



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

N°...../SNV/2015

## MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE

Présenté par

***BIAD Mohammed et MESSADI Sakina***

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER II EN BIOLOGIE**

**Spécialité: NUTRITION ET SANTÉ.**

THÈME

***Effet de la propolis sur certains paramètres  
biochimiques chez des rats mâles  
à obésité induite par un régime hyper- gras.***

Soutenu publiquement le 22 /06 /2017

DEVANT LE JURY

Président :	<b>M. A. Riazi</b>	<b>PROF U. Mostaganem</b>
Encadreur :	<b>Melle F. Tabet</b>	<b>MAB U. Mostaganem</b>
Examineurs :	<b>Mme N. Kouadri boudjeltia</b>	<b>MAA U. Mostaganem</b>

*Thème réalisé au niveau de Laboratoire  
de LMBAFS*

**Année Universitaire : 2016 / 2017**



## Dédicace

Je dédie ce modeste travail à:

Mes chers parents à qui je tiens m'a  
réussite.

Mes chers frères et sœur ,

Mes amis(es) avec lesquels (elles) je  
partage mes meilleurs années,

Tous ceux qui nous aiment,

Tous mes profs

Merci...

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail*

A

*Mes parents*

*Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.*

*Mes frères et sœurs « Hadjira », « Houda » et « chaimaa » qui n'ont cessé d'être pour moi de persévérance, de courage et de générosité.*

A

*A tous les enseignants et enseignantes qui ont contribué à ma formation.*

A

*Mes collègues de la promotion 2016/2017 pour les meilleurs moments comme les pires.*

*A tous ceux qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à l'élaboration de ce travail.*

*SOUSSOU*

## **Remercîment**

*Je remercie Dieu tout puissant d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner et d'exploiter les vérités de l'univers.*

*Je tiens à remercier monsieur le professeur **Riazi A.** pour m'avoir nous accueillir au sein de son laboratoire de recherche et m'a fournie tous ce qu'il faut pour réaliser ce travail de mémoire ainsi de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider le jury.*

*Je remercie grandement mon encadreur M<sup>elle</sup> **Tabet F.** pour l'encadrement la disponibilité, l'aide précieuse et les valeureux conseils qui m'ont permis de mener à bon port ce travail.*

*Je tiens également à exprimer mes sincères remerciements a Mme **Kouadri Boudjeltia N.** ((MAB) de l'université de Mostaganem d'accepter d'examiner et de critiquer ce travail.*

*Nous tiens à remercier tous les enseignants(es) du département des sciences de la nature et de la vie et plus particulièrement spécialité nutrition et santé pour leurs abnégations et leurs compétences.*

*Enfin on remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce travail.*

## **Résumé**

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet d'anti-obésité de l'extrait éthanolique de la propolis chez des rats mâles Wistar rendus obèse par un régime hypergras. 30 rats pesant 80-110 g ont été divisés en cinq groupes: le groupe 1 (Témoin) non traité recevant un régime standard, Le groupe 2 recevant un régime cafétéria et sans traitement, le 3<sup>ème</sup> groupe traité par l'extrait éthanolique de la propolis (100 mg/kg), le 4<sup>ème</sup> groupe aussi traité par l'extrait de la propolis (200 mg/kg) et soumis au régime cafeteria et le 5<sup>ème</sup> groupe recevant un régime cafétéria et traité par quercétine (50mg/kg). Les résultats obtenus dans la présente étude, montrent clairement que le régime cafeteria induit chez l'animal une obésité caractérisé par une hyperglycémie. Cependant, Le poids des rats obèse traités par la propolis (200mg/kg) augmente plus rapide par rapport aux rats obèses traités par la propolis (100mg/kg) et une amélioration de poids remarquable pour les rats obèses traités par 50 mg/Kg de quercétine, Le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1C) est aussi la glycémie est également réduit sous l'effet de la propolis et de la quercétine. L'effet de la propolis sur la concentration en HbA1C est dose-dépendant, Par ailleurs, les concentrations en créatinine et en urée diminuent également chez les rats obèse sous l'effet de la propolis ; en laissant penser à une amélioration de la fonction rénale, Le profil lipidique (triglycéride-cholestérol) des rats obèses est diminué sous l'effet de la propolis et une augmentation était enregistrée des taux plasmatiques de la triglycéride et de cholestérol chez les rats traités par la quercétine comparé avec celle des rats obèses non traités. L'administration de la propolis ne présente aucun effet sur le taux de TGO, en comparant avec celle des rats traités par la quercétine qui induit une augmentation par rapport au groupe témoin et les rats obèses non traités, Au contraire au concentration de TGP plasmatique des rats traités dépende de la concentration de la propolis, et de la présence de la quercétine en comparaison avec les rats diabétiques non traités.

**Mots clés :** Obésité, Propolis, Régime cafétéria, Quercétine, Hyperglycémie. Paramètres biochimiques.

## **Abstract**

The objective of this study was to evaluate the anti-obesity effect of ethanol extract of propolis in male Wistar rats rendered obese by a hypergras diet. 30 rats weighing 80-110 g were divided into five groups: untreated group 1 (control) receiving a standard diet, group 2 receiving a cafeteria diet and without treatment, the 3rd group treated with the ethanolic extract of propolis (100 mg/ kg), the 4th group also treated with propolis extract (200 mg / kg) and the cafeteria diet, and the fifth group receiving a cafeteria diet and treated with quercetin (50 mg/ kg). The results obtained in this study clearly show that the cafeteria diet induces an obesity characterized by hyperglycemia in animals. However, the weight of obese rats treated with propolis (200mg/kg) increased more rapidly compared to obese rats treated with propolis (100mg / kg) and a remarkable weight improvement for obese rats treated with 50 mg / kg of Quercetin, glycated hemoglobin level (HbA1C) is also reduced by the effect of propolis and quercetin. The effect of propolis on the concentration of HbA1C is dose-dependent. Furthermore, creatinine and urea concentrations also decrease in obese rats under the effect of propolis; Suggesting an improvement in renal function. The lipid profile (triglyceride-cholesterol) of the obese rats was decreased by propolis and an increase in plasma triglyceride and cholesterol levels was observed in rats treated with Quercetin compared with untreated obese rats. Propolis administered no effect on TGP compared with the group of quercetin-treated rats that induced an increase over the control group and untreated obese rats. In contrast to the plasma TGP concentration of Treated rats depends on the concentration of propolis and the presence of quercetin in comparison with untreated diabetic rats.

**Key words:** Obesity, Propolis, Cafeteria, Quercetin, Hyperglycaemia. Biochemical parameters.

---

## Liste des abréviations

<b>ACC:</b>	Acetyl-Coenzyme A, Cholesterol acyltransferase.
<b>ADN :</b>	Acide désoxyribonucléique.
<b>ADP :</b>	Adénosine Di Phosphate.
<b>AINS :</b>	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien.
<b>ALP :</b>	Phosphatase Alcaline.
<b>AMP :</b>	Adénosine Monophosphate.
<b>AMPK:</b>	AMP-Activated Protéine Kinase.
<b>Apo :</b>	Apoprotéine.
<b>ATP :</b>	Adénosine Tri Phosphate.
<b>AZT:</b>	Azido Thymidine (médicament antiretroviral).
<b>BRM :</b>	Modificateur de la Réponse Biologique.
<b>CAPE:</b>	Caffeic Acid Phenethyl Ester.
<b>CE :</b>	Cholestérol-Estérase.
<b>CHOD :</b>	Cholestérol-Oxydase.
<b>CO2 :</b>	Dioxyde de Carbone.
<b>CPT-1 :</b>	Carnitine Palmitoyltransferase-1.
<b>CRP :</b>	C Réactive Protéine.
<b>Cu :</b>	Cuivre
<b>DNID :</b>	Diabète non Insulinodépendant.
<b>DT2 :</b>	Diabète Type 2.
<b>EAP :</b>	Extrait Aqueux de la Propolis.
<b>EDTA :</b>	Éthylène Diamine Tétra-Acétique.
<b>EEP :</b>	Extrait Ethanolique de la Propolis.
<b>EGCG :</b>	Epigallocatechine.
<b>ERO :</b>	Espèces réactives de l'oxygène.
<b>EtOAc :</b>	Acétate D'éthyle.
<b>FAS :</b>	Fatty Acid Synthase.
<b>GH:</b>	Growth Hormon.
<b>GK :</b>	Glycérol-kinase.

