

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Abou Bekr Belkaid- Tlemcen-**



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers**  
**Département de Biologie**  
**Laboratoire des Produits Naturels (LAPRONA)**

## **THESE**

**En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Biologie**

**Option :**

**Physiopathologie Cellulaire**

# **Activités biologiques de l'huile d'argan chez le rat Wistar soumis au régime hypergras**

**par**

**SADAoui - SOUR Souad**

**Soutenu le:**

**/2015**

**Devant le jury composé de:**

Présidente	<b>ATIK-BEKKARA F</b>	Professeur, Université de Tlemcen
Examineur	<b>VISIOLI F</b>	Professeur, Université de Pierre et Marie Curie, Paris VI
Examineur	<b>KSOURI R</b>	Professeur, Centre de Biotechnologie de Borj Cédria, Tunisie
Examineur	<b>LAZOUNI H.A</b>	Professeur, Université de Tlemcen
Directrice	<b>BELARBI M</b>	Professeur, Université de Tlemcen

**Année Universitaire : 2015/2016**

***A mes parents,***

***A mon mari et ma fille Rahaf,***

***A ma famille, ma belle- famille, et mes amis,***

***A la mémoire de ma sœur Naima.***

***Je dédie ce travail.***

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire des Produits Naturels (**LAPRONA**) dirigé par le Professeur Monsieur **CHABANE SARI D.** Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements pour sa rigueur scientifique et ses encouragements.

Je veux remercier sincèrement Madame **BELARBI M,** Professeur à l'Université de Tlemcen, pour avoir bien voulu encadrer cette thèse et d'être patiente avec moi au cours de ces années, pour le temps qu'elle m'a consacré ainsi que pour l'aide et l'encouragement prodigués tout au long de ce travail de recherche, ses qualités humaines et pédagogiques m'ont permis de prendre conscience de mes capacités et ont cultivé en moi le goût de la recherche, sincèrement ce fut un grand bonheur d'avoir travaillé à ses cotés.

Je suis particulièrement reconnaissante à Madame **ATIK-BEKKARA F,** Professeur à Université de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle m'a fait d'avoir acceptée la présidence du jury de ma thèse. Qu'elle soit assurée de ma respectueuse considération.

Je souhaite aussi témoigner ma reconnaissance à Monsieur **VISIOLI F,** Professeur à l'Université de Pierre et Marie Curie, Paris VI, pour son aide précieuse, sa gentillesse et son intérêt qui m'ont été d'un grand profit, et d'avoir accepté de participer à ce jury. Qu'il trouve ici l'expression de mon entière reconnaissance et toute ma gratitude.

Je remercie vivement Monsieur **KSOURI R,** Professeur et chercheur au Centre de Biotechnologie de Borj Cédria (Tunisie) pour sa participation à mon jury de thèse et pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger ce travail, qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Je remercie également Monsieur **LAZOUNI H.A**, Professeur à l'université de Tlemcen, pour l'attention qu'il a bien voulu porter à ce travail en acceptant de le juger, et de faire partie du jury. Je lui exprime ma reconnaissance pour ses qualités humaine .Qu'il soit assurée de ma sincère reconnaissance.

Je remercie également Madame **MOKHTARI N**, Monsieur **BENAMMAR C.H** et Monsieur **NANI A.H**, pour leur gentillesse et leur aide technique. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance et mon estime.

J'aimerais remercier toute l'équipe du laboratoire « UPRS lipides », Université de Bourgogne, Dijon, pour leur aide précieuse.

Je tiens aussi à remercier tous les membres du laboratoire de Produits Naturels de l'Université de Tlemcen, que je ne saurai assez remercier pour tout ce qu'ils ont fait. Merci pour tous les bons moments passés ensemble au laboratoire.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce présent travail.

## Valorisation des travaux de recherche

Le travail exposé dans cette thèse de doctorat a fait l'objet de publications scientifiques et a été présenté lors de congrès internationaux

### **Publications scientifiques :**

- **Sour S**, Belarbi M, Sari N, Benammar CH, Baghdad CH, Visioli F (2015). Argan oil reduces, in rats, the high fat diet-induced metabolic effects of obesity. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 25: 382-387.
- **Sour S**, Belarbi M, Khaldi D, Benmansour N, Sari N, Nani A, Chemat F, Visioli F (2012). Argan oil improves surrogate markers of CVD in humans. *British Journal of Nutrition*. 107: 1800-1805.

### **Communications scientifiques :**

- **Séminaire International sur les Sciences Alimentaires, 14-16 Octobre 2014, Constantine, Algérie.** Nutrient composition and antioxidant activity of argan oil (*argania spinosa* l.) in South-western of Algeria.

**SADAOUI-SOUR S, BELARBI M.**

- **Congrès International de Nutrition, 22-23 Mai 2011, Oran.** Intérêt nutritionnel de la consommation d'argan (*Argania spinosa*) de la région de Sud-ouest Algérien (Tindouf).

**SOUR S, BELARBI M, SOUALEM Z, BENMANSOUR N, CHABANE SARI D.**

- **Premier congrès international, santé au naturel, 7-9 Décembre 2010, Mostaganem, Algérie.** Effet de l'huile d'argan (*argania spinosa*) de la région de Tindouf sur le métabolisme lipidique.

**SOUR S, BELARBI M, SOUALEM Z, BENMANSOUR N, SARI N, CHABANE SARI D.**

- **1<sup>er</sup> Séminaire International sur l'Alimentation et la Qualité Nutritionnelle (AQN), 8-9 Décembre, Tlemcen.** Nutritional intervention study with argan oil in Algerian man; Effect on lipids and lipoproteins.

**SOUR S, SOUALEM Z, KHALDI D, SABRI F.Z, BELARBI M.**

- **Journée Internationale de Produits Naturels, 20 Mai, Tlemcen, Algérie, 2009.**

Etude de la valeur nutritive de l'huile d'*Argania spinosa* extraite d'une manière traditionnelle.

**SOUR S, SOUALEM Z, KHALDI D, BEGHAD C, BELARBI M, CHABANE SARI D.**

- **Deuxième Congrès International de Nutrition de Tunisie, 17-18 Octobre 2008, Yasmine Hammamet.** Contribution à une étude physico-chimique de l'huile d'*Argania spinosa* de la région de l'extrême Sud-ouest Algérien (Tindouf)

**SOUR S, SOUALEM Z, KHALDI D, SABRI FZ, BELARBI M, TALEB BENDIAB SA.**

- **Deuxièmes journées sur la protection de l'environnement, 6-7 mai 2008, Tlemcen.** Etude phytochimique du tourteau d'*Argania spinosa* de la région Sud-ouest d'Algérie (Tindouf)

**BELARBI M, KHALDI D, SOUR S, SABRI F.Z, TALEB BENDIAB SA.**

## Sommaire

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Synthèse bibliographique</b> .....	<b>6</b>
<b>Matériel et méthodes</b> .....	<b>46</b>
<b>Partie in vitro : Etude physico-chimique de l'huile d'argan et évaluation de son activité antioxydante</b> .....	<b>46</b>
I. Présentation de l'huile d'argan.....	46
I.1. Présentation de l'arganier.....	46
I.2. Répartition géographique de l'arganier.....	48
I.3. Extraction de l'huile d'argan.....	48
I.4. Composition chimique de l'huile d'argan.....	49
I.5. Propriétés pharmacologiques de l'huile d'argan.....	49
I.5.1. Propriétés alléguées traditionnellement.....	49
I.5.2. Propriétés prouvées scientifiquement.....	51
II. Méthodes d'analyses physicochimiques utilisées .....	51
II.1. Détermination des indices physicochimiques de l'huile.....	51
II.1.1. Indice de densité ( $d_{20}$ ) .....	51
II.1.2. Indice de réfraction ( $N_d^t$ ).....	52
II.1.3. Indice d'acide ( $I_A$ ) .....	52
II.1.4. Indice de saponification ( $I_S$ ).....	52
II.2. Dosage des acides gras.....	53
II.3. Dosage de la vitamine E. ....	54
II.4. Extraction et dosage des polyphénols totaux. ....	55
III. Etude du pouvoir antioxydant .....	56
III.1. Effet scavenger du radical DPPH.....	56
III.1. Effet scavenger du radical DPPH.....	56
III.2. Test du blanchissement du $\beta$ -carotène couplé à l'auto-oxydation de l'acide linoléique .....	56
III.3. Réduction du fer FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power).....	57
<b>Partie in vivo : Effet de l'huile d'argan sur le métabolisme du glucose, des lipides, des lipoprotéines et du statut oxydant/antioxydant</b> .....	<b>59</b>
I. Protocole expérimental.....	59
I.1. Choix des animaux. ....	59

I.2. Préparation des régimes.....	59
I.3. Sacrifices et prélèvements de sang.....	61
I.4. Prélèvements d'organes.....	61
II. Analyses biochimiques.....	61
II.1. Détermination des teneurs en protéines totales.....	61
II.2. Détermination des teneurs en créatinine.....	62
II.3. Détermination des teneurs en urée.....	62
II.4. Détermination des teneurs en glucose.....	62
II.5. Dosage de l'insuline.....	63
II.6. Dosage de la leptine.....	63
II.7. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du plasma, des lipoprotéines et des organes.....	64
II.7.1. Séparation des lipoprotéines.....	64
II.7.2. Dosage du cholestérol total.....	64
II.7.3. Dosage des triglycérides.....	65
II.7.4. Détermination des lipides totaux des organes.....	65
II.8. Détermination de l'activité de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT, EC 2.3.1.43).....	65
III. Détermination du statut oxydant/antioxydant .....	66
III.1. Détermination du taux des hydroperoxydes .....	66
III.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA).....	67
III.3. Détermination des protéines carbonylées.....	67
III.4. Oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques.....	68
III.5. Dosage des vitamines A et E.....	69
III.6. Dosage de la vitamine C.....	69
III.7. Détermination de l'activité des enzymes antioxydantes .....	69
III.7. 1. Détermination de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6).....	69
III.7. 2. Dosage de l'activité de Superoxyde Dismutase (SOD ; EC 1.15.1.1).....	70
III.7. 3. Dosage de l'activité de la Glutathion Peroxydase (GSH-Px ; EC 1.11.1.9).....	71
III.7. 4. Dosage de l'activité de la Glutathion réductase (GSSG-Red ; EC 1.6.4.2).....	71
III. 8. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC).....	72
IV. Analyse statistique.....	73
<b>Résultats et interprétations .....</b>	<b>74</b>



<b>Partie in vitro : Etude physico-chimique de l'huile d'argan et évaluation de son activité antioxydante.....</b>	<b>74</b>
I. Analyse physico-chimique de l'huile.....	74
I.1. Les valeurs des indices physico-chimiques de l'huile d'argan .....	74
I.2. La composition moyenne en acides gras de l'huile d'argan .....	74
I.3. Teneurs en $\alpha$ -tocophérol et polyphénols de l'huile d'argan .....	74
II. Activité antioxydante de l'huile d'argan.....	76
II.1. Le piégeage du radical libre DPPH .....	76
II.2. Le blanchissement du $\beta$ -carotène .....	76
II.3. Réduction de fer (FRAP) .....	76
<b>Partie in vivo : Effet de l'huile d'argan sur le métabolisme du glucose, des lipides, des lipoprotéines et du statut oxydant/antioxydant.....</b>	<b>80</b>
I. Paramètres biochimiques et hormonaux.....	80
I.1. Poids corporel et consommation alimentaire chez les différents lots de rats .....	80
I.2. Teneurs plasmatiques en glucose, insuline et en leptine chez les différents lots de rats .....	80
I.3. Teneurs plasmatiques en protéines, créatinine et en urée .....	83
I.4. Teneurs en triglycérides (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les différents lots de rats .....	83
I.5. Teneurs en cholestérol (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les différents lots de rats .....	86
I.6. Teneurs en cholestérol libre et esters de cholestérol et activité de la lécithine cholestérol acyle transférase (LCAT) chez les différents lots de rats.....	86
I.7. Teneurs en protéines des lipoprotéines (g/l) chez les différents lots de rats .....	89
II. Paramètres tissulaires.....	89
II.1. Poids relatif des organes chez les différents lots de rats .....	89
II.2. Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats .....	92
II.3. Teneurs en lipides totaux des organes chez les différents lots de rats .....	92
II.4. Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats .....	92
II.5. Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats .....	96
III. Statut oxydant/antioxydant.....	96

III.1. Marqueurs du statut oxydant chez les différents lots de rats .....	96
III.2. Marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les différents lots de rats .....	98
III.3. Pouvoir antioxydant total (ORAC) chez les différents lots de rats .....	102
III.4. Teneurs plasmatiques en vitamines A, C et E chez les différents lots de rats .....	102
III.5. Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les différents lots de rats	
III.6. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats ...	106
III.7. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rats .....	109
III.8. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rat .....	112
<b>Discussion générale .....</b>	<b>115</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>150</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>155</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>190</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Composition en acides gras des principales huiles végétales.....	40
<b>Tableau 2.</b> Composition des régimes témoins et expérimentaux en pourcentage pondéraux et énergétiques.....	60
<b>Tableau 3 :</b> Les valeurs des indices physico-chimiques de l'huile d'argan.....	75
<b>Tableau 4 :</b> la composition moyenne en acides gras de l'huile d'argan. ....	75
<b>Tableau 5 :</b> les teneurs en $\alpha$ -tocophérol et polyphénols de l'huile d'argan. ....	75

## Liste des tableaux en annexes

<b>Tableau A1:</b> Poids corporel et consommation alimentaire chez les différents lots de rats...	191
<b>Tableau A2.</b> Teneurs plasmatiques en glucose, insuline et leptine chez les différents lots de rats.....	192
<b>Tableau A3.</b> Teneurs plasmatiques en protéines, créatinine et en urée chez les différents lots de rats.....	193
<b>Tableau A4:</b> Teneurs en triglycérides (mg/dl) des lipoprotéines chez les différents lots de rats.....	194
<b>Tableau A5:</b> Teneurs en cholestérol (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les différents lots de rats.....	195
<b>Tableau A6 :</b> Teneurs en cholestérol libre et esters de cholestérol et activité de la lécithine cholestérol acyle transférase (LCAT) chez les différents lots de rats .....	196
<b>Tableau A7:</b> Teneurs en protéines (g/l) des lipoprotéines chez les différents lots de rats.....	197
<b>Tableau A8:</b> Poids relatif (g/100g) des organes chez les différents lots de rats.....	198
<b>Tableau A9 :</b> Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats.....	199
<b>Tableau A10 :</b> Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats.....	200

<b>Tableau A11 :</b> Teneurs en cholestérol total (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats.....	201
<b>Tableau A12 :</b> Teneurs en triglycérides (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats.....	202
<b>Tableau A13 :</b> marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut oxydant chez les différents lots de rats.....	203
<b>Tableau A14 :</b> Marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les différents lots de rats.....	204
<b>Tableau A15:</b> Statut antioxydant chez les différents lots de rats.....	205
<b>Tableau 16:</b> Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats.....	206
<b>Tableau A17:</b> Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rat .....	207
<b>Tableau A18:</b> Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rat.....	208

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Mécanismes physiopathologiques de l'obésité à l'origine des principales complications métaboliques et cardiovasculaires.....	10
<b>Figure 2</b> : Différents facteurs synthétisés et sécrétés par le tissu adipeux et les fonctions dans lesquels ils interviennent.....	17
<b>Figure 3</b> : Multiplicité d'actions de la leptine.....	19
<b>Figure 4</b> : Physiologie de la résistance à la leptine.....	22
<b>Figure 5</b> : Effets insulino stimulants, anti-inflammatoires et antiathérogènes de l'adiponectine.....	24
<b>Figure 6</b> : Médiateurs associés à l'obésité et impliqués dans l'insulinorésistance ....	27
<b>Figure 7</b> : Peroxydation lipidique.....	32
<b>Figure 8</b> : Effet du régime alimentaire sur le métabolisme oxydatif.....	34
<b>Figure 9</b> : Relation entre obésité, stress oxydant et syndrome métabolique.....	38
<b>Figure 10</b> : Arbre d'Arganier.....	47
<b>Figure 11</b> : Fruits d'Arganier.....	47
<b>Figure 12</b> : Les étapes d'extraction artisanale de l'huile d'argan.....	50
<b>Figure 13</b> : Pourcentage de réduction du DPPH en fonction des concentrations d'huile d'argan.....	78
<b>Figure 14</b> : 50% d'inhibition du radical libre DDPH de l'huile d'argan.....	78
<b>Figure 15</b> : Pourcentages d'inhibition de décoloration du $\beta$ -carotène en fonction des concentrations d'huile d'argan.....	78
<b>Figure 16</b> : Activité antioxydante exprimée en valeurs IC50 par le système $\beta$ -carotène / acide linoléique d'huile d'argan. ....	79
<b>Figure 17</b> : Pouvoir réducteur de l'huile d'argan.....	79
<b>Figure 18</b> : Evolution du poids corporel et de la nourriture ingérée chez les différents lots de rats.....	81

<b>Figure 19.</b> Teneurs plasmatiques en glucose, insuline et en leptine chez les différents lots de rats.....	82
<b>Figure 20 :</b> Teneurs plasmatiques en protéines, en créatinine et en urée chez les différents lots de rats.....	84
<b>Figure 21 :</b> Teneurs en triglycérides du plasma et des lipoprotéines chez les différents lots de rats.....	85
<b>Figure 22 :</b> Teneurs en cholestérol du plasma et des lipoprotéines chez les différents lots de rats.....	87
<b>Figure 23 :</b> Teneurs en cholestérol libre et esters de cholestérol et activité de la lécithine cholestérol acyle transférase (LCAT) chez les différents lots de rats.....	88
<b>Figure 24.</b> Teneurs en protéines du plasma et des lipoprotéines chez les différents lots de rats.....	90
<b>Figure 25.</b> Poids relatif des organes chez les différents lots de rats.....	91
<b>Tableau 26.</b> Teneurs en protéines totales des organes chez les différents lots de rats...	93
<b>Figure 27 :</b> Teneurs en lipides totaux des organes chez les différents lots de rats.....	94
<b>Figure 28:</b> Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats.....	95
<b>Figure 29:</b> Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats.....	97
<b>Figure 30 :</b> Teneurs plasmatiques en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées chez les différents lots de rats.....	99
<b>Figure 31 :</b> Teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées chez les différents lots de rats.....	100
<b>Figure 32 :</b> Marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les différents lots de rats.....	101
<b>Figure 33 :</b> Pouvoir antioxydant total (ORAC) chez les différents lots de rats.....	103
<b>Figure 34 :</b> Teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes (A, C, E) chez les différents lots de rats.....	104
<b>Figure 35 :</b> Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les différents lots de rats.....	105
<b>Figure 36 :</b> Marqueurs du statut oxydant du foie chez les différents lots de rats.....	107
<b>Figure 37 :</b> Activités des enzymes antioxydantes hépatiques chez les différents lots de rats.....	108
<b>Figure 38 :</b> Marqueurs du statut oxydant du muscle chez les différents lots de rats.....	110

<b>Figure 39 :</b> Activités des enzymes antioxydantes du muscle chez les différents lots de rats.....	111
<b>Figure 40 :</b> Marqueurs du statut oxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rats.....	113
<b>Figure 41 :</b> Activités des enzymes antioxydantes du tissu adipeux chez les différents lots de rats.....	114

**Liste des figures en annexe**

<b>Figure A1:</b> Courbe d'étalonnage pour le dosage des polyphénols.....	190
---	-----

## Liste des abréviations

<b>AA</b> : Acide Arachidonique.	<b>DMSO</b> : Diméthylsulfoxyde
<b>ADN</b> : Acide Désoxyribonucléique	<b>DNID</b> : Diabète Non Insulinodépendant
<b>AG</b> : Acide Gras	<b>DNPH</b> : 2,4-Dinitrophénylhydrazine
<b>AGMI</b> : Acides Gras Monoinsaturés.	<b>DPPH</b> : 2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl.
<b>AGPI</b> : Acides Gras Polyinsaturés.	<b>DTNB</b> : Acide 5,5 Dithiodis-2-Nitrobenzoïque
<b>AGRP</b> : Agouti Related Protein.	<b>EC50</b> : Efficient Concentration 50
<b>AGS</b> : Acides Gras Saturés.	<b>ERO</b> : Espèces Réactives de l'Oxygène
<b>AMPK</b> : 5'AMP Activated Protein Kinase	<b>EDTA</b> : Acides Ethylène Diamine Tétracétique.
<b>AP-1</b> : Activatorprotein- 1.	<b>ELISA</b> : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
<b>Apo</b> : Apolipoprotéine.	<b>EPA</b> : Acide Eicosapentaénoïque
<b>ATP</b> : Adénosine Triphosphate	<b>FRAP</b> : Ferric Reducing Antioxidant Power
<b>BHA</b> : Butylhydroxyanisole.	<b>GSH</b> : Glutathion réduit
<b>BHE</b> : Barrière hémato encéphalique	<b>GSH-Px</b> : Glutathion Peroxydase.
<b>C</b> : Cholestérol	<b>GSSG</b> : Glutathion oxydé
<b>CART</b> : cocaine and amphetamine regulated transcript	<b>GSSG-Red</b> : Glutathion réductase
<b>CE</b> : Cholestérol estérifié	<b>HA</b> : Huile d'Argan
<b>CL</b> : Cholestérol libre.	<b>HCl</b> : Acide chlorhydrique
<b>CML</b> : cellules musculaires lisses.	<b>HDL</b> : Lipoprotéine de densité haute (High Density Lipoprotein).
<b>CoA</b> : Coenzyme A	<b>HNF4<math>\alpha</math></b> : Hepatic Nuclear Factor
<b>CPG</b> : Chromatographie en Phase Gazeuse.	<b>HP</b> : hydroperoxydes.
<b>CRP</b> : protéine C réactive.	<b>HPLC</b> : Chromatographie Liquide Haute Performance.
<b>CT</b> : Cholestérol total	<b>I<sub>A</sub></b> : Indice d'acide.
<b>CuSO<sub>4</sub></b> : Sulfate de cuivre.	<b>IC50</b> : concentration inhibitrice de 50%
<b>DAG</b> : Diacylglycérol.	<b>IKK</b> : Inhibiteur de Kappa B Kinase
<b>DHA</b> : Acide Docosahexaénoïque	<b>IL-6</b> : Interleukine-6
<b>d<sub>20</sub></b> : Indice De Densité	



**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**IRS-1** : Insulin Receptor Substrate-1  
**I<sub>s</sub>** : Indice de Saponification  
**Jak2** : Janus Kinase 2  
**JNK** : c-Jun NH2-terminal Kinase  
**LPL** : Lipoprotéine Lipase  
**LPA** : Acide Lysophosphatidique  
**LDL**: Lipoprotéine de Basse Densité (Low Density Lipoprotein).  
**LCAT**: Lecithin Cholesterol Acyl Transferase  
**MCV** : Maladies Cardiovasculaires  
**MDA** : Malondialdéhyde  
**MnCl<sub>2</sub>**  
**MCP-1** : Facteur Chimiotactique des Monocytes.  
**MgCl<sub>2</sub>** : Chlorure de Magnesium  
**NF-κB** : Facteur Nucléaire Kappa B  
**N<sub>d</sub><sup>t</sup>**: Indice de Réfraction.  
**NaCl**: Chlorure de Sodium  
**Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub>**  
**NaOH** : Hydroxyde de Sodium.  
**NPY** : Neuropeptide Y  
**NADP** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate  
**NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Réduit  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**ORAC**: Capacité Antioxydante Totale (Oxygen Radical Absorbance Capacity)  
**OEA** : Oléoyléthanolamide

**C/EBP** : CCAAT-Enhancer-Binding Proteins  
**α-MSH** : α-Melanocyte Stimulating Hormone  
**PA** : Acide Phosphatidique  
**POMC** : Pro-Opiomélanocortine  
**PC-1** : Prohormone Convertase 1  
**PKC** : Phosphokinase C  
p38 MAPK  
**PPAR**: Peroxisome Proliferation Activated Receptor  
**PTPs**: Protéine Tyrosine Phosphatases  
**PBS** : Tamponphosphate  
**PAI-1** : Inhibiteur de l'Activateur de Plasminogène  
**pH** : Potentiel d'hydrogène  
**PKCβ** : Protéine Kinase Cβ.  
**PC** : Protéines Carbonylées  
**PI3-K**: Phosphatidyl Inositol 3-Kinase  
**RE** : Réticulum Endoplasmique  
**RTH** : Rapport du Tour de Taille /Hanches  
**SNC** : Système Nerveux Central  
**SOCS3** : Suppresseur de la Voie Cytokine Signaling-3  
**SDS**: Dodécylsulfate de Sodium  
**SOD**: Superoxyde Dismutases  
**SREBP**: Sterol Regulatory ElementBinding Protein  
**TBA**: Acide Thiobarbiturique  
**TZDs**: Thiazolidindiones  
**T(lag)**: Phase de latence

**T (max)** : Temps d'Oxydation Maximal

**TiOSO<sub>4</sub>** : Titanium Oxyde Sulfate.

**TPP** : Triphenylphosphine.

**TG** : Triglycérides

**TNF- $\alpha$**  : Facteur de Nécrose Tumorale- $\alpha$

**TCA** : Acide Trichloroacétique

**VC**: Vitamine C

**VLDL** : Lipoprotéine de Très Basse  
Densité. (Very Low Density Lipoprotein)

**UV** : Ultra-Violet

**$\alpha$**  : Alpha

**B**: Bêta.

**$\gamma$** : Gamma.

## Résumé

L'épidémie actuelle d'obésité est un problème de santé publique majeur de très nombreux pays à travers le monde. Cette épidémie s'explique en partie par une abondance de nourriture à haute densité énergétique associée à une sédentarisation de la population. C'est une maladie multifactorielle complexe qui expose l'organisme à des complications métaboliques. Ce travail a pour but d'évaluer le pouvoir antioxydant *in vitro* de l'huile d'argan ensuite de vérifier l'efficacité d'un régime expérimental enrichi en huile d'argan par la correction des altérations métaboliques associées à l'obésité nutritionnelle, chez le rat Wistar. La détermination des indices physico-chimiques a révélé une huile pure, fine et non siccatrice. La composition en acides gras montre une insaturation importante, due aux teneurs élevées en acides oléique et linoléique, on note une faible teneur en acide linoléique. Par ailleurs, notre huile contient des taux non négligeables en polyphénols totaux et en  $\alpha$ -tocophérol. L'évaluation du pouvoir antioxydant *in vitro* par des méthodes colorimétriques (DPPH, FRAP,  $\beta$ -carotène) a révélé que l'huile d'argan a une activité antioxydante importante. Le régime hyperlipidique provoque une augmentation du poids corporel associée à une élévation du tissu adipeux et son enrichissement en lipides ainsi que de nombreuses altérations métaboliques et de la balance oxydante/antioxydante. Cependant, la consommation du régime enrichi en huile d'argan pendant un mois, entraîne une réduction du poids corporel accompagnée d'une diminution du poids du tissu adipeux et son appauvrissement en lipides, une diminution de la glycémie, de l'insulinémie et des teneurs en cholestérol et triglycérides au niveau du plasma, des lipoprotéines, du foie et du tissu adipeux. L'enrichissement du régime par l'huile d'argan améliore également le statut oxydant/antioxydant. En effet, on note une réduction des teneurs plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires en malondialdéhyde, hydroperoxydes et en marqueurs de l'oxydation des lipoprotéines, et une augmentation des teneurs en vitamine E et des activités de la catalase et la superoxyde dismutase au niveau des érythrocytes, du foie et du muscle. En conclusion, les altérations du métabolisme et de la balance redox associées à l'obésité nutritionnelle peuvent être corrigées par la consommation régulière de l'huile d'argan.

**Mots clés :** obésité, huile d'argan, régime hypergras, acides gras, polyphénols, tocophérols, statut oxydant/antioxydant.

## **Abstract**

The current epidemic of obesity is a major public health problem in many countries worldwide. This epidemic is partly explained by an abundance of energy-dense food associated with a sedentary lifestyle. It is a complex multifactorial disease that exposes the body to metabolic complications. This work aims to evaluate the *in vitro* antioxidant capacity of argan oil, and then to verify the effectiveness of the experimental diet enriched with argan oil on the correction of metabolic alterations associated with nutritional obesity, in Wistar rats. Physico-chemicals indices determination, showed a pure, fine and not drying oil. The fatty acid composition shows an important unsaturation due to high levels of oleic and linoleic acids, we note the presence of a low linolenic acid level. Furthermore, our oil contains significant levels of total polyphenols and  $\alpha$ -tocopherol. The evaluation of *in vitro* antioxidant power by colorimetric methods (DPPH, FRAP,  $\beta$ -carotene) revealed that the argan oil have an important antioxidant activity. The high fat diet causes an increase in body weight associated with increased adipose tissue and its lipid enrichment as well as numerous metabolic alterations and the balance oxidant / antioxidant. However, consumption of diet enriched with argan oil for one month, leads to a reduction in body weight accompanied by a decrease in adipose tissue weight and its loss in fat, decreased of glycemia, insulinemia and levels of cholesterol and triglycerides in plasma, lipoproteins, liver and adipose tissue. Also, argan oil enriched diet improves the oxidant / antioxidant status. In fact, there is a reduction in plasma, erythrocytes and tissue levels of malondialdehyde, hydroperoxides and markers of lipoprotein oxidation, and increased levels of vitamin E and catalase and superoxide dismutase activities in erythrocytes, liver and muscle. In conclusion, the alterations of the metabolism and the redox balance associated with nutritional obesity can be corrected by the regular consumption of argan oil.

**Key words:** obesity, argan oil, high fat diet, fatty acids, polyphenols, tocopherols, oxydant/antioxydant status.

## ملخص

الوباء الحالي للسمنة مشكلة صحية عامة منتشرة في العديد من البلدان في جميع أنحاء العالم. يفسر هذا الوباء جزئياً بوفرة المواد الغذائية الغنية بالطاقة المرتبطة بنمط الحياة المستقرة للسكان. وهو مرض معقد متعدد العوامل يعرض الجسم لمضاعفات ابيضية. يهدف هذا العمل إلى تقييم النشاط المضاد لتاكسد لزيت الأركان ثم التحقق من فعالية نظام غذائي غني بزيت الأركان على تصحيح التغيرات الأيضية المرتبطة بالسمنة الغذائية، عند الفار ويستار. أظهر تحديد المؤشرات الفيزيوكيميائية لزيت الأركان نقاوتها و صفائها . بين تركيب الأحماض الدسمة تواجد الغير مشبعة منها بنسب عالية و ذلك راجع لارتفاع مستويات حمض أوليك وحمض لينوليك و نسبة قليلة من حمض لينولينيك . علاوة على ذلك تواجد مستويات معتبرة من  $\alpha$  - توكوفيرول و البوليفينول. اظهرت نتائج اختبار النشاط المضاد لتاكسد فعالية زيت الاركان. النظام الغذائي عالي الدهون سبب زيادة في وزن الجسم و النسيج الدهني و تشبعه بالدهون و ايضا الى اضطرابات في الوضع التأكسدي. و لكن استهلاك الغذاء الغني بزيت الأركان لمدة شهر أدى إلى انخفاض في وزن الجسم مع انخفاض في وزن النسيج الدهني وخسارته من الدهون، وانخفاض مستوى السكر والأنسولين في الدم و مستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية في البلازما والبروتينات الدهنية والكبد و النسيج الدهني. اضافة الى تحسن الوضع التأكسدي بالفعل لاحظنا انخفاض في مستويات البلازما و الانسجة للمالونات ثنائية الالدهيد، الهيدروبيروكسيد و علامات للاكسدة للبروتينات الدهنية و كذا مستويات عالية من فيتامين ج و ارتفاع نشاط انزيم الكتالاز و سوبر أكسيد ديسموتاز في البلازما و الكبد و العضلات. في الختام الاضطرابات الابيضية و التأكسدية المرتبطة بالسمنة الغذائية يمكن تصحيحها عن طريق الاستهلاك المنتظم لزيت الأركان.

**الكلمات المفتاحية:** السمنة، زيت الأركان، نظام غذائي عالي الدهون، الأحماض الدهنية بوليفينول، توكوفيرول، وضع الاكسدة/ مضاد الاكسدة .

# *Introduction*

---

Durant les trente dernières années, la prévalence de l'obésité a augmenté de façon alarmante dans les pays en voie de développement, les taux se rapprochent rapidement de ceux observés dans les pays développés. En effet, à partir des années 1980, cette épidémie a émergé du développement des technologies qui ont causé des modifications profondes dans les habitudes alimentaires, la qualité de l'alimentation et la diminution de l'exercice physique. Ce nouveau mode de vie « occidentalisé » serait responsable de l'augmentation de la prévalence de l'obésité et des maladies associées.

En effet, notre alimentation actuelle est représentée par des apports lipidiques importants, notamment en acides gras saturés (AGS). Or, un apport nutritionnel riche en graisses (hypergras) associé à un mode de vie sédentaire conduit au stockage des triglycérides, non seulement dans le tissu adipeux, mais aussi de façon ectopique dans d'autres tissus, tels que le foie et le muscle squelettique. Ces dernières années, un nombre important d'études ont pu décrire les anomalies métaboliques liées à une telle consommation. Il est prouvé que l'excès d'AGS alimentaires participe à l'étiologie des maladies cardiovasculaires (MCV) de par leur effet sur la lipémie, en particulier l'augmentation de la cholestérolémie (cholestérol-LDL) qu'ils induisent, et par ce biais, participent à l'apparition et au développement de l'athérosclérose (**Despres et Lumineux, 2006 ; Dubois et al., 2007 ; Pérez-Escamilla et al., 2012**). Un faisceau d'arguments tend à montrer que ces sources lipidiques peuvent induire des anomalies métaboliques fréquemment observées au cours du syndrome métabolique (augmentation de la masse adipeuse périviscérale, infiltration graisseuse ectopique, dyslipidémie, dérégulation de l'homéostasie glucidique) (**Walrand et al., 2010 ; Hermier, 2010**).

Chez l'homme, l'obésité est corrélée à un taux élevé de cholestérol-VLDL (Very Low Density Lipoprotein) et du cholestérol-LDL (Low Density Lipoprotein), avec une diminution du cholestérol-HDL (High Density Lipoprotein). Ce profil lipoprotéique

athérogène qui favorise la formation de la plaque athéromateuse entraîne une bonne partie des anomalies du métabolisme des acides gras et des triglycérides dans le foie et le tissu adipeux (**Laplante et al., 2006 ; Li et al., 2013 ; Zhu et al., 2013**).

De plus, chez les sujets obèses, les marqueurs pro-oxydants et pro-inflammatoires sont plus élevés comparés à ceux observés chez les personnes de poids normal (**Figueroa et al., 2011 ; Dandona et al., 2005**). En effet, l'excès d'acides gras libérés par le tissu adipeux sera utilisé comme substrat et oxydé par les mitochondries. Ces dernières vont libérer des particules d'oxygènes réactives néfastes pour le fonctionnement cellulaire. Chez les obèses, le taux des antioxydants est faible, il existe un déséquilibre entre les défenses antioxydantes et les radicaux libres, d'où l'installation d'un stress oxydatif (**Ben Slama et al., 2009 ; Savini et al., 2013**).

Chez le rat, un régime hyperlipidique consommé pendant deux mois induit une augmentation de la prise alimentaire, du poids corporel, une accumulation des lipides dans le tissu adipeux, une élévation des concentrations sériques en glucose, en insuline et en leptine. De plus, ce régime hyperlipidique augmente significativement les concentrations plasmatiques des marqueurs de la peroxydation lipidique et induit une oxydation protéique, ainsi qu'une oxydation de l'albumine plasmatique (**Milagro et al., 2006 ; Yamato et al., 2007**).

Par ailleurs, un régime alimentaire équilibré en macromolécules (protéines, glucides et lipides), vitamines, oligoéléments et sels minéraux permet à l'organisme de réguler l'ensemble des réactions métaboliques, et par conséquent, peut contribuer à ralentir le risque de survenue de plusieurs événements pathologiques. En effet, plusieurs études en nutrition sont basées sur le lien existant entre la composition de certains aliments et la prévention de divers dysfonctionnements au sein de l'organisme qui se traduisent



généralement par des pathologies dites maladies métaboliques (maladies coronariennes, hypertension...etc) (**Agarwal et al., 2012 ; Peng et al., 2013**) .

Les lipides alimentaires, dont les composants majeurs sont des acides gras, sont des nutriments indispensables à la croissance et au fonctionnement de l'organisme. Si les AGS sont qualifiés de « lipotoxiques », les acides gras monoinsaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI) sont considérés comme « bénéfiques », en tant que précurseurs pour d'autres métabolites bioactifs. En effet, les AGMI améliorent la sensibilité à l'insuline et le profile lipidique. La consommation de régimes riches en AGMI comme le régime méditerranéen est associée à une faible incidence de mortalité liée à l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives et même le cancer. Les AGMI améliorent également le statut redox de l'organisme en enrichissant les membranes biologiques et les lipoprotéines, les protégeant ainsi des effets délétères du stress oxydatif (**Reaven et Witztum, 1996**).

Par ailleurs, la place de certains antioxydants dans l'alimentation, notamment les tocophérols et les polyphénols, est encore à préciser. Les tocophérols et polyphénols alimentaires sont des microconstituants non essentiels mais semblent avoir des effets bénéfiques sur la santé (**Reboul et al., 2007 ; Visioli et al., 2011**). Cependant, de récentes études ont montré que ces micronutriments pouvaient agir indirectement sur le stress oxydant en stimulant l'expression et l'activité des systèmes de défense antioxydants (**Sies, 2010 ; Magosso et al., 2013**).

Actuellement, la part de la nutrition a pris une place importante dans la protection et la lutte contre les maladies cardiovasculaires. De nombreux travaux de recherche se sont focalisés sur l'apport nutritionnel en acides gras insaturés et en antioxydants, et par voie de conséquence se penchent avec un intérêt toujours grandissant sur la composition en acides

gras et en micronutriments des huiles et graisses végétales et leurs effets physiologiques et moléculaires sur le métabolisme chez l'homme.

L'huile d'argan, destinée à l'alimentation humaine, est issue du fruit de l'arganier *Argania spinosa*. L. Skeels, endémique au Maroc et au Sud-ouest Algérien, qui pousse particulièrement dans sa limite la plus extrême (Tindouf), est certainement l'essence la plus originale de l'Afrique du Nord. En effet, les propriétés nutritionnelles de l'huile d'argan sont dues à sa composition chimique riche en acides gras insaturés (oléique et linoléique) et en tocophérols et polyphénols, molécules dotées de fortes propriétés antioxydantes (**Gharby et al., 2011**). Cette composition a déclenché des travaux de recherche visant à promouvoir l'utilisation de l'huile d'argan comme produit pharmacologique. En effet, il a été montré que l'huile d'argan comestible présente un effet hypocholestérolémiant (**Cherki et al., 2005**) et antioxydant (**Drissi et al., 2004**). La fraction insaponifiable de l'huile d'argan a également montré un effet antiprolifératif sur des lignées cancéreuses humaines de prostate (**Drissi et al., 2006 ; Bennani et al., 2007**). Actuellement, au sein de la communauté scientifique, l'intérêt pour l'huile d'argan et pour ses effets physiologiques s'est considérablement développé, ce qui a eu pour résultat de faire passer le statut de cette huile d'un produit alimentaire diététique à celui d'un produit très prisé pour ces qualités antioxydantes et nutritionnelles. Cependant, bien qu'un certain nombre d'études ont déterminé le rôle bénéfique et préventif de la consommation de l'huile d'argan contre les maladies cardiovasculaires chez l'homme (**Berrougui et al., 2006 ; Sour et al., 2012**), le cancer et le diabète (**Bennani et al., 2007 ; Bellahcen et al., 2012**). L'effet de cette huile contre l'obésité nutritionnelle induite par le régime hypergras chez le rat Wistar reste à élucider.

Afin de comprendre la physiopathologie du développement d'une obésité nutritionnelle et sa correction par l'huile d'argan, et d'avoir une définition plus précise de ses effets sur

la dyslipidémie, l'équilibre glycémique, ainsi que les marqueurs oxydants antioxydants associés à l'obésité, notre étude porte sur plusieurs objectifs:

1. Déterminer la composition physico-chimique de l'huile d'argan Algérienne (indices physico-chimiques, acides gras, tocophérols et polyphénols) provenant de la région de Tindouf, ensuite de tester son pouvoir antioxydant *in vitro* par les trois techniques : effet scavenger du radical DPPH, la technique de la réduction du fer FRAP et le test du blanchissement du  $\beta$ -carotène couplé à l'auto-oxydation de l'acide linoléique.

2. déterminer les effets du régime hypergras sur le métabolisme et le statut oxydant/antioxydant chez le rat Wistar.

3. Voir les effets bénéfiques de la consommation de l'huile d'argan en analysant les modifications hormonales (insuline, leptine), du métabolisme (lipides, glucides, protéines) et du statut redox (malondialdéhyde, hydroperoxydes, protéines carbonylées, oxydation *in vitro* des lipoprotéines, pouvoir antioxydant total du plasma, vitamines A, C et E, catalase, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase et oxydase) chez les rats nourris au régime hypergras par rapport aux témoins.

# *Synthèse bibliographique*

---

Tout au long de l'histoire de l'humanité, la prise de poids et l'accumulation de réserves de graisses ont été considérées comme des signes de santé et de prospérité. En des temps de travail harassant et de pénuries alimentaires fréquentes, parvenir à assurer un apport énergétique suffisant pour répondre aux besoins était le principal souci en matière de nutrition. Cependant, aujourd'hui, l'industrialisation et l'urbanisation amènent une élévation du niveau de vie, entraînant des changements dans les comportements et les habitudes alimentaires. Le surpoids et l'obésité constituent une des plus graves menaces pour la santé publique (**Ndiaye, 2007**).

En effet, quand la quantité d'énergie apportée par notre alimentation est supérieure à la quantité d'énergie que nous dépensons, notre organisme stocke des réserves sous forme de triglycérides dans notre tissu graisseux (tissu adipeux). Ainsi, un excès d'apports et/ou une diminution des dépenses énergétiques favorise l'obésité (**Low et al., 2009**). L'obésité est donc un résultat direct d'un déséquilibre entre l'apport et la dépense énergétique.

D'un point de vue médical, l'obésité se définit comme un excès de masse grasse entraînant des inconvénients pour la santé somatique, psychologique et sociale (**Ziegler, 2009 ; Savini et al., 2013**). En pratique clinique courante, l'estimation de la masse grasse est basée sur des mesures anthropométriques telles que le poids et la taille. Chez l'adulte, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'obésité en fonction de l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Celui-ci est calculé par la formule suivante :  $IMC (kg/m^2) = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 (m^2)$ . Si les valeurs normales pour la population adulte sont comprises entre 18,5 et 24,9  $kg/m^2$ , le surpoids est caractérisé par un IMC entre 25,0 et 29,9  $kg/m^2$ , alors que l'obésité avérée commence à partir de l'IMC de 30  $kg/m^2$ , et lorsque l'IMC est supérieur à 40,0  $kg/m^2$  on parle de l'obésité massive ou morbide (**Banack et kaufman , 2014 ; Flegal et al., 2013**). Cependant, l'interprétation de l'IMC peut avoir quelques limites. En effet, l'IMC ne donne aucune indication quant à la répartition de la masse

graisseuse dans l'organisme dont dépend le risque de complications associées à l'augmentation de la masse grasse, l'excès de tissu adipeux au niveau de la cavité abdominale (obésité de type androïde ou centrale) est beaucoup plus néfaste pour la santé qu'au niveau des cuisses et des hanches (obésité de type gynoïde ou glutéo-fémorale) (**Despres et Lemieux, 2006**). Pour cela, d'autres mesures sont fréquemment utilisées, telles que le rapport du tour de taille sur celui des hanches (RTH). 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., 2010**).

L'obésité est une maladie longtemps silencieuse, devenue une épidémie qui sévit dans une large zone géographique et qui touche une forte proportion de la population mondiale de tous âges et de tous sexes. Elle est la 5<sup>ème</sup> cause de mortalité au niveau mondial, concernant 5% des morts qui surviennent chaque année. Selon les dernières estimations de l'OMS, 1.6 milliards d'adultes de plus de 15 ans seraient en surpoids ou obèses, et 300 millions de femmes seraient obèses. Le tiers de ces personnes vivent dans les pays en voie de développement. Il est prévu qu'en 2015, ces nombres passeront respectivement à 2.3 milliards et 700 millions (**OMS, 2011**). La distribution de l'obésité est sommaire dans le monde entier mais sa prévalence varie d'un pays à l'autre. L'augmentation de la prévalence de l'obésité a été relevée aux Etats-Unis, puis s'est étendue à d'autres pays industrialisés et elle est même désormais bien connue dans les pays en développement (**Prentice, 2006**). Au Maroc, l'obésité touche 13% de la population adulte (**El Hafidi et al., 2004**). Une étude plus récente, réalisée sur des femmes uniquement, a conclu une prévalence d'obésité et de surpoids dépassant 80% (avec 47% de femmes obèses et 37% de surpoids) (**Jafri et al., 2013**). En Tunisie, on note un pourcentage d'obésité de 14% en 2002 (**Ben Slama et al., 2002**). Une étude récente a conclu une prévalence de 71.1% de surpoids et 37% d'obésité chez une population tunisienne (**Maatoug et al., 2013**).

L'Algérie, comme les autres pays du Maghreb, en plein essor économique, n'est pas épargnée par ce fléau des temps modernes. Une étude réalisée dans la capitale Alger, révèle que près de la moitié de la population présente un excès pondérale ; 1/3 accuse un surpoids, 15.1% ont une obésité et 1.2% ont une obésité morbide (**Kemali, 2003**). Les résultats d'une enquête nationale de santé, menée en Algérie en juin 2005, ont montré que 55.9% des personnes âgées de 35 à 70 ans sont atteintes de surpoids ; l'obésité toucherait 21.24% (**Enquête Nationale de Santé, 2005**). L'étude récente de l'équipe d'Atek confirme une prévalence d'obésité de 19.6% avec une prédominance féminine, on note chez les femmes un pourcentage de 30% et seulement 9% chez les hommes (**Atek et al., 2013**).

L'obésité est associée à un taux élevé de mortalité d'autant plus qu'elle survient plus tôt dans la vie adulte. Elle expose l'organisme à des complications métaboliques qui se traduisent par des pathologies chroniques qui sont loin d'être bénignes (**Dixon, 2010**). Il est bien établi que l'obésité est un facteur de risque important dans la survenue du diabète non insulino-dépendant (DNID). En effet, les patients atteints de DNID présentent, au moment du diagnostic de leur pathologie, un fort degré d'adiposité. Des travaux de recherche ont démontré un lien direct entre l'IMC et d'autres facteurs de risque cardio-métaboliques qui précèdent l'installation du DNID chez les obèses (**Vistisen et al., 2014**). La survenue d'un DNID témoigne d'une incapacité des cellules bêta à faire face à une demande accrue d'insuline. Pourtant, le lien de causalité entre obésité et hyperinsulinémie reste incertain (**Mehran et al., 2012**). L'obésité entraîne également des complications cardiovasculaires, respiratoires, des contraintes mécaniques des surfaces articulaires et différents types de cancer (**Wong et Marwick, 2007 ; Rabec et al., 2011**).

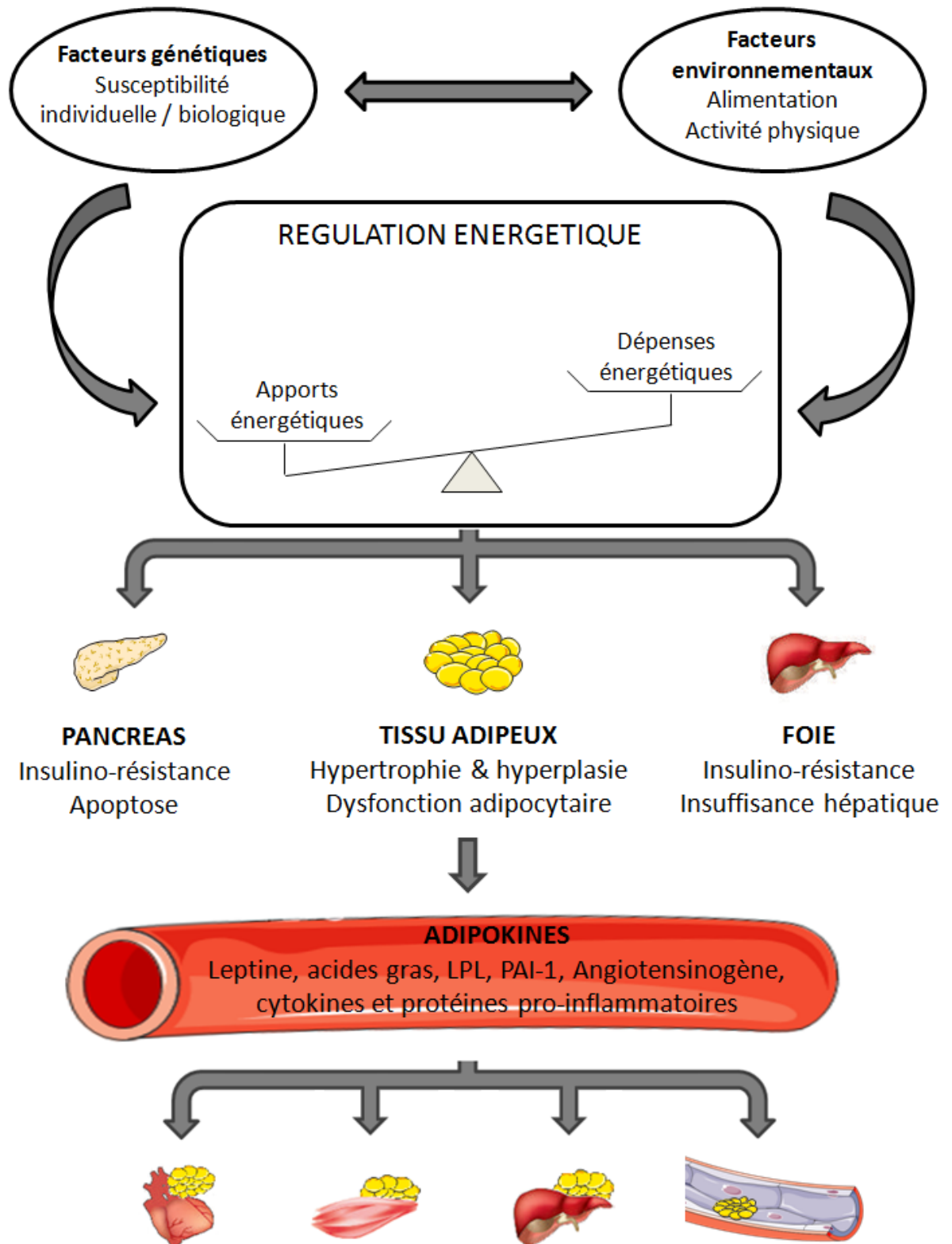
Le changement du mode de vie et des habitudes alimentaires (surconsommation d'aliments à densité énergétique élevée, d'aliments gras et sucrés, et à une consommation

d'aliments pauvres en micronutriments et en composés bioactifs) (**Pérez-Escamilla et al., 2012**), associée à une réduction de l'activité physique (style de vie sédentaire) (**Savini et al., 2013**), ainsi que les facteurs génétiques, environnementaux, culturels et économiques jouent un rôle primordial dans l'augmentation du risque lié à l'obésité (**Winter et al., 2013**).

L'alimentation hypercalorique est l'une des premières hypothèses qui a été avancée pour expliquer l'émergence de l'obésité (**Basdevant, 2006 ; Savini et al., 2013**). En effet, le développement de l'obésité résulte d'une régulation anormale de la balance énergétique (**Figure 1**). Elle est principalement expliquée par un bilan énergétique positif prolongé : apports énergétiques accrus et diminution des dépenses. L'excès calorique s'accumule sous forme de graisses dans le tissu adipeux (**Tounian, 2004**). Dans certaines situations, les capacités de stockage des graisses dans le tissu sous-cutané sont dépassées entraînant ainsi leur dépôt au niveau viscéral et de sites ectopiques comme le tissu cardiaque, hépatique, musculaire et vasculaire (**De Ferranti et Mozaffarian, 2008; Lecerf, 2013**).

Les sujets obèses sont souvent caractérisés par un état de dyslipidémie dans lequel les triglycérides plasmatiques sont augmentés, les concentrations de cholestérol-HDL (C-HDL) sont abaissées et celles des apolipoprotéines des LDL (apo-B100) sont augmentées (**Li et al., 2013 ; Zhu et al., 2013**). L'obésité viscérale est associée à une augmentation de la production hépatique des VLDL avec une augmentation de la triglycéridémie, celle-ci semble liée à plusieurs facteurs dont, une augmentation de la biosynthèse des triglycérides et une résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline (**Taskinen, 2003 ; Reaven, 2005**), elle-même associées au développement de la plaque athéromateuse et fortement liées aux complications cardiovasculaires (**Banack et Kaufman, 2014**).





**Figure 1 :** Mécanismes physiopathologiques de l'obésité à l'origine des principales complications métaboliques et cardiovasculaires (Despres et Lemieux, 2006 ; De Ferranti et Mozaffarian, 2008).

Plusieurs études ont démontré que l'ingestion chronique d'acides gras saturés (AGS) est associée à une altération des voies intracellulaires régulant l'action de l'insuline dans différents tissus comme le muscle squelettique et le foie (**Shulman, 2000 ; Yki-Jarvinen et Westerbacka, 2005**). De plus, il a été rapporté que la consommation d'AGS est associée à une diminution de sécrétion de l'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques, induisant ainsi une hyperglycémie (**Yki-Jarvinen et Westerbacka, 2005**). Par ailleurs, d'autres études ont également mis en évidence une augmentation importante des taux plasmatiques des cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale- $\alpha$ ) et IL-6 (interleukine-6), après ingestion d'un repas hyperlipidique riche en AGS (**Nappo et al., 2002 ; Dandona et al., 2009**).

Les expérimentations sur les modèles animaux ont permis d'étudier les relations entre l'alimentation, le métabolisme et le développement de l'obésité. Elles représentent autant de voies d'accès dans la compréhension de la genèse des désordres métaboliques et des complications de cette pathologie. Actuellement, les études entreprises visant à la mise au point de modèles adéquats d'obésité chez l'animal ont abouti à différents types de modèles obtenus essentiellement chez le rat (**Novelli et al., 2007 ; Bouanane et al., 2009 ; Vickers et al., 2011**).

Les régimes à base de graisse animale sont souvent utilisés pour induire l'obésité. En effet, on retrouve, grâce à ces régimes, les perturbations métaboliques décrites dans l'obésité humaine, comme par exemple, un poids plus élevé, une augmentation des triglycérides hépatiques, une hyperinsulinémie, une diminution du taux d'adiponectine sanguin et une diminution de la sensibilité à l'insuline (**Buettner et al., 2006**). La majorité des régimes riches en lipides induisant l'obésité sont des régimes riches en AGS. En revanche, les acides gras polyinsaturés (AGPI) ont un effet "anti-obésogène", ils améliorent l'action de l'insuline et diminuent l'adiposité (**Storlien et al., 1997**).

Masek et Fabry (1959) ont été les premiers à utiliser un modèle de rat obèse grâce à un régime hypergras. Depuis, de nombreux modèles de rats et de souris nourris avec un régime gras pendant 3-4 mois ont été publiés. L'augmentation du gain de poids avec l'administration de ce régime est principalement caractérisée par une forte augmentation du tissu adipeux (Li et al., 2008; Madsen et al., 2010). Comparés à leur contrôles, les animaux nourris avec un régime gras peuvent également montrer une insulino-résistance, une intolérance au glucose et des taux de leptine, cholestérol et triglycérides plasmatiques élevés (Li et al., 2008 ; Madsen et al., 2010 ; Ravinet-Trillou et al., 2003).

Un régime de laboratoire riche en lipides induit une obésité chez la souris Spiny *Acomys chirinus*. Cette souris vit dans les régions désertiques et semi-désertiques autour du bassin méditerranéen. La souris C57BL/6J soumise à un régime hyperlipidique, devient obèse avec excès de tissu adipeux et présente une insulino-résistance (Rausch et al., 2008). Le rat des sables (*Psammomys obesus*), dans son milieu naturel, se nourrit de plantes salées pauvres en calories, alors que soumis à un régime standard de laboratoire, 40% des animaux deviennent obèses et développent un DNID. Les 60% restants ne présentent pas de diabète mais restent obèses avec des taux élevés d'insuline plasmatique (Kalderon et al., 1996 ; Barnett et al., 1994). Le rat des sables répond à l'augmentation alimentaire provoquant une surcharge calorique par un accroissement du poids corporel dû à une augmentation de la taille des adipocytes, une hyperinsulinémie et une intolérance au glucose à différents degrés (Bennani-Kabchi et al., 2000). Le développement du diabète est très rapide chez ces rongeurs. Une diminution de la capacité de stockage de l'insuline dans le pancréas et de l'apoptose des cellules bêta a également été mise en évidence chez ces animaux (Kaiser et al., 2012).

Rausch et ces collaborateurs (2008) ont démontré qu'un régime hyperlipidique pendant 5 mois chez le rat *Sprague Dawley* induit une obésité, une hyperinsulinémie et une

hyperplasie/hypertrophie des adipocytes dues à l'excès de lipides. De même, Chez le rat Wistar, un régime hyperlipidique pendant deux mois induit une augmentation de la prise alimentaire, du poids corporel, une accumulation des lipides dans le tissu adipeux, une élévation des concentrations sériques en glucose, insuline, leptine, et des taux hépatiques en malondialdéhyde (MDA) marqueur de la peroxydation lipidique et du stress oxydatif (**Milagro et al., 2006**). Les modèles d'obésité nutritionnellement induite sont des modèles polygéniques contrairement aux modèles génétiques. Ils reflètent plus les conditions humaines et fournissent une approche plus robuste pour étudier de potentiels traitements contre l'obésité (**Vickers et al., 2011**). Les données expérimentales et épidémiologiques suggèrent qu'une alimentation riche en graisses favorise le développement de l'obésité et qu'il existe une corrélation directe entre la ration lipidique et le degré d'obésité (**Ailhaud, 2008**).

Outre le régime hypergras, l'obésité nutritionnelle est induite par le régime cafeteria, composés d'aliments de supermarché destinés à l'alimentation humaine (chocolat, gâteaux, fromage...etc). En ayant le choix entre plusieurs aliments différents, les animaux ont tendance à augmenter leur consommation alimentaire. De plus, les régimes cafeteria contiennent non seulement une grande quantité de graisses, mais également beaucoup de sucres et de sels. Ce régime hypercalorique et hyperlipidique induit chez le rat une hyperphagie et une obésité (**Bouanane et al., 2009**).

Le tissu adipeux est l'acteur majeur de l'homéostasie énergétique de l'organisme (**Kiess et al., 2008**). Chez les mammifères, il existe deux types de tissu adipeux : le tissu adipeux blanc qui constitue la plus grande réserve d'énergie et le tissu adipeux brun qui intervient essentiellement dans la thermogénèse (**Saely et al., 2012**). Le tissu adipeux blanc est un tissu très vascularisé, innervé et formé majoritairement d'adipocytes, groupés en petits lobules séparés par de fines cloisons conjonctives et contenant des fibroblastes, des

macrophages, des mastocytes et des fibres de collagène. Il est principalement localisé au niveau sous-cutané et viscéral. Lors d'un apport excessif, les adipocytes existants vont stocker les lipides en excès contribuant à l'augmentation de leur taille. Après cette phase d'hypertrophie, de nouveaux adipocytes sont formés à partir des pré-adipocytes, c'est une phase d'hyperplasie qui se met en place (**Galic et al., 2010 ; De Ferranti et Mozaffarian, 2008**).

