

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

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



Département d'Agronomie

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme en **Master en Sciences Alimentaires**. Option : **Biologie de la Nutrition**

Évaluation du profil inflammatoire chez des rats obèses supplémentés en écorces d'orange

Présenté par : **BENYADI Sidi-Mohammed**

Soutenu le 25/06/2025, devant le jury composé de :

Présidente	<i>BOUANANE Samira</i>	Professeure, Université de Tlemcen
Examinatrice	<i>BEKHTI Fadia</i>	Maître de Conférences, Université de Tlemcen
Encadrante	<i>MALTI Nassima Amel</i>	Maître de Conférences, Université de Tlemcen

Année académique : 2024/2025

Résumé

L'obésité constitue une pathologie chronique complexe, impliquant une inflammation systémique de bas grade, dont les répercussions touchent de nombreuses fonctions physiologiques. Dans ce contexte, des approches nutritionnelles alternatives à base de produits naturels riches en composés bioactifs suscitent un intérêt croissant. Ce travail vise à évaluer l'effet d'une supplémentation en écorces d'orange (*Citrus sinensis*) sur le profil hématologique et les marqueurs d'inflammation chez des rats obèses. L'étude a été menée sur trois lots de rats mâles Wistar : un groupe témoin sain (T), un groupe obèse non traité (O) et un groupe obèse supplémenté en écorces d'orange (EO). Les paramètres de l'hémogramme ont été analysés, ainsi que plusieurs ratios inflammatoires dérivés (NLR, MLR, LMR, WHR, SIRI). Les résultats ont montré une augmentation de l'indice d'adiposité chez le groupe (O) versus (T), cet indice s'est vu amélioré par la supplémentation en EO chez le groupe (OE) comparé au groupe (O). De plus, il a été révélé une perturbation significative du profil leucocytaire chez les rats obèses, traduisant un état inflammatoire marqué. La supplémentation en écorces d'orange a permis une amélioration partielle des ratios pro-inflammatoires et une restauration partielle de l'équilibre immunitaire. Ces données suggèrent un effet modulant de la supplémentation, ouvrant des perspectives pour une valorisation thérapeutique de coproduits agroalimentaires à visée anti-inflammatoire principalement dans la prise en charge de l'obésité et ses conséquences métaboliques.

Mots clés : Valorisation sous-produits, écorces d'orange, obésité, biomarqueurs inflammation.

Abstract

Obesity is a complex chronic pathology involving low-grade systemic inflammation, with repercussions affecting numerous physiological functions. In this context, alternative nutritional approaches based on natural products rich in bioactive compounds are of growing interest. This work aims to evaluate the effect of orange peel (*Citrus sinensis*) supplementation on the hematological profile and inflammation markers in obese rats. The study was conducted on three groups of male Wistar rats: a healthy control group (T), an untreated obese group (O), and an obese group supplemented with orange peel (EO). Complete blood count parameters were analyzed, as well as several derived inflammatory ratios (NLR, MLR, LMR, WHR, SIRI). The results showed an increase in the adiposity index in group (O) versus (T); this index was improved by EO supplementation in group (OE) compared to group (O). Furthermore, a significant disturbance in the leukocyte profile was revealed in obese rats, reflecting a marked inflammatory state. Orange peel supplementation allowed for a partial improvement in pro-inflammatory ratios and a partial restoration of immune balance. These data suggest a modulating effect of supplementation, opening perspectives for the therapeutic valorization of agri-food by-products with anti-inflammatory aims, mainly in the management of obesity and its metabolic consequences.

Keywords : *Valorisation of by-products, orange peel, obesity, inflammation biomarkers.*

ملخص

تشكل السمنة مرضاً مزمنًا معقدًا، ينطوي على التهاب جهازي منخفض الدرجة، تمتد تداعياته لتشمل العديد من الوظائف الفسيولوجية. في هذا السياق، هناك اهتمام متزايد بالنهج الغذائية البديلة القائمة على المنتجات الطبيعية الغنية بالمركبات النشطة بيولوجيًا. يهدف هذا العمل إلى تقييم تأثير مكملات قشور البرتقال (*Citrus sinensis*) على المؤشرات الدموية وعلامات الالتهاب لدى الفئران المصابة بالسمنة. أجريت الدراسة على ثلاث مجموعات من ذكور فئران ويستار: مجموعة ضابطة سليمة (T) ، ومجموعة مصابة بالسمنة غير معالجة (O) ، ومجموعة مصابة بالسمنة تلقت مكملات قشور البرتقال (EO). تم تحليل معايير تعداد الدم الكامل، بالإضافة إلى العديد من النسب الالتهابية المشتقة (MLR, LMR, WHR, SIRI). أظهرت النتائج زيادة في مؤشر السمنة لدى المجموعة (O) مقارنة بالمجموعة (T) ، وقد تحسن هذا المؤشر بفضل مكملات قشور البرتقال لدى المجموعة (OE) مقارنة بالمجموعة (O). علاوة على ذلك، كشفت الدراسة عن اضطراب كبير في شكل الكريات البيضاء لدى الفئران السمنة، مما يعكس حالة التهابية ملحوظة. سمحت مكملات قشور البرتقال بتحسين جزئي للنسب المؤيدة للالتهاب واستعادة جزئية للتوازن المناعي. تشير هذه البيانات إلى تأثير تعديلي للمكملات، مما يفتح آفاقًا للاستخدام العلاجي للمنتجات الزراعية الغذائية الثانوية ذات الأهداف المضادة للالتهابات، وبشكل رئيسي في إدارة السمنة وعواقبها الأيضية.

الكلمات المفتاحية : تثمين المنتجات زراعية غذائية ثانوية , قشور البرتقال, السمنة, المؤشرات الحيوية للالتهاب.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire avec une profonde reconnaissance :

À la mémoire de mes chers grands-parents, pour les valeurs, la sagesse et l'amour qu'ils m'ont transmis et qui continuent de guider mes pas.

À ma chère maman, pour son amour inconditionnel, son soutien indéfectible et ses sacrifices constants.

À mon père, pour sa confiance, ses encouragements et son exemple de persévérance.

À mon frère et à ma sœur, pour leur présence réconfortante et leur précieuse complicité tout au long de ce parcours.

À tous les membres de ma famille, pour leur bienveillance, leurs encouragements sincères et leur soutien moral dans les moments décisifs.

À mes chers amis, pour leur fidélité, leur écoute, et les instants de partage qui ont enrichi cette aventure humaine et académique.

Enfin, à l'ensemble des enseignants que j'ai eu le privilège de rencontrer au cours de mon cursus, pour la qualité de leur enseignement, leur disponibilité et leur contribution essentielle à ma formation.

À vous tous, je vous adresse ma gratitude la plus sincère.

Remerciements

Je rends grâce à Dieu, Le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé la santé, la force, la persévérance et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail.

J'adresse mes remerciements les plus sincères à ma promotrice, Dr **MALTI Nassima**, Maître de conférences au Département de Biologie de l'Université de Tlemcen, pour sa disponibilité constante, sa rigueur scientifique, son écoute bienveillante et ses conseils précieux tout au long de l'élaboration de ce mémoire. Merci, Madame, de m'avoir offert l'opportunité d'évoluer à vos côtés et d'avoir tant appris grâce à votre encadrement.

Je tiens également à remercier chaleureusement les membres du jury, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'évaluer ce travail. Je leur exprime ici ma profonde gratitude et ma haute considération.

Je remercie 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.

Mes remerciements s'étendent à l'ensemble de mes enseignants des Départements de Biologie et d'Agronomie, pour la richesse de leurs enseignements, leur disponibilité et leur accompagnement tout au long de mon cursus universitaire. Leur dévouement a grandement contribué à ma formation, tant sur le plan académique que personnel.

Enfin, je remercie du fond du cœur mes amis les plus proches, pour leur réconfort, leurs encouragements, et les moments de partage qui ont été pour moi une source précieuse de motivation et de répit.

Table des matières

Remerciements	
dédicaces	
liste des figures	I
liste des tableaux	I
liste des abreviations	II
Introduction	1
État actuel du sujet	3
Chapitre 1 Activité anti-inflammatoire Des biomolécules	3
Classes des molécules bioactifs à effet anti-inflammatoire :	3
1. Les acides gras poly-insaturés (AGPI) oméga-3 :	3
2. Les vitamines :	4
3. Les polyphénols :	5
4. Vitamine D :	7
5. Les fibres alimentaires :	8
Chapitre 2 Obésité & Inflammation	10
1. Généralités sur l'obésité :	10
2. Physiopathologie de l'obésité :	10
3. Causes et conséquence de l'obésité :	11
4. L'inflammation :	13
4.1. Maladies associées à l'inflammation :	14
4.2. Inflammation et obésité :	15
4.3. Biomarqueurs de l'inflammation :	17
Chapitre 3 Effet anti-inflammatoire des écorces d'orange au cours de l'obésité	21
1. Études in vitro :	21
2. Études in vivo :	21
3. Études in silico :	22
Matériel & Méthodes	23
1) Provenance géographique des oranges analysées :	23
2) Préparation des écorces d'orange :	23
3) Animaux expérimentaux :	23
4) Anesthésie, sacrifice et prélèvement sanguin :	24
5) Analyse hématologique et calcul des ratios :	25

6) Analyse statistique :	27
Résultats & Interprétation	28
1. Indice d'adiposité chez groupes expérimentaux :	28
2. LNR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio) chez les rats expérimentaux :	28
3. MLR (Monocyte Lymphocyte-to- Ratio) chez les rats expérimentaux :	29
4. LMR (Lymphocyte-to-Monocyte Ratio) chez les rats expérimentaux :	30
5. WHR (White blood cell-to-red blood cell Ratio) chez les rats expérimentaux:	31
6. SIRI (Systemic Inflammatory Response Index) chez les rats expérimentaux :	32
Discussion	34
Conclusion	40
Références Bibliographique	42

Liste des figures

Figure 1: Mécanismes d'action des polyphénols du régime méditerranéen sur le stress oxydatif et l'inflammation.....	7
Figure 2: Schéma explicatif des mécanismes moléculaires de l'activité anti-inflammatoire de la vitamine D.....	8
Figure 3: Mécanismes anti-inflammatoires des fibres alimentaires.....	9
Figure 4: Les causes de l'obésité.....	12
Figure 5: Maladies associées à l'inflammation.....	15
Figure 6: Le phénotype inflammatoire du tissu adipeux en expansion.....	17
Figure 7: Préparation des écorces d'orange avant utilisation.....	23
Figure 8: Les 3 lots de rats et leur régime.....	24
Figure 9: Anesthésie, sacrifice et prélèvement sanguin des rats.....	25
Figure 10: Analyseur d'Hématologie Innovant par Mindray.....	26
Figure 11: Indice d'adiposité chez les rats expérimentaux.....	28
Figure 12: Niveau du Lymphocyte to Neutrophil Ratio chez les rats expérimentaux.....	29
Figure 13: Niveau du Monocyte to Lymphocyte Ratio chez les rats expérimentaux.....	30
Figure 14: Niveau du Lymphocyte-to-Monocyte Ratio chez les rats expérimentaux.....	32
Figure 15: Niveau du White blood cell-to-red blood cell Ratio chez les rats expérimentaux.....	32
Figure 16: Niveau du Systemic Inflammatory Response Index ratio chez les rats expérimentaux.....	33

Liste des tableaux

Tableau 1: Mécanismes moléculaires de l'activité anti-inflammatoire de la vitamine C.....	4
Tableau 2: Mécanismes moléculaires de l'activité anti-inflammatoire de la vitamine A.....	5
Tableau 3: Mécanismes d'Inhibition de l'Inflammation et de Protection Cellulaire effets sur les Cytokines et les Radicaux Libres.....	6
Tableau 4: Phases du processus inflammatoire.....	13
Tableau 5: Les ratios cellulaires inflammatoires.....	20
Tableau 6: Indicateurs hématologiques et inflammatoires.....	27

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
AMPK	AMP-activated Protein Kinase
ANOVA	Analyse de la Variance
CBC	Complete Blood Count
CLS	Crown-Like Structures
CRP	Protéine C-réactive
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
DPPH	2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl
EO	Écorces d'orange
FNS	Formule Numération Sanguine
HDL	High-Density Lipoprotein
IA	Indice d'adiposité
IFN-γ	Interféron gamma
IL	Interleukine
IL-1β	Interleukine 1 beta
IL-6	Interleukine 6
IL-10	Interleukine 10
IMC	Indice de Masse Corporelle
LDL	Low-Density Lipoprotein
LIS	Laboratory Information System
LMR	Lymphocyte-to-Monocyte Ratio
MLR	Monocyte-to-Lymphocyte Ratio
NF-κB	Nuclear Factor-kappa B
NLR	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio
ONAB	Office National d'Aliment de Bétail
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PHWE	Pressurized Hot Water Extraction
PPARγ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma
ROS	Reactive Oxygen Species (Espèces Réactives de l'Oxygène)
SIRI	Systemic Inflammatory Response Index
TLRs	Toll-Like Receptors
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha
TolDc	Dendritic Cell Tolérante
Treg	Lymphocytes T régulateurs
VDR	Vitamin D Receptor
VDRE	Vitamin D Response Element
VS	Vitesse de Sédimentation
WHR	White blood cell-to-Red blood cell Ratio

Introduction

Introduction

La nutrition s'impose aujourd'hui comme un levier central dans la prévention et la gestion des maladies chroniques, constituant un pilier fondamental de la santé publique. Des études récentes montrent que l'adoption de régimes alimentaires équilibrés – notamment riches en fruits, légumes, céréales complètes, légumineuses, et acides gras insaturés – contribue significativement à la réduction des risques associés aux maladies cardiovasculaires, au diabète de type 2, à certains cancers et aux troubles métaboliques (**Agguini & Ait Mokhtar, 2024; Hornero-Ramirez, 2024**). Au sein de la population générale, un bon état nutritionnel est corrélé à une amélioration des fonctions physiologiques et cognitives, à une diminution des états inflammatoires chroniques, et à un renforcement de l'immunité. Ces bénéfices engendrent non seulement un gain en espérance de vie en bonne santé, mais également une réduction de la charge économique et sociale liée à ces pathologies (**Zerigui, 2021**). La nutrition ne peut plus être perçue uniquement comme une source d'énergie, mais comme un déterminant de santé global, capable d'optimiser le bien-être à long terme (**Hornero-Ramirez, 2024**).

Dans cette perspective, l'exploitation des ressources naturelles, notamment les sous-produits agroalimentaires, apparaît comme une stratégie prometteuse pour enrichir l'alimentation et améliorer la santé. Ces déchets, souvent considérés comme sans valeur, regorgent en réalité de molécules bioactives aux propriétés nutritionnelles et thérapeutiques intéressantes. Des déchets, comme les peaux de raisin, les noyaux d'olive ou les coques de noix, contiennent également des polyphénols, des tanins et des acides gras essentiels. Par exemple, les peaux de raisin sont une source importante de resvératrol, un antioxydant connu pour ses effets protecteurs contre les maladies cardiovasculaires. Les noyaux d'olive, quant à eux, sont riches en hydroxytyrosol, un composé aux propriétés anti-inflammatoires et anticancéreuses. Ces produits, souvent jetés ou sous-utilisés, représentent donc une mine d'or pour l'industrie pharmaceutique et alimentaire. Leur valorisation pourrait non seulement réduire l'impact environnemental des déchets, mais aussi offrir de nouvelles solutions pour la santé et le bien-être. Ainsi, les écorces d'orange et autres résidus agroalimentaires méritent une attention particulière pour leur potentiel en molécules bioactives (**Briand, 2021**).

