

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Saad Dahleb -BLIDA- 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie physiologie cellulaire

Laboratoire de biotechnologies, environnement et santé

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de master en biologie

Option : biochimie

Thème

**Effet de la caroube sur les paramètres
biochimiques chez le rat Wistar soumis à un
régime hyper gras**

Présenté et soutenu par :

le 03/07/2018

FRIDI Chahinez *TAIF Amel*

Devant le jury :

Présidente : Mme BENCHABANE.S

MCB

Université Blida 1

Promotrice : Mme SOUR.S

MCB

Université Blida 1

Examinatrice: Mme TOBAL SEGHIR.S

MAA

Université Blida 1

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017/2018

Remerciement

Nous remercions tout d'abord ALLAH qui nous a permis d'en arriver jusque-là

*Nous voudrions témoigner notre reconnaissance à **Mme SOUR SOUAD** Maitre de conférences classe B à la faculté de S.N.V BLIDA 1 pour avoir encadré ce mémoire.*

*Nous exprimons ensuite notre estime et nos remerciements aux membres de notre jury A **Mme BENCHABANE S.**, Maitre de conférences classe B, à la faculté SNV à l'Université BLIDA 1, qui a fait l'honneur de présider ce travail de mémoire et de nous faire ainsi bénéficier de leurs compétences et de leurs connaissances. A **Mme TOUBAL S** Maitre assistant de classe A à l'Université BLIDA 1, de nous avoir fait L'honneur d'examiner ce travail.*

*Ce travail a été réalisé au niveau de l'animalerie de l'unité antibiotcale de SAIDAL qui est sous la responsabilité de **Mme BELKADI ASSMA**. Docteur vétérinaire nous tenons à la remercier également pour nous avoir dirigé et partager son expérience et ses connaissances scientifiques tout au long de la réalisation de ce modeste travail, Trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.*

*Nous souhaitons remercier aussi **Mr NOUAS SALIM** responsable de laboratoire de control de qualité physico-chimique et tous les membres du laboratoire de microbiologie au niveau de l'unité antibiotcale SAIDAL, aussi le chef de service de laboratoire médical Ain Tagourait **Mr ZIDANE** et **Mme DAHENANE HANIA** ingénieure de laboratoire biochimie de la station expérimentale de la faculté des sciences de la nature et de la vie université BLIDA1 pour leur aide incontournable, leurs encouragements et leurs précieux conseils. Qu'ils trouvent ici l'expression de toute notre estime et notre sincère gratitude.*

Au terme de cette recherche, nous sommes heureuses de pouvoir remercier tous ceux et celles qui nous ont accompagné et soutenu tout au long de ce travail ou qui ont croisé notre route et grâce à qui nous avons pu avancer.

Merci aux personnes qui nous ont suivi ou que nous avons rencontré dans ce voyage et qui ont contribué à faire de cette aventure une expérience humaine enrichissante ; et qui, au mieux de leur talent, ont contribué à faire de ce mémoire ce qu'il est



J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail

*A mes chers parents, **ALI** et **SAIDIA Houria** qui m'ont toujours encouragé et
Conseillé , tous les mots ne puissent exprimer mon amour et mon respect,
que Dieu le Tout Puissant vous procure, santé et longue vie*

*A mon frère unique **Alaa Eddine** pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré,
pour toute la spontanéité et ton encouragement.*

*A mes chères sœurs **Yasmine** et **Wissem**, vous étiez toujours là pour M'écouter,
me reconforter et m'encourager dans les moments difficiles.*

*A mon fiancé **SAMET Daoud** pour m'avoir soutenue, encouragé et supporté
durant cette année, je te remercie infiniment.*

*A mon encadreur **SOUR Souad**, Pour leur conseil, leur présence, et leur patience.*

Et enfin à toute ma famille et à tous mes amis

Chahinez



Je dédie ce travail à tous ce qui me sont chers

A ma chère mère Malika

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma
Considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour
mon instruction et mon Bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien, et l'amour que vous me porter
depuis ma naissance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.
Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés et le fruit
de vos innombrables sacrifices puisse dieu le très haut vous accorder santé,
bonheur et longue vie*

Je t'aime maman

A la mémoire de mon père

*Qui est décidé très tôt, et qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études
Puisse dieu le tout puissant l'avoir en sa sainte miséricorde.*

A mon frère Mohamed

Merci pour ton soutien moral et matériel

A mon cher ami « H »

Merci énormément pour ton soutien plus que précieux et pour tes conseils.

A toutes mes cousines

Surtout Fella, soulef et Nadjiba qui m'ont toujours encouragé

A tous mes amis et a toute ma famille

A ma promotrice

Pour leur aide, et leurs orientations.

Amel

Résumé :

L'objectif de notre étude est orienté vers l'évaluation des effets de la pulpe de caroube qui est une plante très utilisée en médecine traditionnelle aussi dans l'alimentation humaine et animale sur le contrôle de l'obésité. Dans ce but, des rates wistar sont nourries par un régime hypercalorique et hyperlipidique type cafétéria qui favorise l'installation de l'obésité, ensuite l'enrichissement de ce régime par la pulpe de caroube afin d'évaluer son effet sur la prise de poids, la glycémie, quelques paramètres lipidiques et de stress oxydatif, et sur la structure tissulaire du foie. Les résultats trouvés ont été comparés à ceux des rates nourries au régime standard supplémenté ou non en pulpe de caroube.

Nos résultats révèlent que le régime cafétéria provoque une augmentation du poids corporel associée à une élévation du poids relatif du foie ainsi que de nombreuses altérations du métabolisme glucidique, des lipides plasmatiques et des lipoprotéines. Rajoutant la perturbation de la balance oxydante/antioxydante et la déstructuration de tissu hépatique. Cependant, la consommation du régime enrichi en pulpe de caroube pendant deux mois, entraîne une réduction du poids corporel accompagnée d'une diminution du poids du foie, une diminution de la glycémie, des teneurs en triglycérides et en cholestérol au niveau du plasma et des lipoprotéines. L'enrichissement du régime en caroube peut également protéger contre la stéatose hépatique et améliore le statut oxydant/antioxydant. En effet, on note une réduction des teneurs plasmatiques en malondialdéhyde et une augmentation de pouvoir antioxydant total de plasma. En conclusion, les altérations du métabolisme et de la balance redox associées à l'obésité nutritionnelle peuvent être corrigées par la consommation régulière de la caroube.

Mots clés : Obésité, régime cafeteria, pulpe de caroube, paramètres lipidiques, stress oxydatif

Abstract :

The objective of our study is oriented towards the evaluation of the effects of carob pulp which is a plant very used in traditional medicine also in the human and animal food on the control of obesity. For this purpose, wistar rats are fed with a high caloric and hyperlipid diet type cafeteria that promotes the installation of obesity, then enrichment of this diet with carob pulp in order to evaluate its effect on weight gain, glycemia, some lipid parameters and oxidative stress, and on the tissue structure of the liver. The results found were compared with those of rats fed with standard diet supplemented or not with carob pulp.

Our results reveal that the cafeteria diet causes an increase in body weight associated with an increase in the relative weight of the liver as well as numerous alterations in carbohydrate metabolism, plasma lipids and lipoproteins. Adding the disruption of the oxidant / antioxidant balance and the destructuring of liver tissue. However, consumption of the carob pulp-enriched diet for two months results a reduction in body weight accompanied by a decrease in liver weight, a decrease in blood glucose, triglyceride and cholesterol levels in the plasma and lipoproteins. The enrichment of the carob diet can also protect against fatty liver and improves the oxidant / antioxidant status. Indeed, there is a reduction in malondialdehyde plasma levels and an increase in total plasma antioxidant potency. In conclusion, alterations in metabolism and redox balance associated with nutritional obesity can be corrected by regular consumption of carob.

Key words: obesity, cafeteria diet, carob pulp, lipid parameters, oxidative stress.

ملخص

الهدف من دراستنا موجه نحو تقييم تأثيرات لب الخروب الذي يعتبر نباتاً مستخدماً جداً في الطب التقليدي أيضاً في طعام الإنسان و الحيوان على السيطرة على السمنة. لهذا الغرض، تم إخضاع فئران ويستار لنظام غذائي غني بالسعرات الحرارية والدهون يعزز تثبيت السمنة يسمى كافتيريا، ثم إثراء هذا النظام الغذائي بواسطة لب الخروب من أجل تقييم تأثيره على زيادة الوزن، نسبة السكر في الدم ، وبعض المعلمات الدهنية، الإجهاد التأكسدي ، وعلى بنية الأنسجة الكبدية. وتمت مقارنة النتائج التي تم العثور عليها مع نتائج فئران أخضعت لنظام غذائي معياري مشبع او غير مشبع بالخروب. تكشف نتائجنا أن حمية الكافتيريا تسبب زيادة في وزن الجسم مرتبطة بزيادة في الوزن النسبي للكبد وكذلك العديد من التغييرات في ابيض الكربوهيدرات، دهون البلازما والبروتينات الدهنية. إضافة إلى خلل في التوازن التأكسدي / المضاد للأكسدة وتدمير أنسجة الكبد، غيران استهلاك النظام الغذائي المزود بلب الخروب لمدة شهرين ينتج عنه انخفاض في وزن الجسم مصحوباً بانخفاض في وزن الكبد، انخفاض في مستويات الجلوكوز في الدم ، وثلاثي الغليسريد ، الكولسترول في البلازما و البروتينات الدهنية. ان إثراء الحمية الغذائية بالخروب يمكنه أيضا الحماية ضد الكبد الدهني وتحسين حالة المؤكسدة / المضادة للأكسدة. في الواقع ، هناك انخفاض في مستويات الملوندي الدهيد وزيادة القدرة الكلية المضادة للأكسدة. في الختام، يمكن تصحيح تغيرات الايض وتوازن الأكسدة المرتبطة بالسمنة الغذائية عن طريق الاستهلاك المنتظم للخروب.

كلمات مفتاحية: السمنة، نظام الكافتيريا، لب الخروب، المعلمات الدهنية، الاجهاد التأكسدي

Liste des abréviations

AG : Acides Gras

AGL : Acides Gras Libres

AGMI : Acides Gras Mono-Insaturés

AGPI : Acides Gras Poly-Insaturés

AGS : Acides Gras Saturés

AVC : Accèdent Vasculaire Cérébrale

CT : Cholestérol Total

DT2 : Diabète de Type2

ER : Espèces Réactives

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

ERN : Espèces Réactives de l'azote

ET : Ecart Type

FAO : Food and Agricultur Organisation

H2O2 : Peroxyde d'Hydrogène.

HCIO : Acide Hypochloreux

HDL : High Density Lipoprotein (Lipoprotéine de Haute Densité)

Hf: High-Fat

HTA: Hyper Tension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

IR : Insulino-Résistance

LDL : Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de basse densité)

MCV : Maladies Cardiovasculaires

MDA: Malondialdéhyde

MRF : Masse Relative de Foie

NASH : Stéatohépatite Non Alcoolique

NO : Monoxyde d'Azote.

NO• : Monoxyde d'azote radicalaire

NOS : NO Synthétases

O2 : Oxygène Singulier

O2•- : Radical Superoxyde

OC : Rates nourries au régime cafétéria supplémenté en poudre de carroube

OH•: Radical Hydroxyle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ONAB : Office National d'Aliment de Bétail.

ONOO•: Radical Peroxynitrite

ORAC :Oxygen Radical Absorbance Capacity(pouvoir antioxydant total de plasma)

OS : Rates nourries au régime cafétéria

PBS : Tampon Phosphate Salin

RL : Radicaux Libres

RTH : Rapport Taille/Hanches

SNC : Système Nerveux Central

SOD : Superoxyde Dismutase

TA : Tissu Adipeux

TBA : Acide Thiobarbiturique.

TC : Rates nourries au régime témoin supplémenté en poudre de caroube

TCA : Acide Trichloroacétique.

TG: Triglycérides .

TS : Rates nourries au régime témoin

VLDL : Very Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de très basse densité)

Glossaire :

Coxarthrose : est l'arthrose de l'articulation de la hanche.

Caesalpinioideae : est un nom botanique au rang de sous famille, placé dans la grande famille Fabaceae ou Leguminosae . Son nom est formé du nom générique Caesalpinia . Il est également connu comme la sous-famille des fleurs de paon.

Dysovulation : retard, précocité ou absence de l'ovulation au cours du cycle menstruel, qui est à l'origine de troubles des règles et de stérilité.

Embolie pulmonaire : est l'obstruction d'une ou plusieurs artères irriguant le poumon.

Espèces radicalaires : sont des molécules possédant un électron célibataire.

Espèces non-radicalaires : sont des molécules ne possédant pas d'électron célibataire.

Fabaceae : ou Leguminosae est une famille nombreuse et économiquement importante de plantes à fleurs.

Fabaleae : Les Fabales sont un ordre de plantes à fleurs incluses dans le groupe de rosid des eudicots dans le système de classification Angiosperm Phylogeny Group II.

Gonarthrose : ou arthrose du genou, est une maladie qui touche les articulations du genou. Plus précisément, elle est provoquée par une usure prématurée du cartilage des articulations.

Hyalinose segmentaire et focale (HSF) : est une pathologie rénale. Il s'agit plus précisément d'une glomérulopathie, c'est-à-dire une atteinte des glomérules rénaux.

Hypertension artérielle(HTA) : est un trouble cardiovasculaire se manifestant par une tension artérielle élevée.

Hypertension intracrânienne : est l'augmentation anormalement importante de la pression à l'intérieur de l'encéphale, qui est la partie du système nerveux central, située à l'intérieur du crâne.

Hypertrophie ventriculaire gauche : est une anomalie du coeur, caractérisé par un élargissement des parois musculaires qui constituent le ventricule gauche.

Hypogonadisme : est un déficit du fonctionnement des testicules qui porte à la fois sur la production de gamètes, les spermatozoïdes et sur la sécrétion de testostérone.

Incontinence urinaire : Il s'agit de la perte accidentelle ou involontaire des urines, qui se produit le jour ou la nuit.

Inflammation de bas grade : Il s'agit d'une forme d'inflammation sans signes cliniques d'inflammation appelée également inflammation silencieuse .Elle est le reflet d'une situation inflammatoire chronique.

Insuffisance coronarienne : correspond à une diminution du flux sanguin irriguant le muscle cardiaque suite à un problème au niveau des artères coronaires.

La goutte : est une maladie due à un excès d'acide urique dans le sang. Elle se manifeste par des douleurs articulaires.

Lombalgies : est un terme désignant une douleur au niveau des lombes, parties basses du dos.

Lymphoedème : est un gonflement d'une partie plus ou moins importante du corps à la suite d'une accumulation de liquide lymphatique dans les tissus conjonctifs.

Masse maigre : elle représente la part du poids constitué par les muscles, les viscères, les os et l'eau.

Masse grasse : est la graisse située entre la peau et les muscles. Elle est aussi présente à l'intérieur des cellules.

Magnoliopsida : comprenant des plantes à graines qui produisent un embryon avec des cotylédons appariés et des feuilles à nervures nettes.

Mélasses : Résidu sirupeux de la cristallisation du sucre.

Myose des plis : est une inflammation de la peau au niveau des plis cutanés. Elle est d'origine infectieuse: champignon et/ou microbienne.

Néphropathie vasculaire : est une atteinte des vaisseaux du rein de façon générale.

Peroxydation lipidique : est une réaction en chaîne provoquée par les dérivés de l'oxygène qui conduit à la formation d'un peroxyde.

Pinitol : un dérivé blanc, cristallin, de l'inositol, C₇H₁₄O₆, obtenu à partir de la résine du pin à sucre.

Stéatohépatite non alcoolique : accumulation anormale de graisses dans le foie qui n'est pas due à un excès de consommation d'alcool.

Syndrome des ovaires poly kystique : ou syndrome de Stein-Leventhal, lorsque les ovaires augmentent de volume à cause de la présence de plusieurs petits kystes.

Syndrome restrictif : correspond à une réduction de la capacité pulmonaire, autrement dit à la réduction de la quantité d'air que renferment les poumons au terme d'une inspiration.

Tocophérol : Composé organique de forte activité biologique entrant dans la composition de la vitamine E.

Théobromine : Alcaloïde du cacao, présent également dans le thé, le café, la noix de cola.

Thrombose veineuse profonde : ou La thrombophlébite, est un trouble de la circulation provoqué par la formation d'un caillot sanguin dans une veine profonde d'un membre. Le plus généralement dans un mollet ou une cuisse, mais parfois aussi dans un bras

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	classification de l'obésité et risques associés	3
2	les deux types de l'obésité	4
3	Dépôts de tissus adipeux	6
4	Les différentes étapes de la différenciation adipocytaire	7
5	Déséquilibre de la balance des espèces pro oxydants et des systèmes de défense antioxydants	11
6	Origines des espèces réactives	13
7	les phases de peroxydation lipidique induites par le radical OH	14
8	Réseau des antioxydants	15
9	Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques	17
10	L'arbre du caroubier (<i>Ceratonia siliqua L.</i>)	18
11	les différentes parties de fruit de la caroube	19
12	carte géographique de la distribution de caroubier dans le bassin méditerranéen	19
13	Coupe transversale d'une graine de caroube	21
14	l'évolution pondérale des rates	33
15	la quantité d'alimentation ingérée	34
16	poids relatif du foie des rates à la fin de l'expérimentation	35
17	l'évolution de la glycémie au début et à la fin de l'expérimentation	36
18	teneur en Cholestérol total du sérum et des lipoprotéines sériques chez les rates au début et à la fin de l'expérimentation	38
19	teneurs en triglycéride totaux du sérum chez les rates au début et à la fin de l'expérimentation	39
20	teneurs plasmatiques et érythrocytaires en Malondialdéhyde chez les rates au début et à la fin de l'expérimentation	40
21	Teneurs plasmatiques en vitamine c chez les rates au début et à la fin de l'expérimentation	41
22	le pouvoir antioxydant total de plasma (ORAC) des rates au début et à la fin de l'expérimentation	42
23	vue microscopique de coupe du foie chez les rates témoins et expérimentaux (Gx40)	44

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I	Complications possibles de l'obésité	8
II	Les espèces réactives de l'Oxygène	12
III	La composition chimique de la caroube	21
IV	préparation des régimes	24

Liste des tableaux en annexes

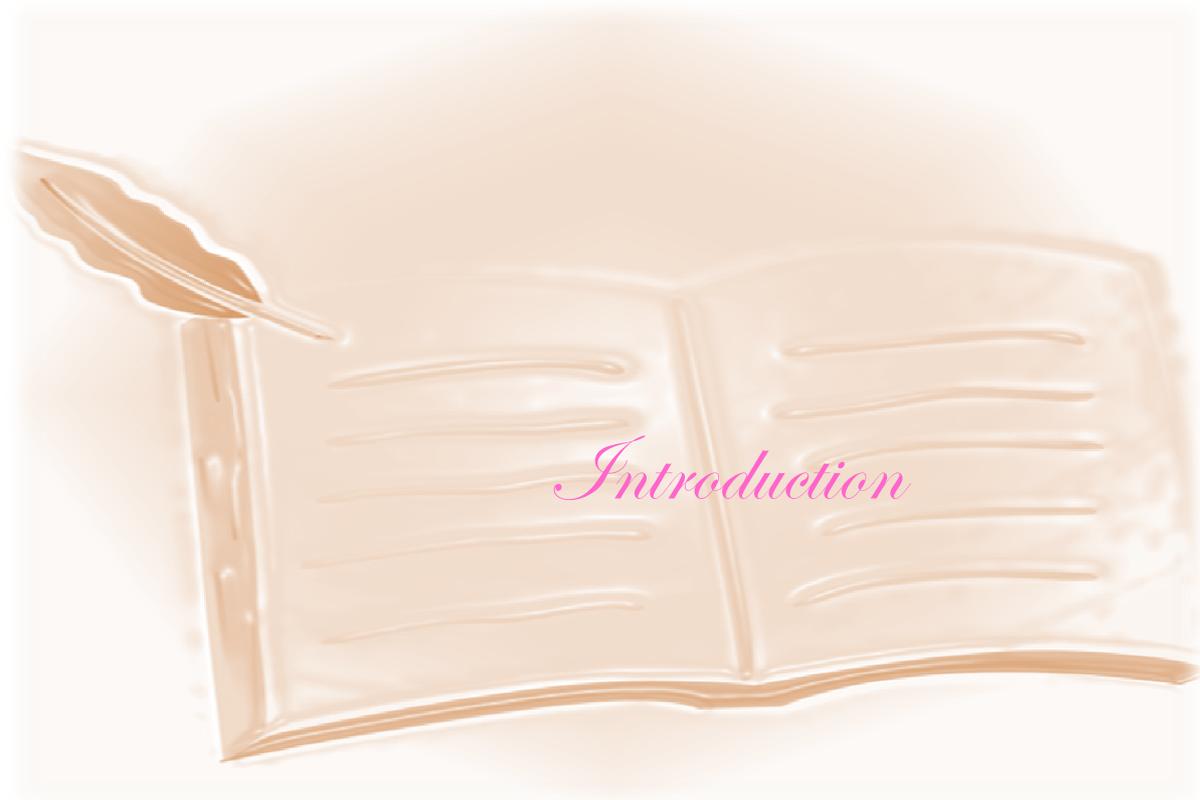
Tableau	Titre
1	composition des régimes consommés par les rates
2	la composition en lipides et protéines et glucides de régime cafeteria en g/100g
3	réactifs et solutions
4	les appareils
5	Verreries et autres
6	la gamme d'étalon

Sommaire

Remerciement	
Dédicace	
Résumé en français	
Résumé en anglais	
Résumé en arabe	
Liste des abréviations	
Glossaire	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des tableaux en annexes	
introduction générale.....	1
Première Partie: Synthèse bibliographique	
Chapitre I: L'obésité	
I.1. Définition.....	3
I.2. Indicateurs de mesure.....	3
I.3.Types de l'obésité	4
I.4.Prévalence de l'obésité.....	5
I.5.Facteurs de risque de l'obésité	5
I.6.Physiopathologie.....	6
I.7.Complications	8
I.7.1.Complications métaboliques.....	8
I.7.2.Autres complications.....	8
I.8.Obésité expérimentale.....	9
I.8.1. Modèles d'obésité génétique	10
I.8.2. Modèles d'obésité nutritionnelle	10
Chapitre II: Stress oxydant	
II.1.Définition du stress oxydant.....	11
II.2. Espèces réactives.....	11
II.2.1.Espèces réactives de l'oxygène.....	11
II.2.2 Espèces réactives de l'azote.....	12

II .3. Origines des espèces réactives de l'oxygène.....	13
II .4.Cibles biologiques des espèces réactives.....	13
II .4.1.Acide désoxyribonucléique.....	13
II .4.2.Lipides et lipoprotéines.....	14
II .4.3.Protéines	15
II .5.Défenses cellulaires contre le stress oxydant	15
II .5.1. Antioxydants non enzymatiques	16
II .5.2 Antioxydants enzymatiques	16
II .6. Relation entre le stress oxydatif et l'obésité.....	17
Chapitre III : le caroubier	
III .1. Présentation générale de caroubier	18
III.2.Répartition géographique	19
III.3.Composition chimique.....	20
III.3.1. Composition de la pulpe.....	20
III.3.2. Composition de la graine.....	20
III .4.Utilisation de la caroube.....	22
Deuxième partie : étude expérimentale	
Chapitre I : matériel et méthodes	
I.1.Matériel.....	23
I.1.1. Matériel biologique.....	23
I.1. 1.1. Matériel végétal.....	23
I.1. 1.2. Matériel animal.....	23
I.1.2.Matériel non biologique.....	25
I.2.méthodes.....	25
I.2.1.Méthodes de dosage des paramètres biochimiques.....	25
I.2.1.1. Détermination des teneurs en glucose.....	25
I.2.1.2.Dosage du cholestérol total	25
I.2.1.3. Dosage du HDL-cholestérol	26
I.2.1.4. Détermination de la teneur de LDL-cholestérol.....	27
I.2.1.5. Détermination de la teneur de VLDL-cholestérol.....	27
I.2.1.6.Dosage des triglycérides.....	27

I.2.2.Méthodes de dosage des paramètres de stress oxydatif.....	28
I.2.2.1. Dosage de Malondialdéhyde.....	28
I.2.2.2. Dosage de la vitamine c.....	29
I.2.2.3. Dosage du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC).....	29
I.3. Etude histologique	30
I.4. Analyse statistique	32
Chapitre II : résultats et interprétation	
II .1.Evolution pondérale.....	33
II .2.Consommation journalière de la nourriture chez les rates.....	34
II .3.Poids relatif du foie.....	35
II. 4.Concentration sérique des paramètres biochimiques chez les rates.....	36
II .4.1.Teneurs plasmatiques en glucose.....	36
II .4.2.Teneurs plasmatique en lipides.....	37
II .4.2.1. Teneurs en cholestérol total du sérum et des lipoprotéines sériques.....	37
II .4.2.2.Teneurs en triglycérides totaux du sérum.....	39
II. 5. Evaluation des paramètres de stress oxydant.....	40
II. 5.1. Paramètres de statut oxydant (Malondialdéhyde).....	40
II .5.2. Paramètres de statut antioxydant.....	40
II .5.2.1.Vitamine c	41
II .5.2.2 .Pouvoir antioxydant total de plasma.....	42
II .6. Effet des différents régimes sur la morphologie de foie.....	43
Chapitre III : discussion générale	
Conclusion générale.....	52
Références bibliographiques	
Annexes	



L'obésité est la plus fréquente des maladies de la nutrition, et constitue indubitablement un problème majeur de santé publique (WHO, 1998). Cette pathologie est devenue une menace mondiale pour la santé publique, du fait de l'augmentation de leur prévalence dans les pays développés, mais aussi dans les pays à faible ou moyen revenu (Chu et Phang, 2016).