Le tissu adipeux viscéral est associé à un métabolisme actif responsable d'un fort renouvellement lipidique et d'une sécrétion accrue d'acides gras libres à l'origine des perturbations métaboliques liées à l'obésité (**Despres et Lemieux, 2006**). Il constituerait ainsi le seul dépôt pathogénique de l'organisme (**Fox et al., 2007**). L'afflux massif de graisses dans les tissus cardiaque, hépatique, musculaire et vasculaire a un effet délétère sur ces tissus dépourvus de capacité de stockage des lipides (**Despres et Lemieux, 2006 ; Chaston et Dixon, 2008**).

Selon sa localisation, le tissu adipeux se développe de façon plus ou moins excessive et les différents dépôts ne sont pas impliqués de manière équivalente dans l'installation de pathologies associées à l'obésité (**Who, 2013**). Généralement, l'obésité androïde, est associée à un risque accru de développer des pathologies telles que le DNID, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et thromboemboliques, des atteintes hépatiques (stéatose) et de certains cancers (**Huda et al., 2010**).

Drolet et ces collaborateurs (**2008**) ont observé que les femmes obèses possèdent une importante capacité de stockage des graisses au niveau sous-cutané et une moindre accumulation viscérale. Ceci pourrait expliquer que les femmes soient moins sujettes aux complications métaboliques associées à l'obésité. La répartition des graisses apparaît donc comme un critère pertinent dans l'évaluation de l'obésité, puisqu'une accumulation

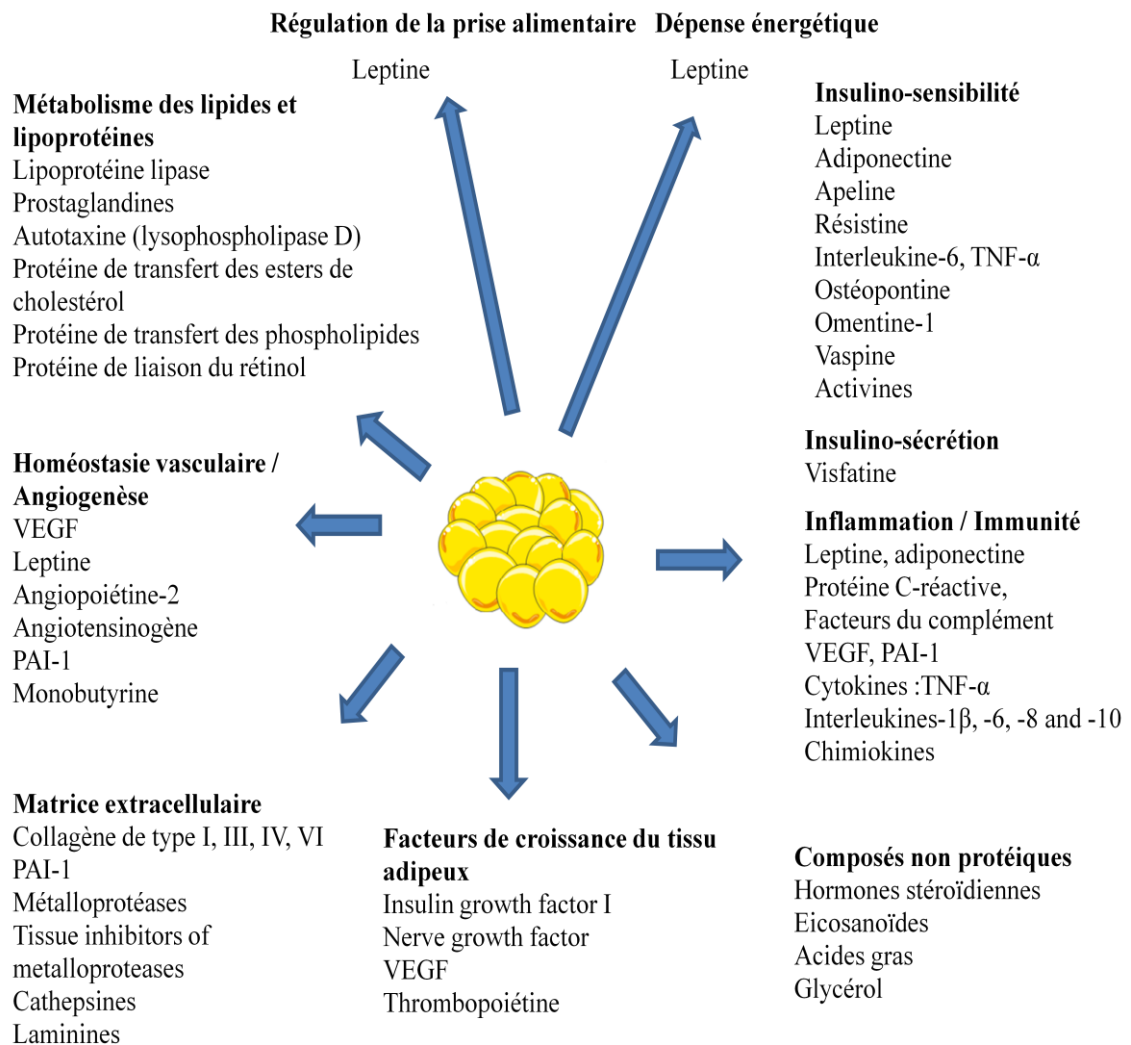
viscérale de graisses est impliquée dans le développement du syndrome métabolique, principale complication de la maladie (**Despres et Lemieux, 2006 ; Fox et al., 2007**).

Le tissu adipeux conserve tout au long de la vie sa capacité de différenciation et prolifération des cellules souches mésenchymateuses multipotentes de morphologie fibroblastique en cellules hautement spécialisées et pouvant accumuler des triglycérides, les adipocytes (**Rodriguez et al., 2005**). L'adipogenèse est divisée en plusieurs phases. La première phase, appelée phase de détermination, conduit à la conversion des cellules souches en adipoblastes cellulaires, qui ne peuvent pas être distingués morphologiquement de sa cellule précurseur, ni différenciés en d'autres types cellulaires (**Boone et al., 2000**). Il s'en suit une phase de prolifération amenant les adipoblastes à subir des divisions cellulaires. Devenus pré-adipocytes, une phase d'expansion clonale intervient ensuite, où les cellules prolifèrent de nouveau puis s'arrêtent et entrent dans la phase de différenciation terminale. Cette phase se traduit par la conversion des pré-adipocytes en adipocytes matures (**Casteilla et al., 2005**).

La différenciation des pré-adipocytes est contrôlée par une expression génique finement régulée dans le temps (**Koutnikova et al., 2001**). Deux familles de facteurs de transcription adipogéniques interviennent dans ce processus de différenciation, le PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferation activated receptor  $\gamma$ ) et le C/EBP (CCAAT-enhancer-binding proteins). L'expression du C/EBP par le pré-adipocyte va activer l'expression des PPAR en induisant une cascade d'expression de gènes des protéines sécrétées appelées adipokines ou adipocytokines (**Ailhaud, 2000 ; Scherer, 2006**). Les PPAR sont des facteurs de transcription de la superfamille des récepteurs nucléaires. Leur activation dans le foie des rongeurs induit la prolifération des peroxisomes, ce qui leur a donné leur nom. Il existe trois grands types de PPAR : PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  et PPAR $\gamma$ . Il a été montré que les PPAR avaient la capacité de convertir des cellules non adipeuses en adipocytes et de

stimuler la différenciation des pré-adipocytes, conduisant ainsi à une augmentation du nombre de petits adipocytes, plus sensibles à l'insuline (**Rosen et al., 1999 ; Siersbaek, 2010**). La transcription du gène de PPAR $\gamma$  diminue suite à l'administration d'un régime hyperlipidique ce qui peut paraître surprenant étant donné les effets adipogéniques connus de PPAR $\gamma$ . Ce paradoxe s'expliquerait par un mécanisme d'adaptation freinant le développement de l'adiposité. Il est à noter que les effets de PPAR $\gamma$  sur la LPL (lipoprotéine lipase) sont transcriptionnels, mais qu'ils ne sont pas corrélés aux effets sur l'activité de l'enzyme, ce qui peut expliquer la déconnexion entre la diminution de la transcription de PPAR $\gamma$  et l'augmentation de l'activité de la LPL lors de l'administration d'un régime hyperlipidique (**Wagener et al., 2010**).

Le tissu adipeux a longtemps été perçu comme un tissu de stockage relativement inerte. Toutefois, depuis la découverte de la leptine, le tissu adipeux s'est révélé être un organe endocrine, paracrine et autocrine. Il synthétise et sécrète de très nombreuses substances peptidiques, ainsi que des composés non peptidiques (**Figure 2**). Une centaine de ces molécules ont été identifiées, parmi lesquelles des hormones et des facteurs inflammatoires qui servent de signaux aux différents tissus de l'organisme tels que l'hypothalamus, le foie, le pancréas, les muscles squelettiques, les reins, l'endothélium et le système immunitaire, et qui non seulement influencent la cellularité du tissu adipeux, mais aussi qui ont d'autres fonctions dans l'organisme telles que la régulation de l'homéostasie énergétique, du métabolisme des lipides et des lipoprotéines, de l'inflammation, de l'immunité, de l'homéostasie vasculaire (régulation de la pression artérielle) et l'angiogenèse et la matrice extracellulaire (**Otero et al., 2005 ; Lafontan, 2011**).



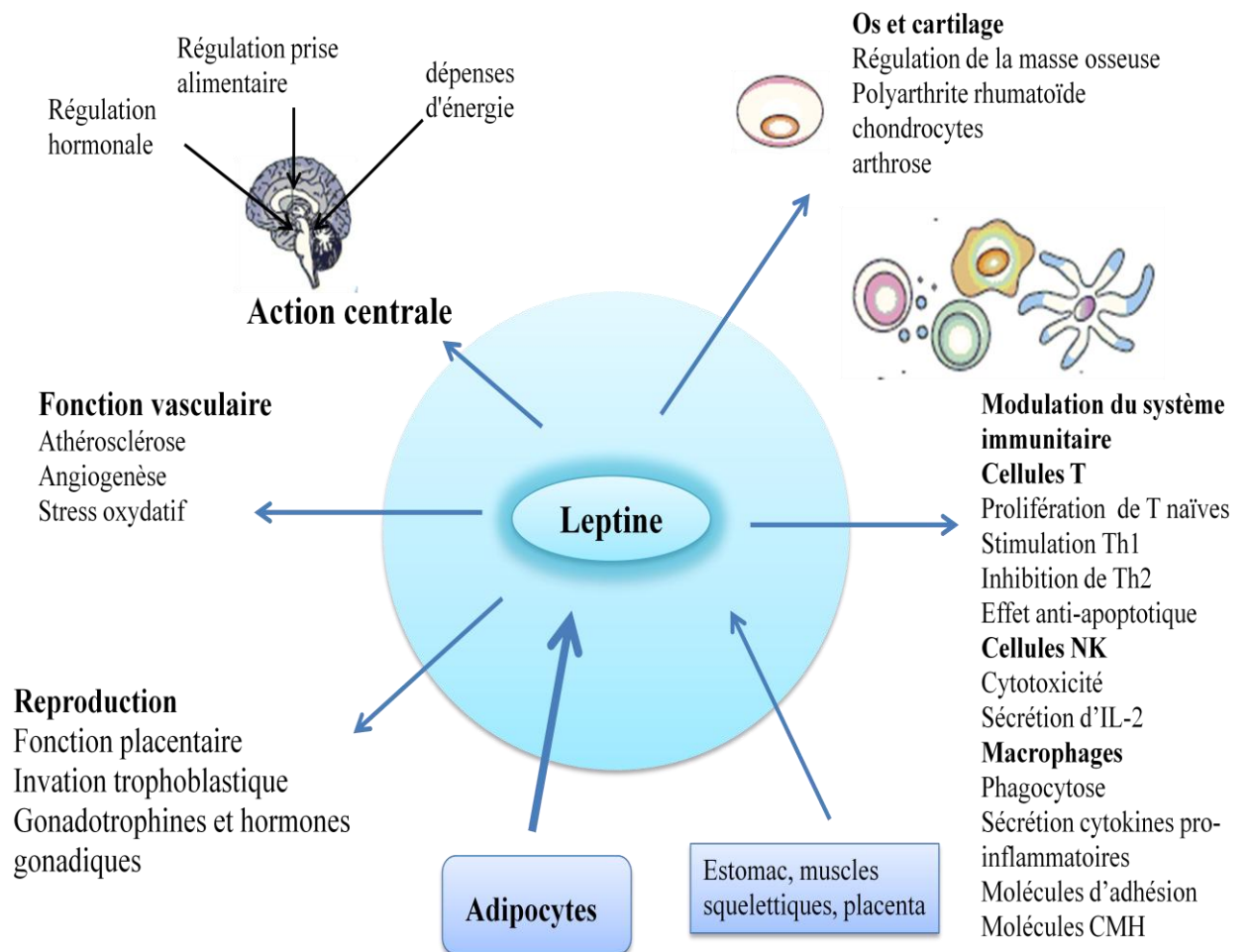
**Figure 2** : Différents facteurs synthétisés et sécrétés par le tissu adipeux et les fonctions dans lesquels ils interviennent (**Lafontan, 2011**).



La leptine, hormone de 16 kDa, fut la première adipokine découverte (**Zhang et al. 1994**). C'est l'hormone la plus importante du système de régulation pondérale de l'organisme. Chez l'homme, sa teneur circulante varie en fonction des changements de statut nutritionnel ; dans les premières heures du jeûne, la leptinémie diminue drastiquement ; elle ré-augmente lors de la prise alimentaire. Elle reflète également les réserves adipeuses de l'organisme. La quantité de transcrits du gène de la leptine dans le tissu adipeux et les taux circulants de leptine sont positivement corrélés à la taille adipocytaire et donc au degré d'adiposité (**Peelman et al., 2004**). La leptine communique avec le système nerveux central (SNC) afin d'ajuster l'apport alimentaire et les dépenses énergétiques en conséquence. Son principal site d'action est l'hypothalamus, territoire cérébral renfermant les centres de la satiété et de la faim (**Lago et al., 2007**). L'augmentation de la leptinémie informe l'hypothalamus de l'abondance des stocks lipidiques afin que celui-ci commande de diminuer la prise alimentaire et d'augmenter la dépense énergétique. A l'inverse, une diminution de la leptinémie entraîne via l'hypothalamus une hyperphagie et une diminution de la dépense énergétique afin de restaurer les stocks lipidiques adipocytaires (**Farooqi et O'Rahilly, 2009**).

Cependant, la vision initiale de la leptine comme cytokine adipocytaire régulant la balance énergétique au niveau central a largement évolué depuis sa découverte. En effet, les profils d'expression de la leptine et de son récepteur ont été étendus à divers tissus périphériques et les phénotypes observés chez les souris déficientes en leptine ou en son récepteur ont guidé l'investigation des actions physiologiques de la leptine (**Figure 3**).

Ainsi, il a été démontré qu'une sécrétion importante de cette hormone induit une lipolyse, inhibe la lipogenèse et augmente la sensibilité à l'insuline. Elle pourrait directement moduler la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques, améliorer le transport de glucose et l'oxydation musculaire des acides gras (**Morton et Schwartz, 2011**).



**Figure 3** : Multiplicité d'actions de la leptine (Lago et al., 2007)

De plus, la leptine serait impliquée dans de nombreux processus physiologiques tels que le métabolisme glucidique et lipidique, la reproduction, la réponse immunitaire, l'homéostasie du tissu osseux et vasculaire. La leptine agit au niveau de l'hypothalamus, le mésencéphale, et les neurones du tronc cérébral. Cela induit une stimulation des dépenses énergétiques et une inhibition de la consommation alimentaire (**Lago et al., 2007**).

La leptine se comporte comme une hormone de la satiété, qui agit en régulant l'appétit en fonction de la masse de tissu adipeux, par un rétrocontrôle hypothalamique dans le SNC. Elle est capable de modifier l'expression des gènes CART (cocaine and amphetamine regulated transcript), NPY (neuropeptide Y), AGRP (agouti related protein) et  $\alpha$ -MSH ( $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone) *via* son action opposée sur deux populations neuronales localisées dans le noyau arqué hypothalamique. En effet, la leptine traverse la barrière hémato encéphalique (BHE) et se lie à des récepteurs hypothalamiques. Elle active la voie anorexigène et de dépenses énergétiques par les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC) et inhibe la voie orexigène et de stockage d'énergie par les neurones producteurs de NPY et AGRP ; ce qui induit une augmentation de la synthèse et de la sécrétion de  $\alpha$ -MSH.

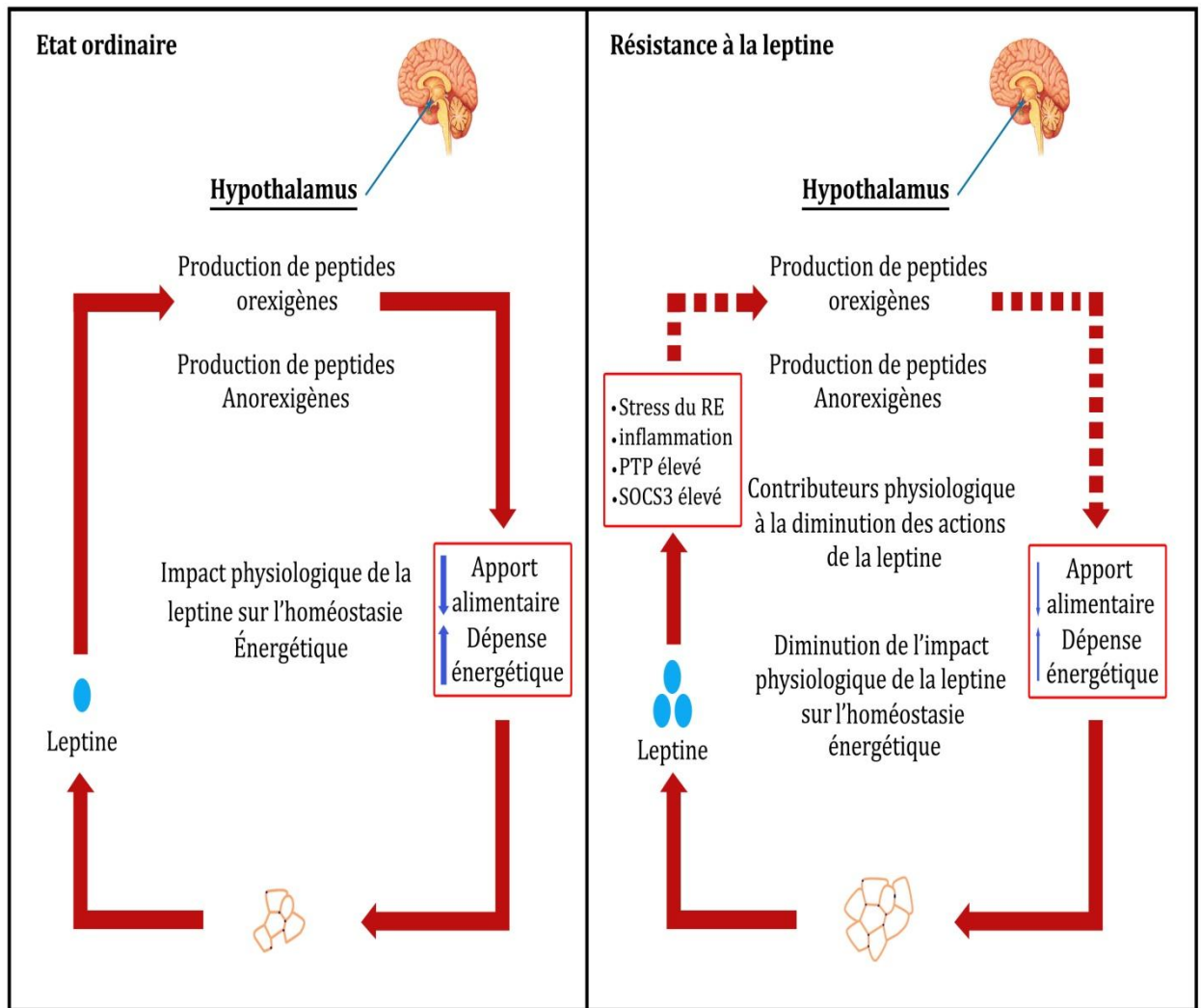
L' $\alpha$ -MSH est un peptide dérivé de POMC grâce à un clivage protéolytique par une Prohormone Convertase 1 (PC-1). L' $\alpha$ -MSH se lie au récepteur de type 4 à la mélanocortine (MC4R) dans le noyau paraventriculaire et permet ensuite l'inhibition des effecteurs de la prise alimentaire (**Waelput et al., 2006 ; Mercer et al., 2014**).

Ainsi, la leptine peut avoir un impact sur les deux côtés (apport et dépense) de l'équation énergétique. Dans les cellules périphériques, la leptine peut également activer l'AMPK (5'AMP Activated Protein Kinase) qui est une enzyme clé dans le contrôle du métabolisme cellulaire, notamment l'oxydation des acides gras ainsi que l'entrée du

glucose dans la cellule (**Minokoshi et al., 2002**). Cependant, au niveau hypothalamique, la leptine inhibe l'AMPK qui joue ainsi un rôle important dans le contrôle de la prise alimentaire (**Andersson et al., 2004 ; Minokoshi et al., 2002**).

Par ailleurs, les formes les plus communes et les plus fréquentes d'obésité humaine ne sont pas associées à des mutations dans le gène de la leptine. Elles sont liées à une hyperleptinémie résultant d'une surexpression adipocytaire et conduisant au développement d'une résistance à la leptine (**Münzberg, 2010 ; Bao et al., 2013**). En cas d'obésité, les taux circulants de leptine sont élevés mais, une leptino-résistance se développe parallèlement au niveau de l'hypothalamus (un phénomène cependant controversé) (**Myers et al., 2010**). Dans ce schéma, le signal leptine n'est plus actif, ainsi, l'hyperphagie et la baisse de la dépense énergétique chronique qui en résultent conduisent à l'obésité (**Figure 4**). Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer la résistance à la leptine, notamment une déficience de transport de la leptine à travers la BHE, le stress du réticulum endoplasmique (RE), l'inflammation, ainsi que l'atténuation de la signalisation leptine par SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3) et protéine tyrosine phosphatases (PTPs) (**Myers et al., 2010**).

Une étude récente montre que le régime hypergras induit une accumulation du tissu adipeux viscéral et une diminution de la production d'adiponectine par ce tissu (**Ribot et al., 2008**). L'adiponectine est une hormone sécrétée principalement par le tissu adipeux, mais sa production a également été mise en évidence dans le muscle (**Liu et al., 2009 ; Antuna-Puente et al., 2008**). Ses concentrations circulantes sont diminuées chez les sujets obèses insulino-résistants, chez les patients diabétiques de type 2 ou présentant un syndrome métabolique (**Kim et al., 2006 ; Nakamura et al., 2013**).



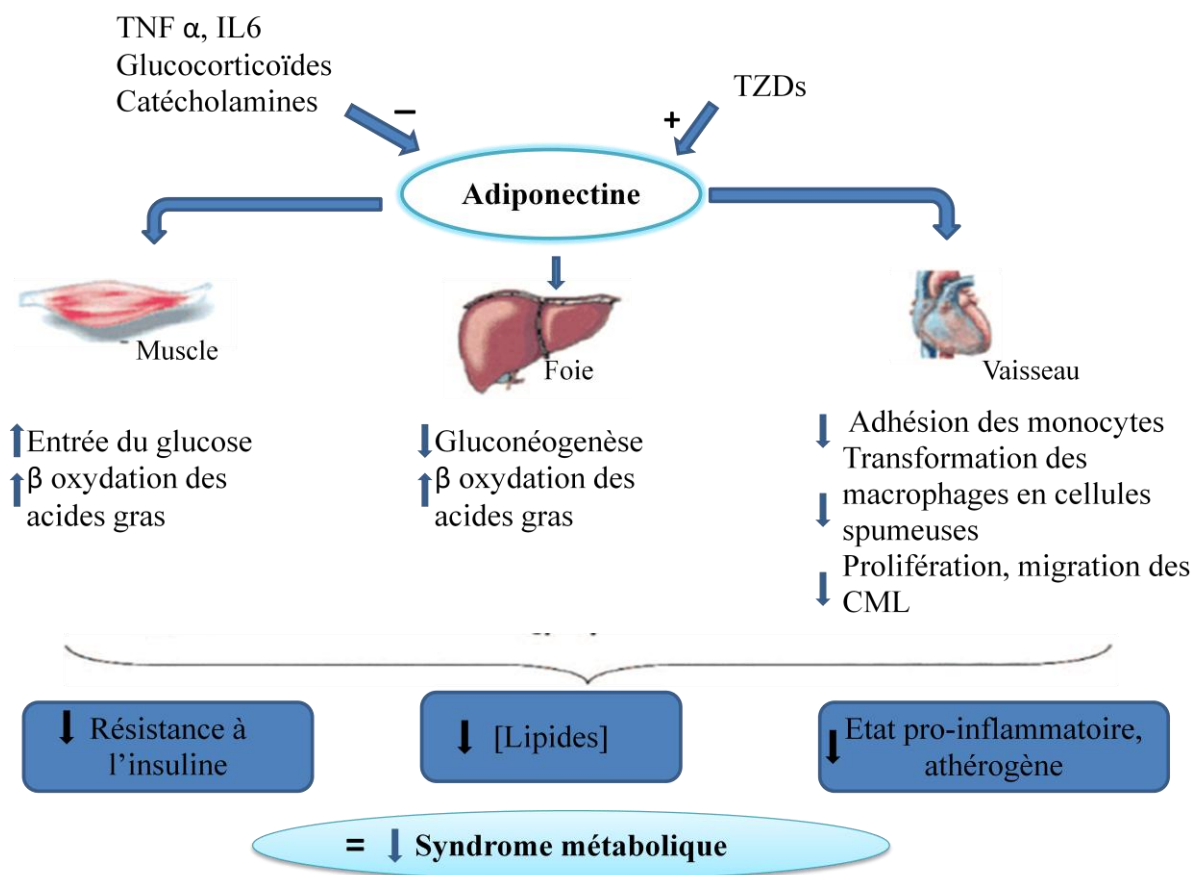
**Figure 4:** Physiologie de la résistance à la leptine (St-Pierre et Tremblay, 2012).

RE : Réticulum endoplasmique ; SOCS3 : Suppressor of cytokine signaling 3 ; PTPs : Protéine tyrosine phosphatases

L'adiponectine est une des rares molécules qui présente des propriétés insulino-sensibilisatrices, anti-inflammatoires et antiathérogènes (**Figure 5**). En effet, la surexpression de l'adiponectine chez des souris ob/ob permet d'augmenter la sensibilité à l'insuline (**Yamauchi et al., 2003**). De plus, des souris invalidées pour le gène codant l'adiponectine génèrent une résistance à l'insuline en réponse à un régime hyperlipidique de façon exacerbé par rapport aux souris témoins (**Maeda et al., 2002**). Enfin, en lien avec d'autres études sur l'administration à long terme ou aigue d'adiponectine, Bauche et ses collaborateurs ont montré qu'une surexpression de l'adiponectine dans le tissu adipeux de souris aboutit à des effets anti-obésité (**Bauche et al., 2007**). Ces effets semblent être dus à une augmentation de la dépense énergétique et à un blocage de la différenciation adipocytaire.

La première action métabolique de l'adiponectine démontrée expérimentalement est sa capacité à réduire l'élévation des acides gras libres plasmatiques causée par un repas gras chez la souris (**Guerre Millo, 2007**). Cet effet fut attribué à la stimulation de l'oxydation des acides gras dans le muscle par l'adiponectine et confirmé ultérieurement dans plusieurs modèles de souris obèses (**Yamouchi et al., 2003**). L'autre effet métabolique bien établi de l'adiponectine est de réduire la production hépatique de glucose, démontrée sur hépatocytes en culture et chez le rongeur (**Guerre Millo, 2008**).

Chez l'homme une corrélation négative entre adiponectinémie et production endogènes de glucose a été démontrée, confortant l'idée que l'adiponectine contrôle négativement la production hépatique de glucose. Ces observations identifient le muscle et le foie comme principaux tissus cibles des effets métaboliques de l'adiponectine qui concourent à améliorer la sensibilité à l'insuline et l'homéostasie glucidique (**Guerre Millo, 2008**).



**Figure 5** : Effets insulino-stimulants, anti-inflammatoires et antiathérogènes de l'adiponectine (Kim et al., 2006).

TZDs : thiazolidindiones ; CML : cellules musculaires lisses.

Une hypothèse récemment formulée suggère que dans un contexte d'insulinorésistance, l'augmentation de l'insulinémie pourrait entraîner une rétro-inhibition de la production d'adiponectine. En effet, l'insuline est capable d'inhiber la production adipocytaire d'adiponectine et cette propriété ne serait pas altérée par le phénomène de résistance à l'insuline (**Cook et Semple, 2010**).

L'insulinorésistance est définie comme un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles (le muscle cardiaque, le muscle squelettique, le tissu adipeux et le foie), compensée par une hypersécrétion d'insuline et se traduisant par une hyperinsulinémie. Elle est associée à de nombreuses pathologies et est un élément prépondérant dans le syndrome métabolique. Elle est en outre un élément central de la physiopathologie du DNID (**Wang, 2004**).

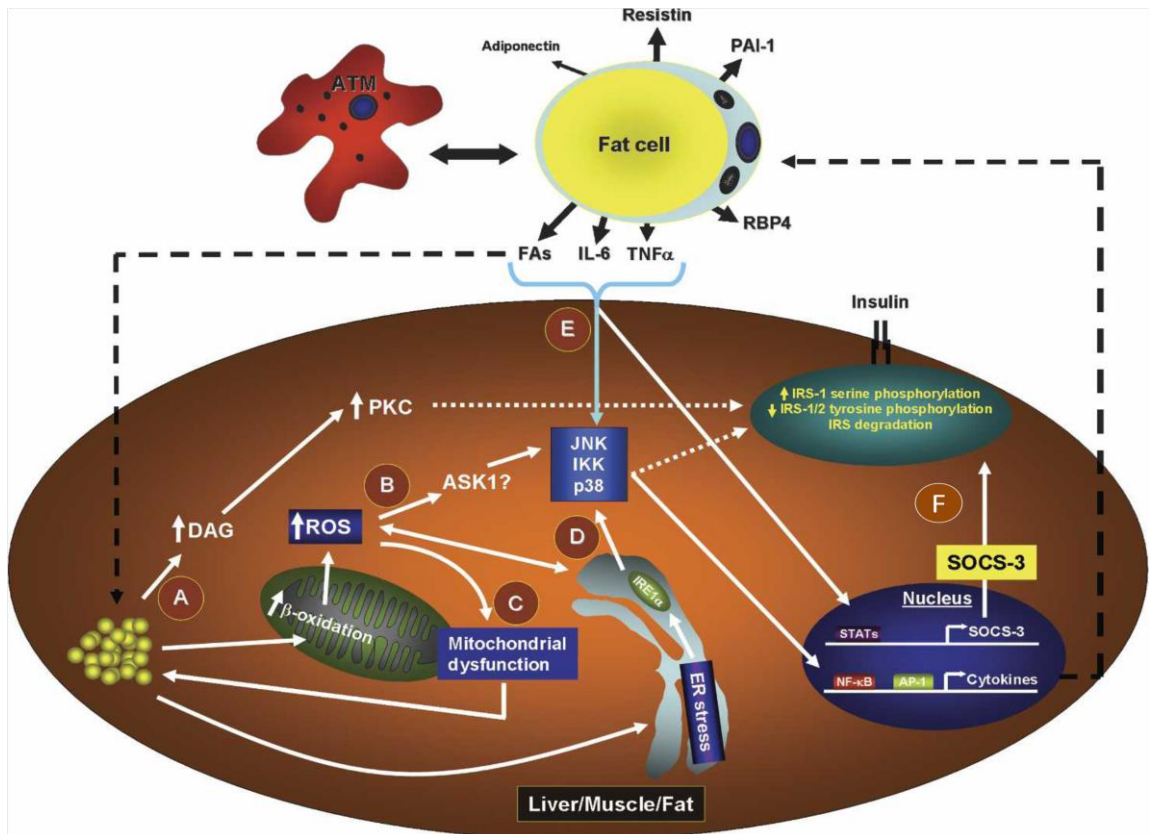
L'obésité est le risque majeur dans le développement de la résistance à l'insuline et du DNID (**Vistisen et al., 2014 ; Wang et al., 2013**). Le dysfonctionnement de l'action de l'insuline en situation d'obésité implique notamment les acides gras libres en excès (lipotoxicité) (**McGarry, 2002 ; Boden et Shulman, 2002**). Les acides gras, dans leur forme activée (acyl-CoA), sont principalement métabolisés par l'une des deux voies, oxydation ou stockage. Quand le flux d'acides gras dépasse la capacité de ces voies, comme cela se produit dans l'obésité, les acides gras et les produits intermédiaires du métabolisme des acides gras (acide linoléique, diacylglycérol (DAG), acide phosphatidique (PA), acide lysophosphatidique (LPA) et céramide) s'accumulent et vont activer la protéine kinase C (PKC), via sa phosphorylation. La PKC active alors deux sérine-kinases, la c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase (JNK), et l'inhibiteur de kappaB kinase (IKK). Ces deux kinases vont alors phosphoryler le récepteur à l'insuline IRS-1 (insulin receptor substrate-1) sur une sérine (**Zeyda et Stulnig, 2009**). La phosphorylation de la sérine est responsable du blocage de l'IRS-1.



Le récepteur de l'insuline est nécessaire à la signalisation en aval de l'insuline qui normalement le phosphoryle sur des résidus tyrosine. Lorsqu'il est phosphorylé sur un résidu sérine, la signalisation insulinique est bloquée. Le récepteur à l'insuline alors inactivé est internalisé et dégradé par les protéasomes (**Stuart, 2009; Abdul-Ghani, 2010**) (**Figure 6**).

Une augmentation des métabolites des acides gras au niveau du muscle stimule la phosphorylation des récepteurs à l'insuline par la protéine kinase C, inhibe les mécanismes de la signalisation insulinique et entraîne ainsi une réduction du transport du glucose et une hyperglycémie (**Kalupahana et al., 2011**). Au niveau du foie, les acides gras libres augmentent son contenu en acides gras. Cette accumulation provoque une insulino-résistance comme dans le cas du muscle. L'inhibition de l'action de l'insuline stimule la néoglucogénèse hépatique et la sortie hépatique de glucose (**Yang, 2014 ; Rachek, 2014**).

Les acides gras pourraient également jouer un rôle aussi important dans la perte de la fonction des cellules  $\beta$  ; ce sont des substrats énergétiques majeurs de la cellule  $\beta$  des îlots de Langerhans (**Girard, 2004**). À court terme, les acides gras potentialisent la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. À long terme, ils inhibent la sécrétion d'insuline et provoquent la lipotoxicité. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cet effet. Les acyl-coA qui s'accumulent dans la cellule  $\beta$  en réponse à une exposition chronique à des concentrations élevées d'acides gras se lient au canal  $K^+$  dépendant de l'ATP et empêchent sa fermeture, contribuant à la perte de sensibilité de la cellule  $\beta$  au glucose. Une deuxième explication est la modification de l'expression des gènes contrôlant le métabolisme du glucose et des acides gras aboutissant à une diminution du métabolisme du glucose dans les îlots (**Mouraux et Dorchy, 2005**).



**Figure 6** : Médiateurs associés à l'obésité et impliqués dans l'insulinorésistance (Qatanani et Lazar 2007).

(A) L'obésité mène à une relocalisation ectopique des lipides, dont les métabolites (notamment DAG : diacylglycérol) inhibent la voie de signalisation de l'insuline (IRS : insulin receptor substrate) via l'activation de la protéine kinase C (PKC) dans le foie et le muscle. (B) L'accumulation excessive de lipides provoque une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites par l'oxydation mitochondriale. L'excès de ROS active plusieurs sérine / thréonine kinases (JNK, IKK et p38 MAPK) qui inhibent la signalisation de l'insuline soit directement via la phosphorylation sur un résidu sérine des IRS-1 et IRS-2 ou indirectement via une série d'événements transcriptionnels contrôlés par le facteur nucléaire kappa B (NF-κB). (C) L'obésité entraîne des dysfonctionnements mitochondriaux, qui en retour exacerbent l'insulinorésistance en augmentant l'accumulation intracellulaire de lipides. (D) Le stress du reticulum endoplasmique altère la voie de signalisation de l'insuline via l'activation de JNK et/ou via l'augmentation de la production de ROS. (E) Les mécanismes intrinsèques liant l'obésité à l'insulinorésistance peuvent être intensifiés par des facteurs extrinsèques tels que les acides gras libres (FAs) et les adipokines inflammatoires (ATM : macrophage du tissu adipeux, RBP4 : protéine liant le rétinol, PAI-1 : plasminogen activator inhibitor ; IL-6 : interleukine-6, TNF-α : tumor necrosis factor-α). (F) Les protéines de la famille SOCS, induites par les adipokines, induisent l'insulino-résistance soit en interférant avec la phosphorylation des IRS-1 et IRS-2 sur un résidu tyrosine soit en les dirigeant vers la dégradation protéosomale.

Par ailleurs, plusieurs facteurs pro-inflammatoires issus du tissu adipeux causant la résistance à l'insuline ont été identifiés (**Figuroa et Agil, 2011 ; Trayhurn, 2005**). Le TNF- $\alpha$  fut le premier facteur pro-inflammatoire pour lequel une sécrétion adipocytaire a été démontrée (**Hotamisligil et al., 1995**). Puissant régulateur du tissu adipeux, il stimule la lipolyse, l'apoptose des cellules adipocytaires (**Prins et al., 1997**). Toutefois ces effets anti-adipogéniques s'accompagnent d'une augmentation de l'insulinorésistance et de processus inflammatoires (**Fève et al., 2006**). Le TNF- $\alpha$  réduit la sensibilité à l'insuline en agissant sur plusieurs étapes dans la voie de signalisation de l'insuline, notamment en phosphorylant l'IRS-1 sur un résidu sérine au lieu d'un résidu tyrosine (**Nieto-Vazquez et al., 2008**).

Ainsi, les taux plasmatiques d'IL-6 sont augmentés en cas d'obésité et diminuent en cas de perte de poids. L'IL-6 aurait un effet anti-obésité chez les rongeurs, essentiellement par un mécanisme de stimulation de la dépense énergétique ainsi qu'une inhibition de la prise alimentaire au niveau du SNC, où elle est également sécrétée (**Wallenius et al., 2002**). L'IL-6 pourrait intervenir dans les effets positifs de l'exercice physique sur le métabolisme, notamment en réduisant l'insulinorésistance dans le muscle (**Pedersen et Fischer, 2007**). A l'inverse, chez la souris soumise à un régime hyperlipidique, l'augmentation de la production d'IL-6 par le tissu adipeux entraîne une insulinorésistance (**Rieusset et al. 2004**).

L'IL-6 stimulerait la production hépatique de la protéine C réactive (CRP) une protéine de phase aigue synthétisée principalement par le foie mais aussi par le tissu adipeux (**Ouchi et al., 2011**), et entraînerait un dysfonctionnement du métabolisme hépatique. Elle joue un rôle important dans les réactions inflammatoires et sert de marqueur biologique à celles-ci.

Une autre classe de médiateurs inflammatoires contribuant à l'insulinorésistance induite par l'obésité est représentée par les protéines SOCS qui contribuent à une boucle de rétroaction sur la voie de signalisation des cytokines (**Rui et al., 2002; Ueki et al., 2004**).

Le stress du réticulum endoplasmique (**Hotamisligil, 2010**) et le stress oxydant apparaissent comme de nouveaux mécanismes moléculaires reliant l'obésité à l'insulinorésistance. Des altérations mitochondriales dues aux lipides et aux cytokines produites par le tissu adipeux telles que la leptine ou l'IL-6 sont impliquées dans le stress oxydant du tissu adipeux et d'autres organes et notamment la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), qui peuvent jouer un rôle dans le développement de l'insulinorésistance (**Fernandez-Sanchez et al., 2011**). En particulier, il a été montré dans des modèles animaux que les ERO oxydaient les lipides cellulaires, entraînant la formation d'hydroperoxydes, ceux-ci produisant des aldéhydes réactifs qui se lient aux protéines et entraînant leur carbonylation. Chez l'homme, une carbonylation importante des protéines dans le cas d'un stress oxydant du tissu adipeux pourrait être liée au développement de l'insulino-résistance (**Frohnert et al., 2011**).

Chez les sujets obèses, un état de stress oxydant a été mis en évidence. Il est caractérisé par un déséquilibre entre la production d'ERO et le niveau des systèmes de défense antioxydants de la cellule, en faveur des ERO (**Atamer et al., 2008 ; Warolin et al., 2012**). Ce déséquilibre peut être dû à une surproduction d'espèces pro-oxydantes, d'origine inflammatoire, ou à un déficit en antioxydants (**Picchi et al., 2006**).

Les origines cellulaires des ERO sont essentiellement enzymatiques et découlent de plusieurs sources. Deux sources majeures sont principalement concernées. La première résulte d'imperfection de la chaîne respiratoire mitochondriale qui produit par réduction monoélectronique des ERO. La deuxième source majeure de production des ERO est constituée par la NAD(P)H oxydase, essentiellement localisée au niveau de la membrane

plasmique, qui interagit avec le substrat intracellulaire ( $\text{NADH,H}^+$ , ou  $\text{NADPH,H}^+$ ) et libère l'ion superoxyde de façon préférentielle à l'extérieur ou à l'intérieur de la cellule (**Beaudeau et Vasson, 2005**). A côté de ces deux sources majeurs d'ERO, d'autres sources cytosoliques présentes dans divers organites cellulaires peuvent jouer un rôle dans la modulation de la signalisation cellulaire, telles que la xanthine oxydase, les enzymes du réticulum endoplasmique lisse (cytochrome P450) et les enzymes de la voie de l'acide arachidonique (**Furukawa et al., 2004**). Des facteurs pro-oxydants environnementaux, tels que le tabac, l'alcool, la pollution ou la prise de médicaments peuvent également entraîner et/ou amplifier un stress oxydant (**Moller et al., 1996 ; Valko et al., 2005 ; 2006**)

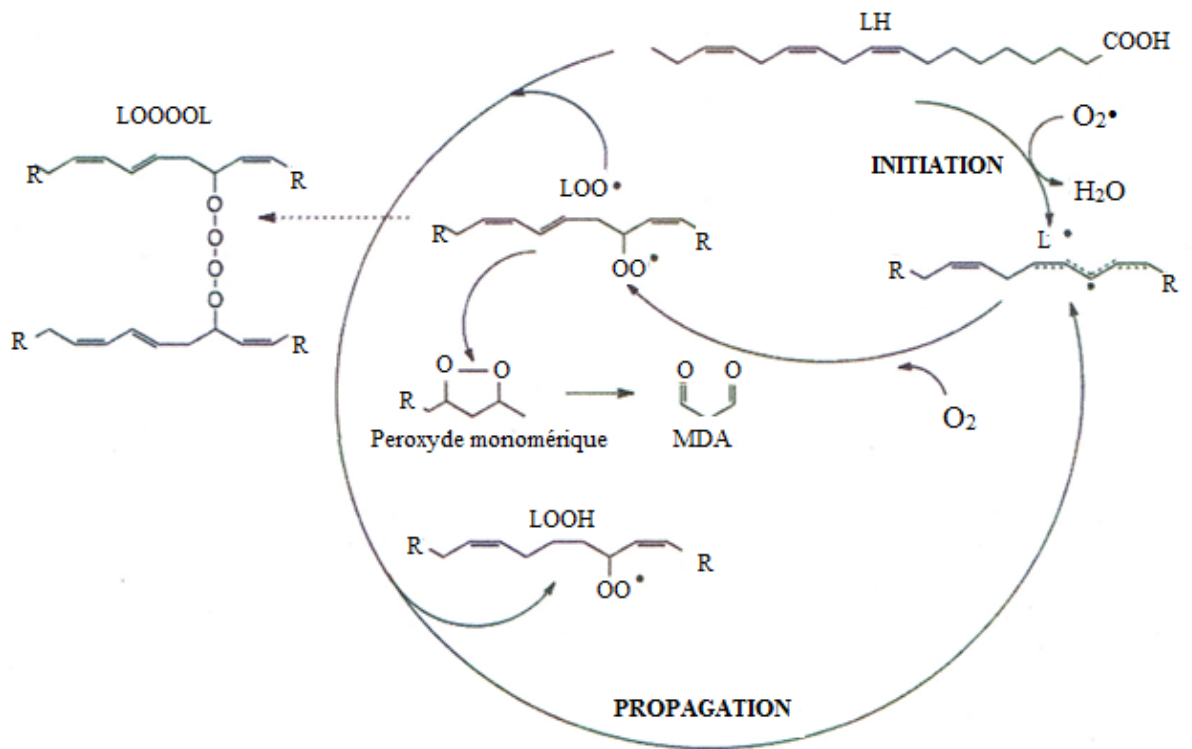
La forme primaire des ERO, qui est créée par l'ajout d'un électron sur l'oxygène moléculaire ( $\text{O}_2$ ) est l'anion superoxyde ( $\text{O}_2^\bullet$ ). Ce dernier peut ensuite être transformé en différents ERO secondaires, tels que le radical hydroxyle ( $\text{HO}^\bullet$ ), peroxyde ( $\text{ROO}^\bullet$ ), ou encore le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), l'acide hypochloreux ( $\text{HOCl}$ ) et l'hydroperoxyde organique ( $\text{ROOH}$ ) qui ne sont pas des radicaux à proprement parler mais qui sont tout de même toxiques et capables de réagir pour former d'autres radicaux libres (**Rigas et Sun, 2008 ; Halliwell, 2012**).

Il faut noter que les ERO ne doivent pas être considérées comme des facteurs uniquement dommageables, mais participant à de nombreux processus physiologiques tels que ceux liés à la signalisation de l'insuline (**Bisbal et al., 2010**), la régulation de la croissance et des signaux cellulaires (**Fridovich, 1999 ; Ignarro, 2002**). Toutefois, lorsqu'un état de stress oxydant s'établit dans la cellule, les ERO en excès sont susceptibles d'attaquer les cibles cellulaires, ce qui a pour conséquence des dommages oxydatifs au niveau des lipides, des protéines et des acides nucléiques (**Halliwell, 2012**),

pouvant notamment conduire à un dysfonctionnement endothélial et des processus inflammatoires (**Hulsmans et al., 2012**).

Les réactions de la peroxydation lipidique (**Figure 7**) définissent un ensemble de réactions en chaîne dont le résultat se résume souvent à la production de malondialdéhyde (MDA), composé toxique pour la cellule. Cette suite de réactions est initiée par l'anion superoxyde ou le radical hydroxyl, qui va arracher un proton à partir des lipides et plus particulièrement des acides gras polyinsaturés, donnant lieu à un radical lipidique. Ces radicaux lipidiques vont en milieu aérobie subir des réarrangements moléculaires, mais également permettre la génération de radicaux peroxydes peuvent soit polymériser entre eux, soit directement attaquer les molécules biologiques comme l'ADN ou les protéines, soit propager des réactions en chaîne de la peroxydation lipidique en s'attaquant eux-mêmes aux acides gras (**Esterbauer, 1995**)

Ces ERO produites de façon physiologique, sont maintenues à des concentrations faibles grâce aux systèmes de défenses antioxydants de l'organisme; ces systèmes peuvent être enzymatiques, tels que les superoxyde dismutases (SOD) qui convertissent l'anion superoxyde ( $O_2\bullet$ ) en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et une molécule d'oxygène ( $O_2$ ), la catalase qui transforme le  $H_2O_2$  en eau et en oxygène moléculaire, les glutathion peroxydases (GSH-Px) qui réduisent le peroxyde d'hydrogène en eau, les hydroperoxydes lipidiques (ROOH) en alcools (ROH) et des espèces radicalaires en espèces non radicalaires, grâce à la présence de glutathion réduit (GSH) (**Savini et al., 2013 ; Higashi et al., 2009**). Les enzymes antioxydantes sont la première ligne de défense contre les entités oxydantes. Leur rôle est de diminuer la quantité des ERO présentes dans la cellule. Parfois, ces enzymes nécessitent des oligo-éléments comme le zinc, le sélénium, le manganèse ou le cuivre, apporter par le bol alimentaire, comme cofacteurs pour pouvoir exercer leur activité enzymatique (**Codoner-Franch et al., 2011**).

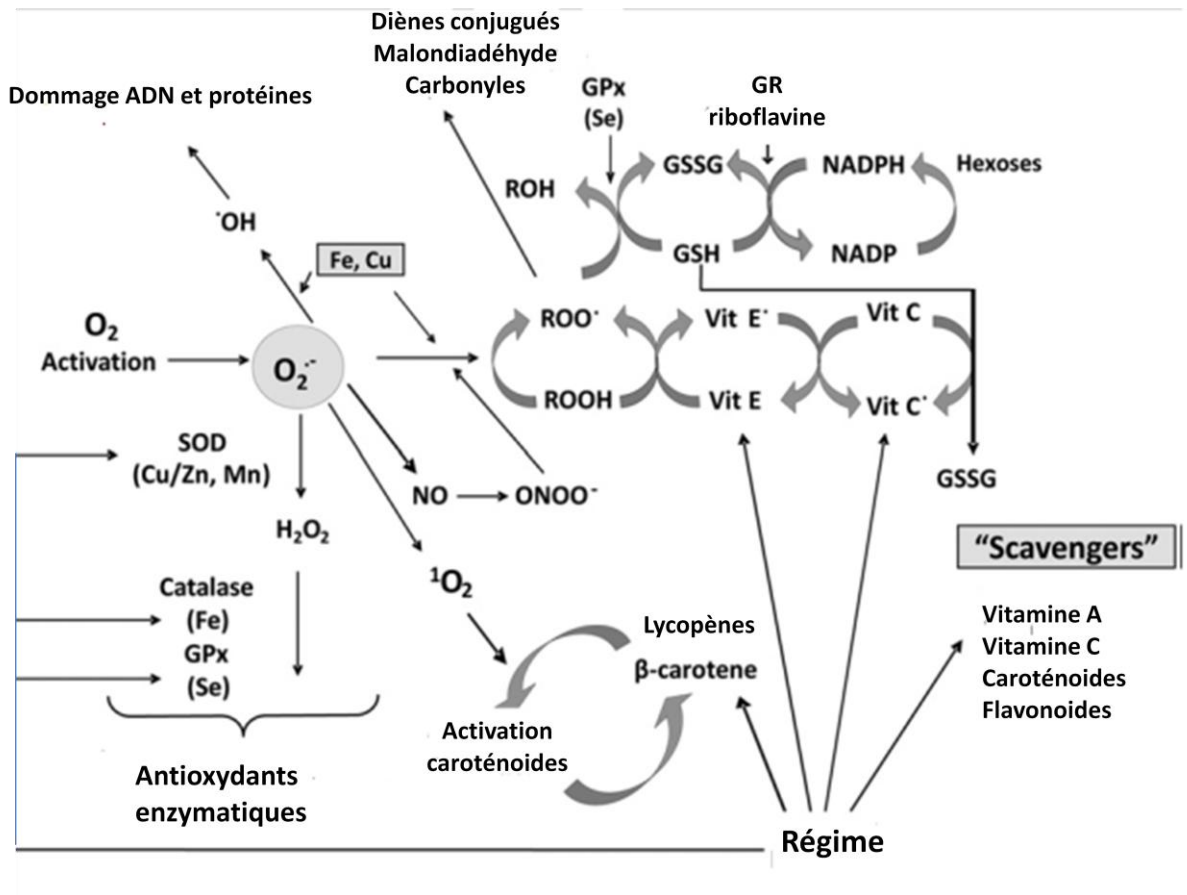


**Figure 7 : Peroxydation lipidique (Chan et al., 2012)**

L'organisme possède une seconde ligne de défense « les systèmes non enzymatiques». Ce groupe des antioxydants renferme de nombreuses substances endogènes parmi lesquelles on peut citer le glutathion, l'acide urique, la bilirubine, les hormones sexuelles, la mélanine, la mélatonine, l'acide lipoïque et le coenzyme Q (**Vertuani et al., 2004**). D'autres composés exogènes, tels que les vitamines E ( $\alpha$ -tocophérol), C (acide ascorbique), Q (ubiquinone), ou les caroténoïdes, apportés par les aliments, agissent en piégeant les radicaux et en neutralisant l'électron non apparié, les transformant ainsi en molécules ou ions stables (**Codoner-Franch et al., 2011**) (**Figure 8**). La vitamine piégeuse devient à son tour un radical qui sera détruit ou régénéré par un autre système. A titre d'exemple, la vitamine E est régénérée par la vitamine C, elle-même régénérée par les ascorbates réductases (**Vertuani et al., 2004**). Des composés comme les alcaloïdes, les polyphénols et les phytates, apportés également par l'alimentation, jouent un rôle similaire de piègeurs de radicaux libres (**Bors et al., 1990**). Des protéines comme l'haptoglobine, la transferrine, l'hémopexine et la céruloplasmine agissent en diminuant la disponibilité d'agents prooxydants. Les protéines du choc thermique agissent en protégeant les biomolécules contre les agressions (**Wirth et al., 2003**).

La cause directe du déséquilibre oxydatif au cours de l'obésité n'est pas tout à fait claire mais les altérations de la fonction mitochondriale semblent être l'origine la plus probable (**Rigoulet et al., 2011**). En condition physiologique, l'oxydation du glucose et des acides gras génèrent à partir de la respiration mitochondriale de l'ATP et une petite quantité de peroxyde d'hydrogène. Lorsque l'apport calorique est excessif (Régime hyperlipidique ou/et hyperglucidique), il est possible que la consommation accrue de glucose et d'acides gras génère plus de substrats pour la respiration mitochondriale. Par conséquent, le nombre d'électrons donné à la chaîne respiratoire va augmenter, ce qui va générer des niveaux plus élevés de superoxyde (**Brownlee, 2001**).





**Figure 8:** Effet du régime alimentaire sur le métabolisme oxydatif (Codoner-Franch et al., 2011)

Une suralimentation chronique ou élevée, riche en glucides et en graisses (AGS) stimule les voies intracellulaires, conduisant à un stress oxydant grâce à des mécanismes biochimiques multiples, tels que la production de NADPH oxydases, la phosphorylation oxydative, l'auto oxydation de la glycéraldéhyde, l'activation de la protéine kinase C et de la voie des polyols (Sies *et al.*, 2005 ; Serra *et al.*, 2012).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le stress oxydatif accru observé chez les sujets obèses, y compris les anomalies lipidiques et glucidiques, l'inflammation chronique (Bondia-Pons *et al.*, 2012), le dysfonctionnement tissulaire (Serra *et al.*, 2012), l'hyperleptinémie (Beltowski, 2012), et la génération anormale de ERO à l'état post-prandial (Patel *et al.*, 2007).

Plusieurs travaux ont mis en évidence un lien étroit entre l'augmentation de l'apport calorique ou l'obésité et l'augmentation du niveau de stress oxydant circulant (Warolin *et al.*, 2013; Karaouzene *et al.*, 2011). La consommation d'un régime hypergras, aussi bien chez les humains que chez les rongeurs augmente significativement la production du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> au niveau de la mitochondrie isolée du muscle squelettique (Anderson *et al.*, 2009). D'autres études ont également fait état des taux élevés de superoxyde au niveau des mitochondries extraites des reins (Ruggiero *et al.*, 2011), du foie (Crescenzo *et al.*, 2008) et du tissu adipeux (Curtis *et al.*, 2010) prélevés à partir d'animaux obèses ou nourris d'un régime hypergras. De plus, l'induction de l'obésité chez des souris, par un régime hyperlipidique, augmente significativement les concentrations circulantes des marqueurs de la peroxydation lipidique et induit l'oxydation de l'albumine plasmatique (Grimsrud *et al.*, 2007). Ainsi, les taux d'isoprostanes, métabolites de la peroxydation lipidique, de myeloperoxydase, enzyme pro-oxydante, et des LDL oxydées, augmentent parallèlement avec l'indice de masse corporelle (Pou *et al.* 2007 ; Kanaya *et al.*, 2011 ; Hermsdorff *et al.*, 2011).

Ces résultats suggèrent que le tissu adipeux est capable de produire des ERO. En effet, les NADPH oxydases sont présentes sur la membrane des adipocytes, et produisent des ERO qui peuvent être responsables de l'oxydation des lipides constituant les membranes, notamment des AGPI (**Krieger-Brauer et al., 1997**).

Plusieurs protéines impliquées dans la réponse au stress cellulaire, à la lipotoxicité, à la signalisation de l'insuline, ont subi une carbonylation, processus directement lié à l'oxydation, témoignant ainsi de la présence d'un stress oxydant. Ainsi, des protéines modifiées par un aldéhyde issu de l'oxydation des lipides, le 4-hydroxynonéal, ont été identifiées dans le tissu adipeux de souris obèses insulino-résistantes (**Grimsrud et al., 2007**).

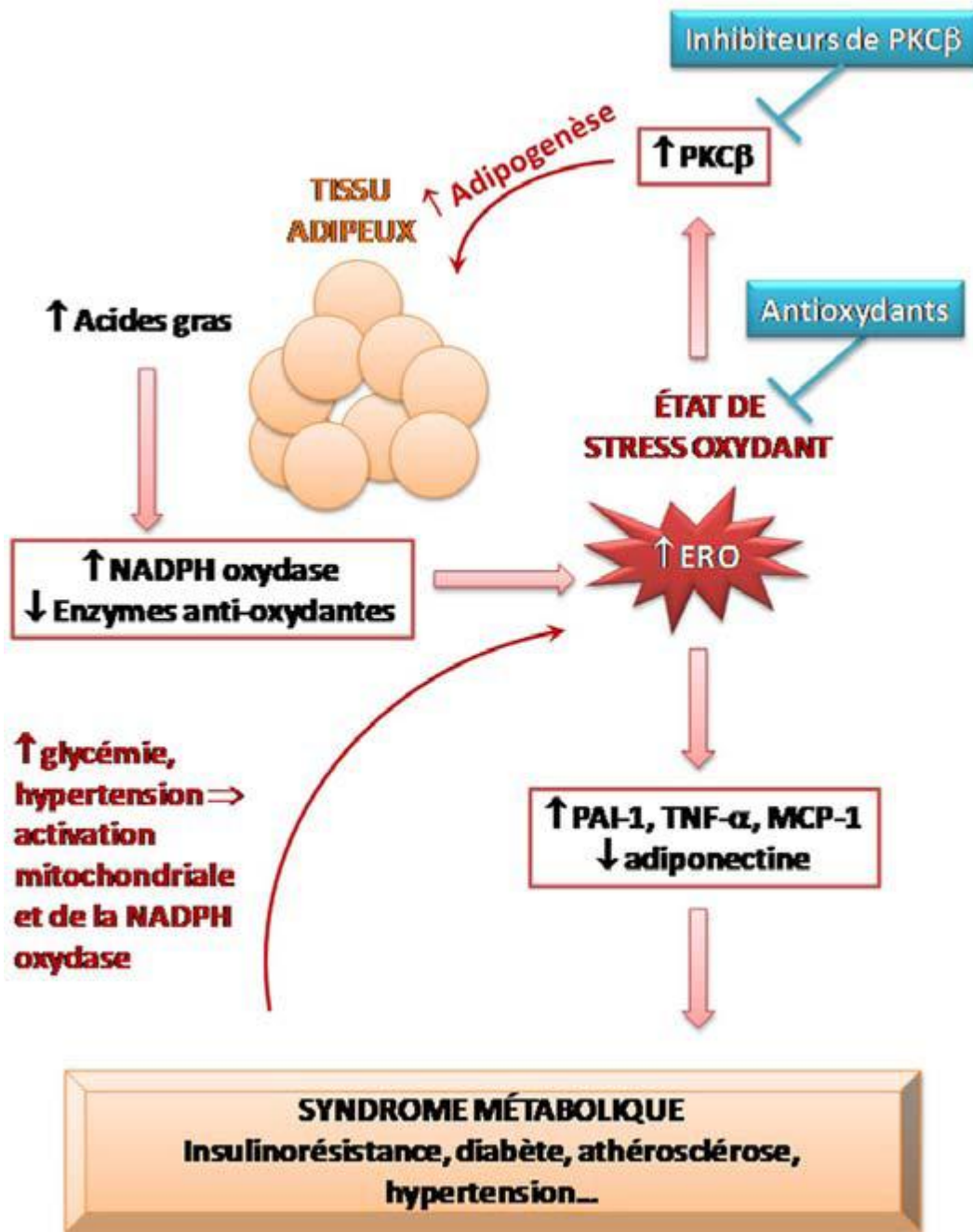
Au cours de l'obésité, l'accumulation excessive de lipides stimule le développement du tissu adipeux en activant la prolifération des pré-adipocytes, leur différenciation en adipocytes et en augmentant la taille des adipocytes (**Higuchi et al., 2012**). Or, il a été montré que le stress oxydant induit par le peroxyde d'hydrogène favorise la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes, en régulant positivement des activateurs transcriptionnels intervenant dans le programme de différenciation adipocytaire (**Lee et al., 2009 ; Calzadilla et al., 2011**).