<b>GOP:</b>	Glycerol-3-Phosphate Oxidase.
<b>GPx:</b>	Gluthation Peroxydase.
<b>GTC:</b>	Green Tea Catéchins.
<b>GTPase:</b>	Guanosinetriphosphatase.
<b>G6PDH:</b>	Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase.
<b>HbA1c:</b>	Hémoglobine Glyquée.
<b>HDL :</b>	High Density Lipoprotein.
<b>HK :</b>	Hexokinase.
<b>HSL :</b>	Hormone Sensitive Lipase.
<b>HSV :</b>	Virus.
<b>HTA :</b>	Hyper Tension Artérielle.
<b>H2O2 :</b>	Eau Oxygénée.
<b>IFCC :</b>	Fédération Internationale de Chimie Clinique.
<b>IMC :</b>	Indice de Masse Corporelle.
<b>KDa:</b>	Kilo Dalton.
<b>LEP:</b>	Leptin.
<b>LEPR:</b>	Leptin Receptor.
<b>LDL:</b>	LowDensityLipoprotein.
<b>LDH:</b>	Lactate Déshydrogénase.
<b>LPL:</b>	Lipoprotéine Lipase.
<b>MC4R :</b>	Melanocortin 4 Receptor.
<b>MDH :</b>	Malate Déshydrogénase.
<b>NAD :</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide.
<b>NADH :</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Hydrogène.
<b>NADP+ :</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.
<b>NADPH :</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Hydrogène.
<b>Ob :</b>	Obèse.
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé.
<b>ORL :</b>	Oto-Rhino-Laryngologie.
<b>O<sub>2</sub> :</b>	Oxygène.
<b>P:</b>	Propolis.
<b>PAF-AH:</b>	Platelet Activating Factor-Acetyl Hydrolase.
<b>PAL:</b>	Phosphatase ALcaline.

<b>PCSK1 :</b>	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin1.
<b>PEG:</b>	Polyéthylène Glycol.
<b>PGC:</b>	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha.
<b>PH :</b>	Potentiel Hydrogène.
<b>POD:</b>	Peroxydase.
<b>POMC:</b>	Pro-Opio-Mélano Cortine.
<b>PON1 :</b>	Paraxonase-1.
<b>Q :</b>	Quercétine.
<b>SCD1 :</b>	Stearoyl Coa Desaturase-1.
<b>SIM1 :</b>	Single-Minded Homolog 1.
<b>SM :</b>	Syndrome Métabolique.
<b>SRAA :</b>	Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.
<b>SREBP-1c:</b>	Sterol Regulatory Element-Binding Protéine 1c.
<b>TGO :</b>	Transaminase Flutanique Oxaloacétique.
<b>TGP :</b>	Transaminase Glutanique Pyruvique.
<b>TRAIL:</b>	Tumor-Necrosis-Factor-Related Apoptosis Inducing Ligan.
<b>UCP :</b>	Uncoupling Protéine.
<b>Vc :</b>	Vitamin C.
<b>VIH :</b>	Virus de l'immunodéficience Humaine.
<b>VLDL:</b>	Very Low Density Lipoprotein.
<b>VS :</b>	Vitesse de Sédimentation.
<b>Zn-SOD :</b>	Zinc- Super Oxyde Dismutase.
<b>4-AAP :</b>	Amino-4 Antipyrine.

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01 :</b>	Composition chimique de la propolis brute.....	07
<b>Tableau 02 :</b>	Composition chimique de la propolis pure.....	08
<b>Tableau 03 :</b>	Les types de propolis les plus répandus : origine des plantes et leurs constituants majeurs.....	09
<b>Tableau 04 :</b>	Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'homme.....	20
<b>Tableau 05 :</b>	La composition en lipides et protéine et sucre de régime en g/100g de régime.....	33

## Liste des figures

<b>Figure 01 :</b>	Récolte de la propolis .....	04
<b>Figure 02 :</b>	Butineuses de propolis dans la ruche .....	04
<b>Figure 03 :</b>	La propolis sur cadres en bois prélevés d'une ruche d'abeilles .....	04
<b>Figure 04:</b>	Propolis grattée des cadres .....	04
<b>Figure 05 :</b>	Propolis pure .....	04
<b>Figure 06 :</b>	La propolis brute .....	04
<b>Figure 07 :</b>	Physiopathologie complexe de l'obésité.....	21
<b>Figure 08 :</b>	Les principaux liens existant entre les facteurs de l'obésité.....	23
<b>Figure 09 :</b>	Extrait de propolis.....	32
<b>Figure 10 :</b>	Extraction de la propolis.....	33
<b>Figure 11 :</b>	conditions d'hébergement des rats.....	34
<b>Figure 12 :</b>	Anatomie du rat (la dissection).....	36
<b>Figure 13 :</b>	Variation de poids corporel (g) chez les groupes Traités et les groupes témoins pendant 2mois+ la phase d'adaptation.....	46
<b>Figure 14 :</b>	Taux de consommation hebdomadaire de nourriture chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 2 mois.....	48
<b>Figure 15 :</b>	Les variations de la glycémie de tous les groupes durant l'expérimentation.....	49
<b>Figure 16 :</b>	Les résultats de dosages d'HbA1c de tous les groupes durant l'expérimentation.....	51
<b>Figure 17 :</b>	Les résultats de dosages d'urée (g/l) de tous les groupes durant l'expérimentation.....	52
<b>Figure 18 :</b>	Les résultats de dosage de la créatinine (mg/L) de tous les groupes durant l'expérimentation.....	52
<b>Figure 19 :</b>	Les résultats de dosage du cholestérol total (g/l) de tous les groupes.....	54
<b>Figure 20 :</b>	Les résultats de dosage du triglycéride (g/l) de tous les groupes.....	55
<b>Figure 21 :</b>	Les résultats de dosage du HDL (g/l) de tous les groupes.....	56
<b>Figure 22 :</b>	Les résultats de dosage du LDL (g/l) de tous les groupes.....	56
<b>Figure 23 :</b>	Les résultats de dosage du TGO (UI/I) de tous les groupes.....	58
<b>Figure 24 :</b>	Les résultats de dosage du TGP (UI/I) de tous les groupes.....	58
<b>Figure 25 :</b>	Les résultats de dosage de protéine (g/l) de tous les groupes.....	59
<b>Figure 26 :</b>	Les résultats de dosage du l'albumine (g/l) de tous les groupes.....	61
<b>Figure 27 :</b>	Les résultats de dosage du l'acide urique (mg/l) de tous les groupes.....	62

