

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences alimentaires

Spécialité : Biochimie de la Nutrition

Intitulé du thème :

**Effets hypolipémiant et hépato-protecteur de l'extrait de
Curcuma Longa .L chez les rats mâles Wistar soumis à
un régime hyper gras**

Présenté par : **Melle** Ali abbou kawther

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : Mme	Dammouche .A	(Professeur/UDL/SBA)
Examineur : Mme	Dra.G	(M.C.B/UDL/SBA)
Examineur : Mr	Diaf .M	(M.C.A/UDL/SBA)
Promoteur : Mr	Benalia .A	(M.C.B/UDL/SBA)
Co-Promoteur : Melle	Tarfaoui louiza	(Doctorant/UDL/SBA)

Année universitaire 2020 - 2021

Session : « Juin »

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Avant tout, je remercie Dieu tout puissant de m'avoir donné la force, le courage, la patience et m'a permet d'accomplir ce modeste travail.

J'exprime d'abord mes grands remerciements et ma profonde reconnaissance à Mr. Benalia Abdelkrim qui a encadré et dirigé ce travail depuis les premiers instants. Je veux remercier pour votre sérieux et vos efforts afin de m'aider, de ma conseiller et de m'orienter. Vous n'avez ménagé aucun effort pour m'encadrer, et ce travail est le fruit de votre inspiration. Soyez rassuré de ma profonde gratitude et ma respectueuse considération. Vos qualités scientifiques et humaines resteront à jamais l'exemple pour moi.

Je souhaite également exprimer mes remerciements à Melle Tarfaoui louiza pour avoir Co- dirigé mon travail avec rigueur et efficacité.

Qu'ils acceptent l'expression de mon entière gratitude.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance et à exprimer mes remerciements aux membres du jury de ce travail :

A madame Dammouche .A, qui a eu l'amabilité d'accepter la présidence du jury.

Qu'elle veuille bien accepter l'expression de mon profond respect.

A madame Draa. G, pour avoir bien voulu juger ce travail en tant qu'examinatrice.

A monsieur Diaf. M, d'avoir accepté d'examiner ce travail,

Qu'ils reçoivent mes remerciements et ma sincère gratitude.

J'adresse mes vifs remerciements à l'ensemble des ingénieurs du laboratoire de biologie de développement ainsi que du laboratoire de biochimie appliquée.

Je remercie également tous les membres de services d'anatomie et pathologie du CHU de Sidi Bel Abbes.

Je remercie enfin toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DEDICACES

Je dédie ce travail :

*À mes chers parents, pour leurs
amours, leurs soutiens, et leurs
sacrifices*

*À mes chères sœurs, Hadjer et
Khadīja*

À mon cher frère : Sid Ahmed

À toute ma famille

À ma très chère collègue Loubna

*À toute personne qui m'aide d'un mot,
d'une idée ou d'un encouragement*

Je dis merci

Kawther

Résumé

L'objectif de cette étude était d'évaluer le possible effet hypolipémiant, hépatoprotecteur et antioxydant des rhizomes de la plante médicinale *Curcuma longa.L* chez des rats rendus obèse par un régime hyper gras. 15 rats mâles Wistar pesant $242\pm 48,92$ ont été divisés en trois groupes : Un groupe témoin recevant un régime standard commercialisé, un deuxième groupe soumis au régime hyper gras, et un troisième groupe soumis au régime hyper gras enrichie en *curcuma longa.L* et poivre noir. Les rats sont nourris de ces différents régimes pendant 8 semaines. Les résultats obtenus dans la présente étude, montrent clairement que le régime hyper gras induit chez une obésité caractérisée par une hyperlipidémie, une stéatose hépatique et un stress oxydatif au niveau tissulaire (foie). Cependant, le traitement à base du curcuma et poivre noir a pu lutter contre les effets du régime hyper gras en induisant une diminution du gain de poids corporel et de la concentration plasmatique des triglycérides associée à une augmentation de la concentration de l'HDL-Cholestérol. L'évaluation du statut de stress oxydant montre aussi que l'utilisation de cette plante médicinale entraîne également une nette amélioration du statut antioxydant dans les tissus hépatiques traduite par une diminution des concentrations de l'MDA. En conclusion, la présente étude montre que le traitement par *curcuma longa.L* diminue le poids corporel et induit un effet hypolipémiant et hépatoprotecteur contre les complications de l'obésité. De plus ce trésor naturel a un effet bénéfique sur le stress oxydant et semble avoir un effet protecteur vis-à-vis du risque cardiovasculaire induit par l'obésité.

Mots clé : Obésité, régime hyper gras, dyslipidémies, rats wistar, curcuma longa.L.

Abstract

The objective of the present study was to assess the possible lipid-lowering, hepatoprotective and antioxidant effects of a *Curcuma longa*.L based treatment in a High-fat diet-induced obesity Rat model. 15 male WISTAR rats weighing 242 ± 48.92 were divided into three groups: a control group receiving a standard diet, a second group following a high fat diet and a third group subjected to a high fat diet supplemented with turmeric and black pepper. The rats were fed these different diets for 8 weeks. The obtained results in this clearly showed that the high fat diet induced obesity characterized by hyperlipidemia, hepatic steatosis and hepatic oxidative stress.

However, the turmeric and black pepper treatment was able to attenuate the effects of the high fat diet by inducing a decrease in body weight gain and plasma triglyceride concentration associated with an increase in plasmatic HDL-cholesterol. The evaluation of the oxidative stress status also shows that the turmeric-based treatment also leads to a marked improvement in the antioxidant status in the hepatic tissues by a decrease in the concentrations of the MDA.

The present study shows that treatment with turmeric associated to black pepper decreases body weight, induces a lipid-lowering and hepatoprotective effect against the complications of obesity. In addition, it has a beneficial effect on oxidative stress and seems to have a protective effect against the cardiovascular risk induced by obesity as expressed by the atherogenic index values.

Keywords : obesity, high fat diet, turmeric, dyslipidemia, wistar rats, steatosis.

الملخص

كان الهدف من هذه الدراسة هو تأثير خفض الدهون المحتمل وواقى الكبد ومضاد الأكسدة لجذور النبات الطبي كركم لونجا في الفئران المصابة بالسمنة من خلال إتباع نظام غذائي عالي الدهون.

15 جرذا ذكرا من سلالة ويستار يزنون 48.92 ± 242 تم تقسيمهم إلى ثلاثة مجموعات: المجموعة الأولى هي مجموعة شاهدة تلقت نظام غذائي قياسي، المجموعة الثانية خضعت لنظام غذائي عالي الدهون والمجموعة الثالثة خضعت لنظام غذائي عالي الدهون غني بالكركم والفلفل الأسود، تتغذى الفئران من هذه الأنظمة المختلفة لمدة 8 أسابيع.

النتائج التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة، تبين بوضوح أن النظام الغذائي عالي الدهون يساهم في تفعيل السمنة مقترنة بارتفاع في شحميات الدم، التنكس الدهني الكبدي والإجهاد التأكسدي في الأنسجة (الكبد).

ومع ذلك، فإن العلاج بالكركم والفلفل الأسود كان قادرا على تحسين آثار النظام الغذائي عالي الدهون عن طريق أحداث انخفاض في زيادة وزن الجسم وخفض في مستوى تركيز الدهون الثلاثية ورفع تركيز الكولسترول الجيد في الجسم.

كما يظهر تقييم حالة الإجهاد التأكسدي ان استخدام هذا النبات الطبي يؤدي أيضا إلى رفع مضادات الأكسدة المتواجدة في أنسجة الكبد مما أدى إلى انخفاض في تركيز الميلانوثنائي الالدهيد.

في الختام، تظهر هذه الدراسة أن العلاج الوقائي بالكركم يقلل من وزن الجسم ويقلل من مستوى تركيز الدهون في الدم و الكبد ,بالإضافة إلى إن هذا الكنز الطبيعي له تأثير مفيد في الإجهاد التأكسدي ويبدو أن له تأثير وقائي اتجاه أمراض القلب و الأوعية الدموية التي تسببها السمنة .

الكلمات المفتاحية: السمنة، نظام غذائي عالي الدهون، اختلالات تراكيز الدهون في الدم، جردان من سلالة وبستار ,كركم لونجا.

Remerciements.....	
Dédicace.....	
Résumé.....	
Abstract.....	
ملخص.....	
Table des matière.....	
Listes des abréviations.....	
Listes des figures	
Listes des tableaux.....	
Introduction.....	1

Partie Bibliographique

Chapitre I: Obésité, physiopathologie, conséquences et prise en charge

I.	Définitions.....	3
II.	Les différents types d'obésité.....	5
III.	Facteurs de risque de l'obésité.....	8
III.1	Prédisposition biologique (génétique)	9
III.2	Déséquilibre de la balance énergétique.....	11
III.2.1	Déséquilibre alimentaire.....	13
III.2.2	L'activité physique et le risque d'obésité.....	14
III.3	Impact de la période COVID-19 et les mesure anti-COVID sur l'obésité.....	17
IV.	L'obésité : une maladie de tissu adipeux (physiopathologie)	20
V.	Pathologies et désordres métaboliques associés à l'obésité.....	21
V.1	Dyslipidémies et risque cardiovasculaire.....	21
V.1.1	Aperçu du métabolisme des lipoprotéines.....	22
V.1.2	Changements induits par l'obésité dans le métabolisme des lipoprotéines.....	25
V.1.3	Profil lipido-protéinique et le risque athérogène chez les sujet obèses.....	26
V.2	La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)	28
V.3	Définition.....	28
V.3.1	Physiopathologie.....	28
V.4	Le stress oxydant et l'obésité	30

V.4.1	Définition.....	30
V.4.2	les radicaux libres.....	30
V.4.3	Obésité et le stress oxydant.....	31
V.4.4	Stress oxydant accru dans l'obésité et l'apparition d'un syndrome métabolique.....	31
VI.	la prise en charge de l'obésité.....	33
VI.1	Objectif.....	33
VI.2	Les stratégies de la prise en charge.....	33
VI.2.1	Les régimes alimentaires.....	33
VI.2.2	L'activité physique.....	35
VI.2.3	La chirurgie bariatrique.....	35

Chapitre II : La place du Curcuma en phytothérapie

I.	Plantes médicinales et la médecine traditionnelle.....	39
II.	Plantes médicinales et complications de l'obésité.....	40
III.	Cas étudié : Curcuma Longa.L.....	41
III.1	La composition chimique du Curcuma.....	43
III.2	La curcumine.....	43
III.2.1	Absorption de la curcumine.....	44
III.2.2	Métabolisme de la curcumine.....	44
III.2.3	Amélioration de la biodisponibilité.....	45
III.2.4	Activité biologique de la curcumine.....	45
III.2.4.1	Activité antioxydante.....	45
III.2.4.2	Activité antidiabétique.....	46
III.2.4.3	Activité hépato -protectrices.....	46
III.2.4.4	Activité hypolipémiantes.....	47

Partie expérimentale

Chapitre III: Matériels et méthodes

I.	Objectif du travail.....	48
II.	Matériel utilisé.....	48
II.1	Matériel végétal.....	48
II.2	Matériel animal.....	49

II.3	Principaux instruments de laboratoire.....	50
II.4	Produits chimiques.....	50
III.	Méthodes.....	51
III.1	Préparation des régimes.....	51
III.2	Sacrifice et prélèvement du sang et du foie.....	52
III.3	Analyses de profil lipidique.....	54
III.3.1	Teneur en cholestérol totale (kits spinreact, Espagne)	54
III.3.2	Teneur en triglycéride (kits spinreact, Espagne)	54
III.3.3	Teneur en HDL_ cholestérol (kits spinreact, Espagne)	55
III.3.4	Teneur en LDL_Cholesterol.....	55
III.4	Détermination de la peroxydation lipidique par l'analyse des TBARS Tissulaires (foie).....	56
III.5	Étude histologique.....	57
IV.	Analyse statistique.....	58

Chapitre IV: Résultats et discussion

I.	Résultats.....	63
I.1	Evolution des poids.....	63
I.1.1	Evolution de poids corporel.....	63
I.1.2	Gain corporel moyen.....	64
I.1.3	Le poids du foie.....	64
I.2	Résultats d'analyse du profile lipidique.....	65
I.2.1	Résultats de dosage de cholestérol total.....	65
I.2.2	Résultats du dosage de triglycérides.....	66
I.2.3	teneur en HDL_Cholestérol.....	67
I.2.4	teneur en LDL_Cholestérol.....	67
I.3	Indices d'athérogénicité.....	68
I.4	Résultats de la peroxydation lipidique tissulaire (foie)	69
I.5	Aspects du foie.....	70
I.5.1	Observation macroscopique des échantillons hépatiques.....	70
I.5.2	Analyse microscopique des coupes histologiques du foie.....	71
II.	discussion.....	72

Conclusion.....	75
Références bibliographiques.....	76

Liste des abréviations

ALT : alanine aminotransférase

ACAT : acyl_coA Cholestérol transférase.

AGL : Acide gras libre

AM : anorexie Montale

BN : boulimie nerveuse

CETP : Cholesterylester transfer protein

C+PN+RHG : Régime hyper gras enrichie en curcuma et poivre noir

CT : Cholestérol totale

ECLB_covide 19 :Effects of home confinement on multiple lifestyl behaviours during of covide 19)

ERO : Espèce réactives de l'oxygène

HB : Hyperphagie boulimique

HDL : Lipoprotéine de haute densité

IMC :Indice de masse corporel

LPL : Lipoprotéine lipase

LDL : Lipoprotéine de base densité

LCAT : Lécithine-Cholestérol-acyltransférase

L'IT6 : Interleukine 6

MMA : Masse musculaire appendiculaire

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NAFLD : Non alcoholic fatty liver disease

NASH : Non alcoholic steatohepatitis

NF_KB : Nuclear factor kappa light chain enabled B cell

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCSK9 : Proproteines convertase subtilisine/kexine de type 9

RTH : Rapport taille / hanche

R.H.G : Régime hyper gras

STZ : Streptozotokine

TG : Triglycéride

TAA : Thio acétamide

Liste des figures

Figure 1: relation entre l'indice de masse corporelle et le risque de mortalité toutes causes.....	2
Figure 2: Répartition de la masse grasse.....	3
Figure 3 : Diminution de la masse musculaire avec l'âge.....	5
Figure 4: Relations mutuelles entre perte musculaire et adiposité centrale ou ectopique.....	5
Figure 5: prévalence de l'obésité par pays en 2016.....	6
Figure 6: La régulation à court terme de la prise alimentaire.....	9
Figure 7: La régulation à court terme de la prise alimentaire.....	10
Figure 8: le rôle de la ghréline dans la régulation de la balance énergétique.....	11
Figure 9: Facteurs favorisant la prise de poids pendant la pandémie.....	16
Figure 10: le phénomène d'adipogénèse.....	18
Figure 11: Dépôts ectopiques de tissu adipeux et liens avec les comorbidités.....	19
Figure 12: schéma des mécanismes d'absorption des lipides par les entérocytes.....	21
Figure 13: schéma du mécanisme de passage de cholestérol et formation des chylomicrons.....	21
Figure 14: schéma de la dyslipidémie dans l'obésité.....	24
Figure 15: Schématisation de la progression de la NAFLD.....	27
Figure 16: Relation entre obésité, stress oxydant et syndrome métabolique.....	30
Figure 17: Représentation schématique des quatre interventions les plus couramment réalisées.....	35
Figure 18: La plante <i>Curcuma longa</i> L. et ses dérivés bioactifs.....	42
Figure 19: Schéma illustrant le nombre de publications sur la curcumine dans la base de données de Pubmed ®.....	42
Figure 20: Structures chimiques de la curcumine (enol et ceto)	44
Figure 21: Schéma de structures des principaux métabolites de la curcumine.....	45
Figure 22: photo originale des rhizomes du <i>Curcuma Longa</i> .L et des baies de <i>Piper Nigrum</i>	48
Figure 23: la préparation de la litière des rats à base de sciure de bois.....	49
Figure 24 : Diagramme illustrée représentatif des étapes de préparation des régimes.....	52
Figure 25 : prélèvement du sang par ponction cardiaque.....	53

Figure 26 : étapes de prélèvement et de la pesée du foie.....	53
Figure 27 : Préparations des échantillons pour le dosage des TBARS.....	56
Figure 28 : les macro-coupes réalisés sur les échantillons du foie.....	57
Figure 29 : évolution de poids corporel des rats au cours de l'expérimentation.....	60
Figure 30 : l'évolution de gains pondérale chez les rats de différents groupes.....	62
Figure 31 : évolution de poids de foie chez les groupes des rats	63
Figure 32 : teneur en cholestérol total chez les rats des trois groupes	64
Figure 33 : teneur en triglycérides chez les rats des trois groupes	64
Figure 34 : teneur en HDL_Cholestérol chez les rats de trois groupes	65
Figure 35 : teneur en LDL_Cholestérol chez les rats de trois groupes	66
Figure 36 : teneur en LDL_Cholestérol chez les rats de trois groupes	67
Figure 37 : Observation macroscopique des échantillons de foie de groupe RHG.....	68
Figure 38 : observation microscopique (G×40) des coupe du foie chez les rats de groupe R.H.G, la présence de stéatose microvacuolaire est indiquée par des flèche	69
Figure 39 : observation microscopique (G×40) des coupe du foie chez les rats de groupe R.H.G, la présence de stéatose macrovacuolaire est indiquée par des flèche	69
Figure 40 : vue microscopique (G×40) des coupe du foie chez les rats de groupe C+PN+RHG	70
Figure 41 : Observation microscopique (G×40) des coupes du foie chez les rats de groupe témoin	70

Liste des tableaux

Tableau 1: classification de l'obésité et surpoids chez l'adulte selon IOTF.....	2
Tableau 2: corrélation d'IMC entre les paires de jumeaux.....	7
Tableau 3: activités thérapeutiques de certaines espèces végétales.....	41
Tableau 4: Principaux constituants et valeurs nutritionnelles et énergétique du Curcuma Longa L (pour 100 gr de poudre)	43
Tableau 5 : le principal matériel utilisé dans la présente étude.....	50
Tableau 6 : la moyenne de concentration en MDA par le dosage TBARS tissulaire.....	67

Introduction

Introduction

La surcharge pondérale et l'obésité sont des fléaux préoccupants de notre société en ce début du 21^{ème} siècle. Elle touche aujourd'hui près de 10 % de la population mondiale. Selon les résultats de la cinquième édition de l'enquête nationale ObEpi, l'obésité est devenue la première maladie « inflammatoire » non infectieuse de l'histoire de l'humanité. C'est une véritable épidémie qui frappe aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2011).

L'obésité prend sa source d'un déséquilibre prolongé de la balance énergétique, caractérisée par des apports journaliers dépassant les dépenses pendant une très longue période. Ces dernières décennies, les habitudes alimentaires ont considérablement évolué : une plus grande consommation d'aliments très caloriques, riches en graisses et en sucre, mais pauvres en vitamines et minéraux s'est ainsi généralisée (Cansell et al., 2014). De plus, il a été démontré qu'un régime hyper lipidique induit une obésité même en absence d'un excès calorique, indiquant une importante efficacité métabolique des régimes hyper gras (Ailhaud & Guesnet, 2004; Pellizzon et al., 2002) . Pour cela, il est recommandé de la part de plusieurs organisations sanitaires de limiter autant que possible la consommation journalière de matières grasses (Lecerf, 2017).

L'utilisation des plantes en phytothérapie est très ancienne et connaît actuellement une région d'intérêt auprès du public, selon l'OMS (OMS, 2003). de nombreuses études ont rapporté les effets bénéfiques de certaines plantes sur l'obésité et ses maladies associées tels que le diabète, l'hypercholestérolémie, les maladies cardiovasculaires et les maladies hépatiques (Ahmed et al., 2001; Goetz, 2005; Miquel et al., 2002; Sajithlal et al., 1998).

Les épices font partie des plantes médicinales, considérées comme des plantes aromatiques à la saveur forte ; elles sont utilisées en petite quantité en cuisine comme conservateurs, assaisonnements ou colorants. Elles peuvent provenir de différentes parties de la plante : l'écorce, les grains, les feuilles, les fruits et les rhizomes (Manandhar, 1996). Parmi ces plantes les plus utilisées, on a *curcuma longa*. *L* qu'est une plante vivace appartenant à la famille des Zingibéracée. Ces rhizomes constituent la partie de la plante utilisée en tant qu'épice alimentaire, conservateur, et comme colorant des aliments et des

textiles. D'autre part, on l'utilise aussi depuis des siècles en médecine traditionnelle indienne et chinoise. La couleur jaune caractéristique de la poudre de rhizomes est donnée par les curcuminoïdes. Parmi ceux-ci, la curcumine est la molécule la plus abondante et la plus étudiée (Alappat & Awad, 2010), mais malgré ces activités intéressante en thérapeutique dans nombreux domaines, elle n'est pas utilisée à ce jour en tant que médicament à cause de sa faible biodisponibilité dans l'organisme. Pour cela, la curcumine devrait être toujours co-administré avec d'autre principe actif tels que la pipérine (le composés actif de poivre noir) pour augmenter sa biodisponibilité(Shoba et *al.*, 1998).

Dans ce travail, nous nous sommes proposé d'étudier les effets du curcuma sur les paramètres lipidiques, le statut redox, et les maladies hépatiques, et le risque athérogène associé à la prise d'un régime hyper gras chez des animaux de laboratoire.

Partie Bibliographique

**Chapitre I: Obésité, physiopathologie,
conséquences et prise en charge**

I. Définitions

L'obésité, définie par un excès d'adiposité ou encore un excès de matière grasse, elle est reconnue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme une maladie « chronique » grave à l'origine de complications sévères parfois mortelles (Boirie, 2009). En raison de ses répercussions néfastes pour la santé dans ses trois dimensions, somatique, psychique et sociale (Ziegler, 2009), elle résulte d'une balance énergétique positive ; il s'agit d'un excès de calories ingérées par rapport à celles dépensées, stockées sous forme de graisse corporelle. Cette accumulation adipeuse liée à un comportement individuel dépend d'un système obésogène (Basdevant, 2006)

L'excès pondéral est évalué par l'indice de masse corporelle (IMC) ou indice de Quételet qui est le critère de références couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité Associés à une augmentation de la morbidité et la mortalité (figure 01) (Savini et al., 2013). Il correspond au poids divisé par le carrée de la taille (IMC (kg/m²)=poids (kg)/taille² (m²)).

L'OMS a nommé l'individu « obèse » lorsque le seuil est égal ou plus de 30 (tableau1). Cependant, parce qu'il ignore la distribution régionale de la grasse et des comorbidités, ce rapport ne peut fournir qu'une estimation approximative (Corcos, 2012). Il est donc essentiel de mieux définir les phénotypes de l'obésité en prenant en compte une variété de facteurs allant des facteurs anthropométriques, cliniques et du comportement aux paramètres biologiques et histologiques des tissus correspondants (anomalies du tissu adipeux par exemple)(Basdevant et al., 2013)

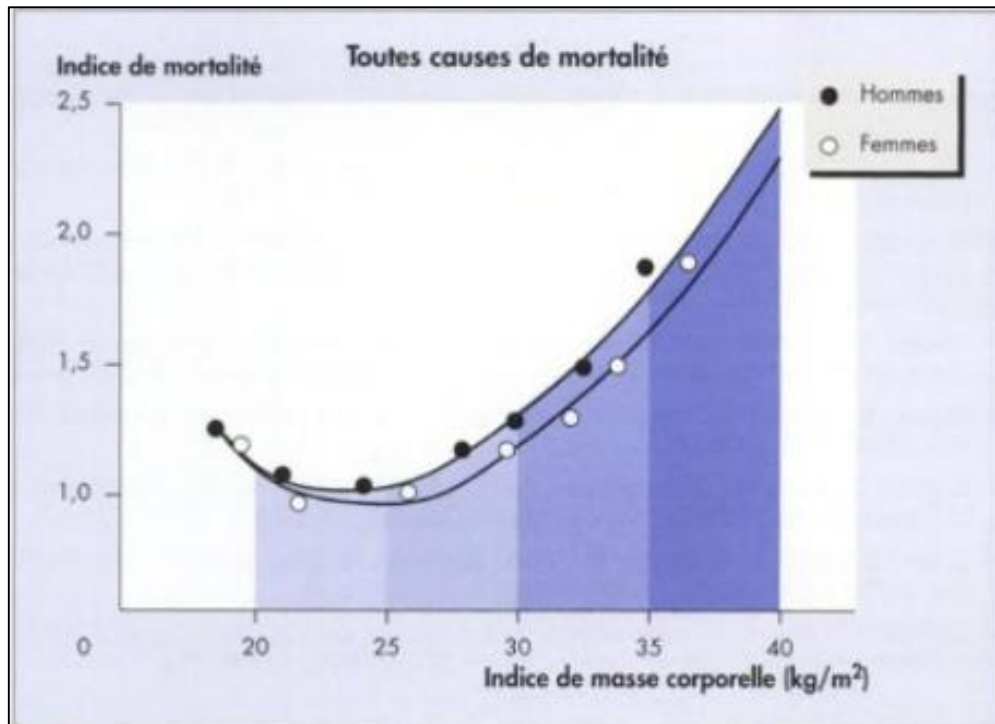


Figure 1: relation entre l'indice de masse corporelle et le risque de mortalité toutes causes (Lecerf, 2001).

Tableau 1: classification de l'obésité et surpoids chez l'adulte selon IOTF (Quilliot & Ziegler, 2010)

Classification	IMC (kg/m ²)	Risque
Maigreur	<18,5	-
Normal	18,5-24,9	-
Surpoids	25,0-29,9	Modérément augmenté
Obésité	25,0-29,9	Nettement augmenté
Classe I	30,0-34,9	Obésité modérée ou commune
classe II	35,0-39,9	Obésité sévère
classe III	≥40,0	Obésité massive ou morbide

II. Les différents types d'obésité

L'obésité n'est pas un phénotype homogène ; il existe plusieurs formes d'obésité dont les conséquences sur la santé sont très différentes les unes des autres. Selon vague et Al. En 1956, elle était classée en deux catégories (figure 2), et ceci suivant la localisation de la grasse car elle est un facteur important aux risques de développement de pathologies associées (P. Vague et al., 1971)

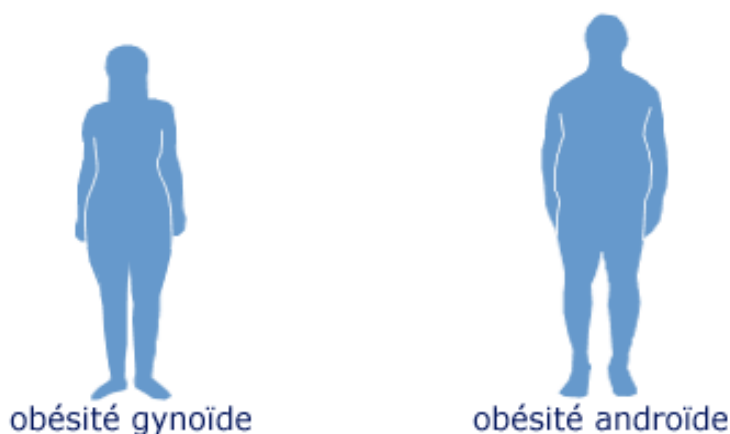


Figure 2: Répartition de la masse grasse (Goubely, 2003).

La localisation de l'adiposité se fait au niveau des cellules adipeuses et par la distribution anatomique des tissus adipeux. Cette répartition marquée par une augmentation du rapport taille/hanche (RTH) qui s'avère étroitement corrélée à une élévation du risque cardio-vasculaire (Basdevant et al., 1987). La distribution gynoïde, caractérisée par un tissu adipeux accumulé dans la région inférieure du corps (glutéo fémorale) (Schaefer et al., 2000) et un RTH voisin de 0,7, est observée chez les femmes (obésité hyperplasique). Par contre, la distribution androïde marquée par une accumulation préférentielle de grasse au niveau abdominal (RTH de 0,85 à 0,9) est fréquemment observée chez l'homme et chez la femme après la ménopause (obésité hypertrophique) (Koutsari et Jensen, 2006). Ces observations empiriques ont été confirmées dans plusieurs études (Pouliot et al., 1990 ; Bjorntorp, 1996 ; J. Vague, 1996).

La lipoprotéine lipase (LPL) joue un rôle capital dans la distribution des tissus adipeux. Cette enzyme facilite l'accumulation des lipides dans les cellules adipeuses

suivant des schémas différents selon le sexe. Les hommes connaissent peu de variations de l'activité de la LPL, mais les femmes pré ménopausées ont une LPL plus active dans la région gynoïde. En effet, les tissus gynoïdes des femmes contiennent des cellules adipeuses plus volumineuses que celles de leurs tissus androïdes (Kopelman, 1994). En présence d'une masse grasse excessive, c'est sa distribution plutôt que sa quantité qui constitue le risque le plus grave pour la santé (Wardle, 1995).

On estime que l'obésité androïde présente un risque plus important pour la santé que l'obésité gynoïde, ce qui rend les hommes particulièrement vulnérables aux pathologies liées à l'obésité. Toutefois, les femmes présentant une obésité localisée au niveau supérieur du corps partagent avec les hommes les mêmes problèmes de santé (Wardle, 1995). Mais à « l'état du traitement, il est possible de modifier la quantité de tissus adipeux, il est par contre impossible de modifier le nombre de cellules, ce qui fait de l'obésité hyperplasique un état chronique difficile à traiter » (Kopelman, 1994).