Parmi ces co-produits, les écorces d'orange constituent un exemple emblématique ; riches en flavonoïdes, en vitamines et en fibres, elles possèdent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et anti-microbiennes. Ces composés bioactifs peuvent être extraits et utilisés dans des compléments alimentaires, cosmétiques ou même des médicaments (**Mukoso et al., 2023**). Ces découvertes mettent en lumière l'importance de revaloriser les résidus

Introduction

agroalimentaires au lieu de les considérer comme de simples déchets. En particulier, la richesse des écorces d'orange en composés bioactifs en fait une ressource précieuse pour de nombreuses applications. Leur potentiel antioxydant et anti-inflammatoire pourrait être exploité pour le développement de nouveaux produits fonctionnels, contribuant ainsi à une approche plus durable et bénéfique pour la santé humaine, notamment contre les maladies métaboliques et leurs conséquences. Parmi ces pathologies émergentes, l'obésité est un enjeu majeur de santé publique en constante progression depuis plusieurs décennies. Elle favorise l'apparition de nombreuses complications métaboliques, notamment le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et certains cancers, entraînant une réduction de la qualité de vie et une hausse de la mortalité (**Galmiche & Déchelotte, 2023**). Parmi les mécanismes physiopathologiques caractéristiques de l'obésité, l'inflammation occupe une place très importante. Bien que protectrice, elle devient nuisible lorsqu'elle est chronique, contribuant aux maladies modernes. Les biomolécules anti-inflammatoires, qu'elles soient naturelles ou biotechnologiques, elles offrent des solutions thérapeutiques en modulant l'immunité et en réduisant les médiateurs inflammatoires. De plus, des ressources naturelles sous-exploitées, telles que les écorces d'oranges riches en flavonoïdes, présentent un potentiel anti-inflammatoire prometteur (**Briand, 2021**).

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est d'évaluer l'impact de la consommation d'écorces d'orange sur l'inflammation au cours de l'obésité. Cette étude évalue, *in vivo*, les effets d'une supplémentation en ce résidus sur l'évolution du gain de poids ainsi que divers marqueurs de l'inflammation calculés à partir de paramètres hématologiques sanguins des rats soumis à différents régimes. La mise en évidence des effets potentiels des composés bioactifs des écorces d'orange sur l'obésité, pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour le développement de stratégies nutritionnelles visant à atténuer l'inflammation associée à cette pathologie.

État actuel du sujet

Chapitre 1

Activité anti-inflammatoire Des biomolécules

Les molécules bioactives représentent des entités essentielles capables d'interagir avec les systèmes vivants pour influencer des processus physiologiques et pathologiques. Qu'elles soient d'origine naturelle ou synthétique, ces molécules, jouent un rôle central dans la modulation des fonctions cellulaires et tissulaires, offrant ainsi des perspectives thérapeutiques prometteuses (Mauricio et al.,2021). L'une des propriétés les plus étudiées des molécules bioactives est leur activité anti-inflammatoire. L'inflammation est une réponse physiologique complexe et hautement régulée, déclenchée par l'organisme en réponse à des stimuli nocifs tels que des infections, des blessures ou des agents pathogènes (Mauricio et al.,2021)

Bien que cette réponse soit cruciale pour la défense et la réparation tissulaire, une inflammation chronique ou excessive peut entraîner des dommages cellulaires et tissulaires, contribuant au développement de nombreuses maladies, notamment les troubles auto-immuns, les maladies cardiovasculaires et les affections neurodégénératives. Les molécules bioactives agissent en modulant les voies de signalisation inflammatoires, en inhibant la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que les cytokines (par exemple, TNF- α , IL-1 β , IL-6) et les prostaglandines, ou en activant des voies anti-inflammatoires. Elles peuvent également influencer l'activité des cellules immunitaires, telles que les macrophages et les lymphocytes, pour rétablir l'équilibre homéostatique et réduire les dommages tissulaires (Grosjean, 2022).

Les molécules bioactives ont démontré leur capacité à réduire l'inflammation induite par le TNF- α , un médiateur clé des réponses inflammatoires, dans les cellules endothéliales. Les extraits d'écorces d'oranges, ont montré une activité anti-inflammatoire significative en inhibant l'expression de molécules d'adhésion et de cytokines pro-inflammatoires dans les cellules endothéliales. Ces résultats suggèrent que les écorces d'oranges pourraient jouer un rôle protecteur contre les dysfonctionnements vasculaires liés à l'inflammation, ouvrant ainsi une approche naturelle pour la gestion des maladies inflammatoires et cardiovasculaires. Ainsi, les écorces d'oranges, souvent sous-utilisées, représentent une source précieuse de biomolécules anti-inflammatoires, ouvrant la voie à leur valorisation dans des applications thérapeutiques et fonctionnelles pour la santé vasculaire (Mauricio et al.,2021).

Classes des molécules bioactives à effet anti-inflammatoire :

1. Les acides gras poly-insaturés (AGPI) oméga-3 :

Les acides gras oméga-3 (ω -3), en particulier l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et le docosahexaénoïque (DHA), sont largement reconnus pour leurs effets anti-inflammatoires et

Chapitre 1 : Activité anti-inflammatoire Des biomolécules

immunomodulateurs. Ces AGPI agissent via plusieurs voies moléculaires : ils modulent la production de médiateurs lipidiques pro-résolutifs (résolvines, protectines), inhibent la signalisation NF- κ B et activent les récepteurs PPAR γ et GPR120, contribuant ainsi à une réduction de l'inflammation chronique systémique (Nani et al., 2021).

Des recherches récentes montrent que l'administration d'oméga-3 diminue significativement l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-6 et IL-1 β , tout en augmentant l'expression d'adiponectine et d'IL-10, des marqueurs anti-inflammatoires, Cette activité est particulièrement bénéfique dans les états inflammatoires de bas grade, comme l'obésité, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et certaines pathologies neurodégénératives (Capel et al., 2024).

En complément, les oméga-3 influencent favorablement le microbiote intestinal, renforçant la barrière épithéliale et réduisant la translocation des endotoxines (LPS), processus impliqué dans l'activation de l'inflammation métabolique (Nani et al., 2021).

2. Les vitamines :

2.1. La vitamine C : La vitamine C (acide ascorbique), est un nutriment essentiel reconnu pour ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Ces dernières années, des recherches approfondies ont mis en lumière les mécanismes moléculaires par lesquels la vitamine C exerce ses effets anti-inflammatoires, en particulier dans le contexte de l'obésité et des maladies métaboliques associées (Qian et al., 2022) (Tableau 1).

Tableau 1: Mécanismes moléculaires de l'activité anti-inflammatoire de la vitamine C (Qian et al., 2022).

Scavenging des espèces réactives de l'oxygène	<ul style="list-style-type: none">• Antioxydant : neutralise les ROS.• Inhibe NF-κB : réduit l'inflammation.• Cytokines : diminue TNF-α et IL-1β.
Modulation de l'expression des gènes inflammatoires	<ul style="list-style-type: none">• Module NF-κB : interfère avec la liaison à l'ADN.• Réduit l'expression des gènes : CAM et CRP.• Diminue l'inflammation systémique.
Effets sur les cytokines inflammatoires	<ul style="list-style-type: none">• Réduit l'inflammation.• Diminue les cytokines.• Étude : IL-1β réduit.

2.2. La vitamine A : La vitamine A et ses précurseurs les caroténoïdes, jouent un rôle essentiel dans la régulation des processus inflammatoires et immunitaires. La vitamine A, sous ses formes actives (rétinol, acide rétinoïque), est un modulateur clé de l'expression génique et de la différenciation cellulaire, tandis que les caroténoïdes, tels que le bêta-carotène, possèdent des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Le **Tableau 2** résume les mécanismes moléculaires par lesquels la vitamine A et les caroténoïdes exercent leurs effets anti-inflammatoires, ainsi que les résultats cliniques associés à leur supplémentation (**Gholizadeh et al., 2022**).

Tableau 2: Mécanismes moléculaires de l'activité anti-inflammatoire de la vitamine A (Gholizadeh et al., 2022)

Régulation des cytokines	<ul style="list-style-type: none">• Cytokines : Modulation pro/anti-inflammatoires.• Récepteurs RAR/RXR : Régulation génique inflammatoire.• NF-κB : Inhibition de l'activation.
Inhibition de NF κB	<ul style="list-style-type: none">• Inhibe NF-κB.• l'inflammation.• Protège les tissus.
Différenciation des cellules immunitaires	<ul style="list-style-type: none">• Tregs : différenciation.• Inflammation : suppression.• Immunité : tolérance.

2.3. La vitamine E : c'est un antioxydant liposoluble bien connu, elle joue un rôle crucial dans la protection des membranes cellulaires contre le stress oxydatif. Cependant, ses propriétés anti-inflammatoires sont également largement documentées et contribuent à son efficacité dans la prévention et la réduction des dommages tissulaires induits par l'inflammation (**Khafaji, 2023**).

3. Les polyphénols :

Les polyphénols (PP) sont des composés bioactifs largement présents dans les aliments d'origine végétale, notamment dans le régime méditerranéen (MedDiet). Leur activité anti-inflammatoire est de plus en plus étudiée, en particulier dans le contexte des maladies métaboliques telles que l'obésité, où l'inflammation chronique de bas grade joue un rôle central. Les PP agissent en modulant plusieurs voies de signalisation inflammatoires et en réduisant le stress oxydatif, ce qui en fait des candidats prometteurs pour la prévention et le traitement des maladies inflammatoires (**Nani et al., 2021**).

Tableau 3: Mécanismes d'Inhibition de l'Inflammation et de Protection Cellulaire effets sur les Cytokines et les Radicaux Libres (Khafaji, 2023)

Inhibition des médiateurs pro-inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> • Réduit les cytokines inflammatoires (IL-6, IL-1β, TNF-α). • Inhibe l'activation de NF-κB. • Diminue les médiateurs inflammatoires. • Protège les tissus.
Augmentation des cytokines anti-inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> • Augmente IL-10 (cytokine anti-inflammatoire). • Module la réponse immunitaire. • Réduit l'inflammation.
Protection des membranes cellulaires	<ul style="list-style-type: none"> • Protection membranaire : empêche la peroxydation lipidique. • Intégrité cellulaire : maintient les membranes. • Réduction de l'inflammation : diminue la libération de médiateurs.
Neutralisation des espèces réactives de l'oxygène	<ul style="list-style-type: none"> • Piège les radicaux libres (ERO). • Réduit le stress oxydatif. • Diminue l'activation des voies inflammatoires. • Protège les cellules contre les dommages oxydatifs.

Les polyphénols du MedDiet possèdent des mécanismes potentiels qui modulent le stress oxydatif et l'inflammation associés à l'obésité. **La figure 1** montre comment les polyphénols activent les voies AMPK et Nrf2, en augmentant l'expression d'adiponectine, de PPAR γ et d'antioxydants endogènes. La figure illustre également comment les polyphénols inhibent les voies PKC et NF- κ B, réduisant ainsi l'expression de molécules pro-inflammatoires (AP-1, TNF- α , IL-6, IL-1 β , MCP-1, VCAM-1, CRP) et les médiateurs du stress oxydatif (Nani et al., 2021).

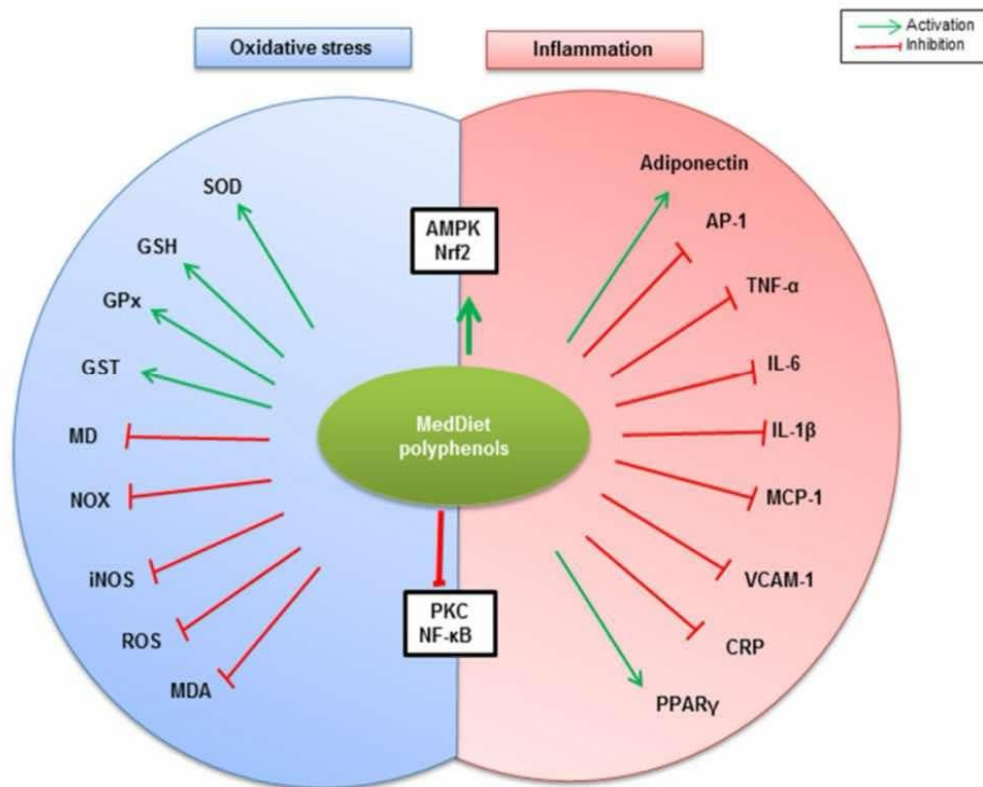


Figure 1: Mécanismes d'action des polyphénols du régime méditerranéen sur le stress oxydatif et l'inflammation (Nani et al., 2021)

4. Vitamine D : La vitamine D (calciférol), traditionnellement associée à l'homéostasie calcique, joue un rôle clé dans la régulation immunitaire. Des études récentes soulignent son potentiel anti-inflammatoire via la modulation des réponses innées et adaptatives. Le schéma résume les mécanismes moléculaires par lesquels la vitamine D exerce ses effets anti-inflammatoires en mettant l'accent sur son impact sur les cellules immunitaires et les voies de signalisation impliquées dans l'inflammation chronique (Bishop et al., 2020).

