



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



**UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID - TLEMEN**

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

**Département d'Agronomie**

*Laboratoire de physiologie physiopathologie et de biochimie de la nutrition*  
**(PPABIONUT)**

*Mémoire de fin d'études présenté par :*

**Boukhari Maghnia – Bezzaouya Mounira**

*En vue de l'obtention du diplôme de Master Sciences alimentaires*

*Option : Biologie de la nutrition*

*Cadre : arrêté ministériel 1275 (PME)*

*Thème :*

***Combalip: Complément alimentaire naturel  
destiné à lutter contre la stéatose hépatique***

Soutenu le 25 juin 2024, devant le jury composé de :

<b>President</b>	<b>CHAOUICHE Tarik</b>	MCA, Université de Tlemcen
<b>Examineur</b>	<b>BERROUKECHE Farid</b>	MCA, Université de Béchar
<b>Centre I2E</b>	<b>BERBAR Wafaa</b>	Professeur, Université de Tlemcen
<b>Représentant Socio-économique</b>	<b>BENAMAR Amen-Allah</b>	Biothera - Groupe Biocare
<b>Encadrante 1</b>	<b>MALTI Nassima Amel</b>	MCA, Université de Tlemcen
<b>Encadrante 2</b>	<b>DJELTI Farah</b>	MCB, Université de Tlemcen

**Année universitaire : 2023/2024**

# RÉSUMÉ

Summary :

Orange peel (OP) represents a significant source of nutrients such as proteins, carbohydrates, fibers, lipids, vitamins, polyphenols, and minerals. It constitutes an important natural source of functional components. The aim of our study is to evaluate the impact of an OP-supplemented diet on hepatic steatosis associated with obesity in obese male rats to assess the therapeutic potential of this residual material. The results highlight a significant decrease in weight, glycemia, albuminemia, serum lipid levels (total cholesterol and triglycerides), and hepatic enzyme concentrations (aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase) in obese rats subjected to an OP-supplemented diet compared to obese rats. This study demonstrates the multiple biological effects of this byproduct on metabolic alterations associated with hepatic steatosis linked to obesity. These observations offer a promising avenue for the development of treatment and prevention strategies for this pathology by developing a dietary supplement based on orange peels.

**Keywords :** Orange peel, hepatic steatosis, obesity, supplemented diet, biological effects, treatment strategies.

## Résumé :

L'écorce d'orange (EO) représente une source importante d'éléments nutritifs tels que les protéines, les glucides, les fibres, les lipides, les vitamines, les polyphénols et les minéraux. Il représente une source naturelle importante de composants fonctionnels. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact d'un régime supplémenté en EO sur la stéatose hépatique, associée à l'obésité chez des rats mâles obèses afin d'évaluer potentiel thérapeutique de cette matière résiduelle. Les résultats soulignent une diminution significative du poids, de la glycémie, de l'albuminémie, des taux de lipides (cholestérol total et triglycérides) sériques et lipoprotéique, des concentrations des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase) chez les rats obèses soumis à un régime supplémenté en écorces d'orange comparés aux rats obèses. Cette étude démontre les multiples effets biologiques de ce sous-produit sur les altérations métaboliques liées à la stéatose hépatique associée à l'obésité. Ces observations offrent une voie prometteuse pour le développement de stratégies de traitement et de prévention de cette pathologie par l'élaboration d'un complément alimentaire à base d'écorces d'orange.

**Mots clés :** Écorce d'orange, stéatose hépatique, obésité, régime supplémenté, effets biologiques, stratégies de traitement.

## ملخص:

قشر البرتقال يمثل مصدرًا هامًا للعناصر الغذائية مثل البروتينات والكربوهيدرات والألياف والدهون والفيتامينات والبوليفينولات والمعادن. ويشكل مصدرًا طبيعيًا هامًا للمكونات الوظيفية. هدف دراستنا هو تقييم تأثير نظام غذائي مكمل بقشر البرتقال على تشبع الكبد الدهني المرتبط بالسمنة لدى الجرذان الذكور السمينة لتقييم الفعالية العلاجية المحتملة لهذه المادة المتبقية. وتسلط النتائج الضوء على انخفاض ملحوظ في الوزن والسكر في الدم والألبومين ومستويات الدهون (الكوليسترول الكلي والتريغليسيريدهات) في الدم والليبوبروتين وتراكيز الإنزيمات الكبدية (أسبارتات أمينونيترانسفيرييز والأنين أمينونيترانسفيرييز) لدى الجرذان السمينة التي تمت إضافة قشور البرتقال إلى نظامها الغذائي مقارنة بالجرذان السمينة. تظهر هذه الدراسة تأثيرات بيولوجية متعددة لهذا المنتج الفرعي على التغيرات الأيضية المرتبطة بتصلب الكبد المرتبط بالسمنة. وتقدم هذه الملاحظات طريقًا واعدًا لتطوير استراتيجيات العلاج والوقاية من هذه الحالة عن طريق تطوير مكمل غذائي قائم على قشور البرتقال.

**كلمات مفتاحية:** قشر البرتقال، تصلب الكبد، السمنة، نظام غذائي مكمل، تأثيرات بيولوجية، استراتيجيات العلاج.

## **REMERCIEMENT**

En premier lieu, nous remercions Allah le tout puissant pour nous avoir donné le courage, la volonté, la force, la patience et la santé pour accomplir ce travail.

Nous tenons tout d'abord à exprimer nos remerciements les plus sincères ainsi que notre profonde gratitude à nos encadrantes, **Dr MALTI Nassima Amel** et **Dr DJELTI Farah**, Maîtres de conférences au département de Biologie de l'Université de Tlemcen, pour leur encadrement efficace, leur aide précieuse, leur soutien constant, leur disponibilité sans faille et leurs conseils avisés. Nous sommes reconnaissants de l'opportunité qu'elles nous ont offerte de travailler à leurs côtés. Leur engagement indéfectible dans ce projet nous a été d'une aide précieuse pour l'aboutissement de ce projet. Nous vous remercions chaleureusement d'avoir investi pleinement votre temps et vos compétences.

Nous remercierons et exprimons notre profonde gratitude envers tous les membres du jury : **Dr CHAOUCHE Tarik**, **Dr BERROUKECHE Farid**, **Pr ERBER Wafae** et **Mr BENAMAR Amen-Allah**, pour avoir généreusement consenti à examiner et évaluer notre mémoire de fin d'étude. Nous sommes honorées de la considération et l'attention qu'ils ont porté à notre travail.

Nous tenons également à exprimer nos remerciements envers l'ensemble des membres du Laboratoire de physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition (PPABIONUT) de l'Université de Tlemcen, sous la direction du **Pr MERZOUK Hafida** et à tous ceux qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à la réalisation de ce mémoire.

Nous remercions particulièrement **Mme TOUIL Amina**, doctorante au laboratoire PPABIONUT de l'Université de Tlemcen, pour son accompagnement, sa disponibilité et son aide précieuse.

Nous tenons à adresser chaleureusement nos remerciements à tous nos enseignants du département de Biologie pour leurs efforts, leurs compétences, leurs conseils et aussi les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réussite de nos études.

En fin, nous adressons nos plus sincères remerciements au **Dr ILLES Nabila** et toute son équipe du service d'anatomo-pathologie du Centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, pour leurs efforts pendant notre période de stage, ainsi que toute l'équipe de centre I2E pour leur accompagnement et leurs conseils pour atteindre nos objectifs de développer notre produit.

*Merci!* 



## **DÉDICACE :**

Je dédie ce travail

À la plus chère de ma vie et la joie de mon cœur, ma mère **Mimouna**, et le précieux cadeau de dieu, mon père **Benyouness**, qui m'ont toujours donné l'espoir et le bonheur de vivre. Je leur dois ma vie, ma réussite et tout mon respect pour leur patience, leur amour, leur soutien constants et leurs encouragements sans faille tout au long de ces années d'études.

À celui qui est mon secret de bonheur, l'âme chère qui illumine mon chemin, mon fidèle compagnon, mon frère **Fakhraddine**.

À ma professeure, **Mme Malti Nassima Amel**, qui est ma source constante d'espoir et d'inspiration, je lui adresse ma profonde gratitude.

À mes meilleurs amis **Addou Nadia, Ramdaoui Imen, Mokhtar Khadidja et Bezzaouya Mounira** avec qui j'ai partagé de bons moments et de beaux souvenirs.

À la personne qui m'a aidé et m'a soutenu de toutes ses connaissances pour mener à bien cette réussite **Sassi Ahmed**.

À toutes ma famille paternelle et maternelle.

À toute ma promotion 2023/2024 de Master 2 Spécialité Biologie de la nutrition.

À toute l'équipe pédagogique du département de biologie.

***Maghnia***



## **DÉDICACE :**

À la joie de mon cœur et raison de vivre mes chers parents.

À mon secret de bonheur et mon âme chère mon compagnon de chemin mon frère **Oussama**.

À la source de soutien et de joie ma sœur **Latifa** et sa petite famille.

À ma meilleure amie, avec qui j'ai partagé de bons moments et de beaux souvenirs et sourires

**Maghnia**.

À ma professeur **Mme MALTI Nassima Amel**, ma source d'espoir et d'inspiration.

À ma famille et à mes ami(e)s.

À tous ceux qui ont été à mes côtés durant ce parcours.

À toute l'équipe pédagogique du département de Biologie.

***Mounira***

## Liste des abréviations

**ABTS** : 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid).

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**AGCC** : Acides gras à chaîne courte.

**ALT** : Alanine aminotransférase.

**AST** : Aspartate aminotransférase.

**CHC** : carcinome hépatocellulaire.

**COX-2** : Acronyme de Cyclooxygenase-2.

**CT** : Cholestérol total.

**DPPH** : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl.

**DT2** : Diabète de type 2.

**EO** : Ecorce d'orange.

**ERO** : Espèces réactives d'oxygène.

**FA** : Fibres alimentaires.

**FAI** : Fibres alimentaires insolubles.

**FAS** : Fibres alimentaire solubles.

**FRAP** : Ferric Reducing Antioxidant Power (pouvoir antioxydant réducteur ferrique).

**GLP-1** : Glucagon-Like Peptide 1 (Peptide 1 de type glucagon).

**HDL** : High-Density Lipoprotein (Lipoprotéine de haute densité).

**HMGB1** : High Mobility Group Box 1.

**HMGCoA** : Hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A.

**IC** : Half Maximal Inhibitory Concentration (Concentration Inhibitrice).

**ICAM-1** : Intercellular Adhesion Molecule 1 (molécule d'adhésion intercellulaire 1).

**IGF-1** : Insulin-like Growth Factor 1.

**IL-6** : interleukine 6.

**IMC** : Indice de masse corporelle.

**iNOS** : inducible Nitric Oxide Synthase (oxyde nitrique synthase inductible).

**LDH** : Lactate Déshydrogénase.

**LDL** : Low-Density Lipoprotein (Lipoprotéine de basse densité).

**M pro** : Protéine M.

**MAPK** : Mitogen-Activated Protein Kinase (Protéine kinase activée par les mitogènes).

**MCP-1** : Monocyte Chemoattractant Protein-1 (Protéine chimiokine-1 pour les monocytes).

**MDH** : Malate Déshydrogénase.

**NADH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

**NF-κB** : Facteur of transcription kappa-light-chain-enhancer of activated B cells.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**PCPE** : Produits chimiques perturbateurs endocriniens.

**PL Pro** : protéase papain-like.

**PMF** : polyméthoxyflavones.

**PMN** : Polymorphismes mononucléotidiques.

**PPARs** : Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes).

**PYY** : Peptide YY.

**Ser372** : Sérine 372.

**SHNA** : Stéatose hépatique non alcoolique.

**SO** : Stress oxydatif.

**SREBF1** : Sterol Regulatory Element Binding Transcription Factor 1 (Facteur de

Transcription de Liaison à l'Élément  
Régulateur Stérol 1).

**SREBP-1c** : Sterol Regulatory Element-  
Binding Protein 1c (Protéine de liaison à  
l'élément régulateur stérol 1c).

**TAB** : Tissus adipeux blancs.

**TAV** : tissu adipeux viscéral.

**TG** : Triglycérides.

**TLR4** : Toll-Like Receptor 4 (Récepteur Toll-  
like 4).

**TNF** : Tumor Necrosis Factor (facteur de  
nécrose tumorale).

**VLDL** : Very Low-Density Lipoprotein  
(Lipoprotéine de très basse densité).

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b>	Anatomie d'une orange	<b>5</b>
<b>Figure 2 :</b>	Composés bioactifs dans les déchets d'agrumes et leurs avantages pour la santé	<b>8</b>
<b>Figure 3 :</b>	Mécanisme moléculaire potentiel des fibres alimentaires sur la diminution des lipides	<b>9</b>
<b>Figure 4 :</b>	Effets positifs potentiel des fibres alimentaires typiques sur le processus hypolipidimiques	<b>10</b>
<b>Figure 5 :</b>	Classification de types d'obésité selon l'IMC	<b>13</b>
<b>Figure 6 :</b>	Facteurs de risque majeurs associés à l'adiposité	<b>17</b>
<b>Figure 7 :</b>	Différentes sources de ROS intracellulaires participent à la génération de ROS par adipocytes	<b>19</b>
<b>Figure 8 :</b>	Facteurs génétiques et environnementaux affectant la fonction des îlots et reliant l'obésité et le DT2	<b>21</b>
<b>Figure 9 :</b>	Structure hépatique et types de cellule	<b>24</b>
<b>Figure 10 :</b>	Voies régissant l'accumulation de lipides dans le foie	<b>31</b>
<b>Figure 11 :</b>	Niveaux d'enzymes hépatiques dans les foies ont une stéatose hépatique associée aux troubles métaboliques	<b>32</b>
<b>Figure 12 :</b>	Causes métaboliques de la stéatose hépatique non alcoolique	<b>33</b>
<b>Figure 13:</b>	Mécanismes et conséquences de la stéatose hépatique non alcoolique	<b>34</b>
<b>Figure 14 :</b>	Physiopathologie de la SHNA liée à l'obésité	<b>36</b>
<b>Figure 15 :</b>	Effet d'écorces écorces d'orange sur la stéatose hépatique non alcoolique	<b>38</b>
<b>Figure 16 :</b>	Mécanisme des polyphénols alimentaires dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique	<b>39</b>
<b>Figure 17 :</b>	Ecorces d'orange séchées avant et après broyage	<b>41</b>
<b>Figure 18 :</b>	Protocole expérimental	<b>42</b>
<b>Figure 19 :</b>	Courbe pondérale des animaux expérimentaux	<b>50</b>
<b>Figure 20 :</b>	Boîtes à moustache représentative de gain du poids des rats expérimentaux	<b>51</b>

<b>Figure 21 :</b>	Boîtes à moustache représentative de poids du foie des rats expérimentaux	<b>52</b>
<b>Figure 22 :</b>	Glycémie chez les rats expérimentaux	<b>53</b>
<b>Figure 23 :</b>	Teneurs plasmatiques et lipoprotéiques en cholestérol total chez les rats expérimentaux	<b>54</b>
<b>Figure 24 :</b>	Teneurs plasmatiques et lipoprotéiques en triglycérides chez les rats expérimentaux	<b>54</b>
<b>Figure 25 :</b>	Albuminémie chez les rats expérimentaux	<b>55</b>
<b>Figure 26 :</b>	Teneurs plasmatiques en aspartate aminotransférase chez les rats expérimentaux	<b>56</b>
<b>Figure 27 :</b>	Teneurs plasmatiques en alanine aminotransférase chez les rats expérimentaux	<b>57</b>
<b>Figure 28 :</b>	Observations microscopiques des coupes histologiques du foie des rats expérimentaux mâles	<b>58</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b>	Différence entre la partie flavédo et la partie albédo.	<b>4</b>
<b>Tableau 2 :</b>	Activité antioxydante (mg trolox·g <sup>-1</sup> DW) et écarts types relatifs (RSD) pour les écorces d'orange Navelina et Sanguina fraîches et séchées.	<b>12</b>
<b>Tableau 3 :</b>	Drogues associés à l'obésité.	<b>16</b>
<b>Tableau 4 :</b>	Rôle d'obésité dans différents types de cancers.	<b>22</b>
<b>Tableau 5 :</b>	Fonction de différentes cellules hépatiques.	<b>24</b>
<b>Tableau 6 :</b>	Systématique de l'orange douce ( <i>Citrus sinensis L.</i> ).	<b>40</b>
<b>Tableau 7 :</b>	Méthode de précipitation pour obtenir les fractions lipoprotéiques plasmatiques.	<b>43</b>
<b>Tableau 8 :</b>	Étapes d'étude histologique.	<b>46</b>

# Table des matières

Résumés

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

**Introduction** ..... 1

**Etat actuel du sujet** ..... 4

**Chapitre 1 : Généralités sur les écorces d'orange :**

1. Composition sur les écorces d'orange..... 4

2. Activités biologiques d'écorce d'orange..... 6

**Chapitre 2 : Effets des écorces d'orange sur l'obésité :**

1. Généralité sur l'obésité..... 13

2. Causes d'obésité..... 13

3. Physiopathologie d'obésité..... 17

4. Conséquences de l'obésité..... 19

**Chapitre 3 : Effet des écorces d'oranges sur la stéatose hépatique :**

1. Généralités sur le foie..... 23

2. Types de cellules hépatiques..... 23

3. Fonctions du foie..... 23

4. Fonction biliaire..... 26

5. Maladies du foie..... 27

6. Stéatose hépatique..... 27

7. Stéatose hépatique non-alcoolique (SHNA)..... 28

8. Physiopathologie de la SHNA liée à l'obésité..... 32

9. Effets des écorces d'orange sur la stéatose  
hépatique..... 36

**Matériel & Méthodes :**

1. Provenance géographique des oranges de l'étude.... 39

2. Préparation des écorces d'orange..... 39

3. Animaux expérimentaux.....	40
3.1. Préparation des lots expérimentaux.....	40
3.2. Sacrifice et prélèvement sanguin et des organes.....	40
4. Analyse des paramètres biochimiques.....	42
4.1. Dosage de la glycémie.....	42
4.2. Séparation des lipoprotéines.....	42
4.3. Dosage du cholestérol total.....	43
4.4. Dosage de triglycérides.....	43
4.5. Dosage d'albumine.....	43
4.6. Dosage de l'aspartate aminotransférase.....	44
4.7. Dosage de l'alanine aminotransférase.....	44
5. Etude histologique.....	45
6. Analyse statistique.....	46

### Résultats et interprétations :

1. Poids corporel, gain pondéral et poids du foie chez les rats expérimentaux.....	47
2. Paramètres biochimique plasmatique.....	49
2.1. Teneurs sanguines en glucose.....	49
2.2. Teneurs plasmatiques et lipoprotéiques en cholestérol total .....	50
2.3. Teneurs plasmatiques et lipoprotéiques en triglycérides.....	50
2.4. Teneurs sanguines en albumine.....	52
2.5. Teneurs sanguines en aspartate aminotransférase.....	52
2.6. Teneurs sanguines en alanine aminotransférase.....	53
2.7. Etude histologique du foie.....	54
<b>Discussion</b> .....	<b>56</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>61</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>62</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>74</b>

# **INTRODUCTION**

Les sous-produits de l'industrie agro-alimentaire incluant des écorces d'agrumes, attirent de plus en plus l'attention des scientifiques en raison de leur richesse en substances biologiques. Les sous-produits des agrumes tels que les graines, l'écorce, la pulpe, les pépins etc..., sont également une source de composés bioactifs : vitamines, glycosides, polyphénols, caroténoïdes, minéraux, fibres alimentaires, et aussi des huiles essentielles (**Mansour, 2018**). Ces composés confèrent à l'organisme différentes propriétés : antioxydante, antimicrobienne, anticancéreuse, anti-inflammatoire et antidiabétique, antiviellissement. Ces dernières peuvent être améliorées par l'utilisation de ces co-produits en tant que compléments alimentaires ou par le développement de produits nutraceutiques (**Zhu et al., 2020**).

Les agrumes appartient à l'immense famille des plantes aromatiques connue sous le nom des *Rutacées* (**Panwar et al., 2021**); elles représentent une source majeure des différents molécules bioactives et ont toujours été incorporées à l'alimentation quotidienne humaine (**Jeria et al., 2022**). Ces derniers sont devenus parmi les fruits les plus produits, consommés, et transformés au monde (**Satari et Karimi, 2018**).

La production mondiale d'agrumes a diminué de 143, 756 milliers de tonnes en 2019 à 135,9 millions de tonnes en 2021. La Chine produit 22 millions de tonnes d'agrumes par an, suivie du Brésil avec 21 millions de tonnes et des États-Unis avec environ 12 millions de tonnes. L'Égypte est le principal producteur d'Afrique (3 millions de Tonnes par an), suivi de l'Afrique du Sud (qui produit 2,2 millions de tonnes par an) et d'Algérie avec 1,5 million de tonnes par an (**FAO, 2021**).

En Algérie, 26 % de la superficie du pays est occupée par l'Ouest (16 453 ha). Dans la Wilaya de Tlemcen, il y a 3148 ha d'agrumes (oranges, mandarines, clémentines et citrons), dont 2844 ha sont actuellement en production (12025 quintaux). Selon la direction des services agricoles de Tlemcen, avec ses zones agricoles (Hennaya, Remchi, Bensekrane, Fehoul et Maghnia) produit les clémentines, les mandarines et les citrons, ainsi que les variétés Thomson navel et sanguines (**Direction des services agricoles de Tlemcen, 2022**).

La valorisation des sous-produits d'agrumes permet de diminuer l'influence environnementale et la pollution, tout en favorisant le passage vers une économie circulaire plus durable. Le concept de « bioraffinerie » qui permet la réutilisation ou le recyclage des sous-produits des agrumes est à l'origine de cette transition. Cette nouvelle méthode utilise des sous-produits pour extraire des molécules biologiquement actives pour créer des produits

commercialisables avec une valeur ajoutée, à l'aide de technologies durables (**Nayak et Bhushan, 2019**).

De nombreuses recherches scientifiques ont été menées dans divers domaines dans le but d'extraire, de quantifier et d'identifier de nouvelles molécules à partir de substances naturelles telles que les plantes médicinales et les sous-produits agroalimentaires, notamment l'écorce et les pépins d'orange. L'écorce d'orange est une source importante de fibres alimentaires, en particulier de fibres solubles, qui peuvent atténuer l'inflammation chronique intestinale et ainsi diminuer le risque de maladies chroniques associées à l'inflammation, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète et certains cancers (**Kadyan et al., 2023**), elles ont été associées à une diminution du taux de cholestérol (**Ma et al., 2020**), et aussi peuvent également contribuer à la prévention de l'obésité (**He et al., 2022**). Les taux croissants d'obésité et de diabète de type 2 dans le monde s'accompagnent d'une augmentation de la prévalence mondiale de la stéatose hépatique non alcoolique (**Chalasani et al., 2018**).

Les estimations mondiales récentes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) mettent en lumière la crise mondiale de l'obésité qui est devenue une préoccupation majeure pour la santé publique, touchant les individus de toutes tranches d'âge, cette dernière a presque triplé entre 1975 et 2016. En 2020, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids, dont plus de 650 millions étaient obèses, avec une prévalence plus élevée chez les femmes (15%) que chez les hommes (11%). Selon les prévisions de l'OMS, les taux d'obésité et de surpoids devraient encore augmenter d'ici à 2030 (**OMS, 2016**).

Le Pr Tebaibia a souligné les résultats d'une enquête menée en 2017 par le ministère de la Santé en collaboration avec l'OMS, qui a révélé que 23% des Algériens sont obèses. En 2022, le ministère de la Santé a officiellement classé l'obésité parmi les pathologies chroniques en raison de sa forte prévalence dans la société (**Algérie Presse Service, 2017**).

En raison de la montée de l'obésité, l'hyperlipidémie caractéristique de l'obésité est devenue la principale cause de maladies chroniques du foie à l'échelle mondiale (**Chen et Yeh, 2021**). Elle touche 20 à 30 % de la population générale et sa prévalence a doublé au cours des 20 dernières années (**Fujii et Kawada, 2012**). La stéatose hépatique non alcoolique est estimée à 91 % chez les personnes souffrant d'obésité morbide et à 43 à 60 % chez les diabétiques (**Jia et Rajani, 2018**).

L'obésité inclut un large éventail de maladies hépatiques chroniques, allant de la simple stéatose hépatique non alcoolique, caractérisée par l'accumulation des triglycérides dans les cellules du foie, qui entraîne une lipotoxicité, un dysfonctionnement mitochondrial et un stress oxydatif du réticulum endoplasmique (Cusi, 2009). De plus, cette pathologie est caractérisée par une inflammation et des lésions hépato-cellulaires avec ballonnements. La fibrose hépatique peut en résulter en raison de ces conditions (Friedman et al., 2018).

L'objectif de notre mémoire de fin d'étude est d'étudier l'impact d'un régime supplémenté en écorces d'orange sur la stéatose hépatique, associée à l'obésité chez des rats mâles expérimentaux obèses afin d'évaluer potentiel thérapeutique de cette matière résiduelle et ce par l'évaluation de l'effet de cette matière sur le poids, la glycémie, le profil lipidique et lipoprotéique, le bilan hépatique (dosage de l'albumine, AST et ALT) ainsi que sur les modifications histologiques.

**ETAT ACTUEL DU SUJET**

## Chapitre 1 : Généralités sur les écorces d'orange

### 1. Composition des écorces d'orange :

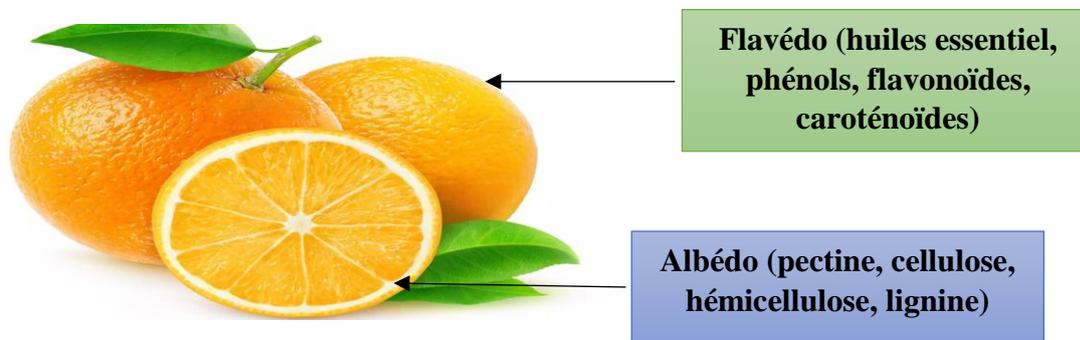
Les oranges représentent 75% des agrumes ; elles sont très appréciées pour leur saveur délicieuse, leur haute valeur nutritive et leur composition riche en molécules bioactives. La consommation et l'industrie de transformation de ce fruit génèrent d'immenses masses de sous-produits tels que les écorces (**Wang et al., 2007**).

L'écorce d'orange (EO) représente la partie non comestible du fruit. Elle est divisée en deux parties : le flavédo (épicarpe) et l'albédo (mésocarpe) (Tableau 1, Figure 1) (**Ramful et al., 2010**). Les EO sont une source importante d'éléments nutritifs tels que les protéines, les sucres, les lipides, les minéraux et l'eau, ainsi que des composants fonctionnels tels que les huiles essentielles, les fibres, les caroténoïdes, la vitamine C et les composés phénoliques (**Goulas et Manganaris, 2012**). Les fibres alimentaires (FA), composées de polysaccharides non digestibles, peuvent être classées en deux catégories principales en fonction de leur solubilité : les fibres alimentaires insolubles (FAI) et les fibres alimentaires solubles (FAS). Les FAI sont principalement composées de cellulose, d'hémicellulose, de lignine et de Chitosane, tandis que les FAS sont principalement composées de pectine, d'un peu d'hémicellulose et de polysaccharides non cellulosiques, tels que l'inuline, composées aussi de  $\beta$ -glucane, de Carraghénanes, d'agar, et de gomme (**Ye et al., 2022; Ying et Feijun, 2021**).

**Tableau 1 : Différence entre la partie flavédo et la partie albédo**

(**Ramful et al., 2010**).

Flavédo (épicarpe)	Albédo (mésocarpe)
La couche la plus extérieure	La couche intérieure
Colorée	Blanche et spongieuse
Représente 8 à 10 % du fruit	Constitue 12 à 30% du fruit
Contient des glandes à huiles essentielle, les pigments caroténoïdes, des vitamines, etc.	Riche en pectines.



**Figure 1 : Anatomie d'une orange (Suri et al, 2022).**

Les FA des agrumes se caractérisent par une microstructure unique et une teneur élevée en FAS (**Farag et al., 2020**). Des recherches antérieures ont démontré que le FAS, avec ses propriétés physico-chimiques supérieures et sa facilité de fermentation par le microbiote intestinal, offre un large éventail d'applications dans l'alimentation par rapport au FAI. Les fibres alimentaires présentent plusieurs mécanismes bénéfiques pour la santé, notamment une faible densité énergétique, un effet laxatif, une viscosité intestinale, une capacité de liaison aux sels biliaires, et une fermentation produisant des acides gras à chaîne courte (AGCC) (**Ying et Feijun, 2021**).

D'après **Wang et al. (2015)**, les fibres solubles extraites des EO révèlent une composition riche en sucres simples, avec le glucose émergeant comme le monosaccharide dominant dans cette structure fibreuse. Cependant, les analyses ont également mis en évidence la présence d'autres monosaccharides dans les huiles de poudre d'EO, notamment l'arabinose, le galactose, le fructose, le rhamnose, le mannose et la xylose.

Les acides gras dominants dans les huiles de poudre d'EO sont l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide palmitique et l'acide linoléique. Les EO renferment également d'autres acides tels que : l'acide stéarique, l'acide myristique, l'acide elaïdique, l'acide arachidonique, l'acide béhénique et l'acide arachidique (**Özcan et al., 2021**).

Par ailleurs, les EO sont également une source importante de composés phénoliques et les carotènes nutriments important pour une bonne santé (**Singh et al., 2020**). Les composés phénoliques d'EO comprennent principalement les acides phénoliques (acide caféique, acide p-coumarique, acide férulique et acide sinapique), les flavanones (la naringine et l'hespéridine), les flavones polyméthoxylées (la nobiletine et la tangeritine), les flavonols (la quercétine) et les anthocyanes (la péonidine) (Figure 2) (**Makni et al., 2018**).

Les caroténoïdes sont un groupe de pigments liposolubles jaune orangé, naturellement présents à l'extérieur du péricarpe des fruits. La bêta-citraurine contribue grandement à la coloration orange brillante de l'EO (**Milani et al., 2017**). Dans l'écorce d'orange, une diversité de composition en caroténoïdes est observée, telles que l'isomères du phytofluène, du  $\beta$ -carotène et du  $\beta$ -citraurine (**Xu et al., 2006**).

De plus, les EO sont riches en minéraux tels que le calcium, le magnésium, le potassium, le phosphore et le sodium, ainsi qu'en oligoéléments comme le zinc, le fer, le manganèse, le sélénium et le cuivre (**Hsouna et al., 2023**).