Ces deux types d'obésité sont identifiés, par une augmentation de la masse grasse par rapport à la masse maigre, mais cette définition masque en réalité une grande diversité de composition corporelle. A masse grasse identique, des sujets peuvent présenter une masse musculaire extrêmement variable (Tardif et al., 2011). Cette disproportion relative entre muscles et tissus adipeux excessifs constitue un double risque potentiel à chaque compartiment corporel et définit un nouveau phénotype que l'on nomme « l'obésité sarcopénique » (Boirie et al., 2016)

Ce type d'obésité est connu par une redistribution du gras au niveau central et une augmentation de la distribution ectopique de la masse grasse au niveau du foie et au niveau du muscle associée à une réduction de la masse maigre musculaire (figure 03).

Cette modification de la composition corporelle est certes liée au vieillissement (figure 4), mais il est important de reconnaître ce nouveau phénotype corporel tout au long de la vie du sujet adulte. Pour mieux apprécier le degré de sévérité de cette obésité, il existe donc des calculs anthropométriques permettant de calculer le stade sarcopénique d'un sujet. Baumgartner et al, furent les premiers à définir un indice permettant de détecter les sujets âgés sarcopéniques. Cette méthode de calcul consiste à rapporter la masse musculaire appendiculaire (MMA), mesurée par absorptiométrie, à la taille des sujets élevée au carré ($MMA/taille [m]^2$) (Baumgartner et al., 1998). Les

personnes âgées étaient déclarées atteintes d'une obésité sarcopénique de classe I lorsque leur indice $MMA/taille^2$ de la masse musculaire est compris entre 1 et 2, et de classe II lorsque que ce rapport est inférieur à 2 déviations standard par rapport à une population de référence (Tardif et al., 2011).

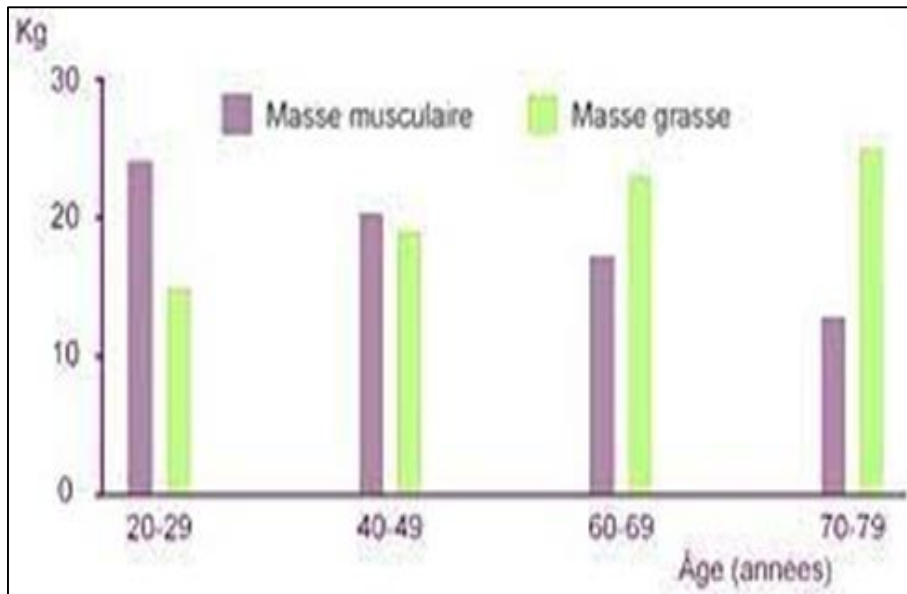


Figure 3 : Diminution de la masse musculaire avec l'âge (Dawson et al., 2008).

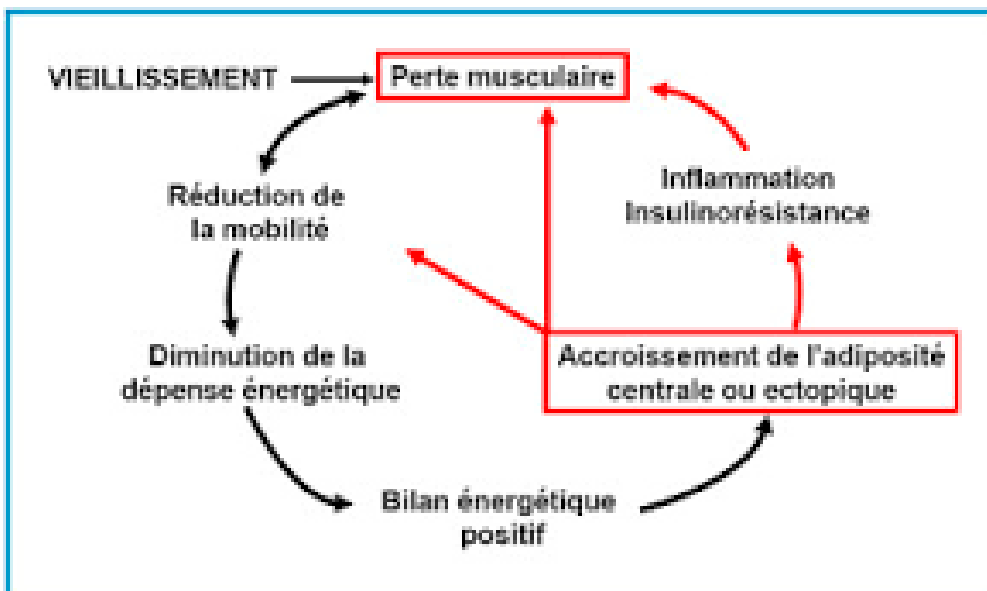


Figure 4: Relations mutuelles entre perte musculaire et adiposité centrale ou ectopique (Boirie et al., 2016)

Les données épidémiologiques concernant l'obésité sarcopénique ne sont pas très nombreuses et les prévalences données par ces études sont variables. En tout état

de cause, les coûts dédiés à la prise en charge de ces patients risquent d'augmenter très sensiblement dans les années à venir. Il existe une réelle nécessité de réaliser des études d'intervention afin de pouvoir développer des stratégies visant à améliorer la qualité de vie de cette population (Baumgartner et al., 1998)

III. Facteurs de risque de l'obésité

La montée de l'obésité se constate à l'échelle mondiale, sans distinction de richesse ou de pauvreté (figure 5). En 2016, l'OMS dénombre dans le monde, 1,9 milliards d'adultes en surpoids et 650 millions définis comme « obèses ». La prévalence de l'obésité a presque triplé au niveau mondial entre 1975 et 2016 (Théry et Caron, 2019). Face à ces statistiques plutôt alarmantes, des nombreuses études ont été menées pour révéler les principales raisons de ce phénomène, pour permettre la compréhension des causes et des mécanismes de cette maladie.

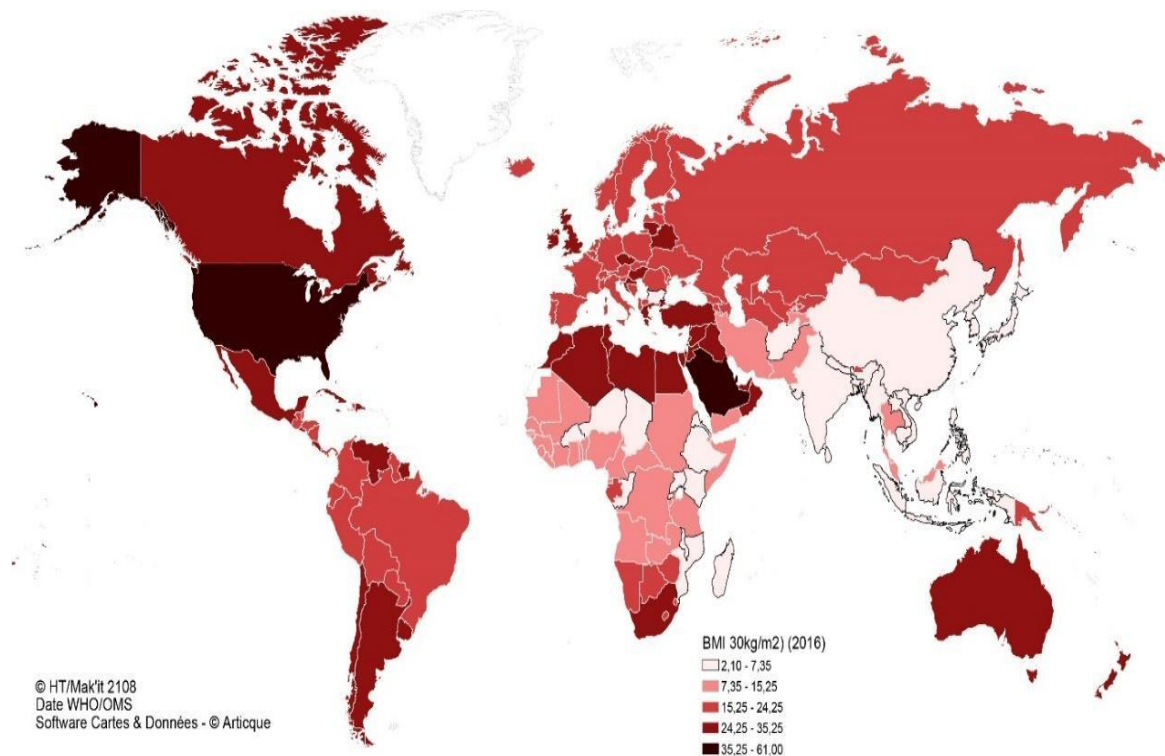


Figure 5: prévalence de l'obésité par pays en 2016 (Théry et Caron, 2019)

Dans les causes ; la part de la génétique est indéniable mais elle ne suffit pas à expliquer ce phénomène. L'obésité est essentiellement une maladie multifactorielle avec prédisposition individuelle. Elle résulte de l'interaction entre l'inné et l'acquis. Les modifications du mode de vie, les changements alimentaires et la sédentarité liés à la

fois à une baisse de l'activité physique et à l'introduction d'activités sédentaires (télévision, jeux vidéo, ...etc), sont donc essentielles à cerner (Iron, 2000).

III.1 Prédisposition biologique (génétique)

Les progrès scientifiques des dernières années ont mis en évidence l'existence d'une prédisposition génétique à l'obésité, car ils ont observé qu'il y a un aspect familial de l'obésité (par exemple qu'il y a davantage de cas d'obésité dans les familles d'obèses que dans la population générale) (Iron, 2000). La génétique intervient comme un facteur de susceptibilité, plusieurs traits génétiques orientant l'organisme vers l'économie d'énergie qui favorise l'obésité (Rankinen & Bouchard, 2006).

Une étude suédoise publiée en 1990 s'est intéressé aux IMC de jumeaux monozygotes séparés en moyenne à 2,8 ans et les a comparés avec ceux de vrais jumeaux élevés ensemble, mais également avec ceux de faux jumeaux soit séparés, soit élevés ensemble. Au moment de l'étude, les participants avaient en moyenne 58 ans. 82 % des participants avaient été séparés avant l'âge de 5 ans. Les résultats obtenus sont classée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2: corrélation d'IMC entre les paires de jumeaux (Pérusse, 2004)

Corrélation de l'IMC entre les paires de jumeaux	Homme	Femme
Monozygotes séparés N= 93 x 2	0.70	0.66
Monozygotes élevés ensemble N= 154 x 2	0.74	0.66
Dizygotes séparés N= 218 x 2	0.15	0.25
Dizygotes élevés ensemble N= 206 x 2	0.33	0.27

Les résultats de cette étude ont montré qu'il y a une quasi-absence de différence de corrélation de l'IMC entre les paires de jumeaux monozygotes séparés ou élevés ensemble et des grandes variations d'IMC entre jumeaux dizygotes, qu'ils aient été élevés ensemble ou séparés. Ces résultats confirment l'influence essentielle des facteurs génétiques (Pérusse, 2004).

Le génome humain comporte environ 25 000 gènes. Ces gènes existent sous plusieurs formes ou variantes (polymorphismes) qui influencent notre adaptation à l'environnement (Bouchard et al., 1990). Les études d'association pangénomique ont permis de mettre en évidence de nombreux polymorphismes de gènes en rapport avec le poids corporel. Actuellement, les scientifiques ont décelé 22 gènes de prédisposition à l'obésité. Néanmoins, leurs mécanismes d'action ne sont pas connus. On distingue :

- Les obésités monogéniques définies par une obésité rare (< 5 % des obésités), sévère, à début précoce associée à des anomalies endocriniennes. Ces obésités monogéniques sont le plus souvent causées par des mutations des gènes de la voie leptine- mélanocortines impliquée dans la régulation de la prise alimentaire (gènes de la leptine [LEP] et de son récepteur [LEPR] par exemple)(Faucher & Poitou, 2016).
- Les obésités syndromiques qui associent une obésité sévère à début précoce à de multiples autres troubles à savoir le retard mental, les troubles du comportement, les déficits neurologiques, la dysmorphie et les anomalies de développement. L'exemple le plus fréquent est celui du syndrome de Prader Willi. Ce syndrome est lié à différentes anomalies de structure génomique, par variation épigénétique et non pas à une mutation, conduisant à la perte d'expression des gènes paternels dans la région 15q11.2-q13. Plusieurs gènes candidats de cette région chromosomique ont été étudiés. Un des candidats sérieux est la ghréline, hormone sécrétée par l'estomac qui a un effet orexigène et stimule l'hormone de croissance (GH). En effet, dans cette maladie les concentrations circulantes de ghréline sont très élevées, ce qui pourrait expliquer l'hyperphagie sévère (Chirila et al., 2010).
- Enfin les obésités oligogéniques, comme celles dues aux mutations du gène melanocortine 4 récepteur (MC4R) impliqué dans la régulation centrale du poids, sont rapportées chez 2,5 % des sujets obèses, et chez 1,2 à 6,3 % des enfants avec obésité massive (Faucher & Poitou, 2016).

Cependant, ces mutations génétiques n'expliquent que 1,5% de la variance de l'IMC. Ceci peut trouver une explication dans le fait que les individus évoluent dans un environnement complexe et que ce sont les interactions entre le biologique et cet environnement qui peuvent aider à expliquer les variations de l'IMC et de la sensibilité au plaisir attendu de la consommation (Volkow et al., 2013).

III.2 Déséquilibre de la balance énergétique

Tout être vivant étant soumis aux lois de la thermodynamique, qui stipule que l'énergie se transforme mais ne se perd pas, pour maintenir la balance énergétique, l'organisme doit en permanence recueillir et interpréter des signaux hormonaux, métaboliques et nerveux émis par les tissus périphériques impliqués dans l'utilisation et le stockage de l'énergie (foie, muscle, tissu adipeux). La plupart des tissus périphériques sont capables d'envoyer un message de nature nerveuse ou hormonale vers le cerveau qui représente ici le centre opérateur (figure 6)(Luquet et Cruciani-Guglielmacci, 2009).

l'intégration de ces signaux par le cerveau se traduit par la mise en place d'une réponse adaptée au niveau comportemental (manger ou jeûner) et métabolique (production de sucre par le foie et libération de lipides par le tissu adipeux en période de carence, ou bien le stockage d'énergie par ces mêmes tissus en période d'abondance) (Eckel et al., 2005).

Au niveau du système nerveux central, la zone de l'hypothalamus joue un rôle fondamental dans la signalisation et l'intégration des messages circulants de satiété et de faim, comme la leptine, l'insuline et la ghréline (Friedman, 2000).

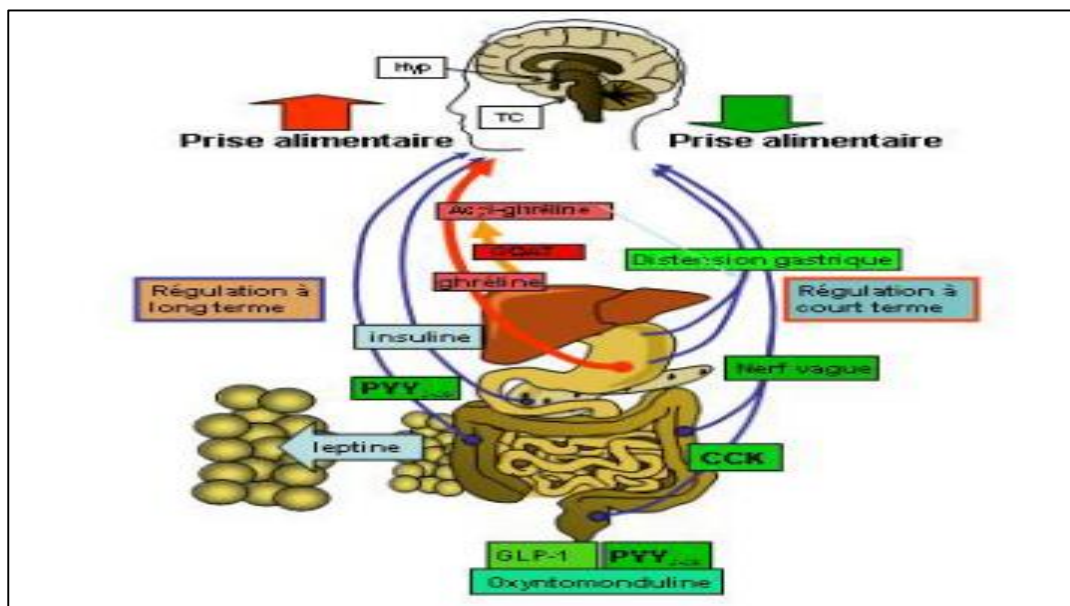


Figure 6: La régulation à court terme de la prise alimentaire (Ficos, 2011)

- La leptine, du grec "leptos" qui veut dire « mince » a été découverte dans les années 90 et est à l'origine d'une grande partie de l'intérêt qui est maintenant porté sur les neurones de l'hypothalamus. Cette molécule est une hormone sécrétée par le tissu adipeux. Lorsque la masse grasse diminue il y a moins de leptine sécrétée et le signal satiétogène diminue. A l'inverse l'augmentation de la masse adipeuse entraînant une sécrétion accrue de leptine, elle se traduira par un signal prépondérant au niveau du cerveau indiquant le besoin d'arrêter la prise alimentaire et d'augmenter la dépense énergétique (figure 7)(Ahima et al., 1996).

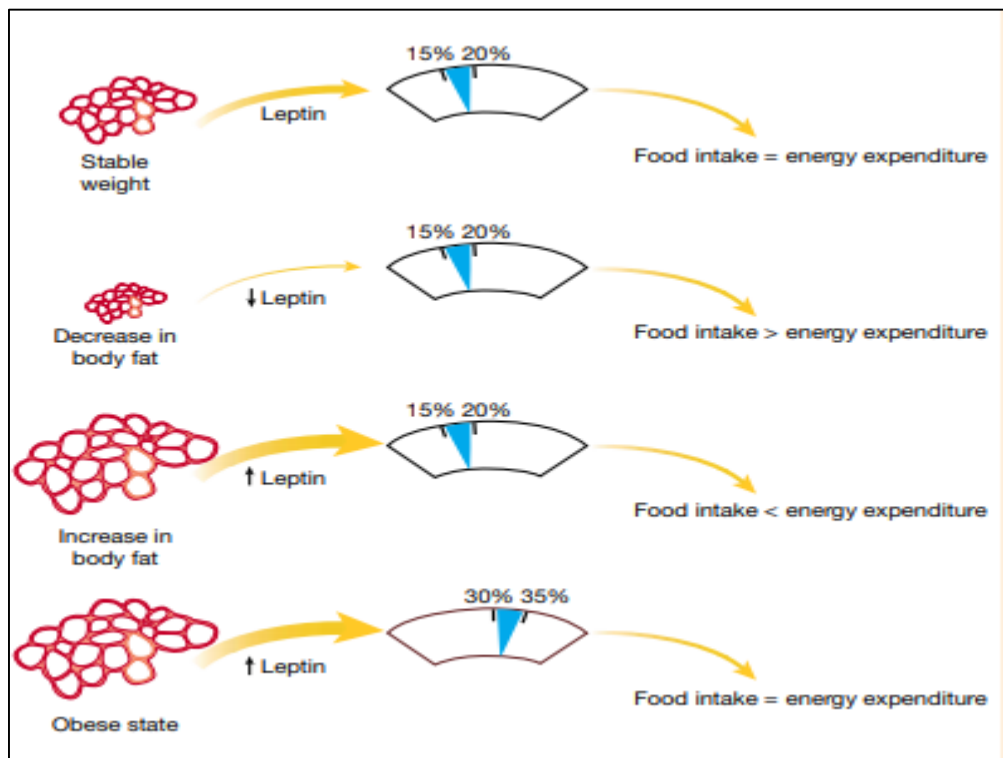


Figure 7: La régulation à court terme de la prise alimentaire (Ficos, 2011)

Chez les patients obèses, le taux de leptine est très élevé ; elle deviendra incapable de contrôler de façon négative la prise alimentaire. C'est ce que l'on appelle la résistance à la leptine ; les bases mécanistiques de ce phénomène ne sont pas encore clairement établies. Peut avoir perdu des récepteurs associés à la mise en place de son signal ou peut voir gardé son action mais elle ne serait plus capable d'aller là où elle doit agir (Friedman, 2000).

- la ghréline, est une hormone sécrétée par l'estomac principalement et est à ce jour la seule hormone circulante ayant un effet orexigène. La libération de la ghréline

est initiée un peu avant un repas pour s'arrêter après l'épisode de prise alimentaire (Tschöp et al., 2000); les taux plasmatiques de ghréline chez les individus obèses sont moins élevés que chez les individus de poids normal (Ficos, 2011).

La ghréline, antagoniste de la leptine, joue également un rôle fondamental dans le contrôle à long terme de la prise alimentaire, ce phénomène est décrit par Zigman et Elmquist. Comme étant le «yin et le yang » du contrôle de l'homéostasie énergétique (figure 08) (Zigman & Elmquist, 2003).

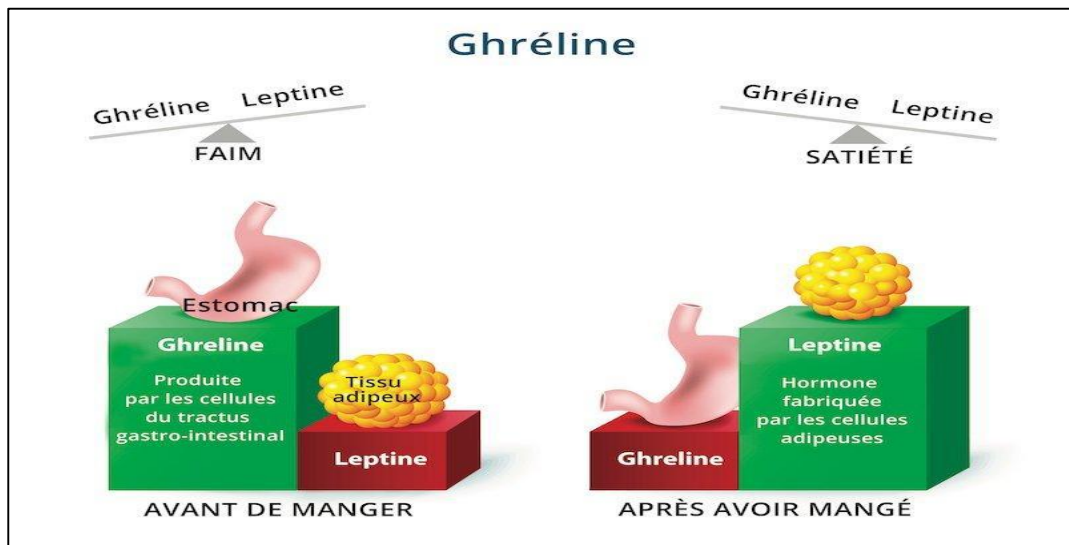


Figure 8: le rôle de la ghréline dans la régulation de la balance énergétique (Zigman & Elmquist, 2003).

Il est communément admis que la prise alimentaire joue un rôle important dans le maintien de la balance énergétique, cependant l'activité physique est aussi un facteur indépendant dans cette régulation (Bergouignan & Blanc, 2006).

Pour cela on estime qu'une mauvaise alimentation et l'inactivité physique sont les deux facteurs majeurs qui ciblent presque tous les programmes préventifs et thérapeutiques concernant l'obésité.

III.2.1 Déséquilibre alimentaire

L'héritage de la révolution industrielle dans les pays occidentaux et en voie de développement a conduit à l'émergence de nouveaux procédés de transformation des aliments, modifiant profondément les caractéristiques des apports nutritionnels, en particulier la charge glycémique et la composition en acides gras des aliments (Cordain et al., 2005).

Aux Etats-Unis, une étude menée sur 3307 jeunes de 2 à 19 ans montre que en moyenne 50% des apports énergétiques provient uniquement des lipides (>40%) et du sucre (15%)(Birch & Fisher, 1998).

la publicité joue aussi un rôle important dans ce déséquilibre. De nombreuses études ont d'ores et déjà montré que les publicités alimentaires à destination des enfants et des adolescents ciblent en majorité les aliments de forte valeur hédonique (aliments transformés gras/sucrés/salés) et ne correspondent pas à ce qu'il est recommandé de consommer dans le cadre d'une alimentation saine. L'exposition à la publicité apparaît ici comme un facteur indépendant du risque d'obésité (Cornwell et al., 2014).

Les enquêtes alimentaires menées chez les enfants et les adolescents ont révélé une déstructuration du rythme alimentaire, contribuant à un déséquilibre énergétique mis en cause dans l'étiologie du surpoids. Augmentation de repas pris seul et souvent devant la télévision et l'augmentation du grignotage sont deux éléments majeur favorisant une surconsommation énergétique (Gable et al., 2007).

Par ailleurs, le lieu de consommation peut aussi être un marqueur dans ce risque. Dans une étude longitudinale portant sur certaines adolescentes, L'IMC était associée au nombre de repas pris dans un fast Food(Thompson et al., 2004) ; car la restauration hors domicile induirait à la fois une augmentation des apports caloriques et une diminution de la qualité nutritionnelle des aliments. Une étude réalisée par Bowman et al En 2004 à montrer que la restauration en fast Food peut engendrer une diminution des apports en fibre en lait, fruit et en légumes et une augmentation de l'apport de 187 kcal (Bowman et al., 2004).

En ce qui concerne les boissons sucrés, des nombreuses études ont démontré la contribution significative de ces vecteurs au risque d'obésité. Une consommation excessive de celles-ci engendre une augmentation de L'IMC et du tour de taille (Collison et al., 2010).

III.2.2 L'activité physique et le risque d'obésité

malgré une réduction des apports caloriques (- 4 %) et de matière grasse (- 11 %) entre 1976 et 1991 aux États-Unis, la prévalence de l'obésité sur cette même

période a augmenté de manière significative (+ 31 %). Ce résultat paradoxal suggère que les apports caloriques ne joueraient pas un rôle aussi important qu'on le pensait dans l'étiologie de l'obésité. Le corollaire direct de cette observation est l'implication du niveau de la dépense énergétique (Heini et Weinsier, 1997).

La dépense énergétique journalière est habituellement divisée en trois composantes : la dépense énergétique de repos, la thermogénèse qui dépend principalement de l'alimentation (thermogénèse postprandiale), et la dépense énergétique liée à l'activité physique (Poehlman et Horton, 2009). Ce facteur constitue l'élément le plus variable de la dépense de 24H. Le coût de l'activité physique est souvent exprimé par un indice d'activité, le PAL (Physical Activity Level), qui correspond au rapport de la dépense énergétique totale sur le métabolisme de repos. Ce PAL a permis de classer les individus. Un PAL de 1,0-1,4 caractérise des individus sédentaires alors qu'un PAL de 1,9-2,5 correspond à des individus très actifs (Bergouignan & Blanc, 2006).

Le développement technologique des moyens de production, puis des moyens de déplacement et de communication a fondamentalement changé nos conditions de survie. La «modernisation de notre environnement», en retour, semble renforcer une envie de sédentarité. De 1950 à 2000, le temps passé par jour devant la télévision a quasiment doublé pour atteindre environ 8 h/j au début du siècle (Brownson et al., 2005).

Une étude américaine a montré que Le degré d'obésité de leur population est également bien corrélé avec les ventes annuelles de voiture, de lave-linge et de lave-vaisselles (Levine & Kotz, 2005). Et cela signifie qu'il y a une association positive entre la réduction d'activité physique et le risque d'obésité.

Nombreuses données épidémiologiques démontrent que la prévalence de la surcharge pondérale est plus importante chez les sujets sédentaires que chez les sujets actifs. Une étude réalisée par Wisloff et ses collaborateurs menés chez deux populations de rats sélectionnés génétiquement à la 11^{ème} génération : une active et une sédentaire. Ils ont observés qu'il y avait une différence de 347 % entre les distances parcourues jusqu'à épuisement par ces deux populations. De plus, les

animaux sédentaires ont une adiposité plus importante que les actifs et présentent de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires (Wisloff, 2005).

Une autre étude appliquée sur les rats, en appliquant un paradigme d'inactivité par suspension du train postérieur, a montré clairement le rôle de l'inactivité sur l'inhibition de l'activité de la LPL musculaire. Les résultats ont montré que 10 heures à 11 jours d'inactivité entraînaient une réduction de 80 % de l'activité de cette enzyme clé de la répartition tissulaire et du devenir métabolique des acides gras (Bey & Hamilton, 2003).