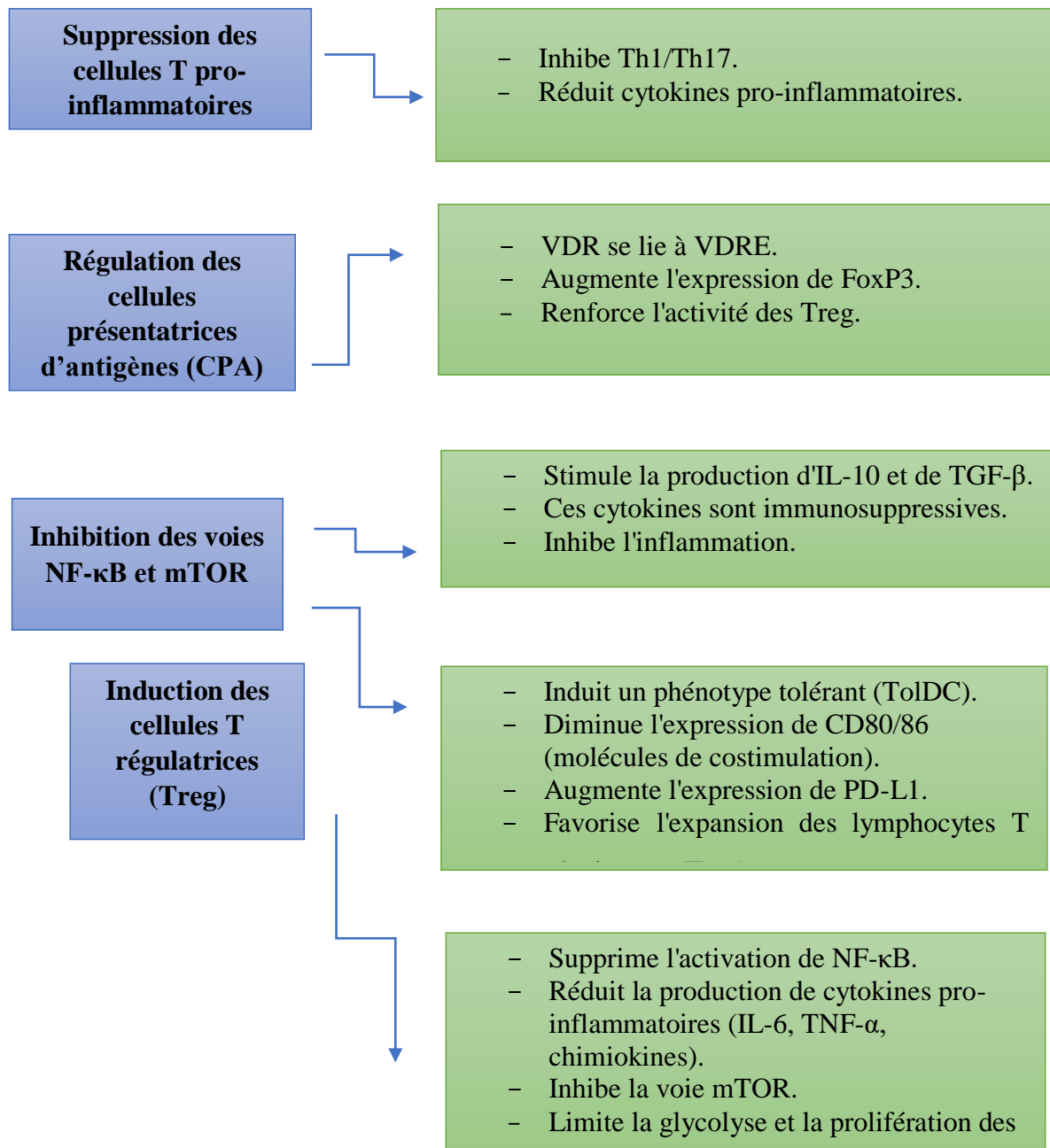


Figure 2: Schéma explicatif des mécanismes moléculaires de l'activité anti-inflammatoire de la vitamine D (Bishop et al., 2021)

5. Les fibres alimentaires : Ce sont des composants essentiels de l'alimentation humaine, jouant un rôle clé dans la régulation métabolique et l'homéostasie immunitaire. Plusieurs études révèlent leur potentiel anti-inflammatoire, notamment par la modulation des voies de signalisation immunitaires et la production de métabolites bénéfiques. Les fibres alimentaires possèdent une activité anti-inflammatoire majeure via plusieurs mécanismes. Elles favorisent la production d'acides gras à chaîne courte par la fermentation intestinale, qui activent les récepteurs GPCRs et PPAR-gamma, réduisant ainsi l'activation de NF-κB, un facteur clé de

Chapitre 1 : Activité anti-inflammatoire Des biomolécules

l'inflammation. En outre, elles renforcent la barrière intestinale, limitant la translocation des lipopolysaccharides pro-inflammatoires dans la circulation. Enfin, elles modulent la réponse immunitaire en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α) et en favorisant les macrophages anti-inflammatoires, contribuant ainsi à la prévention des maladies chroniques inflammatoires (Grosso *et al.*, 2022). La figure 3 explique ces propos :

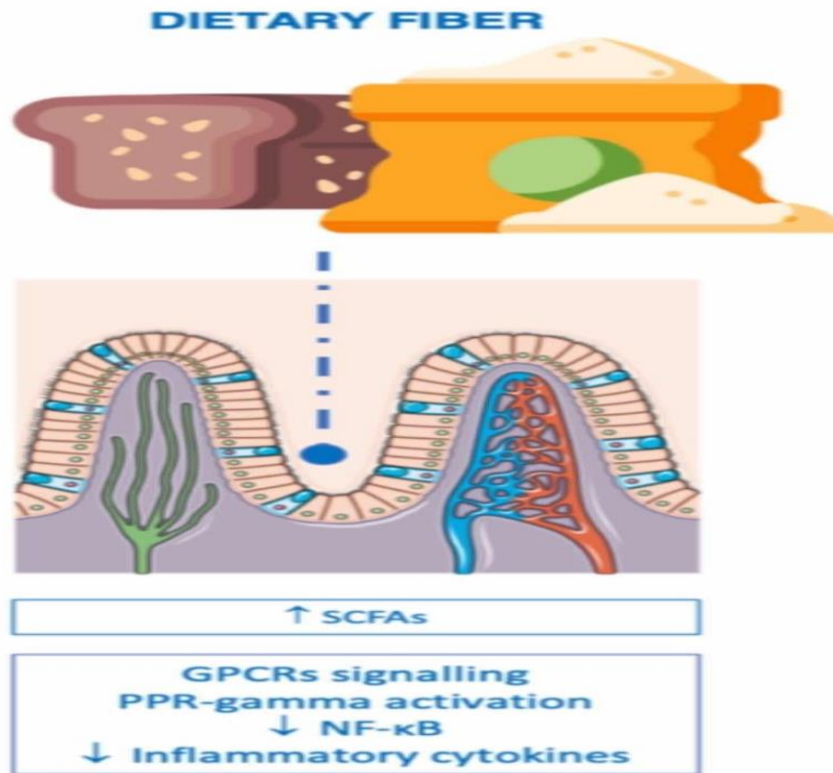


Figure 3: Mécanismes anti-inflammatoires des fibres alimentaires

Chapitre 2

Obésité & Inflammation

1. Généralités sur l'obésité :

L'obésité est une pathologie chronique caractérisée par une accumulation excessive de tissu adipeux, pouvant nuire à la santé et augmenter le risque de nombreuses complications métaboliques et cardiovasculaires. Elle résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques, environnementaux, comportementaux et biologiques, et ne peut être réduite à une simple conséquence d'un déséquilibre entre l'apport calorique et la dépense énergétique (**Westbury et al., 2023**).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) la définit comme un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m², bien que certains critères spécifiques puissent être adoptés selon les populations étudiées, notamment au Japon où un IMC ≥ 25 kg/m² est considéré comme un seuil d'obésité en raison de la susceptibilité accrue des Asiatiques aux complications métaboliques (**Ogawa et al., 2022**).

L'obésité est également décrite comme une maladie inflammatoire chronique associée à des altérations physiopathologiques complexes, telles que la résistance à l'insuline, des dysfonctions hormonales et une altération de la régulation de l'appétit par l'hypothalamus. Elle est impliquée dans plus de 50 conditions médicales pathologiques, incluant le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, les troubles musculo-squelettiques, les maladies hépatiques et au moins treize types de cancers (**Westbury et al., 2023**).

L'obésité peut se présenter sous différentes formes phénotypiques, qu'elle soit métaboliquement saine ou pas, bien que la distinction entre ces catégories soit encore débattue en raison du potentiel de transition d'un état à l'autre au fil du temps (**Bertin et al., 2019**).

Sur le plan clinique, la prise en charge de l'obésité ne repose pas uniquement sur la réduction du poids, mais aussi sur la gestion des comorbidités associées et la prise en compte des facteurs sociaux et psychologiques qui influencent son développement et son maintien (**Ogawa et al., 2022**).

2. Physiopathologie de l'obésité :

Au-delà d'un simple déséquilibre énergétique, L'obésité est une pathologie complexe influencée par des facteurs génétiques, environnementaux et psychosociaux. Bien que l'héritabilité de l'IMC soit élevée (40-70%), les études d'association pangénomiques n'ont identifié que des loci ayant un impact modeste, expliquant moins de 5% de la variance. La part manquante pourrait être attribuée à des processus épigénétiques ou à des interactions gène-environnement, sujets de recherches actuelles. Concernant l'équilibre énergétique, il est

Chapitre 2 : Obésité & Inflammation

finement régulé par des interactions complexes entre le système nerveux central, le tissu adipeux et d'autres organes (intestin, foie, pancréas). Les recherches actuelles s'orientent vers l'élucidation des mécanismes épigénétiques et des interactions gène-environnement pour mieux comprendre l'héritabilité de l'obésité et développer des stratégies thérapeutiques ciblées (**Gjermeni et al., 2021**).

3. Causes et conséquence de l'obésité :

L'obésité résulte d'une interaction complexe et cumulative entre de multiples déterminants biologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Les facteurs comportementaux individuels, comme la sédentarité, une alimentation déséquilibrée, le grignotage et le manque de sommeil, jouent un rôle central dans le déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques (**Wharton et al., 2020**). À cela s'ajoutent des facteurs sociaux et économiques, tels que le niveau d'éducation, le revenu et l'environnement alimentaire, qui influencent l'accès à une alimentation saine et aux opportunités d'activité physique (**Georgiou et al., 2022**).

Les déterminants biologiques, comprenant la génétique, le microbiote intestinal et les déséquilibres hormonaux (ex. : leptine, insuline), prédisposent certains individus à une accumulation excessive de tissu adipeux (**Górczyńska-Kosiorz et al., 2024**). Par ailleurs, les conditions de santé préexistantes et les traitements médicaux peuvent favoriser la prise de poids, tout comme les facteurs socio-démographiques, notamment l'âge, le sexe ou encore le statut migratoire (**Baron et al., 2015**). Ce cadre multifactoriel exige une prise en charge intégrée et personnalisée, alliant prévention, éducation nutritionnelle, activité physique et soutien psychosocial comme l'illustre la figure 3.

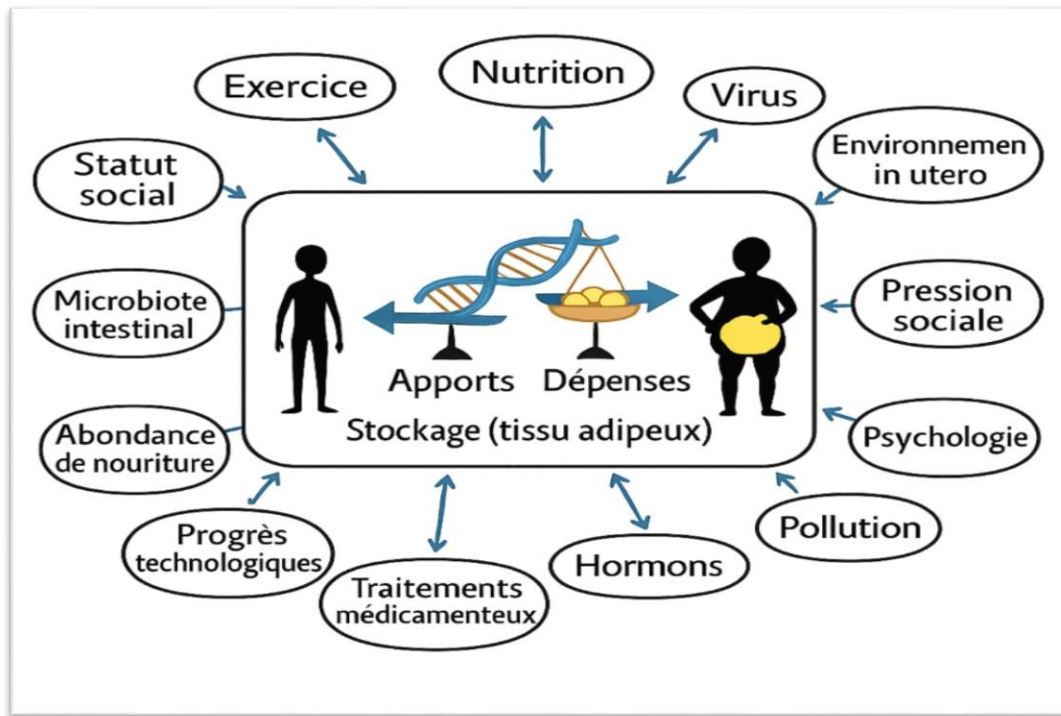


Figure 4: Les causes de l'obésité (Faucher & Poitou, 2016)

L'obésité est bien plus qu'un simple excès de poids : elle constitue un facteur de risque majeur pour une large gamme de pathologies chroniques. Sur le plan métabolique, elle est fortement associée à la résistance à l'insuline, au diabète de type 2, au syndrome métabolique et à la stéatose hépatique non alcoolique. Les conséquences cardiovasculaires incluent l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et un risque accru d'athérosclérose et d'accidents vasculaires cérébraux (**Grosso et al., 2022**).

L'obésité a également des impacts sur la santé respiratoire, favorisant l'asthme, l'apnée du sommeil et une baisse de la fonction pulmonaire. En parallèle, les risques de cancers (colorectal, sein, endomètre, prostate) sont significativement augmentés chez les personnes obèses, en raison d'un environnement pro-inflammatoire chronique et d'un déséquilibre hormonal (**Duquenne et al., 2023**).

Sur le plan psychologique, l'obésité contribue à la stigmatisation sociale, aux troubles anxio-dépressifs, et à une baisse de l'estime de soi. Elle est également associée à des maladies neurodégénératives et auto-immunes, et altère la santé bucco-dentaire via une inflammation systémique exacerbée (**Carré et al., 2021**). L'ensemble de ces données justifie l'urgence d'une prise en charge globale et pluridisciplinaire de cette pathologie.

4. L'inflammation :

L'inflammation est une réponse biologique complexe de l'organisme face à une agression, qu'elle soit d'origine infectieuse, traumatique, toxique ou auto-immune. Historiquement, elle a été décrite par *Aulus Cornelius Celsus* avec quatre signes cardinaux : rougeur (rubor), chaleur (calor), gonflement (tumor) et douleur (dolor). *Rudolf Virchow* a ensuite ajouté un cinquième critère : la perte de fonction (functio laesa) (**Gusev & Zhuravleva., 2022**).

Sur le plan biologique, l'inflammation est caractérisée par une activation du système immunitaire inné, impliquant les macrophages, les neutrophiles et diverses cytokines. Son rôle principal est de restaurer l'homéostasie tissulaire après une agression (**Oronsky et al., 2022**). L'inflammation suit un processus en plusieurs phases comme il est démontré dans le Tableau 4.

Tableau 4: Phases du processus inflammatoire (Oronsky et al., 2022)

Phases	Description
Initiation	Déclenchée par des signaux de danger (PAMPs ou DAMPs) qui activent des récepteurs spécifiques ((TLRs), entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6).
Amplification	Mobilisation des cellules immunitaires (neutrophiles, macrophages, lymphocytes) vers le site de l'inflammation, avec libération de médiateurs pro-inflammatoires favorisant la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire.
Résolution	Action des macrophages et des médiateurs anti-inflammatoires (TGF- β , IL-10) pour limiter la réponse inflammatoire et favoriser la réparation tissulaire.

PAMPs: Pathogen-Associated Molecular Patterns; DAMPs: Damage-Associated Molecular Patterns; TLRs: Toll-Like Receptors.

On distingue 3 types d'inflammation principales :

- **Inflammation aiguë** : de courte durée, elle est associée à une réponse immédiate aux infections ou aux blessures, caractérisée par un afflux de neutrophiles et la production de cytokines pro-inflammatoires (**Oronsky et al., 2022**).

Chapitre 2 : Obésité & Inflammation

- **Inflammation chronique** : elle persiste au-delà de la phase de résolution, impliquant une infiltration prolongée des macrophages et lymphocytes, conduisant souvent à des fibroses et des dommages tissulaires irréversibles (**Oronsky et al., 2022**).
- **Inflammation systémique** : il s'agit d'une réaction inflammatoire à l'échelle de l'organisme, comme dans le cas du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) ou des maladies auto-immunes (**Rochat, 2012**).

4.1. Maladies associées à l'inflammation :

L'inflammation chronique de bas grade constitue aujourd'hui un noyau physiopathologique commun à de nombreuses maladies non transmissibles. Elle est caractérisée par une activation prolongée du système immunitaire inné, souvent silencieuse mais délétère à long terme. Cette inflammation persistante est déclenchée par des signaux issus du stress oxydatif, du microbiote déséquilibré, de la résistance à l'insuline ou encore de dépôts lipidiques, qui stimulent la libération continue de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6, TNF- α et IL-1 β (**Florescu et al., 2023**).

