de transformation, l'utilisation des écorces d'agrumes comme substrat pour la production de compost est possible, améliorant ainsi la teneur en matière organique du sol. Récemment, la possibilité de sa valorisation pour la production de biométhane ou de bioéthanol a été évaluée par plusieurs études, mais actuellement plus de recherche est nécessaire pour surmonter les effets toxiques des huiles essentielles sur la communauté microbienne (Zema et *al.*, 2018).

Ademosun et ses collaborateurs estiment que les écorces d'agrumes ont trouvé leur place sur la table à manger de nombreux foyers (Ademosun et *al.*, 2018). La recherche est toujours en cours pour découvrir d'autres potentiels médicinaux des écorces d'agrumes et pour comprendre l'effet des écorces sur les produits alimentaires et l'acceptabilité des consommateurs (**Figure 21**) .

Les boissons à base d'écorces d'agrumes font partie des boissons populaires en raison de leur arôme et de leur goût unique. Ademosun et Oboh (2014) ont montré que les infusions d'écorces de pamplemousse et d'orange avaient des propriétés antioxydantes plus faibles que les infusions de thé vert, mais les infusions d'écorces d'agrumes ont des propriétés plus élevées de monoamine oxydase (MAO) et la butyrylcholinestérase (BChE) qui sont des enzymes pertinentes dans la gestion de la neurodégénérescence.

Nassar et *al.* (2008) ont montré que l'ajout d'écorces d'orange dans la production de biscuits, améliorerait significativement la teneur en fibres alimentaires et les propriétés antioxydantes (Rani et *al.*, 2020). De même, Mahmoud et *al.* (2017) ont remarqué que l'incorporation de l'écorce d'orange dans le biscuit présentait des propriétés antioxydantes en supprimant la peroxydation lipidique des échantillons de biscuits. De plus, Khormaeepour et *al.* (2019) ont enrichi un gâteau éponge avec des écorces de citron et ont utilisé la stévia pour remplacer le sucre. Ces substitutions ont pu réduire les taux de peroxydes et amélioré la texture du gâteau.

Chapitre 3 : Domaines d'utilisation des écorces d'agrumes

Par ailleurs, avec la connaissance accrue du rôle de l'alimentation dans la santé et le bien-être, de nombreuses crèmeries tentent d'améliorer les propriétés médicinales de leurs produits sans compromettre l'acceptabilité des consommateurs. Ademosun et al. (2021a) ont produit une crème glacée à faible indice glycémique en incluant des écorces d'orange et de bardeau. Le résultat a révélé que les écorces d'orange n'ont pas eu d'effet négatif sur les propriétés sensorielles. Boff et al. (2013) ont également évalué les propriétés sensorielles et physico-chimiques d'une glace au chocolat fabriquée en utilisant des fibres d'écorce d'orange comme substitut de graisse. De même, Crizel et al. (2014) ont utilisé des fibres d'écorce d'orange comme substitut de graisse dans une crème glacée au citron. Arioui et al. (2016) ont extrait la pectine des écorces d'orange et l'ont incorporé dans un yaourt et évalué la physico-chimie, les effets organoleptiques et rhéologiques du yaourt. L'incorporation de 0,6 % de pectine a significativement amélioré la viscosité, l'adhésivité et la cohésivité du yaourt, a également diminué le nombre total de microbes dans le lait aromatisé (Jalilzadeh-Afshari & Fadaei, 2020).