Cependant, l'utilisation des EO comporte un risque d'ingestion de substances nocives telles que les métaux lourds, avec des niveaux plus élevés de plomb dans le pomelo et le pamplemousse rouge, et des niveaux plus élevés de cadmium dans les pamplemousses rouges et verts (**Czech et al., 2021**).

## **2. Activités biologiques d'écorce d'orange :**

Des recherches pharmacologiques sur les EO douce et la chimie de ses principaux groupes de composés, à savoir les huiles essentielles, les flavonoïdes et d'autres catégories de composés, ont été montré que ces composés possèdent des propriétés pharmacologiques bénéfiques.

La fermentation des fibres alimentaires par la flore intestinale génère des AGCC qui régulent le pH intestinal et inhibent la croissance des bactéries pathogènes. Ces AGCC, en particulier le propionate, jouent un rôle clé dans la prévention de l'hyperlipidémie en réduisant l'expression des gènes de synthèse des acides gras dans le foie et en activant les récepteurs nucléaires PPARs. Ces molécules favorisent également l'oxydation des lipides, régulent l'appétit par la production d'hormones intestinales telles que GLP-1 et PYY, et inhibent directement la synthèse de cholestérol. La figure 3 montre que ces mécanismes complexes

suggèrent un rôle bénéfique des AGCC dans la modulation du métabolisme lipidique, offrant ainsi des perspectives prometteuses pour la prévention et le traitement de l'hyperlipidémie.

La figure 4 résume effets positifs potentiel des fibres alimentaires typiques sur le processus hypolipidimiques (**Ying et Feijun, 2021**).

L'hespéridine, un glycoside présent dans le *Citrus sinensis*, présente divers effets thérapeutiques, notamment antioxydants, anticancéreux et anti-inflammatoires. Dans une étude de toxicité subchronique et de toxicité orale aiguë menées chez des rats Sprague-Dawley, l'hespéridine d'écorces d'agrumes séchées a montré qu'à des doses élevées (1000 mg/kg), des altérations significatives sont observées, mais à des doses plus faibles (250 et 500 mg/kg), aucun effet indésirable notable n'a été constaté. L'hespéridine semble avoir un bon profil d'innocuité chez les rats selon les études animales (**Li et al., 2019**).

Les écorces d'orange douce sont riches en flavonoïdes hydroxylés et polyméthoxylés, leur conférant une forte activité antioxydante. Des composés spécifiques tels que le décanal, le linalol, le valencène et l'octanal extraits des écorces d'orange douce ont montré une forte inhibition des agents radicalaires DPPH (**Liu et al., 2012**). Les extraits méthanoliques et éthanoliques des EO douce ont également démontré des activités significatives dans la réduction des radicaux libres, ainsi que dans la capacité de réduire les ions ferriques (Fe<sup>3+</sup>). Aussi ces extraits ont montré des activités antioxydantes significatives, telles que déterminées par les tests ABTS et DPPH.

La fraction d'acétate d'éthyle révèle l'activité antioxydante la plus élevée en raison de la présence de flavonoïdes, de flavanones et d'esters d'acide phénolique (**Mehmood et al., 2015**).

Dans une étude récente, les propriétés antioxydantes des extraits d'écorce de *Navelina* et *Sanguina* ont été montrés leur capacité à neutraliser les radicaux libres générés lors des processus d'oxydation, mesurée à l'aide des tests DPPH•, FRAP et ABTS•+ (Tableau 2) (**Farahmandfar et al., 2020**).

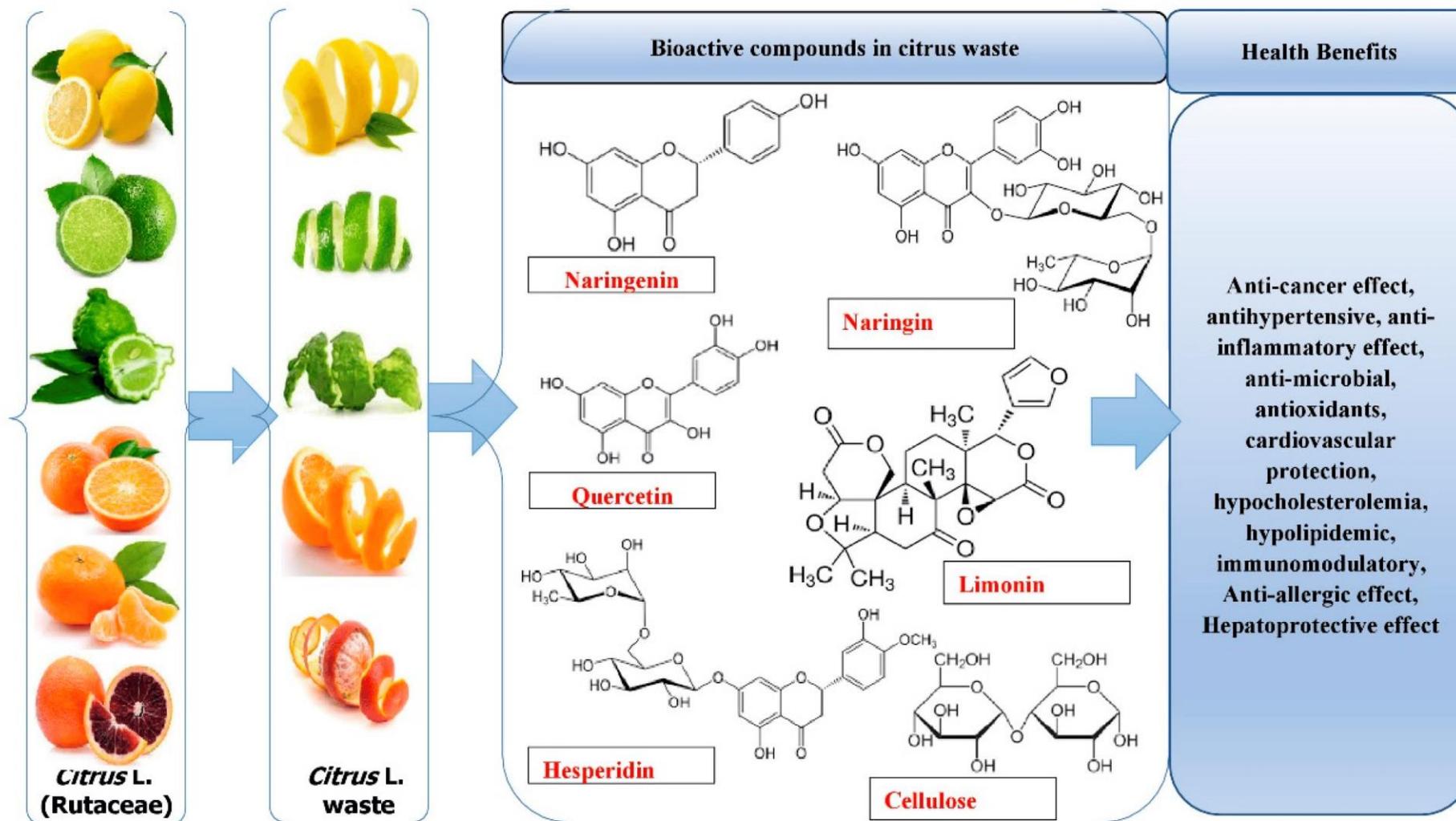


Figure 2 : Composés bioactifs dans les déchets d'agrumes et leurs avantages pour la santé (Makni et al., 2018).

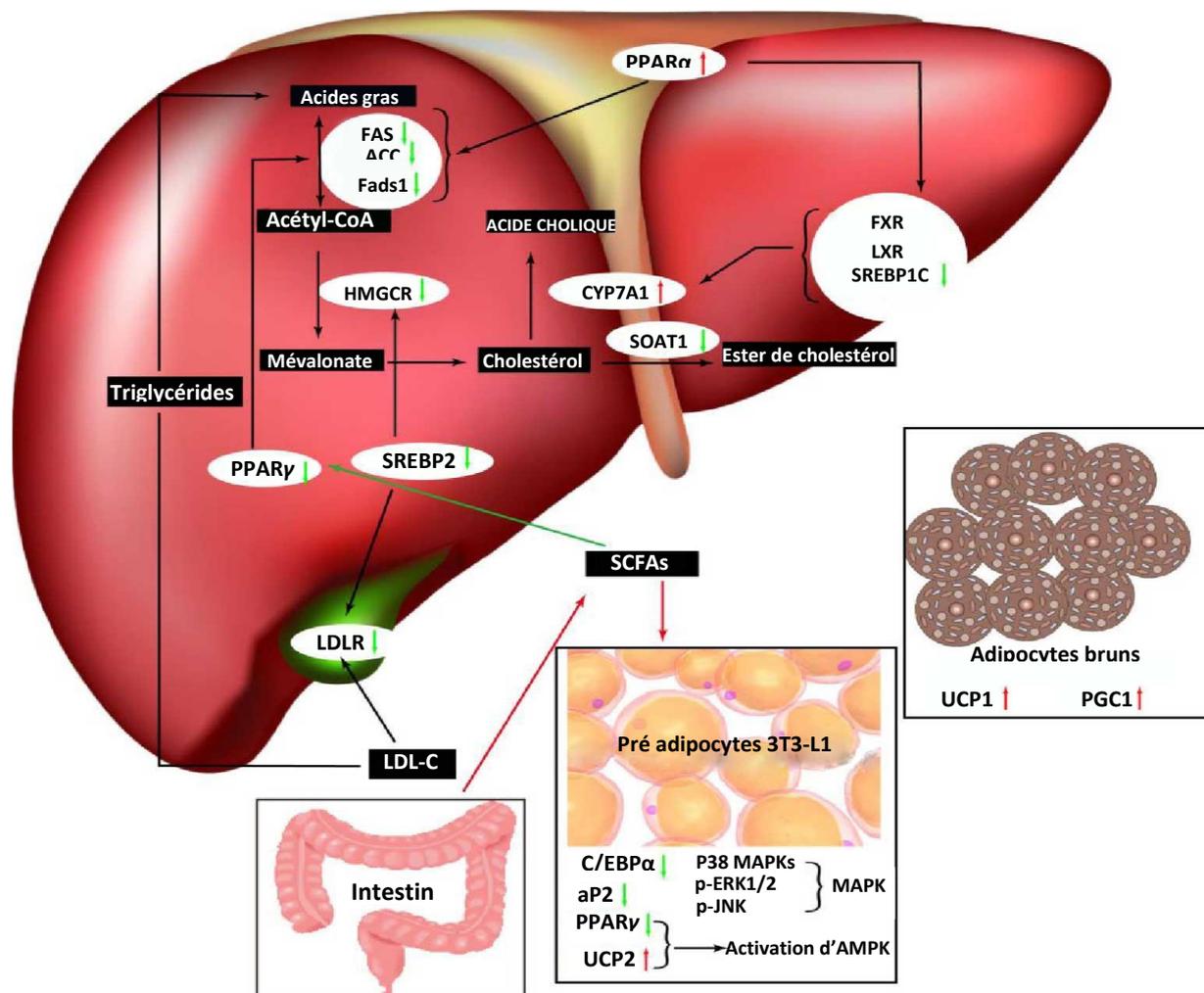
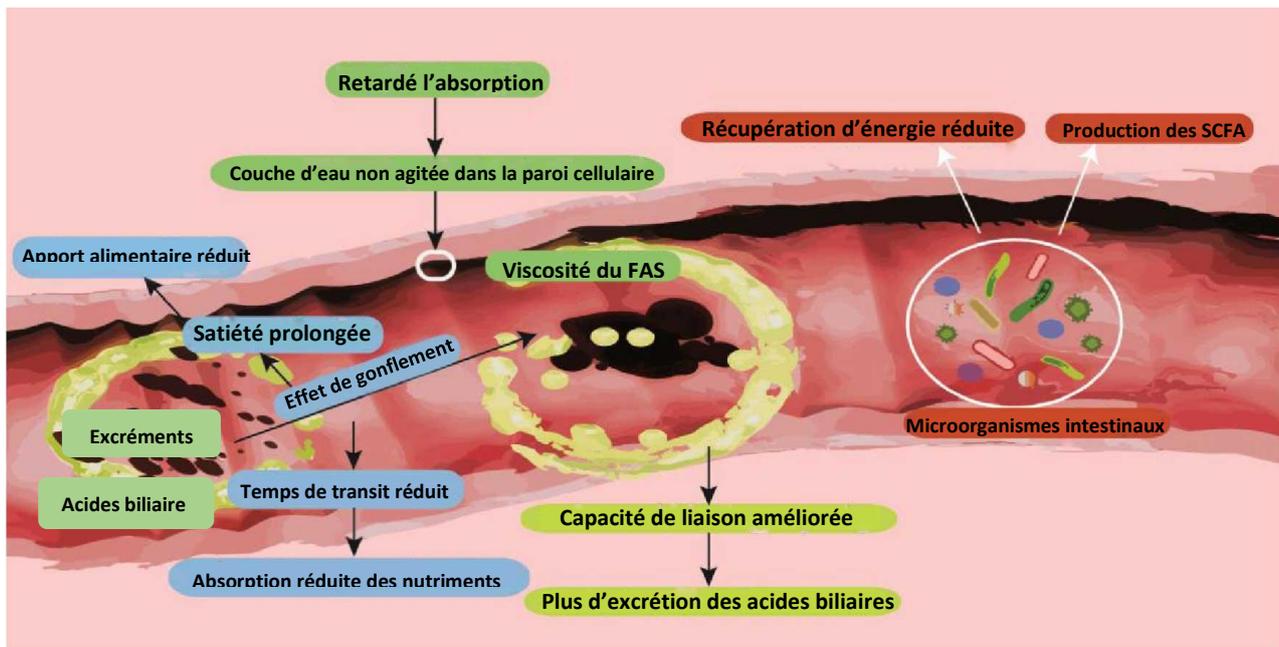


Figure 3 : Mécanisme moléculaire potentiel des fibres alimentaires sur la diminution des lipides (Ying et Feijun, 2021).

La régulation à la hausse et à la baisse sont indiquées respectivement par des flèches vers le haut (↑) et vers le bas (↓).

*C/ebpα* : protéine α de liaison ccaat/enhancer /*ap2* : adipocyte fatty acid-binding protein /*erk* : extracellular signal-related kinase /*jnk* : jun n-terminal kinase /*soat* : sterol o-acyltransferase /*fas* : fatty acid synthase ; *Ppars* : peroxisome proliferator-activated receptors /*fxr* : farnesol x receptor /*lxr* : liver x receptor ; *Ampk* : adenosine 5-monophosphate- (amp-) activated protein kinase /*hmg-coa* : 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a /*srebp* : sterol regulatory element-binding protein /*acc* : acetyl-coa carboxylase ; *Ldlr* : low-density lipoprotein receptor /*fos* : fructooligosaccharides /*ldl-c* : low-density lipoprotein cholesterol /*scfa* : short-chain fatty acids.



**Figure 4 : Effets positifs potentiel des fibres alimentaires typiques sur le processus hypolipidimiques (Ying et Feijun, 2021).**

L'huile d'EO douce présente des activités anti-inflammatoires prometteuses. Une étude menée par **Gossiau et al. (2014)** a révélé que les extraits d'écorce d'orange enrichis en polyméthoxyflavones (PMF) et en PMF hydroxylés (OH-PMF) ont régulé négativement l'expression de gènes inflammatoires tels que COX-2, TNF- $\alpha$ , ICAM-1, NF- $\kappa$ B, IL-1, IL-6 et IL-8. De plus, ces extraits ont démontré des effets anti-inflammatoires puissants dans un modèle d'œdème de la patte induit par le carraghénane chez la souris, avec une réduction significative de l'œdème comparable à celle de l'ibuprofène. Une autre étude menée par **Liu et al. (2022)** a montré que la naringine, présente en grande quantité dans l'écorce d'orange, pourrait inhiber l'expression de cytokines pro-inflammatoires (COX-2, iNOS, IL-1 $\beta$  et IL-6) et restreindre la production de cytokines en inhibant HMGB1.

L'huile d'écorce d'orange douce a montré une forte activité inhibitrice contre plusieurs microorganismes bactériens. Dans les tests d'activité antibactérienne, différents composés de l'huile, tels que le limonène, le sabinène, le  $\beta$  myrcène, le  $\beta$  pinène et l' $\alpha$  pinène, ont démontré une efficacité notable contre plusieurs souches bactériennes, y compris *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* et *Salmonella typhi* (**El-Beltagi et al., 2022**).

Des études de liaison moléculaire ont révélé que les flavonoïdes présents dans les agrumes, notamment l'héspéridine et l'héspéretine, peuvent se lier à l'enzyme de conversion de

l'angiotensine 2 (ACE 2), un récepteur clé du coronavirus. Ces flavonoïdes ont montré une faible énergie de liaison avec diverses régions du virus, y compris la protéine "Spike", la protéase "PL pro" et la protéase "M pro". Ces découvertes suggèrent que ces composés pourraient agir comme agents prophylactiques contre le SRAS-CoV-2 en bloquant plusieurs mécanismes d'infection virale et en aidant les cellules hôtes à résister aux attaques virales (**Agrawal et al., 2021**).

Une étude menée par **El-Beltagi et al. (2022)** a révélé que l'huile essentielle extraite de l'écorce d'orange présentait une bonne inhibition de la croissance de divers microorganismes fongiques, notamment *Penicillium citrinum* et *Aspergillus niger*. De plus, dans une étude précédente réalisée par **Liu et al. (2012)**, il a été constaté que certains composés présents dans l'écorce d'orange, tels que le décanal, le linalol, le valencène et l'octanal, présentaient une activité inhibitrice contre la croissance de *P. citrinum* et *A. niger*.

L'huile essentielle issue de l'écorce d'orange douce, notamment composée de décanal, de linalol, de valencène et d'octanal, présente une forte activité cytotoxique contre les cellules cancéreuses, avec une valeur IC<sub>50</sub> inférieure à 20 µg/mL contre les cellules HeLa des cellules épithéliales cervicales humaines issues du cancer du col de l'utérus (sont l'une des cellules souches cancéreuses (des types de cellules auto-renouvelables qui sont identifiés dans la plupart des types de cancers liquides et solides et ont contribué à l'apparition de la tumeur, à l'expansion, à la résistance, à la récurrence et à la métastase après le traitement (**Najafi et al., 2019**)). De plus, les polyméthoxyflavones isolées de l'écorce de *Citrus sinensis*, telles que la nobilétine et le 3,5,6,7,8,3',4'-heptaméthoxyflavone, ont démontré une capacité inhibitrice contre les cellules cancéreuses du poumon humain (H1299), avec une valeur IC<sub>50</sub> de 50 µM. En outre, la 5-hydroxy-3,7,8,3',4'-pentaméthoxyflavone et la 5-hydroxy-3,6,7,8,3',4'-hexaméthoxyflavone ont également montré une activité inhibitrice, avec une valeur IC<sub>50</sub> de 16,5 µM. Enfin, l'huile d'écorce d'orange, contenant un mélange de polyméthoxyflavones non hydroxylées et hydroxylées, induit l'apoptose des cellules cancéreuses du sein MCF7 avec des concentrations minimales efficaces (**Liu et al, 2012**).

**Tableau 2 : Activité antioxydante (mg trolox·g<sup>-1</sup> DW) et écarts types relatifs (RSD) pour les écorces d'orange Navelina et Sanguina fraîches et séchées (Farahmandfar et *al.*, 2020).**

	Ecorce de Navelina (Citrus sinensis L. Osbeck cv. « Navelina »)								Ecorce de Sanguine (Citrus x sinensis var. « Sanguina »)							
	Frais	RSD	Four 50°C	RSD	Four 70°C	RSD	FD	RSD	Frais	RSD	Four 50°C	RSD	Four 70°C	RSD	FD	RSD
<b>DPPH</b>	44,82	(11,94)	56,30	(2,54)	64,96	(4,43)	71,57	(0,84)	67,24	(11,94)	80,45	(0,95)	93,38	(1,53)	107,36	(0,84)
<b>FRAP</b>	26,89	(11,94)	33,78	(2,54)	42,92	(3,58)	49,49	(6,16)	38,73	(11,94)	48,64	(2,54)	63,36	(0,01)	71,26	(6,16)
<b>ABTS</b>	144,94	(2,44)	213,62	(2,65)	253,35	(1,95)	313,07	(0,43)	202,69	(0,61)	283,48	(0,97)	364,58	(5,54)	569,23	(0,43)

*FD* : freeze-dried / lyophilisé    *DW* : dry weight basis / base de poids sec    *RSD* : relative standard deviations / écarts types relatifs

## Chapitre 2 : Effets des écorces d'orange sur l'obésité

### 1. Généralités sur l'obésité :

L'obésité est une maladie chronique avec de multiples effets graves sur la santé humaine. Elle est liée à une augmentation du risque d'hyperinsulinémie, qui favorise le développement de maladies chroniques telles que le diabète de type 2 (DT2), de maladies cardiovasculaires et de mortalité prématurée (Spolidoro et al., 2013).

L'obésité est définie comme une accumulation de graisse excessive ou inhabituelle du tissu adipeux, et principalement le tissu adipeux blanc, qui est responsable de la synthèse, du stockage et de la libération des lipides. L'organisme stocke les lipides sous forme de triglycérides, qui sont une réserve énergétique importante (Styne et al., 2017). l'obésité est diagnostiquée notamment par la mesure de l'indice de masse corporelle (IMC), il est calculé en prenant le poids d'une personne, en kilogrammes, divisé par sa taille au carrés:  $IMC = \text{poids (en kg)}/\text{taille}^2 \text{ (en m}^2\text{)}$  (Weir et Jan, 2020). Lorsque l'IMC est égal ou supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>, on parle de surpoids et l'obésité est définie comme étant supérieure à 30 kg/m<sup>2</sup> (figure 5) (OMS, 1997).

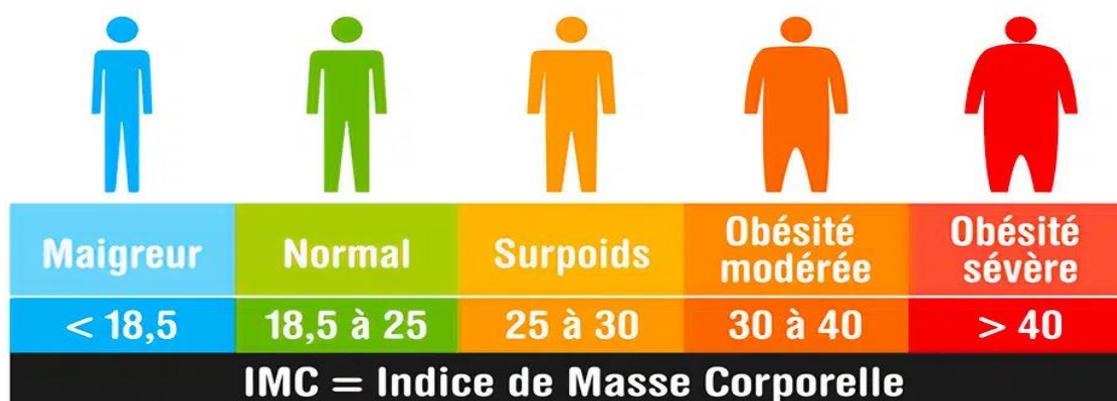


Figure 5 : Classification des types d'obésité selon l'IMC (OMS, 1997).

2. Causes d'obésité : Les causes de l'obésité sont multiples et interdépendantes. Ils peuvent être classés en facteurs non modifiables et facteurs modifiables.

Parmi les facteurs non modifiables on a le facteur génétique. Il y a eu plusieurs études au cours des 20 dernières années sur la génétique et l'obésité, qui ont découvert que des mutations génétiques, polymorphismes et modifications dans l'expression des gènes, ont un rôle

prédisposant un individu à l'obésité. Il existe trois types d'obésité génétique : monogénique, polygénique et syndromique (**Pulit et al., 2019**).

D'autre part, il existe différents facteurs modifiables tels que l'épigénétique, qui offre une explication plausible à l'augmentation de l'obésité sans nécessiter de changement radical dans le génome. Contrairement aux altérations génétiques, qui se produisent sur des échelles de temps trop longues pour être un facteur majeur dans la pandémie actuelle d'obésité, les modifications épigénétiques peuvent influencer l'expression des gènes sans altérer la séquence nucléotidique. Ces altérations régulatrices héréditaires de l'expression génétique, telles que le conditionnement épigénétique influencé par l'environnement et le microbiote intestinal, peuvent moduler l'expression des gènes dans les différents tissus, jouant ainsi un rôle dans la prévalence croissante de l'obésité au cours des dernières décennies (**Ludwig et Ebbeling, 2018**).

Le sommeil régule le métabolisme du glucose et la fonction neuroendocrinienne. Le mauvais sommeil réduit l'intolérance au glucose, la sensibilité à l'insuline et niveaux de leptine et augmente les niveaux de cortisol et de ghréline et donc de l'appétit. Une étude a révélé qu'une modification de la durée moyenne du sommeil augmente le risque d'obésité en modifiant les conséquences du développement de la masse grasse et des gènes associés à l'obésité (**Young et al., 2016**).

Selon **Cuevas et al. (2019)**, plusieurs facteurs de stress sont associés à un risque accru d'obésité. Le stress chronique peut interagir avec la prédisposition génétique pour influencer l'adiposité. Le stress augmente l'exposition chronique aux glucocorticoïdes, favorisant ainsi l'obésité abdominale et contribue à l'alimentation émotionnelle et compulsive.

Par ailleurs, la sédentarité et l'inactivité physique sont très répandues dans le monde et sont associées à un large éventail de maladies chroniques et de décès prématurés. L'intérêt pour le comportement sédentaire est justifié par une preuve croissante qui indique une relation entre ce mode de vie et l'augmentation de la prévalence de l'obésité (**Arocha Rodulfo, 2019**). Une étude sur 109 000 individus a montré que l'activité physique réduit le risque d'obésité, même chez ceux présentant un risque génétique élevé (**Ludwig et Ebbeling, 2018**).

En revanche, l'approche traditionnelle de l'obésité, basée sur l'équilibre énergétique, est remise en question par le modèle glucides-insuline, qui suggère que la composition des glucides dans l'alimentation influence l'insuline et la distribution des calories dans le corps. Des facteurs externes comme la disponibilité accrue d'aliments riches en calories contribue à l'épidémie

d'obésité, soulignant l'importance de l'environnement dans la prise de poids (**Campos et al., 2022**).

Concernant l'environnement intra-utérin et influences postnatales, l'obésité chez les mères est connue depuis longtemps comme le risque le plus important de l'obésité chez l'enfant. Une forte masse grasse maternelle suggère que l'environnement intra-utérin joue un rôle important dans le développement de l'obésité plus tard dans la vie. Par ailleurs, la prise de poids pendant la grossesse entraîne une résistance à l'insuline et un diabète gestationnel, qui se manifeste aussi par la macrosomie fœtale (**Tyrrell et al., 2017**). Quant à l'environnement postnatal, il joue un rôle crucial dans la prédisposition à l'obésité tout au long de la vie. Des facteurs modifiables telle que la durée du sommeil, la dépression, l'introduction d'aliments solides avant 4 mois et l'exposition à la télévision chez les nourrissons, la durée de l'allaitement et la vitesse de prise de poids chez le nourrisson ont été associés à un risque accru de développement de l'obésité à l'âge adulte (**Nevarez et al., 2010**).

D'autres facteurs peuvent également être responsables de l'installation de l'obésité. Certaines conditions médicales peuvent contribuer à la prise de poids à travers divers mécanismes. Par exemple, l'insulinome (une tumeur rare du pancréas), entraîne une sécrétion excessive d'insuline, provoquant une prise de poids et des symptômes d'hypoglycémie. De même, des déséquilibres hormonaux, comme ceux associés à l'hypothyroïdie ou au syndrome de Cushing, peuvent ralentir le métabolisme et favoriser la prise de poids. Le syndrome métabolique, caractérisé par plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'obésité abdominale et la résistance à l'insuline, est également associé à une prise de poids (**Masood et Moorthy, 2023**).

Certains médicaments thérapeutiques entraînent également une prise de poids importante chez certaines personnes. Le tableau 3 détaille les différentes physiopathologies à l'origine de la prise de poids (**Gammone et al., 2021**). De plus, les produits chimiques perturbateurs endocriniens (PCPE) sont des substances environnementales qui interfèrent avec l'action des hormones dans le corps humain. Ils ont des structures lipophiles qui leur permettent de perturber les fonctions hormonales normales. Certains PCPE perturbent les hormones stéroïdes et thyroïdiennes, tandis que d'autres perturbent le métabolisme et la fonction des adipocytes, qui sécrètent des hormones et agissent comme un organe endocrinien. Cette interférence avec la fonction adipocytaire peut conduire à l'obésité, d'où leur surnom d'obésogènes. Les fœtus et les nouveau-nés sont particulièrement sensibles à ces perturbateurs

endocriniens, l'exposition au diéthylstilbestérol pendant la période néonatale prédispose les souris à l'obésité à un âge ultérieur (Darbre, 2017).

**Tableau 3 : Drogues associés à l'obésité (Gammone et al., 2021).**

<b>Drogues causant obésité</b>		<b>Effets</b>
<b>Antidépresseurs</b>	Amitriptyline	Augmentation des niveaux de sérotonine, dopamine, norépinéphrine augmente l'appétit et peut-être interférer avec le métabolisme.
	Nortriptyline	
	Phénelzine	
	Citalopram	
<b>Antipsychotiques</b>	Lithium	Augmentation de l'appétit et envie accrue de sucré ou de gras.
	Clozapine	
	Quétiapine	
	Halopéridol	
<b>Antidiabétiques</b>	Thiazolidinediones	Augmentation de la masse grasse et de la rétention d'eau.
	Sulfonylurées	Augmentation de la libération d'insuline et de l'absorption du glucose; excès de glucose est converti en gras.
	Insuline	Peur d'une hypoglycémie provoquant augmentation de l'apport alimentaire.
<b>Agonistes <math>\alpha</math>2-adrénergiques</b>	Clonidine	Rétention d'eau.
<b>Agonistes <math>\beta</math>2-adrénergiques</b>	Aténolol	Diminution du métabolisme et altération de l'homéostasie énergétique.
<b>Stéroïdes</b>		Niveaux accrus de cortisol, augmentation de la glycémie et de l'insulinémie.

### 3. Physiopathologie d'obésité :

Malgré notre incapacité à contenir la prévalence élevée de l'obésité, il existe actuellement une meilleure compréhension de sa physiopathologie et de la façon dont l'excès d'adiposité entraîne le DT2, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires, la stéatose hépatique et d'autres changements physiopathologique liés à l'obésité. Des Facteurs de risque majeurs associés à l'adiposité sont détaillées dans la figure 6 (Kishore et al., 2018).