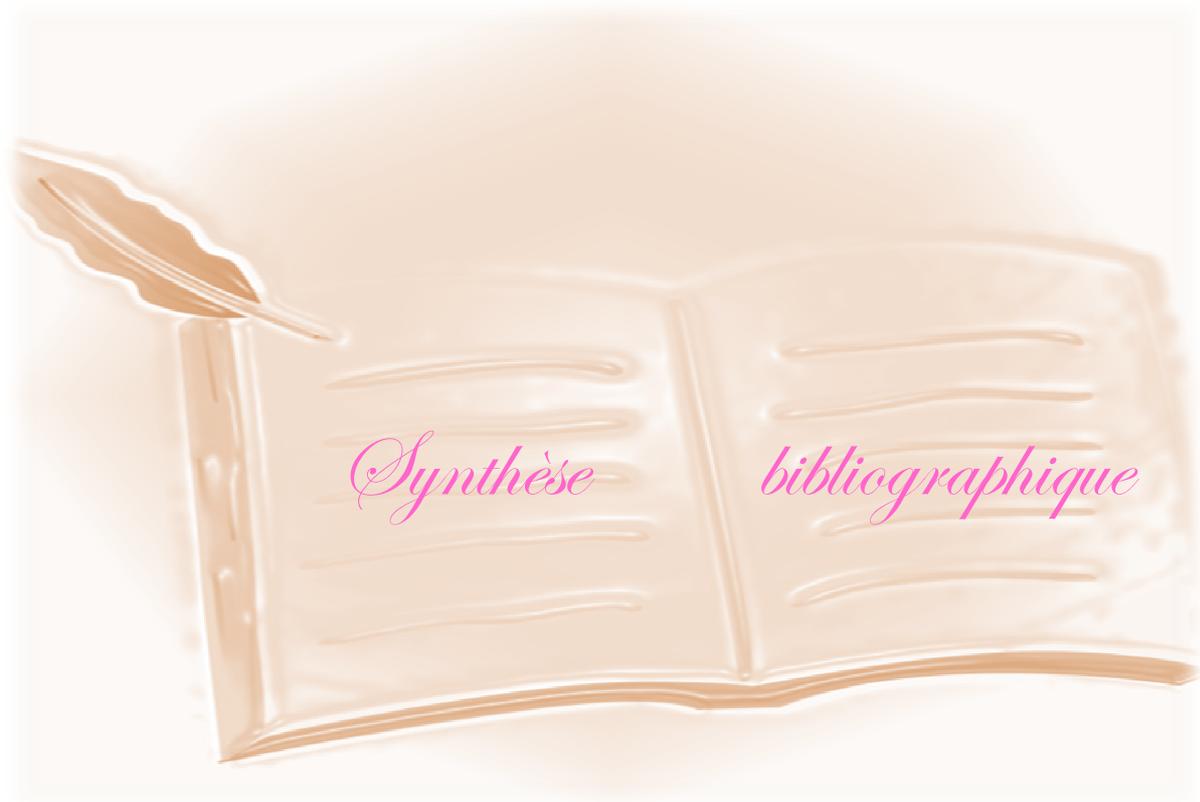
L'obésité est généralement le résultat d'un déséquilibre entre les calories consommées et les calories dépensées. La clé de voute de cette perturbation est l'occidentalisation de l'alimentation (Francis et al., 2009). Qui s'accompagne d'un apport lipidique important celui-ci est stocké sous forme de triglycérides dans les adipocytes (Michalik et al., 2000 ; Francis et al., 2009).

Les dérèglements liés à cette épidémie et son association au stress oxydant (qui lui seul un facteur de risque cardiovasculaire) lui conféré d'être la plus importante source de maladie chronique dans le monde, (l'hypertension artérielle, diabète, dyslipidémies, l'insuffisance coronaire, les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, l'inflammation ...etc.) (Lamas et al., 2004).

Face aux effets secondaires de la chirurgie et aux effets indésirables des drogues de synthèse pour la perte de poids, les recherches actuelles dans le traitement de l'obésité se préoccupent de l'utilisation des produits naturels (Nyahnjike et al., 2005) Beaucoup d'entre eux contiennent des vitamines, des minéraux, des fibres, des poly phénols, des stérols et alcaloïdes qui peuvent augmenter les dépenses énergétiques, diminuer l'apport des calories et agissent comme régulateur de métabolisme des graisses dans le corps. (James, 2017). Parmi ces produits (*Ceratonia siliqua*) communément appelé caroubier dont leur utilisation est très fréquente dans nos traditions locales culinaires et médicinales.

Le caroubier est un arbre très performant car toutes ses parties sont saluaires et ont de la valeur, il est connu non seulement pour ses intérêts socio-économiques et écologiques dont la pulpe des fruits et la gomme tirée des graines sont largement utilisées dans l'industrie agroalimentaire ; mais aussi bien pour ses intérêts pharmacologiques, notamment comme anti-diarrhéique, sa richesse en fibres lui confère des vertus anti hyperglycémiantes ; et hypocholestérolémiantes, les composés phénoliques qu'elles contiennent sont à l'origine de ses remarquables propriétés antioxydantes (Hariri et al., 2009).

C'est dans ce contexte que s'insère notre étude dont l'objectif est d'étudier l'effet de l'introduction de la poudre de pulpe de la caroube dans un régime alimentaire hyper gras et hypercalorique nommé cafétéria sur des rates Wistar traitées pendant huit semaines afin d'évaluer d'une part son effet sur les paramètres biochimiques notamment le cholestérol total, triglycérides, cholestérol- HDL, cholestérol-LDL et la glycémie et sur quelques paramètres de stress oxydatif et d'autre part son effet correcteur du tissu hépatique endommagé par l'obésité.



Synthèse

bibliographique

I.1. Définition

Le terme obésité est dérivé du latin « obesus » qui veut dire engraisser (Adams, 2003). En 1997, l'obésité a été reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une maladie en tant que telle. Elle se définit comme une accumulation excessive de masse grasse corporelle quelle qu'en soit sa localisation ayant des conséquences néfastes sur la santé (Reggio, 2016).

I.2. Indicateurs de mesure

Le poids n'est pas suffisant pour déterminer si une personne est en surpoids ou obèse, différents outils de mesure sont utilisés afin de fournir des renseignements complémentaires sur l'excès de la masse grasse accumulée dans un corps humain par le biais de la taille, le tour de taille et le tour de hanches (Leal, 2011 ; Caër, 2016). L'outil le plus couramment utilisé est l'indice de masse corporelle (IMC) qui est calculé à partir du poids et de la taille d'un individu (Caër, 2016), cet indice est considéré comme la référence internationale pour le diagnostic positif de l'obésité dès lors que le résultat atteint ou dépasse 30 Kg/m² (Wémeau et al., 2014) (figure 1)

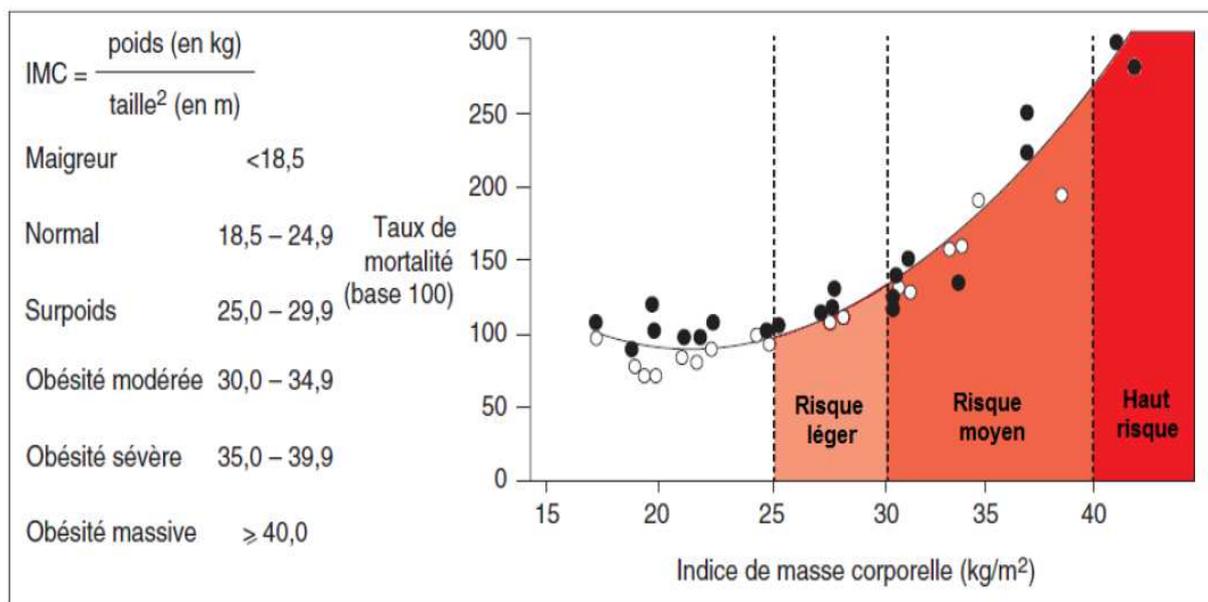


Figure1 : classification de l'obésité et risques associés (Wémeau et al., 2014)

Cependant l'IMC n'est qu'un indice et ne permet pas d'évaluer précisément la composition (masse maigre/masse grasse) et la répartition de la masse grasse chez un individu. En complément de l'IMC, le rapport taille (cm) sur hanche (cm) (**RTH**) donne une approximation de la répartition de la surcharge pondérale chez un individu (**Reggio, 2016**). Pour ne pas être considéré en surpoids ou obésité, le RTH doit être inférieur à 0.90 chez l'homme et à 0.85 chez la femme (**Nishida et al., 2016**).

I .3. Types de l'obésité

Selon la répartition du tissu adipeux on distingue deux types d'obésité (**figure2**)

- ❖ **L'obésité androïde** : caractérisée par une accumulation de graisse au niveau de l'abdomen, elle touche surtout les hommes.
- ❖ **L'obésité gynoïde** : caractérisée par une accumulation de graisse au niveau de la région glutéo-fémorale qui comprend les hanches, les cuisses et les fesses, elle affecte plus particulièrement les femmes.

Ces distinctions ne sont pas sans importance d'un point de vue médical car l'obésité androïde est associée à un risque plus important de maladies métaboliques (diabète), cardiovasculaires (athérosclérose) ou hépatique alors que l'obésité gynoïde est associée à des complications mécaniques : ostéo-articulaires, respiratoires, et de certaines formes aussi d'insuffisance cardiaque lié à l'excès pondéral sans lien avec la maladie athéromateuse (**Karamoko, 2006 ; Youssef, 2008**).

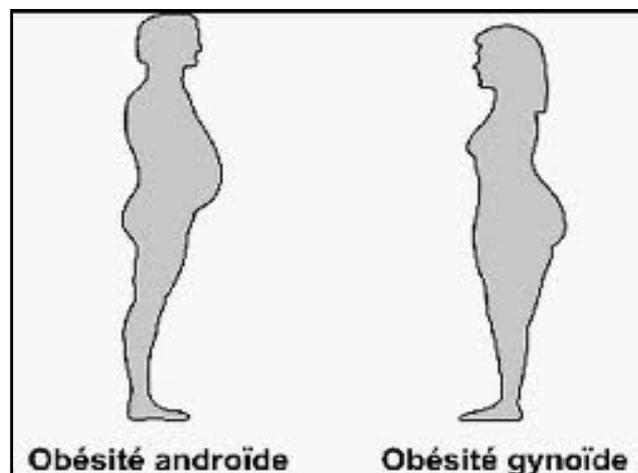


Figure2 : les deux types de l'obésité (**Gallissot-pierrot, 2013**)

I.4. Prévalence de l'obésité

A l'échelle mondiale, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids en 2016. Sur ce total, plus de 650 millions étaient obèses. Le nombre de personnes en surpoids devrait atteindre 3,3 milliards d'ici 2030 selon l'OMS avec un taux d'obésité avoisinant les 20 %. De plus, la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 19 ans a augmenté de façon spectaculaire, passant d'à peine 4% en 1975 à un peu plus de 18% en 2016. L'augmentation a été la même chez les garçons que chez les filles: en 2016, 18% des filles et 19% des garçons étaient en surpoids. **(OMS, 2017)**

En Algérie, l'obésité prend des allures d'épidémie tant le nombre de personnes qui sont touchées augmente considérablement. Les résultats récentes d'une étude prospective randomisée a rapporté que 24,9% des adultes algériens (âgés entre 18 et 64 ans) sont obèses et que l'obésité touche 12,7% des hommes et 66,4% des femmes. **(Fafa et al., 2016)**

I.5. Facteurs de risques de l'obésité

Le niveau de consommation d'un individu d'une part, et sa dépense énergétique d'autre part, sont les deux grands facteurs traditionnellement reconnus dont les niveaux relatifs peuvent conduire au développement de l'obésité. Lorsque l'organisme reçoit plus qu'il ne dépense, il stocke une partie de l'apport sous forme de graisses dans le tissu adipeux. Cependant, la prise en compte de ces deux grands facteurs n'explique pas l'explosion de l'obésité contemporaine. L'épidémie d'obésité implique des perturbations des mécanismes neuronaux et humoraux qui contrôlent la satiété et l'appétit. **(Djohan, 2017)**. Ces perturbations sont influencées en grande partie par les mauvaises habitudes alimentaires de l'individu, s'est récemment surajoutée la sédentarité des populations qui provoque la réduction de l'activité physique. Néanmoins, nous ne sommes pas tous égaux face à l'obésité et il est maintenant établi que la surcharge pondérale est influencée par l'hérédité. **(Reggio, 2016)**. De plus, plusieurs autres facteurs tels que le stress, les états dépressifs et de mal être emmènent l'individu à se réfugier dans la nourriture, celle-ci servant ainsi d'outil de réconfort, La prise de certains médicaments (les antipsychotiques, les glucocorticoïdes antidépresseurs, antiépileptiques ou encore antidiabétiques), la réduction de sommeil, l'arrêt de tabac, l'âge, sexe sont aussi des facteurs déterminants de l'obésité. **(Ceppo, 2014 ; Amar et al., 2016)**

I.6. Physiopathologie

L'obésité peut être considérée comme la maladie évolutive d'un organe : le tissu adipeux (TA) qui est un tissu conjonctif lâche dont le rôle principal est de stocker de l'énergie sous forme de lipides, qui constituent environ 90 % du tissu, ce qui en fait la plus importante réserve énergétique de l'organisme, il représente 20 à 25 % de la masse corporelle chez la femme et 15 à 20 % chez l'homme. (Caër, 2016).

On distingue deux formes de tissu adipeux chez les mammifères : tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun (figure 3).

- ❖ **Le tissu adipeux brun** : dont la principale fonction est d'assurer le maintien de la température corporelle : il est donc capable de thermogénèse. (Caër, 2016)
- ❖ **Le tissu adipeux blanc** : est reparti en différents endroits de l'organisme. On distingue principalement le tissu adipeux sous-cutané et le tissu adipeux viscéral. Il y a aussi d'autres dépôts à travers le corps, généralement associés à des organes tels que le cœur, les reins, les poumons, les seins, et la moelle osseuse. (Caër, 2016)

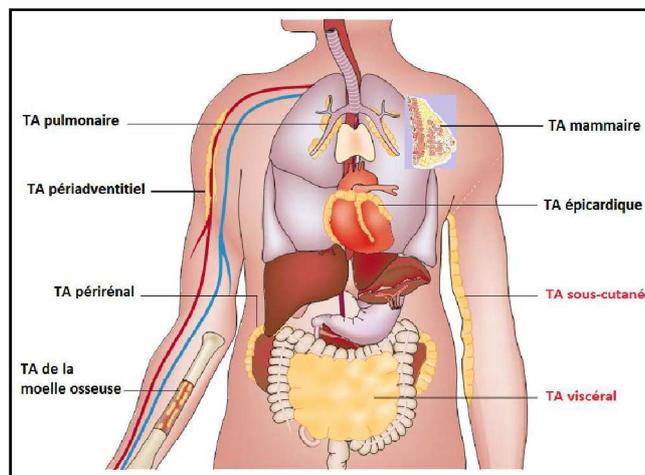


Figure3 : Dépôts de tissus adipeux (Ouchi, 2011)

Le tissu adipeux blanc joue un rôle majeur au cours de l'obésité qui évolue en plusieurs stades correspondant à des mécanismes physiopathologiques différents.

Le stade initial c'est la prise de poids ou la constitution de l'obésité, au cours duquel les adipocytes s'hypertrophient (augmentent de volume) 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, le pré adipocytes, qui se différencient en adipocyte mature capable de se charger de triglycérides, ce que l'on appelle l'adipogénèse (**figure 4**). 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) (**Faucher et Poitou, 2016**)

Après une phase d'aggravation de la maladie aboutit au stade d'obésité constituée caractérisée par l'apparition de comorbidités à la fois métaboliques (diabète de type 2, hypertension, dyslipidémie, NASH) et mécaniques (apnées du sommeil, atteintes rhumatologiques, insuffisance veineuse, lymphoedème). Cette phase est aussi marquée par des fluctuations pondérales en lien avec des tentatives répétées de perte de poids très souvent suivies de rebonds pondéraux. A ce stade il y a une chronicisation du processus d'inflammation adipeuse et s'installe une résistance à l'amaigrissement (obésité dite « réfractaire »). (**Faucher et Poitou, 2016**)

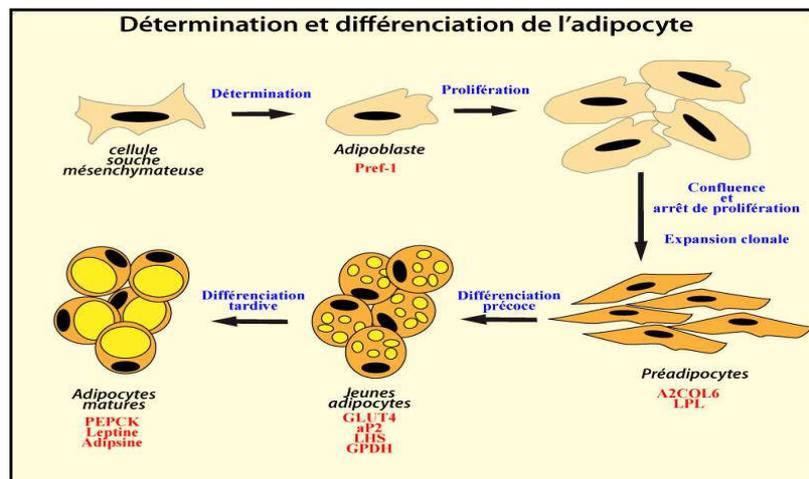


Figure 4 : Les différentes étapes de la différenciation adipocytaire (**Elyoubi, 2017**)

I.7. Complications

I.7.1. Complication métaboliques

Le diabète de type 2, via l'insulino-résistance, est une complication fréquente de l'obésité, le mécanisme initial serait une faible capacité de stockage des graisses dans le compartiment sous-cutané abdominal, entraînant une accumulation des graisses au niveau intra-abdominal, hépatique et musculaire. Ceci s'accompagne d'une augmentation des acides gras libres circulants dans le sang qui vont agir par inhibition directe du transport musculaire du glucose, une diminution de la synthèse de glycogène dans le muscle ainsi qu'une désensibilisation des récepteurs membranaires à l'insuline dans le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux ce qui favorise une augmentation de production du glucose par le foie conduisant à une hyperglycémie. Une production accrue d'insuline ayant pour but de palier à l'hyperglycémie est alors lancée, cette progression continue mène à un défaut de fonctionnement des cellules β pancréatiques et à leur éventuelle apoptose.

(**Karamoko, 2006 ; Allam-Ndoul, 2017**)

Les complications de l'insulino-résistance ne se limitent pas seulement au diabète de type 2 mais provoquent aussi des dyslipidémies en conduisant à l'augmentation de la production des acides gras libres au niveau hépatique qui stimulent la synthèse de triglycérides sous la forme de VLDL, ainsi que la diminution des HDL cholestérol.