La LPL musculaire est l'une des réponses métaboliques les plus sensibles à l'inactivité physique. Cela peut fournir une pièce du puzzle en offrant une explication plausible de la façon dont l'inactivité est liée à l'obésité et les maladies chroniques et pourquoi de petites quantités d'activité offrent une protection marquée contre celles-ci. Chez l'Homme, il existe un modèle longitudinal d'inactivité physique ; Il s'agit du modèle d'inactivité physique par alitement prolongé tête déclive à -6° (Vernikos, 1996). Les sujets soumis à un tel protocole ont un PAL de 1,2 ce qui permet d'étudier les conséquences physiologiques de l'inactivité chez des sujets sains qui récupéreront (Blanc et al., 1998).

Ce protocole aide à contrôler les apports caloriques de manière à stabiliser la masse grasse, pour identifier les conséquences physiologiques de l'inactivité indépendamment de ses effets confondants sur la balance énergétique. Après 7 et 42 jours d'inactivité, ils ont observé le développement d'une résistance aux effets de l'insuline, une augmentation des taux plasmatiques de triglycérides et d'acides gras et une réduction de l'oxydation des lipides sachant que l'obésité est caractérisée par une incapacité à utiliser les lipides comme substrats (Bergouignan & Blanc, 2006).

À partir de tous ces données on suggère que l'inactivité physique jouerait un rôle clé dans le développement de l'obésité. Cependant les mécanismes physiologiques de la sédentarité demeurent mal connus (Bergouignan & Blanc, 2006).

III.3 Impact de la période COVID-19 et les mesure anti-COVID sur l'obésité

La COVID-19 est une maladie causée par un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2. L'OMS a appris l'existence de ce nouveau virus le 31 décembre 2019 lorsqu'un foyer épidémique de cas de « pneumonie virale » a été notifié à Wuhan, en République populaire de Chine (OMS, 2019).

Dès janvier 2020, La maladie se propage hors de Chine et le nombre de nouveaux cas déclarés quotidiennement est de plus en plus élevé. Le 11 mars 2020, l'épidémie de Covid-19 est déclarée pandémie par l'OMS qui demande des mesures de protection essentielles (Khan & Moverley Smith, 2020).

de nombreux pays décident des mesures de confinement, la fermeture de leurs frontières et l'annulation des manifestations sportives et culturelles pour freiner la formation de nouveaux foyers de contagion (Tubiana et al., 2021).

Ces mesures restrictives imposées comme le confinement domiciliaire engendrent des perturbations importantes des habitudes de vie avec des répercussions sur la santé. En particulier, on observe une augmentation des comportements favorisant une prise pondérale, le phénomène que certains auteurs ont appelé « covibésité » (Khan & Moverley Smith, 2020).

Ce processus est important d'étudier, surtout dans le contexte actuel, car en plus des complications bien connues de l'obésité sur la santé, elle est un facteur de risque important pour des formes plus sévères de Covid-19 (Simonnet et al., 2020).

Les données de plusieurs études synthétiques montrent que les changements du mode de vie imposés par la pandémie et le confinement contribuent fortement à une prise de poids de la population mondiale. Cela est lié à des changements des habitudes et du comportement alimentaires et à un mode de vie plus sédentaire (figure 09) (Rev Med Suisse. 2021).



Figure 9: Facteurs favorisant la prise de poids pendant la pandémie (Rev Med Suisse. 2021)

Sur le plan alimentaire, il a été observé une consommation plus fréquente d'aliments en dehors des repas principaux. Cela peut être lié, d'une part, à l'ennui, un facteur bien connu pour favoriser la prise alimentaire chez certains individus. L'étude ECLB-COVID19 (Effects of home Confinement on multiple Lifestyle Behaviours during the COVID-19 outbreak) a évalué l'évolution de multiples comportements de vie avant et pendant la pandémie ils ont utilisé une série de questionnaires traduits en 7 langues, et ils les ont partagés sur une plateforme d'enquête en ligne. 1047 personnes y ont répondu, originaires d'Afrique (40 %), Asie (36 %), Europe (21 %) et autres (3 %). Les résultats montrent que le confinement a eu un impact négatif sur les participants, avec une consommation accrue d'aliments malsains, de repas non contrôlés, davantage de grignotages entre les repas et un nombre globalement plus élevé de repas principaux (Ammar et al., 2020) .

Dans une autre revue, Zupo et Al., ont synthétisé les données de 12 études qui évaluent les habitudes alimentaires des populations pendant la pandémie dans 8 pays en Europe (Pologne, Italie et Espagne), en Asie (Inde et Chine) et en Amérique latine (Chili, Colombie et Brésil). Comme dans l'étude précédente, on a également observé une augmentation des repas confectionnés à domicile et une forte hausse de la

consommation quotidienne de produits sucrés qui ont un indice glycémique élevé (par exemple : pain, gâteaux, pâtisseries faits maison) (Zupo et al., 2020).

Le stress peut être aussi un autre facteur contributif. Cela pourrait expliquer l'augmentation observée de la consommation d'aliments riches en glucides, qui sont connus pour promouvoir la libération de sérotonine, ce qui a un effet positif sur l'humeur et peut être vu en quelque sorte comme une forme inconsciente d'automédication. Il est aussi bien connu que le stress et l'anxiété peuvent exacerber les troubles du comportement alimentaire (TCA) tels que l'anorexie mentale (AM), l'hyperphagie boulimique (HB) et la boulimie nerveuse (BN) (Rantala et al., 2019). Dans une enquête téléphonique menée en Espagne après les 2 premières semaines de la mise en place du confinement, 32 patients souffraient de TCA (AM : 13 ; BN : 10 ; HB : 4 ; autres : 5) (Fernández-Aranda et al., 2020).

On estime que les troubles du comportement alimentaire jouent un rôle important sur la co-obésité, mais l'activité physique est aussi un facteur essentiel à cerner. Sur le plan de l'AP, le télétravail s'est répandu et les activités physiques liées au travail et au transport ont nettement diminué pour une grande partie de la population active. À cela s'ajoute la fermeture des installations sportives et d'exercices en plein air, ce qui a affecté les activités de loisirs (Füzéki et al., 2020).

Dans l'étude ECLB-COVID19, ils ont évalué le temps total consacré à l'AP par semaine et selon différents niveaux d'intensité (intensité vigoureuse, intensité modérée et marche), et ils ont observé que le confinement a eu un effet négatif sur la pratique de l'AP de manière globale, avec une réduction de 24 % du nombre de jours par semaine de l'ensemble de l'AP. Cette diminution a été de 22,7 % pour l'AP vigoureuse, de 24 % pour l'AP modérée et de 35 % pour la marche (Ammar et al., 2020). Ces résultats sont confirmés aussi dans deux autres études (Zupo et al., 2020 ; Flanagan et al., 2021).

Ces situations ont contribué à une baisse des niveaux d'AP déjà faibles au niveau de la population obèse particulièrement inquiétante est l'augmentation de la proportion de la population qui passe plus de 8 heures par jour en position assise, ce qui augmente de manière conséquente non seulement la prise de poids, mais aussi le taux de mortalité (Ammar et al., 2020).

Pour cela, on conclut qu'il y a de plus en plus de preuves de l'impact néfaste de la pandémie et des mesures restrictives sur les comportements de vie, favorisant l'augmentation des taux de surpoids et d'obésité. Au vu de la persistance de cette situation qui, selon toute vraisemblance, va encore perdurer, des mesures de santé publique sont nécessaires pour contrecarrer à long terme ces comportements liés à l'obésité, afin de prévenir les complications de santé (Ammar et al., 2020).

IV. L'obésité : une maladie de tissu adipeux (physiopathologie)

Une dérégulation du métabolisme du tissu adipeux est une caractéristique des individus obèses. Les connaissances sur la physiologie et la physiopathologie du tissu adipeux se sont considérablement accrues ces dernières années. De par ses fonctions métaboliques et son rôle endocrine avéré, le tissu adipeux est apparu comme un organe central de l'homéostasie énergétique et métabolique (Clemente-Postigo et al., 2011).

Les adipocytes s'hypertrophient au fur et à mesure qu'ils accumulent des lipides. Lorsqu'ils ont atteint leur volume maximal, ils ont la capacité de recruter de nouvelles cellules, les pré-adipocytes, qui se différencient en adipocyte mature capable de se charger de triglycérides, ce que l'on appelle l'adipogénèse (figure 10) ; Ainsi, la masse du tissu adipeux peut s'accroître non seulement par l'augmentation du volume des adipocytes (hypertrophie), mais aussi par l'augmentation du nombre d'adipocytes qui le compose (hyperplasie). Une altération de l'adipogénèse sous l'influence par exemple de certains nutriments, d'agents infectieux ou de polluants, de facteurs nerveux ou hormonaux, peut contribuer à l'expansion de la masse grasse (Pigeyre, 2010).

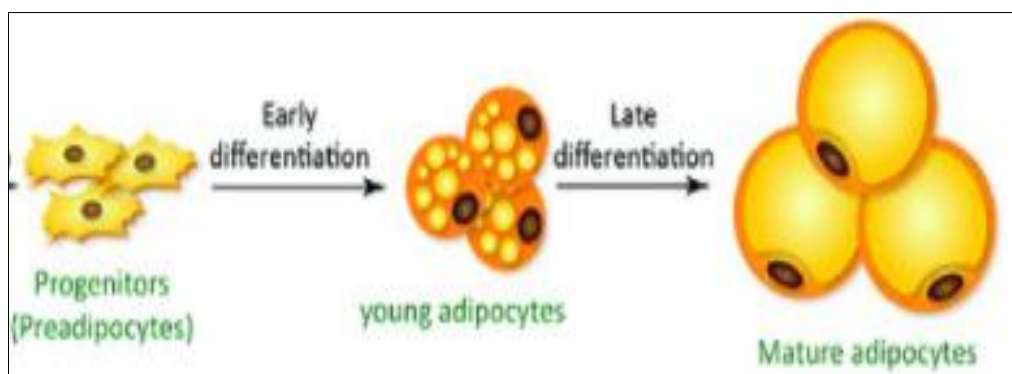


Figure 10: le phénomène d'adipogénèse (Bourgeois et al., 2019).

Le tissu adipeux est spécialisé dans le stockage et la mobilisation des lipides mais son métabolisme diffère selon qu'il est de localisation sous cutanée ou viscérale, lorsque les capacités de stockage du tissu adipeux sous-cutané sont dépassées, il existe une accumulation ectopique du tissu adipeux au niveau viscéral (graisse omentale), mais également au niveau d'organes multiples tels que le muscle, le cœur, le pancréas, les vaisseaux et le foie (Faucher & Poitou, 2016).

Ces dépôts ectopiques de tissu adipeux sont responsables de comorbidités de l'obésité ; telles que la dyslipidémie, les maladies cardiovasculaire et au niveau hépatique la stéatose hépatique qui peut se compliquer et aller jusqu'à la cirrhose (figure 11) (Savini et al., 2013).

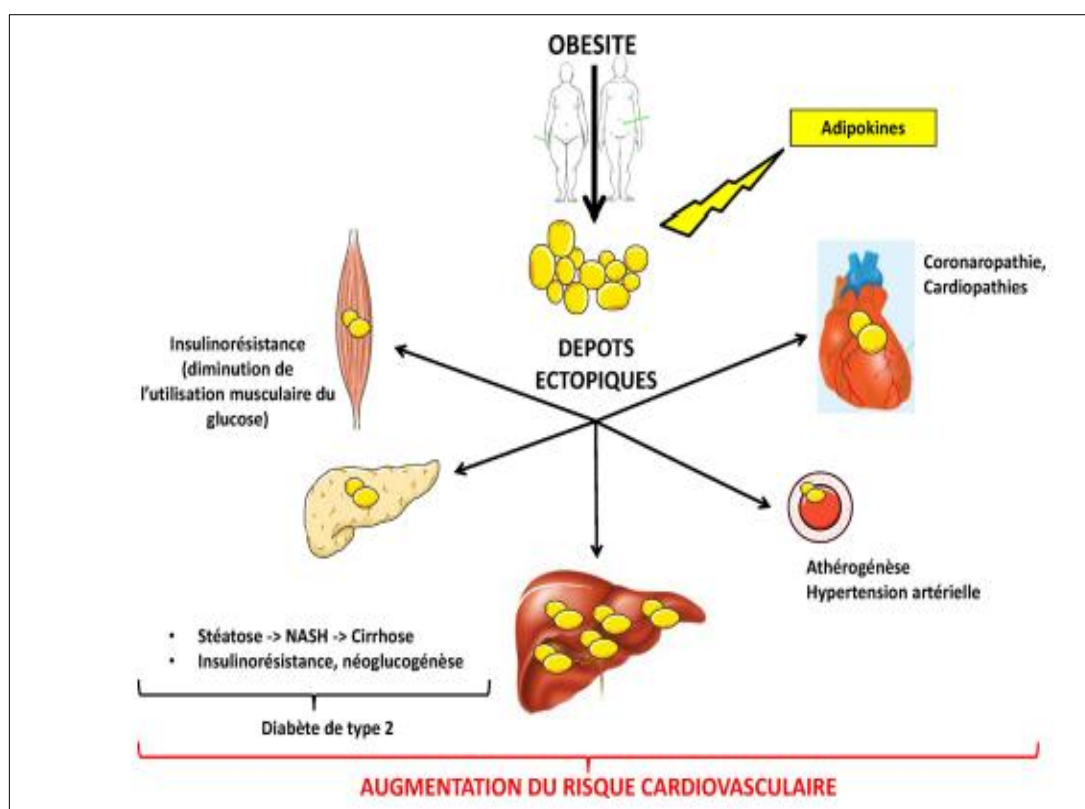


Figure 11: Dépôts ectopiques de tissu adipeux et liens avec les comorbidités (Faucher & Poitou, 2016).

V. Pathologies et désordres métaboliques associés à l'obésité

V.1 Dyslipidémies et risque cardiovasculaire

La dyslipidémie associée à l'obésité prédit la majorité du risque Cardiovasculaire accru observé chez les sujets obèses. Ce phénotype dyslipidémique se caractérise par

une augmentation des taux de triglycérides (TG), une diminution des taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) et un changement des lipoprotéines de basse densité (LDL) vers une composition plus pro-athérogène (petit LDL dense)(Ginsberg et MacCallum, 2009).

V.1.1 Aperçu du métabolisme des lipoprotéines

De nombreux processus métaboliques sont impliqués dans l'absorption, le transport et le stockage des lipides (figure 12). Après l'ingestion d'un repas contenant des graisses, les TG sont lipolysées dans la lumière intestinale en AGL et en monoacylglycérol (MAG) et sont captées par les entérocytes via une diffusion passive et des transporteurs spécifiques comme le CD36 (Pan & Hussain, 2012).

Le cholestérol est capté par les entérocytes via la protéine spécifique du transporteur de cholestérol Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1)(Altmann, 2004) . Une fois dans l'entérocyte, le cholestérol est transformé en cholestérol-esters (figure13), tandis que les acides gras libres et MAG sont à nouveau assemblés en TG. Enfin, les esters de cholestérol et les TG sont regroupés avec des phospholipides et de l'apolipoprotéine (apo) B48 pour former des chylomicrons (Pan & Hussain, 2012). Après assemblage, les chylomicrons sont sécrétés dans les vaisseaux lymphatiques et pénètrent finalement dans la circulation par le canal thoracique (Altmann, 2004).

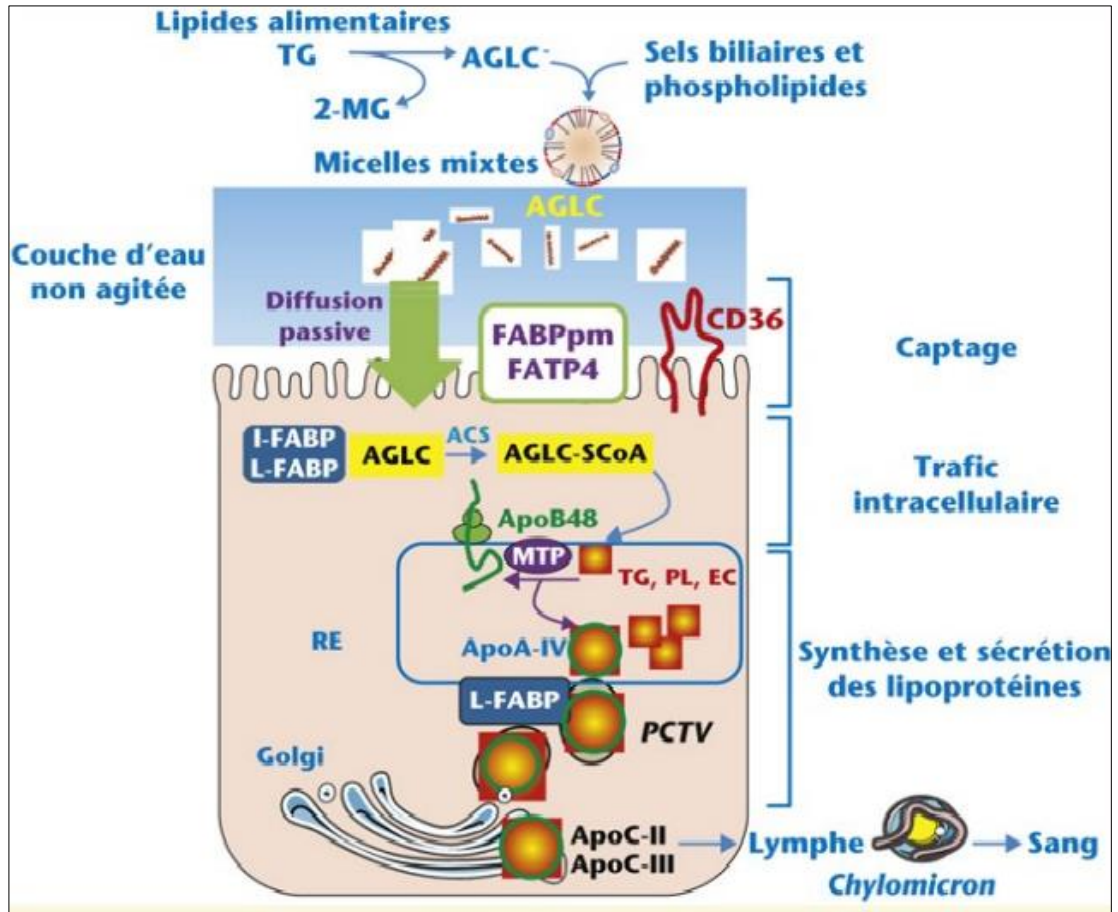


Figure 12: Schéma des mécanismes d'absorption des lipides par les entérocytes (Abumrad & Davidson, 2012)

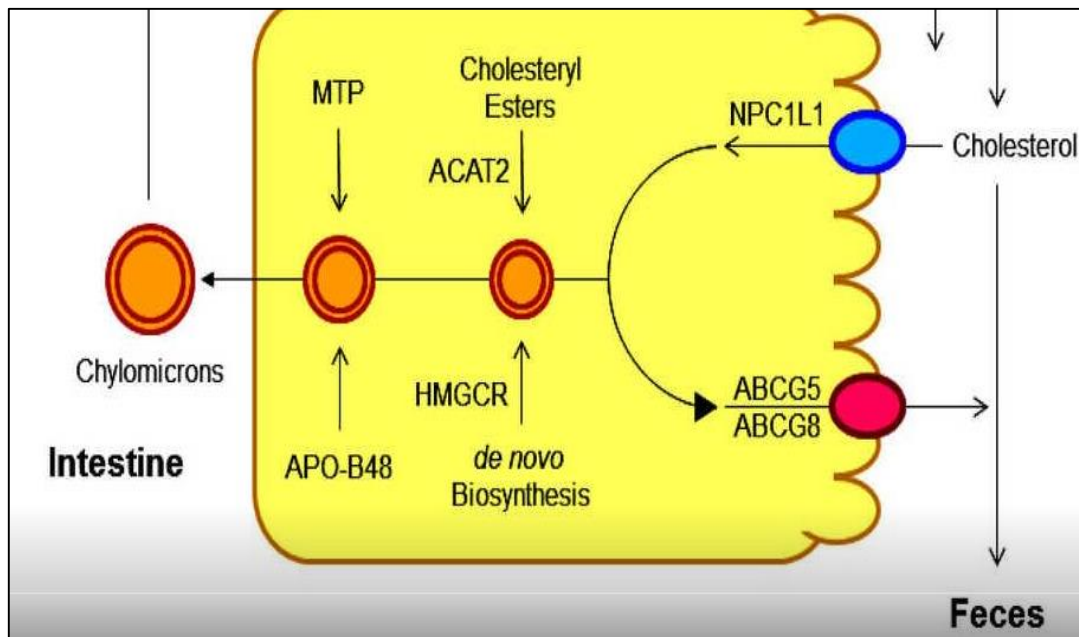


Figure 13: Schéma du mécanisme de passage de cholestérol et formation des chylomicrons (Altmann, 2004).

Le foie synthétise des lipoprotéines riches en TG appelées lipoprotéines de très basse densité (VLDL), qui augmentent après le repas lorsque les TG et les acides gras libres d'origine alimentaire atteignent le foie. Les chylomicrons et les VLDL délivrent les acides gras libres au cœur, aux muscles squelettiques et au tissu adipeux pour la dépense et le stockage d'énergie ; Une lipolyse adéquate des lipoprotéines riches en TG est nécessaire pour que les acides gras libres soient libérés dans la circulation. Ce processus est régulé par plusieurs enzymes et protéines agissant comme cofacteurs. La lipoprotéine lipase (LPL) est la principale enzyme de la lipolyse des TG dans la circulation et est fortement exprimée dans les tissus qui nécessitent de grandes quantités d'acide gras libre comme le cœur, le muscle squelettique et le tissu adipeux. La quantité d'AGL libérée par des chylomicrons et des VLDL dépend de l'activité de la LPL. Ces AGL libérés sont de même absorbés par les adipocytes et re-synthétisés en TG (Evans et al., 2002).

Finalement, les chylomicrons et les VLDL rétrécissent en diamètre au cours du processus de lipolyse pour former respectivement des restes de chylomicrons et des LDL denses. Les restes de chylomicrons sont absorbés par le foie via de multiples voies, notamment l'apo E, la lipase hépatique. Le LDL est principalement capté par le foie via le récepteur LDL (Goldstein & Brown, 2009) ; Le récepteur LDL subit une dégradation lysosomale au cours du processus de navette lorsque la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) est liée au récepteur LDL, mais est recyclé à la surface des hépatocytes en l'absence de PCSK9, La neutralisation de PCSK9 augmente la capacité totale de fixation des LDL des hépatocytes conduisant à des concentrations réduites de LDL-C (Raal et al., 2012).

Outre le métabolisme des TG et des LDL décrit ci-dessus, l'intestin et le foie jouent également un rôle important dans le transport inverse du cholestérol par la synthèse de particules HDL. Le HDL favorise l'absorption du cholestérol des tissus périphériques. Les entérocytes et les hépatocytes synthétisent l'apo AI qui est la protéine structurelle des HDL. Les particules HDL naissantes acquièrent le cholestérol libre des tissus périphériques. Par la suite, le cholestérol contenu dans les HDL est estérifié en esters de cholestérol par la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) associée aux HDL (Abumrad & Davidson, 2012).

Au sein de la circulation, les particules HDL s'enrichissent également en esters de cholestérol par l'action de la protéine de transfert du cholestérol (CETP) et de la protéine de transfert des phospholipides (PLTP). Dans ce processus, les HDL acquièrent des TG à partir de lipoprotéines riches en TG en échange d'esters de cholestérol, conséquence directe de l'action de la CETP (Pan & Hussain, 2012). Dans le foie, la lipase hépatique hydrolyse les TG associées aux HDL ainsi que les phospholipides induisant la formation de particules HDL plus petites qui peuvent contribuer à nouveau au transport inverse du cholestérol (Evans et al., 2002).

Par conséquent, le métabolisme lipidique est très dynamique et dépend de nombreux facteurs, notamment l'état postprandial, les concentrations de lipoprotéines riches en TG, les niveaux et la fonction de HDL, la dépense énergétique et la fonction du tissu adipeux.

V.1.2 Changements induits par l'obésité dans le métabolisme des lipoprotéines

La caractéristique de la dyslipidémie dans l'obésité est l'hypertriglycéridémie en partie due à l'augmentation des flux d'acides gras libres vers le foie, ce qui conduit à une accumulation hépatique de triglycérides (TG) ; Cela conduit à une augmentation de la synthèse hépatique de grandes quantité de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) , ce qui entrave la lipolyse des chylomicrons en raison de la compétition principalement au niveau de la lipoprotéine lipase (LPL) avec une augmentation des TG restantes transportées vers le foie (Hokanson et al., 1995).

En présence d'hypertriglycéridémie, la teneur en esters de cholestérol des LDL diminue, tandis que la teneur en TG des LDL augmente par l'activité de la CETP. Cependant, la teneur accrue en TG dans les LDL est hydrolysée par la lipase hépatique, ce qui conduit à la formation de petites particules denses de LDL. Le développement de petits LDL denses dans l'obésité est principalement dû à des concentrations accrues de TG et ne dépend pas de la masse grasse corporelle totale (Tchernof et al., 1996). Les petites LDL denses sont métabolisées relativement lentement avec un temps de résidence de cinq jours, ce qui amplifie leur athérogénicité (Packard, 2003)

Le métabolisme des HDL est également fortement affecté par l'obésité en raison du nombre accru de restes de chylomicrons et de VLDL ainsi qu'une lipolyse

altérée. L'augmentation du nombre de lipoprotéines riches en TG entraîne une augmentation de l'activité de la CETP, qui échange les esters de cholestérol des HDL contre les TG des VLDL et LDL. De plus, la lipolyse de ces HDL riches en TG se produit par la lipase hépatique résultant en de petites HDL avec une affinité réduite pour l'apo AI, ce qui conduit à la dissociation de l'apo AI des HDL. Cela conduira finalement à des niveaux inférieurs de HDL-C et à une réduction des particules de HDL circulantes avec une altération du transport inversé du cholestérol (Figure 15) (Clemente-Postigo et al., 2011).

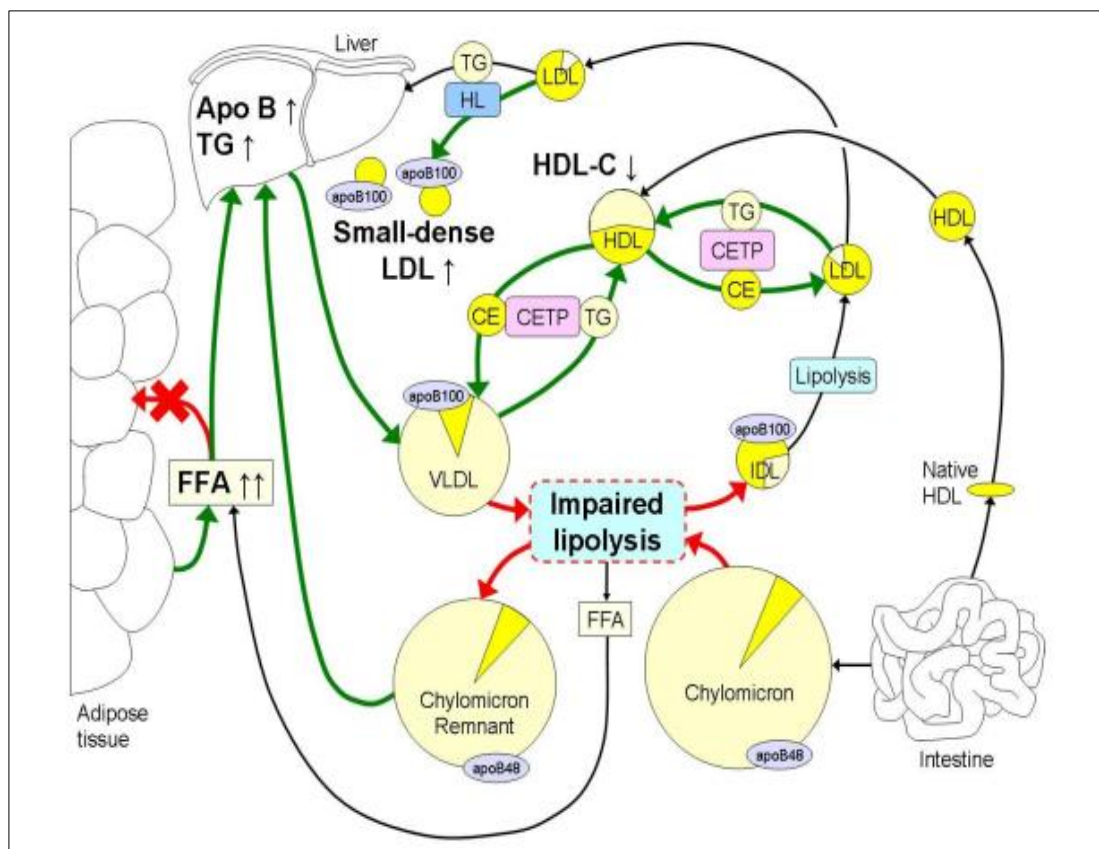


Figure 14: schéma de la dyslipidémie dans l'obésité (Clemente-Postigo et al., 2011)

V.1.3 Profil lipido-protéinique et le risque athérogène chez les sujet obèses

L'obésité augmente le risque de maladies cardiovasculaires en modifiant négativement le profil lipidique (Ginsberg et MacCallum, 2009). Comme il est expliqué ci-dessus, plusieurs anomalies du profil des lipides et des lipoprotéines ont été retrouvées chez les individus obèses. L'obésité viscérale est associée à une

augmentation significative des taux de triglycérides, à des niveaux abaissés d'HDL ainsi qu'à une augmentation de l'apolipoprotéine B, et un nombre plus élevé de particules LDL petites et denses (Grundy et al., 2005).

