



**République Algérienne Démocratique et Populaire**

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAÏD – TLEMCCEN**

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

**Département de Biologie**

## **Mémoire de fin d'études**

Présenté par :

**BENAMRANE Sihem Ghania, - CHEKROUN Hanane**

En vue de l'obtention du diplôme de **MASTER en Sciences Biologiques**

Option : **Physiologie cellulaire et physiopathologie**

**Thème**

**Exploration du risque inflammatoire et  
cardiovasculaire chez les rats obèses  
supplémentés en écorces d'orange**

Soutenu le : 10 Juin 2025, devant le jury composé de :

**Présidente: SAKER Meriem**

Professeure, Université de Tlemcen

**Examinatrice: GUERRICHE Amina**

Maître de Conférences, Université de Tlemcen

**Encadrante: MALTI Nassima**

Maître de Conférences, Université de Tlemcen

Année universitaire : 2024 – 2025

## ***Remerciements***

Nous rendons grâce au Tout-Puissant, le Grand DIEU, pour nous avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires à l'accomplissement de ce mémoire.

Nous exprimons notre profonde gratitude au Dr ***MALTI Nassima Amel***, Maître de conférences au département de Biologie à l'Université de Tlemcen, pour son accompagnement, ses conseils avisés et sa disponibilité tout au long de ce travail. Son encadrement bienveillant a été un véritable pilier dans la réussite de ce projet.

Nos sincères remerciements vont également au **Pr Saker Meriem et Dr Guerriche Amina** membres de notre **jury**, pour l'attention qu'elles ont portée à notre travail, leur expertise précieuse et leur présence lors de la soutenance.

Nous remercions également ***Mme Touil Amina*** pour son aide précieuse durant la partie expérimentale, ainsi que le **Pr Merzouk Hafida** et son équipe, de nous avoir permis de réaliser cette étude au niveau du laboratoire PPABIONUT.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à l'ensemble des enseignants du département de Biologie pour la qualité de leur enseignement, leurs efforts constants, leurs précieux conseils, ainsi qu'à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réussite de notre parcours universitaire.

## *Dédicaces*

A **ma mère...**Ce mémoire est l'accomplissement de ton rêve, celui que tu portais pour moi avec tant d'amour, de courage et de sacrifices. Même si tu n'es plus là pour le voir, chaque page de ce travail te rend hommage. C'est grâce à ta force que j'ai pu aller jusqu'au bout. Ce rêve maman je l'ai réalisé pour toi... J'espère que tu seras fière de ta petite fille

A **mon père**, ton soutien, ta patience et ta confiance en moi ont été des piliers tout au long de ce parcours. Merci d'avoir cru en moi, même dans mes silences et mes doutes. Ce rêve que tu partageais avec maman, je l'ai poursuivi pour vous deux.

A **mon frère et ma sœur**, votre présence constante, votre soutien et votre amour sincères ont été des lumières dans mes moments d'ombre. Ensemble, vous avez su m'apporter force, réconfort et encouragements. Merci d'avoir toujours été là, à mes côtés.

A ma petite nièce **Ayla** ou plutôt ma fille, je t'aime.

A ma cousine ou plutôt ma sœur **Amina**, ta présence douce et ton soutien fidèle ont été un vrai trésor tout au long de ce chemin. Merci d'être là.

Un remerciement chaleureux à mes **tantes maternelles**, à **mes cousins** et **cousines**, ainsi qu'à **mes amis** et **aşk**. Votre affection, vos encouragements et vos mots bienveillants ont été précieux tout au long de ce chemin.

A ma chère **Hanane**, merci d'avoir été à mes côtés tout au long de ce parcours. Nous avons traversé ensemble des instants de joie, de doute, de peur, mais aussi de rire et de complicité. Ce travail est aussi le fruit de notre collaboration et de notre amitié.

Un remerciement pour madame **MALTI Nassima Amel**, je vous adresse mes plus sincères remerciements pour votre soutien constant et vos conseils tout au long de ce travail. Au-delà de l'encadrement académique, vous m'avez offert des leçons de vie qui m'accompagneront bien au-delà de ce mémoire. Merci de m'avoir accompagnée avec tant de générosité et de confiance.

Je remercie la vie pour la personne que je suis devenue aujourd'hui, avec ses instants de lumière comme ses épreuves, ces beaux et difficiles moments.

*Sihem*

## *Dédicaces*

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous qui me sont chers

À *ma mère*, ma lune, source de ma joie et mon bonheur. Ton amour inconditionnel, ta tendresse infinie, tes prières silencieuses et ton soutien discret ont illuminé chacun de mes pas. Tu es ma lumière dans l'obscurité, mon refuge dans les tempêtes sans toi, rien de ce que je suis aujourd'hui n'aurait été possible.

À *mon père*, celui qui m'a fait femme, ma source de vie, d'amour et d'affection. Ta force, ta sagesse, et tes encouragements et tes sacrifices silencieux m'ont portée sans relâche. Ton exemple m'a appris la persévérance, l'humilité et le courage de croire en mes rêves.

À *mes chers sœurs et frères*, merci pour votre affection, vos rires, votre présence discrète mais précieuse, et votre confiance en moi, sans oublier mon neveu et mes nièces.

À *mes amies fidèles*, merci pour votre énergie, vos encouragements, vos blagues qui m'ont aidé à tenir dans les moments les plus difficiles.

À *toute ma famille, maternelle et paternelle*, pour votre amour, et votre soutien tout au long de ce chemin.

À *ma chère binôme Sihem*, pour ta patience, ton engagement, ta rigueur, et surtout pour cette belle complicité que nous avons construite à travers ce travail. Cette aventure aurait été bien plus difficile sans toi à mes côtés.

À mon encadrante, Mme *MALTI Nassima Amel*, pour votre accompagnement attentif, votre exigence bienveillante et votre précieuse disponibilité. Votre encadrement a été une véritable boussole dans ce travail, et je vous suis reconnaissante pour votre soutien.

*Hanane*

## Résumé

L'obésité, physiopathologie largement répandue, constitue un facteur de risque majeur pour plusieurs maladies, notamment pour les maladies cardiovasculaires, en raison de son association avec une inflammation chronique de bas grade et des altérations métaboliques.

L'objectif de ce travail est d'analyser l'impact d'un apport alimentaire en écorces d'orange sur l'obésité et le risque cardiovasculaire qui en découle chez des rats obèses. L'étude consiste à mesurer l'impact d'un régime obésogène hypergras supplémenté en écorces d'orange sur l'indice de l'adiposité et certains biomarqueurs de l'inflammation et du risque cardiovasculaire (calculés à partir des paramètres hématologiques de la numération formule sanguine). Les conclusions indiquent que la consommation d'écorces d'orange permet la régulation du poids des animaux expérimentaux par la réduction de l'indice d'adiposité, mais aussi d'améliorer de manière significative certains indicateurs du risque cardiovasculaire (MHR, SII), de moduler la réponse inflammatoire (leucocytes, AISI, PLR) et ainsi rétablir les paramètres hématologiques perturbés par l'obésité.

Ces avantages pourraient être dus à la richesse des écorces d'orange en composés bioactifs et ainsi, mettre ces substances résiduelles en lumière grâce à leur potentiel en tant que traitement naturel dans la prévention des complications associées à l'obésité.

**Mots- clés :** Obésité, risque cardiovasculaire, inflammation, ratios, écorces d'oranges.

## **Abstract**

Obesity, a widespread pathophysiological condition, is a major risk factor for several diseases, particularly cardiovascular diseases, due to its association with chronic low-grade inflammation and metabolic disturbances.

The aim of this study is to analyze the impact of dietary intake of orange peels on obesity and the resulting cardiovascular risk in obese rats. The study involves evaluating the effect of a high-fat obesogenic diet supplemented with orange peels on the adiposity index and certain biomarkers of inflammation and cardiovascular risk (calculated from hematological parameters of the complete blood count).

The findings indicate that the consumption of orange peels helps regulate body weight in experimental animals by reducing the adiposity index and significantly improving specific cardiovascular risk indicators (MHR, SII). It also modulates the inflammatory response (leukocytes, AISI, PLR) and restores hematological parameters altered by obesity. These benefits may be attributed to the richness of orange peels in bioactive compounds, thereby highlighting the potential of these residual substances as a natural treatment in preventing complications associated with obesity.

**Keywords:** Obesity, cardiovascular risk, inflammation, ratios, orange peels.

## الملخص

تُعدّ السمنة حالة فسيولوجية مرضية واسعة الانتشار، وتشكل عامل خطر رئيسي للعديد من الأمراض، لا سيما الأمراض القلبية الوعائية، وذلك بسبب ارتباطها بالتهاب مزمن منخفض الدرجة واضطرابات أيضية يهدف هذا العمل إلى تحليل تأثير تناول قشور البرتقال ضمن النظام الغذائي على السمنة وخطر الإصابة القلبية الوعائية الناتج عنها لدى الجرذان المصابة بالسمنة. تتضمن الدراسة تقييم تأثير نظام غذائي عالي الدهون مسبب للسمنة مدعم بقشور البرتقال على مؤشر السمنة وبعض المؤشرات الحيوية للالتهاب وخطر القلب والأوعية (والتي تُحسب من معطيات العد الدموي الشامل تشير النتائج إلى أن استهلاك قشور البرتقال يساعد في تنظيم وزن الحيوانات التجريبية من خلال خفض مؤشر السمنة، كما يُحسن بشكل ملحوظ بعض مؤشرات خطر القلب والأوعية (مثل MHR ، SII) ويُعدّل الاستجابة الالتهابية (الكريات البيضاء)، (PLR ، AISI) مما يساهم في استعادة التوازن في المعايير الدموية المضطربة بسبب السمنة. وقد تُعزى هذه الفوائد إلى غنى قشور البرتقال بالمركبات النشطة بيولوجيًا، مما يُبرز قيمة هذه المواد المتبقية كمصدر طبيعي واعد في الوقاية من المضاعفات المرتبطة بالسمنة.

**الكلمات المفتاحية:** السمنة، خطر القلب والأوعية، الالتهاب، النسب، قشور البرتقال

## Liste des abréviations

**AISI:** Aggregate Index of Systemic Inflammation

**CK-MB:** Créatine kinase-MB

**CRP :** Protéine C-réactive

**COX-2 :** cyclooxygénase 2

**DT2 :** diabète de type 2

**ERO :** Espèces réactives de l'oxygène

**HDL-C :** Cholestérol des lipoprotéines de haute densité

**HFD :** High Fat Diet

**HTA :** hypertension artérielle

**IMC :** Indice de Masse Corporel

**IL-1  $\beta$  :** Interleukine-1 bêta

**IL-6 :** interleukine-6

**IR :** insulino-résistance

**iNOS :** Inducible Nitric Oxide Synthase

**LDL-C :** Cholestérol des lipoprotéines de basse densité

**LMR:** Lymphocyte-to-Monocyte Ratio

**LP (a):** Lipoprotéine (a)

**MCP-1 :** protéine chimiotactique des monocytes-

**MAPK :** protéine kinase activée par les mitogène.

**MCV :** Maladie cardiovasculaire

**MHR:** Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio

**NF- $\kappa$ B :** Facteur nucléaire des lymphocytes B activés

**NLR:** Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

**NMR:** Neutrophil-to-monocyte Ratio

**NPAR%:** Neutrophil-to-Albumin Ratio

**NPR:** Neutrophil-to palatetelet Ratio

**PLR:** Platelet-to-Lymphocyte Ratio

**RPR:** Red Cell Distribution Width-to-Platelet Ratio

**SAA :** Amyloïde A sérique

**SHNA :** stéatose hépatique non alcoolique

**SII:** Systemic Immune-Inflammation Index

**SIRI:** Systemic Inflammation Response Index

**TA :** Tissu adipeux

**TNF-  $\alpha$  :** Facteur de nécrose tumoral alpha

**VS:** Vitesse de Sédimentation

**WMR:** White Blood Cell Count-to-Mean Platelet Volume Ratio

## Liste des tableaux

Tableau 1: Mesures anthropométriques de la distribution de graisse corporelle .....	5
Tableau 2:Rôle de l'inflammation dans les maladies inflammatoires. ....	15
Tableau 3 :Principaux biomarqueurs de l'inflammation. ....	16
Tableau 4:Les principaux biomarqueurs du risque cardiovasculaire. ....	18
Tableau 5:Principaux ratios sanguins associés à l'inflammation. ....	19
Tableau 6:Biomolécules à effet anti-inflammatoire. ....	22
Tableau 7 :Biomolécules à effet cardioprotecteurs. ....	24
Tableau 8:Molécules bioactives anti-inflammatoires et cardioprotectrices des écorces d'orange. ....	25

## Liste des figures

Figure 1:Influences multidimensionnelles dans le développement de l'obésité.....	6
Figure 2:Mécanismes de la résistance à la leptine induite par l'obésité .....	7
Figure 3:Rôle des adipokines dans les complications métaboliques associées à l'obésité.....	8
Figure 4:Impact du stress oxydatif dans la physiopathologie de l'obésité .....	9
Figure 5:Conséquences de l'obésité .....	10
Figure 6:Lien entre l'obésité et le risque cardiovasculaire .....	14
Figure 7: Anatomie d'une orange .....	23
Figure 8:Carte représentant l'occupation des sols de la Ferme EPE Belaidouni Med.....	30
Figure 9:Transformation des écorces d'orange sèches en poudre fine. ....	30
Figure 10:Répartition des groupes expérimentaux et conditions d'élevage des rats expérimentaux. ....	31
Figure 11:Procédure de sacrifice, de collecte et d'analyse du sang. ....	32
Figure 12:Automate analyseur d'hématologie. ....	33
Figure 13:Indice d'adiposité chez les rats expérimentaux. ....	36
Figure 14:Taux des leucocytes chez les rats expérimentaux.....	37
Figure 15:Niveaux du ratio PLR chez les rats expérimentaux.....	37
Figure 16:Niveau du ratio MHR chez les rats expérimentaux. ....	38
Figure 17:Variation de l'indice SII entre les trois groupes. ....	39
Figure 18:variation de l'indice AISI entre les trois groupes. ....	39

## Table des matières

Résumé .....	
Abstract .....	
<i>Remerciements</i> .....	
<i>dédicaces</i> .....	
Liste des abréviations .....	
Liste des figures.....	
Introduction .....	1
<b>État actuel de sujet</b>	
<b>Chapitre 1 : Obésité, inflammation et risque cardiovasculaire .....</b>	<b>4</b>
1. Obésité :.....	5
1.1. Généralités :.....	5
1.2. Facteurs contributifs génétiques et environnementaux : .....	5
1.3. Physiopathologie de l'obésité :.....	6
1.4. Les conséquences de l'obésité :.....	10
2. Inflammation et obésité:.....	10
3. Les mécanismes physiopathologiques de l'inflammation :.....	11
4. Les maladies inflammatoires :.....	12
5. Risque cardiovasculaire et obésité : .....	12
6. Biomarqueurs de l'inflammation :.....	14
7. Biomarqueurs du risque cardiovasculaire : .....	17
8. Les ratios du profil inflammatoire dérivés de l'hémogramme : .....	17
<b>Chapitre 2 : Effets des écorces d'orange sur l'obésité .....</b>	<b>21</b>
1. Biomolécules à effet anti-inflammatoire :.....	22
2. Les biomolécules à effet cardioprotecteurs :.....	23
3. Molécules bioactives anti-inflammatoires et cardioprotectrices des écorces d'orange :.....	24
4. Etudes <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> d'écorce d'orange :.....	26
4.1. <i>In vitro</i> :.....	26
4.2. <i>In vivo</i> :.....	26
<b>Matériel &amp; Méthodes .....</b>	<b>29</b>
1. Origine géographique des oranges de l'étude : .....	30
2. Préparation des écorces d'orange:.....	30

3. Animaux expérimentaux : .....	31
4. Sacrifice des animaux et prélèvement sanguin : .....	32
5. Réalisation de l'hémogramme et calcul des ratios : .....	32
5.1. Indice d'adiposité (IA): .....	32
5.2. Les leucocytes : .....	33
5.3. Plaquettes-lymphocytes ratio (PLR) : .....	33
5.4. Monocytes-HDL ratio (MHR) : .....	33
5.5. Systemic immune-inflammation index ( SII) : .....	33
5.6.L'indice agrégé d'inflammation systémique (AISI) : .....	34
6. Analyse statistique:.....	34
<b>Résultats et Interprétation</b> .....	<b>35</b>
1. Indice d'adiposité des rats expérimentaux : .....	36
2. Taux des leucocytes : .....	36
3. PLR(Platelet-to-Lymphocyte Ratio): .....	36
4. MHR (Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio): .....	38
5. SII (Systemic Immune-inflammation Index):.....	38
6. AISI (Aggregate Index of Systemic Inflammation): .....	38
<b>Discussion</b> .....	<b>40</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>46</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>48</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>64</b>

# **Introduction**

De nos jours, 39 % de la population mondiale est obèse ou en surpoids, ce qui fait de l'obésité l'épidémie du 21<sup>ème</sup> siècle (**Uribe-Querol & Rosales, 2022**). L'Organisation Mondiale de la Santé a révélé qu'en 2022, 2.5 milliards de personnes adultes étaient en surpoids dont 890 millions étaient obèses, dont 390 millions d'enfants et d'adolescents étaient en surpoids et 160 millions étaient obèses (**OMS, 2024**).

L'obésité se caractérise par une augmentation du poids corporel associée à une augmentation exagérée du tissu adipeux (**Uribe-Querol & Rosales, 2022**). L'obésité est une condition qui entraîne une inflammation chronique de faible intensité, responsable de nombreuses maladies métaboliques (**Hildebrandt et al., 2023**). Les maladies liées à l'obésité ont été définies sur la base d'un excès d'adiposité, principalement par le dépôt de lipides dans le foie et les muscles et une diminution de la sensibilité à l'insuline de l'ensemble du corps (**Potter et al., 2025**).

L'état inflammatoire prolongé joue un rôle clé dans l'apparition et la progression de diverses pathologies telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives, les troubles du système immunitaire, les maladies auto-immunes et divers types de cancers, aussi l'obésité est un facteur de risque majeur de développement de facteurs de risque cardiovasculaire connus comme le diabète, l'hypertension, la dyslipidémie et l'insuffisance rénale chronique (**Welsh et al., 2024**).

Le surpoids et l'obésité ont été associés de manière indépendante à un risque cardiovasculaire accru, dont l'évaluation est cruciale pour préserver la qualité de vie et réduire la mortalité, ainsi que pour définir des stratégies thérapeutiques adaptées aux patients obèses. Au-delà des soins de référence pour la prise en charge du surpoids et de l'obésité chez l'adulte (régime alimentaire et exercice physique), plusieurs pharmacothérapies pertinentes ont été approuvées, et plusieurs procédures et dispositifs de perte de poids ont été recommandés (**Gallo et al., 2024**).

Les approches thérapeutiques à base de polyphénols alimentaires suscitent un intérêt croissant en tant qu'options de traitement contre les maladies inflammatoires chroniques en raison de leur efficacité et de leur nature non toxique (**Nani et al., 2021**).

Plusieurs stratégies ont été utilisées pour minimiser les effets nocifs de l'obésité et l'inflammation. L'utilisation de sous-produits agricoles et agro-industriels de fruits et légumes a fait l'objet d'une attention particulière (**Nery et al., 2021**). Certaines nouvelles techniques

contribuent à la réutilisation des sous-produits agro-industriels qui permet de réduire les problèmes environnementaux de la pollution et les coûts économiques (**Roselli et al., 2024**).

En 2018, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture a estimé une production mondiale d'agrumes de 104,15 millions de tonnes, dont 75,54 Mt correspondant à l'orange. Les plus grands producteurs d'oranges au monde étaient le Brésil, la Chine, l'Inde, les États-Unis et le Mexique, réalisant 58,10 % de la production totale d'oranges (**Ayala et al., 2021**). En Algérie la production d'agrumes a augmenté, durant la saison agricole en cours 2023-2024, atteignant plus de 18 millions de quintaux, grâce au développement de cette filière. L'orange est le fruit le plus cultivé, avec 54 227 hectares dédiés à cette culture, ce qui représente 67,77% de la superficie totale des agrumes (**Radio Algérienne., 2024**).