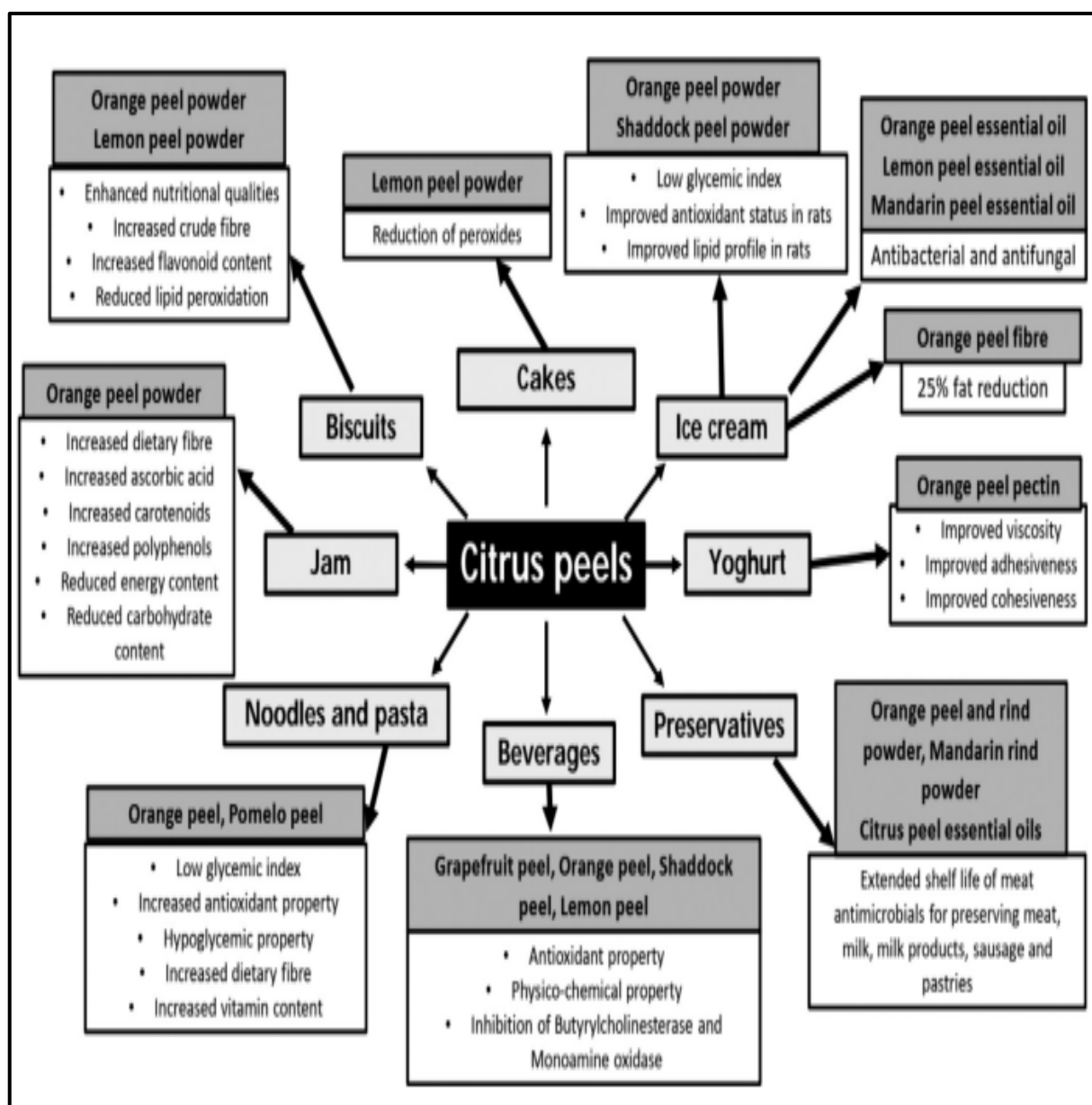


Figure 21 : Effets de l'incorporation de certaines écorces d'agrumes dans des produits alimentaires fonctionnels (Ademosun, 2022).

Ademosun *et al.* (2021b) ont produit des nouilles de farine de bananes plantain aromatisées avec des écorces d'orange et ont évalué les propriétés hypoglycémiantes et sensorielles, les indices glycémiques et la distribution phénolique. Les nouilles, composées de 55% de farine de blé, 35% de farine de banane plantain et de 10% de poudre d'écorce d'orange, ont montré une bonne réduction de la glycémie chez des rats diabétiques et présentaient de bonnes propriétés antioxydantes.

Rawat (2021) a également montré que la peau d'orange améliorait la teneur en vitamines et en fibres alimentaires dans une préparation de vermicelles de semoule.

✓ Extraction (purification) de l'huile essentielle d'écorce d'orange :

Pour valoriser les écorces d'orange, plusieurs techniques d'extraction avancées (**Figure 22**), notamment de l'huile essentielle, dont l'extraction par ultrasons, par micro-ondes, enzymatique et par fluide supercritique, ont été proposées ; chaque méthode a ses avantages (réduction de la durée du processus et de l'énergie consommée tout en améliorant le rendement) et ses inconvénients (le coût d'investissement élevé). En outre, les recherches futures pourraient explorer l'applicabilité de techniques d'extraction récemment proposées, telles que l'hydrodistillation ohmique, la distillation à la vapeur pour la valorisation de la peau d'orange, dans le but de fournir une plateforme efficace, peu coûteuse et respectueuse de l'environnement pour la production de plusieurs nutraceutiques et additifs alimentaires naturels (Gavahian et *al.*, 2018).

Le principal constituant de l'huile essentielle de l'écorce orange est le d-limonène (DL). Outre la substitution du solvant conventionnel, l'hexane, par certains solvants biosourcés, la purification s'est avérée être l'étape la plus gourmande en énergie et ayant le plus d'impact sur l'environnement, la plupart des études n'ont pas amélioré les méthodes existantes de centrifugation, de décantation ou de distillation fractionnée. La chromatographie reste la plus efficace pour obtenir des teneurs élevées de DL ; cependant, elle doit encore être améliorée en raison de ses coûts élevés et de sa faible productivité (Siddiqui et *al.*, 2022).

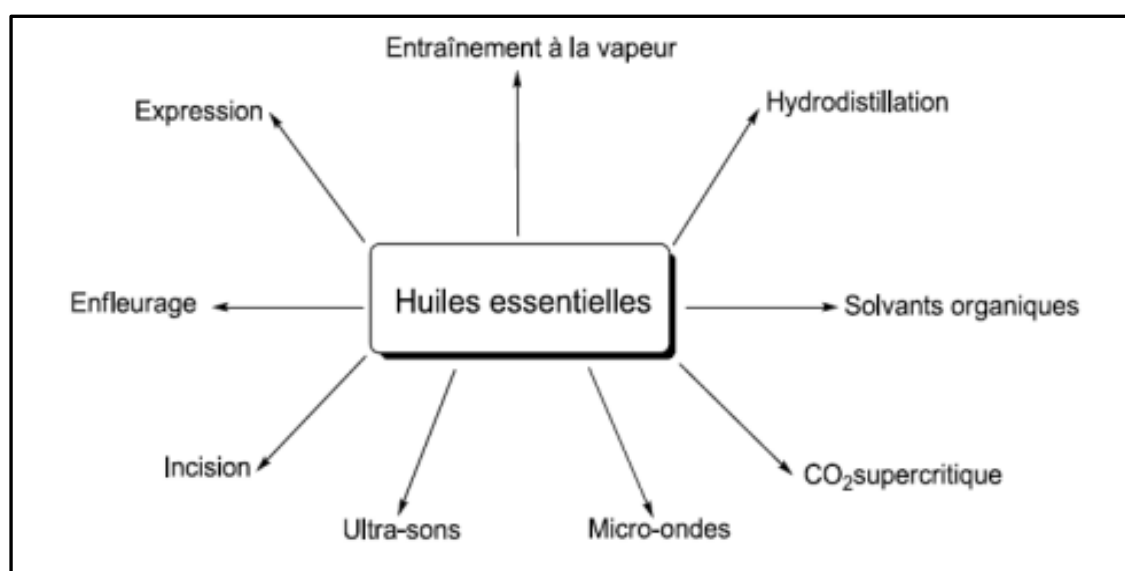


Figure 22 : Modes d'extraction des huiles essentielles (Ouis, 2015)

Conclusion

Conclusion

Afin de limiter l'impact négatif sur l'environnement et de préserver les ressources naturelles, tous les déchets doivent être traités selon leur nature (recyclage, incinération, mise en décharge ou autre élimination de déchets dangereux). Une collecte et un tri appropriés sont essentiels afin de diriger chaque déchet vers le service d'élimination approprié.