## Sommaire :

Dédicaces	
Remerciements	
Résumé	
Abstract	
Liste des Abréviations	
Liste des Tableaux	
Liste des Figures	

### **Introduction**

#### **Chapitre I : Etude Bibliographique**

I.1. Généralités sur la propolis.....	03
I.1.1. Définition de la propolis.....	03
I.1. 2. Origine botaniques.....	03
I.1.3. Récolte de la propolis.....	03
I.1.3.1. Récolte de la propolis par les abeilles.....	03
I.1.4.2. Récolte de la propolis par l'Homme.....	05
I.1.5. Propriétés physico-chimiques de la propolis.....	05
I.1.5.1. Propriétés physiques.....	05
I.1.5.1. 1. Consistance.....	05
I.1.5.1. 2. Couleur.....	05
I.1.5.1. 3. Saveur.....	05
I.1.5.1.4. Odeur.....	05
I.1.5.2. Propriétés chimiques.....	06
I.1.5.2. 1. Solubilité.....	06
I.1.5.2. 2. Densité.....	06
I.1.5.2.3. Point de fusion.....	06
I.1.6. Composition analytique.....	06
I.1.7. Utilisation dans la ruche.....	09
I.1.8. Conservation de la propolis.....	10
I.1.9. Effets biologiques.....	10
I.1.9.1. Activité de la propolis contre l'obésité.....	11
I.1.9.2. Activité antidiabétique de la propolis.....	11

I.1.9.3. Effet antimicrobien.....	12
I.1.9.3.1. Effet antibactérien.....	12
I.1.9.3.2. Effet antiviral.....	13
I.1.9.3.3. Effet antifongique.....	13
I.1.9.3.4. Effet antiparasitaire.....	14
I.1.9.4. Effet anticancéreux.....	14
I.1.9.5. Effet anti –inflammatoire.....	15
I.1.9.6. Effet antioxydant.....	16
I.1.9.7. Effet antiangiogénique.....	16
I.1.9.8. Effet antiulcéreux.....	17
I.1.9.9. Effet cicatrisant.....	17
I.1.10. Effets indésirables toxiques.....	18
I.2. Généralités sur l’obésité.....	19
I.2.1. Définition de l’obésité.....	19
I.2.2. Indice de masse corporelle (IMC).....	19
I.2. 3. Physiopathologie de l'obésité.....	20
I.2.4. Facteurs de l'obésité.....	22
I.2.5. Complications de l’obésité.....	23
I.2.5.1. Résistance à l'insuline.....	23
I.2.5.2. Dyslipidémie.....	24
I.2.5.3. Syndrome métabolique.....	24
I.2.5.4. Cancer.....	25
I.2.5.5. Conséquences respiratoires.....	25
I.2.5.6. Autres complications somatiques.....	25
I.2.5.7. Conséquences psychologiques et sociales.....	26
I.3. Obésité et stress oxydatif.....	26
I.4. Maladies associées à l'obésité.....	27
I.5. Le traitement de l’obésité.....	28
I.6. Prévention.....	30

## **Chapitre II : Matériel et méthodes**

II.1. Le matériel végétal.....	32
II.1.1. Origine de la propolis utilisée.....	32
II.1.2. Préparation de l’extrait de propolis.....	32

II.2. Expérimentation animale.....	33
II.2.1. Animaux et conditions d'hébergement.....	33
II.2.2. Induction de l'obésité.....	34
II.2.3. Le traitement par la propolis et la quercétine des rats obèses.....	34
II.2.4. La surveillance du poids, la glycémie et la prise alimentaire journalière.....	35
II.2.5. Prélèvement de sang chez le rat.....	35
II.2.6. Dissection des rats.....	36
II.2.7. Prélèvements des organes.....	36
II.2.8. Méthodes de dosages des paramètres biochimiques.....	37
II.2.8.1. Bilan glycémique.....	37
II.2.8.1.1. La glycémie.....	37
II.2.8.1.2. L'hémoglobine glyquée (HbA1c).....	37
II.2.8.2. Bilan lipidique.....	38
II.2.8.2.1. Le cholestérol total.....	38
II.2.8.2.2. HDL cholestérol.....	38
II.2.8.2.3. LDL cholestérol.....	39
II.2.8.2.4. Les triglycérides.....	40
II.2.8.3. Bilan rénal.....	41
II.2.8.3.1. L'urée.....	41
II.2.8.3.2. La Créatinine.....	41
II.2.8.3.3. L'acide urique.....	42
II.2.8.4. Bilan hépatique.....	42
II.2.8.4.1. La transaminase (TGO).....	42
II.2.8.4.2. La transaminase (TGP).....	43
II.2.8.5. L'albumine.....	43
II.2.8.6. La protéine totale.....	43
II.2.9. Analyses statistiques.....	44

### **Chapitre III : Résultats et Discussion**

III.1. Durant l'expérimentation.....	46
III.1.1. Détermination de poids corporels.....	46
III.1.2. Détermination de consommation de la prise de la nourriture.....	48
III.1.3. Le dosage de la glycémie.....	49
III.2. Le profil biochimique.....	50

III.2.1. Le taux de l'hémoglobine glyquée.....	50
III.2.2. Le profil rénal.....	52
III.2.2.1.Dosage de l'urée et la créatinine.....	52
III.2.3. Profil lipidique.....	53
III.2.3.1.Dosage de cholestérol.....	53
III.2.3.2. Dosage des triglycérides.....	54
III.2.3. 3.Dosage de HDL et LDL.....	56
III.2.4. Profil hépatique.....	57
III.2.4.1. Dosage des transaminases TGO/ASAT et TGP/ALAT.....	57
III.2.5. Dosage des protéines totales.....	59
III.2.6. Dosage de l'albumine.....	61
III.2.7. Dosage de L'acide urique.....	62
<b>Conclusion.....</b>	<b>63</b>
<b>Référence Bibliographique.....</b>	<b>65</b>
<b>Annexe</b>	

# *Introduction*

## Introduction

Au cours des dernières décennies, l'incidence de l'obésité a dramatiquement augmenté au point de devenir une véritable épidémie mondiale. Elle touche la majorité des nations, peu importe leur niveau de développement. L'Algérie n'est pas épargnée par ce fléau des temps modernes, Selon les statistiques sanitaires mondiales 2012, 24.3% des femmes algériennes âgées de 20ans et plus sont obèses contre 10.4% d'hommes algériens obèses (OMS., 2013). L'obésité due à un état de dysrégulation des réserves énergétiques par des facteurs externes (mode de vie, environnement) et/ou internes (psychologiques ou biologiques en particulier génétiques et neuro-hormonaux) (Basdevant, 2006).

L'obésité est en grande partie due à l'occidentalisation de l'alimentation. Des données expérimentales et épidémiologiques suggèrent qu'une alimentation riche en graisse favorise le développement de l'obésité et qu'il existe une corrélation directe entre la ration lipidique et le degré d'obésité. De plus, l'obésité est significativement associée à l'hypertension artérielle, au diabète, aux dyslipidémies, à l'insuffisance coronaire, Les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, l'inflammation ...ect (Lamas *et al.*, 2004).

L'obésité constitue un désordre métabolique chronique associé aux maladies cardiovasculaires conduisant à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Généralement, l'obésité est associée au stress oxydant qui joue un rôle important dans le développement des maladies cardiovasculaires et les autres maladies. Le stress oxydant est défini comme un déséquilibre entre la production d'oxydants, ou ROS, et les molécules antioxydants en faveur des oxydants. Ce stress est caractérisé par un déséquilibre provoqué essentiellement par une production exagérée des espèces réactives à l'oxygène (ERO). Qui sont responsable des altérations biologiques, telles que la peroxydation lipidique et l'oxydation protéique et un déficit des défenses antioxydants (Berger., 2006).