La transformation des agrumes par l'industrie alimentaire devrait atteindre jusqu'à 120 Mt chaque année. Parmi les agrumes, les oranges sont l'un des fruits les plus produits et les plus consommés au monde, de grandes quantités de sous-produits (les graines, les écorces et la pulpe) résultent de ce secteur. On estime que jusqu'à 45 à 50 % des fruits sont jetés (**Rodrigues & Pintado, 2024**). La valorisation des coproduits d'écorces d'agrumes constitue une approche durable et innovante pour réduire le gaspillage alimentaire tout en améliorant la valeur nutritionnelle des produits à base de fruits (**Negrea et al., 2025**).

Les écorces d'orange, une des parties jetée du fruit, sont une riche source de constituants essentiels qui peuvent être transformés en bioproduits à haute valeur ajoutée. Ces sous-produits sont des sources de divers ingrédients bioactifs, tels que les composés phénoliques, les flavonoïdes, les tanins et les limonoïdes en particulier, qui sont uniques à d'autres plantes qui peuvent aider à protéger la santé humaine contre des maladies potentiellement mortelles (**Abd El-Aziz et al., 2022**). En outre, les écorces d'orange peuvent avoir des effets anti-inflammatoires, anti-infectieux, neuroprotecteurs et constitue un antioxydant naturel qui aide à éviter les dommages causés par les radicaux libres, le cancer et les maladies coronariennes (**Russo et al., 2021**).

Le but de cette étude est d'évaluer l'impact d'une supplémentation en écorces d'orange sur l'indice d'adiposité et aussi le profil inflammatoire et le risque cardiovasculaire chez des rats obèses, en se basant sur l'analyse de l'hémogramme et l'évaluation de l'indice d'adiposité et certains biomarqueurs spécifiques, à savoir les ratios: , Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio, Systemic Immune-Inflammation Index, Aggregate Index of Systemic Inflammation.

**État actuel de sujet**

# **Chapitre 1 : Obésité, inflammation et risque cardiovasculaire**

### 1. Obésité :

#### 1.1. Généralités :

L'obésité est une maladie chronique et multifactorielle caractérisée par une accumulation excessive de tissu adipeux, entraînant des effets délétères sur la santé. Elle résulte d'un déséquilibre prolongé entre l'apport calorique et la dépense énergétique (Lin & Li, 2021).

L'obésité est évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC) qui est l'indicateur qui mesure l'excès de poids et l'obésité en se basant sur la masse corporelle exprimée en kilogrammes divisés par le carré de la hauteur exprimé en mètres (OMS., 2024), elle est défini par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>, tandis que le surpoids correspond à un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m<sup>2</sup>(Lin & Li, 2021)(Tableau1).

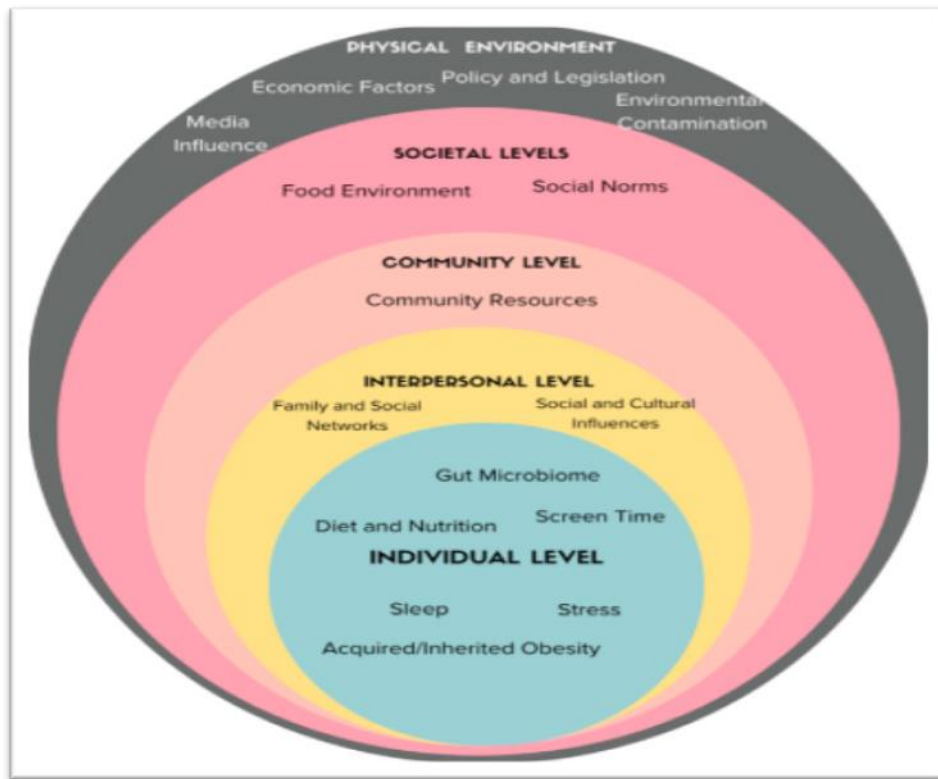
**Tableau 1: Mesures anthropométriques de la distribution de graisse corporelle (Bosomworth, 2019).**

MESURES BASÉES SUR LA MASSE	DÉFINITION	COMMENTAIRES
Indice de masse corporelle <sup>11</sup>	Poids en kg, divisé par le carré de la taille en m	Ne fait pas la différence entre la masse maigre et la masse de tissu adipeux
• Insuffisance pondérale	< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	Associé à un taux élevé de mortalité
• Poids normal	18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup>	Ces catégories sont liées au taux le plus faible de mortalité
• Surpoids	25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup>	
• Obésité de classe 1	30,0-34,9 kg/m <sup>2</sup>	Aucun lien constant avec l'augmentation de la mortalité
• Obésité de classe 2	35,0-39,9 kg/m <sup>2</sup>	Lien direct avec l'augmentation de la mortalité
• Obésité de classe 3	≥ 40,0 kg/m <sup>2</sup>	

#### 1.2. Facteurs contributifs génétiques et environnementaux :

La prédisposition génétique joue un rôle clé dans l'obésité, comme l'ont démontré les avancées en génétique et en endocrinologie. Cependant, l'environnement et le mode de vie restent des déterminants majeurs. Le processus obésogène favorise la consommation excessive d'aliments riches en sucres et en graisses, influençant ainsi le comportement alimentaire (Figure1). De plus, des modifications du microbiote intestinal peuvent affecter la régulation du poids, illustrant l'interaction complexe entre la génétique et l'environnement.

Les facteurs psychologiques contribuent également à la prédisposition à l'obésité en influençant les habitudes alimentaires (Lin & Li, 2021).



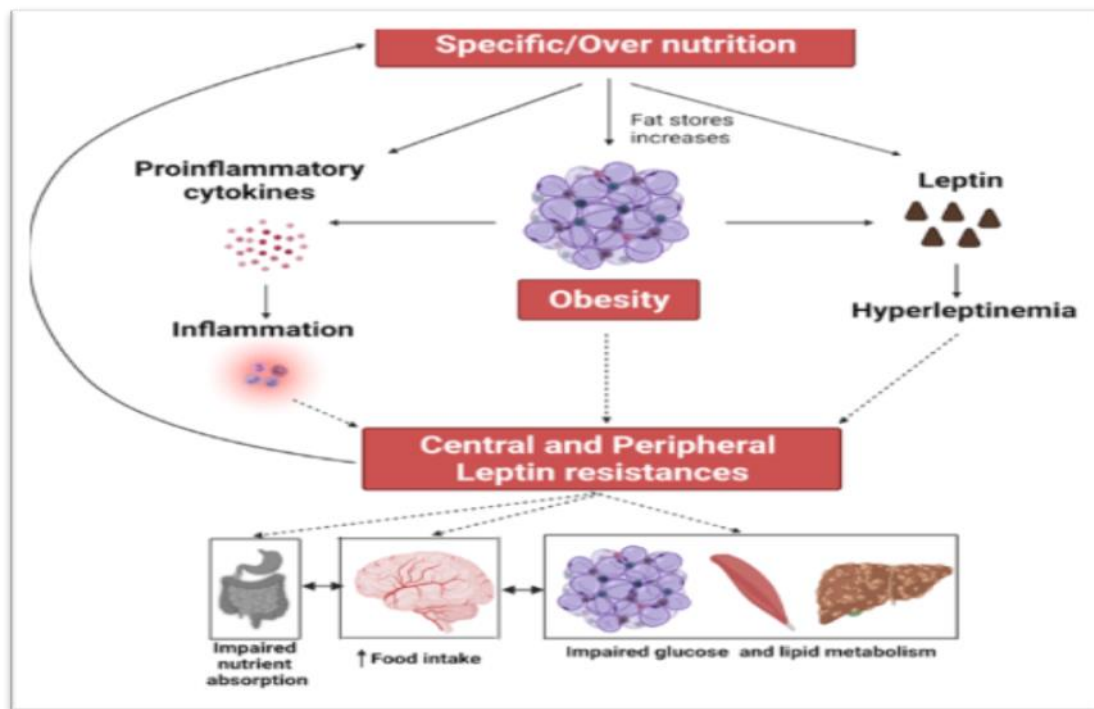
**Figure 1: Influences multidimensionnelles dans le développement de l'obésité (Banas et al., 2024).**

### 1.3. Physiopathologie de l'obésité :

La physiopathologie de l'obésité repose sur des mécanismes complexes impliquant des interactions entre le tissu adipeux (TA), le système endocrinien, l'inflammation et le métabolisme énergétique. Le TA considéré comme un organe sécrétoire, joue un rôle central dans la régulation métabolique en influençant la dépense énergétique, l'appétit, la sensibilité à l'insuline, le métabolisme osseux, les fonctions reproductives et l'immunité (Khanna et al., 2022). Le TA brun joue un rôle dans l'absorption du glucose et la dégradation des acides gras, contribuant à la dissipation d'énergie et une génération de chaleur et le TA blanc qui participe à la biosynthèse des acides gras en stockant les triglycérides (Brandão et al., 2021).

Cependant l'excès de graisse dans le TA est due soit à une augmentation de la taille des adipocytes (hypertrophie), soit à la croissance de nouveaux adipocytes (hyperplasie) (Uribe-Querol & Rosales, 2022).

Parmi les adipokines, la leptine joue un rôle central dans la régulation de l'appétit et de l'équilibre énergétique. Elle agit sur l'hypothalamus en stimulant la satiété et en augmentant la dépense énergétique. Cependant, chez les individus obèses, la leptine est présente en concentration élevée, un état appelé hyperleptinémie, qui peut conduire à une résistance à la leptine, rendant son action inefficace. En plus de son rôle métabolique, la leptine module également la réponse immunitaire en activant les cellules du système immunitaire inné et adaptatif, favorisant ainsi l'inflammation et la perte de l'auto-tolérance immunitaire (Pérez-Pérez et al., 2020). L'élévation des niveaux de leptine chez les personnes obèses est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires(MCV), à des troubles du comportement alimentaire et à une altération de la perte de poids (Masquio et al., 2023)(Figure2).

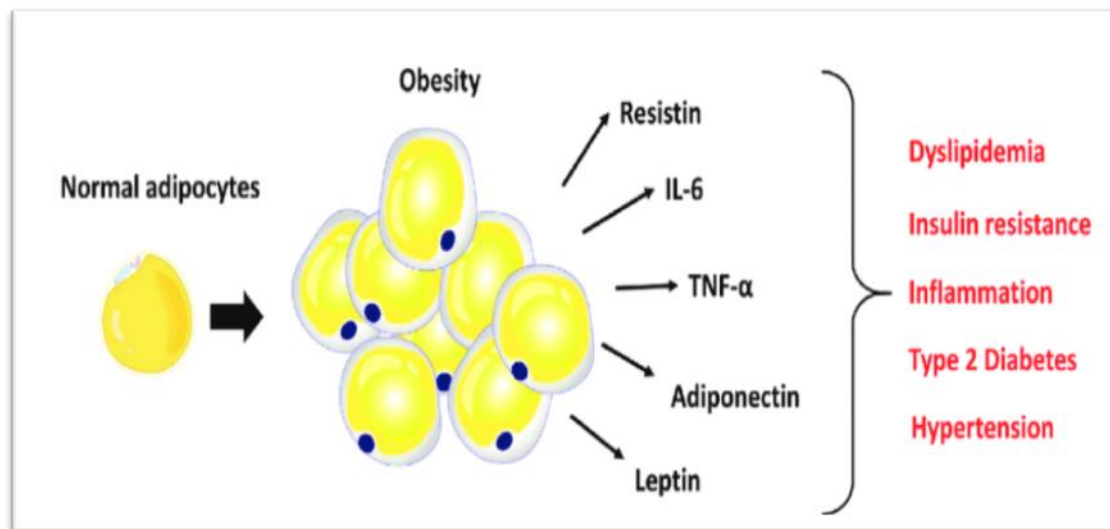


**Figure 2: Mécanismes de la résistance à la leptine induite par l'obésité**

(Khodamoradi, 2022).

En parallèle, l'obésité entraîne une insulino-résistance (IR), un état dans lequel les cellules deviennent moins sensibles à l'action de l'insuline, perturbant ainsi la régulation de la

glycémie. Cette résistance est en partie médiée par l'inflammation chronique induite par le TA hypertrophié, qui sécrète des cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine-6 (IL-6), la protéine chimioattractrice des monocytes1 (MCP-1) et la résistine, une adipokine pro-inflammatoire impliquée dans l'aggravation de l'IR et le risque de complications métaboliques (Khanna et al., 2022). Le TNF- $\alpha$  altère la signalisation de l'insuline en inhibant la phosphorylation du récepteur de l'insuline, tandis que l'IL-6 est impliquée dans l'activation de voies inflammatoires perturbant la sensibilité à l'insuline (Taylor, 2021). De plus, l'accumulation de macrophages de type M1 dans le tissu adipeux exacerbe la production de médiateurs pro-inflammatoires comme l'IL-1 $\beta$  et les espèces réactives de l'oxygène (ERO), aggravant ainsi la résistance à l'insuline et contribuant aux complications métaboliques associées à l'obésité: IR, l'hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, diabète de type 2 (DT2) et l'inflammation (Preda et al., 2023a)(Figure3).



**Figure 3: Rôle des adipokines dans les complications métaboliques associées à l'obésité**

(Mukhty et al., 2023).

L'IR favorise à son tour le développement du DT2 et des MCV, créant un cercle vicieux entre inflammation et dysfonction métabolique (Kawai et al., 2021).

Enfin, au-delà de la leptine et de l'insuline, d'autres adipokines sont impliquées dans la physiopathologie de l'obésité, notamment l'adiponectine, dont la concentration diminue dans l'obésité et dont les effets anti-inflammatoires et cardioprotecteurs sont ainsi réduits (Tu et al., 2020).

Par ailleurs, le stress oxydatif associé à l'obésité joue un rôle central dans la perturbation des systèmes biologiques, contribuant à la progression de diverses pathologies comprenant la transformation néoplasique. En effet, le dysfonctionnement du TA obèse entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires et modifie le microenvironnement cellulaire, favorisant ainsi la survie et la prolifération des cellules cancéreuses transformées (Jovanović et al., 2023). De plus, le stress oxydatif altère la régulation mitochondriale, perturbe la concentration des médiateurs inflammatoires et stimule la lipogenèse, entraînant une lipotoxicité et une différenciation accumulée des préadipocytes en adipocytes matures. Il affecte également l'équilibre énergétique des neurones hypothalamiques impliqués dans le contrôle de l'appétit, exacerbant ainsi les déséquilibres métaboliques liés à l'obésité. Enfin, les ERO activent NF- $\kappa$ B, un facteur clé de la transcription des gènes inflammatoires, entraînant une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires et renforçant la réponse inflammatoire, créant ainsi un cercle vicieux entre stress oxydatif et inflammation (Pérez-Torres et al., 2021)(Figure4).

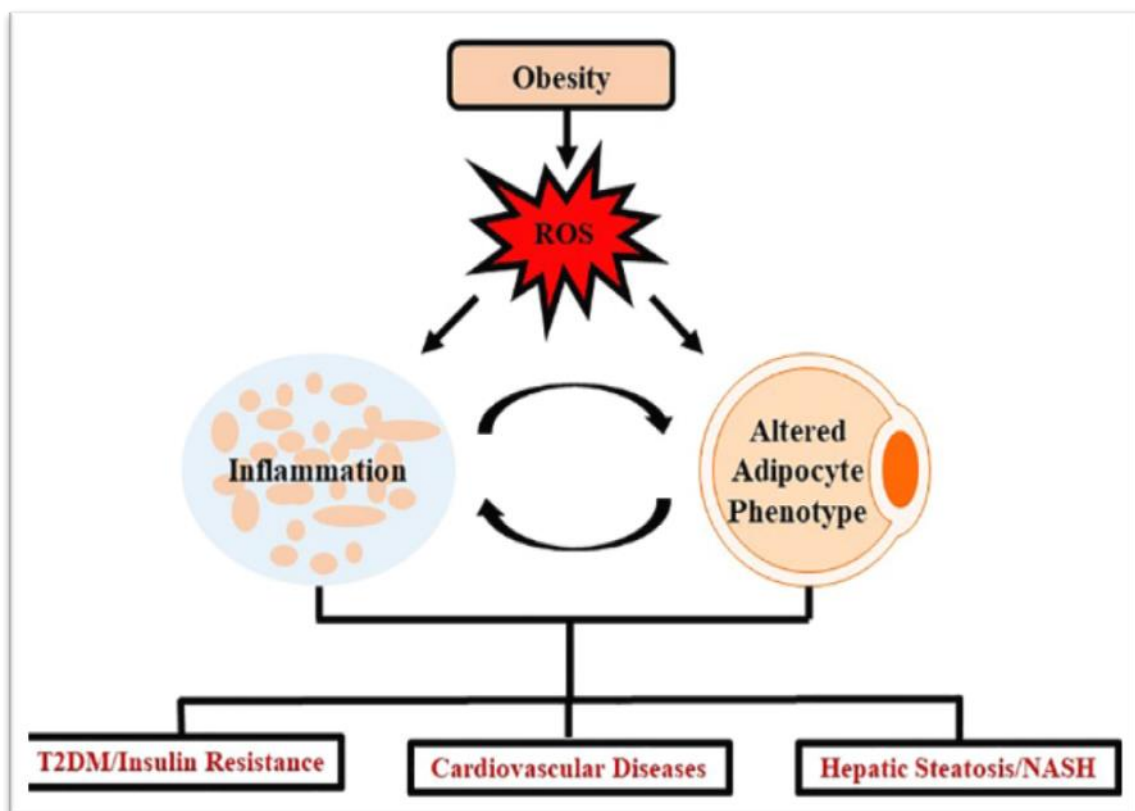


Figure 4: Impact du stress oxydatif dans la physiopathologie de l'obésité

(Tun et al., 2020).

### 1.4. Les conséquences de l'obésité :

L'obésité induit une inflammation chronique et systémique, favorisant l'apparition d'une résistance à l'insuline, d'un dysfonctionnement des cellules bêta et à terme du DT2. Cet état inflammatoire prolongé joue un rôle clé dans les complications associées au diabète, notamment la stéatose hépatique non alcoolique, la rétinopathie, les MCV et la néphropathie. De plus, il pourrait expliquer le lien entre le DT2 et d'autres pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, le syndrome des ovaires polykystique, la goutte et la polyarthrite rhumatoïde (Rohm et al., 2022) (Figure 5).