Le taux élevé de cholestérol total joue un rôle important dans l'initiation et la progression de l'athérosclérose. Toutefois, il est important de noter que les taux élevés de cholestérol total chez les sujets obèses reflètent en fait les concentrations des différentes lipoprotéines circulant dans le sang (Tchernof & Després, 2013).

Les LDL-cholestérol (principaux transporteurs du cholestérol plasmatique) sont reconnus pour être les plus athérogènes (Brunzell et al., 2008). Plusieurs études cliniques ont démontré que le taux élevé de LDL-cholestérol est un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires (Lee et al., 2006).

Cependant, il semble que les particules plus petites de LDL-cholestérol, appelées LDL-cholestérol denses, sont les plus athérogènes (Mora et al., 2007). L'état de dyslipidémie associée à l'obésité est aussi caractérisé par des taux élevés d'ApoB-100 (Contois et al., 2009). Plusieurs études ont démontré que la mesure de l'ApoB est un meilleur prédicteur de risque de maladies cardiovasculaires que les concentrations de LDL-cholestérol (Walldius et al., 2001 ; Contois et al., 2009).

Cette dyslipidémie est également caractérisé par de faibles concentrations de HDL –cholestérol (Musunuru, 2010). Généralement, les HDL-cholestérol protègent contre l'athérosclérose en raison de leur capacité à promouvoir le transport du cholestérol des parois des vaisseaux vers le foie (processus appelé transport inverse du cholestérol)(Marcil et al., 2004). Les HDL-cholestérol possèdent également des propriétés anti-inflammatoires (Kaji, 2013), lesquelles pourraient protéger contre l'oxydation des LDL-cholestérol dans la paroi des artères (Barter et al., 2004).

On distingue alors que les individus présentant une obésité abdominale et une accumulation excessive de graisse viscérale sont plus à risque de développer des maladies cardiovasculaires (Després & Lemieux, 2006).

V.2 La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)

V.3 Définition

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est définie comme une maladie progressive initiée par une accumulation excessive de triglycérides (ou simple stéatose) dans le foie de patients dépourvus d'antécédents d'alcoolisme, d'hépatites virales ou de maladies auto-immunes (Fabbrini et al., 2010).

V.3.1 Physiopathologie

Estimée à près de 30% de la population occidentale totale, la prévalence de la NAFLD atteint 74% dans la population obèse (Milic & Stimac, 2012). La stéatose, qui est le premier stade de la maladie, est établie d'un point de vue biochimique lorsque la masse des triglycérides hépatiques excède 5% de la masse totale du foie. D'un point de vue histologique, elle est établie lorsque plus de 5% des hépatocytes (unités fonctionnelles du foie) renferment des gouttelettes lipidiques visibles (Fabbrini et al., 2010).

La sévérité de la NAFLD est directement associée au pourcentage d'accumulation des triglycérides dans le foie. Jusqu'à 5% d'accumulation, le foie est métaboliquement sain, entre 5 et 33% c'est le premier grade (léger), entre 34 et 66% c'est le deuxième grade (modéré), et au-delà de 66% c'est le troisième grade (le plus sévère) de la stéatose hépatiques (Koo, 2013).

Bien que réversible, la stéatose peut également évoluer en stéatohépatite non alcoolique (NASH). La NASH est donc le second stade de la NAFLD, et elle se caractérise par des dommages tissulaires importants et l'induction d'un environnement pro-inflammatoire (au niveau hépatique) (Neuschwander-Tetri, 2003). Ces dommages tissulaires sont alors révélés par la ballonnisation des hépatocytes augurant de leur état pré-apoptotique, la présence des foyers de nécroses hépatiques et l'apparition d'une fibrose tissulaire (Neuschwander-Tetri, 2003). Ils résultent en l'élévation des niveaux circulants de transaminases d'origine hépatique, notamment l'aspartate aminotransférase (AST) et l'alanine aminotransférase (ALT) (Machado, 2014). Quant à l'inflammation, elle est associée à une sécrétion accrue, par les hépatocytes, de facteurs pro inflammatoires comme l'IL6 (interleukine 6) et le TNF α (Tumor necrosis factor α) qui ont pour effets de stimuler l'infiltration et l'activité hépatotoxique des macrophages

résidents du foie, aussi appelés cellules de Kupffer (Li & Diehl, 2003). Les facteurs pro-inflammatoires générés par le foie ont également pour effets de favoriser une inflammation systémique chronique de bas grade, un des principaux symptômes de l'obésité (Auguet et al., 2014).

Chez 5 à 10% des patients obèses atteints de NAFLD, la maladie peut progresser vers des stades plus graves et irréversibles de cirrhose non alcoolique, voire même de décompensation hépatique (Buzzetti et al., 2016). Cette décompensation hépatique est définie comme une grave détérioration des fonctions du foie qui se manifeste cliniquement par une jaunisse et une ascite (Figure 16) (Mansour & McPherson, 2018).

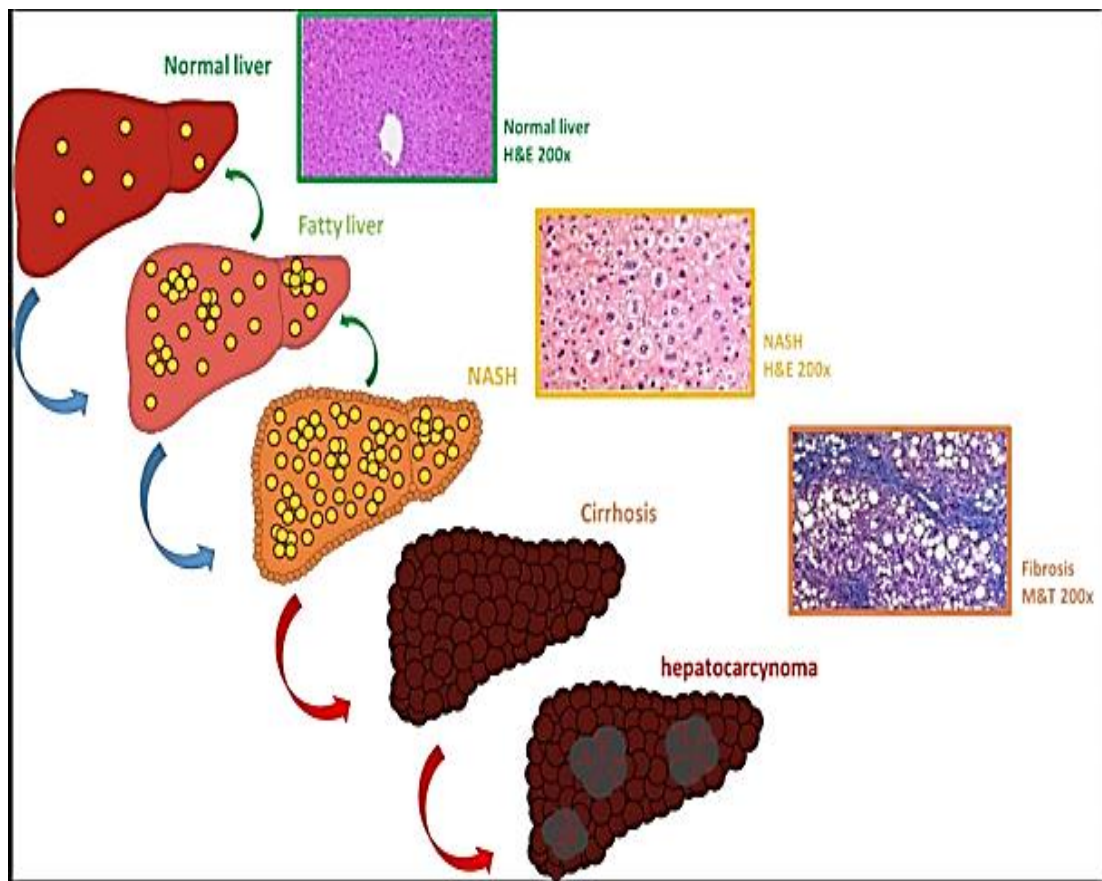


Figure 15: Schématisation de la progression de la NAFLD(Lounis et al., 2016)

V.4 Le stress oxydant et l'obésité

V.4.1 Définition

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants en faveur des oxydants, entraînant des dommages cellulaires (Atamer et al., 2008).

Il se développe lorsque les radicaux libres (molécules oxydantes) sont produits plus rapidement qu'ils ne peuvent être neutralisés par les systèmes de défense antioxydant. Ce déséquilibre peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire (Picchi et al., 2006) un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs peroxydant (tabac, alcool, médicaments, rayons gamma, rayons ultraviolets, pollution atmosphérique, métaux toxiques)(Valko et al., 2006).

V.4.2 les radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) possédant au moins un électron célibataire (ou non apparié) sur leur couche externe, et sont en général très réactifs et instables (Gilbert, 2006). Les radicaux libres impliquant un ou plusieurs atomes d'oxygène se nomment espèces réactives de l'oxygène (ROS). L'anion superoxyde est la forme primaire des ROS, et est formé par l'addition d'un électron à l'oxygène moléculaire (O_2). L'anion superoxyde peut ensuite être converti en ROS secondaires tels que le radical hydroxyle ($\bullet OH$), le radical peroxy ($ROO\bullet$) ou le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), ce dernier n'étant pas un radical libre puisqu'il ne contient pas d'électrons non apparié, mais se révèle tout de même réactif (Tremellen, 2008).

Les radicaux libres jouent un rôle essentiel dans certaines fonctions biologiques telles la phagocytose, la régulation de la croissance cellulaire et des signaux intercellulaires et la synthèse d'importants composés organiques (Fridovich, 1999).

Cependant, en concentrations élevées, ils deviennent hautement cytotoxiques en engendrant diverses altérations biochimiques intracellulaires telles que l'oxydation de l'ADN (Dalle-Donne et al., 2006) des protéines (Davies, 2003), ou encore la peroxydation des lipides (Spiteller, 2007).

V.4.3 Obésité et le stress oxydant

L'obésité est associée à un état de stress oxydant, défini par un excès d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par rapport aux systèmes de défense anti-oxydantes. Ces ERO peuvent provenir de la chaîne respiratoire mitochondriale et de la NADPH oxydase, mais l'obésité elle-même peut induire un stress oxydant (BONNEFONT-ROUSSELOT., 2014).

Plusieurs processus sont impliqués dans l'obésité associée au stress oxydatif, causé par une surcharge d'éléments nutritifs et en particulier des repas riches en matières grasses et riches en glucides. Une augmentation des niveaux de graisse correspond à l'augmentation du stockage de l'énergie, l'oxydation mitochondriale des nutriments, et le stress oxydatif, causée par un déséquilibre entre la production et l'élimination de ROS, par les systèmes de défense cellulaires. Le stress oxydatif dérive d'une augmentation de la concentration plasmatique en acides gras libres, et l'augmentation de niveau de leptine, et conduit également à une inflammation, la réactivité vasculaire inférieure à la normale, et une résistance à l'insuline (De Marchi et al., 2013).

Chez les sujets obèses, un état de stress oxydant a été mis en évidence, une étude réalisée sur 3000 sujet obèses dans le domaine de stress oxydant, les résultats montre qu'il y a une sensibilité accrue du plasma à l'oxydation qui a été décrite chez ces individus. À l'inverse, une relation négative a été montrée entre adiposité et capacité anti-oxydante. Des niveaux abaissés de systèmes antioxydants ont également été rapportés dans cette étude, qu'il s'agisse de la vitamine E, du β carotène et de la vitamine A. Ce sont les sujets obèses présentant les plus fortes valeurs d'indice de masse corporelle (IMC) qui semblent montrer le plus fort niveau de stress oxydant (Keaney et al., 2003).

V.4.4 Stress oxydant accru dans l'obésité et l'apparition d'un syndrome métabolique

L'obésité joue un rôle déterminant dans l'apparition d'un syndrome métabolique (Matsuzawa et al., 1999), en particulier via la dérégulation de la production d'adipokines. La production des ROS par le tissu adipeux peut se faire par activation de la NADPH oxydase, enzyme qui catalyse la production de radical superoxyde à partir du dioxygène, et qui intervient dans la signalisation redox impliquée dans l'hypertension, l'athérosclérose et le dysfonctionnement endothélial

(Violi et al., 2009). Ceci pourrait perturber la production d'adipokines telles que l'adiponectine, mais aussi de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), l'interleukine-6 (IL-6), le facteur chimiotactique des monocytes (MCP-1), conduisant à une situation favorable au développement d'un syndrome métabolique, avec hyperglycémie, dyslipidémie (Matsuzawa et al., 1999).

L'hypothèse portée par les travaux de Furukawa et al., a montré que la NADPH oxydase présente dans les adipocytes (isoforme NOX4) serait responsable de la production accrue de peroxyde d'hydrogène, suite à l'activation de l'enzyme par les concentrations élevées d'acides gras libres (Mahadev et al., 2004). Des niveaux élevés de ROS dans le tissu adipeux induisent une surexpression du mRNA de la NADPH oxydase et permettent le développement de l'hyperinsulinémie, l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie (figure19) ainsi que la stéatose hépatique (Furukawa et al., 2004).

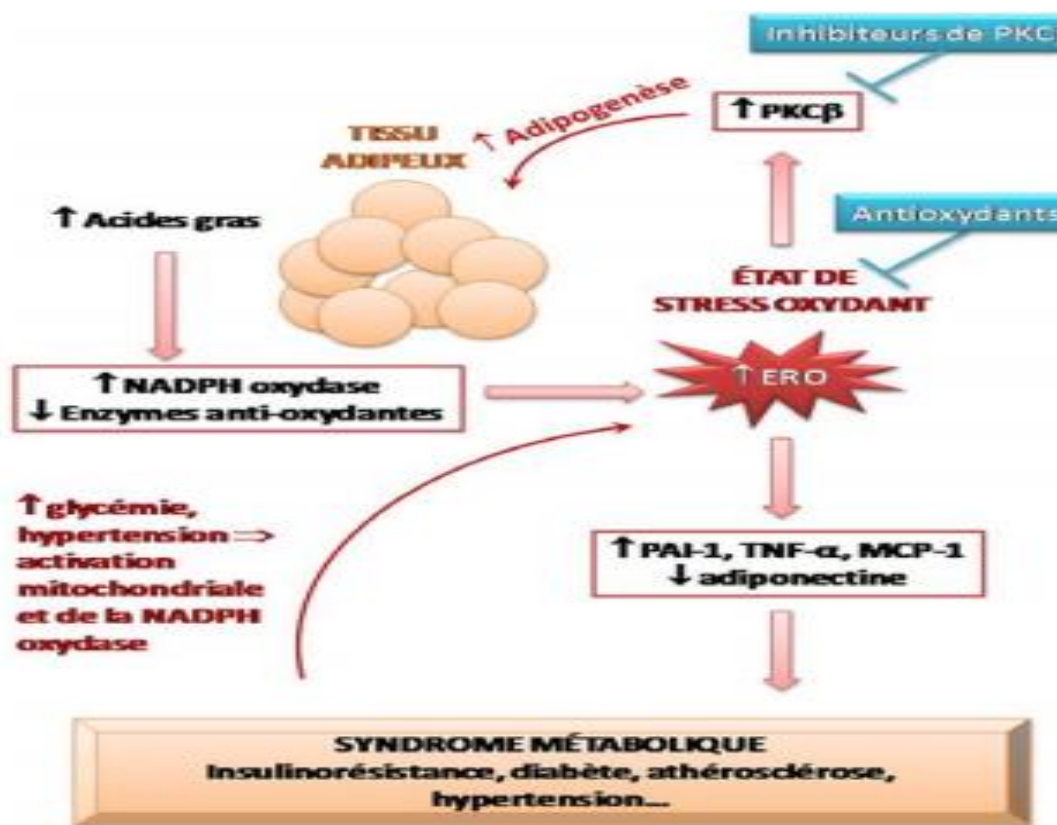


Figure 16: Relation entre obésité, stress oxydant et syndrome métabolique (Furukawa et al., 2004)

L'obésité et stress oxydant sont liés, une stratégie thérapeutique antioxydante pourrait être considérée comme bénéfique, en particulier vis-à-vis du risque cardiovasculaire chez les sujets obèses (Higdon & Frei, 2003).

VI. la prise en charge de l'obésité

VI.1 Objectif

Un patient en excès de poids nécessite un programme pluridisciplinaire associant une restriction énergétique une éducation diététique, des conseils d'activité physique, une approche psychologique et un suivi médical pour atteindre un bon état physiologique.(Mendelson et al., 2012)

VI.2 Les stratégies de la prise en charge

VI.2.1 Les régimes alimentaires

La perte de poids est directement en fonction de la réduction calorique. Le meilleur régime est celui qui sera le mieux accepté par le patient.

Il faut tout d'abord commencer par un régime de stabilisation Pour parvenir à stabiliser son poids, les apports caloriques devront être plus faibles qu'avant la perte de poids. En effet, la dépense énergétique diminue avec cette dernière. La poursuite des efforts de restriction pour maintenir un poids stable représente donc la principale difficulté. Plus la perte de poids est importante, plus les efforts de restriction seront importants. Il est donc capital que le sujet évalue le degré de frustration permettant de maintenir son poids stable(Mendelson et al., 2012)

Après la phase de stabilisation, c'est la phase de la perte du poids. Dans une étude réalisée par Quilliot et al., en 2010 dans le cadre de la prise en charge de l'obésité, ils sont distingué trois types de régimes en fonction du déficit calorique et de la durée :

Les régimes peu restrictifs personnalisés ont la préférence dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques. Par rapport aux régimes plus sévères, l'observance est meilleure et les résultats sont comparables à moyen terme.

Les régimes à bas niveau calorique [Low Calorie Diet (LCD)] (800 à 1200–1500 kcal/j) imposent une diminution considérable (30 à plus de 50 %) des apports énergétiques par rapport aux besoins du sujet. Ils sont donc difficiles à suivre longtemps et exposent au risque de carences nutritionnelles. Par conséquent, leur durée ne doit pas dépasser quelques semaines (Quilliot et al., 2010).

Les régimes à très basse valeur calorique [Very Low Calorie Diet (VLCD)] (800 kcal/j). Très efficaces, ils font perdre quatre à huit kg par mois, mais le risque de rechute est très élevé. La perte de masse maigre peut être conséquente, notamment quand le degré d'obésité est mineur. Les recommandations françaises précisent que ces régimes doivent être utilisés sous contrôle médical strict, pour des périodes ne dépassant pas les quatre semaines (Quilliot et Ziegler, 2010).

D'autres études épidémiologiques ont traité d'autres types de régimes tels que :

Le régime hypo lipidique : les études Il a été démontré que l'alimentation pauvre en graisse est associée à un poids plus faible. Le régime pauvre en graisses (low fat diet) reste néanmoins une controverse. Ce régime consiste à limiter la consommation de tous les aliments gras et à remplacer une partie des calories manquantes par des aliments riches en glucides ou en protéines (Willett, 2002).

Le régime hyper-protidique : les protéines ont l'avantage théorique d'augmenter la satiété, d'augmenter la thermogénèse postprandiale, de préserver la masse maigre, et de diminuer le rendement énergétique. Mais, en pratique, il est difficile de favoriser la consommation de protéines sans augmenter la ration de lipides (Westerterp-Plantenga et al., 1999).

Le régime hypoglucidique : il comporte moins de 60 g/j. La consigne est simple et facile à suivre : éviter de consommer des aliments riches en glucides. Ces régimes hypoglucidiques connaissent actuellement un certain succès populaire. Plusieurs travaux ont montré que ces régimes entraînent un meilleur contrôle de l'hypertriglycéridémie et de l'hypo-HDLémie. Ils sont toutefois difficiles à suivre pendant une longue période (Ebbeling et al., 2007).

Le régime méditerranéen (RM) : Le régime alimentaire méditerranéen est caractérisé par la consommation élevée de fruits et légumes, l'huile d'olive comme principale source de graisse, une faible consommation de viande et de produits laitiers. Le RM semble fournir une alimentation équilibrée, adaptée à tous les catégories d'âge et réduit considérablement le risque des maladies chroniques, ce qui représente l'outil le plus répandu pour réduire le poids chez les personnes obèses (Hainer et al., 2008). Plusieurs études ont mis en évidence les avantages du régime méditerranéen

concernant la perte de poids chez les obèses, en évaluant les marqueurs physiques et biochimiques après au moins 6 mois de suivi (Shai et al., 2008).

VI.2.2 L'activité physique

L'activité physique a un rôle central dans la prise en charge du patient obèse dans l'objectif d'une perte pondérale. Elle vise essentiellement à contribuer à obtenir une balance énergétique négative. La dépense énergétique liée à l'activité physique peut être décomposée en activité structurée et spontanée (Mendelson et al., 2012).

La quantité optimale d'activité physique pour le maintien du poids apparaît très variable d'un individu à l'autre. Les études à court terme (1 an) concluent que la pratique de 150 à 300 minutes par semaine d'une activité modérée - type marche à la vitesse de 6 km/h - permet de maintenir le poids. Des activités de renforcement musculaire seraient également bénéfiques, mais à un niveau moindre que ces activités d'endurance. Pour obtenir une perte de poids importante, il faudrait effectuer plusieurs heures d'entraînement intensif par jour, ce qui est peu réalisable en pratique et surtout en situation d'obésité (Donnelly et al., 2009).

Les effets bénéfiques de l'activité physique chez les patients obèses sont donc nombreux tant sur l'aspect du contrôle du poids dans la durée que pour la prise en charge des comorbidités. En ce sens, l'activité physique est un axe majeur et singulier de la stratégie thérapeutique et de la prise en charge globale et à long terme de ces patients (Mercier & Dumortier, 2003).

Cependant, l'exercice physique seul est rarement efficace pour réduire le poids, car il agit principalement sur la composition corporelle en réduisant la masse de tissu adipeux et en augmentant la masse maigre. Lorsque l'exercice physique est associé à un régime, il permet d'optimiser la perte de masse grasse tout en maintenant la masse maigre (Mendelson et al., 2012).

VI.2.3 La chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique est présentée comme le traitement de dernier recours de l'obésité par la Haute Autorité de Santé (Ciangua et al., 2010). Cette nouvelle approche connaît aujourd'hui un développement important. Plusieurs études contrôlées

ont en effet confirmé que la chirurgie permettait non seulement une perte de poids significative et durable mais aussi une amélioration significative de la plupart des comorbidités liées à l'obésité et une réduction significative de la mortalité (Sjöström et al., 2004).

Les principales techniques utilisées sont la gastrectomie en manchon (sleeve gastrectomy), restriction par réduction du volume de l'estomac, le by-pass (restriction et malabsorption par réduction de la taille du tube digestif) et l'anneau gastrique (restriction par diminution du volume de l'estomac et ralentissement du passage des aliments par pose d'un anneau à la partie supérieure) (figure 18) (Caiazzo et al., 2008).

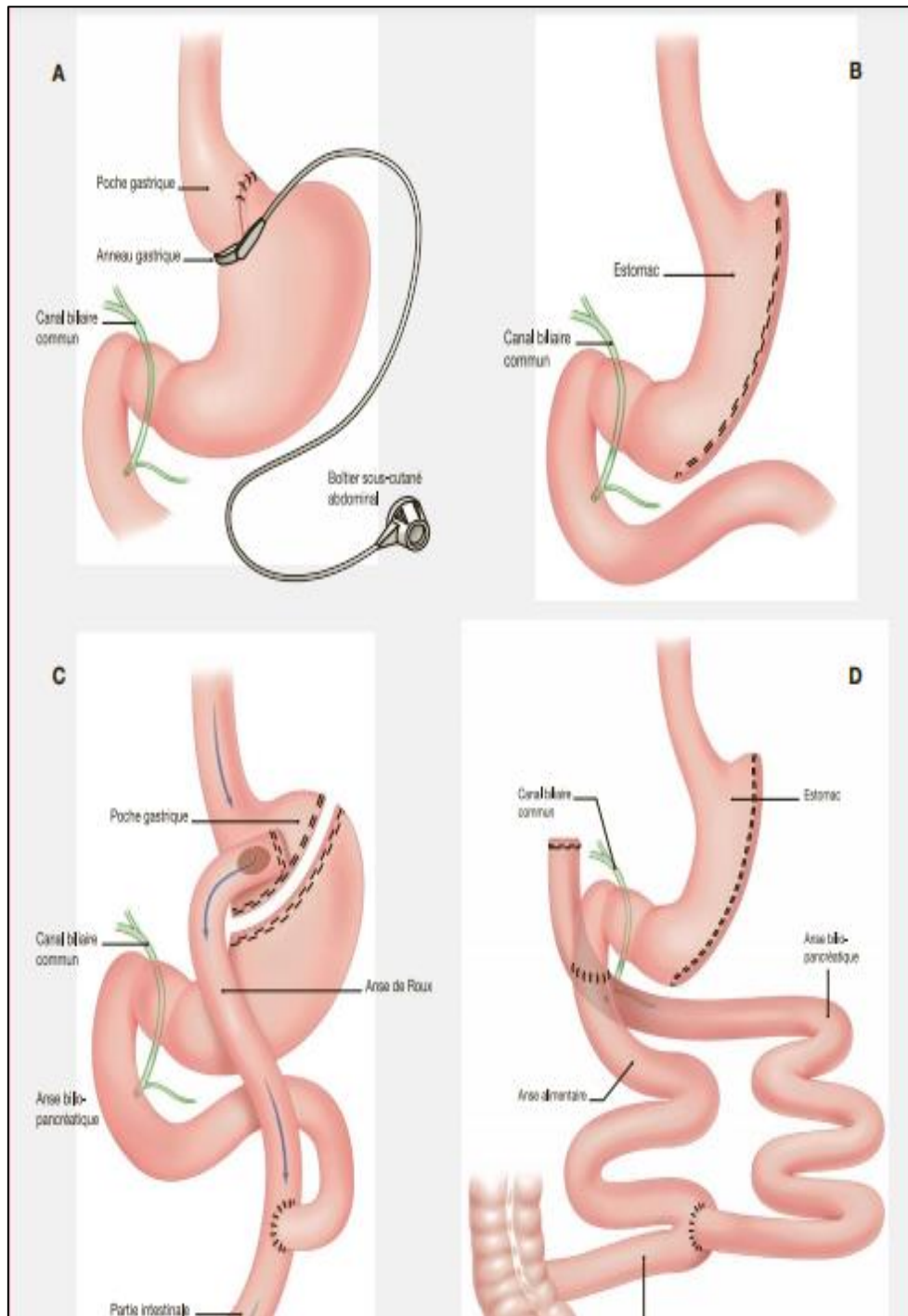


Figure 17: Représentation schématique des quatre interventions les plus couramment réalisées (Caiazzo et al., 2008).

Anneau gastrique (A), gastrectomie en manchon ou « sleeve gastrectomy » (B), dérivation gastrojéjunale ou « gastric bypass » (C), dérivation biliopancréatique (D).

Ces modifications de l'appareil digestif permettent une diminution de l'absorption des nutriments provenant de l'alimentation, et donc un déséquilibre de la balance nutritionnelle en faveur d'une perte de poids. L'efficacité de cette démarche est cependant expliquée également par son effet de « chirurgie endocrinienne », modifiant l'équilibre entre les hormones orexigènes comme la Ghréline et les hormones satiétogènes (Caiazzo et al., 2008).

La principale étude contrôlée prospective (non randomisée) est l'étude suédoise SOS suivant une cohorte de plus de 4000 patients obèses répartis en deux bras (traitement chirurgical ou traitement médical) depuis 1992. Elle a permis de démontrer l'efficacité du traitement chirurgical sur la perte de poids permettant une diminution de 16,7 % du poids initial après 10 ans de suivi en intention de traiter contre 1,1 % par le traitement médicale(Sjöström et al., 2004).

Chapitre II : La place du Curcuma en phytothérapie

I. Plantes médicinales et la médecine traditionnelle

Selon l'OMS, 80 % des populations du monde, particulièrement dans les pays en développement, ont recours à la médecine traditionnelle pour leurs soins de base (Isnard Bagnis et al., 2004). La pratique de la médecine traditionnelle, qui remonte à la nuit des temps dans les différentes peuplades, est basée sur l'expérience ancestrale, généralement transmise par le compagnonnage. Reléguée au second plan dans les sociétés occidentales, cette médecine n'a plus de frontières de nos jours, devenant même de plus en plus une alternative thérapeutique dans les pays développés (De Smet, 2002).

Les plantes médicinales sont souvent les plus utilisées dans la médecine traditionnelle. Depuis 1987, la phytothérapie est reconnue comme une discipline à part entière par l'Académie de médecine (Isnard Bagnis et al., 2004). La Phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes. Les plantes médicinales renferment de nombreux principes actifs (plus de 250) qui ont des activités thérapeutiques complémentaires ou synergiques (Goetz, 2006).