Outre les effets directs des adipocytes dans la production d'ERO, certaines adipokines sécrétées par le tissu adipeux peuvent initier la production d'ERO. Ainsi, la leptine est susceptible d'augmenter le niveau de stress oxydant vasculaire en induisant, via l'activation de la protéine kinase A, la production d'anion superoxyde mitochondrial. De même, la concentration plasmatique en adiponectine est inversement corrélée aux indicateurs du stress oxydant (**Furukawa et al., 2004**).

Les défenses antioxydantes sont également modifiées chez les personnes obèses (**Nikolaidis et al., 2012 ; Gutierrez-Lopez et al., 2012**). Néanmoins, la relation entre la

masse grasse corporelle et les défenses antioxydantes est encore en débat. En effet, aucune corrélation ou lien entre ces derniers et les maladies liées à l'obésité n'est prouvée véritablement car les différentes enzymes antioxydantes agissent dans un ordre temporel à l'apparition de l'obésité. Toutefois, l'hypothèse émise est que les tissus tentent de lutter contre le stress oxydatif provoqué par l'élévation des acides gras circulants, en augmentant l'expression et l'activité des enzymes antioxydantes qui sont affaiblies lorsque l'obésité est installée (**Stefanović et al., 2008 ; Brown et al., 2009**).

Plusieurs hypothèses mécanistiques ont été évoquées pour tenter d'expliquer comment le stress oxydant est susceptible de participer à la pathogenèse de l'obésité, mais cette dernière elle-même pourrait être responsable de l'induction d'un état de stress oxydant. Le stress oxydant est donc à la fois induit par l'obésité, mais il favorise aussi l'accumulation des graisses, ce qui crée un cercle vicieux. L'hypothèse portée par les travaux de Furukawa et ces collaborateurs (**2004**) chez des souris obèses est que l'obésité par elle-même induirait un état de stress oxydant au niveau des adipocytes, ayant pour conséquence une dérégulation de la production des adipokines, conduisant à un état de syndrome métabolique (**Figure 9**). En effet, selon ces travaux, le tissu adipeux serait la source principale d'ERO, se traduisant par un stress oxydant au niveau plasmatique. Ce stress oxydant pourrait induire l'insulinorésistance dans le muscle squelettique et le tissu adipeux, diminuer la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques et participer à la pathogenèse de l'athérosclérose et de l'hypertension. Selon ces auteurs, la NADPH oxydase présente dans les adipocytes serait responsable de la production accrue de peroxyde d'hydrogène, suite à l'activation de l'enzyme par les concentrations élevées d'acides gras libres (**Mahadev et al., 2004 ; De Marchi et al., 2013**).



**Figure 9** : Relation entre obésité, stress oxydant et syndrome métabolique (Furukawa et al., 2004 ; De Marchi et al., 2013).

ERO : espèces réactives de l'oxygène ; PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène ; IL-6 : interleukine-6 ; TNF- $\alpha$  : « tumor necrosis factor- $\alpha$  » ; MCP-1 : facteur chimiotactique des monocytes ; PKC $\beta$  : protéine kinase C $\beta$ .

L'implication du stress oxydant dans l'obésité pourrait ainsi amener à poser la question du bénéfice potentiel de la consommation de certaines huiles alimentaires riches en acides gras insaturés et en antioxydants naturels tels que les polyphénols et les tocophérols afin de prévenir les dommages cellulaires liés notamment à la surproduction mitochondriale d'ERO.

Les huiles végétales se définissent essentiellement par leur composition en acides gras (**Lecerf, 2011**) qui est très différente d'une huile à l'autre (**Tableau 1**). Il existe trois types d'acides gras qui se distinguent par leur degré d'insaturation : les acides gras saturés (AGS), monoinsaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI) (**Evrard et al., 2007**).

Les AGS ne possèdent aucune double liaison sur leur chaîne aliphatique. Leur formule chimique générale est la suivante :  $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ . Les AGS peuvent avoir un grand nombre de conformations possibles puisque les liaisons sont simples. Ils se trouvent dans les graisses animales (beurre, viande, fromage... etc) mais aussi dans certaines huiles végétales telles que l'huile de palme. Les acides gras insaturés contiennent entre 1 et 6 doubles liaisons. Une seule double liaison définit les AGMI. Les acides gras ayant plus de 2 doubles liaisons sont dits polyinsaturés (**Cuvelier et al., 2004**).

Les AGMI sont des acides gras dont la chaîne hydrocarbonée comprend une seule double liaison située généralement au niveau du carbone 9 (oméga-9). Le principal acide gras oméga-9 est l'acide oléique. Les AGMI peuvent être synthétisés par l'organisme à partir des gras saturés (**Waterman et Lockwood, 2007**). Ils peuvent également être fournis par l'alimentation dont les principales sources sont : l'olive et l'huile d'olive (**Lopez et al., 2005**).

Les AGPI sont classés en 4 grandes familles (n-7, n-9, n-6, n-3). Les deux premières familles sont dites non essentielles car leurs précurseurs respectifs : l'acide palmitoléique et l'acide oléique peuvent être synthétisés par l'organisme.

**Tableau 1:** Composition en acides gras des principales huiles végétales (**Cabrera-Vique et al., 2012**).

	<b>Palmitique C 16 :0</b>	<b>Stéarique C18:0</b>	<b>Oléique C18:1 n-9</b>	<b>Linoléique C18:2 n-6</b>	<b>Linoléinique C18:2 n-3</b>	<b>Références</b>
<b>Huile d'olive</b>	7.5-15.6	1.4-3.4	60.9-82.1	4.5-16.1	0.4-1.2	<b>(Ollivier et al., 2003)</b>
<b>Huile de tournesol</b>	7.4	4.56	25.17	60.15	0.3	<b>(Filip et al., 2011)</b>
<b>Huile de soja</b>	6.0-9.78	2.2-3.08	26.1	50.1-53.98	5.67-14.5	<b>(Araujo et al., 2010)</b>
<b>Huile d'amande</b>	6.85	1.29	69.24	21.52	0.16	<b>(Maguire et al., 2004)</b>
<b>Huile d'arachide</b>	7.5-14.4	3.1-4.6	40.3-64.7	11.3-37.1	1.0-1.4	<b>(Sundaram et al., 2010)</b>
<b>Huile de maïs</b>	13.4	1.5	27.4	56	0.9	<b>(Karoui et al., 2010)</b>
<b>Huile de pépins de raisin</b>	8.3-9.3	3.2-4.3	12.2-18.7	67.6-72.9	0.3-0.9	<b>(Rubio et al., 2009)</b>
<b>Huile de sésame</b>	3.9-8.7	3.8-9.5	31.7-37.6	42.4-51.6	3.8-9.4	<b>(Azeez et Morakinyo, 2011)</b>
<b>Huile de noix</b>	6-8	1-3	14-21	54-65	9-15	<b>(Lecerf, 2011)</b>

Les n-6 et n-3 sont essentiels car leurs précurseurs doivent absolument être apportés par l'alimentation. En effet, les acides linoléiques (C18:2n-6) et alpha linoléiques (C18:3n-3) sont les deux précurseurs respectifs des acides gras oméga-6 et oméga-3, tels que l'acide arachidonique (AA) (C20:4n-6), l'EPA (acide eicosapentaénoïque) (C20:5n-3) et le DHA (acide docosahexaénoïque) (C22:6n-3). Ces derniers jouent un rôle essentiel (agrégation plaquettaire, inflammation, immunité, ...etc) (**Combe et Rossignol-Castera, 2010**).

Les acides gras n'ont pas le même effet sur le métabolisme et la balance oxydante. En effet, Il a été démontré que les AGS sont associés à une réduction de la sensibilité à l'insuline ce qui entraîne le développement du diabète de type II, et à une augmentation des teneurs plasmatiques en triglycérides et en cholestérol. Les AGS sont également corrélés positivement avec plusieurs pathologies chroniques telle que l'obésité, les maladies cardiovasculaires et le cancer (**Fuentes et al., 2008**).

Cependant, plusieurs études récentes ont prouvées que les régimes riches en AGMI notamment l'acide oléique ont des effets positifs sur plusieurs troubles métaboliques. Les AGMI améliorent la sensibilité à l'insuline et le profil lipidique. La consommation de régimes riches en huile d'olive tel que le régime méditerranéen est associé à une réduction de la prévalence et la mortalité due aux maladies cardiovasculaires, le cancer et les maladies neuro- dégénératives (**Bos et al., 2010**). En effet, la consommation de régimes riches en huile d'olive extra-vierge est associée à une augmentation des taux du HDL-cholestérol et réduction du taux du LDL-cholestérol, ce qui prouve son effet antihypertensif, et une amélioration du profil thrombotique aussi bien chez les personnes saines que chez les sujets souffrant de l'hypercholestérolémie (**Estruch et al., 2006**). De même, autres études ont confirmé que la consommation de régimes riches en AGMI est associé à une amélioration du statut redox et de faible prévalence d'obésité (**Reaven et Witztum, 1996 ; Berguignan et al., 2009 ; Romaguera et al., 2009**).



Une littérature scientifique abondante expose les vertus des AGPI n-3 pour la santé. ces effets bénéfiques sont le résultat d'une synergie entre des mécanismes multiples et intriqués qui impliquent des effets anti-inflammatoires, la modulation des canaux ioniques cardiaques et la réduction du taux des triglycérides (**Poudyal et al., 2011**). Il a été démontré que la consommation des AGPI n-3 de longue chaîne (EPA, DHA) contenus dans les poissons gras est corrélée à des faibles taux de décès par les maladies cardiovasculaires (**Mozaffarian et Grimm, 2006**). En plus, ils possèdent des effets bénéfiques sur le stress oxydatif qui est à l'origine de plusieurs pathologies (**Kim et al., 2005**).

Les AGPI n-6 ayant pour rôle de veiller au fonctionnement des processus physiologiques du corps, en améliorant la microcirculation, entraînant ainsi une meilleure oxygénation des tissus (**Von Schaky, 2000**). Les acides linoléiques et alpha linoléiques ainsi que leurs dérivés (AA et le DHA) sont préférentiellement incorporés dans les phospholipides membranaires. Le nombre élevé de doubles liaisons leur confère une certaine flexibilité et ils peuvent ainsi occuper un espace moléculaire plus important. Cette propriété va permettre d'augmenter la fluidité de la membrane et de modifier ainsi les propriétés physico-chimiques des membranes cellulaires (**Djemli-Shipkolye et al., 2003**).

L'acide di-homo gamma linoléique (C20:3 n-6), l'AA et l'EPA sont respectivement les précurseurs des familles 1, 2 et 3 des eicosanoïdes. Ces trois acides gras sont transformés en prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes, et leucotriènes par la voie des cyclo-oxygénases et celle des lipoxygénases, respectivement. Ces molécules interviennent dans différentes voies comme l'inflammation, l'agrégation plaquettaire et l'hémodynamique (**Smith et al., 1991; Lagarde et al., 1997; Vericel et al., 1999**). Les actions de l'EPA et de l'AA étant complémentaires et leurs voies métaboliques utilisant les mêmes enzymes il s'en suit qu'une supplémentation en EPA, entraîne, par compétition, une inhibition de la

synthèse des métabolites issus de l'AA et une réduction de leurs effets inflammatoire et thrombotique (**Lagarde et Vericel, 2004**).

Enfin, les AGPI ainsi que leurs dérivés (eïco- et docosanoïdes) sont des ligands de plusieurs facteurs de transcription nucléaire comme les PPARs (**Krey et al., 1997; Grimaldi, 2001**), le NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor- $\kappa$ B) (**Lee et al., 2004**) ou encore HNF4 $\alpha$  (Hepatic Nuclear Factor) (**Swagell et al., 2007**). Ces facteurs de transcription ont un rôle important de régulation dans différentes voies métaboliques : oxydation cellulaire, croissance et apoptose cellulaire, lipogenèse et synthèse de cytokines (**Grimaldi, 2001 ; Stillwell et Wassall, 2003**).

Cependant, Certaines huiles végétales contiennent une forte teneur en acide linoléique avec des teneurs supérieures à 60%. Or, des quantités excessives d'acide gras oméga-6 (un ratio oméga-6/oméga-3 élevé) influencent certaines pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer, les maladies inflammatoires et auto-immunes (**Simopoulos, 2002**). En effets, plusieurs études ont soulignées que l'équilibre entre les AGPI oméga-3 et oméga-6 est nécessaire pour le bon fonctionnement des membranes et la préservation de la machinerie cellulaire (**Puca et al., 2008 ; Poudyal et al., 2011**).

Les composants mineurs dans les huiles végétales représentent 1 à 5 %, ils sont constitués d'éléments très variés. Ces composés, bien que mineurs quantitativement, ils jouent un rôle nutritionnel de première importance (**Lecerf, 2011**). Les composés mineurs sont constitués de deux fractions: la fraction insaponifiable et la fraction soluble. Les tocophérols, stérols et caroténoïdes appartiennent à la fraction insaponifiable, dénommée ainsi, car elle ne peut pas réagir avec une base pour donner du savon. Les composés mineurs de la fraction soluble sont innombrables et sont responsables, non seulement d'une partie des propriétés des huiles, mais également de leur gout et de leur trouble. Une grande partie des propriétés biologiques des huiles sont attribuées à la partie

insaponifiable. De nombreuses études expérimentales montrent que l'effet nutritionnel de l'huile d'olive est lié à leur polyphénols, phytostérols et tocophérols (Covas *et al.*, 2006 ; Combe et Rossignol-Castera, 2010).

Les tocophérols désignent un ensemble de molécules composées d'un noyau 6-OH chromane, et d'une chaîne latérale à 16 atomes de carbone, de structure isoprénique (Verleyen, 2002). La chaîne carbonée existe sous deux formes : une forme comprenant trois insaturations : ce sont les tocotriénols; et la forme totalement saturée qui caractérise les tocophérols. Dans les huiles végétales, on rencontre quatre groupes de tocophérols ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , et  $\delta$ ) (Della Penna et Pogson, 2006). Ces tocophérols participent à la conservation des huiles et possèdent aussi certaines propriétés thérapeutiques et antioxydantes grâce à leur capacité à piéger les radicaux libres (Vara-ubol et Bowers, 2001; Reboul *et al.*, 2007; Reiter *et al.*, 2007). En plus, ces composés peuvent constituer un critère analytique pour le contrôle de la pureté des huiles. Le pouvoir vitaminique des tocophérols est lié à la teneur en  $\alpha$ -tocophérol (vitamine E). Ce tocophérol est le plus fréquent dans la nature et le plus actif biologiquement. Les  $\beta$  et  $\gamma$ -tocophérols ont une activité vitaminique réduite, le  $\delta$ -tocophérol est pratiquement inactif, mais c'est le  $\gamma$ -tocophérol qui a l'activité antioxydante la plus élevée (Evrard *et al.*, 2007 ; Reboul *et al.*, 2007).

Les polyphénols attirent de plus en plus l'attention des chercheurs et des industriels en raison de leur importance. En effet, jusqu'à maintenant, on considérait ces molécules comme intéressantes pour l'organisme, tant au niveau nutritionnel que pour la santé (Visioli *et al.*, 2011). Les polyphénols sont des métabolites secondaires, ce qui signifie qu'ils n'exercent pas de fonctions directes au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal, comme la croissance, ou la production (Yusuf, 2006). L'expression de « composés phénoliques » est utilisée pour toutes substances chimiques possédant dans

sa structure un noyau aromatique, portant un ou plusieurs groupements hydroxyyles (**Bloor, 2001**).

L'activité antioxydante des polyphénols est généralement attribuée à leur structure hautement conjuguée à la quelle s'ajoutent les groupements hydroxyyles ce qui induit la présence d'atomes d'hydrogène labiles. Les polyphénols limitent l'oxydation des structures cellulaires par piégeage des radicaux libres, ils peuvent également agir en modulant l'expression et l'activité des systèmes de défense enzymatiques (**Ashokkumar et al., 2008**). De nombreux travaux attribuent aux polyphénols un effet bénéfique sur la santé. Ils sont ainsi capables de protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres (**Zheng et al., 2010 ; Sies, 2010**), ils peuvent également prévenir l'athérosclérose, les maladies dégénératives et la progression du cancer (**Clement, 2009**). Les polyphénols sont susceptibles d'être dotés d'autres propriétés pharmacologiques, antibactériennes, anti-inflammatoires, vasodilatatrices, anti-thrombiques, anti-athérogéniques et antioxydantes (**Del Rio et al., 2010; Muanda et al., 2009**).

## *Matériel et méthodes*

---

***Partie in vitro :***

***Étude physico-chimique de l'huile  
d'argan et évaluation de son activité  
antioxydante***

---

Notre travail expérimental a porté sur l'introduction d'une huile végétale (huile d'argan) provenant de la région de Tindouf (au Sud-ouest de l'Algérie) dans des régimes alimentaires témoins et hypergras chez des rats mâles de type Wistar.

## **I. Présentation de l'huile d'argan.**

### **I.1. Présentation de l'arganier**

L'arganier (*Argania spinosa*. L Skeels) est un arbre endémique au Maroc et au Sud-ouest Algérien, qui pousse particulièrement dans sa limite la plus extrême (Tindouf) (**Kaabèche et al., 2010**). Cet arbre de la famille des sapotacées est particulièrement résistant aux conditions sèches et arides. En effet, il peut supporter des températures allant de 3 à 50°C et se contenter d'une pluviométrie très faible. Avec son système racinaire puissant et profond, l'arganier contribue au maintien du sol et permet de lutter contre l'avancée du désert ce qui lui confère un rôle irremplaçable dans l'équilibre écologique. De plus, grâce à son effet ombrage et améliorateur de sol, il peut permettre une production agricole non négligeable (**Chaussod et al., 2005 ; Naggar et Mhirit, 2006 ; Alados et El Aich, 2008**).

L'arganier est un arbuste épineux pouvant atteindre six à huit mètres de haut (**Figure 10**). Son aspect rappelle celui de l'olivier. Son tronc est noueux, souvent formé de plusieurs tiges entrelacées ; la ramification commence à environ un mètre du sol. La floraison de l'arganier a lieu généralement au printemps, voire en automne selon les conditions climatiques, ce qui engendre un échelonnement de la maturation des fruits sur une longue période de l'année, de mai à septembre (**Bani-Aameur, 2002**). Les fleurs hermaphrodites ont une couleur jaune verdâtre. Les fruits sont des drupes ovoïdes vertes, striées de rouge, de la taille d'une grosse olive. Le noyau contient une seule amande oblongue (**Figure 11**).



**Figure 10:** Arbre d'Arganier (**Bellefontaine et *al.*, 2010**)



**Figure 11:** Fruits d'Arganier (**Bellefontaine et *al.*, 2010**)



## **I.2. Répartition géographique de l'arganier**

L'arganier, *Argania spinosa* (L.) Skeels est une angiosperme sapotacée endémique d'Afrique du Nord, que l'on rencontre en particulier dans le sud atlantique marocain, où il couvre environ 800000 ha. Son aire géographique s'étend entre les embouchures de l'Oued Tensift (au Nord) et l'Oued Souss (au Sud) (**El Mousadik et Petit, 1996 ; Charrouf et al., 2002**).

En Algérie, son aire de répartition géographique couvre un territoire relativement important dans le Nord-ouest de la wilaya de Tindouf où cette espèce constitue la deuxième essence forestière après l'*Acacia raddiana* (**Benkheira, 2009**). Il forme dans ce territoire des peuplements dispersés sous forme d'arbrisseaux. La superficie de l'arganier a régressé de 40.000 ha à 3000 ha, on le retrouve dans la région de Tindouf entre le Djebel Quarkziz et la Hamada, le long des lits de l'Oued el Ma et Oued Gahouane comprise entre 500 et 600 mètres d'altitude (**Kaabèche et al., 2010**).

## **I.3. Extraction de l'huile d'argan**

L'huile d'argan destinée à l'alimentation humaine, est issue du fruit de l'arganier. Elle est extraite suivant plusieurs procédés à partir de l'amande du fruit, soit selon la méthode traditionnelle, ou par presse ou en utilisant des solvants d'extraction. L'huile d'argan utilisée pour cette étude, provient de la région de Tindouf (Sud-ouest d'Algérie). Elle a été préparée en juillet 2010 par un procédé d'extraction artisanal. La préparation traditionnelle de l'huile d'argan nécessite de longues heures de travail physique pénible. Après séchage du fruit, il faut assurer son dépulpage et le concassage des noix. Ceci est réalisé à l'aide de pierres: une plate qui sert de support et une allongée qui fait office de marteau. La torréfaction des amandons n'est effectuée que pour la préparation de l'huile d'argan alimentaire. Cette étape lui donne son parfum unique et caractéristique de noisette. Elle est réalisée sur feu doux dans un plan en terre. Le broyage des amandons torréfiés est ensuite

accompli dans un moulin à bras et il conduit à une pâte lisse et beige à marron clair qui est recueillie dans une bassine en terre. Des petites quantités d'eau chaude sont alors ajoutées progressivement. La pâte est ensuite pressée à la main pour libérer une émulsion brune qui, après plusieurs minutes, fournit l'huile d'argan (malaxage) (**Figure 12**). En moyenne, il faut compter entre 30 et 40 kg de fruits secs et 20h de travail intense pour donner un litre d'huile (**Charrouf et Guillaume, 1999**).

#### **I.4. Composition chimique de l'huile d'argan**

L'huile d'argan a une composition particulière, elle est caractérisée par des taux élevés d'acides linoléique et oléique. De plus, elle est riche en polyphénols et en tocophérols, présentant une activité antioxydante. L'huile d'argan contient aussi d'autres composés mineurs tels que les caroténoïdes, les squalènes, les stérols et les xanthophylles. Ces composés pourraient contribuer à la valeur nutritionnelle de l'huile d'argan, à ses propriétés bénéfiques pour la santé, ainsi qu'à ses caractéristiques organoleptiques et diététiques et à sa conservation (**Rahmani, 2005 ; Gharby et al., 2012**).

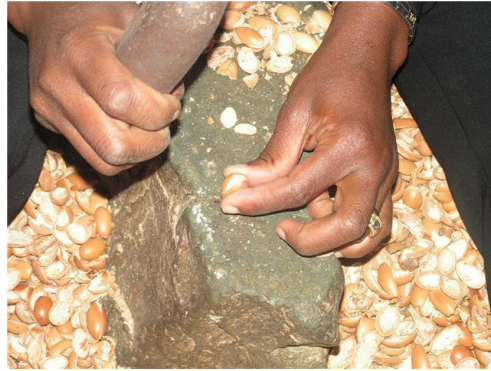
#### **I.5. Propriétés pharmacologiques de l'huile d'argan**

##### **I.5.1. Propriétés alléguées traditionnellement**

L'huile d'argan est utilisée traditionnellement pour l'alimentation des populations du Sud Marocain. Elle est recommandée pour traiter des maladies de la peau. En effet, l'huile d'argan alimentaire est considérée cholérétique, utile pour traiter l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose. Elle est également recommandée pour les rhumatismes. Quant à l'huile d'argan cosmétique, elle est recommandée contre les boutons de la peau, l'acné juvénile, la cicatrisation des brûlures, l'eczéma et la varicelle. Elle permet ainsi de réduire l'apparition des rides et elle est utilisée pour protéger la peau et les cheveux contre la sécheresse (**Moukal, 2004**).



**1- Dépulpage**



**2- Concassage**



**3- Torréfaction**



**4- Trituration**



**5-Malaxage**



**6-Conditionnement**

**Figure 12:** Les étapes d'extraction artisanale de l'huile d'argan (**Harhar, 2010**)

### **I.5.2. Propriétés prouvées scientifiquement**

En plus de revendications traditionnelles, les bienfaits de la consommation de l'huile d'argan sur la santé humaine ont été mis en évidence par plusieurs études épidémiologiques ou cliniques. L'impact de l'huile d'argan sur les maladies cardiovasculaire a été étudié à travers des modèles animaux, des cellules isolées, des organes ou des études épidémiologiques humaines (**Berrada et al., 2000 ; Benajiba et al., 2002 ; Derouiche et al., 2005 ; Berrougui et al., 2006 ; Sour et al., 2012**). Les composés mineurs de l'huile d'argan, tels que les stérols, peuvent être impliqués dans son effet hypocholestérolémiant (**Khallouki et al., 2003**). L'effet anti-hypertenseur de l'huile d'argan et son mécanisme d'action, a été étudié par Berrougui et ces collaborateurs (**2004**). L'huile d'argan inhibe également l'agrégation plaquettaire sans provoquer ni une prolongation du temps de saignement, ni un changement au niveau des plaquettes (**Mekhfi et al., 2008**). L'impact de la consommation de l'huile d'argan sur le statut antioxydant chez des adultes sains a été bien étudié (**Drissi et al., 2004 ; Cherki et al., 2005**). L'ensemble de ces résultats suggère que l'huile d'argan pourrait être utilisée dans une approche de prévention nutritionnelle pour prévenir et/ou retarder la progression des maladies cardiovasculaires.

## **II. Méthodes d'analyses physico-chimiques utilisées**

### **II.1. Détermination des indices physico-chimiques de l'huile**

Les indices physico-chimiques de l'huile d'argan ont été déterminés selon la norme **AFNOR (1983)**

#### **II.1.1. Indice de densité ( $d_{20}$ )**

L'indice de densité ( $d_{20}$ ) consiste à déterminer le rapport de la masse d'un volume donné de l'huile d'argan à 20°C et la masse d'un volume égal d'eau distillée à la même température, en utilisant un pycnomètre muni d'un thermomètre gradué et étalonner à 20°C. La densité relative  $d_{20}$  est donnée par la formule suivante:  $d_{20} = \frac{m_2 - m_0}{m_1 - m_0}$

$m_0$  : la masse du pycnomètre vide,  $m_1$  : la masse du pycnomètre rempli d'eau distillée,  $m_2$  : la masse du pycnomètre rempli d'huile.

### II.1.2. Indice de réfraction ( $N_d^t$ )

L'indice de réfraction ( $N_d^t$ ) consiste à déterminer le rapport entre le sinus de l'angle d'incidence et le sinus de l'angle de réfraction d'un rayon lumineux de longueur d'onde déterminée passant de l'air dans l'huile d'argan à une température constante (20°C), en utilisant le réfractomètre. L'indice de réfraction est donné par la formule suivante:

$$n_d^{20} = n_d^t + 0.00035 (t - 20)$$

$n_d^t$  : valeur de lecture à la température à laquelle a été effectuée la détermination.

$n_d^{20}$  : indice de réfraction à la température 20°C.

$t$  : la température à laquelle a été effectuée la détermination.

### II.1.3. Indice d'acide ( $I_A$ )

L'indice d'acide ( $I_A$ ) d'un corps gras consiste à déterminer la quantité d'hydroxyde de potassium exprimée en milligramme nécessaire pour neutraliser l'acidité due aux acides gras libres contenus dans un g du corps gras. Une quantité de 0,5 g d'huile d'argan a été pesé et solubilisé dans 20 ml d'éthanol 96%. 2 ml d'indicateur coloré (phénolphaléine à 1%) ont ensuite été ajoutés et cette solution a été titrée contre une solution d'hydroxyde de potassium à 0,1 N. L'indice d'acide est donné par la formule suivante:  $I_A = V_{KOH} \times 56.11 \times 0.1 / m_{huile}$

### II.1.4. Indice de saponification ( $I_S$ )

Il correspond au nombre de milligramme d'hydroxyde de potassium nécessaires pour la saponification d'un gramme de corps gras. Une quantité d'un gramme d'huile est saponifiée à reflux par 25 ml de KOH éthanolique (0.5N) pendant une heure. L'excès du KOH est neutralisé par l'acide hydrochlorique (HCl) (0.5) en présence de phénophtaléine

comme indicateur coloré. Un essai à blanc est réalisé dans les mêmes conditions sans l'huile.

L'indice de saponification est calculé par la relation suivante :  $I_S = (V_0 - V_1) \times M \times N / m$   
**m.**  $V_0$ : volume en ml de la solution d'acide chlorhydrique utilisé pour le témoin.  $V_1$ : volume en ml de la solution d'acide chlorhydrique utilisé pour la prise d'essai, **M**: masse molaire de KOH : 56.11g / mole, **N**: normalité de la solution de potasse : 0.5 N, **m** : masse de la prise d'essai.

## **II.2. Dosage des acides gras.**

Consiste en la séparation des acides gras par chromatographie en phase gazeuse (CPG) sur colonne après leur conversion en esters méthyliques facilement entraînés par le gaz vecteur. Une quantité déterminée (30  $\mu$ l) d'étalon interne (acide heptadécanoïque 17 :0,  $C_{17}H_{34}O_2$  dilué dans du benzène à 2mg/ml) est ajoutée à 200 UI (0.2ml) d'huile (**Bligh et Dyer, 1995**).

La saponification est réalisée avec 1 ml de NaOH méthanolique (50 mM), suivie d'une incubation à 80°C pendant 15 minutes. La saponification par NaOH méthanolique va apporter les hydrogènes nécessaires à la libération des acides gras du glycérol. La réaction est arrêtée par un choc thermique en mettant les tubes dans la glace. La méthylation est alors faite par addition de 2ml de BF<sub>3</sub> méthanolique (Bromotrifluorométhanol à 14%) (**Slover et Lanza, 1979**). Après mélange au vortex, les tubes sont fermés sous azote, étuvés à 80°C pendant 20 min. La réaction est par la suite arrêtée par un choc thermique. 2 ml de NaCl saturé (35%) et 2 ml d'hexane sont ensuite ajoutés aux tubes. Après passage au vortex, deux phases se forment. La phase supérieure est prélevée pour l'injection dans le chromatographe.

L'analyse est réalisée par la CPG (chromatographie en phase gazeuse ; Becker instruments, downers grove, IL) ; la colonne capillaire (Applied Sciences Labs, State

colonne, PA) est en pyrex de 50 m de longueur et 0,3 mm de diamètre interne, remplie avec du carbowax 20m (Spiral-RD, Couternon, France). Le chromatographe est équipé d'un injecteur de type ROS et d'un détecteur à ionisation de flamme relié à un intégrateur-calculateur Enica 21 (DELSI instruments, Suresnes, France). L'identification des acides gras est réalisée par comparaison de leur temps de rétention avec ceux des standards d'acides gras (Nucheck-prep, Elysiam, MN, USA). La surface des pics d'acides gras est proportionnelle à leur quantité ; elle est calculée à l'aide d'un intégrateur.

### **II.3. Dosage de la vitamine E.**

La vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol) est analysée sur l'huile d'argan par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse selon la méthode de **Zaman et al. (1993)**. Cette méthode permet une analyse quantitative basée sur le fait que l'aire des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration de la vitamine E présente dans l'huile, par comparaison au pic de l'étalon interne, Tocol (Lara Spiral, Couternon, France), introduit dans l'échantillon avant l'injection dans le chromatographe.

La phase stationnaire inverse est composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 18 atomes de carbones (colonne C18; HP ODS Hypersil C18 ; 200 mm x 4,6 mm; Lara Spiral, maintenance temperature of analytical column, 35°C). La phase mobile est constituée par le mélange méthanol/eau (98/2, V/V), délivrée à un débit constant, 1ml/min grâce à une pompe (Waters 501 HPLC Pomp).

Après précipitation des protéines par l'éthanol et addition de l'étalon interne (5 $\mu$ g de tocol pour 200 $\mu$ l de l'huile), la vitamine E, est extraite de l'huile par 2 ml d'hexane. La phase supérieure est reprise soigneusement et est évaporée sous vide. Le résidu est repris dans 50 $\mu$ l de diethyl éther, et complété avec 150 $\mu$ l de la phase mobile méthanol/eau (95/5 ; v/v). Le dosage de la vitamine E est réalisé par HPLC équipée d'un détecteur à absorption UV qui permet de détecter le pic correspondant à la vitamine E à 292nm.

#### II.4. Extraction et dosage des polyphénols totaux.

La méthode appliquée pour extraire les composés phénoliques est celle de l'extraction liquide-liquide selon Pirisi et *al.* (2000). Le principe est basé sur la solubilisation d'huile d'argan (2g) dans 1 ml du n-hexane et 2 ml du méthanol/ l'eau (v/v, 60/40). Le volume total subit une séparation par centrifugation à 3000 tr/min. Les surnageants (phase n-hexane) vont subir 3 extractions successives à fin d'extraire le maximum. Les parties résiduelles récupérées sont lavées par le n-hexane et évaporé à sec sous pression réduite à température de 35°C.

L'extraction des polyphénols totaux à partir de l'huile d'argan est suivie par un dosage spectrophotométrique en utilisant la méthode de Singleton et Rossi (1965) reporté par Dogyan et *al.* (2005). La réaction est basée sur la réduction de l'acide phosphomolybdique du réactif *Folin-Ciocalteu* (un acide de couleur jaune, constitué de polyhétérocycles acides contenant du molybdène et tungstène) par les polyphénols en milieu alcalin. Elle se traduit par le développement d'une coloration bleu foncée due à la formation d'un complexe molybdène tungstène mesuré au spectrophotomètre.

La teneur en polyphénols totaux est déterminée à partir d'une équation de la régression linéaire déduite de la courbe d'étalonnage et exprimée en mg équivalent de pyrocatéchol de matière sèche.

$$\text{Absorbance} = 0.0828 \times C, R = 0,9993$$

Où C est la concentration en mg/l



### **III. Etude du pouvoir antioxydant**

#### **III.1. Effet scavenger du radical DPPH**

Le principe de ce test se résume en la capacité de l'huile d'argan à réduire le radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) de couleur violette foncée, qui se transforme en coloration jaunâtre (après réduction). Cette décoloration est mesurable par spectrophotométrie, dont l'intensité de la couleur est inversement proportionnelle à la capacité des antioxydants présents dans le milieu à donner des protons (**Sanchez-Moreno, 2002**). Le test de DPPH a été réalisé suivant la méthode décrite par Lee et *al.* (**2007**). Une série de concentration d'huile d'argan est préparée dans l'isooctane, 56 µl de chacune sont ajoutés à 5 ml d'une solution isooctanique de DPPH à 0,1 mM. Pour chaque concentration un blanc est préparé (56µl d'huile d'argan + 5 ml d'isooctane). Le contrôle est préparé en parallèle, en mélangeant 56 µl d'isooctane avec 5 ml de DPPH. Après une période d'incubation de 30 min à 25 °C, l'absorbance a été lue à 517nm. L'inhibition du radical libre de DPPH en pourcentage (I %) a été calculée de la manière suivante:

$$\% \text{ DPPH} = [(A_C - A_T) / A_C] \times 100$$

$A_C$ : absorbance du contrôle.       $A_T$  : absorbance du test effectué.

IC50 (concentration inhibitrice de 50%), aussi appelée EC50 (Efficient concentration 50), est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% de radical DPPH. L'IC50 est calculée graphiquement en représentant les pourcentages d'inhibition en fonction des différentes concentrations testées.

L'activité antioxydante est comparée à celle de l'acide ascorbique.

#### **III.2. Test du blanchissement du β-carotène couplé à l'auto-oxydation de l'acide linoléique**

L'activité antioxydante de l'huile d'argan est mesurée selon le protocole expérimental décrit par Kumazawa et *al.* (**2002**) reporté par Chan et Ismail (**2009**). Dans ce test du

blanchissement du  $\beta$ -carotène, la présence des 11 paires de doubles liaisons rend le  $\beta$ -carotène extrêmement sensible aux radicaux libres dérivés d'hydroperoxydes qui sont formés à partir de l'oxydation d'acide linoléique dans un système émulsion aqueux en résultant le blanchissement du  $\beta$ -carotène.

A 3 ml d'une solution du  $\beta$ -carotène (100  $\mu$ g/ml de chloroforme) sont ajoutés 40 mg d'acide linoléique et 400 mg du Tween 20. Le chloroforme est évaporé par un rotavapor et le résidu obtenu est repris par 100 ml d'eau distillée. 1,5ml de cette émulsion sont préparés, pour lesquels 20  $\mu$ l du méthanol (contrôle) ou d'antioxydant de référence (BHA) ou d'huile d'argan à différentes concentrations sont ajoutés. Le mélange est bien agité et la lecture de l'absorbance à 470 nm se fait immédiatement à  $t = 0$  min contre un blanc (eau distillée). Les tubes couverts sont placés dans un bain marie réglé à 50°C pendant 120 min. Ensuite, l'absorbance est mesurée à 470 nm. Les résultats obtenus sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la décoloration du  $\beta$ -carotène en employant la formule suivante :

$$\text{Pourcentage d'inhibition (I\%)} = [1 - (A_i - A_t)_{\text{échantillon}} / (A'_i - A'_t)_{\text{contrôle}}] \times 100$$

Où :  $A_i$  et  $A'_i$  représentent l'absorbance initiale à 0 min, et  $A_t$  et  $A'_t$  représentent l'absorbance terminale à 120 min.

La valeur EC50 est définie comme la concentration des antioxydants correspondant à 50% d'inhibition. Elle est calculée en traçant la courbe des pourcentages d'inhibition en fonction des concentrations de l'échantillon.

### III.3. Réduction du fer FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power)

Le pouvoir réducteur de l'huile d'argan est associé à son pouvoir antioxydant. L'activité réductrice du fer est déterminée selon la méthode décrite par Oyaizu (1986) reportée par Saha et al. (2012), basée sur la réaction chimique de réduction du  $\text{Fe}^{+3}$  présent

dans le complexe  $K_3Fe(CN)_6$  en  $Fe^{+2}$ . Cette capacité réductrice peut servir comme un indicateur significatif de l'activité antioxydante potentielle d'un composé.

1ml d'huile d'argan à différentes concentrations (dans le DMSO), est mélangé avec 2,5 ml d'une solution tampon phosphate 0,2 M (pH 6,6) et 2,5 ml d'une solution de ferricyanure de potassium  $K_3Fe(CN)_6$  à 1%. Le tout est incubé à 50°C pendant 20 minutes, puis refroidi à la température ambiante. 2,5 ml de l'acide trichloracétique à 10% sont ajoutés pour stopper la réaction, puis il est centrifugé à 3000 rpm pendant 10 minutes. 2,5ml du surnageant sont ajoutés à 2,5ml d'eau distillée et 500µl d'une solution de  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$  (0,1%) sont ajoutés au mélange. La lecture des absorbances se fait contre un blanc à 700 nm. L'acide ascorbique est utilisé comme contrôle positif dans cette expérience, aux mêmes concentrations choisies.

## ***Partie in vivo :***

***Effet de l'huile d'argan sur le métabolisme  
du glucose, des lipides, des lipoprotéines et  
du statut oxydant/antioxydant***

---

## **I. Protocole expérimental**

### **I.1. Choix des animaux.**

Pour notre travail, nous avons utilisé des rats blancs (*Rattus norvegicus*) de souches Wistar de sexe mâle adulte âgé de deux mois ayant un poids moyen de  $185 \pm 6$  g. Les rats sont maintenus dans les conditions favorables d'élevage (au niveau de l'animalerie du département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers, université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen), température (25 à 30°C), taux d'humidité entre 60 et 70% et une photopériode de 12 heures le jour et 12 heures la nuit. Les rats ont un accès libre à l'eau et à la nourriture. Ces rats sont ensuite répartis en 4 lots homogènes en âge et en poids (N=5).

### **I.2. Préparation des régimes**

Ces 20 rats ont reçu pendant trois mois d'expérimentation un régime alimentaire témoin ou hypergras, enrichi ou non en huile d'argan selon le protocole de Kim et Park (2008).

**Régime témoin** : Un lot constitué de 5 rats recevant le régime témoin à base de 20% de protéines, 65% de glucides et 5% de lipides pendant trois mois.

**Régime témoin argan** : Ce régime a la même composition que le régime témoin sauf que 5% d'huile de maïs sont remplacés par 5% d'huile d'argan pendant le troisième mois.

**Régime hypergras** : Lot des rats obèses recevant le régime hypergras à base de 20% de protéines, 48.1% de glucides et 21% de lipides pendant trois mois.

**Régime hypergras argan** : Ce régime a la même composition que le régime hypergras sauf que 3% d'huile de maïs sont remplacés par 3% d'huile d'argan pendant le troisième mois.

La composition des différents régimes est donnée dans le Tableau 2. Le poids corporel et la nourriture ingérée sont notés quotidiennement.

**Tableau 2.** Composition des régimes témoins et expérimentaux en pourcentage pondéraux et énergétiques.

<b>Constituants</b>	<b>Régime T (% pondéral)</b>	<b>Régime TA (% pondéral)</b>	<b>Valeurs énergétiques (Kcal)</b>	<b>Régime HG (% pondéral)</b>	<b>Régime HGA (% pondéral)</b>	<b>Valeurs énergétiques (Kcal)</b>
<b>Caséine</b>	20	20	80	20	20	80
<b>Amidon</b>	15	15	60	11.1	11.1	44.4
<b>Saccharose</b>	50	50	200	37	37	148
<b>Cellulose</b>	5	5	-	5	5	-
<b>Huiles végétales</b>	5% huile de maïs	5% huile d'argan	45	3% huile de maïs	3% huile d'argan	27
<b>Graisse animale</b>	-	-	-	17	17	153
<b>Sel minéraux</b>	3.5	3.5	-	4.2	4.2	-
<b>Vitamines</b>	1	1	-	1.2	1.2	-
<b>Cholestérol</b>	-	-	-	1	1	9
<b>Méthionine</b>	0.3	0.3	1.2	0.3	0.3	1.2
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>386.2</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>462.6</b>

T : régime témoin ; TA : régime témoin enrichi en huile d'argan ; HG : régime hypergras; HGA : régime hypergras enrichi en huile d'argan. L'huile de maïs contient en pourcentage d'acides gras : 12.1% acide palmitique, 2.2% acide stéarique, 30.7% acide oléique, 54% acide linoléique et 1% acide linoléique.

### **I.3. Sacrifices et prélèvements de sang**

Après trois mois de régime, les rats sont anesthésiés au pentobarbital sodique (60 mg/kg de poids corporel) et sont sacrifiés après 12 h de jeune. Le sang est prélevé par ponction dans l'aorte abdominale. Une quantité du sang prélevé est récupérée dans des tubes à EDTA. Ces derniers sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min. Le plasma est récupéré et conservé à -20°C en vue du dosage des différents paramètres du métabolisme lipidique, protéique, et certains paramètres du statut redox.

Les érythrocytes restants sont lavés avec de l'eau physiologique trois fois de suite, puis sont lysés par addition de l'eau distillée glacée et incubation pendant 15 min dans la glace. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 5000 tr/min pendant 5 min. Le lysat est ensuite récupéré afin de doser les marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant.

### **I.4. Prélèvements d'organes**

Après le prélèvement sanguin, le foie, le muscle gastrocnémien et le tissu adipeux viscéral sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 0,9 %, ensuite pesés. Une partie aliquote des différents organes est immédiatement broyée dans le tampon PBS, pH 7,4. L'homogénat obtenu est utilisé pour la détermination des différents paramètres du statut oxydant/antioxydant. Les restes des organes sont conservés à -20°C, en vue des dosages lipidiques et protéiques.

## **II. Analyses biochimiques**

### **II.1. Détermination des teneurs en protéines totales**

Les protéines totales plasmatiques sont dosées par la méthode colorimétrique de Biuret (Kit Prochima). Les protéines forment avec les ions cuivriques, en milieu alcalin, un complexe coloré dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en protéines. L'absorption est mesurée à 550 nm.

Les protéines totales sont dosées sur les sur les fractions de lipoprotéines et sur les organes (préparés par broyage d'une partie aliquote dans du tampon phosphate/ EDTA, pH 7,2, addition de lauryl sulfate de sodium (SDS 1%) (1/1, v/v), et centrifugation à 3000 t/min pendant 10 min) par la méthode de Lowry et *al.* (1951) qui est basée sur l'utilisation du réactif de folin et d'une gamme étalon d'albumine sérique bovine. La coloration bleue développée est proportionnelle à la quantité de protéines de l'échantillon. La lecture est réalisée à 689 nm.

## **II.2. Détermination des teneurs en créatinine**

La créatinine plasmatique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine en milieu basique formant un complexe coloré en jaune orange. L'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm (Kit PROCHIMA).

## **II.3. Détermination des teneurs en urée**

L'urée plasmatique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur l'utilisation du diacétylmonooxine et des ions  $Fe^{3+}$  (Kit PROCHIMA). L'urée réagit avec le diacétylmonooxine en présence d'ions  $Fe^{3+}$  et d'un réducteur, pour donner un complexe coloré en rose. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 525 nm.

## **II.4. Détermination des teneurs en glucose**

Le dosage du glucose plasmatique est réalisé par méthode enzymatique et colorimétrique (Kit Prochima). En présence du glucose oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (4- aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinonéimine. L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon.



## **II.5. Dosage de l'insuline**

Le taux d'insuline est déterminé par la méthode de dosage immunoenzymatique en phase solide, ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) selon le kit LINCO (St Louis, MO, USA). Le principe de la méthode est basé sur l'utilisation des plaques ELISA dont les micropuits ont un revêtement d'anticorps monoclonal anti-insuline de rat. L'insuline présente dans l'échantillon se lie aux anticorps adsorbés dans les micropuits. Un deuxième anticorps polyclonal anti-insuline conjugué à la biotine est ajouté et se lie à l'insuline capturée par le premier anticorps. Après lavage qui permet d'éliminer l'anticorps biotinylé non lié, une enzyme (Peroxydase de Raifort appelée Horse dish peroxydase HRP) est ajoutée et se lie à l'anticorps biotinylé immobilisé. Après lavage, le substrat de la peroxydase (3,3', 5,5'tetra methylbenzidine) est ajouté aux puits. La quantification du complexe anticorps-enzyme est réalisée en suivant l'activité de la peroxydase en présence de son substrat. Ainsi, un produit coloré est formé proportionnellement à la quantité d'insuline présente dans l'échantillon. La réaction est terminée par l'addition d'un acide et l'absorbance est mesurée à 450 nm. La concentration en insuline est déterminée à l'aide d'une gamme étalon d'insuline de rat.

## **II.6. Dosage de la leptine**

Le taux de leptine est déterminé par la méthode ELISA selon le Kit LINCO (St Louis, MO, USA). Le principe de la méthode est basé sur l'utilisation de micropuits avec un revêtement d'anticorps anti-leptine de rat, d'anticorps anti-leptine conjugué à la biotine, de l'enzyme peroxydase de Raifort et de son substrat le tetramethylbenzidine. Le protocole expérimental est semblable à celui utilisé pour l'insuline. La coloration du milieu est directement proportionnelle à la concentration de leptine de l'échantillon. Cette concentration est déterminée à l'aide d'une gamme étalon de leptine de rat.

## **II.7. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du plasma, des lipoprotéines et des organes.**

### **II.7.1. Séparation des lipoprotéines**

Les lipoprotéines totales sont isolées à partir du plasma par précipitation selon la méthode de Burstein *et al.* (1970,1989). A pH neutre, les polyanions, en présence de cations divalents, peuvent former des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopolyanions-cations) donc la précipitation se fait grâce aux polyanions qui se combinent aux lipides des lipoprotéines. Généralement, les polyanions utilisés sont les sulfates ( $\text{SO}^{-3}$ ), les polysaccharides (héparine) et l'acide phosphotungstique, alors que les cations sont les  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$ . L'utilisation du même réactif de précipitation à différentes concentrations, permet de précipiter sélectivement les fractions des lipoprotéines ; et ainsi à concentration de plus en plus élevée, ce réactif permet la séparation à partir du plasma, d'abord des VLDL ensuite des LDL et en dernier des HDL. Ce principe est analogue à celui de l'ultracentrifugation en gradient de densité des lipoprotéines. En effet, lorsque la concentration varie, la densité du milieu varie aussi et permet une précipitation sélective. Les lipoprotéines précipitées par l'acide phosphotungstique et le  $\text{MgCl}_2$  à différentes concentrations, sont par la suite solubilisées grâce à une solution de solubilisation contenant du tampon citrate trisodique et NaCl.

### **II.7.2. Dosage du cholestérol total**

Le dosage du cholestérol total est réalisé par méthode enzymatique (Kits PROCHIMA) sur le plasma, les différentes fractions lipoprotéiques et les homogénats des organes (après leur broyage comme précédemment décrit). 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 mesurée à 510 nm, elle est proportionnelle à la concentration en cholestérol total.

### **II.7.3. Dosage des triglycérides**

Les triglycérides sont dosés par des méthodes enzymatiques (Kit Prochima), sur le plasma, les différentes fractions lipoprotéiques et les homogénats des organes (comme il a été décrit précédemment). Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases en glycérol et acide gras libres. L'indicateur, la quinonéimine est formée à partir du peroxyde d'hydrogène et du 4-aminoantipirine et du chlorophénol sous l'action de la peroxydase. Le taux des triglycérides est déterminé à une longueur d'onde de 505 nm. La concentration en quinonéimine est proportionnelle à la quantité de triglycérides.

### **II.7.4. Détermination des lipides totaux des organes**

Les lipides totaux des organes sont déterminés par la méthode de Folch et *al.* (1957). Après évaporation totale du chloroforme, l'extrait lipidique (lipides totaux) est pesé plusieurs fois, jusqu'à poids constant. Entre chaque pesée, l'extrait lipidique est maintenu sous vide au dessiccateur.

### **II.8. Détermination de l'activité de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT, EC 2.3.1.43)**

L'activité de cette enzyme est déduite à partir de la méthode biochimique de dosage du cholestérol libre (CL) selon Girard et Assous (1962), utilisant la réaction au chlorure ferrique applicable sans déprotéinisation, ni extraction. En présence d'une solution de chlorure ferrique et d'acide sulfurique dilué par l'acide acétique, le cholestérol libre développe à 20°C une coloration rouge violacée sachant que les esters de cholestérol n'interviennent pas à ce degré de température ; il est nécessaire de faire un témoin pour chaque dosage. Le milieu réactionnel contient le plasma et l'acide acétique dans le tube dosage et témoin et la solution chlorure ferrique dans le tube ajouté. Après agitation une

heure énergiquement au bain marie à 20 °C, la lecture est déterminée à une longueur d'onde de 500 nm. Les concentrations en cholestérol libre (CL) exprimées en g/l sont déterminées à partir d'une gamme étalon de cholestérol (0,05%), l'activité de la LCAT est calculée selon la formule suivante :  $A^* LCAT = (ECT_{1h} - ECT_0) (g/l) / PMc (g/mol)$

A\* LCAT : Activité de la LCAT ; ECT<sub>1h</sub> : Ester de cholestérol à T<sub>1h</sub> ; ECT<sub>0</sub> : Ester de cholestérol à T<sub>0</sub> ; PMc : Poids moléculaire du cholestérol.

Le cholestérol estérifié (CE) est obtenu par différence entre le CT et le CL puis multiplié par 1,67 (poids moléculaire moyen d'un AG qui estérifie le cholestérol).

#### **IV. Détermination du statut oxydant/antioxydant**

##### **III.1. Détermination du taux des hydroperoxydes**

Les hydroperoxydes plasmatiques, érythrocytaires et d'homogénats d'organes sont mesurés par l'oxydation d'ions ferriques utilisant le xylénol orange (Fox2 ; kit Peroxoquant méthanol- compatible formulation, Rockford, IL, USA) en conjugaison avec le ROOH réducteur spécifique de la triphenylphosphine (TPP), selon la méthode de Nourooz-Zadeh et *al.* (1996). Cette méthode est basée sur une peroxydation rapide transformant le Fe<sup>2+</sup> en Fe<sup>3+</sup> en milieu acide. Les ions Fe<sup>3+</sup> en présence du xylénol orange [(O-cresolsulfonphtalein-3',3''-bis (methyliminodiacetic acid sodium)], forment un complexe Fe<sup>3+</sup>-xylénol orange. 90 µl de plasma ou de lysat érythrocytaire ou d'homogénat d'organes sont incubés à température ambiante pendant 30 min avec 10 µl de méthanol (pour l'essai), ou 10 µl de TPP (pour le blanc). A ce mélange sont ajoutés 900 µl de réactif Fox (contenant 250 mmol/l de sulfate d'ammonium ferrique, 25mmol/l de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 4 mmol/l de BHT et 100 µmol de xylénol orange). Après incubation pendant 30 min et centrifugation à 6000 t/min pendant 10 min, la lecture se fait à 560 nm.

Le taux d'hydroperoxydes plasmatiques, érythrocytaires ou tissulaires correspond à la différence entre l'absorbance de l'échantillon et l'absorbance du blanc, sont alors

quantifiés par le spectrophotomètre et le coefficient d'extinction de  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $\epsilon = 4.4 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ ).

### **III.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA)**

Le malondialdéhyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique. Ce dosage est réalisé selon la méthode de Nourooz- Zadeh et *al.* (1996), par un traitement acide à chaud, grâce à l'utilisation de l'acide thiobarbiturique (TBA) à 0,67 %. 100  $\mu\text{l}$  de plasma ou de lysat érythrocytaire ou l'homogénat d'organes sont incubés 20 minutes à  $100^\circ\text{C}$  avec 1ml de TBA à 0,67% et 500 $\mu\text{l}$  d'acide trichloroacétique (TCA) à 20%. Après incubation, refroidissement et une centrifugation à 4000t/min pendant 10 min, la lecture est réalisée sur le surnageant qui contient le MDA. Le TBA réagit avec les aldéhydes pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA dont l'absorption se fait à 532 nm. La concentration en MDA plasmatique, érythrocytaire ou tissulaire est calculée en utilisant une courbe étalon de MDA ou le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ( $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$  à 532 nm)

### **III.3. Détermination des protéines carbonylées**

Les protéines carbonylées plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4- dinitrophénylhydrazine selon la méthode de Levine et *al.* (1990). 50 $\mu\text{l}$  de plasma ou de lysat ou d'homogénat d'organes sont incubés 1h à température ambiante avec 1ml de dinitrophénylhydrazine (DNPH) à 2g /l dans 2mol/l de HCl ou avec seulement 1 ml de HCl à 2 mol/l pour le blanc. Ensuite, les protéines sont précipitées avec 200  $\mu\text{l}$  d'acide trichloroacétique à 500 g/l (TCA) et lavées 3 fois par l'éthanol: ethylacetate 1:1 (v/v) et 3 fois par le TCA à 100 g/l. Le culot est solubilisé dans 6mol/l de guanidine. Les lectures se font à 350 et 375nm. La

concentration des groupements carbonylés est calculée selon un coefficient d'extinction ( $\varepsilon = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ ).

#### **III.4. Oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques.**

L'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux (cuivre), est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation des diènes conjugués selon la méthode d'Esterbauer et *al.* (1989). Les diènes sont considérés comme les produits primaires de l'oxydation lipidique et présentent une absorption dans l'ultraviolet à 234 nm. L'addition du  $\text{CuSO}_4$  ( $100 \mu\text{M}$ ) au plasma provoque l'oxydation des lipoprotéines plasmatiques qui se traduit in vitro par l'augmentation progressive de la densité optique à 234 nm, après une phase de latence. Cette augmentation de l'absorbance marque la formation de plus en plus importante des diènes conjugués dont la concentration est estimée en utilisant le coefficient d'extinction ( $\varepsilon = 29,50 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ ; à 234 nm). Les variations de l'absorbance des diènes conjugués en fonction du temps permettent de tracer la courbe cinétique où trois phases consécutives sont déterminées : phase de latence, phase de propagation et phase de décomposition. A partir de cette courbe cinétique, plusieurs marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques sont déterminés:

- $t(\text{lag})_{\text{min}}$  correspond à la durée de la phase de latence et marque le début de l'augmentation de la densité optique par rapport à la valeur initiale. Le  $t(\text{lag})$  permet de d'estimer la résistance des lipoprotéines à l'oxydation in vitro.

- Taux initial des diènes conjugués ( $\mu\text{mol/l}$ )

- Taux maximum des diènes conjugués ( $\mu\text{mol/l}$ )

- $t(\text{max})_{\text{min}}$  correspond au temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale. Il marque la fin de la phase de propagation et le début de la phase de décomposition. Il se calcule sur la courbe cinétique en projetant la valeur de densité optique maximale sur l'axe des X (temps exprimé en minutes).

### **III.5. Dosage des vitamines A et E**

Les vitamines A (rétinol) et E ( $\alpha$ - tocophérol) sont analysées sur le plasma des différents groupes de rats par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse selon la méthode de Zaman et *al.* (1993) comme il a été décrit précédemment. Les dosages des vitamines A et E sont réalisés par HPLC équipée d'un détecteur à absorption UV qui permet de détecter le pic correspondant à la vitamine E à 292 nm et celui de la vitamine A à 325 nm.

### **III.6. Dosage de la vitamine C**

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de Jacota et Dana (1982) utilisant le réactif de Folin et une gamme étalon d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloriacétique (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. La concentration est déterminée à partir de la courbe étalon obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

### **III.7. Détermination de l'activité des enzymes antioxydantes**

Afin de doser ces enzymes, le lysat érythrocytaire est préparé à partir du culot des globules rouges comme précédemment décrit. L'activité de ces enzymes est aussi déterminée sur l'homogénat des organes.

#### **III.7. 1. Détermination de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)**

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (Aebi, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient 1ml de surnageant

(lysate dilué au 1/500 ou homogénat d'organes), 1ml d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, et 1ml de tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5min, 1ml du réactif de coloration, titanium oxyde sulfate (TiOSO<sub>4</sub>) (1,7 g dans 500 ml d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO<sub>4</sub> de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l.

Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

$$A = \log A_1 - \log A_2.$$

A<sub>1</sub> est la concentration de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de départ

A<sub>2</sub> est la concentration de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> après incubation

L'activité spécifique est exprimée en U/g ou en U/ml.

### **III.7. 2. Dosage de l'activité de Superoxyde Dismutase (SOD ; EC 1.15.1.1)**

L'activité de cette enzyme est mesurée selon la méthode d'Elstner et *al.* (1983). Le principe est basé sur la réaction chimique qui génère l'ion superoxyde (O<sup>2-</sup>) à partir de l'oxygène moléculaire en présence d'EDTA, de MnCl<sub>2</sub> et du mercaptoéthanol. L'oxydation du NADPH est liée à la disponibilité des ions superoxyde dans le milieu. Dès que la SOD est ajoutée dans le milieu réactionnel, elle entraîne l'inhibition de l'oxydation du NADPH. 400 µl de réactif (éthanol/chlorophorme ; 62,5/37,5 ; v/v) sont ajoutés à 250 µl de lysat ou d'homogénat d'organes, afin de précipiter les protéines. Après centrifugation à 4000t/min pendant 5min, le surnageant est récupéré.