Comme l'illustre la figure 4, cette inflammation est impliquée dans :

- **Les maladies cardiovasculaires** (athérosclérose, hypertension, insuffisance cardiaque),
- **Les troubles métaboliques** (obésité, diabète de type 2, stéatose hépatique non alcoolique – NASH),
- **Les maladies auto-immunes** (lupus, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques),
- **Les maladies neurodégénératives** (maladie d'Alzheimer, SLA),
- **Plusieurs types de cancers**, dans lesquels l'inflammation favorise la transformation cellulaire et la progression tumorale via des facteurs comme NF- κ B.

Ce lien transversal entre inflammation et maladie justifie une approche intégrative en prévention et en traitement, où la nutrition anti-inflammatoire, l'activité physique, et la modulation du microbiote intestinal jouent un rôle fondamental (**Barre, 2024**).

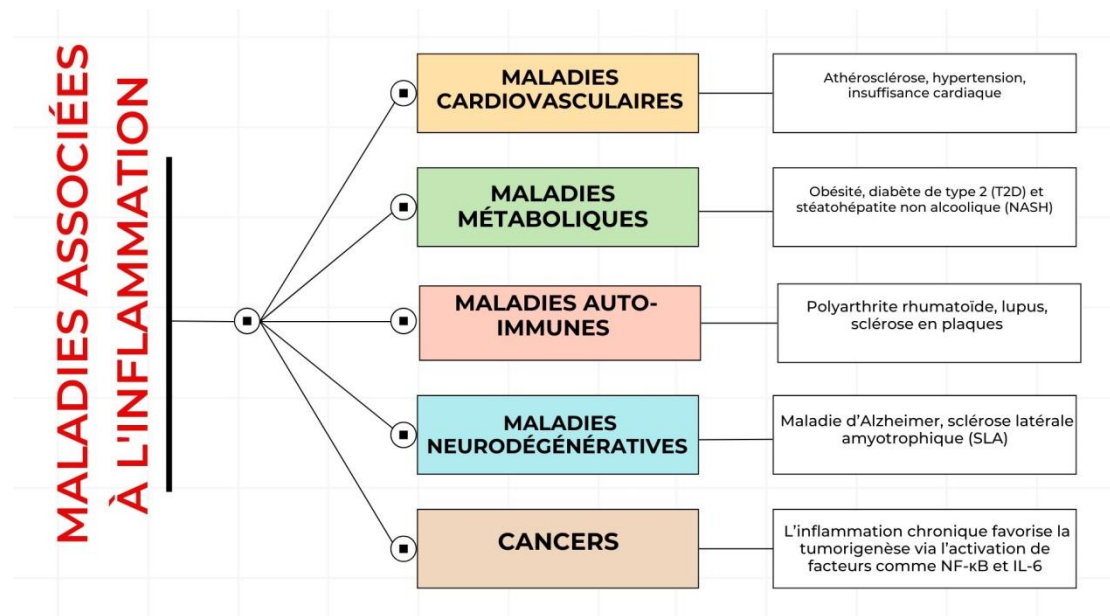


Figure 5: Maladies associées à l'inflammation (Khanna et al., 2022)

4.2. Inflammation et obésité :

L'obésité est associée à une inflammation chronique de bas grade, caractérisée par une infiltration accrue de macrophages M1 dans le tissu adipeux et une production excessive de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-6 et IL-1 β (Khanna et al., 2022). Cette inflammation contribue directement à la résistance à l'insuline en inhibant la signalisation de l'insuline et en perturbant le métabolisme énergétique (Hilderbrandt et al., 2022). Les mécanismes physiopathologiques sont caractérisés par :

✓ Déséquilibre immunitaire du tissu adipeux

L'accumulation lipidique dans le tissu adipeux entraîne un changement de phéno- type des macrophages, passant d'un état anti-inflammatoire à un phénotype pro- inflammatoire (Khanna et al., 2022). Cette transition induit une sécrétion accrue de cytokines pro- inflammatoires, perturbant la signalisation de l'insuline et favorisant une hyperglycémie (Rohm et al., 2022). Un rôle central est joué par l'activation de l'inflammasome NLRP3, stimulé par les acides gras libres et les lipopolysaccharides. Il amplifie la production de cytokines telles que IL-1 β et IL-18, contribuant à la résistance à l'insuline et à une inflammation systémique accrue (Hilderbrandt et al., 2022). La mort des adipocytes par nécrose favorise le recrutement des macro- phages qui forment des structures en couronne (CLS), marqueurs caractéristiques de l'inflammation chronique du tissu adipeux (Rohm et al., 2022).

✓ **Conséquences systémiques de cette inflammation :**

- **Diabète de type 2** : Altération de la sécrétion et de la sensibilité à l'insuline (**Hilderbrandt et al., 2022**).
- **Maladies cardiovasculaires** : Inflammation favorisant l'athérosclérose et l'hypertension (**Khanna et al., 2022**).
- **Stéatose hépatique non alcoolique** : Accumulation lipidique hépatique avec progression possible vers la fibrose (**Rohm et al., 2022**).

✓ **Stratégies de gestion :**

- Interventions diététiques : Une alimentation riche en acides gras insaturés et en fibres réduit les marqueurs inflammatoires (**Khanna et al., 2022**).
- Exercice physique : Stimule la conversion du tissu adipeux blanc en tissu brun, améliorant ainsi le métabolisme énergétique et réduisant l'inflammation (**Rohm et al., 2022**).
- Approches pharmacologiques : Utilisation d'inhibiteurs de cytokines pro-inflammatoires (anti-TNF- α , anti-IL-1 β) pour moduler la réponse inflammatoire (**Hildebrandt et al., 2022**) (**Figure 6**)

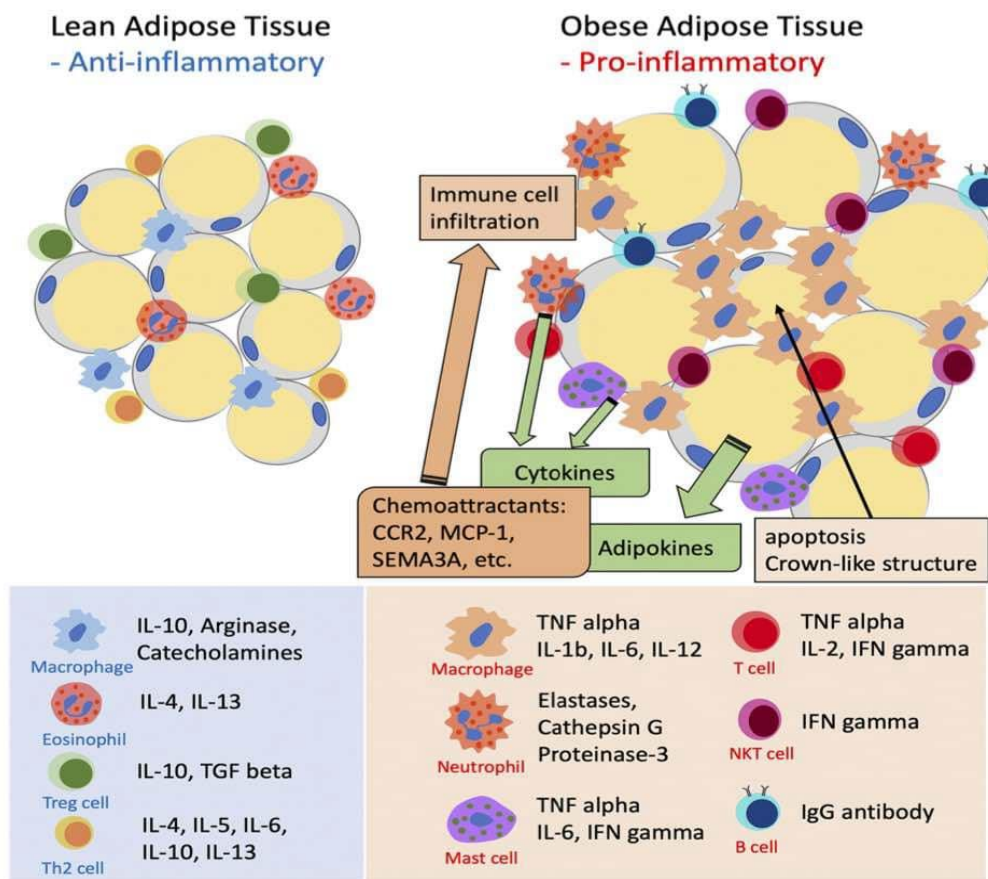


Figure 6: Le phénotype inflammatoire du tissu adipeux en expansion

(Kawai *et al.*, 2021)

4.3. Biomarqueurs de l'inflammation :

1) Marqueurs hématologiques (FNS - Formule Numération Sanguine)

Ces marqueurs sont issus d'une analyse sanguine de routine et sont utilisés pour évaluer la réponse inflammatoire :

- **Leucocytes (Globules blancs) :** Augmentation en cas d'inflammation aiguë.
- **Neutrophiles :** Augmentés dans les infections bactériennes.
- **Lymphocytes :** Augmentés en cas d'infection virale, diminués en cas d'inflammation sévère.
- **Monocytes :** Témoins d'une inflammation chronique.
- **Éosinophiles :** Élevés en cas d'allergies ou d'infections parasitaires.

Chapitre 2 : Obésité & Inflammation

- **Plaquettes (Thrombocytes)** : Parfois augmentées dans l'inflammation chronique (**Le Goff et al., 2022**).

2) **Protéine C-réactive (CRP)** :

La protéine de la phase aiguë, principalement synthétisée par le foie en réponse à l'interleukine-6 (IL-6), constitue un biomarqueur clé de l'inflammation systémique. Elle est couramment utilisée pour évaluer l'état inflammatoire de l'organisme et suivre l'évolution de diverses pathologies inflammatoires. Par ailleurs, des études ont suggéré son potentiel en tant que facteur prédictif dans certaines conditions pathologiques, notamment la dépression du post-partum (**Lambert & Gressier, 2019**).

3) **Interleukines (IL)** :

- **IL-6** : Cytokine pro-inflammatoire clé dans la régulation de la réponse immunitaire et l'activation des protéines de la phase aiguë.
- **IL-10** : Cytokine anti-inflammatoire qui module l'effet des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF-alpha.

4) **Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α)** : Impliqué dans la régulation de l'inflammation et la réponse immunitaire. Il peut exacerber l'inflammation et est souvent augmenté dans des conditions pathologiques inflammatoires (**Lambert & Gressier, 2019**).

5) **Interféron gamma (IFN- γ)** : Il s'agit d'une cytokine impliquée dans l'immunité innée et adaptative, elle peut jouer un rôle dans l'amplification de la réponse inflammatoire.

6) **Procalcitonine (PCT)** : Marqueur spécifique des infections bactériennes, utile dans la différenciation entre inflammation d'origine infectieuse ou non. Il peut être utilisé comme indicateur de la réponse à une antibiothérapie.

7) **Fibrinogène** : Protéine du système de coagulation qui augmente en réponse à l'inflammation. Elle est utilisée dans l'évaluation des maladies cardiovasculaires associées à l'inflammation.

8) **Vitesse de Sédimentation des Érythrocytes (VS)** : Indicateur de l'inflammation basé sur l'agrégation des globules rouges. La VS est utilisée pour diagnostiquer et suivre les maladies inflammatoires chroniques. Elle reste moins spécifique que la CRP mais utile pour détecter les infections subaiguës (**Le Goff et al., 2022**).

9) **Les ratios indicateurs du profil inflammatoire** :

Les ratios cellulaires inflammatoires tels que le NLR, le PLR et le MLR sont des marqueurs sanguins simples utilisés pour évaluer l'inflammation systémique, l'immunité et le

Chapitre 2 : Obésité & Inflammation

risque de pathologies chroniques, y compris cardiovasculaires, métaboliques et cancéreuses. Les informations détaillées sur ces ratios sont présentées dans le tableau suivant (**Tableau 5**).

Chapitre 2 : Obésité & Inflammation

Tableau 5: Les ratios cellulaires inflammatoires.

Ratios	Mécanisme sous-jacent	Principales applications cliniques
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio	Indicateur de l'inflammation systémique et du stress oxydatif. Un NLR élevé traduit une hyperactivité des neutrophiles et une immunosuppression liée à la baisse des lymphocytes (Bagyura et al., 2023)	- Maladies cardiovasculaires (athérosclérose, infarctus) - Obésité et syndrome métabolique - Cancers (facteur pronostique) - Maladies psychiatriques (dépression, anxiété) (Tudurachi et al., 2023)
Platelet-to-Lymphocyte Ratio	Indicateur d'activation plaquettaire et d'inflammation chronique. Les plaquettes jouent un rôle dans la coagulation et la réponse inflammatoire, ce qui en fait un marqueur utile (Tudurachi et al., 2023)	Thrombose et maladies cardiovasculaires - Syndrome métabolique - Maladies inflammatoires chroniques - Facteur de progression tumorale (Tudurachi et al., 2023)
Monocyte-to-Lymphocyte Ratio	Les monocytes sont des cellules de l'immunité impliquées dans la réponse inflammatoire chronique. Un MLR élevé traduit une inflammation persistante et une immunosuppression (Tudurachi et al., 2023)	- Maladies cardiovasculaires (athérosclérose, insuffisance cardiaque) - Infections chroniques - Progression de certains cancers) (Duan et al., 2022)
Lymphocyte-to-Monocyte Ratio	Un LMR faible indique une réduction des lymphocytes et une augmentation des monocytes, traduisant une réponse inflammatoire intense et une immunosuppression (Mossazadeh et al., 2019).	- Facteur pronostique dans les cancers - Marqueur de l'immunité et des infections chroniques (Mossazadeh et al., 2019).
Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio	Les monocytes participent à l'inflammation tandis que le HDL-cholestérol possède un rôle anti-inflammatoire. Un MHR élevé est un marqueur de dysfonction endothéliale et de risque cardiovasculaire. (Dziedzic et al., 2023)	Facteur de risque de maladies cardiovasculaires - Syndrome métabolique et diabète - Dyslipidémie et inflammation chronique (Dziedzic et al., 2023)
Neutrophil Percentage-to-Albumin Ratio	Intègre un marqueur de l'inflammation aiguë (neutrophiles) et un indicateur de l'état nutritionnel et inflammatoire chronique (albumine) (Zhu et Fu.,2024).	- Marqueur de l'inflammation dans la dépression et les maladies psychiatriques - Indicateur de fragilité et de mortalité chez les patients atteints de maladies chroniques (Zhu et Fu.,2024).

Chapitre 3 :

**Effet anti-inflammatoire des écorces
d'orange au cours de l'obésité**

L'obésité est une pathologie chronique multifactorielle associée à une inflammation systémique de bas grade, impliquée dans le développement de nombreuses complications métaboliques telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et les dysfonctionnements hormonaux (**Khanna et al., 2022**). La recherche actuelle s'oriente vers des solutions naturelles et durables pour moduler cette inflammation, et parmi elles, les extraits d'écorce d'orange suscitent un intérêt croissant. Riches en flavonoïdes, polyphénols, et composés antioxydants, les écorces d'orange possèdent un potentiel thérapeutique considérable (**Chen Huei et al., 2022**).

Ce chapitre se propose d'examiner les effets anti-inflammatoires de ce résidu à travers une triple approche par des exemples *in vivo*, *in vitro* et *in silico*.

1. Études *in vitro* :

Afin d'évaluer l'inhibition de l'inflammation endothéliale par les extraits d'écorce d'orange, des résultats *in vitro* sur les propriétés anti-inflammatoires observées *in vivo* des extraits d'écorce d'orange obtenus par extraction verte (Pressurized Hot Water Extraction – PHWE) ont été testés sur des cellules endothéliales exposées au TNF- α . L'extrait obtenu à 60°C a inhibé la réponse inflammatoire, notamment la production de cytokines pro-inflammatoires et le dysfonctionnement vasculaire, traduisant un effet vasoprotecteur net. Ces effets seraient liés à la présence élevée de flavonoïdes comme la narirutine et la naringéni (**Leo et al., 2022**). De plus, des tests antioxydants réalisés *in vitro* ont montré que les extraits de pelures d'orange obtenues avec des solvants polaires comme le méthanol ou l'éthanol présentent une activité de piégeage des radicaux libres (DPPH) modérée à élever, ce qui conforte leur rôle dans la neutralisation du stress oxydatif, souvent corrélé à l'inflammation chronique dans l'obésité (**Permatanada et al., 2023**).