Dans le cadre de la valorisation de la médecine traditionnelle, il y a eu un énorme intérêt ces dernières années pour l'étude des plantes médicinales, tant pour la conservation des traditions et de la biodiversité culturelle mais aussi pour développer de nouveaux médicaments d'origine naturelle dépourvus des effets secondaires dont certaines molécules synthétiques disposent (Muthu et al., 2006).

En effet, de nombreux travaux ont pu démontrer l'activité biologique de plantes médicinales dans le traitement des pathologies cardiovasculaire, le diabète et l'hypertension artérielle, des nombreuses métabolites extraits à partir des plantes ont montré leur activités hypoglycémiant, hypolipémiant et antioxydante (Muthu et al., 2006).

II. Plantes médicinales et complications de l'obésité

Dans nombreux travaux, il a été démontré que plusieurs plantes possèdent des propriétés hypolipémiantes, une étude menée chez des rats rendus diabétiques par la streptozotocine (STZ) et traité avec un extrait de *Mamordica charantia*, pendant 10 semaines ont noté une diminution de la glycémie, ainsi la concentration Plasmatique en cholestérol totale (CT), en cholestérol libre (CL), en triglycéride (TG), et en phospholipides, avec un C-HDL augmenté (Ahmed et al., 2001).

Aussi, un traitement avec un extrait aqueux de *Taraxacium Offinal* (2,4 g/kg de régime), pendant 4 semaines, entraîne une diminution des concentrations en cholestérol totale et en triglycérides du foie et du sérum et une augmentation du C-HDL. de plus ces auteurs ont rapporté une réduction du rapport d'athérogénicité C-VLDL-LDL/C-HDL (Cho et al., 2002).

L'activité hypolipémiante présentée par les plantes médicinales est due à plusieurs composés. Les polyphénols en sont les molécules les plus actifs car ils peuvent contribuer à la baisse des conditions cardiovasculaires en réduisant l'absorption du cholestérol (Zern & Fernandez, 2005).

Les polyphénols affectent aussi les taux de sécrétion d'Apo B, les activités MTP (Microsomal Transfer Protein) et ACAT2 (Acyl- CoA Cholestérol Acyl Transférase). Les réductions des TG plasmatiques ont été observées en raison d'une faible activité de MTP et éventuellement d'une activité LPL accrue (Zern & Fernandez, 2005).

Il y a d'autres activités importantes assurées par les plantes médicinales, tels que l'activité hépato-protectrices et antioxydantes. Une étude réalisée par Goetz, P. en (2005) sur différentes espèces végétales a montré plusieurs effets potentiels significatifs sur la santé. Les résultats de cette étude sont classés dans le tableau suivant :

Tableau 3: activités thérapeutiques de certaines espèces végétales (Goetz, 2005)

Plantes	Drogue	Activité hépatobiliaire	activité hypolipémiante	Autre activité
Artichaut (<i>Cynara scolymus</i>)	Feuille	***	**	
Menthe (<i>Mentha piperata</i>)	Feuille	***		Antispasmodique
Curcuma rhizome (<i>C. xanthorrhiza</i> , <i>C. longa</i>)	Rhizome	*** hépatoprotectrice	**	Antioxydante
Gingembre (<i>Zingiber officinalis</i>)	Rhizome	*** hépatoprotectrice		anti- inflammatoire, Antibactérien
Romarin (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	Feuille/racine	*** hépatoprotectrice	*	

III. Cas étudié : Curcuma Longa.L

Le curcuma encore appelé « turmeric » par les anglo-saxons, est une plante tropicale de la famille des Zingibéracées originaire du sud-est asiatique. Le curcuma est largement consommé dans les pays où il pousse en tant qu'épice ou pigment (Delaveau, 2000).

Les sont des tiges souterraines horizontales qui envoient des pousses ainsi que des racines. La couleur jaune vif du curcuma provient principalement de pigments polyphénoliques liposolubles appelés curcuminoïdes contenus dans ses rhizomes (figure 20) (Delaveau, 2000).

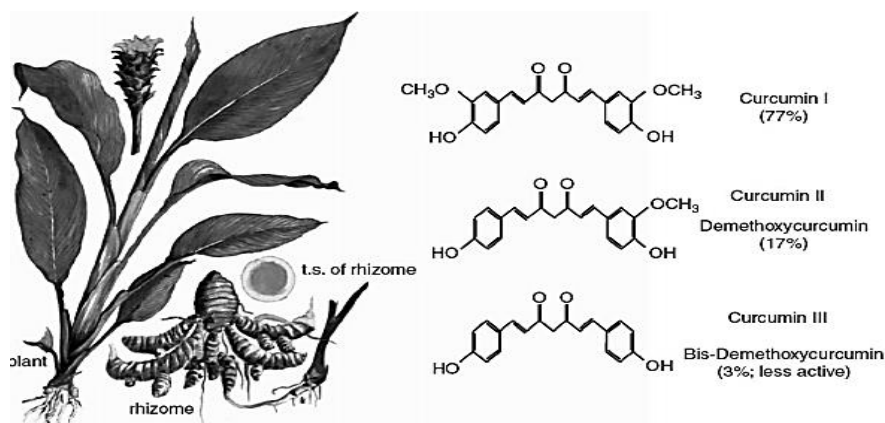


Figure 18: La plante *Curcuma longa* L. et ses dérivés bioactifs (Aggarwal et al., 2004)

Le curcuma est utilisé en Inde à des fins médicinales depuis des siècles. Plus récemment, la preuve que la curcumine peut avoir des activités anti-inflammatoire, hypolipémiante et anticancéreuse a renouvelé l'intérêt scientifique pour son potentiel de prévention et de traitement des maladies. Pour cela, elle anime la curiosité de la communauté scientifique et industrielle. Une multitude de recherches et de publications au 21^{ème} siècle ont démontré les effets thérapeutiques de cette molécule (figure 21) (Alappat et Awad, 2010).

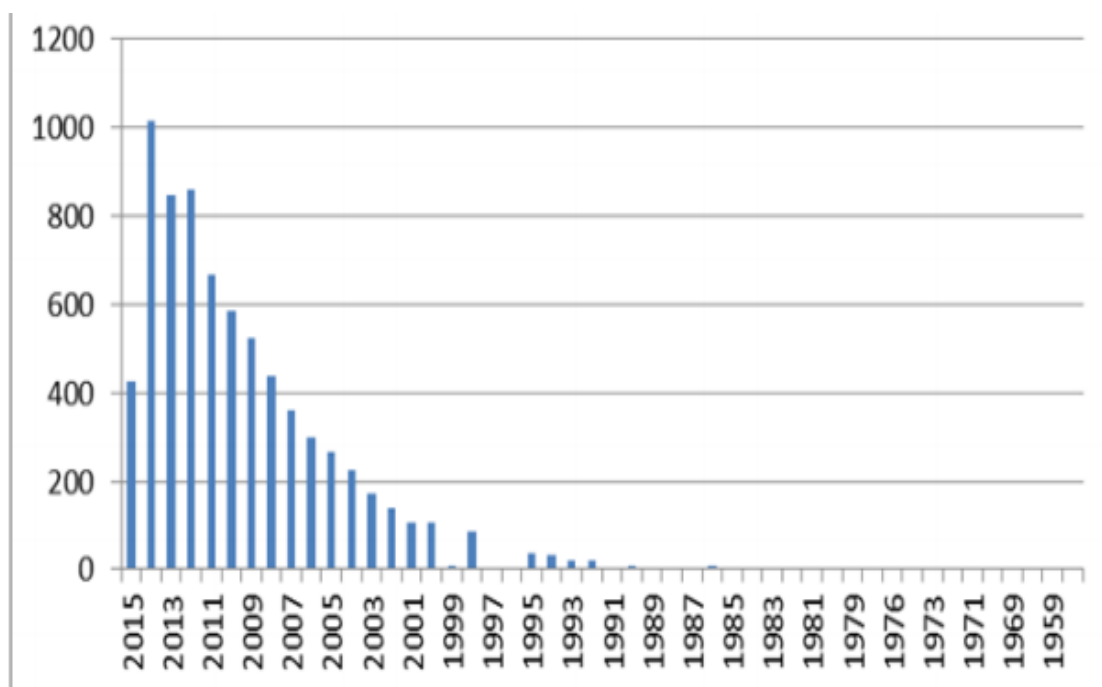


Figure 19: Schéma illustrant le nombre de publications sur la curcumine dans la base de données de Pubmed ®

III.1 La composition chimique du Curcuma

Dans ce tableau sont donnés les principaux composants de la partie comestible de la poudre de curcuma :

Tableau 4: Principaux constituants et valeurs nutritionnelles et énergétique du Curcuma Longa L (pour 100 gr de poudre)(Araújo & Leon, 2001)

Eléments	valeurs	Eléments	Valeurs
Eau	11.4g	P	268mg
Energie	1481kj	Fe	41.4mg
Protéines	7.8g	Zn	4.4mg
Lipide	9.9g	Vitamine A	Trace
Glucides	64.9g	thiamine	0.15g
Amidon	45% à 55% de la composition totale	Riboflavine	0.23g
Fibre alimentaire	21.1g	Niacine	5.14mg
Oméga9	3.12g	Cu	603mg
Oméga3	0.48g	Vit B6	1.8mg
Oméga6	1.69g	Vit C	26mg
K	2525mg	Vit E	3.1mg
Mn	7.8mg	Vit K	13.4mg
CU	183mg	Folate	39ug
Mg	193mg	Acide ascorbique	25.9mg

III.2 La curcumine

La curcumine est extraite des rhizomes du curcuma et est généralement considérée comme son composé le plus actif. Elle peut exister sous au moins deux formes tautomères, le céto et l'énol (figure 21) ; c'est le principal curcuminoïde de la plante. Les deux autres curcuminoïdes sont la desméthoxycurcumine et la bis-desméthoxycurcumine. La curcumine est de couleur jaune vif et peut être utilisée comme colorant alimentaire et en tant qu'additif alimentaire, son code est E100 (Revathy et al., 2011).

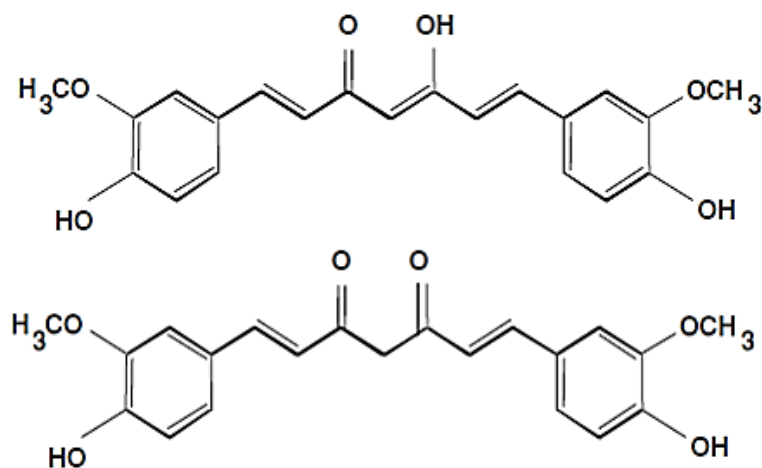


Figure 20: Structures chimiques de la curcumine (enol et ceto)(Revathy et al., 2011)

III.2.1 Absorption de la curcumine

La curcumine présente une capacité d'absorption très basse. Par conséquent, sa biodisponibilité est très faible. Une étude réalisée chez L'homme montre qu'après la consommation de 12g d'extrait de curcuma, seulement 57,6 ng.mL⁻¹ a été absorbée. Compte tenu de ces résultats, on peut affirmer que la curcumine possède une absorption médiocre même à forte dose. Cette faible absorption concourt à faire de la curcumine un composé difficilement biodisponible par voie orale chez l'homme (Lao et al., 2006).

III.2.2 Métabolisme de la curcumine

Une fois absorbée, la curcumine va être très rapidement métabolisée, par des mécanismes de conjugaison, en glucuronoconjugué et en sulfate (figure 21), on obtient ces modifications par des réactions de 2 phases. Le foie est l'organe principal dans lequel se déroulent ces réactions. Les réactions de phase 1 sont réalisées par les enzymes hépatiques microsomiales, les réductases, qui servent à la formation des métabolites correspondant aux dérivés réduits de la curcumine (figure 22). Ces composés, une fois réduits, pourront également être métabolisés par les enzymes de phase 2 ; des UDP-glucuronosyl transférase et des sulfonyl transférase dans le but de rendre la curcumine moins lipophile afin d'être éliminé rapidement (Anand et al., 2007).

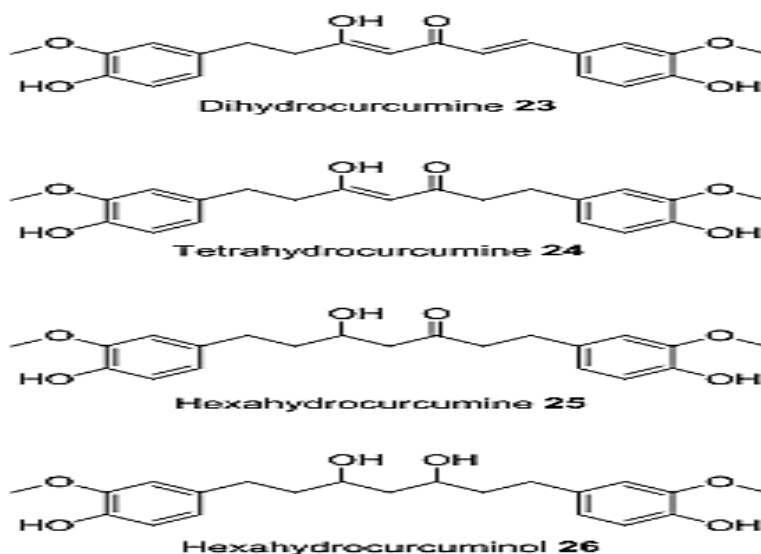


Figure 21: Schéma de structures des principaux métabolites de la curcumine (Anand et al., 2007)

III.2.3 Amélioration de la biodisponibilité

La curcumine n'est pas toxique même à des doses très élevées, mais sa biodisponibilité médiocre la rend inefficace même à ces doses (Ryu et al., 2006). Plusieurs stratégies sont recherchées pour l'évaluation de la disponibilité de la curcumine, mais la plus souvent testée c'est en co-administration avec d'autres principes actifs. La plante *Piper nigrum* L. ou poivre noir contient le meilleur principe actif augmentant la biodisponibilité de la curcumine ; la pipérine connue pour sa capacité d'inhiber la glucuronocouplage hépatique et intestinale. Des chercheurs ont montré que la dose de 2 g de curcumine administrée par voie orale avec 20 mg de pipérine, augmente la biodisponibilité de la curcumine de 2000 % (Shoba et al., 1998).

III.2.4 Activité biologique de la curcumine

La curcumine est un antioxydant naturel prometteur et non toxique, ayant un large spectre de fonctions biologiques. La curcumine devrait trouver une application en tant que nouveau médicament dans un futur proche pour contrôler des maladies variées, notamment les désordres inflammatoires, et les pathologies causées par le stress oxydatif.

III.2.4.1 Activité antioxydante

Les curcumines sont particulièrement efficaces comme piègeurs de radicaux libres. Elles accroissent les activités des enzymes qui détruisent les ions superoxyde et qui protègent les érythrocytes contre les peroxydes (superoxydedismutase, glutathion

peroxydase, glutathion réductase, glucose-6-phosphate déhydrogénase, catalase)(Miquel et al., 2002).

Une étude *in vitro* mesurant l'effet de la curcumine sur l'hème oxygénase endothéliale-1, une protéine de stress inductible, a été menée en utilisant des cellules endothéliales aortiques bovines. L'incubation (18 heures) avec de la curcumine a entraîné une résistance cellulaire accrue aux dommages oxydatifs (Ak & Gülçin, 2008).

La peroxydation lipidique, induite par le nitrilotriacétate ferrique (Fe-NTA) ou l'eau oxygénée est également fortement inhibée par la curcumine (Miquel et al., 2002)

III.2.4.2 Activité antidiabétique

Une étude expérimentale sur l'efficacité du curcuma sur la glycémie chez des rats albinos a montré que le curcuma et la curcumine réduisaient le taux de sucre dans le diabète induit par l'alloxane. La curcumine s'est révélée capable de diminuer les complications du diabète sucré (Sajitha et al., 1998).

Le rapport suggère que l'action antidiabétique du curcuma peut être principalement à travers la vitalisation des cellules pancréatiques et par la stimulation de la production d'insuline (Sajitha et al., 1998).

III.2.4.3 Activité hépato -protectrices

L'effet hépatoprotecteur du curcuma résulte principalement de ses propriétés antioxydantes, ainsi que de sa capacité à diminuer la formation de cytokines pro-inflammatoires. Des études animales ont démontré les effets hépatoprotecteurs du curcuma contre une variété d'agents hépatotoxiques. La curcumine protège le foie contre les effets nuisibles de nombreux produits chimiques : aflatoxine et alcool. Ainsi, dans une étude, ils ont traité les souris avec de la curcumine après avoir été exposées au diéthylnitrosamine (inducteur de cancer du foie) ; le pourcentage de développement d'un cancer chez ces dernières chute de 100% à 38% (Britton et al., 1987).

Une étude menée chez les rats qui ont reçu des injections intra-péritonéales bihebdomadaires de TAA [thioacetamide] pendant 12 semaines ont développé une cirrhose du foie. La Co administration de curcumine (300 mg / kg / jour / 12 semaines) à des rats traités au TAA a entraîné une amélioration significative de toutes les altérations observées dans le groupe. L'effet protecteur de la curcumine contre la fibrose hépatique peut être associé à sa capacité à inhiber la NF-kB [nuclear factor kappa- light -chain -enhancer of enabled B cells] dans les cellules de Kupffer et dans

les macrophages filtrants, empêchant ainsi l'inflammation, la nécrose et l'apoptose des hépatocytes (Singh et Aggarwal, 1995).

III.2.4.4 Activité hypolipémiantes

La curcumine joue un rôle très important dans la régulation du profil lipidique.

De nombreuses études suggèrent que la curcumine abaisse le taux de cholestérol, une étude réalisée sur l'effet de l'administration orale de curcumine sur le cholestérol chez les souris a montré que l'administration de curcumine a abaissé de manière significative les taux de cholestérol (Bernard et al., 2005).

Une autre étude a été réalisée sur 10 personnes volontaires, en bonne santé recevant 500 mg de curcumine par jour pendant 7 jours. Les résultats ont révélé qu'il y a une augmentation significative du taux du HDL (29 %), une diminution du cholestérol total (12 %) ainsi que' une diminution de la concentration de triglycérides hépatiques (Aggarwal et al., 2004).

Partie expérimentale

Chapitre III: matériel et méthode

I. Objectif du travail

La présente étude porte sur l'effet d'un excès de lipides dans les régimes alimentaires sur la progression de l'obésité, et les problèmes de santé qui s'en découlent chez un modèle animal de rats mâles WISTAR. Ensuite, nous nous sommes proposé d'appliquer une stratégie préventive par l'utilisation d'une plante médicinale, la *Curcuma Longa* .L, afin de lutter contre les éventuelles répercussions de ce régime surtout sur le bilan lipidique et la fonction hépatique.

II. Matériel utilisé

II.1 Matériel végétal

Dans cette étude, nous avons utilisé deux types de végétaux, le *Curcuma Longa* L. et le *Piper Nigrum* (poivre noir). Ces deux épices ont été achetées chez un herboriste à Sidi Bel Abbès. Les rhizomes du curcuma et les baies séchées du *Piper Nigrum* sont broyés afin de les réduire en poudre fine plus adéquate pour préparer les différents traitements (figure23).



Figure 22: photo originale des rhizomes du *Curcuma Longa* .L et des baies de *Piper Nigrum*

®

II.2 Matériel animal

Afin de mieux comprendre les mécanismes liés à l'obésité, il est intéressant d'utiliser des modèles animaux qui peuvent développer cette maladie. Le rat du laboratoire a constitué l'animale de choix dans notre étude en raison de la possibilité de le rendre obèse en le soumettant à un régime hyper-gras.

Dans notre série d'expérimentation, nous avons utilisé 15 rats mâles de souches WISTAR provenant de l'Institut Pasteur d'Alger (Algérie), d'un âge moyenne de 3 mois et pesant en moyenne $242g \pm 48.92$. L'expérimentation a été réalisée au niveau de l'animalerie de la faculté des sciences exactes, université Djilali Liabes UDL, Sidi bel Abbès. Les rats sont maintenus dans des conditions favorables d'élevage à une température de 25 à 30 °C, une humidité de 50 % et d'un cycle d'éclairage de 12h/12h.

Les animaux sont séparés au hasard en 3 groupes dans des cages contenant chaque une 5 rats (figure24), et ils sont passés par une semaine d'adaptation avant le début de la manipulation. Durant cette semaine, les rats avaient un accès libre à un aliment standard fabriqué par l'ONAB (Office Nationale d'Aliment de Bétail, Sidi bel Abbès) et à l'eau de robinet remplie dans des biberons lavés et constamment renouvelée. Les cages contenant les animaux étaient nettoyées et la litière (sciure de bois) était renouvelée chaque deux jour (figure24).



Figure 23: la préparation de la litière des rats à base de sciure de bois ®

II.3 Principaux instruments de laboratoire

Le présent travail, réalisé au niveau du laboratoire de biologie de développement et le laboratoire de biochimie appliquée, de la faculté des sciences de la nature et de la vie UDL SBA a nécessité l'utilisation d'une série de matériel et des automates pour la réalisation des différents tests, tels que le spectrophotomètre, le bain-marieetc. (tableau 6).

Tableau 5 : le principal matériel utilisé dans la présente étude

Matériel du laboratoire	
Broyeur	Spectrophotomètre
Balance de précision	Centrifugeuse
Agitateur magnétique à plaque chauffante	Etuve
Vortex	Micropipette
Matériel de dissection	Pipette graduée
Bain-marie de type MEMMERT	Tube à essai

II.4 Produits chimiques

Une série des produits chimiques a été utilisée durant l'expérimentation. Le Chlorure de sodium (NaCl), l'Acide thiobarbiturique (TBA), l'acide acétique à 5%, le chlorure de potassium, le chloroforme, et le formol. Concernants les kits de dosages, nous avons utilisé le kit de dosage des triglycérides, du cholestérol, et du de HDL-cholestérol de la marque SPINREACT®.

III. Méthodes

III.1 Préparation des régimes

Après la phase d'adaptation, les rats mâles adultes qui sont répartis en 3 lots, ont reçu pendant 2 mois d'expérimentation 3 régimes différents :

- **R.T** : (lot témoin) constitué de 5 rats mâles consommant le régime standard commercial (ONAB).
- **R.H. G** : lot expérimental constitué de 5 rats mâles consommant le régime hyper gras
- **R.H.G+C+P** : : lot expérimental constitué de 5 rats mâles consommant le régime hyper gras enrichie en curcuma associée au poivre noir.

Ces deux régimes différents ont été préparés dans le laboratoire de biologie de développement de notre faculté. D'abord, nous avons commencé par la préparation d régime hyper-gras (RHG), aliments de base pour les deux lots expérimentaux. nous avons obtenu ce régime par le mélange de : 200g de graisse animale fondue à 100°C, 100g huile de tournesol commercial de la marque Fleurial et 700g de poudre d'aliment standard constituant respectivement 20%, 10% et 70% de chaque kilogramme du RHG selon le Protocole de (Bajerska et al., 2015) . Et pour la préparation du régime hyper gras supplémenté par les deux épices ; les différents constituants, RHG, curcuma et poivre noir, représentaient respectivement 75%, 20%, et 5% de la préparation finale (figure 25).

Les différentes préparations sont ensuite conditionnées en pastilles afin de mieux les présenter aux animaux. Une quantité de 350g, soit 70g de chaque régime est présentée quotidiennement aux rats. Les régimes étaient préparés chaque trois jours et conservés à 4 °C. L'induction de l'obésité chez les rats durant 8 semaines est notée par le suivi de la prise de poids hebdomadaire.

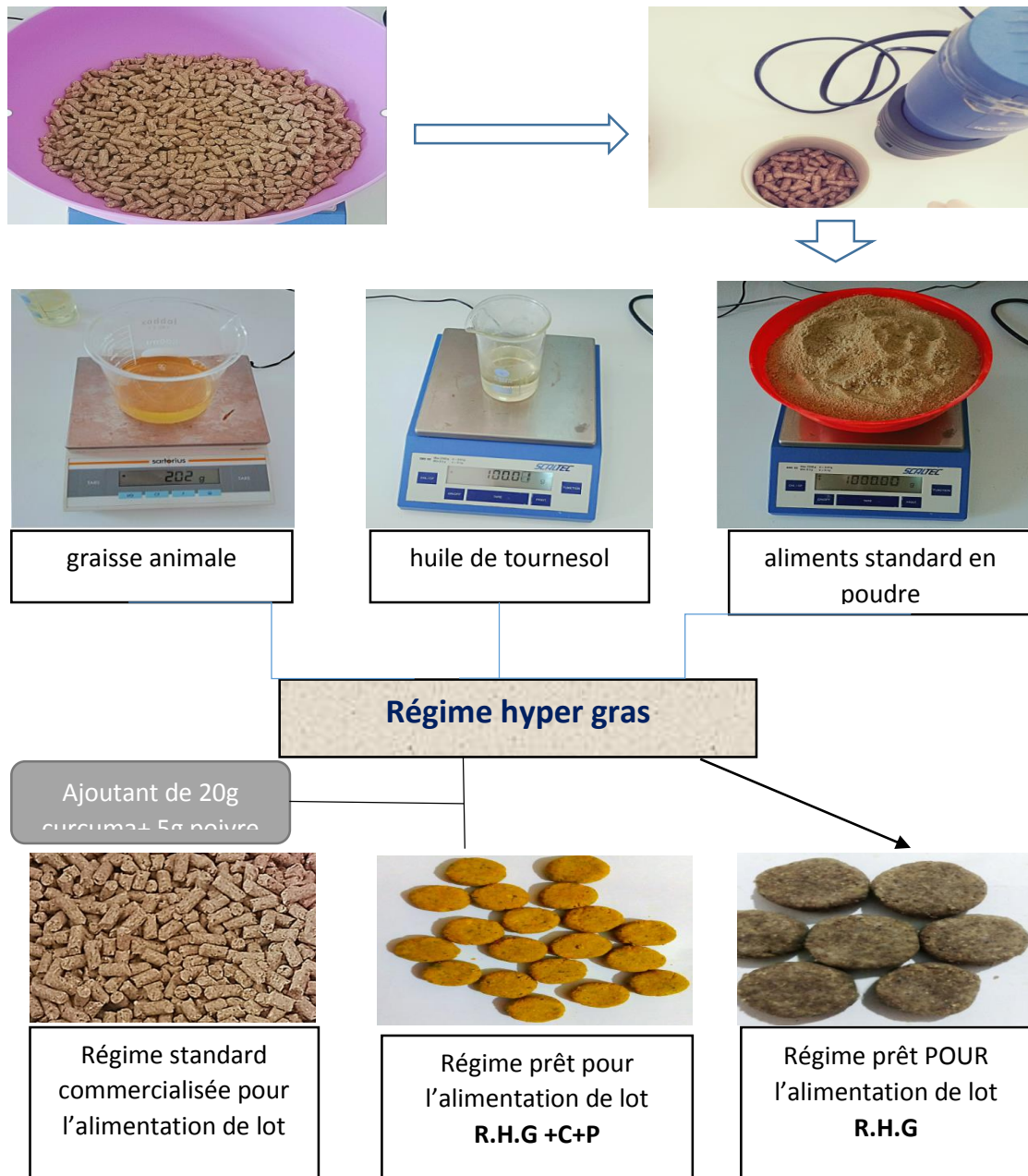


Figure 24 : Diagramme illustrée représentatif des étapes de préparation des régimes

III.2 Sacrifice et prélèvement du sang et du foie

A la fin de l'expérimentation (après deux mois de régime), les rats de chaque lot sont anesthésiés par le chloroforme après 12 h de jeûne et ensuite sacrifiés. Au moment du sacrifice, le sang est prélevé par ponction cardiaque (figure 26) et recueilli dans des tubes héparines bien étiquetés. Après quoi, ces tubes sont centrifugés à 3000 tours/minute pendant 10 minutes et les plasmas sont séparés dans des tubes secs à l'aide d'une micropipette en attendant la réalisation des dosages des paramètres biochimiques.