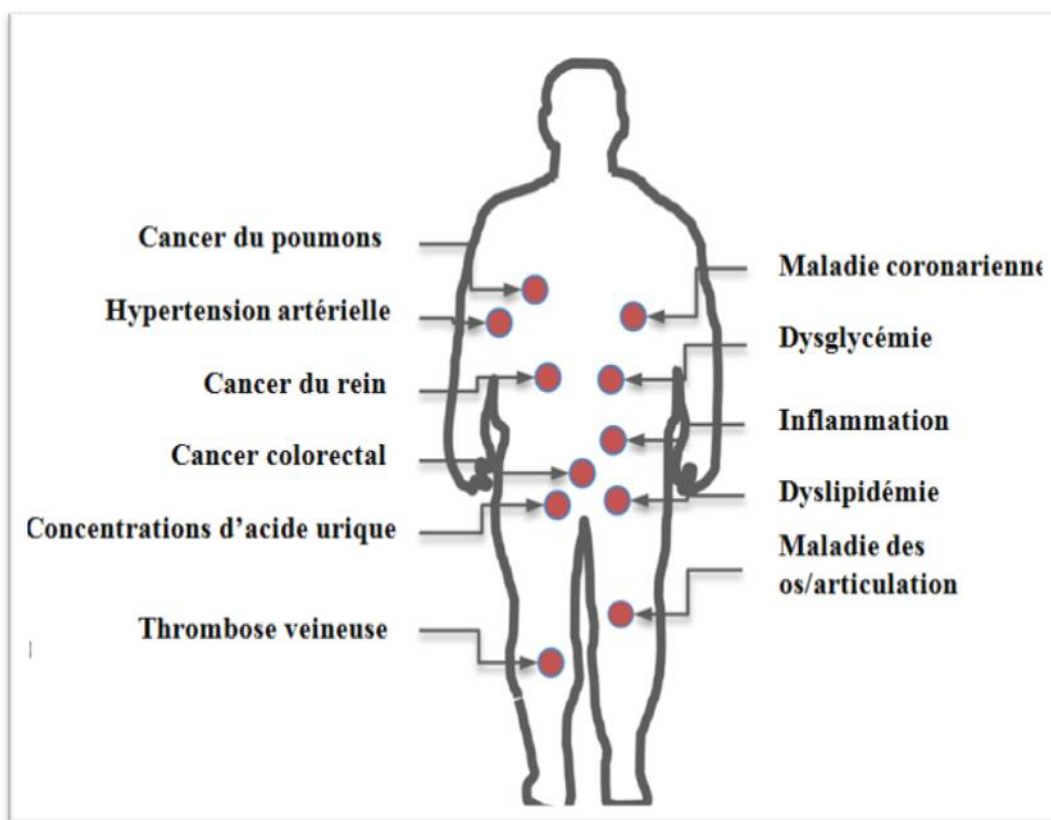


Figure 5: Conséquences de l'obésité (Franks & Atabaki-Pasdar, 2017).

### 2. Inflammation et obésité:

L'inflammation est un processus physiologique / pathologique complexe qui joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Il s'agit d'une réponse adaptative déclenchée par divers stimuli et conditions nocives, tels que les infections et les lésions tissulaires, afin de restaurer l'équilibre biologique. Ce processus peut être classé en deux catégories: l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique. L'inflammation aiguë est une

réponse de courte durée, généralement bénéfique pour l'hôte, permettant d'éliminer l'agent pathogène ou de réparer les tissus endommagés. En revanche, lorsque l'inflammation persiste sur une longue période, elle devient chronique et peut contribuer au développement de nombreuses maladies chroniques (**Peng et al., 2021**).

Les causes de l'inflammation sont multiples et peuvent inclure la formation de caillots sanguins, des troubles du système immunitaire, certaines formes de cancer, des infections, l'exposition à des substances chimiques, des traumatismes physiques ou encore des affections neurologiques, telles que la maladie d'Alzheimer ou la dépression. De nombreuses infections d'origine virale, bactérienne, fongique ou protozoaire peuvent également induire une réaction inflammatoire. L'inflammation chronique, en particulier lorsqu'elle est récurrente, peut avoir des conséquences médicales graves, notamment en favorisant le développement des cancers ou en déclenchant des maladies auto-immunes (**Roe, 2021**).

### 3. Les mécanismes physiopathologiques de l'inflammation :

L'inflammation est une réponse adaptative essentielle qui intervient par divers processus physiologiques et pathologiques. Bien qu'étant un mécanisme de défense essentiel à la survie, elle peut devenir délétère lorsqu'elle persiste de manière chronique. Une activation prolongée du système immunitaire favorise un état inflammatoire systémique pouvant altérer divers organes et tissus, entraînant ainsi l'apparition et la progression de nombreuses pathologies (**Peng et al., 2021**). Elle repose sur le recrutement de leucocytes et de protéines plasmatiques vers les sites affectés, facilitant ainsi l'élimination des agents pathogènes et la réparation tissulaire. Une fois sur place, ces cellules immunitaires orchestrent plusieurs mécanismes, tels que l'augmentation de la vascularisation, le recrutement supplémentaire de cellules immunitaires via la signalisation pro-inflammatoire et l'activation de la phagocytose des débris et des agents pathogènes. Les médiateurs impliqués dans cette réponse inflammatoire comprennent un large éventail de molécules pro-inflammatoires, notamment les cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), les facteurs de transcription (tels que NF- $\kappa$ B), les chimiokines (MCP-1, IL-8), les enzymes, les lipides bioactifs (Prostaglandines, acide arachidonique) et les facteurs de coagulation (fibrinogène, facteur VIII). Une transition vers un phénotype anti-inflammatoire s'opère alors grâce à des médiateurs pro-résolution tels que les lipoxines et certaines cytokines (IL-10, IL-37, TGF- $\beta$ ), permettant ainsi la restauration de l'homéostasie immunitaire. Cependant, lorsque l'inflammation devient chronique, elle peut induire des dérégulations métaboliques et hormonales. Un exemple notable est l'augmentation

prolongée des niveaux de leptine, une hormone principalement impliquée dans la régulation de l'appétit et du métabolisme énergétique: une augmentation transitoire de la leptine au cours d'une inflammation aiguë peut présenter un avantage en renforçant l'activité des leucocytes et en facilitant la réparation tissulaire. Toutefois, dans un contexte d'inflammation persistante, comme celui observé dans les maladies auto-immunes, un cercle vicieux peut s'installer, favorisant une leptino-résistance. Cette dernière est particulièrement préoccupante au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus, où elle altère la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique, contribuant ainsi au développement et au maintien de l'obésité. Ce phénomène illustre le rôle central de l'inflammation chronique dans les déséquilibres métaboliques et ouvre des perspectives quant à l'exploration de nouvelles cibles thérapeutiques visant à restaurer la sensibilité à la leptine (**Pérez-Pérez et al., 2020**).

#### 4. Les maladies inflammatoires :

L'inflammation, bien qu'étant un mécanisme de défense essentiel à la survie, peut devenir délétère lorsqu'elle persiste de manière chronique. Une activation prolongée du système immunitaire favorise un état inflammatoire systémique pouvant altérer divers organes et tissus, entraînant ainsi l'apparition et la progression de nombreuses pathologies (**Peng et al., 2021**)(Tableau 2).

#### 5. Risque cardiovasculaire et obésité :

Les MCV, notamment les maladies coronariennes, demeurent la principale cause de mortalité dans le monde malgré les avancées thérapeutiques visant à améliorer leur prise en charge (**Tudurachi et al., 2023**). L'obésité joue un rôle déterminant dans le développement des MCV en raison de ses effets délétères sur le métabolisme et la physiologie cardiovasculaire. Elle entraîne une accumulation excessive de tissu adipeux, en particulier viscéral et péricardique, qui favorise un état inflammatoire chronique et un stress oxydatif, conduisant ainsi à une altération de la fonction vasculaire et cardiaque. L'inflammation systémique associée à l'obésité stimule la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  et l'IL-6, lesquelles induisent l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) et perturbent la fonction endothéliale en réduisant la biodisponibilité de l'oxyde nitrique un régulateur essentiel de la vasodilatation (**Gallo et al., 2024b; Powell-Wiley et al., 2021**). Cette cascade d'événements favorise l'athérosclérose en accélérant la formation de plaques instables, augmentant ainsi le risque d'accidents cardiovasculaires graves, tels que l'infarctus du myocarde et les accidents

vasculaires cérébraux. En outre, l'obésité contribue directement à l'émergence de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, notamment la dyslipidémie, caractérisée par une élévation des LDL et des triglycérides ainsi qu'une diminution du HDL, le DT2 résultant d'une IR, et l'HTA due à une activation exacerbée du système rénine-angiotensine-aldostérone et une rigidité accrue des vaisseaux sanguins (**Powell-Wiley et al., 2021**). Par ailleurs, l'obésité a un impact direct sur la structure et la fonction cardiaque en induisant un remodelage pathologique du myocarde. L'accumulation de graisse péricardique et épicaudique, fréquemment observée chez les personnes en surpoids et obèses, entraîne une sécrétion excessive de cytokines pro-inflammatoires et perturbe l'expression génétique locale, ce qui favorise l'athérosclérose coronarienne et accroît le risque d'insuffisance cardiaque (**Welsh et al., 2024**). Parallèlement, l'activation dérégulée des systèmes neurohormonaux et l'hyperinsulinémie stimulent une réponse hypertrophique des cardiomyocytes via la sécrétion accrue de facteurs de croissance, de peptides vasoactifs et d'hormones, ce qui, bien que considéré initialement comme un mécanisme adaptatif, conduit progressivement à une fibrose myocardique et à un dysfonctionnement ventriculaire (**Kruszewska et al., 2022; Preda et al., 2023**). Les fibroblastes cardiaques, étant les cellules interstitielles les plus abondantes du myocarde, jouent un rôle majeur dans ces modifications structurelles en influençant directement la fonction contractile du cœur et en favorisant une accumulation excessive de collagène dans la matrice extracellulaire, ce qui contribue à la rigidité myocardique et altère la fonction diastolique (**Hall et al., 2021**). De plus, des études ont démontré que l'excès de graisse corporelle induit un déséquilibre adipokinétique, impliquant une surproduction de leptine et une réduction de l'adiponectine, ce qui exacerbe l'inflammation et le dysfonctionnement cardiaque (**Preda et al., 2023**). L'impact de l'obésité sur la paroi vasculaire est également préoccupant, car elle favorise l'accumulation de lipides et l'infiltration inflammatoire dans les vaisseaux sanguins, entraînant un épaississement progressif des artères et une perte de leur élasticité, éléments clés dans la progression de l'athérosclérose et de l'hypertension artérielle (**Figure 6**). Par ailleurs, tous les phénotypes d'obésité étudiés, qu'il s'agisse de l'obésité métaboliquement saine ou de l'obésité morbide, sont associés à une augmentation significative du risque cardiovasculaire. Ainsi, l'obésité représente un déterminant majeur des MCV, non seulement par son impact direct sur la structure cardiaque et vasculaire, mais aussi par son influence sur les processus inflammatoires, métaboliques et neurohormonaux sous-jacents (**Powell-Wiley et al., 2021; Preda et al., 2023**). L'ensemble de ces mécanismes contribue à l'incidence

croissante des MCV à l'échelle mondiale, soulignant l'urgence d'élaborer des stratégies de prévention et de prise en charge visant à réduire la masse adipeuse, améliorer le profil métabolique et limiter les complications cardiovasculaires associées à l'obésité (Gallo et al., 2024; Welsh et al., 2024).

### 6. Biomarqueurs de l'inflammation :

Lorsque l'homéostasie est menacée, l'inflammation agit comme une réponse protectrice en libérant des médiateurs inflammatoires, tels que les cytokines et les chimiokines, induisant ainsi des modifications locales et systémiques (Davis et al., 2023). L'évaluation de cette inflammation repose sur la détection de biomarqueurs spécifiques permettant de déterminer son degré et sa durée, notamment chez les patients présentant des comorbidités, ouvrant ainsi la voie à des traitements plus efficaces (Tylutka et al., 2024)(Tableau 3).

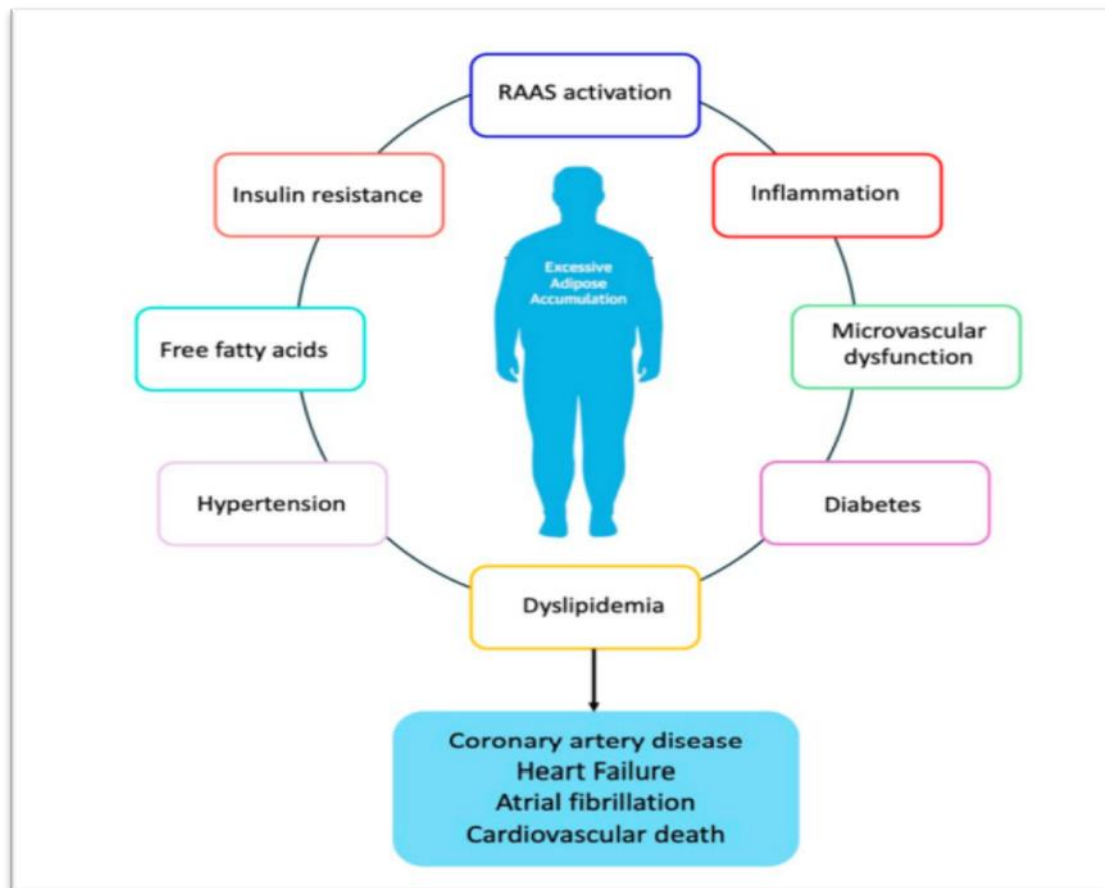


Figure 6:Lien entre l'obésité et le risque cardiovasculaire

(Mécanismes physiopathologiques)(Gallo et al., 2024).

**Tableau 2: Rôle de l'inflammation dans les maladies inflammatoires.**

<b>Maladies inflammatoires</b>	<b>Rôle de l'inflammation</b>
<b>Cancer</b> (Tong et al., 2024)	L'inflammation chronique, impliquée dans toutes les phases du développement tumoral, est un facteur de risque majeur du cancer. Les inflammasomes, régulateurs de la réponse inflammatoire, jouent un rôle clé dans la tumorigenèse et la progression du cancer.
<b>Maladies cardiovasculaires</b> (Tsampasian et al., 2021)	L'inflammation est un facteur clé dans les MCV, notamment l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde, les cardiomyopathies, la myocardite et les valvulopathies. Elle contribue à la progression de ces maladies en favorisant le stress oxydatif, le remodelage vasculaire et le dysfonctionnement endothélial.
<b>Stéatose hépatique non alcoolique (SHNA)</b> (Itoh et al., 2021)	La physiopathologie de la SHNA est multifactorielle, mais l'inflammation chronique et la fibrose jouent un rôle central. La mort des hépatocytes déclenche une réponse inflammatoire exacerbée qui contribue à la progression de la maladie.
<b>Obésité</b> (Ruck et al., 2023)	L'obésité et l'inflammation entretiennent une relation bidirectionnelle. L'infiltration du TA par des cellules immunitaires entraîne une inflammation locale qui se propage au niveau systémique. Cette inflammation chronique est associée au développement de comorbidités métaboliques telles que l'IR et les MCV.
<b>Diabète de type 2</b> (Rohm et al., 2022)	Une inflammation chronique et systémique peut favoriser une IR et un dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques, conduisant au DT2. Les macrophages du TA sécrètent des facteurs inflammatoires perturbant la signalisation de l'insuline.
<b>Maladie d'Alzheimer et la dépression</b> (Ly et al., 2023)	L'inflammation chronique constitue un lien entre l'obésité, la maladie d'Alzheimer et la dépression. L'inflammation systémique liée aux troubles métaboliques, les interactions avec le microbiote intestinal et la neuro-inflammation sont impliquées dans ces pathologies.
<b>Arthrose</b> (Nedunchezhiyan et al., 2022)	Bien que l'arthrose soit une maladie dégénérative, l'arthrose inclut une inflammation avec infiltration immunitaire synoviale, accélérant la dégradation du cartilage.

**Tableau 3 : Principaux biomarqueurs de l'inflammation.**

<b>Biomarqueurs</b>	<b>Rôle et signification</b>
<b>CRP (Davis et al., 2023)(Lapić et al., 2020)</b>	Protéine plasmatique, marqueur clé de l'inflammation aiguë et chronique.
<b>TNF-<math>\alpha</math>(Van Loo &amp; Bertrand, 2023) (Davis et al., 2023)</b>	Cytokine pro-inflammatoire impliquée dans l'activation de la cascade inflammatoire.
<b>IL-6 (Cabrera-Rivera et al., 2022)(Davis et al., 2023)</b>	Cytokine jouant un double rôle : pro-inflammatoire et anti-inflammatoire.
<b>IL-1 <math>\beta</math> (Boraschi, 2022)(Tylutka et al., 2024)</b>	Cytokine clé dans la réponse inflammatoire.
<b>SAA (George.,2020)</b>	Protéine de phase aiguë impliquée dans plusieurs maladies inflammatoires.
<b>VS (Lapić et al., 2020; Lee &amp; Siddiqui, 2023)</b>	Marqueur indirect de l'inflammation.
<b>Fibrinogène (Hahn et al., 23; Wolberg, 2023)</b>	Protéine de la coagulation, associée à l'inflammation chronique.

*CRP: Protéine C-réactive < 5 mg/L, TNF- $\alpha$  : Facteur de nécrose tumorale alpha 0-8,1pg/mL IL-6 : Interleukine-6 < 5 pg/mL, IL-1  $\beta$  : Interleukine-1 bêta 0,5 - 5 pg/mL, SAA : Protéine amyloïde A sérique < 10 mg/L, VS : Vitesse de sédimentation des érythrocytes Hommes  $\leq$  15 mm/h, Femmes  $\leq$  20 mm/h, Fibrinogène: 2 - 4 g/L.*

### 7. Biomarqueurs du risque cardiovasculaire :

Les biomarqueurs cardiovasculaires jouent un rôle essentiel dans le diagnostic et le pronostic des troubles cardiovasculaires. Ils permettent de prédire leur évolution, d'évaluer l'efficacité des traitements et d'orienter les choix thérapeutiques. Parmi ces biomarqueurs, on retrouve divers lipides, protéines et peptides associés à l'athérosclérose, aux processus inflammatoires, à la coagulation et au fonctionnement myocardique **(Taghdiri, 2024)(Tableau 4)**.

### 8. Les ratios du profil inflammatoire dérivés de l'hémogramme :

Les marqueurs inflammatoires issus de l'hémogramme sont couramment utilisés comme indicateurs d'états pathologiques **(Krofič Žel et al., 2024)**. Ils font partie des analyses sanguines de routine, étant peu coûteux, facilement mesurables et largement disponibles. En raison de ces caractéristiques, ils présentent un fort potentiel, notamment dans les pays à faibles ressources, pour prédire de manière rentable l'évolution vers une maladie grave nécessitant une prise en charge spécifique. En effet, ces marqueurs ont été largement étudiés dans diverses pathologies, notamment les tumeurs malignes (y compris les cancers hématologiques), ainsi que dans les maladies respiratoires, gastro-intestinales, cardiovasculaires (syndrome coronarien aigu et hémorragie intra-cérébrale) et systémiques **(Asaduzzaman et al., 2022)(Tableau 5)**.

**Tableau 4: Les principaux biomarqueurs du risque cardiovasculaire.**

<b>Biomarqueurs</b>	<b>Rôle</b>
<b>LDL-C (Chen et al., 2024)</b>	Principal facteur de risque des MCV athéroscléreuses.
<b>HDL-C (Kjeldsen et al., 2021)</b>	Particule aux propriétés anti-athérogènes, impliquée dans le transport inverse du cholestérol.
<b>Lp(a) (Fusco et al., 2023) (Kronenberg et al., 2022)</b>	Facteur de risque indépendant des MCV athéroscléreuses.
<b>Cholestérol (Jung et al., 2022)</b>	Facteur de risque établi des MCV.
<b>Triglycérides (Raposeiras-Roubin et al., 2021)</b>	Associés au risque de MCV et à l'athérosclérose.
<b>Indice TyG (Tao et al., 2022)</b>	Indicateur de l'IR et du risque cardiovasculaire.
<b>Troponines cardiaques (Farmakis et al., 2024) (Z. Liu et al., 2022) (Hammarsten et al., 2022)</b>	Marqueurs spécifiques des lésions myocardiques (diagnostic des syndromes coronariens aigus).
<b>CK-MB (Kurapati &amp; Soos, 2023)(Cui et al., 2022)</b>	Diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde (augmente après la mort des cellules musculaires cardiaques).
<b>Fibrinogène (Meng et al., 2021)</b>	Biomarqueurs de la thrombose et de l'inflammation (associé au pronostic des MCV).
<b>D-Dimères (Cheng et al., 2022)</b>	Produit de dégradation de la fibrine, indicateur de formation de thrombus (associé aux MCV).