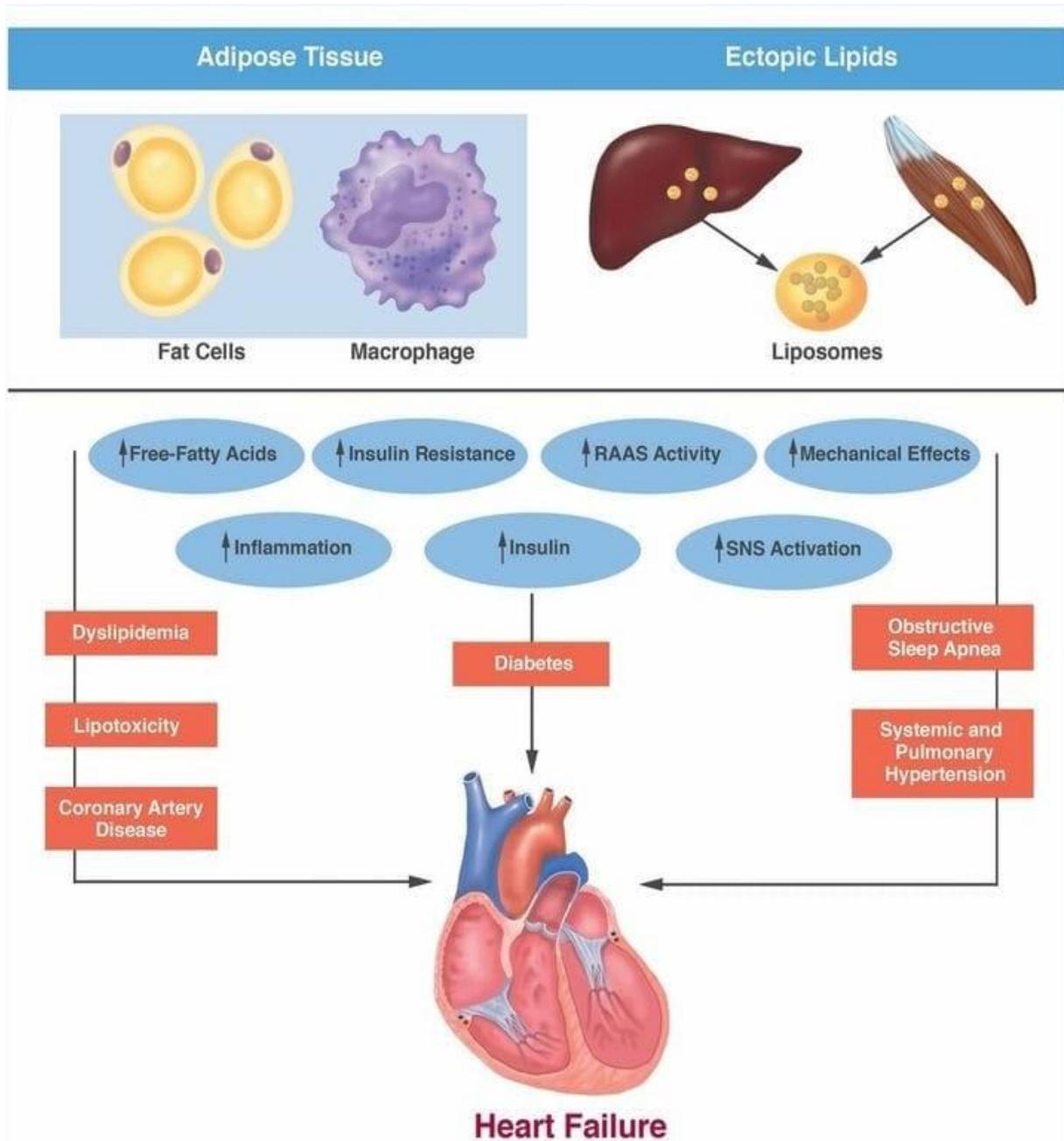
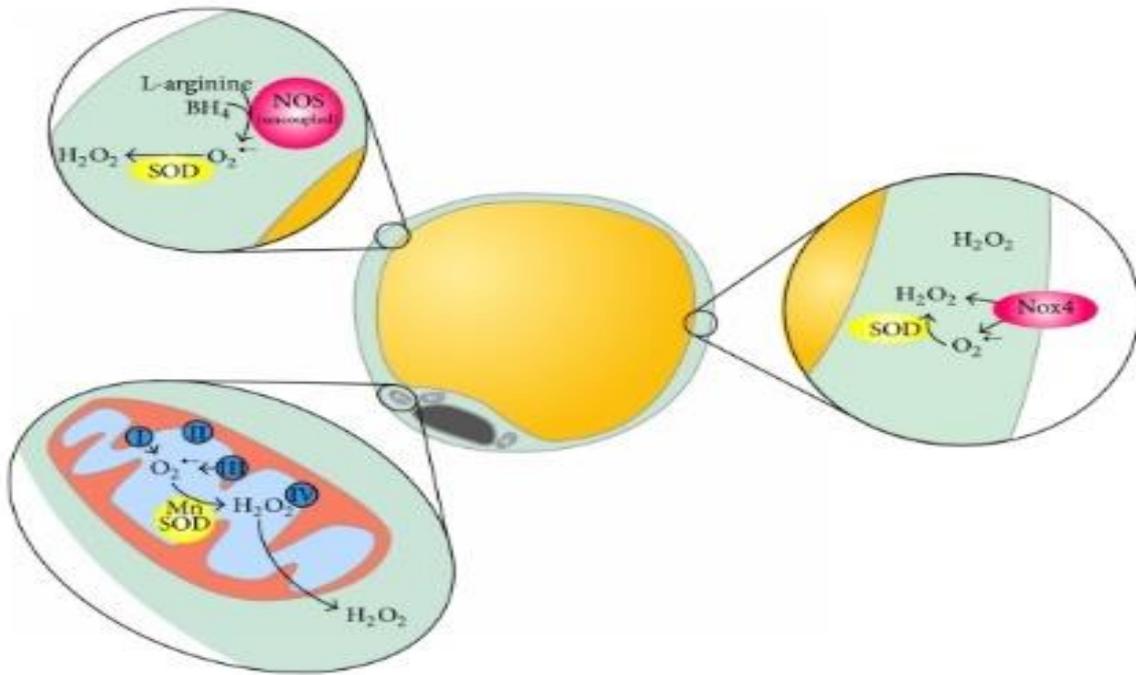


Figure 6 : Facteurs de risque majeurs associés à l'adiposité (Kishore et al., 2018).

- **Résistance à l'insuline et hyperinsulinémie :** Une diminution de la sensibilité à l'insuline peut être due à un défaut génétique ou être acquise, notamment en raison de l'obésité. Insulinorésistance et l'hyperinsulinémie qui en résultent déclenchent une série de changements métaboliques conduisant au diabète, à la dyslipidémie, à l'hypertension, à l'hypercoagulabilité et aux maladies cardiovasculaires. Au niveau cellulaire, l'insuline agit en se liant à son récepteur, activant des voies de signalisation intracellulaire qui favorisent l'absorption et le stockage du glucose. Cependant, chez les personnes obèses, cette signalisation est altérée, ce qui entraîne une réduction de l'activité de certaines protéines essentielles à cette cascade de signalisation, en particulier chez les personnes obèses atteintes de DT2 (**Ahmed et al., 2021**).

- **Leptine-mélanocortine et résistance à la leptine :** La plupart des recherches sur l'obésité génétique ont révélé que le circuit leptine-mélanocortine dans l'hypothalamus joue un rôle clé dans la régulation de l'appétit et que les gènes exprimés exclusivement dans les voies de ce circuit jouent un rôle central dans l'obésité. La leptine est une hormone régulatrice sécrétée par les cellules graisseuses, qui circule à des niveaux proportionnels à la masse de graisse. Dans l'obésité, un excès de leptine est sécrétée, ce qui conduit finalement à une résistance à la leptine (similaire à la résistance à l'insuline). Lorsque les cellules de l'hypothalamus deviennent résistantes à la leptine, le signal de satiété n'est pas reçu et la personne reste affamée. La régulation de l'appétit et du poids corporel implique un réseau complexe de signaux dans le système nerveux central, avec la leptine qui joue un rôle crucial dans la régulation du comportement alimentaire. Ces signaux, forment une boucle entre les mécanismes homéostatiques et hédoniques, compliquant ainsi le contrôle de l'appétit et de la masse corporelle (**Campos et al., 2022**).

- **Stress oxydatif :** Le stress oxydatif (SO) est une condition où il y a un déséquilibre entre la production de radicaux libres dans le corps et la capacité de celui-ci à les neutraliser. Dans l'obésité chronique, le SO est souvent observé, provenant notamment des tissus adipeux blancs qui produisent des espèces réactives d'oxygène (ERO). Ce déséquilibre peut altérer le fonctionnement de divers types cellulaires, y compris les cellules  $\beta$  du pancréas, les cellules endothéliales et les myocytes. Des réponses métaboliques différentes sont déclenchées en fonction des niveaux de radicaux libres, avec des effets bénéfiques à des niveaux physiologiques mais des effets nocifs à des niveaux excessifs ou inappropriés, ce qui peut avoir un impact sur tous les composants de la cellule, y compris les protéines, les lipides et l'ADN (**Lay et al., 2014**). La figures 7 montre les différentes sources de ERO intracellulaires qui participent à la génération de ERO par les adipocytes (**Lay et al., 2014**).



**Figure 7 : Différentes sources de ROS intracellulaires participent à la génération de ROS par adipocytes (Lay et *al.*, 2014).**

- L'inflammation :** L'inflammation du tissu adipeux émerge comme un facteur important dans le lien entre l'obésité et le cancer. Lorsque ce tissu est mal vascularisé, il devient hypoxique, ce qui stresse les adipocytes et peut entraîner leur mort. Cette situation déclenche la production accrue de MCP-1 et d'autres cytokines, attirant les macrophages qui forment des structures en forme de couronne (CLS) (un marqueur histologique de l'inflammation) autour des adipocytes mourants. Les macrophages phagocytent ces adipocytes et accumulent des lipides, devenant des cellules spumeuses. Les acides gras libres libérés stimulent les macrophages via le récepteur TLR4, augmentant ainsi l'expression de gènes pro-inflammatoires tels que TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ . Cette inflammation persistante est maintenue par la lipolyse et la libération continue d'acides gras. Les adipocytes hypertrophiés contribuent également à cette inflammation (Lyengar et *al.*, 2015).

#### 4. Conséquences de l'obésité :

- **Diabète type 2 :**

Le risque de diabète de type 2 est étroitement lié à l'augmentation de l'IMC, en particulier chez les individus présentant une obésité abdominale (**Ruze et al., 2023**).

Il y a plusieurs Facteurs génétiques et environnementaux affectant la fonction des îlots et reliant l'obésité et le DT2. Les facteurs génétiques modifient principalement le bilan énergétique de l'obésité tout en régulant le développement et la fonction des cellules  $\beta$  dans le DT2. Étant davantage promue par divers facteurs environnementaux, l'obésité accélère la perte des cellules  $\beta$  et embrouille la signalisation de l'insuline dans le DT2. Pendant ce temps, l'insuline prescrite aux patients atteints de diabète de type 2 peut avoir un effet d'augmentation du poids (Figure8) (**Ruze et al., 2023**).

- **Dyslipidémie et maladies cardiovasculaires :** La dyslipidémie, résultant des niveaux élevés d'acides gras libres dans l'obésité, perturbe l'utilisation du glucose et favorise la production de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) par le foie. Cela entraîne une diminution des niveaux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) et une augmentation du nombre de petites et denses particules de lipoprotéines de basse densité (LDL). Ces particules LDL plus petites sont plus susceptibles de pénétrer dans la paroi artérielle, augmentant le risque de maladie coronarienne, même en l'absence de changements significatifs dans le taux de cholestérol LDL. Ces altérations du profil lipidique sont donc associées à un risque accru de maladie coronarienne (**Vekic et al., 2019**).

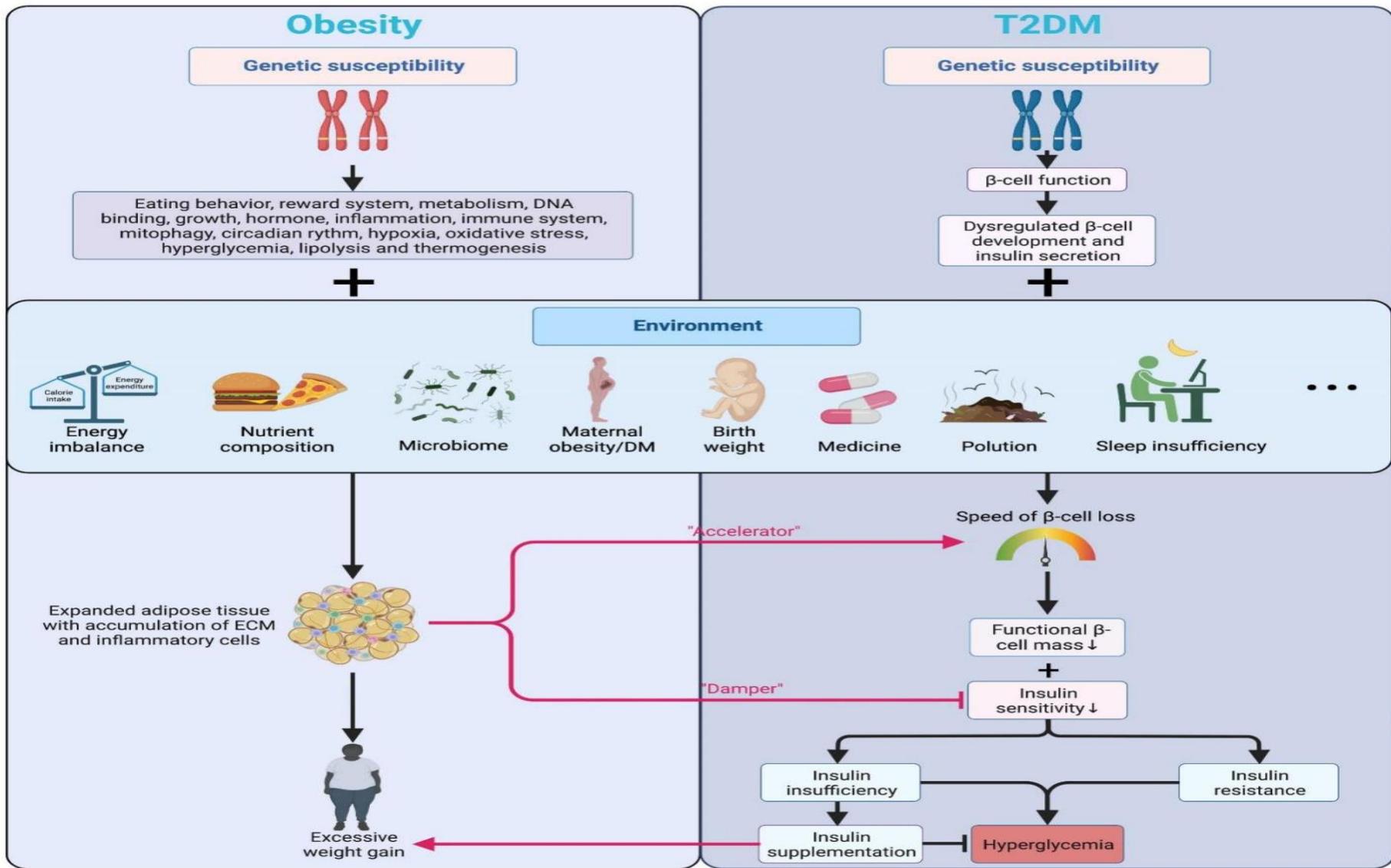
L'obésité associée à l'hypertension accroît considérablement les risques de maladies cardiovasculaires et rénales, avec divers mécanismes impliqués tels que des déséquilibres métaboliques, neuroendocriniens et inflammatoires, ainsi que des altérations dans la sécrétion hormonale du tissu adipeux viscéral telles que l'adiponectine, la leptine, la résistine, le TNF et l'IL-6. Les femmes, en particulier celles pré-ménopausées avec obésité et diabète de type 2, sont exposées à un risque accru de dysfonctionnement vasculaire et de raideur artérielle (**Demarco et al., 2014**). De plus, des études ont montré une association directe entre l'obésité, mesurée par l'IMC et le rapport taille/hanches, et la mortalité coronarienne chez les femmes non-fumeuses. Un IMC plus élevé et un rapport taille/hanches plus grand sont corrélés à un risque accru de décès dû à une coronaropathie, soulignant l'importance de gérer efficacement l'obésité et l'insuline à jeun pour prévenir les complications cardiovasculaires (**Katta et al., 2021**).

- **Cancer :**

L'obésité est un important facteur de risque dans le développement et le pronostic de divers types de cancer (Tableau 4). Elle induit des changements systémiques, notamment des altérations dans les niveaux d'insuline, de facteur de croissance analogue à l'insuline-1, de leptine, d'adiponectine, d'hormones stéroïdes et de cytokines, créant un environnement propice à l'initiation et à la progression tumorales. Les réseaux de signalisation intracellulaires et systémiques qui régulent la croissance cellulaire sont étroitement liés à l'état nutritionnel, et l'obésité, en tant qu'état d'excès nutritif, active de manière chronique les voies de signalisation des facteurs de croissance cellulaires, augmentant ainsi le risque de transformation néoplasique (Tzenios, 2023).

**Tableau 4 : Rôle d'obésité dans différents types de cancers.**

<b>Type de cancer</b>	<b>Description</b>	<b>Références</b>
<b>Cancer du foie</b>	Stéatose hépatique non-alcoolique causée par l'obésité, est également considérée comme une cause majeure du carcinome hépatocellulaire (CHC).	<b>(Chalasani et al., 2018), (Cholongitas et al., 2021)</b>
<b>Cancer de la prostate</b>	Second cancer et deuxième cause de décès chez les hommes. Lien ambivalent avec l'IMC mais associé à un pronostic défavorable chez les obèses.	<b>(Guerreros-Rivera et al., 2017), (Möller et al., 2016)</b>
<b>Cancer du sein</b>	Risque accru (femmes ménopausées, en raison de l'augmentation des taux d'œstrogènes) associée à l'obésité.	<b>(Bhardwaj et al., 2019), (Devericks et al., 2022)</b>
<b>Cancer colorectal</b>	Troisième tumeur maligne la plus fréquente et troisième cause majeure de mortalité par cancer.	<b>(Goldbaum, 2022)</b>



Les flèches en couleur indiquent les interactions entre l'obésité et le DT2. T2DM, diabète de type 2 ; MEC, matrice extracellulaire.

Figure 8 : Facteurs génétiques et environnementaux affectant la fonction des îlots et reliant l'obésité et le DT2 (Ruze et al., 2023).

## **Chapitre 3 : Effets des écorces d'oranges sur la stéatose hépatique**

### **1. Généralités sur le foie :**

Le foie est un organe essentiel du corps, c'est un régulateur central du métabolisme, sa couleur normale est brune et sa surface externe est lisse. Il contrôle le métabolisme glycolytique et uréique, la détoxification sanguine et le taux de cholestérol, tout en soutenant les systèmes hématopoïétique et digestif. Étant donné qu'il s'agit de l'organe le plus grand (représentant environ 2 à 3 % du poids corporel moyen) et le plus exposé à la toxicité dans l'organisme, il n'est pas surprenant que les maladies du foie, y compris la fibrose, la cirrhose et l'hépatite, mais contribuent aussi à la morbidité et à la mortalité (Davies *et al.*, 2020).

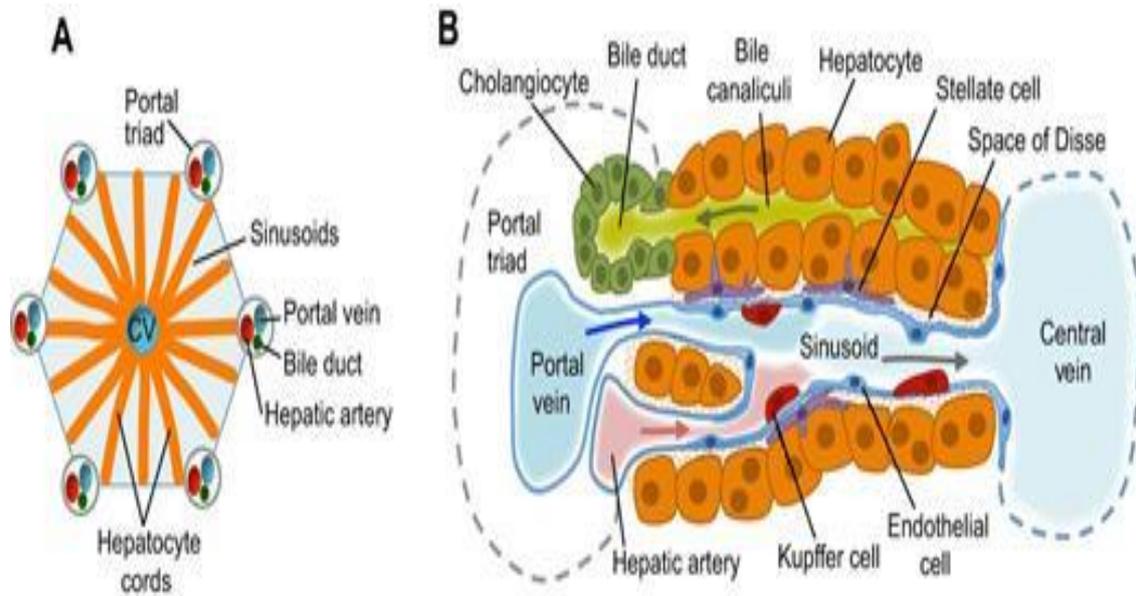
L'histologie du foie présente une architecture complexe et très organisée (Figure 9). Le foie est organisé à partir de nombreuses lobules, qui constituent ses unités fonctionnelles. Chaque lobule est composé d'une veine centrale, à partir de laquelle les cordons hépatocytaires rayonnent vers les triades portales. La triade du portail se compose d'une veine porte, d'une artère hépatique et d'un conduit biliaire. Les cordons hépatocytaires sont des feuilles d'hépatocytes unicellulaires séparées par des sinusoides qui transportent le sang des triades portales jusqu'à la veine centrale (Si-Tayeb *et al.*, 2010; Zorn et Wells, 2007).

### **2. Types de cellules hépatiques :**

Dans chaque lobule se trouvent un certain nombre de sinusoides, qui sont des vaisseaux discontinus construits à partir de cellules endothéliales fenestrées spécialisées du foie. Les cellules stellates sont situées dans l'espace de Disse entre les cordons hépatocytaires et les sinusoides. Les cellules de Kupffer, qui sont les macrophages spécialisés du foie, résident également dans les sinusoides. Les hépatocytes sécrètent les sels biliaires dans les canaux biliaires qui conduisent au canal biliaire. Les cholangiocytes sont les cellules épithéliales qui tapissent les voies biliaires. Ces cellules ont plusieurs fonctions, le tableau 5 montre les fonctions de différentes cellules hépatiques (Si-Tayeb *et al.*, 2010 ; Zorn et Wells, 2007).

### **3. Fonctions du foie :**

Le foie joue un rôle crucial dans la détoxification de l'ammoniac (un sous-produit toxique du métabolisme des protéines) en convertissant ce composé en urée par le cycle de l'urée. Ce processus, appelé uréogénèse, permet d'éliminer efficacement l'ammoniac du corps en le transformant en un composé moins toxique, qui est excrété dans l'urine (Tandon *et al.*, 2021).



**Figure 9 : Structure hépatique et types de cellule**

(Si-Tayeb et *al.*, 2010 ; Zorn et Wells, 2007).

**Tableau 5 : Fonction de différentes cellules hépatiques**

(Si-Tayeb et *al.*, 2010; Zorn et Wells, 2007).

Cellule	Fonction
<b>Parenchymateux Hépatocytes</b>	Type cellulaire majeur du foie. La synthèse, stockage, dégradation des substances portées, métabolisme, système endocrinien et fonction exocrine.
<b>Non parenchymateux (Cellules Endothéliales Sinusoïdales)</b>	Le plexus fenestré permet la communication du sang porte avec les hépatocytes.
<b>Cellules de kupffer</b>	Phagocytes du foie, libèrent des Cytokines
<b>Cellules étoilées</b>	Fonction en régénération suite blessure, précurseur du myofibroblaste, stockage de vitamine A.
<b>Cholangiocytes</b>	Transporte la bile, sécrète du bicarbonate et eau.

Le foie joue également un rôle primordial dans la réponse immunitaire de l'organisme, agissant comme une barrière contre les agents pathogènes. Doté d'une grande quantité de cellules phagocytaires, il est capable de détecter, capturer et éliminer les bactéries, virus et autres substances étrangères. Malgré cela, le foie maintient généralement un statut immunitaire anti-inflammatoire ou tolérant, ce qui lui permet de tolérer les antigènes inoffensifs présents dans le sang. Cependant, il peut rapidement déclencher une réponse immunitaire en cas de besoin (**Kubes et Jenne, 2018**). Concernant les médiateurs inflammatoires, le foie est un site important de production et de régulation. Les populations de cellules immunitaires résidentes du foie, telles que les cellules de Kupffer, ainsi que les cellules non hématopoïétiques, participent à la réponse inflammatoire locale. Le foie peut donc agir comme un organe clé dans la modulation de l'inflammation à la fois au niveau hépatique et systémique (**Kubes et Jenne, 2018**).

Le foie synthétise l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1), une hormone qui joue un rôle crucial dans la régulation du métabolisme osseux en influençant la synthèse protéique des muscles squelettiques et en stimulant la prolifération des ostéoblastes (**Yang et Kim 2021**).

Le foie stocke de nombreux composés, par exemple le fer ou des vitamines. Il stocke et libère la vitamine D sous forme de 25(OH)D, ce qui permet de maintenir des concentrations circulantes appropriées de celle-ci dans l'organisme. Il stocke aussi le glucose sous forme de glycogène. Les composés stockés par le foie sont ensuite libérés dans la circulation selon les besoins de l'organisme (**Robinson et al., 2016**).

Le foie remplit une fonction essentielle dans la production des inhibiteurs de protéase et des lipoprotéines pour but de transport des nutriments, la régulation de la pression osmotique sanguine et servent de précurseurs inactifs à plusieurs médiateurs immunitaires innés. De plus, le foie joue un rôle central la réponse de phase aigüe systémique en réponse à l'inflammation extra-hépatique (**Robinson et al., 2016**).

Le foie joue un Rôle important dans le métabolisme des macronutriments. Il joue un rôle crucial dans le stockage, la synthèse, le métabolisme et la libération du glucose, régule la glycémie en ajustant la production de glucose en réponse à l'insuline et au glucagon. La résistance à l'insuline au niveau hépatique est associée à des maladies telles que le DT2, la stéatose hépatique non alcoolique et les maladies cardiovasculaires (**Trefts et al., 2017**).

Le foie est crucial pour l'absorption, la synthèse, l'emballage et la sécrétion des lipides et des lipoprotéines, jouant un rôle majeur dans le métabolisme lipidique. Le foie peut utiliser

les acides gras comme source d'énergie interne ou les transformer en cétones pour fournir de l'énergie à d'autres organes lors de périodes de jeûne extrême ou de faibles niveaux de glucides alimentaires. Il assemble les acides gras et le glycérol en triglycérides, qui sont sécrétés dans la circulation sanguine pour être stockés dans les tissus adipeux ou utilisés comme source d'énergie par le muscle squelettique. Le foie régule l'homéostasie du cholestérol en absorbant le cholestérol alimentaire ou en le synthétisant de novo. Un excès ou une carence de cholestérol peut avoir des conséquences néfastes sur la santé (Trefts et al., 2017).

Le foie est responsable de la synthèse de 85 à 90 % du volume de protéines en circulation, dont l'albumine, qui joue un rôle crucial dans le maintien du volume sanguin et le transport de molécules telles que les lipides et les hormones. Il sécrète également des protéines de phase aiguë lors d'une infection locale ou systémique et de la présentation de l'antigène aux lymphocytes T au sein du foie, produit aussi de protéines plasmatiques telles que des facteurs de coagulation, des protéines antimicrobiennes et de complément (Cheng et al., 2021), et des facteurs de croissance, ainsi que d'autres peptides régulant les processus systémiques. Il a une grande capacité à dégrader les protéines et à métaboliser les acides aminés, fournissant ainsi de l'énergie à l'hépatocyte. Le foie dispose du cycle de l'urée pour éliminer les déchets azotés résultant du métabolisme des protéines, permettant ainsi d'éviter l'accumulation de molécules azotées nocives. Les acides aminés peuvent être convertis en glucose par le foie, contribuant à l'homéostasie du glucose et à la fourniture d'énergie aux organes dépendants du glucose lors de périodes de jeûne prolongé (Trefts et al., 2017).

#### **4. Fonction biliaire :**

La fonction biliaire est cruciale pour l'absorption intestinale des lipides, la régulation du cholestérol et l'élimination des déchets métaboliques. La bile, produite par les hépatocytes du foie et modifiée par les cholangiocytes (cellules épithéliales biliaires), contient des acides biliaires essentiels pour la digestion des graisses. Ces acides, dérivés du cholestérol, sont synthétisés dans le foie et excrétés dans la bile pour faciliter l'absorption des graisses dans l'intestin. Les acides biliaires sont les produits finaux du catabolisme du cholestérol, ils sont ensuite réabsorbés dans l'iléon et recyclés par les hépatocytes dans un processus appelé cycle entéro-hépatique. Ce cycle joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie du cholestérol et dans l'élimination des toxines de l'organisme (Chiang et Ferrell, 2018).

#### **5. Maladies du foie :**

- **Hépatites** : Le virus de l'hépatite B humaine (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC) sont des virus complets différents. Cependant, les deux virus peuvent provoquer une infection aiguë et chronique du foie associée à une hépatite. Pour les deux virus, l'infection chronique peut entraîner une fibrose, une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire (CHC) (**Bender et Hildt, 2019**).
- **Fibrose** : La fibrose hépatique a un impact majeur sur la morbidité et la mortalité des patients. La fibrose hépatique est caractérisée par des mécanismes moléculaires courants tels que la mort des hépatocytes, l'inflammation chronique avec libération de cytokines, et la perturbation de la barrière épithéliale ou endothéliale (**Berumen *al.*, 2021**).
- **Carcinome hépatocellulaire** : Le carcinome hépatocellulaire est l'un des cancers les plus courants dans le monde. Bien que l'hépatite virale et l'alcool restent des facteurs de risque importants, la stéatose hépatique non alcoolique devient rapidement une cause dominante du carcinome hépatocellulaire (**Vogel *et al.*, 2022**).
- **Cholestase** : Le cholestase est une manifestation pathologique majeure, entraînant souvent des affections hépatiques néfastes, qui se produisent dans une variété d'indications collectivement appelées maladies du foie cholestatiques. Il est lié à l'atrésie biliaire, les infections virales et le déficit en antitrypsine (**Pieters *et al.*, 2021**).
- **Cirrhose** : La cirrhose peut être la conséquence de différentes causes, telles que l'obésité, la stéatose hépatique non alcoolique, la consommation élevée d'alcool, l'infection par l'hépatite B ou C, les maladies auto-immunes, les maladies cholestatiques et la surcharge en fer ou en cuivre. La cirrhose se développe après une longue période d'inflammation qui entraîne le remplacement du parenchyme hépatique sain par le tissu fibrotique et les nodules de régénération, conduisant à une hypertension portale (**Ginès *et al.*, 2021**).