Durant ces deux dernières décennies, la recherche en phytothérapie devient une des plus grandes préoccupations scientifiques. Depuis toujours, les plantes médicinales ont été utilisées pour prévenir ou traiter diverses maladies. Selon des

études ethnopharmacologiques plus de 1200 plantes utilisées à travers le monde, en médecine traditionnelle, pour leurs activités biologiques (Bisht *et al.*, 2010). Dans certaines sociétés traditionnelles non industrialisées (Chine, certains pays africains et latino-américains), la prise en charge médicamenteuse de pathologies dites chroniques est en grande partie assurée par l'utilisation des plantes médicinales et alimentaires. Les plantes médicinales contiennent des molécules bioactives qui représentent des intérêts multiples mis à profit dans différent domaine. Parmi ces composés, les métabolites secondaires qui se sont surtout illustrés dans le domaine thérapeutique (Anderson et Markham., 2006).

La propolis est une substance naturelle de consistance résineuse récoltée par les abeilles ouvrières sur les bourgeons et l'écorce de certains arbres.

L'idée d'utiliser la propolis (des fins thérapeutiques modernes est assez récente (une trentaine d'années) et vient étoffer encore le cadre de l'apithérapie. Ce terme longuement associé exclusivement au traitement de certaines maladies (maladies inflammatoires, maladies dentaires, maladies cardiovasculaires,,,,etc)

L'objectif de notre étude est d'étudier l'effet de l'extrait éthanolique de la propolis et de la quercétine chez des rats mâles rendus obèses par un régime cafétéria.

Cette étude est subdivisée en deux parties :

) Une partie bibliographique, dans laquelle nous avons essayé de faire une synthèse bibliographique de l'état actuel des connaissances sur l'obésité et la propolis.

) Une partie expérimentale, où nous avons effectué :

- Dans un premier temps une acclimatation de l'animal.

- Recherche s'il existe un effet sur l'obésité de l'extrait éthanolique de la propolis et la quercétine sur un modèle d'animal, le rat Wistar, avec une obésité induite par le régime cafétéria.

- De même nous avons déterminé l'impact de cette thérapie sur certains paramètres sanguins.

# *Chapitre 1*

*« ETUDE*

*BIBLIOGRAPHI*

*QUE »*

---

## **Chapitre I : Etude Bibliographique**

### **I.1 Généralités sur la propolis**

#### **I. 1.1 Définition de la propolis**

La propolis désigne toute une série de substances résineuse, gommeuse et balsamiques, de consistance visqueuse, recueillies par les abeilles sur certaines parties de végétaux (essentiellement les bourgeons et les écorces de certains arbres), substances qu'elles rapportent à la ruche et qu'elles modifient vraisemblablement en partie par l'apport de certaines de leurs propres sécrétions (cire et sécrétions salivaires principalement) (Donadieu, 2008).

#### **I.1. 2. Origine botaniques**

Il existe plusieurs types de propolis qui sont fonction de la zone géographique de la ruche, des végétaux présents sur cette zone, de la disponibilité des végétaux pendant la saison et de l'espèce de l'abeille. Tout cela explique que l'on trouve des propolis de couleur jaune ambre jusqu'au brun foncé en passant par des variétés qualifiée de vertes ou de rouges. L'abeille va aller chercher sa résine dans son écosystème et c'est bien de cet écosystème que va dépendre la composition de la propolis

Les principales essences d'arbres connues pour être productrices de propolis sont représentées par différents conifères (pin, sapin, épicéa) et plusieurs espèces de peupliers (qui semblent la source la plus importante) (Burdock, 1998).

#### **I. 1.3. Récolte de la propolis**

##### **I.1. 3. 1. Récolte de la propolis par les abeilles**

Le nombre de butineuses, spécialisées dans la récolte des résines et la fabrication de la propolis est relativement restreint au sein d'une colonie d'abeille. (Fig. 1 et 2)

Les ouvrière butineuses localisent la source des résines et triturent celle-ci avec leurs mandibules, les mélangent à d'autres substances de leurs propres sécrétions afin de fabriquer de la propolis. Une fois fabriquée, la propolis est transportée à la ruche dans les corbeilles situées dans les pattes postérieures de l'abeille (Philippe,

1994). La quantité de propolis fabriquée dépend de la race d'abeille, de la flore butinée et de la saison. Au sein d'une même race, la quantité de propolis récoltée par les abeilles est de l'ordre de 100 à 300 g par ruche par an (Philippe, 1994).



**Fig. 1** : Récolte de la propolis (APIMAB, Laboratoires).



**Fig. 2**: Butineuses de propolis dans la ruche (APIMAB, Laboratories).



**Fig.3** : La propolis sur cadres en bois prélevés d'une ruche d'abeilles (APIMAB, Laboratories)



**Fig.4** : Propolis grattée des cadres (APIMAB, Laboratories).



**Fig.5** : Propolis pure (APIMAB, Laboratoire).

## **I.1.4. 2. Récolte de la propolis par l'Homme**

Traditionnellement, la propolis est ramassée par les apiculteurs moyennant le grattage des cadres ou en introduisant une grille à l'intérieure de la ruche que les abeilles se chargent de « propoliser » (Philippe, 1994). (Fig. 3 et 4)

Après avoir récolté la propolis brute avec beaucoup d'impuretés, il faut la nettoyer par les solvants appropriés, le plus souvent avec de l'alcool afin d'obtenir une teinture. Pendant l'extraction, toute la cire et les impuretés sont éliminées.

Selon la concentration, on peut obtenir des teintures à 5 %, à 10 % et même à 30 % de résidu sec de propolis. C'est à partir de ces extraits que les laboratoires fabriquent les teintures, les gélules, les capsules, les baumes, les crèmes, les dentifrices, les bains de bouche et les divers sirops (APIMAB, Laboratoire).

## **I.1.5. Propriétés physico-chimiques de la propolis**

### **I. 1.5. 1. Propriétés physiques**

#### **I.1. 5. 1. 1. Consistance**

La propolis est une substance naturelle de consistance variable suivant la température :

- ) A 15° C, elle est dure et friable.
- ) A 30° C, elle est molle et malléable.
- ) Entre 30 et 60° C, elle devient collant ou gluante, jusqu'à fondre en moyenne vers 60-70° C ou plus (Donadieu, 2008).

#### **I.5. 1. 2. Couleur**

Très variable suivant sa provenance, allant du jaune clair au brun très foncé, presque noir, en passant par toute la gamme des bruns (Donadieu, 2008).

#### **I.1. 5. 1. 3. Saveur**

Elle est souvent acre et parfois amère (Donadieu, 2008).

#### **I.1.5. 1.4. Odeur**

Variable selon son origine botanique : en général arôme agréable et douceâtre, mélangé à celui du miel, de la cire et d'autres produits (cannelle, vanille, etc.).

Lorsqu'on la brûle, elle dégage une odeur très délicate et très recherchée du fait des résines aromatiques qu'elle contient (Donadieu, 2008).