*MCV Maladies cardiovasculaire; LDL-C (lipoprotéines de basse densité) < 100 mg/dL, HDL-C (lipoprotéines de haute densité) > 40 mg/dL (hommes) ; > 50 mg/dL (femmes), Lp(a) (lipoprotéine a) < 30 mg/dL, Cholestérol < 200 mg/Dl, Triglycérides < 150 mg/dL, Indice TyG (indice triglycéride-glucose) pas de seuil universel, Troponines cardiaques < 14 ng/L, CK-MB (Créatine Kinase-MB) < 6,3 ng/mL, Fibrinogène 200 - 400 mg/dL, D-Dimères < 0,5 µg/L.*

**Tableau 5: Principaux ratios sanguins associés à l'inflammation.**

<b>Ratio</b>	<b>Rôle</b>
<b>NLR (Bagyura et al., 2023)</b>	Marqueur de l'inflammation systémique et associé aux MCV et pathologies oncologiques.
<b>LMR (Song et al., 2023)</b>	Indicateur de l'équilibre entre l'immunité adaptative et la réponse inflammatoire. Associé à une immunosuppression et à un mauvais pronostic dans diverses maladies (ex. Cancer).
<b>PNR (Song et al., 2023)</b>	Reflet de l'interaction entre l'inflammation et la coagulation. Les plaquettes contribuent à l'inflammation en favorisant la thrombose et en libérant des médiateurs inflammatoires. Les neutrophiles jouent un rôle clé dans la réponse inflammatoire initiale.
<b>NPR (Zhang et al., 2024)</b>	Indicateur de la réponse inflammatoire et de l'état de dysrégulation immunitaire. Augmente dans les maladies inflammatoires chroniques et aiguës (endocardite infectieuse, infarctus du myocarde).
<b>NMR (Zhang et al., 2024)</b>	Marqueur de l'intensité de la réponse inflammatoire systémique. Son augmentation est corrélée à une inflammation sévère.
<b>NPAR% (Dai et al., 2021, 2022)</b>	Son augmentation est corrélée à un risque accumulé de rupture cardiaque et à une mortalité plus élevée chez les patients atteints d'infarctus du myocarde.
<b>SIRI (González-Sierra et al., 2023)</b>	Indicateur de l'inflammation systémique, augmente significativement chez les patients atteints de MCV (rôle potentiel en tant que biomarqueurs prédictif).

<b>MHR (Romo-Cordero et al., 2023; Tudurachi et al., 2023)</b>	Les monocytes circulants contribuent au développement des plaques d'athérosclérose. Les HDL-C exercent une action anti-inflammatoire. Le MHR est un marqueur d'inflammation combinant ces effets opposés. Son augmentation est associée à une mortalité accrue, déterminant des autres facteurs de risque.
<b>PLR(Qu et al., 2020; Tudurachi et al., 2023)</b>	Biomarqueur de l'inflammation. Qui reflète les processus inflammatoires et d'agrégation plaquettaire: Meilleur indicateur d'inflammation que le nombre isolé de plaquettes ou de lymphocytes.
<b>WMR (Mohammed et al., 2022)</b>	Biomarqueur inflammatoire qui prédit les risques cardiovasculaires (ex : infarctus du myocarde avec artères coronaires non obstructives).
<b>RPR (Tekin &amp; Tekin, 2020)</b>	Son augmentation est positivement corrélée aux maladies inflammatoires, suggérant son potentiel en tant que biomarqueur de l'inflammation.
<b>Monocytes/hématocrite (Dai et al., 2022)</b>	La rupture cardiaque et la rupture de la paroi libre sont respectivement associées à ce rapport élevé, facteur de risque indépendant.
<b>SII (Shen et al., 2024)</b>	Des taux élevés de SII sont remarqués chez les patients atteints de cancer ce qui indique une réponse inflammatoire.
<b>AISI (D. Huang &amp; Wu, 2025)</b>	Il a été étudié comme nouveau marqueur inflammatoire chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'hypertension, de protéinurie et de certains cancers.

---

*NLR : Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, LMR : Lymphocyte-to-Monocyte Ratio, NPR: Neutrophil-to-platelet Ratio, NMR: Neutrophil-to-monocyte Ratio, NPAR%: Neutrophil-to-Albumin Ratio, SIRI: Systemic Inflammation Response Index, MHR: Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio, PLR : Platelet-to-Lymphocyte Ratio, WMR : White Blood Cell Count-to-Mean Platelet Volume Ratio, RPR : Red Cell Distribution Width-to-Platelet Ratio, SII : Systemic Immune-Inflammation Index, AISI : Aggregate Index of Systemic Inflammation.*

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

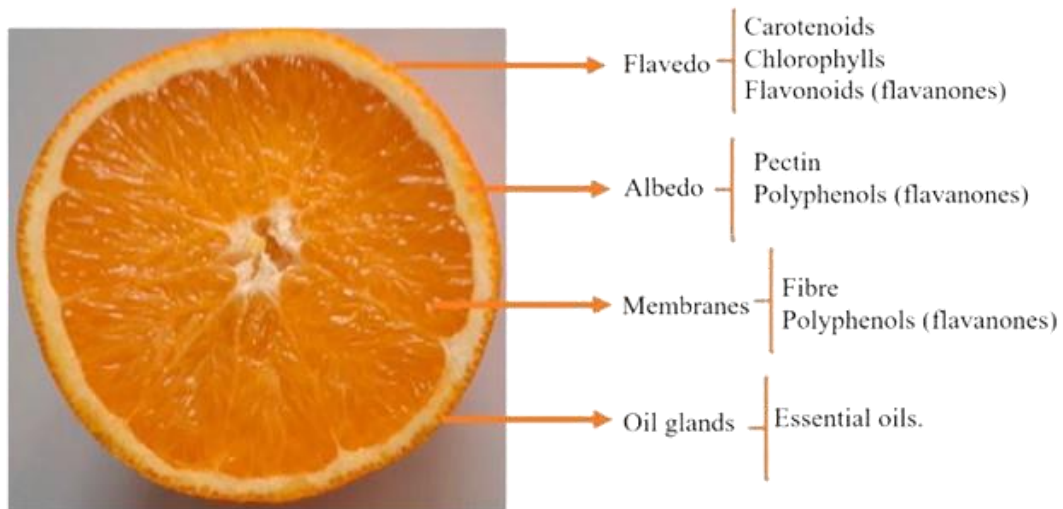
**1. Biomolécules à effet anti-inflammatoire :**

L'inflammation est une réponse naturelle qui peut devenir nuisible lorsqu'elle devient chronique. Les biomolécules à effet anti-inflammatoire sont des substances qui réduisent ou modulent l'inflammation dans le corps, provenant de sources naturelles comme les plantes, agissent en inhibant les médiateurs inflammatoires, comme les cytokines ou les prostaglandines. Parmi elles, on trouve des composés tels que les flavonoïdes, les acides gras polyinsaturés et les vitamines, connus pour leurs effets bénéfiques dans la gestion de l'inflammation (Nunes et al., 2020)(Tableau6).

**Tableau 6: Biomolécules à effet anti-inflammatoire.**

<b>Biomolécules</b>	<b>Mécanisme d'action</b>
<b>Acides gras oméga-3 (D'Angelo et al., 2020a)</b>	Rôle anti-inflammatoire par modulation l'activité de la cyclooxygénase.
<b>Polyphénols (L et al., 2025)</b>	Modulation de NF-κB, réduction des médiateurs inflammatoires.
<b>Flavonoïdes (Emanuele-Salvatore et al., 2024)</b>	Exercent leur activité anti-inflammatoire par inhibition de l'enzyme lipoxygénase et de l'activité des marqueurs pro-inflammatoires NF-κB.
<b>Vitamine C (Ghalibaf et al., 2023)</b>	Inhibe l'inflammation et améliore l'autophagie médiée par les voies de signalisation MAPK, PI3K/AKT/mTOR et NF-κB.
<b>Vitamine D (Vernia et al., 2022)</b>	Régule le système immunitaire et module la réponse inflammatoire.
<b>Vitamine B6 (Mikkelsen et al., 2023)</b>	Puissantes propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes.
<b>Vitamine E (Yang &amp; Jiang, 2019)</b>	Régulent l'activation de NF-κB différemment selon la saturation de la chaîne latérale.
<b>Saponines (Kening et al., 2020)</b>	Anti-inflammatoires, anti-oxydantes, améliorant le système immunitaire.
<b>Magnésium (Kang et al., 2022)</b>	Améliore les capacités anti-inflammatoires.
<b>Zinc (Vaghari-Tabari et al., 2021)</b>	Module l'inflammation.
<b>Sélénium (Vaghari-Tabari et al., 2021)</b>	Favorise les réactions antioxydantes et l'inhibition des cytokines inflammatoires.

La peau d'orange, constituée du flavedo et de l'albedo (**Figure 7**), est une source riche en composés bioactifs. Ces derniers incluent les acides phénoliques, les flavonoïdes, parmi les flavonoïdes phénoliques, les flavanones, l'hespéridine et la narirutine dérivées respectivement de l'hespéridine et de la naringénine sont naturellement présentes dans l'écorce d'orange et se distinguent par leurs multiples bioactivités, notamment leurs propriétés anti-inflammatoires (**Razola-Díaz et al., 2024**)(Tableau 8).



**Figure 7: Anatomie d'une orange (Hussien Abou Baker et al., 2022).**

### 2. Les biomolécules à effet cardioprotecteurs :

Les MCV représentent la principale cause de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale, elles sont influencées par des facteurs de risque modifiables (tabagisme, dyslipidémies, hypertension, diabète, obésité), et non modifiables (âge, génétique), l'inflammation joue un rôle clé dans leur développement. Cependant, des études montrent qu'un mode de vie sain, notamment une alimentation riche en fruits, légumes et composés bioactifs aux propriétés antioxydantes, constitue une approche prometteuse pour la prévention des MCV (**Zeng et al., 2022**)(Tableau7).

**Tableau 7 :Biomolécules à effet cardioprotecteurs.**

<b>Biomolécules</b>	<b>Propriétés et l'effet</b>
<b>Acides Gras Oméga-3</b> (D'Angelo et al., 2020)	Diminution du risque de MCV.
<b>Fibres solubles</b> (Dayib et al., 2020)	Réduction du cholestérol sanguin et du développement de MCV et de mortalité.
<b>Polyphénols</b> (Pandey et al., 2024)	Réduction de 46 % du risque de développer des MCV.
<b>Flavonoïdes</b> (Iqbal et al., 2023)	Réduction du stress oxydatif au niveau du cœur, Diminution de la pression artérielle et la rigidité myocardique.
<b>Vitamine C</b> (Morelli et al., 2020)	Antioxydant puissant, prévention de la peroxydation des lipides, favorise l'élasticité artérielle et la régulation de la pression artérielle.
<b>Vitamine D</b> (Latic & Erben, 2020)	Régule la pression artérielle en agissant sur les cellules endothéliales et musculaires lisses.
<b>Potassium</b> (Kampa et al., 2023)	Activation des canaux K ATP médiatisent la cardioprotection.

**3. Molécules bioactives anti-inflammatoires et cardioprotectrices des écorces d'orange :**

Grâce à la composition chimique d'écorces d'orange, elles sont douées d'effet cardioprotecteurs attribué à leur richesse en polyphénols, flavonoïdes et caroténoïdes possédant ainsi de multiples activités pharmacologiques, notamment des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoire contribuant à la réduction du stress oxydatif et de l'inflammation, deux facteurs clés de pathologies dégénératives, telles que les maladies cardiovasculaires (Zhor et al., 2023)(Tableau 8).

**Tableau 8: Molécules bioactives anti-inflammatoires et cardioprotectrices des écorces d'orange.**

Molécules	Effet anti inflammatoire	Effets cardioprotecteurs
<b>Hespéridine (Flavonoïde)</b>	Réduire les marqueurs de l'inflammation systémique( <b>Mas-Capdevila et al., 2020</b> )	Améliore la fonction endothéliale, diminue la pression artérielle et module les profils lipidiques et réduit le risque des MCV ( <b>Mas-Capdevila et al., 2020</b> )
<b>Naringine (Flavonoïde)</b>	Réduit la génération de médiateurs inflammatoires et de cytokines pro-inflammatoire ( <b>Osama et al, 2024</b> ).	Effets protecteurs contre de multiples MCV, améliorant les troubles lipidiques, en protégeant contre les lésions des cellules endothéliales, ( <b>Lu et al., 2024</b> )
<b>Nobilétine (Flavonoïde)</b>	Diminue la réponse inflammatoire( <b>Fan et al., 2023</b> ). Anti obésité( <b>Abe et al., 2023</b> ).	Effets anti-thrombotiques, hypocholestérolémiants, améliore le métabolisme, contribuant à la prévention des MCV( <b>Q. Huang et al., 2023</b> ).
<b>Sinensétine (Flavonoïde)</b>	Diminue les cytokines inflammatoires ( <b>Gen et al, 2023</b> ).	Agent vaso- relaxant ( <b>Francesca et al, 2024</b> ).
<b>Fibre soluble (Pectine)</b>	Diminue les niveaux des cytokines pro inflammatoires( <b>Donadio et al., 2024</b> ).	Potentiel préventif et thérapeutique dans la prise en charge des MCV et de l'obésité( <b>Dang et al., 2025</b> ).
<b>Vitamines (A, B, C, E)</b>	Anti oxydants et anti inflammatoires, régulent le système immunitaire( <b>Razola-Díaz et al., 2024; Saba Jaafar Ajeena et al., 2024</b> ).	Protègent contre le stress oxydatif ( <b>Razola-Díaz et al., 2024; Saba Jaafar Ajeena et al., 2024</b> ).

### 4. Etudes *in vitro* et *in vivo* d'écorce d'orange :

#### 4.1. *In vitro* :

Une étude a explorée les effets des polyphénols liés à des fibres alimentaires insolubles d'écorces d'orange sur l'inflammation intestinale. En utilisant un modèle de Co-culture des cellules Caco-2/RAW264.7 exposé aux lipopolysaccharides, les chercheurs ont observé que les polyphénols réduisent l'expression des enzymes pro-inflammatoires (COX-2, iNOS) et la production de médiateurs inflammatoires tels que les cytokines, l'oxyde nitrique et les ERO. L'analyse des voies de signalisation montre que ces effets sont en partie dus à la modulation des voies NF- $\kappa$ B et JAK-STAT, influencées par le facteur CSF2. Ces résultats suggèrent que les polyphénols des écorces d'orange pourraient jouer un rôle clé dans la réduction de l'inflammation intestinale et la protection de la fonction barrière, offrant ainsi un potentiel thérapeutique contre les maladies inflammatoires du tube digestif (Chang et al., 2024).

L'étude de Leo et ses collègues a exploré l'extraction écologique des composés bioactifs des déchets d'écorces d'orange et leurs effets sur l'inflammation vasculaire induite par le TNF $\alpha$ . L'extraction à l'eau chaude pressurisée a permis d'optimiser la récupération des flavonoïdes, notamment l'héspéridine et la narirutine. Les expériences menées sur des cellules endothéliales aortiques de rat exposées au TNF $\alpha$  ont montré que l'extrait des EO réduisait significativement l'expression des marqueurs inflammatoires, tels que la molécule d'adhésion VCAM-1 et atténuait la production de ERO, indiquant une diminution de l'inflammation et une amélioration de la fonction endothéliale. Ces effets sont attribués principalement aux propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes des flavonoïdes présents dans les écorces. Cette étude met en évidence le potentiel des déchets d'écorces d'orange en tant que source de composés bioactifs pouvant contribuer à la prévention des MCV associées à l'inflammation (Leo et al., 2022).

#### 4.2. *In vivo* :

L'équipe du chercheur Suzuki, ont fait une étude qui explore les effets des polyméthoxyflavones, présents dans l'extrait d'écorce d'orange, sur les lésions musculaires squelettiques induites par un exercice excentrique chez des rats femelles âgés de 8 semaines. Cet extrait a été administré oralement 30 minutes avant l'exercice. Les chercheurs ont ensuite mesuré des marqueurs clés de l'inflammation et des dommages musculaires, MCP-1, IL-1 $\beta$  et créatine kinase plasmatique. L'exercice a entraîné une augmentation de ces marqueurs,

indiquant des lésions musculaires et une forte réponse inflammatoire. Toutefois, l'administration de l'extrait d'écorce d'orange a significativement réduit cette réponse (**Suzuki et al., 2021**).

Une autre étude a examiné les effets de la tangerétine, un flavonoïde polyméthoxylé présent dans les écorces d'agrumes, sur l'obésité induite par un régime riche en graisses chez des souris mâles âgées de 8 semaines, l'objectif étant d'évaluer l'impact de la tangerétine sur l'inflammation systémique et le métabolisme lipidique. Les résultats suggèrent qu'une supplémentation à long terme en tangerétine d'agrumes améliore le phénotype de l'obésité en améliorant la thermogénèse adipeuse et en réduisant l'inflammation chronique systémique en réduisant l'endotoxémie métabolique et l'expression des gènes liés à l'inflammation (**Chen et al., 2022**).

Dans une étude sur des rats wistar, l'effet anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique d'écorce d'orange variété Navel a été évalué sur un modèle d'arthrite induite par injections sous-cutanées de l'acide chlorhydrique. L'objectif était d'examiner l'impact sur les médiateurs inflammatoires et le stress oxydatif, deux éléments centraux dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques. Les résultats indiquent que l'administration de l'extrait d'écorce d'orange entraîne une réduction significative de l'œdème articulaire, traduisant une atténuation de l'inflammation. Cette amélioration clinique a été corroborée par des analyses histopathologiques, montrant une diminution des infiltrats inflammatoires et des lésions tissulaires au niveau des articulations affectées. Plus précisément, l'extrait d'écorce d'orange a inhibé la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, le TNF- $\alpha$  et l'IL-17, tout en favorisant l'élévation des cytokines anti-inflammatoires, notamment l'IL-10. De plus, l'extrait a atténué le stress oxydatif en régulant des marqueurs antioxydants (MDA, SOD), Ces effets suggèrent un potentiel thérapeutique de l'écorce d'orange dans le traitement des maladies inflammatoires comme l'arthrite, en agissant sur les voies immunitaires et oxydatives (**Ahmed, 2024**).

La nobilétine, autre un flavonoïde issu de l'écorce de l'orange du genre *Citrus sinensis*, a démontré un effet anti-inflammatoire significatif dans le cadre de l'HTA pulmonaire induite chez les rats par la monocrotaline. L'administration de nobilétine (10 mg/kg) a réduit la pression artérielle pulmonaire moyenne, la résistance vasculaire pulmonaire et l'hypertrophie ventriculaire droite, tout en limitant le remodelage vasculaire pulmonaire. L'effet anti-inflammatoire a été confirmé par la diminution des cytokines pro-inflammatoires et

l'inhibition de la phosphorylation de la voie de signalisation PI3K/Akt/STAT3, impliquée dans l'inflammation et la prolifération cellulaire. De plus, la nobilétine a freiné la prolifération des cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire et réduit la réponse inflammatoire induite par le PDGF-BB. Ces résultats suggèrent que la nobilétine exerce une action protectrice contre l'HTAP en modulant l'inflammation et le remodelage vasculaire, mettant en évidence son potentiel thérapeutique dans la gestion des maladies inflammatoires cardiovasculaires (**Yin et al., 2023**).