2. Études *in vivo* :

Plusieurs études *in vivo* ont démontré l'effet bénéfique des extraits d'écorce d'orange chez les modèles animaux d'obésité. Dans une étude menée sur des rats Wistar obèses soumis à un régime hypercalorique riche en graisses et en fructose, l'extrait d'écorce de l'orange de Berastagi (Indonésie) a permis une réduction significative des taux de triglycérides, du LDL-cholestérol, tout en augmentant le HDL-cholestérol. Ces résultats sont corrélés à une amélioration des indices athérogènes, confirmant ainsi un effet anti-inflammatoire et cardioprotecteur (**Prasetyo et al., 2024**). Une autre étude, combinant l'administration d'extrait

éthanolique d'écorce d'orange avec l'exercice physique, a montré une amélioration des paramètres de la spermatogenèse et des profils hormonaux chez des personnes obèses (LH, FSH, testostérone), ainsi qu'une diminution des marqueurs inflammatoires (TNF- α , NF- κ B) et une activation de la voie antioxydante Nrf2. Cette modulation du stress oxydatif et de l'inflammation témoigne du rôle protecteur de l'écorce d'orange dans les atteintes inflammatoires associées à l'obésité et au diabète de type 2 (**Odetayo et al., 2024**).

3. Études *in silico* :

Les études *in silico* permettent de prédire et visualiser les interactions moléculaires entre les composés bioactifs de l'écorce d'orange et leurs cibles biologiques. Pour comprendre les interactions moléculaires entre flavonoïdes et protéines pro-inflammatoires, une analyse par docking moléculaire a révélé que des flavonoïdes tels que la naringénine et l'hespéridine possèdent une forte affinité pour les protéines CD36, DGAT1 et DPP4. Ces dernières sont impliquées dans le métabolisme des lipides et dans la genèse de l'inflammation chez l'obèse. Les liaisons observées suggèrent un potentiel inhibiteur de ces composés sur les voies inflammatoires et lipidiques, confortant leur usage dans la prévention de l'obésité et de ses complications (**Prasetyo et al., 2024**). Par ailleurs, une autre simulation *in silico* a montré que des composés tels que la quercétine ou l'epicatechine, présents dans l'écorce d'orange, agiraient comme des antagonistes des récepteurs thyroïdiens impliqués dans la régulation métabolique, ce qui pourrait expliquer leur effet régulateur observé dans les modèles animaux (**Berroukeche et al., 2023**).

Matériel & Méthodes

1) Provenance géographique des oranges analysées :

Dans le cadre de cette étude, des oranges biologiques de la variété « Thomson Navel » (*Citrus sinensis*) ont été récoltées en décembre 2024 dans une ferme spécialisée dans la culture d'agrumes et de céréales située à Tlemcen.

2) Préparation des écorces d'orange :

Les oranges ont été épluchées, puis leurs écorces ont été séchées à l'air libre, à l'abri de la lumière. Une fois sèches, elles ont été finement broyées à l'aide d'un mixeur électrique afin d'obtenir une poudre homogène. Celle-ci a ensuite été stockée dans des flacons fermés et fumés, conservés à température ambiante jusqu'à l'étape d'extraction.



Figure 7: Préparation des écorces d'orange avant utilisation.

3) Animaux expérimentaux :

L'étude *in vivo* a été menée sur des rats mâles albinos de souche Wistar (*Mus norvegicus*), fournis par l'Institut Pasteur d'Alger. Ces animaux ont été élevés dans des conditions contrôlées au sein de l'animalerie du Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers de l'Université de Tlemcen. Les paramètres environnementaux incluaient une température de 25-30 °C, un taux d'humidité de 60-70 % et un cycle nyctéméral de 12 heures. Les rats avaient un accès libre à l'eau et recevaient une alimentation commerciale équilibrée produite par l'ONAB (Office National d'Aliment de Bétail, unité El ALF Ain-Fezza, Tlemcen).

Les rats mâles, âgés de 4 semaines et présentant un poids corporel compris entre 80 et

Matériel & Méthodes

100 g, ont été répartis de manière aléatoire en trois groupes de quatre individus chacun. Chaque groupe 4 rats males dans chaque lot a été soumis à un régime alimentaire spécifique pendant 12 semaines :

- Lot témoin (T) : alimentation standard.
- Lot obèse (O) : régime hypergras supplémenté à 20 % d'huile de maïs.
- Lot obèse-écorces (OE) : régime hypergras supplémenté à 10 % de poudre d'écorces d'orange.

Le poids corporel ainsi que la quantité de nourriture ingérée ont été enregistrés de manière hebdomadaire **figure 7**.

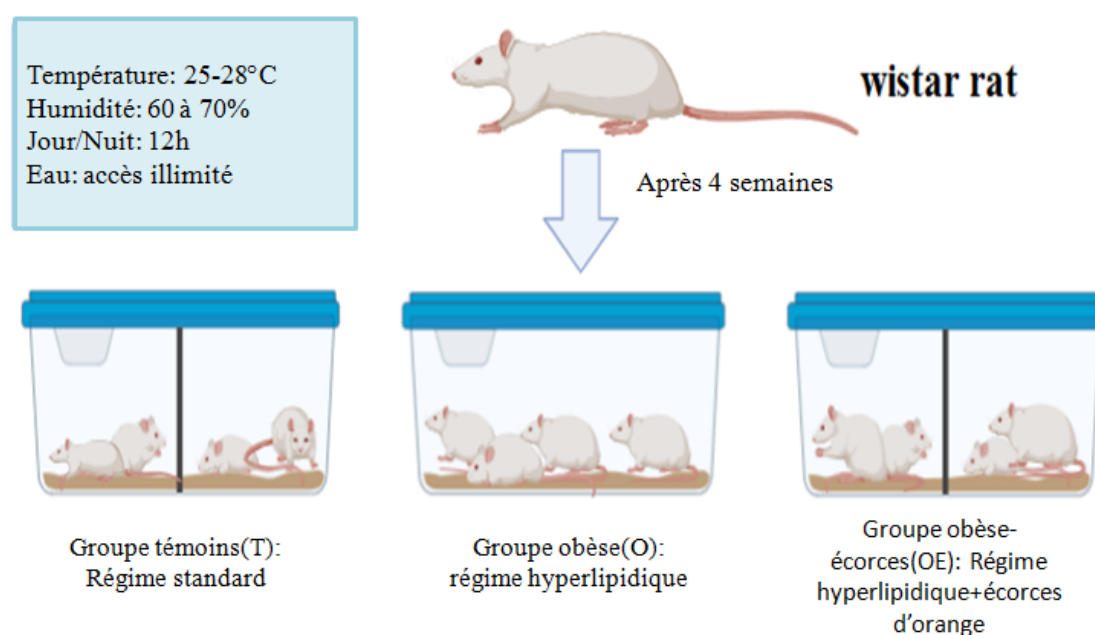


Figure 8: Les 3 lots de rats et leur régime.

4) Anesthésie, sacrifice et prélèvement sanguin :

À la fin de la période expérimentale de 12 semaines, les animaux ont été soumis à une anesthésie profonde afin de minimiser le stress et la douleur. L'anesthésie a été induite par injection intrapéritonéale de kétamine (50 mg/kg) et de xylazine (5 mg/kg) conformément aux recommandations éthiques en vigueur pour la recherche animale. Une fois l'état d'inconscience confirmé par l'absence de réponse aux stimuli douloureux, le prélèvement sanguin a été réalisé par ponction de la veine cave inférieure. Tubes avec anticoagulant (EDTA) : destinés à l'analyse

hématologique automatisée. Tubes avec anticoagulant (EDTA) : destinés à l'analyse hématologique automatisée.

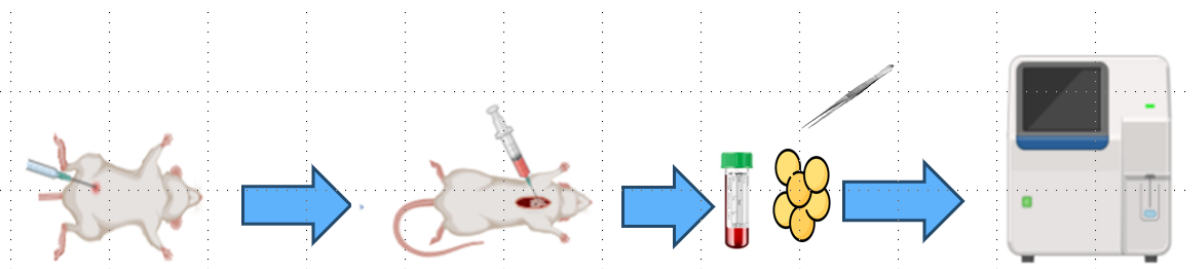


Figure 9: Anesthésie, sacrifice et prélèvement sanguin des rats et tissus adipeux

5) Analyse hématologique et calcul des ratios :

L'analyse hématologique a été effectuée afin d'évaluer l'impact des différents régimes alimentaires sur les paramètres sanguins des rats au terme de l'expérimentation de 12 semaines. Les prélèvements sanguins ont été réalisés par ponction veineuse sous anesthésie légère, puis soumis à un auto-hématologie à l'aide de l'appareil BC-5150, garantissant une analyse précise et reproductible des différents indices sanguins.

- *Présentation et fonctionnement du BC-5150 : Un Analyseur d'Hématologie Innovant par Mindray :*

Le BC-5150 est un analyseur d'hématologie automatique conçu par Mindray pour offrir des résultats complets de CBC (numération formule sanguine) et une différenciation en 5 parties des globules blancs (WBC). Il utilise une combinaison de technologies avancées, notamment la cytométrie en flux, la diffusion laser à trois angles et des colorants chimiques, pour assurer une analyse précise et détaillée des échantillons sanguins. Avec un volume d'échantillon minimal de 15 μL , il est particulièrement adapté aux laboratoires à faible volume d'échantillons et aux espaces restreints. L'appareil dispose d'un écran tactile de 10,4 pouces, d'une capacité de stockage de 40 000 échantillons et d'un débit de 60 échantillons par heure. Il est également équipé de ports USB et d'une interface LAN pour une intégration facile avec les systèmes d'information de laboratoire (LIS). Le BC-5150 est conçu pour être compact, efficace et convivial, répondant aux besoins des laboratoires cliniques modernes comme il est démontré dans la figure 4.

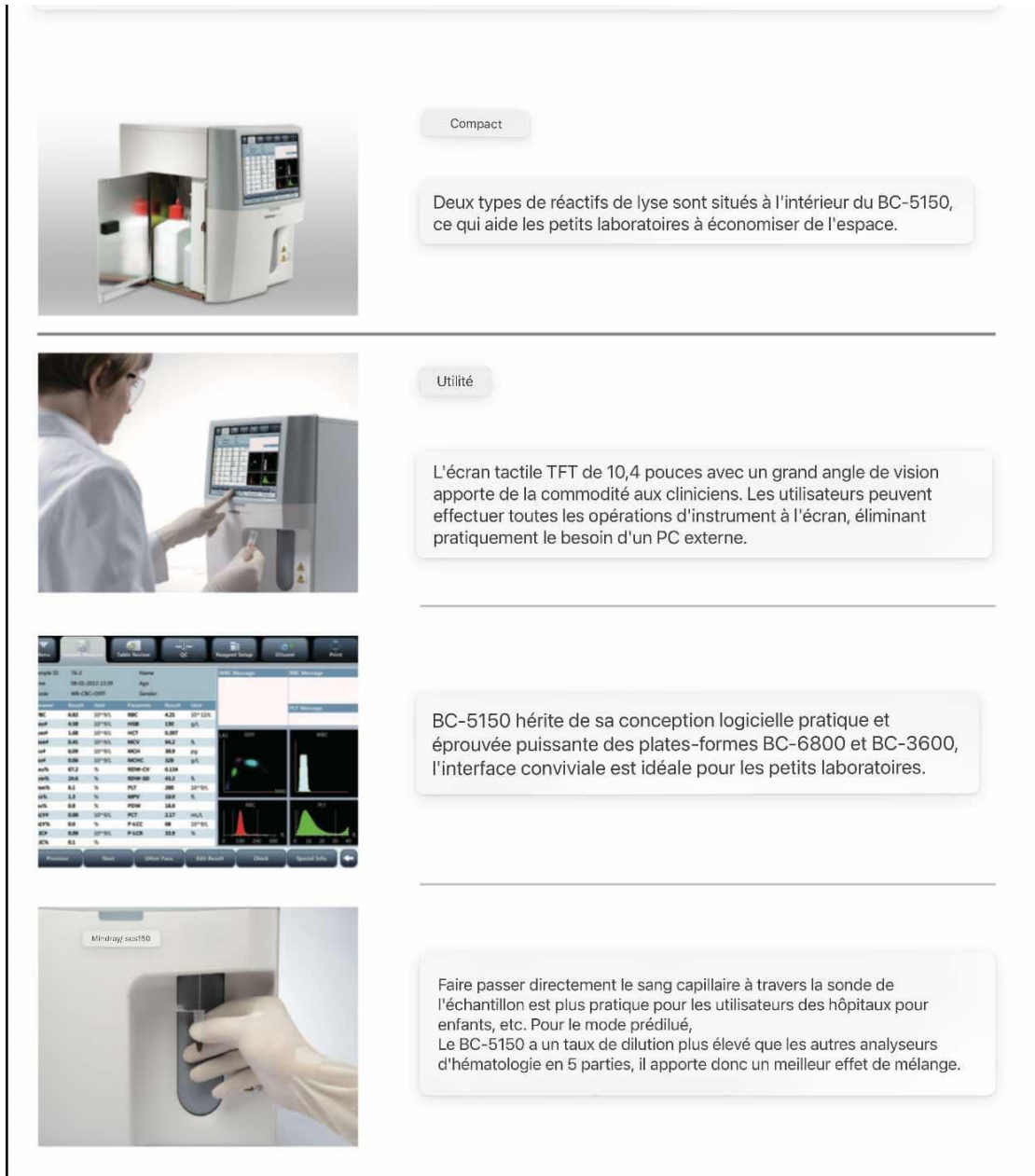


Figure 10: Analyseur d'Hématologie Innovant par Mindray.

(Mindray Building, Keji, PR, China, 2013)

- L'analyse hématologique a été effectuée à l'aide de l'automate BC-5150, permettant une numération précise des éléments figurés du sang. En complément des valeurs absolues, plusieurs ratios biologiques ont été calculés afin d'examiner les effets des régimes alimentaires sur les paramètres sanguins (tableau 6).

Tableau 6: Indicateurs hématologiques et inflammatoires.

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	Indicateur du stress inflammatoire et de la réponse immunitaire systémique (nombre de neutrophiles / nombre de lymphocytes).
Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR)	Utilisé pour apprécier l'équilibre entre la réponse immunitaire adaptative et l'inflammation chronique (nombre de lymphocytes / nombre de monocytes)
Monocyte Lymphocyte-to- Ratio (MLR)	Indicateur de l'équilibre entre l'inflammation chronique et la réponse immunitaire adaptative (nombre de monocytes / nombre de lymphocytes).
White blood cell-to-red blood cell Ratio (WHR)	Fournissant une mesure du déséquilibre potentiel entre la production érythrocytaire et la réponse immunitaire (nombre de globules blancs / nombre de globules rouges)
Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)	Marqueur composite de l'inflammation systémique intégrant les neutrophiles, les monocytes et les lymphocytes selon la formule : $(\text{Neutrophiles} \times \text{Monocytes}) / \text{Lymphocytes}$. Il reflète un état inflammatoire sévère et persistant.

6) Analyse statistique :

Les données obtenues ont été exprimées sous forme de moyenne \pm écart-type. L'évaluation des différences entre les groupes a été réalisée à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA unidirectionnelle) suivie du test de Tukey pour comparer les groupes entre eux.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 9.0. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Cette approche a permis d'évaluer de manière rigoureuse les variations des paramètres hématologiques en réponse aux différentes interventions nutritionnelles, notamment l'impact potentiel de la supplémentation en poudre d'écorces d'orange sur les altérations sanguines induites par le régime hyperlipidique.