### **I.1.5. 2. Propriétés chimiques**

#### **I. 1.5. 2. 1. Solubilité**

La propolis est insoluble dans l'eau à froid. Elle est, en revanche, partiellement soluble dans l'acétone, l'alcool, l'ammoniaque, le benzène, le chloroforme, etc. Il importe de noter que la propolis est beaucoup plus soluble dans une solution de soude caustique à 2 (Donadieu, 2008).

#### **I.1.5. 2. 2. Densité**

La densité de la propolis est de 1,2 (soit supérieure à celle de l'eau) (Donadieu, 2008).

#### **I.1.5. 2. 3. Point de fusion**

Son point de fusion se situe autour de 70°C.

Chauffé au bain-marie, elle se divise en deux parties :

- ) Une partie visqueuse qui tombe au fond du récipient ;
- ) Une partie liquide appelée cire de propolis, qui reste en surface et qui a de nombreux usages dans le domaine apicole (Donadieu Y, 2008).

### **I.1.6. Composition analytique**

La composition de la propolis est variable selon la source végétale visitée par les abeilles. On connaît actuellement plus de 300 composants différents de la propolis qui ont été identifiés par les méthodes d'analyse moderne : chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse ( Kumazawa et al. , 2004).

La composition de la propolis brute diffère de celle de la propolis pure (Kumazawa et al., 2004). **Tableau (1) et (2).**

L'origine botanique dont sera issue la propolis constitue le principal facteur responsable de sa composition spécifique. Les autres facteurs seront les modifications générées à travers les sécrétions hypo pharyngiennes de l'abeille qui vont apporter d'autres éléments spécifiques en plus de certaines transformations (hydrolyse des

hétérosides de flavonoïdes en aglycone) ( [Viuda-Martos et al., 2008](#)).

Les constituants de la propolis du point de vue de l'activité pharmacologique sont :

1. Les flavones, les flavones et les flavonones, communément appelés les flavonoïdes.
2. Les phénols (antiseptique).
3. Les substances aromatiques : vanilline et isovanilline (principes odorants de la vanille). ([Tableau, 3](#))

Les flavonoïdes jouent un rôle important dans la pigmentation des plantes. On dénombre dans la propolis pas moins de 60 flavonoïdes, comme la galangine, le kaempférol, la quercétine, la pinostrobine et la pinobanksine ( [Kumazawa et al., 2004](#)).

Les phénols se trouvant dans la propolis sont principalement : l'acide caféique (au fort pouvoir antioxydant), l'acide cinnamique (antiseptique et antifongique), l'acide et l'alcool benzoïque, ainsi que l'acide férulique (puissant antioxydant et anti-inflammatoire).

La composition chimique de la propolis est très variable et complexe, à cause de la biodiversité de la végétation de chaque région visitée par les abeilles où elles collectent cette substance. Ainsi, par exemple, la propolis de Nouvelle-Zélande contient jusqu'à 70 % de pinobanksine et de pinocembrine, alors que celle de Chine, du Brésil et de l'Uruguay montre 10 à 50 % de dihydroflavonoïdes ; quant à celle de Cuba, elle ne possède pas de flavonoïdes et elle aurait donc peu d'effets biologiques ( [Katircioglu et Mercan, 2006](#)).

Par conséquent, la composition de la propolis sur les différentes zones phytogéographique devrait varier et de ce fait, l'intensité ou la présence de certaines activités biologiques varie également ([Katircioglu et Mercan, 2006](#)). ([Tableau, 03](#))

**Tableau 01 :** Composition chimique de la propolis brute (Pietta et al., 2002).

Composition en ordre	Composition par groupes	Quantité
Résine et baumes	Flavonoïdes, acides phénoliques+ esters	45-55
Cire et acides gras	La cire d'abeille et des plantes	25-35
Huile essentielles volatiles	Anéthol et eugénol ++++	10
Pollen	Protéines (6 acides aminés libres > 1 ) Arginine et proline jusqu'à 45 du total	5
Autre composés organiques et substances minérales diverses	Cétones, lactones, quinones, stéroïdes, acide benzoïque, vitamines A/B, sucres, 14 traces de minéraux, silice et zinc sont les plus connus.	

**Tableau 02 :** Composition chimique de la propolis pure (Pietta et al., 2002) . .

Composition	
Flavonoïdes	Naringernin
Acides aliphatiques	9-Octadecanoic acide Hexadecanoic
Acides aromatiques	Ferulic acide 3,4-Dimethoxycinnamic acide 3-Hydroxy-4-methoxycinnamic acide 4-Pentenoic acide
Esters	Benzyl cinnamate Benzyl benzoate
Alcool, terpènes, quinine	Chrysophanol 4,5-Dimethoxy-2-phenol -Cardinol B-Eudesmol -Bisabolol 4-Vinylphenol 2-Methoxy-4-vinylphenol
Autres	2-Nonadecanone 2-Propen-1-one 4H-1-Benzopyran-4-one 1- Methyl-4-azailuorenone >Nonadecane, Heneicosane Eicosane Docosane 2,5-Diethyl-3,6-dimelpyrazine Vanilin

**Tableau 03** : Les types de propolis les plus répandus : origine des plantes et leurs constituants majeurs (Sforcin et Bankova , 2011).

Type de propolis	Origine géographique	Origine botanique	Principaux constituants
Propolis brune (Boufadi et al., 2014)	Algérie, Tunisie	<i>Apis mellifica</i> <i>intermissa</i>	la chrysine, kaempferol acacétine acide cinnamique et acide hydroxy méthoxycinnamique
Peuplier	Europe, Amérique du Nord, régions non tropicales de l'Asie, Nouvelle-Zélande	<i>Populus</i> spp. Section Aigeiros, le plus souvent <i>P. nigra</i> L.	Flavones, flavonones, acides cinnamiques et ses esters
Verte du Brésil	Brésil	<i>Baccharis</i> spp. Principalement <i>B. dracunculifolia</i> DC.	Dérivés prénylés de l'acide coumarique, Acide diterpéniques
Bouleau	Russie	<i>Betula verrucosa</i> Ehrh.	Flavones, flavonols, flavonones, sesquiterpènes
Propolis rouge	Cuba, Brésil, Mexique	<i>Dalbergia</i> spp.	Isoflavonoïdes (isoflavanes, pterocarpanes)
Méditerranéenne	Sicile, Grèce, Crète, Malte	Famille : Cupressaceae	Acides diterpéniques et principalement de type labdane
Clusia	Cuba, Venezuela	<i>Clusia</i> spp.	Benzophénones Poly-isoprénylées
Pacifique	Région du pacifique (Okinawa, Taiwan, Indonésie)	<i>Macaranga tanarius</i>	Prényl-flavanones

### I.1.7. Utilisation dans la ruche

❖ Les abeilles utilisent la propolis de deux façons différentes :

- a. Mastic servant à colmater les cavités ou à fixer les pièces mobiles (cadres, corps, hausses (magasins à miel), etc.)

- b. Couche antiseptique mince et uniforme qui tapisse toute la ruche (parois, alvéoles, cadres, etc.). Tout ce qui est en contact avec l'abeille est recouvert de cette substance. Les ennemis tués dans la ruche, sont
- c. enduits de propolis (momifiés) s'ils sont trop importants pour être évacués par les abeilles (Sforcin et Bankova , 2011).

### **I.1.8. Conservation de la propolis**

La propolis est un produit facile à conserver, quelle que soit la forme sous laquelle elle se présente. Il est toutefois préférable de la conserver dans des récipients hermétiques, à l'abri de la lumière, de l'humidité et de la chaleur. Pour bénéficier de toutes ses propriétés, il est recommandé d'utiliser la propolis aussi fraîche que possible (Philippe, 1994).