L'exploitation des écorces d'orange et des substances bioactives qu'ils renferment dans les secteurs agro-alimentaire, pharmaceutique, industriels... en utilisant de différentes méthodes d'extraction et de purification (ultrasons, micro-ondes, enzymatique et par fluide supercritique) peut aboutir à l'obtention de matières premières bénéfiques pour la santé humaine (fibres, vitamines, minéraux, polyphénols), ce qui a bien été confirmé dans de multiples études expérimentales *in vivo*.

La découverte des effets physiologiques préventifs, mais aussi curatifs des maladies métaboliques et inflammatoires et des complications qui en résultent (insulino-résistance, cancers, hypertension artérielle, dyslipidémie, stress oxydant, carence en minéraux), ouvre des portes intéressantes dans le secteur socio-économique tout en participant dans l'amélioration des effets environnementaux que génèrent les industries.

Références bibliographiques

A

Abdelghffar, E. A., El-Nashar, H. A., Al-Mohammadi, A. G., & Eldahshan, O. A. (2021). Orange fruit (*Citrus sinensis*) peel extract attenuates chemotherapy-induced toxicity in male rats. *Food & Function*, 12(19), 9443-9455.

Ademosun, A. O., Oboh, G., Olasehinde, T. A., & Adeoyo, O. O. (2018). From folk medicine to functional food : a review on the bioactive components and pharmacological properties of citrus peels. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 18(1), 9-20.

Ademosun, A. O., Odanye, S. O., & Oboh, G. (2021b). Orange peel flavored unripe plantain noodles with low glycemic index improved antioxidant status and reduced blood glucose levels in diabetic rats. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 15, 3742–3751.

Ademosun, A.O., Oboh, G., Passamonti, S., & al. (2015). Inhibition of metalloproteinase and proteasome activities in colon cancer cells by citrus peel extracts. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 26(5) ,471–477.

Ademosun, A. O. (2022). Citrus Peels Odyssey: From the Waste Bin to the Lab Bench to the Dining Table. *Applied Food Research*, 100083.

Ademosun, A. O., & Oboh, G. (2014). Comparison of the inhibition of monoamine oxidase and butyrylcholinesterase activities by infusions from green tea and some citrus peels. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2014.

Ademosun, A. O., Oboh, G., & Ajeigbe, O. F. (2021a). Glycemic indices of ice creams enriched with orange (*Citrus sinensis*) and shaddock (*Citrus maxima*) peels and effects on rats' lipid profiles. *Journal of Food Biochemistry*.

Ahmad, M., Ansari, M. N., Alam, A., & Khan, T. H. (2013). Oral dose of citrus peel extracts promotes wound repair in diabetic rats. *Pakistan journal of biological sciences : PJBS*, 16(20), 1086-1094.

Ahmed, O. M., Fahim, H. I., Ahmed, H. Y., Al-Muzafar, H. M., Ahmed, R. R., Amin, K. A., Abdelazeem, W. H. & al (2019). The preventive effects and the mechanisms of action of navel orange peel hydroethanolic extract, naringin, and naringenin in N-acetyl-p-aminophenol-induced liver injury in Wistar rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*.

Références bibliographiques

Ahmed, O. M., Hassan, M. A., Abdel-Twab, S. M., & Azeem, M. N. A. (2017). Navel orange peel hydroethanolic extract, naringin and naringenin have anti-diabetic potentials in type 2 diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 197-205.

Akkouche, T., & Chikhaoui, K. (2018). Caractérisation d'une variété de melon (Cucumis melo-L) et essais de préparation des boissons nectars à base de deux fruits (Melon et mandarine), Doctoral dissertation en Agroalimentaire et contrôle de qualité, Université Mouloud Mammeri, 33- 37.

Arioui, F., Saada, D. A., & Cheriguene, A. (2016). Physicochemical and sensory quality of yogurt incorporated with pectin from peel of citrus sinensis. *Food Science and Nutrition*.

Atmosudigdo, I. S., Lim, M. A., Radi, B., Henrina, J., Yonas, E., Vania, R., & Pranata, R. (2021). Dyslipidemia increases the risk of severe COVID-19: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clinical Medicine Insights : Endocrinology and Diabetes*, 14, 1179551421990675.

B

Bao, G., Zhang, Y., & Yang, X. (2020). Effect of lemon peel flavonoids on anti-fatigue and anti-oxidation capacities of exhaustive exercise mice. *Applied Biological Chemistry*, 63(1), 1-11.

Berlinet, C. (2006). Etude de l'influence de l'emballage et de la matrice sur la qualité du jus d'orange. Thèse de doctorat en Sciences Alimentaires , l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Agricoles et Alimentaires (ENSIA).

Boccellino, M., & D'Angelo, S. (2020). Anti-obesity effects of polyphenol intake: Current status and future possibilities. *International journal of molecular sciences*, 21(16), 5642.

Boff, C. C., Crizel, T. M., Araujo, R. R., Rios, A. O., & Flôres, S. H. (2013). Development of chocolate ice cream using orange peel fiber as fat replacer. *Ciência Rural. Santa Maria*, 43, 1892–1897.

Boukroufa, M., Boutekdjiret, C., Petigny, L., & Rakotomanomana, N. (2015). Biorefinery of orange peels waste : A new concept based on integrated green and solvent free extraction processes using ultrasound and microwave techniques to obtain essential oil, polyphenols and pectin. *Ultrason. – Sonochem.*, 24 ,72–79.

Références bibliographiques

Bratovic, A. (2020). Effect of temperature extraction on the potassium and calcium content in the lemon and orange water peel extracts. *Journal of Advances in Chemistry*, 17.

C

Carvalho, B. M., Nascimento, L. C., Nascimento, J. C., Gonçalves, V. S. D. S., Ziegelmann, P. K., Tavares, D. S., & Guimarães, A. G. (2022). Citrus extract as a perspective for the control of dyslipidemia: A Systematic review with meta-analysis from animal models to human studies. *Frontiers in pharmacology*, 13, 822678-822678.