Résultats & Interprétation

1. Indice d'adiposité chez groupes expérimentaux :

La figure 10 représente l'indice d'adiposité calculé comme suit (le poids total de tissus adipeux / le poids corporel) $\times 100$ Notre étude révèle que l'IA est significativement plus élevée chez le groupe obèse (O) comparé au groupe témoin (T) ($p < 0,0001$), indiquant une accumulation excessive de tissu adipeux, induite par le régime hyperlipidique. Par contre, chez le groupe obèse supplémenté en écorces d'orange (OE), l'IA diminue de façon significative par rapport au groupe O ($p < 0,05$), suggérant un effet correcteur partiel des EO sur l'adiposité corporelle (figure 10).

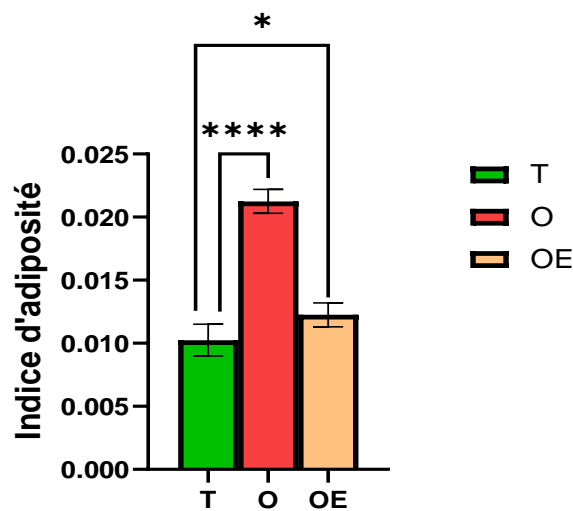


Figure 11:Indice d'adiposité chez les rats expérimentaux.

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. LNR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio) chez les rats expérimentaux :

La figure 11 illustre les niveaux du ratio LNR chez les 3 lots de rats. Les résultats montrent que cet indice est significativement plus réduit dans le groupe obèse (O) par rapport au groupe témoin (T) ($p < 0,05$), indiquant une dominance neutrophilique relative chez les rats obèses, souvent associée à un état inflammatoire systémique.

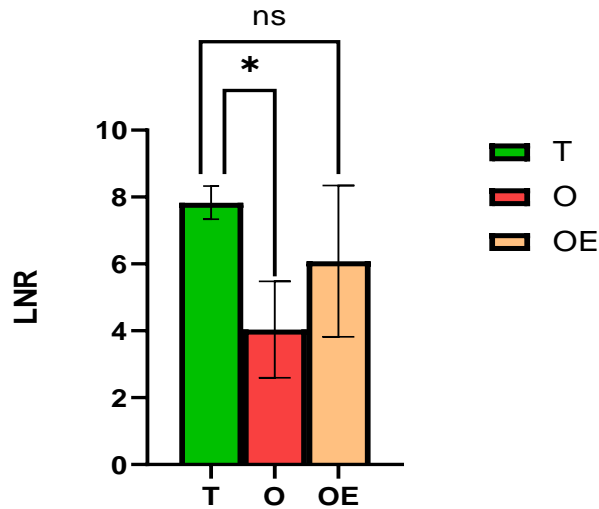


Figure 12: Niveau du Lymphocyte to Neutrophil Ratio chez les rats expérimentaux

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 significatif ; * $P < 0,05$).

3. MLR (Monocyteto to Lymphocyte Ratio) chez les rats expérimentaux :

Notre étude montre que le ratio MLR est significativement plus élevé chez le groupe obèse (O) comparé au groupe témoin (T) ($p < 0,05$), ce qui reflète une inflammation chronique de bas grade caractéristique de l'obésité. En revanche, le groupe OE montre une diminution non significative du du ratio MLR par rapport au groupe O, ce qui suggère un effet modérateur partiel de la supplémentation en écorces d'orange sur le profil inflammatoire (Figure 12).

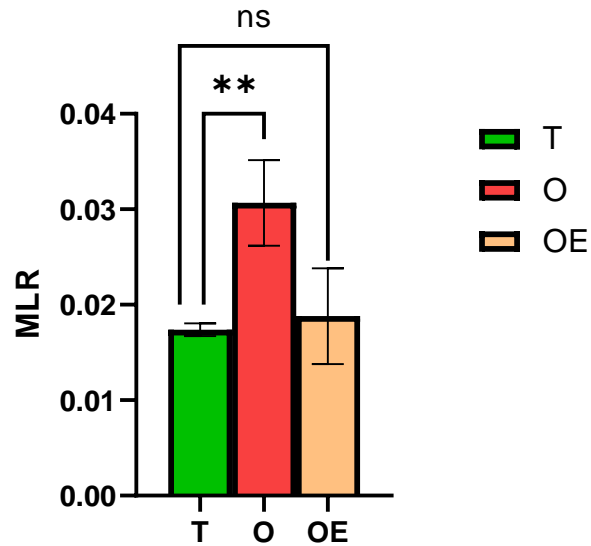


Figure 13: Niveau du Monocyte to Lymphocyte Ratio chez les rats expérimentaux.

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 significatif ; ** $P < 0.01$).

4. LMR (Lymphocyte-to-Monocyte Ratio) chez les rats expérimentaux :

Les niveaux du ratio LMR de notre étude montrent une diminution significative chez le groupe obèse (O) par rapport au groupe témoin (T) ($p < 0.05$), ce qui traduit un déséquilibre immunitaire en faveur des monocytes, souvent associé à une activation de l'immunité innée en contexte inflammatoire. Par contre, dans le groupe OE, le LMR augmente significativement par rapport au groupe O, pour atteindre les niveaux du groupe témoin, traduisant une tendance vers la restauration de l'homéostasie immunitaire sous l'effet de la supplémentation en écorces d'orange.

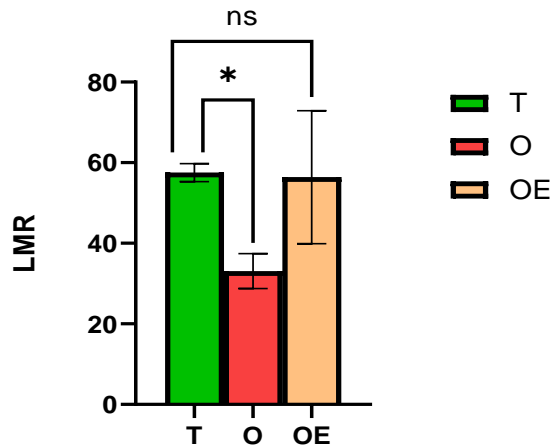


Figure 14: Niveau du Lymphocyte-to-Monocyte Ratio chez les rats expérimentaux.

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 significatif ; * $P < 0.05$).

5. WHR (White blood cell-to-red blood cell Ratio) chez les rats expérimentaux:

La figure 14 représente les niveaux du ratio WHR, ce dernière se montre significativement plus élevé chez le groupe obèse (O) comparé au groupe témoin (T) ($p < 0.0001$), indiquant un déséquilibre entre les lignées leucocytaire et érythrocytaire, reflet d'un

stress inflammatoire systémique ou d'une altération de l'hématopoïèse.

Chez le groupe OE, le WHR diminue significativement par rapport au groupe O, pour atteindre les niveaux du groupe témoin, suggérant un effet correcteur des EO de ce ratio.

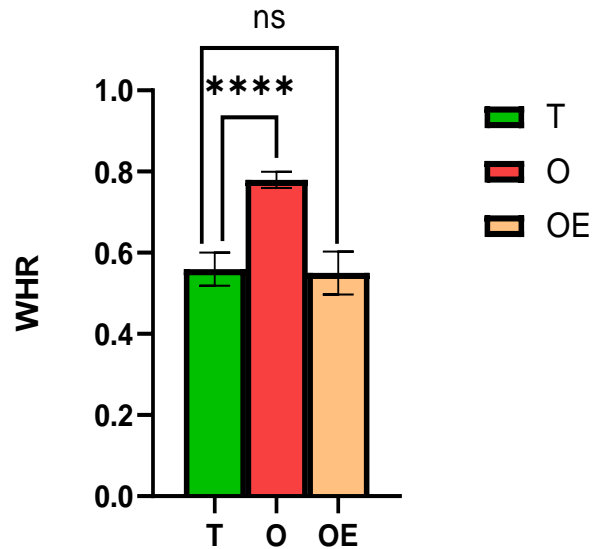


Figure 15: Niveau du White blood cell-to-red blood cell Ratio chez les rats expérimentaux.

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 significatif ; ****P < 0.0001).

6. SIRI (Systemic Inflammatory Response Index) chez les rats expérimentaux :

La figure ci-dessous illustre les niveaux du SIRI chez les trois groupes expérimentaux témoins (T), obèses (O), et obèses supplémentés en écorces d'orange (OE).

Les résultats révèlent une augmentation significative du SIRI dans le groupe obèse (O) par rapport au groupe témoin (T) (**p < 0.01), indiquant une activation accrue de la réponse inflammatoire systémique, typique d'un déséquilibre immunitaire en contexte d'obésité induite.

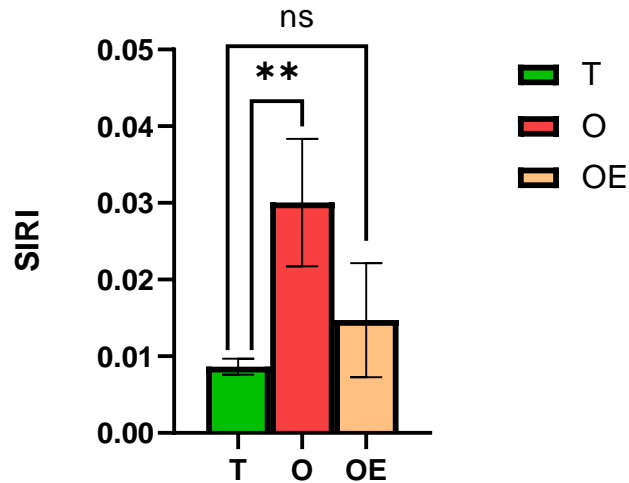


Figure 16: Niveau du Systemic Inflammatory Response Index ratio chez les rats expérimentaux.

*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 significatif ; **P < 0.01).*

Discussion

Discussion

L'obésité est aujourd'hui reconnue non seulement comme une pathologie métabolique, mais également comme une entité inflammatoire systémique complexe. Elle est caractérisée par une expansion excessive du tissu adipeux, en particulier viscéral, accompagnée d'un dérèglement profond des fonctions endocriniennes, immunitaires et hématologiques. Le tissu adipeux chez un individu obèse perd sa capacité homéostatique et devient un organe pro-inflammatoire, sécrétant un large panel de cytokines telles que le TNF- α , l'IL-6 et la leptine, contribuant ainsi à un état d'inflammation de bas grade persistant (**Balistreri et al., 2010**). Cette inflammation chronique induite par l'obésité a été récemment corrélée à des altérations des profils hématologiques, notamment par l'élévation de certains ratios dérivés de l'hémogramme, comme (NLR), (MLR) et le (LMR) et (SIRI). Ces indicateurs sont aujourd'hui largement utilisés comme biomarqueurs d'inflammation systémique, reflétant l'état d'activation des différentes lignées leucocytaires (**Tudurachi et al., 2023**). Leur intérêt réside dans leur simplicité, leur reproductibilité, et leur forte valeur prédictive dans le cadre de pathologies métaboliques, cardiovasculaires et même psychiatrique (**Parati et al., 2015**).

Dans cette optique, l'exploration de stratégies nutritionnelles fonctionnelles permettant d'atténuer l'inflammation systémique devient une piste de recherche prioritaire. Parmi ces approches, les (EO), sous-produit abondant de l'industrie agroalimentaire, retiennent l'attention des scientifiques, en raison de leur richesse en fibres solubles et en composés antioxydants notamment les polyphénols. Des études récentes ont montré que des flavonoïdes tels que la naringénine, l'hespéridine, la sinensétine et la tangerétine possèdent des propriétés anti-inflammatoires puissantes, capables de moduler des voies de signalisation intracellulaires telles que NF- κ B, PPAR γ et AMPK (**He et al., 2020; McElwain et al., 2021**). Notre étude vise donc, à interpréter les effets d'une supplémentation en écorces d'orange sur des biomarqueurs hématologiques et inflammatoires chez des rats rendus obèses par un régime hyperlipidique. L'objectif est d'évaluer dans quelle mesure ce type de supplémentation naturelle peut moduler les réponses inflammatoires systémiques et restaurer un certain équilibre immunitaire, en particulier à travers l'évolution de ratios hématologiques sensibles et spécifiques.

L'évaluation de la prise de poids par l'indice d'adiposité (IA) constitue un point d'entrée essentiel dans l'analyse des effets métaboliques de l'obésité expérimentale. Les résultats de ce travail ont montré que les rats obèses soumis à un régime hyperlipidique ont présenté une augmentation très significative de l'IA comparativement au groupe témoin, traduisant une accumulation excessive de tissu adipeux viscéral. Cette observation est conforme aux résultats

Discussion

obtenus par **(Kim et al., 2014)**, qui ont montré que les régimes riches en lipides induisent une hypertrophie des adipocytes et une expansion du tissu adipeux blanc, accompagnées d'une altération de la sensibilité à l'insuline.

En revanche, chez les rats obèses supplémentés en écorces d'orange, une diminution significative de l'IA a été observée. Cette amélioration pourrait s'expliquer par l'action combinée de plusieurs composés bioactifs présents dans les écorces, notamment les fibres solubles (pectine), les flavonoïdes (hespéridine, naringine), ainsi que d'autres composés phénoliques à effet antioxydant. Ces substances sont connues pour moduler des voies métaboliques clés impliquées dans la lipogénèse, l'oxydation des acides gras et la régulation du métabolisme hépatique **(Centner et al., 2023)**. L'un des mécanismes proposés dans la littérature est la régulation de l'AMP-activated protein kinase (AMPK), une enzyme centrale dans la balance énergétique cellulaire. Son activation, induite par des polyphénols d'agrumes, entraîne une réduction de la synthèse des acides gras et une stimulation de l'oxydation lipidique, limitant ainsi l'accumulation de tissu adipeux **(Tudurachi et al., 2023)**. Par ailleurs, la présence de fibres dans les écorces d'orange pourrait jouer un rôle dans la régulation de la satiété et la réduction de l'absorption intestinale des lipides, contribuant indirectement à la diminution pondérale **(Tudurachi et al., 2023)**.

Ces résultats confirment donc que la supplémentation en écorces d'orange exerce un effet favorable sur le profil pondéral, en atténuant la progression de l'adiposité induite par un régime déséquilibré. Cela soutient l'hypothèse selon laquelle les écorces d'agrumes, souvent considérées comme des déchets agro-industriels, pourraient être valorisées en tant que supplément nutritionnel naturel à visée préventive contre l'obésité.

Par ailleurs, dans le cadre de l'évaluation des ratios leucocytaires au cours de l'obésité, constitue un outil de choix pour suivre l'évolution de l'inflammation systémique. Ces biomarqueurs, simples, accessibles et reproductibles, reflètent les déséquilibres immunitaires induits par l'hypertrophie adipocytaire, la résistance à l'insuline et le stress oxydatif. Parmi eux, le NLR s'impose comme un indicateur puissant de l'inflammation chronique de bas grade associée à l'obésité. Nos résultats montrent une augmentation significative du NLR chez les rats obèses comparativement aux témoins, traduisant une prédominance de la lignée neutrophilique sur la lignée lymphocytaire. Ce déséquilibre est classiquement interprété comme le reflet d'un état pro-inflammatoire systémique, où les neutrophiles, activés précocement par les signaux issus du tissu adipeux dysfonctionnel, jouent un rôle amplificateur de la cascade

Discussion

inflammatoire. Cette situation est similaire aux observations de **(Bagyura et al., 2023)**, mettant ainsi en évidence une corrélation directe entre un NLR élevé et le développement de l'athérosclérose chez des sujets obèses. Par contre, chez les rats obèses supplémentés en écorces d'orange, nous avons noté une baisse significative du NLR. Cette réduction suggère un effet modulateur de la supplémentation sur le recrutement et l'activation des neutrophiles, potentiellement via l'inhibition des voies de signalisation pro-inflammatoires telles que NF- κ B, et une augmentation relative des lymphocytes, reflet d'une réponse immunitaire adaptative restaurée. Ces effets peuvent être attribués à l'action des flavonoïdes d'agrumes, dont la capacité à réguler l'expression des cytokines inflammatoires et à inhiber l'adhésion leucocytaire est bien documentée **(Centner et al., 2023)**.