# **Matériel & Méthodes**

## 1. Origine géographique des oranges de l'étude :

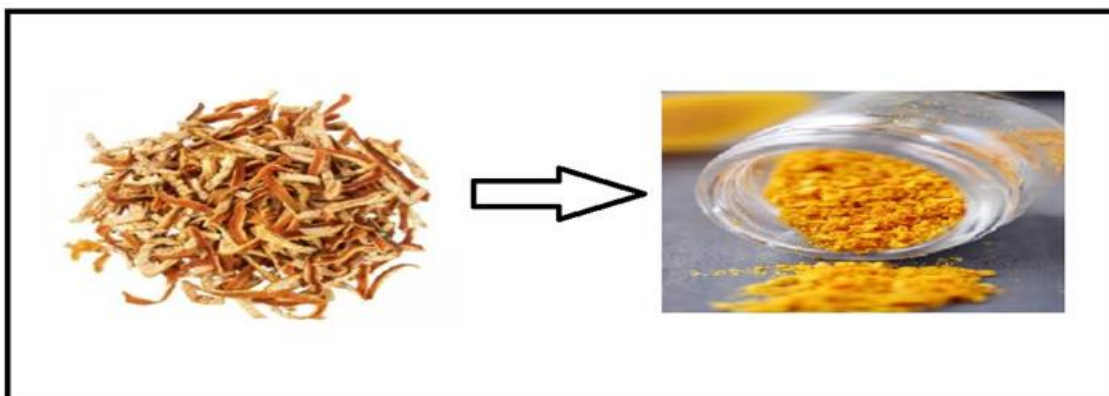
Les oranges étudiées, du genre *Citrus sinensis* variété «Thomson Navel», ont été récoltées à la Ferme EPE BELAIDOUNI Med, spécialisée dans la culture des agrumes et des céréales, située au niveau de la commune d'El Fehoul, Wilaya de Tlemcen (**Figure 8**).



**Figure 8:** Carte représentant l'occupation des sols de la Ferme EPE Belaidouni Med (<https://maps.app.goo.gl/59BrXhjuzfqgJdzw5>).

## 2. Préparation des écorces d'orange:

Les oranges ont d'abord été lavées, séchées puis épluchées avec soin. Les écorces ont ensuite été mises à sécher à l'air libre, protégées de la lumière, avant d'être broyées en une poudre fine à l'aide d'un mixeur électrique. Cette poudre a été stockée dans des flacons hermétiques, dans un environnement sec et sombre, et conservée à 4 C° (**Figure 9**).



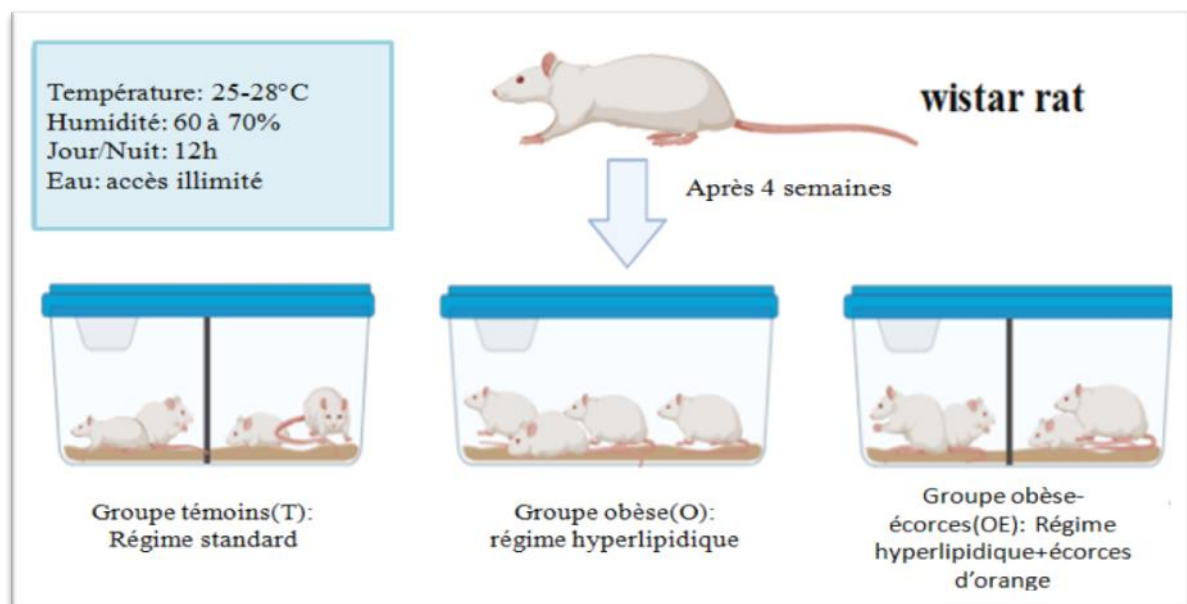
**Figure 9:** Transformation des écorces d'orange sèches en poudre fine.

### 3. Animaux expérimentaux :

L'expérimentation *in vivo* a été menée sur des rats mâles Albinos de la souche Wistar (*Mus norvegicus*), fournis par l'Institut Pasteur d'Alger. Ces animaux ont été élevés dans des conditions environnementales contrôlées au sein de l'animalerie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Tlemcen. Les conditions étaient les suivantes : température entre 25 et 28°C, humidité relative de 60 à 70 %, et cycle jour-nuit de 12 heures. Les rats avaient un accès illimité à de l'eau potable et étaient nourris avec différents régimes. Les animaux, âgés de 6 semaines et pesant 100-120 g, ont été répartis aléatoirement en trois groupes de quatre rats, chaque groupe suivant un régime alimentaire spécifique pendant 12 semaines (**Figure 10**):

- Groupe témoin (T) : régime standard (fourni par par l'ONAB, Office National de l'Alimentation du Bétail, unité El ALF, Ain-Fezza, Tlemcen).
- Groupe obèse (O) : régime hyperlipidique avec 20 % d'huile de maïs.
- Groupe obèse-écorces (OE) : régime hyperlipidique enrichi de 10 % de poudre d'écorces d'orange.

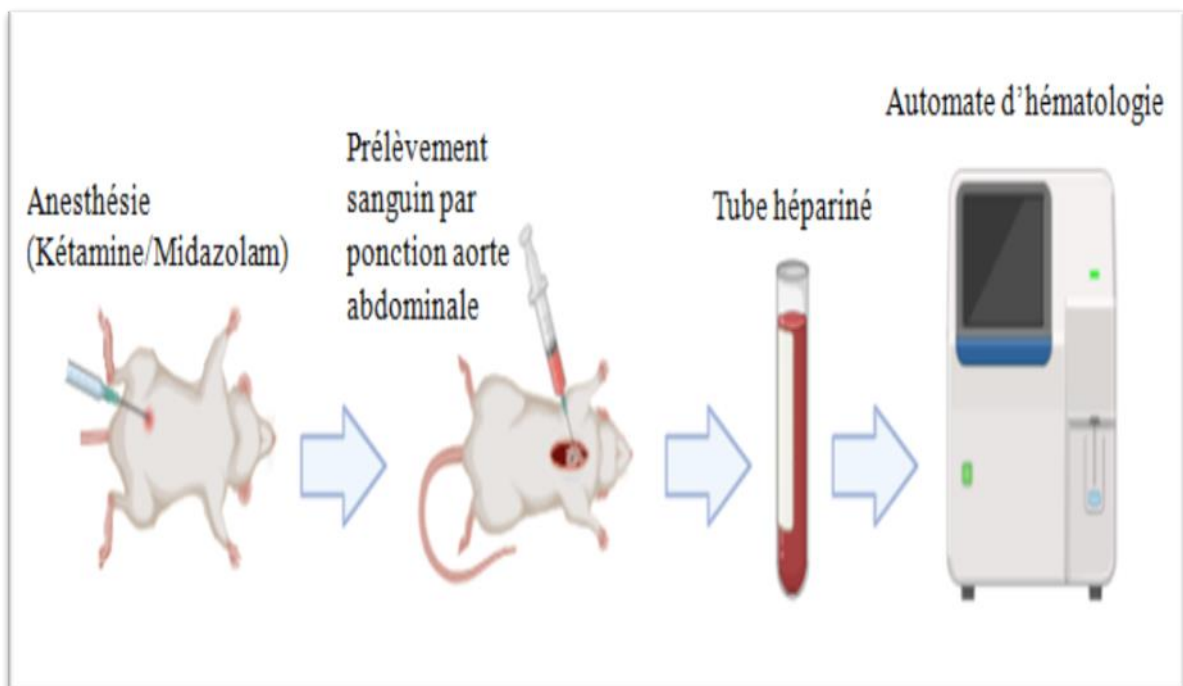
Le poids corporel était mesuré chaque semaine.



**Figure 10: Répartition des groupes expérimentaux et conditions d'élevage des rats expérimentaux.**

#### 4. Sacrifice des animaux et prélèvement sanguin :

Après 12 semaines d'expérimentation, les rats ont été anesthésiés par injection intrapéritonéale d'une solution de kétamine/midazolam (100 mg/kg de kétamine et 5 mg/kg de midazolam). Après sacrifice, un échantillon sanguin a ensuite été prélevé par ponction de l'aorte abdominale et récupéré dans des tubes contenant de l'héparine, et homogénéisés par retournements doux pour prévenir la coagulation (**Figure 11**).



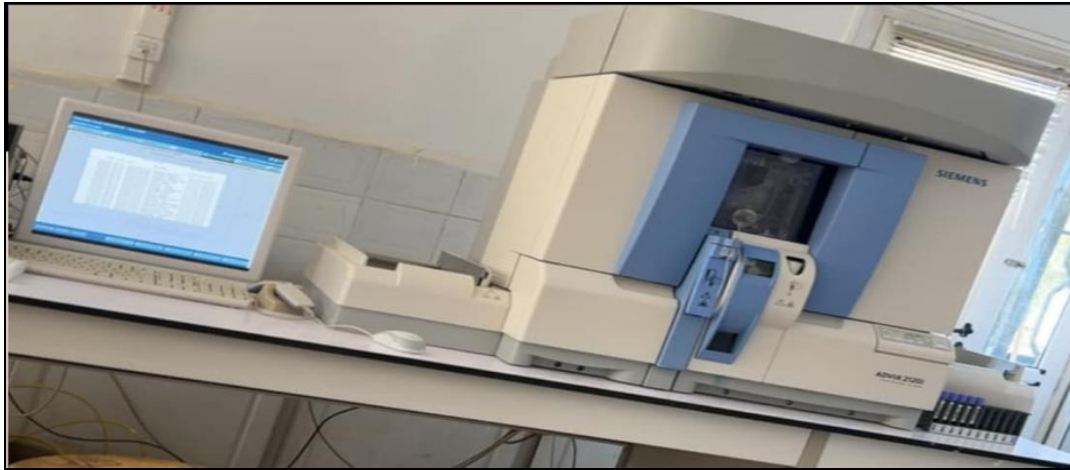
**Figure 11: Procédure de sacrifice, de collecte et d'analyse du sang.**

#### 5. Réalisation de l'hémogramme et calcul des ratios :

Le sang a été immédiatement analysé à l'aide de l'automate d'hématologie BC-5150 pour effectuer une numération de formule sanguine. Les paramètres suivants ont été exploités: les globules blancs (neutrophiles, lymphocytes, monocytes, leucocytes), les plaquettes et le HDL-C. Un contrôle qualité a été réalisé avant l'analyse par calibration de l'automate avec des solutions de référence (**Figure 12**).

**5.1. Indice d'adiposité (IA):** L'IA est associé à une inflammation due à la sécrétion accumulée de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux, notamment viscéral. Il est calculé comme suit:  $IA = \text{tissu adipeux} / \text{poids corporel}$ .

**5.2. Les leucocytes :** (globules blancs) jouant un rôle clé dans la défense de l'organisme contre les infections et les agents pathogènes. Ils se divisent en plusieurs sous-types, chacun ayant des fonctions spécifiques (Filep, 2021).



**Figure 12:Automate analyseur d'hématologie.**

**5.3. Plaquettes-lymphocytes ratio (PLR) :** C'est un marqueur de l'inflammation qui reflète à la fois les voies d'agrégation et d'inflammation et peut être plus précieux pour prédire diverses inflammations que le nombre de plaquettes ou de lymphocytes seul (Qu et al., 2020). Le PLR est défini par l'équation suivante :

$$\text{PLR} = \frac{\text{le nombre des plaquettes}}{\text{le nombre des lymphocytes}}$$

**5.4. Monocytes-HDL ratio (MHR) :** Le rapport monocytes/HDL-cholestérol est un indicateur de l'inflammation, reflétant l'effet anti-inflammatoire du HDL-cholestérol et l'action pro-inflammatoire des monocytes. Il est significativement associé à la mortalité cardiovasculaire et à toutes causes confondues, quels que soient les facteurs de risque établis (Romo-Cordero et al., 2023). Ce ratio est déterminé selon la formule suivante :

$$\text{MHR} = \frac{\text{nombre de monocytes}}{\text{taux de HDL-cholestérol}}$$

**5.5. Systemic immune-inflammation index ( SII ):** Un des indicateurs possibles de l'obésité reflétant le rapport entre l'obésité et le statut immunitaire(Zhou et al., 2024). Il est déterminé selon la formule suivante :

$$\text{SII} = \frac{\text{Neutrophiles} \times \text{Plaquettes}}{\text{Lymphocytes}}$$

**5.6. L'indice agrégé d'inflammation systémique (AISI) :** C'est un nouveau biomarqueur pour l'évaluation de la condition inflammatoire systémique via les cellules du sang total, qui constitue une mesure aisément accessible (**Jiaming et al ; 2023**). Sa formule est la suivante :

$$\text{AISI} = \text{neutrophiles} \times \text{plaquettes} \times \text{monocytes/lymphocytes}$$

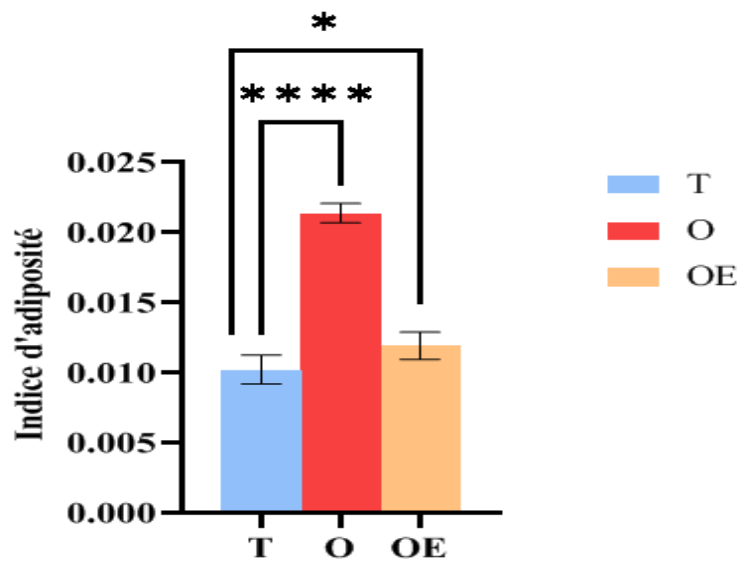
### **6. Analyse statistique:**

Les résultats obtenus sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel (GRAPHPAD, version 8). La normalité de la distribution des variables est vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons multiples sont effectuées à l'aide du test ANOVA à un facteur, suivi du test de la différence significative minimale (LSD, *least significant difference*) pour comparer et classer les moyennes deux à deux. Les moyennes sont considérées comme significativement différentes avec un seuil de signification de: \*P< 0,05, \*\*P< 0,01, \*\*\*P< 0,001, \*\*\*\*P< 0,0001.

# **Résultats et Interprétation**

### 1. Indice d'adiposité des rats expérimentaux :

La figure 13 illustre les variations de l'indice d'adiposité (qui mesure la fonction et la distribution des graisses) chez les trois groupes expérimentaux. Une différence marquée est observée entre les deux groupes témoin et obèse, indiquant une augmentation hautement significative chez les rats soumis au régime obésogène par rapport aux témoins. En revanche, le lot des rats obèses soumis au régime supplémenté en EO présente une amélioration significative comparée au groupe de rats obèses (**Figure 13**).



**Figure 13:Indice d'adiposité chez les rats expérimentaux.**

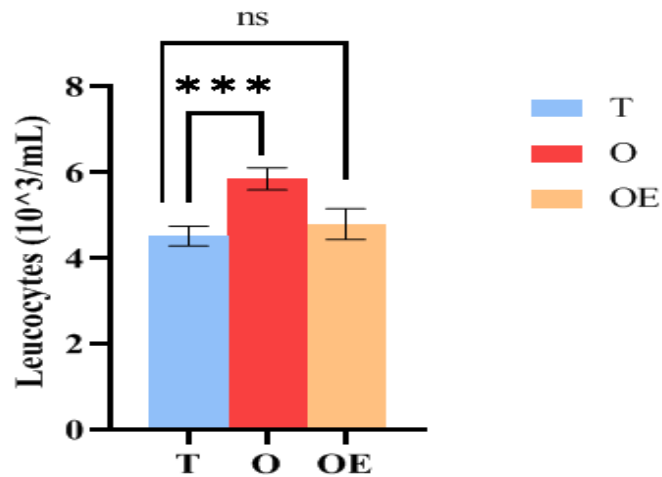
Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type. (T) rats témoins, (O) rats obèses. (OE) rats obèses supplémentés en écorces d'orange. L'analyse statistique des moyennes a été effectuée à l'aide du test ANOVA à un facteur, suivi d'un test de Tukey pour comparer les moyennes deux à deux\*  $P < 0,05$ , \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .

### 2. Taux des leucocytes :

La figure 14 montre une augmentation hautement significative chez les rats obèses comparés aux témoins, tandis que le groupe obèses supplémenté en EO ne révèle aucune différence significative du taux des leucocytes par rapport au groupe témoins (**Figure 14**).

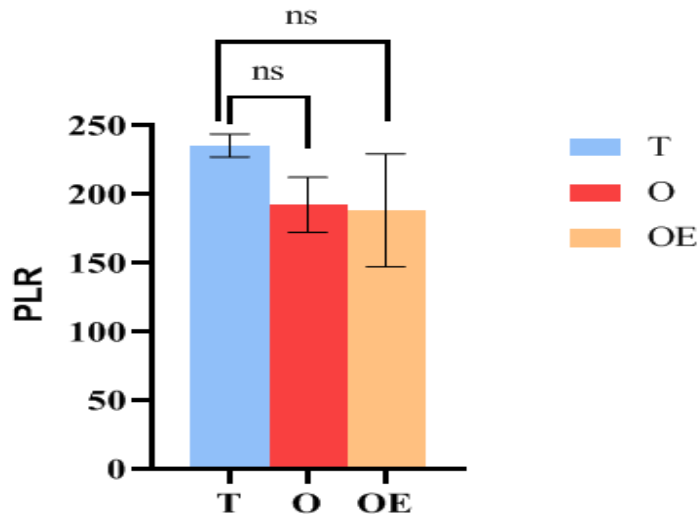
### 3. PLR(Platelet-to-Lymphocyte Ratio):

Les niveaux du ratio PLR ne présentent aucune différence significative entre les 3 groupes expérimentaux: témoins, obèse et obèse supplémenté en EO (**Figure 15**).



**Figure 14: Taux des leucocytes chez les rats expérimentaux.**

Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type. (T) rats témoins, (O) rats obèses, (OE) rats obèses traités en écorces d'orange. L'analyse statistique des moyennes de taux des leucocytes a été réalisée à l'aide d'une ANOVA à un facteur, suivie du test de Tukey pour les comparaisons par paires ns: non significatif, \*\*\* $P < 0,001$ .

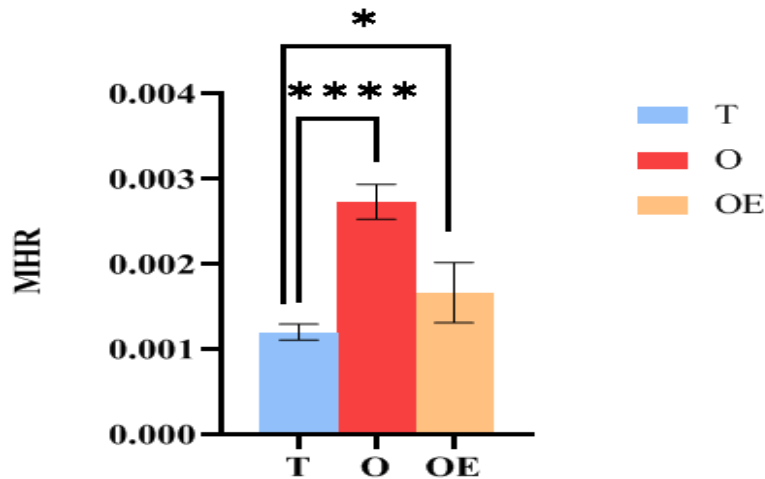


**Figure 15: Niveaux du Plaquette-Lymphocytes ratio chez les rats expérimentaux.**

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type. (T) rats témoins, (O) rats obèses. (OE) rats obèses supplémentés en écorces d'orange. L'analyse statistique des moyennes a été effectuée à l'aide du test ANOVA à un facteur, suivi d'un test de Tukey pour comparer les moyennes deux à deux ns : non significative.