## 6. Stéatose hépatique :

La stéatose est une condition caractérisée par une accumulation excessive de triglycérides à l'intérieur des hépatocytes (au moins 5 % du poids du foie, sur la base de la proportion de graisse hépatique par rapport à la masse totale du foie). Cette accumulation intra-hépatique de graisses peut se produire en association avec des conditions telles que l'obésité, le diabète ou des dysfonctionnements dans la distribution des graisses dans le corps (**Diehl et Day, 2017**).

L'alcool est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité associées au foie. Le spectre de la maladie alcoolique du foie s'étend de la simple stéatose à la stéato-hépatite alcoolique, en passant par la fibrose progressive et la cirrhose. La réponse hépatique la plus précoce et la plus courante à l'alcool est l'accumulation excessive de graisse (stéatose). La

stéatose hépatique alcoolique est diagnostiquée lorsque la consommation d'alcool entraîne une graisse hépatique dépassant 5 % du poids du foie (**Asrani et al., 2019**).

## **7. Stéatose hépatique non-alcoolique (SHNA) :**

La stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) est la principale maladie hépatique chronique dans le monde (**Younossi et al., 2019**). Elle est considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique et est généralement associée à des facteurs de risque métaboliques, notamment l'obésité, la dyslipidémie, l'hypertension et le diabète. La SHNA est associée à une mortalité d'origine cardiovasculaire pouvant évoluer vers une cirrhose, une insuffisance hépatique et un carcinome hépatocellulaire. La stéatose hépatique associée aux troubles métaboliques (SHATM) est largement considérée comme une maladie hépatique insulino-résistante, L'inflammation du tissu adipeux peut contribuer à la résistance à l'insuline et à la libération excessive d'acides gras libres par lipolyse, ce qui provoque une accumulation de lipides hépatiques (Figure 10) (**Chalasani et al., 2018**).

La SHNA est souvent asymptomatique jusqu'à ce qu'elle évolue vers une cirrhose (**Spengler et Loomba, 2015**). Les symptômes initiaux comprennent généralement une douleur et une fatigue dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen. Les tests d'imagerie révèlent souvent une accumulation de graisse dans le foie, détectée incidemment ou en raison de symptômes (**Chalasani et al., 2018**). Les biomarqueurs hépatiques courants incluent les taux plasmatiques d'aspartate aminotransférase (AST) et d'alanine aminotransférase (ALT), ainsi que la bilirubine (**Torres et al., 2012**). Cependant, chez les patients obèses, les niveaux de bilirubine peuvent être bas, tandis que la réduction de l'obésité peut augmenter la bilirubine et diminuer les enzymes hépatiques AST et ALT (Figure 11) (**Olufunto et al., 2022**).

Les mécanismes métaboliques conduisant à la SHNA reflètent un déséquilibre du métabolisme énergétique au niveau du foie : excès d'énergie, principalement sous forme de glucides et de graisses, entrant dans le foie relatif à la capacité du foie à oxyder cette énergie en CO<sub>2</sub> ou à l'exporter sous forme de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) (Figure 12) (**Loomba et al., 2021**). Le dysfonctionnement des adipocytes joue un rôle crucial dans le développement de la SHNA.

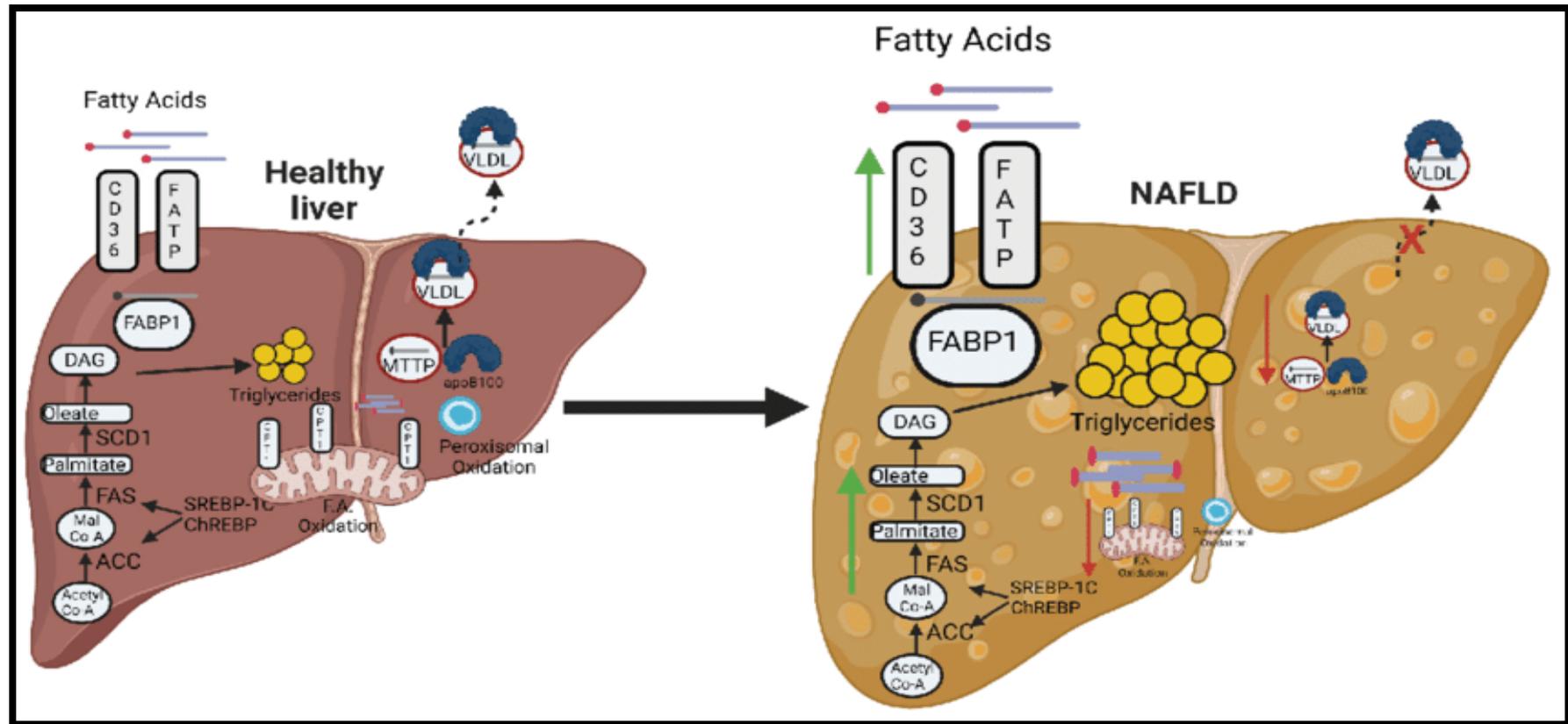
Des conditions telles que les lipodystrophies congénitales, caractérisées par une absence de tissu adipeux, conduisent à une accumulation excessive d'acides gras dans le foie, augmentant ainsi la résistance à l'insuline (**Petersen et Shulman, 2018**).

Par ailleurs, des modifications spécifiques de l'expression génique dans le tissu adipeux sont associées au développement de la SHNA. En outre, des anomalies telles que des défauts dans la lipolyse intra-hépatique, des problèmes dans le transport des triglycérides, une augmentation de l'activité de la glucokinase et des réductions de l'oxydation hépatique des acides gras contribuent également à la SHNA et à la stéato-hépatite non alcoolique (**Lotta et al., 2017**).

L'augmentation du tissu adipeux viscéral (TAV) est associée à une hyperlipidémie, à la résistance à l'insuline et à la SHNA. Des études montrent que bien que la lipolyse soit augmentée dans le TVA chez les personnes obèses, la lipolyse du tissu adipeux sous-cutané représente la majorité des acides gras délivrés au foie (**Cuthbertson et al., 2017**).

La génétique, les altérations épigénétiques et l'exposition au développement contribuent tous au risque de SHNA. Des altérations épigénétiques, notamment des modifications dans l'expression des microARN, ont également été impliquées dans l'hérédité de la SHNA (**Borji et al., 2019**). L'exposition au développement, y compris l'IMC maternel et des facteurs métaboliques maternels, contribue également au risque de SHNA chez les nouveau-nés (**Wesolowski et al., 2017**).

Un nombre croissant de polymorphismes mononucléotidiques (PMN) a été lié au risque de SHNA. Par exemple, le PMN dans le gène PNPLA3 a révélé un rôle de cette enzyme dans la régulation de l'homéostasie lipidique hépatocytaire. Ce PMN confère un risque accru de fibrose hépatique en perturbant la mobilisation des triglycérides et en augmentant la fibrogénèse cellulaire stellaire. La découverte de ce PMN a permis de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la SHNA et à d'autres maladies hépatiques (cirrhose et de CHC) (Figure 13) (**Liu et al., 2014**



**Figure 10: Voies régissant l'accumulation de lipides dans le foie (Chalasani et al., 2018).**

*L'absorption des acides gras et la lipogénèse de novo peuvent être régulées positivement dans la SHATM (flèches vertes), tandis que l'exportation et l'oxydation des acides gras par les mitochondries et les peroxysomes sont diminuées dans la SHATM (Flèches rouges) ; ACC, acétyl-CoA carboxylase ; DAG, diacylglycérol ; FAS, fatty acid synthase ; SCD1, stéaroyl-CoA désaturase-1 ; VLDL, lipoprotéine de très basse densité.*

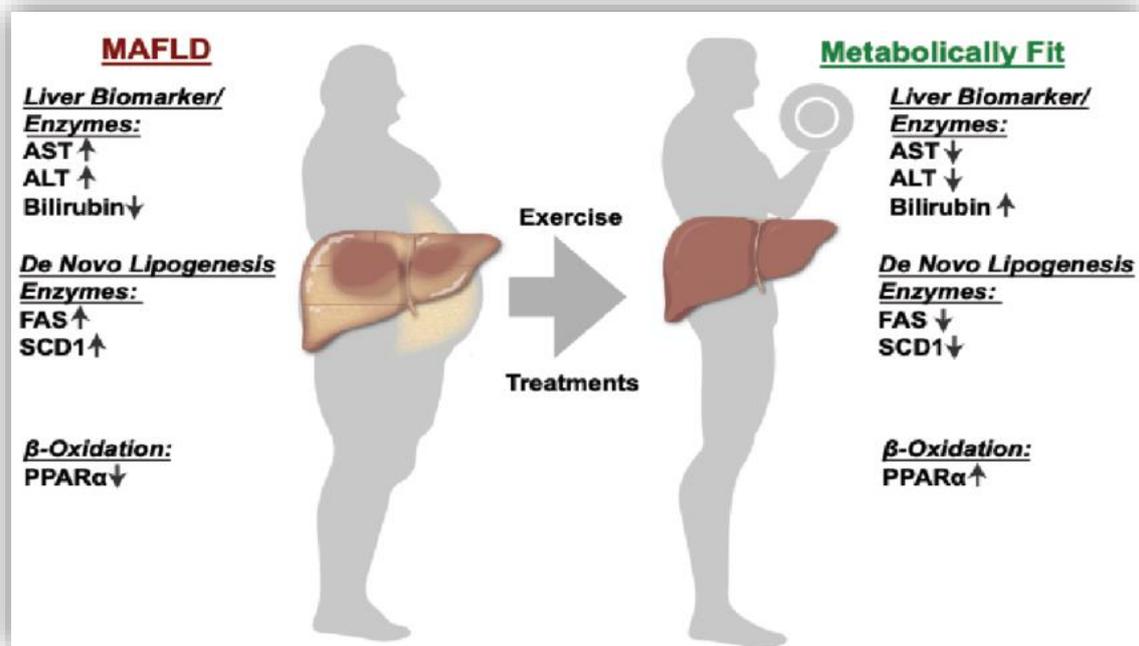
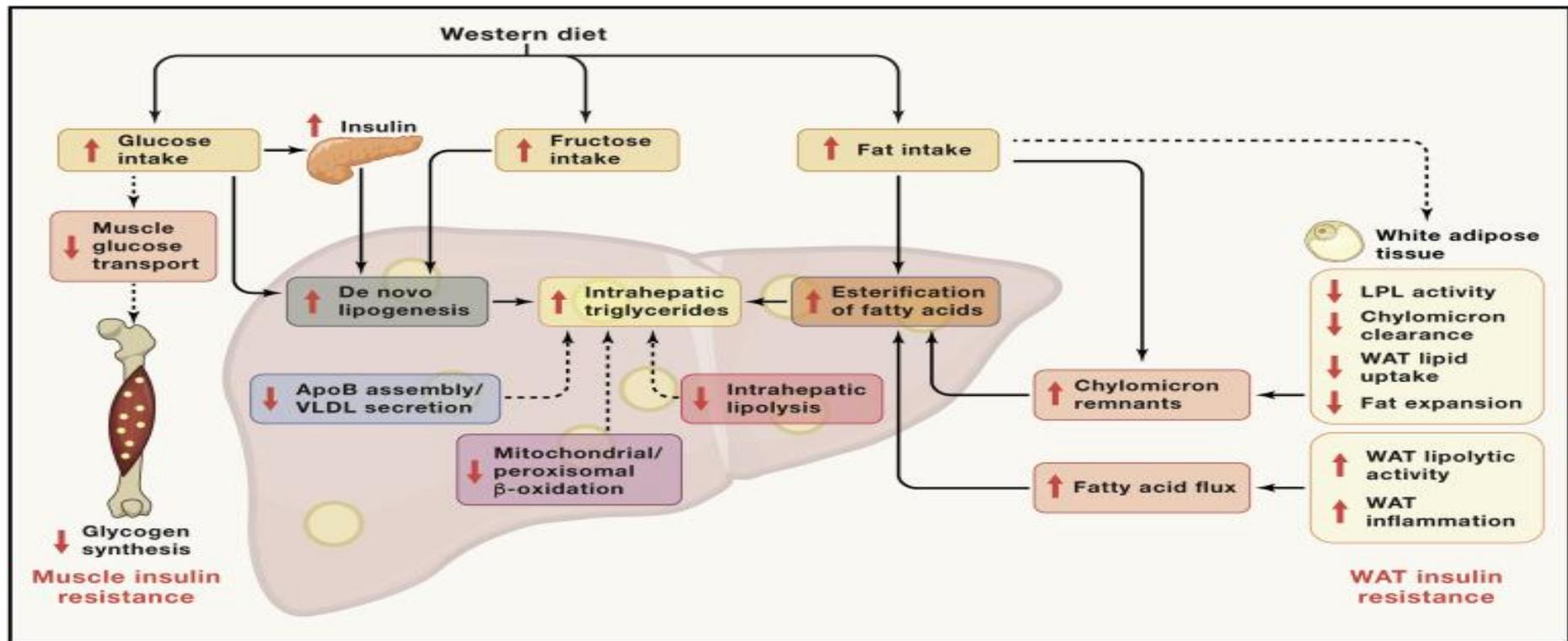


Figure 11 : Niveaux d'enzymes hépatiques dans les foies ont une stéatose hépatique associée aux troubles métaboliques (Olufunto et *al.*, 2022).

## 8. Physiopathologie de la SHNA associée à l'obésité :

L'obésité conduit à des changements dans le foie, notamment une accumulation de graisse (stéatose hépatique) due à une perturbation du stockage de l'énergie et à une résistance à l'insuline. Une alimentation riche en graisses et en glucides aggrave ce problème en augmentant la production de graisses dans le foie. Cette accumulation de graisse est accompagnée d'une inflammation légère à l'intérieur du foie, favorisée par des cellules immunitaires infiltrées provenant du tissu adipeux. La toxicité des lipides et du glucose joue un rôle essentiel dans la progression de la stéatose hépatique vers une forme plus grave appelée stéato-hépatite non alcoolique. Des défauts mitochondriaux, du stress dans le réticulum endoplasmique et du stress oxydatif contribuent à ces processus. Avec le temps, cette inflammation peut entraîner une fibrose, puis une cirrhose, en perturbant le processus normal de régénération tissulaire dans le foie (Figure 15) (Polyzos et *al.*, 2017).



**Figure 12 : Causes métaboliques de la stéatose hépatique non alcoolique (Loomba et al., 2021)**

*Apo B* : apolipoprotéine B. *VLDL* : Very Low Density Lipoprotein / lipoprotéine de très basse densité. *LPL* : Lipoprotéine Lipase. *WAT* : White Adipose Tissue / Tissu Adipeux Blanc.

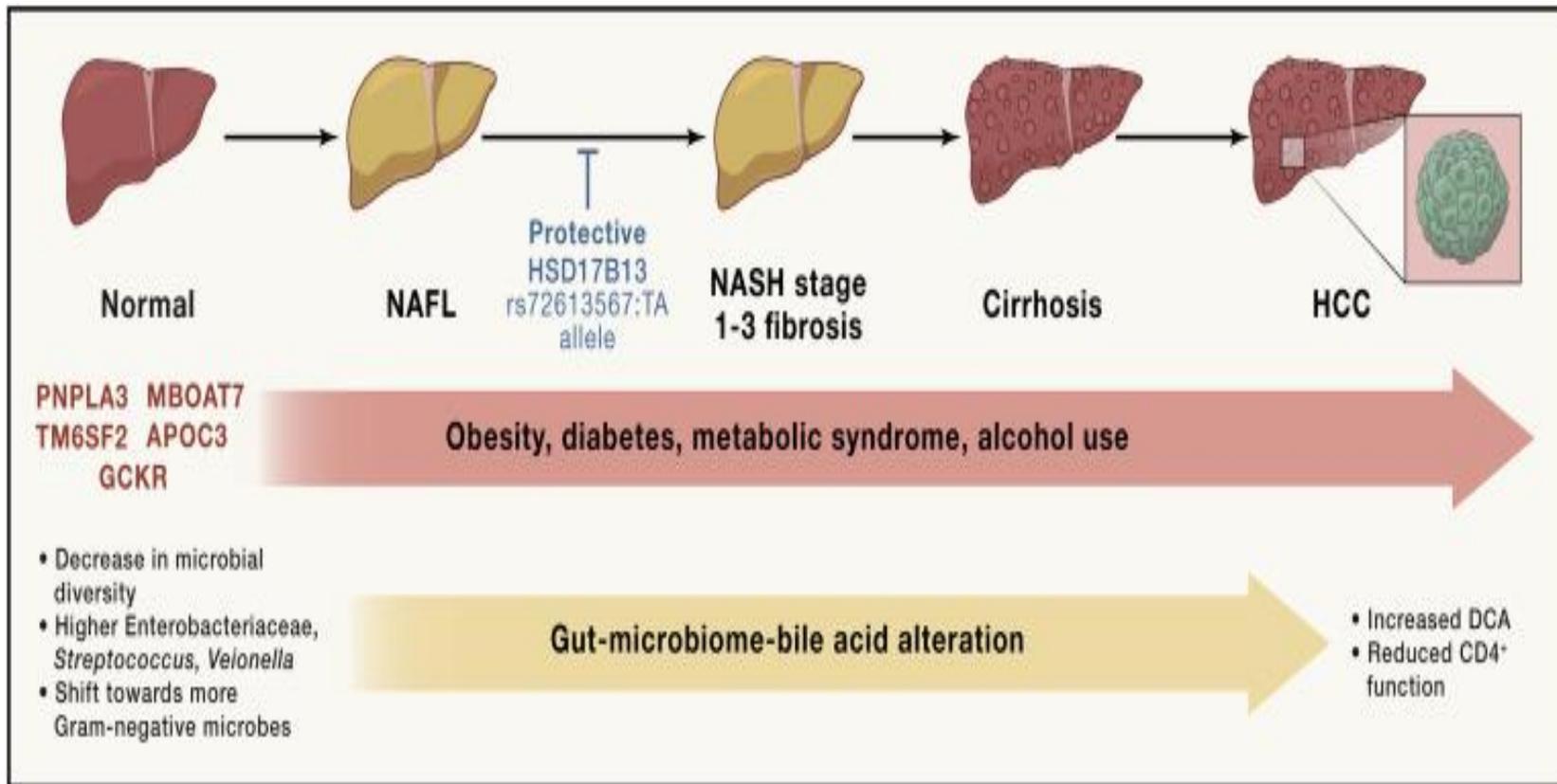


Figure 13 : Mécanismes et conséquences de la stéatose hépatique non alcoolique (Liu *et al.*, 2014).

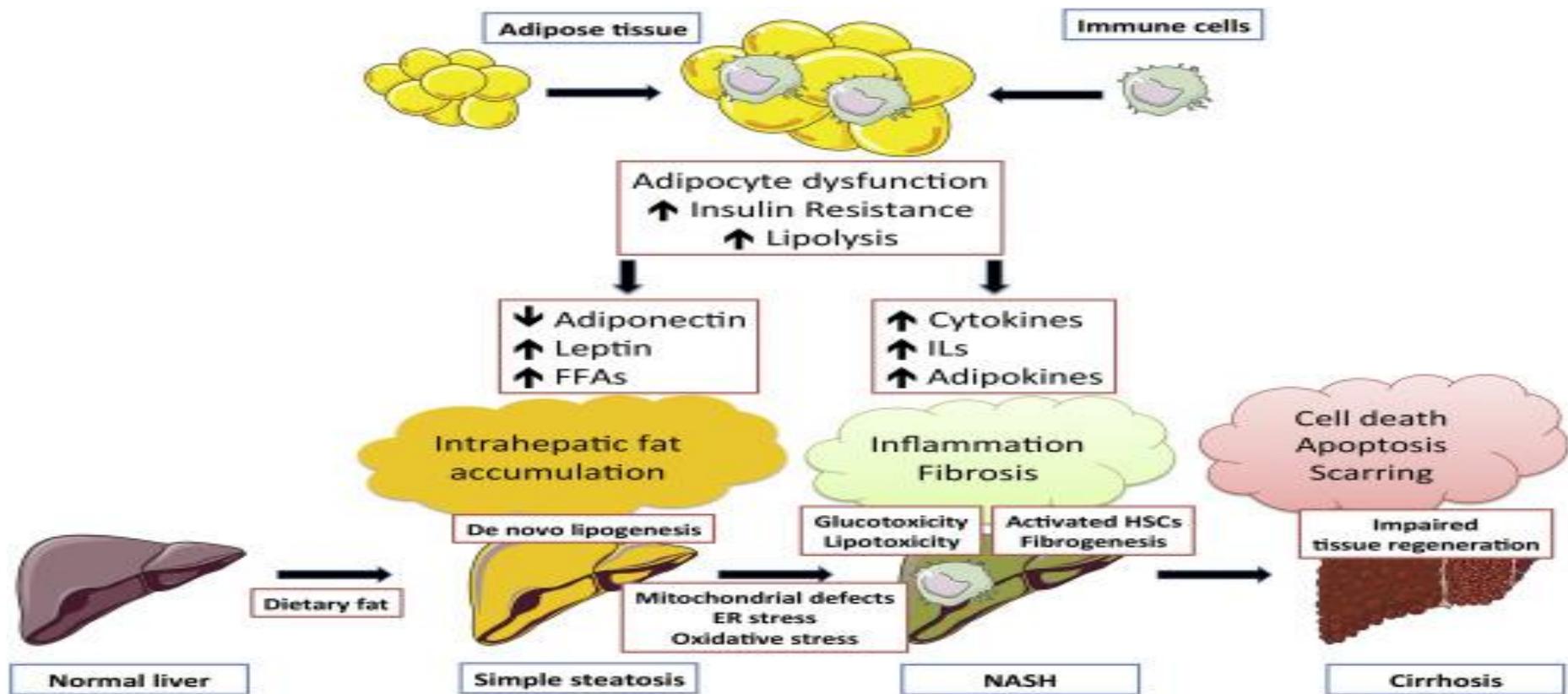


Figure 14: Physiopathologie de la SHNA associée à l'obésité (Polyzos et al., 2017).

*FFAs* : Free Fatty Acids / Acides gras libres. *ILs* : Interleukines. *HSCs* : Hepatic Stellate Cells / cellules stellaires hépatiques. *ER* : Endoplasmic reticulum / Réticulum endoplasmique.

## 9. Effets des écorces d'orange sur la stéatose hépatique :

L'écorce d'orange a un effet préventif sur la SHNA, qui peut être liée à la régulation de la flore intestinale (Figure15) (Hu et al., 2021). Il renferme une panoplie de composés bénéfiques lutter contre cette maladie, notamment des huiles essentielles, les fibres, les polyphénols (Figure 16), la narirutine, les flavonoïdes comme la naringine et la néohespéridine, ainsi que des phytostérols et des tocophérols. Les interactions entre ces composés permettent d'obtenir des effets antioxydants, anti-inflammatoires et antihypercholestérolémiant (Hu et al., 2021). Ils ont prouvé leur efficacité pour diminuer l'accumulation de graisses dans le foie, réguler l'inflammation du foie grâce à leur teneur en huiles essentielles qui offrent des avantages supplémentaires en ciblant divers mécanismes clés de la maladie (Fernandez-Moya et Da Silva, 2017).

Selon des recherches sur des modèles animaux, il a été démontré que les flavonoïdes d'EP peuvent diminuer les dommages hépatiques liés à la SHNA en agissant à travers différentes voies de signalisation, telles que la NF  $\kappa$ B et le MAPK (Alam et al., 2013).

Les polysaccharides présents dans les EO jouent également un rôle crucial en régulant le métabolisme des lipides et en facilitant l'oxydation des acides gras, contribuant ainsi à la prévention de la SHNA (Ahmad et al., 2019).

En outre, des composés spécifiques extraits d'EO ont des effets positifs sur la SHNA tels que la phlorétine par la stimulation de la voie de signalisation AMPK et en favorisant la lipolyse (Kwon et al., 2018) et l'apigénine qui présente une myriade d'effets pharmacologiques qui incluent l'anti-oxydation, les antidépresseurs, les antitumorals, les antimicrobiens, antitoxiques, les néphroprotecteurs, les cardioprotecteurs et les neuroprotecteurs, ainsi que le métabolisme du glucose et des lipides (Li et al., 2022).

La rutine, un glycoside de flavonoïde présent dans des peaux d'agrumes tels que les EO (Memon et al., 2017), offre également un potentiel thérapeutique (Ganeshpurkar et al., 2017) en inhibant des facteurs clés comme SREBP-1c et la leptine (Han et al., 2019).

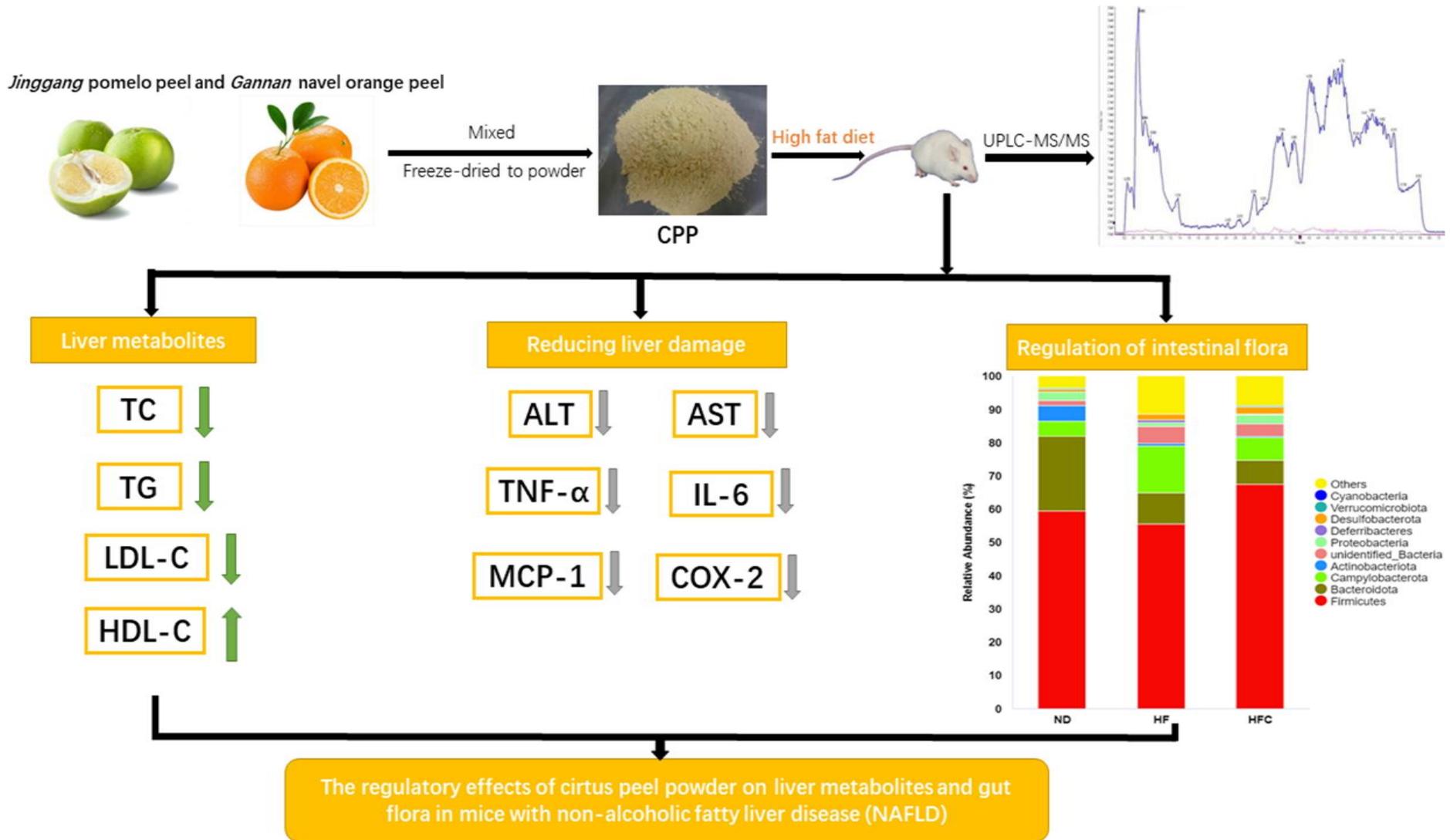
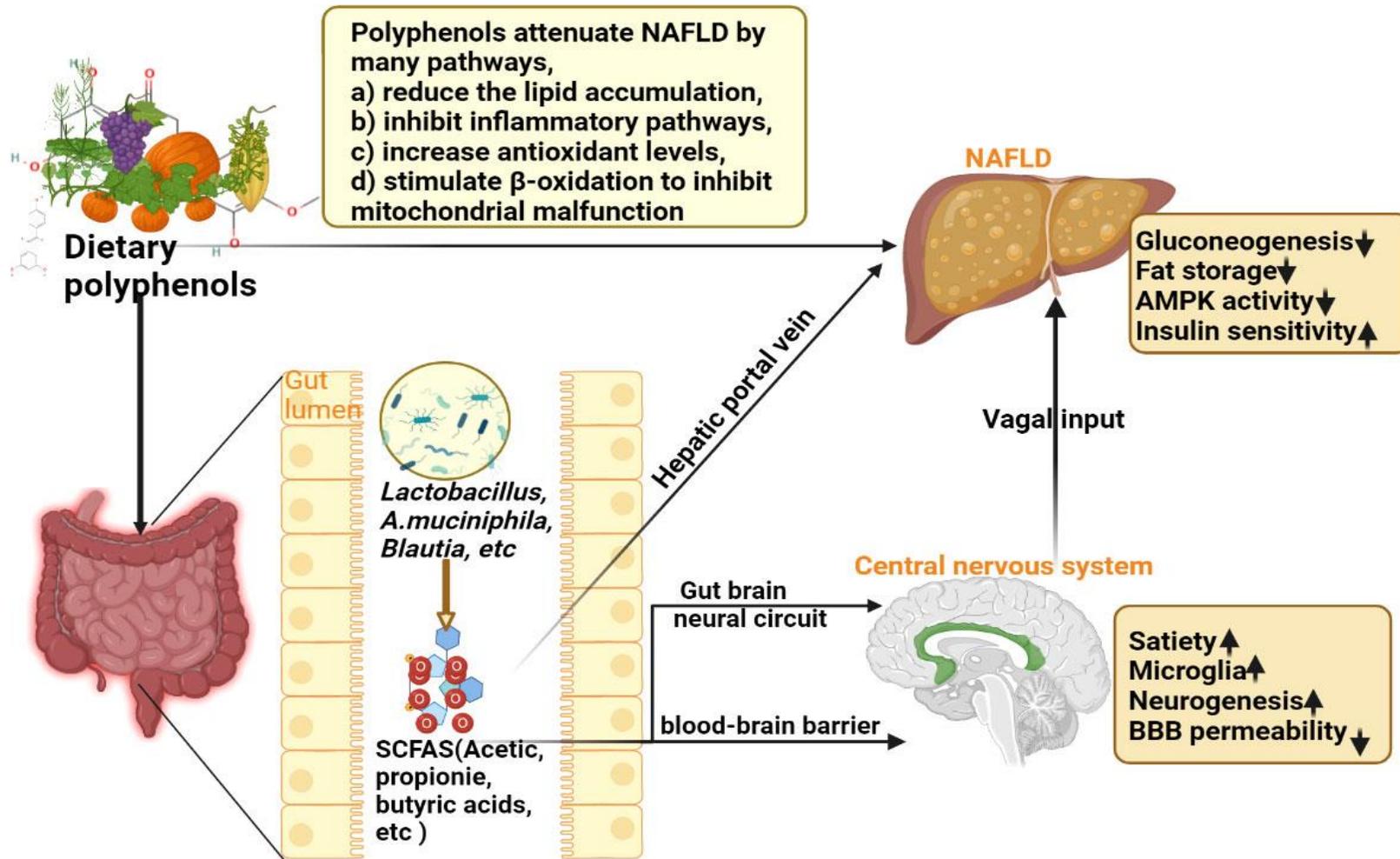


Figure 15 : Effet d'écorces d'orange sur la stéatose hépatique non alcoolique (Hu *et al.*, 2021).