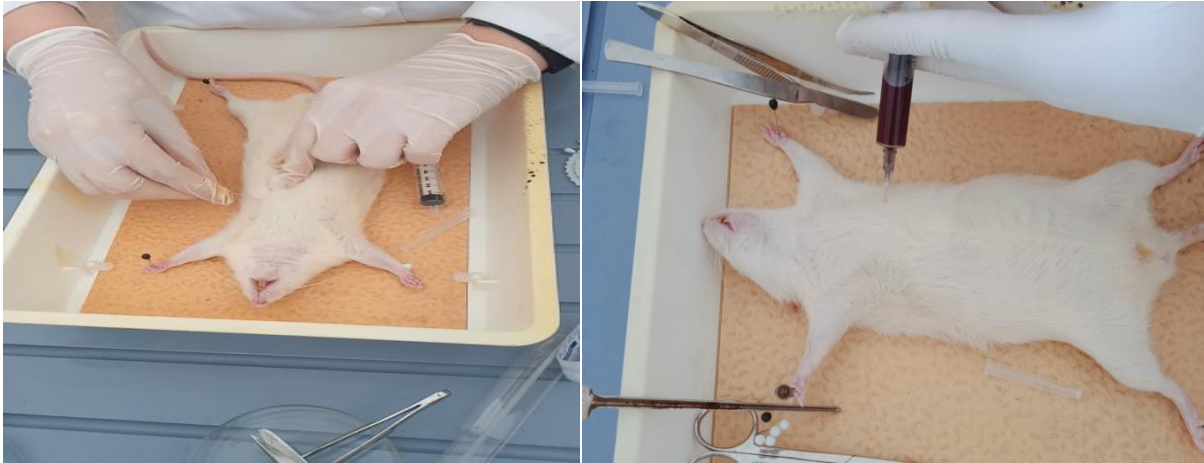


Figure 25 : prélèvement du sang par ponction cardiaque ®

Après la dissection le foie, est soigneusement prélevé, rincés avec l'eau physiologique, ensuite pesés (figure 27).

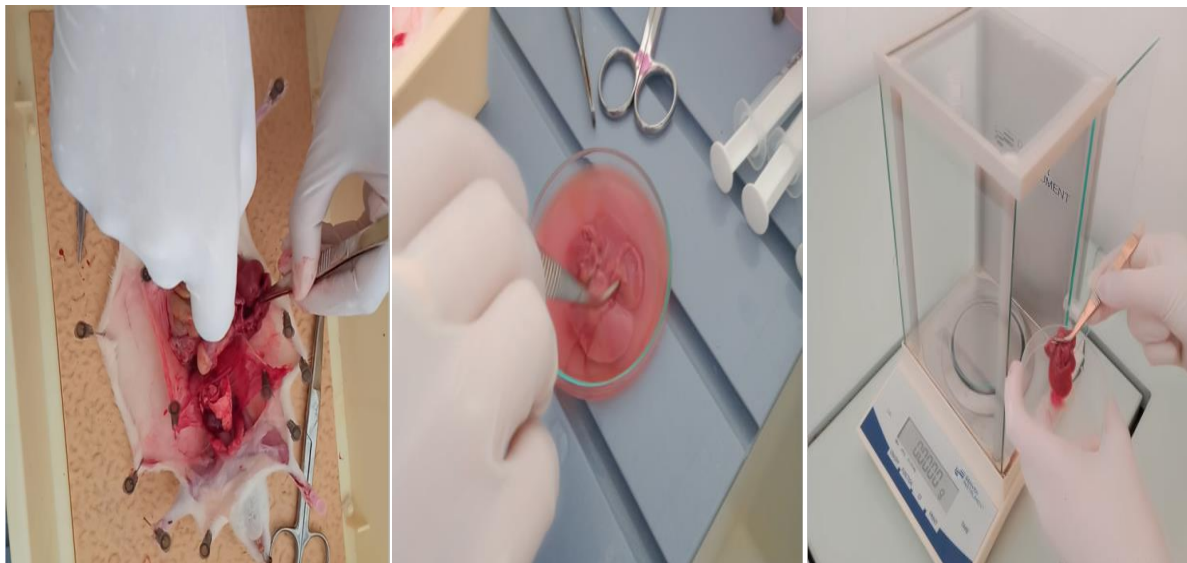


Figure 26 : étapes de prélèvement et de la pesée du foie

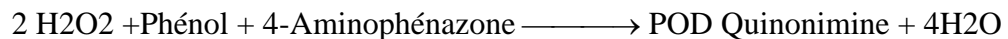
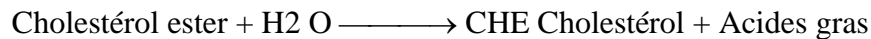
Après la pesée des foies, Une partie de chaque organe est prélevée et émergée dans du formol à 10 % pour l'étude histologique et l'autre partie est congelée à -20°C pour l'évaluation de l'état de stress oxydatif.

III.3 Analyses de profil lipidique

III.3.1 Teneur en cholestérol totale (kits spinreact, Espagne)

- **Principe**

Le dosage du cholestérol total (CT) est effectué par une méthode enzymatique colorimétrique. Sous l'action du cholestérol estérase, les ester de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol et acide gras. En oxydant le cholestérol, le cholestérol oxydase génère le peroxyde dihydrogène H₂O₂. Ce dernier, en présence du 4-amino-phénazone et du phénol et grâce à l'action catalytique de la peroxydase forme la quinonéimine de couleur rose détectable à 505 nm. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration du cholestérol présent dans l'échantillon.



- **Protocole expérimentale**

Nous avons commencé par la préparation du Réactif de travail (RT): dans lequel on verse le contenu d'une capsule d'enzymes R2 dans un flacon de tampon R1 et on mélange doucement jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissout. On met un volume de 1mL de ce réactif dans un tube sec et on ajoute un volume de 10 µL du plasma de chaque échantillon, puis on agite et on incube le tout à température ambiante (16 à 25°C) pendant 10 min. La densité optique est mesurée à 505 contre un blanc contenant le réactif de travail seul, et les concentrations sont calculées par rapport à un étalon contenant le cholestérol à 2g/L.

III.3.2 Teneur en triglycéride (kits spinreact, Espagne)

- **Principe**

Le dosage des triglycérides (TG) est effectué par une méthode enzymatique colorimétrique. L'hydrolyse des TG par la lipoprotéine lipase (LPL) produit le glycérol. Ce dernier subit une suite de trois réactions enzymatiques donnant au finale la quinonéimine quantifiable par spectrophotométrie à une longueur d'onde 505nm .L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration des TG présents dans l'échantillon.

Triglycérides + H₂O → LPL Glycérol + Acides gras libres

Glycérol + ATP → Glycérolki → G3P + ADP

G3P + O₂ → GPO DAP + H₂O₂

H₂O₂ + 4-AF + p-Chlorophénol → POD Quinone + H₂O

- **Protocol**

Après la préparation du réactif de travail (RT), On met un volume de 1 mL de ce dernier dans des tubes à hémolyses constituant le blanc, l'étalon et les échantillons. 10 µL de plasma et de l'étalon est ajouté pour commencer les réactions, qui se poursuivent pendant 10 minutes à température ambiante (16 à 25°C). On mesure les densités optiques contre le blanc à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde λ égale à 505 nm.

III.3.3 Teneur en HDL_ cholestérol (kits spinreact, Espagne)

- **Principe**

La majorité des techniques de précipitation des lipoprotéines repose sur la propriété de l'apoprotéine B de précipiter en présence de certains agents chimiques. Les techniques par précipitations permettent essentiellement d'isoler les HDL des autres protéines qui toutes refferment l'apoprotéine B. après précipitations et centrifugation, les HDL, qui sont les seules lipoprotéines surnageant, sont estimées directement par leur contenu en cholestérol et sont exprimées en terme de HDL-cholestérol.

- **Protocole de précipitation**

Nous avons prélevé 200 µL de sérum dans un tube sec dans lequel nous avons ajouté 20 µL du réactif HDL et après agitation, nous avons laissé reposer pendant 15 minutes puis centrifuger pendant 15 minutes à 3.000 tour/minute. Enfin, à l'aide d'une micropipette nous avons récupéré le surnageant qui contient que les lipoprotéines de haute densité HDL.

III.3.4 Teneur en LDL_ Cholesterol

Le LDL-C est évalué indirectement à partir de la formule de FRIEDEWALD :

$\text{LDLc} = \text{Cholestérol total} - \text{HDLc} - (\text{TG}/5)$
--

III.4 Détermination de la peroxydation lipidique par l'analyse des TBARS Tissulaires (foie)

- **principe**

Le dosage des TBARS (thiobarbituric acid réactive substances) est un simple test colorimétrique permettant l'évaluation de l'état du stress oxydatif tissulaire on estimant la quantité des malonyldialdéhyde (MDA), produit final de l'oxydation des lipides membranaire par les radicaux libres. Leur réaction avec l'acide Thiobarbiturique génère une couleur rose dont l'intensité est proportionnelle à leur concentration dans les échantillons.

- **Protocole :**

Pour chaque gramme de tissu de foie, 8mL de KCL 1.15% est ajouté dans un tube à essais et le volume est ajusté à 10 mL par l'acide acétique à 5%. Ce mélange est ensuite homogénéisé au vortex pendant 30 seconds. Enfin, 2.5mL de cette solution est mélangé avec 1.5mL d'ATB préparé dans l'eau distillé à 0.8% (Figure 28). Après une incubation de 30 minutes à 100 suivie par un refroidissement dans l'eau glacial, la DO est lue à 521nm contre un blanc contenant tous les réactifs à l'exception des échantillons (Botsoglou et al., 1994)..



Figure 27 : Préparations des échantillons pour le dosage des TBARS ®

III.5 Étude histologique

- **Principe**

Les techniques classiques d'histologie nous permet d'obtenir des coupes minces de différents organes (foie, tissu adipeux, muscle, cerveau). Cette technique comprend plusieurs étapes principales successives : fixation, inclusion, coloration, et montage.

Dans notre étude on a réalisé ces étapes sur les foies des rats pour analyser les effets des différents traitements et régimes sur la structure histologique hépatique.

- **Protocol**

Comme nous l'avons déjà cité ci-dessus, après la dissection, nous avons conservé les échantillons de foie dans le formol 10 % pendant au moins 48 heures avant de procéder à la réalisation des coupes.

Après une première étape de macro-coupe (figure 29) de déshydratation et d'inclusion dans la paraffine, nous avons réalisé des coupes minces d'une épaisseur à 5 μ m à l'aide d'un microtome. Les coupes obtenues sont déposées sur des lames en verre préalablement nettoyées, puis passées par une réhydratation et une coloration à l'hématoxyline-Eosine (H&E). Après la coloration, il est nécessaire de faire une deuxième déshydratation ; les coupes sont alors trempées dans différents bains d'alcool. Les lames colorées doivent être protégées à l'aide de lamelles pour rendre possible leur examen microscopique.

Remarque. Ces différentes coupes ont été réalisées au niveau du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Sidi Bel Abbes, puis analysées au niveau du laboratoire de biologie du développement en collaboration avec Dr benalia. A.



Figure 28 : les macro-coupes réalisés sur les échantillons du foie ®

IV. Analyse statistique

Les résultats des analyses du profil lipidique et du dosage des TBARS sont présentés sous forme de moyenne \pm écart-types. La comparaison des moyennes est réalisée par le test ANOVA à un facteur. Cette comparaison est complétée par le test posthoc de Tukey afin de permettre une comparaison multiple des moyennes. Ces analyses sont réalisées grâce au logiciel IBM SPSS version 20. Les résultats obtenus sont illustrés sous forme d'histogrammes réalisés par logiciel EXCEL version 2013. Une valeur de ($P < 0,05$) est considéré statistiquement significative.

Chapitre IV : Résultats et discussion

I. Résultats

I.1 Evolution des poids

I.1.1 Evolution de poids corporel

Au cours de l'expérimentation, les variations du poids corporel sont déterminées chez les rats nourris aux différents régimes et sont notées chaque semaine le matin à la même heure pendant 8 semaines. Le poids corporel des rats mâles consommant le régime 100% hyper gras montre une augmentation très significative ($p < 0,01$) durant toute les 8 semaines par rapport au groupe C+PN+RHG et le groupe témoin. Cependant, les rats de groupe (C+PN+RHG) ont montré un poids significativement diminué au cours des 4 premières semaines par rapport aux témoins, sachant que ce groupe à maintenue son poids durant cette période mais le poids moyen groupe des témoins a subi une légère augmentation. Et pendant les 4 dernières semaines de l'expérimentation, aucun résultat significatif n'a été constaté entre ces deux derniers groupes (figure 30).

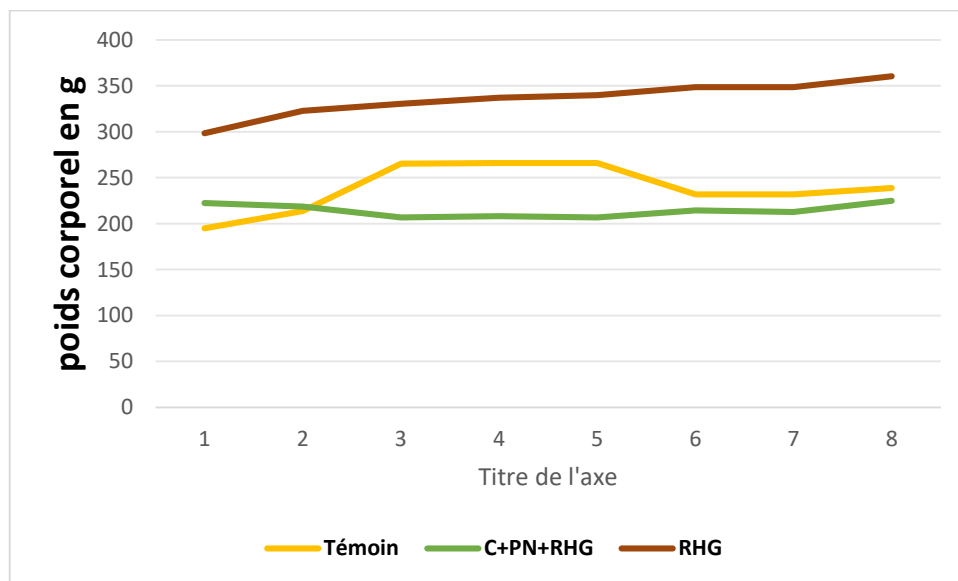


Figure 30 : évolution de poids corporel des rats au cours de l'expérimentation.

I.1.2 Gain corporel moyen

Le gain du poids exprimé en g, représente la différence entre le poids final et le poids initial des rats. Les rats mâles consommant le régime hyper gras (R.H.G)

présentent une prise de poids hautement significative ($p < 0,01$) en les comparant avec le groupe qui consomme le régime hyper gras associée au curcuma et poivre noir(C+PN+RHG) et le groupe témoin. Cependant, le gain corporel du groupe (C+PN+RHG) était significativement faible ($p < 0,05$), par rapport aux rats obèses sous régime hyper gras et les rats du groupe témoin (Figure 31).

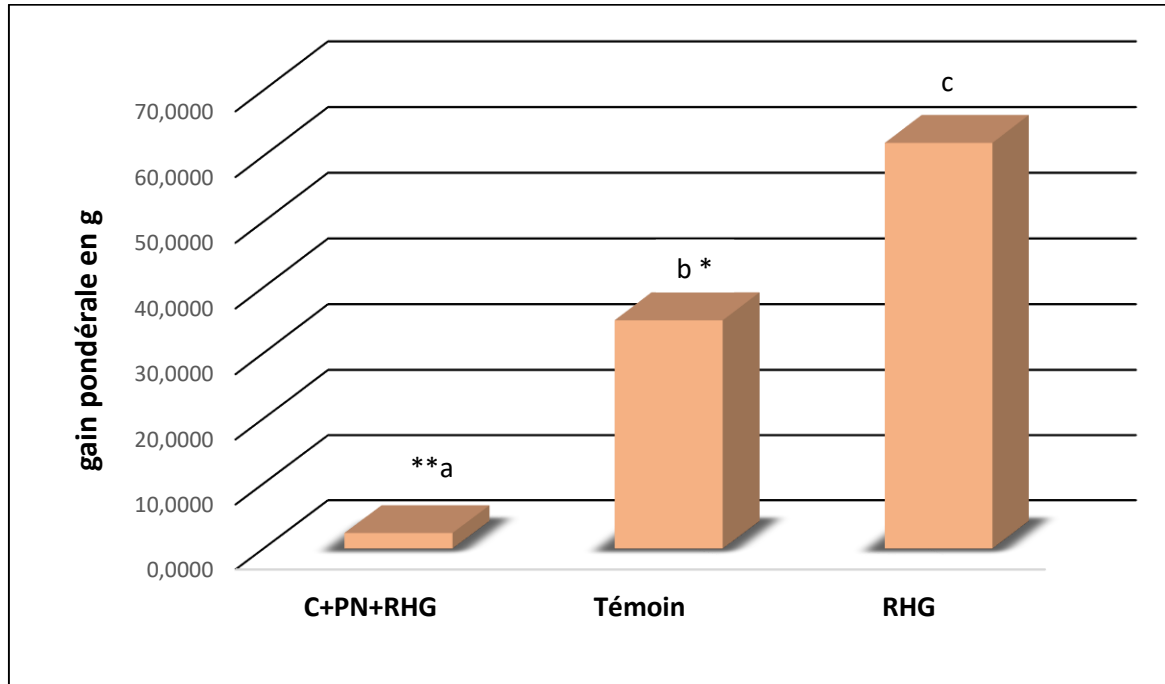


Figure 31 : l'évolution de gains pondérale chez les rats de différents groupes.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écarte type ; (n=5). * différence significative ($p < 0,05$), **différence très significative ($p < 0,01$), ***différence hautement significative ($p < 0,001$). Les groupes, a, b, c sont significativement différent.

I.1.3 Le poids du foie

La comparaison des poids des foies des rats témoins et expérimentaux montre que le poids du foie augmente très significativement ($P < 0,01$) chez le groupe qui consomme le régime 100% Hyper gras en comparaison avec le groupe témoins et le groupe qui consomme le régime hyper gras enrichie en curcuma et poivre noir(C+PN+RHG). De plus, le groupe (C+PN+RHG) a montré un poids significativement élevé par rapport aux témoins qui est de même diminué par rapport à celui des rats soumis au RHG

témoignant d'un remarquable effet protecteur contre l'hépatomégalie induite par le RHG (Figure 32).

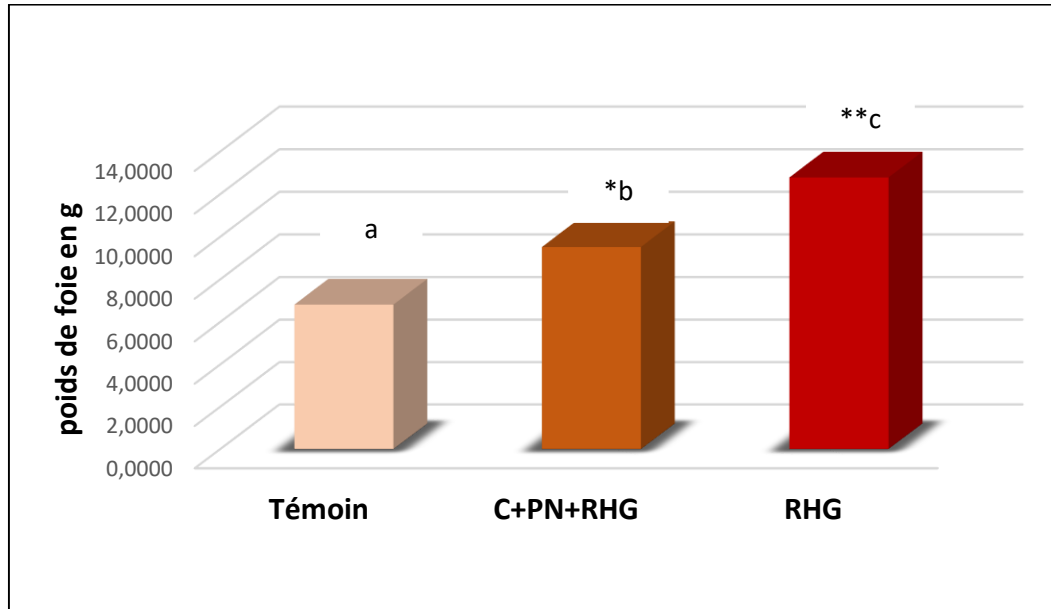


Figure 32 : évolution de poids de foie chez les groupes des rats.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écarte type ; (n=5). * différence significative ($p < 0,05$), **différence très significative ($p < 0,01$), ***différence hautement significative ($p < 0,001$). Les groupes, a, b,c sont significativement différent.

I.2 Résultats d'analyse du profil lipidique

I.2.1 Résultats de dosage de cholestérol total

Le régime hyper gras a montré une augmentation significative ($p < 0,05$) du taux de cholestérol chez les rats qui l'ont consommée durant 8 semaines comparés aux témoins, même lorsque il est associé au curcuma et poivre noir (C+PN+RHG), où une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) du taux de cholestérol sérique a été de même constaté par rapport aux témoins ; dépassant celui du premier groupe (RHG) ($p < 0,05$) (Figure 33).

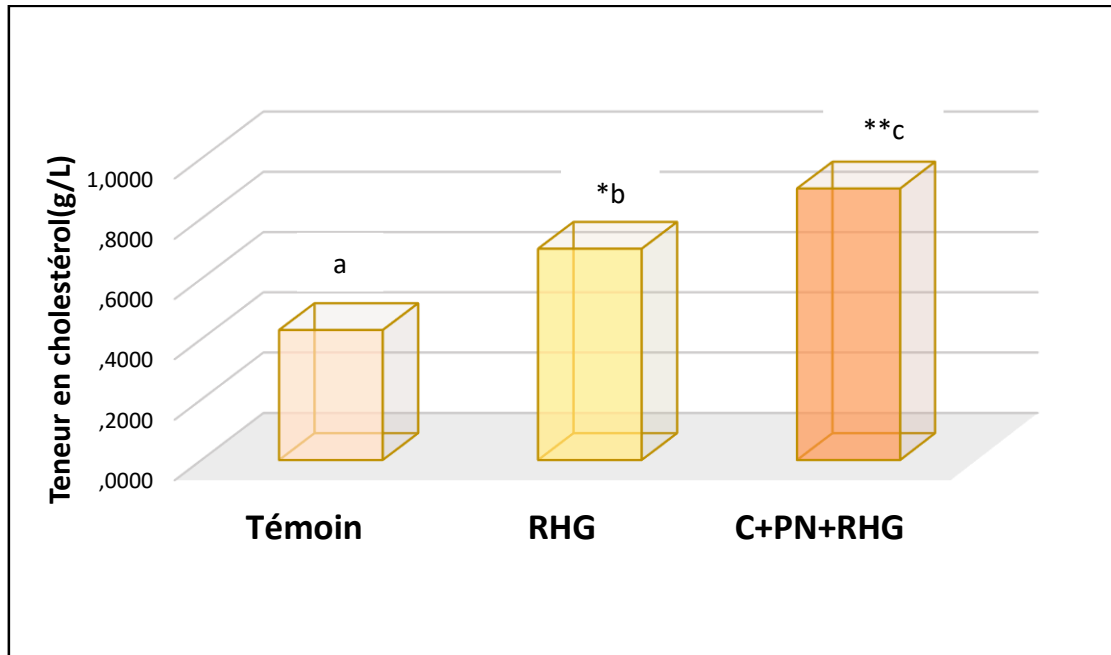


Figure 33 : teneur en cholestérol total chez les rats des trois groupes.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type ; (n=5). * différence significative ($p < 0,05$), **différence très significative ($p < 0,01$), ***différence hautement significative ($p < 0,001$). Les groupes, a, b,c sont significativement différent.

1.2.2 Résultats du dosage de triglycérides

Le taux des triglycérides chez les rats de groupe R.H.G a connu une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) par rapport au témoin. Cependant, le traitement au C+PN a efficacement diminué le taux des triglycérides lorsqu'il est associé au RHG. Aucune différence significative n'a été enregistrée entre le groupe C+PN+RHG et témoin (Figure34).

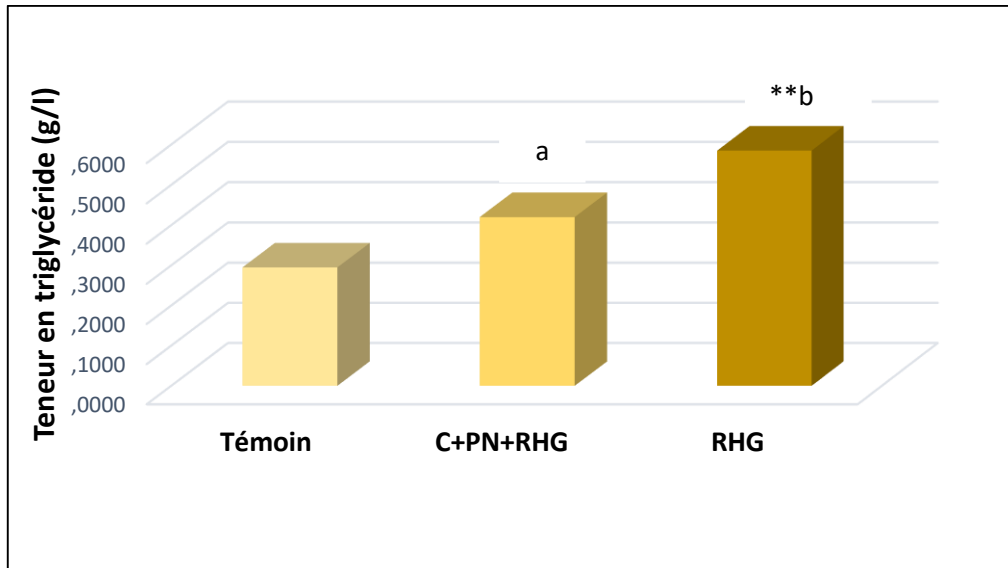


Figure 34: teneur en triglycérides chez les rats des trois groupes.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écarte type ; (n=5). * différence significative ($p < 0,05$), **différence très significative ($p < 0,01$), ***différence hautement significative ($p < 0,001$). Les groupes, a, b,c sont significativement différent.

I.2.3 teneur en HDL_Choléstérol

La comparaison de taux de HDL_C chez les rats de trois groupes montre que le groupe traité par le C+PN+RHG connaît une augmentation très significative ($p < 0,01$) par rapport au groupe R.H.G et au témoin. De plus, le taux des HDL_C était significativement diminué chez le groupe soumis au régime hyper gras (figure35).

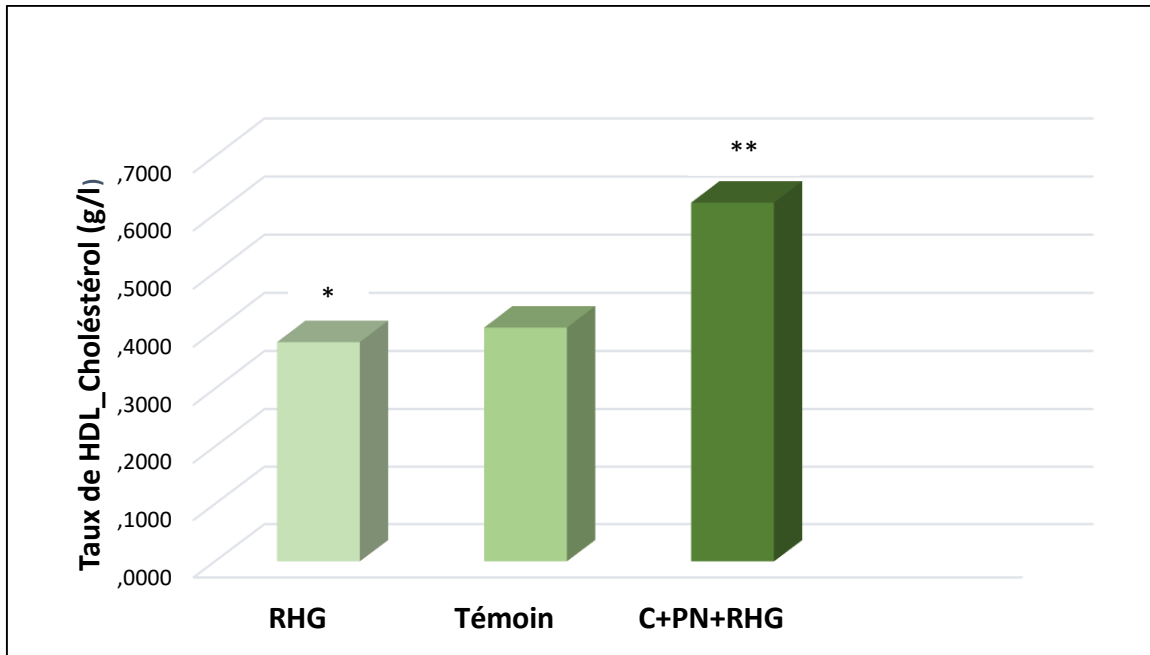


Figure 35 : teneur en HDL_Cholésterol chez les rats de trois groupes.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type ; (n=5). * différence significative ($p < 0,05$), **différence très significative ($p < 0,01$), ***différence hautement significative ($p < 0,001$). Les groupes, a, b, c sont significativement différent.

I.2.4 teneur en LDL_Cholésterol

La comparaison de taux de LDL_C chez les rats de trois groupes ne présente aucune différence significative, sachant que la moyenne de taux LDL_C chez le groupe R.H.G est élevée par rapport aux deux autres groupes (Figure 36).