Le MLR a également été significativement plus élevé chez les rats obèses vs témoins, indiquant une activation de la lignée monocyttaire, impliquée dans la production de médiateurs inflammatoires tels que l'IL-1 β et le TNF- α . Ce marqueur est considéré comme prédictif de la dysfonction endothéliale et de l'inflammation vasculaire **(McElwain et al., 2021)**. Chez le groupe obèse sous supplémentation en EO, une tendance à la baisse du MLR a été constatée, bien que non statistiquement significative. Cette évolution pourrait toutefois indiquer une modulation progressive de l'immunité innée, compatible avec un effet anti-inflammatoire partiel de la supplémentation.

Contrairement au MLR, le LMR a diminué chez les rats obèses comparés aux témoins, soulignant un affaiblissement relatif de la réponse lymphocytaire adaptative face à une activation monocyttaire persistante. Cette altération reflète un dérèglement immunitaire global souvent observé dans les états métaboliques avancés. Chez les animaux obèses supplémentés aux EO, une remontée modérée du LMR a été enregistrée, sans atteindre le seuil de significativité. Néanmoins, cette variation témoigne d'une dynamique corrective, probablement médiée par les effets immunomodulateurs des flavonoïdes sur la prolifération lymphocytaire **(Tudurachi et al., 2023)**.

Enfin, le Systemic Inflammatory Response Index (SIRI), calculé à partir du produit des concentrations absolues des neutrophiles et des monocytes divisés par celle des lymphocytes, émerge comme un biomarqueur composite de choix, traduisant de manière intégrative l'intensité de la réponse inflammatoire systémique. Nos résultats indiquent une augmentation significative du SIRI chez les rats obèses non supplémentés, traduisant une activation coordonnée de l'immunité innée aux dépens de la réponse adaptative, ce qui corrobore les

Discussion

observations de (**Dziedzic et al., 2023**) chez des patients coronariens où un SIRI élevé était associé à la sévérité du syndrome coronarien aigu et à l'étendue de l'atteinte coronarienne. En revanche, une baisse notable du SIRI a été enregistrée chez les rats supplémentés en écorces d'orange, suggérant un effet anti-inflammatoire systémique de cette supplémentation.

Ces résultats s'alignent avec ceux rapportés par (**Dong et al., 2024**). Qui ont montré que le SIRI était significativement plus élevé chez des patients souffrant du syndrome métabolique sévère, et qu'il était positivement corrélé à l'insulinorésistance, aux taux de triglycérides et au rapport TG/HDL-C, renforçant sa valeur prédictive dans les états pro-inflammatoires associés à l'obésité. Par ailleurs, l'étude de (**Gusev & Zhuravleva, 2022**) a établi que le SIRI constitue un facteur de risque indépendant de la mortalité cardiovasculaire et globale dans une large cohorte de patients atteints de maladie rénale chronique, confirmant ainsi son importance clinique dans l'évaluation du pronostic inflammatoire systémique.

Ainsi, dans notre modèle expérimental, la modulation du SIRI par la supplémentation en écorces d'orange témoigne d'un rééquilibrage des sous-populations leucocytaires pro- et anti-inflammatoires, probablement médié par l'inhibition des voies de signalisation pro-inflammatoires (notamment NF- κ B) et la réduction de la migration des monocytes et neutrophiles vers les tissus périphériques. Cette régulation concertée semble contribuer à l'atténuation de l'état inflammatoire chronique de bas grade, caractéristique de l'obésité, et renforce l'idée que le SIRI pourrait devenir un marqueur de choix pour le suivi longitudinal des effets anti-inflammatoires des interventions nutritionnelles naturelles.

Ces quatre ratios, NLR, MLR, LMR et SIRI, apparaissent donc comme des indices précieux de l'interprétation de l'état inflammatoire dans le modèle animal utilisé. Leur évolution sous l'effet des écorces d'orange confirme l'impact potentiel de ce supplément naturel sur l'homéostasie immunitaire, et justifie son intégration dans des stratégies de prévention des complications liées à l'obésité.

Toutefois, les effets bénéfiques observés dans cette étude chez les rats obèses supplémentés en écorces d'orange peuvent être expliqués par plusieurs mécanismes physiopathologiques complémentaires, qui confèrent à ces co-produits végétaux des propriétés nutritionnelles fonctionnelles à fort potentiel thérapeutique. La littérature scientifique récente met en lumière le rôle crucial des flavonoïdes d'agrumes (hespéridine, naringine, sinensétine, tangerétine) dans la régulation des réponses métaboliques, inflammatoires et immunitaires. Les

Discussion

flavonoïdes agissent comme agonistes partiels des récepteurs nucléaires PPAR γ et PPAR α , impliqués dans la régulation du métabolisme lipidique, la différenciation adipocytaire, et la réduction de l'inflammation systémique (**Colson, 2020**). Sur le plan immunitaire, ces composés exercent une action anti-inflammatoire directe en inhibant la voie de signalisation NF- κ B, responsable de la transcription de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-1 β et IL-6. Cette inhibition limite la cascade inflammatoire déclenchée par l'expansion du tissu adipeux et réduit l'activation des macrophages M1 au sein de ce tissu. En parallèle, les flavonoïdes favorisent une polarisation vers les macrophages M2, à profil anti-inflammatoire, et soutiennent ainsi un retour vers un micro-environnement plus permissif à la régénération tissulaire (**Gomez-Casado et al., 2025**).

De plus, l'effet immunomodulateur des écorces d'orange pourrait également s'expliquer par leur richesse en d'autres antioxydants naturels tels que la vitamine C et les caroténoïdes, capables de neutraliser les espèces réactives de l'oxygène produites en excès dans l'obésité. La réduction du stress oxydatif systémique permet de restaurer la fonction des cellules immunitaires et de limiter les lésions vasculaires et métaboliques (**Heng et al., 2024**).

Enfin, la présence de fibres solubles (notamment la pectine) dans les écorces peut contribuer à moduler la réponse métabolique en améliorant la satiété, en ralentissant l'absorption des glucides et des lipides, et en influençant positivement le microbiote intestinal. Ce dernier constitue un acteur clé dans l'interaction entre alimentation, immunité et inflammation. Des modifications favorables du microbiote telles que la hausse des bifidobactéries et la production d'acides gras à chaîne courte, ont été associées à une réduction de l'endotoxémie métabolique et à une amélioration des paramètres hématologiques dans plusieurs études animales (**Heng et al., 2024**).

L'ensemble de ces différents mécanismes, agissent de manière synergique, permettent d'expliquer les améliorations observées dans notre étude, tant au niveau pondéral qu'inflammatoire. Ils justifient l'intérêt croissant porté à la valorisation des écorces d'agrumes en tant qu'agents nutraceutiques polyvalents, susceptibles de jouer un rôle central dans la prévention des pathologies métaboliques chroniques. L'interprétation physiopathologique de ces résultats s'inscrit dans la littérature récente qui décrit l'obésité comme une maladie inflammatoire de bas grade, impliquant la dysrégulation de l'immunité innée et adaptative. Les écorces d'orange, riches en flavonoïdes, fibres solubles et antioxydants, semblent agir via plusieurs voies biologiques synergiques : inhibition de NF- κ B, activation de PPAR γ et AMPK,

Discussion

réduction des EOR et potentiellement modulation du microbiote intestinal. Ces mécanismes contribuent à atténuer l'environnement pro-inflammatoire et à restaurer l'équilibre immunitaire.

Malgré certaines limites méthodologiques, cette recherche apporte une contribution originale à la compréhension des effets systémiques d'une supplémentation naturelle à base de co-produits d'agrumes dans un modèle préclinique d'obésité. Les résultats obtenus confortent l'hypothèse selon laquelle une approche nutritionnelle ciblée, durable et peu coûteuse peut représenter une stratégie complémentaire intéressante dans la prévention des désordres métaboliques et inflammatoires liés à l'excès pondéral. Ce travail ouvre ainsi des perspectives prometteuses pour des études translationnelles de plus grande envergure, intégrant l'exploration du métabolome et du microbiote. La valorisation scientifique et fonctionnelle des écorces d'orange apparaît, à la lumière de ces résultats, comme un levier potentiellement exploitable dans les approches intégratives de lutte contre l'obésité.

Conclusion

Conclusion

L'obésité constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale, en raison de sa prévalence croissante et de son implication directe dans l'apparition de maladies métaboliques chroniques telles que le diabète de type 2, les pathologies cardiovasculaires, les troubles endocriniens, ainsi que les processus inflammatoires persistants. Reconnue comme une maladie inflammatoire de bas grade, l'obésité se caractérise par un déséquilibre profond du système immunitaire, marqué par une activation excessive de l'immunité innée et une suppression relative de l'immunité adaptative, conduisant à une inflammation systémique silencieuse mais délétère. Dans ce contexte, l'identification de stratégies alternatives, naturelles, durables et peu coûteuses pour atténuer cet état inflammatoire représente un défi scientifique et thérapeutique prioritaire.

Ce travail s'inscrit dans cette perspective, en explorant les effets anti-inflammatoires potentiels d'une supplémentation en écorces d'orange (*Citrus sinensis*), un sous-produit agroalimentaire riche en fibres alimentaires et polyphénols connus pour leurs effets antioxydants et anti-inflammatoires, sur un modèle animal d'obésité induite par un régime hyperlipidique. L'approche retenue repose sur l'évaluation de la prise de poids par l'indice adipocytaire ainsi qu'une analyse *in vivo* de ratios indicateurs de l'inflammation calculés à partir de la formule de numération sanguine — notamment le NLR, le MLR, le LMR, le WHR et le SIRI — aujourd'hui reconnus comme des biomarqueurs fiables de l'inflammation systémique.

Les résultats ont montré que l'induction de l'obésité chez les rats expérimentaux s'est accompagnée d'une augmentation significative de l'indice d'adiposité, ainsi que de modifications notables du profil hématologique, témoignant d'un état inflammatoire actif. Plus précisément, une élévation des ratios NLR, MLR, WHR et SIRI a été observée chez les rats obèses non traités, traduisant une hyperactivation des neutrophiles et des monocytes, au détriment des lymphocytes. Ces altérations reflètent une dérégulation immunitaire caractéristique des états inflammatoires chroniques. Parallèlement, une baisse significative du LMR a été notée, confirmant l'affaiblissement de l'immunité adaptative dans un contexte de surcharge pondérale.

À l'inverse, la supplémentation en poudre d'écorces d'orange a permis de corriger favorablement ces déséquilibres immunitaires, en entraînant une réduction partielle ou significative des ratios pro-inflammatoires (notamment le WHR et le SIRI), et une

Conclusion

augmentation du LMR, suggérant une restauration de l'équilibre immunitaire. Ces effets bénéfiques peuvent être attribués à l'action synergique des flavonoïdes (tels que l'hespéridine et la naringénine), des fibres (pectine) et des antioxydants naturels présents dans les écorces, qui exercent divers effets : inhibition du NF- κ B, activation des voies PPAR γ /AMPK, réduction des espèces réactives de l'oxygène (ERO), modulation de la prolifération leucocytaire, et amélioration potentielle du microbiote intestinal. L'exploration du SIRI comme biomarqueur composite constitue l'un des apports méthodologiques majeurs de cette étude. Ce ratio, intégrant simultanément les neutrophiles, les monocytes et les lymphocytes, a permis d'obtenir une vision globale et précise de l'état inflammatoire systémique, et de suivre précisément l'effet immunomodulateur de la supplémentation en écorces d'orange. Sa sensibilité à l'évolution de l'inflammation et sa corrélation avec les mécanismes métaboliques renforcent sa valeur pronostique dans les recherches futures tout en étant rapide et peu coûteux.

En conclusion, cette étude met en lumière le potentiel de valorisation des coproduits agroalimentaires tels que les écorces d'agrumes, comme stratégie nutritionnelle innovante, écologique et fonctionnelle pour moduler l'inflammation associée à l'obésité. L'utilisation de biomarqueurs hématologiques simples, reproductibles et non invasifs offre une méthode fiable pour évaluer l'impact de telles interventions dans des modèles expérimentaux.

Références Bibliographique

Références Bibliographique

- Agguini, G., & Ait Mokhtar, M.** (2024). *Etude épidémiologique de la stéatose hépatique dans la région de Tizi-Ouzou* Université Mouloud Mammeri].
- Bagyura, Z., Kiss, L., Lux, Á., Csobay-Novák, C., Jermendy, Á. L., Polgár, L., Tabák, Á. G., Soós, P., Szelid, Z., & Merkely, B.** (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.
- Baptista, M. S., Cadet, J., Greer, A., & Thomas, A. H.** (2021). Photosensitization reactions of biomolecules: Definition, targets and mechanisms. *Photochemistry and Photobiology*, 97(6), 1456–1483. <https://doi.org/10.1111/php.13470>
- Balistreri, C. R., Caruso, C., & Candore, G.** (2010). The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators of inflammation*, 2010(1), 802078.
- Baron, R., Manniën, J., te Velde, S. J., Klomp, T., Hutton, E. K., & Brug, J.** (2015). Socio-demographic inequalities across a range of health status indicators and health behaviours among pregnant women in prenatal primary care: a cross-sectional study. *BMC pregnancy and childbirth*, 15, 1-11.
- Bauche, I.** (2007). *Souris transgéniques présentant une expression ciblée d'adiponectine dans le tissu adipeux: rétrocontrôle négatif exercé par l'adipokine sur sa propre production et frein à la différenciation adipocytaire/Expression of adiponectin targeted to adipose tissue in transgenic mice* UCL.].
- Bishop, E. L., Ismailova, A., Dimeloe, S., Hewison, M., & White, J. H.** (2021). Vitamin D and immune regulation: Antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR Plus*, 5(1), e10405. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>
- Bécavin, T.** (2015). *Développement d'implants actifs et nanostructurés à des fins de régénération dentaire* Université du Droit et de la Santé-Lille II].
- Berroukeche, F., Malti, N., Didi, A., Mebarki, A., & Merzouk, H.** (2023). Antioxidant Capacity, in Silico Study and Histological Effects of Orange Peel on Obese Wistar Rats.
- Bertin, E., Benzerouk, F., Gavlak, B., Bernard, D., Gagnayre, R., & Foucaut, A.-M.** (2019). La relation au corps, un élément complexe et multiple à considérer dans l'obésité. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 54(4), 206-214.
- Briand, M.** (2021). *Conception et évaluation d'un procédé de liquéfaction hydrothermale en vue de la valorisation énergétique de résidus agroalimentaires* Université de Lyon].
- Carré, F., Grémy, I., Duclos, M., Moro, C., Freyssenet, D., Boiché, J., Vuillemin, A., Perrier, C., Perrin, C., & Cha, S.** (2021). Activité physique et maladies chroniques: quels effets et dans quel cadre? *ADSP*, 114(2), 13-25.
- Capel, F., Dubois, M., Laurent, J., & Morel, J.** (2024). Low-grade inflammation and metabolic disorders: The role of bioactive compounds in prevention and therapy. *Journal of Inflammatory Research and Metabolism*, 18(2), 145–162. <https://doi.org/10.1016/j.jirm.2024.02.006>
- Centner, A. M., Khalili, L., Ukhanov, V., Kadyan, S., Nagpal, R., & Salazar, G.** (2023). The role of phytochemicals and gut microbiome in atherosclerosis in preclinical mouse models. *Nutrients*, 15(5), 1212.
- Colson, C.** (2020). *Effets des métabolites d'acides gras sur la formation et la fonction des adipocytes thermogéniques* Université Côte d'Azur].
- Dong, W., Gong, Y., Zhao, J., Wang, Y., Li, B., & Yang, Y.** (2024). A combined analysis of TyG index, SII index, and SIRI index: positive association with CHD risk and coronary atherosclerosis severity in patients with NAFLD. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1281839.
- Duan, Y., Peng, Z., Zhong, S., Huang, H., & He, Z.** (2022). Association between subclinical left ventricular ejection fraction and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with peritoneal dialysis. *Frontiers in Medicine*, 9, 961453.