Chen, M. L., Yang, D. J., & Liu, S. C. (2011). Effects of drying temperature on the flavonoid, phenolic acid and antioxidative capacities of the methanol extract of citrus fruit (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) peels. *International Journal of Food Science & Technology*, 46(6), 1179-1185.

Cheyrier, V., & Sarni-Manchado, P. (2006). Les polyphénols en agroalimentaire. 50-59. Edition : Lavoisier-Tec & Doc, Paris, 50-59.

Chinapongtitiwat, V., Jongaroontaprangsee, S., Chiewchan, N., & Devahastin, S. (2013). Important flavonoids and limonin in selected Thai citrus residues. *Journal of functional foods*, 5(3), 1151-1158.

Cook, N. and E. Obarzanek. (2009). Trials of hypertension prevention collaborative research group. *Arch Intern Med*, 169(1), 32-40.

Crizel, T. M., Araujo, R. R., Rios, A. O., Rech, R., & Flores, S. H. (2014). Orange fiber as a novel fat replacer in lemon ice cream. *Food science and technology campinas*, 34(2), 332–340.

Czech, A., Zarycka, E., Yanovych, D., Zasadna, Z., Grzegorzcyk, I., & Kłys, S. (2020). Mineral content of the pulp and peel of various citrus fruit cultivars. *Biological trace element research*, 193(2), 555-563.

D

Duarte, A., Fernandes, M. J., Bernardes, J. P., & Miguel, M. G. (2016). Citrus as a component of the mediterranean diet. *Journal of spatial and organizational dynamics*, 4(IV), 289-304.

Références bibliographiques

Duoss-Jennings, H. A., Schmidt, T. B., Callaway, T. R., Carroll, J. A., Martin, J. M., Shields-Menard, S. A., Donaldson, J. R. & al (2013). Effect of citrus byproducts on survival of O157: H7 and non-O157 Escherichia coli serogroups within in vitro bovine ruminal microbial fermentations. *International Journal of Microbiology*, 2013.

E

Ebrahimian, E., and Bybordi, A. (2012). Effect of salinity, salicylic acid, silicium and ascorbic acid on lipid peroxidation, antioxidant enzyme activity and fatty acid content of sunflower. *African Journal of Agricultural Research*, 7(25), 3685-3694.

El Kantar, S., Boussetta, N., Rajha, H. N., Maroun, R. G., Louka, N., & Vorobiev, E. (2018). High voltage electrical discharges combined with enzymatic hydrolysis for extraction of polyphenols and fermentable sugars from orange peels. *Food Research International*, 107, 755-762.

El-Kersh, D. M., Ezzat, S. M., Salama, M. M., Mahrous, E. A., Attia, Y. M., Ahmed, M. S., & Elmazar, M. M. (2021). Anti-estrogenic and anti-aromatase activities of citrus peels major compounds in breast cancer. *Scientific reports*, 11(1), 1-14.

Espiard, E. (2002). Introduction à la transformation industrielle des fruits. Edition, TEC &DOC. France, 259-265.

F

FAOSTAT, F. (2018). statistical Databases, Fisheries Data, 2001. *Food and Agriculture Organization of the United Nations*, Rome, Italy.

Farhat, A., Fabiano-Tixier, A. S., El Maataoui, M., Maingonnat, J. F., Romdhane, M., & Chemat, F. (2011). Microwave steam diffusion for extraction of essential oil from orange peel: kinetic data, extract's global yield and mechanism. *Food chemistry*, 125(1), 255-261.

Favela-Hernández. J.M.J., González-Santiago, O., Ramírez-Cabrera, M.A. & al (2016). Chemistry and pharmacology of citrus sinensis. *Molecules.*, 21 ,247–271.

Références bibliographiques

Figuerola, F., Hurtado, M. L., Estévez, A. M., Chiffelle, I., & Asenjo, F. (2005). Fibre concentrates from apple pomace and citrus peel as potential fibre sources for food enrichment. *Food chemistry*, 91(3), 395-401.

Fruchart, J. C., Sacks, F., Hermans, M. P., Assmann, G., Brown, W. V., Ceska, R., & al. (2008). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *The American journal of cardiology*, 102(10), 1K-34K.

G

Gattuso, G., Barreca, D., Gargiulli, C., & al. (2007). Flavonoid composition of citrus juices. *Molecules*, 12, 1641–1673.

Gavahian, M., Chu, Y. H., & Mousavi Khaneghah, A. (2019). Recent advances in orange oil extraction: An opportunity for the valorisation of orange peel waste a review. *International Journal of Food Science & Technology*, 54(4), 925-932.

Ghanem, N., Mihoubi, D., Kechaou, N., & Mihoubi, N. B. (2012). Microwave dehydration of three citrus peel cultivars: Effect on water and oil retention capacities, color, shrinkage and total phenols content. *Industrial Crops and Products*, 40, 167-177.

Ghasemi, K., Ghasemi, Y., & Ebrahimzadeh, M. A. (2009). Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of 13 citrus species peels and tissues. *Pak J Pharm Sci*, 22(3), 277-281.

Gonçalves, A. C., Gaspar, D., Flores-Félix, J. D., Falcão, A., Alves, G., & Silva, L. R. (2022). Effects of functional phenolics dietary supplementation on athletes' performance and recovery : A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4652.

Gorinstein, S., Martin-Belloso, O., Park, Y., Haruenkit, R., Lojek, A., Caspi, A., Libman, I., & Trakhtenberg, S. (2001). Comparison of some biochemical characteristics of different citrus fruits. *Food Chemistry*, 74, 309-315.

Gossiau, A., Zachariah, E., Li, S., & Ho, C. T. (2018). Effects of a flavonoid-enriched orange peel extract against type 2 diabetes in the obese ZDF rat model. *Food Science and human wellness*, 7(4), 244-251.