(**Bruckert, 2011**)

I.7.2. Autres complications

Les complications de l'obésité sont nombreuses et ne se limitent pas au diabète type 2 et de dyslipidémie, les principales sont rapportées dans le tableau I

Tableau I : Complications possibles de l'obésité (Carette et Czernichow, 2013)

Cardiovasculaires	HTA Insuffisance coronarienne Hypertrophie ventriculaire gauche Insuffisance cardiaque AVC Thromboses veineuses profondes et embolie pulmonaire
Respiratoires	Dyspnée, syndrome restrictif Syndrome d'apnées du sommeil Syndrome obésité- hypoventilation

	Asthme
Mécaniques	Gonarthrose, coxarthrose, lombalgies
Digestives	Stéatose hépatique, stéatohépatite non alcoolique (NASH) Reflux gastro-oesophagien Lithiase biliaire
Cancers	Œsophage, côlon-rectum, pancréas, rein, sein après la ménopause, endomètre
Métaboliques	syndrome métabolique Hyperuricémie, goutte, Inflammation de bas grade
Cutanées	Hypersudation Mycose des plis Lymphoedème
Rénales	Protéinurie, hyalinose segmentaire et focale
Gynécologiques, reproductives	Dysovulation, syndrome des ovaires polykystiques Infertilité Hypogonadisme chez l'homme Complications obstétricales Incontinence urinaire chez la femme
Autres	Hypertension intracrânienne Risque anesthésique et opératoire
Psychosociales	Dépression Discrimination, isolement social et difficultés d'insertion Professionnelle.

1.8. Obésité expérimentale

L'étude des pathologies nécessite souvent la mise en place de modèles animaux développant des symptômes se rapprochant le plus possible de ceux retrouvés chez l'homme, en effet, les rongeurs de laboratoire représentent la majorité des animaux utilisés pour la recherche en raison de présence d'un grand nombre de gènes d'intérêt similaires à ceux retrouvés chez l'homme, leur taux de reproduction rapide et élevé, de conditions d'élevage bien établies et d'une grande disponibilité d'outils moléculaires pour la cartographie et les modifications du génome (**Guerre-millo, 2012 ; Henri, 2011**).

L'obésité peut être induite chez l'animal par des changements alimentaires ou génétiques (**Vondiemen et al., 2006**).

I.8.1. Modèles d'obésité génétique

L'influence du patrimoine génétique sur l'obésité humaine est largement reconnue. De nombreux modèles génétiques de rongeurs obèses sont utilisés en laboratoire. La majorité de ces modèles présente des mutations apparues spontanément et sont utilisés depuis des dizaines d'années. Leur caractérisation, plus récente, a été possible grâce aux progrès de la technique du clonage positionnel. (**Henri, 2011**). Les principaux sont :

- Les souris ob/ob, qui sont des souris homozygotes déficientes pour le gène de la leptine.
- les souris db/db, qui présentent une mutation des récepteurs à la leptine (obèses et également diabétiques).
- les rats Zucker obèses (fa/fa), qui sont homozygotes récessifs pour le gène des récepteurs à la leptine. (**Guerre-Millo, 2012**)

I.8.2. Modèles d'obésité nutritionnelle

L'induction de l'obésité par intervention nutritionnelle permet de se rapprocher des pathologies humaines. La plupart des régimes utilisés sont hypercaloriques et enrichis en lipides, en glucides ou en lipides et glucides. Ils varient donc par la nature des nutriments apportés, mais également par le pourcentage de calories apportées. Parmi ces régimes on a :

a) Le régime cafétéria

Le régime cafétéria est composé d'aliments consommés quotidiennement par l'homme (aliments de supermarché). Il permet de reproduire l'alimentation occidentale: il est hypercalorique avec une haute teneur en sel et un faible apport en fibres. Ce régime induit une hyperphagie, une augmentation de l'énergie absorbée et de prise de poids et conduit à une hyper-insulinémie et une hyperglycémie avec une diminution de la tolérance au glucose. (**Brandt, 2010**)

b) Le régime hyper gras

Aujourd'hui, un grand nombre de protocoles basés sur la modification du régime alimentaire dans le but d'étudier l'obésité utilisent des régimes enrichis en graisses, également appelés régimes High-Fat (Hf). Classiquement ces régimes contiennent un pourcentage de calories apportées par les lipides compris entre 35% et 60%. Les lipides utilisés sont à l'origine de (huile d'olive, huile de poisson ou huile de coco) et conduisent à l'augmentation de la masse corporelle avec une hyper insulinémie (**Henri, 2011**).

II .1. Définition de stress oxydant

Les radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable. Cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense .Dans les circonstances normales, on dit que la balance antioxydants /pro oxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé «stress oxydant » (Favier, 2003) (figure 5).



Figure 5:Déséquilibre de la balance des espèces pro oxydants et des systèmes de défense antioxydants (Belaïch et Boujraf, 2016)

II .2. Espèces réactives

Les espèces réactives se divisent en deux familles: les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (ERN) (Sosa et al., 2013).

II .2.1. Espèces réactives de l'oxygène

En effet, lors du métabolisme normal, la réduction tétravalente de l'oxygène en eau se fait en plusieurs étapes successives qui donnent naissance à des intermédiaires potentiellement réduits, appelés espèces réactives de l'oxygène (ERO) (tableau II). Parmi ces espèces, certaines appelées radicaux à électron libre ou « radicaux libres »qui se caractérisent par un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe ce qui leur confère une certaine instabilité ,en arrachant donc des électrons à d'autres molécules. Les plus connus de ces radicaux libres de l'oxygène sont l'anion Superoxyde (O_2^\bullet) et le radical hydroxyle (OH^\bullet) (Migdal et Serres, 2011)

Bien que les espèces radicalaires soient généralement tenues pour responsables d'effets délétères dans la cellule, certaines molécules non-radicalaires présentent également une activité oxydante significative, parmi lesquelles le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), et l'acide hypochloreux (HClO). (**Habbout, 2012**)

Tableau II: Les espèces réactives de l'oxygène (d'après Migdal et Serres, 2011).

Les espèces réactives à l'oxygène		Les réactions
O₂•	Anion superoxyde	1- O ₂ + e ⁻ → O ₂ •
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène	2- O ₂ • ⁻ + e ⁻ + 2H ⁺ → H ₂ O ₂ + O ₂
•OH	Radical hydroxyle	3- H ₂ O ₂ + Fe ²⁺ → •OH + OH ⁻ + Fe ³⁺ 4- H ₂ O ₂ + O ₂ • ⁻ → OH• + OH ⁻ + O ₂
HOCl	l'acide hypochloreux	5- H ₂ O ₂ + Cl ⁻ → •OH + HOCl

La réaction (3) correspond à la réaction de **Fenton**, et la réaction (4) à la réaction **d'Haber Weiss**

II .2.2. Espèces réactives de l'azote

Le monoxyde d'azote radicalaire ou NO• est un composé important; il est notamment synthétisé par les cellules endothéliales via l'action de NO synthétases (NOS) sur la L arginine, toutefois le NO• peut être converti en ion nitrosium (NO⁺), en anion nitroxyl (NO⁻) ou en peroxydinitrite (ONOO⁻) (**Hare, 2004**).

II .3. Origine des espèces réactives

Les ER peuvent avoir diverses origines, tel que des facteurs environnementaux comme: l'exposition prolongée au soleil, la lumière UV, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool et de médicaments, le contact avec des agents cancérigènes, la pollution, ou même des facteurs endogènes comme la chaîne de transport des électrons dans les mitochondries, les phénomènes inflammatoires chroniques ou aigus et la mauvaise alimentation (**Thanan et al., 2014**)(figure6).

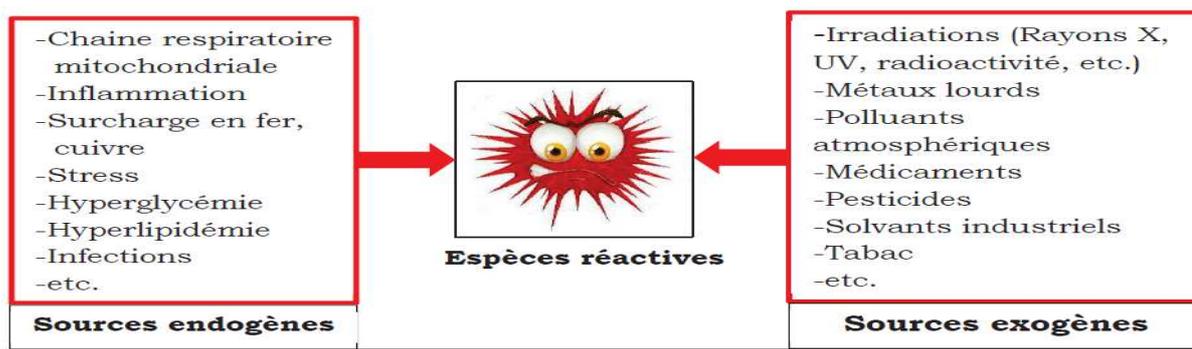


Figure 6 : Origines des espèces réactives (**Djohan, 2017**)

II .4. Cibles biologiques des espèces réactives

Si à faible quantité les ER jouent un rôle physiologique à divers niveaux du fonctionnement de l'organisme, les ERO jouent un rôle de messagers secondaires capables notamment de réguler le phénomène de l'apoptose ou d'activer des facteurs de transcription et les ERN jouent un rôle dans le maintien du tonus vasculaire, la neurotransmission, et le fonctionnement rénal,...) (**Hare, 2004**). Mais, s'ils sont formés en grande quantité elles deviennent pathologiques. Du fait de leur nature instable, elles sont très réactives vis-à-vis de substrats biologiques tels que les protéines, les acides nucléiques, les lipides et lipoprotéines, et sont capables d'induire des modifications oxydatives délétères potentiellement impliquées dans l'apparition de pathologies (**Djohan, 2017**)

II .4.1. Acide désoxyribonucléique ou ADN

Les acides nucléiques sont particulièrement sensibles à l'action des radicaux libres. L'attaque de l'ADN va entraîner la modification des bases puriques et pyrimidiques où des cassures au niveau de la double hélice et des mutations ponctuelles, qui peuvent avoir de graves conséquences sur la synthèse des protéines et sur la transmission de l'intégrité du Patrimoine génétique. (**Thanan et al., 2014**)

II .4.2. Lipides et lipoprotéines

Les radicaux libres peuvent attaquer les lipides et notamment les acides gras mono- et polyinsaturés (AGPI) car la présence d'un groupement méthylène entre deux doubles liaisons les rend particulièrement sensibles à l'oxydation.

Ce phénomène appelé peroxydation lipidique qui est une réaction qui se déroule en trois étapes : initialisation , propagation et réaction de terminaison au cours de laquelle un radical hydroxyle arrache un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des AGPI pour former un radical diène conjugué qui sera oxydé en radical peroxyde (ROO•), c'est la phase d'initiation . Le radical peroxyde formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué propageant ainsi la réaction. Et Parmi les produits finaux formés au cours de ce processus d'oxydation lipidique :

l'isoprostane, le Malondialdéhyde(MDA) et le 4-hydroxynonanal (4- HNE). (**figure7**)
(Djohan, 2017)

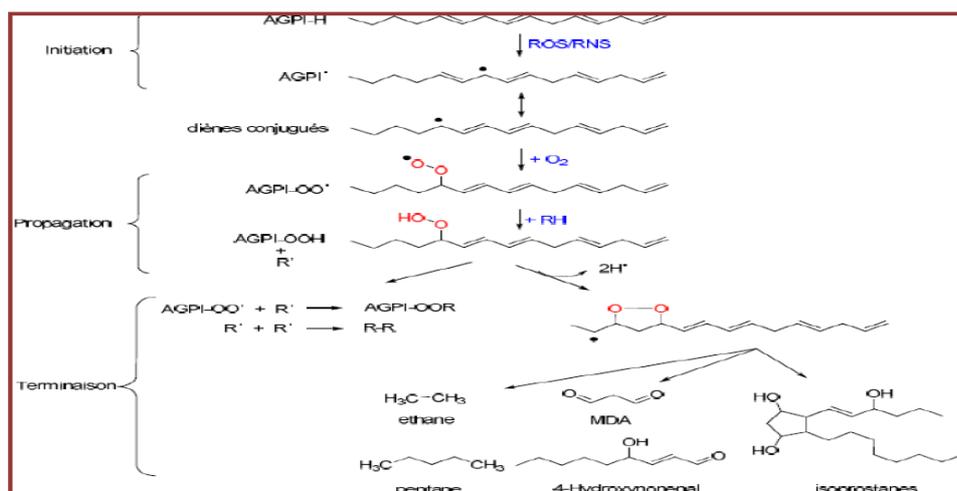


Figure 7 : les phases de peroxydation lipidique induites par le radical OH (Toussaint et al., 2003)

L'attaque radicalaire des lipoprotéines circulantes aboutit à la formation de LDL oxydées, qui seront captées par des récepteurs spécifiques des macrophages, ces derniers se transforment petit à petit en cellules spumeuses formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome. En outre, ces LDL oxydées sont immunogènes et les immuns complexes formés peuvent activer la voie classique du complément et générer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (Haleng et al., 2007).

II.4.3. Protéines

L'oxydation des protéines implique des acides aminés spécifiques. Ce sont des acides aminés qui possèdent des susceptibilités différentes vis-à-vis des ER, Les plus réactifs sont l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine. (Haleng *et al.*, 2007). Leur oxydation affecte la fonction des protéines qui peuvent se fragmenter ou former des agglomérats les rendant susceptibles à la protéolyse, et résulte en la formation de protéines carbonylées dont l'accumulation peut être dosée comme témoin de l'oxydation (Fisher-Wellman *et al.*, 2009).

II.5. Défenses cellulaires contre le stress oxydant

Compte tenu de la toxicité des EOR l'organisme dispose de systèmes de défense, regroupés sous le terme d'antioxydants. Un antioxydant correspond à une substance qui peut, à faible concentration comparée aux substrats oxydables, supprimer ou empêcher l'oxydation de ceux-ci. (Halliwell et Gutteridge, 1990). Comme le montre la figure 12, l'organisme dispose d'un vaste réseau d'antioxydants et ceux-ci peuvent être non enzymatiques ou enzymatiques (You *et al.*, 2003), synthétisés par l'organisme ou le plus souvent apportés par notre alimentation. (Defraigne et Pincemail, 2008) (figure8).

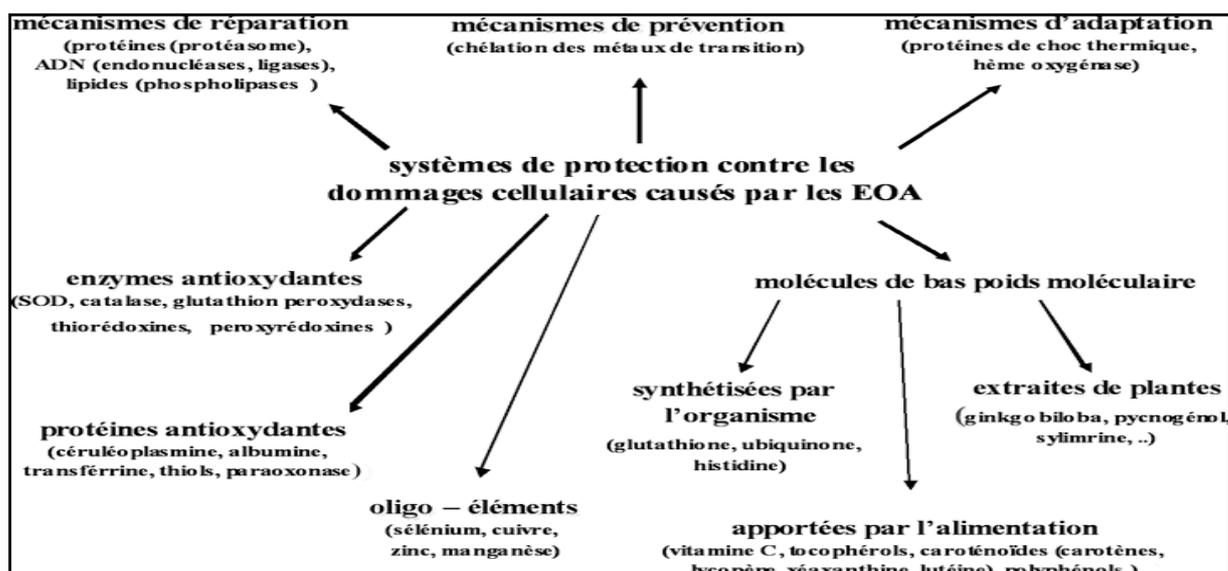


Figure 8 : Réseau des antioxydants (Defraigne et Pincemail, 2008).

II .5.1. Antioxydants non enzymatiques

Parmi eux on trouve les vitamines E (tocophérol), C (ascorbate), Q (ubiquinone), ou les caroténoïdes apportés par les aliments, qui vont agir en piégeant les radicaux et en captant l'électron célibataire, les transformant en molécules ou ions stables (**Kinsky, 1989**). La vitamine piégeuse va devenir un radical, puis sera soit détruite, soit régénérée par un autre système. Ainsi, la vitamine E est régénérée par la vitamine C qui est elle-même régénérée par des enzymes, les ascorbates réductases (**Packer, 1991**). Ce type d'antioxydant est appelé piégeur ou éboueur. De très nombreux composés alimentaires peuvent aussi avoir ce comportement : poly phénols, alcaloïdes, phytates. Il existe de plus des composés endogènes synthétisés par les cellules et jouant le même rôle ; le plus important est le glutathion réduit qui protège non seulement contre les radicaux oxygénés, mais aussi contre les peroxydes ou le NO• (**Bors, 1990**).

II .5.2. Antioxydants enzymatiques

Cette stratégie vise à détruire les superoxydes et peroxydes. Ainsi, les superoxydes dismutases sont capables d'éliminer l'anion superoxyde par une réaction de dismutation, formant avec deux superoxydes une molécule d'oxygène et une molécule de peroxyde d'hydrogène. Les superoxydes dismutases existent sous plusieurs isoformes dont la structure d'ensemble est très bien conservée lors de l'évolution, formant un puits hydrophobe au centre de la protéine dans lequel se glisse l'anion superoxyde (**Zelko et al., 2002**). Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au cœur de l'enzyme. Les principales enzymes capables de détruire le peroxyde d'hydrogène sont les catalases à cofacteur fer, présentes dans les hématies et les peroxysomes hépatiques, et les glutathions peroxydases à cofacteur sélénium. Ces enzymes sont sans doute le principal système de protection car elles détruisent non seulement H₂O₂, mais aussi les peroxydes organiques toxiques formés par oxydation des acides gras ou du cholestérol. Le rôle des SOD et des peroxydases est complémentaire car une bonne protection ne peut être obtenue par les superoxydes dismutases seules (**figure 9**). (**Favier, 2003**).

Il existe de nombreuses autres enzymes antioxydantes tel que les peroxyredoxines , l'hème oxygénase, la glutathion transférase, les thioredoxines réductases ou les thioredoxines peroxydases.

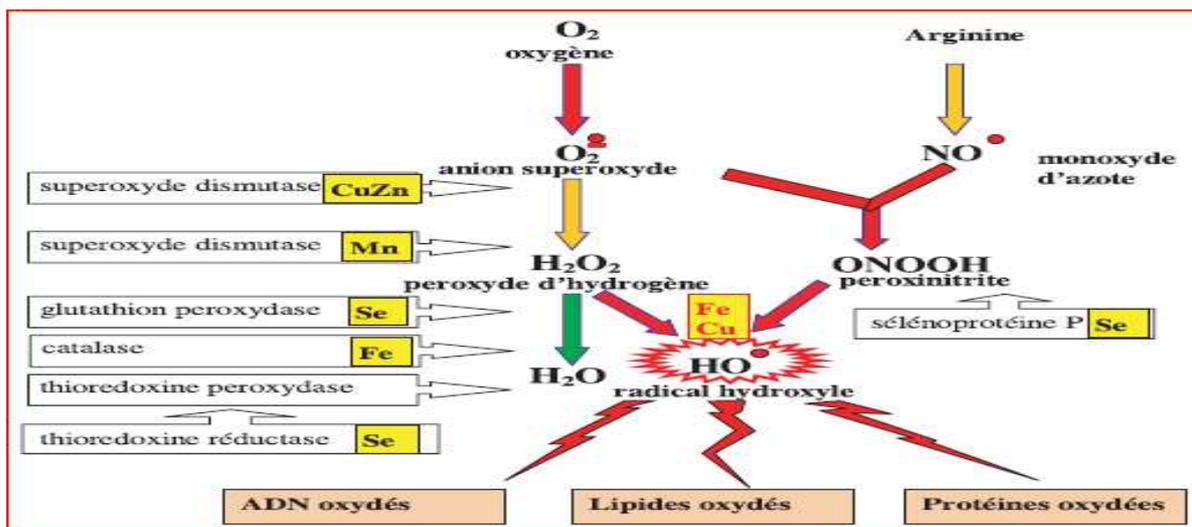


Figure 9 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques. (Favier, 2003)

II .6. Relation entre le stress oxydatif et l'obésité

L'obésité est associée à un état de stress oxydant, mais elle-même peut induire un stress oxydant (Bonnefont-Rousselot., 2014). Celui-ci a pu alors contribuer à l'obésité d'un certain nombre de différentes voies. Il pourrait entraîner une augmentation du nombre d'adipocytes, en augmentant leurs tarifs de production. D'autre part, il pourrait changer le comportement des adipocytes, en affectant leur capacité de décomposer la graisse pour l'usage comme essence, tandis qu'il existe plusieurs sources du stress oxydatif dans l'obésité. Certaines d'entre elles sont intrinsèquement liées à l'adiposité accrue et la distribution des graisses, alors que d'autres sont le résultat de comorbidités ou des changements métaboliques liés à l'obésité (Holguin et Fitzpatrick, 2010).) car il a été montré que 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, une réactivité vasculaire inférieure à la normale, et une résistance à l'insuline (Demarchi et al., 2013).

III .1. Présentation générale de caroubier

Le mot caroubier vient de l'arabe El kharroub. Il est connu sous le nom scientifique de *Ceratonia siliqua* L, Ceratonia, du grec keratia, désigne une petite corne et le nom d'espèce siliqua, désigne en latin une silique ou gousse (**Benmahioul, 2011**). Cette espèce appartient au genre Ceratonia de la sous-famille des Caesalpinioïdæ, de la famille des Fabaceae (Légumineuses), qui fait partie de l'ordre des Fabales (Rosales), Classe des Magnoliopsida. (**Quezel et Santa, 1962**).