Le milieu réactionnel contient 5µl de lysat ou d'homogénat d'organes, 10µl de tampon et 100 µl de réactif 1 (contenant 5 ml de tampon phosphate (0,2 mol/ l, pH 7,8), 1 ml d'hydroxylamine chloride (0,69 mg/ml), 1ml d'antraquinone (0,132 mg/ml) et 1 ml de diaphorase (1 mg/ml d'une solution de 15 U/ml). Le mélange est ensuite incubé avec 10µl de NADPH pendant 15min à température ambiante. Puis 100 µl de réactif 2 (contenant 6



ml se sulfanilamide à 10 mg/ml d'HCl à 25% et 6 ml de naphthylethylène diamine à 0,2 mg/ml) sont ajoutés. La lecture se fait à 540 nm, après incubation de 20 min. La gamme d'activité est réalisée avec la SOD étalon.

### **III.7. 3. Dosage de l'activité de la Glutathion Peroxydase (GSH-Px ; EC 1.11.1.9)**

L'activité enzymatique est estimée par la méthode de Paglia et Valentine (1967) modifiée par Lawrence et Burk (1976), sur le lysat ou l'homogénat d'organes. Le principe de cette méthode est basé sur la mesure de la capacité d'une solution à catalyser l'oxydation du glutathion réduit par l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Pour cela, on utilise le recyclage du glutathion par la glutathion réductase. L'oxydation du NADPH qui lui est couplé, est utilisée pour suivre la réaction. La vitesse de formation du GSH est donc mesurée en suivant la diminution de l'absorbance à 340 nm liée à la conversion du NADPH en NADP<sup>+</sup>.

Le milieu réactionnel contient 10µl de lysat ou d'homogénat d'organes, 150µl de réactif contenant dans 1 ml de tampon phosphate à 50 mM, pH 7,0 (0,3 mg de glutathion réduit, 1µl de glutathion réductase à 1 U/l et 0,26 mg de NADPH) et 10µl de cumène à 1,5 Mm. La lecture se fait à 340 nm toutes les 30 secs pendant 10 min.

Une gamme d'activité est nécessaire avec une enzyme d'activité connue. Pour la Glutathion réductase (100U/0,22ml), 6,6 µl de la solution mère sont prélevés et mis dans 3ml d'eau distillée, soit une solution de 1U/ml. Des dilutions de 1/2 = 500U/l à 1/64=15,63U/l sont effectuées. Une unité de glutathion peroxydase est égale à 1µM de NADPH oxydé par min et par mg de protéine.

### **III.7. 4. Dosage de l'activité de la Glutathion réductase (GSSG-Red ; EC 1.6.4.2)**

Cette activité enzymatique est déterminée par la mesure du taux de l'oxydation du NADPH en présence du glutathion oxydé (Goldberg et Spooner, 1992). Le milieu réactionnel contient 13,5 ml de tampon phosphate (0,12 mol/l, pH 7,2 +EDTA 1mol/l), 0,5 ml de FAD (155µmol/l), 0,5 ml de glutathion oxydé (40 mg/ml), 0,5 ml de DTNB

(colorant), 10µl d'échantillon, et au bout de 5min d'incubation, 10 µl de NADPH (9,6 mmol/l dans Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub> à 1%) sont ajoutés au mélange. L'activité de la glutathion réductase est déterminée en suivant l'oxydation du NADPH et donc par conséquent la disparition du NADPH du milieu réactionnel. Par action de la glutathion réductase et en présence du NADPH, le glutathion oxydé GSSG est réduit en GSH.

La gamme d'activité est celle de la Glut réductase (100 U/0,22ml), à partir des dilutions de  $\frac{1}{2}=500$  U/l à  $\frac{1}{64}= 15,63$  U/l.

La lecture de la densité optique (qui régresse) se fait à 340 nm toutes les 30 secondes. L'activité enzymatique est exprimée en unité. Une unité de l'activité de la glutathion réductase est définie comme le taux d'enzyme capable d'oxyder 2mM de NADPH oxydé par min.

### **III. 8. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)**

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 sur le suivi en fonction du temps 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. Ainsi, l'hémolyse se fait graduellement en fonction du temps. La mesure de l'augmentation de l'absorbance à 450 nm toutes les 10 minutes permet de suivre la cinétique de l'hémolyse.

L'addition d'une quantité déterminée d'un antioxydant, vitamine E (Trolox) ou vitamine C (acide ascorbique) permet de neutraliser une quantité de radicaux libres dans le milieu

d'incubation et permet ainsi la protection des globules rouges contre l'attaque des radicaux libres et l'hémolyse. La courbe de cinétique de lyse des globules rouges est déviée et un décalage de la courbe est observé en fonction du temps. Le plasma contient plusieurs systèmes de défenses antioxydants et permet aussi la protection des globules rouges contre l'attaque radicalaire. En présence du plasma, un décalage de la courbe de la cinétique d'hémolyse des globules rouges est aussi observé. Le pouvoir antioxydant total du plasma représente donc la capacité du plasma à neutraliser des radicaux libres générés in vitro (ORAC) et donc à freiner l'hémolyse des globules rouges attaqués, donc indirectement ralentir l'augmentation de la densité optique à 450nm. Afin de permettre une quantification de ce pouvoir antioxydant total, l'utilisation des antioxydants purifiés (Trolox, vitamine C) à concentration connue permet l'étalonnage. Ainsi, une unité ORAC correspond à la surface de protection donnée par 1µM Trolox ou 2µM Vitamine C (concentration finale). L'ORAC de chaque échantillon de plasma est calculé en mesurant la surface nette de protection sous les courbes cinétiques de l'hémolyse.

Ainsi :  $ORAC \text{ échantillon} = (S_{\text{Blanc}} - S_{\text{Echantillon}}) / (S_{\text{Blanc}} - S_{\text{Antioxydant}})$ , où  $S$  = Aire calculé sous la courbe cinétique de l'hémolyse ; Antioxydant = Trolox (1µM) ou Vitamine C (2µM).

## **V. Analyse statistique**

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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. Tous les tests sont réalisés à l'aide du programme STATISTICA version 8.1 (STATSOFT). Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ).

## ***Résultats et interprétations***

---

***Partie in vitro :***

***Étude physico-chimique de l'huile  
d'argan et évaluation de son activité  
antioxydante***

---

### **III. Analyse physico-chimique de l'huile :**

#### **I.1. Les valeurs des indices physico-chimiques de l'huile d'argan (Tableau 3).**

Les résultats de la détermination des indices de densité, de réfraction, d'acide et de saponification de l'huile d'*Argania spinosa* donnent des valeurs estimées à 0.909, 1.4695, 1.02 et 194.17 respectivement.

#### **I.2. La composition moyenne en acides gras de l'huile d'argan (Tableau 4).**

La composition centésimale des acides gras analysés par CPG, montre que l'acide oléique représente 45.01 % de l'huile d'argan. C'est l'acide gras majoritaire, il est mono-insaturé et de type oméga-9. Quantitativement, le second acide gras rencontré dans l'huile d'argan est l'acide linoléique ; il est présent à la hauteur de 35.39 %. Cet acide gras polyinsaturé essentiel est de type oméga-6. Le troisième acide gras rencontré dans l'huile d'argan est l'acide palmitique. C'est un acide gras saturé ; il est contenu dans l'huile d'argan dans une proportion de 12.89 %. Ces trois acides gras composent donc à eux seuls 85 à 90 % des acides gras de l'huile d'argan. Parmi les acides gras minoritaires, seul l'acide stéarique est présent à plus de 4 %. Les autres acides gras ne sont présents qu'à l'état de traces (moins de 0.5 %). On note la présence d'acide linoléique (oméga-3) avec des faibles teneurs (0.2%) et l'absence de l'acide érucique C<sub>22:1</sub>.

#### **I.3. Teneurs en $\alpha$ -tocophérol et polyphénols de l'huile d'argan (Tableau 5).**

La détermination de la teneur en vitamine E dans l'huile d'*Argania spinosa* sous la forme  $\alpha$ -tocophérol a donné une concentration estimée à 56.34 mg/ kg d'huile.

Nous avons constaté que notre huile contient un taux non négligeable en polyphénols totaux (52.36 mg/kg).

**Tableau 3 :** Les valeurs des indices physico-chimiques de l'huile d'argan.

<b>Indices physicochimiques</b>	<b>Valeurs</b>
Indice de densité (%)	0.909
Indice de réfraction	1.4695
Indice d'acide	1.02
Indice de saponification	194.17

**Tableau 4 :** la composition moyenne en acides gras de l'huile d'argan.

<b>Acides gras</b>	<b>Teneurs en % d'huile</b>
Acide palmitique C <sub>16:0</sub>	12.89
Acide stéarique C <sub>18:0</sub>	4.83
Acide palmitoléique C <sub>16:1</sub>	0.4
Acide oléique C <sub>18:1</sub>	45.01
Acide linoléique C <sub>18:2</sub>	35.39
Acide linoléique C <sub>18:3</sub>	0.2

**Tableau 5 :** les teneurs en  $\alpha$ -tocophérol et polyphénols de l'huile d'argan.

<b>Composants</b>	<b>Teneurs en mg/kg d'huile</b>
$\alpha$ -tocophérols	56.34
Polyphénols	52.36

#### **IV.      Activité antioxydante de l'huile d'argan**

La mise en évidence du pouvoir antioxydant de l'huile d'argan a été réalisée par trois techniques complémentaires: le piégeage du radical libre DPPH, le blanchissement du  $\beta$ -carotène et la réduction de fer FRAP.

##### **II.1. Le piégeage du radical libre DPPH (Figures 13-14)**

L'activité antioxydante de l'huile d'argan est évaluée par la méthode de piégeage du radical libre DPPH, dans le but de déterminer la concentration d'inhibition du radical DPPH la plus faible. Par des dilutions en cascade d'huile d'argan, ainsi que de substance de référence, l'acide ascorbique, une gamme de concentrations allant de 50 - 600  $\mu\text{g/ml}$  a été obtenue. Pour chaque concentration, les densités optiques sont mesurées à 517 nm.

Les valeurs obtenues ont permis de tracer des courbes ayant une allure exponentielle avec présence d'une phase stationnaire qui signifie la réduction presque totale du DPPH restant et la valeur d' $\text{IC}_{50}$ . L' $\text{IC}_{50}$  est la concentration en huile d'argan pour réduire 50% du radical DPPH. Plus la valeur d' $\text{IC}_{50}$  est petite, plus l'activité antioxydante est grande.

Nos résultats montrent que la concentration  $\text{IC}_{50}$  d'huile d'argan est de  $212,51 \pm 10,18 \mu\text{g/ml}$  par rapport à la vitamine C qui est de  $62,01 \pm 3,24 \mu\text{g/ml}$ .

##### **II.2. Le blanchissement du $\beta$ -carotène (Figures 15-16).**

Nous avons étudié l'activité antioxydante d'huile d'argan par le système  $\beta$ -carotène/acide linoléique, afin d'évaluer la concentration qui présente l'activité la plus importante.

Par des dilutions en cascade d'huile d'argan, ainsi que de BHA (substance de référence), nous obtenions une gamme de concentrations allant 0.1 – 0.7 mg/ml pour l'huile d'argan. Pour chaque concentration, nous mesurons les densités optiques à 470 nm. Le pourcentage d'inhibition de l'activité antioxydante par le système  $\beta$ -carotène/acide linoléique est proportionnel à la concentration. L'huile d'argan inhibe le blanchissement



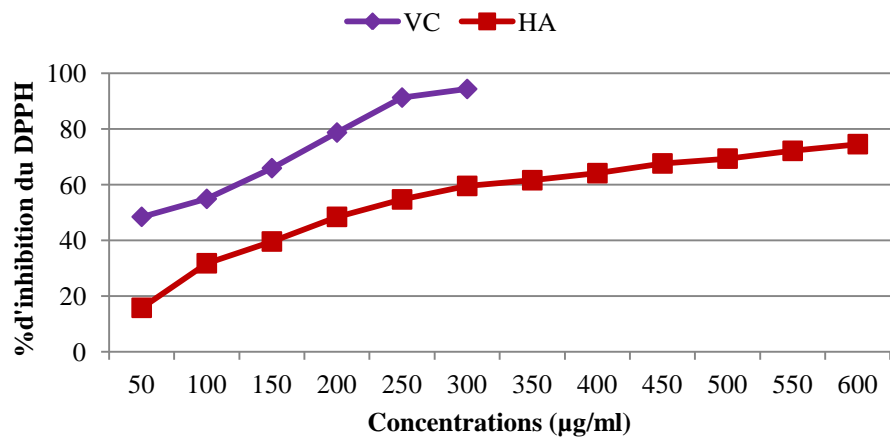
du  $\beta$ -carotène à des différentes valeurs de concentrations par le piégeage des radicaux libres. A 0.7 mg/ ml, l'huile d'argan révèle une activité inhibitrice de l'ordre de 55.21%.

Les valeurs IC50 calculées nous ont permis d'évaluer et comparer l'efficacité d'huile d'argan par rapport à la substance de référence. Plus la valeur EC50 est petite, plus l'activité antioxydante à piéger les radicaux libres formés à partir de l'oxydation d'acide linoléique est élevée. L'huile d'argan présente une concentration IC50 égale à  $0.51 \pm 0.02$  mg/ ml par rapport au BHA ( $0.031 \pm 0.003$  mg/ml).

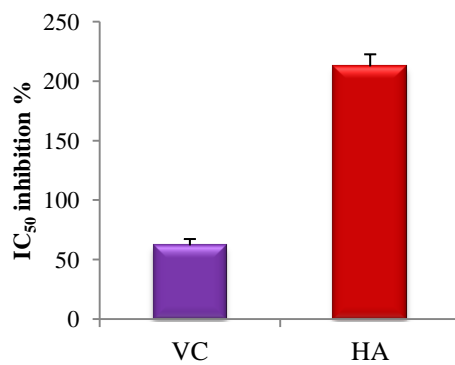
### **II.3. Réduction de fer (FRAP) (Figure 17)**

Nous avons étudié l'activité antioxydante de l'huile d'argan par la méthode de réduction de fer. Par des dilutions en cascade de l'huile d'argan, ainsi que la substance de référence, l'acide ascorbique, nous avons obtenu une gamme de concentrations allant de 0.1- 1 mg/ml. Pour chaque concentration, nous mesurons les densités optiques à 700 nm.

La réduction du fer de l'huile d'argan ainsi que celle de vitamine C augmente avec l'augmentation de la concentration. Cependant, pour la même concentration de 1 mg/ml, l'huile d'argan a montré une capacité à réduire le fer ( $1.40 \pm 0.08$ nm) inférieur à celle de l'acide ascorbique ( $3.31 \pm 0.15$ nm).

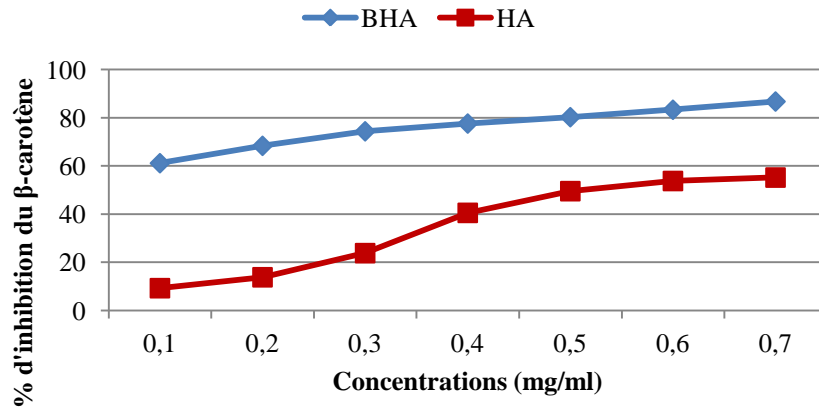


**Figure 13 :** Pourcentage de réduction du DPPH en fonction des concentrations d’huile d’argan.

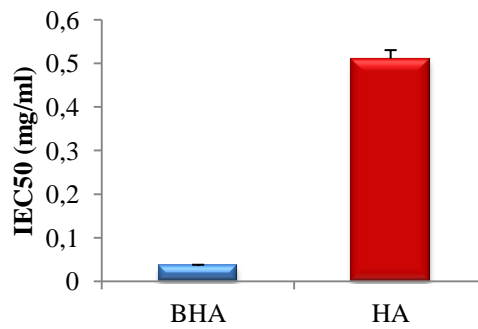


**Figure 14 :** 50% d’inhibition du radical libre DDPH de l’huile d’argan.

VC : vitamine C ; HA : huile d’argan

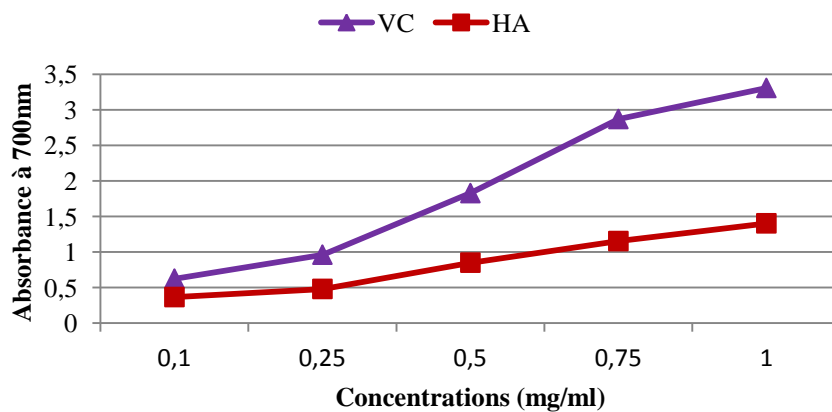


**Figure 15 :** Pourcentages d'inhibition de décoloration du  $\beta$ -carotène en fonction des concentrations d'huile d'argan.



**Figure 16 :** Activité antioxydante exprimée en valeurs IC<sub>50</sub> par le système  $\beta$ -carotène / acide linoléique d'huile d'argan.

HA : huile d'argan ; BHA : butylhydroxyanisole.



**Figure17 :** Pouvoir réducteur de l'huile d'argan.

VC : vitamine C ; HA : huile d'argan

## ***Partie in vivo :***

***Effet de l'huile d'argan sur le métabolisme  
du glucose, des lipides, des lipoprotéines et  
du statut oxydant/antioxydant***

---

## **I. Paramètres biochimiques et hormonaux**

### **I.1. Poids corporel et consommation alimentaire chez les différents lots de rats (Figure 18 et Tableau A1 en Annexe)**

Le poids corporel présente des variations significatives entre les différents lots de rats. En effet, les rats consommant le régime hypergras (RHG) ont un poids sensiblement plus élevé que celui des rats nourris au régime témoin (RT). Il en est de même pour les rats consommant le régime hypergras enrichi en huile d'argan (RHGA) par rapport aux rats consommant le régime témoin enrichi en huile d'argan (RTA).

L'enrichissement du régime en huile d'argan entraîne une réduction significative du poids corporel chez les rats nourris aux régimes témoin (RTA) et hypergras (RHGA).

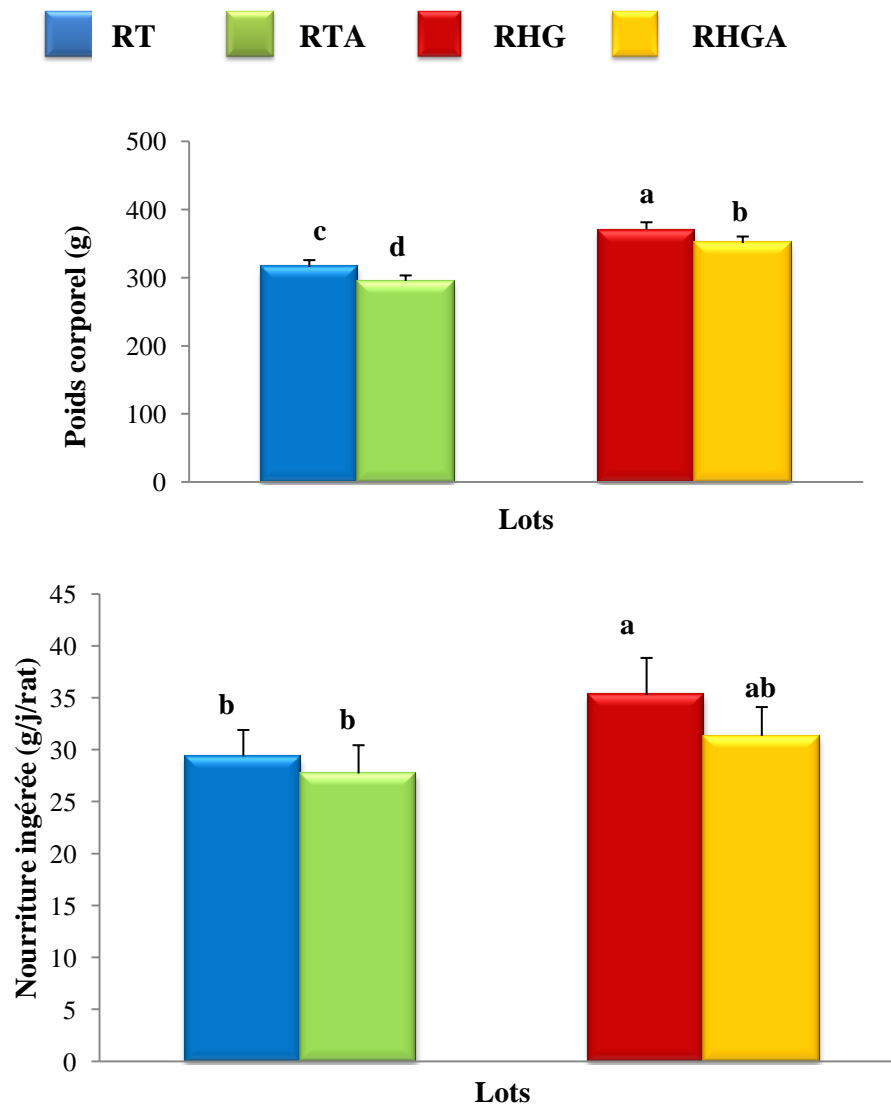
La consommation alimentaire quotidienne (exprimée en g/j/rat) est significativement élevée chez les rats nourris au régime hypergras (RHG) par rapport aux rats témoins (RT). Par contre, aucune différence n'est notée entre les rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan (RHGA) et rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan (RTA).

L'huile d'argan n'entraîne aucune différence significative de la quantité de nourriture ingérée, chez les rats recevant le régime témoin ou hypergras.

### **I.2. Teneurs plasmatiques en glucose, insuline et en leptine chez les différents lots de rats (Figure 19 et Tableau A2 en Annexe)**

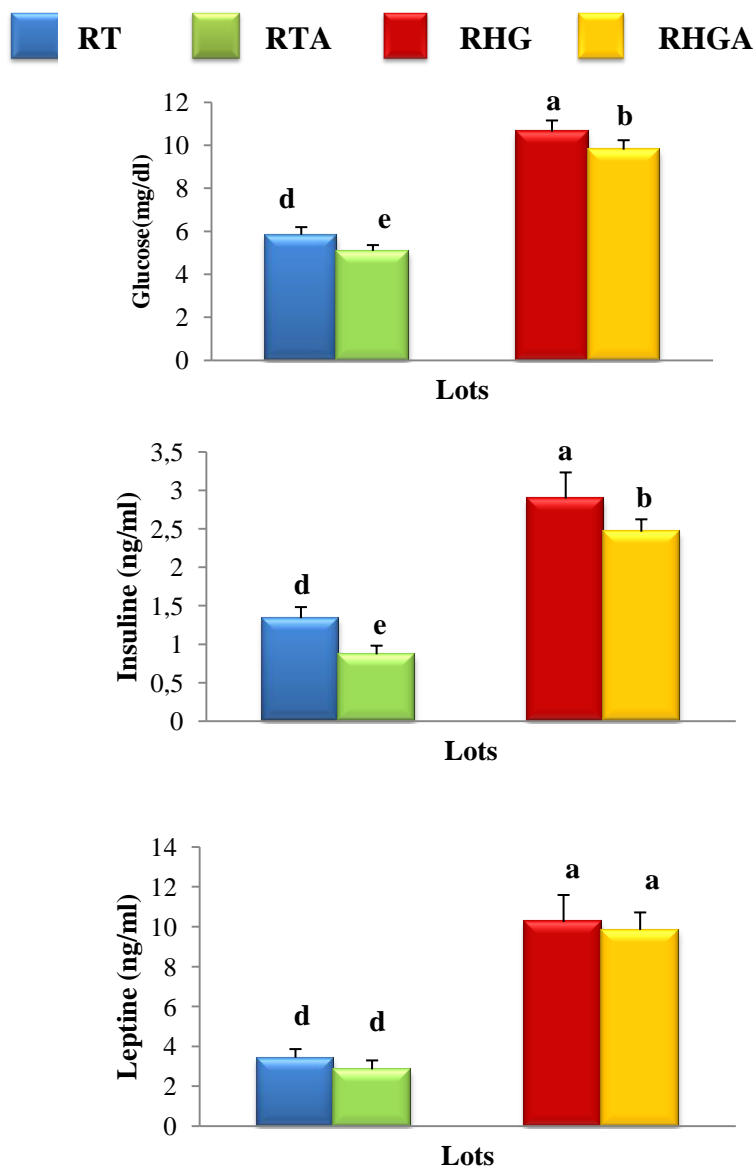
Les teneurs plasmatiques en glucose, en insuline et en leptine sont significativement augmentées chez les rats recevant le régime hypergras enrichi ou non en l'huile d'argan (RHG et RHGA) comparés à leurs témoins respectifs (RT et RTA).

L'huile d'argan entraîne une réduction significative de la glycémie et de l'insuline aussi bien chez les rats recevant le régime témoin (RTA) que chez les rats recevant le régime hypergras (RHGA). Par contre, elle n'influence pas les teneurs plasmatiques en leptine chez les deux groupes de rats.



**Figure 18 :** Evolution du poids corporel et de la nourriture ingérée chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).



**Figure 19.** Teneurs plasmatiques en glucose, insuline et en leptine chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).

### **I.3. Teneurs plasmatiques en protéines, créatinine et en urée (Figure 20 ; Tableau A3 en Annexes)**

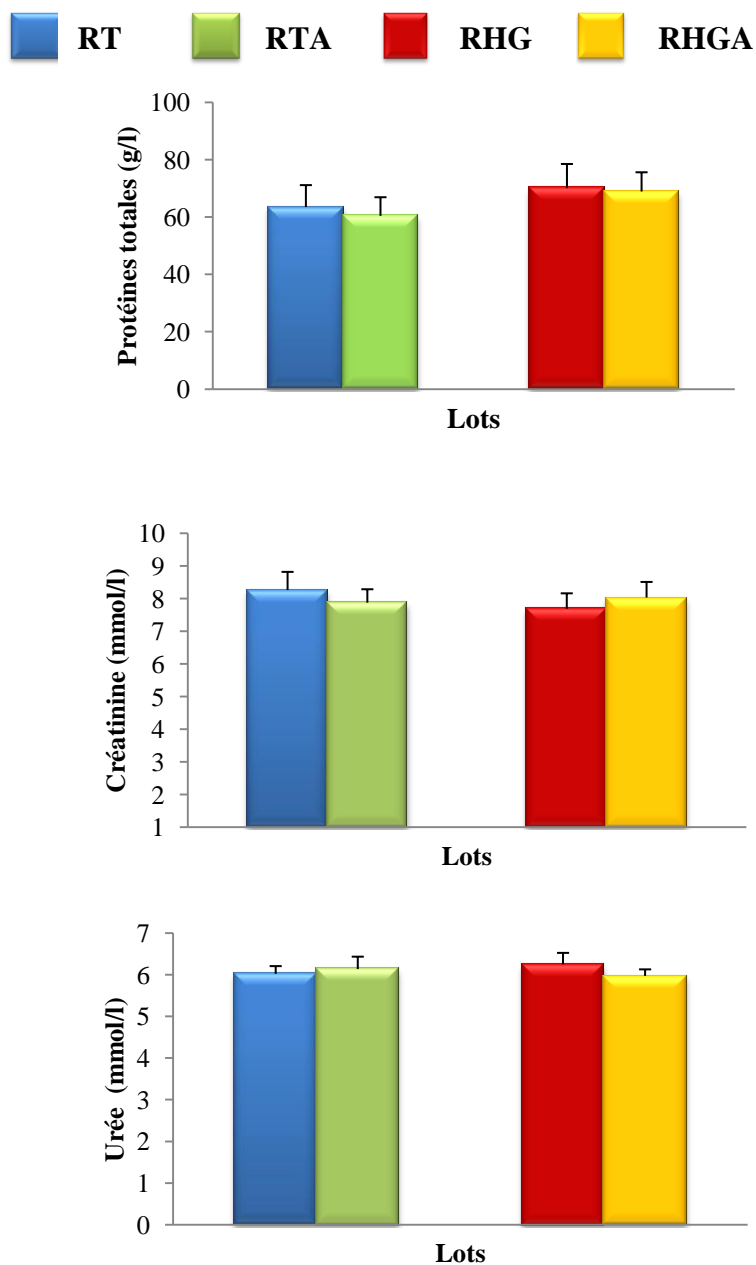
Les teneurs plasmatiques en protéines, en créatinine et en urée ne montrent aucune différence significative chez les quatre groupes de rats étudiés, quelque soit le type de régime consommé.

### **I.4. Teneurs en triglycérides (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les différents lots de rats (Figure 21 et Tableau A4 en Annexe)**

Les teneurs en triglycérides au niveau du plasma, des LDL et des VLDL sont significativement augmentées chez les rats nourris au régime hypergras enrichi ou non en l'huile d'argan (RHG et RHGA) comparés à leurs témoins respectifs (RT et RTA). Par contre, aucune variation n'est notée pour les TG-HDL chez les rats (RHG et RHGA) par rapport à leurs témoins (RT et RTA).

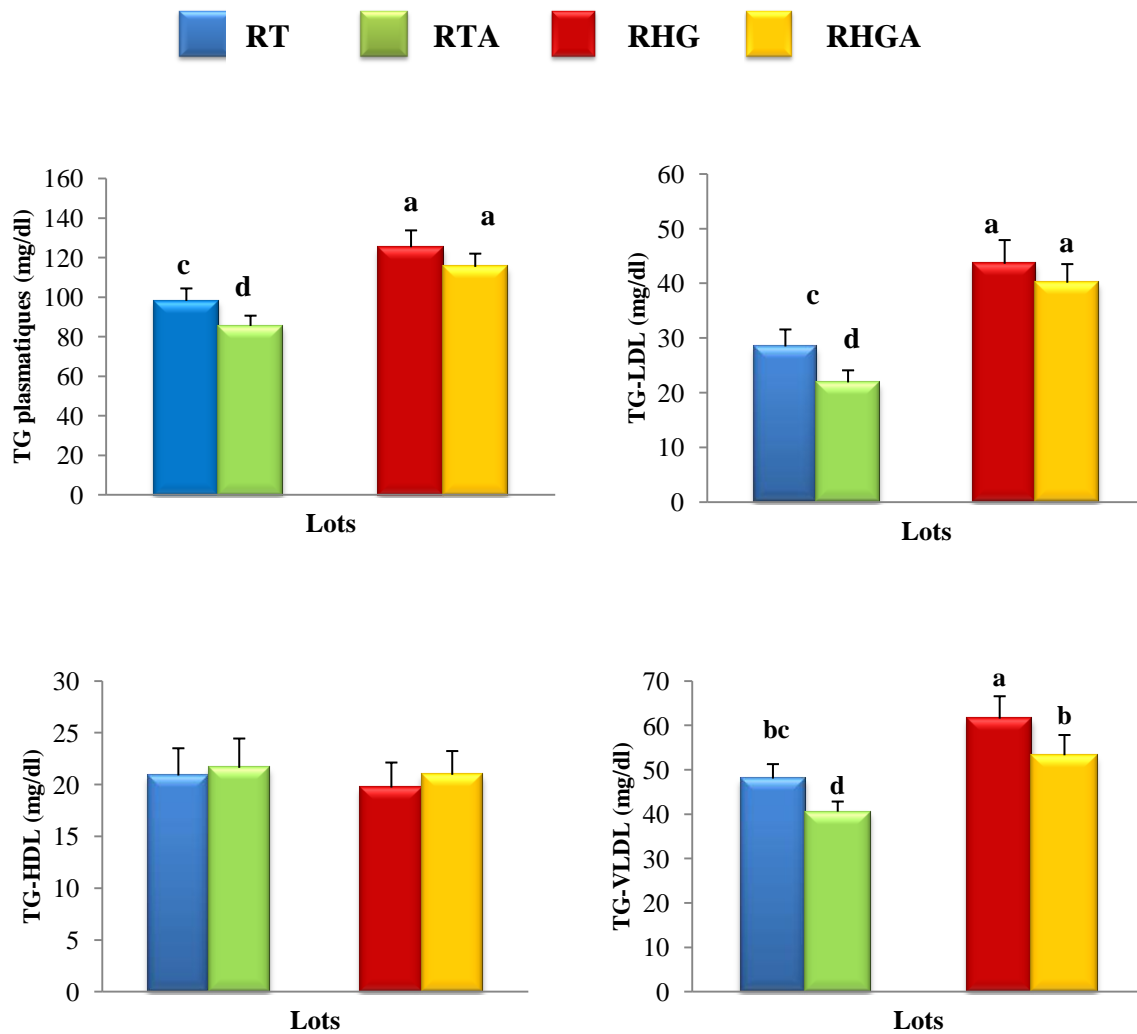
La consommation de régime enrichi en huile d'argan induit une diminution significative des taux de TG-VLDL chez les rats (RHGA et RTA). De même, elle entraîne une réduction significative des taux de TG plasmatiques et TG-LDL chez les RTA. Quand au TG-HDL, aucune variation n'est notée chez les rats recevant les régimes enrichis en huile d'argan par rapport à leurs témoins.





**Figure 20 :** Teneurs plasmatiques en protéines, en créatinine et en urée chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n=5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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.



**Figure 21 :** Teneurs en triglycérides du plasma et des lipoprotéines chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan ; TG : triglycérides ; HDL: lipoprotéine de haute densité ; LDL: lipoprotéine de basse densité ; VLDL : lipoprotéine de très basse densité. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 < 0,05).

### **I.5. Teneurs en cholestérol (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les différents lots de rats (Figure 22 et Tableau A5 en Annexe)**

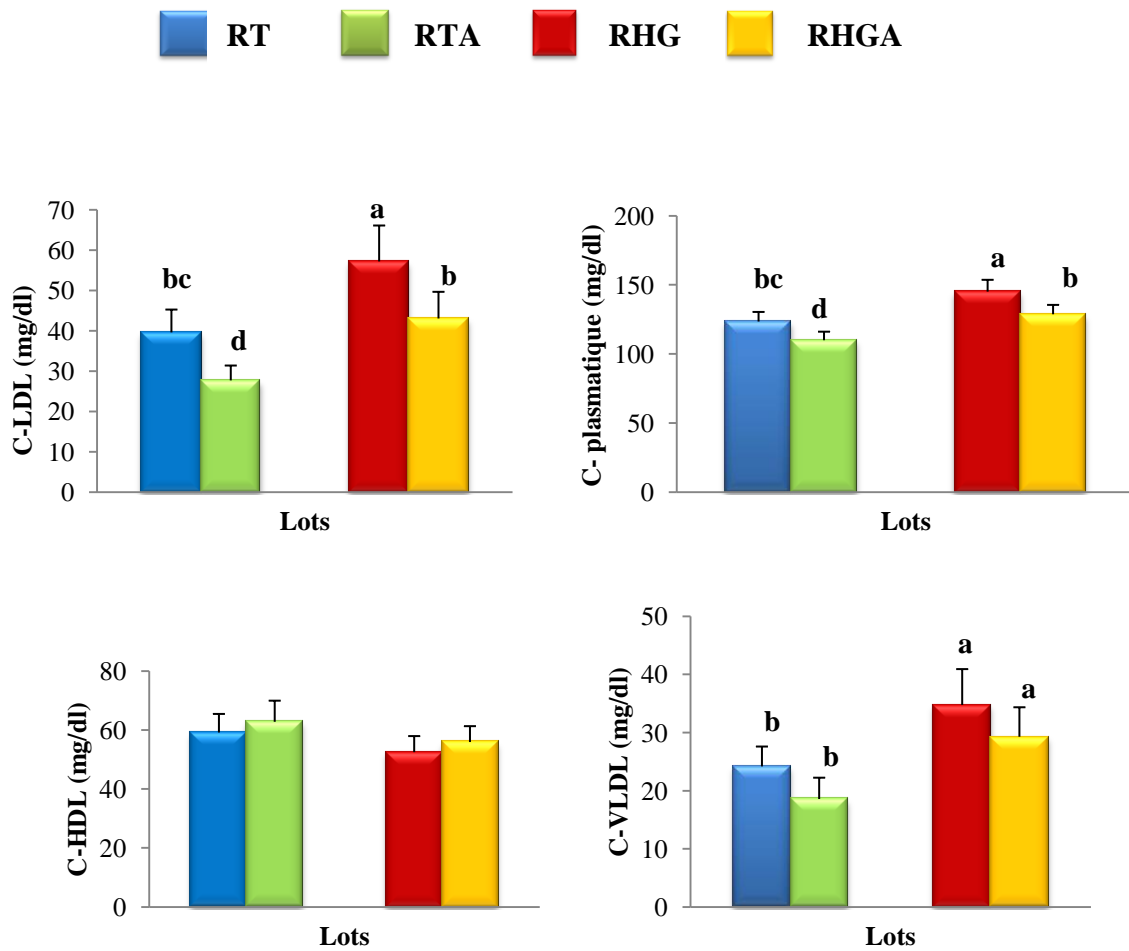
Les teneurs en cholestérol du plasma et des différentes fractions lipoprotéiques sont significativement plus élevées chez les différents groupes consommant les régimes hypergras (RHG et RHGA) par rapport à leurs homologues témoins (RT et RTA), à l'exception des teneurs en C-HDL, les rats nourris aux régimes hypergras présentent des teneurs similaires à celles des rats témoins.

La consommation du régime enrichi en huile d'argan induit une réduction significative du cholestérol du plasma et des taux de C-LDL aussi bien chez les RTA que chez les RHGA. En revanche, l'huile d'argan n'influence pas les taux de C-VLDL et C-HDL chez les rats recevant les régimes témoins et hypergras. Cependant, les rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan (RHGA) présentent des teneurs similaires en CT et C-LDL à celles des rats témoins (RT).

### **I.6. Teneurs en cholestérol libre et esters de cholestérol et activité de la lécithine cholestérol acyle transférase (LCAT) chez les différents lots de rats (Figure 23 et Tableau A6 en Annexe)**

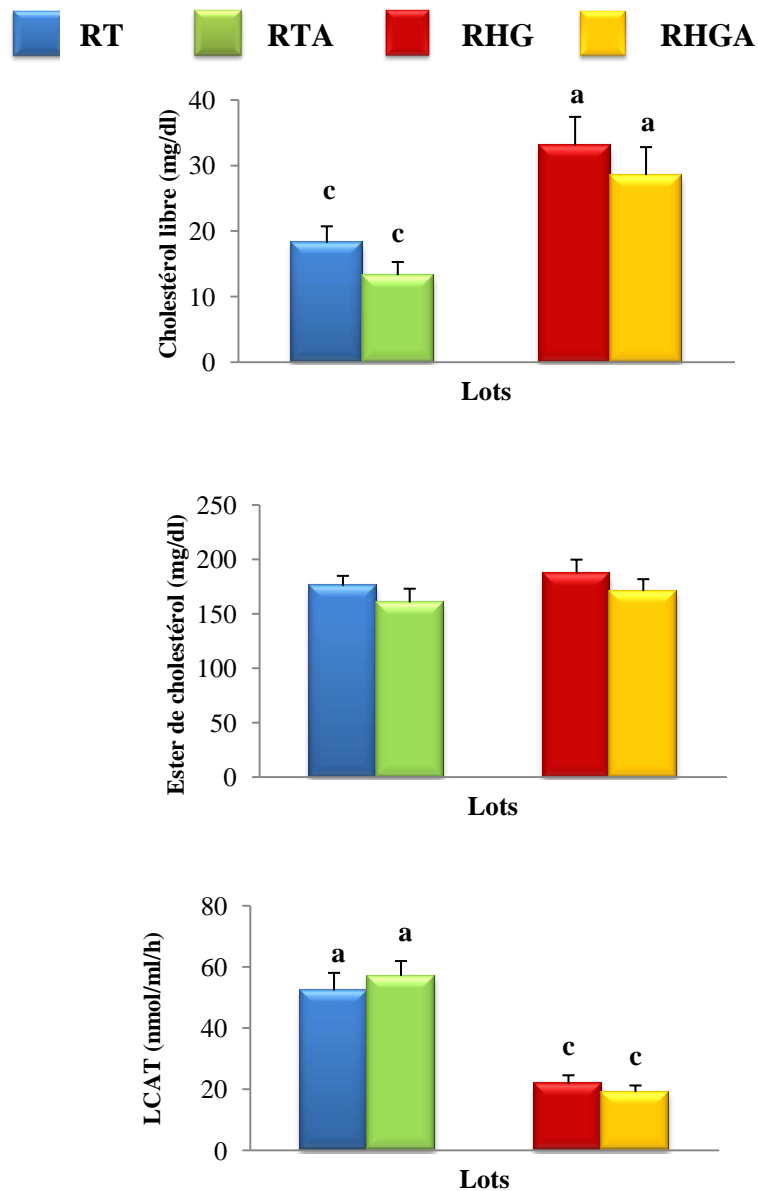
Les teneurs en cholestérol libre sont augmentées de manière significative chez les rats soumis aux régimes hypergras (RHG et RHGA) par rapport aux rats témoins (RT et RTA). En ce qui concerne les taux en esters de cholestérol, aucune différence significative n'est constatée entre les deux groupes de rats. Cependant, l'activité de la LCAT est diminuée significativement chez les rats recevant le régime hypergras (RHA et RHGA) par rapport à leurs témoins (RT et RTA).

L'enrichissement des régimes hypergras et témoin en huile d'argan n'entraîne aucune différence significative concernant les teneurs en cholestérol libre, en esters de cholestérol et en activité de la LCAT.



**Figure 22 :** Teneurs en cholestérol du plasma et des lipoprotéines chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n=5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras ; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan ; C : cholestérol ; HDL: lipoprotéine de haute densité ; LDL: lipoprotéine de basse densité ; VLDL : lipoprotéine de très basse densité. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).



**Figure 23 :** Teneurs en cholestérol libre et esters de cholestérol et activité de la lécithine cholestérol acyle transférase (LCAT) chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n= 5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. LCAT : lécithine cholestérol acyle transférase Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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, c) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ )

### **I.7. Teneurs en protéines des lipoprotéines (g/l) chez les différents lots de rats (Figure 24 et Tableau A7 en Annexe)**

Une augmentation significative des teneurs en protéines est notée au niveau des VLDL et LDL chez les rats nourris au régime hypergras enrichi ou non en l'huile d'argan (RHG et RHGA) comparés à leurs témoins respectifs (RT et RTA). Par ailleurs, les protéines des HDL sont significativement diminuées chez les rats (RHG et RHGA) comparés à leurs témoins (RT et RTA) respectifs.

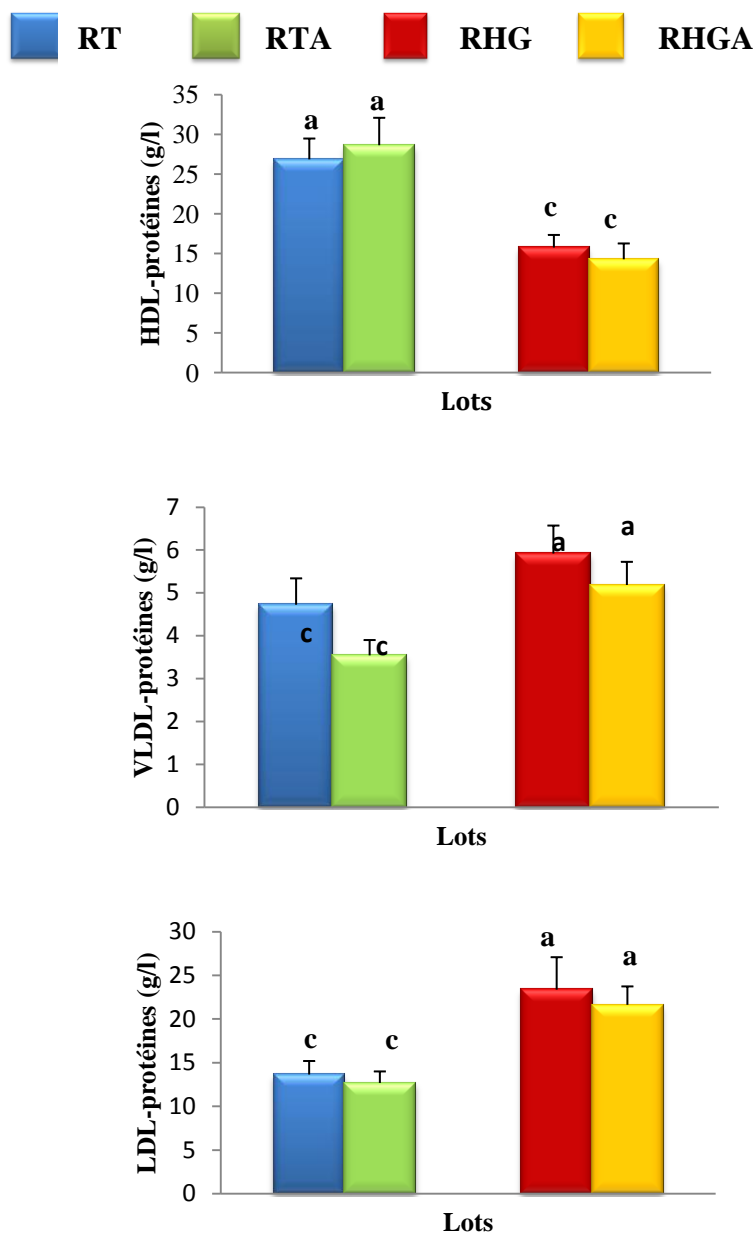
Les rats soumis aux régimes témoin et hypergras enrichis en huile d'argan (RTA et RHGA) présentent des valeurs similaires en protéines des différentes fractions lipoprotéiques (VLDL, LDL et HDL) par rapport à leurs témoins (RT et RHG).

## **II. Paramètres tissulaires**

### **II.1. Poids relatif des organes chez les différents lots de rats (Figure 25 et Tableau A8 en Annexe)**

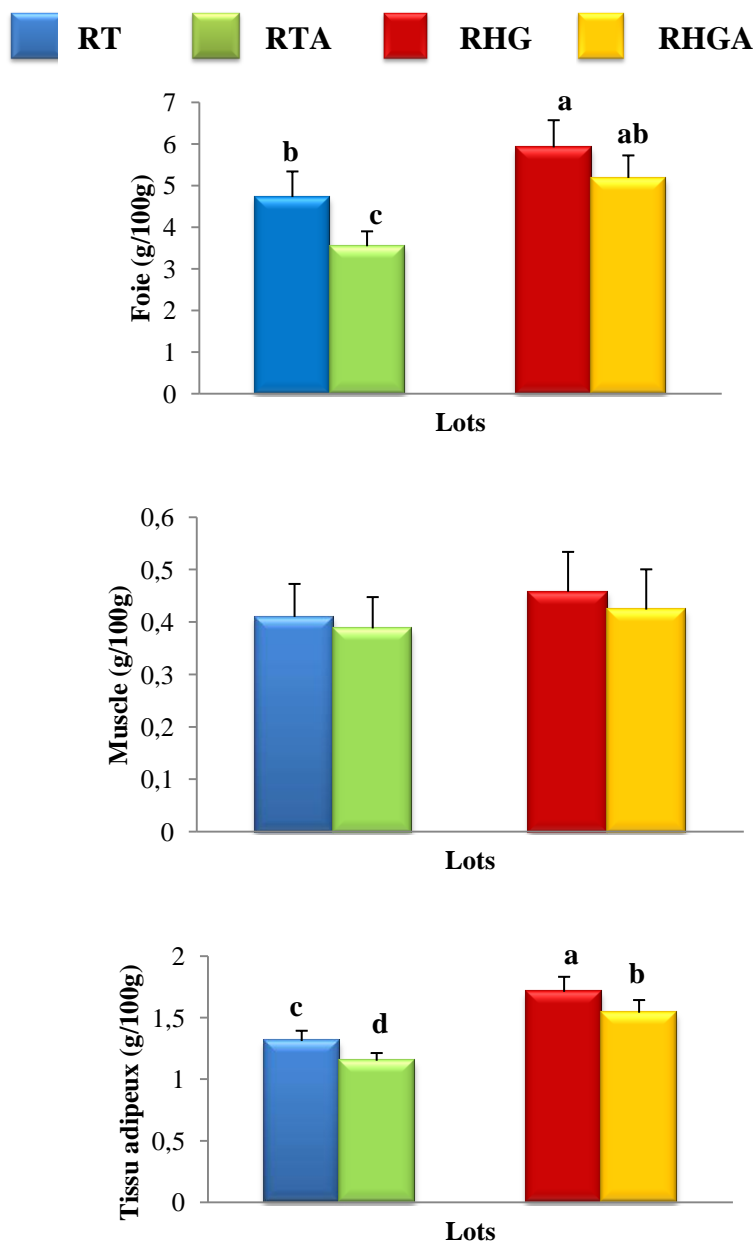
Le poids relatif des organes ( $\text{poids de l'organe/poids du rat} \times 100$ ) indique l'évolution pondérale de l'organe par rapport à l'organisme. Les poids relatifs du foie et du tissu adipeux augmentent significativement chez les rats consommant les régimes hypergras (RHG et RHGA) comparés à leurs témoins respectifs (RT et RTA). Alors que, celui du muscle ne présente aucune variation entre ces deux groupes de rats.

La consommation du régime enrichi en huile d'argan entraîne une diminution du poids relatif du tissu adipeux chez les rats soumis aux régimes témoin (RTA) et hypergras (RHGA). De même, l'huile d'argan réduit significativement le poids relatif du foie chez les rats RTA tandis qu'elle ne l'influence pas chez les rats RHGA. Quand au muscle, aucune différence n'est notée chez les rats recevant le régime témoin ou hypergras enrichi en huile d'argan comparés à leurs témoins.



**Figure 24.** Teneurs en protéines des lipoprotéines chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n=5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras ; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan ; HDL: lipoprotéine de haute densité ; LDL: lipoprotéine de basse densité ; VLDL : lipoprotéine de très basse densité. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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, c) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ).



**Figure 25.** Poids relatif des organes chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n= 5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).



## **II.2. Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats (Figure 26 et Tableau A9 en Annexe)**

Les teneurs en protéines totales du foie et du muscle ne montrent aucune différence significative chez les quatre groupes de rats étudiés, quelque soit le type de régime donné.

## **II.3. Teneurs en lipides totaux des organes chez les différents lots de rats (Figure 27 et Tableau A10 en Annexe)**

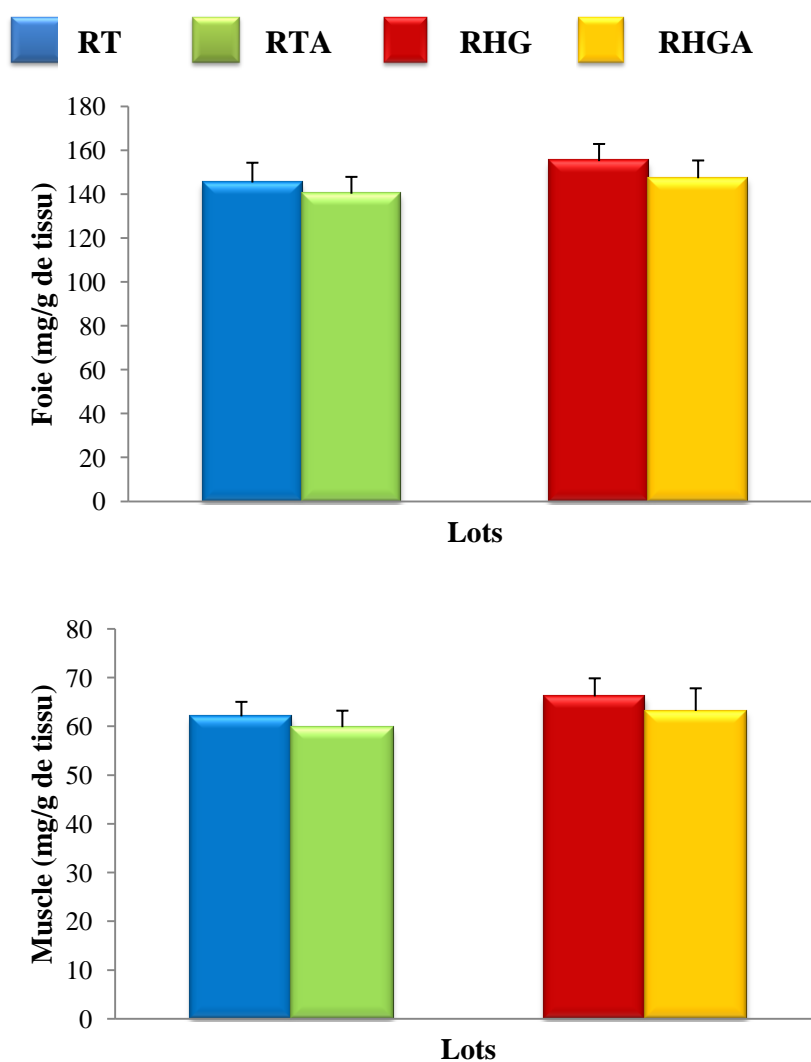
Les teneurs en lipides totaux du foie et du tissu adipeux sont augmentées significativement chez les différents groupes de rats soumis aux régimes hypergras (RHG et RHGA) comparés à leurs homologues témoins (RT et RTA). Cependant, les teneurs en lipides totaux de muscle ne diffèrent pas entre ces deux groupes de rats.

L'huile d'argan diminue significativement les lipides totaux du foie et du tissu adipeux chez les rats nourris aux régimes témoin et hypergras (RTA et RHGA). Alors qu'au niveau du muscle, l'huile d'argan n'influence pas les lipides totaux chez ces deux groupes de rats.

## **II.4. Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats (Figure 28 et Tableau A11 en Annexe)**

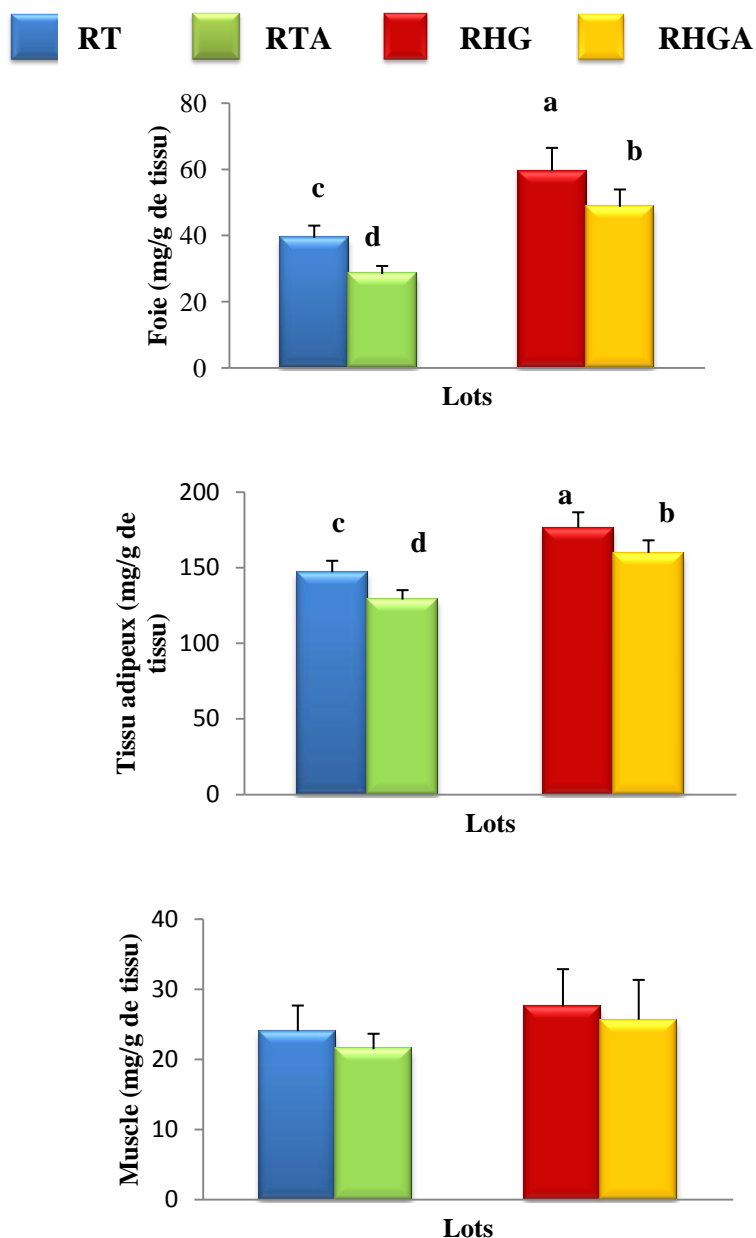
Les teneurs en cholestérol du foie et du tissu adipeux sont augmentées significativement chez les rats recevant le régime hypergras enrichi ou non en huile d'argan (RHG et RHGA) par rapport à leurs témoins respectifs (RT et RTA). Cependant, les teneurs en cholestérol du muscle sont similaires chez les rats nourris aux régimes témoin et hypergras.

L'huile d'argan induit une réduction des teneurs en cholestérol hépatique aussi bien chez les rats consommant le régime hypergras (RHGA) que chez les rats consommant le régime témoin (RTA). L'huile d'argan diminue également le cholestérol du tissu adipeux chez les RTA alors qu'elle n'a pas d'action chez les RHGA.