Références bibliographiques

Goulas, V., & Manganaris, G. A. (2012). Exploring the phytochemical content and the antioxidant potential of Citrus fruits grown in Cyprus. *Food chemistry*, 131(1), 39-47.

Grigelmo-Miguel, N., & Martín-Belloso, O. (1999). Comparison of dietary fibre from by-products of processing fruits and greens and from cereals. *LWT-Food Science and Technology*, 32(8), 503-508.

Grigoraş, C. G. (2012). Valorisation des fruits et des sous-produits de l'industrie de transformation des fruits par extraction des composés bioactifs (Doctoral dissertation en Agricultural sciences , Université d'Orléans).

Guo, J., Tao, H., Cao, Y., Ho, C. T., Jin, S., & Huang, Q. (2016). Prevention of obesity and type 2 diabetes with aged citrus peel (Chenpi) extract. *Journal of agricultural and food chemistry*, 64(10), 2053-2061.

H

Hendrix, C. M., & Redd, J. B. (1995). Chemistry and technology of citrus juices and by-products. *In Production and packaging of non-carbonated fruit juices and fruit beverages (pp. 53-87)*. Springer, Boston, MA.

Hosni, K., Zahed, N., Chrif, R., Abid, I., Medfei, W., Kallel, M., ... & Sebei, H. (2010). Composition of peel essential oils from four selected Tunisian citrus species: Evidence for the genotypic influence. *Food chemistry*, 123(4), 1098-1104.

Houaoura (2013) Production des agrumes : Comment augmenté le rendement. *Journal El Watan*

Huet, R. (1991). Les huiles essentielles d'agrumes. *Fruits*. 4, 551-576.

J

Jalilzadeh-Afshari, A., & Fadaei, V. (2020). Characterization of flavored milk containing bitter orange peel extract and gaz-angubin. *Food Science and Nutrition*, 9, 164–171.

K

Références bibliographiques

Kammoun Bejar, A., Ghanem, N., Mihoubi, D., Kechaou, N & Boudhrioua Mihoubi, N. (2011). Effect of infrared drying on drying kinetics, color, total phenols and water and oil holding capacities of orange (*Citrus Sinensis*) peel and leaves. *Journal of Food Engineering*, 7(5) 1-25.

Kang, S. I., Shin, H. S., Kim, H. M., Hong, Y. S., Yoon, S. A., Kang, S. W., ... & Kim, S. J. (2012). Immature Citrus sunki peel extract exhibits antiobesity effects by β -oxidation and lipolysis in high-fat diet-induced obese mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 35(2), 223-230.

Khan, W., Augustine, D., Rao, R. S., Patil, S., Awan, K. H., Sowmya, S. V., et al. (2021). Lipid metabolism in cancer: a systematic review. *Journal of Carcinogenesis*, 20.

Khen, O. (2014). Erosion génétique des espèces agrumicoles dans la wilaya de Skikda : Contraintes de production (Doctoral dissertation, université 20 aout 1955).

Khormaeepour, M., Vazirizadeh, A., & Mohebbi, G. H. (2019). Fortification of sponge cake by lemon peel and using of Stevia as a replacement of sugar. *FSCT*, 16(88), 135–145.

Kim, Y. J., Yoon, D. S., & Jung, U. J. (2021). Efficacy of nobiletin in improving hypercholesterolemia and nonalcoholic fatty liver disease in high-cholesterol diet-fed mice. *Nutrition Research and Practice*, 15(4), 431-443.

L

Ladaniya, S.M. (2008). Citrus fruit biology, technology, and evaluation. Edition, Elsevier ,1-178.

Lagha-Benamrouche, S., Addar, L., Boudershem, H., Tani, S., & Madani, K. (2018). Caractérisation chimique des écorces d'oranges, identification par GC-MS et évaluation du pouvoir antioxydant de leurs huiles essentielles. *Nature & Technology*, (18), 28-35.

Lagha-Benamrouche, S., & Madani, K. (2013). Phenolic contents and antioxidant activity of orange varieties (*Citrus sinensis* L. and *Citrus aurantium* L.) cultivated in Algeria: Peels and leaves. *Industrial Crops and Products*, 50, 723-730.

Références bibliographiques

Lampanichakul, M., Poasakate, A., Potue, P., Rattanakanokchai, S., Maneesai, P., Prachaney, P., Settheetham-Ishida, W., & Pakdeechote, P. (2022). Nobiletin resolves left ventricular and renal changes in 2K-1C hypertensive rats. *Scientific reports*, 12(1), 9289.

Lee, S. H., Lee, J. A., Shin, M. R., Park, H. J., & Roh, S. S. (2022). *Citrus unshiu* peel attenuates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice due to modulation of the PI3K/Akt signaling pathway and MAPK and NF- κ b. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.

Li, G. J., Wang, J., Cheng, Y. J., Tan, X., Zhai, Y. L., Wang, Q., Wang, H. & al (2018). Prophylactic effects of polymethoxyflavone-rich orange peel oil on N ω -Nitro-L-arginine-induced hypertensive rats. *Applied Sciences*, 8(5), 752.

Ling, Y., Shi, Z., Yang, X., Cai, Z., Wang, L., Wu, X., Jiang, J. & al (2020). Hypolipidemic effect of pure total flavonoids from peel of Citrus (PTFC) on hamsters of hyperlipidemia and its potential mechanism. *Experimental Gerontology*, 130, 110786.

Liu, N., Li, X., Zhao, P., Zhang, X., Qiao, O., Huang, L., Gao, W. & al (2021). A review of chemical constituents and health-promoting effects of citrus peels. *Food Chemistry*, 365, 130585.

Loussert. R. (1985). Les agrumes, J.B. Bailliere. Paris, France.136

Lu, D., Cao, Q., Li, X., Cao, X., Luo, F., & Shao, W. (2009). Kinetics and equilibrium of Cu (II) adsorption onto chemically modified orange peel cellulose biosorbents. *Hydrometallurgy*, 95(1), 145-152.