Le caroubier présente une bonne résistance à la sécheresse, mais il est sensible au froid. Il est à croissance lente pouvant atteindre une quinzaine de mètre de hauteur et vivre jusqu'à 500 ans. Il possède une cime très étalée et arrondie et un tronc épais, très crevassé, et tortueux. Il a une écorce lisse et grise lorsque la plante est jeune et brune, rugueuse à l'âge adulte, son bois de couleur rougeâtre est très dur, ses feuilles persistantes sont assez grandes (10 à 20 cm de longueur) vertes, luisantes sur la face dorsale plus claires et mates sur la face ventrale, les petites fleurs rouges du caroubier fleurissent à partir de septembre jusqu'au mois de novembre. Ce sont elles qui, après fécondation, vont donner naissance aux fruits appelés gousses de 10 à 30 cm de longueur sur quelques centimètres de largeur. À maturité, la caroube change de couleur et devient brune. Ses composants majeurs sont la pulpe et les graines contenues dans les logettes de la gousse (**Biner et al., 2007 ; Gillet, 2014**) (**figures 10 et 11**)



Figure 10:L'arbre du caroubier (*Ceratonia siliqua* L.) (**Original, 2018**)



Figure11 : les différentes parties de fruit de la caroube, **A** : les gousses de la caroube, **B** : la pulpe de la caroube, **C** : les graines de la caroube (original, 2018)

III .2. Répartition géographique

Le caroubier est une essence thermophile cultivée en climat méditerranéen, mais originaire des pays arabes (Gillet, 2014). On le rencontre actuellement dans les zones allant selon la surface cultivée de : l'Espagne, Portugal, Grèce en passant par le Maroc, Chypre et l'Algérie (FAOSTAT, 2012).

En Algérie la distribution suivant le critère de production se trouve dans les wilayas suivantes : Bejaia, Tipaza , Boumerdés , Ain-Defla ,Bouira , Tlemcen ,Mila , Mascara , Tizi Ouzo, Bordj Bou Arreridj.(DSA de Tlemcen, 2009) (figure12)

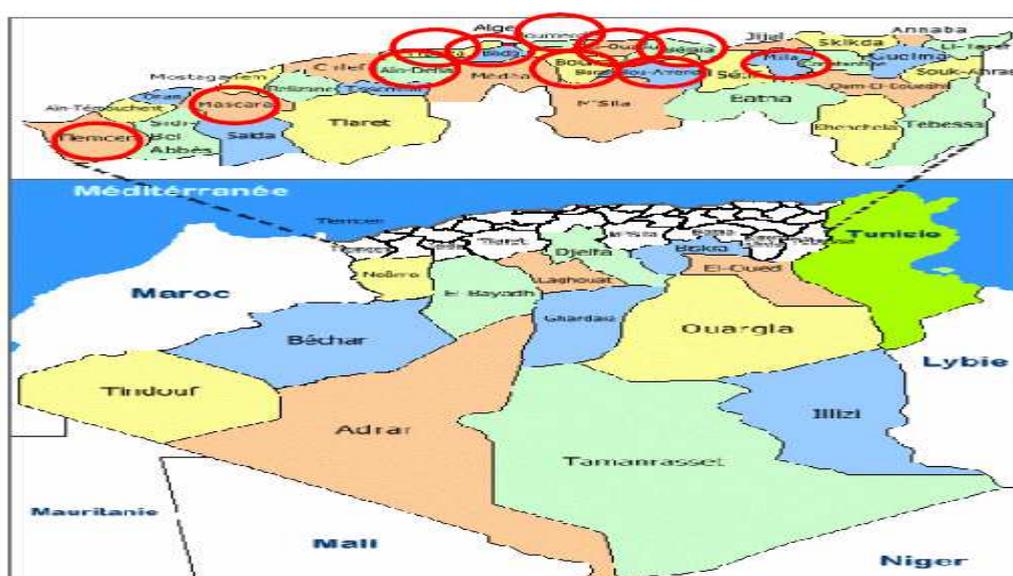


Figure 12:carte géographique de la distribution de caroubier dans le bassin méditerranéen (www.sara voyages.com/images/carte -algerie.gif).

Le caroubier croît dans les conditions naturelles à l'état sauvage sous des bioclimats de type subhumide, semi-aride et aride, suivant ces critères bioclimatiques il se répartit dans les collines bien ensoleillées des régions littorales ou sublittorales : Sahel algérois, Dahra, Grande Kabylie et Petite Kabylie, vallée de la Soummam (1074 ha) et de l'Oued-Isser, collines d'Oran et des coteaux Mostaganem à étage semi-aride chaud, plaines de Bône, Mitidja et les vallées intérieures (1054ha). Il descend jusqu'à Boussaâda, mais n'y porte pas de fruit, et dans la zone de Traras au Nord de Tlemcen (276ha) (Zitouni, 2010)

III .3. Composition chimique

La gousse de caroube est principalement composée de deux éléments: la pulpe et les graines qui représentent respectivement 90% et 10% du poids de la gousse.(Goulas et al., 2016)(Tableau III)

III .3.1. Composition de la pulpe

La composition de la pulpe de caroube dépend de la variété, du climat et des techniques de cultures. Elle est riche en sucre total (48%-56%) (principalement le saccharose, le glucose et le fructose), tandis que, les taux de protéines et de lipides sont faibles. En outre, elle contient environ 18% de cellulose et d'hémicellulose. En plus, la pulpe présente également une teneur très élevée en fibres (30%- 40%) (Gillet, 2014 ; Goulas et al., 2016) et une quantité non négligeable en poly phénols (essentiellement des tanins) dont l'acide gallique est le plus abondant, en outre elle est riche en 18 acides aminés principalement de l'acide aspartique, glutamique, l'alanine, la valine et la leucine. Par ailleurs, l'analyse minéralogique sur la pulpe a révélé une composition (en mg/100g du poids sec) de : K = 970 ; Ca = 300 ; P = 71 ; Mg = 60 ; Fe = 1,88, Mn 1,29 ; Cu = 0,85 ; Zn = 0,75 (Ayaz et al., 2007).

III. 3.2. Composition de la graine

Les graines de caroube sont constituées de trois éléments : les téguments, la radicule et l'endosperme (figure 13). Les téguments sont une enveloppe qui est considérée comme étant une source naturelle pour la production de poly phénols antioxydants. Au centre de la graine se trouve une radicule (ou embryon), celle-ci possède une valeur énergétique élevée due à son taux important de protéines principalement solubles dans l'eau et de lipides majoritairement insaturés, elle contient également un certain nombre d'enzymes susceptibles de s'attaquer à l'endosperme lors, par exemple, d'un processus de germination :

Les endo-1,4- β -mannanases, les α -galactosidases, les β -mannosidases.

L'endosperme se trouve entre les téguments et la radicule. Il constitue la matière de base utilisée dans la fabrication de la gomme de caroube. Il s'agit de polysaccharides de réserve, Ces polysaccharides sont appelés galactomannanes qui sont des hémicelluloses composées de deux unités de sucre, mannose et galactose, à une proportion de 4:1 (Gillet, 2014).

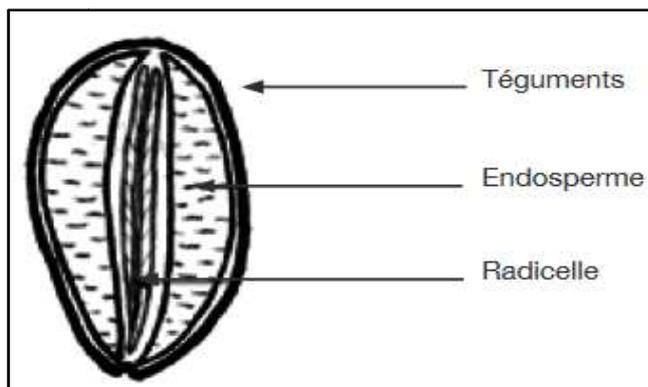


Figure 13 : Coupe transversale d'une graine de caroube (Gillet, 2014)

Tableau III: La composition chimique de la caroube

La pulpe 90% (Ayaz et al., 2007 ; Goulas et al., 2016)	La graine 10% (Gillet, 2014)
Glucides 48 à 56 %	L'enveloppe tégumentaire (cuticule) 30-35%
Protéines 1-2%	
Matières grasses 0.5-0.7%	
Cellulose et hémicellulose 18 %	L'endosperme (albumen) 40-50%
Minéraux (Ca, Mg, K, P)	L'embryon (germe) 15-30%
Pectines et fibres 30-40 %	
Poly phénols 16 – 20 %	

III .4.Utilisation de la caroube

Le caroubier se présente comme une essence à la fois forestière et arboricole. Il est d'une grande importance économique, écologique et sociale .il se révèle actuellement l'arbre le plus performant parmi les arbres fruitiers et forestiers puisque toutes les parties de l'arbre (feuille, fleur, fruit, bois, écorce et racine) sont salutaires et ont de la valeur à l'instar l'ornementale et paysagère. Ainsi, l'intérêt des gousses entières, la pulpe, les graines et la gomme est incontestable

❖ La pulpe

La farine issue de la pulpe peut servir comme ingrédient de certains menus de pâtisseries: gâteau, pain, bonbon, crème glacée, boisson ou utiliser comme substituant du cacao dans le chocolat car elle est moins calorifique et ne contient ni caféine ni théobromine .Par ailleurs, elle a été le premier produit d'horticulture utilisé en fermentation, pour la production d'alcool industriel. Elle peu servir aussi à la production d'une mélasse transparente, qui ensuite après une transformation spécifique, génère un produit à forte valeur ajoutée: le Pinitol. Celui-ci joue un rôle effectif dans la suppression des parasites et dans le traitement de diarrhée. Grâce à ses fibres, la pulpe sert également à la réduction du risque de thrombose par le biais de la diminution de pression sanguine et le niveau de cholestérol dans le sérum (**Konate, 2007**).

❖ Les graines

L'usage de la caroube ne se limite pas à sa pulpe. En effet, la gomme est extraite a partir de l'albumen des graines du fait de sa richesse en galactomannanes qui est un polysaccharide utilisé dans l'industrie alimentaire (additif naturel E 410dans les crèmes glacées, mayonnaises, sauces, produits de boulangerie, etc....) ou non alimentaire (industries pharmaceutiques, cosmétiques, photographie, béton explosifs, peinture, encre cirage textiles et du papier) (**Turhan et al., 2010**).



Notre étude a été réalisée sur une période de 4 mois, s'étalant de mois de février au mois de mai, au niveau de plusieurs endroits (l'animalerie de Centre de Recherche et de Développement de l'unité antibiotique SAIDAL de Gue de Constantine Alger, laboratoire d'analyse de polyclinique d'Ain Tagourait wilaya de Tipaza, laboratoire de biochimie de la station expérimentale et laboratoire 301 de la faculté de science de la nature et de la vie université de Blida 1.

L'étude expérimentale a été réalisée sur des rates femelles de souche wistar, âgées de deux mois, pesant entre 129g et 137g (au début de l'expérimentation), chez lesquelles nous avons déterminé certains paramètres biochimiques et certains paramètres de stress oxydatif ainsi que l'étude histologique du foie après les avoir soumis à un régime cafétéria supplémenté ou non en poudre de caroube.

I.1. Matériel

I.1.1. Matériel biologique

I.1. 1. 1. Matériel végétal

Le caroubier de variété *Ceratonia Siliqua* a été récolté durant le mois de novembre 2017 au niveau de la région de zaouia, située à la commune de Bouharoune, et au niveau de la commune de Hadjout, wilaya de Tipaza.

Après la récolte des gousses de caroube, on a séparé les graines de la pulpe ensuite cette dernière a été séchée à l'air libre puis broyée finement à l'aide d'un moulin à café afin d'obtenir une poudre de couleur brune (**annexe1**)

I.1. 1.2. Matériel animal

20 rates femelles adultes sont utilisées pour notre étude, elles sont réparties en 4 lots suivant le régime consommé, et maintenues dans des cages collectives par cinq (**annexe1**). les différents lots sont soumis à différents régimes, soit le régime standard ONAB (régime témoin), soit le régime cafétéria enrichis ou non en poudre de caroube, ce régime cafétéria est composé de 50% de régime standard et 50% d'un mélange de pâté- biscuits secs - fromage - chips - chocolat - cacahuètes dans les proportions 2-2-2-1-1-1 selon le protocole de (**Darimont et al., 2004**). (**Tableau IV**)

Tableau IV : préparation des régimes

Lot	Le régime consommé	Préparation
Témoin standard (TS)	régime standard	100% régime standard (ONAB)
Témoin caroube (TC)	régime standard supplémenté en poudre de caroube	50% régime standard + 50% poudre de caroube
Obèse standard (OS)	régime cafétéria	100% régime cafétéria
Obèse caroube (OC)	régime cafétéria supplémenté en poudre de caroube	50% régime cafétéria + 50% poudre de caroube

a) l'élevage

Les rates ont été élevées pendant deux mois à une température de 25 à 30°C, un taux d'humidité de 35% et une photopériode de 12 heures le jour et 12 heures la nuit, les aliments sont donnés sous formes de boules à raison de 20 g/jour et changés chaque jour, l'eau est donnée ad libitum.

Au cour de l'expérimentation les rates ont été pesées chaque semaine dans la même heure de la journée et dans les mêmes conditions d'élevage, afin de pouvoir poursuivre leur évolution pondérale, de plus la quantité d'aliment restante et ingérée a été notée chaque jour.

b) Sacrifice et prélèvement de sang et d'organes

Aux jours j1 et j 60, les animaux mis à jeun la veille au soir, sont anesthésiés avec de l'éther et le sang des rates est collecté tôt le matin à l'aide d'un tube capillaire d'hématocrite à travers le sinus rétro-orbital au niveau de la veine orbitale. Nous recueillons le sang dans des tubes héparines pour le bilan lipidique et les paramètres de stress oxydatif, Nous centrifugeons les tubes héparines à 3000tr/ min pendant 15 min, le plasma obtenu est aliquoté et conservé à une température de -20°C jusqu'au moment des analyses biochimiques.
(annexe2)

Juste après le prélèvement de sang à j60, la dissection des 20 rates est réalisée (**annexe2**).Le foie est soigneusement prélevé, rincé avec du PBS (**annexe 3**) ensuite pesé afin de déterminer la masse relative du foie de chaque rate (**annexe 4**). Puis il est plongé dans du formol 10% pour les coupes histologiques.

I.1. 1.3. Régime standard et régime cafétéria (annexes 5**)**

I.1.2.Matériel non biologique

a-Solutions et réactifs (**annexes 6**)

b-Appareillage (**annexes7**)

c-Verreries et autres (**annexes8**)

I.2. Méthodes

I.2.1. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques (annexe 9**)**

I.2.1.1. Détermination des teneurs en glucose

L'évolution de la glycémie est réalisée au début et à la fin de l'expérimentation, sur les rates à jeun la nuit, à l'aide d'un glucomètre (BIONIME GM 550) dont la mesure de la glycémie est réalisée par électrochimie, le prélèvement se fait au niveau de l'œil par ponction dans le sinus rétro-orbital. La goutte de sang déposée sur la bandelette pénètre par capillarité, et par contact avec une enzyme appelée glucose oxydase et un réactif chimique "réducteur" : le ferricyanure de potassium, déclenche une réaction chimique qui entraîne à son tour un changement de couleur proportionnel à la valeur de la glycémie.

I.2.1.2.Dosage du cholestérol total

a) principe

Le cholestérol total est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit SPINREACT), sur le plasma. La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase, et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone, sous l'action catalytique de la peroxydase.

La concentration en quinonéimine colorée est proportionnelle à la concentration en cholestérol total présent dans l'échantillon.

b) Mode opératoire

	Blanc	Étalon	Echantillon
Echantillon	----	----	10µl
Etalon	---	10µl	----
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

- Mélanger et lire les densités optiques des spécimens à 505nm après incubation de 10 minutes à 37°c

c) expression des résultats

La concentration de cholestérol total en (g/l) = **(DO échantillon / DO étalon) * n.**

n= concentration de l'étalon cholestérol en g/l.

1.2.1.3. Dosage du HDL-cholestérol

a) principe

Dans notre étude, cholestérol-HDL sont déterminés suivant une méthode colorimétrique (kit Quimica clinica aplicada S.A) dans ce test les fractions LDL et VLDL des lipoprotéines sériques (lipoprotéines de basse et très basse densité) se séparent du sérum par l'action précipitante d'un polysaccharide sulfaté en présence de cations divalents ,le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (cholestérol HDL) obtenu dans le surnageant après centrifugation est ensuite dosé par réactif pour le dosage du cholestérol total.

b) Mode opératoire

1. réaction précipitante

Échantillon	0.2 ml
Solution précipitante	1 goutte

2. agiter et laisser reposer 10 minutes à température ambiante
3. Centrifuger 20 min à 4 000 tr/min ou 2 min à 12 000 tr/min
4. déterminer le cholestérol dans le surnageant

5-Mélanger et lire les densités optiques des spécimens à 505nm après incubation de 10 minutes à 37°C.

c) Expression des résultats :

La concentration du HDL-cholestérol (g/l) = $(DO \text{ échantillon} / DO \text{ étalon}) * n$.

n= concentration de l'étalon cholestérol en g/l.

I.2.1.4. Détermination de la teneur de LDL-cholestérol

La détermination du LDL-cholestérol est majoritairement réalisée par la formule de (Friedewald, 1972) dont les limites sont bien connues, car la méthode de référence par ultracentrifugation est difficilement réalisable en routine de par sa durée de réalisation et l'investissement technique important.

La concentration de LDL-Cholestérol (g/L) = $CT - HDL \text{ cholestérol} - TG / 5$

I.2.1.5. Détermination de la teneur de VLDL-cholestérol

La teneur de VLDL-cholestérol est calculée par la formule de (Srivastava et al., 2002)

VLDL-Cholestérol(en g/l)= $CT - (LDL + HDL)$

I.2.1.6. Dosage des triglycérides

a) principe

Les triglycérides sont dosés par méthode enzymatique (Kit BIOMAGHREB) sur le plasma. Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases en glycérol et acides gras libres. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase. La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides présents dans l'échantillon.

b) Mode opératoire

	Blanc	Etalon	Echantillon
Echantillon	-----	-----	10 µl
Etalon	-----	10 µl	-----
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

- Mélanger et lire les densités optiques (DO) des spécimens à 505 nm après 10 minutes d'incubation à 37°C.

c) Expression des résultats

La concentration des Triglycérides en (g/l) = (DO échantillon / DO étalon) * n.

n= Concentration de l'étalon de triglycéride en g/l

I.2.2. Méthodes de dosage des paramètres de stress oxydatif**I.2.2.1. Dosage de Malondialdéhyde (MDA)****a) principe**

Le MDA plasmatique est mesuré selon la méthode de (Nourooz- Zadeh *et al*, 1996).

Il représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA.

b) Expression des résultats

Calculer la concentration de MDA en utilisant le coefficient d'extinction $\epsilon = 1,56 \cdot 10^5$

$\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$. Par l'équation suivante : [Malondialdéhyde] en $\mu\text{mol/L} = \text{DO} / \epsilon \cdot l$

DO: Densité optique

ϵ : coefficient d'extinction

l: le trajet (longueur de la cuve) qu'est égale à 1cm.

I.2.2.2. Dosage de la vitamine C

a) principe

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de (**Jacota et Dani, 1982**) Utilisant le réactif de Folin et une gamme d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, le réactif de Folin est ajouté au surnageant.

La vitamine C présente dans le surnageant réduit le réactif de Folin donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C à une longueur d'onde de 769 nm présente dans l'échantillon.

b) Expression des résultats

La concentration de la vitamine c est déterminée à partir de la courbe d'étalon (**annexe 10**)

I.2.2.3. Dosage du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)

a) principe

Le pouvoir antioxydant total du plasma, c'est à dire sa capacité à absorber les radicaux oxygènes libres (ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity) est estimé par la capacité des hématies à résister à l'hémolyse induite par les radicaux libres in vitro en présence du plasma, selon la méthode de (**Blache et Prost, 1992**). Cette méthode est basée en fonction du temps sur le suivi de l'hémolyse des globules rouges induite par un générateur de radicaux libres. Il s'agit de soumettre une suspension d'hématies à une agression radicalaire dans des conditions strictement contrôlées, et standardisées. Tous les systèmes enzymatiques et chimiques de l'échantillon se mobilisent pour protéger l'intégrité des cellules jusqu'à leur lyse et afin de permettre une quantification de ce pouvoir antioxydant total, l'utilisation des antioxydants purifiés (Trolox, Vitamine C) à concentrations connues permet l'étalonnage. Cela se fait par la mesure de l'augmentation de l'absorbance à 450 nm toutes les 10 minutes ce qui permet de suivre la cinétique de l'hémolyse.

b) expression des résultats

$1 \text{ U ORAC} = \sum (\text{DO Blanc} - \text{DO Etalon})_{t_0, t_{10}, t_{20}, t_{30}, t_{40}, t_{50}, t_{60}} / \text{nombre DO}$.

$\text{ORAC Echantillon} = \sum [(\text{DO blanc} - \text{DO échantillon}) / \text{nombre DO}] / \sum [(\text{DO Blanc} - \text{DO Etalon}) / \text{Nombre DO}] \times 1 \text{UORAC}$.

NB : les DO sont lues toutes les 10 minutes pendant 1 heure.

I.3. L'étude histologique (annexe11)

Cet examen a été réalisé par l'exploration de la technique histologique qui assure la description des détails des modifications internes du foie, la réalisation de ces coupes a été effectuée suivant le protocole optimisé pour le barbeau par (**Alquier et Lefas , 1974**).Les étapes sont comme suit :

1. La Fixation

Elle a pour but d'immobiliser les structures des échantillons en respectant dans la mesure du possible la morphologie des structures. Après dissection, le foie a été fixé dans le formol à 10% qui a été préparé du 10 ml du formol commercial à 35% et 90 ml d'eau distillé.

2. La déshydratation

Après fixation, les organes sont rincés par le tampon PBS et sont coupés à l'aide d'un scalpel après ils sont placés dans des cassettes numérotées en raison d'un échantillon par cassette.

Ensuite les organes subissent une déshydratation en plaçant les cassettes dans des bains d'éthanol de concentration croissante

- ❖ Alcool 70° (un bain de 30min),.
- ❖ Alcool 80° (un bain de 30 min),.
- ❖ Alcool 90° (un bain de 30 min),.
- ❖ Alcool 100° (un bain de 30 min).

3. La désalcoolisation

La désalcoolisation est effectuée dans différents bains de toluène

- ❖ Toluène + éthanol (v/v) (un bain de 30 min),.
- ❖ Toluène pur (2 bains de 30 min),.
- ❖ Toluène pur (un bain de 1 heure),.
- ❖ Toluène+paraffine (v/v) (30 min),.
- ❖ Paraffine (1 bain 12 heures),.

4. L'inclusion

La paraffine est coulée à chaud, dans des moules métalliques associés à des cassettes en plastique. L'explant est rapidement plongé avec une pince préalablement chauffée, tout en l'orientant dans le sens de la coupe désirée. La polymérisation de la paraffine à température ambiante permet l'obtention de blocs prêts à être coupés.

5. La confection et l'étalement des coupes

Avant de passer à la confection des coupes, les blocs démoulés sont taillés à l'aide d'un scalpel jusqu'à l'apparition des organes inclus. La réalisation des coupes est faite à l'aide d'un microtome, de type Leica RM 2025, en réglant l'épaisseur à 5µm.

Les rubans obtenus sont étalés dans un bain marie (37°C) puis récupérés par les lames dont l'étalement se fait avec de l'eau gélatineuse filtrée (5%) puis étalés soigneusement. Ils sont ensuite traités à l'étuve pour faire dissoudre la paraffine.

6. Le déparaffinages et l'hydratation

Les lames doivent donc être déparaffinées avant leur coloration dans 2 bains de toluène pendant 10 min chacun, puis dans 2 bains d'éthanol pendant une minute pour chaque bain.