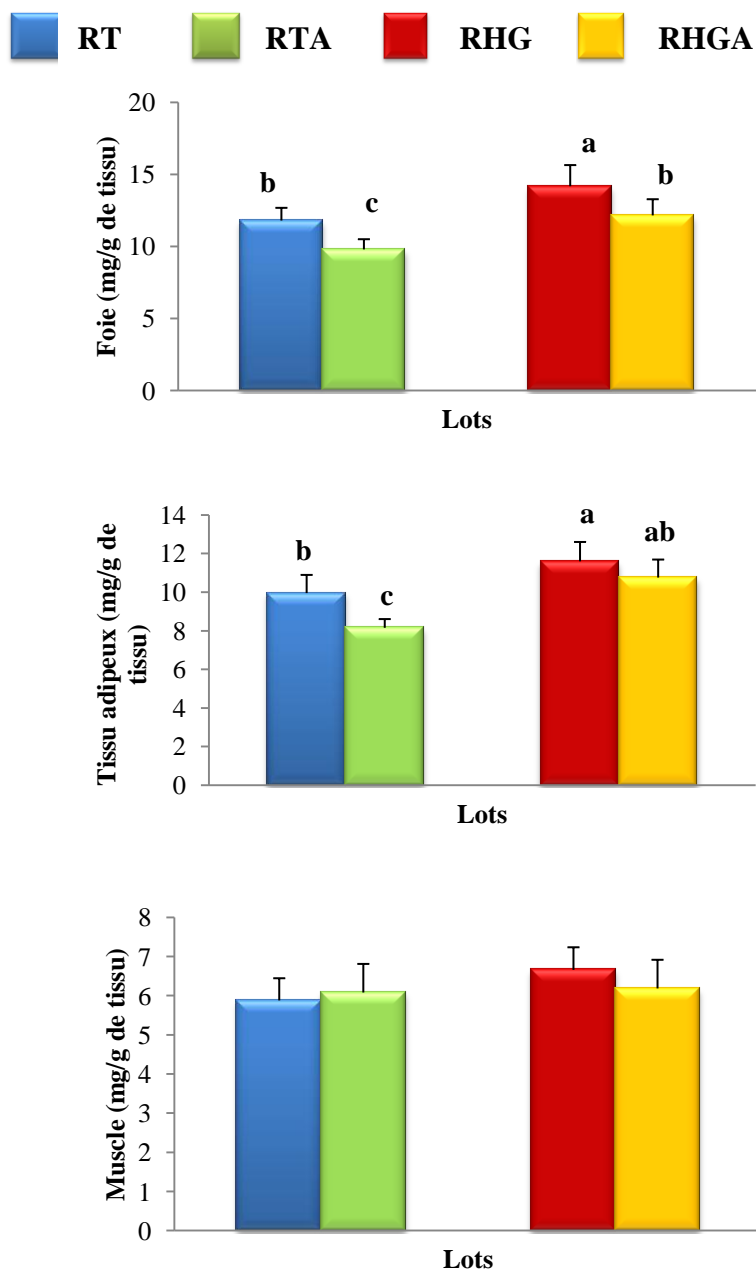
**Tableau 26.** Teneurs en protéines totales des organes chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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.



**Figure 27 :** Teneurs en lipides totaux des organes chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n=5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).



**Figure 28:** Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n=5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras ; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ).

Cependant les rats RHGA présentent des teneurs similaires en cholestérol au niveau du foie et du tissu adipeux à celles des rats RT. Par ailleurs, l'huile d'argan n'influence pas les teneurs en cholestérol du muscle chez les rats RTA et RHGA.

## **II.5. Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats (Figure 29 et Tableau A12 en Annexe)**

Les triglycérides (TG) du foie et du tissu adipeux sont significativement augmentés chez les rats soumis aux régimes hypergras (RHG et RHGA) par rapport aux rats nourris aux régimes témoins (RT et RTA). Cependant, les teneurs en TG musculaires ne varient pas entre les rats (RHG et RHGA) et leurs témoins (RHG et RHGA).

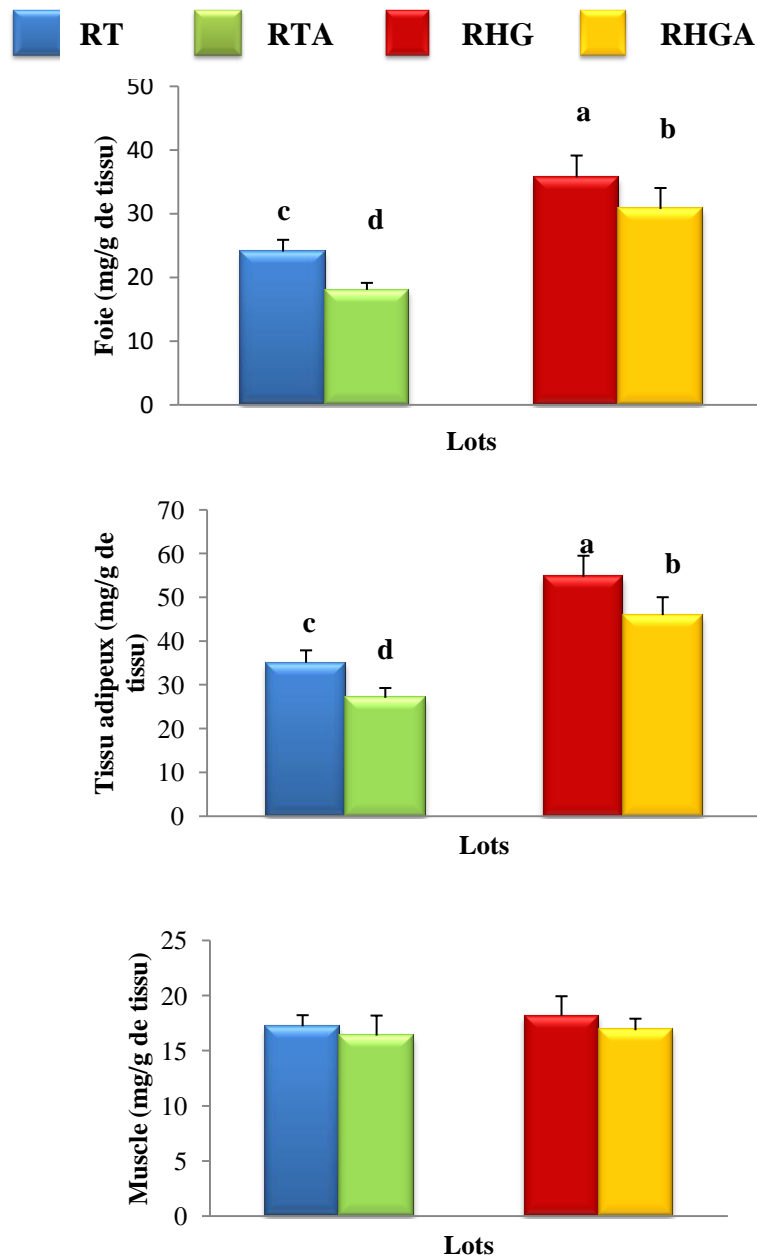
La consommation du régime enrichi en huile d'argan diminue significativement les taux des TG au niveau du foie et du tissu adipeux chez les rats (RTA et RHGA). Par contre, l'huile d'argan n'influence pas les teneurs en TG du muscle chez ces deux groupes de rats.

## **III. Statut oxydant/antioxydant**

### **III.1. Marqueurs du statut oxydant chez les différents lots de rats (Figures 30, 31 et Tableau A13 en Annexe)**

Les teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées sont significativement plus élevées chez les rats recevant le régime hypergras enrichi ou non en huile d'argan (RHG et RHGA) par rapport à leurs témoins respectifs (RT et RTA).

Au niveau du plasma, l'huile d'argan réduit de manière significative le taux en hydroperoxydes chez les rats nourris aux régimes témoin et hypergras (RTA et RHGA). De même, l'huile d'argan réduit les teneurs en malondialdéhyde chez les rats témoins (RTA), par contre, elle ne les influence pas chez les rats recevant le régime hypergras (RHGA).



**Figure 29:** Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).

Au niveau des érythrocytes, l'huile d'argan réduit les teneurs en malondialdéhyde chez les rats (RTA et RHGA). De même, elle diminue significativement le taux en hydroperoxydes chez les rats RTA, par contre, elle ne les influence pas chez les rats RHGA.

Les rats recevant le régime hypergras enrichi en huile d'argan (RHGA) présentent des teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde et en hydroperoxydes similaires à celles des rats nourris au régime témoin (RT).

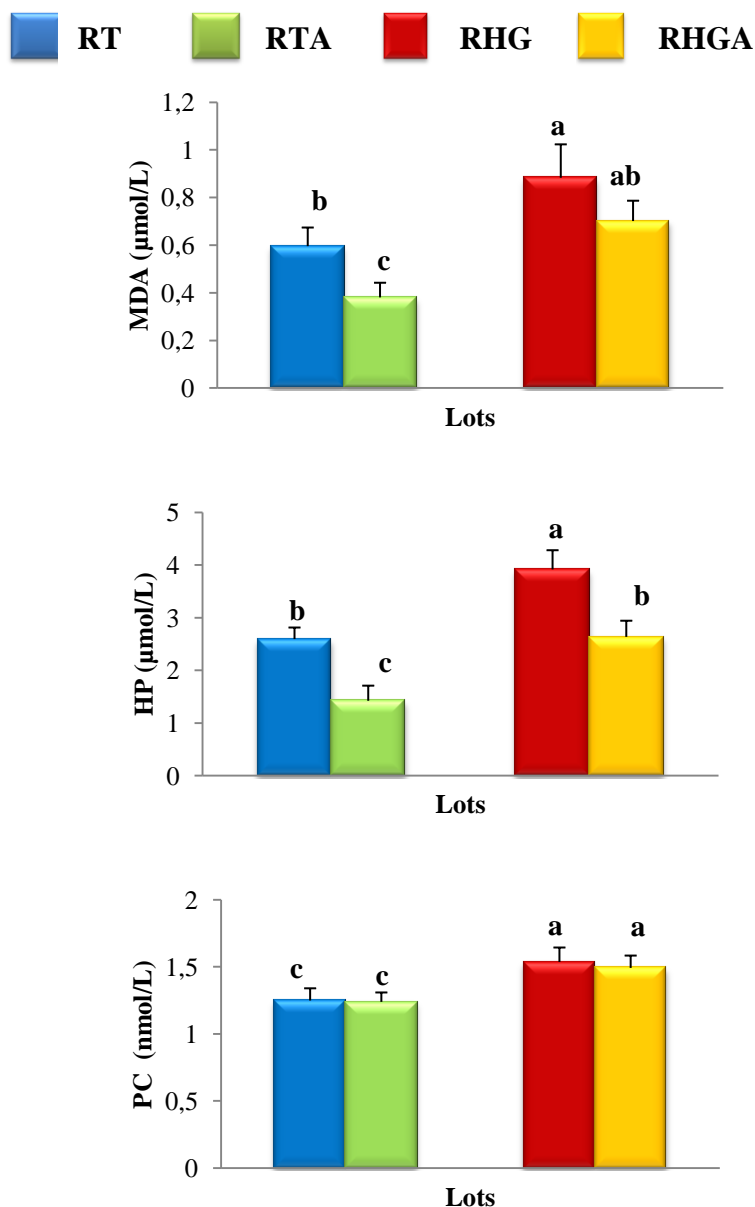
L'huile d'argan n'influence pas les teneurs en protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires chez les rats RTA et RHGA.

### **III.2. Marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les différents lots de rats (Figure 32 et Tableau A14 en Annexe)**

Les marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines montrent des modifications à savoir une augmentation du taux initial et du taux maximal des diènes conjugués et une diminution du Tlag et du Tmax chez les rats nourris au régime hypergras enrichi ou non en huile d'argan (RHG et RHGA) comparés à leurs témoins respectifs (RT et RTA).

La consommation de régime enrichi en huile d'argan entraîne une augmentation significative du Tlag chez les rats nourris aux régimes témoin et hypergras (RTA et RHGA). De même, elle induit une augmentation du Tmax chez les rats soumis au régime témoin (RTA) tandis qu'aucune différence n'est notée chez les rats soumis au régime hypergras (RHGA).

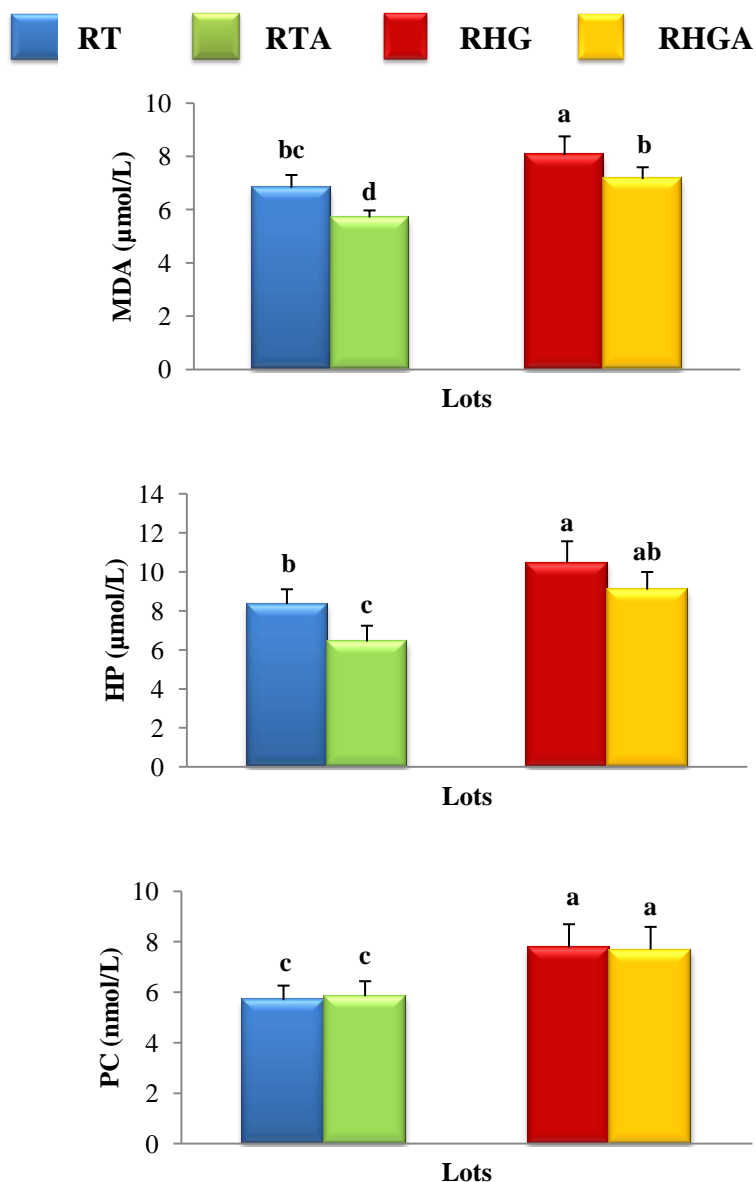
L'huile d'argan diminue significativement le taux maximal des diènes conjugués chez les rats RTA et RHGA. De même, elle réduit le taux initial des diènes conjugués chez les RTA, cependant, elle ne l'influence pas chez les RHGA.



**Figure 30 :** Teneurs plasmatiques en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées chez les différents lots de rats.

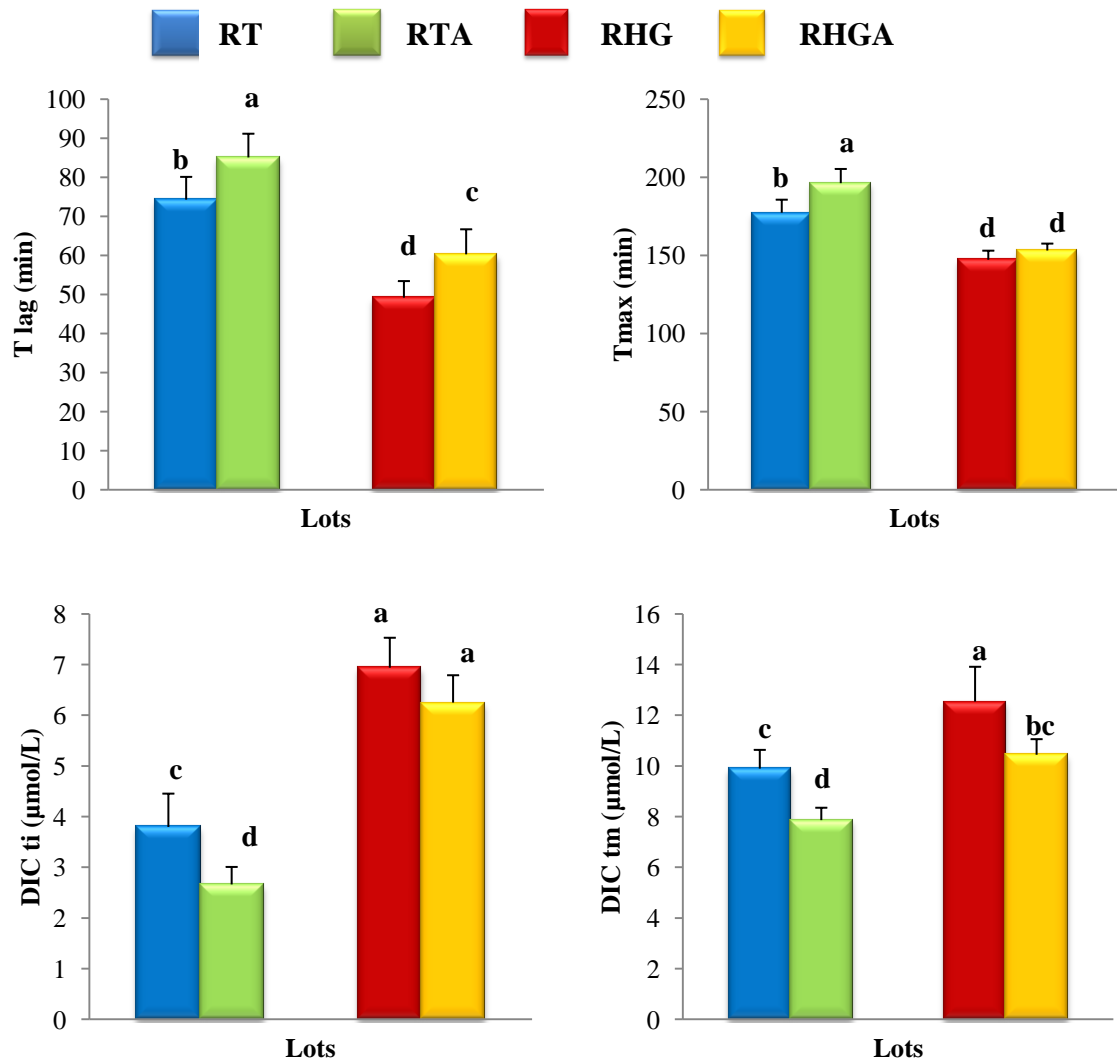
Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. MDA : malondialdéhyde ; HP : hydroperoxydes ; PC : protéines carbonylées. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).





**Figure 31 :** Teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n=5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras ; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. MDA : malondialdéhyde ; HP : hydroperoxydes ; PC : protéines carbonylées. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).



**Figure 32 :** Marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. T lag : temps correspondant à la durée de la phase de latence ; Tmax : temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale ; DIC ti : diènes conjugués taux initial ; DIC tm : diènes conjugués taux maximal. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).

### **III.3. Pouvoir antioxydant total (ORAC) chez les différents lots de rats (Figure 33 et Tableau A15 en Annexe)**

La capacité du plasma à absorber les radicaux libres qui représente le pouvoir antioxydant total (ORAC) est significativement diminuée chez les rats recevant les régimes hypergras (RHG et RHGA) comparés à leurs témoins respectifs (RT et RTA).

La consommation de régime enrichi en l'huile d'argan entraîne une augmentation non significative de l'ORAC chez les rats (RTA et RHGA). Cependant, aucune différence significative n'est notée entre les RHGA et RT.

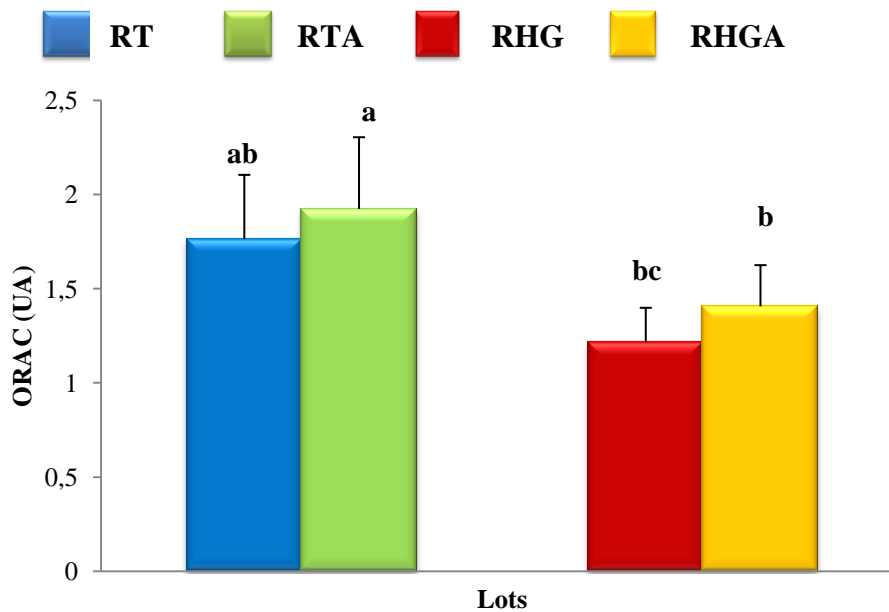
### **III.4. Teneurs plasmatiques en vitamines A, C et E chez les différents lots de rats (Figure 34 et Tableau A15 en Annexe)**

Les teneurs plasmatiques en vitamines A, C et E ne montrent aucune variation significative chez les rats soumis aux régimes hypergras (RHG et RHGA) comparés à leurs témoins (RT et RTA).

L'huile d'argan augmente de manière significative les teneurs plasmatiques en vitamine E chez les rats RTA et RHGA, cependant, elle n'influence pas les teneurs plasmatiques en vitamines A et C chez ces deux groupes de rats.

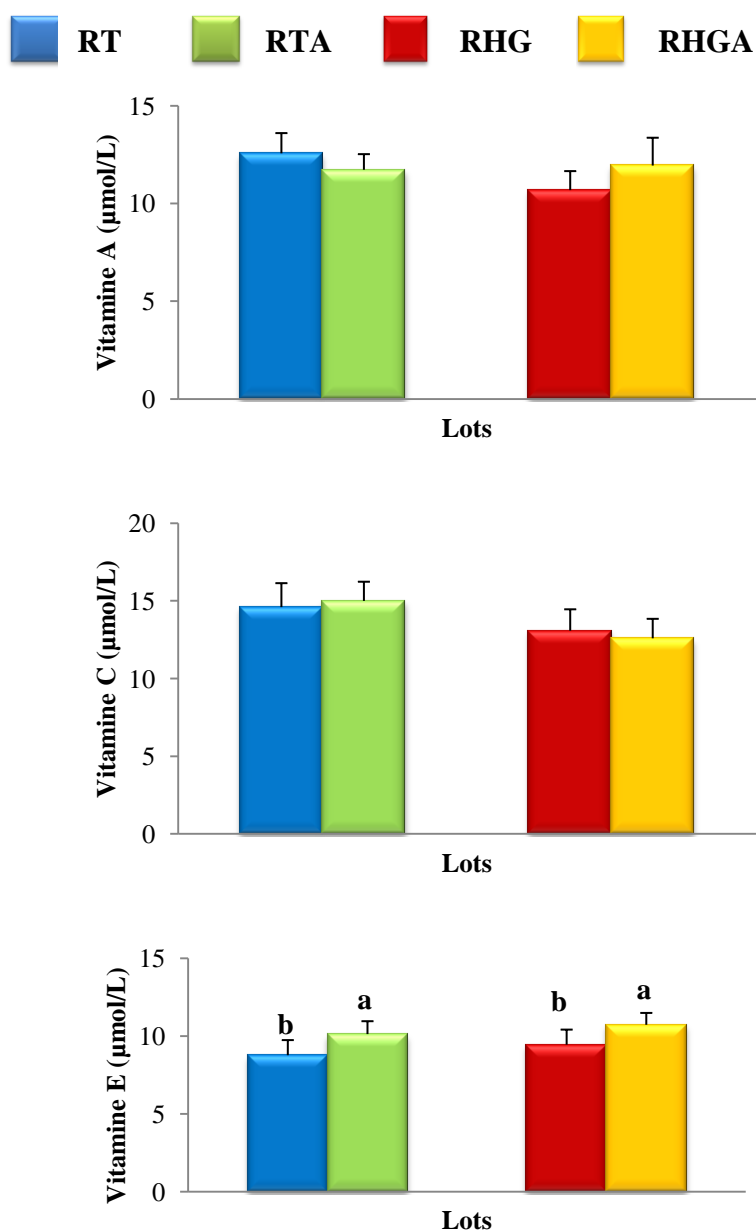
### **III.5. Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les différents lots de rats (Figure 35 et Tableau A15 en Annexe)**

Les enzymes érythrocytaires antioxydantes, la catalase et la superoxyde dismutase (SOD) sont significativement diminuées chez les rats recevant le régime hypergras enrichi ou non en huile d'argan comparés à leurs témoins respectifs. Par contre, les activités enzymatiques antioxydantes de la glutathion peroxydase (GSH-Px) et réductase (GSSG-Red) ne présentent aucune différence entre ces deux groupes de rats.



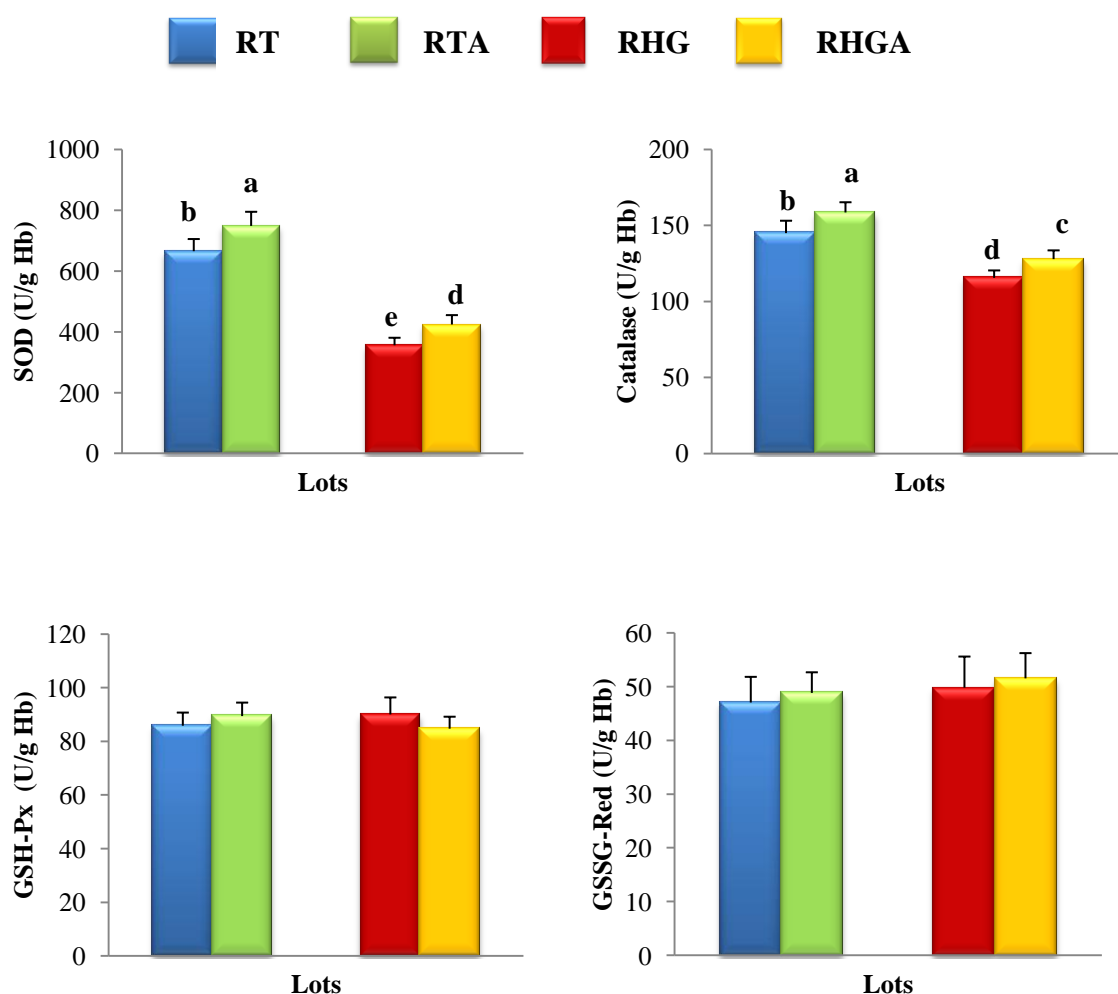
**Figure 33 :** Pouvoir antioxydant total (ORAC) chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n= 5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ).



**Figure 34 :** Teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes (A, C, E) chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ).



**Figure 35 :** Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n=5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras ; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. SOD : superoxyde dismutase ; GSH-Px : glutathion peroxydase ; GSSG-Red : glutathion réductase. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).

L'huile d'argan provoque une augmentation significative des activités enzymatiques de la catalase et superoxyde dismutase aussi bien chez les rats recevant le régime témoin, que chez les rats consommant le régime hypergras. Par contre, elle n'influence pas les activités enzymatiques de la GSH-Px et GSSG-Red chez ces deux groupes de rats.

### **III.6. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats (Figures 36, 37 et Tableau A16 en Annexe)**

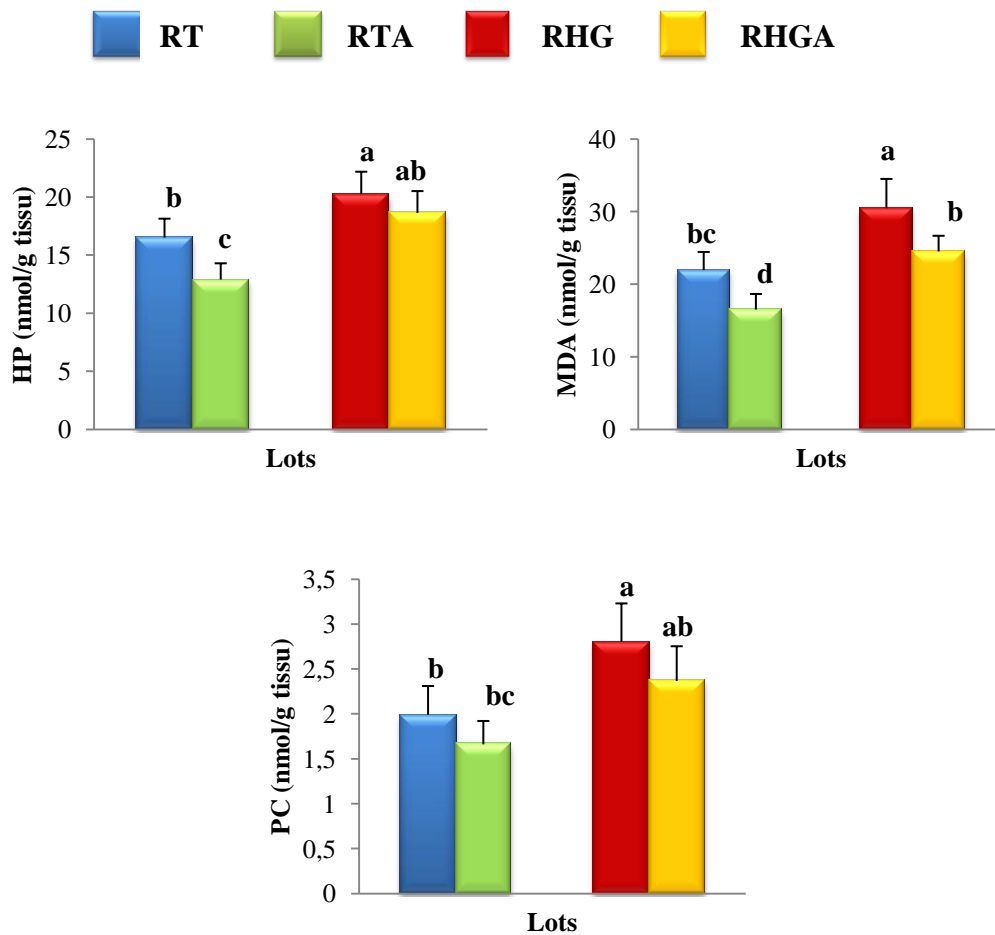
Les marqueurs du statut oxydant au niveau du foie (malondialdéhyde, hydroperoxydes et protéines carbonylées) sont significativement plus élevés chez les rats consommant le régime hypergras enrichi ou non en huile d'argan comparés à leurs témoins respectifs.

Les activités enzymatiques antioxydantes de la catalase et la superoxyde dismutase sont également augmentées chez les rats recevant les régimes hypergras (RHG et RHGA) par rapport à leurs témoins. Cependant, ces régimes ne modifient pas les activités antioxydantes de la GSH-Px et GSSG-Red.

L'huile d'argan entraîne une réduction de teneurs hépatiques en malondialdéhyde chez les rats (RTA et RHGA). De même, elle réduit le taux en hydroperoxydes chez les RTA, cependant, elle ne l'influence pas chez les RHGA. Aucune différence des teneurs en protéines carbonylées n'est notée.

Les rats recevant le régime hypergras enrichi en huile d'argan (RHGA) présentent des teneurs hépatiques en malondialdéhyde et en hydroperoxydes similaires à celles des rats nourris au régime témoin (RT).

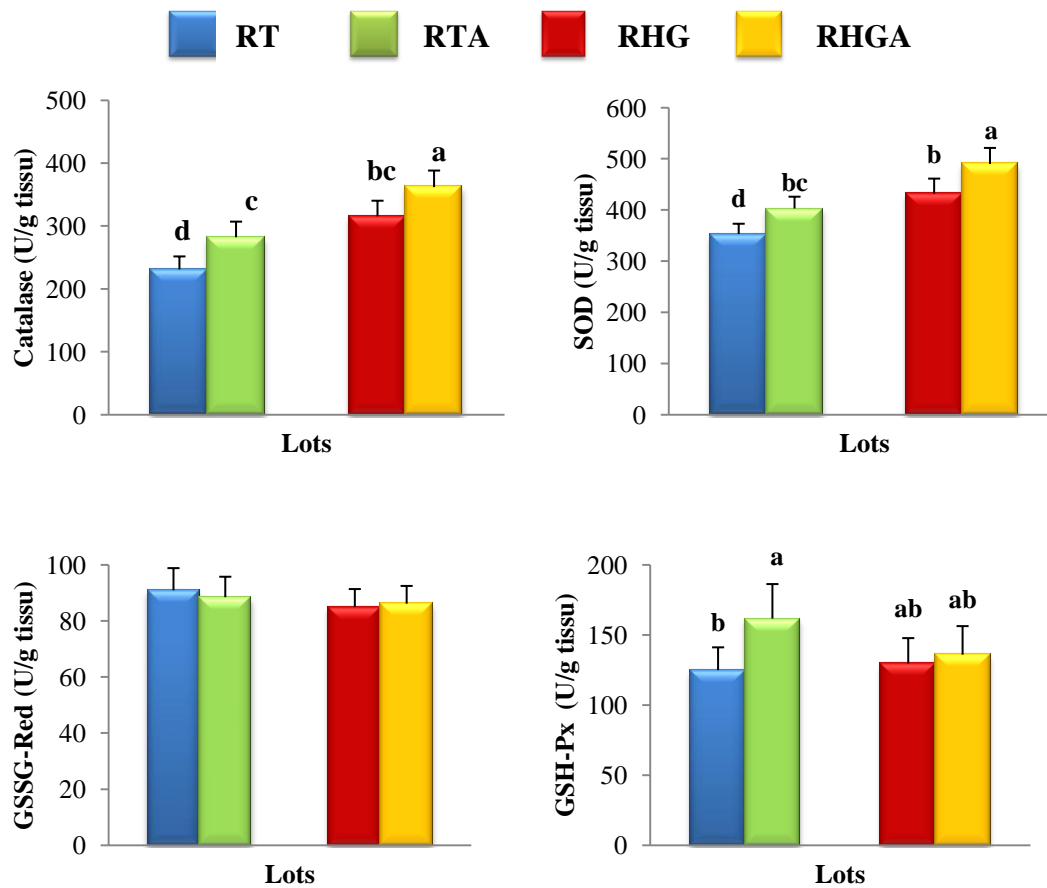
La consommation d'huile d'argan provoque une augmentation significative des activités antioxydantes de la catalase et la SOD chez les rats (RTA et RHGA), de même, elle augmente l'activité de la GSH-Px chez les RTA.



**Figure 36** : Marqueurs du statut oxydant du foie chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. MDA : malondialdéhyde ; HP : hydroperoxydes ; PC : protéines carbonylées. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).





**Figure 37 :** Activités des enzymes antioxydantes hépatiques chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras ; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. SOD : superoxyde dismutase ; GSH-Px : glutathion peroxydase ; GSSG-Red : glutathion réductase. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).

Les rats recevant le régime hypergras enrichi en huile d'argan présentent une activité de la GSH-Px similaire à celle des rats nourris au régime témoin (RT). Par contre, l'huile d'argan n'influence pas l'activité de la GSSG-Red hépatique.

### **III.7. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rats (Figures 38, 39 et Tableau A17 en Annexe)**

Au niveau du tissu musculaire, une augmentation significative des teneurs en malondialdéhyde, en hydroperoxydes et en protéines carbonylées chez les rats recevant le régime hypergras (RHG et RHGA) comparés à leurs témoins homologues (RT et RTA).

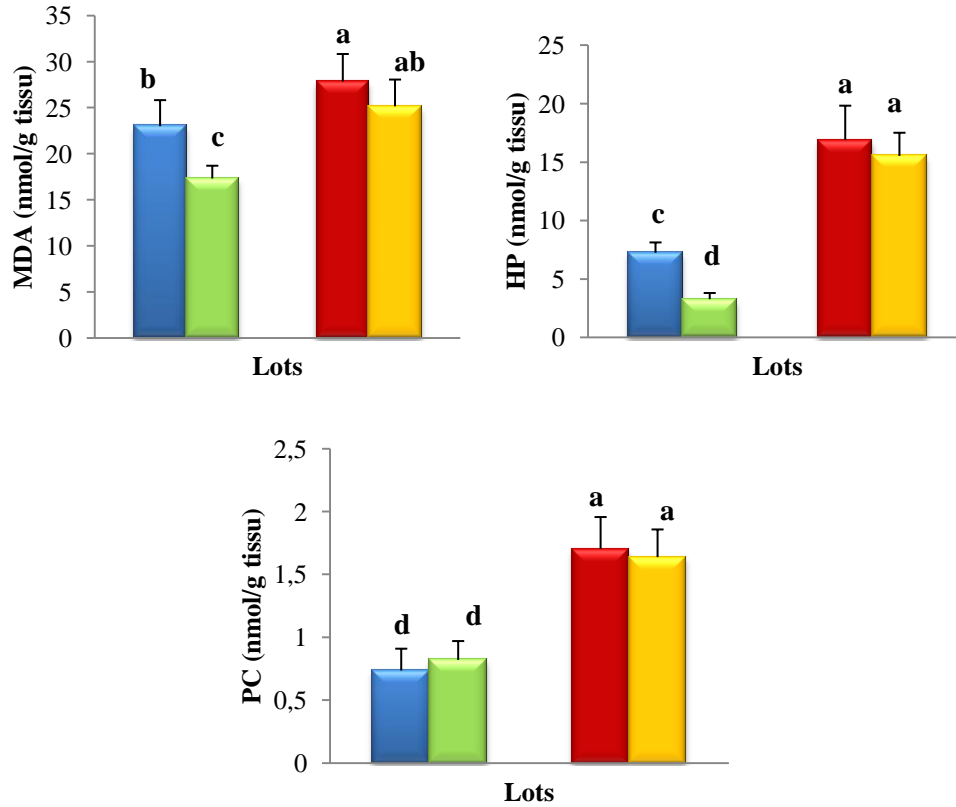
Les activités enzymatiques de la catalase et la SOD sont également augmentées chez les rats recevant le régime hypergras comparés à leurs témoins. Cependant, le régime hypergras n'influence pas les activités de la GSH-Px et GSSG-Red.

L'huile d'argan entraîne une diminution des teneurs musculaires en malondialdéhyde et en hydroperoxydes seulement chez les rats nourris au régime témoin, cependant, elle ne les influence pas chez les rats nourris au régime hypergras. De même, le régime enrichi en huile d'argan n'influence pas sur les taux des protéines carbonylées chez les rats (RTA et RHGA).

On note des teneurs similaires en malondialdéhyde musculaire entre les rats RHGA et TR.

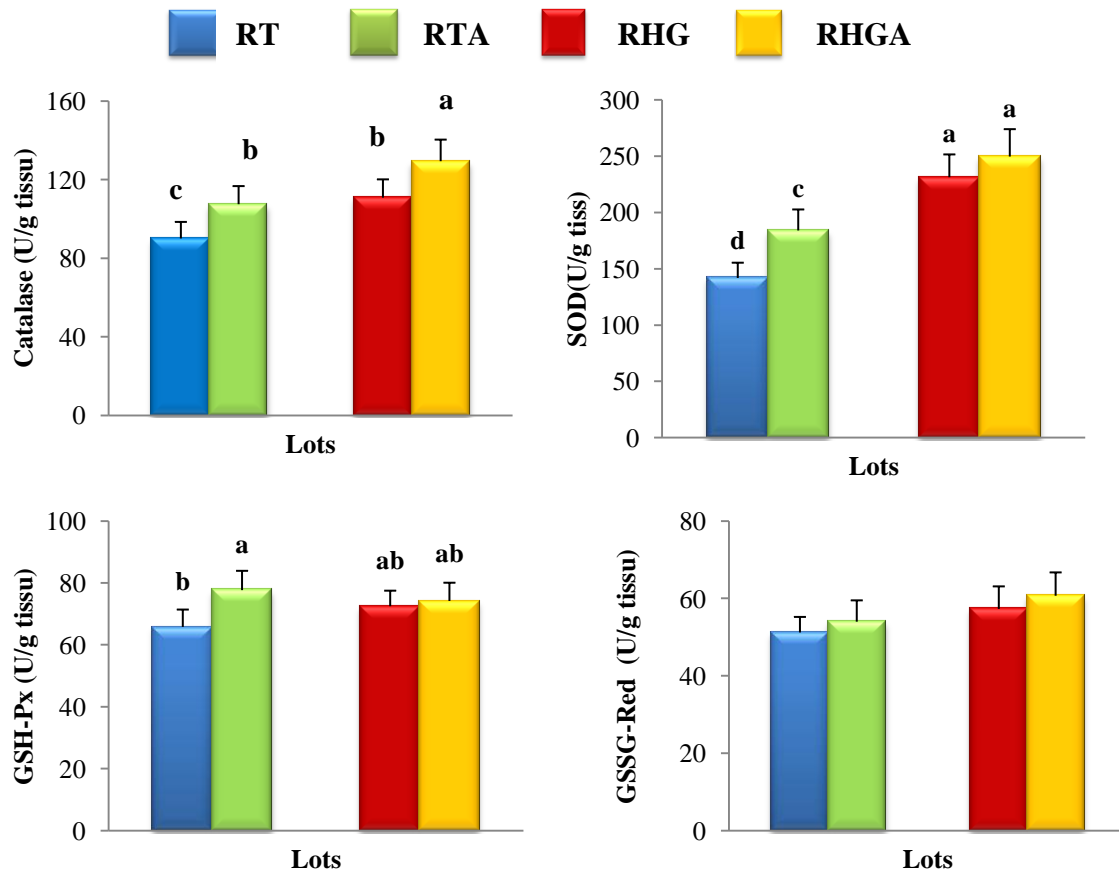
Le régime enrichi en huile d'argan augmente l'activité de la catalase musculaire chez les rats (RTA et RHGA), de même, il augmente les activités antioxydantes de la SOD et la GSH-Px chez les RTA. Cependant, il n'influence pas l'activité de la GSSG-Red musculaire.

■ RT   
 ■ RTA   
 ■ RHG   
 ■ RHGA



**Figure 38 :** Marqueurs du statut oxydant du muscle chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras ; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. MDA : malondialdéhyde ; HP : hydroperoxydes ; PC: protéines carbonylées. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).



**Figure 39** : Activités des enzymes antioxydantes du muscle chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n=5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras ; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. SOD : superoxyde dismutase ; GSH-Px : glutathion peroxydase ; GSSG-Red : glutathion réductase. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).

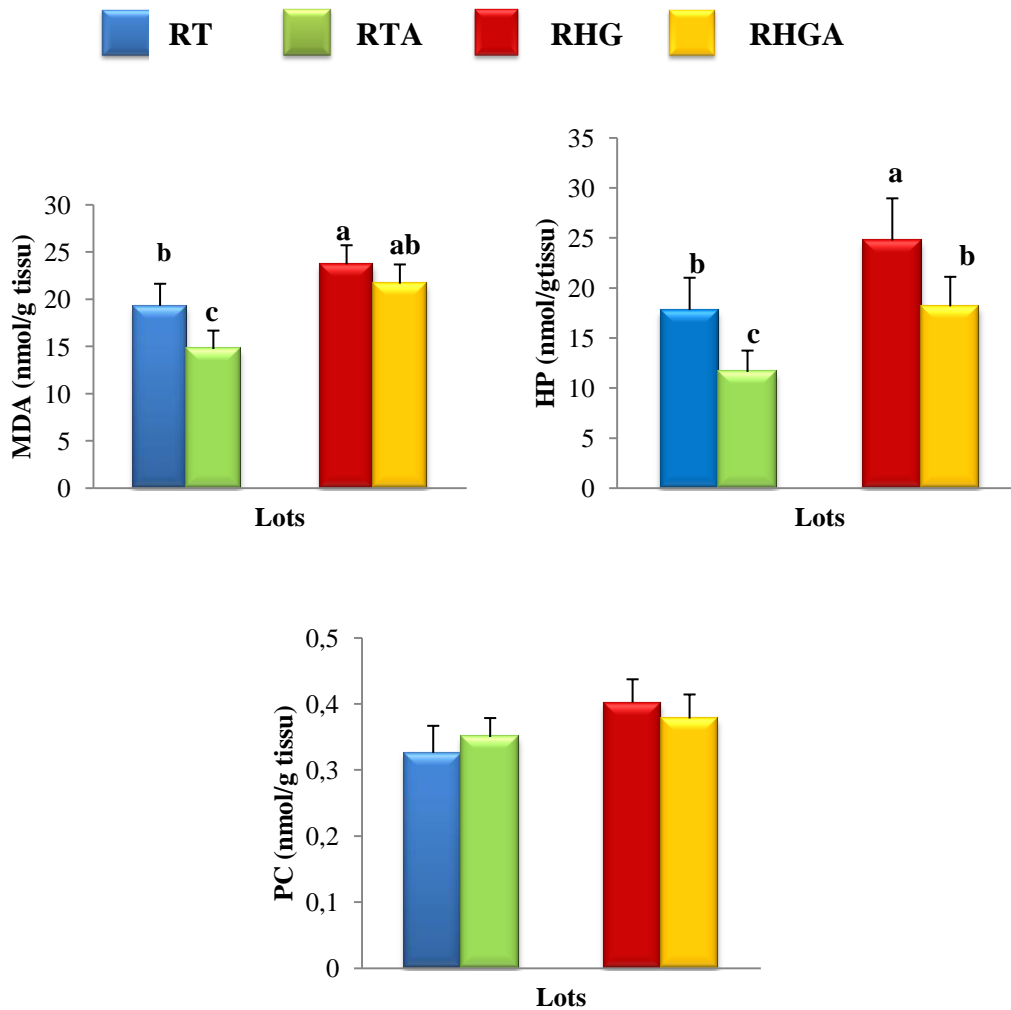
### **III.8. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rat (Figures 40, 41 et Tableau A18 en Annexe)**

Les teneurs adipocytaires en malondialdéhyde et en hydroperoxydes sont significativement augmentées chez les rats soumis aux régimes hypergras (RHG et RHGA) par rapport aux témoins (RT et RTA). Cependant, les teneurs en protéines carbonylées restent similaires entre les deux groupes.

Les activités enzymatiques de la catalase et la SOD sont augmentées chez les rats (RHG et RHGA) comparés à leurs homologues témoins (RT et RTA). Aucune variation n'est observée pour les activités antioxydantes de la GSH-Px et GSSG-Red entre ces deux groupes de rats.

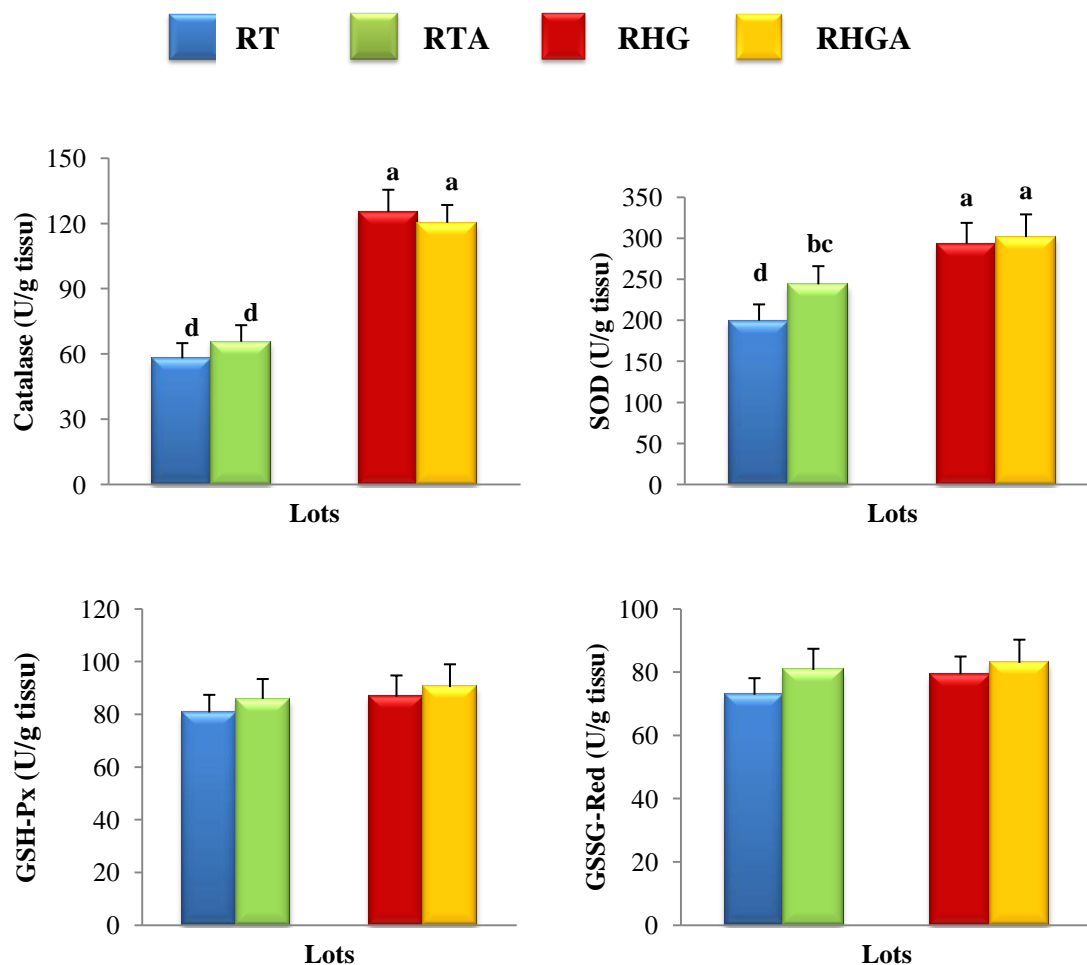
La consommation d'huile d'argan entraîne une diminution des taux en hydroperoxydes aussi bien chez les RTA que chez les RHGA. De même, elle diminue les teneurs en MDA chez les RTA. Cependant, elle n'influence pas les teneurs en protéines carbonylées chez ces groupes de rats. On note des teneurs adipocytaires similaires en malondialdéhyde et en hydroperoxydes chez les rats (RHGA et RT).

La consommation du régime enrichi en huile d'argan augmente l'activité antioxydante de la SOD chez rats RTA. Cependant, elle n'a aucune influence chez les RHGA ainsi que sur les activités antioxydantes de la catalase, la GSH-Px et GSSG-Red chez les RTA et RHGA.



**Figure 40 :** Marqueurs du statut oxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n= 5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. MDA : malondialdéhyde; HP : hydroperoxydes; PC : protéines carbonylées. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).



**Figure 41 :** Activités des enzymes antioxydantes du tissu adipeux chez les différents lots de rats.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type,  $n= 5$ . RT : rats nourris au régime témoin ; RTA : rats nourris au régime témoin enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris au régime hypergras; RHGA : rats nourris au régime hypergras enrichi en huile d'argan. SOD : superoxyde dismutase ; GSH-Px : glutathion peroxydase ; GSSG-Red : glutathion réductase. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats soumis au régime témoin et entre les deux groupes de rats soumis au régime hypergras 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 ( $P < 0,05$ ).

## *Discussion générale*

---



L'obésité est une maladie chronique d'origine multifactorielle qui se développe par l'interaction des facteurs sociaux, comportementaux, psychologiques, métaboliques, cellulaires et moléculaires (**Fernández-Sánchez et al., 2011**). Elle est étroitement associée à l'insulinorésistance, au diabète non insulino-dépendant (DNID), à la stéatose hépatique non alcoolique, aux maladies cardiovasculaires (MCV) et à d'autres manifestations correspondant au syndrome métabolique (**Huda et al., 2010**).

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 un modèle animal fréquemment utilisé dans les études du métabolisme des lipides et des glucides en réponse aux changements de régime alimentaire. En effet, il se révèle particulièrement adéquat dans les études de l'insulinorésistance, du syndrome métabolique et des MCV associées à l'obésité (**Dobrian et al., 2001**).

Chez l'animal expérimental (le rongeur en général), les régimes à base de graisse animale sont souvent utilisés pour induire l'obésité. En effet, on retrouve grâce à ces régimes les perturbations métaboliques décrites dans l'obésité humaine. L'augmentation du gain de poids avec l'administration de ces régimes est principalement caractérisée par une forte augmentation du tissu adipeux, une insulinorésistance, une intolérance au glucose et des taux de leptine, de cholestérol et des triglycérides plasmatiques élevés (**Li et al., 2008 ; Madsen et al., 2010**). Aussi, il a été constaté que l'accumulation de graisse au niveau du tissu adipeux conduit à l'induction d'un stress oxydant systémique (**Furukawa et al., 2004**).

Par ailleurs, un intérêt croissant a été porté à l'huile d'argan. Des preuves scientifiques déduites à partir des études expérimentales que la consommation de l'huile d'argan peut réduire le risque cardiovasculaire à travers un mécanisme biologique passant par des actions sur la pression artérielle, les lipides plasmatiques et le statut antioxydant (**Cherki**

**et al., 2005 ; Drissi et al., 2004).** Par conséquent, l'huile d'argan pourrait être utilisée dans un cadre de prévention nutritionnelle pour prévenir la progression des MCV (**Berrougui et al., 2006 ; Sour et al., 2012 ; Haimeur et al., 2013).**

Afin de compléter les recherches réalisées chez l'homme, nous avons utilisé un modèle animal d'obésité nutritionnelle pour tester l'effet de l'huile d'argan sur les principales altérations du métabolisme (dyslipidémie et statut oxydatif) qu'engendre l'obésité nutritionnelle chez le rat Wistar.

Il s'agit en premier lieu de déterminer la composition physico-chimique de l'huile d'argan (*Argania spinosa*), extraite d'une manière traditionnelle dans la région de Tindouf et d'évaluer son activité antioxydante (DPPH, FRAP,  $\beta$ -carotène).

En effet, notre huile est extraite selon un procédé artisanal qui reste encore essentiellement prépondérant, malgré une récente introduction de mécanisation. Ce procédé est fastidieux et requiert 8 à 10 heures de travail pour extraire un litre d'huile. L'huile préparée traditionnellement est généralement ensuite versée dans des bouteilles en plastique usagées et elle est utilisée dans un délai de deux mois. La mécanisation récente du procédé traditionnel a concerné les opérations de torréfaction et de broyage des amandes torréfiées, le pressage de la pâte dans les presses à cage et la filtration de l'huile. Dans certains cas le rendement d'extraction a été augmenté de 50 % par rapport à la méthode artisanale qui dépasse rarement les 30 % (**Charrouf et al., 2002).**

Notre huile extraite à partir des amandes d'*Argania spinosa* est de couleur jaune avec un léger goût de noisette. Mountasser et Elhaddek (**1999**) ont montré que le traitement thermique (la torréfaction) a un effet sur la qualité organoleptique à savoir le goût, l'odeur et la saveur de l'huile extraite. L'intérêt principal des analyses des indices physico-chimiques réside dans l'identification d'huile d'argan à travers ses propriétés physico-chimiques. La provenance géographique des échantillons notamment le facteur climatique,

la technique retenue pour le dépulpage des fruits et la méthode de préparation de l'huile peuvent avoir une légère répercussion sur certaines de ses caractéristiques physico-chimiques (**Hilali et al., 2005 ; Gharby et al., 2011**).

Les résultats de la détermination des indices de densité, de réfraction, d'acide et de saponification de l'huile d'argan donnent des valeurs estimées à 0.909, 1.4695, 1.02 et 194.17 respectivement. Ces résultats se rapprochent avec ceux obtenus sur l'huile d'argan Algérienne (**Belarbi-Benmahdi et al., 2009**) et Marocaine (**Hilali et al., 2005**).

Nous avons constaté que nos résultats sont conformes à la norme marocaine qui a fixé des intervalles allant de 0.906-0.919, 1.463-1.472, < 2.5 et 189.0-199.1 pour les indices de densité, de réfraction, d'acide et de saponification respectivement de l'huile d'argan (**SNIMA, 2003**). Nous avons aussi constaté que l'huile d'argan se rapproche par ces indices avec l'huile d'olive et l'huile d'arachide (**Sundaram et al., 2010 ; Gharby et al., 2011**).

L'indice de densité est considéré comme un critère physique qui permet le contrôle de la pureté de l'huile extraite. L'indice de réfraction qui est également un critère important de pureté de l'huile est proportionnel au poids moléculaire des acides gras. Il augmente de façon intéressante selon le degré d'insaturation des lipides et peut nous donner une idée sur la prédominance d'un tel acide gras insaturé dans l'huile.

L'acidité libre permet à la fois la classification des huiles, et le renseignement sur leur état d'altération, on peut dire que notre huile est pure puisque son indice d'acide est inférieur à 1.5. Étant donné que dans l'huile d'argan, les acides gras naturels sont essentiellement présents sous forme de triglycérides 98-99% (**Rahmani, 2005**). L'hydrolyse de ces derniers libère les acides gras, donc leur dosage permet d'avoir une idée sur l'état d'avancement de la dégradation de l'huile. Les huiles d'argan extraites mécaniquement à partir des amandons torréfiés ou non torréfiés représentent un taux

d'acidité sensiblement faible par rapport à celles extraites artisanalement (**Charrouf et al., 1997; Gharby et al., 2011**). Ceci pourrait être expliqué par le fait que l'eau catalyse l'hydrolyse des triglycérides et donc entraîne une augmentation de l'acidité (**Hilali et al., 2005**).

L'indice de saponification renseigne de la longueur de la chaîne carbonée des acides gras qui constituent les triglycérides, il est d'autant plus élevé que la chaîne des acides gras est courte. Selon Gharby et al. (**2011**), les paramètres qui donnent une idée sur la structure de l'huile d'argan (l'indice d'iode et l'indice de saponification) ne sont pas influencés ni par l'origine géographique ni par le mode d'extraction.

*Il ressort de l'analyse des indices physico-chimiques de l'huile d'argan que c'est une huile pure, fine, non siccative et riches en acides gras insaturés de chaîne moyenne C<sub>18</sub> notamment l'acide oléique, ainsi qu'elle ressemble aux huiles d'olive et d'arachide.*

L'étude de la composition de l'huile d'argan en acides gras montre que ces derniers sont à plus de 80 % de type oléique - linoléique avec des taux respectifs de 45.01 % et 35.39 %. On note la présence d'acide linoléique à faible teneur (0.2%). Concernant les acides gras saturés (AGS), l'analyse révèle la prédominance de l'acide palmitique (12.89%) et stéarique (4.83%). Nos résultats concordent avec ceux obtenus sur l'huile d'argan Algérienne (**Belarbi-Benmahdi et al., 2009 ; Yousfi et al., 2009 ; Errouane et al., 2015 ; Kouidri et al., 2015**) et Marocaine (**Hilali et al., 2007 ; El Monfalouti et al., 2010 ; Gharby et al., 2011 ; Rueda et al., 2014**). Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que le mode d'extraction et l'origine géographique n'ont pas d'influence sur la composition en acides gras d'huile d'argan (**Hilali et al., 2005; Gharby et al., 2011**).