Elle présente un intérêt certain sous forme lyophilisée, car ce procédé de conservation assure, pendant un temps presque illimité, le maintien de toutes ses propriétés et de la composition chimique du produit. Une première méthode de lyophilisation, brevetée aux Etats-Unis, propose une solution hydro-alcoolique de propolis évaporée sous vide à basse température (Philippe, 1994).

Une seconde méthode utilisée en Roumanie, propose une préparation préliminaire d'extrait mou de propolis par dissolution d'alcool éthylique. Cet extrait mou de propolis est ensuite dissout par le biais de solvants à groupe amino (amines organiques). La solution résultante est filtrée et les résidus de cire sont éliminés par précipitation. Elle devient alors soluble à l'eau et cette solution aqueuse peut être lyophilisée sous vide et congelée (Philippe, 1994).

### **I. 1.9. Effets biologiques**

La propolis est utilisée par l'homme sur le plan médical depuis des millénaires. Depuis une cinquantaine d'années, la littérature scientifique a rapporté et confirmé bon nombre de propriétés thérapeutiques intéressantes de ce produit de la ruche ( Lotfy, 2006). Malgré des différences de composition entre les propolis, un certain nombre d'activités pharmacologiques et/ou d'effets biologiques communs font consensus.

### **I.1.9.1. Activité de la propolis contre l'obésité**

Le surpoids et l'**obésité** concerne 65% de la population dans le monde, soit 1,4 milliards d'individus, dont 10% sont obèses

40 millions d'enfants de moins de 5 ans sont concernés par le surpoids et l'**obésité** dans le monde.

Une étude chinoise a étudié chez la souris l'effet de la **propolis** sur la formation de cellules graisseuses et son effet sur le poids. [Seung et Shing \(2014\)](#)

Il a été administré à différentes concentrations, le principal constituant de la **propolis**, l'ester de phényléthyle d'acide caféique, (CAPE), chez des souris nourries par un régime enrichi en lipides et hypercalorique, pendant 5 semaines. L'étude a montré une stagnation du poids des souris au lieu d'une augmentation, avec l'administration de différente concentration de CAPE. La formation des adipocytes, producteurs de tissu graisseux a été réduite grâce à l'administration de CAPE, à un stade très précoce. [Seung et Shing \(2014\)](#). Ces résultats restent très préliminaires et demandent une confirmation de l'utilisation de la **propolis** pour lutter contre l'obésité, avec des études chez l'homme.

### **I.1.9. 2. Activité antidiabétique de la propolis**

Une normalisation durable de la glycémie diminue le risque de développer des micro-maladies vasculaires et de réduire les complications de cette maladie. Les thérapies conventionnelles du diabète ont de nombreuses lacunes, par exemple les effets secondaires comme le stress oxydatif et l'intolérance à l'insuline

Il a été montré que des extraits de plantes notamment la propolis ont les mêmes efficacités que les médicaments antidiabétiques et sans effets secondaires, sans diminution de l'efficacité au fil du temps et sans complications diabétiques à long terme ([Kim et al., 2006](#)).

### **I.1.9.3. Effet antimicrobien**

Les activités antimicrobiennes de la propolis sont bien documentées contre différents micro-organismes :

- Bactéries
- Virus
- Levures
- Parasites

In vitro, la propolis peut agir directement sur les micro-organismes, et in vivo, elle peut stimuler le système immunitaire en activant les mécanismes impliqués dans la lutte de ces micro-organismes (Sforcin et Bankova, 2011). En effet, c'est grâce à son activité antimicrobienne très intense que la propolis est connue sous le nom « **d'Antibiotique naturel** »

#### **I.1.9.3.1. Effet antibactérien**

Cette activité à large spectre a été démontré sur des bactéries Gram+ et Gram- (de type anaérobie et aérobie) mais avec une plus grande efficacité sur les souches Gram+ (Sibel et al., 2007).

Parmi les bactéries inhibées, on retrouve des *staphylococcus aureus*, des *streptococcus mutans*, des *Bacilles (cereus et subtilis)*, des *pseudomonas*, des *Listeria*, des *Salmonella*, des *Clostridiul*, des *Pyogènes*, *Escherichia coli* et *Faecalis* et *Helicobacter pylori*, autant de souches qui sont impliquées dans les troubles des sphères otorhinopharyngées, gastro-intestinale, génitale ou buccale (Sibel et al., 2007).

Le mécanisme de l'activité antibactérienne de la propolis n'a été complètement élucidé. Apparemment, il serait associé à une action synergique de composés.

A cet égard, les différentes études mécanistiques suggère que la propolis et/ou ses composés pourraient inhiber la croissance bactérienne par blocage de la division cellulaire, par une désorganisation du cytoplasme, par une inhibition de la synthèse protéique ou par une inhibition du processus d'adhésion. Certaines études ont montré que des souches résistantes, voire multi résistances aux antibiotiques, étaient sensibles à la propolis (Sibel et al., 2007).

### I.9.3.2. Effet antiviral

L'action de la propolis contre les virus est bien démontrée et ce notamment grâce aux flavonoïdes. Cette activité antivirale a été fortement documentée.

En effet, les études ont montré que la propolis et/ou ses constituants étaient efficaces contre de nombreux virus : myxovirus, poliovirus, coronavirus, rotavirus, HSV et adénovirus (Gekker et al., 2005).

De plus, la propolis et certains de ses constituants (apigénine, chryisine) possèdent un effet prophylactique contre le virus de la grippe, en atténuant les symptômes à travers une action antineuraminidase (Gekker et al., 2005).

La propolis de peuplier et l'un de ses principaux composés, l'ester phényléthylique d'acide caféique (**CAPE**), ont un potentiel **anti-VIH** (comme agent anti-intégrase du virus) et un effet additif avec **l'AZT** (inhibiteur de la transcriptase reverse).

### I.1.9.3.3. Effet antifongique

Les effets antimycosiques de la propolis résultent de l'activité de substances multiples telles que : la Galangine, le Kaempférol, la Pinoembrine et l'acide caféique.

Cette activité s'exerce sur plusieurs espèces de champignons parasites générateurs de mycoses, notamment :

- ) Le genre *Candida* et, plus particulièrement, le *Candida albicans* ;
- ) Les Trichophyton ;
- ) Les *Microsporium Canis* (Dobrowski et al., 1991).
- ) Comme substance modulatrice de la réponse biologique, la propolis stimulerait en effet le système immunitaire en favorisant un nombre élevé de macrophage, très actifs dans l'éradication de ces espèces. Elle trouve donc son intérêt dans les mycoses de la peau, des muqueuse ORL, du vagin ou encore les infections causées par *Monilia albicans* au niveau du tube digestif chez le nourrisson (Dobrowski et al., 1991).

Les résultats de récentes études *in vitro* indiquent que la propolis possède une action antimycosique comparable à celle de l'itraconazole (Sporanox) qui est un antifongique de synthèse utilisée actuellement en thérapeutique médicale contre :

- ✓ Les mycoses superficielles (Kératites et dermatophyties cutanées).
- ✓ Les mycoses exotiques (chromocytose et histoplasmoses).
- ✓ Les infections systémiques comme l'aspergillose. Ce médicament étant efficace sur pratiquement toutes les familles de champignons

#### **I.1.9.3.4. Effet antiparasitaire**

Selon certaines études, la propolis serait efficace contre la plupart des parasites répandus essentiellement dans les pays tropicaux et subtropicaux, tel que :

- Les *Trichomonas* → Trichomonose uro-génitale
- Le *Trypanosoma cruzi* → Maladie de Chagas ou trypanosomiase américaine
- Les *Leshmania* → Leshmaniose
- Le *Gardia lamblia* → Lambliase ou parasitose intestinale humaine

De plus, il a été démontré qu'elle aurait une action inhibitrice contre le *Toxoplasma gondii*, connu pour être l'agent responsable de la toxoplasmose (Dobrowski et al., 2008). Ce dernier est particulièrement redoutable chez la femme enceinte à cause des atteintes fœtales (lésions cérébrales et oculaires, notamment) qu'elle peut causer.