Lv, X., Zhao, S., Ning, Z., Zeng, H., Shu, Y., Tao, O., Liu, Y. & al (2015). Citrus fruits as a treasure trove of active natural metabolites that potentially provide benefits for human health. *Chemistry Central Journal*, 9(1), 1-14.

M

M'hiri, N., Ioannou, I., Boudhrioua, N. M., & Ghoul, M. (2015). Effect of different operating conditions on the extraction of phenolic compounds in orange peel. *Food and bioproducts processing*, 96, 161-170. Magda, R. A., Awad, A. M., & Selim, K. A. (2008). *Evaluation of mandarin and navel orange peels as natural sources of antioxidant in biscuits*. In *Alex. J. Fd. Sci. & Technol. Special Volume Conference* (Vol. 75).

Références bibliographiques

Mahmoud, A. M., Hernandez Bautista, R. J., Sandhu, M. A., & Hussein, O. E. (2019). Beneficial effects of citrus flavonoids on cardiovascular and metabolic health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.

Mahmoud, M. H., Abou-Arab, A. A., & Abu-Salem, F. M. (2017). Preparation of orange peel biscuits enrich with phenolic compounds as natural antioXidants. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 8(4), 798–807.

Marín, F. R., Soler-Rivas, C., Benavente-García, O., Castillo, J., & Pérez-Alvarez, J. A. (2007). By-products from different citrus processes as a source of customized functional fibres. *Food chemistry*, 100(2), 736-741.

Masmoudi, M., Besbes, S., Chaabouni, S., Robert, C., Paquot, M., Blecker, C., & Attia, H. (2008). Optimization of pectin extraction from lemon by-product with 752 acidified date juice using response surface methodology. *Carbohydrate Polymers*. 74 ,185-192.

Miwa, Y., Mitsuzumi, H., Sunayama, T., Yamada, M., Okada, K., Kubota, M., Kibata, M. & al (2005). Glucosyl hesperidin lowers serum triglyceride level in hypertriglyceridemic subjects through the improvement of very low-density lipoprotein metabolic abnormality. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 51(6), 460-470.

Mohammed, S. M., Abd-Almonuim, A. E., Majeed, A., & Khlaf, H. (2021). The Anti Diabetic and Anti-Hyperlipidemia effect of Citrus maxima Fruit Peel extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14(10), 5355-5358.

Moraes Barros, H. R., de Castro Ferreira, T. A. P., & Genovese, M. I. (2012). Antioxidant capacity and mineral content of pulp and peel from commercial cultivars of citrus from Brazil. *Food chemistry*, 134(4), 1892-1898.

Muller.M.F., Secondé.J.C., Julius .F.H., Giacon.C., Tardif.A., & Claude.B. (EDS) (2020). Les minéraux et leurs bienfaits : Minéraux & Oligo-éléments.

N

Nassar, A. G., Abd El-Hamied, A. A., & El-Naggar, E. A (2008). Effect of citrus by-products flour incorporation on chemical, rheological and organolepic characteristics of biscuits. *World Journal of Agricultural Science*, 4(5), 612–616.

Références bibliographiques

N'damitso, M., Jacob, O., Idris, S., and Jimoh, T. (2012). Prospects in the use of ficus polita as a local ruminant feed.

Nery, M., Ferreira, P. S., Gonçalves, D. R., Spolidorio, L. C., Manthey, J. A., & Cesar, T. B. (2021). Physiological effects of tangeretin and heptamethoxyflavone on obese C57BL/6J mice fed a high-fat diet and analyses of the metabolites originating from these two polymethoxylated flavones. *Food Science & Nutrition*, 9(4), 1997-2009.

O

Oboh, G., & Ademosun, A.O (2012). Characterization of the antioxidant properties of phenolic extracts from some citrus peels. *J Food Sci Technol* 49 ,729–736.

Oboh, G. Ademosun, A.O. (2012). Characterization of the antioxidant properties of phenolic extracts from some citrus peels. *J Food Sci Technol* 49,729–736.

Oikeh, E., Oriakhi, K., Omoregie, E. (2013). Proximate analysis and phytochemical screening of citrus sinensis fruit wastes. *Biosci.*, 1 ,164–170.

Ouis, N. (2015). Etude chimique et biologique des huiles essentielles de coriandre, des fenouils et de persil. Diss. Thèse de doctorat, Université Ahmed Ben Bella-Oran, Alger.

P

Pallavi, M., Ramesh, C. K., Siddesha, J. M., Krishna, V., Kavitha, G. C., Nethravathi, A. M., KM, A. K. & al (2021). Anti-hyperlipidemic effects of citrus fruit peel extracts against high fat diet-induced hyperlipidemia in rats. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 12(3), 2226-2232.

Panwar, D., Saini, A., Panesar, P. S., & Chopra, H. K. (2021). Unraveling the scientific perspectives of citrus by-products utilization: Progress towards circular economy. *Trends in Food Science & Technology*, 111, 549-562.

Paradis, J. M., Fried, J., Nazif, T., Kirtane, A., Harjai, K., Khalique, O., Kodali, S. & al (2014). Aortic stenosis and coronary artery disease: what do we know? What don't we know? A comprehensive review of the literature with proposed treatment algorithms. *European heart journal*, 35(31), 2069-2082.

Références bibliographiques

Park, H. J., Jung, U. J., Cho, S. J., Jung, H. K., Shim, S., & Choi, M. S. (2013). Citrus unshiu peel extract ameliorates hyperglycemia and hepatic steatosis by altering inflammation and hepatic glucose-and lipid-regulating enzymes in db/db mice. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24(2), 419-427.

Park, J., Kim, H. L., Jung, Y., Ahn, K. S., Kwak, H. J., & Um, J. Y. (2019). Bitter orange (*Citrus aurantium* Linné) improves obesity by regulating adipogenesis and thermogenesis through AMPK activation. *Nutrients*, 11(9), 1988.

Penicaud, L. (2022). Relations tissu adipeux- cerveau: caractéristiques précoces. Edition, European Childhood Obesity Group All Rights Reserved.