**4. MHR (Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio):**

Les variations du MHR révèlent une élévation hautement significative du MHR chez le groupe obèse comparé au groupe témoin. De plus, il existe une diminution significative chez le groupe obèse supplémenté en EO par rapport au groupe obèse (**Figure16**).



**Figure 16: Niveau du ratio Monocyte-HDL-C Ratio chez les rats expérimentaux.**

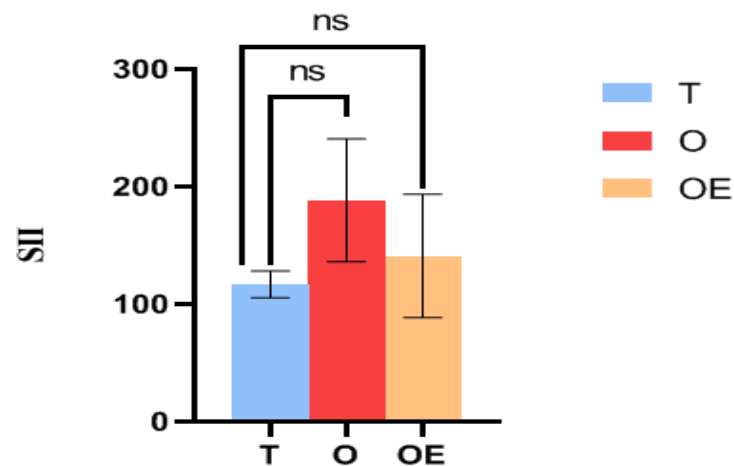
Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± écart-type. (T) rats témoins, (O) rats obèses. (OE) rats obèses supplémentés en écorces d'orange. L'analyse statistique des moyennes a été effectuée à l'aide du test ANOVA à un facteur, suivi d'un test de Tukey pour comparer les moyennes deux à deux \*  $P < 0,05$ , \*\*\*\*  $P < 0,0001$ .

**5. SII (Systemic Immune-inflammation Index):**

Les valeurs du ratio SII ne montrent pas de différences significatives entre les 3 groupes expérimentés, à savoir: le groupe témoin, obèse et obèse sous régime supplémenté en EO (**Figure17**).

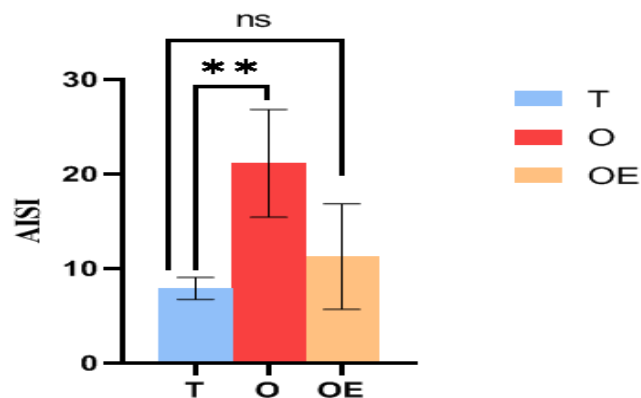
**6. AISI (Aggregate Index of Systemic Inflammation):**

L'histogramme met en évidence les variations du ratio AISI chez les 3 lots expérimentaux. On observe une augmentation significative chez les rats obèses vs témoins. Par contre, une diminution non significative est notée chez le groupe obèse soumis au régime supplémenté en EO comparé au lot obèse (**Figure 18**).



**Figure 17: Variation de l'indice Indice Immuno-Inflammatoire Systémique entre les trois groupes.**

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type. (T) rats témoins, (O) rats obèses. (OE) rats obèses supplémentés en écorces d'orange. L'analyse statistique des moyennes a été effectuée à l'aide du test ANOVA à un facteur, suivi d'un test de Tukey pour comparer les moyennes deux à deux ns: non significatif.



**Figure 18: variation de l'indice L'indice global de l'inflammation systémique entre les trois groupes.**

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type. (T) rats témoins, (O) rats obèses. (OE) rats obèses supplémentés en écorces d'orange. L'analyse statistique des moyennes a été effectuée à l'aide du test ANOVA à un facteur, suivi d'un test de Tukey pour comparer les moyennes deux à deux ns : non significative, \*  $P < 0,05$ .

# **Discussion**

L'obésité est une épidémie qui a atteint l'ampleur d'une véritable crise sanitaire mondiale, avec plus d'un milliard de personnes atteintes d'obésité dans le monde. De multiples mécanismes liés à l'obésité provoquent des altérations structurelles, fonctionnelles, humorales et hémodynamiques, avec des effets cardiovasculaires délétères. Une évaluation précise du risque cardiovasculaire chez les personnes obèses est essentielle pour réduire la mortalité et préserver la qualité de vie. L'identification précise du statut d'obésité reste difficile, car des données récentes suggèrent l'existence de différents phénotypes d'obésité, chacun associé à des degrés différents de risque cardiovasculaire. Le diagnostic de l'obésité ne peut pas reposer uniquement sur des paramètres anthropométriques, mais doit inclure une évaluation précise du statut métabolique (**Preda et al., 2023**).

Malgré les nombreuses mesures chirurgicales et pharmacothérapeutiques, il n'existe toujours pas de traitement efficace et sans risque pour la gestion du poids. La modification du mode de vie, l'adaptation du régime alimentaire et la réduction de la sédentarité sont actuellement considérées comme la meilleure alternative. La phytothérapie cible les problèmes de santé grâce à l'utilisation de médicaments à base de plantes. Certains extraits de plantes agissent comme agents anti-obésité. De plus, la supplémentation naturelle en plantes entraîne une perte de poids importante et améliore la santé grâce à la neutralisation des ERO. Les produits végétaux constituent une alternative pour la gestion du poids, car ils constituent une source de nombreux composés actifs, notamment des fibres, des polyphénols, des flavonoïdes, des caroténoïdes, et des capsinoïdes (**Pérez-Torres et al., 2021**).

L'écorce d'agrumes séchée est une sorte de médecine traditionnelle, notamment chinoise connue sous le nom de *Chenpi*, considérée comme un médicament traditionnel utilisé pour soulager les symptômes des troubles digestifs et l'inflammation des voies respiratoires. Ils contiennent également une grande quantité de polyphénols, notamment des flavonoïdes, molécules capables de réduire l'accumulation des lipides, et elles sont plus riches en fibres alimentaires que le fruit lui-même (**Beak et al., 2023**).

L'indice d'adiposité viscérale est un modèle mathématique qui mesure la fonction et la distribution des graisses. Ce paramètre représente une nouvelle méthode peu coûteuse permettant de prédire le risque de syndrome métabolique (**Grassa et al., 2021**), est donc un indicateur fiable du risque accru de maladies cardiométaboliques (**Deepesh Khanna et al., 2022**). Dans notre étude, l'indice d'adiposité était significativement plus élevé chez les rats obèses vs témoins, confirmant ainsi la réussite de l'induction de l'obésité. Cette observation

est cohérente avec une étude sur le modèle d'obésité expérimental, où l'obésité est souvent induite chez les rongeurs en utilisant un régime alimentaire riche en graisses (High Fat Diet, HFD), permettant de reproduire les altérations métaboliques observées chez l'humain. L'étude de **(Li et al., 2020)** évalue les réponses à un régime HFD chez quatre souches de souris. Après 10 semaines de ce régime, les souris ont présenté une prise de poids significative, accompagnée d'une augmentation de la masse grasse, d'une hypertrophie des adipocytes, et d'une accumulation lipidique dans le foie. Ces résultats confirment le développement d'un phénotype obèse.

En revanche, la supplémentation en écorces d'orange dans notre étude a conduit à une diminution significative de l'indice d'adiposité. Ces résultats suggèrent un effet bénéfique des écorces d'orange sur la réduction de la masse grasse corporelle et la graisse viscérale. Ils sont en accord avec les travaux de **(T. Liu et al., 2024)** qui ont montré que l'hespéridine, un flavonoïde majoritaire d'écorces d'orange et nombreux agrumes et légumes, réduit l'obésité, comme l'indique la réduction du poids corporel, de l'accumulation de graisse et des lipides sanguins, de réduire l'inflammation, comme l'indique la réduction des facteurs pro-inflammatoires. De même, **(Ahmed, 2024)** ont démontré que la naringine, un autre flavonoïde présent dans les écorces d'orange, exerce des effets anti-inflammatoire et anti-adipogénique en inhibant l'expression des gènes associés à la lipogenèse. Les mécanismes sous-jacents à cette réduction de l'adiposité pourraient impliquer plusieurs voies. Les flavonoïdes des écorces d'orange possèdent des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, contribuant à atténuer l'état inflammatoire chronique **(Leo et al., 2022)**.

Concernant les biomarqueurs de l'inflammation et du risque cardiovasculaire, plusieurs recherches ont été faites pour examiner les indices d'inflammation dérivés de la NFS. Dans une étude de **(Marra et al., 2024)**, 231 adultes souffrant d'obésité sévère divisés en fonction de la présence ou de l'absence du syndrome métabolique, les résultats ont démontré que les personnes atteintes du syndrome métabolique présentaient des valeurs significativement plus élevées de MHR, LHR, NHR, PHR et SIRI par rapport au reste des patients. Les indices d'inflammation dérivés de la NFS sont donc des paramètres représentatifs et efficaces pour prédire le syndrome métabolique chez les personnes souffrant d'obésité sévère.

Les leucocytes, ou globules blancs, jouent un rôle essentiel dans le système immunitaire humain. Ils identifient et neutralisent les agents. Ils jouent également un rôle

central dans les processus inflammatoires (**Asghar et al., 2024**). Leur nombre dans la circulation peut augmenter en réponse à une inflammation aiguë ou chronique, comme celle observée dans le contexte de l'obésité (**Purdy & Shatzel, 2021**). Dans notre étude, une élévation hautement significative du taux de leucocytes a été observée chez les rats obèses par rapport aux témoins. Cette augmentation traduit une activation systémique de la réponse immunitaire, caractéristique de l'obésité qui se caractérise par des modifications pathogènes des tissus adipeux entraînant une inflammation chronique systémique de bas grade et une accumulation aberrante de leucocytes pro-inflammatoires dans les tissus adipeux (**Pezhman et al., 2023**). Par contre, chez les rats obèses supplémentés en écorces d'orange, une diminution non significative du taux de leucocytes a été observée, comparativement au groupe témoin. Bien que cette baisse ne soit pas statistiquement significative, elle pourrait refléter une tendance anti-inflammatoire liée à l'apport en composés bioactifs présents dans les écorces d'orange, notamment les flavonoïdes comme la naringine et l'hespéridine. Ces derniers sont connus pour inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires et limiter le recrutement leucocytaire en modulant des voies telles que NF- $\kappa$ B (**Leo et al., 2022**). Ainsi, nos résultats suggèrent que l'accumulation excessive de tissu adipeux favorise une réponse inflammatoire mesurable par l'élévation des leucocytes, et que la supplémentation en écorces d'orange pourrait exercer un effet modulateur sur cet état.

Les monocytes peuvent produire des ERO et se différencier en macrophages spumeux qui peuvent libérer des cytokines pro-inflammatoires, poussant les monocytes circulants vers les sites de lésion, conduisant à des plaques athéroscléroses vulnérables, entraînant finalement à une thrombose. Par ailleurs, le HDL-C pourrait supprimer la formation de plaques athéroscléroses et exercer des effets anti-inflammatoires et antithrombotiques. Le MHR pourrait par conséquent, refléter l'équilibre entre le stress inflammatoire et oxydatif des monocytes et du HDL-C. Dans une étude de (**Jiang et al., 2022**), et afin d'examiner le lien entre le rapport MHR et risque de mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire dans une population adulte des États-Unis, il a été conclu que le risque de mortalité cardiovasculaire augmentait de 21 % par augmentation du ratio MHR,. Ce dernier a été significativement lié à la mortalité toutes causes confondues, mais aussi à la mortalité cardiovasculaire. Les résultats de notre étude concordent parfaitement à ces conclusions, nous avons noté une augmentation hautement significative du MHR chez rats obèses par rapport aux rats témoins, ce qui témoigne d'un risque cardiovasculaire accru au cours de l'obésité. En revanche, nous avons constaté une diminution significative de ce ratio chez les rats obèses

ayant été nourris aux écorces d'orange, ce qui indique leur effet bénéfique et cardioprotecteurs. Les données actuelles suggèrent que les flavonoïdes des fruits ont des effets thérapeutiques sur l'athérosclérose par la protection des cellules endothéliales, l'inhibition de la formation de cellules spumeuses, la régulation du métabolisme lipidique et les voies anti-inflammatoires (**Liang et al., 2022**). De plus, le traitement par les écorces d'agrumes peut, d'une part réduire la prise de poids corporel, diminuer la graisse épидидymaire, la graisse mésentérique, ainsi que les taux de triglycérides et d'autre part augmenter les lipoprotéines de haute densité HDL (**C.-H. Huang et al., 2022**).

Par ailleurs, les plaquettes jouent un rôle clé dans la physiopathologie du syndrome coronarien aigu suite à la rupture de plaques d'athérome. L'activation des plaquettes est un élément crucial dans le développement d'une thrombose et d'une occlusion coronaires. Le PLR est un indice qui englobe les voies inflammatoires et thrombotiques et pourrait offrir une valeur pronostique supérieure à la numération plaquettaire ou lymphocytaire individuelle (**Tudurachi et al., 2023**). Nos résultats montrent une diminution non significative du PLR chez les rats obèses et les rats obèses supplémentés en écorces d'oranges par rapport aux rats témoins. Cela est probablement lié au fait que les taux de lymphocytes étaient presque équivalents dans les 3 groupes. Une étude a montré que le nombre de neutrophiles et de plaquettes ont tendance à augmenter avec l'augmentation de l'IMC, tandis que le nombre de lymphocytes présente une corrélation négative avec l'IMC. Cela pourrait être expliqué par la similarité des taux de lymphocytes observés dans notre étude (**Purdy & Shatzel, 2021**).

Le SII est l'un des marqueurs potentiels de l'obésité, reflétant le lien entre l'obésité et le statut immunitaire, L'augmentation des leucocytes périphériques sert de marqueur de l'inflammation, et des modifications des plaquettes, des neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes ont été associées à l'obésité. Fournissant une mesure plus complète du processus inflammatoire et de la fonction immunitaire de l'organisme par rapport à un seul indice inflammatoire. Une analyse de données de l'Enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES) à été faite sur une population américaine adulte ; qui a révélé qu'il existait une différence significative entre les groupes obèses et non obèses, des taux des taux de plaquettes, neutrophiles et monocytes, mais aussi de l'indice SII. Ce dernier peut être un indicateur important pour l'évaluation précoce des personnes obèses et fournir une référence pour la prise en charge de l'obésité du point de vue inflammatoire (**Zhou et al., 2024**). Les résultats de notre étude montrent qu'il existe une augmentation non significative chez le

groupe obèse en le comparant avec le groupe témoin ainsi qu'une diminution non significative.

L'indice global de l'inflammation systémique (AISI : neutrophiles× plaquettes× monocytes /lymphocytes) est un nouveau biomarqueur pour l'évaluation complète de l'état inflammatoire systémique à travers les cellules du sang total, qui est une mesure facilement accessible. Chez l'adulte, des taux élevés d'AISI sont significativement associés à un risque accru de mortalité cardiovasculaire due à l'HTA (**Xiu et al., 2023**). L'AISI, en tant qu'indice inflammatoire complet, offre une évaluation globale de l'inflammation systémique dans l'organisme. Contrairement aux biomarqueurs inflammatoires individuels, l'AISI combine plusieurs numérations globulaires, offrant une évaluation plus approfondie de l'inflammation (**Su et al., 2025**). Dans notre étude, une augmentation significative de l'AISI a été observée chez les rats obèses vs aux témoins, ce résultat est en accord avec les données de la littérature suggérant que l'obésité est accompagnée d'un déséquilibre immunitaire, caractérisé par une augmentation des cellules pro-inflammatoires circulantes, notamment les neutrophiles et les monocytes, et une diminution relative des lymphocytes (**Khanna et al., 2022**). Quant aux rats obèses supplémentés en écorces d'orange, nous avons noté une diminution non significative de l'AISI comparé aux rats obèses. Ce résultat pourrait traduire une tendance vers une amélioration de l'état inflammatoire, potentiellement attribuable aux effets anti-inflammatoires des flavonoïdes contenus dans les écorces d'orange (**Leo chen et al, 2022**). L'AISI peut donc être utilisé pour détecter et prédire la présence et la gravité des processus inflammatoires systémiques, y compris les MCV et le syndrome métabolique.

# **Conclusion**

L'obésité et le surpoids comptent parmi les plus grandes épidémies du siècle. Cette maladie complexe et multifactorielle est caractérisée par une accumulation excessive de graisse, elle est associée à des comorbidités potentiellement graves telles que l'HTA, le DT2, la dyslipidémie et le syndrome métabolique. Elle présente une large interaction entre facteurs génétiques et environnementaux, avec des dimensions psychologiques et sociales importantes. Elle favorise également le développement de maladies inflammatoires et cardiovasculaires. En effet, l'obésité a été associée à un état d'inflammation systémique de bas grade caractérisé par une réponse en phase aiguë induite par le tissu adipeux, qui se traduit par l'augmentation des biomarqueurs hématologique.

L'élimination des déchets d'agrumes est actuellement un défi car ils sont produits en abondance mais sous-utilisés, la valorisation d'écorces d'agrumes constitue une approche durable et innovante pour réduire le gaspillage alimentaire tout en améliorant la valeur nutritionnelle comme l'écorce d'orange, une source précieuse de composés bioactifs, notamment des polyphénols, des flavonoïdes, des acides phénoliques, largement étudiés pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires.

À travers nos résultats, nous avons constaté que la supplémentation en écorces d'orange chez des rats expérimentaux obèses exerce des effets bénéfiques sur certains paramètres caractéristiques de l'obésité. Une amélioration notable de l'indice adipocytaire, ainsi qu'une diminution des marqueurs pro-inflammatoires hématologiques (leucocytes, PLR, MHR, SII, AISI) ont été observées. Ces résultats suggèrent que les écorces d'orange, riches en composés bioactifs, représentent une piste prometteuse non seulement en prévention des troubles métaboliques, mais également en tant que candidat potentiel pour le développement d'aliments fonctionnels ou de compléments alimentaires à visée thérapeutique anti-inflammatoires et cardioprotectrices, afin de soutenir le management de la prise en charge de l'obésité et ses conséquences métaboliques.