SCFAS, acides gras à chaîne courte ; NAFLD, stéatose hépatique non alcoolique.

Figure 16 : Mécanisme des polyphénols alimentaires dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique (Li et al., 2021).

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

## 1. Provenance géographique des oranges examinées :

Les oranges examinées dans cette étude, de la variété " Thomson Navel", ont été récoltées en décembre 2023 à la Ferme EPE BELAIDOUNI Med, une exploitation agricole spécialisée dans les agrumes et les céréales, située au sud-ouest de la commune d'El Fehoul, dans la Wilaya de Tlemcen.

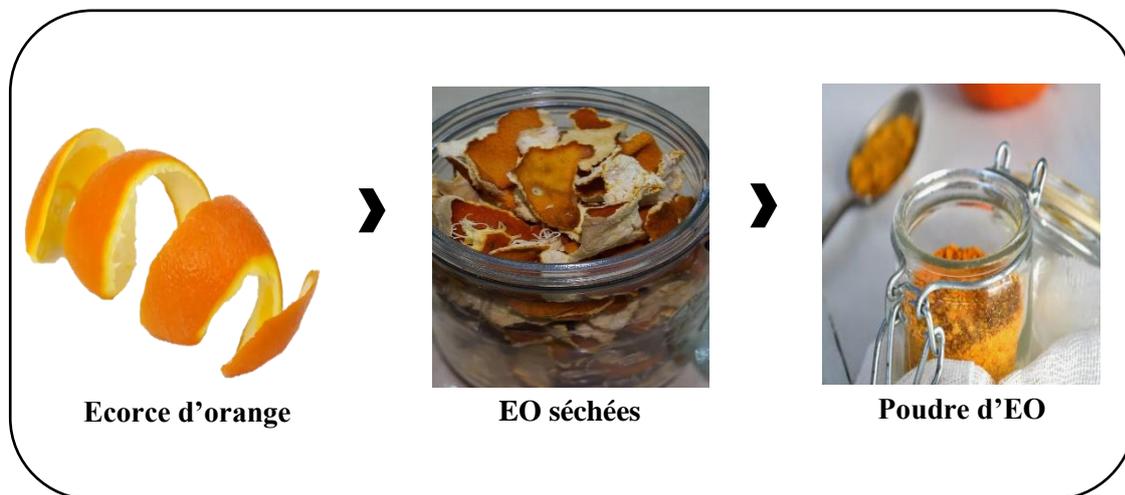
L'orange douce appartient au genre *Citrus* et à l'espèce *Citrus sinensis*. Sa classification systématique est enregistrée sous le nom de *Citrus sinensis* L, comme présenté dans le tableau 6.

Tableau 6 : Systématique de l'orange douce (*Citrus sinensis* L.) (Peña et al., 2007).

Règne	Végétale
Ordre	Géraniales
Sous ordre	Géraniineae
Classe	Dicotyledoneae
Sous classe	Archichalmydeae
Division	Embryophyta
Sous-division	Angiospermes
Famille	Rutaceae
Sous-famille	Aurantiodeae
Tribu	Citreae
Sous-tribu	Citrinae
Genre	<i>Citrus</i>
Espèce	<i>Citrus sinensis</i>

## 2. Préparation des écorces d'orange :

Pour obtenir une poudre fine, les oranges ont été soigneusement lavées, délicatement pelées, les écorces ont été séchées à l'air libre, à l'abri de la lumière, puis elles ont été finement broyées à l'aide d'un mixeur électrique. Par la suite, cette poudre est stockée dans des flacons hermétiquement clos, enfumés et maintenus à 4°C jusqu'à ce qu'elle soit extraite (Figure 17).



**Figure 17 : Ecorces d'orange séchées avant et après broyage.**

### **3. Animaux expérimentaux :**

L'étude expérimentale est menée sur des rats blancs de la variété Wistar, de la race *Rattus norvegicus*, âgés de 4 semaines et pesant entre 80 et 100g. Ces animaux ont été élevés Au sein de l'animalerie du Département de Biologie, Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, Algérie. Les cages accueillent les rats et les maintiennent dans des conditions d'élevage optimales : une température de 25 à 30°C et un taux d'humidité de 60 à 70%, avec un rythme nyctéméral de 12 heures. Les rats bénéficiaient d'une alimentation équilibrée fournie par l'ONAB (Office National d'Aliment de Bétail, unité El ALF Ain-Fezza, Tlemcen) et avaient un accès libre à l'eau.

#### **3.1.Répartition des lots expérimentaux :**

Au hasard, les rats ont été divisés en quatre groupes de 4 rats chacun, et chaque groupe a été nourri avec un régime spécifique, suivis et pesés pendant une période de 12 semaines :

- Lot de témoin (**T**) : sous régime normal.
- Lot de témoin-écorces (**TE**) : sous régime normal enrichi en écorces d'orange à 10%
- Lot obèse (**O**) : en suivant un régime hypergras (avec une supplémentation d'huile de maïs à 20 %).
- Lot obèse-écorces (**OE**) : en complément d'un régime hypergras avec 10% de poudre d'écorces d'orange.

### 3.2.Sacrifice et prélèvement sanguin et des organes :

Après une période d'expérimentation de 12 semaines, les rats de chaque groupe sont soumis à une anesthésie par injection intra-péritonéale de solution de ketamine/midazolam (100 mg/kg de ketamine / 5 mg/kg de midazolam).

Une fois que les sacrifices ont été effectués, le sang prélevé par ponction dans l'aorte abdominale, est collecté sur un tube EDTA et centrifugé à 3000 rpm pendant 15 minutes. Le sérum récupéré est conservé afin de procéder aux analyses biochimiques du bilan glucido-lipidique.

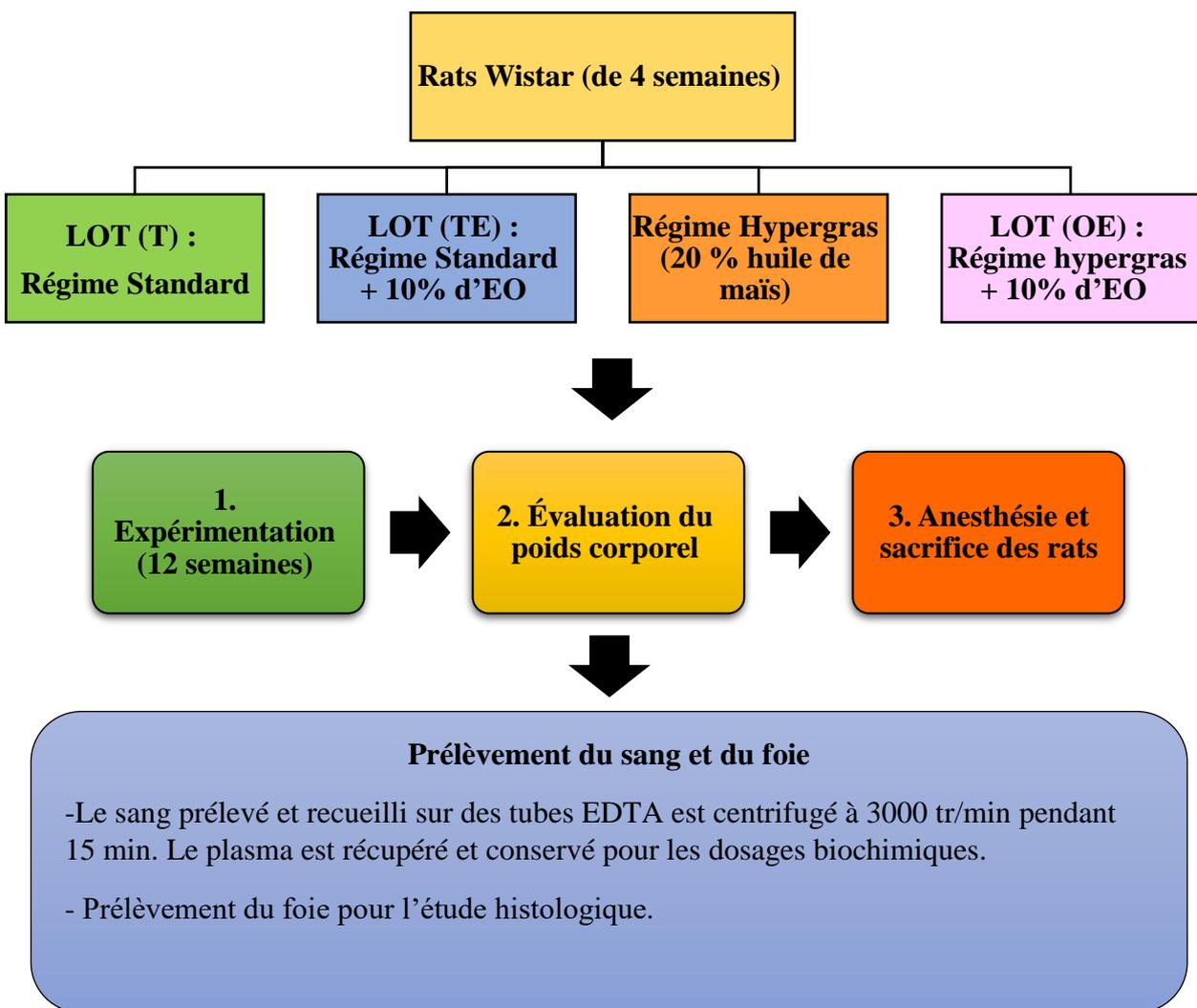


Figure 18 : Protocole expérimental.

#### 4. Analyse des paramètres biochimiques :

##### 4.1. Dosage de la glycémie :

Le glucose est dosé par méthode enzymatique colorimétrique (Kit BIOLABO), sur le plasma, le sérum, le liquide céphalorachidien (LCR) ou les urines. La réaction consiste à oxyder le glucose par glucose oxydase (GOD) en acide gluconique et  $H_2O_2$  qui réagit en présence de peroxydase (POD) avec le chloro-4-phénol et le 4-amino-antipyrine pour former une quinonéimine rouge. L'absorbance du complexe coloré, proportionnelle à la concentration en glucose dans le spécimen est mesurée à 500 nm.

##### 4.2. Séparation des lipoprotéines :

Pour obtenir les fractions lipoprotéiques plasmatiques, à savoir les lipoprotéines de haute densité (HDL), les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Le tableau 7 montre plus de détails sur chaque étape du processus.

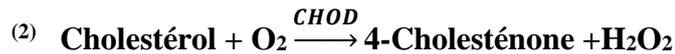
Une fois les différentes fractions lipoprotéiques précipitées, les culots contenant les fractions LDL et VLDL sont solubilisés dans une solution de chlorure de sodium et de citrate disodique. Cette étape permet de rendre les fractions lipoprotéiques solubles pour faciliter leur manipulation ultérieure ou leur analyse.

**Tableau 7 : Méthode de précipitation pour obtenir les fractions lipoprotéiques plasmatiques (Burstein et al., 1989)**

<b>Fraction Lipoprotéique</b>	<b>Méthode de Précipitation</b>
<b>HDL</b>	HDL sont obtenues dans le surnageant après une précipitation réalisée au moyen de dextran sulfate et de chlorure de magnésium. Ces réactifs laissant les HDL dans le surnageant.
<b>LDL</b>	LDL sont ensuite sélectivement précipitées en utilisant des concentrations critiques de citrate trisodique et d'héparine. Ces réactifs permettent de précipiter spécifiquement les LDL tout en laissant les autres fractions lipoprotéiques dans le surnageant.
<b>VLDL</b>	Après la centrifugation des LDL, les VLDL restent dans le surnageant. Ces VLDL sont ensuite précipitées à leur tour en utilisant un réactif composé d'héparine, de chlorure de magnésium et de chlorure de lithium.

#### 4.3. Dosage du cholestérol :

Le cholestérol total est dosé au niveau plasmatique et lipoprotéique (HDL, LDL et VLDL) par méthode enzymatique (KIT SPINREACT). La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase (CHE) [Réaction (1)], et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase (CHOD) [Réaction (2)].

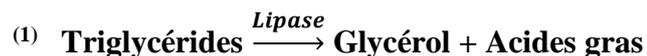


L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone, sous l'action catalytique de la peroxydase (POD) [Réaction (3)]. La concentration en quinonéimine colorée est mesurée à 505 nm, elle est proportionnelle à la concentration en cholestérol total.



#### 4.4. Dosage des triglycérides :

Les triglycérides sont dosés par méthode enzymatique (Kit Human), sur le plasma et au niveau des lipoprotéines (HDL, LDL et VLDL). Les triglycérides sont mesurés après hydrolyse enzymatique par des lipases en glycérol et acides gras libres [Réaction (1)].



L'indicateur est une quinonimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase (POD) [Réaction (2)].



Le taux des triglycérides est déterminé à une longueur d'ondes de 505 nm. La concentration en quinonimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides.

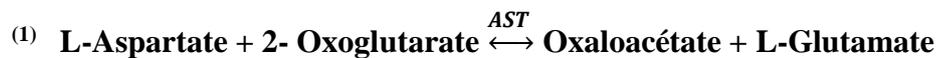
#### 4.5. Dosage de l'albumine :

L'albumine est dosée par méthode enzymatique (KIT BIOLABO), sur le sérum et le plasma. En milieu tamponné à Ph=4,2 le vert de bromocrésol (BGC) [le BGC dans un milieu légèrement acide produit un changement de couleur de l'indicateur, passant du jaune-vert au

vert-bleuté] se combine à l'albumine pour former un complexe coloré dont l'absorbance mesurée à 630 nm (620-640 nm) est proportionnelle à la concentration en albumine dans le spécimen.

#### 4.6. Dosage de l'aspartate aminotransférase (AST) :

L'AST est dosé par méthode enzymatique (Kit BIOLABO), sur le plasma ou sérum. La réaction est catalysée par l'enzyme AST, elle consiste à transférer le groupe amino (-NH<sub>2</sub>) de l'acide aspartique (L-aspartate) vers le 2-oxoglutarate, formant ainsi de l'oxaloacétate et du L-Glutamate. Ce processus est une réaction réversible [Réaction (1)].



L'indicateur est L-Malate formée à partir d'oxaloacétate, de Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NADH) et d'Hydrogène (H<sup>+</sup>) sous l'action de Malate Déshydrogénase (MDH) [Réaction (2)]. Le taux d'AST est déterminé à une longueur d'ondes de 340 nm.

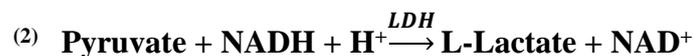


#### 4.7. Dosage de l'Alanine Aminotransférase (ALT) :

L'ALT est dosé par méthode enzymatique (Kits BIOLABO), sur le plasma ou sérum. La réaction est catalysée par l'enzyme ALT, elle consiste à transférer le groupe amino de l'alanine vers le 2-oxoglutarate, formant ainsi du pyruvate et du L-glutamate [Réaction (1)].



L'indicateur est L-Lactate formée à partir de pyruvate, de Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NADH) d'Hydrogène (H<sup>+</sup>) sous l'action de Lactate Déshydrogénase (LDH) [Réaction (2)]. Le taux d'AST est déterminé à une longueur d'ondes de 340 nm.



### 5. Etude histologique :

Des différents tissus récupérés, notamment le foie, le tissu adipeux, la thyroïde et le pancréas sont conservés, à savoir pour la préparation ultérieure des lysats tissulaires utilisés dans l'étude histologique qui est pour but d'obtention des coupes minces de ces différents organes (Tableau 8).

**Tableau 8 : Étapes d'étude histologique.**

<b>Étape</b>	<b>Description</b>
<b>Prélèvements</b>	Dissection rapide des organes pour éviter l'altération des cellules et tissus, puis les rincés dans l'eau physiologique.
<b>Fixation</b>	Immobilisation des cellules dans un état proche de vivant à l'aide d'un fixateur (formol à 10% ou liquide de Bouin) pendant 24 heures à température ambiante et peut durer jusqu'à plusieurs jours ou même semaines.
<b>Déshydratation</b>	Succession de bains d'éthanol à différents degrés (à 50°, 70°, 95° et 3 fois à 100°) pendant 10 min, suivis de bains de toluène ou de xylène pendant 10min.
<b>Inclusion</b>	Imprégnation des cellules avec une substance durcissant (paraffine [mélange d'hydrocarbure saturé et cire]), pour faciliter les coupes fines et régulières et permet aussi la conservation d'échantillon.
<b>Confection des coupes</b>	Réalisation des coupes avec un microtome à une épaisseur spécifique (5µm), puis les déposés sur des lames en verre.
<b>Étalement</b>	Identification des lames, dépôt d'une goutte de liquide d'étalement, chauffage (37°) puis mise en étuve (56° pendant 2 heures).
<b>Déparaffinages et hydratation</b>	Déparaffinage des lames dans 2 bains de xylène (10min) et 2 bains d'éthanol (1min), suivie d'hydratation dans des bains d'alcool (à 90° puis 50° pendant 1 à 5 minutes).
<b>Coloration</b>	Différenciation des constituants tissulaires à l'aide de la coloration tri chromique hématoxyline, éosine. Où l'hématoxyline teinte en bleu les composantes nucléaires tandis que l'éosine teinte le cytoplasme en rouge et le collagène en rose.
<b>Déshydratations après coloration</b>	Déshydratation des coupes dans des bains d'alcool éthylique de titres croissants ( Alcool à 70° pendant 5 à 10 min et à 90° pendant 5 à 10 min puis alcool éthylique absolu pendant 15 minutes), suivis de 2 bains de xylène (15min).
<b>Montage des lames</b>	Recouvrement des lames par des lamelles couvre-objet à l'aide d'une colle EUKITT ou baume de canada.
<b>Observation microscopique</b>	Examen des lames au microscope optique à différents grossissements (x10 puis x40).

## **6. Analyse statistique :**

Le logiciel SPSS version 24.0.0.0 a été utilisé pour réaliser l'analyse statistique, et les variables continues normalement distribuées sont présentées sous la forme de moyenne  $\pm$  écart-type. Le test ANOVA a été utilisé pour comparer les variables normalement distribuées avec le test post hoc de Tukey afin de détecter les variations entre les sous-groupes. Les moyennes exprimées par des lettres distinctes (a, b, c, d) présentent des différences significatives ( $P < 0,05$ ).

## RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS

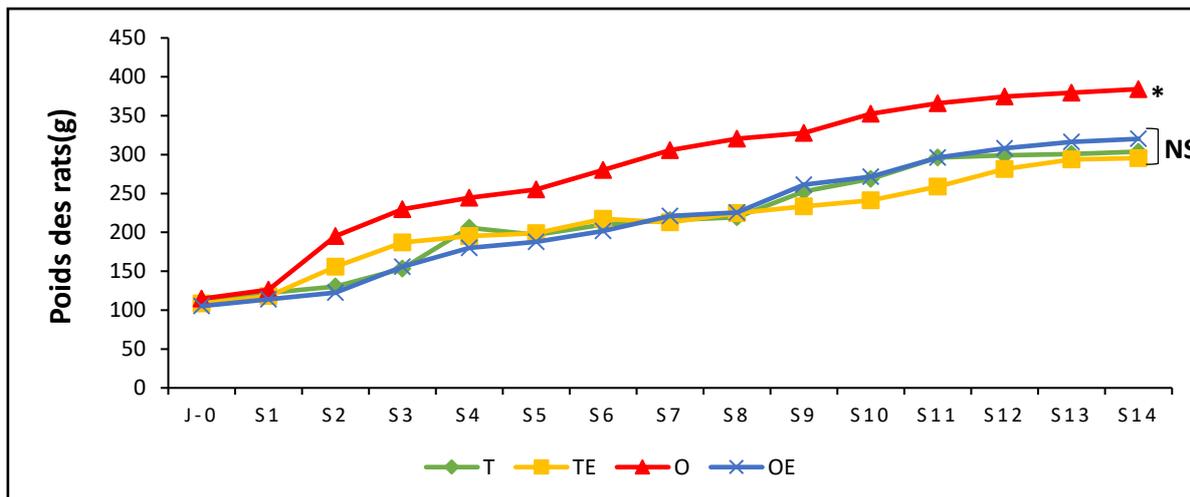
## **1. Poids corporel, gain pondéral et poids du foie chez les rats expérimentaux :**

Au début de l'expérience la différence du poids initial entre les quatre lots était non significative. A partir de la deuxième semaine jusqu'à la fin de l'expérimentation la prise du poids des rats nourris par le régime hypergras a augmenté significativement par rapport au rats témoins, témoins supplémentés en écorces d'orange et obèses nourris aux écorces d'orange avec un gain du poids de  $269,575 \pm 76,02$  g comparés au rats témoins  $191,825 \pm 26,91$  g, rats témoins supplémentés en écorces d'orange  $186,925 \pm 54,79$ g et au rats nourris au régime hypergras enrichi en écorces d'orange  $215,025 \pm 97,26$ g.

L'évolution du poids des rats au fil du temps est illustrée par la courbe pondérale pour quatre groupes différents : les rats témoins (T), les rats témoins supplémentés en écorces d'orange (TE), les rats obèses (O) et les rats obèses qui suivent un régime supplémenté en d'écorce d'orange (OE). Pour le groupe OE, les rats commencent par être obèses et sont ensuite soumis à un régime alimentaire spécifique contenant de l'écorce d'orange. L'étude de la courbe de poids (Figure 19) et du gain du poids (Figure 20) pour ce groupe met en évidence une baisse importante du poids chez les rats obèses.

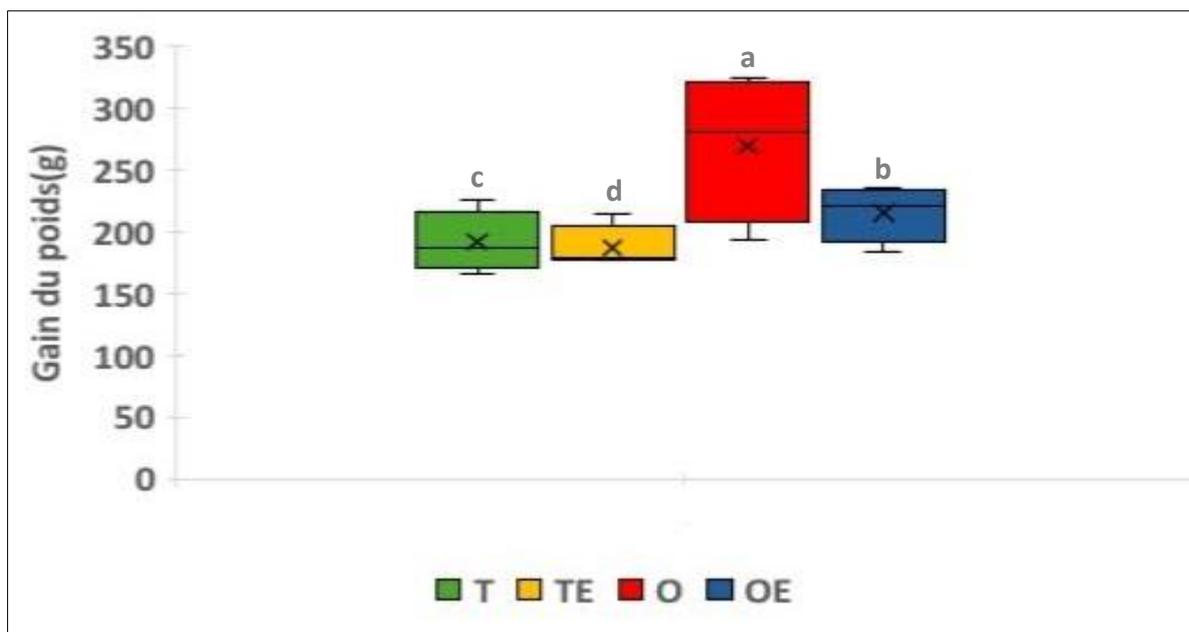
L'évolution du poids du foie des rats expérimentaux au fil du temps est illustrée par des boîtes à moustache pour quatre groupes différents : les rats témoins (T), les rats témoins supplémentés en écorces d'orange (TE), les rats obèses (O) et les rats obèses qui suivent un régime supplémenté en d'écorce d'orange (OE). Les résultats ont mis en évidence une augmentation significative du poids du foie chez les rats obèses par rapport aux rats témoins et rats témoins supplémentés en écorces d'orange. Pour le groupe OE, qui est soumis à un régime alimentaire spécifique contenant de l'écorce d'orange, nous avons observé une baisse importante du poids chez les rats obèses (Figure 21).

Le tableau A1 dans l'annexe représente la moyenne  $\pm$  Écart type du poids corporel et le gain pondéral et le poids du foie chez les rats expérimentaux.



**Figure 19 : Courbe pondérale des animaux expérimentaux.**

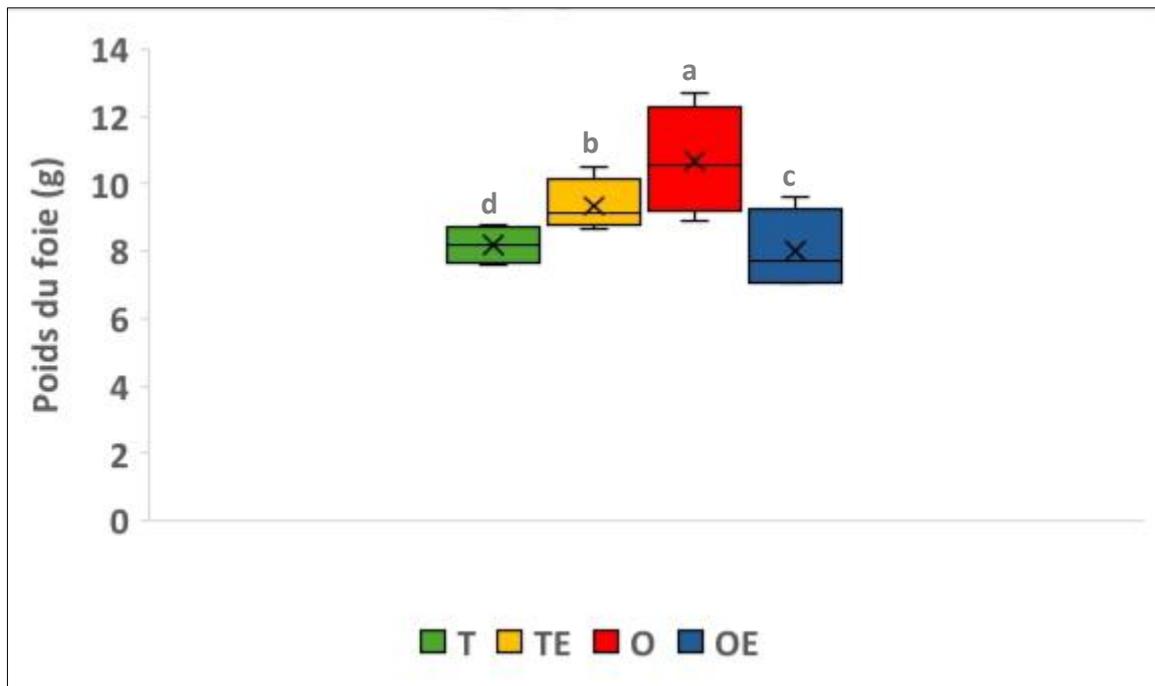
Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. T : Rats témoins ; TE : Rats témoins supplémentés en écorces d'orange ; O : Rats obèses ; OE : Rats obèses supplémentés en écorces d'orange. La comparaison des moyennes entre les quatre lots est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les moyennes sont marquées par les lettres différentes (a, b, c, d). \*  $P < 0,05$ .



**Figure 20 : Boîtes à moustache représentative de gain du poids (g) des rats expérimentaux.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. T : Rats témoins ; TE : Rats témoins supplémentés en écorces d'orange ; O : Rats obèses ; OE : Rats obèses supplémentés en écorces d'orange. La comparaison des moyennes entre les quatre lots est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les

différences significatives entre les moyennes sont marquées par les lettres différentes (a, b, c, d). \*  $P < 0,05$ .