La composition en acides gras de l'huile d'argan est différente de celle de l'huile d'olive qui renferme 75 % d'acide oléique (**Charrouf et Guillaume, 2010**), des huiles de

tournesol, de colza et de palme. Par contre, elle se rapproche à celle de l'huile d'arachide (par sa teneur en acides gras insaturés : 80%) (**Lecerf, 2011 ; Sundaram et al., 2010**).

On constate que l'huile d'argan est constituée essentiellement par des acides gras de chaîne moyenne  $C_{16}$  et  $C_{18}$  ce qui confère à l'huile une viscosité et une bonne fluidité. La teneur élevée en acide oléique de l'huile d'argan la rend particulièrement intéressante dans la régulation de cholestérol. L'acide linoléique est représenté dans l'huile analysée avec des teneurs dépassant les 2 % ce qui permet de la classer parmi les huiles végétales d'assaisonnement non siccatives (**Bruneton, 1999**). L'absence de l'acide érucique  $C_{22:1}$  fait de l'huile d'argan une huile comestible non toxique. Du fait de sa richesse en acides gras insaturés, l'huile d'argan est sujette à l'oxydation (**Gharby et al., 2011**).

Toutefois, il est à noter que l'huile d'argan n'est pas une bonne source d'acides gras de la série oméga-3 dont le rôle protecteur contre les MCV est bien établi (**Mozaffarian et Grimm, 2006 ; Poudyal et al., 2011**). L'huile d'argan ne contient d'acides gras oméga-3 que sous la seule forme d'acide linoléique ( $C_{18:3\ n-3}$ ), présent à une teneur négligeable (0.2%). Les autres acides gras de cette série, l'EPA (acide eicosapentaénoïque ;  $C_{20:5\ n-3}$ ) et le DHA (acide docosahexénoïque ;  $C_{22:6\ n-3}$ ) sont totalement absents dans l'huile d'argan. Pour une alimentation équilibrée, le rapport des acides gras oméga-6/ oméga-3 doit être voisin de 4 et inférieur à 10. Ainsi, une alimentation à base d'huile d'argan devrait être complémentaire par un apport d'acides gras oméga-3 sous forme soit d'huiles végétales apportant l'acide linoléique (l'huile de noix ou de colza) soit d'huiles de poissons riches en EPA et en DHA (**Rahmani, 2005**).

*L'analyse chromatographique de la composition de l'huile d'argan en acides gras vient confirmer les résultats de l'étude physico-chimique, l'huile d'argan est une huile de type oléique-linoléique qui renferme les acides gras de chaînes moyennes. Elle est destinée à l'assaisonnement et classée parmi les huiles végétales comestibles non siccatives.*

La fraction insaponifiable d'un corps gras correspond à l'ensemble de ses constituants qui, après hydrolyse basique (saponification à l'aide de la potasse alcoolique ou aqueuse), sont très peu solubles dans l'eau et solubles dans les graisses. Généralement l'insaponifiable des huiles contient des molécules de hauts poids moléculaires, non volatiles et qui sont faiblement solubles dans les solvants aqueux (**Khallouki et al., 2003**). La fraction insaponifiable ne dépasse pas 1.1% de l'huile d'argan. Il est cependant hautement probable que ses composés soient responsables de certaines de ses propriétés pharmacologiques (**Adlouni, 2010**). Elle est caractérisée par une composition riche en antioxydants tels que les polyphénols, et plus particulièrement les tocophérols (**Khallouki et al., 2003**).

La détermination de la teneur en vitamine E dans l'huile d'*Argania spinosa* sous la forme  $\alpha$ - tocophérol a donné une concentration estimée à 56.34 mg/ kg d'huile. Cette dernière se rapproche de celle trouvée par Hilali et al. (**2005**) ; Khallouki et al. (**2003**); Marfil et al. (**2011**) et Erouan et al. (**2015**).

L'huile d'argan est remarquablement riche en tocophérols, elle contient de 600 à 900 mg/kg d'huile. Cette valeur est plus élevée comparée à la teneur en tocophérols de l'huile d'olive (300 mg/kg) (**Hilali et al., 2005; Charrouf et Guillaume, 2010**). Cependant, en comparant la teneur en  $\alpha$ -tocophérol au niveau de l'huile d'argan avec d'autres huiles végétales comestibles, on constate qu'elle est faiblement présentée par rapport à l'huile d'olive (190 mg/ kg) (**Khallouki et al., 2003**). Cela peut être expliqué par le fait que le  $\gamma$ -tocophérol représente l'isomère majoritaire de l'ensemble des tocophérols chez l'huile d'argan (**Khallouki et al., 2003**).

Les quatre principaux tocophérols isolés de l'huile d'argan sont :  $\alpha$ -tocophérol (3.5%), le  $\beta$ - tocophérol (0.2%), le  $\gamma$ - tocophérol (85.1%), et le  $\delta$ - tocophérol (7.8%) (**Khallouki et al., 2003; Marfil et al., 2011 ; Erouan et al., 2015**). Ceci montre que l'huile d'argan est

riche en  $\gamma$ - tocophérol. Cette donnée conjuguée à sa faible teneur en acide linoléique, très sensible à l'oxydation, lui confère une grande stabilité pendant la conservation et les traitements culinaires (**Charrouf et Guillaume, 2008; Adlouni, 2010**).

Les composés phénoliques sont les métabolites secondaires les plus couramment trouvés dans les aliments d'origine végétale (**Joseph et al., 2007**). De nombreux travaux attribuent aux polyphénols un effet bénéfique sur la santé (**Zheng et al., 2010 ; Del Rio et al., 2010 ; Visioli et al., 2011**). Nous avons constaté que notre huile contient un taux non négligeable en polyphénols totaux (52.36 mg/kg). Selon Chimi (**1988**) le dosage spectrophotométrique des polyphénols totaux d'huile d'argan a révélé une teneur estimée à 56.2 mg / Kg ce qui est comparable avec notre résultat. Seiquer et al. (**2015**) ont trouvé un taux de 22.28 mg/kg. Par contre, Khallouki et al. (**2005**) ont trouvé une concentration nettement plus faible estimée à 5mg / kg.

La comparaison de la teneur en polyphénols totaux au niveau de l'huile d'argan avec celle de l'huile d'olive montre que cette dernière est fortement riche en polyphénols (**Chimi,1988 ; Seiquer et al., 2015**). Bien que l'huile d'argan est faiblement présentée par les polyphénols, ces derniers restent néanmoins intéressants grâce à leurs structures chimiques, ainsi que leur rôle de protection contre l'oxydation, qui lui confèrent une bonne conservation (**Khallouki et al., 2003 ; Berrougui et al., 2006**). Il semble que la majorité des polyphénols contenus dans les amandons restent dans le tourteau et que la torréfaction a une grande influence sur leur présence dans l'huile (**Rojas et al., 2005**).

Les propriétés pharmacologiques de l'huile d'argan sont généralement attribuées à son profil en acides gras (oléique-linoléique) et ces composés antioxydants mineurs (tocophérols, polyphénols et stérols) (**Cherki et al., 2005 ; Drissi et al., 2004 ;Khallouki et al., 2005**). Par ailleurs et afin de valoriser ces composés *in vitro*, nous avons évalué l'activité antioxydante de l'huile d'argan par trois techniques spectrophotométriques ; la

capacité de piégeage du radical libre DPPH, la puissance de réduction du fer et le pourcentage d'inhibition du blanchiment du  $\beta$ -carotène.

La technique du DPPH met en évidence si les composés phénoliques ont pu libérer un électron de leur groupe hydroxyle et piéger le radical DPPH en fonction des différentes concentrations (**Maisuthisakul et al., 2007**). Le pouvoir antioxydant de réduction ferrique (FRAP) mesure la capacité réductrice des antioxydants contre les effets oxydatifs des espèces réactives de l'oxygène. Ce dosage est basé sur la capacité des antioxydants à réduire la forme ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) à la forme ferreuse ( $\text{Fe}^{2+}$ ) (**Chung et al., 2002; Gülcin et al., 2010**). La méthode d'évaluation de l'activité antioxydante par la décoloration du  $\beta$ -carotène est une méthode spectrophotométrique qui permet de suivre, à 470 nm, la décoloration du  $\beta$ -carotène (**Moure et al., 2000**). Le  $\beta$ -carotène subit une décoloration rapide en l'absence d'un antioxydant qui aboutit à une réduction de l'absorbance de la solution d'essai avec le temps de réaction (**Khadri et al., 2008**), cela est dû à l'acide linoléique qui produit des hydroperoxydes pendant son incubation à 50°C (**Kubola et Siriamornpun, 2008**), ces derniers attaquent les insaturations du  $\beta$ -carotène, et en conséquence, la couleur caractéristique de ce dernier disparaît (**Khadri et al., 2008**). Cette méthode nous permet donc de voir la capacité des antioxydants présents dans le mélange réactionnel à stabiliser les hydroperoxydes lipidiques et par conséquent voir s'ils sont aptes à prévenir l'oxydation lipidique.

Nos résultats montrent que l'huile d'argan révèle un pouvoir antioxydant important dans le piégeage du radical DPPH, la concentration  $\text{IC}_{50}$  d'huile d'argan est de  $212,51 \pm 10,18 \mu\text{g/ml}$  comparée à la vitamine C ( $62,01 \pm 3,24 \mu\text{g/ml}$ ), ce qui reflète la présence des composés qui peuvent réduire le radical DPPH. De même, Nous avons constaté que l'huile d'argan a une forte activité de réduire le fer à faible concentration mais qui reste toujours inférieur à celle de l'acide ascorbique (antioxydant de référence).



Ainsi, l'huile d'argan inhibe le blanchissement du  $\beta$ -carotène à des différentes concentrations par le piégeage des radicaux libres, elle présente une valeur d'IC<sub>50</sub> égale à  $0.51 \pm 0.02$  mg/ml par rapport au BHA ( $0.031 \pm 0.003$  mg/ml).

Marfil et *al.* (2011) montrent que l'activité antioxydante de l'huile d'argan évaluée par la méthode de DPPH et FRAP, est comparable à celle de l'huile d'olive utilisant les mêmes techniques.

Une étude récente de Seiquer et *al.* (2015) sur la biodisponibilité des polyphénols et les propriétés antioxydante d'huile d'argan par rapport à l'huile d'olive, montre une augmentation de la fraction phénolique biodisponible d'huile d'argan et de son activité antioxydante (DPPH et FRAP) après la digestion *in vitro*, en comparaison avec l'huile d'olive. Néanmoins, la fraction phénolique biodisponible et l'activité antioxydante d'huile d'olive restent plus élevées par rapport à l'huile d'argan, en raison de la grande différence initiale.

Les résultats obtenus par ces trois systèmes montrent que l'huile d'argan possède une activité antioxydante importante, ceci est due principalement aux différents composés mineurs de l'huile d'argan (polyphénols, stérols, tocophérols, et saponines) (Cherki et *al.*, 2005 ; Khallouki et *al.*, 2003 ; Marfil et *al.*, 2011). Plusieurs propriétés pharmacologiques de l'huile d'argan sont attribuées à sa fraction insaponifiable malgré sa faible teneur (Drissi et *al.*, 2004 ; Berrougui et *al.*, 2006). En plus, ces composés exercent des effets antiprolifératifs et pro-apoptotiques dans des lignées cellulaires cancéreuses prostatiques (Bennani et *al.*, 2007; Drissi et *al.*, 2006). Les antioxydants présents dans l'huile d'argan (Russo, 2009) sont censés prévenir ou retarder l'apparition des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Pauly et *al.*, 2006).

Une grande partie de la littérature réfère aux composés phénoliques un effet antioxydant direct, qui agissent comme des piègeurs des ERO grâce à la capacité de leur groupe

hydroxyle de donner l'hydrogène (**Rice-Evans et al., 1996; Okawa et al., 2001; Galati et O'Brien, 2004**). Les polyphénols présents dans les huiles sont des molécules bioactives qui ont une activité antioxydante. Ils sont principalement responsables de la prévention contre l'auto-oxydation des acides gras insaturés, ce qui augmente la durée de vie de ces huiles. Plusieurs études ont souligné des corrélations entre les groupements hydroxyles des composés phénoliques et l'activité antioxydante (**Ayadi et al., 2009; Guevara-Figueroa et al., 2010**).

Plusieurs études ont prouvé que la capacité antioxydante des composés phénoliques est due à leurs propriétés redox, en plus de leurs potentiels chélateur des ions métalliques pro-oxydantes et leurs capacités de protection de ces systèmes de défenses antioxydants (**Harborne et Williams, 2000 ; Atmani et al., 2009**). En plus, Deba et ces collaborateurs (**2008**) suggèrent que l'activité antioxydante des polyphénols réside dans le fait que ces derniers ont la capacité de donner des atomes d'hydrogène aux radicaux libres issus de l'oxydation de l'acide linoléique et, par conséquent, stoppent l'attaque de ces radicaux sur le  $\beta$ -carotène.

Les tocophérols sont des molécules à fort pouvoir antioxydant. Le  $\gamma$ -tocophérol est considéré comme un puissant antioxydant, il agit non seulement comme un antioxydant efficace, lipophile et piègeur de radicaux libres (**Reboul et al., 2007; Charrouf et Guillaume, 2008**), mais aussi stabilise les membranes cellulaires (**Caligiani et al., 2010**). Les deux  $\alpha$  et  $\beta$ -tocophérols, ont également été démontré pour protéger contre les dommages cellulaires après une exposition aux rayons ultraviolets (**Bohm et al., 1998**). L' $\alpha$ -tocophérol possède à la fois un pouvoir vitaminique et des propriétés antioxydantes (**Khallouki et al., 2003**).

*Selon les résultats dans la présente étude in vitro, on peut conclure que notre huile d'argan possède une activité antioxydante importante. Diverses études ont montré que les*

*tocophérols, les phytostérols et les polyphénols exercent des effets bénéfiques. Connaissant la composition chimique intéressante de l'huile d'argan riche en acides gras insaturés et en composés mineurs, nous pouvons considérer que ces molécules peuvent contribuer, seules ou en synergie, à l'effet antioxydant de l'huile d'argan. Ces résultats sont intéressants et encourageants, en outre ils ne peuvent être confirmés que par des tests biologiques in vivo.*

La deuxième partie est consacrée à l'étude nutritionnelle visant la détermination des effets d'un enrichissement de deux régimes, témoin et hypergras, en huile d'argan administrée à des rats Wistar males âgés de 2 mois et pendant un mois, sur quelques paramètres du métabolisme glucidique, lipidique, hormonale et protéique.

La deuxième partie est consacrée à l'étude nutritionnelle visant la détermination des effets d'un enrichissement de deux régimes, témoin et hypergras, en huile d'argan (substitution de l'huile de maïs par l'huile d'argan) administrée à des rats Wistar males âgés de 2 mois et pendant un mois, sur quelques paramètres du métabolisme glucidique, lipidique, hormonale et protéique.

Après la consommation du régime hypergras (riche en graisse animale 17% et en cholestérol 1%), une prise de poids considérable est notée chez tous les rats soumis à ce régime (RHG et RHGA) comparée à leurs témoins (RT et RTA). Cette prise de poids peut résulter d'une augmentation de la ration alimentaire quotidienne et de la consommation d'aliments à haute densité énergétique (462.6 Kcal/ 100g de régime) par rapport aux rats nourris au régime témoin (386.2 Kcal/ 100g). Il est bien établi qu'une alimentation à haute densité énergétique, riche en graisse augmente le poids corporel (**Golay, 1998**). En effet, les lipides sont les déterminants majeurs de la densité calorique de la consommation alimentaire et ceci en raison de leur faible effet sur la satiété et également parce qu'ils fournissent au gramme plus de calories que les glucides (**Lecerf, 2008**). D'après Ailhaud

(2008), une forte alimentation riche en graisses favorise le développement de l'obésité avec une corrélation directe entre la ration lipidique et le degré d'obésité.

L'augmentation du poids chez les rats nourris au régime hypergras enrichi ou non en huile d'argan s'accompagne d'une augmentation du poids du tissu adipeux et son enrichissement en lipides comparés à leurs témoins respectifs, confirmant ainsi les propriétés obésogènes du régime hypergras. En effet, nos résultats sont en accord avec ceux de Milagro *et al.* (2006) qui confirment que chez le rat Wistar, la consommation d'un régime hyperlipidique et hypercalorique pendant deux mois augmente la prise alimentaire, le poids corporel et induit une accumulation des lipides dans le tissu adipeux.

L'accumulation de graisses viscérales est un marqueur important de la dysfonction du tissu adipeux (Després et Lemieux, 2006 ; Gauvreau *et al.*, 2011), elle est due à une incapacité à faire face à un excès d'apport alimentaire (Basdevant, 2006). L'augmentation du poids du foie chez les rats nourris au régime hypergras est le résultat direct de son enrichissement en graisses en conséquence à l'élévation des apports nutritionnels lipidiques et caloriques. Le contenu du foie en lipides est l'un des meilleurs marqueurs de l'insulinorésistance. Une lipogenèse hépatique accrue pourrait participer au développement de la stéatose hépatique (Yang *et al.*, 2010).

Nos résultats montrent une réduction significative du poids corporel chez les rats recevant le régime témoin enrichi en huile d'argan (5g/100g/ jour) et hypergras enrichi en huile d'argan (3g/100g/ jour), et ceci malgré que la diminution de la prise alimentaire n'était pas significative par rapport à leurs témoins (RT et RHG). Ces résultats soulignent l'effet bénéfique de l'huile d'argan, et concordent avec ceux de Berrougui *et al.* (2003) qui montrent qu'un régime à base d'huile d'argan (1ml/100g/ jour) pendant sept semaines, entraîne une diminution significative du poids corporel chez les rats (*Meriones shawi*) nourris au régime hyperlipidique.

De nombreuses études ont mis l'accent sur l'efficacité de la consommation du régime méditerranéen dont la principale source de lipides est l'huile d'olive par rapport à d'autres régimes alimentaires dans la réduction du poids corporel (**Shai et al., 2008 ; Schwartz et al., 2008**). En effet, ces auteurs ont montré que l'acide oléique, dont l'huile d'olive est particulièrement riche, aurait pour effet de déclencher dans l'organisme les signaux de satiété. En l'injectant, directement dans l'intestin grêle des rats, l'acide oléique augmente la production d'oléoyléthanolamide (OEA), en activant les peroxisome proliferator-activated receptors- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ), et qui par conséquent peut diminuer l'appétit et prévenir la prise de poids (**Schwartz et al., 2008**).

Saidpour et al. (2011) ont montré que les rats Wistar consommant des régimes hypergras enrichis en AGMI présentent une réduction significative du poids corporel, et ces changements sont associés à une diminution des teneurs plasmatiques en insuline et une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Chez les rats consommant l'huile d'argan (RTA et RHGA), la diminution du poids corporel s'accompagne également d'une diminution du poids du tissu adipeux et son appauvrissement en lipides. L'huile d'argan entraîne également une réduction du poids du foie chez les rats recevant le régime témoin (RTA). De plus, le poids du foie ne diffère pas entre les rats recevant le régime hypergras enrichi en huile d'argan (RHGA) et les rats témoins (RT). Ces résultats peuvent s'expliquer par l'augmentation de la  $\beta$ -oxydation et la diminution de la lipogénèse au sein du tissu adipeux.

Aussi, la diminution des teneurs en lipides totaux du foie et du tissu adipeux suggère que l'huile d'argan peut prévenir la stéatose hépatique en réduisant le taux des lipides hépatiques. Plusieurs auteurs ont mis l'accent sur le rôle potentiel des AGMI dans la réduction de l'accumulation des lipides dans les tissus (**Siri-Tarino et al., 2010; Li et al., 2009**). En effet, Hussein et ses collaborateurs (2007) montrent que la consommation de régime enrichi en huile d'olive diminue

l'accumulation de triglycérides hépatiques et prévient l'apparition de la stéatose hépatique induite par l'alimentation.

L'augmentation du poids chez les rats recevant le régime hypergras enrichi ou non en huile d'argan est associée à une hyperglycémie, un hyperinsulinisme et une hyperleptinémie par rapport à leurs témoins. En effet, il a été démontré que le régime alimentaire riche en matières grasses, en particulier lorsque celle-ci est chronique induit une élévation du taux plasmatique de glucose, une diminution de la tolérance au glucose et une résistance à l'insuline (**Goossens, 2008**). De nombreux travaux rapportent que l'obésité s'accompagne de troubles de l'homéostasie glucidique (**Leonetti et al., 2012 ; Hu et al., 2003**).

Dans notre étude, le régime hypergras induit une insulino-résistance chez les rats obèses montrant un hyperinsulinisme et une hyperglycémie comparés aux rats témoins. La résistance à l'insuline désigne une réduction de l'efficacité gluco-régulatrice de l'insuline. Le rôle physiologique de cette hormone anabolique est de contrôler l'homéostasie énergétique et le métabolisme des glucides dans les différents tissus. De plus, elle joue un rôle dans la synthèse et l'entreposage des lipides, la synthèse des protéines, la croissance cellulaire, et la prolifération et la différenciation cellulaire (**Muniyappa et al., 2007**).

Il semble que des altérations signalétiques, en aval du récepteur de l'insuline, soient à l'origine de l'insulino-résistance dans l'étiologie de l'obésité. La phosphorylation d'un ou plusieurs des sites sérine/thyrosine du récepteur de l'insuline (IRS-1) auraient plusieurs conséquences. D'une façon générale, ces phosphorylations sont associées à une inhibition des fonctions de IRS-1, entraînant une diminution de la phosphorylation d'IRS-1 sur les résidus tyrosine, une diminution de la liaison de la PI3-K (Phosphatidyl Inositol 3-Kinase) à IRS-1, une inhibition de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline et/ou une dégradation de IRS-1 par les protéasomes (**Zeyda et Stulnig, 2009**).

Les dérivés lipidiques générés lors d'un excès d'énergie, peuvent perturber la voie de signalisation de l'insuline et favoriser l'insulinorésistance en agissant sur différents acteurs moléculaires. Ainsi, les céramides sont connues pour inhiber la PI3-K qui altère alors le transport de glucose induit par l'insuline (**Strackowski et Kowalska, 2008**). Des études récentes ont montré que la production de certaines adipokines était affectée en cas d'obésité. Il s'agit, en particulier, de la leptine, du TNF- $\alpha$ , de l'IL-6, de l'adiponectine et de la résistine (**Ribot et al., 2008 ; German et al., 2010 ; Figueroa et Agil, 2011**).

L'hyperleptinémie est secondaire à l'accumulation du tissu adipeux, puisque la leptine est sécrétée par les cellules adipeuses de façon proportionnelles à la masse grasse (**Bravo et al., 2006**). Ces résultats vont dans le même sens que ceux de plusieurs auteurs (**Milaneschi et al., 2012 ; Savini et al., 2013**). Cependant, l'hyperleptinémie n'entraîne pas une réduction de la prise alimentaire chez les rats soumis au régime hypergras, ces observations peuvent s'expliquer par le développement d'une résistance à la leptine chez ces rats (**Chai et al., 2014**). Chez l'homme, l'obésité est caractérisée par des taux élevés de leptine circulante : en dépit de ces concentrations importantes qui devraient réduire la prise alimentaire, les individus sont résistants à l'action de la leptine et leur masse corporelle reste élevée (**Westerterp-Plantenga et al., 2001**). Les sujets obèses ont une insulinorésistance avec des taux élevés de leptine et d'insuline. L'échec de la leptine de réussir l'homéostasie métabolique et l'équilibre énergétique, malgré les taux circulants élevés, suppose un état de sensibilité diminuée à la leptine. Cette résistance est considérée comme le résultat de la combinaison d'une résistance au niveau des récepteurs périphériques et d'une capacité diminuée de transport de la leptine dans le cerveau (**Arora, 2008**). Il a été établi que le blocage du signal à la leptine dépend de l'activation de la phosphatase SOCS3 (Suppresseur de la voie cytokine signaling-3) qui interfère avec la phosphorylation de Jak2 (Janus Kinase 2). Cette protéine est fortement exprimée dans

l'obésité induite par une nourriture riche en gras, ce qui pourrait expliquer la diminution de l'action de la leptine et l'apparition de la résistance à la leptine (**Vazquez-Vela et al., 2008**).

Nos résultats ne révèlent pas de modification des teneurs en protéines totales au niveau du plasma et des organes chez les quatre groupes de rats. En effet, le maintien de la masse des protéines corporelles résulte de l'équilibre entre synthèse et catabolisme protéique selon un rythme dépendant d'apports en azote exogène, et puisque le régime hypergras est normo-protéique, il permet de satisfaire le besoin énergétique et le besoin en azote et en acides aminés essentiels pour assurer les synthèses protéiques corporelles (**Young et Borgonha, 2000**). De même, les teneurs plasmatiques en urée et en créatinine sont les mêmes pour les quatre lots de rats, ceci est peut être en faveur d'une fonction rénale normale et non affectée par le régime hypergras et par l'huile d'argan.

Par contre, nos résultats montrent une diminution significative des teneurs en glucose et en insuline chez les rats nourris aux régimes témoins et hypergras enrichis en huile d'argan. L'effet hypoglycémiant peut être attribué à l'augmentation de la captation périphérique du glucose (**Axen et Axen, 2010**).

Berrada et al. (2000) ont noté pour la première fois qu'un régime hypercalorique enrichi en huile d'argan (5ml/kg/ jour) chez des rongeurs (*Meriones shawi*), pendant deux mois, n'influence pas la masse corporelle des animaux. La glycémie est également restée homogène, cependant, le taux d'insuline a diminué de 25% par rapport aux témoins. Quelques années plus tard, Samane et al. (2009) ont montré qu'un régime à base d'huile d'argan (6g/100g/ jour), pendant un mois, réduit la glycémie et améliore la sensibilité à l'insuline au niveau du foie et du tissu adipeux, chez des rats Wistar nourris au régime hypergras. Des essais expérimentaux testant l'effet de l'huile d'argan sur la contracture ischémique chez le rat recevant un régime enrichi en fructose (33 %) et en huile d'argan (5



ml/kg par jour) ont montré une action bénéfique de l'huile d'argan sur la glycémie ainsi qu'une nette amélioration de la vulnérabilité cardiaque à l'ischémie (**Benajiba et al., 2002, Guillaume et Charrouf, 2011**).

De plus, Bnouham et al. (2008) et Bellahcen et al. (2012) indiquent que l'administration de l'huile d'argan dans un modèle de diabète induit par l'administration d'alloxane, une diminution du taux de glucose dans le sang, une augmentation du glycogène hépatique et la prévention de la perte de poids chez les rats diabétiques prétraités avec huile d'argan avant l'induction d'un diabète de type 1. Le teste de tolérance au glucose indique que l'huile d'argan diminue le taux de glucose circulant chez les rats diabétiques.

Cette diminution de la glycémie et de l'insulinémie peut être attribuée à son profil en acides gras. En effet, plusieurs études ont prouvé que la consommation d'un régime riche en acide oléique améliore la sensibilité à l'insuline et également les taux de pro-insuline à jeun. Par ailleurs, l'acide oléique réduit les teneurs plasmatiques postprandiales en insuline et en glucose (**Herrera et al., 2001 ; Paniagua et al., 2007 ; Lopez et al., 2008**). Ainsi, le remplacement de glucides et de lipides saturés par l'acide oléique conduit à une réduction de la glycémie et de la pression artérielle et à une augmentation des HDL chez les patients atteints de diabète (**Riccardi et al., 2004**).

En outre, plusieurs études montrent que l'acide linoléique peut influencer certaines pathologies telles que les MCV (**Storlien et al.,1997; Hennig et al., 2000 ; Dichtl et al., 2002**).Cependant, une combinaison d'acides oléique et linoléique (principaux acides gras insaturés de l'huile d'argan) préserve la fonction endothéliale (**Christon et al., 2005 ; Fuentes et al., 2008**). Par ailleurs, les facteurs nucléaire kappa-B (NF-kB) des cellules mononuclées sont moins activés après la consommation d'un régime riche en AGMI par rapport à un régime alimentaire occidental (**Perez-Martinez et al., 2007**).

Au cours de l'obésité, l'hyperinsulinisme s'accompagne d'anomalies du métabolisme des lipides et des lipoprotéines. Le métabolisme lipidique est également régulé en partie par l'insuline, particulièrement en période post prandiale. L'insuline active l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), une enzyme localisée dans les capillaires, qui hydrolyse les triglycérides des particules circulantes riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons). Cet effet conduit à une réduction de ces particules et, secondairement, à une réduction des LDL circulantes et des dyslipidémies athérogènes (**Merzouk et Khan, 2003 ; Pulinilkunnil et al., 2014**). En effet, l'insuline module l'activité de plusieurs enzymes clés du métabolisme lipidique et intervient dans la production et le catabolisme des lipoprotéines. Pour cette raison, il est facile de comprendre que toute situation au cours de laquelle l'action de l'insuline est altérée, s'accompagne d'anomalies lipidiques souvent importantes, contribuant au développement accéléré des lésions athéromateuses, et contribuant à accroître le risque cardiovasculaire (**Verges, 2001**).

En accord avec plusieurs études (**Grundy, 2008 ; Lucero et al., 2011 ; Subramanian et Chait, 2012 ; Peterson et al., 2014**), nous avons observé que l'obésité induit des altérations du métabolisme des lipides et des lipoprotéines. En effet, les rats obèses consommant les régimes hypergras présentent une augmentation des teneurs plasmatiques en triglycérides (TG) et en cholestérol total (CT) comparés à leurs témoins respectifs. L'hypertriglycéridémie correspond à une surproduction hépatique des TG-VLDL suite à une augmentation du flux de glucose et d'acides gras libres au foie, ainsi qu'à une résistance hépatique à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la sécrétion des VLDL (**Malmstrom et al., 1997**). L'augmentation des taux plasmatiques en cholestérol s'accompagne d'une augmentation des taux des C-VLDL et des C-LDL. Le régime hypergras n'entraîne aucune modification du taux de C-HDL chez les rats obèses (RHG et RHGA).

Ces modifications lipidiques sont classiques au cours de l'obésité et sont les conséquences, soit d'une augmentation de la production hépatiques des VLDL, soit d'une réduction du catabolisme de ces lipoprotéines (**Porte et al., 1998**). Ces altérations peuvent être le résultat de l'insulinorésistance associée à l'obésité. En effet, de nombreux travaux rapportent que l'obésité est définie par un excès de tissu adipeux qui s'accompagne d'une insulinorésistance responsable des anomalies lipidiques (**Verges, 2001 ; Despres et Lemieux, 2006 ; Who, 2013**).

L'obésité se caractérise par une inflation de la masse du tissu adipeux et une augmentation de la capacité du stockage du cholestérol et des triglycérides (**Grundy, 2008**). Dans notre travail, une augmentation des teneurs en cholestérol et en triglycérides hépatiques et adipocytaires est notée chez les rats recevant le régime hypergras. Du fait de faible capacité d'autorégulation oxydative des substrats lipidiques, un excès d'apport lipidique est en majeure partie stocké dans le tissu adipeux entraînant à long terme une augmentation de la masse adipeuse et son dysfonctionnement, ce qui induit des conséquences dramatiques dans différents tissus (**Gauvreau et al., 2011**). Kim et al. (**2001**) ont établi que l'accumulation des triglycérides dans le muscle et le foie est liée à l'insulinorésistance, provenant d'une perturbation de la signalisation insulinique dans ces tissus. Cela peut expliquer l'augmentation significative du taux de triglycérides hépatiques chez les rats obèses par rapport aux témoins. L'élévation de la synthèse du cholestérol hépatique chez les rats recevant le régime hypergras peut être expliquée par l'excès d'acétyl-coA provenant de l'hyperglycémie observée chez ces rats. Au niveau du muscle, le taux des triglycérides et de cholestérol ne varie pas significativement entre les rats témoins et obèses. Seul le tissu adipeux est prévu pour accumuler des triglycérides, si d'autres tissus en accumulent (graisse ectopique), leur fonction serait altérée (**Unger, 2003**).

Nos résultats montrent également que les rats consommant le régime hypergras (RHG et RHGA) présentent une augmentation des teneurs en cholestérol libre associée à une diminution de l'activité de la lécithine acyl cholestérol transférase (LCAT). Ces résultats sont en contraste avec ceux d'autres auteurs qui montrent que l'activité de la LCAT est nettement augmentée chez les individus obèses comparés aux individus normo pondéraux **(Magkos et al., 2009)**.

La LCAT est une glycoprotéine synthétisée par le foie et secrétée dans le plasma où elle est principalement liée aux HDL. La LCAT a pour rôle principal d'estérifier le cholestérol libre des HDL en esters de cholestérol pouvant être transféré vers les lipoprotéines VLDL et LDL. Elle est activée par l'apoA-1. Il semble que les LDL oxydées peuvent inhiber l'action de la LCAT et ainsi altérer la voie du retour du cholestérol **(Peelman, 2000)**.

Il existe une forte relation entre le taux de cholestérol total, C-HDL, C-LDL et la LCAT **(Perlemuer et al., 2003)**. Fubree et al. **(2002)** ont montré que les souris déficientes en LCAT ont des teneurs plasmatiques élevées en cholestérol libre. En effet, la réduction de l'activité de la LCAT induit une diminution de l'estérification du cholestérol, au sein des particules HDL, qui reste donc à l'état libre. Cette réduction de l'activité de la LCAT est probablement due à la diminution de la quantité de l'enzyme.

Dans notre étude, les rats obèses ont des teneurs élevées en protéines au niveau des fractions des LDL et des VLDL par rapport à leurs témoins, cette augmentation est probablement due à l'augmentation de l'apo-B qui résulte de la concentration élevée en lipoprotéines de basse densité (LDL et VLDL). Par ailleurs, les rats obèses ont des teneurs basses en protéines des HDL par rapport aux témoins, cette diminution est probablement due à l'augmentation de synthèse des TG-VLDL qui drainent les esters de cholestérol et

les apo-AI des HDL, en effet, l'apo-AI est la principale apoprotéine des HDL (**Chapman, 2008**).

Nos résultats montrent que la consommation de l'huile d'argan améliore également le métabolisme des lipides et lipoprotéines. En effet, on note une diminution des teneurs en TG au niveau des VLDL, du foie et du tissu adipeux, aussi bien chez les témoins (RTA) que chez les obèses (RHGA), suggérant une diminution de la libération des acides gras par le tissu adipeux qui entraîne une diminution de la synthèse des TG et par conséquent la production des VLDL hépatiques. L'huile d'argan entraîne également une diminution des teneurs en TG plasmatiques et TG-LDL chez les rats témoins.

Dans notre étude, nous avons aussi observé que l'huile d'argan a un effet hypocholestérolémiant chez les rats témoins et obèses, reflété surtout au niveau du plasma et des LDL. De plus, les teneurs en CT, C-LDL et TG-VLDL ne présentent aucune différence significative entre les rats recevant le régime hypergras enrichi en huile d'argan (RHGA) et les rats témoins (RT).

L'effet hypocholestérolémiant de l'huile d'argan est accompagné par une diminution du cholestérol hépatique aussi bien chez les témoins que chez les obèses et du cholestérol adipocytaire chez les témoins, par ailleurs, les rats recevant le régime hypergras enrichi en huile d'argan présentent des teneurs similaires en cholestérol adipocytaire par rapport aux rats témoins, suggérant une diminution de synthèse du cholestérol par ces tissus ou une augmentation de son excrétion dans la bile.

Berrada *et al.* (**2000**) ainsi que Berrougui *et al.* (**2003**) ont montré que le traitement chronique avec de l'huile d'argan améliore le profil lipidique chez les rats hyperlipidémiques. Dans ces deux études, ils ont observé une diminution significative du poids, du CT et du C-LDL, alors que l'augmentation de la concentration du C-HDL n'était pas significative.

Dans notre étude, l'effet hypolipidémiant et hypocholestérolémiant de l'huile d'argan est plus important chez les rats soumis au régime témoin que chez les rats soumis au régime hypergras, sachant que la quantité de l'huile donnée aux témoins (5%) est plus élevée à celle donnée aux obèses (3%).

Ces données concordent avec nos résultats publiés (**Sour et al., 2012**) qui montrent que la consommation régulière de l'huile d'argan, chez des sujets sains, pendant un mois, a induit des effets bénéfiques sur les paramètres lipidiques particulièrement sur le CT, le C-LDL et les TG, ainsi, l'huile d'argan pourrait être utilisée dans une approche de prévention nutritionnelle pour prévenir et retarder la progression des MCV.

Nos résultats vont dans le même sens que ceux obtenus chez l'homme. En effet, une étude récente de Haimeur et *al.* (**2013**) montre que la consommation de l'huile d'argan pendant trois semaines peut prévenir les complications thrombotiques associées à la dyslipidémie, qui sont des facteurs de risques majeurs pour les MCV. Ils ont obtenu une diminution des teneurs en cholestérol total, C-LDL et triglycérides, et une augmentation des teneurs en C-HDL.

L'activité hypocholestérolémiante de l'huile d'argan a été prouvée par des tests cliniques. L'ingestion de deux cuillérées à soupe d'huile d'argan induit une baisse de cholestérol de 7,9 % pour les femmes et de 13,1 % pour les hommes au bout d'un mois de traitement. Parallèlement à la baisse du cholestérol total, une diminution du taux des triglycérides a été observée (**Adlouni, 2010**).

Drissi et ces collaborateurs (**2004**) montrent chez des adultes sains vivant dans le Sud-ouest du Maroc, que la consommation régulière de l'huile d'argan est associée à des taux très faibles en C-LDL et en apo-B par rapport aux adultes sains vivant dans la même région mais ne consommant pas l'huile d'argan. De même, Derouiche et *al.* (**2005**) ont réalisé une étude comparative des effets de la consommation de l'huile d'argan et de

l'huile d'olive. Ils ont déduit une augmentation significative du C-HDL et d'Apo-AI chez les deux groupes. Cependant, le C-LDL et l'apo-B sont diminués sensiblement chez le groupe de l'huile d'olive. Alors que, les triglycérides sont diminuées d'une manière significative à 17.5% seulement chez le groupe de l'huile d'argan.

De plus, deux études récentes d'Eljaoudi et *al.* (2015) et d'Ould-Mohamedou et *al.* (2011) montre que la consommation d'huile d'argan entraîne une diminution des teneurs en cholestérol total, triglycérides et C-LDL, et une augmentation du taux de C-HDL chez des patients hémodialysés et diabétiques de type-2.

Cet effet hypolipidémiant et hypocholestérolémiant de l'huile d'argan peut être expliqué par sa composition riche en acides gras insaturés (oléique-linoléique) ainsi qu'en antioxydants (les polyphénols, stérols et les tocophérols) (Khallouki et *al.*, 2003). En effet, plusieurs études ont montré que l'acide oléique a un effet bénéfique sur le risque de développement de MCV, sur le profil lipidique et prévient la redistribution de la masse grasse au niveau viscéral chez les patients souffrants de surpoids et d'insulinorésistance (Erkkila et *al.*, 2006 ; Moreno et Mitjavila, 2003 ; Paniagua et *al.*, 2007), car l'administration de cet acide gras chez l'homme diminue l'oxydation des LDL (Fito et *al.*, 2007; Lapointe et *al.*, 2006), les teneurs en C-LDL et en triglycérides (Williams, 2001). Cette variation des niveaux de ces composés lipidiques est due à l'augmentation de l'oxydation des acides gras par induction de la voie de la  $\beta$ -oxydation. Ceci est le résultat de l'activation de PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferation activated receptor  $\gamma$ ) par l'acide oléique et de la réduction de l'activité de Sterol Regulatory Element Binding Protein (SREBP) qui se traduit par une diminution de la lipogenèse. De plus, cet acide gras alimentaire active le PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  pour augmenter l'oxydation des lipides, et diminuer la résistance à l'insuline ce qui conduit par conséquent à une réduction de la stéatose hépatique (Soriguer et *al.*, 2006).

Parmi les dérivés d'acide linoléique, l'acide  $\gamma$ -linoléique en particulier s'est avéré bien efficace en réduisant le cholestérol total, le C-VLDL et le C-LDL chez l'homme et le rat (**Takada et al., 1994 ; Fukushima et al., 2001 ; Nijjar et al., 2010**).

Enfin, les composés mineurs de l'huile d'argan, tels que les stérols, peuvent être impliqués dans son effet hypocholestérolémiant (**Khallouki et al., 2003**). En effet, la structure moléculaire de ces stérols est très similaire à celle du cholestérol humain, par conséquent, l'apport en stérols réduit l'absorption du cholestérol par la concurrence avec le cholestérol endogène (**Ostlund et al., 2002 ; Plat et Mensink 2001**). Plusieurs études ont démontré que l'augmentation de la quantité de stérols dans l'alimentation améliore positivement le profil lipidique sanguin (**Plat et Mensink, 2005 ; Malinowski et Gehret, 2010**). De plus, Les phytostérols ont été reconnus comme antioxydants et substances préventives contre le cancer et les maladies cardiovasculaires (**Frohlich et al., 1997 ; Papas, 1999 ; Marangoni et Poli, 2010**).

*Le régime hypergras induit chez le rat Wistar une obésité caractérisée par un excès de poids, une augmentation de la prise alimentaire et des altérations métaboliques lipidiques, glucidiques et hormonales. Cependant, le régime enrichi en huile d'argan entraîne une réduction du poids corporel, de la glycémie et de l'insulinémie, associée à une amélioration du profil lipidique, en effet on a montré une diminution de la triglycéridémie et la cholestérolémie au niveau du plasma, des lipoprotéines et des organes, chez les rats témoins et obèses (**Sour et al., 2015**). Cet effet hypolipidémiant est lié à son profil en acides gras insaturés et en composants antioxydants tels que les stérols. L'huile d'argan pourrait être consommée régulièrement puisqu'elle a montré des résultats semblables aux autres huiles comme l'huile d'olive.*

Le troisième volet de notre travail porte sur un concept important, le stress oxydatif, reconnu aujourd'hui comme la base moléculaire de toutes les pathologies. Dans les



systemes biologiques, le stress oxydatif se definit comme un desequilibre de la balance oxydante / antioxydante en faveur des oxydants, entraînant des dommages cellulaires (**Atamer et al., 2008**). Il se developpe lorsque les radicaux libres produits plus rapidement qu'ils ne peuvent être neutralisés par les systemes de defense antioxydants. Ce desequilibre peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogene d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire (**Picchi et al., 2006 ; Savini et al., 2013**), un deficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs prooxydants (tabac, alcool, médicaments, rayons gamma, rayons ultraviolets, pollution atmospherique, metaux toxiques) (**Valko et al., 2006 ; Colacino et al., 2014**). Une alimentation chronique riche en graisses et en particulier en AGS stimule les voies intracellulaires, conduisant au stress oxydatif grâce à des mecanismes biochimiques multiples, telles que la production du superoxyde, de la NADPH oxydase, la phosphorylation oxydative, l'auto-oxydation du glyceraldehyde et l'activation de la proteine kinase C (PKC) (**Sies et al., 2005 ; Serra et al., 2012**). D'autres facteurs contribuent également au stress oxydatif au cours de l'obésité tels que l'hyperleptinémie (**Beltowski, 2012**), l'inflammation chronique (**Bondia-Pons et al., 2012**), le dysfonctionnement tissulaire (**Serra et al., 2012**) et les faibles defenses antioxydantes (**Strauss, 1997 ; Chrysohou et al., 2007 ; Savini et al., 2013**).

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 especes reactivées de l'oxygene (ERO) et/ou la diminution de la capacité de defense antioxydante par la baisse des activités des enzymes antioxydantes et des taux des vitamines antioxydantes (**Keaney et al., 2003 ; 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 defense antioxydante (**Milagro et al., 2006 ; Bouanane et al., 2009**).

Dans cette partie, nous contribuons à déterminer le statut oxydant/antioxydant chez les rats nourris au régime hypergras, et d'évaluer l'effet de l'huile d'argan sur ces principales altérations au niveau du plasma, des érythrocytes et des organes, en comparaison avec un régime témoin.

Afin d'évaluer le statut oxydant chez les rats, nous avons déterminé la peroxydation lipidique par la mesure des hydroperoxydes (HP) ; font partie des premiers produits formés au cours des réactions d'oxydation des lipides, d'acides gras polyinsaturés (AGPI) ou de leurs esters (exemple : phospholipides et triglycérides), ainsi que leur décomposition (**Mundy et al., 2007**). Nous avons aussi mesuré le malondialdéhyde (MDA), autre paramètre de la peroxydation des lipides. 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**). La peroxydation des lipides provoque d'autres produits d'oxydation : les diènes conjugués. L'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux, est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation de ces diènes conjugués. La formation de ces derniers résulte du réarrangement des doubles liaisons éthyléniques des AGPI suite à l'abstraction radicalaire d'un hydrogène malonique (**Esterbauer et al., 1989**). Par ailleurs, nous avons dosé le taux des protéines carbonylées (PC), considérées comme des marqueurs de l'oxydation des protéines qui se forment lorsque les ERO attaquent les résidus d'acides aminés (particulièrement l'histidine, proline, arginine et lysine) (**Koçak et al., 2007**).

Lors de notre étude, l'augmentation des teneurs en hydroperoxydes et en malondialdéhyde au niveau du plasma, des érythrocytes, du foie, du muscle et du tissu adipeux chez les rats recevant le régime hypergras (RHG et RHGA), est en faveur de

l'augmentation de l'oxydation des lipides. En effet, il a été démontré qu'un régime hypercalorique et hyperlipidique augmente la production de radicaux libres (**Milagro et al., 2006**). De plus, lors de l'obésité, le stress oxydatif peut être généré à la suite de l'oxydation des nutriments absorbés en excès (**Unger, 2003 ; Serra et al., 2012**). Rappelons que ces rats obèses présentent une augmentation de la prise alimentaire et un excès de tissu adipeux. Le dysfonctionnement tissulaire causé par le stress oxydatif est augmenté au cours de l'insulinorésistance, l'hyperglycémie et l'hypertriglycéridémie (**Savini et al., 2013**).

Nos résultats montrent que les taux initial et maximal des diènes conjugués sont plus élevés chez les rats nourris au régime hypergras (RHG et RHGA) comparés aux témoins (RT et RTA), en faveur d'une formation accrue des produits de la peroxydation des lipides. De plus, le temps maximal d'oxydation in vitro (Tmax) est significativement diminué chez les rats recevant le régime hypergras. Certains auteurs notent une oxydation rapide des lipides qui se produit au niveau des LDL des personnes obèses suite à la réduction des antioxydants (**Crujeiras et al., 2006 ; Sutherland et al., 2007**). En effet, la concentration de la vitamine E qui inhibe la propagation des réactions en chaîne réagissant avec les radicaux libres, et celle de la vitamine C qui empêche l'oxydation des LDL et régénère la vitamine E oxydée sont diminuées chez les obèses (**Crujeiras et al., 2006**). Plusieurs auteurs ont noté que l'obésité augmente le stress oxydant par l'augmentation de l'oxydation des lipoprotéines (**Vincent et al., 2007 ; Uzun et al., 2007**).

Le temps de latence (Tlag), qui correspond à l'initiation de l'oxydation des lipoprotéines, est plus court chez les rats soumis au régime hypergras (RHG et RHGA) par rapport aux témoins (RT et RTA). Ceci peut être expliqué par le fait que les lipoprotéines des rats obèses sont moins résistantes à l'oxydation, plus le Tlag est long et plus les lipoprotéines sont résistantes à l'oxydation (**Esterbauer et al., 1989**).

Les protéines carbonylées sont considérées comme des marqueurs de l'oxydation des protéines. Dans notre travail, on note une augmentation significative des taux de protéines carbonylées plasmatiques, érythrocytaires, hépatiques et musculaires chez les rats recevant le régime hypergras (RHG et RHGA) comparés à leurs témoins respectifs. Nos résultats sont en accord avec ceux de Vincent et *al.* (2007) et de Bouanane et *al.* (2009) qui montrent que les teneurs en protéines carbonylées augmentent chez les rats après l'ingestion d'un régime hypergras. En effet, l'oxydation des protéines est un signe de l'endommagement tissulaire, causé par le stress oxydatif, l'augmentation du taux des glucides, ou les deux (Mayne, 2003). Rappelons que les rats nourris au régime hypergras présentent une hyperglycémie par rapport à leurs témoins, qui peut induire la glycation et l'oxydation des protéines.

Ainsi, la formation des radicaux libres, la peroxydation lipidique et l'oxydation des protéines semblent augmentées face à un épuisement des mécanismes antioxydants au cours de l'obésité en faveur d'un stress oxydatif évident. Plusieurs études rapportent l'état de stress oxydatif chez les obèses, toujours associé à un état inflammatoire (Bondia-Pons et *al.*, 2012 ; De Marchi et *al.*, 2013). L'insulinorésistance joue un rôle primordial dans le processus de lipotoxicité provoquant un dysfonctionnement endothéliale (Imri et *al.*, 2010 ; Kocic et *al.*, 2007). A priori, deux raisons expliqueraient le déséquilibre entre les facteurs oxydants et les antioxydants responsables de la dysfonction endothéliale. Il surviendra, à la fois, une augmentation du stress oxydatif (formation accrue de radicaux libres entraînant la peroxydation lipidique), à laquelle s'ajouterait une diminution de l'activité des enzymes et des vitamines responsable de la neutralisation des radicaux libres (Imri et *al.*, 2010 ; Higashi et *al.*, 2009). Les espèces oxygénées réactives telles que le peroxyde d'hydrogène altèrent l'activation mitochondriale et l'insulino-sécrétion au niveau des cellules bêta pancréatiques. De plus, les produits de la peroxydation lipidique

exercent un effet inhibiteur sur la sécrétion de l'insuline et distribution cellulaire des récepteurs d'insuline (IRS-1) au niveau des adipocytes (**Miwa et al., 2000**).

Nos résultats montrent que la consommation de régime enrichi en huile d'argan diminue la peroxydation lipidique aussi bien chez les rats témoins que chez les rats obèses. En effet, on note une diminution des teneurs en hydroperoxydes et en malondialdéhyde au niveau du plasma, des érythrocytes, du foie, du muscle et du tissu adipeux. Dans notre étude, l'huile d'argan réduit la peroxydation lipidique d'une manière plus importante chez les rats nourris au régime témoin que chez les rats nourris au régime hypergras. Ces résultats peuvent être expliqués par l'augmentation des teneurs en vitamine E et des activités antioxydantes de la catalase et la superoxyde dismutase. Ceci va dans le sens d'une amélioration de la balance oxydante / antioxydante.

D'un autre côté, nos résultats montrent que le taux maximal des diènes conjugués a été diminué significativement chez les rats obèses et témoins consommant le régime enrichi en huile d'argan. L'huile d'argan n'influence pas le taux initial des diènes conjugués chez les obèses, cependant, elle le réduit chez les témoins. Ainsi, l'huile d'argan entraîne une augmentation significative du temps de latence (Tlag) chez les rats obèses et témoins. De plus, elle induit une augmentation du temps maximal (Tmax) chez les témoins. Ceci est en faveur d'une grande résistance des lipoprotéines plasmatiques à l'oxydation chez les rats consommant l'huile d'argan. Ce mécanisme peut être expliqué par l'augmentation de la protection des lipoprotéines par les antioxydants lipophiles comme la vitamine E. En effet, la vitamine E est un antioxydant naturel, son caractère hydrophobe lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines, où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant (**Vertuani et al., 2004 ; Magosso et al., 2013**).

Ces résultats concordent avec nos travaux publiés (**Sour et al., 2012**) qui montrent que la consommation de l'huile d'argan chez des sujets sains pendant un mois entraîne une réduction de la peroxydation lipidique (hydroperoxydes, malondialdéhydes et diènes conjugués) associée à une augmentation des défenses antioxydantes (vitamine E et catalase).

Nos résultats vont dans le même sens que ceux obtenus chez l'homme, En effet, Cherki et al. (**2005**) et Haimeur et al. (**2013**) ont noté une diminution du taux maximal des diènes conjugués et des teneurs en malondialdéhyde après la consommation de 25 ml/jour d'huile d'argan pendant trois semaines chez des sujets sains et dyslipidémiques.

Une étude récente de Cadi et al. (**2013**) montre que l'huile d'argan entraîne une diminution des teneurs en malondialdéhyde, chez la souris, après l'induction d'un stress oxydant par l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. En plus, Ould-Mohamedou et al. (**2011**) montrent que l'huile d'argan entraîne une diminution du taux maximal des diènes conjugués et une augmentation du temps de latence (Tlag) chez les diabétiques de type 2.

En plus, Beaucoup d'études ont prouvé que les aliments riches en tocophérols et en composés phénoliques peuvent réduire la susceptibilité des lipoprotéines à la peroxydation lipidique, qui joue un rôle crucial dans le développement de l'athérosclérose (**Reaven et al., 1993 ; Visioli et al., 1995**). En effet, Drissi et al. (**2004**) et Berrougui et al. (**2006**) ont montré que l'incubation des LDL avec les tocophérols, les phytostérols et les extraits phénoliques de l'huile d'argan *in vitro*, a prolongé de manière significative le Tlag de la peroxydation des LDL.

La composition phénolique de l'huile d'argan est caractérisée par la présence de quatre polyphénols, l'acide vanillique, l'acide syringique, l'acide férulique et le tyrosol, avec une prédominance de l'acide férulique qui représente plus que 94% de la fraction des polyphénols (**Khallouki et al., 2003 ; El monfalouti et al., 2012**). L'acide férulique

possède une forte activité antioxydante contre la peroxydation des lipides (**Srinivasan et al., 2007**). De plus, Il est largement utilisé dans la prévention contre les MCV (**Suzuki et al., 2007**).

De plus, les études précédentes sur l'homme ont montré que la vitamine E (**Marchant et al., 1995**) et les composés phénoliques extraits à partir de l'huile d'olive vierge, de cacao et de thé ont inhibé significativement l'oxydation des LDL (**Wiseman et al., 1996 ; Coni et al., 2000 ; Caruso et al., 1999**). De même, une augmentation de Tlag pendant l'oxydation des LDL a été notée dans plusieurs études sur les polyphénols de l'huile d'olive (**Massella et al., 2001 ; Vissers et al., 2001**).

Egalement, la diminution de la peroxydation lipidique peut être expliquée par la richesse de l'huile d'argan en acide oléique. Il a été suggéré qu'une teneur élevée en AGMI peut réduire le risque de maladies cardiovasculaires, car les particules de LDL enrichies en acide oléique sont plus résistantes à l'oxydation (**Fito et al., 2007 ; Lapointe et al., 2006**). Par conséquent, ce groupe d'acides gras n'est pas facilement oxydable et il est impliqué dans la modulation de la fluidité des HDL ce qui augmente le flux du cholestérol (**Sola et al., 1990**).

Des études réalisées sur les rats montrent que les membranes plasmiques riches en AGMI sont plus résistantes aux processus oxydatifs protégeant ainsi les cellules âgées. La consommation de régime enrichi en huile d'olive extra-vierge améliore la structure et l'intégrité des mitochondries et également la résistance de l'ADN à l'oxydation chez les rats (**Quiles et al., 2006**).

Dans l'organisme, il existe un système antioxydant complexe incluant des composants enzymatiques ou non, qui protègent les biomolécules (protéines, lipides...) contre les effets néfastes des radicaux libres, en effet, l'hyperproduction de radicaux libres, et donc les dommages tissulaires qu'ils engendrent, sont limités par la présence naturelle endogène

de substances antioxydantes. D'autres systèmes de destruction des radicaux libres ne sont pas enzymatiques mais stœchiométriques, les molécules réagissant une à une ; lorsqu'elles ont réagi avec un radical libre, elles sont détruites. Le principal destructeur stœchiométrique des radicaux libres est l' $\alpha$ -tocophérol (vitamine E) qui inhibe la propagation de la chaîne oxydative en réagissant avec les radicaux libres. En plus de son rôle antioxydant, l'acide ascorbique (vitamine C) régénère la vitamine E (**Jaeschke, 1995 ; Wilson, 2008**). La vitamine A inhibe la peroxydation lipidique, mais peut également inhiber directement les radicaux hydroxyles (**Peng et al., 2013**). Concernant les marqueurs de la défense antioxydante, nous avons donc dosé les taux plasmatiques des vitamines A, C et E. Nous avons aussi mesuré l'activité antioxydante de la catalase, la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GSH-Px) et réductase (GSSG-Red). Le pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC), c'est-à-dire sa capacité à absorber les radicaux oxygène libres est aussi analysé en suivant l'hémolyse des globules rouges générée par les radicaux libres *in vitro*.

Dans notre étude, le régime hypergras provoque non seulement la production excessive de radicaux libres, mais aussi la réduction du pouvoir antioxydant total (ORAC) chez les rats soumis à ce régime. Ceci peut s'expliquer par une défaillance du système de défense antioxydant, et une élévation de la production des radicaux libres au cours de l'obésité (**Savini et al., 2013**). Par ailleurs, Nos résultats montrent que les teneurs plasmatiques en vitamines A, C, et E chez les rats nourris au régime hypergras (RHG et RHGA) sont similaires à celles des rats témoins (RT et RTA). Cependant, les activités des enzymes antioxydantes sont modifiées. Les activités de la catalase et la SOD sont réduites au niveau des érythrocytes, mais augmentées au niveau du foie, du muscle et du tissu adipeux chez les rats soumis au régime hypergras. Les activités de la GSH-Px et GSSG-Red ne diffèrent pas entre les rats témoins (RT et RTA) et obèses (RHG et RHGA).



Plusieurs auteurs rapportent des activités des enzymes antioxydantes différentes au cours de l'obésité, indiquant soit une élévation soit une diminution (**Khan et al., 2006 ; Vincent et Taylor, 2006**). En effet, face au stress oxydatif, les enzymes antioxydantes sont consommées et inactivées, ce qui peut expliquer la réduction des activités érythrocytaires de la catalase et la SOD chez les rats soumis au régime hypergras. De plus, la formation des radicaux libres stimule et active la défense antioxydante, ce qui peut expliquer l'augmentation des activités de la catalase et la SOD au niveau du foie, muscle et tissu adipeux.

Bien que l'obésité perturbe les défenses antioxydantes tissulaires, il est possible que, dans les stades précoces du développement de l'obésité, il y ait une élévation initiale en enzymes antioxydantes telles que la GSH-Px et la SOD pour contrebalancer le stress oxydant. Néanmoins, la chronicité de l'obésité pourrait épuiser les sources d'enzymes antioxydantes dans le temps (**Olusi, 2002 ; Amirkhizi et al., 2007**).

Nos résultats montrent que l'huile d'argan améliore également le statut antioxydant chez les rats soumis aux régimes témoin et hypergras. Concernant les vitamines antioxydantes, L'huile d'argan augmente de manière significative les teneurs plasmatiques en vitamine E chez les rats témoins et obèses, cependant, elle n'influence pas les teneurs plasmatiques en vitamines A et C. Cette augmentation marquée en vitamine E plasmatique peut être due à l'abondance de  $\alpha$ -tocophérol en huile d'argan (56.34mg/kg). Bien que la vitamine E se trouve dans l'huile d'argan en grande quantité sous forme de  $\gamma$ -tocophérol (**Kallouki et al., 2003**), ce résultat peut être expliqué par la conversion de  $\gamma$ -tocophérol en  $\alpha$ -tocophérol dans l'organisme, en raison de la structure similaire de ces deux molécules (**Elmadfa et al., 1989**). Ces résultats montrent que le plasma est mieux protégé contre l'oxydation. En outre, une supplémentation en  $\gamma$ -tocophérol augmente simultanément les niveaux de  $\alpha$  et  $\gamma$ -tocophérol. plusieurs travaux suggèrent que le  $\gamma$ -tocophérol a un effet

antioxydant majeur, et est considéré comme un agent préventif du cancer plus que le  $\alpha$ -tocophérol (Jiang et al., 2000 ; Huang et al., 2003). De même, il a été prouvé que le  $\gamma$ -tocophérol a une interaction plus efficace avec les espèces réactives d'azote que le  $\alpha$ -tocophérol (Cooney et al., 1993).

Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus chez l'homme. En effet, Drissi et al. (2004) ont montré une augmentation significative de  $\alpha$ -tocophérol ainsi que de rapport  $\alpha$ -tocophérol/cholestérol total chez des consommateurs d'huile d'argan comparés aux témoins. Ainsi, Nos résultats confirment ceux trouvés par Cherki et al. (2006), dans une étude effectuée chez des hommes sains consommant l'huile d'argan en comparaison avec ceux consommant l'huile d'olive, et ont montré une augmentation de la vitamine E seulement dans le plasma des consommateurs de l'huile d'argan.

Une étude récente d'El Monfalouti et al. (2013) montre que la consommation de 25 ml de l'huile d'argan durant 8 semaines, chez des femmes ménopausées, augmente les teneurs sériques en vitamine E d'une manière significative, en comparant au groupe de consommatrices de l'huile d'olive. Une autre étude récente d'Eljaoudi et al. (2015) montre que l'huile d'argan entraîne une diminution des teneurs en malondialdéhyde et une augmentation des teneurs en vitamine E chez des patients hémodialysés. Ces résultats intéressants, pourraient être expliqués par la forte teneur de l'huile d'argan en tocophérols.

Nos résultats montrent que l'huile d'argan provoque une augmentation significative des activités de la catalase et la SOD plasmatiques et hépatiques, ainsi que de la catalase musculaire chez les rats (RHGA et RTA). L'huile d'argan entraîne également une augmentation de l'activité de la GSH-Px hépatique et la SOD musculaire et adipocytaire chez les témoins. Cependant, elle n'influence pas les activités de la GSSG-Red au niveau du plasma et des organes.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Haimeur et *al.* (2013) qui montrent que l'huile d'argan augmente l'activité de la GSH-Px chez des patients dyslipidémiques. De même, Cadi et *al.* (2013) qui ont noté que l'huile d'argan entraîne une augmentation des activités de la catalase et la SOD chez la souris soumis à un stress oxydant par l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Benajiba et *al.* (2002) ont montré que les activités de la catalase mitochondriale et cytosolique sont significativement supérieures chez les rats wistar traités à l'huile d'argan en comparaison avec les rats non traités ; alors que, les activités des enzymes, la SOD et la GSH-Px, aussi bien au niveau cytosolique qu'au niveau mitochondrial, ne montrent aucune différence significative. En effet, plus l'activité des enzymes antioxydantes est élevée, plus la protection contre les effets des radicaux libres est efficace (Haliwell et Gutteridge. 1990).

Cette augmentation spécifique des activités de la catalase et la SOD pourrait s'expliquer par l'effet antioxydant de l'huile d'argan. Sachant qu'elle est riche en polyphénols et en tocophérols ayant des propriétés antioxydantes, Cette augmentation pourrait être également une réponse cellulaire à une surproduction d'ERO. Ceci peut expliquer la réduction des taux en hydroperoxydes et en MDA. Ces résultats sont en faveur d'une défense antioxydante intracellulaire.

*Le régime hyperlipidique provoque de nombreuses altérations du statut oxydant/antioxydant. Par ailleurs, le régime enrichi en l'huile d'argan entraîne des améliorations importantes de la balance oxydante/antioxydante, puisque la diminution des peroxydants (les hydroperoxydes, le malondialdéhyde, les diènes conjugués) est suivie d'une élévation des antioxydants (la vitamine E, la catalase et la SOD). Ces résultats confirment l'effet bénéfique de l'huile d'argan sur le statut oxydant/antioxydant associé à l'obésité. Ainsi, l'huile d'argan offre un ingrédient du régime alimentaire et un substituant de l'huile d'olive par alternance très intéressant (Sour et al., 2015)..*

## ***Conclusion***

---

Traditionnellement, le rôle de l'alimentation a été de fournir l'énergie et les éléments nutritifs essentiels pour soutenir les fonctions physiologiques de l'organisme. Toutefois, au cours des années, le rôle de l'alimentation a évolué, les aliments étant de plus en plus appelés à fournir des avantages physiologiques en matière de gestion et de prévention des maladies, la nutrithérapie. C'est dans ce contexte, que notre étude a porté sur la valorisation d'une espèce saharienne à usage multiple peu connue chez nous, *Argania spinosa*, en étudiant la valeur nutritionnelle et thérapeutique de son huile.

Les principaux résultats de l'analyse des indices physico-chimiques de l'huile d'argan montrent qu'elle est pure, fine, non siccative et riche en acides gras insaturés de chaîne moyenne C<sub>18</sub> notamment l'acide oléique. Ces résultats sont confirmés par l'analyse chromatographique de la composition en acides gras qui montre une richesse en acides oléique et linoléique ainsi qu'une faible teneur en acide linoléique (0.2%). Concernant les acides gras saturés, l'analyse révèle la prédominance de l'acide palmitique (12.89%) et l'acide stéarique (4.83%). La fraction insaponifiable présente une richesse en  $\alpha$ -tocophérols (56.34 mg/kg), permettant une meilleure conservation de l'huile lors du stockage et des traitements culinaires, et assurant un bon apport alimentaire en antioxydants. La fraction phénolique connue pour ces propriétés antioxydantes est présente aussi avec des concentrations non négligeables (52.36 mg/kg).

Nos résultats montrent que l'huile d'argan révèle un pouvoir antioxydant *in vitro* important dans le piégeage du radical DPPH, dont la concentration IC<sub>50</sub> est de 212,51±10,18µg/ml comparée à la vitamine C (62.01±3,24µg/ml), ce qui reflète la présence des composés qui peuvent réduire le radical DPPH. De même, Nous avons constaté que l'huile d'argan a une forte activité de réduire le fer à faible concentration. Ainsi, l'huile d'argan inhibe le blanchissement du  $\beta$ -carotène à des différentes concentrations par le piégeage des radicaux libres, elle présente une valeur d'IC<sub>50</sub> égale à

0.51 ± 0.02 mg/ ml par rapport au BHA (0.031± 0.003 mg/ml). Ces résultats sont attribués à son profil en acides gras (oléique-linoléique) et ces composés antioxydants mineurs (tocophérols et polyphénols).

Dans le deuxième volet, nous avons utilisé un modèle animal, le rat Wistar soumis au régime hypergras, afin de bien cerner les modifications métaboliques et les perturbations du statut oxydant/antioxydant au cours du développement d'une obésité nutritionnelle et de voir les effets de l'huile d'argan sur l'évolution du métabolisme chez le rat.

Les premiers résultats intéressants résident dans la démonstration des effets délétères du régime hypergras chez le rat Wistar. En effet, on note une prise de poids considérable chez les rats suite à une augmentation de la ration alimentaire quotidienne et de la consommation d'aliments à haute densité énergétique. L'augmentation du poids est associée à une élévation du tissu adipeux et son enrichissement en lipides, à une hyperglycémie, un hyperinsulinisme, une hyperleptinémie et une hyperlipidémie. En effet, les rats nourris au régime hypergras présentent une hypercholestérolémie résultant d'une augmentation des taux en C-VLDL et C-LDL et une hypertriglycéridémie secondaire à une augmentation de la production hépatique des VLDL et à la réduction de leur catabolisme. Par ailleurs, une accumulation des lipides au niveau du foie et du tissu adipeux suite à une augmentation de synthèse ou une réduction de l'oxydation caractéristique du régime hypergras. Ces altérations peuvent être le résultat d'une insulino-résistance associée à l'obésité.

En ce qui concerne le statut redox, les résultats obtenus montrent que les rats nourris au régime hypergras présentent un stress oxydatif intense caractérisé par une réduction du pouvoir antioxydant total (ORAC) et une augmentation des teneurs plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires en malondialdéhyde, hydroperoxydes, protéines carbonylées et des marqueurs de l'oxydation des lipoprotéines en faveur d'un stress oxydatif évident.

Les activités de la catalase et la superoxyde dismutase sont réduites au niveau des érythrocytes, mais augmentées au niveau du foie, du muscle et du tissu adipeux chez les rats nourris au régime hypergras ce qui aggrave l'état de stress oxydatif.

L'augmentation de la masse grasse accompagnée de modifications notables de la balance oxydante/ antioxydante place le stress oxydatif dans les acteurs majeurs des complications métaboliques associées à l'obésité.

Le deuxième point intéressant concerne les effets bénéfiques possibles de l'huile d'argan sur les altérations métaboliques chez les rats nourris au régime hypergras.

Nos résultats montrent une amélioration des troubles métaboliques chez les rats soumis au régime témoin ou hypergras enrichi en huile d'argan. En effet, l'huile d'argan entraîne une perte de poids reflétée par une adiposité plus faible sans perte de masse maigre. La diminution de la glycémie et de l'insulinémie plasmatique est une conséquence directe de la perte du poids, peut être attribuée à son profil en acides gras (oléique-linoléique).

Nos résultats montrent que la consommation de l'huile d'argan améliore le métabolisme des lipides et lipoprotéines. En effet, on note une diminution des teneurs en triglycérides au niveau des VLDL, du foie et du tissu adipeux, suggérant une diminution de la libération des acides gras par le tissu adipeux qui entraîne une diminution de la synthèse des triglycérides et par conséquent la production des VLDL hépatiques. L'huile d'argan entraîne également une diminution des teneurs en triglycérides et cholestérol au niveau du plasma et des LDL.

La consommation de l'huile d'argan corrige l'hyperglycémie et la dyslipidémie provoquées par le régime hyperlipidique et atténue la stéatose hépatique développée expérimentalement par le régime hypergras, ce qui laisse suggérer que ce régime augmente efficacement la capacité du foie à excréter l'excès lipidique. Cet effet hypolipidémiant et hypocholestérolémiant de l'huile d'argan peut être expliqué par sa

composition riche en acides gras insaturés (oléique-linoléique) ainsi qu'en antioxydants (les polyphénols, stérols et les tocophérols).

Concernant le stress oxydatif, nos résultats montrent des effets positifs de la consommation d'huile d'argan sur la peroxydation lipidique, évaluée par la diminution des teneurs en hydroperoxydes et en malondialdéhyde au niveau du plasma, des érythrocytes et de certains tissus. Par conséquent, la consommation régulière d'huile d'argan offre une bonne protection du plasma et des LDL contre la peroxydation lipidique, induit par une augmentation du temps correspondant à la durée de la phase de latence (T lag) et une diminution du taux de production maximal des diènes conjugués (Tmax).

De même, l'huile d'argan augmente de manière significative les teneurs plasmatiques en vitamine E chez les rats. Ce résultat est intéressant puisque la vitamine E est l'antioxydant majeur présent dans les LDL et elle est considérée comme la première ligne de défense. Ainsi, ces LDL seront mieux protégés contre les oxydations radicalaires. De plus, L'huile d'argan provoque une augmentation significative des activités enzymatiques de la catalase et la superoxyde dismutase au niveau des érythrocytes, du foie et du muscle. Ces résultats sont en faveur d'une défense antioxydante intracellulaire, peuvent être reliés principalement aux composants mineurs d'huile d'argan tels que les polyphénols et les tocophérols qui sont des antioxydants puissants.

En conclusion, l'incorporation de l'huile d'argan, une huile végétale naturelle à haute valeur nutritionnelle (riches en acides gras insaturés et en composés bioactifs) dans le régime hypergras a des effets associés à la perte du poids, améliore le métabolisme des lipides et des lipoprotéines et protège contre la lipoperoxydation, tout en stimulant les activités des enzymes antioxydantes, chez le rat obèse, ce qui peut être une cible thérapeutique prometteuse dans la réduction de la sévérité des complications liées à l'obésité chez l'homme.



Les résultats de ce travail de thèse suggèrent que les effets néfastes engendrés par l'obésité peuvent être corrigés par la consommation de régime alimentaire enrichi en huile d'argan. Ces résultats indiquent que l'huile d'argan, un ingrédient intéressant peut être intégrer dans un programme diététique de perte de poids et d'amélioration du profil lipidique anti-athérogène et contribuer ainsi à réduire l'incidence de l'obésité et ses complications à long terme. Il est important de souligner que l'huile d'argan présentait un effet antioxydant in vitro confirmé par celui de la partie in vivo. La faible teneur observée pour quelques de ces composés explique que l'implication de chacune de ses familles dans l'amélioration de l'état de santé général des consommateurs soit encore à l'étude.

Il semble donc intéressant d'étudier les effets de ces composants sur le métabolisme lipidique et oxydatif pour identifier dans la composition de cette huile naturelle les substances qui lui confèrent ces propriétés particulières.

Il serait aussi intéressant d'étudier la composition en acides gras des lipides du plasma et des organes. Toutefois, les mécanismes d'action de ces acides gras au niveau physiologique ne sont pas complètement élucidés et d'autres études plus ciblées doivent être entreprise afin d'apporter des réponses claires aux nombreuses questions qui sont encore en suspens.

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 foie, 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*

---

- ✓ **Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA (2010).** Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol.*476279: 1-19.
- ✓ **Adlouni A (2010).** Huile d'argan: de la nutrition à la sante. *Phytothérapie.* 8: 89-97.
- ✓ **Aebi H (1974).** Catalase. In *methods of enzymatic analysis.* 2<sup>nd</sup> EG Bergmeyer Verlag Chemie Gmmbb, Weinheim. 2:673-684.
- ✓ **Agarwal M, Parameswari PR, Vasanthi HR, Das DK (2012).** Dynamic action of carotenoids in cardioprotection and maintenance of cardiac health. *Molecules.* 17 (14): 4755-4769.
- ✓ **Ailhaud G (2008).** Apports lipidiques et prise de poids : aspects qualitatifs. *OCL.* 15: 37-40.
- ✓ **Ailhaud G (2000).** Adipose tissue as an endocrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24 (Suppl 2): S1-3.
- ✓ **Alados CL, El Aich A (2008).** Stress assessment of argan (*Argania spinosa* (L.) Skeels) in response to land uses across an aridity gradient: Translational asymmetry and branch fractal dimension. *J of Arid envir.* 72: 338-349.
- ✓ **Amirkhizi F, Siassi F, Minaie S, Djalali M, Rahimi A, Chamari M (2007).** Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidación and oxidative stress in women? *ARYA .Atheroscler J.* 2(4): 189-192.
- ✓ **Anderson EJ, Lustig Me, Boyle Ke, Woodlief Tl, Kane Da, Lin Ct, Price Jw, Kang L, Rabinovitch Ps, Szeto Hh, Houmard Ja, Cortright Rn, Wasserman Dh, Neuffer Pd (2009).** Mitochondrial H2O2 emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest.* 119(3): 573-581.
- ✓ **Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR, Carling D, Small CJ (2004).** AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem.* 279(13): 12005-8.
- ✓ **Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP (2008).** Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 34: 2-11
- ✓ **Araujo P, Zeng Y, Du ZY, Nguyen TT, Froyland L, Grung B (2010).** Discrimination of n-3 rich oils by gas chromatography. *Lipids.* 45: 1147-1158.
- ✓ **Arora S (2008).** Leptin and its metabolic interactionsFan update. *Diabetes Obes. Metab.* 10: 973–993.
- ✓ **Ashokkumar D, Thamilselvan V, Senthilkumar GP, Mazumder UK, Gupta M, (2008).** Antioxidant and free radical scavenging effects of *Lippia nodiflora*. *Pharm Biol.* 46: 762-771.

- ✓ **Association Française de Normalisation (AFNOR)** Recueil de normes françaises des corps gras, graines oléagineuse, produits dérivés, 3<sup>ème</sup> édition, 1984
- ✓ **Atamer A, Bilici A, Yenice N, Selek S, Ilhan N, Atamer Y (2008)**. The importance of paraoxonase 1 activity, nitric oxide and lipid peroxidation in hepatosteatois. J Int Med Res. 36(4): 771-776.
- ✓ **Atmani D, Chaher N, Berboucha M, Ayouni K, Lounis H, Boudaoud H, Debbach N, Atmani D (2009)**. Antioxydant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. Food Chemistry. 112: 303- 309.
- ✓ **Atek M, Traissac P, El Ati J, Laid Y, Aounallah-Skhir H, Eymard-Duvernay S, Mézimèche N, Bougateg S, Béji C, Boutekdjiret L, Martin-Prével Y, Lebcir H, Gartner A, Maire B (2013)**. Obesity and Association with Area of Residence, Gender and Socio-Economic Factors in Algerian and Tunisian Adults. PLoS ONE. 8(10):e75640.
- ✓ **Axen KV, Axen K (2010)**. Longitudinal Adaptations to Very Low-carbohydrate Weight-reduction Diet in Obese Rats: Body Composition and Glucose Tolerance. Obesity.18:1538 - 44.
- ✓ **Ayadi MA, Abdelmaksoud W, Ennouri M, Attia H (2009)**. Cladodes from *Opuntia ficus indica* as a source of dietary fiber: effect on dough characteristics and cake making. Industrial Crops and Products. 30:40 - 47.
- ✓ **Azeez MA, Morakinyo JA (2011)**. Genetic diversity of fatty acids in sesame and its relatives in Nigeria. European Journal of Lipid Science and Technology 113: 238–244.
- ✓ **Banack HR, Kaufman JS (2014)**. The obesity paradox: Understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. Prev Med. 10:475-482.
- ✓ **Bennani H, Drissi A, Giton F, Kheuang L, Fiet J, Adlouni A (2007)** . Antiproliferative effet of polyphenols and sterols of virgin argan oil on human prostate cancer cell lines. Cancer Detect. Prev. 31 (1): 64-69.
- ✓ **Bani-Aameur F (2002)**. *Argania spinosa* (L.) Skeels flowering phenology. Genetic Resources and Crop Evolution. 49: 11–19.
- ✓ **Bao B, Chen YG, Zhang L, Na Xu YL, Wang X, Liu J, Qu W (2013)**. *Momordica charantia* (Bitter Melon) reduces obesity-associated macrophage and mast cell infiltration as well as inflammatory cytokine expression in adipose tissues.
- ✓ **Barnett M, Collier GR, Collier FM, Zimmet P, O’Dea K (1994)**. A cross-sectional and short-term longitudinal characterization of NIDDM in *Psammomys obesus*. Diabetologia. 37: 671- 676.

- ✓ **Basdevant A (2006).** L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *Comptes Rendus Biologies.* 329(8) : 562-569.
- ✓ **Bauche I B, El Mkadem S A, Pottier Am, Senou M, Many Mc (2007).** Overexpression of adiponectin targeted to adipose tissue in transgenic mice: Impaired adipocyte differentiation. *Endocrinology.* 148: 1539-1549.
- ✓ **Beaudeau JL, Vasson MP (2005).** Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales Internationales Paris. 45-86.
- ✓ **Belarbi-Benmahdi M, Khaldi D, Beghdad C, Gouzi H, Bendimerad N, Hammouti B (2009).** Physicochemical and nutritional study of argan oil (*Argania spinosa* L.) in southwestern Algeria, *Emerald, Vol : 38 (2):* 96-99.
- ✓ **Bellahcen S, Mekhfi H, Ziyat A, Legssyer A, Hakkou A, Aziz M, Bnouham M (2012).** Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by virgin argan oil. *Phytother Res* 26: 180-185.
- ✓ **Bellefontaine R, Ferradous A, Alifriqui M, Monteuis O (2010)** Multiplication végétative de l'Arganier (*Argania spinosa*) au Maroc. *Bois et forêts des tropiques,* 304 (2) :47-59.
- ✓ **Belowski J (2012).** Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions. *The Clinical Experimental Pharmacology and Physiology.* 39:168-178.
- ✓ **Benajiba N, Morel S, and De Leiris J (2002).** Effet de l'huile d'argan sur la fonction cardiaque au cours de l'ischémie et de la perfusion. *Thérapie (57) :* 246-52.
- ✓ **Bennani H, Drissi A, Giton F, Kheuang L, Fiet J, Adlouni A (2007).** Antiproliferative effect of polyphenols and sterols of virgin argan oil on human prostate cancer cell lines. *Cancer Detect. Prev.* 31 (1): 64-69.
- ✓ **Bennani-Kabchi N, Fdhil H, Cherrah Y, El Bouayadi F, Kehel L, Marquie G (2000).** Effet thérapeutique des feuilles d'*Olea europea* var. *oleaster* sur le métabolisme glucido-lipidique chez le rat des sables (*Psammomys obesus*) obèse prédiabétique. *Annales pharmaceutiques françaises.* 58 : 271-277.
- ✓ **Ben Slama F, Achour A, Belhadj O, Hsairi M, Oueslati M, Achour N (2002).** Obesity and life style in a population of male school children aged 6 to 10 years in Ariana (Tunisia). *Tunis Med.* 80: 542-547.
- ✓ **Ben Slama F, Boujmil A, Dekhil I, Trimeche A, Gaouar C, Ben Rayana MC, Achour N, Zouari B, Achour A, Bel Hadj O (2009).** Statut En Vitamines A, E Et Léptinémie

Chez Un Groupe D'obèses Diabétiques Non Insulinodépendant. La tunisie Medicale. 87 :726-730

- ✓ **Bergouignan A, Momken I, Schoeller Da, Simon C, Blanc S (2009).** Metabolic fate of saturated and monounsaturated dietary fats: the Mediterranean diet revisited from epidemiological evidence to cellular mechanisms. *Prog Lipid Res.* 48(34):128-147.
- ✓ **Berrada Y, Settaf A, Baddouri K, Cherrah A, Hassar M (2000).** Experimental evidence of an antihypertensive and hypocholesterolemic effect of oil of argan, *Argania sideroxylon*. *Therapie.* 55: 375-378.
- ✓ **Berrougui H, Cloutier M, Khalil A (2006).** Phenolic-extract from argan oil (*Argania spinosa L.*) inhibits human low-density lipoprotein (LDL) oxidation and enhances cholesterol efflux from human THP-1 macrophage. *Atherosclerosis.* 184: 389-96.
- ✓ **Berrougui H, Alvarez SM, Perz-Guerrero C, Attaib A, Hmamouchi M, E. Marhuenda E, Herrera MD (2004).** Argan (*Argania spinosa*) oil lowers blood pressure and improves endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Nutrition.* 92: 921–929.
- ✓ **Berrougui H, Ettaib A, Herrera Gonzalez MD, Alvarez de Sotomayor M, Bennani-Kabchi N, Hmamouchi M (2003).** Hypolipidemic and hypocholesterolemic effect of argan oil (*Argania spinosa L.*) in Meriones shawi rats. *J Ethnopharmacol.* 89:15–8.
- ✓ **Bisbal C, Lambert K, Avignon A (2010).** Antioxidants and glucose metabolism disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 13: 439–46.
- ✓ **Blache D, 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.
- ✓ **Bligh EG, Dyer WJ (1995).** A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol.* 37: 911–917.
- ✓ **Bloor SJ (2001).** Overview of methods for analysis and identification of flavonoids. *Method. Enzymol.* 335: 3-14.
- ✓ **Bnouham M, Bellahcen S, Benalla W, Legssyer A, Ziyat A, Mekhfi H (2008).** Antidiabetic activity assessment of argania spinosa oil. *J Compl Integr Med.*5:1.
- ✓ **Boden G, Shulman GI (2002).** Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J. Clin Invest.* 32 Suppl. 3: 14–23

- ✓ **Bohm F, Edge R, Lange L, Truscott TG (1998).** Enhanced protection of human cells against ultraviolet light by antioxidant combinations involving dietary carotenoids. *J Photochem Photobiol B*.44: 211-5.
- ✓ **Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA (2012).** Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 68:701-711.
- ✓ **Bonnefont-Rousselot D (2014).** Obésité et stress oxidant. *Obésité*. 9: 8-13.
- ✓ **Boone C, Mourot J, Grégoire F and Remacle C (2000).** The adipose conversion process: regulation by extracellular and intracellular factors. *Reprod Nutr Dev*, 2000. 40 (4): 325-58.
- ✓ **Bors W, Heller W, Michel C, Satan M (1990).** Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging-efficiencies. *Methods in Enzymol*. 186: 343-355.
- ✓ **Bos MB, De Vries JH, Feskens EJ, Van Dijk SJ, Hoelen DW, Siebelink E, Heijligenberg R, De Groot L (2010).** Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 20 (8):591-598.
- ✓ **Bouanane S, Benkalfat NB, Baba Ahmed FZ, Merzouk H, Mokhtari NS, Merzouk SA, Gresti J, Tessier C, Narcet M (2009).** Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clinical Science*.116: 669-80.
- ✓ **Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E (2006).** Leptin and hypertension in obesity. *Vascular Health and Risk Management*. 2: 163-169
- ✓ **Brownlee M (2001)** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 414:813-820.
- ✓ **Brown LA, Kerr CJ, Whiting P, Finer N, McEneny J, Ashton T (2009).** Oxidant stress in Healthy Normal-weight, Overweight, and Obese Individuals. *Obesity*. 17:460-66.
- ✓ **Bruneton J (1999).** Pharmacognosie-Phytochimie-Plantes médicinales, technique et documentation. 3<sup>ème</sup> Ed. *Lavoisier*.
- ✓ **Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, Kunz-Schughart LA, Schölmerich J, Bollheimer LC (2006).** Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *Journal of Molecular Endocrinology*. 36:485-501.
- ✓ **Burstein M, Scolnick HR, Morfin R (1970).** Rapid Method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lip Res*. 11:583-595.
- ✓ **Burstein M, Fine A, Atgerv (1989).** Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran sulfate magnesium chloride precipitation. *Biochem*. 71:741:746.

- ✓ **Cabrera-Vique C, Marfil R, Gimenez R, Martinez-Augustin O (2012).** Bioactive compounds and nutritional significance of virgin argan oil-an edible oil with potential as a functional food. *Nutr Rev.* 70: 266-279.
- ✓ **Cadi R, Mounaji K, Amraoui F, Soukri A (2013).** Protective and antioxidant potential of the argan oil on induced oxidative stress in *Tetrahymena pyriformis*. *Journal of Medicinal Plants Research.* 7(27): 1961-1968.
- ✓ **Caligiani A, Bonzanini F, Palla G, Cirlini M, Bruni R (2010).** Characterization of a potential nutraceutical ingredient: Pomegranate (*Punica granatum L.*) seed oil unsaponifiable fraction. *Plant Foods Hum Nutr* 65:277-283.
- ✓ **Calzadilla P, Sapochnik D, Cosentino S, Diz V, Dicelio L, Calvo JC, Guerra LN (2011).** N-acetylcysteine reduces markers of differentiation in 3T3-L1 adipocytes. *Int J Molec Sci.* 12: 6936-51.
- ✓ **Caruso D, Berra B, Giavarini F, Cortesi N, Fedeli E, Galli GL (1999).** Effect of virgin olive oil phenolic compounds on in vitro oxidation of human low density lipoproteins. *Nutr Metals Cardiovas Dis.* 9:102-7.
- ✓ **Casteilla L, Planat-Bénard V, Silvestre JS, Cousin B, Charrière G, Carrière A, Levy B, Tedgui A, Pénicaud L (2005).** Plasticité et potentiel angiogénique des cellules du tissu adipeux : perspectives physiologiques et thérapeutiques. *Sang Thrombose Vaisseaux.*17 (2) : 101-108.
- ✓ **Chai SB, Sun F, Nie XL, Wang J (2014).** Leptin and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 233: 3-10.
- ✓ **Chan T, Shimizu Y, Pospíšil P, Nijo N, Fujiwara A, Taninaka Y, Ishikawa T, Hori H, Nanba D, Imai A, Morita N, Yoshioka-Nishimura M, Izumi Y, Yamamoto Y, Kobayashi H, Mizusawa N, Wada H, Yamamoto Y (2012).** Quality Control of Photosystem II: Lipid Peroxidation Accelerates Photoinhibition under Excessive Illumination. *PLoS ONE.* 7(12): e52100.
- ✓ **Chan KW, Ismail M (2009).** Supercritical carbon dioxide fluid extraction of *Hibiscus cannabinus L.* seed oil: A potential solvent-free and high antioxidative edible oil. *Food Chemistry.* 114. 970–975
- ✓ **Chapman MJ, Sposito AC (2008).** Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacology & Therapeutics.* 117(3): 354-373.



- ✓ **Charrouf Z, Guillaume D (2010).** Should the Amazigh diet (regular and moderate argan-oil consumption have a beneficial impact on human health? *Crit Rev Food Sci Nutr.* (50) : 473-477.
- ✓ **Charrouf Z, Guillaume D (2008).** Argan oil: Occurrence, composition and impact on human health. *Eur. J. Lipid. Sci. Technol.* 110: 632–636.
- ✓ **Charrouf Z, Guillaume D, Driouich A (2002).** The argan tree, an asset for Morocco (in French) *Biofutur.* 220: 54-57.
- ✓ **Charrouf Z, Guillaume D (1999).** Ethnoeconomical, ethnomedical and phytochemical study of *Argania spinosa* (L.) Skeels. *J Ethnopharmacol.* 67:7-14.
- ✓ **Charrouf Z, El Kabouss A, Nouaim R, Bensouda Y, Yameogo R (1997).** Etude de la composition chimique de l'huile d'argan en fonction de son mode d'extraction. *Al Biruniya.* (13): 35-39.
- ✓ **Chaston TB, Dixon JB (2008).** Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 32 : 619-28.
- ✓ **Chaussod R, Adlouni A, Christon R (2005).** L'arganier et l'huile d'argan au Maroc : vers la mutation d'un système agroforestier traditionnel? *Cahiers Agricultures.* 14 : 351-356.
- ✓ **Cherki M, Derouiche A, Drissi A, El Messal M, Bamou Y, Idrissi Ouadghiri A (2005).** Consumption of argan oil may have an antiatherogenic effect by improving paraoxonase activities and antioxidant status: intervention study in healthy men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 15: 352 - 60.
- ✓ **Chimi H, Rahmani M, Cillard P, Cillard J (1988).** Etudes de la fraction phénolique des huiles d'olives et d'argan du Maroc. *Actes de l'Institut Agronomique et Vétérinaire.* 8: 17-22.
- ✓ **Christon R, Marette A, Badeau M, Bourgoïn F, Melancon S, Bachelard H (2005).** Fatty acid-induced changes in vascular reactivity in healthy adult rats. *Metabolism.* 54:1600-9.
- ✓ **Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas I, Papademetriou L, Economou M, Stefanadis C (2007).** The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: The ATTICA study. *Nutrition Metabolic of Cardiovascular Diseases.* 17:590-97.
- ✓ **Chung YC, Chang CT, Chao WW, Lin CF, Chou ST (2002).** Antioxidative activity and safety of the 50% ethanolic extract from red bean fermented by *Bacillus subtilis* IMR-NK1. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 50: 2454 - 2458.

- ✓ **Clement Y (2009).** Can green tea do that? A literature review of the clinical evidence. *Prev Med.* 49: 83-7.
- ✓ **Codoñer-Francha P, Valls-Belles V, Arilla-Codoñer A, Alonsoiglesias E (2011).** Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research.* 158(6): 369-384.
- ✓ **Colacino JA, Arthur AE, Ferguson KK, Rozek LS (2014).** Dietary antioxidant and anti-inflammatory intake modifies the effect of cadmium exposure on markers of systemic inflammation and oxidative stress. *Environ Res.* 131: 6 – 12.
- ✓ **Combe N, Rossignol-Castera A (2010).** Vegetable oils and frying. *Cahiers de Nutrition et Diététique.* (45): 44-51.
- ✓ **Coni E, Di Benedetto R, Di Pasquale M, Masella R, Modesti D, Mattei R (2000).** Protective effect of oleuropein, an olive oil biophenol, on low density lipoprotein oxidizability in rabbits. *Lipids.* 35: 45-54.
- ✓ **Cooney RV, Franke AA, harwood Pj, Hatch-Pigott V, Custer LJ, Mordan LJ (1993).** Gamma-tocopherol detoxification of nitrogen dioxide: superiority alpha-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90: 1771-5.
- ✓ **Cook JR, Semple RK (2010).** Hypoadiponectinemia-cause or consequence of human “insulin resistance”? *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1544-54.
- ✓ **Covas MI, Ruiz-Gutiérrez V, De La Torre R, Kafatos A, Lamuela Raventos R, Osada J (2006b).** Olive oil minor components: evidence to date of health benefits in humans. *Nutr Rev.* (64) 20-30.
- ✓ **Crescenzo R, Bianco F, Falcone I, Prisco M, Liverini G, Lossa S (2008).** Alterations in Hepatic Mitochondrial Compartment in a Model of Obesity and Insulin Resistance. *Obesity.* 16(5):958-954.
- ✓ **Crujeiras AB, Parra MD, Rodríguez MC, Martínez de Morentin BE, Martínez JA (2006).** A role for fruit content in energy-restricted diets in improving antioxidant status in obese women during weight loss. *Nutrition.* 22(6): 593-9.
- ✓ **Curtis JM, Grimsrud PA, Wright WS, Xu X, Foncea RE, Graham DW, Brestoff JR, Wiczer BM, Ilkayeva O, Cianflone K, Muoio DE, Arriaga EA, Bernlohr DA (2010).** Downregulation of adipose glutathione Stransferase A4 leads to increased protein carbonylation, oxidative Stress, and mitochondrial dysfunction. *Diabetes.* 59(5):1132-1142.
- ✓ **Cuvelier C, Cabaraux JF, Dufrasne I, Hornick JL, Istasse L (2004).** Acides gras : nomenclature et sources alimentaires. *Ann Méd Vét.* 148:133-140.

- ✓ **Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P (2009).** Insulin as an Anti-Inflammatory and Antiatherogenic Modulator. *Journal of American College of Cardiology.* 53:S14-S20.
- ✓ **Deba F, Xuan TD, Yasuda M, Tawat S (2008).** Chemical composition and antioxidant, antibacterial and antifungal activities of the essential oil from *Bidens pilosa* L. Var. *Radiata*. *Food Chem.* 19: 356-2.
- ✓ **De Ferranti S, Mozaffarian D (2008).** The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. *Clinical Chemistry.* 54: 945-955.
- ✓ **DellaPenna D, Pogson BJ (2006)** Vitamin synthesis in plants: tocopherols and carotenoids. *Annu Rev Plant Biol.* 57: 711-738.
- ✓ **De Marchi E, Baldassari F, Bononi A, Wieckowski MR, Pinton P (2013).** Oxidative stress in cardiovascular diseases and obesity: role of p66Shc and protein kinase C. *Oxid Med Cell Longev.* 564961: p.1.
- ✓ **Del Rio D, Costa LG, Lean MEJ, Crozier A (2010).** Polyphenols and health: what compounds are involved? *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases,* 20 (1): 1-6.
- ✓ **Derouiche A, Cherki M, Drissi A, Bamou Y, El Messal AM, Idrissi-Oudghiri A, Lecerf M, Adlouni A (2005).** Nutritional intervention study with argan oil in man: effects on lipids and apolipoproteins. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 49: 196-201.
- ✓ **Despres JP, Lemieux I (2006).** Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 444(7121): 881-7.
- ✓ **Dichtl W, Ares MP, Jonson AN, Jovinge S, Pachinger O, Giachelli CM (2002).** Linoleic acid-stimulated vascular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells depends on nuclear factor- $\kappa$ B activation. *Metabolism.* 51:327-33.
- ✓ **Dixon JB (2010).** The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 316(2):104-108.
- ✓ **Djemli-Shipkolye A, Raccach D, Pieroni G, Vague P, Coste TC, Gerbi A (2003).** Differential effect of w3 PUFA supplementations on Na, K-ATPase and Mg-ATPase activities: Possible role of the membrane w6/w3 Ratio. *J Membr Biol.* 191: 37-47.
- ✓ **Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ (2000).** Développement of hypertension in a rat model of diet induced obesity. *Hypertension.* 35: 1009-1015.
- ✓ **Dogyan S, Turan Y, Ertuerk H, Arslan D (2005).** Characterisation and purification of polyphenol oxidase from artichoke (*Cyanara scolymus* L.) *J Agric Food Chem.* 53:776-785.

- ✓ **Drissi A, Bennani H, Giton F, Charrouf, Fiet J, Adlouni A (2006).** Tocopherols and saponins derived from *Argania spinosa* exert, an antiproliferative effect on human prostate cancer cell invest. 24 (26): 588-92.
- ✓ **Drissi A, Girona J, Cherki M, Godas G, Derouiche A, El Messal M (2004).** Evidence of hypolipemiant and antioxidant properties of argan oil derived from the argan tree (*Argania spinosa*). Clin Nutr. 23: 1159-66.
- ✓ **Drolet R, Richard C, Sniderman AD, Mailloux J, Fortier M, Huot C, Rhéaume C, Tchernof A (2008).** Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. Int J Obes (Lond). 32 : 283-91.
- ✓ **Dubois V, Breton S, Linder M, Fanni J, Parmentier M (2007)** Fatty acid profiles of 80 vegetable oils with regard to their nutritional potential. European Journal of Lipid Science and Technology. 109(7):710-732.
- ✓ **El Hafidi N, Gaouzi A, Benhamou B (2004).** L'obésité au Maroc. Santé Magreb. P 1-3.
- ✓ **Eljaoudi R, Elkabbaj D, Bahadi A, Ibrahimi A, Benyahia M, Errasfa M (2015).** Consumption of Argan Oil Improves Anti-Oxidant and Lipid Status in Hemodialysis Patients. Phytother Res. 5405. [Epub ahead of print]
- ✓ **Elmadfa I, Kim SW, Reutlinger M, Siewert R (1989).** The transformation of gamma-tocopherol to alpha-tocopherol in the animal organism: a generational study in rats. Z Ernäh-Rungswiss. 28:36-48.
- ✓ **El Monfalouti H, Charrouf Z, El Hamdouchi A, Labraimi H, Kartah B, El Kari K, Bensouda Y, Derouich Af, Dodine S, Denhez C, Guillaume G, Agnaouc H (2013).** Argan oil and postmenopausal Moroccan women: Impact on the vitamin E profile. NPC Natural Product Communications. 8 (1): 55-57.
- ✓ **El Monfalouti H, Charrouf Z, Belviso S, Ghirardello D, Scursatone B, Guillaume D, Denhez C, Zeppa G (2012).** Analysis and antioxidant capacity of the phenolic compounds from argan fruit (*Argania spinosa* (L.) Skeels). Eur J Lipid Sci Technol. 114 (4): 446-452.
- ✓ **El Monfalouti H, Guillaume D, Denhez C, Charrouf Z (2010).** Therapeutic potential of Argan oil a review. J Pharm Pharmacol. (62) 1669-1675.
- ✓ **El Mousadik A, Petit RJ (1996).** Chloroplast DNA Phylogeography of the argan tree of Morocco. Molecular Ecology. 5: 547–555.
- ✓ **Elstner EF, Youngman RJ, Orwald W (1983).** Superoxide dismutase. In methods of enzymatic analysis. 3<sup>rd</sup> ed HB Bergmeyer. 3: 293-302.
- ✓ **Enquête Nationale de Santé (2005).** Transition épidémiologique et système de santé, Projet TAHINA-INSP-AL.

- ✓ **Erkkila AT, Matthan NR, Herrington DM, Lichtenstein AH (2006).** Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD. *J Lipid Res.* 47: 2814-2819.
- ✓ **Errouane K, Doubeau S , Vaissayre V, Leblanc O, Collin M, Kaid-Harche M, Dussert S (2015).** The embryo and the endosperm contribute equally to argan seed oil yield but confer distinct lipid features to argan oil. *Food Chemistry.*181: 270-276.
- ✓ **Esterbauer H (1995).** The chemistry of oxidation of lipoproteins. In: Rice-Evans C, Bruckdorfer KR Oxidative stress. Lipoproteins and cardiovascular dysfunction. 55-79.
- ✓ **Esterbauer H, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M (1989).** Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radical Biol Med.* 6: 67-75.
- ✓ **Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI (2006).** Effects of a Mediterranean style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial.*Ann Intern Med.* 145:1-11.
- ✓ **Evrard J, Pages XPX, Argenson C, Morin O (2007).** Procédés d'obtention et compositions nutritionnelles des huiles de tournesol, olive et colza. *Cah Nutr Diet.* 42 (1) : 1323.23
- ✓ **Farooqi IS, O'Rahilly S (2009).** Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 89:980S-984S.
- ✓ **Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, MoralesGonzález Á, Esquivel-Chirino C, Durante-Montiel I, Sánchez-Rivera G, ValadezVega C, Morales-González JA (2011).** Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences.* 12(5): 3117-3132.
- ✓ **Fève B, Bastard JP, Vidal H (2006).** Relationship between obesity, inflammation and insulin resistance: new concepts. *C R Biol.* 329 (8): 587-97.
- ✓ **Figuroa A, Agil A (2001).** Changes in plasma oxidative stress and antioxidant activity measured with melatonin levels and its relationship to newborns from obese and diabetic pregnancies. *J Diabetes Meta.* S4: 002.
- ✓ **Filip S, Hribar J, Vidrih R (2011).** Influence of natural antioxidants on the formation of trans-fatty-acid isomers during heat treatment of sunflower oil. *European Journal of Lipid Science and Technology.* 113: 224-230.
- ✓ **Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, Francés F, Cabezas C, López-Sabater Mdel C, Marrugat J, García-Arellano A, Arós F, Ruiz-Gutierrez V, Ros E, Salas-Salvadó J, Fiol M, Solá R, Covas MI (2007).** Effect of a traditional

Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 167: 1195-1203.

- ✓ **Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI (2013).** Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association.* 309: 71-82.
- ✓ **Folch J, Leesm, Sloane-Stanley GH (1957).** A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem.* 226:1861-1869.
- ✓ **Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ (2007).** Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 116: 39-48.
- ✓ **Fridovich I (1999).** Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen? *Ann NY Acad Sci.* 893: 13-18.
- ✓ **Frohlich RH, Kunze M, Kiefer I (1997).** Cancer preventive value of natural, non-nutritive food constituents. *Acta Med Austriaca.* 24:108-113.
- ✓ **Frohnert BI, Sinaiko AR, Serrot FJ, Foncea RE, Moran A, Ikramuddin S, Choudry U, Bernlohr DA (2011).** Increased adipose protein carbonylation in human obesity. *Obesity.* 19 (9):1735-41.
- ✓ **Fuentes F, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Jiménez Y, Marín C, Gómez P, Fernández JM, Caballero J, Delgado-Lista J, Pérez-Jiménez F (2008).** Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with  $\alpha$ -linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *British Journal of Nutrition.* 100(1): 159-165.
- ✓ **Fukushima M, Ohhashi T, Ohho S, Saitoh H, Sonoyama k, Shimada K (2001).** Effect of diets enriched in n-6 or n-3 fatty acids on cholesterol metabolism in older rats chronically fed a cholesterol-enriched diet. *Lipids.* 36: 261-6.
- ✓ **Furbee JW JR, Sawyer JK, Parks JS (2002).** Lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency increases atherosclerosis in the low density lipoprotein receptor and apolipoprotein E knockout mice *JBiol Chem.* 277(5): 3511-3519.
- ✓ **Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I (2004).** Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 114(12): 1752-1761.

- ✓ **Galati G, O'Brien JP (2004)**. Potential toxicity of flavonoids and others dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med.* 37: 283-287.
- ✓ **Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR (2010)**. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology.*316:129-139.
- ✓ **Gauvreau D, Villeneuve N, Deshaies Y, Cianflone K (2011)**. Récentes adipokines : un lien entre l'obésité et l'athérosclérose. *Annales d'Endocrinologie.* 72:224-31.
- ✓ **German AJ, Ryan VH, German AC, Wood IS, Trayhurn P (2010)**. Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *The Veterinary Journal.* 185(1): 4-9.
- ✓ **Gharby S, Harhar H, ElMonfalouti H, Kartah B, Maata N, Guillaume D (2012)**. Chemical and oxidative properties of olive and argan oils sold on the Moroccan market. A Comparative study. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism.* 5: 31–38.
- ✓ **Gharby S, Harhar H, Guillaume D, Haddad A, Matthäus B, Charrouf Z (2011)**. Oxidative stability of edible argan oil: A two-year study. *LWT-Food Science and Technology.* 44 :1-8.
- ✓ **Girard J (2004)**. Acides gras et résistance à l'insuline. *Mécanisme Hormones Diabète et Nutrition.* 1: 14-20.
- ✓ **Girard ML, Assous EF (1962)**. Méthodes de dosage direct du cholestérol libre et total. *Ann. Bio. Clin.* 20: 335- 345.
- ✓ **Grimaldi PA (2001)**. Fatty acid regulation of gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 4: 433-437.
- ✓ **Grimsrud PA, Picklo MJ SR, Griffin TJ, Bernlohr DA (2007)**. Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance: identification of adipocyte fatty acid-binding protein as a cellular target of 4-hydroxynonenal. *Mol Cell Proteomics.* 6: 624-37.
- ✓ **Golay A (1998)**. Rôle des graisses alimentaires dans le développement de l'obésité : Obésité et lipides. *Oléagineux corps gras lipides.* 5(3): 205-207.
- ✓ **Goldberg DM, Spooner RJ (1992)**. Glutathione reductase. In *methods of enzymatic analysis.* 3: 258-265.
- ✓ **Goossens GH (2008)**. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology & Behavior.* 94(2): 206-218.
- ✓ **Grundy SM (2008)**. Metabolic syndrome pandemic. *Atheroscler Throm Vasc Biol.* 28(4): 629-36.

- ✓ **Guerre-Millo M (2008).** Contrôle central du comportement alimentaire et de la régulation de la masse grasse : apport des modèles animaux d'obésité génétique. Elsevier. 3: 54-62.
- ✓ **Guerre-Millo M (2007).** L'adiponectine, hormone adipocytaire impliquée dans l'homéostasie glucidique et les fonctions cardiovasculaires. Sang Thrombose Vaisseaux. 19: 255-260.
- ✓ **Guevara-Figueroa T, Jiménez-Islas H, Reyes-Escogido ML, Mortensen AG, Laursen BB, Lin LW, Leon-Rodriguez AD, Fomsgaard IS, Rosa AP (2010).** Proximate composition, phenolic acids, and flavonoids characterization of commercial and wild nopal (*Opuntia* spp.). J Food Compos Anal. 23: 525-532.
- ✓ **Guillaume D, Charrouf Z (2011).** Argan oil and other argan products; use in cosmetology. Eur J Lipid Sci Technol. doi:10.1002/ejlt.201000417
- ✓ **Gülçin E, Kirecci E, Akkemik E, Topal E, Hisar O (2010).** Antioxidant and antimicrobial activities of an aquatic plant: Duckweed (*Lemna minor* L.). Turk J Biol. 34: 175 - 188.
- ✓ **Gutierrez-Lopez L, Garcia-Sanchez JR, Rincon-Viquez Mde J, Lara-Padilla E, Sierra-Vargas MP, Olivares-Corichi IM (2012).** Hypocaloric diet and regular moderate aerobic exercise is an effective strategy to reduce anthropometric parameters and oxidative stress in obese patients. Obesity Factors. 5:12-22.
- ✓ **Haimeur A, Messaouri H, Ulmann L, Mimouni V, Masrar A, Chraibi A, Tremblin G, Meskini N (2013).** Argan oil prevents prothrombotic complications by lowering lipid levels and platelet aggregation, enhancing oxidative status in dyslipidemic patients from the area of Rabat (Morocco). Lipids Health Dis. 12 107: 1-9.
- ✓ **Halliwell B (2012).** Free radicals and antioxidants: Updating a personal view. Nutrition review. 70: 257-265.
- ✓ **Halliwell B, Gutteridge JMC (1990).** The antioxidant of human extracellular fluids. Arch Biochem Biophys. 280: 1-8.
- ✓ **Harborne J, Williams C (2000).** Advances in Flavonoid Research since 1992, Phytochemistry 55: 481-504.
- ✓ **Harhar H (2010)** Contribution à la valorisation de l'arganier: *Argania spinosa* (L.) Skeels Sapotaceae : Évaluation des déterminants de la qualité de l'huile d'argan et de la Composition chimique de la pulpe du fruit de l'arganier. Thèse de Doctorat National, Faculté des Sciences, Université Mohammed V-Agdal.
- ✓ **Hennig B, Meerarani P, Ramadass P, Watkins BA, Toborek M (2000).** Fatty acid-mediated activation of vascular endothelial cells. Metabolism. 49:1006-13.



- ✓ **Hermier D, Huneau JF, Tome D, Mariotti F (2010)** Évaluation de l'intérêt nutritionnel d'isolats de protéines de colza chez le rat et l'Homme : application à la prévention du syndrome métabolique. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides.* (17)5:325-332
- ✓ **Hermsdorff HH, Puchau B, Volp AC, Barbosa KB, Bressan J, Zulet MÁ, Martínez JA (2011).** Dietary total antioxidant capacity is inversely related to central adiposity as well as to metabolic and oxidative stress markers in healthy young adults. *Nutr. Metab.* 22: 8-59.
- ✓ **Herrera MD, Perez-Guerrero C, Marhuenda E, Ruiz-Gutierrez V (2001).** Effects of dietary oleic-rich oils (virgin olive and high-oleic-acid sunflower) on vascular reactivity in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Br J Nutr.* 86: 349-57.
- ✓ **Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y (2009).** Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation Journal.* 73:411-18.
- ✓ **Higuchi M, Dusting GJ, Peshavariya H, Jiang F, Tzu-Feng Hsiao S, Chan E, Liu GS (2012).** Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells into Fat Involves Reactive Oxygen Species and Forkhead Box O1 Mediated Upregulation of Antioxidant Enzymes. *Stem Cells and Development.* 0306: 1-11.
- ✓ **Hilali M, Charrouf Z, El Soulhi A, Hachimi L, Guillaume D (2007).** Detection of argan oil adulteration using campesterol GC-analysis. *J Am Oil Chem Soc.* 84: 761-764.
- ✓ **Hilali M, Charrouf Z, El Aziz Soulhi A, Hachimi L, Guillaume D (2005).** Influence of origin and extraction method on argan oil physicochemical characteristics and composition. *J Agric Food Chem.* 53: 2081-2087.
- ✓ **Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE (2003).** Television Watching and Other Sedentary Behaviors in Relation to Risk of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *JAMA.* 289(14): 1785-1791.
- ✓ **Huang HY, Alberg AJ, Norkus E, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ (2003).** Prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 157: 335 - 44.
- ✓ **Huda SS, Brodie LE, Sattar N (2010).** Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 15: 70-76.
- ✓ **Hussein O, Grosovski M, Lasri E, Svalb S, Ravid U, Assy N (2007).** Monounsaturated fat decreases hepatic lipid content in nonalcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol.* 13(3): 361-368.
- ✓ **Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM (1995).** Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 95: 2409-15.

- ✓ **Hulsmans M, Van Dooren E, Holvoet P (2012).** Mitochondrial reactive oxygen species and risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 14: 264-76.
- ✓ **Ignarro LJ (2002).** Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview. *J Physiol Pharmacol.* 53: 503-514
- ✓ **Imrie H, Abbas A, Kearney M (2010).** Insulin resistance, lipotoxicity and endothelial dysfunction. *Biochim Biophys Acta.* 1801(3): 320-326.
- ✓ **Jacota SK, Dana HM (1982).** A new colorimetric technique for the estimation of vitamin C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry.* 172: 178-182.
- ✓ **Jaechke H (1995).** Mecanism of oxidant stress-induced acute tissue injury. *Proc Soc Exp Biol Med.* 209:104-111.
- ✓ **Jafri A, Jabari M, Dahhak M, Saile R, Derouiche A (2013).** Obesity and its related factors among women from popular neighborhoods in Casablanca, Morocco, In *Ethnicity and Disease.* 23 (3):369-373.
- ✓ **Jiang Q, Elsonshwab I, Courtemanche C, Ames BN (2000).** Gamma-tocopherol and its majors metabolite, in contrast to  $\alpha$ -tocopherol, inhibit cyclooxygenase activity in macrophage and epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97:11494-9.
- ✓ **Joseph TB, Wang SW, Liu X, Kulkarni KH, Wang J, Xu H, Hu M (2007).** Disposition of flavonoids via enteric recycling: enzyme stability affects characterization of prunetin glucuronidation across species, organs, and UGT isoforms. *Mol Pharm.* 4: 883-894.
- ✓ **Kaabèche M, Benkheira A, de Foucault B (2010).** L'arganeraie d'Algérie: Structure, écologie, syntaxonomie, dynamique. *Acta Botanica Gallica.* 157 : 563–572.
- ✓ **Kaiser N, Cerasi E, Leibowitz G (2012).** Diet-induced diabetes in the sand rat (*Psammomys obesus*). *Methods Mol Biol.* 933: 89-102.
- ✓ **Kalderon B, Gutman A, Levy E, Shafrir E, Adler JH (1996).** Characterization of stages in the development of obesity-diabetes syndrome in sand rat (*Psammomys obesus*). *Diabetes.* 6: 717-724.
- ✓ **Kalupahana NS, Claycombe KJ, Moustaid-Moussa N (2011).** (N-3) fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. *Adv Nutr.* 2:304-632.
- ✓ **Kanaya AM, Wassel CL, Stoddard PJ, Harris TB, Cummings SR, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, Green C, Satterfield S, Gross MD (2011).** F2-isoprostanes and adiposity in older adults. *Obesity.* 19:861-867.

- ✓ **Karaouzene N, Merzouk H, Aribi M, Merzouk SA, Berrouiguet AY, Tessier C, 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. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 21: 792–799.
- ✓ **Karoui IJ, Wannas WA, Marzouk B (2010).** Refined corn oil aromatization by *Citrus aurantium* peel essential oil. *Ind Crop Prod* 32: 202-207.
- ✓ **Keaney JF, Larson MG, Vasann RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ (2003).** Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: Clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis. Thrombosis. Vascular. Biology.* 23: 434-39.
- ✓ **Kemali Z (2003).** L'obésité au Maghreb. *Santé Maghreb.* Décembre. P1.
- ✓ **Khadri A, Serrlheiro MLM, Nogueira JMF, Neffati M, Smiti S, Araújo MEM, (2008).** Antioxidant and antiacetyl cholin esterase activities of essential oil from *Cymbopogon schoenanthus* L. Spreng. Determination of chemical composition by GC-MS and <sup>13</sup>C-NMR. *Food Chem.* 109: 630–637.
- ✓ **Khallouki F, Younos C, Soulimani R, Oster T, Charrouf Z, Spiegelhalter B, Bartsch H, Owen RW (2003).** Consumption of argane oil (Morocco) with its unique profile of fatty acids, tocopherols, squalene, sterols and phenolic compounds should confer valuable cancer chemopreventive effects. *Eur. J. Cancer Prev.* 12: 67-75.
- ✓ **Khan NI, Naz L, Yasmeen G (2006).** Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pak J Pharm Sci.* 19(1): 62-65.
- ✓ **Kiess W, Pitzold S, Topfer M, Garten A, Bluher S, Kapellen T, Korner A (2008).** Adipocytes and adipose tissue. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 22(1): 135-153.
- ✓ **Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, Kwon BS, Erickson KL, Yu R (2006).** Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond).* 30(9): 1347-55.
- ✓ **Kim YJ, Yokozawa T, Chung HY (2005).** Suppression of oxidative stress in aging NZB/NZW mice: Effect of fish oil feeding on hepatic antioxidant status and guanidine compounds. *Free Radical Research.* 39 (10): 1101-1110.
- ✓ **Kim YJ, Park T (2008).** Genes are differentially expressed in the epididymal fat of rats rendered obese by a high fat diet. *J Nutr Research.* 28: 414-422.

- ✓ **Kim JK, Kim YJ, Fillmore JJ, Chen Y, Moore I, Lee J, Yuan M, Li ZW, Karin M, Perret P, Shoelson SE, Shulman J (2001)** Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest.* 108(3):437-446.
- ✓ **Kocic R, Pavlovic D, Kocic G, Pessic M (2007).** Susceptibility to oxidative stress, insulin resistance, insulin secretory response in the development of diabetes from obesity. *Vojnosanit Pregl.* 64(6): 391–39
- ✓ **Koçak H, Oner-Iyidoğan Y, Gürdöl F, Oner P, Süzme R, Esin D, İşsever H (2008).** Advanced oxidation protein products in obese women: its relation to insulin resistance and resistin. *Clin Exp Med.* 7(4):173-8.
- ✓ **Koudri M, Saadi AK, Noui A, Medjahed F (2015).** The chemical composition of argan oil. *IJASCSE,* 4: 24-28
- ✓ **Koutnikova H, Auwerx J (2001).** Regulation of adipocyte differentiation. *Ann Med.* 33(8): 556-61.
- ✓ **Krey G, Braissant O, L'Horset F, Kalkhoven E, Perroud M, Parker MG, Wahli W (1997).** Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol.* 11: 779-791.
- ✓ **Krieger-Brauer HI, Medda PK, Kather H (1997).** Insulin-induced activation of NADPH-dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation in human adipocyte plasma membranes is mediated by Galphai2, *J Biol Chem.* 272 (15): 10135-43.
- ✓ **Kubola J, Siriamornpun S (2008).** Phenolic contents and antioxidant activities of bitter melon (*Momordica charantia* L.) leaf stem and fruit fraction extracts in vitro. *Food Chem.* 110: 881–90.
- ✓ **Kumazawa S, Taniguchi M, Suzuki Y, Shimura M, Kwon MS, Nakayama T (2002).** Antioxidant activity of polyphenols in carob pods. *J. Agric. Food Chem.* 50, 373–377.
- ✓ **Lagarde M, Vericel E (2004).** Effets et métabolismes spécifiques des acides gras  $\omega$ 3 Oléagineux, *Corps Gras. Lipides.* 11 : 55-57.
- ✓ **Lagarde M, Lemaitre D, Calzada C, Vericel E (1997).** Involvement of lipid peroxidation in platelet signalling. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 57, 489 - 491.
- ✓ **Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O (2007).** Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 3: 716-24.
- ✓ **Lafontan M (2011).** Historical perspectives in fat cell biology: the fat cell as a model for the investigation of hormonal and metabolic pathways. *Am J Physiol Cell Physiol.* 302 (2): 327-59.