## **Références bibliographiques**

- Abd El-Aziz, N. M., Shehata, M. G., Alsulami, T., Badr, A. N., Elbakatoshy, M. R., Ali, H. S., & El-Sohaimy, S. A. (2022). Characterization of Orange Peel Extract and Its Potential Protective Effect against Aluminum Chloride-Induced Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*, *16*(1), 12. <https://doi.org/10.3390/ph16010012>
- Abe, T., Sato, T., & Murotomi, K. (2023). Sudachitin and Nobiletin Stimulate Lipolysis via Activation of the cAMP/PKA/HSL Pathway in 3T3-L1 Adipocytes. *Foods*, *12*(10), 1947. <https://doi.org/10.3390/foods12101947>
- Ahmed, O. M. (2024). Navel orange peel ethanolic extract and naringin ameliorate CFA-induced arthritis in Wistar rats through their modulatory effects on Th1/Th2/Th17 cytokines and oxidative stress. *American Journal of Translational Research*, *16*(9), 4696-4713. <https://doi.org/10.62347/OEHX5202>
- ASADUZZAMAN, M., BHUIA, M. R., ALAM, Z. N., BARI, M. Z. J., & FERDOUSI, T. (2022). Role of hemogram-derived ratios in predicting intensive care unit admission in COVID-19 patients: A multicenter study. *IJID Regions*, *3*, 234-241. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.04.011>
- Asghar, R., Kumar, S., Shaukat, A., & Hynds, P. (2024). Classification of white blood cells (leucocytes) from blood smear imagery using machine and deep learning models: A global scoping review. *PLOS ONE*, *19*(6), e0292026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292026>
- Ayala, J. R., Montero, G., Coronado, M. A., García, C., Curiel-Alvarez, M. A., León, J. A., Sagaste, C. A., & Montes, D. G. (2021). Characterization of Orange Peel Waste and Valorization to Obtain Reducing Sugars. *Molecules*, *26*(5), 1348. <https://doi.org/10.3390/molecules26051348>
- Bagyura, Z., Kiss, L., Lux, Á., Csobay-Novák, C., Jermendy, Á. L., Polgár, L., Tabák, Á. G., Soós, P., Szelid, Z., Merkely, B., Kőhidai, L., & Pállinger, É. (2023). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Independent Risk Factor for Coronary Artery Disease in Central Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(8), 7397. <https://doi.org/10.3390/ijms24087397>
- Banas, J., McDowell Cook, A., Raygoza-Cortez, K., Davila, D., Irwin, M. L., Ferrucci, L. M., & Humphries, D. L. (2024). United States Long-Term Trends in Adult BMI (1959–2018): Unraveling the Roots of the Obesity Epidemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *21*(1), 73. <https://doi.org/10.3390/ijerph21010073>
- Boraschi, D. (2022). What Is IL-1 for? The Functions of Interleukin-1 Across Evolution. *Frontiers in Immunology*, *13*, 872155. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.872155>

- Bosomworth, N. J. (2019). Obésité centrale malgré un poids normal. *Canadian Family Physician*, 65(6), e251-e260. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6738391/>
- Brandão, B. B., Poojari, A., & Rabiee, A. (2021). Thermogenic Fat : Development, Physiological Function, and Therapeutic Potential. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5906. <https://doi.org/10.3390/ijms22115906>
- Cabrera-Rivera, G. L., Madera-Sandoval, R. L., León-Pedroza, J. I., Ferat-Osorio, E., Salazar-Rios, E., Hernández-Aceves, J. A., Guadarrama-Aranda, U., López-Macías, C., Wong-Baeza, I., & Arriaga-Pizano, L. A. (2022). Increased TNF- $\alpha$  production in response to IL-6 in patients with systemic inflammation without infection. *Clinical and Experimental Immunology*, 209(2), 225-235. <https://doi.org/10.1093/cei/uxac055>
- Chang, X., Zheng, B., Guo, Y., Chen, Y., Xie, J., Shan, J., Wang, Y., Xue, P., Hu, X., Hu, X., & Yu, Q. (2024). Bound polyphenols in insoluble dietary fiber of navel orange peel modulate LPS-induced intestinal-like co-culture inflammation through CSF2-mediated NF- $\kappa$ B/JAK-STAT pathway. *Food & Function*, 15(11), 5942-5954. <https://doi.org/10.1039/D3FO05579E>
- Chen, Q., Wang, D., Gu, Y., Jiang, Z., & Zhou, Z. (2022). Tangeretin prevents obesity by modulating systemic inflammation, fat browning, and gut microbiota in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 101, 108943. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.108943>
- Cheng, L., Fu, Q., Zhou, L., Fan, Y., Liu, F., Fan, Y., Zhang, X., Lin, W., & Wu, X. (2022). D-dimer as a predictor of cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22, 82. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02531-x>
- Cui, Z., Zhao, G., & Liu, X. (2022). Blood fibrinogen level as a biomarker of adverse outcomes in patients with coronary artery disease : A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 101(33), e30117. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030117>
- Dai, K., Li, Z., Luo, Y., Xiong, Q., Xiong, Y., Song, Z., & Xiong, W. (2021). Neutrophil percentage-to-albumin ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio as predictors of free-wall rupture in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(1), e24136. <https://doi.org/10.1002/jcla.24136>
- Dai, K., Li, Z., Luo, Y., Xiong, Q., Xiong, Y., Song, Z., & Xiong, W. (2022). The Predictive Value of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-Haematocrit Ratio for Cardiac Rupture Patients with Acute Myocardial Infarction : A Propensity Score Matching Analysis. *Risk Management and Healthcare Policy*, 15, 37-44. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S348894>

- Dang, G., Li, J., Yin, C., Wang, W., Zhang, K., Zhong, R., Chen, L., Zhang, H., & Schroyen, M. (2025). Deciphering Pectin: A Comprehensive Overview of Its Origins, Processing, and Promising Utility. *ACS Omega*, *10*(1), 1-15. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c01843>
- D'Angelo, S., Motti, M. L., & Meccariello, R. (2020a).  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 Polyunsaturated Fatty Acids, Obesity and Cancer. *Nutrients*, *12*(9), 2751. <https://doi.org/10.3390/nu12092751>
- D'Angelo, S., Motti, M. L., & Meccariello, R. (2020b).  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 Polyunsaturated Fatty Acids, Obesity and Cancer. *Nutrients*, *12*(9), 2751. <https://doi.org/10.3390/nu12092751>
- Davis, S. L., Latimer, M., & Rice, M. (2023). Biomarkers of Stress and Inflammation in Children. *Biological Research For Nursing*, *25*(4), 559-570. <https://doi.org/10.1177/10998004231168805>
- Dayib, M., Larson, J., & Slavin, J. (2020). Dietary fibers reduce obesity-related disorders : Mechanisms of action. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *23*(6), 445-450. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000696>
- Donadio, J. L. S., Fabi, J. P., Sztejn, M. B., & Salerno-Gonçalves, R. (2024). Dietary fiber pectin : Challenges and potential anti-inflammatory benefits for preterms and newborns. *Frontiers in Nutrition*, *10*, 1286138. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1286138>
- Fan, C., Ling-Hu, A., Sun, D., Gao, W., Zhang, C., Duan, X., Li, H., Tian, W., Yu, Q., & Ke, Z. (2023). Nobiletin Ameliorates Hepatic Lipid Deposition, Oxidative Stress, and Inflammation by Mechanisms That Involve the Nrf2/NF- $\kappa$ B Axis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *71*(50), 20105-20117. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c06498>
- Farmakis, D., Richter, D., Chronopoulou, G., Goumas, G., Kountouras, D., Mastorakou, A., Papingiotis, G., Hahalis, G., & Tsioufis, K. (2024). High-sensitivity cardiac troponin I for cardiovascular risk stratification in apparently healthy individuals. *Hellenic Journal of Cardiology*, *75*, 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.09.011>
- Filep, J. G. (2021). Leukocytes in Inflammation, Resolution of Inflammation, Autoimmune Diseases and Cancer. *Cells*, *10*(7), 1735. <https://doi.org/10.3390/cells10071735>
- Franks, P. W., & Atabaki-Pasdar, N. (2017). Causal inference in obesity research. *Journal of Internal Medicine*, *281*(3), 222-232. <https://doi.org/10.1111/joim.12577>
- Fusco, S. A. D., Arca, M., Scicchitano, P., Alonzo, A., Perone, F., Gulizia, M. M., Gabrielli, D., Oliva, F., Imperoli, G., & Colivicchi, F. (2023). *Lipoprotein(a) : A risk factor for atherosclerosis and an emerging therapeutic target*. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320708>

Gallo, G., Desideri, G., & Savoia, C. (2024a). Update on Obesity and Cardiovascular Risk : From Pathophysiology to Clinical Management. *Nutrients*, *16*(16), 2781. <https://doi.org/10.3390/nu16162781>

Gallo, G., Desideri, G., & Savoia, C. (2024b). Update on Obesity and Cardiovascular Risk : From Pathophysiology to Clinical Management. *Nutrients*, *16*(16), 2781. <https://doi.org/10.3390/nu16162781>

Ghalibaf, M. H. E., Kianian, F., Beigoli, S., Behrouz, S., Marefati, N., Boskabady, M., & Boskabady, M. H. (2023). The effects of vitamin C on respiratory, allergic and immunological diseases : An experimental and clinical-based review. *Inflammopharmacology*, *31*(2), 653-672. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01169-1>

González-Sierra, M., Quevedo-Rodríguez, A., Romo-Cordero, A., González-Chretien, G., Quevedo-Abeledo, J. C., de Vera-González, A., González-Delgado, A., Martín-González, C., González-Gay, M. Á., & Ferraz-Amaro, I. (2023). Relationship of Blood Inflammatory Composite Markers with Cardiovascular Risk Factors and Subclinical Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Life*, *13*(7), 1469. <https://doi.org/10.3390/life13071469>

Grassa, A., Oueslati, I., Mouelhi, Y., Grira, W., Khessairi, N., Meriem Yazidi, & Chihaoui, M. (2021). *L'indice d'adiposité viscérale : Marqueur de la fonction des cellules  $\beta$ , de l'insulino-résistance et du risque cardiovasculaire chez les femmes ayant une obésité morbide.* <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.28882.63685>

Hahn, J., Bressler, J., Domingo-Relloso, A., Chen, M.-H., McCartney, D. L., Teumer, A., van Dongen, J., Kleber, M. E., Aïssi, D., Swenson, B. R., Yao, J., Zhao, W., Huang, J., Xia, Y., Brown, M. R., Costeira, R., de Geus, E. J. C., Delgado, G. E., Dobson, D. A., ... de Vries, P. S. (2023). DNA methylation analysis identifies novel genetic loci associated with circulating fibrinogen levels in blood. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, *21*(5), 1135-1147. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.01.015>

Hall, C., Gehmlich, K., Denning, C., & Pavlovic, D. (2021). Complex Relationship Between Cardiac Fibroblasts and Cardiomyocytes in Health and Disease. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, *10*(5), e019338. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019338>

Hammarsten, O., Wernbom, M., Mills, N. L., & Mueller, C. (2022). How is cardiac troponin released from cardiomyocytes? *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, *11*(9), 718-720. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac091>

- Huang, C.-H., Hsiao, S.-Y., Lin, Y.-H., & Tsai, G.-J. (2022). Effects of Fermented Citrus Peel on Ameliorating Obesity in Rats Fed with High-Fat Diet. *Molecules*, 27(24), 8966. <https://doi.org/10.3390/molecules27248966>
- Huang, D., & Wu, H. (2025). Association between the aggregate index of systemic inflammation and CKD: Evidence from NHANES 1999–2018. *Frontiers in Medicine*, 12, 1506575. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1506575>
- Huang, Q., Tian, L., Zhang, Y., Qiu, Z., Lei, S., & Xia, Z.-Y. (2023). Nobiletin alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury via ferroptosis in rats with type-2 diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 163, 114795. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114795>
- Hussien Abou Baker, D., Ahmed Ibrahim, E., & Abd El-Rhman Salama, Z. (2022). Citrus Peels as a Source of Bioactive Compounds with Industrial and Therapeutic Applications. In F. A. Badria (Éd.), *Biochemistry* (Vol. 26). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.99591>
- Iqbal, I., Wilairatana, P., Saqib, F., Nasir, B., Wahid, M., Latif, M. F., Iqbal, A., Naz, R., & Mubarak, M. S. (2023). Plant Polyphenols and Their Potential Benefits on Cardiovascular Health : A Review. *Molecules*, 28(17), 6403. <https://doi.org/10.3390/molecules28176403>
- Itoh, M., Suganami, T., & Ogawa, Y. (2021). Role of chronic inflammation in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis : Lessons from a unique mouse model using melanocortin receptor-deficient mice. *Endocrine Journal*, 68(7), 743-749. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0002>
- Jiang, M., Yang, J., Zou, H., Li, M., Sun, W., & Kong, X. (2022). Monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) and the risk of all-cause and cardiovascular mortality : A nationwide cohort study in the United States. *Lipids in Health and Disease*, 21(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01638-6>
- Jovanović, M., Kovačević, S., Brkljačić, J., & Djordjevic, A. (2023). Oxidative Stress Linking Obesity and Cancer : Is Obesity a ‘Radical Trigger’ to Cancer? *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 8452. <https://doi.org/10.3390/ijms24098452>
- Jung, E., Kong, S. Y., Ro, Y. S., Ryu, H. H., & Shin, S. D. (2022). Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death : A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14), 8272. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148272>
- Kampa, R. P., Sęk, A., Bednarczyk, P., Szewczyk, A., Calderone, V., & Testai, L. (2023). Flavonoids as new regulators of mitochondrial potassium channels: Contribution to

cardioprotection. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 75(4), 466-481.  
<https://doi.org/10.1093/jpp/rgac093>

Kang, Y., Xu, C., Meng, L., Dong, X., Qi, M., & Jiang, D. (2022). Exosome-functionalized magnesium-organic framework-based scaffolds with osteogenic, angiogenic and anti-inflammatory properties for accelerated bone regeneration. *Bioactive Materials*, 18, 26-41.  
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.02.012>

Kawai, T., Autieri, M. V., & Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 320(3), C375-C391.  
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>

Khanna, D., Welch, B. S., & Rehman, A. (2022). Pathophysiology of Obesity. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572076/>

Kjeldsen, E. W., Nordestgaard, L. T., & Frikke-Schmidt, R. (2021). HDL Cholesterol and Non-Cardiovascular Disease : A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4547. <https://doi.org/10.3390/ijms22094547>

Krofič Žel, M., Nemeč Svete, A., Tozon, N., & Pavlin, D. (2024). Hemogram-Derived Inflammatory Markers in Cats with Chronic Kidney Disease. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, 14(12), 1813. <https://doi.org/10.3390/ani14121813>

Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E. S. G., Ference, B. A., Arsenault, B. J., Berglund, L., Dweck, M. R., Koschinsky, M., Lambert, G., Mach, F., McNeal, C. J., Moriarty, P. M., Natarajan, P., Nordestgaard, B. G., Parhofer, K. G., Virani, S. S., von Eckardstein, A., Watts, G. F., Stock, J. K., ... Catapano, A. L. (2022). Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis : A European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*, 43(39), 3925-3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>

Kruszewska, J., Cudnoch-Jedrzejewska, A., & Czarzasta, K. (2022). Remodeling and Fibrosis of the Cardiac Muscle in the Course of Obesity—Pathogenesis and Involvement of the Extracellular Matrix. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4195.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23084195>

Kurapati, R., & Soos, M. P. (2023). CPK-MB. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557591/>

L, W., S, L., J, D., A, L., Y, Z., W, Z., P, Z., D, Q., C, N., & Q, P. (2025). Review of Metal-Polyphenol Self-Assembled Nanoparticles : Synthesis, Properties, and Biological Applications in

Inflammatory Diseases. *ACS biomaterials science & engineering*, 11(5).  
<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.4c02366>

Lapić, I., Padoan, A., Bozzato, D., & Plebani, M. (2020). Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation. *American Journal of Clinical Pathology*, 153(1), 14-29.  
<https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz142>

Latic, N., & Erben, R. G. (2020). Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6483. <https://doi.org/10.3390/ijms21186483>

Lee, Y., & Siddiqui, W. J. (2023). Cholesterol Levels. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542294/>

Leo, C. H., Foo, S. Y., Tan, J. C. W., Tan, U.-X., Chua, C. K., & Ong, E. S. (2022a). Green Extraction of Orange Peel Waste Reduces TNF $\alpha$ -Induced Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Antioxidants*, 11(9), 1768. <https://doi.org/10.3390/antiox11091768>

Leo, C. H., Foo, S. Y., Tan, J. C. W., Tan, U.-X., Chua, C. K., & Ong, E. S. (2022b). Green Extraction of Orange Peel Waste Reduces TNF $\alpha$ -Induced Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Antioxidants*, 11(9), 1768. <https://doi.org/10.3390/antiox11091768>

Leo, C. H., Foo, S. Y., Tan, J. C. W., Tan, U.-X., Chua, C. K., & Ong, E. S. (2022c). Green Extraction of Orange Peel Waste Reduces TNF $\alpha$ -Induced Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Antioxidants*, 11(9), 1768. <https://doi.org/10.3390/antiox11091768>

Li, J., Wu, H., Liu, Y., & Yang, L. (2020). High fat diet induced obesity model using four strains of mice : Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. *Experimental Animals*, 69(3), 326-335.  
<https://doi.org/10.1538/expanim.19-0148>

Liang, P.-L., Liang, Q.-W., He, P.-W., Chen, X.-L., Xu, Y., Tu, H.-S., Zhang, L., Qiu, X.-H., Zhang, J., Huang, Z.-H., & Xu, W. (2022). Three polymethoxyflavones from the peel of *Citrus reticulata* “Chachi” inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage-derived foam cell formation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 924551.  
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.924551>

Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity : Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>

- Liu, T., Lei, C., Huang, Q., Song, W., Li, C., Sun, N., & Liu, Z. (2024). Hesperidin and Fecal Microbiota Transplantation Modulate the Composition of the Gut Microbiota and Reduce Obesity in High Fat Diet Mice. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, Volume 17*, 3643-3656. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S474034>
- Liu, Z., Perry, L. A., Penny-Dimri, J. C., Handscombe, M., Overmars, I., Plummer, M., Segal, R., & Smith, J. A. (2022). Elevated Cardiac Troponin to Detect Acute Cellular Rejection After Cardiac Transplantation : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant International, 35*, 10362. <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10362>
- Lu, Y., Li, D.-H., Xu, J.-M., & Zhou, S. (2024). Role of naringin in the treatment of atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology, 15*, 1451445. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1451445>
- Ly, M., Yu, G. Z., Mian, A., Cramer, A., Meysami, S., Merrill, D. A., Samara, A., Eisenstein, S. A., Hershey, T., Babulal, G. M., Lenze, E. J., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., & Raji, C. A. (2023). Neuroinflammation : A Modifiable Pathway Linking Obesity, Alzheimer's disease, and Depression. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 31*(10), 853-866. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2023.06.001>
- Marra, A., Bondesan, A., Caroli, D., & Sartorio, A. (2024). Complete Blood Count (CBC)-Derived Inflammation Indexes Are Useful in Predicting Metabolic Syndrome in Adults with Severe Obesity. *Journal of Clinical Medicine, 13*(5), 1353. <https://doi.org/10.3390/jcm13051353>
- Mas-Capdevila, A., Teichenne, J., Domenech-Coca, C., Caimari, A., Del Bas, J. M., Escoté, X., & Crescenti, A. (2020). Effect of Hesperidin on Cardiovascular Disease Risk Factors : The Role of Intestinal Microbiota on Hesperidin Bioavailability. *Nutrients, 12*(5), 1488. <https://doi.org/10.3390/nu12051488>
- Masquio, D. C. L., Campos, R. M. da S., Netto, B. D. M., de Carvalho-Ferreira, J. P., Bueno, C. R., Alouan, S., Poletto, G. T., Ganen, A. de P., Tufik, S., de Mello, M. T., Nardo, N., & Dâmaso, A. R. (2023). Interdisciplinary Therapy Improves the Mediators of Inflammation and Cardiovascular Risk in Adolescents with Obesity. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 20*(23), 7114. <https://doi.org/10.3390/ijerph20237114>
- Meng, Z., Zhao, Y., & He, Y. (2021). Fibrinogen Level Predicts Outcomes in Critically Ill Patients with Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure. *Disease Markers, 2021*, 6639393. <https://doi.org/10.1155/2021/6639393>

- Mikkelsen, K., Dargahi, N., Fraser, S., & Apostolopoulos, V. (2023). High-Dose Vitamin B6 (Pyridoxine) Displays Strong Anti-Inflammatory Properties in Lipopolysaccharide-Stimulated Monocytes. *Biomedicines*, *11*(9), 2578. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092578>
- Mohammed, A. A., Liu, L., Mareai, R. M., Mohammed, A.-Q., Yin, G., Singh, S., Xu, Y., Abdu, F. A., & Che, W. (2022). Combination of White Blood Cell Count to Mean Platelet Volume Ratio and Neutrophil-to-Platelet Ratio Predicts Long-Term Adverse Events in Patients with MINOCA. *Mediators of Inflammation*, *2022*, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2022/5642406>
- Morelli, M. B., Gambardella, J., Castellanos, V., Trimarco, V., & Santulli, G. (2020). Vitamin C and Cardiovascular Disease: An Update. *Antioxidants*, *9*(12), 1227. <https://doi.org/10.3390/antiox9121227>
- Nani, A., Murtaza, B., Sayed Khan, A., Khan, N. A., & Hichami, A. (2021). Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential of Polyphenols Contained in Mediterranean Diet in Obesity: Molecular Mechanisms. *Molecules*, *26*(4), 985. <https://doi.org/10.3390/molecules26040985>
- Nedunchezhiyan, U., Varughese, I., Sun, A. R., Wu, X., Crawford, R., & Prasad, I. (2022). Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Frontiers in Immunology*, *13*, 907750. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.907750>
- Negrea, M., Cocan, I., Jianu, C., Alexa, E., Berbecea, A., Poiana, M.-A., & Silivasan, M. (2025). Valorization of Citrus Peel Byproducts: A Sustainable Approach to Nutrient-Rich Jam Production. *Foods*, *14*(8), 1339. <https://doi.org/10.3390/foods14081339>
- Nery, M., Ferreira, P. S., Gonçalves, D. R., Spolidorio, L. C., Manthey, J. A., & Cesar, T. B. (2021). Physiological effects of tangeretin and heptamethoxyflavone on obese C57BL/6J mice fed a high-fat diet and analyses of the metabolites originating from these two polymethoxylated flavones. *Food Science & Nutrition*, *9*(4), 1997-2009. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2167>
- Nunes, C. D. R., Barreto Arantes, M., Menezes De Faria Pereira, S., Leandro Da Cruz, L., De Souza Passos, M., Pereira De Moraes, L., Vieira, I. J. C., & Barros De Oliveira, D. (2020). Plants as Sources of Anti-Inflammatory Agents. *Molecules*, *25*(16), 3726. <https://doi.org/10.3390/molecules25163726>
- Pandey, M., AlQassab, O., Kanthajan, T., Parikh, A., Francis, A. J., Sreenivasan, C., & Nwosu, M. (2024). Effectiveness of High-Fiber, Plant-Based Diets in Reducing Cardiovascular Risk Factors Among Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.67660>