L'hydratation se fait on plongeant les lames dans différents bains d'alcool d'ordre décroissant, alcool à 90° puis à 50° pendant 1 à 5 minutes, puis on rince avec l'eau courante pendant une minute

7. La coloration

Elle a pour but de différencier les constituants tissulaires. La coloration utilisée est celle de la coloration hématoxyline, éosine. Où Hématoxyline colore les structures nucléaires en bleu et l'éosine colore le cytoplasme en rouge et le collagène en rose.

Dans ce cas, les lames sont trempées successivement dans les bains suivants :

- ❖ Coloration à l'hématoxyline pendant deux minutes.,
- ❖ Rincer à l'eau courante pendant deux minutes.,
- ❖ Coloration a l'éosine pendant 10 secondes.,
- ❖ Rincer à l'eau courante pendant 2 secondes.

8.La déshydratation

Après coloration, il est nécessaire de faire une déshydratation pour éliminer l'eau présente dans les coupes. Les coupes sont trempées dans différents bains d'alcool éthylique de titre croissant :

- ❖ Alcool à 70° pendant 5 à 10 minutes.,
- ❖ Alcool à 90° pendant 5 à 10 minutes.,
- ❖ Alcool éthylique absolu pendant 15 minutes.,
- ❖ Suivie de deux bains de toluène de 15 minutes chacun.

9.Le montage des lames

Le montage a été réalisé entre lame et lamelle à l'aide de baume de Canada.

10.L' Observation microscopique

Les lames ainsi préparées sont prêtes pour l'observation au microscope optique (x10 puis x40).

I.4. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. La comparaison des moyennes entre les quatre groupes de rats (**TS**, **TC**, **OS**, **OC**) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer les moyennes deux à deux. Cette analyse est réalisée grâce à un logiciel STATISTICA, version 8 (STATSOFT, TULSA, OK). Les différences sont considérées significatives à $P < 0,05$.

II .1. Evolution pondérale

La Figure 14 représente l'évolution du poids corporel des rates au début et à la fin de l'expérimentation dont les valeurs moyennes sont exprimées en g.

A (j0), pas de différence significative de poids corporel entre les quatre lots des rates.

A (j60), l'évolution pondérale montre une augmentation hautement significative chez les rates obèses consommant le régime cafétéria enrichi ou non en caroube (**OS** et **OC**) par rapport à leurs témoins respectifs (**TS** et **TC**). Cependant, la caroube induit une diminution significative de poids corporel chez les rates témoins et obèses (**TC** et **OC**).

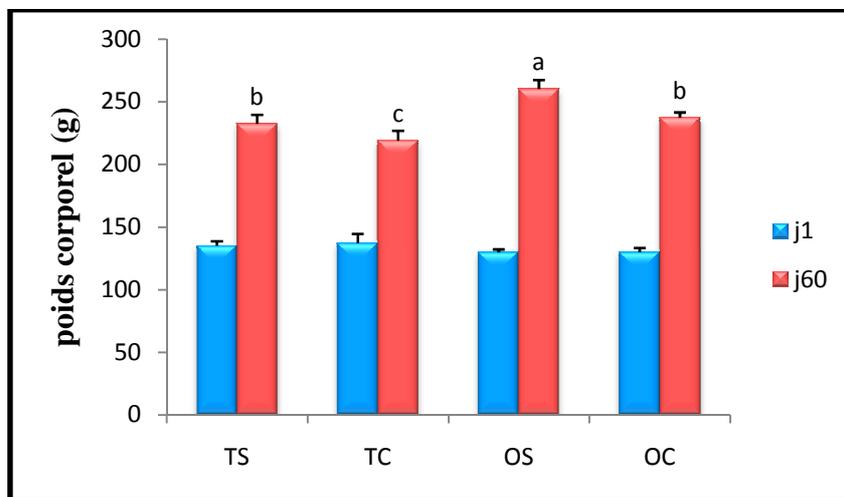


Figure14 : l'évolution pondérale des rates

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n= 5$. **TS** : rates nourries au régime standard, **TC**: rates nourries au régime standard supplémenté en poudre de caroubier, **OS** : rates nourries au régime cafétéria, **OC** : rates nourries au régime cafétéria supplémenté en poudre de caroubier.

La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), ou présentent une différence hautement significative ($p \leq 0,001$).

II .2 .Consommation journalière de la nourriture chez les rates

La Figure 15 représente la quantité d'alimentation ingérée par les rates des différents lots en gramme par jour par rate.

La quantité d'alimentation présente une augmentation significative chez les rates obèses consommant le régime cafétéria enrichi ou non en caroube (**OS** et **OC**) par rapport aux rates consommant les régimes témoins enrichi ou non en caroube (**TS** et **TC**).

L'enrichissement de régime en caroube induit une réduction significative de la quantité d'alimentation ingérée chez les rates obèses (**OC**).

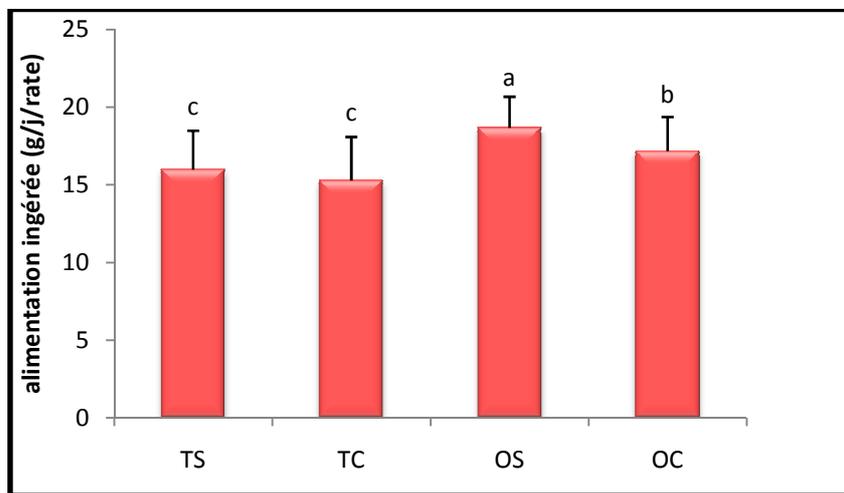


Figure 15 : la quantité d'alimentation ingérée (g/j/rate)

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n=5$. **TS** : rates nourries au régime standard, **TC** : rates nourries au régime standard supplémenté en poudre de caroubier, **OS** : rates nourries au régime cafétéria, **OC** : rates nourries au régime cafétéria supplémenté en poudre de caroubier.

La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), ou présentent une différence hautement significative ($p \leq 0,001$).

II .3. Poids relatif du foie

La Figure 16 représente le poids relatif du foie chez les rates nourries aux différents régimes.

Le poids relatif du foie présente une augmentation hautement significative chez les rates obèses consommant le régime cafétéria (**OS**) par rapport aux rates consommant le régime témoin (**TS**).

L'enrichissement de régime en caroube induit une réduction significative du poids relatif du foie chez les rates obèses (**OC**). Cependant, la caroube n'entraîne aucune différence significative chez les témoins (**TC**).

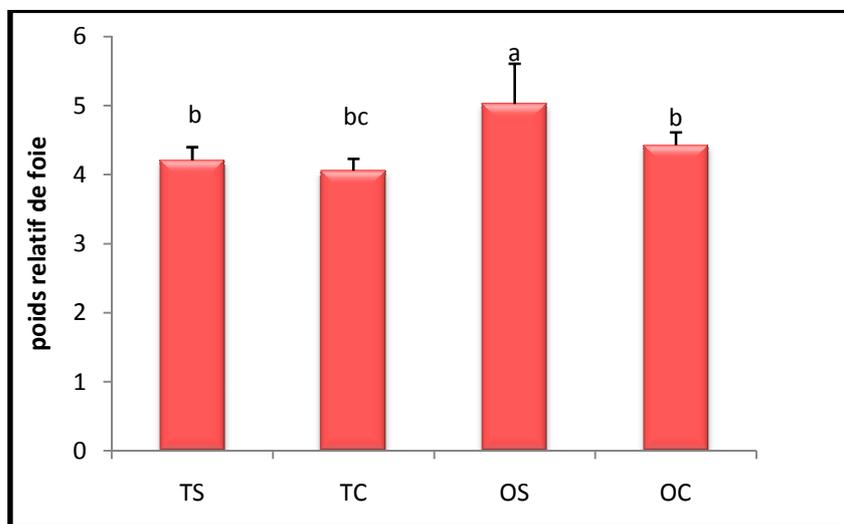


Figure 16 : poids relatif du foie des rates à la fin de l'expérimentation

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n= 5$. **TS** : rates nourries au régime standard, **TC** : rates nourries au régime standard supplémenté en poudre de caroubier, **OS** : rates nourries au régime cafétéria, **OC** : rates nourries au régime cafétéria supplémenté en poudre de caroubier.

La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), ou présentent une différence hautement significative ($p \leq 0,001$).

II .4. Concentrations plasmatiques des paramètres biochimiques chez les rates

La Figure 17 représente les teneurs en glycémie chez les rates nourries aux différents régimes dont les valeurs moyennes sont exprimées en (g/l).

A (j0), pas de différence significative de la glycémie entre les quatre lots des rates.

A (j60), une augmentation hautement significative de la glycémie chez les rates obèses consommant le régime cafétéria enrichi ou non en caroube (**OS** et **OC**) par rapport à leurs témoins respectifs (**TS** et **TC**). Cependant, la caroube induit une diminution significative des teneurs en glycémie chez les rates témoins et obèses (**TC** et **OC**).

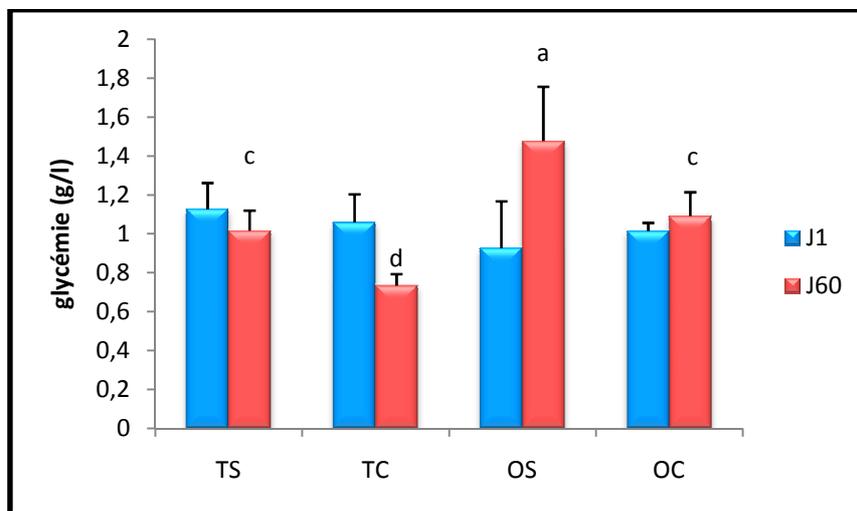


Figure 17: l'évolution de la glycémie au début et à la fin de l'expérimentation

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n= 5$. **TS** : rates nourries au régime standard,

TC: rates nourries au régime standard supplémenté en poudre de caroubier, **OS** : rates

nourries au régime cafétéria, **OC** : rates nourries au régime cafétéria supplémenté en poudre de caroubier.

La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b,c,d) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), ou présentent une différence hautement significative ($p \leq 0,001$).

II .4.2. Teneurs plasmatique en lipides

4.2.1. Les teneurs en cholestérol total du plasma et des lipoprotéines sériques

La Figure 18 représente les teneurs en cholestérol total du plasma et des lipoprotéines plasmatiques chez les rates nourries aux différents régimes dont les valeurs moyennes sont exprimées en (g/l).

❖ Teneurs en cholestérol total

A (j0), pas de différence significative de cholestérol total entre les quatre lots des rates.

A (j60), augmentation hautement significative des teneurs plasmatiques en cholestérol total chez les rates obèses consommant le régime cafétéria enrichi ou non en caroube (**OS** et **OC**) par rapport à leurs témoins respectifs (**TS** et **TC**). Cependant, la caroube entraîne une diminution significative des teneurs plasmatiques en cholestérol total chez les rats témoins et obèses (**TC** et **OC**).

❖ Teneurs en cholestérol au niveau des différentes fractions de lipoprotéines

A (j0), pas de différence significative des teneurs en cholestérol aux niveaux des HDL, LDL et VLDL entre les quatre lots des rates.

A (j60), on note une augmentation hautement significative des teneurs en cholestérol aux niveaux des LDL et VLDL, et une diminution hautement significative des teneurs en cholestérol au niveau des HDL chez les rates obèses consommant le régime cafétéria enrichi ou non en caroube (**OS** et **OC**) par rapport a leurs témoins respectifs (**TS** et **TC**).

Par contre, la caroube induit une diminution significative des teneurs en cholestérol au niveau des LDL et VLDL chez les rates témoins et obèses (**TC** et **OC**) et aussi conduit a une augmentation significative des teneurs en cholestérol au niveau des HDL chez les rates obeses. Alors qu'elle n'entraîne aucune différence significative chez les témoins (**TC**).

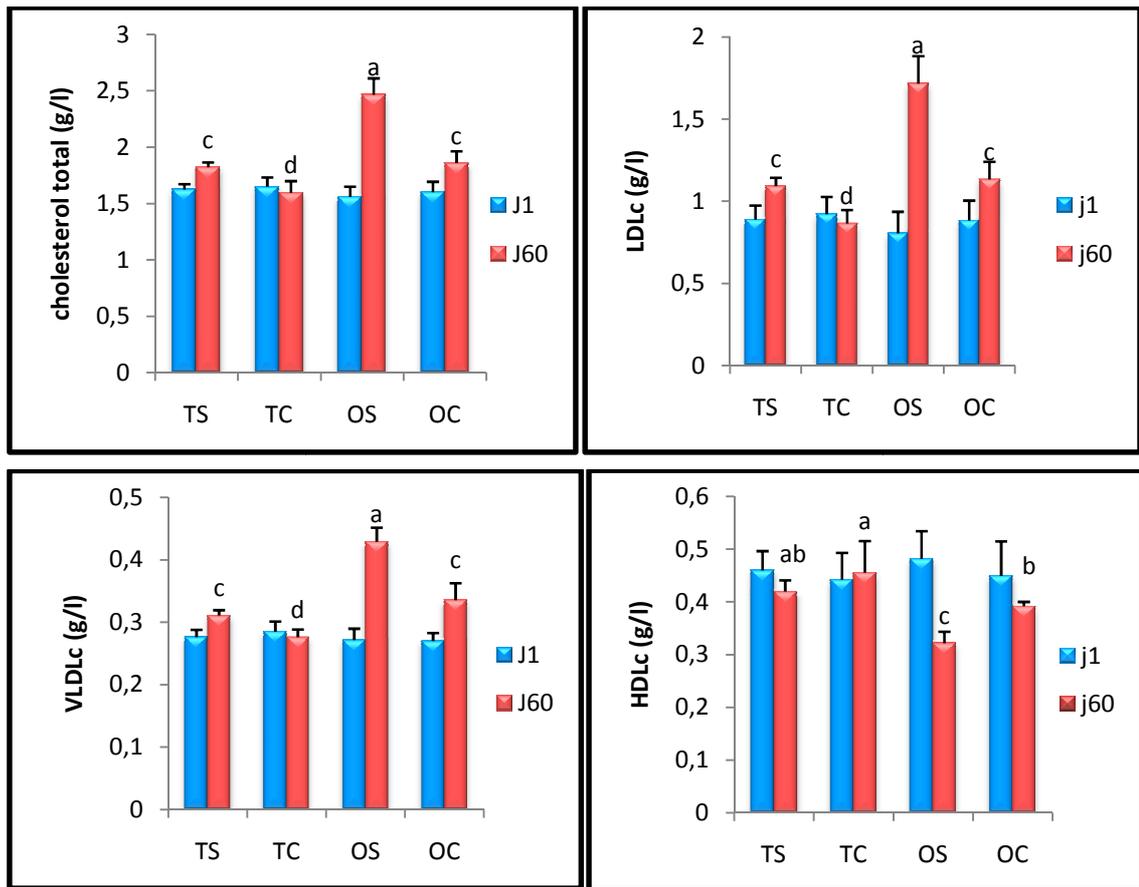


Figure 18: teneurs en Cholestérol total du sérum et des lipoprotéines sériques chez les rates au début et à la fin de l'expérience

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n= 5$. **TS** : rates nourries au régime standard, **TC**: rates nourries au régime standard supplémenté en poudre de caroubier, **OS** : rates nourries au régime cafétéria, **OC** : rates nourries au régime cafétéria supplémenté en poudre de caroubier.

La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), ou présentent une différence hautement significative ($p \leq 0,001$).

II .4.2.2. Teneurs en triglycérides totaux du sérum

La Figure 19 représente les teneurs en triglycérides totaux du plasma chez les rates nourries aux différents régimes dont les valeurs moyennes sont exprimées en (g/l) :

A (j0), pas de différence significative dans les teneurs plasmatiques en TG chez les quatre lots des rates.

A (j60), les teneurs plasmatiques en triglycérides présentent une augmentation hautement significative chez les rates obèses consommant le régime cafétéria enrichi ou non en caroube (**OS** et **OC**) par rapport aux rates consommant les régimes témoins enrichi ou non en caroube (**TS** et **TC**). La supplémentation de régime en caroube induit une réduction significative des teneurs plasmatiques en triglycérides chez les rates obèses (**OC**). Cependant, la caroube n'entraîne aucune différence significative chez les témoins (**TC**).

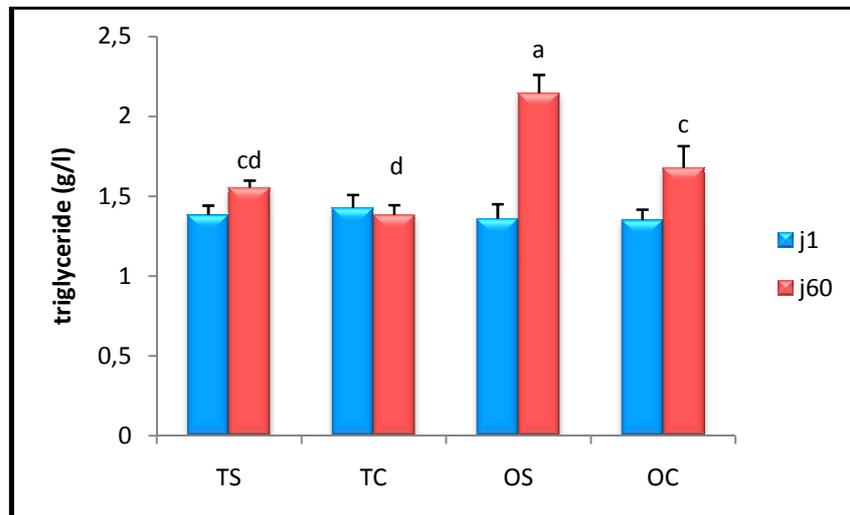


Figure 19 : teneurs en triglycéride totaux du sérum chez les rates au début et à la fin de l'expérimentation

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n= 5$. **TS** : rates nourries au régime standard, **TC**: rates nourries au régime standard supplémenté en poudre de caroubier, **OS** : rates nourries au régime cafétéria, **OC** : rates nourries au régime cafétéria supplémenté en poudre de caroubier

La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b,c,d) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), ou présentent une différence hautement significative ($p \leq 0,001$).

II. 5. Evaluation des paramètres de stress oxydant

II .5.1. Paramètres de statut oxydant (Malondialdéhyde)

La Figure 20 représente les teneurs plasmatiques en MDA chez les rates nourries aux différents régimes dont les valeurs moyennes sont exprimées en ($\mu\text{mol/l}$)

A (**j0**), pas de différence significative dans le malondialdéhyde chez les quatre lots des rates

A (**j60**), on note une augmentation hautement significative des teneurs plasmatiques en malondialdéhyde chez les rates obèses consommant le régime cafétéria enrichi ou non en caroube (**OS** et **OC**) par rapport à leurs témoins respectifs (**TS** et **TC**). Cependant, la caroube induit une diminution significative des teneurs en malondialdéhyde chez les rates témoins et obèses (**TC** et **OC**).

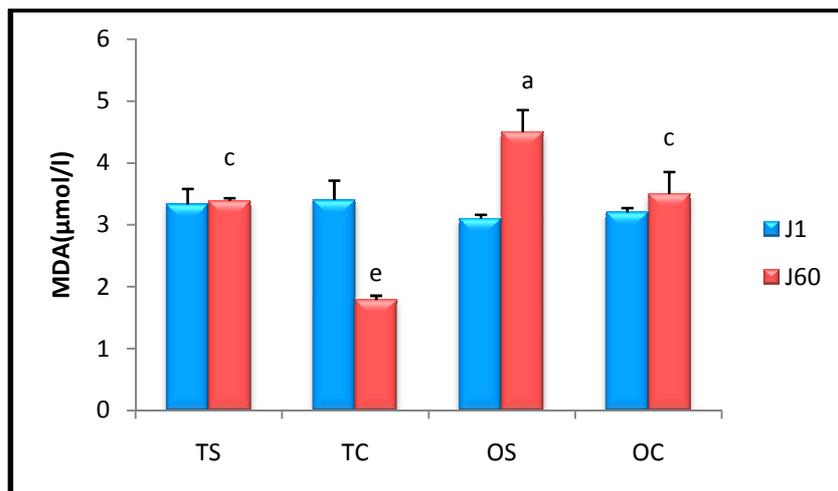


Figure 20: teneurs plasmatiques en MDA chez les rates au début et à la fin de l'expérimentation

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n= 5$. **TS** : rates nourries au régime standard, **TC** : rates nourries au régime standard supplémenté en poudre de caroubier, **OS** : rates nourries au régime cafétéria, **OC** : rates nourries au régime cafétéria supplémenté en poudre de caroubier.

La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b,c,d,e) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), ou présentent une différence hautement significative ($p \leq 0,001$)

II .5.2. Paramètres de statut antioxydant

II .5.2.1. Vitamine c

La Figure 21 représente les teneurs en vitamine C chez les rates nourries aux différents régimes dont les valeurs moyennes sont exprimées en ($\mu\text{g/ml}$)

Les rates obèses soumises au régime cafétéria (**OS**) et (**OC**) ont des teneurs en vitamine c significativement plus faibles par rapport a leurs témoins respectifs (**TS**) et (**TC**). Alors que, l'enrichissement de régime en caroube n'entraîne aucune différence significative chez les rates obèses et témoins.