Consommer de la propolis durant la grossesse peut donc s'avérer utile, car il n'existe malheureusement pas de vaccin contre la toxoplasmose et le risque pour l'enfant à naître est réel. En effet, la propolis inhiberait la croissance du parasite en y empêchant la synthèse protéique et par là en bloquant sa multiplication.

#### **I.1.9.4. Effet anticancéreux**

Les propriétés anti-carcinogènes de la propolis et plus particulièrement des flavonoïdes ont été signalées dans de nombreux travaux scientifiques réalisés sur l'animal.

Toutefois, cette protection ne se limite pas aux seuls flavonoïdes. Des recherches sur des souches cellulaires de culture, porteuse de tumeurs cancéreuses, ont aussi permis d'identifier un dérivé de l'acide caféique connu sous le nom de CAPE comme un inhibiteur du processus tumoral.

On estime actuellement qu'environ 70 % des cancers sont dépendants de la voie de signalisation pour leur croissance. Diverses études ont montré que l'extrait alcoolique de propolis et/ou ses principaux constituants étaient capables d'inhiber la voie de signalisation PAK1 en modulant l'expression et/ou l'activité d'un certain nombre de facteurs impliqués dans cette voie de signalisation telle que GTPase Rac. Dans la grande majorité des cas, l'effet antiprolifératif résulte d'une restauration du signal d'apoptose.

La propolis exerce également, entre autres via le CAPE, des effets biologiques bénéfiques sur le système immunitaire. C'est particulièrement vrai pour les macrophages et pour expliquerait aussi l'action de l'extrait aqueux de la propolis observable dans le traitement de l'asthme. Enfin, son efficacité a également été mise à l'épreuve, avec succès, dans l'étude du cancer du sein et dans certaines formes de leucémies.

Des agents cytotoxiques naturels de la propolis, le diterpénoïde du clerodane et l'Artepiline C, ont permis d'obtenir d'excellents résultats sur la croissance de tumeurs malignes. C'est notamment le cas du diterpénoïde du Clerodane dans le traitement du cancer de l'utérus (action antivirale) et le cancer du foie. Des récentes études ont également montré que le CAPE pouvait inhiber la prolifération de lignées d'hépatocarcinome à travers une inhibition de l'activité des métalloprotéinase, responsables de la dégradation de la membrane (Chung *et al.*, 2004).

#### **I.1.9.5. Effet anti –inflammatoire**

L'effet anti-inflammatoire de la propolis est dose-dépendant. Son mécanisme est sensiblement proche de celui de l'Aspirine. Les extraits aqueux montrent de meilleurs résultats et de nombreux flavonoïdes y coopèrent certainement.

Cet effet est dû à son action inhibitrice (principalement celle des flavonoïdes qu'elle contient) sur la prostaglandine synthétase, empêchant ainsi la synthèse des prostaglandines, composants responsables de la réaction inflammatoire

Plusieurs mécanismes d'actions ont été proposés : inhibition de l'activation de certaines molécules du système immunitaire et inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, myéloperoxydase, NADPH-oxydase, ornithine décarboxylase).

Le CAPE s'est révélé être le plus puissant modulateur du métabolisme de l'acide arachidonique à la base de la synthèse des leucotriènes et des prostaglandines pro-inflammatoires (Chung *et al.*, 2004).

#### **I.1.9.6. Effet antioxydant**

La propolis est une substance constituée de nombreux composés antioxydants :

Vitamines E et C et des poly phénols . L'activité antioxydants et du « free radicals scavenger » (capteur de radicaux libres) de la propolis est régie, sans partage ou presque, par les quarante flavonoïdes qui la constituent, ce qui en fait un des aliments les plus riches en ces composés, après le thé.

Son action favorable a été démontrée dans les affections hépatiques ou les flavonoïdes s'opposent à l'oxydation des lipides. En effet, les lipides se transforment par oxydation en peroxydes toxiques (des radicaux libre), très agressifs au niveau de l'organisme et responsables de toute une série de réactions nocives.

Les études ont montré que l'activité antioxydante de la propolis était positivement corrélée avec son contenu en polyphénols .

De ce fait, la propolis de peupliers plus riche en polyphénols possède un potentiel antioxydant supérieur à celui de la propolis verte du Brésil par exemple (Kumazawa *et al.*, 2004) Dans le même esprit, on trouve que la valeur ORAC (capacité d'absorption des radicaux oxygénés) d'une résine pure et entière de propolis est supérieure à celle de ses différentes sous-fractions organiques.

In vivo, la propolis réduit significativement la lipoperoxydation dans différents organes (foie, rein, poumon, cerveau) et module l'expression des enzymes antioxydants (catalase, superoxide dismutase, glutathion peroxydase). Le CAPE est le composé présentant le meilleur pouvoir antioxydant (Farooqui, 2010).

#### **I.1.9.7. Effet antiangiogénique**

La propolis et plus spécialement l'Artepelline C (propolis verte) et le CAPE (propolis de peupliers) réduisent l'angiogenèse in vitro et in vivo via une limitation de la néovascularisation, une inhibition de la prolifération et de la migration cellulaires, et ce de manière dose-dépendante. Il semble que ces effets passent par une modulation de l'expression de certains facteurs (Izuta *et al.*, 2009).

### **I.1.9.8. Effet antiulcéreux**

L'action antiulcéreuse de la propolis a été largement discutée, mais grâce à de nombreuses études chimiques, son activité antiulcéreuse est aujourd'hui évidente. A démontré qu'un volume de 90 ul d'extrait éthanolique de propolis (EEP) bulgare de 30 , possède un effet inhibiteur sur les souches d'*Helicobacter pylori* supérieure à 15 mm (environ 90 ) contre 52.6 d'*Helicobacter pyloiri* inhibée pour un volume de 30 ul d'EEP. De plus, en comparaison à l'éthanol (groupe contrôle), l'EEP a été significativement plus actif contre cette bactérie très commune (trouvée chez 50 des humains) et responsable de 80 des ulcères gastro-duodénaux. L'éradication de *Helicobacter pylori* s'avère parfois difficile car elle développe une résistance à la Clarithromycine et au Métronidazole, les deux principaux antibiotiques utilisés dans la trithérapie de l'ulcère. Certain auteurs insistent à ce que la propolis soit présente comme traitement adjuvant des antibiotiques pour bénéficier de ses propriétés anti-inflammatoires et régénérative des tissus (Massignani et al.,2009) ont étudié les effets de l'huile essentielle (50, 250 et 500 mg/kg) obtenue à partir de *Baccharis dracunculifolia*, la plus important source botanique de la propolis verte du Brésil sur les ulcères gastriques, ce qui suggère qu'elle pourrait probablement être un bon agent thérapeutiques pour le développement de nouveaux médicaments phytothérapeutiques pour le traitement de ces types d'affection.