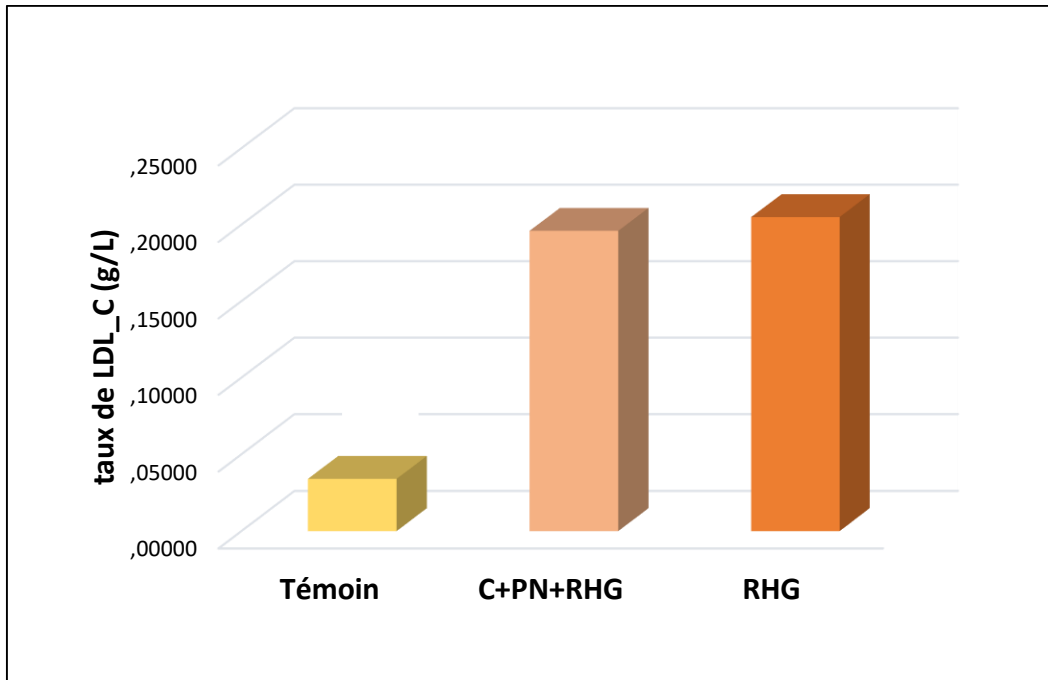


Figure 36 : teneur en LDL_Cholestérol chez les rats de trois groupes.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type ; (n=5). * différence significative ($p < 0,05$), **différence très significative ($p < 0,01$), ***différence hautement significative ($p < 0,001$). Les groupes, a, b,c sont significativement différent.

I.3 Indices d'athérogénicité

La formule $[\log (TG/HDL-C)]$ est une mesure simple utilisée pour estimer le risque athérogène. Les résultats obtenus par cette formule dans notre étude ont montré une augmentation très significative ($P < 0,01$) de risque athérogène chez les rats de groupe R.H.G en comparaison au groupe C+PN+RHG et au groupe témoin. Cependant, aucun résultat significatif n'a été noté par la comparaison entre le groupe C+PN+RHG et le groupe témoin ce qui confirme l'efficacité du traitement proposé vis-à-vis le risque d'athérosclérose associé au régime hyper gras (Figure 37).

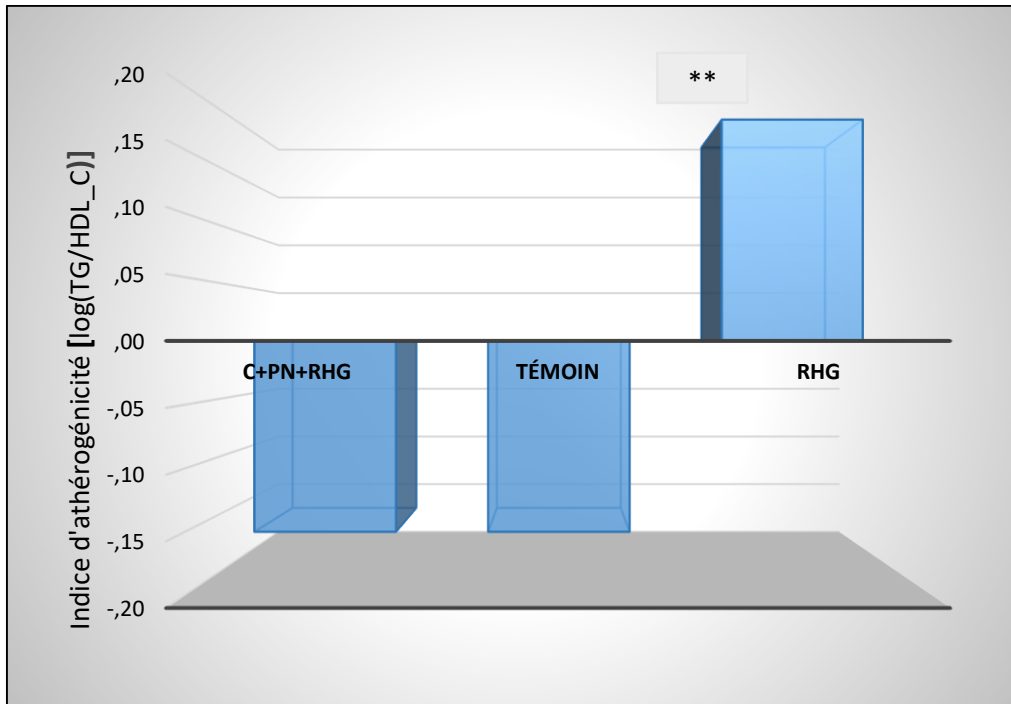


Figure 37 : teneur en LDL_Cholestérol chez les rats de trois groupes.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type ; (n=5). * différence significative ($p < 0,05$), **différence très significative ($p < 0,01$), ***différence hautement significative ($p < 0,001$). Les groupes, a, b,c sont significativement différent.

I.4 Résultats de la peroxydation lipidique tissulaires (foie)

Les résultats de la concentration de peroxyde lipidique mesurer par le dosage de TBARS dans les foies des trois groupes, a montré des résultats non significatifs. Cependant, le groupe RHG a montré une concentration élevée de TBARS indiquant une forte peroxydation lipidique par rapport au C+PN+RHG et au groupe témoin (tableau 08).

Tableau8 : la moyenne de concentration en MDA par le dosage TBARS tissulaire.

Le groupe	R.H.G	C+PN+RHG	Témoin
Concentration en TBARS ($\mu\text{mol/g}$)	57,3 \pm 15,25	35,66 \pm 10,63	52 \pm 9,25

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type ; (n=5). * différence significative ($p < 0,05$), **différence très significative ($p < 0,01$), ***différence hautement significative ($p < 0,001$). Les groupes, a, b,c sont significativement différent.

I.5 Aspects du foie

L'observation macroscopique et microscopique des différentes coupes de foie des rats mâles adultes consommant le régime témoin et expérimentaux a montré des changements de la structure hépatique surtout chez le groupe soumis au RHG.

I.5.1 Observation macroscopique des échantillons hépatiques

Durant le prélèvement du foie, on a observé que le foie des rats du groupe RHG a un volume plus important par rapport aux témoins et au groupe traité par le curcuma. De plus, nous avons observé que le foie de ce groupe est un peu mou, la partie inférieure est arrondie, avec une présence de nodules blanchâtres chez deux rats de ce groupe mesurant 0,7cm et 0,6 cm (figure 38). Néanmoins, les foies du groupe C+PN+RHG et du groupe témoin ont présenté un aspect normal.

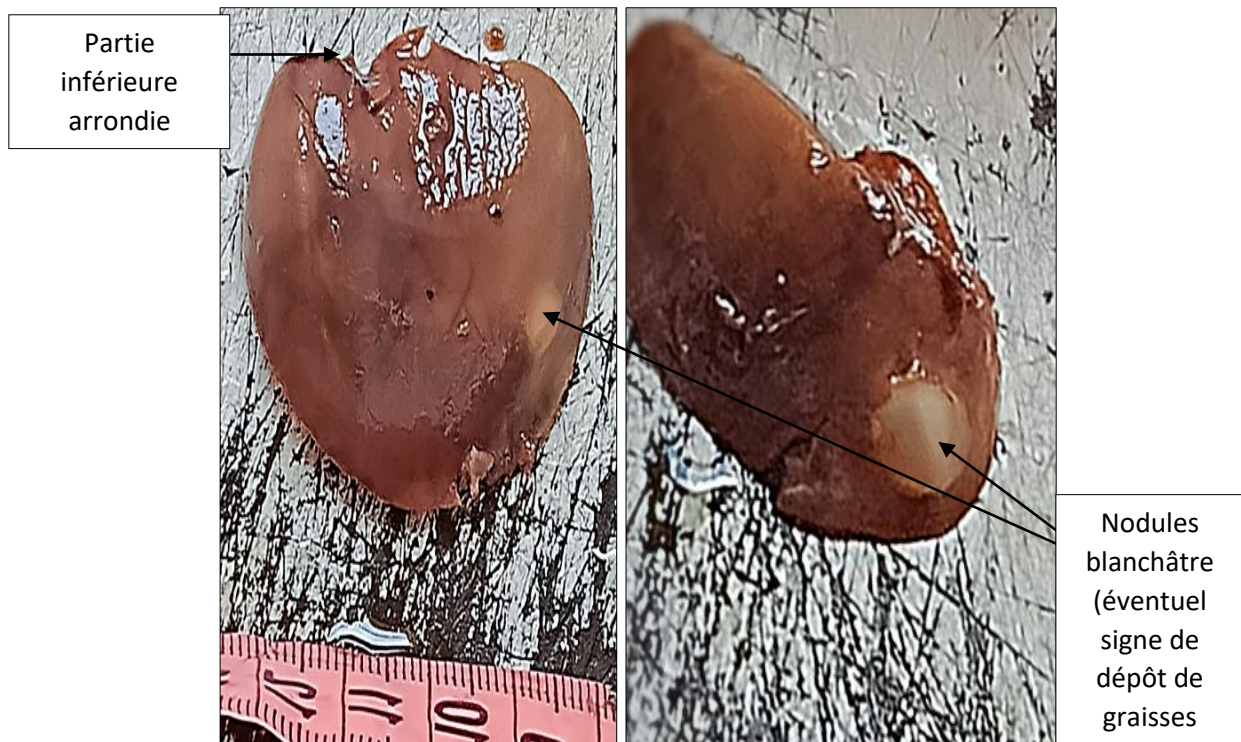


Figure 38: Observation macroscopique des échantillons de foie de groupe RHG.

Ces résultats macroscopiques montrent des signes qui indiquent la présence de stéatose hépatique nécessitant une confirmation microscopique.

I.5.2 Analyse microscopique des coupes histologiques du foie

La lecture microscopique des lames confirme les résultats macroscopique décrite ci-dessus et montre un début de stéatose hépatique mixte chez 2 rats du groupe RHG qui consommaient un régime 100% Hyper gras. Ce résultat s'est traduit par la présence de stéatose macrovacuolaire (figure30) et microvacuolaire (figure 39).

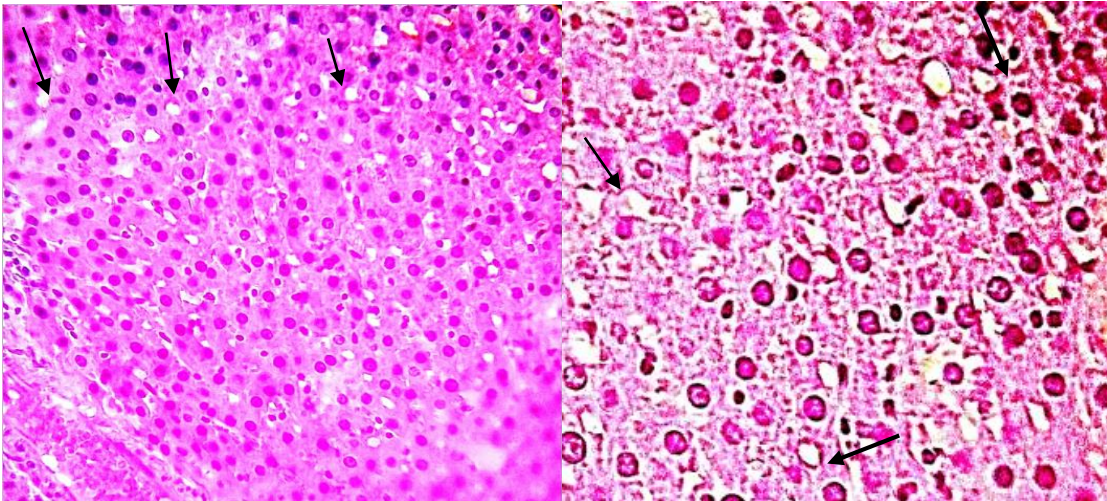


Figure 39 : observation microscopique (G×40) des coupe du foie chez les rats de groupe R.H.G, la présence de stéatose microvacuolaire est indiquée par des flèche.

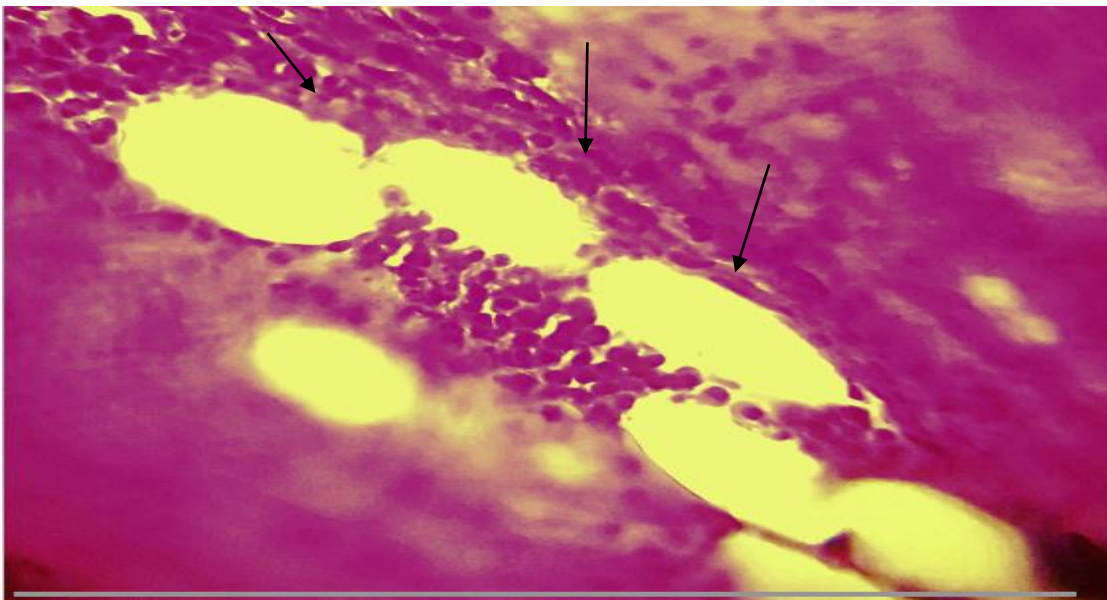


Figure 40 : observation microscopique (G×40) des coupe du foie chez les rats de groupe R.H.G, la présence de stéatose macrovacuolaire est indiquée par des flèche.

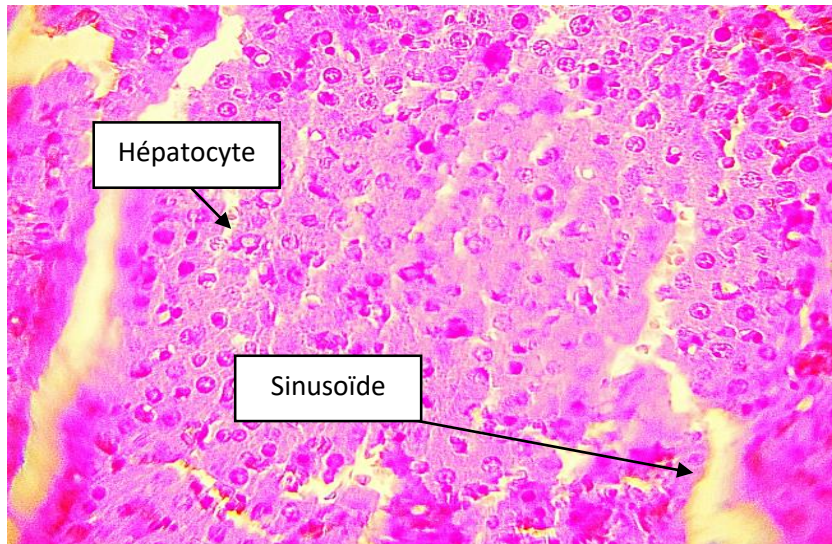


Figure41 : vue microscopique (G×40) des coupe du foie chez les rats de groupe C+PN+RHG.

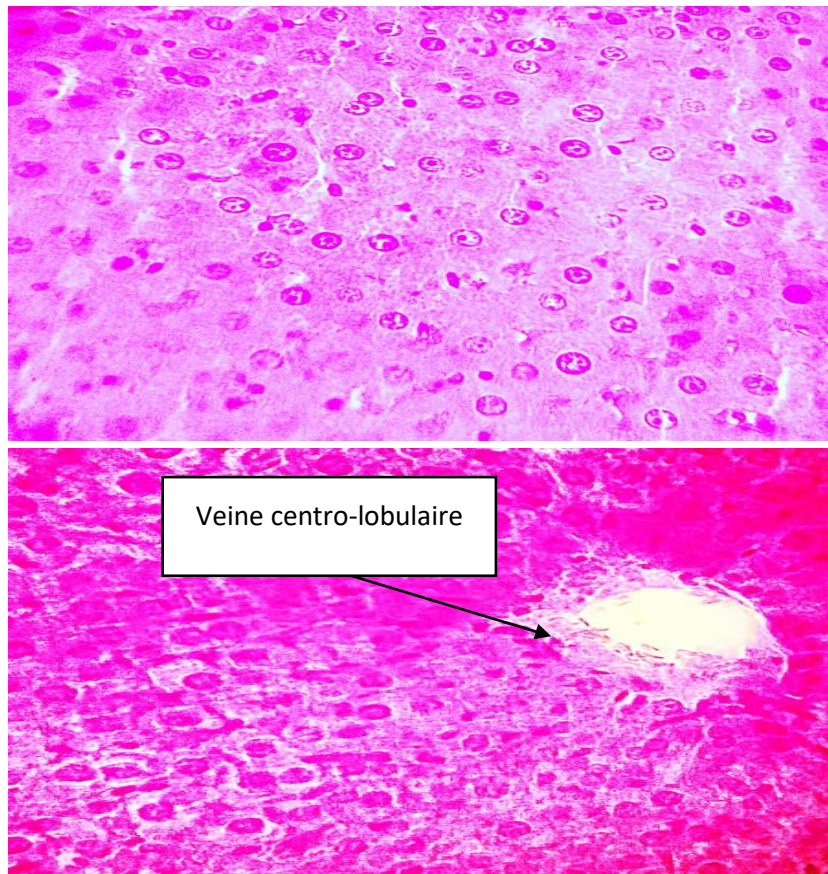


Figure42 : Observation microscopique (G×40) des coupes du foie chez les rats de groupe témoin.

II. Discussion

La présente étude a été réalisée dans le but d'évaluer les répercussions d'un régime hyper-gras auquel sont soumis des rats de laboratoire pendant huit semaines, et de développer une approche préventive à base de plantes médicinales, à savoir le curcuma associé au poivre noir, dans l'optique de prévenir le développement de l'obésité et de ces répercussions sur le plan métabolique, homéostatique et histologique.

Nos résultats ont montré que le poids corporel des rats consommant le régime hyper lipidique (R.H.G) est nettement très significatif par rapport aux rats témoins recevant le régime standard. En plus, nos résultats suggèrent que la consommation de ce régime provoque une augmentation très significative du poids de foie par rapport aux rats témoins. Ces résultats sont en accord avec les travaux de plusieurs auteurs qui ont montré que le régime hyper gras peut provoquer, chez les rats, des situations d'obésité et de surpoids pareilles à ce que l'on a observé chez l'homme (Desmarchelier., 2010). Plusieurs études ont montré que chez les rats, un régime à forte teneur en graisses entraîne une prolifération cellulaire accrue dans le tissu adipeux et affecte considérablement la physiologie et l'utilisation intestinale des lipides (West & York, 1998). et il induit une hyperphagie due à la suralimentation, ce régime riche en lipides diminue la satiété et augmente le poids corporel, cela est associée à une accumulation de tissu adipeux (West & York, 1998). Ainsi, la cellule adipeuse va se différencier et se charger en triglycérides (hypertrophie) jusqu'à atteindre une taille critique au-delà de laquelle elle recrute de nouveaux pré-adipocytes. Le nombre d'adipocytes peut ainsi augmenter proportionnellement à la quantité de lipides à mettre en réserve ; c'est ce que l'on appelle une hyperplasie du tissu adipeux (Basdevant, 2006).

Cependant, une association de ce régime à la poudre de curcuma a maintenu une croissance normale du poids corporel. Cette observation est probablement dû à la forte teneur de curcuma en fibres ainsi qu'en curcumine dotée de la capacité de

stimuler les cellules adipeuses pour faciliter l'élimination de la graisse (Xu et al., 2013).

Sur le plan digestif, la curcumine rend les graisses plus solubles et facilite leur digestion et leur élimination. En effet, elle accélère le vidage gastrique et diminue la prise alimentaire par la stimulation de la satiété grâce à l'augmentation de la sécrétion de la ghreline (Xu et al., 2013).

Par ailleurs, l'obésité qui était provoquée par le régime hyper gras, a conduit à une élévation de teneurs plasmatiques en cholestérol total, en triglycérides et en LDL-cholestérol, associées à une diminution de la teneur plasmatique en HDL-cholestérol chez les rats soumis à ce régime par rapport au groupe témoin. Ce profil lipidique répond aux critères d'une dyslipidémie. On peut expliquer l'hyperlipidémie observée chez les rats du groupe (R.H.G) par la forte teneur en lipide dans l'alimentation. Plusieurs auteurs ont établi qu'une augmentation de la teneur en lipides de l'aliment entraîne une augmentation de la concentration en cholestérol plasmatique, cholestérol-LDL et modifie la composition des lipoprotéines plasmatiques (Bajerska et al., 2015; Lecerf, 2017; Pellizzon et al., 2002). Cette hyperlipidémie et les faibles taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) est connue comme un facteur important dans l'apparition de maladie d'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires. Dans notre étude, les rats soumis au RHG ont montré un indice athérogénique élevé par rapport aux autres groupes. Nos résultats à cet égard sont supportés par ceux obtenus dans de nombreuses études précédentes (Alappat & Awad, 2010; Bajerska et al., 2015; Baudry et al., 2012). Cela est dû aux fortes teneurs en particules LDL dans le plasma, qui, une fois oxydés, s'accumulent à l'intima des vaisseaux sanguins et induisent l'activation de facteurs de l'inflammation tels que les cytokines (Brouri et al., 2018). Ces modifications se compliquent en une athérosclérose (Musunuru, 2010).

Néanmoins, chez le groupe traité au C+PN, nous avons noté une diminution du taux de triglycéride et d'LDL-cholestérol et une augmentation du taux de HDL-cholestérol, par rapport au groupe témoin et au groupe R.H.G. Ces résultats viennent confirmer l'effet hypolipémiant du curcuma, déjà approuvé dans plusieurs autres études grâce à sa curcumine qui a la capacité de réduire le taux du LDL et VLDL, et des triglycérides circulants (Alappat & Awad, 2010; Sandur et al., 2007). Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets hypolipémiants de la

curcumine. Certaines études ont montré que la curcumine augmente l'élimination des lipides, et le taux de HDL-C, diminuant ainsi le risque athérogène (Akinyemi et al., 2016; Maysaa et al., 2016). Le curcuma est aussi connue pour son effet hypocholestérolémiant, qui peut de même être considéré comme un mécanisme antiathérogène de cette plante (Feng et al., 2010). Cependant, dans notre étude, nous avons enregistré des taux significativement élevés de cholestérol total dans le groupe C+PN+RHG, ce qui contredit l'effet hypocholestérolémiant de notre traitement.

Nous suggérons alors que le curcuma associé au poivre noir prévient l'effet athérogène plutôt par une augmentation de l'HDL_C que par une diminution du taux de cholestérol total.

Dans notre étude, aucun résultat significatif n'a été enregistré concernant l'évaluation du statut oxydant au niveau du foie, sachant que la concentration en MDA chez le groupe qui consommait le régime hyper gras associées au curcuma a été très faible par rapport aux autres groupes. Cela est attribuable à la capacité antioxydante de cette plante. Le curcuma contient des flavonoïdes et des composés phénoliques, mais c'est la curcumine qui est considérée comme étant son principal composé antioxydant qui a des effets protecteurs contre la peroxydation lipidique grâce à ses propriétés de piégeage des radicaux libres (Somparn et al., 2007). La curcumine est l'un des antioxydants les plus puissants qui assurent une activité antioxydante 10 fois plus forte que la vitamine E (Sandur et al., 2007). De plus, elle stimule l'activité d'enzymes antioxydantes cellulaires telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase (Araújo & Leon, 2001).

La lecture microscopique des lames histologique du foie a montré que les rats nourris par un régime 100% hyper gras ont une micro et macro-stéatose hépatique. Ceci est en accord avec les résultats de (Ruzzin et al., 2010) qui ont montrés l'existence d'une stéatose hépatique caractérisée par des dépôts ectopiques de graisse dans le foie, et l'accumulation progressive de triglycérides dans le tissu hépatique. Cette maladie est une conséquence directe de l'obésité. Néanmoins, lorsque ce régime a été enrichi par le curcuma et le poivre noir, nous avons constaté un aspect histologique normal du foie chez les rats de ce groupe. Ces résultats témoignent des propriétés hépatoprotectrices du curcuma supportées par plusieurs autres études (Maiti et al., 2007; Sengupta et al., 2011). Très récemment, il a été prouvé que la curcumine a la capacité d'inhiber

l'accumulation de graisse hépatique induit par le régime hyper gras en réduisant la perméabilité intestinale des lipides (Feng et al., 2019).

Compte tenu la faible biodisponibilité de ces composés bioactifs, nous suggérons que l'association du curcuma au poivre noir améliore son effet anti-obésité, antiathérogène et ces effets hépatoprotecteurs chez les rats soumis au régime hyper-gras.

Conclusion

Au cours de ces dernières années, la prévalence de l'obésité a augmenté d'une façon exponentielle dans les pays industrialisés et en voie de développement, L'Algérie n'est pas épargnée par ce fléau des temps modernes, Selon les statistiques sanitaires mondiales 2012, 24.3% des femmes algériennes âgées de 20ans et plus sont obèses contre 10.4% d'hommes algériens obèses. De plus, l'obésité est significativement associée à plusieurs maladies métaboliques telles que la dyslipidémie les maladies cardiovasculaires et même les maladies hépatiques. Devant ces complications plutôt alarmantes, le nombre des études en matière de recherche de nouvelles molécules à base de plantes médicinales capables de prévenir ou même de retarder l'apparition de ces maladies, reste très limitée. Ce travail est entreteu pour évaluer l'influence d'un traitement à base de *Curcuma.longa.L* contre l'obésité et ses complications chez des rats rendus obèse par le régime hyper gras.

D'après notre étude, on peut conclure que le régime hyper gras conduit à l'installation d'une obésité, associée à une hyperlipidémie, un risque accru d'athérosclérose qui s'est traduit par des indice athérogènes élevés, et une stéatose hépatique mixte marquée par un stress oxydatif au niveau hépatique.

D'autre part, nos résultats ont montré que l'utilisation de la poudre de curcuma et du poivre noir induit une diminution du gain du poids corporel, et un effet hypolipiméant au niveau plasmatique. Ces résultats indiquent l'influence positive de la plante sur les mécanismes cellulaires qui contrôlent le métabolisme des lipides.

D'après les résultats obtenus dans notre étude, nous pouvons dire que le traitement proposé a un effet hépato-protecteur contre la stéatose et le stress oxydatif au niveau hépatique induits par la forte consommation des lipides.

Nos résultats viennent confirmer l'effet antioxydant de *Curcuma longa.L*. qui a efficacement diminué la peroxydation lipidique et l'état du stress oxydatif au niveau du foie. Ceci fournit une preuve que l'utilisation de cette plante pourrait protéger le foie contre une large gamme de pathologies lies aux effets délétères des espèces réactives de l'oxygène.

A la lumière de cette étude, nous avons constaté que le traitement à base de curcuma et de poivre noir a des effets bénéfiques sur les altérations métaboliques chez les rats obèses. Son intégration dans l'alimentation pourrait participer à améliorer le profil métabolique et réduire l'incidence de l'obésité et de ses complications à long terme.

Des études plus approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les différents effets observés. Par conséquent, notre travail pourrait être complété par l'isolement et l'identification des composés bioactifs de la plante responsables des effets hypolipémifiants, antioxydants et hépatoprotecteur.

Une série d'examen plus visés peuvent de même faire l'objet d'études complémentaires du présent travail afin de préciser les cibles thérapeutiques sur le plan moléculaire et métabolique, et de fournir des données pharmacologiques plus précises concernant le traitement proposé.