Pirillo, A., Casula, M., Olmastroni, E., Norata, G. D., & Catapano, A. L. (2021). Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology*, 18(10), 689-700.

Pohl, H. R., Wheeler, J. S., & Murray, H. E. (2013). Sodium and potassium in health and disease. *Interrelations between essential metal ions and human diseases*, 29-47.

Praloran, J.C. (1971). Les agrumes, Edition Maisonneuve G.P., Larousse, Paris.

R

Rai, D., Adelman, A. S., Zhuang, W., Rai, G. P., Boettcher, J., & Lönnardal, B. (2014). Longitudinal changes in lactoferrin concentrations in human milk: a global systematic review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 54(12), 1539-1547.

Ramful, D., Bahorun, T., Bourdon, E., Tarnus, E., & Aruoma, O. I. (2010). Bioactive phenolics and antioxidant propensity of flavedo extracts of Mauritian citrus fruits: Potential prophylactic ingredients for functional foods application. *Toxicology*, 278(1), 75-87.

Rani, V., Sangwan, V., Rani, V., & Malik, P. (2020). Orange peel powder: A potent source of fiber and antioxidants for functional biscuits. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 9(09), 1319–1325.

Rawat, D. (2021). Fortification of orange peel powder in vermicelli: A review. *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research*, 8, 449–456.

Rawson, N.E., Ho, C & Li, S. (2014). Efficacious anti-cancer property of flavonoids from citrus peels. *Food Sci Human Wellness* 3,104–109.

Références bibliographiques

Rotelli, A. E., Guardia, T., Juárez, A. O., De la Rocha, N. E., & Pelzer, L. E. (2003). Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological research*, 48(6), 601-606.

S

Samsudin, R. R., Kunsah, B., & Widyastuti, R. (2017). The effect of pacitan's sweet orange's (*Citrus sinensis* (L) Osbeck) peel powder on the lipid profile of male dyslipidemia rats *rattus novergicus*.

Selmi, S., Rtibi, K., Grami, D., Sebai, H., & Marzouki, L. (2017). Protective effects of orange (*Citrus sinensis* L.) peel aqueous extract and hesperidin on oxidative stress and peptic ulcer induced by alcohol in rat. *Lipids in health and disease*, 16 (1), 1-12.

Shirisha, G., Mandava, K., Batchu, U. R., Thammana, K. R., & Turpu, V. L. (2019). Antitumor and antioxidant effects of flavonoid fraction of *Citrus sinensis* peel extract. *Pharmacognosy Journal*, 11(1).

Siddiqui, S. A., Pahmeyer, M. J., Assadpour, E., & Jafari, S. M. (2022). Extraction and purification of d-limonene from orange peel wastes: Recent advances. *Industrial Crops and Products*, 177, 114484.

Singh, B., Singh, J. P., Kaur, A., & Singh, N. (2020). Phenolic composition, antioxidant potential and health benefits of citrus peel. *Food Research International*, 132, 109114.

Smeriglio, A., Cornara, L., Denaro, M., Barreca, D., Burlando, B., Xiao, J., & Trombetta, D. (2019). Antioxidant and cytoprotective activities of an ancient Mediterranean citrus (*Citrus lumia* Risso) albedo extract: Microscopic observations and polyphenol characterization. *Food chemistry*, 279, 347-355.

Spigel-Roy, P. & Goldschmidt, E.E (1996). *Biology of Citrus*. 1ère édition; Edition Cambridge university press. p 239

Stone, M. S., Martyn, L., & Weaver, C. M. (2016). Potassium intake, bioavailability, hypertension, and glucose control. *Nutrients*, 8(7), 444.

Références bibliographiques

Suri, S., Singh, A., & Nema, P. K. (2022). Current applications of citrus fruit processing waste : A scientific outlook. *Applied Food Research*, 100050.

Suryawanshi, J. A. S. (2011). An overview of citrus aurantium used in treatment of various diseases. *African Journal of Plant Science*, 5(7), 390-395.

T

Tinh, N. T. T., Sitolo, G. C., Yamamoto, Y., & Suzuki, T. (2021). Citrus Limon peel powder reduces intestinal barrier defects and inflammation in a colitic murine experimental model. *Foods*, 10(2), 240.

Torquato, L. D., Pachiega, R., Crespi, M. S., Nespeca, M. G., de Oliveira, J. E., & Maintinguer, S. I. (2017). Potential of biohydrogen production from effluents of citrus processing industry using anaerobic bacteria from sewage sludge. *Waste management*, 59, 181-193.

Tripoli, E., Guardia, M.L., Giammanco, S., Majo D.D., & Giammanco, M. (2007). Citrus flavonoids: molecular structure, biological activity and nutritional properties: a review. *Food Chem.* 104(2) 466–479.

Turner, T., & Burri, B. J. (2013). Potential nutritional benefits of current citrus consumption. *Agriculture*, 3(1), 170-187.

U

USDA (United States Department of Agriculture). (2014). *Citrus: World Markets and Trade*

W

Wang, J., Bian, Y., Cheng, Y., Sun, R., & Li, G. (2020). Effect of lemon peel flavonoids on UVB-induced skin damage in mice. *RSC advances*, 10(52), 31470-31478.

Wang, Y.C., Chuang, Y.C., Hsu, H., Mihoubi, D., Kechaou, N & Boudhrioua Mihoubi, N. (2011). Effect of infrared drying on drying kinetics, color, total phenols and water and oil

Références bibliographiques

holding capacities of orange (*Citrus Sinensis*) peel and leaves. *Journal of Food Engineering*, 7(5)1-25.

Wastowski, A.D., Gonsiorkiewicz.R.J.P., Maurício, R.C., Genesio, M.D.R., da Silva, P .R.B. and Silvia, C. (2013). Determination of the inorganic constituents of commercial teas and their infusions by the technique of energy dispersive X-ray fluorescence spectrometry. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(5), 179-185.

Webber, H.J., Reuther, W. & Batchelor, L.D. (1967). The citrus Industry, Edition. University of California Press. Volume 1: History, world distribution, botany and varieties.