- ✓ **Lapointe A, Couillard C, Lemieux S (2006).** Effects of dietary factors on oxidation of low-density lipoprotein particles. *J Nutr Biochem.* 17: 645-658.
- ✓ **Lecerf JM (2013).** Obésité. Pourquoi les régimes échouent-ils ? *Nutrition Clinique et Métabolique.* 27:74-81
- ✓ **Lecerf JM (2011).** Les huiles végétales particularités et utilités. *Médecine des maladies Métaboliques.* (5) 3 : 257-262
- ✓ **Lecerf JM (2008).** L'obésité nutritionnelle. *Obésité.* 3(3): 97-98.
- ✓ **Lee H, Lee YJ, Choi H, Ko EH, Kim JW (2009).** Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J Biol Chem.* 284: 10601-9.
- ✓ **Lee JM, Chung H, Chang P-S, Lee JH (2007).** Development of a method predicting the oxidative stability of edible oils using 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH). *Food Chemistry.* 103: 662–669
- ✓ **Leonetti F, Capoccia D, Coccia F, Casella G, Baglio G, Paradiso F, Abbatini F, Lossa A, Soricelli E, Basso N (2012).** Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Other Comorbidities. *Arch Surg.* 147(8): 694-700.
- ✓ **Levine RL, Garland D, Olivier CN, Amica A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shantiel S, Stadtman ER (1990).** Determination of carbonyl content in oxidatively modified protein. *Eur J Biochem.* 186: 464-478.
- ✓ **Li Z, Deng ML, Tseng CH, Heber D (2013).** Hypertriglyceridemia is a practical biomarker of metabolic syndrome in individuals with abdominal obesity. *Metab Syndr Relat Disord.* 11(2):87-91
- ✓ **Li ZZ, Berk M, McIntyre TM, Feldstein AE (2009).** Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem.* 284(9): 5637-5644.
- ✓ **Li S, Zhang HY, Hu CC, Lawrence F, Gallagher KE, Surapaneni A, Estrem ST, Calley JN, Varga G, Dow ER, Chen Y (2008).** Assessment of diet-induced obese rats as an obesity model by comparative functional genomics. *Obesity.* 16 (4): 811-818.
- ✓ **Liu Y, Chewchuk S, Lavigne C, Brûlé S, Pilon G, Houde V, Xu A, Marette A, Sweeney G (2009).** Functional significance of skeletal muscle adiponectin production, changes in animal models of obesity and diabetes, and regulation by rosiglitazone treatment. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 297 (3): 657-64.
- ✓ **Lopez S, Bermudez B, Pacheco YM, Villar J, Abia R, Muriana FJ (2008).** Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 88: 638-644

- ✓ **Lopez GV, Batthyany C, Blanco F, Botti H, Trostchansky A, Migliaro E, Radi R, Gonzalez M, Cerecetto H, Rubbo H (2005).** Design, synthesis, and biological characterization of potential antiatherogenic nitric oxide releasing tocopherol analogs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 13: 5787–5796.
- ✓ **Low S, Chew Chin M, Deurenberg-Yap M (2009).** Review on epidemic of obesity. *Ann Acad Med Singapore*. 38: 57-65.
- ✓ **Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951).** Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Bio Chem*. 193:265-275.
- ✓ **Lucero D, Zago V, López GI, Graffigna M, Fainboim H, Miksztowicz V, Meroño T, Belli S, Levalle O, Wikinski R, Brites F, Berg G, Schreier L (2011).** Pro-inflammatory and atherogenic circulating factors in non-alcoholic fatty liver disease associated to metabolic syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 412(1-2):143-147.
- ✓ **Maatoug J, Harrabi I, Hmad S, Belkacem M, Noura A, Ghannem H (2013).** Advising obese adults about diet and physical activity in Sousse, Tunisia. *ISRN Obes*. 498527: 1-5.
- ✓ **Madsen AN, Hansen G, Paulsen SJ, Lykkegaard K, Tang-Christensen M, Hansen HS, Levin BE, Larsen, PJ, Knudsen LB, Fosgerau K, Vrang N (2010).** "Longterm characterization of the diet-induced obese and diet-resistant rat model: a polygenetic rat model mimicking the human obesity syndrome," *Journal of Endocrinology*, 206 (3): 287-296.
- ✓ **Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y (2002).** Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 8(7): 731-737.
- ✓ **Magkos F, Mohammed BS, Mittendorfer B (2009).** Plasma Lipid Transfer Enzymes in Non-Diabetic Lean and Obese Men and Women. *Lipids*. 44(5): 459-464.
- ✓ **Magosso E, Ansari MA, Gopalan Y, Shuaib IL, Wong JW, Khan NA, Abu Bakar MR, Ng BH, Yuen KH (2013).** Tocotrienols for normalization of hepatic echogenic response in nonalcoholic fatty liver: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Nutr J*. 12 (1): 166.
- ✓ **Mahadev K, Motoshima H, Wu X, Ruddy JM, Arnold RS, Cheng G, Lambeth JD, Goldstein BJ (2004).** The NAD(P)H oxidase homolog Nox4 modulates insulin-stimulated generation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and plays an integral role in insulin signal transduction. *Mol Cell Biol*. 24: 1844-54.

- ✓ **Maisuthisakul P, Pongsawatmanit R, Gordon MH (2007).** Assessment of phenolic content and free radical scavenging capacity of some Thai indigenous plants. *Food Chemistry*. 100(4): 1409-1418.
- ✓ **Malinowski JM, Gehret MM (2010).** Phytosterols for dyslipidemia, *American Journal of Health-System Pharmacy*. 67 (14): 1165-1173.
- ✓ **Malmstrom R, Packard CJ, Watson TDG, Rannikko S, Caslake M (1997).** Metabolic basis of hypotriglyceridemic effects of insulin in normal men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 17: 1454-146.
- ✓ **Marangoni F, Poli A (2010).** Phytosterols and cardiovascular health, *Pharmacological Research*. 61 (3): 193-199.
- ✓ **Marchant CE, Law NS, Van Der Veen C, Hardwick SJ, Carpenter KL, Mitchinson MJ (1995).** Oxidized low-density lipoprotein is cytotoxic to human monocyte-macrophages: protection with lipophilic antioxidants. *FEBS Lett*. 358:175-8.
- ✓ **Marfil R, Giménez R, Martínez O, Bouzas PR, Rufián-Henares JA, Mesías M, Cabrera-Vique C. (2011).** Determination of polyphenols, tocopherols, and antioxidant capacity in virgin argan oil (*Argania spinosa*, Skeels). *European Journal of Lipid Science and Technology*. 113: 886-893.
- ✓ **Masek J, Fabry P (1959).** High-fat diet and the development of obesity in albino rats, *Experientia*. 15(11): 444 - 445.
- ✓ **Masella R, Giovannini C, vari R, Di Benedetto R, Coni E, Volpe R (2001).** Effect of dietary virgin olive oil phenols on low density lipoprotein oxidation in hyperlipidemic patient. *Lipides*. 36:1195-202.
- ✓ **Mayne ST (2003).** Antioxidant Nutrients and Chronic Disease: Use of Biomarkers of Exposure and Oxidative Stress Status in Epidemiologic Research. *J Nutr*. 133(3):933 940.
- ✓ **McGarry JD (2002).** Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 51: 7–18.
- ✓ **Mehran AE, Templeman NM, Brigidi GS, Lim GE, Chu KY, Hu X, Botezelli JD, Asadi A, Hoffman BG, Kieffer TJ, Bamji SX, Clee SM, Johnson JD (2012).** Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell Metabolism*. 16: 723-737.
- ✓ **Mekhfi H, Gadi D, Bnouham M, Ziyat A, Legssyer A, Aziz M (2008).** Effect of argan oil on platelet aggregation and bleeding time a beneficial nutritional property. *J Compl Integr Med*. 5:1-18.

- ✓ **Mercer AJ, Stuart RC, Attard CA, Otero-Corchon V, Nillni EA, Low MJ (2014).** Temporal changes in nutritional state affect hypothalamic POMC peptide levels independently of leptin in adult male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 306 (8):904-15.
- ✓ **Merzouk H, Khan NA (2003).** Implication of lipids in macrosomia of diabetic pregnancy: can n-3 polyunsaturated fatty acids exert beneficial effects? *Clinical Science.* 105: 519-529.
- ✓ **Milagro FI, Campión J, Martínez JA (2006).** Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity.* 14(7): 1118-1123.
- ✓ **Milaneschi Y, Simonsick EM, Vogelzangs N, Strotmeyer ES, Yaffe K, Harris TB, Tolea MI, Ferrucci L, Penninx BW (2012).** Leptin, abdominal obesity; and onset of depression in older men and women. *J Clin Psychiatry.* 73 (9): 1205-1211.
- ✓ **Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB (2002).** Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature.* 415(6869): 339 - 43.
- ✓ **Miwa I, Ichimura N, Sugiura M, Hamada Y, Taniguchi S (2000).** Inhibition of Glucose-Induced Insulin Secretion by 4-Hydroxy-2-Nonenal and Other Lipid Peroxidation Products. *Endocrinology.* 141: 2761-2772.
- ✓ **Moller P, Wallin H, Knudsen LE (1996).** Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chem Biol Interact.* 102: 17-36.
- ✓ **Moreno JJ, Mitjavila MT (2003).** The degree of unsaturation of dietary fatty acids and the development of atherosclerosis. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 14(4):182-195.
- ✓ **Morton GJ, Schwartz MW (2011).** Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev* 91:389-411.
- ✓ **Moukal (2004).** L'arganier, *Argania spinosa* L. (Skeels), usage thérapeutique, cosmétique et alimentaire. *Phytothérapie.* 2 : 135-141.
- ✓ **Mountasser A, Elhadek M (1999).** Optimisation des facteurs influençant l'extraction de l'huile d'argan par une presse. *Oléagineux Corps gras lipides.* 6 (3) : 273-9.
- ✓ **Moure A, Franco D, Sineiro J, Dominguez H, Nunez ML, Lema JM (2000).** Evaluation of extracts from *Gevuina avellana* hulls as antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 48: 3890–3897.
- ✓ **Mouraux T, Dorchy H (2005).** Le poids de l'obésité dans le (pré diabète de type 2 chez les enfants et adolescents. *Arch Pediatr.* 12 : 1779-1784.
- ✓ **Mozaffarian D, Rimm B (2006).** Fish intake, contaminants, and human health evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 296(15):1885-1899.



- ✓ **Muanda F, Koné D, Dicko A, Soulimani R, Younos C (2009).** Phytochemical composition and antioxidant capacity of three Malian medicinal plant parts. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2011(109): 1-8.
- ✓ **Mundy AL, Haas E, Bhattacharya I, Widmer CC, Kretz M, Baumann K, Barton M (2007).** Endothelin stimulates vascular hydroxyl radical formation: effect of obesity. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 293(6):2218-24.
- ✓ **Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ (2007).** Cardiovascular actions of insulin. Endocr Rev. 28:463-91.
- ✓ **Münzberg H (2010).** Leptin-signaling pathways and leptin resistance. Forum of Nutrition. 63:123-132.
- ✓ **Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW (2010).** Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. Trends in Endocrinology & Metabolism. 21(11): 643-651.
- ✓ **Naggar M, Mhirit O (2006).** L'arganeraie: un parcours typique des zones arides et semi-arides marocaines. Sécheresse. 17(12) : 314-317.
- ✓ **Nakamura K, fuster JJ, Waslsh K (2013).** Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. J Cardiol. 87 (13) : 355 – 359.
- ✓ **Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Giuseppe Paolisso G, Marfella R, Giugliano D (2002).** Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. J Am Coll Cardiol. 39 : 1145-1150.
- ✓ **Ndiaye MF (2007).** Obésité en Afrique : définitions et épidémiologie. J Afr Hepato Gastroenterol. 1: 71-75.
- ✓ **Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M (2008).** Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. Arch Physiol Biochem 114 (3):183-94.
- ✓ **Nijjar PS, Burke FM, Bloesch A, Rader DJ (2010).** Role of dietary supplements in lowering low-density lipoprotein cholesterol: A review. J Clin Lipidol. 4: 248-258.
- ✓ **Nikolaidis MG, Kerksick CM, Lamprecht M, McAnulty SR (2012).** Redox biology of exercise. Oxid Med Cell Longev. 407978. 1-3.
- ✓ **Nishida C, Ko GT, Kumanyika S (2010).** Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: Overview of the 2008 WHO expert consultation on waist circumference and waist-hip ratio. Eur J Clin Nutr. 64: 2-5.

- ✓ **Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-SarmadI J, Ling KLE, Wolf PS (1996).** Low density lipoprotein is major carrier of lipid hydroperoxyde concentrations. *Biochem J.* 313: 781-786.
- ✓ **Novelli EL, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GM, Rodrigues HG, Mani F, Fernandes AA, Cicogna AC, Novelli Filho JL (2007).** Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim.*41: 111-119.
- ✓ **Okawa M, Kinjo J, Nohara T, Masateru O (2001).** DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) radical scavenging activity of flavonoids obtained from some medicinal plants. *Biol Pharm Bull.* 24: 1202–1205.
- ✓ **Ollivier D, Artaud J, Pinatel C, Durbec JP, Guerere M (2003).** Triacylglycerol and fatty acid compositions of French virgin olive oils. Characterization by chemometrics. *J Agric Food Chem.* 51: 5723-5731.
- ✓ **Olusi SO (2002).** Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26(9): 1159-1164.
- ✓ **Organisation Mondiale de la Santé, Genève. Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale.** Rapport sur la santé dans le monde. (2008).
- ✓ **Ostlund RE, Racette SB, stenson WF (2002).** Effects of trace composants of dietary fat on cholesterol metabolism: phytosterol. Oxysterol and squalene. *Nut Rev.* 60: 346-59.
- ✓ **Otero M, Lago R, Lago F, Reino JJ, Gualillo O (2005).** Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Res Ther.* 7(3): R581-91.
- ✓ **Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K (2011).** Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 11:85–97.
- ✓ **Ould Mohamedou M M, Zouirech K, .El Messal M, El Kebbaj MS, Chraibi , Adlouni A (2011).** Argan Oil Exerts an Antiatherogenic Effect by Improving Lipids and Susceptibility of LDL to Oxidation in Type 2 Diabetes Patients. *International Journal of Endocrinology.*747835:1-6.
- ✓ **Oyaizu M (1986).** Studies on products of browning reactions-antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *Jap J Nutr.* 44:307 - 315.
- ✓ **Paglia DE, Valentine WN (1967).** Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 70: 158-169.
- ✓ **Paniagua JA, Gallego DE LA Sacristana A, Romero I, Vidalpuig A, Latre JM, Sanchez E (2007).** Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases

postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care*. 30:1717-1723.

- ✓ **Papas AM (1999)**. *Food Chem. Toxicol.* 37: 999 -1007.
- ✓ **Patel C, Ghanim H, Ravishankar S, Sia CL, Viswanathan P, Mohanty P, Dandona P (2007)**. Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor-kappaB activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 92: 4476-4479.
- ✓ **Pedersen BK, Fischer CP (2007)**. Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 10 (3): 265-71.
- ✓ **Pedersen MD, Al Snih S, Stoddard J, Shekar A, Hurvitz EA (2014)**. Obesity misclassification and the metabolic syndrome in adults with functional mobility impairments: Nutrition Examination Survey 2003 – 2006. *Prev Med*. 60: 71 – 76.
- ✓ **Peelman F, Waelput W, Iserentant H, Lavens D, Eyckerman S, Zabeau L, Tavernier J (2004)**. "Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases." *Prog Lipid Res*. 43(4): 283-301.
- ✓ **Peelman F, Vandekerckhove J, Rosseneu M (2000)**. Structure and function of lecithin cholesterol acyl transferase: new insights from structural predictions and animal models. *Curr Opin Lipidol*. 2:155-160.
- ✓ **Peng HC, Chen YL, Yang SY, Ho PY, Yang SS, Hu JT, Yang SC (2013)**. The antiapoptotic effects of different doses of  $\beta$ -carotene in chronic ethanol-fed rats. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2 (3): 132 – 141.
- ✓ **Pérez-Escamilla R, Obbagy JE, Altman JM, Essery EV, McGrane MM, Wong YP, Spahn JM, Williams CL (2012)**. Dietary energy density and body weight in adults and children: A systematic review. *Journal of the academic nutrition and diabetics*. 112(5): 671-84.
- ✓ **Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio L, Bellido C, Jimenez Y, Moreno JA (2007)**. The chronic intake of a mediterranean diet enriched in virgin olive oil, decreases nuclear transcription factor kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Atherosclerosis*. 194:141-146.
- ✓ **Perlemuter L, Selam JL, Collin DE, L'hortet G, (2003)**. *Diabète et maladies métaboliques*. 4ième édition Paris Masson : p313-316.
- ✓ **Picchi A, Gao X, Belmadani S, Potter BJ, Focardi M, Chilian WM, Zhang C (2006)**. Tumor necrosis factor-alpha induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ Res*. 99(1): 69-77.

- ✓ **Pirisi FM, Cabras P, Falqui Cao C, Migliorini M, Muggelli M (2000).** Phenolic Compounds in virgin olive oil.2. Reappraisal. of the extraction, HPLC separation, and Quantification Procedures. *J Agric Food Chem.* 48: 1191-1196.
- ✓ **Plat J, Mensink RP (2005).** Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol.* 96:15D-22D.
- ✓ **Plat J, Mensink RP (2001).** Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 11:31-40.
- ✓ **Porte D, Seeley RJ, Woods SC, Baskin DG; Schwartz MW (1998).** Obesity, diabetes and the central nervous system. *Diabetologia.* 41(8):863-81.
- ✓ **Pou MK, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan Rs, Maurovich-Horvat P, Larson MG, Keaney JF, Meigs Jb, Lipinska I, Kathiresan S, Murabito Jm, O'donnell Cj, Benjamin Ej, Fox Cs (2007)?** Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 116:1234-1241.
- ✓ **Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, Brown L (2011).** Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: Effects and emerging mechanisms of action. *Progress in Lipid Research.* 50: 372-387.
- ✓ **Prentice AM (2006).** The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol.* 35(1): 93-9.
- ✓ **Prins JB, Niesler CU, Winterford CM, Bright NA, Siddle K, O'Rahilly S, Walker NI, Cameron DP (1997).** Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 46 (12):1939-44.
- ✓ **Puca AA, Andrew P, Novelli V, Anselmi CV, Somalvico F, Cirillo NA, Chatgililoglu C, Ferreri C (2008).** Fatty acid profile of erythrocyte membranes as possible biomarker of longevity. *Rejuvenation Research.* 11(1): 63-72.
- ✓ **Pulinilkunnil T, Kienesberger P C, Nagendran J, Sharma N, Young M E, Duck J R B (2014).** Cardiac-specific adipose triglyceride lipase overexpression protects tfrom cardiac steatosis and dilated cardiomyopathy following diet-induced obesity. *International Journal of obesity.* 38: 205 – 215.
- ✓ **Qatanani M, Lazar MA (2007).** Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes et Dev.* 21:1443-1455.
- ✓ **Quiles JL, Ochoa JJ, Ramirez-Tortosa MC, Huertas JR, Mataix J (2006).** Age-related mitochondrial DNA deletion in rat liver depends on dietary fat unsaturation. *J Gerontol Biol Sci Med.* 61:107-114.

- ✓ **Rahmani M (2005).** Composition chimique de l'huile d'argan « vierge ». Cahiers Agricultures. 14 (5) 461-465.
- ✓ **Rabec C, Ramos PDL, Veale D (2011).** Respiratory complications of obesity. Archivos de Bronconeumología. 47(5):252-261.
- ✓ **Rachek LI (2014).** Free Fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. Prog mol boil Transl Sci. 121: 267 - 292
- ✓ **Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV (2008).** Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue thpoxia and cytotoxic T-cell infiltration. International Journal of Obesity. 32:451-463.
- ✓ **Ravinet Trillou C, Arnone M, Delgorge C, Gonalons N, Keane P, Maffrand JP, Soubrie P (2003)** .Anti-obesity effect of SR141716, a CB1 receptor antagonist, in dietinduced obese mice, American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. 284 (2): R345-53.
- ✓ **Reaven GM (2005).** The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. Annual Review of Nutrition. 25: 391-406.
- ✓ **Reaven PD, Witztum JL (1996).** Oxidized low density lipoproteins in atherogenesis: role of dietary modification. Annu Rev Nutr. 16:51-71.
- ✓ **Reaven PD, Khouw A, Beltz WF, Parthasarathy S, Witztum JL (1993).** Effect of dietary antioxidant combination in humans. Protection of LDL by vitamine E but not by beta-carotene. Arterioscler Thromb. 13:590-600.
- ✓ **Reboul E, Thap S, Perrott E, Amiot M J, lairon D, Borel P (2007).** Effect of themain dietary antioxidants (carotenoids,  $\gamma$ -tocopherol, polyphenols, and vitamin C) on  $\alpha$ -tocopherol absorption. Eur J Clin Nutr. (61) 1167-1173.
- ✓ **Reiter E, Jiang Q, Christen S (2007).** Anti-inflammatory properties of  $\alpha$ - and  $\gamma$  tocopherol. Mol. Asp. Med. (28) 668–691.
- ✓ **Ribot T, Rodriguez AM, Rodriguez E, Palou A (2008).** Adiponectin and resistine response in the Onset of obesity in male and female rats. Obesity (Silcer Spring). 24: 214-225.
- ✓ **Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA (2004).** Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. Clin Nutr. 23: 447-456.
- ✓ **Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G (1996).** Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radic Biol Med. 20: 933-956.

- ✓ **Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, Ricard N, Jacquet D, Bastard JP, Laville M, Vidal H (2004).** Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 53 (9): 2232-41.
- ✓ **Rigas B, Sun Y (2008).** Induction of oxidative stress as a mechanism of action of chemopreventive agents against cancer, *British Journal of Cancer*. 98 (7): 1157-1160.
- ✓ **Rigoulet M, Yoboue ED, Devin A (2011).** Mitochondrial ROS generation and its regulation: mechanisms involved in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> signaling. *Antioxid Redox Signal*. 14: 459-68.
- ✓ **Rodriguez AM, Elabd C, Amri EZ, Ailhaud G, Dani C (2005).** The human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Biochimie*. 87 (1): 125-128.
- ✓ **Rojas S, Quideau P, Pardon Z, Charrouf (2005).** Colorimetric evaluation of phenolic content and GC-MS characterization of phenolic composition of alimentary and cosmetic argan oil and press cake. *J Agric Food Chem*. 53: 9122–9127.
- ✓ **Romaguera D, Norat T, Mouw T, May Am, Bamia C, Slimani N (2009).** Adherence to the Mediterranean Diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *J Nutr*. 139: 1728-1737.
- ✓ **Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, Bradwin G, Moore K, Milstone DS, Spiegelman BM, Mortensen RM (1999).** PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell*. 4:61
- ✓ **Rueda A, Seiquer I, Olalla M, Giménez R, Lara L, Cabrera-Vique C (2014).** Characterization of Fatty Acid Profile of Argan Oil and Other Edible Vegetable Oils by Gas Chromatography and Discriminant Analysis. *Journal of Chemistry*. 843908: 8
- ✓ **Ruggiero C, Ehrenshaft M, Cleland E, Stadler K (2011).** High-fat diet induces an initial adaptation of mitochondrial bioenergetics in the kidney despite evident oxidative stress and mitochondrial ROS production. *Endo*. 300(6): 1047-1058.
- ✓ **Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF (2002).** SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem*. 277: 42394 - 42398.
- ✓ **Russo GL (2009).** Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol*. 77: 937-946.
- ✓ **Rubio M, Alvarez-Orti M, Alvarruiz A, Fernandez E, Pardo JE (2009).** Characterization of oil obtained from grape seeds collected during berry development. *J Agric Food Chem*. 57: 2812-2815.
- ✓ **Saely CH, Geiger K, Drexel H (2012).** Brown versus white adipose tissue: a minireview. *Gerontology*. 58(1):15-23.

- ✓ **Saha SS, Patra Maumita, Ghosh M (2012).** In vitro antioxidant study of vegetable oils containing conjugated linolenic acid isomers. *LWT - Food Science and Technology*. 46: 10-15.
- ✓ **Saidpour A, Zahediasl S, Kimiagar M, Vafa M, Ghasemi A, Abadi A, Daneshpour MS, Arkesh M (2011).** Fish oil and olive oil can modify insulin resistance and plasma desacyl-ghrelin in rats. *J Res Med Sci*. 16(7):862-871.
- ✓ **Samane S, Christon R, Dombrowski L, Turcotte S, Charrouf Z, Lavigne C, Levyb E, Bachelard H, Amarouch H, Marette A, Haddad PS (2009).** Fish oil and argan oil intake differently modulate insulin resistance and glucose intolerance in a rat model of dietary-induced obesity. *Metabolism*. 58: 909-19.
- ✓ **Sanchez-Moreno C (2002).** Review: Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in food and biological systems. *Food Sci Tech Int*. 8(3): 121-137.
- ✓ **Savini I, Valeria Catani M, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L (2013).** Obesity-Associated Oxidative Stress: Strategies Finalized to Improve Redox State. *International Journal of Molecular Sciences*. 14 : 10497-538
- ✓ **Seiquer I, Rueda A, Olalla M, Cabrera-Vique C (2015).** Assessing the bioavailability of polyphenols and antioxidant properties of extra virgin argan oil by simulated digestion and Caco-2 cell assays. Comparative study with extra virgin olive oil. *Food Chem*. 1(188):496-503.
- ✓ **Serra D, Mera P, Malandrino MI, Mir JF, Herrero L. (2012).** Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *Antioxid Redox Signal*. 19(3): 269-84.
- ✓ **Service de normalisation industrielle (Snima) (2003).** Huiles d'arganes. Spécifications. Norme marocaine NM 08.5.090. Snima, Rabat (Morocco).
- ✓ **Schwartz GJ, Fu J, Astarita G, Li X, Gaetani S, Campolongo P, Cuomo V, Piomelli D (2008).** The Lipid Messenger OEA Links Dietary Fat Intake to Satiety. *Cell metabolism*. 8(4):281-288.
- ✓ **Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I (2008).** Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 359:229-241.
- ✓ **Shulman GI (2000)** Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 106: 171-176
- ✓ **Sies H (2010).** Polyphenols and health: Update and perspectives. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 501(1): 2-5.
- ✓ **Sies H, Stahl W, Sevanian A (2005).** Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *Journal of Nutrition*. 135:969-72.

- ✓ **Simopoulos AP (2002)**. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedecine & Pharmacotherapy*. 56: 365-379.
- ✓ **Singleton VN, Rossi JA (1965)**. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *Am J Enol*. 16:144-158.
- ✓ **Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM (2010)**. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 91(3):502-509.
- ✓ **Slover HT, Lanza E (1979)**. Quantitative analysis of food fatty acids by capillary gas chromatography. *J Am. Oil Chem Soc*. 56: 933-943.
- ✓ **Smith WL, Marnett LJ, DeWitt DL (1991)**. Prostaglandin and thromboxane biosynthesis. *Pharmacol Ther* 49: 153-179.
- ✓ **Sola R, Baudet MF, Motta C, Maille M, Jacotot B (1990)**. Le régime riche en acides gras mono insaturés (huile d'olive) augmente la fluidité des lipoprotéines humaines de haute densité. *Annales de Nutrition et de Métabolisme*. 34 :53-68.
- ✓ **Soriguer F, Morcillo S, Cardona F, Rojo-Martínez G, de la Cruz Almaráz M, Ruiz de Adana Mde L, Olveira G, Tinahones F, Esteva I (2006)**. Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *J Nutr*. 136 (9): 2325-30.
- ✓ **Sour S, Belarbi M, Khaldi D, Benmansour N, Sari N, Nani A, Chemat F, Visioli F (2012)**. Argan oil improves surrogate markers of CVD in humans. *British Journal of Nutrition*. 107: 1800-1805.
- ✓ **Sour S, Belarbi M, Sari N, Benammar CH, Baghdad CH, Visioli F (2015)**. Argan oil reduces, in rats, the high fat diet-induced metabolic effects of obesity. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 25: 382-387.
- ✓ **Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP (2007)**. Ferulic Acid: therapeutic potential through its antioxidant property. *J Clin Biochem Nutr*. 40: 92-100.
- ✓ **Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Spasić S, Bogavac-Stanojević N, Bujisić N (2008)**. The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Research Clinical Practic*. 79:156-63.
- ✓ **St-Pierre J, Tremblay MI (2012)**. Modulation of leptin resistance by protein tyrosine phosphatases. *Cell metabolism*. 15(3):292-297.
- ✓ **Straczkowski M, Kowalska I (2008)**. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 57(11):1539-1544.



- ✓ **Strauss RS (1999).** Comparison of serum concentrations of -tocopherol and -carotene in across-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). *Journal pédiatric.* 134:160-65.
- ✓ **Stillwella W, Wassall SR (2003).** Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chemistry and Physics of Lipids.* 126(1):1-27.
- ✓ **Storlien LH, Kriketos AD, Calvert GD, Baur LA, Jenkins AB (1997).** Fatty acids, triglycerides and syndromes of insulinresistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 57:379-85.
- ✓ **Stuart CA, Howell ME, Zhang Y, Yin D (2009).** Insulin-stimulated translocation of glucose transporter (GLUT) 12 parallels that of GLUT4 in normal muscle. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 3535-42
- ✓ **Sundaram J, Kandala CV, Holser RA, Buttset William, C.L., Windham R. (2010).** Determination of in-shell peanut oil and fatty acid composition using near-infrared reflectance spectroscopy. *J Am Oil Chem Soc* 87, 1103-1114.
- ✓ **Subramanian S, Chait A (2012).** Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta.* 1821(5): 819-825.
- ✓ **Sutherland WH, Manning PJ, Walker RJ, De Jong SA, Ryalls AR, Berry EA (2007).** Vitamin E supplementation and plasma 8-isoprostane and adiponectin in overweight subjects. *Obesity.* 15:386- 91.
- ✓ **Suzuki A, Yamamoto M, Jokura H, Fujii A, Tokimitsu I, Hase T, Saito I (2007).** Ferulic acid restores endothelium-dependent vasodilation in aortas of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 20: 508 - 513.
- ✓ **Swagell CD, Henly DC, Morris CP (2007).** Regulation of human hepatocyte gene expression by fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 362: 374-380.
- ✓ **Takada R, Saitoh M, Mori T(1994).** Dietary gamma-linolenic acid-enriched oil reduces body fat content and induces liver enzyme activities relating to fatty acid beta-oxidation in rats. *J Nutr.* 124: 469-474.
- ✓ **Taskinen MR (2003).** Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia.* 46:733-49.
- ✓ **Tounian P (2004).** Régulation du poids chez l'enfant: application à la compréhension de l'obésité. *Archives de pédiatrie.* 11: 240-244.
- ✓ **Trayhurn P (2005).** The biology of obesity. *Proc Nutr Soc.* 64: 31-8.
- ✓ **Tsao R (2010).** Chemistry and Biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients* 2:1231-46

- ✓ **Ueki K, Kondo T, Kahn CR (2004).** Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol.* 24: 5434-5446.
- ✓ **Unger RH (2003).** The physiology of cellular liporegulation. *Annu Rev Physiol.* 65: 333-347.
- ✓ **Uzun H, Konukoglu D, Gelisggen R, Zengin K, Taskin M, (2007) Plasma protein carbonyl and thiol stress before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients.** *Obes Surg.* 17: 1367-1373.
- ✓ **Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M (2006).** Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 160(1): 1-40.
- ✓ **Valko M, Morris H, Cronin MTD (2005).** Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 12: 1161-1208
- ✓ **Vara-ubol S, Bowers JA (2001).** Effect of alpha-tocopherol, beta-carotene, and sodium tripolyphosphate on lipid oxidation of refrigerated, cooked ground turkey and ground pork. *Jof Food Sci.* 66: 662-677.
- ✓ **Vazquez-Vela MEF, Torres N, Tovar AR (2008).** White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res.* 39:715–728.
- ✓ **Verges B (2001).** Insulinosensibilité et lipids. *Diabetes Metab.* 27: 233-227.
- ✓ **Vericel E, Calzada C, Chapuy P, Lagarde M (1999).** The influence of low intake of n-3 fatty acids on platelets in elderly people. *Atherosclerosis.* 147: 187-192.
- ✓ **Vertuani S, Angusti A, Manfredini S (2004).** The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr Pharm Des.* 10: 1677-1694
- ✓ **Vincent HK, Innes KE, Vincent KR (2007).** Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 9(6): 813-839.
- ✓ **Vincent HK, Taylor AG (2006).** Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond).* 30(3): 400-418.
- ✓ **Visioli F, Bellomo G, Montedoro G, Galli C (1995).** Low density lipoproteins oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents. *Atherosclerosis.* 117:25-32.
- ✓ **Visioli F, De La Lastra CA, Andres-Lacueva C, Aviram M, Calhau C, Cassano A, D'Archivio M, Faria A, Favé G, Fogliano V, Llorach R, Vitaglione P, Zoratti M, Edeas M (2011).** Polyphenols and human health: a prospectus. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 51(6) :524-46.

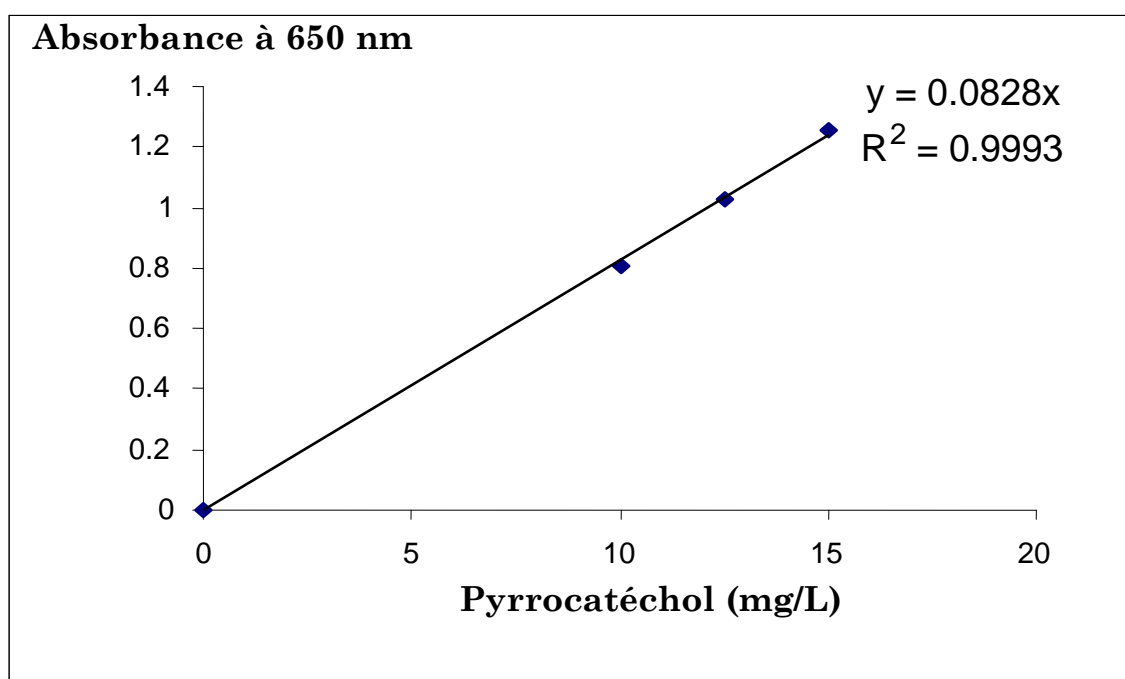
- ✓ **Vissers MN, Zock PL, Leennen R, Roodenburg AJ, Van Putte KP, Katan MB (2001).** Effect of consumption of phenols from olives and extra virgin olive oil on LDL oxydaizability in healty humans. *Free Radic Res.* 35: 619-29.
- ✓ **Vistisen D, Witte DR, Tabák AG, Herder C, Brunner EJ, Kivimäki M, Færch K (2014).** Patterns of Obesity Development before the Diagnosis of Type 2 Diabetes: The Whitehall II Cohort Study. *PLoS Med.* 11(2): e1001602.
- ✓ **Vickers SP, Jackson HC, Cheetham SC (2011).** The utility of animal models to evaluate novel anti-obesity agents, *British Journal of Pharmacology.*164 (4): 1248-1262.
- ✓ **Von Schaky (2000).** Fatty acids and the prevention of prevention of coronary atherosclerosis. *American journal of clinical Nutrition.* 40: 224-227.
- ✓ **Waelput W, Brouckaert P, Broekaert D, Tavernier J (2006).** A role for leptin in the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and in immune response, an update. *Current Medicinal Chemistry.* 13(4):465 - 475.
- ✓ **Wagener A, Goessling HF, Schmitt AO, Mauel S , Gruber AD ,Richard Reinhardt R, Brockmann GA (2010).** Genetic and diet effects on Ppar-alpha and Ppar-gamma signaling pathways in the Berlin Fat Mouse Inbred line with genetic predisposition for obesity. *Lipids Health Dis.* 9-99.
- ✓ **Wang JW, Mark S, Henderson M, O'Loughlin J, Tremblay A, Wortman J, Paradis G, Gray-Donald K . (2013).** Adiposity and glucose intolerance exacerbate components of metabolic syndrome in children consuming sugar-sweetened beverages: QUALITY cohort study. *Pediatric obesity.* 8(4): 284-93.
- ✓ **Wang TJ, Light K, Henderson M, O'Loughlin J, Mathieu ME, Paradis G, Gray-Donald K. (2004),** Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 292 (20): 2471-7.
- ✓ **Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, Ohlsson C, Jansson JO (2002).** Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med.* 8 (1): 75-9.
- ✓ **Walrand S, Fisch F, Bourre JM (2010)** Do saturated fatty acids have the same metabolic effect? *Nutr Clin Metab.* 24:63-75.
- ✓ **Warolin J, Coenen KR, Kantor JL, Whitaker LE, Wang L, Acra SA, Roberts LJ, Buchowski MS (2013).**The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy Black and White American youth. *Pediatric Obesity.* 10: 2047-6310.
- ✓ **Waterman E, Lockwood B (2007).** Active components and clinical applications of olive oil. *Altern Med Rev.* (12): 331-342.

- ✓ **Westerterp-Plantenga MS, Saris WH, Hukshorn CJ, Campfield LA (2001).** Effects of weekly administration of pegylated recombinant human OB protein on appetite profile and energy metabolism in obese men. *Am. J. Clin. Nutr.* 74: 426-434.
- ✓ **WHO (2013).** World Health Organization Fact Sheet for World Wide Prevalence of Obesity. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/indexhtml> (accessed on 11 February 2013).
- ✓ **Williams CM (2001).** Beneficial nutritional properties of olive oil: implications for postprandial lipoproteins and factor VII. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. NMCD.* 11: 51-56.
- ✓ **Wilson JX (2008).** Mecanism of action of vitamin C in sepsis: Ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *Biofactors.* 35:5-13.
- ✓ **Winter Y, Sankowski R, Back T (2013).** Genetic determinants of obesity and related vascular diseases. *Vitamine & Hormone.* 91:29-48.
- ✓ **Wirth D, Christians ES, Drion PV, Dessy-Doize C, Gustin P (2003).** Les protéines de choc thermique (heat shock proteins-Hsps). II. Hsp70 : biomarqueur et acteur du stress cellulaire. *Ann. Med. Vet.* 147: 127-144.
- ✓ **Wiseman SA, Mathot JN, De Fouw NJ, Tijburg LB (1996).** Dietary non-tocopherol antioxidants present in extra virgin olive oil increase the resistance of low density lipoproteins to oxidation in rabbits. *Atherosclerosis.* 120:15-23.
- ✓ **Wong C, Marwick TH (2007).** Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nature Reviews Cardiology.* 4:436-443.
- ✓ **Yamato M, Shiba T, Yoshida M, Ide T, Seri N, Kudou W, Kinugawa S, Tsutsui H (2007).** Fatty acids increase the circulating levels of oxidative stress factors in mice with diet-induced obesity *via* redox changes of albumin. *FEBS J.* 274:3855-63.
- ✓ **Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, Uchida S, Ito Y, Takakuwa K, Matsui J, Takata M, Eto K, Terauchi Y, Komeda K, Tsunoda M, Murakami K, Ohnishi Y, Naitoh T, Yamamura K, Ueyama Y, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T(2003).** Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.* 278(4): 2461-2468.
- ✓ **Yang J (2014).** Enhanced skeletal muscle for effective glucose homeostasis. *Prog Mol Biol T ransl Sci.* 121: 133 – 163.
- ✓ **Yang L, Zhang Y, Wang L, Fan F, Zhu L, Li Z, Ruan X, Huang H, Wang Z, Huang Z, Huang Y, Yan X, Chen Y (2010).** Amelioration of high fat diet induced liver lipogenesis and hepatic steatosis by interleukin-22. *Journal of Hepatology.* 53(2): 339-347.

- ✓ **Yki-Järvinen H, Westerbacka J (2005).** The fatty liver and insulin resistance. *Curr Mol Med.* 5: 287-295
- ✓ **Young VR, Borgonha S (2000)** Nitrogen and amino acid requirements: The Massachusetts Institute of Technology Amino Acid Requirement Pattern. *J Nutr.* 130 (7)1841-1849.
- ✓ **Yousfi M, Bombarda I, Hamia C, Djeridane A, Stocker P, Gaydou E (2009).** Fatty acid, triglyceride and tocopherol composition of Algerian Argan (*Argania spinosa*) Fruit seed lipids. *Mediterranean Journal of Nutrition And Metabolism.* 2: 197- 203.
- ✓ **Yusuf Y (2006).** Catechins in foods, *Trends Food Science Technology.*17: 64-71.
- ✓ **Zaman Z, Fielde NP, Prost PG (1993).** Simultaneous determination of vitamin A and E and carotenoids in plasma by reverse phase HPLC in elderly and younger subjects. *Clin Chem.* 39: 2229-2234.
- ✓ **Zeyda M, Stulnig TM (2009).** Obesity, inflammation, and insulin resistance: a mini-review. *Gerontology.* 55(4): 379-386.
- ✓ **Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994).** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 372: 425-32.
- ✓ **Zheng R, Shi Y, Jia Z, Zhao C, Zhang Q, Tan X, (2010).** Fast repair of DNA radicals. *Chem Soc Rev.* 39: 2827-2834.
- ✓ **Ziegler O (2009).** Faut-il « démedicaliser » le traitement de l'obésité ? *Obésité.* 4: 87-88.
- ✓ **Zhu Z, Liu Y, Zhang C, Yuan Z, Zhang O, Tang F, Lin H, Zhang Y, Liu L, Xue E (2013).** Identification of Cardiovascular Risk Components in Urban Chinese with Metabolic Syndrome and Application to Coronary Heart Disease Prediction: A Longitudinal Study *PLoS One.* 8(12): 84204-84211.

# *Annexes*

---



**Figure A1:** Courbe d'étalonnage pour le dosage des polyphénols

**Tableau A1:** Poids corporel et consommation alimentaire chez les différents lots de rats

<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Paramètres</b>				
<b>Poids corporel final (g)</b>	315.87±9.99 <sup>c</sup>	295.37±8.06 <sup>d</sup>	370.04±11.38 <sup>a</sup>	356.24±9.49 <sup>b</sup>
<b>Nourriture ingérée (g/j/rats)</b>	29.36±2.54 <sup>b</sup>	27.72±2.71 <sup>b</sup>	35.28±3.56 <sup>a</sup>	31.33±2.77 <sup>ab</sup>

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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 ( $P < 0,05$ ).



**Tableau A2.** Teneurs plasmatiques en glucose, insuline et leptine chez les différents lots de rats.

<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Paramètres</b>				
<b>Glucose (mmol/l)</b>	5.84±0.35 <sup>d</sup>	5.08±0.26 <sup>e</sup>	10.63±0.51 <sup>a</sup>	9.79±0.43 <sup>b</sup>
<b>Insuline (ng/ml)</b>	1.33±0.14 <sup>d</sup>	0.86±0.11 <sup>e</sup>	2.89±0.33 <sup>a</sup>	2.46±0.16 <sup>b</sup>
<b>Leptine (ng/ml)</b>	3.44±0.42 <sup>d</sup>	2.84±0.44 <sup>d</sup>	10.23±1.35 <sup>a</sup>	9.83±0.87 <sup>a</sup>

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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 < 0,05).

**Tableau A3.** Teneurs plasmatiques en protéines, créatinine et en urée chez les différents lots de rats.

	<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Paramètres</b>					
<b>Protéines totales (g/l)</b>		63.45±7.65	60.38±6.50	70.03±8.43	68.87±6.70
<b>Créatinine (mmol/l)</b>		8.26±0.55	7.87±0.41	7.68±0.49	8.03±0.47
<b>Urée (mmol/l)</b>		6.02±0.18	6.13±0.30	6.24±0.28	5.97±0.18

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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.

**Tableau A4:** Teneurs en triglycérides (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les différents lots de rats

Paramètres	Lots	RT	RTA	RHG	RHGA
<b>TG</b>		98.05±6.31 <sup>c</sup>	85.38±5.19 <sup>d</sup>	125.23±8.50 <sup>a</sup>	115.27±6.69 <sup>a</sup>
<b>LDL- TG</b>		28.44±3.10 <sup>c</sup>	21.87±2.21 <sup>d</sup>	43.56±4.33 <sup>a</sup>	40.10±3.39 <sup>a</sup>
<b>VLDL - TG</b>		48.04±3.24 <sup>bc</sup>	40.57±2.28 <sup>d</sup>	61.54±5.03 <sup>a</sup>	53.28±4.56 <sup>b</sup>
<b>HDL – TG</b>		20.88±2.63	21.62±2.83	19.72±2.41	20.95±2.29

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan ; TG : triglycérides ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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 < 0,05).

**Tableau A5:** Teneurs en cholestérol (mg/dl) du plasma et des lipoprotéines chez les différents lots de rats

	<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Paramètres</b>					
<b>CT</b>		123.4±6.92 <sup>bc</sup>	109.87±6.06 <sup>d</sup>	145.04±8.54 <sup>a</sup>	128.65±7.77 <sup>b</sup>
<b>LDL-C</b>		39.57±5.66 <sup>bc</sup>	27.67±3.68 <sup>d</sup>	57.16±8.9 <sup>a</sup>	43.02±6.60 <sup>b</sup>
<b>HDL- C</b>		59.18±6.29	62.82±7.15	52.52±5.45	55.95±5.38
<b>VLDL- C</b>		24.18±3.41 <sup>b</sup>	18.57±3.66 <sup>b</sup>	34.74±6.16 <sup>a</sup>	29.28±5.07 <sup>a</sup>

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan ; C : cholestérol ; CT : cholestérol total ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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 ( $P < 0,05$ ).

**Tableau A6 :** Teneurs en cholestérol libre et esters de cholestérol et activité de la lécithine cholestérol acyle transférase (LCAT) chez les différents lots de rats

<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Parameters</b>				
<b>cholestérol libre</b> (mg/dl)	18.2±2.51 <sup>c</sup>	13.27±2.00 <sup>c</sup>	33.06±4.34 <sup>a</sup>	28.53±4.26 <sup>a</sup>
<b>esters de cholestérol</b> (mg/dl)	175.68±9.10	160.32±12.66	187.01±12.75	170.80±10.93
<b>LCAT</b> (nmol/ml/h)	52.30±5.74 <sup>a</sup>	57.07±4.86 <sup>a</sup>	21.72±2.85 <sup>c</sup>	19.10±2.14 <sup>c</sup>

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan ; LCAT: lécithine cholestérol acyle transférase. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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) sont significativement différentes (P < 0,05).

**Tableau A7:**Teneurs en protéines (g/l) des lipoprotéines chez les différents lots de rats

<b>Paramètres</b>	<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>LDL- protéines</b>		13.64±1.54 <sup>c</sup>	12.67±1.32 <sup>c</sup>	23.36±3.71 <sup>a</sup>	21.62±2.11 <sup>a</sup>
<b>VLDL - protéines</b>		16.04±1.58 <sup>c</sup>	13.57±1.61 <sup>c</sup>	26.74±2.05 <sup>a</sup>	27.78±3.11 <sup>a</sup>
<b>HDL – protéines</b>		26.84±2.62 <sup>a</sup>	28.62±3.45 <sup>a</sup>	15.75±1.58 <sup>c</sup>	14.27±1.98 <sup>c</sup>

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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 ( $P < 0,05$ ).

**Tableau A8:** Poids relatif (g/100g) des organes chez les différents lots de rats

<b>Organes</b>	<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Foie</b>		4.72±0.61 <sup>b</sup>	3.54±0.36 <sup>c</sup>	5.91±0.65 <sup>a</sup>	5.18±0.54 <sup>ab</sup>
<b>Muscle</b>		0.41±0.06	0.38±0.06	0.45±0.07	0.42±0.08
<b>Tissu adipeux</b>		1.31±0.08 <sup>c</sup>	1.15±0.06 <sup>d</sup>	1.71±0.12 <sup>a</sup>	1.54±0.10 <sup>b</sup>

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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 ( $P < 0,05$ ).

**Tableau A9** : Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats

<b>Organes</b>	<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Foie</b>		145.36±8.99	140.24±7.67	155.08±7.81	147.3±8.08
<b>Muscle</b>		62.03±2.97	59.81±3.38	66.13±3.70	63.14±4.64

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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 ( $P < 0,05$ ).



**Tableau A10 :** Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats

<b>Organes</b>	<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Foie</b>		39.33±3.64 <sup>c</sup>	28.38±2.39 <sup>d</sup>	59.47±6.98 <sup>a</sup>	48.64±5.25 <sup>b</sup>
<b>Tissu adipeux</b>		146.92±7.54 <sup>c</sup>	128.82±6.22 <sup>d</sup>	176.21±10.29 <sup>a</sup>	159.65±8.31 <sup>b</sup>
<b>Muscle</b>		24.00±6.65	21.43±2.20	27.54±5.29	25.64±5.67

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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 < 0,05).

**Tableau A11** : Teneurs en cholestérol total (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats

<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Organe</b>				
<b>Foie</b>	11,79±0.88 <sup>b</sup>	9,79±0.71 <sup>c</sup>	14,174±1.46 <sup>a</sup>	12,15±1.12 <sup>b</sup>
<b>Tissu adipeux</b>	9,94±0.94 <sup>b</sup>	8,14±0.45 <sup>c</sup>	11,58±1.00 <sup>a</sup>	10,74±0.93 <sup>ab</sup>
<b>Muscle</b>	5,87±0.55	6,08±0.73	6,65±0.58	6,18±0.75

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ).

**Tableau A12 :** Teneurs en triglycérides (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats

<b>Organes</b>	<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Foie</b>		24.05±1.83 <sup>c</sup>	18.04±1.09 <sup>d</sup>	35.70±3.41 <sup>a</sup>	30.73±3.28 <sup>b</sup>
<b>Tissu adipeux</b>		35,06±2.82 <sup>c</sup>	27,04±2.23 <sup>d</sup>	54,70±4.79 <sup>a</sup>	45,93±4.08 <sup>b</sup>
<b>Muscle</b>		17.21±1.04	16,37±1.81	18,15±1.78	16,85±1.14

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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 ( $P < 0,05$ ).

**Tableau A13 :** marqueurs plasmatiques et érythrocytaires du statut oxydant chez les différents lots de rats

	<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Paramètres</b>					
<b>MDA plasmatique</b> (μmol/L)		0.59±0.07 <sup>b</sup>	0.38±0.06 <sup>c</sup>	0.88±0.16 <sup>a</sup>	0.70±0.10 <sup>ab</sup>
<b>MDA érythrocytaire</b> (μmol/L)		6.81±0.48 <sup>bc</sup>	5.71±0.26 <sup>d</sup>	8.05±0.69 <sup>a</sup>	7.14±0.44 <sup>b</sup>
<b>HP plasmatique</b> (μmol/L)		2.59±0.52 <sup>b</sup>	1.42±0.48 <sup>c</sup>	3.91±0.66 <sup>a</sup>	2.63±0.80 <sup>b</sup>
<b>HP érythrocytaire</b> (μmol/L)		8.34±0.75 <sup>b</sup>	6.42±0.80 <sup>c</sup>	10.47±1.08 <sup>a</sup>	9.08±0.89 <sup>ab</sup>
<b>PC plasmatique</b> (nmol/L)		1.25±0.09 <sup>c</sup>	1.23±0.07 <sup>c</sup>	1.53±0.14 <sup>a</sup>	1.49±0.10 <sup>a</sup>
<b>PC érythrocytaire</b> (nmol/L)		5.68±0.57 <sup>c</sup>	5.84±0.59 <sup>c</sup>	7.77±0.92 <sup>a</sup>	7.68±0.89 <sup>a</sup>

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. MDA : malondialdéhyde; HP : hydroperoxydes ; PC : protéines carbonylées. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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 < 0,05).

**Tableau A14 :** Marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les différents lots de rats

<b>Paramètres</b>	<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>T lag</b> (min)		74.25±5.82 <sup>b</sup>	85.05±6.07 <sup>a</sup>	49.15±4.24 <sup>d</sup>	60.05±6.39 <sup>c</sup>
<b>T max</b> (min)		177.25±8.33 <sup>b</sup>	196.15±9.11 <sup>a</sup>	147.15±5.80 <sup>d</sup>	153.05±4.43 <sup>d</sup>
<b>DIC ti</b> (µmol/l)		3.79±0.65 <sup>c</sup>	2.66±0.34 <sup>d</sup>	6.93±0.59 <sup>a</sup>	6.25 ±0.53 <sup>a</sup>
<b>DIC tm</b> (µmol/l)		9.89±0.73 <sup>c</sup>	7.86±0.48 <sup>d</sup>	12.53±1.57 <sup>a</sup>	10.44±0.61 <sup>bc</sup>

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. T lag : temps correspondant à la durée de la phase de latence ; Tmax : temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale ; DIC ti : diènes conjugués taux initial ; DIC tm : diènes conjugués taux maximal. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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 < 0,05).

**Tableau A15:** Statut antioxydant chez les différents lots de rats

<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Paramètres</b>				
<b>Vitamine C</b> (µmol/L)	14.59±1.54	14.98±1.23	13.08±1.37	12.59±1.25
<b>Vitamine A</b> (µmol/L)	12.56±1.03	11.72±0.79	10.68±0.97	11.93±1.72
<b>Vitamine E</b> (µmol/L)	8.76±0.97 <sup>b</sup>	10.12±0.82 <sup>a</sup>	9.44±0.96 <sup>b</sup>	10.71±0.76 <sup>a</sup>
<b>Catalase</b> (U/g Hb)	144.84±8.14 <sup>b</sup>	158.42±6.71 <sup>a</sup>	115.43±4.87 <sup>d</sup>	127.73±5.76 <sup>c</sup>
<b>SOD</b> (U/g Hb)	664.84±40.02 <sup>b</sup>	748.03±46.36 <sup>a</sup>	355.43±24.74 <sup>c</sup>	423.73±30.92 <sup>d</sup>
<b>GSH-Px</b> (U/g Hb)	85.84±4.89	89.42±5.02	90.05±6.33	84.73±4.445
<b>GSSG-Red</b> (U/g Hb)	47.04±4.77	48.82±3.83	49.79±5.79	51.53±4.69
<b>ORAC</b> (UA)	1.76±0.34 <sup>ab</sup>	1.92±0.38 <sup>a</sup>	1.21±0.18 <sup>bc</sup>	1.40±0.21 <sup>b</sup>

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. SOD : superoxyde dismutase ; GSH-Px : glutathion peroxydase ; GSSG-Red : glutathion réductase. ORAC : pouvoir antioxydant total. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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) sont significativement différentes (P < 0,05).

**Tableau 16:** Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats

<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>Paramètres</b>				
<b>MDA</b> (nmol/g tissu)	21.93±2.50 <sup>bc</sup>	16.50±2.14 <sup>d</sup>	30.46±4.04 <sup>a</sup>	24.51±2.16 <sup>b</sup>
<b>HYDP</b> (nmol/g tissu)	16.51±1.63 <sup>b</sup>	12.90±1.39 <sup>c</sup>	20.25±1.93 <sup>a</sup>	18.64±1.87 <sup>ab</sup>
<b>PCAR</b> (nmol/g tissu)	1.99±0.32 <sup>b</sup>	1.66±0.25 <sup>bc</sup>	2.80±0.42 <sup>a</sup>	2.36±0.39 <sup>ab</sup>
<b>Catalase</b> (U/g tissu)	230.84±20.73 <sup>d</sup>	282.03±24.87 <sup>c</sup>	315.43±24.74 <sup>bc</sup>	361.73±26.43 <sup>a</sup>
<b>SOD</b> (U/g tissu)	352.84±20.14 <sup>d</sup>	402.82±23.04 <sup>bc</sup>	431.43±29.76 <sup>b</sup>	489.73±31.42 <sup>a</sup>
<b>GSH-Px</b> (U/g tissu)	124.84±16.27 <sup>b</sup>	161.63±24.58 <sup>a</sup>	129.52±18.16 <sup>ab</sup>	135.89±20.35 <sup>ab</sup>
<b>GSSG-Red</b> (U/g tissu)	90.86±7.93	88.42±7.30	84.89±6.43	86.12±6.31

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. MDA : malondialdéhyde plasmatique ; HYDP : hydroperoxydes plasmatiques ; PCAR : protéines carbonylées plasmatiques ; SOD : superoxyde dismutase ; GSH-Px : glutathion peroxydase ; GSSG-Red : glutathion réductase. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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) sont significativement différentes ( $P < 0,05$ ).

**Tableau A17:** Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rat

<b>Paramètres</b>	<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>MDA</b> (nmol/g tissu)		22.97±2.83 <sup>b</sup>	17.29±1.38 <sup>c</sup>	27.82±2.98 <sup>a</sup>	24.14±2.90 <sup>ab</sup>
<b>HYDP</b> (nmol/g tissu)		7.23±0.88 <sup>c</sup>	3.26±0.52 <sup>d</sup>	16.87±2.94 <sup>a</sup>	15.52±1.98 <sup>a</sup>
<b>PCAR</b> (nmol/g tissu)		0.73±0.17 <sup>d</sup>	0.82±0.15 <sup>d</sup>	1.70±0.25 <sup>a</sup>	1.63±0.21 <sup>a</sup>
<b>Catalase</b> (U/g tissu)		90.04±8.41 <sup>c</sup>	107.47±9.21 <sup>b</sup>	110.80±9.31 <sup>b</sup>	129.35±10.98 <sup>a</sup>
<b>SOD</b> (U/g tissu)		141.84±13.55 <sup>d</sup>	184.02±18.66 <sup>c</sup>	231.32±20.26 <sup>a</sup>	249.73±24.30 <sup>a</sup>
<b>GSH-Px</b> (U/g tissu)		65.84±5.61 <sup>b</sup>	77.73±6.23 <sup>a</sup>	72.52±5.02 <sup>ab</sup>	74.22±5.88 <sup>ab</sup>
<b>GSSG-Red</b> (U/g tissu)		51.24±4.02	54.03±5.51	57.33±5.82	60.73±6.03

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. MDA : malondialdéhyde plasmatique ; HYDP : hydroperoxydes plasmatiques ; PCAR : protéines carbonylées plasmatiques ; SOD : superoxyde dismutase ; GSH-Px : glutathion peroxydase ; GSSG-Red : glutathion réductase. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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) sont significativement différentes (P < 0,05).



**Tableau A18:** Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rat

<b>Paramètres</b>	<b>Lots</b>	<b>RT</b>	<b>RTA</b>	<b>RHG</b>	<b>RHGA</b>
<b>MDA</b> (nmol/g tissu)		19.30±2.33 <sup>b</sup>	14.73±1.94 <sup>c</sup>	23.71±2.01 <sup>a</sup>	21.66±2.03 <sup>ab</sup>
<b>HYDP</b> (nmol/g tissu)		17.79±3.23 <sup>b</sup>	11.62±2.12 <sup>c</sup>	24.75±4.20 <sup>a</sup>	18.16±2.94 <sup>b</sup>
<b>PCAR</b> (nmol/g tissu)		0.32±0.07	0.35±0.08	0.40±0.07	0.37±0.06
<b>Catalase</b> (U/g tissu)		58.04±6.98 <sup>d</sup>	65.67±7.60 <sup>d</sup>	125.20±10.32 <sup>a</sup>	120.35±9.18 <sup>a</sup>
<b>SOD</b> (U/g tissu)		199.84±19,73 <sup>d</sup>	244.03±22.13 <sup>bc</sup>	293.51±25.40 <sup>a</sup>	301.62±27.62 <sup>a</sup>
<b>GSH-Px</b> (U/g tissu)		80,69±6.68	85.84±7.53	86.69±8.03	90.31±8.65
<b>GSSG-Red</b> (U/g tissu)		72.84±5.24	80.68±6.68	79.31±5.61	82.89±7.36

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 5. RT : rats nourris d'un régime témoins ; RTA : rats nourris d'un régime témoins enrichi en huile d'argan ; RHG : rats nourris d'un régime hypergras; RHGA : rats nourris d'un régime hypergras enrichi en huile d'argan. MDA : malondialdéhyde plasmatique ; HYDP : hydroperoxydes plasmatiques ; PCAR : protéines carbonylées plasmatiques SOD : superoxyde dismutase ; GSH-Px : glutathion peroxydase ; GSSG-Red : glutathion réductase. Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats témoins et entre les deux groupes de rats obèses 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) sont significativement différentes (P < 0,05).