Références bibliographiques

A

Aggarwal, B. B. (2007). Role of pro-oxidants and antioxidants in the anti-inflammatory and apoptotic effects of curcumin (diferuloylmethane). *Free Radical Biology and Medicine*, 43(4), 568-580. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.009>

A.-K., Brand, C. L., Vidal, H., Kristiansen, K., & Frøyland, L. (2010). Persistent Organic Pollutant Exposure Leads to Insulin Resistance Syndrome. *Environmental Health Perspectives*, 118(4), 465-471. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901321>

Araújo, C., & Leon, L. (2001). Biological activities of *Curcuma longa* L. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96(5), 723-728. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762001000500026>

Alappat, L., & Awad, A. B. (2010). Curcumin and obesity: Evidence and mechanisms: Nutrition Reviews©, Vol. 68, No. 12. *Nutrition Reviews*, 68(12), 729-738. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00341.x>

Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807-818. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>

Alappat, L., & Awad, A. B. (2010). Curcumin and obesity: Evidence and mechanisms: Nutrition Reviews©, Vol. 68, No. 12. *Nutrition Reviews*, 68(12), 729-738. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00341.x>

Ahmed, I., Lakhani, M. S., Gillett, M., John, A., & Raza, H. (2001). Hypotriglyceridemic and hypocholesterolemic effects of anti-diabetic *Momordica charantia* (karela) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 51(3), 155-161. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(00\)00224-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(00)00224-2)

Abumrad, N. A., & Davidson, N. O. (2012). Role of the Gut in Lipid Homeostasis. *Physiological Reviews*, 92(3), 1061-1085. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2011>

Auguet, T., Berlanga, A., Guiu-Jurado, E., & Porras, J. A. (2014). Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 221. <https://doi.org/10.2147/CEG.S62831>

Ammar, A., Brach, M., Trabelsi, K., Chtourou, H., Boukhris, O., Masmoudi, L., Bouaziz, B., Bentlage, E., How, D., Ahmed, M., Müller, P., Müller, N., Aloui, A., Hammouda, O., Paineiras-Domingos, L. L., Braakman-Jansen, A., Wrede, C., Bastoni, S., Pernambuco, C. S., ... On Behalf of the ECLB-COVID19 Consortium On Behalf of the ECLB-COVID19 Consortium. (2020). Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity : Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. *Nutrients*, 12(6), 1583. <https://doi.org/10.3390/nu12061583>

Abumrad, N. A., & Davidson, N. O. (2012). Role of the Gut in Lipid Homeostasis. *Physiological Reviews*, 92(3), 1061-1085. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2011>

Altmann, S. W. (2004). Niemann-Pick C1 Like 1 Protein Is Critical for Intestinal Cholesterol Absorption. *Science*, 303(5661), 1201-1204. <https://doi.org/10.1126/science.1093131>

Ailhaud, G., & Guesnet, P. (2004). Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity : A short review and an opinion. *Obesity Reviews*, 5(1), 21-26. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00121.x>

Ahmed, I., Lakhani, M. S., Gillett, M., John, A., & Raza, H. (2001). Hypotriglyceridemic and hypocholesterolemic effects of anti-diabetic Momordica charantia (karela) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 51(3), 155-161. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(00\)00224-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(00)00224-2)

B

Bajerska, J., Chmurzynska, A., Mildner-Szkudlarz, S., & Drzymała-Czyż, S. (2015). Effect of rye bread enriched with tomato pomace on fat absorption and lipid metabolism in rats fed a high-fat diet : Nutritional effect of rye bread with tomato pomace in rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(9), 1918-1924. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6899>

Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R. R., Garry, P. J., & Lindeman, R. D. (1998). Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *American Journal of Epidemiology*, 147(8), 755-763. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009520>

Bjorntorp, P. (1996). The android woman—A risky condition. *Journal of Internal Medicine*, 239(2), 105-110. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1996.364690000.x>

Boirie, Y. (2009). *Obésité : Physiopathologie et conséquences*. 8.

Bouchard, C., Tremblay, A., Després, J.-P., Nadeau, A., Lupien, P. J., Thériault, G., Dussault, J., Moorjani, S., Pinault, S., & Fournier, G. (1990). The Response to Long-Term Overfeeding in Identical Twins. *New England Journal of Medicine*, 322(21), 1477-1482. <https://doi.org/10.1056/NEJM199005243222101>

Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K.-A., Anantharamaiah, G. M., Navab, M., & Fogelman, A. M. (2004). Antiinflammatory Properties of HDL. *Circulation Research*, 95(8), 764-772. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000146094.59640.13>

Bergouignan, A., & Blanc, S. (2006). Énergétique de l'obésité. *Journal de la Société de Biologie*, 200(1), 29-35. <https://doi.org/10.1051/jbio:2006004>

Bey, L., & Hamilton, M. T. (2003). Suppression of skeletal muscle lipoprotein lipase activity during physical inactivity : A molecular reason to maintain daily low-intensity activity. *The Journal of Physiology*, 551(2), 673-682. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.045591>

Birch, L. L., & Fisher, J. O. (s. d.). *Development of Eating Behaviors Among Children and Adolescents*. 13.

Blanc, S., Normand, S., Ritz, P., Pachiaudi, C., Vico, L., Gharib, C., & Gauquelin-Koch, G. (1998). Energy and Water Metabolism, Body Composition, and Hormonal Changes Induced by 42 Days of Enforced Inactivity and Simulated Weightlessness¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(12), 4289-4297. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.12.5340>

Bourgeois, C., Gorwood, J., Barrail-Tran, A., Lagathu, C., Capeau, J., Desjardins, D., Le Grand, R., Damouche, A., Béréziat, V., & Lambotte, O. (2019). Specific Biological Features of Adipose Tissue, and Their Impact on HIV Persistence. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 2837. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02837>

Bowman, S. A., Gortmaker, S. L., Ebbeling, C. B., Pereira, M. A., & Ludwig, D. S. (2004). Effects of Fast-Food Consumption on Energy Intake and Diet Quality Among Children in a National Household Survey. *PEDIATRICS*, *113*(1), 112-118. <https://doi.org/10.1542/peds.113.1.112>

Bajerska, J., Chmurzynska, A., Mildner-Szkudlarz, S., & Drzymała-Czyż, S. (2015). Effect of rye bread enriched with tomato pomace on fat absorption and lipid metabolism in rats fed a high-fat diet : Nutritional effect of rye bread with tomato pomace in rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *95*(9), 1918-1924. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6899>

Basdevant, A. (2006). L'obésité : Origines et conséquences d'une épidémie. *Comptes Rendus Biologies*, *329*(8), 562-569. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2006.03.018>

Baudry, C., Reichardt, F., Marchix, J., Bado, A., Schemann, M., des Varannes, S. B., Neunlist, M., & Moriez, R. (2012). Diet-induced obesity has neuroprotective effects in murine gastric enteric nervous system : Involvement of leptin and glial cell line-derived neurotrophic factor: Enteric neuroplasticity and diet-induced obesity. *The Journal of Physiology*, *590*(3), 533-544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.219717>

C

Cho, S.-Y., Park, J.-Y., Park, E.-M., Choi, M.-S., Lee, M.-K., Jeon, S.-M., Jang, M. K., Kim, M.-J., & Park, Y. B. (2002). Alternation of hepatic antioxidant enzyme activities and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats by supplementation of dandelion water extract. *Clinica Chimica Acta*, *317*(1-2), 109-117. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00762-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00762-8)

Cornwell, T. B., McAlister, A. R., & Polmear-Swendris, N. (2014). Children's knowledge of packaged and fast food brands and their BMI. Why the relationship matters for policy makers. *Appetite*, *81*, 277-283. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.06.017>

Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A., O'Keefe, J. H., & Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet: Health implications for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *81*(2), 341-354. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.341>

Contois, J. H., McConnell, J. P., Sethi, A. A., Csako, G., Devaraj, S., Hoefner, D. M., & Warnick, G. R. (2009). Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease Risk: Position Statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clinical Chemistry*, *55*(3), 407-419. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.118356>

Collison, K. S., Zaidi, M. Z., Subhani, S. N., Al-Rubeaan, K., Shoukri, M., & Al-Mohanna, F. A. (2010). Sugar-sweetened carbonated beverage consumption correlates with BMI, waist circumference, and poor dietary choices in school children. *BMC Public Health*, *10*(1), 234. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-234>

Clemente-Postigo, M., Queipo-Ortuño, M. I., Fernandez-Garcia, D., Gomez-Huelgas, R., Tinahones, F. J., & Cardona, F. (2011). Adipose Tissue Gene Expression of Factors Related to Lipid Processing in Obesity. *PLoS ONE*, *6*(9), e24783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024783>

Corcos, T. (2012). Les complications cardiovasculaires de l'obésité. *Médecine & Longévité*, *4*(3-4), 99-110. <https://doi.org/10.1016/j.mlong.2012.10.001>

Cansell, C., Castel, J., Denis, R. G. P., Rouch, C., Delbes, A.-S., Martinez, S., Mestivier, D., Finan, B., Maldonado-Aviles, J. G., Rijnsburger, M., Tschöp, M. H., DiLeone, R. J., Eckel, R. H., la Fleur, S. E., Magnan, C., Hnasko, T. S., & Luquet, S. (2014). Dietary triglycerides act on mesolimbic structures to regulate the rewarding and motivational aspects of feeding. *Molecular Psychiatry*, *19*(10), 1095-1105. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.31>

D

Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D., & Milzani, A. (2006). Biomarkers of Oxidative Damage in Human Disease. *Clinical Chemistry*, *52*(4), 601-623. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.061408>

Davies, M. J. (2003). Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 305(3), 761-770. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00817-9](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00817-9)

De Marchi, E., Baldassari, F., Bononi, A., Wieckowski, M. R., & Pinton, P. (2013). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases and Obesity : Role of p66Shc and Protein Kinase C. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2013/564961>

De Smet, P. A. G. M. (2002). Herbal Remedies. *New England Journal of Medicine*, 347(25), 2046-2056. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020398>

Delaveau, P. (2000). Georges Dillemann (1903–1999). *Acta Botanica Gallica*, 147(2), 209-212. <https://doi.org/10.1080/12538078.2000.10515410>

Desmarchelier, C. (s. d.). *Effets de régimes hyperlipidique et cafeteria sur le développement de l'obésité et ses désordres associés chez la souris*. 76.

E

Ebbeling, C. B., Leidig, M. M., Feldman, H. A., Lovesky, M. M., & Ludwig, D. S. (2007). Effects of a Low-Glycemic Load vs Low-Fat Diet in Obese Young Adults : A Randomized Trial. *JAMA*, 297(19), 2092. <https://doi.org/10.1001/jama.297.19.2092>

Evans, K., Burdge, G. C., Wootton, S. A., Clark, M. L., & Frayn, K. N. (2002). Regulation of Dietary Fatty Acid Entrapment in Subcutaneous Adipose Tissue and Skeletal Muscle. *Diabetes*, 51(9), 2684-2690. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2684>

F

Faucher, P., & Poitou, C. (2016). Physiopathologie de l'obésité. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 83(1), 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2015.08.002>

Fabbrini, E., Sullivan, S., & Klein, S. (2010). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease : Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*, 51(2), 679-689. <https://doi.org/10.1002/hep.23280>

Fernández-Aranda, F., Casas, M., Claes, L., Bryan, D. C., Favaro, A., Granero, R., Gudiol, C., Jiménez-Murcia, S., Karwautz, A., Le Grange, D., Menchón, J. M., Tchanturia, K., &

Treasure, J. (2020). COVID -19 and implications for eating disorders. *European Eating Disorders Review*, 28(3), 239-245. <https://doi.org/10.1002/erv.2738>

Ficos. (2011, décembre 7). FICOS's Blog: La Ghréline et l'obésité. *FICOS's Blog*. <https://hficos.blogspot.com/2011/12/la-ghreline-et-lobesite.html>

Flanagan, E. W., Beyl, R. A., Fearnbach, S. N., Altazan, A. D., Martin, C. K., & Redman, L. M. (2021). The Impact of COVID-19 Stay-At-Home Orders on Health Behaviors in Adults. *Obesity*, 29(2), 438-445. <https://doi.org/10.1002/oby.23066>

Friedman, J. M. (2000). Obesity in the new millennium. *Nature*, 404(6778), 632-634. <https://doi.org/10.1038/35007504>

Fabbrini, E., Sullivan, S., & Klein, S. (2010). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease : Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*, 51(2), 679-689.

Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., & Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 114(12), 1752-1761. <https://doi.org/10.1172/JCI21625>

Feng D., Ohlsson L., Duan RD. (2010). Curcumin inhibits cholesterol uptake in Caco-2 cells by down-regulation of NPC1L1 expression. *Lipids Health Dis.* 9:40.

Feng, D., Zou, J., Su, D., Mai, H., Zhang, S., Li, P., & Zheng, X. (2019). Curcumin prevents high-fat diet-induced hepatic steatosis in ApoE^{-/-} mice by improving intestinal barrier function and reducing endotoxin and liver TLR4/NF-κB inflammation. *Nutrition & Metabolism*, 16(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0410-3>

G

Goetz, P. (2006). Revue critique des éléments de phytothérapie opposables à une surcharge pondérale. *Phytothérapie*, 4(S1), hs14-hs20. <https://doi.org/10.1007/s10298-006-0129-y>

Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2009). The LDL Receptor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(4), 431-438. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179564>

Grundy, S. M., Cleman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M., Savage, P. J., Smith, S. C., Spertus, J. A., & Costa, F. (2005).

Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112(17), 2735-2752. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>

Ginsberg, H. N., & MacCallum, P. R. (2009). The Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus Pandemic: Part I. Increased Cardiovascular Disease Risk and the Importance of Atherogenic Dyslipidemia in Persons With the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the CardioMetabolic Syndrome*, 4(2), 113-119. <https://doi.org/10.1111/j.1559-4572.2008.00044.x>

Gable, S., Chang, Y., & Krull, J. L. (2007). Television Watching and Frequency of Family Meals Are Predictive of Overweight Onset and Persistence in a National Sample of School-Aged Children. *Journal of the American Dietetic Association*, 107(1), 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.10.010>

H

Hokanson, J. E., Krauss, R. M., Albers, J. J., Austin, M. A., & Brunzell, J. D. (1995). LDL Physical and Chemical Properties in Familial Combined Hyperlipidemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 15(4), 452-459. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.15.4.452>

Higdon, J. V., & Frei, B. (2003). Obesity and Oxidative Stress: A Direct Link to CVD? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(3), 365-367. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000063608.43095.E2>

Heini, A. F., & Weinsier, R. L. (1997). Divergent trends in obesity and fat intake patterns: The American paradox. *The American Journal of Medicine*, 102(3), 259-264. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00456-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00456-1)

I

Isnard Bagnis, C., Deray, G., Baumelou, A., Le Quintrec, M., & Vanherweghem, J. L. (2004). Herbs and the kidney. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(1), 1-11. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.02.009>

Iron, A. (2000). Génétique épidémiologique et moléculaire de l'obésité humaine. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 7(1), 86-90. <https://doi.org/10.1051/ocl.2000.0086>

K

Keaney, J. F., Larson, M. G., Vasan, R. S., Wilson, P. W. F., Lipinska, I., Corey, D., Massaro, J. M., Sutherland, P., Vita, J. A., & Benjamin, E. J. (2003). Obesity and Systemic Oxidative Stress : Clinical Correlates of Oxidative Stress in The Framingham Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(3), 434-439. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000058402.34138.11>

Koo, S.-H. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease : Molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clinical and Molecular Hepatology*, 19(3), 210. <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.3.210>

Khan, M. A., & Moverley Smith, J. E. (2020). "Covibesity," a new pandemic. *Obesity Medicine*, 19, 100282. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100282>

Koutsari, C., & Jensen, M. D. (2006). Thematic review series : Patient-Oriented Research. Free fatty acid metabolism in human obesity. *Journal of Lipid Research*, 47(8), 1643-1650. <https://doi.org/10.1194/jlr.R600011-JLR200>

L

Lecerf, J.-M. (2017). Les acides gras saturés sont-ils vraiment mauvais ? *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 1, 4. <https://doi.org/10.4267/2042/62045>

Lao, C. D., Ruffin, M. T., Normolle, D., Heath, D. D., Murray, S. I., Bailey, J. M., Boggs, M. E., Crowell, J., Rock, C. L., & Brenner, D. E. (2006). Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-6-10>

Lee, D.-H., Jacobs, D. R., & Porta, M. (2006). Could low-level background exposure to persistent organic pollutants contribute to the social burden of type 2 diabetes? *Journal of Epidemiology & Community Health*, 60(12), 1006-1008. <https://doi.org/10.1136/jech.2006.053389>

Lounis, M. A., Rial, S., Ntambi, J. M., & Mounier, C. (2016). Role of Lipogenesis and Lipid Desaturases in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. In J. M. Ntambi (Éd.), *Hepatic De Novo Lipogenesis and Regulation of Metabolism* (p. 143-164). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-25065-6_7

Levine, J. A., & Kotz, C. M. (2005). NEAT - non-exercise activity thermogenesis—Egocentric & geocentric environmental factors vs. Biological regulation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 184(4), 309-318. <https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.2005.01467.x>

M

Maiti, K., Mukherjee, K., Gantait, A., Saha, B. P., & Mukherjee, P. K. (2007). Curcumin–phospholipid complex : Preparation, therapeutic evaluation and pharmacokinetic study in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 330(1-2), 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.09.025>

Musunuru, K. (2010). Atherogenic Dyslipidemia : Cardiovascular Risk and Dietary Intervention. *Lipids*, 45(10), 907-914. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3408-1>

Maysaa, A. H., Eman, H.H., Naser, J. K., Dhefaf, Z.A., Ali, H.A., Haider, K.Z. Ameliorative Effect of Curcuma longa L. Rhizomes against Biochemical Toxicity Induced by Dichlorvos in Female Albino Rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Science*.2016. Vol 9. 1098-1106.

Miquel, J., Bernd, A., Sempere, J. M., Díaz-Alperi, J., & Ramírez, A. (2002). The curcuma antioxidants : Pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 34(1), 37-46. [https://doi.org/10.1016/S0167-4943\(01\)00194-7](https://doi.org/10.1016/S0167-4943(01)00194-7)

Muthu, C., Ayyanar, M., Raja, N., & Ignacimuthu, S. (2006). [No title found]. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 2(1), 43. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-2-43>

Machado, M. V. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease : What the clinician needs to know. *World Journal of Gastroenterology*, 20(36), 12956. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12956>

Mansour, D., & McPherson, S. (2018). Management of decompensated cirrhosis. *Clinical Medicine*, 18(Suppl 2), s60-s65. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s60>

Matsuzawa, Y., Funahashi, T., & Nakamura, T. (1999). Molecular Mechanism of Metabolic Syndrome X : Contribution of Adipocytokines . Adipocyte-derived Bioactive Substances. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 892(1 THE METABOLIC), 146-154. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07793.x>

Mercier, J., & Dumortier, M. (2003). Anomalies musculaires dans l'obésité et le diabète de type 2 : Intérêt de l'activité physique. *Revue Française des Laboratoires*, 2003(350), 25-30. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(03\)80386-4](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(03)80386-4)

Musunuru, K. (2010). Atherogenic Dyslipidemia : Cardiovascular Risk and Dietary Intervention. *Lipids*, 45(10), 907-914. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3408-1>

Milic, S., & Ćitimac, D. (2012). Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Steatohepatitis : Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation and Treatment. *Digestive Diseases*, 30(2), 158-162. <https://doi.org/10.1159/000336669>

N

Neuschwander-Tetri, B. A. (2010). Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis : The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*, 52(2), 774-788. <https://doi.org/10.1002/hep.23719>

P

Pellizzon, M., Buisson, A., Ordiz, F., Ana, L. S., & Jen, K.-L. C. (2002). Effects of Dietary Fatty Acids and Exercise on Body-Weight Regulation and Metabolism in Rats. *Obesity Research*, 10(9), 947-955. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.129>

Packard, C. J. (2003). Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochemical Society Transactions*, 31(5), 1066-1069. <https://doi.org/10.1042/bst0311066>

Picchi, A., Gao, X., Belmadani, S., Potter, B. J., Focardi, M., Chilian, W. M., & Zhang, C. (2006). Tumor Necrosis Factor- α Induces Endothelial Dysfunction in the Prediabetic Metabolic Syndrome. *Circulation Research*, 99(1), 69-77. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000229685.37402.80>

Poehlman, E. T., & Horton, E. S. (2009). The Impact of Food Intake and Exercise on Energy Expenditure. *Nutrition Reviews*, 47(5), 129-137. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1989.tb02817.x>

Pan, X., & Hussain, M. M. (2012). Gut triglyceride production. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1821(5), 727-735. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2011.09.013>

Pérusse, L. (2004). Génétique de l'obésité. *EMC - Endocrinologie*, 1(1), 67-80. <https://doi.org/10.1016/j.emcend.2003.10.004>

Pouliot, M., Després, J., Nadeau, A., Tremblay, A., Moorjani, S., Lupien, P., Thériault, G., & Bouchard, C. (1990). Associations between regional body fat distribution, fasting plasma free fatty acid levels and glucose tolerance in premenopausal women. *International journal of obesity*, 14(4), 293—302.

Q

Quilliot, D., Roché, G., Mohebbi, H., Sirvaux, M.-A., Böhme, P., & Ziegler, O. (2010). Prise en charge de l'obésité de l'adulte. *La Presse Médicale*, 39(9), 930-944. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.05.017>

R

Ruzzin, J., Petersen, R., Meugnier, E., Madsen, L., Lock, E.-J., Lillefosse, H., Ma, T., Pesenti, S., Sonne, S. B., Marstrand, T. T., Malde, M. K., Du, Z.-Y., Chavey, C., Fajas, L., Lundebye, A.-K., Brand, C. L., Vidal, H., Kristiansen, K., & Frøyland, L. (2010). Persistent Organic Pollutant Exposure Leads to Insulin Resistance Syndrome. *Environmental Health Perspectives*, 118(4), 465-471. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901321>

Revathy, S., Elumalai, S., & Antony, M. B. (2011). Isolation, purification and identification of curcuminoids from turmeric (*Curcuma longa* L.) by column chromatography. *Journal of Experimental sciences*, 2(7).

Raal, F., Scott, R., Somaratne, R., Bridges, I., Li, G., Wasserman, S. M., & Stein, E. A. (2012). Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Effects of AMG 145, a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) Randomized Trial. *Circulation*, 126(20), 2408-2417. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144055>

S

Sengupta, M., Sharma, G. D., & Chakraborty, B. (2011). Hepatoprotective and immunomodulatory properties of aqueous extract of *Curcuma longa* in carbon tetrachloride intoxicated Swiss albino mice. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1(3), 193-199. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(11\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(11)60026-9)

Somparn, P., Phisalaphong, C., Nakornchai, S., Unchern, S., & Morales, N. P. (2007). Comparative Antioxidant Activities of Curcumin and Its Demethoxy and Hydrogenated Derivatives. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30(1), 74-78. <https://doi.org/10.1248/bpb.30.74>

Sajithlal, G. B., Chithra, P., & Chandrakasan, G. (1998). Effect of curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. *Biochemical Pharmacology*, 56(12), 1607-1614. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(98\)00237-8](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00237-8)

Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P. (1998). Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Medica*, 64(04), 353-356. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957450>

Singh, S., & Aggarwal, B. B. (1995). Activation of Transcription Factor NF- κ B Is Suppressed by Curcumin (Diferuloylmethane). *Journal of Biological Chemistry*, 270(42), 24995-25000. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.42.24995>

Sajithlal, G. B., Chithra, P., & Chandrakasan, G. (1998). Effect of curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. *Biochemical Pharmacology*, 56(12), 1607-1614. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(98\)00237-8](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00237-8)

Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P. (1998). Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Medica*, 64(04), 353-356. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957450>

Shai, I., Schwarzfuchs, D., Henkin, Y., Shahar, D. R., Witkow, S., Greenberg, I., Golan, R., Fraser, D., Bolotin, A., Vardi, H., Tangi-Rozental, O., Zuk-Ramot, R., Sarusi, B., Brickner, D., Schwartz, Z., Sheiner, E., Marko, R., Katorza, E., Thiery, J., ... Stampfer, M. J. (2008). Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *New England Journal of Medicine*, 359(3), 229-241. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708681>

Sjöström, L., Lindroos, A.-K., Peltonen, M., Torgerson, J., Bouchard, C., Carlsson, B., Dahlgren, S., Larsson, B., Narbro, K., Sjöström, C. D., Sullivan, M., & Wedel, H. (2004). Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *New England Journal of Medicine*, 351(26), 2683-2693. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035622>

Spiteller, G. (2007). The Important Role of Lipid Peroxidation Processes in Aging and Age Dependent Diseases. *Molecular Biotechnology*, 37(1), 5-12. <https://doi.org/10.1007/s12033-007-0057-6>

Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., Labreuche, J., Mathieu, D., Pattou, F., Jourdain, M., the LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group, Caizzo, R., Caplan, M., Cousin, N., Duburcq, T., Durand, A., El kalioubie, A., Favory, R., Garcia, B., ... Verkindt, H. (2020). High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*, 28(7), 1195-1199. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>

T

Tremellen, K. (2008). Oxidative stress and male infertility—A clinical perspective. *Human Reproduction Update*, 14(3), 243-258. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn004>

Tubiana, A., Morvan, R., Garcia, S., & Lecerf, J.-M. (2021). COVID-19 et obésité : La position du Groupe de Réflexion sur l'Obésité et le Surpoids (G.R.O.S.). *Médecine des Maladies Métaboliques*, 15(3), 294-298. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.02.017>

Tardif, N., Salles, J., Guillet, C., Gadéa, E., Boirie, Y., & Walrand, S. (2011). Obésité sarcopénique et altérations du métabolisme protéique musculaire. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 25(3), 138-151. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2011.07.004>

Théry, H., & Caron, P. (2019). Circulation, consommation mondiale des viandes et obésité : Coïncidences ou co-incidences ? *Confins. Revue franco-brésilienne de géographie / Revista franco-brasilera de geografia*, 40, Article 40. <https://doi.org/10.4000/confins.20153>

V

Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>

Vague, P., Vague, J., & Cloix, M. C. (1971). Relations entre le mode de repartition de la graisse et le diabete de la maturite chez les obesés. *Acta Diabetologica Latina*, 8(1), 711-721. <https://doi.org/10.1007/BF01550896>

Volkow, N. D., Wang, G.-J., Tomasi, D., & Baler, R. D. (2013). Obesity and addiction : Neurobiological overlaps: Overlaps between drug and food addiction. *Obesity Reviews*, 14(1), 2-18. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01031.x>

W

West, D. B., & York, B. (1998). Dietary fat, genetic predisposition, and obesity : Lessons from animal models. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 67(3), 505S-512S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.3.505S>

Willett, W. C. (2002). Dietary fat plays a major role in obesity : No. *Obesity Reviews*, 3(2), 59-68. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789X.2002.00060.x>

Wisloff, U. (2005). Cardiovascular Risk Factors Emerge After Artificial Selection for Low Aerobic Capacity. *Science*, 307(5708), 418-420. <https://doi.org/10.1126/science.1108177>

Walldius, G., Jungner, I., Holme, I., Aastveit, A. H., Kolar, W., & Steiner, E. (2001). High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study) : A prospective study. *The Lancet*, 358(9298), 2026-2033. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)07098-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07098-2)

Wardle, J. (1995). The assessment of obesity : Theoretical background and practical advice. *Behaviour Research and Therapy*, 33(1), 107-117. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(94\)E0033-F](https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)E0033-F)

X

Xu, L., Li, Z., & Guo, F. (2013). Curcumin improves expression of ghrelin through attenuating oxidative stress in gastric tissues of streptozotocin-induced diabetic

gastroparesis rats. *European Journal of Pharmacology*, 718(1-3), 219-225.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.030>

Z

Zern, T. L., & Fernandez, M. L. (2005). Cardioprotective Effects of Dietary Polyphenols. *The Journal of Nutrition*, 135(10), 2291-2294. <https://doi.org/10.1093/jn/135.10.2291>

Zigman, J. M., & Elmquist, J. K. (2003). Minireview : From Anorexia to Obesity—The Yin and Yang of Body Weight Control. *Endocrinology*, 144(9), 3749-3756.
<https://doi.org/10.1210/en.2003-0241>

Résumé

L'objectif de cette étude était d'évaluer le possible effet hypolipémiant, hépatoprotecteur et antioxydant des rhizomes de la plante médicinale *Curcuma longa.L* chez des rats rendus obèse par un régime hyper gras. 15 rats mâles Wistar pesant $242\pm 48,92$ ont été divisés en trois groupes : Un groupe témoin recevant un régime standard commercialisé, un deuxième groupe soumis au régime hyper gras, et un troisième groupe soumis au régime hyper gras enrichie en *curcuma longa.L* et poivre noir. Les rats sont nourris de ces différents régimes pendant 8 semaines. Les résultats obtenus dans la présente étude, montrent clairement que le régime hyper gras induit chez une obésité caractérisée par une hyperlipidémie, une stéatose hépatique et un stress oxydatif au niveau tissulaire (foie). Cependant, le traitement à base du curcuma et poivre noir a pu lutter contre les effets du régime hyper gras en induisant une diminution du gain de poids corporel et de la concentration plasmatique des triglycérides associée à une augmentation de la concentration de l'HDL-Cholestérol. L'évaluation du statut de stress oxydant montre aussi que l'utilisation de cette plante médicinale entraîne également une nette amélioration du statut antioxydant dans les tissus hépatiques traduite par une diminution des concentrations de l'MDA. En conclusion, la présente étude montre que le traitement par *curcuma longa.L* diminue le poids corporel et induit un effet hypolipémiant et hépatoprotecteur contre les complications de l'obésité. De plus ce trésor naturel a un effet bénéfique sur le stress oxydant et semble avoir un effet protecteur vis-à-vis du risque cardiovasculaire induit par l'obésité.

Mots clé : Obésité, régime hyper gras, dyslipidémies, rats wistar, curcuma longa.L.