Références Bibliographique

- Duquenne, P., Kose, J., Fezeu, L. K., Baudry, J., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Galan, P., Péneau, S., Oppert, J.-M., & Hercberg, S. (2023). Determinants and consequences of obesity-contribution of the French NutriNet-Santé cohort.
- Dziedzic, E. A., Gašior, J. S., Tuzimek, A., Dąbrowski, M., & Kochman, W. (2023). Correlation between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration, Monocyte-to-HDL Ratio and Acute Coronary Syndrome in Men with Chronic Coronary Syndrome—An Observational Study. *Nutrients*, *15*(20), 4487.
- Faucher, P., & Poitou, C. (2016). Physiopathologie de l'obésité. *Revue du rhumatisme monographies*, *83*(1), 6-12.
- Florescu, D. N., Boldeanu, M.-V., Șerban, R.-E., Florescu, L. M., Serbanescu, M.-S., Ionescu, M., Streba, L., Constantin, C., & Vere, C. C. (2023). Correlation of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α , inflammatory markers, and tumor markers with the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Life*, *13*(12), 2261.
- Galmiche, M., & Déchelotte, P. (2023). Rôle de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans la dérégulation du comportement alimentaire au cours de l'obésité et de l'hyperphagie boulimique: les mécanismes: Implication of the microbiota-gut-brain axis in the changes of eating behavior in obesity and binge eating disorder (BED): the mechanisms. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, *37*(2), 2S16-12S25.
- Gholizadeh, M., Basafa Roodi, P., Abaj, F., Shab-Bidar, S., Saedisomeolia, A., Asbaghi, O., & Lak, M. (2022). Influence of Vitamin A supplementation on inflammatory biomarkers in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Scientific Reports*, *12*(1), 21384.
- Gjermeni, E., Kirstein, A. S., Kolbig, F., Kirchof, M., Bundalian, L., Katzmann, J. L., Laufs, U., Blüher, M., Garten, A., & Le Duc, D. (2021). Obesity—an update on the basic pathophysiology and review of recent therapeutic advances. *Biomolecules*, *11*(10), 1426.
- Goldberg, M., Melchior, M., Leclerc, A., & Lert, F. (2002). Les déterminants sociaux de la santé: apports récents de l'épidémiologie sociale et des sciences sociales de la santé. *Sciences sociales et santé*, *20*(4), 75-128.
- Gomez-Casado, G., Jimenez-Gonzalez, A., Rodriguez-Muñoz, A., Tinahones, F. J., González-Mesa, E., Murri, M., & Ortega-Gomez, A. (2025). Neutrophils as indicators of obesity-associated inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, *26*(3), e13868.
- Górczyńska-Kosiorz, S., Kosiorz, M., & Dzięgielewska-Gęsiak, S. (2024). Exploring the interplay of genetics and nutrition in the rising epidemic of obesity and metabolic diseases. *Nutrients*, *16*(20), 3562.
- Grosjean, A. (2022). *Comprendre le phénotype des macrophages résidents de l'îlot pancréatique: potentiels gardiens de l'équilibre antioxydant des cellules β* Sorbonne Université].
- Grosso, G., Laudisio, D., Frias-Toral, E., Barrea, L., Muscogiuri, G., Savastano, S., & Colao, A. (2022). Anti-inflammatory nutrients and obesity-associated metabolic-inflammation: state of the art and future direction. *Nutrients*, *14*(6), 1137.
- Georgiou, N. M. (2022). Socio-economic and lifestyle parameters associated with diet quality of children and adolescents: the DIATROFI study. *Public Health Nutrition*. <https://doi.org/10.1017/S136898002200XXX>
- Gusev, E., & Zhuravleva, Y. (2022). Inflammation: A new look at an old problem. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(9), 4596.
- He, M.-Q., Wang, J.-Y., Wang, Y., Sui, J., Zhang, M., Ding, X., Zhao, Y., Chen, Z.-Y., Ren, X.-X., & Shi, B.-Y. (2020). High-fat diet-induced adipose tissue expansion occurs

Références Bibliographique

- prior to insulin resistance in C57BL/6J mice. *Chronic diseases and translational medicine*, 6(3), 198-207.
- Heng, N., Zhu, H., Talukder, A. K., & Zhao, S.** (2024). Obesity and oxidative stress: Implications for female fertility. *Animal Research and One Health*, 2(4), 377-399.
- Hornero-Ramirez, H.** (2024). *Impact synergique de composés bioactifs alimentaires sur le métabolisme postprandial et l'inflammation associés à la santé intestinale* Université Claude Bernard-Lyon I].
- Hildebrandt, X., Ibrahim, M., & Peltzer, N.** (2022). Cell death and inflammation during obesity: "Know my methods, WAT(son)". *Cell Death & Differentiation*, 30(279–292). <https://doi.org/10.1038/s41418-022-01062-4>
- Høyer-Kruse, J., Schmidt, E. B., Hansen, A. F., & Pedersen, M. R. L.** (2024). The interplay between social environment and opportunities for physical activity within the built environment: a scoping review. *BMC Public Health*, 24(1), 2361.
- 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.
- Khafaji, S. S.** (2023). Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-reprotoxic effects of kaempferol and vitamin E on lead acetate-induced testicular toxicity in male rats. *Open Veterinary Journal*, 13(12), 1683.
- Khanna, D., Khanna, S., Khanna, P., Kahar, P., & Patel, B. M.** (2022). Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus*, 14(2).
- KHOULOUD, B., BORDJIBA, S., & IKRAM, H.** (2020). La prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique chez les patients atteints du diabète.
- Kim, S. M., Lun, M., Wang, M., Senyo, S. E., Guillermier, C., Patwari, P., & Steinhauser, M. L.** (2014). Loss of white adipose hyperplastic potential is associated with enhanced susceptibility to insulin resistance. *Cell metabolism*, 20(6), 1049-1058.
- Lambert, M., & Gressier, F.** (2019). Inflammatory biomarkers and postpartum depression: a systematic review of literature. *Canadian Journal of psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 64(7), 471-481.
- Le Goff, C., Ladang, A., Gothot, A., & Cavalier, E.** (2022). Biological markers of inflammation: an update. *Revue médicale de Liege*, 77(5-6), 258-264.
- Leo, C. H., Foo, S. Y., Tan, J. C. W., Tan, U.-X., Chua, C. K., & Ong, E. S.** (2022). Green extraction of orange peel waste reduces TNF α -induced vascular inflammation and endothelial dysfunction. *Antioxidants*, 11(9), 1768.
- McElwain, C. J., McCarthy, F. P., & McCarthy, C. M.** (2021). Gestational diabetes mellitus and maternal immune dysregulation: what we know so far. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4261.
- Mukoso, F. N. e., Wembonyama, S. O., Gakuru, A. N., Katembo, J. L., Séverin, A. J., Nkodila, A. N., Mbala, C. K., Pwo, A. K., & Tsongo, Z. K.** (2023). Heart failure: News on pathophysiology and innovative treatments to prevent it in diabetic patients. A study based on literature. *Kivu Medical Journal*, 1(2).
- Moosazadeh, M., Maleki, I., Alizadeh-Navaei, R., Kheradmand, M., Hedayatizadeh-Omran, A., Shamshirian, A., & Barzegar, A.** (2019). Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: Results of Tabari cohort. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 10(3), 320.
- Marik, P. E., & Leong, K.** (2022). Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). In *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>

Références Bibliographique

- 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.
- Odetayo, A. F., Ajibare, A. J., Okesina, K. B., Akhigbe, T. M., Olugbogi, E. A., & Olayaki, L. A.** (2024). Orange peel ethanolic extract and physical exercise prevent testicular toxicity in streptozocin and high fat diet-induced type 2 diabetes rats via Nrf2/NF- κ B signaling: In silico and in vivo studies. *Heliyon*, *10*(21).
- Oronsky, B., Caroan, S., & Reid, T.** (2022). What exactly is inflammation (and what is it not?). *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(23), 14905.
- Ogawa, W., Sakaguchi, K., & Tanaka, Y.** (2022). Revisiting BMI criteria for obesity in Asian populations: Implications for metabolic risk and public health. *Obesity Reviews*, *23*(3), e13456. <https://doi.org/10.1111/obr.13456>
- Parati, G., Ochoa, J. E., Lombardi, C., & Bilo, G.** (2015). Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Current Hypertension Reports*, *17*, 1-18.
- Paulin, A.** (2025). Impact du poids corporel sur le risque de maladies cardiovasculaire athérosclérotiques chez des individus avec et sans santé cardiovasculaire idéale.
- Prasetyo, A., Batubara, W. R. P., Indarto, D., & Susilawati, T. N.** (2024). In silico investigation and in vivo effect of Berastagi orange (*Citrus sinensis*) peel extract on male obese rats. *Pharmacia*, *71*, 1-10.
- Rochat, T.** (2012). BPCO: une maladie associée à une inflammation systémique. *Revue des maladies respiratoires*, *29*(4), 537-544.
- 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.
- Shrinath, V., Gaur, S., Kaur, K., Thakur, P., & Mahajan, A.** (2023). Antioxidant Properties of Orange Peel and Their Implications for Health: A Comprehensive Review. *J Food Chem Nanotechnol*, *9*(S1), S546-S553.
- 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.
- Westbury, S., Oyebode, O., Van Rens, T., & Barber, T. M.** (2023). Obesity stigma: causes, consequences, and potential solutions. *Current obesity reports*, *12*(1), 10-23.
- Wharton, S., Lau, D. C., Vallis, M., Sharma, A. M., Biertho, L., Campbell-Scherer, D., Adamo, K., Alberga, A., Bell, R., & Boulé, N.** (2020). Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj*, *192*(31), E875-E891.
- Zerigui, N., & Mezaguer, L.** (2021). *Rôle de l'éducation thérapeutique dans l'amélioration de la qualité de vie chez les personnes atteintes de maladies chroniques «cas de cancer du sein unité de BELLOUA, CHU Tizi-Ouzou»* Université Mouloud Mammeri]. Université Mouloud Mammeri.
- Zhu, Y., & Fu, Z.** (2024). Association of neutrophil-percentage-to-albumin ratio (NPAR) with depression symptoms in US adults: A NHANES study from 2011 to 2018. *BMC Psychiatry*, *24*(1), 1-9.

Abstract

Obesity is a complex chronic pathology involving low-grade systemic inflammation, with repercussions affecting numerous physiological functions. In this context, alternative nutritional approaches based on natural products rich in bioactive compounds are of growing interest. This work aims to evaluate the effect of orange peel (*Citrus sinensis*) supplementation on the hematological profile and inflammation markers in obese rats. The study was conducted on three groups of male Wistar rats: a healthy control group (T), an untreated obese group (O), and an obese group supplemented with orange peel (EO). Complete blood count parameters were analyzed, as well as several derived inflammatory ratios (NLR, MLR, LMR, WHR, SIRI). The results showed an increase in the adiposity index in group (O) versus (T); this index was improved by EO supplementation in group (OE) compared to group (O). Furthermore, a significant disturbance in the leukocyte profile was revealed in obese rats, reflecting a marked inflammatory state. Orange peel supplementation allowed for a partial improvement in pro-inflammatory ratios and a partial restoration of immune balance. These data suggest a modulating effect of supplementation, opening perspectives for the therapeutic valorization of agri-food by-products with anti-inflammatory aims, mainly in the management of obesity and its metabolic consequences.

Keywords : Valorisation of by-products, orange peel, obesity, inflammation biomarkers.

Résumé

L'obésité constitue une pathologie chronique complexe, impliquant une inflammation systémique de bas grade, dont les répercussions touchent de nombreuses fonctions physiologiques. Dans ce contexte, des approches nutritionnelles alternatives à base de produits naturels riches en composés bioactifs suscitent un intérêt croissant. Ce travail vise à évaluer l'effet d'une supplémentation en écorces d'orange (*Citrus sinensis*) sur le profil hématologique et les marqueurs d'inflammation chez des rats obèses. L'étude a été menée sur trois lots de rats mâles Wistar : un groupe témoin sain (T), un groupe obèse non traité (O) et un groupe obèse supplémenté en écorces d'orange (EO). Les paramètres de l'hémogramme ont été analysés, ainsi que plusieurs ratios inflammatoires dérivés (NLR, MLR, LMR, WHR, SIRI). Les résultats ont montré une augmentation de l'indice d'adiposité chez le groupe (O) versus (T), cet indice s'est vu amélioré par la supplémentation en EO chez le groupe (OE) comparé au groupe (O). De plus, il a été révélé une perturbation significative du profil leucocytaire chez les rats obèses, traduisant un état inflammatoire marqué. La supplémentation en écorces d'orange a permis une amélioration partielle des ratios pro-inflammatoires et une restauration partielle de l'équilibre immunitaire. Ces données suggèrent un effet modulant de la supplémentation, ouvrant des perspectives pour une valorisation thérapeutique de coproduits agroalimentaires à visée anti-inflammatoire principalement dans la prise en charge de l'obésité et ses conséquences métaboliques.

Mots clés: Valorisation sous-produits, écorces d'orange, obésité, biomarqueurs inflammation.

ملخص

تشكل السمنة مرضاً مزماً معقداً، ينطوي على التهاب جهازى منخفض الدرجة، تمتد تداعياته لتشمل العديد من الوظائف الفسيولوجية. في هذا السياق، هناك اهتمام متزايد بالنهج الغذائية البديلة القائمة على المنتجات الطبيعية الغنية بالمرکبات النشطة بيولوجياً. يهدف هذا العمل إلى تقييم تأثير مكملات قشور البرتقال (*Citrus sinensis*) على المؤشرات الدموية وعلامات الالتهاب لدى الفئران المصابة بالسمنة. أجريت الدراسة على ثلاث مجموعات من ذكور فئران ويستار: مجموعة ضابطة سليمة (T)، ومجموعة مصابة بالسمنة غير معالجة (O)، ومجموعة مصابة بالسمنة تلقت مكملات قشور البرتقال (EO). تم تحليل معايير تعداد الدم الكامل، بالإضافة إلى العديد من النسب الالتهابية المشتقة (NLR, MLR, LMR, WHR, SIRI). أظهرت النتائج زيادة في مؤشر السمنة لدى المجموعة (O) مقارنة بالمجموعة (T)، وقد تحسن هذا المؤشر بفضل مكملات قشور البرتقال لدى المجموعة (OE) مقارنة بالمجموعة (O). علاوة على ذلك، كشفت الدراسة عن اضطراب كبير في شكل الكريات البيضاء لدى الفئران السمنة، مما يعكس حالة التهابية ملحوظة. سمحت مكملات قشور البرتقال بتحسين جزئي للنسب المؤيدة للالتهاب واستعادة جزئية للتوازن المناعي. تشير هذه البيانات إلى تأثير تعديل للمكملات، مما يفتح آفاقاً للاستخدام العلاجي للمنتجات الزراعية الغذائية الثانوية ذات الأهداف المضادة للالتهابات، وبشكل رئيسي في إدارة السمنة وعواقبها الأيضية. **الكلمات المفتاحية:** السمنة، الالتهاب، قشور البرتقال، سليتروس سيلينسيس، المؤشرات الدموية، النسب الالتهابية، فئران ويستار، منتجات زراعية غذائية ثانوية.