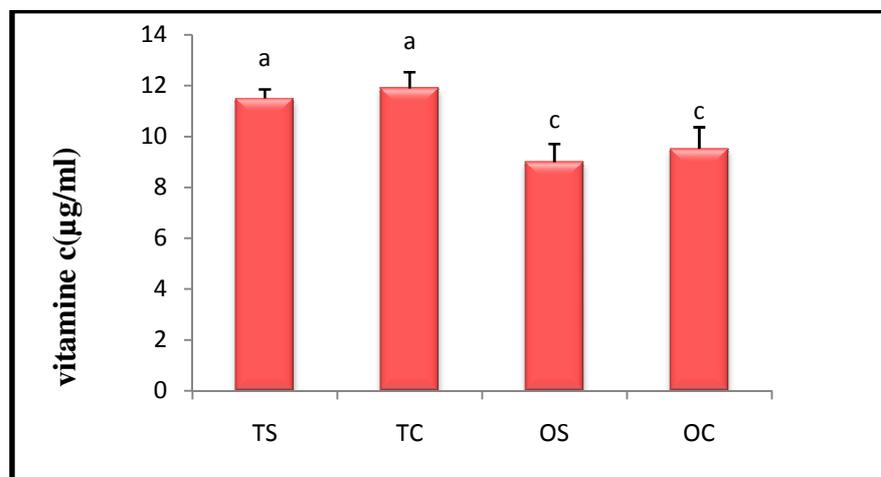


Figure 21 : teneurs en vitamine C chez les rates à la fin de l'expérimentation

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n= 5$. **TS** : rates nourries au régime standard, **TC**: rates nourries au régime standard supplémenté en poudre de caroubier, **OS** : rates nourries au régime cafétéria, **OC** : rates nourries au régime cafétéria supplémenté en poudre de caroubier

La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b,c,d) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$),ou présentent une différence hautement significative ($p \leq 0,001$).

II .5.2.2. Pouvoir antioxydant total de plasma

La Figure 22 représente le pouvoir antioxydant total de plasma chez les rates nourries aux différents régimes dont les valeurs moyennes sont exprimées en (UI).

A (**j0**), pas de différence significative dans le pouvoir antioxydant total de plasma (ORAC) chez les quatre lots des rates.

A (**j60**), on note une diminution hautement significative du pouvoir antioxydant total de plasma (ORAC) chez les rates obèses consommant le régime cafétéria enrichi ou non en caroube (**OS** et **OC**) par rapport à leurs témoins respectifs (**TS** et **TC**). Cependant, la caroube induit une augmentation significative de pouvoir antioxydant total de plasma chez les rates témoins et obèses (**TC** et **OC**).

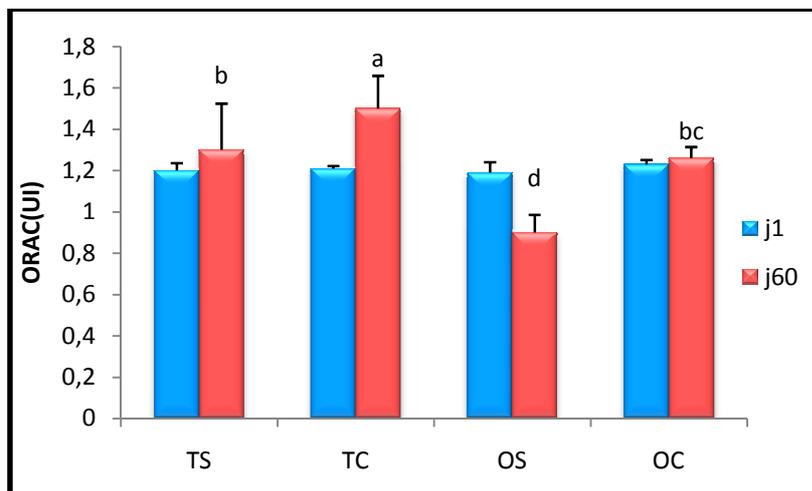


Figure 22 : le pouvoir antioxydant total de plasma (ORAC) des rates au début et à la fin de l'expérimentation

Chaque valeur représente la moyenne \pm ES, $n= 5$. **TS** : rates nourries au régime standard, **TC**: rates nourries au régime standard supplémenté en poudre de caroubier, **OS** : rates nourries au régime cafétéria, **OC** : rates nourries au régime cafétéria supplémenté en poudre de caroubier.

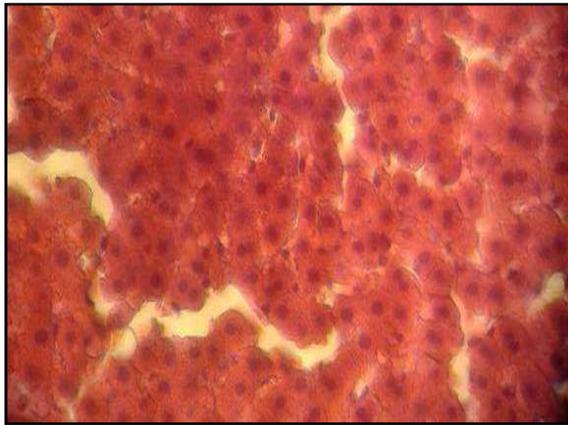
La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a,b,c,d) sont significativement différentes ($p \leq 0,05$), Ou présentent une différence hautement significative ($p \leq 0,001$).

II .6.Effet de différents régimes sur la morphologie de foie

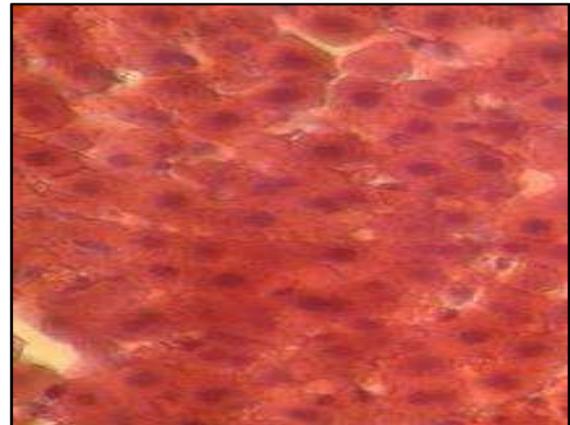
La Figure 23 représente les coupes histologiques de foie des rates à la fin de l'expérimentation

L'observation microscopique des différentes coupes de foie des rats femelles consommant le régime témoin et expérimentaux montre que :

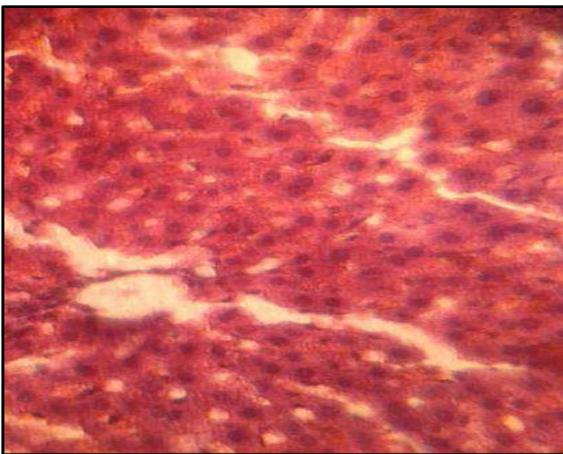
- ✓ le tissu hépatique du groupe (TS) présente une architecture normale avec des hépatocytes normaux, qui sont apparus comme de grandes cellules hexagonales avec de gros noyaux ronds au nucléole bien visible, ces hépatocytes se groupent en lobules qui sont limités par de fins septa de tissu collagénique de soutien, de même le cytoplasme est très abondant et granulaire, de plus les cellules bordantes des sinusoides se distinguent facilement des hépatocytes par leurs noyaux aplatis, condensés, et leur cytoplasme peu coloré.
- ✓ Le tissu hépatique des rates consommant le régime cafétéria présente une légère augmentation de la taille des hépatocytes avec une micro stéatose hépatique sous formes de petites vésicules chargées de gras.
- ✓ Le tissu hépatique des rates consommant des régimes supplémentés en poudre de caroube (TC) et (OC) montre que la taille des hépatocytes est ou peu près la même que celles recevant le régime témoin, sans aucune modification de la structure cellulaire.



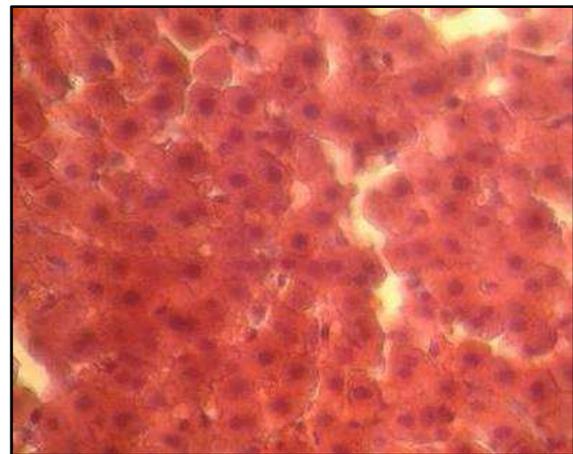
TS



TC



OS



OC

Figure 23 : vue microscopique de coupe du foie chez les rates témoins et obèses (Gx400)

L'augmentation de l'apport alimentaire avec une diminution de la dépense énergétique liées au style de vie moderne provoquent actuellement l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type II (**Moreno-Aliaga, 2005**). La pathologie de l'obésité touchant tous les appareils et les fonctions vitales de l'organisme. Du fait de sa gravité et de son caractère épidémique, elle intéresse de nombreux acteurs du système de santé (**Clec'h et al., 2006**). Dans ce sens, une nutrition avec un régime cafétéria a été largement appliquée aux études des modèles d'animaux en raison de la similarité avec l'obésité chez l'homme (**Lopez et al., 2003**).

Les modèles animaux sont nécessaires pour mieux comprendre la pathologie de l'obésité et pour étudier les effets de traitements potentiels sur cette maladie. Le rat est considéré comme un bon modèle animal pour tout ce qui concerne la digestion des lipides (**Couedelo, 2011**).

Le régime cafétéria représente un modèle fiable d'obésité pour les humains puis qu'il offre des aliments savoureux consommés par l'homme (**Tschop et heiman, 2001**). Un régime hyper lipidique et hypercalorique est associé à une accumulation de tissu adipeux et à une prise de poids aussi bien chez l'homme que chez le rat (**Golay, 1998**).

Par ailleurs, un intérêt croissant a été porté à la plante de caroube. Des preuves scientifiques déduites à partir des études expérimentales que la consommation de l'extrait de caroube améliore le profil lipidique, le statut oxydant /antioxydant chez les rats (**Ruiz-Roso et al., 2010 ; Youssef et al., 2013 ; El Rabey et al., 2017**).

Afin de compléter les recherches réalisées sur cette plante, nous avons utilisé un modèle animal d'obésité nutritionnelle pour tester l'effet de la pulpe de caroube sur les principales altérations du métabolisme (dyslipidémie et statut oxydatif) et sur la stéatose hépatique qu'engendre l'obésité nutritionnelle chez le rat Wistar.

Dans notre expérimentation la consommation du régime cafétéria induit une prise de poids considérable chez les rats soumis à ce régime (**OS et OC**) comparée à leurs témoins (**TS et TC**). Cette prise de poids peut résulter d'une augmentation de la ration alimentaire quotidienne et de la consommation d'aliments à haute densité énergétique par rapport aux rats nourries au régime témoin. Car il est bien établi qu'une alimentation à haute densité

énergétique, riche en graisse augmente le poids corporel (**Dulloo et al., 2010**).

En effet, les lipides sont les déterminants majeurs de la densité calorique de la consommation alimentaire parce qu'ils fournissent au gramme plus de calories que les glucides (**Lecerf, 2008**). Donc lorsque ils sont en excès ils vont être stockés majoritairement dans le tissu adipeux ce qui provoque l'augmentation de la taille des adipocytes. 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) (**Faucher et Poitou, 2016**) ce qui peut expliquer la prise de poids chez les rates soumis à ce régime.

De plus les lipides ont un faible pouvoir satiétogène qui est en grande partie responsable de l'effet d'hyperphagie, ou surconsommation passive, que montrent les rates soumis à ce régime. Ceci est influencé par la sensation agréable que procurent les aliments au niveau buccal, aussi appelée palatabilité qui est détectée par les récepteurs oro- sensoriels. De plus le plaisir que procure ce régime riche en graisse joue ainsi un rôle important sur le comportement alimentaire (**Bergouignan et al., 2010**), donc l'effet obésogène de régime cafétéria peut être expliqué par sa grande teneur en lipide (30%). En effet, nos résultats sont en accords avec ceux de (**Laissouf et al., 2014**) qui confirment que chez le rat Wistar, la consommation d'un régime cafétéria pendant deux mois augmente la prise alimentaire, le poids corporel et induit une accumulation des lipides dans le tissu adipeux.

Nos résultats montrent également une réduction significative du poids corporel chez les rates recevant les régimes cafétéria et témoin supplémentés en poudre de caroube. Ces résultats soulignent l'effet bénéfique de la pulpe de caroube qui concordent avec ceux de (**El Rabey et al., 2017**) qui montrent qu'un régime supplémenté par l'extrait méthanolique de caroube pendant huit semaines, entraîne une diminution significative du poids corporel chez les rats nourris au régime hypercholestérolimique. Cela peut être expliqué par la diminution des tailles épидymaires des adipocytes, qui sont normalement augmentées en conditions obèses. Car les fibres contenues dans la pulpe de caroube, en particulier celles viscosifiantes séquestreraient les lipides au niveau de l'intestin, empêchant ainsi leur absorption et par conséquent favorisant leur perte fécale (**Davis et al., 2009**). De plus ces fibres provoquent une réduction de la prise alimentaire car la viscosité de ces fibres augmente la distension gastrique ce qui déclencherait l'émission de signaux vagues afférant induisant la plénitude. Cela aurait pour effet de favoriser plus rapidement l'arrêt de la prise alimentaire lors des repas et de

prolonger la sensation de rassasiement dans l'intervalle des prises alimentaires (**Beck, 2009**). Cela est en accord avec l'étude de (**Slavin et Green, 2007**) qui ont montré que la viscosité des fibres peut jouer un rôle dans la satiété.

Nos résultats montrent aussi que le poids relatif du foie est significativement plus élevé chez les rates consommant le régime cafétéria enrichi ou non en caroube par rapport à leurs témoins. Ceci est en faveur de l'hypothèse que le régime cafétéria affecte le métabolisme hépatique (**Milagro et al., 2006**). Par contre, la consommation du régime enrichi en caroube entraîne une réduction du poids relatif du foie chez les rates obèses (**OC**). Ceci peut s'expliquer par la diminution de teneurs en lipides totaux du foie.

L'obésité, surtout celle à répartition abdominale, est le plus puissant facteur prédisposant au diabète de type 2 et près de 80 % des sujets diabétiques présentent un excès pondéral. C'est pour cela les résultats obtenus dans notre travail montrent une hyperglycémie chez les rates nourries au régime cafétéria enrichi ou non en caroube (**OS** et **OC**) par rapport à leurs témoins respectifs (**TS** et **TC**). En effet (**Kim et al., 2000**) ont établi que l'accumulation des triglycérides dans le muscle et le foie est liée à l'insulino-résistance, provenant d'une perturbation de la signalisation insulinique dans ces tissus ce qui conduit à une oxydation accrue des AGL qui stimulent la néoglucogenèse et la synthèse des triglycérides au niveau du foie, ceci entraîne une surproduction de glucose qui contribue à détériorer la tolérance au glucose et favoriser l'hyperglycémie à jeun (**Gastaldelli et al., 2000**), cela peut expliquer l'hyperglycémie observée chez les rates obèses par rapport aux témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux de (**Tanaka et al., 2007 ; Flanagan et al., 2008**) qui ont rapportés que les rats soumis à un régime riche en matière grasse développent une insulino-résistance et une hyperglycémie confirmée.

Cependant, la supplémentation en caroube entraîne une réduction de la glycémie chez les rates témoins et obèses (**TC** et **OC**), ceci est confirmé avec les résultats de (**Gruendel et al., 2007**) qui ont démontré que les fibres de la caroube ont un rôle important au niveau de la régulation de l'insulinémie postprandiale et les besoins en insuline, ce qui indique une diminution de l'hyperglycémie. Une autre explication de la diminution de la glycémie peut être attribuée aux polyphénols de la caroube, car selon **Ros S, 2011** la consommation régulière de polyphénols prévient l'apparition du stress oxydant lié à l'obésité compliquée d'hyperglycémie dans le sang et les artères.

En accord avec plusieurs études (**Sour et al., 2015 ; Harrat et al., 2015 ; Bouderbala et al., 2016 ; Rahoui et al., 2017**), nous avons observé que l'obésité induit également des altérations du métabolisme des lipides et des lipoprotéines. En effet, les rates obèses consommant le régime cafétéria enrichi ou non en caroube présentent une augmentation des teneurs plasmatiques en cholestérol total, triglycérides, cholestérol- LDL, et cholestérol-VLDL, et une diminution significative du HDL cholestérol, comparés à leurs témoins respectifs.

Cette hyperlipidémie observée chez les rates obèses peut être expliquée par la forte teneur en lipide dans l'alimentation (régime cafétéria). Plusieurs auteurs ont constaté qu'une augmentation en teneur de lipides des aliments provoque une élévation de la concentration en cholestérol plasmatique, ainsi de nombreux travaux rapportent que l'obésité est définie par un excès de tissu adipeux qui favorise l'accélération du flux d'acides gras libres qui arrive de la veine porte vers le foie, ce qui contribue à l'hypersécrétion de particules VLDL qui, tout comme les lipides exogènes (chylomicrons) sont responsables des concentrations plasmatiques élevées de triglycérides; Les concentrations de triglycérides sont à leur tour responsables de plusieurs désordres métaboliques, en perturbant le métabolisme des particules LDL et des HDL en diminuant leur taille et en augmentant leur densité (**Grundy et al., 2005**). La supplémentation de régime cafétéria ou régime standard en poudre de caroube pendant 8 semaines améliore de façon significative les paramètres du profil lipidique plasmatiques en diminuant le cholestérol total, TG, C-LDL et C-VLDL et en augmentant C-HDL.

Ces résultats concordent avec ceux de (**El Rabey et al., 2017**) qui comparent entre l'effet de l'extrait méthanolique de caroube et de persil sur des rats rendus hypercholestérolémiques et ils ont montrés que la supplémentation concomitante de 20% d'extrait méthanolique de caroube chez les rats hypercholestérolémiques améliore significativement tous les paramètres lipidiques en diminuant CT, TG, LDL et VLDL sériques et en augmentant le HDL sérique. Cette diminution observée dans le profil lipidique (cholestérol, triglycérides, LDL et VLDL) chez les rates consommant le régime (cafétéria ou standard) supplémente en poudre de caroube peut être expliquée par la richesse de la pulpe de caroube en fibres 30 à 40%. (**Haber, 2002 ; Youssef et al., 2013**) car la viscosité des fibres joue un rôle essentiel dans l'absorption et l'abaissement des paramètres lipidiques. Cette

viscosité diminue la liaison des lipides dans le tractus intestinal et modifie la synthèse hépatique (**kumar et al., 2014**).

De plus cet effet hypolipidémiant de la caroube chez les rates peut être expliqué par la richesse de cette plante en polyphénols et cela a été confirmé par l'étude réalisée par (**Ruiz-Roso et al., 2010**) qui ont examiné l'effet bénéfique d'un extrait concentré de polyphénols de caroube sur les lipides sériques chez l'homme.

En effet, de nombreux travaux rapportent des perturbations du statut redox au cours de l'obésité tenant à la fois de l'augmentation de production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et/ou la diminution de la capacité de défense antioxydante par la baisse des activités des enzymes antioxydantes et des taux des vitamines antioxydantes (**Karaouzene et al., 2011 ; Savini et al., 2013 ; Warolin et al., 2013**). De même, il a été démontré qu'un régime hypercalorique et hyperlipidique augmente la production de radicaux libres et diminue les capacités de défense antioxydante (**Milagro et al., 2006 ; Bouanane et al., 2009 ; Sour et al., 2015**).

Afin d'évaluer le statut oxydant chez les rates, nous avons déterminé la peroxydation lipidique par la mesure de malondialdéhyde (MDA), qui est un composé cancérigène et mutagène, et connu comme le produit majeur de la peroxydation lipidique (**Fang et al., 1996**). Il s'agit d'un aldéhyde formé lors de la coupure des AGPI possédant au moins trois doubles liaisons ou à partir de composé non lipidique tels que l'acide ascorbique, les acides aminés, le désoxyribose ou le saccharose lorsqu'ils sont exposés à l'action des radicaux hydroxyles, en présence de métaux (**Miwa et al., 2000**).

Les résultats obtenus dans notre étude montrent une élévation bien définie de la concentration du MDA plasmatique chez les rates obèses (**OS et OC**) par rapport aux rates normales (**TS et OS**). Ces résultats sont en accord avec l'étude menée par (**Laissouf et al., 2013**) qui affirme que le taux de MDA est élevé chez les rats obèses par rapport aux rats témoins. Cette augmentation peut être expliquée par l'auto-oxydation des lipides (**Saka et al., 2011**), qui est probablement induite par l'obésité, car chez les obèses, la concentration élevée des acides gras peut conduire à l'activation de NADPH oxydase qui est une enzyme responsable de la production des ERO au niveau de la mitochondrie de tissu adipeux, donc ces ERO sont responsables d'une grande partie de l'oxydation des acides gras ce qui a pour

conséquence la production de MDA (**Bonnefont-Rousselot, 2014**).