**Figure 21 : Boîtes à moustache représentative de poids du foie (g) des rats expérimentaux.**

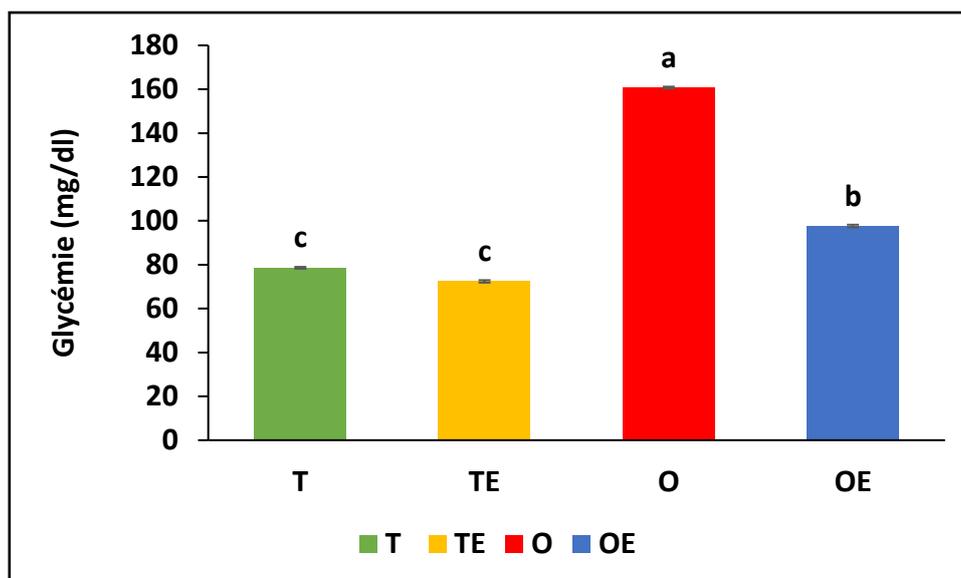
Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. T : Rats témoins ; TE : Rats témoins supplémentés en écorces d'orange ; O : Rats obèses ; OE : Rats obèses supplémentés en écorces d'orange. La comparaison des moyennes entre les quatre lots est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les moyennes sont marquées par les lettres différentes (a, b, c, d). \*  $P < 0,05$ .

## 2. Paramètres biochimiques plasmatiques :

Le tableau A2 dans l'annexe représente la moyenne  $\pm$  Écart type des paramètres biochimiques chez les rats expérimentaux.

### 2.1. Teneurs sanguines en glucose :

Les résultats ont mis en évidence une hausse notable de la glycémie chez les rats obèses par rapport aux rats témoins et rats témoins supplémentés en écorces d'orange. D'un autre côté, une baisse importante de la glycémie a été observée chez les rats obèses qui ont été régis avec de l'écorce d'orange, par rapport aux rats obèses (Figure 22).



**Figure 22 : Glycémie chez les rats expérimentaux.**

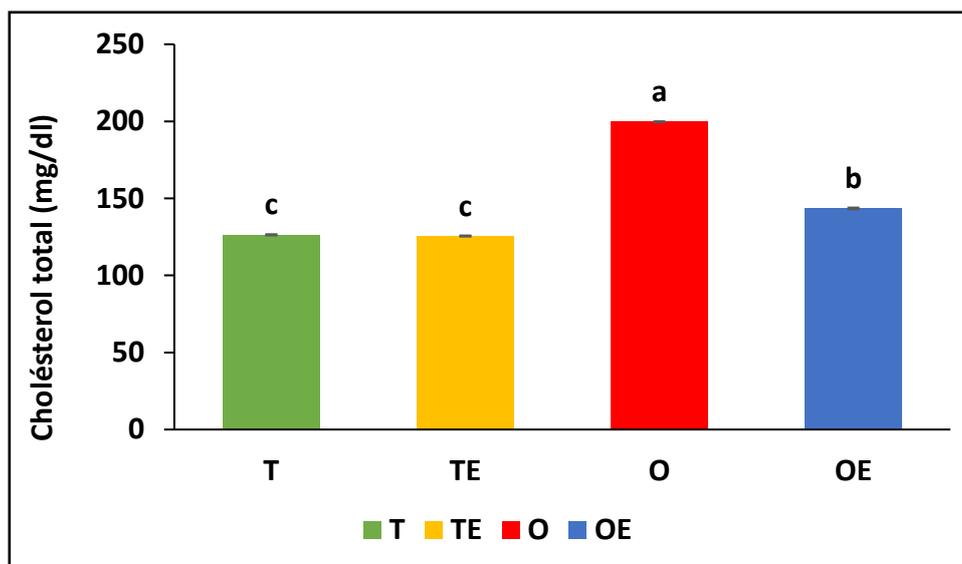
Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. T : Rats témoins ; TE : Rats témoins supplémentés en écorces d'orange ; O : Rats obèses ; OE : Rats obèses supplémentés en écorces d'orange. La comparaison des moyennes entre les quatre lots est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les moyennes sont marquées par les lettres différentes (a, b, c, d). \*  $P < 0,05$ .

### 2.2. Teneurs plasmatiques et lipoprotéiques en cholestérol total :

Le taux du cholestérol est augmenté de manière significative chez les rats obèses par rapport aux rats témoins et rats témoins supplémentés en écorces d'orange. On observe que le taux de cholestérol est diminué de manière significative chez les rats sous régime d'écorce d'orange par rapport aux rats obèses (Figure 23).

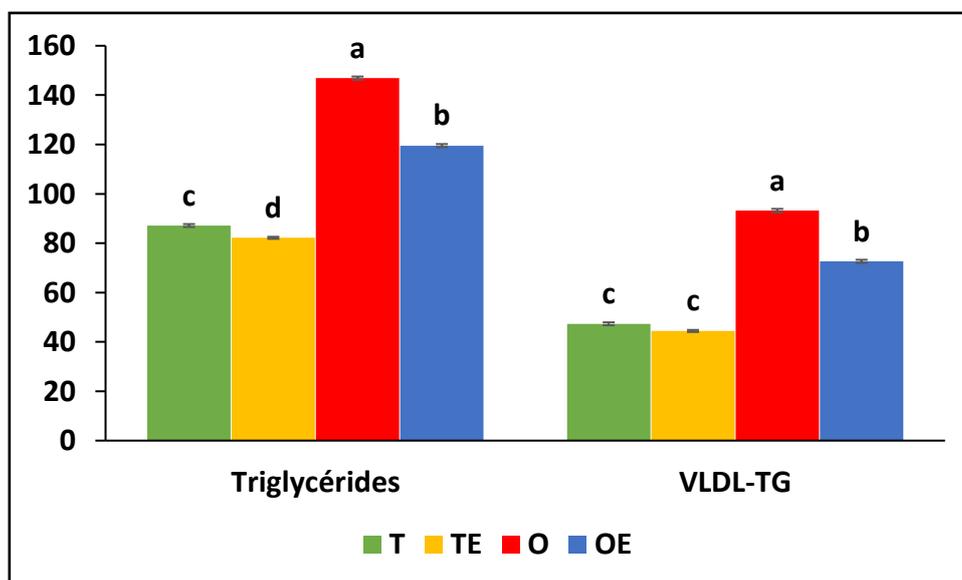
### 2.3. Teneurs plasmatiques et lipoprotéiques en triglycérides :

Les taux des triglycérides, VLDL-TG sont augmentés significativement chez les rats obèses comparés aux rats témoins et rats témoins supplémentés en écorces d'orange. Cependant, le taux des valeurs du TG et VLDL-TG sont diminués de manière significative chez les rats sous régime d'écorces par rapport aux rats obèses (Figure 24).



**Figure 23 : Teneurs plasmatiques et lipoprotéiques en cholestérol total chez les rats expérimentaux.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. T : Rats témoins ; TE : Rats témoins supplémentés en écorces d'orange ; O : Rats obèses ; OE : Rats obèses supplémentés en écorces d'orange. La comparaison des moyennes entre les quatre lots est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les moyennes sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). \*  $P < 0,05$ .

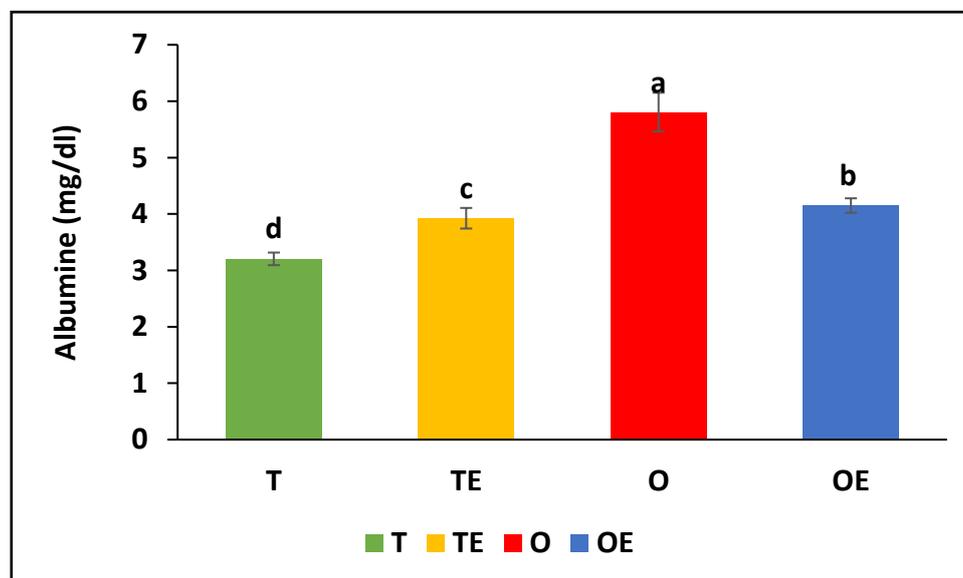


**Figure 24 : Teneurs plasmatiques et lipoprotéiques en triglycérides chez les rats expérimentaux.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. T : Rats témoins ; TE : Rats témoins supplémentés en écorces d'orange ; O : Rats obèses ; OE : Rats obèses supplémentés en écorces d'orange. La comparaison des moyennes entre les quatre lots est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les moyennes sont marquées par les lettres différentes (a, b, c, d). \*  $P < 0,05$ .

#### 2.4. Teneurs sanguines en albumine :

Les résultats ont mis en évidence une augmentation significative d'albumine chez les rats obèses par rapport aux rats témoins et rats témoins supplémentés en écorces d'orange. D'un autre côté, une diminution d'albumine a été observée chez les rats obèses qui ont été régis avec de l'écorce d'orange, par rapport aux rats obèses (Figure 25).

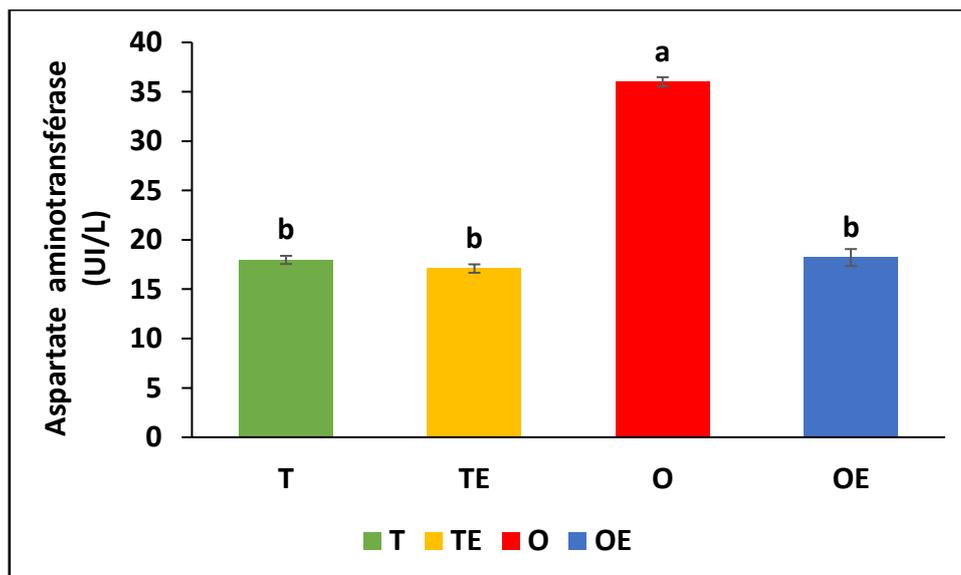


**Figure 25 : Albumine chez les rats expérimentaux.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. T : Rats témoins ; TE : Rats témoins supplémentés en écorces d'orange ; O : Rats obèses ; OE : Rats obèses supplémentés en écorces d'orange. La comparaison des moyennes entre les quatre lots est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les moyennes sont marquées par les lettres différentes (a, b, c, d). \*  $P < 0,05$ .

#### 2.5. Teneurs sanguines en aspartate aminotransférase (AST) :

Le taux d'AST est augmenté de manière significative chez les rats obèses par rapport aux rats témoins et rats témoins supplémentés en écorces d'orange. Dans les résultats, on observe que le taux d'AST est diminué de manière significative chez les rats sous régime d'écorce d'orange par rapport aux rats obèses (Figure 26).

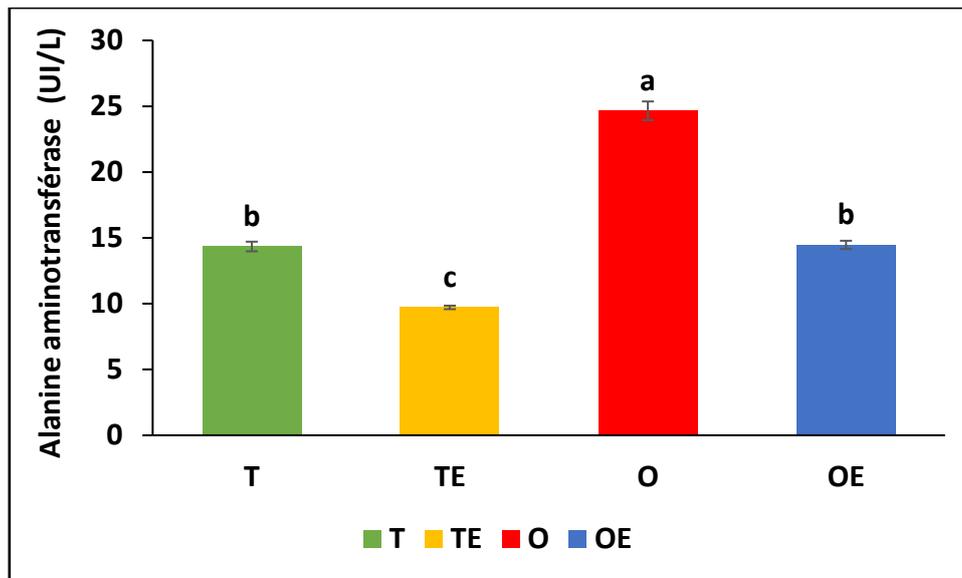


**Figure 26 : Teneurs plasmatiques en aspartate aminotransférase chez les rats expérimentaux.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. T : Rats témoins ; TE : Rats témoins supplémentés en écorces d'orange ; O : Rats obèses ; OE : Rats obèses supplémentés en écorces d'orange. La comparaison des moyennes entre les quatre lots est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les moyennes sont marquées par les lettres différentes (a, b). \*  $P < 0,05$ .

## 2.6. Teneurs sanguines en alanine aminotransférase (ALT) :

Le taux d'ALT est augmenté de manière significative chez les rats obèses par rapport aux rats témoins et rats témoins supplémentés en écorces d'orange. Dans les résultats, on observe que le taux d'ALT est diminué de manière significative chez les rats sous régime d'écorce d'orange par rapport aux rats obèses (Figure 27).



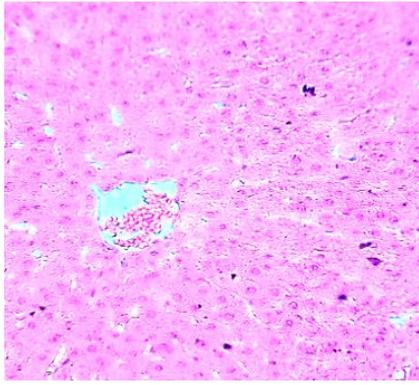
**Figure 27 : Teneurs plasmatiques en alanine aminotransférase chez les rats expérimentaux.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart type. T : Rats témoins ; TE : Rats témoins supplémentés en écorces d'orange ; O : Rats obèses ; OE : Rats obèses supplémentés en écorces d'orange. La comparaison des moyennes entre les quatre lots est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les moyennes sont marquées par les lettres différentes (a, b, c). \*  $P < 0,05$ .

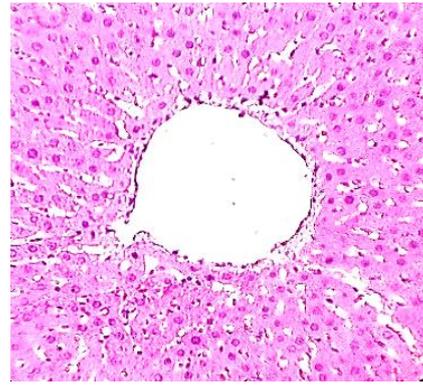
### 3. Etude histologique du foie :

L'analyse histologique du foie des rats témoins supplémenté en EO a révélé un parenchyme hépatique d'architecture conservé avec une structure des lobules hépatiques normale. Les cellules hépatiques se présentent sous forme de trabécules qui s'organisent radialement à partir de la veine centro-lobulaire et sont séparées par des sinusoides dilatés. Le noyau sphéroïdal des hépatocytes est régulier et présente un nucléole bien défini et une chromatine périphérique bien répartie. Certaines cellules possèdent chacun deux noyaux intégrés.

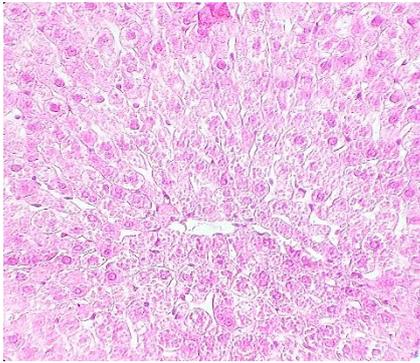
De manière simultanée, l'histologie du foie des rats obèses révèle une atrophie des sinusoides visibles au niveau de la veine centro-lobulaire, avec une désorganisation de l'architecture trabéculaire des hépatocytes. Alors que l'histologie du foie des rats obèses qui reçoivent l'écorce montre des dilatations des sinusoides moins prononcées, avec une conservation plus ou moins importante de la structure trabéculaire des hépatocytes (Figure 28).



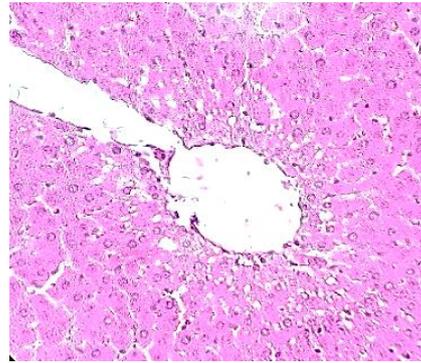
**T**



**TE**



**O**



**OE**

**Figure 28 : Observations microscopiques des coupes histologiques du foie des rats expérimentaux**

*T : Rats témoins ; TE : Rats témoins supplémentés en écorces d'orange ; O : Rats obèses ; OE : Rats obèses supplémentés en écorces d'orange.*

# **DISCUSSION**

L'obésité est un facteur de risque majeur de la stéatose hépatique, une accumulation de graisse dans le foie, ce risque est aggravé par d'autres facteurs métaboliques tels que l'hyperlipidémie et la résistance à l'insuline (**Chalasani et al., 2018**).

L'alimentation joue un rôle crucial dans la santé, et son impact sur l'obésité et les maladies associées est de plus en plus étudié. Une approche personnalisée, tenant compte des interactions entre l'alimentation, les gènes et la santé, est essentielle pour une meilleure prise en charge (**Peña-Romero et al., 2018**).

La modification du mode de vie, avec une perte de poids progressive et une alimentation adaptée, est le traitement de première ligne de la stéatose hépatique. Cela permet d'améliorer les enzymes hépatiques, de réduire la graisse dans le foie et l'inflammation hépatique (**Zelber-Sagi et al., 2011**).

Les écorces d'orange sont riches en nutriments et en composés bioactifs bénéfiques, y compris des fibres alimentaires (**Goulas et Manganaris, 2012**). Ces fibres alimentaires peuvent aider à la gestion de l'obésité, à la perte de poids et à la réduction de l'apport calorique (**He et al., 2022**). De plus, elles ont des propriétés hypoglycémiantes, ralentissant l'absorption du glucose dans le sang (**Khubber et al., 2023**). En outre, les EO renferment d'autres composés, comme les polyméthoxyflavones, qui ont un effet hypolipémiant en diminuant les triglycérides par modulation de l'absorption de LDL-c par les cellules et l'augmentation du HDL-c (**Yen et al., 2011**).

Dans cette étude, nous avons pu évaluer et mesurer l'effet des écorces d'orange sur le foie des rats Wistar mâles rendus obèses. Le but était de souligner le rôle crucial des EO et de leurs compositions dans la prévention et la lutte contre l'obésité et la stéatose hépatique. Les effets de l'incorporation de ces EO dans l'alimentation des rats ont également été analysés après d'induire l'obésité sur les modèles expérimentaux par un régime hypergras.

D'après notre recherche et les résultats obtenus, il a été démontré que l'incorporation d'EO dans l'alimentation des rats a eu des effets positifs sur leur poids corporel et leurs profils glycémique et lipidique. La première partie de cette étude examine l'impact d'EO sur le poids des rats et leur foie qui ont été suite à une consommation d'un régime hypergras pendant 14 semaines. Grâce à la courbe pondérale et les boîtes à moustache, nous pouvons évaluer l'efficacité du régime enrichi en EO (supplémentation à 10% de poudre d'EO) pour perdre du poids chez les rats obèses.

Les écorces d'orange (EO) sont une source riche en fibres alimentaires (FA), qui constituent leur composant majoritaire (**M'hiri, 2015**). Ces FA jouent un rôle important dans la gestion du poids corporel en stimulant la satiété et en réduisant l'apport calorique (**He et al., 2022**). De plus, la fermentation des fibres insolubles par la microflore intestinale produit des AGCC, qui stimulent la libération d'hormones de satiété (**Warrilow et al., 2019**). Ainsi, les FA d'EO ont une grande capacité de rétention d'huile, ce qui leur permet de se substituer aux graisses présentes dans les aliments et de réduire l'apport calorique total (**Crizel et al., 2013**).

Par ailleurs, les EO sont également riches en calcium (environ 41,9 mg/100 g-1) (**Hsouna et al., 2023**). Le calcium possède des propriétés anti-obésité en régulant le métabolisme des graisses (**Ghaben, 2019**). Il stimule la dégradation des graisses (lipolyse) et réduit leur production (lipogénèse), ce qui conduit à une diminution de la masse grasse corporelle. Nos résultats révèlent une diminution du poids du foie des rats obèses traités au écorces d'orange. Selon **Misawa et al. (2012a)**, la baisse du poids relatif de cet organe s'explique par la réduction des lipides hépatiques.

La deuxième partie de ce travail aborde une analyse des paramètres biochimiques est effectuée pour approfondir notre compréhension de l'influence des EO et leurs compositions sur les maladies liées au syndrome métabolique. D'après les résultats de l'étude, les rats obèses ayant suivi un régime supplémenté en EO ont présenté une baisse significative de leur taux de glucose sanguin par rapport à ceux qui n'ont pas suivi ce régime. Ces résultats suggèrent que l'EO a un effet positif sur la réduction du glucose chez les rats obèses, améliorant ainsi leur profil glycémique. Cette baisse importante du glucose plasmatique peut être attribuée aux substances présentes dans l'EO, comme les antioxydants, les fibres alimentaires et d'autres composés bioactifs qui agissent favorablement sur le métabolisme des glucides.

Des recherches ont démontré que l'intégration de fibres alimentaires insolubles (FAI) dans l'alimentation favorise la prolifération des bifidobactéries et des lactobacilles. Ces microorganismes jouent un rôle crucial dans la gestion de la glycémie et sont essentiels pour la santé intestinale. La fermentation de la pectine par ces bactéries entraîne la production d'AGCC, tels que l'acétate, le butyrate et le propionate, qui ont été associés à des effets positifs sur la régulation de la glycémie (**Wang et al., 2022 ; Li et al., 2022**). Par ailleurs, les FAI ont démontré leur capacité à adsorber efficacement le glucose, retarder sa diffusion et inhiber l'activité de l'alpha-amylase à divers degrés. Ces mécanismes pourraient agir de concert pour diminuer la concentration de glucose sérique postprandial (**Khubber et al., 2023**). Une autre

étude a démontré que le zinc, un des composants d'EO, joue un rôle crucial dans l'équilibre de la zinc-alpha-2-glycoprotéine (ZAG), qui a des fonctions essentielles dans le métabolisme des lipides et l'équilibre du glucose (**Severo et al., 2020**).

Les résultats de cette étude indiquent que l'incorporation d'EO dans l'alimentation des rats obèses a conduit à une diminution significative de cholestérol total, triglycérides et VLDL-Triglycéride. Des résultats d'une étude menée par **Abd El-Gwaad, et al. (2020)** ont confirmé que l'ajout de poudre d'EO à l'alimentation a considérablement diminué l'induction de l'expression du gène SREBF1 qui est responsable de la lipogénèse de la graisse de novo dans le foie, la surexpression de ce gène explique les changements dans le profil lipidique, ce qui a conduit à une diminution de la production de cholestérol total (CT) et triglycérides (TG).

Une explication suggérée par **Ahmed et al., (2017)** a montré que le contenu de la peau d'orange du nombril (naringine et naringénine) a potentiellement amélioré l'élévation du CT, des TG, du LDL-c et du VLDL-C, tout en augmentant le HDL-c. **Assini et consorts (2013)** ont illustré que la naringénine atténue nettement la dyslipidémie et l'accumulation hépatique des lipides. En outre, la naringénine conserve sa capacité à modifier l'expression génique hépatique pour prévenir l'accumulation de TG hépatique.

Une autre étude précédente de **Yen et al. (2011)** a suggéré que les polyméthoxyflavones (PMF) peuvent également diminuer le CT et les TG, modifiant également l'absorption de LDL-c par les cellules et l'augmentation du HDL-c. Les polyphénols ont un rôle crucial dans la phosphorylation de SREBP-1c (SREBP-1c; régule préférentiellement le processus lipogéniques en activant les gènes impliqués dans la synthèse des acides gras et des triglycérides) par AMPK pour l'inhibition du traitement protéolytique et l'activité transcriptionnelle de SREBP-1c. AMPK stimule la phosphorylation de Ser372, supprime le clivage SREBP-1c et la translocation nucléaire, et réprime l'expression génique cible de SREBP-1c dans les hépatocytes exposés à un taux élevé de glucose, conduisant à une réduction de la lipogénèse de l'accumulation de triglycérides et de cholestérol hépatique et plasmatique. L'activation hépatique de l'AMPK par le polyphénol synthétique S17834 protège contre la stéatose hépatique et l'hyperlipidémie (**Li et al., 2011**).

En raison de la présence des FA qui présentent plusieurs mécanismes qui contribuent à leurs bienfaits antihyperlipidémiques on peut expliquer les changements lipidiques dans nos résultats. Ces dernières peuvent se lier aux sels biliaires, perturbant leur réabsorption et favorisant la synthèse de nouveaux acides biliaires à partir du CT, ce qui réduit les niveaux de

cholestérol sanguin. La synthèse de CT est inhibée directement par les AGCC qui inhibent l'activité de l'enzyme HMGCoA réductase, tout en favorisant la libération périphérique du glucose (Ying et Feijun, 2021).

Concernant le bilan hépatique, nous avons dosé les taux d'albumine et deux enzymes hépatiques (AST et ALT) qui sont utilisés comme un indicateur de la santé du foie et de la présence de dommages hépatiques. Les résultats montrent une diminution significative du taux d'albumine et de ces enzymes chez les rats obèses qui sont soumis un régime supplémenté en EO par rapport aux rats obèses n'ayant pas suivi ce régime.

Selon M'hiri (2015), l'EO contient d'environ 1,79g des protéines, l'arginine est un acide aminé semi-essentiel qui joue un rôle important dans de nombreux processus physiologiques, y compris la synthèse des protéines, il représente presque 0,115 g des acides aminés d'EO.

Plusieurs études suggèrent que l'arginine peut avoir des effets bénéfiques sur la réduction du taux élevé d'albumine chez les personnes obèses. La L-arginine régule de multiples voies métaboliques (le métabolisme des acides gras, du glucose, des acides aminés et des protéines) par signalisation cellulaire et par l'expression génique. Ainsi l'arginine régule la diaphonie adipocytaire et le partage de l'énergie via la sécrétion de cytokines et d'hormones.

Des données de plus en plus nombreuses montrent que la supplémentation alimentaire avec l'arginine réduit efficacement le tissu adipeux blanc (TAB) chez obèses induits soumis d'un régime alimentaire. Le TAB joue un rôle important dans la sécrétion de substances comme les adipokines, dont l'adiponectine, qui ont des propriétés anti-inflammatoires et peuvent influencer les niveaux d'albumine dans le sang, une réduction du TAB peut ainsi impacter la sécrétion de ces substances et donc les niveaux d'albumine (Tan et al., 2012).

L'obésité peut favoriser l'installation d'un stress oxydatif, un phénomène où les niveaux élevés de graisse corporelle sont souvent corrélés à une augmentation des radicaux libres. Le stress oxydant provoque des lipides et de la peroxydation des protéines, la modification de l'ADN et des lésions hépatiques. Les lésions des cellules hépatiques avec destruction de leurs membranes ont entraîné une libération des enzymes hépatiques ALT et ASAT dans le sang. Cependant, la supplémentation en régime alimentaire par l'EO a permis de rétablir ces paramètres modifiés à proximité de leur niveau normal. Cela peut être dû à l'activité anti-oxydative d'EO qui se traduit par une diminution significative du monoxyde d'azote sérique et de la restauration de l'activité de la catalase hépatique. La suppression du stress oxydatif a

également entraîné une amélioration des activités des marqueurs de la fonction hépatique (ALAT et ASAT) dans le sérum (**Abd El-Gwaad, et al., 2020**).

Dans les résultats de l'analyse histologique du foie, des signes marqués de foie gras ont été observés chez les sujets obèses, caractérisés par un dépôt de gouttelettes lipidiques. Cependant, la supplémentation en EO a montré une amélioration significative de ces changements. Des études antérieures ont soutenu cette observation, indiquant que les isoflavones présentes dans l'EO peuvent inhiber le foie gras en régulant les gènes impliqués dans la  $\beta$ -oxydation des acides gras, l'anti-adipogenèse et l'amélioration des niveaux d'ARNm de leptine et d'adiponectine impliqués dans la voie anti-stéato-hépatitique (**El-Shazly et al., 2017**). Les composés phénoliques et les flavonoïdes d'EO neutralisent également les radicaux libres et protègent le foie du stress oxydatif (**Liu et al., 2021**).