Wiggins, B. S., Dixon, D., Bellone, J., Gasbarro, N., Marrs, J. C., & Tran, R. (2020). Key articles and guidelines in the management of dyslipidemia: 2019 update. *Journal of pharmacy practice*, 33(6), 882-894.

Wunpathe, C., Potue, P., Manesai, P., Bunbupha, S., Prachaney, P., Kukongviriyapan, U., Pakdeechote, P. & al (2018). Hesperidin suppresses renin-angiotensin system mediated NOX2 over-expression and sympathoexcitation in 2K-1C hypertensive rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, 46(04), 751-767.

X

Xu, G. H., Chen, J. C., Liu, D. H., Zhang, Y. H., Jiang, P., & Ye, X. Q. (2008). Minerals, phenolic compounds, and antioxidant capacity of citrus peel extract by hot water. *Journal of food science*, 73(1), C11-C18.

Z

Zema, D. A., Calabrò, P. S., Folino, A., Tamburino, V. I. N. C. E. N. Z. O., Zappia, G., & Zimbone, S. M. (2018). Valorisation of citrus processing waste : A review. *Waste management*, 80, 252-273.

Zhao, X., Wang, D., & Qin, L. (2021). Lipid profile and prognosis in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC cardiovascular disorders*, 21(1), 1-15.

Références bibliographiques

Zhou, L., Gu, W., Kui, F., Gao, F., Niu, Y., Li, W., Du, G. & al (2021). The mechanism and candidate compounds of aged citrus peel (chenpi) preventing chronic obstructive pulmonary disease and its progression to lung cancer. *Food & Nutrition Research*, 65.

قشور الحمضيات هي منتجات ثانوية لصناعة الأغذية التحويلية. حتى ذلك الحين اعتُبرت نفايات مكلفة و ملوثة في نفس الوقت، فهي تمثل مصدرا هاما للمركبات النشطة البيولوجيا (فيتامينات، معادن، ألياف غذائية، أحماض دهنية، بوليفينولات...). تقدم هذه المخطوطة عرضا موجزا للتركيب الكيميائي النباتي القشور أنواع مختلفة من الحمضيات (ليمون، برتقال، ليمون هندي... الخ). بعد دراسة العديد من الأعمال التجريبية على الأجسام الحية، اتضح أن العديد من المكونات النشطة بيولوجيا لقشور الحمضيات حيث تميزت بتأثيرات فسيولوجية مفيدة (وقائية أو حتى علاجية)؛ بما في ذلك تخفيض نسبة السكر في الدم، تخفيض نسبة الكوليسترول، مضادات الالتهابات، مضادات للأكسدة، مضادات للسرطان، مضادات لارتفاع ضغط الدم ومضادات للسمنة كما تمتاز بتأثيرات على نسبة المعادن في الجسم. تنبئ هذه النتائج بمستقبل مشرق في العديد من مجالات إعادة استخدام قشور الحمضيات و في العديد من القطاعات الاقتصادية (صناعات الأغذية والزراعة، الأدوية، الأعلاف الحيوانية...). يصبح هذا المنتج المشترك بعد ذلك مادة خام ذو قيمة غذائية وطاقوية عالية. يمكن لهذه الإستراتيجية أن تساهم بشكل إيجابي في إقتصاد أخضر وسيلار.

الكلمات المفتاحية: قشور الحمضيات، التركيب الكيميائي النباتي، التأثيرات الفسيولوجية، الدراسات في الجسم الحي، مجالات إعادة الاستخدام، الاستخلاص والتنقية.

Résumé :

Les écorces d'agrumes sont des sous-produits de l'industrie agroalimentaire de transformation des agrumes. Jusque-là considérés comme un déchet couteux et polluant, il représente une source importante des composés biologiquement actifs (vitamines, minéraux, fibres alimentaires, acides gras, polyphénols...). Ce manuscrit présente une brève revue sur la composition phytochimique des écorces de différentes variétés d'agrumes (citron, lime, orange, pamplemousse...). Après l'étude de plusieurs travaux expérimentaux sur des animaux, il s'avère que les nombreux composants bioactifs des écorces d'agrumes révèlent des effets physiologiquement bénéfiques (préventifs voir curatifs) non négligeables ; notamment hypoglycémiant, hypolipémiant, anti-inflammatoire, antioxydants, anti-cancéreux, anti-hypertenseur, anti-obésité ainsi que des effets bénéfiques sur le statut minéral. Ces résultats promettent un bel avenir dans plusieurs domaines d'utilisations des écorces d'agrumes, et ce dans plusieurs secteurs économiques (industries agro-alimentaires, pharmaceutiques, alimentation pour animaux). Ce co-produit devient alors une matière première de haute valeur nutritionnelle et énergétique. Une telle stratégie peut participer positivement à une économie verte et circulaire.

Mot clés : Ecorces d'agrumes, composition phytochimique, effets physiologiques, études *in vivo*, domaines d'utilisations, extraction et purification.

Abstract :

Citrus peels are one of by-products used in food industry transformation. Until now considered as a costly and polluting waste, it represents an important source of biologically active compounds (vitamins, minerals, dietary fibers, fatty acids, polyphenols...). This manuscript presents a brief review on the phytochemical composition of the peels of different varieties of citrus fruits (lemon, lime, orange, grapefruit...). After the study of several experimental works on animals, it turns out that the numerous bioactive components of citrus peels reveal significant physiologically beneficial effects (preventive or even curative) ; in particular hypoglycemic, hypolipidemic, anti-inflammatory, antioxidant, anti-cancer, anti-hypertensive, anti-obesity as well as beneficial effects on mineral status. These results promise with a bright future in several areas of use of citrus peels, and this in several economic sectors (food industry, pharmaceutical, animal feed). This co-product becomes a raw material of high nutritional and energy value. Such a strategy can positively contribute to a green and circular economy.

Keywords: Citrus peel, phytochemical composition, physiological effects, *in vivo* studies, areas of reuse, extraction and purification.