- Peng, Y., Ao, M., Dong, B., Jiang, Y., Yu, L., Chen, Z., Hu, C., & Xu, R. (2021). Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 4503-4525. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S327378>
- Pérez-Pérez, A., Sánchez-Jiménez, F., Vilariño-García, T., & Sánchez-Margalet, V. (2020). Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5887. <https://doi.org/10.3390/ijms21165887>
- Pérez-Torres, I., Castrejón-Téllez, V., Soto, M. E., Rubio-Ruiz, M. E., Manzano-Pech, L., & Guarner-Lans, V. (2021a). Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1786. <https://doi.org/10.3390/ijms22041786>
- Pérez-Torres, I., Castrejón-Téllez, V., Soto, M. E., Rubio-Ruiz, M. E., Manzano-Pech, L., & Guarner-Lans, V. (2021b). Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1786. <https://doi.org/10.3390/ijms22041786>
- Pezhman, L., Hopkin, S. J., Begum, J., Heising, S., Nasteska, D., Wahid, M., Ed Rainger, G., Hodson, D. J., Iqbal, A. J., Chimen, M., & McGettrick, H. M. (2023). PEPITEM modulates leukocyte trafficking to reduce obesity-induced inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*, 212(1), 1-10. <https://doi.org/10.1093/cei/uxad022>
- Potter, A. W., Chin, G. C., Looney, D. P., & Friedl, K. E. (2025). Defining Overweight and Obesity by Percent Body Fat Instead of Body Mass Index. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 110(4), e1103-e1107. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae341>
- Powell-Wiley, T. M., Poirier, C. P., Burke, V. C. L. E., Després, J.-P., Gordon-Larsen, P., Lavie, C. J., Lear, S. A., Ndumele, C. E., Neeland, I. J., Sanders, P., & St-Onge, M.-P. (2021). Obesity and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 143(21), e984-e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
- Preda, A., Carbone, F., Tirandi, A., Montecucco, F., & Liberale, L. (2023a). Obesity phenotypes and cardiovascular risk : From pathophysiology to clinical management. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 24(5), 901-919. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09813-5>
- Preda, A., Carbone, F., Tirandi, A., Montecucco, F., & Liberale, L. (2023b). Obesity phenotypes and cardiovascular risk : From pathophysiology to clinical management. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 24(5), 901-919. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09813-5>

- Purdy, J. C., & Shatzel, J. J. (2021a). The hematologic consequences of obesity. *European Journal of Haematology*, 106(3), 306-319. <https://doi.org/10.1111/ejh.13560>
- Purdy, J. C., & Shatzel, J. J. (2021b). The Hematologic Consequences of Obesity. *European journal of haematology*, 106(3), 306-319. <https://doi.org/10.1111/ejh.13560>
- Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y., Wei, L., Chen, X., Li, X., Liu, X., Liu, H., Guo, Z., Ren, H., & Wang, Q. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of Medical Virology*, 92(9), 1533-1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>
- Raposeiras-Roubin, S., Rosselló, X., Oliva, B., Fernández-Friera, L., Mendiguren, J. M., Andrés, V., Bueno, H., Sanz, J., Martínez De Vega, V., Abu-Assi, E., Iñiguez, A., Fernández-Ortiz, A., Ibáñez, B., & Fuster, V. (2021). Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(24), 3031-3041. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.059>
- Razola-Díaz, M. D. C., De Montijo-Prieto, S., Guerra-Hernández, E. J., Jiménez-Valera, M., Ruiz-Bravo, A., Gómez-Caravaca, A. M., & Verardo, V. (2024). Fermentation of Orange Peels by Lactic Acid Bacteria: Impact on Phenolic Composition and Antioxidant Activity. *Foods*, 13(8), 1212. <https://doi.org/10.3390/foods13081212>
- Rodrigues, C. V., & Pintado, M. (2024). Hesperidin from Orange Peel as a Promising Skincare Bioactive: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1890. <https://doi.org/10.3390/ijms25031890>
- Rohm, T. V., Meier, D. T., Olefsky, J. M., & Donath, M. Y. (2022). Inflammation in Obesity, Diabetes and related Disorders. *Immunity*, 55(1), 31-55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>
- Romo-Cordero, A., González-Sierra, M., Quevedo-Abeledo, J. C., Quevedo-Rodríguez, A., Gómez-Bernal, F., De Vera-González, A., López-Mejías, R., Jiménez-Sosa, A., Martín-González, C., González-Gay, M. Á., & Ferraz-Amaro, I. (2023). The Ratio of Monocytes to HDL-Cholesterol Is Associated with Cardiovascular Risk and Insulin Resistance in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Life*, 13(10), 1995. <https://doi.org/10.3390/life13101995>
- Roselli, V., Pugliese, G., Leuci, R., Brunetti, L., Gambacorta, L., Tufarelli, V., & Piemontese, L. (2024). Green Methods to Recover Bioactive Compounds from Food Industry Waste: A Sustainable Practice from the Perspective of the Circular Economy. *Molecules*, 29(11), 2682. <https://doi.org/10.3390/molecules29112682>

- Ruck, L., Wiegand, S., & Kühnen, P. (2023). Relevance and consequence of chronic inflammation for obesity development. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 10(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s40348-023-00170-6>
- Russo, C., Maugeri, A., Lombardo, G. E., Musumeci, L., Barreca, D., Rapisarda, A., Cirimi, S., & Navarra, M. (2021). The Second Life of Citrus Fruit Waste : A Valuable Source of Bioactive Compounds. *Molecules*, 26(19), 5991. <https://doi.org/10.3390/molecules26195991>
- Saba Jaafar Ajeena, Raed Mohammed Khalaf Al-Zaidi, Mayson Thafir Hadi, & Maryam Malallah Ghazal. (2024). Study of the antioxidant activity of some active compounds in orange peels. *Cellular and Molecular Biology*, 70(10), 161-166. <https://doi.org/10.14715/cmb/2024.70.10.21>
- Shen, X., Xiang, M., Tang, J., Xiong, G., Zhang, K., Xia, T., Li, Z., Yang, S., Chai, X., Huang, Y., & Xie, L. (2024). Evaluation of peripheral blood inflammation indexes as prognostic markers for colorectal cancer metastasis. *Scientific Reports*, 14, 20489. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68150-y>
- Song, Q., Xu, S.-X., Wu, J.-Z., Ling, L., Wang, S., Shu, X.-H., Ying, D.-N., Pei, W.-W., Wu, Y.-C., Sun, S.-F., Zhang, Y.-N., Zhou, S.-H., & Shao, Z.-Y. (2023). The preoperative platelet to neutrophil ratio and lymphocyte to monocyte ratio are superior prognostic indicators compared with other inflammatory biomarkers in ovarian cancer. *Frontiers in Immunology*, 14, 1177403. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1177403>
- Su, Z., Cao, L., Chen, H., Zhang, P., Wu, C., Lu, J., & He, Z. (2025). Obesity indicators mediate the association between the aggregate index of systemic inflammation (AISI) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Lipids in Health and Disease*, 24(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s12944-025-02589-4>
- Suzuki, T., Shimizu, M., Yamauchi, Y., & Sato, R. (2021). Polymethoxyflavones in orange peel extract prevent skeletal muscle damage induced by eccentric exercise in rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 85(2), 440-446. <https://doi.org/10.1093/bbb/zbaa036>
- Taghdiri, A. (2024). Cardiovascular biomarkers : Exploring troponin and BNP applications in conditions related to carbon monoxide exposure. *The Egyptian Heart Journal*, 76(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s43044-024-00446-w>
- Tao, L.-C., Xu, J., Wang, T., Hua, F., & Li, J.-J. (2022). Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases : Landscape and limitations. *Cardiovascular Diabetology*, 21, 68. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01511-x>

- Taylor, E. B. (2021). The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 135(6), 731-752. <https://doi.org/10.1042/CS20200895>
- Tekin, Y. K., & Tekin, G. (2020). Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio, Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio, and Red Blood Cell Distribution Width-Platelet Count Ratio as Markers of Inflammation in Patients with Ascending Thoracic Aortic Aneurysm. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 35(2), 175-180. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0348>
- Tong, G., Shen, Y., Li, H., Qian, H., & Tan, Z. (2024). NLRC4, inflammation and colorectal cancer (Review). *International Journal of Oncology*, 65(4), 99. <https://doi.org/10.3892/ijo.2024.5687>
- Tsampasian, V., Swift, A. J., Assadi, H., Chowdhary, A., Swoboda, P., Sammut, E., Dastidar, A., Cabrero, J. B., Del Val, J. R., Nair, S., Nijveldt, R., Ryding, A., Sawh, C., Bucciarelli-Ducci, C., Levelt, E., Vassiliou, V., & Garg, P. (2021). Myocardial inflammation and energetics by cardiac MRI: A review of emerging techniques. *BMC Medical Imaging*, 21, 164. <https://doi.org/10.1186/s12880-021-00695-0>
- Tu, W.-J., Qiu, H.-C., Liu, Y.-K., Liu, Q., Zeng, X., & Zhao, J. (2020). Elevated levels of adiponectin associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events and mortality risk in ischemic stroke. *Cardiovascular Diabetology*, 19, 125. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01096-3>
- Tudurachi, B.-S., Anghel, L., Tudurachi, A., Sascău, R. A., & Stătescu, C. (2023). Assessment of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and Monocyte/HDL–Cholesterol Ratio) in Acute Myocardial Infarction and Particularities in Young Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 14378. <https://doi.org/10.3390/ijms241814378>
- Tun, S., Spainhower, C. J., Cottrill, C. L., Lakhani, H. V., Pillai, S. S., Dilip, A., Chaudhry, H., Shapiro, J. I., & Sodhi, K. (2020). Therapeutic Efficacy of Antioxidants in Ameliorating Obesity Phenotype and Associated Comorbidities. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1234. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01234>
- Tylutka, A., Walas, Ł., & Zembron-Lacny, A. (2024). Level of IL-6, TNF, and IL-1 $\beta$  and age-related diseases : A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 15, 1330386. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1330386>

- Uribe-Querol, E., & Rosales, C. (2022). Neutrophils Actively Contribute to Obesity-Associated Inflammation and Pathological Complications. *Cells*, *11*(12), 1883. <https://doi.org/10.3390/cells11121883>
- Vaghari-Tabari, M., Jafari-Gharabaghlo, D., Sadeghsoltani, F., Hassanpour, P., Qujeq, D., Rashtchizadeh, N., & Ghorbanihaghjo, A. (2021). Zinc and Selenium in Inflammatory Bowel Disease: Trace Elements with Key Roles? *Biological Trace Element Research*, *199*(9), 3190-3204. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02444-w>
- Van Loo, G., & Bertrand, M. J. M. (2023). Death by TNF: A road to inflammation. *Nature Reviews Immunology*, *23*(5), 289-303. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00792-3>
- Vernia, F., Valvano, M., Longo, S., Cesaro, N., Viscido, A., & Latella, G. (2022). Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. *Nutrients*, *14*(2), 269. <https://doi.org/10.3390/nu14020269>
- Welsh, A., Hammad, M., Piña, I. L., & Kulinski, J. (2024a). Obesity and cardiovascular health. *European Journal of Preventive Cardiology*, *31*(8), 1026-1035. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae025>
- Welsh, A., Hammad, M., Piña, I. L., & Kulinski, J. (2024b). Obesity and cardiovascular health. *European Journal of Preventive Cardiology*, *31*(8), 1026-1035. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae025>
- Wolberg, A. S. (2023). Fibrinogen and fibrin: Synthesis, structure, and function in health and disease. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, *21*(11), 3005-3015. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.08.014>
- Xiu, J., Lin, X., Chen, Q., Yu, P., Lu, J., Yang, Y., Chen, W., Bao, K., Wang, J., Zhu, J., Zhang, X., Pan, Y., Tu, J., Chen, K., & Chen, L. (2023). The aggregate index of systemic inflammation (AISI): A novel predictor for hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *10*, 1163900. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1163900>
- Yang, C., & Jiang, Q. (2019). Vitamin E  $\delta$ -tocotrienol inhibits TNF- $\alpha$ -stimulated NF- $\kappa$ B activation by up-regulation of anti-inflammatory A20 via modulation of sphingolipid including elevation of intracellular dihydroceramides. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *64*, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.10.013>
- Yin, Q., Wang, S., Yang, J., Fan, C., Yu, Y., Li, J., Mei, F., Zhang, S., Xi, R., & Zhang, X. (2023). Nobiletin attenuates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension through

PI3K/Akt/STAT3 pathway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 75(8), 1100-1110. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgad045>

Zeng, Y., Xiong, Y., Yang, T., Wang, Y., Zeng, J., Zhou, S., Luo, Y., & Li, L. (2022). Icariin and its metabolites as potential protective phytochemicals against cardiovascular disease : From effects to molecular mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 147, 112642. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112642>

Zhang, Y., Peng, W., & Zheng, X. (2024). The prognostic value of the combined neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and neutrophil-to-platelet ratio (NPR) in sepsis. *Scientific Reports*, 14, 15075. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64469-8>

Zhor, C., Wafaa, L., Ghzaïel, I., Kessas, K., Zarrouk, A., Ksila, M., Ghraïri, T., Latruffe, N., Masmoudi-Kouki, O., El Midaoui, A., Vervandier-Fasseur, D., Hammami, M., Lizard, G., Vejux, A., & Kharoubi, O. (2023). Effects of polyphenols and their metabolites on age-related diseases. *Biochemical Pharmacology*, 214, 115674. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115674>

Zhou, Y., Wang, Y., Wu, T., Zhang, A., & Li, Y. (2024). Association between obesity and systemic immune inflammation index, systemic inflammation response index among US adults : A population-based analysis. *Lipids in Health and Disease*, 23(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02240-8>

# **Annexes**

<b>Ratios</b>	<b>Formules</b>
<b>NLR</b>	Neutrophiles / Lymphocytes
<b>LMR</b>	Lymphocytes/ Monocytes
<b>PNR</b>	Plaquettes / Neutrophiles
<b>NPR</b>	Neutrophiles / Plaquettes
<b>NMR</b>	Neutrophiles / Monocytes
<b>NPAR%</b>	Neutrophiles / Albumine %
<b>SIRI</b>	(Neutrophiles × Monocytes) / Lymphocytes
<b>MHR</b>	Monocytes / HDL-cholestérol
<b>PLR</b>	Plaquettes / Lymphocytes
<b>WMR</b>	Globules blancs / Monocytes
<b>RPR</b>	RDW (Largeur de distribution des globules rouges) / Plaquettes
<b>Monocytes/hématocrite</b>	Monocytes / Hématocrite
<b>SII</b>	(Neutrophiles × Plaquettes) / Lymphocytes
<b>AISI</b>	(Neutrophiles × Monocytes × Plaquettes) / Lymphocytes

***NLR** : Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, **LMR** : Lymphocyte-to-Monocyte Ratio, **NPR**: Neutrophil-to-platelet Ratio, **NMR**: Neutrophil-to-monocyte Ratio, **NPAR%**: Neutrophil-to-Albumin Ratio, **SIRI**: Systemic Inflammation Response Index, **MHR**: Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio, **PLR** : Platelet-to-Lymphocyte Ratio, **WMR** : White Blood Cell Count-to-Mean Platelet Volume Ratio, **RPR** : Red Cell Distribution Width-to-Platelet Ratio, **SII** : Systemic Immune-Inflammation Index, **AISI** : Aggregate Index of Systemic Inflammation*

## Résumé

L'obésité, physiopathologie largement répandue, constitue un facteur de risque majeur pour plusieurs maladies, notamment pour les maladies cardiovasculaires, en raison de son association avec une inflammation chronique de bas grade et des altérations métaboliques. L'objectif de ce travail est d'analyser l'impact d'un apport alimentaire en écorces d'orange sur l'obésité et le risque cardiovasculaire qui en découle chez des rats obèses. L'étude consiste à mesurer l'impact d'un régime obésogène hypergras supplémenté en écorces d'orange sur l'indice de l'adiposité et certains biomarqueurs de l'inflammation et du risque cardiovasculaire (calculés à partir des paramètres hématologiques de la numération formule sanguine). Les conclusions indiquent que la consommation d'écorces d'orange permet la régulation du poids des animaux expérimentaux par la réduction de l'indice d'adiposité, mais aussi d'améliorer de manière significative certains indicateurs du risque cardiovasculaire (MHR, SII), de moduler la réponse inflammatoire (leucocytes, AISI, PLR) et ainsi rétablir les paramètres hématologiques perturbés par l'obésité. Ces avantages pourraient être dus à la richesse des écorces d'orange en composés bioactifs et ainsi, mettre ces substances résiduelles en lumière grâce à leur potentiel en tant que traitement naturel dans la prévention des complications associées à l'obésité.

**Mots- clés :** Obésité, risque cardiovasculaire, inflammation, ratios, écorces d'oranges.

## Abstract

Obesity, a widespread pathophysiological condition, is a major risk factor for several diseases, particularly cardiovascular diseases, due to its association with chronic low-grade inflammation and metabolic disturbances. The aim of this study is to analyze the impact of dietary intake of orange peels on obesity and the resulting cardiovascular risk in obese rats. The study involves evaluating the effect of a high-fat obesogenic diet supplemented with orange peels on the adiposity index and certain biomarkers of inflammation and cardiovascular risk (calculated from hematological parameters of the complete blood count). The findings indicate that the consumption of orange peels helps regulate body weight in experimental animals by reducing the adiposity index and significantly improving specific cardiovascular risk indicators (MHR, SII). It also modulates the inflammatory response (leukocytes, AISI, PLR) and restores hematological parameters altered by obesity. These benefits may be attributed to the richness of orange peels in bioactive compounds, thereby highlighting the potential of these residual substances as a natural treatment in preventing complications associated with obesity.

**Keywords:** Obesity, cardiovascular risk, inflammation, ratios, orange peels.

## الملخص

تُعدّ السمنة حالة فسيولوجية مرضية واسعة الانتشار، وتشكل عامل خطر رئيسي للعديد من الأمراض، لا سيما الأمراض القلبية الوعائية، وذلك بسبب ارتباطها بالتهاب مزمن منخفض الدرجة واضطرابات أيضية. يهدف هذا العمل إلى تحليل تأثير تناول قشور البرتقال ضمن النظام الغذائي على السمنة وخطر الإصابة القلبية الوعائية الناتج عنها لدى الجرذان المصابة بالسمنة. تتضمن الدراسة تقييم تأثير نظام غذائي عالي الدهون مسبب للسمنة مدعم بقشور البرتقال على مؤشر السمنة وبعض المؤشرات الحيوية للتهاب وخطر القلب والأوعية (والتي تُحسب من معطيات العد الدموي الشامل تشير النتائج إلى أن استهلاك قشور البرتقال يساعد في تنظيم وزن الحيوانات التجريبية من خلال خفض مؤشر السمنة، كما يُحسن بشكل ملحوظ بعض مؤشرات خطر القلب والأوعية (مثل MHR ، SII) ويُعدّل الاستجابة الالتهابية (الكريات البيضاء)، (AISI ، PLR) مما يساهم في استعادة التوازن في المعايير الدموية المضطربة بسبب السمنة. وقد تُعزى هذه الفوائد إلى غنى قشور البرتقال بالمركبات النشطة بيولوجيًا، مما يُبرز قيمة هذه المواد المتبقية كمصدر طبيعي واعد في الوقاية من المضاعفات المرتبطة بالسمنة.

**الكلمات المفتاحية :** السمنة، خطر القلب والأوعية، التهاب، النسب، قشور البرتقال