**CONCLUSION**

L'obésité, caractérisée par un excès de tissu adipeux, est étroitement liée au développement de la stéatose hépatique, une accumulation excessive de graisse dans le foie. Cette association complexe résulte d'une perturbation des processus métaboliques, impliquant notamment une résistance à l'insuline, une inflammation chronique et des altérations dans le métabolisme des lipides. La stéatose hépatique non alcoolique est la forme la plus courante de stéatose hépatique, elle est étroitement associée à l'obésité et à ses comorbidités, telles que le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires.

Une alimentation inadaptée, caractérisée par une consommation excessive de calories et de graisses, peut causer l'obésité et augmenter le risque de stéatose hépatique en favorisant le dépôt de graisse dans le foie.

L'exploitation des sous-produits agroalimentaires tels que les écorces d'oranges pour la production d'ingrédients fonctionnels offre une double opportunité : d'une part, ces écorces renferment une gamme variée de composés bioactifs bénéfiques pour la santé, et d'autre part, cette pratique réduit le gaspillage alimentaire et offre des avantages écologiques et économiques significatifs en transformant les déchets en ressources valorisées. Cette approche innovante contribue à répondre aux besoins croissants de durabilité et de santé des consommateurs en offrant de nouveaux produits sur le marché agro-alimentaire et pharmacologique.

Notre étude met en lumière l'impact prometteur des écorces d'orange (ou d'agrumes en général) dans la prévention de la stéatose hépatique associée à l'obésité. Les résultats suggèrent que les composés présents dans notre matière pourraient offrir des bénéfices significatifs atténuant l'accumulation de graisse dans le foie et en améliorant les paramètres métaboliques associés à l'obésité. Ces découvertes soulignent le potentiel des écorces d'orange comme un agent thérapeutique naturel pouvant remplacer les produits de synthèse, dans la gestion de la stéatose hépatique, offrant ainsi une voie prometteuse pour le développement de stratégies de traitement complémentaires contre cette affection métabolique croissante.

# **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## A

**Abd El-Gwaad, H. M. S., Abd El-Wahab, H. M., Mohamed, E. A. K., Sharaf, E. H. A. A., & Osman, A. A. H. M.** (2020). Modulatory effect of dry orange (*Citrus sinensis*) peel powder on bisphenol A-induced hepatic and splenic toxicity in rats. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 81(1), 1-9.

**Agrawal PK, Agrawal C, Blunden G.** Pharmacological significance of hesperidin and hesperetin, two citrus flavonoids, as promising antiviral compounds for prophylaxis against and combating COVID-19. *Natural Product Communications*. 2021 Oct ; 16(10) :1934578X211042540.

**Ahmed, M. O., Hassan, A. M., Abdel-Twab, M. S., Abdel Azeem, N. M.** (2017). L'extrait hydroéthanolique à base d'orange nautel, la naringine et la naringénine ont un potentiel antidiabétique chez les rats diabétiques de type 2. *Biomédecine et pharmacothérapie*, 94(2017), 197-205.

**Ahmed, M. S., Fahim, I. H., Ahmed, Y. H., Al-Muzafar, M. H., Ahmed, R. R., Adel, A. K., El-Nahass, E., 'Abdelazeem, H. W.** (2019). Les effets préventifs et les mécanismes d'action de l'extrait hydroéthanolique à pelure orange du nombril, la naringine et la naringénine dans les atteintes hépatiques induites par le N-acétyl-p-aminophénol chez les rats Wistar.

**Algérie Presse Service.** 2017. <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/144507-1-obesite-un-facteur-de-risque-menacant-la-sante-publique>.

**Asrani, SK, H. Devarbhavi, J. Eaton, and PS Kamath.** 2019. Burden of liver disease worldwide. *J. Hepatol.* 70:151-171.

**Assini, M. J., Mulvihill, E. E., Sutherland, G. B., Telford, E. D., Sawyez, G. C., Felder, L. S., ... Huff, W. M.** (2013). Naringenin prévient l'inflammation systémique induite par le cholestérol, la dérégulation métabolique et l'athérosclérose chez les souris Ldlr *Journal of Lipid Research, Volume, 54*, 710-724.

## B

**Bender D, Hildt E.** Effect of Hepatitis Viruses on the Nrf2/Keap1-Signaling Pathway and Its Impact on Viral Replication and Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 19 ; 20(18) :4659.

**Berumen, J, Baglieri, J, Kisseleva, K, Mekeel, KH.** Hepatic fibrosis : pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech Dis.* 2021 Jan ; 13(1) :e1499.

**Bhardwaj, P., Au, CC, Benito-Martin, A., Ladumor, H., Oshchepkova, S., Moges, R.** (2019). Estrogens and breast cancer : mechanisms involved in the development, growth and progression linked to obesity. 189, 1.

**Borji, M. Nourbakhsh, M. Shafiee, S.M. Owji, A.A. Abdolvahabi, Z. Hesari, Z. Ilbeigi, D. Seiri, P. Yousefi, Z.** Down-Regulation of SIRT1 Expression by mir-23b Contributes to Lipid Accumulation in HepG2 Cells.*Biochem Genet.* 2019 ; 57: 507-521.

**Burstein, M., Fine, A., Atger, V. R., Wirbel, E., & Girard-Globa, A.** (1989). Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high-density lipoproteins by differential dextran sulfate-magnesium chloride precipitation. *Biochimie*, 71(6), 741-746.

## C

**Calderaro.** (2017). Pathology of the hepatic sinusoid – Hepathology. [7-042-A-20]. doi: 10.1016/S1155-1976(17)71842-6.

**Campos A, Port JD, Acosta A.** Integrative hedonic and homeostatic food intake regulation by the central nervous system : insights from neuroimaging. *Brain Sci* 2022 ; 12:431.

**Chalasan N. Younossi Z.** Lavine J.E. Charlton M. Cusi K. Rinella M. Harrison S.A. Brunt E.M. Sanyal A.J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease : Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases (2018).

**Chen Y.Y. and Yeh M.M.** (2021) - Non-alcoholic fatty liver disease : A review with clinical and pathological correlation. *J. Formos Med. Assoc.* 120(1 Pt 1) :68-77.

**Cheng ML, Nakib D, Perciani CT, MacParland SA.** The immune niche of the liver. *Clin Sci (Lond).* 2021 Oct 29 ; 135(20) :2445-2466.

**Chiang JYL, Ferrell JM.** Bile Acid Metabolism in Liver Pathobiology. *Gene Expr.* 2018 May 18 ; 18(2) :71-87.

**Cholongitas, E., I. Pavlopoulou, M. Papatheodoridi, GE Markakis, E. Bouras, A.-B. Haidich and Papatheodoridis,** (2021). Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in Europe : a systematic review and meta-analysis. 34(3), 404.

**Crizel, T.d.M. ; Jablonski, A. ; Rios, A.d.O. ; Rech, R. ; Flores, S.H.** Dietary fiber from orange byproducts as a potential fat replacer.*LWT-Food Sci. Technol.* 2013, 53, 9-14.

**Cuevas AG, Chen R, Thurber KA et al.** Psychosocial stress and over-weight and obesity : findings from the Chicago Community Adult Health Study. *Ann Behav Med* 2019 ; 53 : NP.

**Cuthbertson D.J. Steele T. Wilding J.P. Halford J.C. Harrold J.A. Hamer M. Karpe F.** What have human experimental overfeeding studies taught us about adipose tissue

expansion and susceptibility to obesity and metabolic complications ? *Int. J. Obes.* 2017 ; 41: 853-865

**Czech A, Malik A, Sosnowska B, Domaradzki P.** Bioactive substances, heavy metals, and antioxidant activity in whole fruit, peel, and pulp of citrus fruits. *International Journal of Food Science.* 2021 Mar 16 ; 2021.

## D

**Darbre PD.** Endocrine Disruptions and Obesity. *Curr Obes Rep* 2017 ; 6:18–27

**Davies, SP, Terry, LV, Wilkinson, AL, Stamataki, Z.** Cell-in-Cell Structures in the Liver. *Front. Immunol.*, 13 May 2020 Sec. Molecular Innate Immunity

**Deng, M. ; Jia, XC ; Dong, LH ; Liu, L. ; Huang, F. ; Chi, JW ; Maman, Q. ; Zhao, D. ; Zhang, MW ; Zhang, RF.** Structural elucidation of flavonoids from Shatianyu (*Citrus grandis* L. Osbeck) pulp and screening of key antioxidant components. *Food chemistry.* 2022, 366, 130605.

**Devericks, EN, Carson, MS, McCullough, LE, Coleman, MF, & Hursting, SD.** (2022). The obesity-breast cancer link : a multidisciplinary perspective. *Cancer and Metastasis Reviews*, 41(3), 607-625.61-170.

**Diehl, A. M., & Day, C.** (2017). Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 377(21), 2063–2072.

**Direction des services agricoles de Tlemcen, 2022.**

## E

**El-Beltagi H, Nareman E, Heba M, Bendary E, Amal W Danial.** Physical Characteristics, Mineral Content, and Antioxidant and Antibacterial Activities of *Punica granatum* or *Citrus sinensis* Peel Extracts and Their Applications to Improve Cake Quality *Plants (Basel).* 2022 Jun 30 ; 11(13) :1740.

**El-Shazly, A.H., Ahmed, N.S., Mohamed, A.Y., Elhossary, G.G., Elsebaee, F.M.:** The potential prophylactic effect of orange peel administration on fatty liver and hyperlipidemia in an animal model of diet induced obesity. *Cellulose* 50, 50 (2017)

## F

**Food and Agriculture Organisation.** (2021). Citrus fruit fresh and processed, Statistical bulletin 2020.<https://www.fao.org/3/cb6492en/cb6492en.pdf>.

**Food and Agriculture Organisation..** (2021).Citrus fruit fresh and processed, Statistica bulletin 2020.

**Farag, M.A. ; Abib, B. ; Ayad, L. ; Khattab, A.R.** Sweet and bitter oranges : An updated comparative review of their bioactives, nutrition, food quality, therapeutic merits and biowaste valorization practices. *Food Chem.* 2020, 331, 127306.

**Farahmandfar, R.; Tirgarian, B.; Dehghan, B.; Nemati, A.** Changes in chemical composition and biological activity of essential oil from Thomson navel orange (*Citrus sinensis* L. Osbeck) peel under freezing, convective, vacuum, and microwave drying methods. *Food Sci. Nutr.* 2020, 8, 124–138.

**Fernandez-Moya, R. Da Silva NA.** Engineering *Saccharomyces cerevisiae* for high-level synthesis of fatty acids and derived products. *FEMS Yeast Res.* 2017 Nov 1 ; 17(7).

**Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ.** (2018). Mechanisms of NAFLD development and Therapeutics strategies. *Nat Med* 2018 ; 24:90832.

**Fujii H, Kawada N.** (2012). Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2012 ; 47: 215-25.

## G

**Gammone MA, Efthymakis K, D’Orazio N.** Effect of third-generation beta blockers on weight loss in a population of overweight-obese subjects in a controlled dietary regimen. *J Nutr Metab* 2021 ; 2021: 5767306.

**Ghaben A.L et Scherer P.E.** Adipogenesis and metabolic health. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (2019) 20, 242–258.

**Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS.** Liver cirrhosis. *Lancet.* 2021 Oct 9 ; 398(10308) :1359-1376

**Goldbaum, A.A.** (2022). Role of intestinal microbiota, diet and obesity in colorectal cancer risk. Purdue University Graduate School, from Retrieved.

**Gossiau A, Yu K, Ho C, Li S.** Anti-inflammatory effects of characterized orange peel extracts enriched with bioactive polymethoxyflavones. *Science de l’alimentation et bien-être humain* 3 (2014) 26-35.

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

**Guerrios-Rivera, L., Howard, L., Frank, J., De Hoedt, A., Beverly, D., Grant, DJ, ... Freedland, SJJU** (2017). Is body mass index the best measure of adiposity for prostate cancer risk ? Results from a Veterans Affairs Biopsy Cohort. 105, 129-135.

## H

**He, Y., Wang, B., Wen, L., Wang, F., Yu, H., Chen, D., ... & Zhang, C.** (2022). Effects of dietary fiber on human health. *Food Science and Human Wellness*, 11(1), 1-10.

**Hsouna , A , Sadaka, C , Mekinić, IG , Garzoli, S, Švarc-Gajić, J , Rodrigues, F, Morais, S, Manuela M Moreira , Ferreira, E, Spigno, G, Brezo-Borjan,T, Ben Akacha,B,Ben Saad, R,Delerue-Matos,C, Mnif, W.** The Chemical Variability, Nutraceutical Value, and Food-Industry and Cosmetic Applications of Citrus Plants : A Critical Review. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Feb 14 ; 12(2) :481.

**Hu M, Zhang L, Ruan Z, Han P, Yu Y.** The Regulatory Effects of Citrus Peel Powder on Liver Metabolites and Gut Flora in Mice with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Foods*. 2021 Dec 6;10(12):3022.

## **J**

**Jeria N, Cornejo S, Prado G, Bustamante A, Garcia-Diaz DF, Jimenez P, Valenzuela R, Jia, Wei, et Cynthia Rajani** (2018). « The Influence of Gut Microbial Metabolism on the Development and Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1061: 95 110.

## **K**

**Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA.** Obesity and Coronary Heart Disease : Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Mar ; 46(3) :100655.

**Khubber, S., Kazemi, M., Amiri Samani, S., Lorenzo, J. M., Simal-Gandara, J., & Barba, F.J.** (2023). Structural-functional variability in pectin and effect of innovative extraction methods: An integrated analysis for tailored applications. *Food Reviews International*, 39(4), 2352-2377.

**Kishore M. Gadde, MD, Corby K. Martin, PHD, Hans-Rudolf Berthoud, P HD, Steven B. Heymsfield, MD.** Obesity Pathophysiology and Management. *VOL.71, N .1, 2018*

**Kubes P, Jenne C.** Immune Responses in the Liver. *Annu Rev Immunol*. 2018 Apr 26 :36 :247-277.

## **L**

**Lay, SL, Simar, G, Martinez, MC,** Andriantsitohaina, R. Oxidative Stress and Metabolic Pathologies : From an Adipocentric Point of View. *Volume 2014 | Article ID 908539*

- Li Y, Kandhare AD, Mukherjee AA, Bodhankar SL.** Acute and sub-chronic oral toxicity studies of hesperidin isolated from orange peel extract in Sprague Dawley rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2019 Jul 1 ; 105:77-85.
- Li Y, Xu S, Mihaylova MM, Zheng B, Hou X, Jiang B, Park O, Luo Z, Lefai E, Shyy JY, Gao B, Wierzbicki M, Verbeuren TJ, Shaw RJ, Cohen RA, Zang M.** AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell Metab*. 2011 Apr 6;13(4):376-388.
- Li, Y. ; Yu, Y. ; Wu, J. ; Xu, Y. ; Xiao, G. ; Li, L. ; Liu, H.** Comparison the structural, physicochemical, and prebiotic properties of litchi pomace dietary fibers before and after modification. *Foods* 2022, 11, 248.
- Liu K, Chen Q, Liu Y, Zhou X et Wang X.** Isolation and biological activities of decanal, linalool, valencene, and octanal from sweet orange oil. *J. Food Sci.* 77, (2012).
- Liu W, Zheng W, Cheng L, Li M, Huang J, Bao S, Xu1 Q and Zhucheng Ma.** Citrus fruits are rich in flavonoids for immunoregulation and potential targeting ACE2. *Nat Prod Bioprospect*. 2022 Feb 14 ; 12(1) :4.
- Liu Y.L. Patman G.L. Leathart J.B. Piguat A.C. Burt A.D. Dufour J.F. Day C.P. Daly A.K. Reeves H.L. Anstee Q.M.** Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol*. 2014 ; 61: 75-81.
- Liu, N., Li, X., Zhao, P., Zhang, X., Qiao, O., Huang, L., Guo, L., Gao, W.:** A review of chemical constituents and health-pro-moting effects of citrus peels. *Food Chem*. 365, 130585 (2021).
- Loomba, R, Friedman S L, Shulman, GI.** Mechanisms and consequences of non-alcoholic fatty liver disease. Volume 184, QUESTION 10, P2537-2564, May 13, 2021.
- Lotta L.A. Gulati P. Day F.R. Payne F. Ongen H. van de Bunt M. Gaulton K.J. Eicher J.D. Sharp S.J. Luan J. et al.** EPIC-InterAct ConsortiumCambridge FPLD1 Consortium Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat. Genet*. 2017 ; 49: 17-26
- Ludwig DS, Ebbeling CB.** The carbohydrate-insulin model of obesity : beyond “calories in, calories out”. *JAMA Intern Med* 2018 ; 178:1098–103.

## M

**M'hiri N.** Étude comparative de l'effet des méthodes d'extraction sur les phénols et l'activité antioxydante des extraits des écorces de l'orange « Maltaise demi sanguine » et exploration de l'effet inhibiteur de la corrosion de l'acier au carbone (2015).

**Ma G, Zhang L, Sugiura M, Kato M.** Citrus and health. In *The Genus Citrus*. Sawston, Woodhead Publishing. 2020:495-511.

**Makni, M.; Jemai, R.; Kriaa, W.; Chtourou, Y.; Fetoui, H.** Citrus limon de Tunisie: Propriétés physico-chimiques et physico-chimiques et activités biologiques. *BioMed Res. Int.* 2018, 6251546.

**Mansour R.** Determination of nutritional composition in citrus fruits (*C. aurantium*) during maturity. *Nutrition & Food Science*. 2018 Nov 9.

**Masood B and Moorthy M.** Causes of obesity. *Clinical Medicine* 2023 Vol 23, No 4: 284–91.

**Mehmood B, Dar KK, Ali S, Awan UA, Nayyer AQ, Ghous T, Andleeb S.** 2015 ... *Pak J. Pharm Sci* 28: 231

**Milani A, Basirnejad M, Shahbazi S, Bolhassani A.** Carotenoids : biochemistry, pharmacology and treatment. *Br J Pharmacol.* 2017 Jun ; 174(11) :1290-1324.

**Misawa, E., Tanaka, M., Nabeshima, K., Nomaguchi, K., Yamada, M., & Iwatsuki, K** (2012a). Administration of dried Aloe vera gel powder reduced body fat mass in diet induced obesity (DIO) rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 58, 195–201

**Möller, E., Wilson, KM, Batista, JL, Mucci, LA, Bälter, K.** and Giovannucci, EJI *joc.* (2016). Body size throughout life and into study. 138(4), 853-865. prostate cancer in healthcare professionals Follow.

## N

**Najafi M, Farhood B, Mortezaee K.** Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):8381-8395.

**Nayak, A, Bhushan, B.** An overview of the recent trends on the waste valorization techniques for food wastes. *Environ Manage.* 2019 Mar 1:233:352-370

**Nevarez MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP et al.** Associations of early life risk factors with infant sleep duration. *Acad Pediatr* 2010 ; 10:187–93.

## O

**Olufunto O. Badmus ; Sarah A. Hillhouse ; Christopher D. Anderson ; Terry D. Hinds, Jr.** Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) : functional analysis of lipid metabolism pathways. *Clin Sci (Lond)* (2022) 136 (18) : 1347–1366.

**Organisation mondiale de la santé (OMS)** ,2016. Obésité de l'enfant : faits et chiffres. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

**Özcan MM, Ghafoor K, Al Juhaimi F, Uslu N, Babiker EE, Mohamed Ahmed IA, Almusallam IA.** Influence of drying techniques on bioactive properties, phenolic compounds and fatty acid compositions of dried lemon and orange peel powders. *Journal of food science and technology*.2021 Jan ; 58(1) :147-58.

## P

**Panwar D, Saini A, Panesar PS, Chopra HK.** Unraveling the scientific perspectives of citrus by- Products utilization : Progress towards circular economy. *Trends in Food Science Technology*. 2021 May 1 ; 111:549-62.

**Peña, L., Cervera, M., Fagoaga, C., Romero, J., Juarez, J., Pina, J. A., & Navarro, L.** (2007). I. 2 Citrus. Edited by T. Nagata (Managing Editor) H. Lörz, 35.

**Peña-Romero AC, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E.** The future of nutrition: Nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(17):3030-3041.

**Petersen M.C. Shulman G.I.** Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance.*Physiol. Rev.* 2018 ; 98: 2133-2223

**Pieters A, Gijbels E, Cogliati B, Annaert P, Devisscher L, Vinken M.** Biomarkers of cholestasis. *Biomark Med*. 2021 Apr ; 15(6) :437-454.

**Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS.** Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol* 2017; 42:92108.

**Pulit SL, Stoneman C, Morris AP et al.** Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution en 694 649 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* 2019 ; 28:166–74.

## R

**Ramful, D., Bahorunb, T., Bourdonc, E., Tarnusc, 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*. 278,75-87.

**Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C.** Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol*. 2016 May ; 13(3) :267-76.

**Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, Yin X, Xu Q.** Obesity and type 2 diabetes mellitus : connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 21 ; 14 :1161521.

**Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, Yin X, Xu Q.** Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Apr 21;14:1161521.

## S

**Satari, B, Karimi, K.** Citrus processing wastes : Environmental impacts, recent advances, and future perspectives in total valorization. Volume 129, February 2018, Pages 153-167.

**Severo J.S, Morais J.B.S, Beserra J.Bn, Dos-Santos L.R, De-Sousa-Melo S.R, De-Sousa G.S, De-Matos-Neto E.M, Henriques G.S et Do-Nascimento-Marreiro D.** Role of Zinc in Zinc- $\alpha$ 2-Glycoprotein Metabolism in Obesity: A Review of Literature. *Biol. Trace Elem. Res.* (2020) 193, 81–88.

**Si-Tayeb, K., Lemaigre, F. P. and Duncan, S. A.** (2010). Organogenesis and development of the liver. *Dev. Cell* 18, 175-189.

**Spengler E.K. Loomba R.** Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin. Proc.* 2015 ; 90: 1233-1246

**Spolidoro JV, Pitrez Filho ML, Vargas LT, Santana JC, Pitrez E, Hauschild JA, et al.** (2013). Waist circumference in children and adolescents correlate with metabolic syndrome

**Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA.** Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1 ; 102(3) :709-757.

**Suri S, Singh A, Nema PK.** Current Applications of Citrus Fruit Processing Waste : A Scientific Outlook. *Applied Food Research*. 2022 Jan 27 :100050.

## T

**Tan, B, Li, X, Yin, Y, Wu, Z, Liu, C, Tekwe, C.D, Wu, G.** Regulatory roles for L-arginine in reducing white adipose tissue. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012 Jun 1;17(6):2237-46.

**Tandon, P. ; Montano-Loza, A.J. ; Lai, J.C. ; Dasarathy, S. ; Merli, M.** Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J. Hepatol*. 2021, 75 (Suppl. S1), S147–S162.

**Torres D.M. Williams C.D. Harrison S.A.** Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2012 ; 10: 837-858

**Trefts E, Gannon, M, Wasserman, DH.** The liver. *Current Biology* 27, R1141–R1155, 6 novembre 2017.

**Tyrrell J, Wood AR, Ames RM et al.** Gene-obesogenic environment interactions in the UK Biobank study. *Int J Epidemiol* 2017 ; 46:559–75.

**Tzenios, N.** OBESITY AS A RISK FACTOR FOR DIFFERENT TYPES OF CANCER. Vol. 8 Issue. 2 (February-2023) *EPR International Journal of Research & Development (IJRD)*.

## V

**Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V.** Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019 Mar ; 92:71-81.

**Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A.** Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2022 Oct 15 ; 400(10360) :1345-1362.

## W

**Wang L, Xu H, Yuan F, Pan Q, Fan R, Gao Y.** Physicochemical characterization of five types of citrus dietary fibers. *Biocatalysis and agricultural biotechnology*. 2015 Apr 1 ; 4(2) :250-8.

**Wang, H. ; Huang, X. ; Tan, H. ; Chen, X. ; Chen, C. ; Nie, S.** Interaction entre les fibres alimentaires et les bifidobactéries dans la promotion de la santé intestinale. *Food Chem*. 2022, 393, 133407.

**Wang, Y. C., Chuan, Y. C., & Ku, Y. H.** (2007). Quantitation of bioactive compound in citrus fruits cultivated in Taiwan. *Food chemistry*, 102(4), 1163-1171.

**Warrilow, A., Mellor, D., McKune, A., & Pumpa, K.** (2019). Dietary fat, fibre, satiation, and satiety—a systematic review of acute studies. *European journal of clinical nutrition*, 73(3), 333-344.

**Wesolowski S.R. Kasmi K.C. Jonscher K.R. Friedman J.E.** Developmental origins of NAFLD : a womb with a clue. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14: 81-96.

## X

**Xu CJ, Fraser PD, Wang WJ, Bramley PM.** Differences in the carotenoid content of ordinary citrus and lycopene-accumulating mutants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2006 Jul 26 ; 54(15) :5474-81.

## Y

**Yang, Y.J. ; Kim, D.J.** An Overview of the Molecular Mechanisms Contributing to Musculoskeletal Disorders in Chronic Liver Disease : Osteoporosis, Sarcopenia, and Osteoporotic Sarcopenia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2604.

**Ye, S. ; Shah, B.R. ; Li, J. ; Liang, H. ; Zhan, F. ; Geng, F. ; Li, B.** A critical review on the interaction between dietary fiber and the gut microbiota. *Trends Food Sci. Technol.* 2022, 124, 237-249.

**Yen, J. H., Weng, C. Y., Li, S., Lo, Y. H., Pan, M. H., Fu, S. H., ... Wu, M. J.** (2011). 5-Desmethylnobiletin by citrus fruits weakens scavenger receptor expression in THP-1 cells and impairs lipid homeostasis in hepatic HepG2 cells. *Molecular Nutrition and Food Research*, 55(5), p. 733 to 748.

**Ying, N. ; Feijun, L.** Dietary Fiber : An Opportunity for a Global Control of Hyperlipidemia. *Oxid Med Cell Longev.* 2021,8:2021:5542342.

**Young AI, Wauthier F, Donnelly P.** Multiple novel gene-by-environment interactions modify the effect of FTO variants on body mass index. *Nat Commun* 2016 ; 7:12724.

**Younossi Z. Stepanova M. Ong J.P. Jacobson I.M. Bugianesi E. Duseja A. Eguchi Y. Wong V.W. Negro F. Yilmaz Y. et al.** Global Nonalcoholic Steatohepatitis Council Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019 ; 17: 748-755.e3

**Yun, D, Liu, J.** Recent advances on the development of food packaging films based on citrus processing wastes. Volume 9, September 2022, 100316.

## Z

**Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R.** Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2011 Aug 7;17(29):3377-89.

**Zhu Z, Gavahian M, Barba FJ, Roselló-Soto E, Kovačević DB, Putnik P, Denoya GI.** Valorization of waste and by-products from food industries through the use of innovative technologies. In *Agri-food industry strategies for healthy diets and sustainability 2020* Jan 1 (pp.249-266). Academic Press.

**Zorn, A. M. and Wells, J. M.** (2007). Molecular basis of vertebrate endoderm development. *Int. Rev. Cytol.* 259, 49 -111 .

# ANNEXES

**Tableau A1 : Poids corporel et le gain du poids et poids du foie chez les rats expérimentaux.**

<b>Poids (g)</b>	<b>Témoins (T)</b>	<b>Témoins +EO (TE)</b>	<b>Obèses (O)</b>	<b>Obèses + EO (OE)</b>	<b>P(ANOVA)</b>
<b>Poids initial</b>	111,97 ± 11,84	108,62 ± 21,29	114,62 ± 8,42	105,25 ± 79,23	ns
<b>Poids final</b>	303,8 ± 15,07	295,55 ± 33,50	384,2 ± 67,6	320,27 ± 18,03	0,002
<b>Gain du poids</b>	191,82 ± 26,91	186,92 ± 54,79	269,57 ± 76,02	215,02 ± 97,26	0,003
<b>Poids du foie</b>	8,18 ± 0,48	9,34 ± 0,69	10,68 ± 1,37	8,01 ± 1,01	ns

*Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre les quatre lots est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les moyennes sont marquées par les lettres différentes (a, b, c, d). \* P < 0,05. ns: non significatif.*

**Tableau A2 : Paramètres biochimiques.**

<b>Paramètres biochimiques</b>	<b>Témoins (T)</b>	<b>Témoins +EO (TE)</b>	<b>Obèses (O)</b>	<b>Obèses + EO (OE)</b>	<b>P(ANOVA)</b>
<b>Glycémie (mg/dl)</b>	78,57 ± 0,43	72,39 ± 0,5	160,75 ± 0,39	97,61 ± 0,61	<0,01
<b>Cholestérol (mg/dl)</b>	126,35 ± 0,39	125,57 ± 0,36	199,74 ± 0,23	143,48 ± 0,56	0,137
<b>Triglycérides (mg/dl)</b>	87,15 ± 0,41	82,17 ± 0,31	146,85 ± 0,33	119,51 ± 0,39	<0,01
<b>VLDL-TG (mg/dl)</b>	47,32 ± 0,59	44,42 ± 0,42	93,21 ± 0,68	72,62 ± 0,64	0,0003
<b>Albumine (mg/dl)</b>	3,20 ± 0,11	3,92 ± 0,18	5,8 ± 0,35	4,15 ± 0,12	0,006
<b>AST (UI/L)</b>	17,96 ± 0,41	17,09 ± 0,42	36,01 ± 0,45	18,20 ± 0,86	0,288
<b>ALT (UI/L)</b>	14,34 ± 0,36	9,71 ± 0,13	24,65 ± 0,71	14,46 ± 0,31	0,983

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. La comparaison des moyennes entre les quatre lots est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives entre les moyennes sont marquées par les lettres différentes (a, b, c, d). \* P < 0,05.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen

Business Model Canvas  
**BMC**

Date de dépôt :

N° de projet : **74**

Faculté/Institut : **SNV/STU**

Département : **Agronomie**

Nom du projet : **Combalip : Complément alimentaire naturel destiné à lutter contre la stéatose hépatique.**

Encadrant 1 : **Malti Nassima Amel**

Encadrant 2 : **Djelti Farah**

Etudiants : - Boukhari Maghnia -

- Bezzaouya Mounira -

**Année universitaire : 2023/2024**

## 1. Proposition de valeur :

- Quels problèmes résolvons-nous pour nos clients ?

En offrant un complément alimentaire à base d'écorces d'orange pour lutter contre la stéatose hépatique induite par l'obésité, nous résolvons plusieurs problèmes pour nos clients :

- **Gestion de la stéatose hépatique** : La stéatose hépatique, ou foie gras, est une condition où des dépôts de graisse s'accumulent dans le foie, souvent due à l'obésité, le diabète de type 2 et d'autres maladies. La stéatose hépatique non alcoolique est estimée à 91 % chez les personnes souffrant d'obésité morbide et à 43 à 60 % chez les diabétiques. Plusieurs recherches ont prouvé le rôle des écorces d'orange en tant qu'agent thérapeutique lutte contre la stéatose hépatique. Notre complément à base d'écorces d'orange peut aider à réduire l'accumulation de graisse dans le foie ; la régulation de l'inflammation hépatique aidant ainsi à prévenir et à gérer la stéatose hépatique.