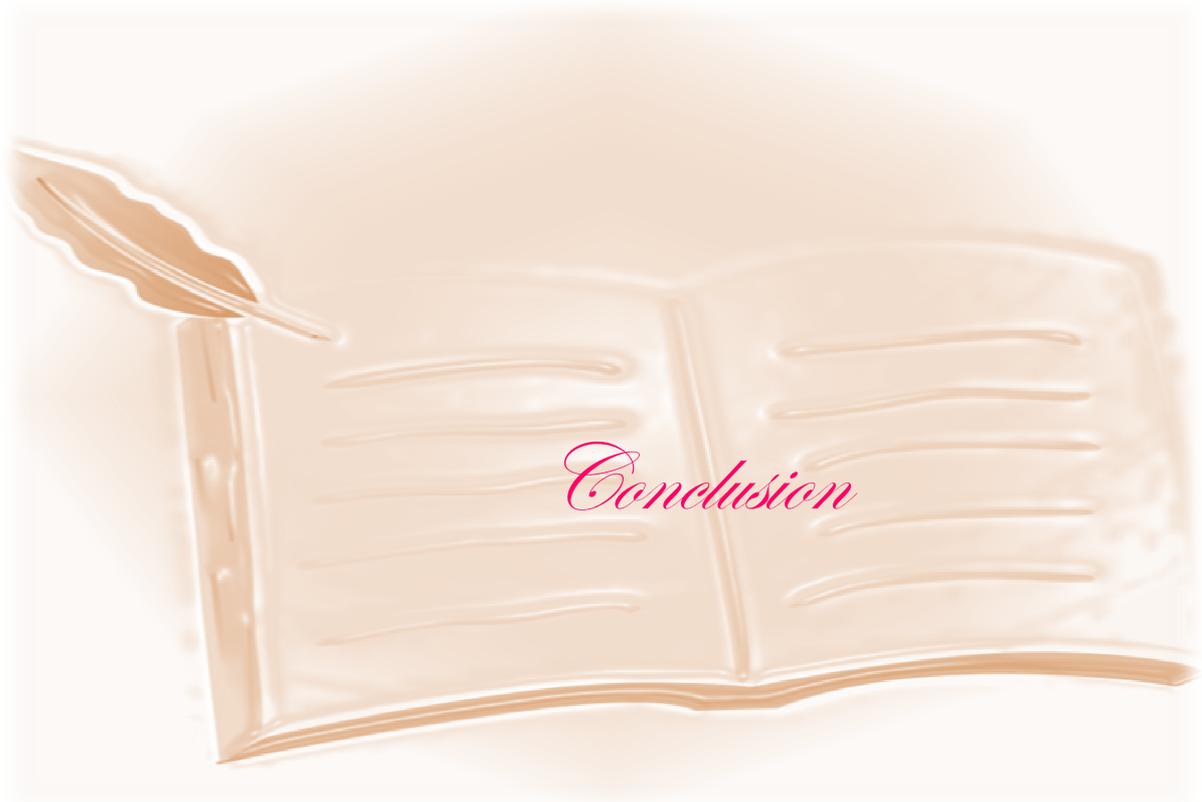
Concernant les antioxydants, nos résultats montrent que les teneurs plasmatiques en vitamine C sont diminuées chez les rates obèses (**OS** et **OC**) par rapport à leurs témoins respectifs (**TS** et **TC**), qui sont en concordance avec l'étude de (**Laissouf et al., 2013**). De même nos résultats montrent que le régime cafétéria entraîne une capacité antioxydante totale du plasma (ORAC) plus faible par rapport aux rates témoins. Cela est en accord avec l'étude de (**Benyoub, 2011**). Ce déséquilibre de la balance antioxydante peut être expliqué par la diminution importante des antioxydants (vitamine E et bêta carotènes) chez les rates obèses (**bonnefont-rousselot, 2014**). Ces résultats suggèrent que l'obésité est un facteur important de l'augmentation du stress oxydatif.

La supplémentation de régime cafétéria ou régime standard par la poudre de caroube montre une réduction de taux de MDA chez les rates et l'augmentation de la capacité antioxydante totale de plasma. Ces résultats suggèrent que la poudre de caroube induit un effet antioxydant, qui peut être dû à la richesse de cette plante en composés bioactifs et en antioxydants qui inhibent la lipoperoxydation et les altérations causées par la production excessive de radicaux libres. Une étude menée par **Letkesses et Ladraa (2017)**, montre que cette plante est très riche en polyphénols (33,73 mg /g) qui constituent une famille importante d'antioxydants parmi ces polyphénols on trouve les flavonoïdes, terpenoïdes, saponosides, tannins et alcaloïdes. Globalement, ce sont d'excellents piègeurs des EOA et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre (**Suzuki et al., 2011**). Ces éléments sont trouvés dans l'extrait aqueux de pulpe de caroube qui sont probablement responsables de ces effets. Ces résultats sont en accord avec ceux de (**Lahouel et al., 2004**).

Concernant l'étude histologique de foie des rates témoins et expérimentales nos résultats montrent qu'il y a une micro stéatose de type micro vacuolaire chez les rates (**OS**) par rapport aux rates (**TS**). Ce résultat est compatible avec d'autres études (**Ruzzin et al., 2010**) qui ont montrés l'existence d'une stéatose hépatique caractérisée par la présence de graisse dans le foie, et l'accumulation progressive de triglycérides dans le tissu hépatique des rats obèses.

Ces résultats peuvent être expliqués par la grande teneur en AGS de régime cafétéria, qui provoque une résistance à l'insuline dans le muscle, le foie et le tissu adipeux, avec une augmentation du contenu hépatique en triglycérides et en ATP et une stimulation de la gluconéogenèse ceci est confirmé par (**Parks et al., 2017**). Donc au cours de l'obésité, la stéatose hépatique est associée à une insulino-résistance avec taux élevés d'insuline circulante qui a un effet stéatogène puisque d'une part, au niveau des adipocytes, il entraîne une stimulation de la lipolyse qui conduit à une augmentation de l'arrivée des acides gras au foie et, d'autre part, au niveau des hépatocytes, il entraîne une augmentation de la captation des acides gras circulants, une augmentation de leur synthèse et une diminution de leur dégradation par la voie de la bêta-oxydation (**Oehler et al., 1982**).

La supplémentation de régime cafétéria en poudre de caroube pendant 8 semaines a amélioré le tissu hépatique. Ce résultat est en accord avec celui de (**El Rabey et al., 2017**). En effet la pulpe de caroube a un rôle protecteur contre de nombreux changements pathologiques dus à leur teneur plus élevée en substances antioxydantes telles que les flavonoïdes et les composés phénoliques et de sa richesse en fibres qui améliorent le profil lipidique chez les obèses ce qui a pour conséquence la protection contre la stéatose hépatique. De plus (**Huang, 2016**) montre que la cellulose abaisse l'accumulation de graisse au niveau du foie chez les rats obèses.



Conclusion

L'obésité est devenue un problème majeur de santé publique, cette épidémie précède une vague impressionnante d'apparition des pathologies ce qui implique la nécessité de son traitement, pour cela l'organisation mondiale de la santé place sa prévention et sa prise en charge comme une priorité dans le domaine de la pathologie nutritionnelle. Ce travail a été orienté pour évaluer l'influence de la phytothérapie à base de la pulpe de caroube qui est riche en antioxydants (flavonoïdes, iso flavonoïdes, tannins, composés phénoliques), en sucre, protéines, et fibres contre l'obésité et ses complications chez les rates rendues obèses par le régime cafétéria.

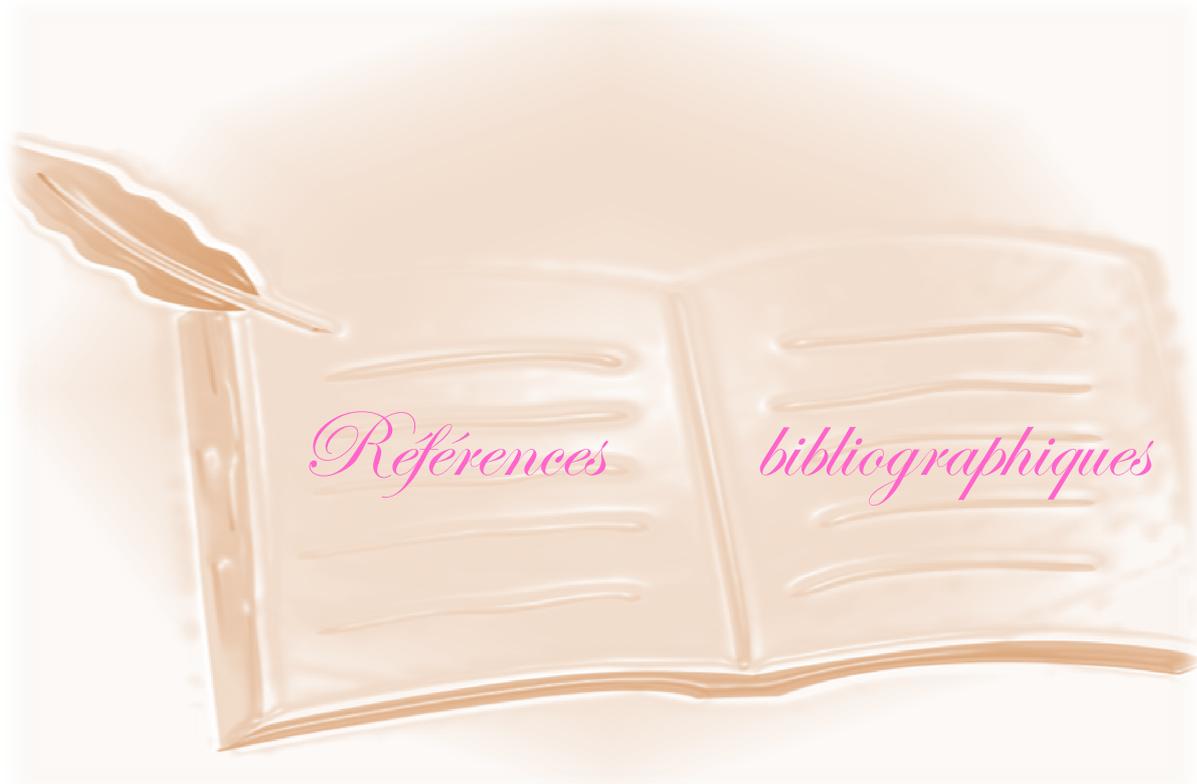
D'après notre étude, on peut conclure que le régime cafétéria conduit à l'installation de l'obésité, associée à des anomalies métaboliques tel que l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie et à une altération morphologique au niveau du foie (c'est-à-dire une stéatose hépatique) rajoutant à ceux-ci un stress oxydatif qui constitue le trait d'union de toutes les maladies tels que l'athérosclérose, les risque coronaropathies, diabète et certains cancers...etc.

L'ensemble des résultats de cette étude menée chez les rates rendues obèses, indiquent que le traitement avec la pulpe de caroube induit une perte de gains du poids corporel et une diminution de prise alimentaire journalière, de même induit un effet hypoglycémiant et hypolipidémiant, pouvant réduire le risque cardiovasculaire et réduire le risque de d'hyperglycémie. Nos résultats ont montrés également que la pulpe de caroube réduit la peroxydation lipidique et améliore l'état de stress oxydatif, ce qui fournit la preuve que l'utilisation de cette plante pourrait protéger le foie, le cœur et le cerveau contre les pathologies lies aux effets délétères des espèces réactives de l'oxygène (ERO). De plus il apparait clairement que la pulpe de caroube a un effet protecteur contre la stéatose hépatique chez les rates obèses et même réparateur de tissu.

A la lumière de cette étude, nous avons constaté que la pulpe de caroube semble être bénéfique pour la santé humaine tout en prévenant les altérations métaboliques chez les obèses. Son intégration dans l'alimentation peut participer à améliorer le profil métabolique et oxydatif et réduire l'incidence de l'obésité et ses complications à long terme.

Afin de compléter ce travail, la réalisation d'une étude phytochimique approfondie qui consiste à la purification, l'identification, caractérisation des polyphénols. Ainsi qu'une étude histologique au niveau du muscle et de tissu adipeux pour mieux étudier les complications liées à l'obésité nutritionnelle.

Chez l'homme, ces résultats pourront contribuer au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques non médicamenteuses dans le domaine de l'obésité et de ses complications.



Références

bibliographiques

A

1-Adams. (2003). Prévalence de L'hypertension Artérielle a 18 ans chez des garçons Philippins. (41): 91-108p

2-Allam-Ndoul B. (2017). Études «omiques» du phénomène inflammatoire associé à l'obésité. Doctorat en nutrition université Laval Quebec, Canada, 213p.

3- Alquier L., et Lefas E. (1974). Guide pratique d'histologie normale et pathologique. Technique et diagnostic. Edition Baillière.423p.

4-Amar L., Bachelot A., Baudin E., Bauduceau B., Bennet A., Bertherat J., ... et Bruckert E. (2016). Obésité de l'enfant et de l'adulte in Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, Elsevier Masson,France pp 413-429.

5-Ayaz F. A., Torun H., Ayaz S., Correia P. J., Alaiz M., Sanz C., ... et Strnad M. (2007). Determination of chemical composition of anatolian carob pod (*Ceratonia siliqua* L.): sugars, amino and organic acids, minerals and phenolic compounds. Journal of food quality, 30(6), 1040-1055.

B

6-Beck E. J., Tosh S. M., Batterham M. J., Tapsell L. C., et Huang X. F. (2009). Oat β -glucan increases postprandial cholecystokinin levels, decreases insulin response and extends subjective satiety in overweight subjects. Molecular nutrition & foodresearch, 53(10), 1343-1351.

7- Belaïch R., et Boujraf S. (2016). Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiques. Médecine des Maladies Métaboliques, 10, 38-42.

8- Biner B., Gubbuk H., Karhan M., Aksu M., et Pekmezci M. (2007), Sugar profiles of the pods of cultivated and wild types of carob bean (*Ceratonia siliqua* L.) in Turkey, Food Chemistry, N°100, pp.1453-1455.

- 9-Blache D., et Prost M. (1992) Free radical attack: biological test for human resistance capability. *In* proceedings of the College Park on chemical evolution. Chemical Analysis Laboratory. NASA, Washington, 82-98.
- 10-Benmahioul B., Meriem K. H., et Daguin F. (2011). Le caroubier, une espèce méditerranéenne à usages multiples. *Forêt méditerranéenne*, 32(1), 51-58.
- 11-Bonnefont-Rousselot D. (2014). Obésité et stress oxydant Obesity and oxidative stress. *Obésité*, 9(1), 8-13.
- 12-Benyoub N. E. (2011). Détermination de quelques paramètres biochimiques chez la rate Wistar consommant un régime cafeteria enrichi en huile de lin.
- 13-Bergouignan A., Blanc S., et Simon C. (2010). «Calories» et obésité: quantité ou qualité?. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 45(4), 180-189.
- 14-Bors W., Heller W., Michel C., et Satan M. (1990). Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging-efficiencies, *Methods in Enzymology*. 186, p. 343.
- 15-Bouderbala H., Kaddouri H., Kheroua O., et Saidi D. (2016, June). Effet anti-obésogène du vinaigre de cidre de pomme chez le rat soumis à un régime hyperlipidique. *In* *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* (Vol. 65, No. 3, pp. 208-213). Elsevier Masson.
- 16-Brandt N., De Bock K., Richter E A., et Hespel P. (2010). Cafeteria diet-induced insulin resistance is not associated with decreased insulin signaling or AMPK activity and is alleviated by physical training in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 299: E215-E224.
- 17-Bruckert E. (2011). Dyslipidemies. *Traite Médecine et Chirurgie de l'obésité*. Médecine Sciences Publications. Lavoisier; p. 203-6.
- 18-Carette C., et Czernichow S.(2013). Obésité de l'adulte. *In* I guillevin, *medecine interne* (pp 861-867).italie: lavoisier.



19-Caër C. (2016). Inflammation du tissu adipeux au cours de l'obésité humaine: implication des lymphocytes Th17, thèse de Doctorat en Physiologie & Physiopathologie, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, 207p.

20-Ceppo F. (2014). Rôle de la kinase inflammatoire Tpl2 dans l'inflammation du tissu adipeux lors de l'obésité, Interactions Moléculaires et Cellulaires, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M) de l'Université de Nice-Sophia Antipolis,343p.

21-Chu W.,Loy., et Phang S.M., (2016).Marine Algae as a Potential Source for Anti-Obesity Agents. *Mar. Drugs.* 14, 222 p.

22-Clec'h C., Gonzalez F., et Cohen Y. (2006). Prise en charge des patients obèses en réanimation. Aspects physiopathologiques et thérapeutiques. *Réanimation.* Vol. 15. 439-44.



23-Darimont C., Turini M., Epitoux M., Zbinden I., Richelle M., Montell E., ... et Macé K. (2004). β 3-adrenoceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. *Nutrition & metabolism,* 1(1), 4.

24-DASA de Tlemcen (2009). La distribution de caroubier en Algerie.

25- Davis J. N., Alexander K. E., Ventura E. E., Toledo-Corral C. M., et Goran M. I. (2009). Inverse relation between dietary fiber intake and visceral adiposity in overweight Latino youth. *The American journal of clinical nutrition,* 90(5), 1160-1166.

26-Defraigne J. O., et Pincemail J. (2008). Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. *Revue médicale de Liège,* 63, 10-19.

27-Demarchi E., Baldassari F., Bononi A., Wieckowski M.R., et Pinton P.(2013) Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases and Obesity: Role of p66Shc and Protein Kinase C. Hindawi, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Vol. 2013:1-11.

28-Djohan Y. F. (2017). Influence d'un régime riche en huile de palme sur le statut antioxydant, la fonction mitochondriale et les désordres métaboliques associés à l'obésité (Doctoral dissertation, Université Montpellier).312P

29-Dulloo A. G., Jacquet J., Solinas G., Montani J. P., et Schutz Y. (2010). Body composition phenotypes in pathways to obesity and the metabolic syndrome. *International journal of obesity*, 34(S2), S4.



30-El Rabey H. A., Al-Seeni M. N., et Al-Ghamdi H. B. (2017). Comparison between the Hypolipidemic Activity of Parsley and Carob in Hypercholesterolemic male rats. *Bio Medresearch international*, 2017.

31-El youbiz. (2017) obésité.:sa prise en charge médicale et le role du pharmacien d'officine dans sa prévention ,thèse de doctorat en pharmacie, université mohammed v de rabat,159 p.



32-Fafa N., Meskine D., Bouzid A., Fedala S., et Kedad L. (2016). Prevalence of obesity in an Algerian adult population. *Endoc Abstr.*41:EP815.

33- Fang J. L., Vaca C. E., Valsta L. M., et Mutanen M. (1996). Determination of DNA adducts of malonaldehyde in humans: effects of dietary fatty acid composition. *Carcinogenesis*, 17(5), 1035-1040.

34-FAOSTAT. (2012). La distribution du caroubier dans toute la région du bassin méditerranéen.

35-Faucher P., et Poitou C. (2016). Physiopathologie de l'obésité. *Revue du rhumatisme monographies*, 83(1), 6-12.

36-Favier A. (2003). Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la Compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique.

37-. Fisher-Wellman K., Bell H. K., et Bloomer R. J. (2009). Oxidative stress and antioxidant defense mechanisms linked to exercise during cardiopulmonary and metabolic disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(1), 43-51.

38-Flanagan A. M., Brown J. L., Santiago C. A., Aad P. Y., Spicer L. J., et Spicer M. T. (2008). High-fat diets promote insulin resistance through cytokine gene expression in growing female rats. *The Journal of nutritional biochemistry*, 19(8), 505-513.

49-Francis D.K., VandenBroeck J., et Younger N.(2009) .Fast food and sweetened beverage consumption: association with overweight and high waist circumference in adolescents. *Public Health Nutr.* Vol. 12(8): 1106-1114.

40-Friedewald W. T., Levy R. I., et Fredrickson D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinicalchemistry*, 18(6), 499-502.



41-Gallissot-Pierrot E. (2013) .Pratique d'une activité physique et ses facteurs limitants dans une population d'adultes obèses: Diminution des affects dépressifs et possibilités d'action par le médecin généraliste . université de lorraine faculté de médecine de nancy , France.

42-Gastaldelli A., Baldi S., Pettiti M., Toschi E., Camastra S., Natali A., Landau BR., et Ferrannini E.(2000).Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study.*Diabetes.* Vol. 49(8):1367-73.

43-Gillet S., Simon M., Paquot M., et Richel A. (2014). Synthèse bibliographique de l'influence du procédé d'extraction et de purification sur les caractéristiques et les propriétés d'une gomme de caroube. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*, 18(1), 97.

44-Golay A. (1998).Rôle des graisses alimentaires dans le développement de l'obésité: obésité et lipides. *Oléagineux,corpsgras,lipides.* 5 :25-207.

45-Goulas V., Stylos E., Chatziathanasiadou M. V., Mavromoustakos, T., et Tzakos A. G. (2016). Functional components of carob fruit: linking the chemical and biological space. *International journal of molecular sciences*, 17(11), 1875.

46- Gruendel S., Otto B., Garcia A.L., Wagner K., Mueller C., Weickert M.O.,Heldwein W., et Koebnick C. (2007).Increased acylated plasma ghrelin, but improved lipid profiles 24-h

after consumption of carob pulp preparation rich in dietary fibre and polyphenols, *Br. J. Nutr.*, Dec; Vol. 98:1170-7, N°6.

47-Grundy S., Cleeman J., Daniels S., Donato K., Eckel R., Franklin B., Gordon D., Krauss R., Savage P., Smith S. JR., Spertus J., et 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): 2735-52.

48-Guerre-Millo M. (2012). Modèle animal d'obésité Animal models of obesity. *Obésité*, 7(1), 18-25.



49-Habbout A. (2012). étude des conséquences métaboliques, oxydatives et cardiovasculaires de la suralimentation postnatale chez le rat et la souris, thèse de doctorat en physiopathologie et pharmacologie, université de bourgogne, 163p.

50-Haber B. (2002). "Carob fiber benefits and applications," *Cereal Foods World*, vol. 47, no. 8, pp. 365-369.

51-Haleng J., Pincemail J., Defraigne J. O., Charlier C., et Chapelle J. P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10), 628-38.

52-Halliwell B., et Gutteridge J. M. (1990). The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of biochemistry and biophysics*, 280(1), 1-8.

53-Hare J. (2004). Nitroso-redox balance in the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 351 , 2112-2114.

54-Hariri A., Ouis N., Sahnouni F., et Bouhadi D. (2009). Mise en oeuvre de la fermentation de certains ferments lactiques dans des milieux à base des extraits de caroube. *Rev. microbiol. ind. san et environn.*, 37-55.

55-Harrat N. E. I., Zoubida Imene T. A. I. R., Louala S., Boukhari N., Dehiba F., et lamri-senhadjji M. (2015). La supplémentation en huile d'argan atténue l'hyperglycémie, la dyslipidémie et le stress oxydant, chez le rat obèse, *Aliments et nutriments*. Vol.04 N°01: 16-26.

56-Holguin F., et Fitzpatrick A. (2010) - Obesity, asthma, and oxidative stress. *J. Appl.*

57- Huang J. F., Zhan T., Yu X. L., He Q. A., Huang W. J., Lin L. Z., ... et Pan Y. T. (2016). Therapeutic effect of *Pleurotus eryngii* cellulose on experimental fatty liver in rats. *Genetics and molecular research: GMR*, 15(1), 15017805-15017805.



58-Jacota S.K., et Dani H.M. (1982) A new colorimetric technique for the estimation of vitamin C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry*. 172: 178-182.

59-James B. (2017). Use of Nutraceutical and Natural Compounds Containing Anti-Obese Properties for the Prevention and Treatment of Obesity. *EC Nutrition* 6. (5) : 184-186 p.



60-Karamoko Bah. (2006). particularité de l'obésité en médecine interne de l'hôpital du point G ,thèse de doctorat en médecine université de bamako,153p.

61-Karaouzene N., Merzouk H., Aribi M., Merzouk S. A., Berrouiguet A. Y., Tessier C., et Narce M. (2011). Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: a comparison of older with young men. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(10), 792-799.

62-Kim J.K., Gavrilova O., Chen Y., Reitman M.L., et Shulman G.I.(2000) Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem*. Vol. 275: 8456-60.

63-Kinsky N.(1989).Antioxydants function of carotenoides, *Free Rad. Biol. Med*, 7, p. 617.

64-Konate I. (2007). Diversité Phénotypique et Moléculaire du Caroubier (*Ceratonia siliqua* L.) et des Bactéries Endophytes qui lui sont Associées. thèse de doctorat en Biotechnologie et Biologie Moléculaire, université Mohammed v-agdal,196p.

65-Kumar S.A. (2014). Testosterone deficiency and dietary therapeutic interventions in the rat model of diet-induced metabolic syndrome. B.Tech. University Of Southern Queensland. 126-154 p.