-**Soutien à la santé hépatique** : les écorces d'orange contiennent des composés bioactifs tels que les flavonoïdes notamment l'hespéridine et l'hespérétine et les limonoïdes, qui ont démontré scientifiquement des effets bénéfiques pour la détoxification du foie.

- **Perte de poids et diminutions des troubles métaboliques liés à l'obésité**: grâce à son effet satiétogène, hypoglycémiant et hypolipémiant, ce produit contribue à la correction de l'insulinorésistance et ses conséquences physiopathologiques.

- **Réduction des risques associés à l'obésité** : l'écorce d'orange supprime significativement le stress oxydatif du a l'obésité, ce qui entraîne une réduction évidente des lésions hépatiques.

En offrant un complément qui cible spécifiquement les effets de l'obésité sur le foie, nous aidons nos clients à réduire les risques de complications hépatiques associées à leur poids.

- Quels besoins de nos clients satisfont nos produits ou services ?

-**Amélioration de la qualité de vie** :

- Réduction des symptômes de la stéatose hépatique (fatigue, douleur abdominale, problèmes digestifs).
- Contribution à un meilleur bien-être général.

**-Solutions naturelles et sûres :**

- Offre de compléments naturels à base d'écorces d'orange.
- Absence de produits chimiques, répondant à la demande de solutions sûres pour la santé hépatique.

**-Soutien spécifique pour la santé hépatique :**

- Ingrédients bénéfiques pour la santé du foie (coupe-faim, hypoglycémiant, hypolipémiant, réduction des graisses hépatiques, perte de poids).
- Aide à mieux gérer la stéatose hépatique.

**-Produits efficaces et éprouvés :**

- Complément dont l'efficacité est prouvée par la recherche scientifique.
- Garantie d'efficacité pour la gestion de la stéatose hépatique.

- En quoi notre offre est-elle différente de celle de nos concurrents ?

**- Saveur et texture :**

- Gelée à saveur agréable et naturelle d'orange, rappelant le fruit frais.
- Texture onctueuse et lisse, facile à avaler, conçue pour une absorption rapide des nutriments.
- Sensation hydratante en bouche, agréable pour ceux ayant des difficultés à avaler des capsules, des comprimés ou de la poudre.

**- Approche naturelle et sûre (solution bio) :**

- Utilisation d'écorces d'orange naturelles, sans additifs cancérigènes, colorants, sucre ajouté, ou gluten.
- Aide à prendre en charge la santé hépatique sans compromettre le bien-être général.

**- Efficacité prouvée :**

- Basée sur des études scientifiques expérimentales démontrant l'efficacité des écorces d'orange dans la gestion de la stéatose hépatique.
- Fournit des preuves tangibles de l'efficacité du produit.

- Quelles est notre proposition unique de valeur ?

« Transformez votre santé hépatique avec notre complément alimentaire à base d'écorce d'orange. Formulé pour lutter spécifiquement contre l'accumulation de graisses dans le foie due à l'obésité, notre produit est un concentré de fibres, antioxydants, vitamines et minéraux.

Profitez d'une gelée naturelle sans sucre ajouté, délicieuse et facile à consommer, qui soutient la santé de votre foie tout en respectant l'environnement. Transformez votre santé hépatique dès aujourd'hui!».

**-Efficacité scientifiquement validée :**

- **Matière première :** Écorce d'orange, riche composants bioactifs bénéfiques, connues pour réduire l'accumulation de graisses dans le foie.
- **Formulation basée sur la recherche :** Développée à partir de recherches démontrant l'efficacité de l'écorce d'orange contre la stéatose hépatique.

**-Pureté et sécurité :**

- Processus d'obtention préservant l'intégrité des ingrédients actifs, sans solvants chimiques ni additifs nocifs pour la santé.

**-Formulation unique et naturelle :**

- Gelée sans additifs dangereux (arômes, colorants..), offrant un produit pur et naturel.

**-Engagements durables :**

- **Emballages écologiques :** Utilisation de matériaux recyclés et recyclables, comme des pots en verre, pour réduire l'empreinte environnementale.

## **2. Segments de clients :**

- **Quels sont nos clients principaux ?**

-Professionnels de la santé (Médecins, nutritionnistes, diététiciens, pharmaciens).

-Personnes atteintes de stéatose hépatique.

-Personnes en surpoids ou obèses.

-Personnes soucieuses de leur santé.

- **Quels sont les besoins spécifiques de chaque segment de clients ?**

Nous pouvons développer des produits adaptés à différents groupes de clients :

**-Stéatose hépatique modérée à sévère :**

- Besoin de solutions efficaces pour gérer leur condition hépatique avancée.
- Recherche de produits anti-inflammatoires favorisant la régénération des cellules hépatiques. Sécurité cliniquement prouvée en complément du traitement médical.

**-Personnes en surpoids ou obèses à risque de stéatose hépatique :**

- Besoin de produits préventifs contre l'accumulation de graisse dans le foie.
- Solutions pour soutenir la perte de poids tout en préservant la santé du foie.
- Produits naturels et sûrs adaptés à une utilisation à long terme.

**-Personnes soucieuses de leur santé globale :**

- Produits offrant des bénéfices pour la santé hépatique, la gestion du poids et la prévention des maladies chroniques.
- Solutions pratiques et faciles à intégrer dans le quotidien.
- Soutien scientifiquement validé et recommandé par des professionnels de la santé.

- **Comment pouvons-nous catégoriser nos clients en groupes distincts ?**

Pour mieux comprendre et répondre aux besoins de nos clients, nous proposons une segmentation détaillée basée sur plusieurs critères clés :

**-Démographique** : selon l'Âge ; le Sexe, la Situation géographique.

**-Comportemental** :

- **Statut de santé** : Clients diagnostiqués avec la stéatose hépatique, personnes en surpoids ou obèses, et individus en bonne santé cherchant à prévenir la stéatose hépatique.
- **Utilisation des produits** : Segmenter selon l'expérience antérieure des clients avec des produits similaires ou des compléments pour la santé hépatique.

**-Facteurs psycho graphiques influençant l'engagement de la clientèle** :

- **Valeurs et attitudes** : Segmenter en fonction l'attitude envers la santé, notamment ceux favorisant les approches naturelles et holistiques.
- **Préférences personnelles** : Segmenter selon la personnalité des clients, tels que ceux recherchant des solutions pratiques et efficaces ou ceux prioritaires sur la sécurité des produits.

### **3. Relation avec les clients :**

- **Quel type de relation chaque segment de clients attend il de nous ?**

Pour renforcer la confiance, la fidélité et la satisfaction de nos clients, nous devons répondre de manière ciblée aux besoins spécifiques des groupes suivants :

**-Personnes souffrant de stéatose hépatique modérée à sévère** :

- Recherchent une relation professionnelle et experte.
- Attendent un suivi régulier pour ajuster leur traitement si nécessaire.

**-Personnes en surpoids ou obèses à risque de stéatose hépatique** :

- Recherchent une relation empathique et encourageante.
- Apprécient les conseils nutritionnels et d'exercice pour soutenir leur santé hépatique.

**-Personnes à la recherche de solutions naturelles et holistiques** :

- Attendent une relation transparente et authentique.
- S'intéressent aux ingrédients naturels et à la formulation de notre produit.

- Cherchent des preuves et des témoignages sur l'efficacité de notre complément.
- Apprécient les conseils personnalisés pour intégrer notre produit dans leur routine de bien-être holistique.
- **Comment entretenons-nous actuellement les relations avec nos clients ?**

Nous maintenons des relations solides et durables avec nos clients grâce à :

- **Communication proactive** : Utilisation de divers canaux comme les e-mails, les réseaux sociaux et les bulletins d'information pour fournir des informations pertinentes sur notre produit, des conseils de santé et les dernières recherches sur la stéatose hépatique et l'obésité.
- **Service client réactif** : Réponse rapidement aux questions et préoccupations des clients, offrant un soutien personnalisé.
- **Suivi après-vente** : Nous assurons un suivi régulier pour garantir la satisfaction des clients et recueillir leurs retours, afin d'améliorer nos services de manière adaptée.
- **Programmes de fidélisation et offres spéciales** : Nous proposons des programmes exclusifs et des offres spéciales pour récompenser nos clients fidèles, tels que des remises sur les achats futurs et des cadeaux gratuits.
- **Contenu éducatif** : Nous partageons des informations éducatives sur la stéatose hépatique, l'obésité et les bienfaits des écorces d'orange pour la santé hépatique via notre site web et nos médias sociaux, renforçant ainsi notre expertise et fidélisant nos clients avec des conseils précieux.
- **Comment pouvons-nous améliorer ou personnaliser nos interactions avec nos clients ?**

Nous visons à renforcer l'engagement et la fidélité de nos clients en créant des interactions plus significatives et personnalisées :

- **Analyse des données client** : Collecte et analyse des données sur le comportement d'achat.

#### **4-Canaux de distribution :**

- **Par quels canaux nos clients veulent-ils être atteints ?**

Pour maximiser notre portée et notre engagement avec notre public cible, nous adaptons nos stratégies de communication de la manière suivante :

- **Internet et médias sociaux.**
  - **E-mail.**
  - **Plate-forme en ligne :** Développement d'un site web convivial et informatif qui présente en détail nos produits.
  - **Forums en ligne et communautés de santé.**
  - **Campagnes de sensibilisation et d'éducation :** Organisation d'événements tels que des conférences, des webinaires et des campagnes éducatives sur la stéatose hépatique, l'obésité et les approches naturelles de gestion de la santé du foie, visant à attirer l'attention sur notre produit et à éduquer notre audience cible.
- Quels canaux sont les plus efficaces pour atteindre chaque segment de clients ?
- **Médias sociaux** (Facebook, Instagram, TIKTOK).

### 5-Partenaires clés :

- Qui sont nos partenaires clés ?

- Nous collaborons étroitement avec des producteurs d'orange et des ingrédients naturels tels que gomme xanthane, gélatine,...pour garantir la pureté et l'efficacité de notre produit.

Fournisseur	Numéro de téléphone	E-mail	Adresse
Ferme EPE Belaidouni Mohammed	0770401870	belaidouniferme@yahoo.fr	El Fhoul Tlemcen, Algérie, 13000
DZAIR Matière première	0561511373	Dzair.matiere.premiere@gmail.com	Bordj El Kiffan / Alger

-Nous établissons des partenariats stratégiques avec des centres de recherche pour valider l'efficacité et la sécurité de notre complément, soutenant ainsi nos allégations de santé auprès des consommateurs et des régulateurs et aussi des collaborations avec des entreprises de fitness,

des clubs de santé et des marques de vêtements de sport pour promouvoir notre produit comme un support pour la santé hépatique dans un mode de vie sain.

-Le partenariat avec des professionnels de santé tels que nutritionnistes, diététiciens et médecins est essentiel. Leur recommandation renforce la crédibilité et l'adoption de notre complément auprès des patients.

-Nos réseaux de distribution comprennent des pharmacies, des magasins spécialisés en santé, et des plates-formes e-commerce, assurant une large accessibilité de notre produit à une audience diversifiée.

- Nous établissons des partenariats stratégiques avec des agences de publicité comme SPA.

- **Quels sont les partenariats qui nous aident à réduire les coûts, à accéder à de nouvelles ressources ou à améliorer notre proposition de valeur ?**

- Partenariats avec des fournisseurs de matière première.
- Collaborations avec des instituts de recherche et des universités.
- Partenariats stratégiques avec des professionnels de la santé.
- Partenariats avec des plates-formes de vente en ligne et des distributeurs (Yalidine)

- **Comment pouvons-nous aligner nos intérêts avec ceux de nos partenaires ?**

Nous établissons des partenariats solides en suivant des principes clés :

- **Objectifs partagés** : Nous nous assurons que nos objectifs, tels que l'impact sur la santé publique, l'innovation produit et la pénétration de marché, sont alignés avec ceux de nos partenaires.
- **Modèles de partage des bénéfices** : Nous proposons des modèles économiques équitables, comme des commissions sur les ventes ou des bonus basés sur des objectifs de performance, pour motiver nos partenaires dans la promotion et la distribution du produit.
- **Communication transparente.**
- **Contrats clairs et précis.**
- **Adaptabilité et soutien mutuel.**
- **Promotion des valeurs communes** : Nous mettons en avant nos valeurs communes telles que l'engagement envers la santé et le bien-être, l'éthique des affaires et la

durabilité, renforçant ainsi notre relation et alignant nos actions sur ces principes partagés.

## **6-Activités clés :**

- **Quelles sont les actions principales que nous devons entreprendre pour livrer notre proposition de valeur ?**

- Recherche pour optimiser la formulation, valider l'efficacité et la sécurité du complément.
- Stratégie marketing basée sur les bénéfices prouvés scientifiquement, via médias sociaux et collaborations.
- Service client réactif pour établir une relation de confiance et améliorer l'expérience.
- Évaluation continue pour ajuster produit et stratégies en fonction des besoins des consommateurs.

- **Quelles sont les opérations essentielles pour notre entreprise ?**

- **Approvisionnement et gestion des matières premières ;**
- **Production.**
- **Emballage.**
- **Marketing et ventes :** Stratégies marketing digital et traditionnel pour éduquer public sur bénéfices produit, collaboration distributeurs et détaillants.
- **Recherche et développement.**
- **Gestion de la relation client :** Gestion proactive demandes et feedbacks clients pour satisfaction et fidélité.

- **Quelles sont les activités qui créent le plus de valeur pour nos clients ?**

- **Recherche et développement continu.**
- **Service client adéquat et efficace.**

## **7. Ressources clés :**

- **Quels sont nos actifs matériels, immatériels et humains essentiels ?**

### **-Actifs Matériels :**

- Local de l'entreprise (Personnel).
- Équipement de production.
- Bureau.
- Ordinateur.

### **-Actifs Immatériels :**

- Marque et réputation.
- Formulation du produit.
- Connaissance du marché.
- Partenariats stratégiques.
- Quels sont les outils, les technologies ou les partenariats dont nous avons besoin pour réussir ?

#### **-Outils et Technologies :**

- **Systèmes de Production:** Mélangeurs sous vide pour éviter les bulles d'air, remplisseurs de gelée pour distribution uniforme, systèmes de chauffage et de refroidissement pour conditions optimales, et étiqueteuses semi-automatiques pour informations sur les contenants.
- **Technologies de Contrôle de Qualité :** Chromatographie, spectrométrie de masse et autres méthodes pour assurer qualité et pureté des matières premières et produits finis.
- **Plates-formes de commerce électronique :** Vente directe via plates-formes en ligne, élargissant le marché sans besoins physiques importants.
- **Outils de marketing numérique :** Gestion des médias sociaux, automatisation du marketing, et analyse de données pour campagnes publicitaires et présence en ligne optimisées.
- Quels sont les principaux avantages concurrentiels de nos ressources ?

Nous pouvons non seulement améliorer notre position sur le marché mais aussi mieux servir nos clients, en leur offrant un produit de haute qualité qui répond efficacement à leurs besoins de santé.

- **Spécialisation de produit :** notre complément se démarque par son innovation dans le secteur des compléments alimentaires,
- **Qualité et traçabilité des ingrédients :** Garantie de pureté et efficacité des écorces d'orange.
- **Partenariats stratégiques :** Collaboration pour crédibilité et adoption par marché influent.
- **Agilité organisationnelle :** Réactivité aux besoins du marché.
- **Technologie et automatisation :** Optimisation des processus avec haute qualité.
- **Marketing ciblé et présence en ligne :** Engagement client efficace et extension de la clientèle.

#### **8. Charges et coûts :**

▪ **Quels sont les coûts fixes et variables associés à notre modèle économique ?**

**1. Coûts Fixes :**

Les coûts fixes sont ceux qui ne changent pas avec le volume de production. Dans le domaine des compléments alimentaires, ces coûts peuvent inclure :

- **Loyer ou amortissement des locaux** : Cela inclut l'espace de bureau ainsi que les installations de production (local personnel).
- **Assurances** : Assurances générales de l'entreprise, y compris la responsabilité civile pour les produits.
- **Équipements**: Amortissement des machines utilisées dans la production qui nécessite un investissement initial mais dont l'usure est répartie sur plusieurs années.
- **Coûts de certifications** : Coûts liés à l'obtention et au maintien de certifications nécessaires (comme certifications bio).

**2. Coûts Variables :**

Les coûts variables varient en fonction du volume de production. Dans le cas de notre complément alimentaire (gelée) à base d'écorces d'orange, ces coûts peuvent inclure :

▪ **Matériaux :**

	<b>Article / DA</b>	<b>Unité</b>	<b>Prix(DA)/1 an</b>
<b>Remplisseuse visqueux semi-automatique</b>	95000,00	1	95000,00
<b>Étiqueteuses semi-automatiques</b>	112500,00	1	112500,00
<b>Mélangeur sous vide</b>	93000,00	1	93000,00
<b>Broyeur électrique</b>	5000,00	1	5000,00
<b>Mixeur électrique</b>	5000,00	1	5000,00
<b>Four</b>	15000,00	1	15000,00
<b>Plaque chauffante</b>	75000,00	1	75000,00
<b>Réfrigérateur</b>	70000,00	1	70000,00
<b>Balance analytique (0,0001g/200g)</b>	130900,00	1	130900,00
<b>Bicher en verre stérile (250 ml)</b>	825,00	1	825,00
<b>Bicher en verre stérile (500 ml)</b>	776,00	1	776,00
<b>Bicher en verre stérile (1000 ml)</b>	2100,00	1	2100,00
<b>Bicher en verre stérile (2000 ml)</b>	2995,00	1	2995,00
<b>Eprouvette en verre (500 ml)</b>	3094,00	1	3094,00
<b>Eprouvette en verre (2000 ml)</b>	3867,00	1	3867,00
<b>Verre de montre (75 mm)</b>	236,00	2	472,00

<b>Spatule (5 pièces)</b>	2025,00	1	2025,00
<b>Embouts (500 pièces)</b>	734,00	2	1468,00
<b>Micropipette (1000 µl)</b>	6750,00	2	13500,00
<b>Bureau</b>	29000,00	1	29000,00
<b>Ordinateur</b>	50000,00	1	50000,00
<b>Total</b>	711547,00 DA		

<b>Fournisseur</b>	<b>Numéro de téléphone</b>	<b>E-mail</b>	<b>Adresse</b>
BL industriel	0553745276	/	Akbou, Algérie
DZ Rechange	0774216123	dzrechange@gmail.com	/
Manzil by Farimer	0561660309	<u>Contact@manzil.dz</u>	03 Rue Abdelkader Alaoua Kouba, Algérie
Micro Biotech	0770569117	microbiotech.dz@gmail.com	Cité ZADI MESSAOUD, Sétif, Algérie

▪ **Ingrédients nécessaires :**

	<b>Prix / DA</b>	<b>Prix/1 an</b>
<b>Ingrédients nécessaires</b>	9930,00	9930,00

▪ **Coûts d'assurance et carte d'artisan :**

	<b>Prix / DA</b>	<b>Prix(DA)/1 an</b>
<b>Assurance CASNOS</b>	46000,00	46000,00
<b>Registre commerce</b>	4000,00	4000,00
<b>Total</b>	50000,00 DA	

▪ **Coûts d'eau, d'électricité et gaz de ville + internet et téléphone :**

	<b>Prix / DA</b>	<b>Prix(DA)/1 an</b>
<b>Eau</b>	1000,00 / 3 mois	4000,00
<b>Gaz de ville</b>	600,00 / 3 mois	2400,00
<b>Électricité</b>	1000,00 / 3 mois	4000,00
<b>Internet et téléphone</b>	2000,00/ 1 mois	24000,00
<b>Total</b>	38000,00 DA	

▪ **Emballage :** Coût des matériaux d'emballage :

	<b>Unité / DA</b>	<b>Prix(DA)/1 an</b>
<b>Pots en verre</b>	70,00	156100,00
<b>Étiquette</b>	15,00	33450,00
<b>Carte remerciement</b>	10,00	22300,00
<b>Carte visite</b>	25,00	55750,00

<b>Total</b>	267600,00 DA
--------------	--------------

▪ **Main-d'œuvre directe :**

▪ **Salaire des employés :**

Les créateurs d'entreprise : 30000,00 DA.

▪ **Coûts de distribution et de transport :**

➤ **Wilaya de Tlemcen :** le client paye le livreur (le livreur se déplace de local de fabrication à domicile).

➤ **Hors wilaya de Tlemcen :** bureaux de livraison « **Yalidine** » (le client qui paye).

▪ **Coûts de déplacement :**

	<b>Prix/ DA</b>	<b>Prix (DA)/1 an</b>
<b>Déplacement</b>	2000,00/ 1 mois	20000,00

▪ **Marketing et publicité :** les campagnes promotionnelles spécifiques et le marketing numérique sont souvent considérés comme des coûts variables, car ils peuvent être ajustés en fonction des stratégies de vente.

• **Quels sont les coûts les plus importants pour notre entreprise ?**

▪ **Coûts des Matières Premières :** Variables en fonction de la qualité, des fluctuations du marché et des normes réglementaires, ils représentent une part importante de nos dépenses.

▪ **Production :** Englobant l'utilisation et l'amortissement des équipements, ces coûts sont cruciaux pour assurer une production efficace.

▪ **Conformité Réglementaire et Certifications :** Investissements nécessaires pour les tests de sécurité et l'obtention de certifications comme le bio ou les bonnes pratiques de fabrication.

▪ **Marketing et Publicité :** Allocation significative pour les stratégies visant à promouvoir notre produit et à se démarquer sur le marché.

• Comment pouvons-nous réduire les coûts ou améliorer l'efficacité de nos opérations ?

- **Optimisation de la chaîne d'approvisionnement** : Partenariats locaux pour réduire les coûts de transport et garantir un approvisionnement fiable, avec achats groupés pour obtenir des réductions.
- **Gestion des stocks et de la logistique** : Mise en place d'un système efficace de gestion des stocks pour éviter les sur-stocks et minimiser les pertes de produits, avec optimisation des routes de livraison pour réduire les frais de transport.
- **Optimisation des dépenses marketing et des ventes** : Utilisation de stratégies de marketing numérique ciblées pour atteindre directement le public cible, et développement d'un site e-commerce pour des ventes directes aux consommateurs.
- **Analyse continue et ajustement des stratégies** : Évaluations régulières des processus actuels pour identifier des opportunités d'amélioration des coûts et de l'efficacité
- **9. Revenus :**
  - Quels produits ou services nos clients sont-ils prêts à payer ?
- **Distribution en Gros :**
  - **Partenariats avec des Revendeurs** : Accords de distribution avec magasins de détail (**bénéfice de 10%**), chaînes de pharmacies (**bénéfice de 20%**), magasins d'aliments naturels (**bénéfice de 10%**).
  - **Collaborations avec des Cliniques et des Professionnels de Santé** : Recommandation par des professionnels de la santé (**bénéfice de 10%**).
- **Abonnements et Programmes de Fidélité :**
  - **Modèle d'Abonnement** : Options d'abonnement pour livraison régulière à tarif réduit de **5%**.
  - **Programmes de Fidélité** : Programmes offrant des avantages, remises (**-10%**) ou produit gratuit après 5 achats.
- **Services Additionnels :**
  - **Conseils Nutritionnels** : Services de conseil en nutrition et programmes complémentaires à l'utilisation du produit.
  - **Ateliers** : Organisation d'ateliers éducatifs sur la santé du foie et la gestion de l'obésité.
    - Quel est notre modèle de tarification ?
- **Analyse des Coûts :**
  - **Coût total de production** : ingrédients, fabrication, emballage, distribution.
  - **Coûts fixes et variables** : distinction entre coûts fixes et coûts variables.

- **Seuil de rentabilité** : nombre d'unités à vendre pour couvrir tous les coûts.
- **Évaluation de la Valeur Perçue** :
  - **Bénéfices pour le client** : amélioration de la santé hépatique, diminution du taux de glucose et lipides, gestion du poids.
  - **Comparaison avec les concurrents** : prix des produits similaires sur le marché, valeur ajoutée de notre produit.
- **Stratégies de Tarification** :
  - **Tarification basée sur la valeur** : prix fixé selon la valeur perçue du produit par les consommateurs (2500.00DA).
- **Modèles de Vente Flexibles** :
  - **Prix par unité** : prix standard pour une boîte ou un paquet individuel.
  - **Abonnements** : option d'abonnement avec paiement mensuel ou annuel, prix global réduit.
  - **Packs et offres** : packs de plusieurs mois à prix réduit pour encourager achats en volume et fidélisation.
- **Test du Marché et Ajustements** :
  - **Retour des clients** : phase de test pour recueillir des retours sur la disposition à payer des premiers utilisateurs.
  - **Flexibilité** : ajustement des prix en réponse aux retours du marché, variations des coûts, stratégies des concurrents.
- **Communication du prix** :
  - **Transparence** : explication claire des coûts et des raisons du prix, mise en avant de la qualité, des bénéfices uniques, et des certifications.



# Business Model Canvas

## Partenaires clés

- Fournisseurs d'orange et d'ingrédients naturels.
- Instituts de recherche et des universités.
- Laboratoire de contrôle de la qualité.
- Plateformes de vente en ligne (e-commerce).
- Réseaux de distribution (pharmacies, magasins spécialisés en produits de santé).
- Professionnels de santé (nutritionnistes, diététiciens et médecins, pharmaciens).
- Agences de publicité (SPA), agence de distribution (Yalidine).

## Activités clés

- Sécurisation des matières premières.
- Production.
- Recherche et développement.
- Marketing et ventes.
- Gestion de la relation client.

## Proposition de valeur

- Complément alimentaire sous forme de gelée à base des écorces d'orange.
- Riche en composants fonctionnels et nutritionnels.
- Coupe faim, régulation du métabolisme glucido-lipidique.
- Formulation Basée sur la Recherche.
- Formulation unique et naturelle (sans additifs artificiels, sans colorant, sans sucre ajouté et sans gluten).
- Engagements durables (Emballages écologiques).

## Relation clients

- Communication proactive.
- Service client réactif.
- Suivi après-vente.
- Programmes de fidélisation et offres spéciales.

## Segment client

- Les professionnels de la santé (nutritionnistes, diététiciens et médecins, pharmaciens).
- Les personnes atteintes de stéatose hépatique.
- Les personnes en surpoids ou obèses.
- Les personnes soucieuses de leur santé hépatique (consommateurs de sucre).

## Ressources clés

- Local de l'entreprise (personnel).
- Équipement de production.
- Formulation du produit
- Connaissance du marché.
- Relations et partenariats.

## Canaux de distribution

- Internet et médias sociaux, E-mail.
- Plateformes en ligne.
- Campagnes de sensibilisation et d'éducation.

## Coûts

- Assurances 50000,00 DA.
- Ingrédients 9930,00 DA.
- Équipements 711547,00 DA.
- Tests de conformité Réglementaire 35000,00 DA.
- Certifications 10000 ,00 DA.
- Marketing et publicité 10500,00 DA.
- Déplacement 20000 ,00 DA.
- Main-d'œuvre 30000,00 DA.

## Revenus

- Vente en Ligne et en boutique 2500,00 DA/ unité.
- Distribution en Gros (10 unités/2300, 00 DA).
- Abonnements et Programmes de Fidélité (2 unités 5000,00 DA + 1 gratuite).

**Summary:** Orange peel (OP) represents a significant source of nutrients such as proteins, carbohydrates, fibers, lipids, vitamins, polyphenols, and minerals. It constitutes an important natural source of functional components. The aim of our study is to evaluate the impact of an OP-supplemented diet on hepatic steatosis associated with obesity in obese male rats to assess the therapeutic potential of this residual material. The results highlight a significant decrease in weight, glycemia, albuminemia, serum lipid levels (total cholesterol and triglycerides), and hepatic enzyme concentrations (aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase) in obese rats subjected to an OP-supplemented diet compared to obese rats. This study demonstrates the multiple biological effects of this byproduct on metabolic alterations associated with hepatic steatosis linked to obesity. These observations offer a promising avenue for the development of treatment and prevention strategies for this pathology by developing a dietary supplement based on orange peels.

**Keywords :** *Orange peel, hepatic steatosis, obesity, supplemented diet, biological effects, treatment strategies.*

**Résumé :** L'écorce d'orange (EO) représente une source importante d'éléments nutritifs tels que les protéines, les glucides, les fibres, les lipides, les vitamines, les polyphénols et les minéraux. Il représente une source naturelle importante de composants fonctionnels. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact d'un régime supplémenté en EO sur la stéatose hépatique, associée à l'obésité chez des rats mâles obèses afin d'évaluer potentiel thérapeutique de cette matière résiduelle. Les résultats soulignent une diminution significative du poids, de la glycémie, de l'albuminémie, des taux de lipides (cholestérol total et triglycérides) sériques et lipoprotéique, des concentrations des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase) chez les rats obèses soumis à un régime supplémenté en écorces d'orange comparés aux rats obèses. Cette étude démontre les multiples effets biologiques de ce sous-produit sur les altérations métaboliques liées à la stéatose hépatique associée à l'obésité. Ces observations offrent une voie prometteuse pour le développement de stratégies de traitement et de prévention de cette pathologie par l'élaboration d'un complément alimentaire à base d'écorces d'orange.

**Mots clés :** *Écorce d'orange, stéatose hépatique, obésité, régime supplémenté, effets biologiques, stratégies de traitement.*

**ملخص:** قشر البرتقال يمثل مصدرًا هامًا للعناصر الغذائية مثل البروتينات والكربوهيدرات والألياف والدهون والفيتامينات والبوليفينولات والمعادن. ويشكل مصدرًا طبيعيًا هامًا للمكونات الوظيفية. وهدف دراستنا هو تقييم تأثير نظام غذائي مكمل بقشر البرتقال على تشبع الكبد الدهني المرتبط بالسمنة لدى الجرذان الذكور السمينة لتقييم الفعالية العلاجية المحتملة لهذه المادة المتبقية وتسليط النتائج الضوء على انخفاض ملحوظ في الوزن والسكر في الدم والألبومين ومستويات الدهون (الكوليسترول الكلي والتريغليسيريدات) في الدم والليبوبروتين وتراكيز الإنزيمات الكبدية (أسبارتات أمينونيترانسفيريز وألانين أمينونيترانسفيريز) لدى الجرذان السمينة التي تمت إضافة قشور البرتقال إلى نظامها الغذائي مقارنة بالجرذان السمينة. تظهر هذه الدراسة تأثيرات بيولوجية متعددة لهذا المنتج الفرعي على التغيرات الأيضية المرتبطة بتصلب الكبد المرتبط بالسمنة. وتقدم هذه الملاحظات طريقًا واعدًا لتطوير استراتيجيات العلاج والوقاية من هذه الحالة عن طريق تطوير مكمل غذائي قائم على قشور البرتقال.

**كلمات مفتاحية:** قشر البرتقال، تصلب الكبد، السمنة، نظام غذائي مكمل، تأثيرات بيولوجية، استراتيجيات العلاج.