66-L Ahlem., M Nassima., M Hafida., et B Nouzha. (2013). Dietary flaxseed oil supplementation improves the oxidant/antioxidant status in obese aged rats. IJMPS, 3(2), 87-94.

67-Lahouel M S., Boulkour N., et Segueni J.P. Flavonoids effect against vinblastine, cyclophosphamide and paracetamol toxicity by inhibition of lipid-peroxidation and increasing liver glutathione concentration ,Pathologie Biologie, 52 (2004), pp. 314-322.

68-Laissouf A. (2014). Effets du régime cafeteria enrichi en huile de lin sur le métabolisme lipidique et le statut oxydant/antioxydant chez le rat Wistar âgé (Doctoral dissertation).

69-Lamas O., Martínez JA., et Martí A.(2004). Energy restriction restores the impaired immune response in overweight (cafeteria) rats. Journal of Nutritional Biochemistry. Vol. 15: 418-425.

70-Leal Lefèvre C. (2011). Les environnements résidentiels et l'obésité: l'application de techniques d'appariement pour estimer les relations ,thèse de doctorat en Epidémiologie , l'université pierre et marie curie, Paris 6, 108p.

71-Lecerf J. M. (2008). Acides gras et maladies cardiovasculaires. Sciences des Aliments, 28(1), 53.

72-Letskesses H., et Ladraa I. (2017). Evaluation de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits de *Ceratonia siliqua* L. mémoire de fin d'étude en biochimie moléculaire et santé université des des Frères Mentouri Constantine, 115p.

73-López I. P., Martí A., Milagro F. I., Zulet M. D. L. A., Moreno-Aliaga M. J., Martínez J. A., et Miguel C. (2003). DNA Microarray Analysis of Genes Differentially Expressed in Diet-Induced (Cafeteria) Obese Rats. Obesity, 11(2), 188-194.

74-M. K Youssef., M. M El-Manfaloty., et H. M Ali, "Assessment of proximate chemical composition, nutritional status, fatty acid composition and phenolic compounds of carob (*Ceratonia Siliqua* L.)," *Food and Public Health*, vol. 3, no. 6, pp. 304–308, 2013.



75-Marion Henri. (2011). *Obésité et insulino-résistance : étude longitudinale avec un traceur du transport du glucose, le [125I]-6-d_eoxy-6-iodo-D-glucose*. Thèse de doctorat en Sciences agricoles, Université de Grenoble, 171p.

76-Michalik., Desvergne B., et Wahli W. (2000). Les bases moléculaires de l'obésité : vers de nouvelles cibles thérapeutiques. *Med/Sci*. 16 : 1030-1039.

77-Migdal C.,et Serres M. (2011). "[Reactive oxygen species and oxidative stress]." *Med Sci (Paris)* 27(4): 405-412.

78-Milagro F. I., Campión J., et Martínez J. A. (2006). Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity*, 14(7), 1118-1123.

79-Miwa I., Ichimura N., Sugiura M., Hamada Y., et Taniguchi S. (2000). Inhibition of glucose-induced insulin secretion by 4-hydroxy-2-nonenal and other lipid peroxidation products. *Endocrinology*, 141(8), 2767-2772.

80-Moreno-Aliaga M. J. (2005). Adiposity and proinflammatory state: the chicken or the egg. *Adipocytes*, 1, 1-16



81-Nishida K., Arazoe T., Yachie N., Banno S., Kakimoto M., Tabata, M., ... et Shimatani Z. (2016). Targeted nucleotide editing using hybrid prokaryotic and vertebrate adaptive immune systems. *Science*, 353(6305), aaf8729. *Nutrition Bulletin*, 32 (suppl 1): 32–42.

82-Niyah Njike G., Watcho P., Nguenefack T.B., et Kamanyi A. (2005).Hypoglycaemic activity of the leaves of *Bersama englerianain* rats. *Afr J Trad. Vol.* 2(3): 215-221.

83-Nourooz-Zadeh J., Tajaddine-Sarmadi J., Ling K. E., et Wolff S. P. (1996). Low-density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in plasma. Relevance to determination of total plasma lipid hydroperoxide concentrations. *Biochemical Journal*, 313(3), 781-786.



84-OMS.obésité et surpoids. Octobre 2017.(consulté le 5 avril 2018)

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr>

85-Ouchi N., Parker J. L., Lugus J. J., et Walsh K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 85.
overweight Latino youth. *Am J Clin Nutr*, 90: 1160-6.



86-Packer L. (1991). Protective role of vitamin E in biological systems, *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, p. 1050S. *Physiol.*, 108(3): 754-759.

87-Park J. H., Yoo Y., Cho M., Lim, J., Lindroth A. M., et Park Y. J. (2018). Diet-induced obesity leads to metabolic dysregulation in offspring via endoplasmic reticulum stress in a sex-specific manner. *International Journal of Obesity*, 42(2), 244.



88-Quézel P., et Santa S.(1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales, 2, 850-851.



89-Rahoui W. A. L. I. D., et Merzouk. (2017) h. effets de la consommation de l'aloevera sur le statut oxydant et fonction rénale chez le rat wistar obese. Séminaire international polysaccharides de plantes de milieux arides (polysac 2017).

90-Ratzu V., Fromenty B., et Poynard T. (2002). Stéatohépatite non alcoolique: 2. Aspects physiopathologiques. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 9(3), 199-207.

91-Reggio S. (2016). La Membrane Basale du Tissu adipeux: son remodelage au cours de l'obésité et sa relation avec l'insulino-résistance, thèse de Doctorat en Physiologie et Physiopathologie, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, 244p.

92-Ros S., Auberval N., Seyfritz E., Pinget M., Jeandidier N., Sigrist S. (2011). Prévention des complications vasculaires associées à l'obésité par les polyphénols naturels et l'exercice physique : rôle du stress oxydant. 15 .

93-Ruiz-Roso B., Quintela J. C., de la Fuente E., Haya J., et Pérez-Olleros L. (2010) "Insoluble carob fiber rich in polyphenols lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic subjects," *Plant Foods for Human Nutrition*, vol. 65, no. 1, pp. 50–56.

94-Ruzzin J., Petersen R., Meugnier E., Madsen L., Lock E. J., Lillefosse H., ... et Malde M. K. (2010). Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environmental health perspectives*, 118(4), 465.



95-Saka S., Bahi A., Aouacheri W. (2011) L'effet du stress oxydant induit par l'acétate de plomb sur le système enzymatique du glutathion chez les rats. *Ann Toxicol Anal.* 23(3): 139-145.

96-Savini I., Catani M. V., Evangelista D., Gasperi V., et Avigliano L. (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International journal of molecular sciences*, 14(5), 10497-10538.

97-Slavin J., et Green H. (2007). Dietary fibre and satiety. *British Nutrition Foundation*

98-Sosa V., Moliné T., Somoza R., Paciucci R., Kondoh H., et Leonart, M. E. (2013). Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing research reviews*, 12, 376-390.

99-Sour S., Belarbi M., Sari N., Benammar C. H., Baghdad C. H., et Visioli, F. (2015). Argan oil reduces, in rats, the high fat diet-induced metabolic effects of obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(4), 382-387

100- Srivastava L.M., Das N., et Sinha S. (2002) *Essentials of Practical Biochemistry*, CBC Publishers and Distributors, New Delhi, India, la fonction mitochondriale et les désordres

métaboliques associés à l'obésité. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, 312p.

101-Suzuki K., Ito Y., Inoue T., Hamajima N. (2011). Inverse association of serum carotenoids with prevalence of metabolic syndrome among Japanese. *Clin Nutr* ; 30 : 369-75.



102-Tanaka S., Hayashi T., Toyoda T., Hamada T., Shimizu Y., Hirata M., ...et Nakao K. (2007). High-fat diet impairs the effects of a single bout of endurance exercise on glucose transport and insulin sensitivity in rat skeletal muscle. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 56(12), 1719-1728.

103-Thanan R., Oikawa S., Hiraku Y., Ohnishi S., Ma N., Pinlaor, S., ...et Murata M. (2014). Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *International journal of molecular sciences*, 16(1), 193-217.

104-Toussaint J.F., Jacob M.P., Lagrost L., et Chapman J. (2003) *L'athérosclérose: physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques*. Ed. Elsevier Masson, Paris. 776 p.

105-Tschöp M., et Heiman M. L. (2001). Rodent obesity models: an overview. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 109(06), 307-319.

106-Turhan I., Bialka K.L., Demirci A., et Karhan M. (2010). Ethanol production from carob extract by using *Saccharomyces cerevisiae*. *Bioresource Technology*, 101, pp5290–5296.



107-Von Diemen V., Trindade E. N., et Trindade M. R. M. (2006). Experimental model to induce obesity in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 21(6), 425-429.



108-Warolin J., Coenen K. R., Kantor J. L., Whitaker L. E., Wang L., Acra S. A., ... et Buchowski M. S. (2014). The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy Black and White American youth. *Pediatric obesity*, 9(1), 43-52.

109-Wémeau JL., Schlienger JL., et Vialettes B. (2014).obésité : diagnostic, enjeux et prise en charge.EndocrinoDiabèteMétaboNutrPratic.chàp 37 pp397-405.

110-World health organization (1998).Obesity: preventing and managing the global epidemie.Report of a WHO consultation on obesity.Geneva, 3-5 June 1997 (WHO/NUT/NDC/98.1).



111-You HJ., Kim J.Y., et Jeong H.G.(2003).17 beta-estradiol increases inducible nitric oxide synthase expression in macrophages. BiochemBiophysRes Commun. Vol. 303(17): 1129-1134.

112-Youssef H. (2008).L'obésité de l'adolescent Libanais : étude épidémiologique et effets d'un exercice aigu et chronique sur le stress oxydant d'adolescentes en surpoids. Physiologie [q-bio.TO]. Université Rennes 2; Université Européenne de Bretagne,. Français.



113-Zelko I.N., Mariani T.J., et Folz R.J.(2002).Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression, Free Rad. Biol. Med., 33(3), p. 337.

114-Zitouni A. (2010). Monographie et perspectives d'avenir du caroubier (Ceratonia siliqua) en Algerie. Th.Ing. Agrn, INA, El-Harrach, pp 201.





Figure1 : poudre de caroube



Figure 2: Elevage des rates au sein de l'animalerie



Figure 3: prélèvement du sang



Figure 4 : la dissection des rates

❖ Préparation de tampon PBS

1. Mettre 800ml de l'eau distillée dans un bécher
2. Ajouter 8 g de NaCl
3. Ajouter 0.2g de KCl
4. Ajouter 1.44g de Na_2HPO_4
- 5- Ajouter 0.24g de KH_2PO_4
- 6-Ajouter de l'eau distillée jusqu'au volume total de 1l
- 7-Agiter à l'aide d'un agitateur magnétique
- 8-Confirmer le PH 7.4 avec un PH mètre

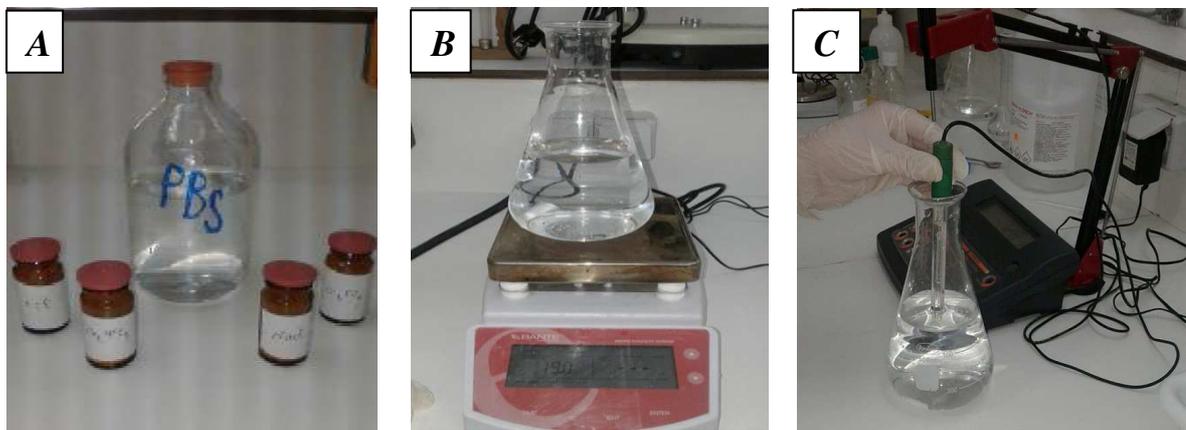


Figure 5: la préparation de tampon PBS

❖ Mesure de la masse relative de foie

Le foie de chaque rate a été pesé. Ce qui a permis de déterminer la masse relative du foie (MRF) selon la formule ci-dessous :

$$MRF = \frac{\text{masse du foie de l'animal sacrifié} \times 100}{\text{Masse de l'animal sacrifié}}$$



Figure 6: pesé du foie

Tableau 1: composition des régimes consommés par les rates

Constituants en %	Régime	
	Témoin standard T	Cafeteria C
Protéines totales	19	20
Glucides totaux	57.5	39
Lipides totaux	6	30
Fibres	5	8
Humidité	7.54	9
Minéraux	4	3
Vitamines	1	1
Acides gras :		
-AGS	27	42
-AGMI	24	30
-C18 :2n-6	45	27
-C18 :3n-3	3	1
-C20 :4n-6	1	0

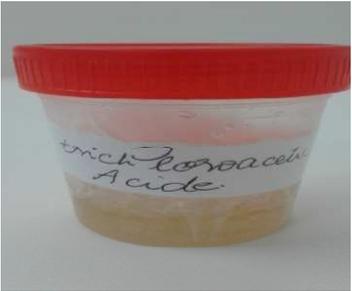
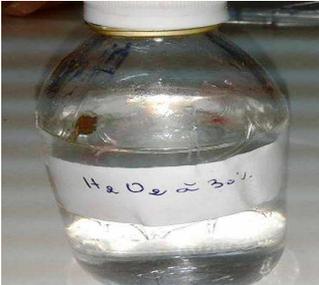
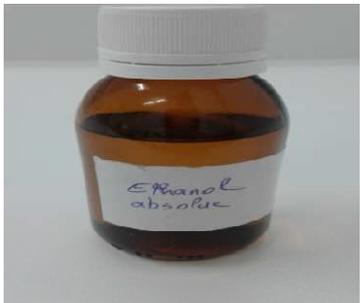
Tableau 2: la composition en lipides et protéines et glucides de régime cafeteria en g/100g

	Lipides (g)	Glucides (g)	Protéines(g)
Pâté (2 portions)	15.56 (3.45)	14.7 (3.26)	10 (2.22)
Fromage (2)	28 (6.22)	8 (1.77)	12 (2.66)
Biscuit (2)	8 (1.77)	74.2 (16.48)	6 (1.33)
Chips(1)	3 (0.33)	5.2 (0.57)	0.85 (0.09)
Cacahuète (1)	49.6 (5.51)	25.9 (2.8)	14.8 (1.64)
Chocolat (1)	30 (3.33)	65 (7.22)	5 (0.55)
Total	134.16 (20.61)	166 (32.1)	48.65 (8.49)

$$\text{valeurenergetique} = (\text{lipides} \times 9) + (\text{glucide} \times 4) + (\text{Proteine} \times 4)$$

$$\text{Valeur énergétique} = 508.49$$

Tableau 3 : réactifs et solutions

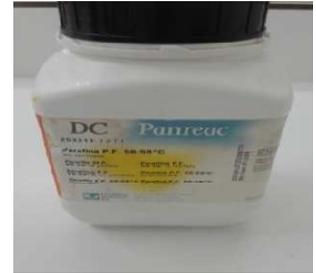
		
L'acide thiobarbiturique TBA ($C_4H_4N_2O_2S$)	L'acide trichloroacétique TCA ($C_2HCl_3O_2$)	L'acide ascorbique ($C_6H_8O_6$)
		
Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) à 30%	Le folin	Le formol (CH_2O)
		
Toluène (C_7H_8)	L'alcool éthylique (C_2H_6O)	Hématoxyline
		
Sulfate de cuivre ($CuSO_4$)	Chlorure de sodium ($NaCl$)	Chlorure de potassium (KCl)



Hydrogénophosphate de sodium
(Na_2HPO_4)



Phosphate de potassium
monobasique
(KH_2PO_4)



Paraffine



L'eau physiologique



L'eau distillée



Gélatine



Kit de cholestérol total
(SPINREACT)



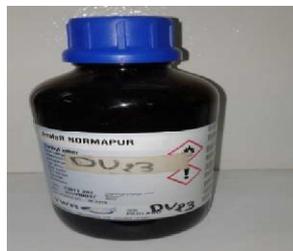
Kit de triglycérine
(Biomagreb)



Kit de cholestérol-HDL
(Química Clínica Aplicada S.A)



Tampon Phosphate salin



Diethyl ether



Eosine

Tableau 4 : les appareils

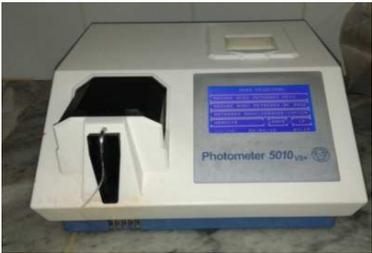
 <p>Le spectrophotomètre</p>	 <p>La centrifugeuse</p>	 <p>Agitateur magnétique</p>
 <p>Le bain marie</p>	 <p>L'étuve</p>	 <p>Glucomètre</p>
 <p>La balance</p>	 <p>PH mètre</p>	 <p>Le microscope</p>
 <p>Microtome</p>		

Tableau 5 : Verreries et autres :

 <p>Micropipette</p>	 <p>Tubes secs</p>	 <p>Tubes héparines</p>	 <p>embouts</p>
<p>Cuves</p>	<p>Eppendorfs</p>	 <p>fiolle</p>	 <p>pissette</p>
 <p>Parafilm</p>	 <p>Papier filtre</p>	 <p>Cassettes</p>	 <p>bécher</p>
 <p>Eprouvette</p>	 <p>Erlenmeyer</p>	 <p>lames</p>	 <p>Lamelles</p>



Figure7: le dosage des paramètres biochimiques

❖ Réalisation de la courbe d'étalonnage de la vitamine c

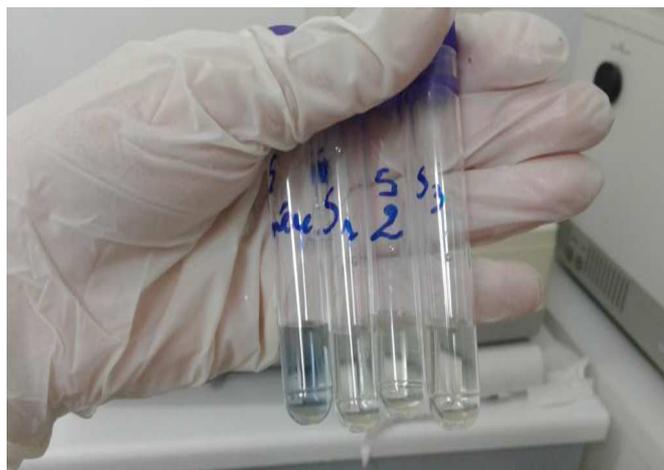


Figure11 : dosage de la gamme d'étalon

Tableau 6 : la gamme d'étalon

	Solution1	Solution2	Solution3
Concentration	10	5	2,5
DO	0,43	0,21	0,12

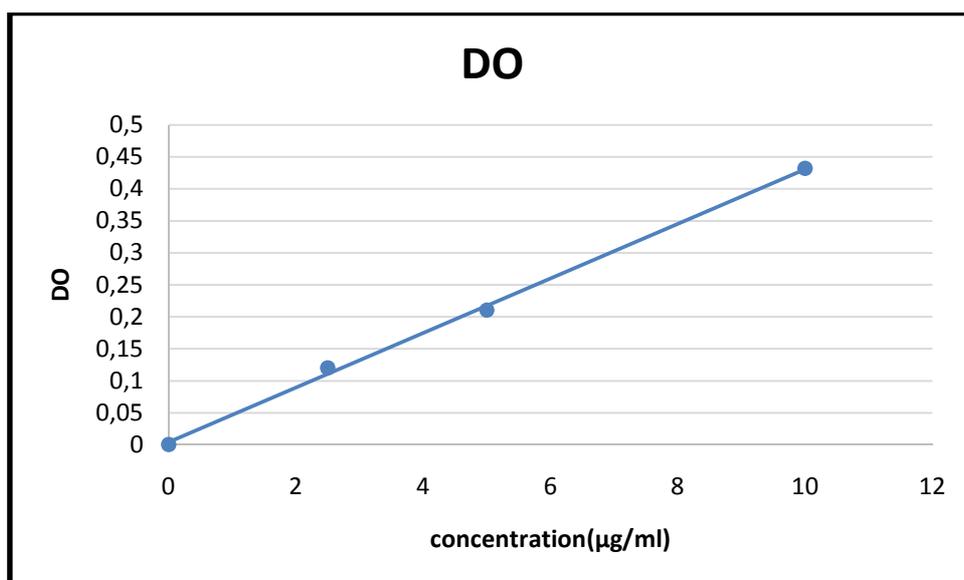


Figure12 : la courbe d'étalonnage

❖ Les coupes histologiques

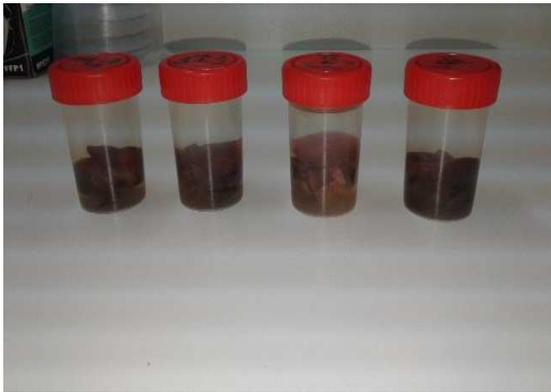


Figure13 : fixation de foie par le formol



Figure14 : coupage de foie



Figure15 : la mise des échantillons dans des cassettes



Figure16 : déshydratation des organes



Figure17 : la désalcoolisation des organes



Figure18 : l'inclusion des organes



Figure19 : le démoulage des blocs

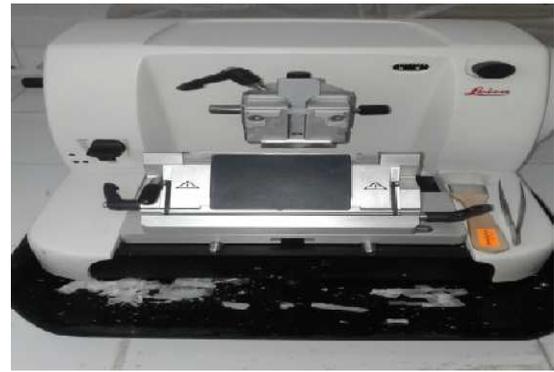


Figure20 : réalisation des coupes



Figure21 : déparaffinage et hydratation des coupes



Figure 22: la coloration des coupes



Figure23 : la désalcoolisation des coupes



Figure24 : les lames après coloration