### **I.1.9.9. Effet cicatrisant**

Les vertus cicatrisantes de la propolis sont connues depuis l'antiquité. Utilisé au cours des âges, la propolis a démontré qu'elle possède un effet stimulant sur le métabolisme cellulaire épidermique, les vaisseaux, la formation du collagène grâce à un phénomène de stimulation fibroblastique.

En effet, la propolis accélère la régénération de différents tissus abimés: c'est le cas notamment de la pulpe dentaire, des tissus hépatiques, ou des tissus osseux, comme l'ont suggéré des études réalisées sur l'animal (Bankova et al., 2000) Ces actions sont dues à l'activité antioxydant des flavonoïdes qui piègent les radicaux libres ainsi qu'à des acides phénoliques et certains acides aminés comme la Choline

(dans la division donc le renouvellement cellulaire) ou la Proline (dans la synthèse de collagène, de l'élastine et de facteurs intervenant dans l'élasticité de la peau).

### **I.1.10. Effets indésirables toxiques**

La toxicité de la propolis est très faible. Chez le rat, la dose létale DL50 d'un extrait concentré de propolis a été évaluée à 15g/kg. Une saisine de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (2007-SA-0231), rapporte que la dose la plus élevée sans effets indésirables est de 1 400 mg/kg chez l'animal et qu'une supplémentation de 1,95 g/j pendant 30 jours n'a pas entraîné d'effets indésirables chez l'homme (Donadieu, 2008). Il peut exister cependant des cas d'allergies de contact (dermatose, eczéma) avec un allergène bien identifié : le 3,3-diméthylallyl caffeate.

## **I.2. Généralités sur l'obésité**

### **I.2.1. Définition de l'obésité**

L'obésité correspond à un excès de poids dû à une inflation des réserves énergétiques. En pratique clinique comme en épidémiologie, l'obésité est définie à partir de l'indice de masse corporelle (Tony, 2010).

Le surpoids est atteint lorsque l'IMC se situe entre 25 et 29,9 et on parle d'obésité avec un IMC supérieur ou égal à 30). L'obésité a été reconnue comme une maladie en 1997 par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Cette organisation définit « *le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé* ». Sa prévention est un problème de santé publique dans les pays développés. Elle peut avoir des répercussions importantes sur la santé de l'individu. Cette maladie multifactorielle est considérée aujourd'hui par abus de langage comme une pandémie, bien qu'il ne s'agisse pas d'une maladie infectieuse (Tony, 2010). Surpoids et obésité augmentent le risque de maladie chronique, en particulier le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et certaines formes de cancer. Après quelques rappels, les données les plus récentes de la littérature internationale seront présentées et discutées (Chemla, 2003).

### **I.2.2. Indice de masse corporelle (IMC)**

L'IMC (ou indice de Quételet) est un indice simple du poids par rapport à la taille communément employé pour la classification du déficit pondéral, du surpoids et de l'obésité chez l'adulte. Il se calcule en divisant le poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètres ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (Chemla, 2003). **(Tableau 04)**

L'obésité est définie par un IMC supérieur ou égal à  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Pour certaines compagnies d'assurance, l'IMC entre dans le calcul des primes demandées aux assurés. Chez l'adulte, l'excès de poids se définit par un IMC  $> 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ . L'obésité se définit par un IMC  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ; et l'état pré-obèse, par un IMC de  $25,0-29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ . La surcharge pondérale (ou le surpoids) de l'adulte se définit par un IMC  $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ , bien que certains auteurs limitent cette notion à un IMC de  $25,0-29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  (Branca et al., 2007). Au cours de l'obésité, l'augmentation de la masse adipeuse modifie la production de la plupart des adipokines. Certaines adipokines participent favorablement au maintien de l'homéostasie énergétique (adiponectine,

leptine...), alors que d'autres ont un effet délétère sur le métabolisme.

La leptine est une hormone peptidique de 16 kDa comportant 167 acides aminés. Le gène codant pour la leptine est nommé ob. La leptine régule le poids corporel en diminuant l'appétit et en augmentant les dépenses énergétiques (Branca *et al.*, 2007)..

**Tableau 04:** Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'homme (WHO, 2000).

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Risque pour la santé (comparativement à un « poids normal »)
Poids insuffisant	< 18.5	Accru
Poids normal	18.5-24.9	Moindre
Surpoids	25.0 - 29.9	Accru
Obésité, classe I	30.0 - 34.9	Élevé
Obésité, classe II	35.0 - 39.9	Très élevé
Obésité, classe III	>40.0	Extrêmement élevé

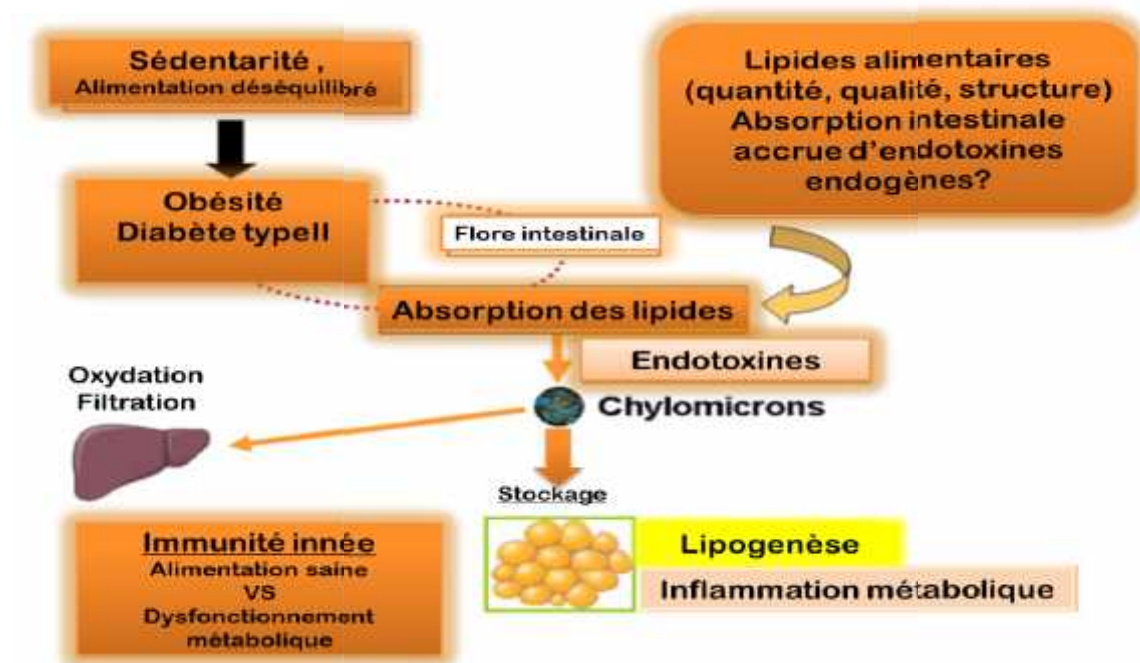
### I.2. 3. Physiopathologie de l'obésité

Le développement de l'obésité suppose une régulation anormale de la balance énergétique et/ou de celle des macronutriments. Lorsque les apports énergétiques sont supérieurs aux dépenses, l'excès des calories est stocké sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux. Les lipides ont un rôle clé par rapport aux glucides ou aux protéines car leur densité énergétique élevée et leur palatabilité sont associées à un effet satiétogène relativement faible. De plus l'oxydation de ces nutriments n'augmente pas quand les apports sont plus importants que les besoins. Le comportement alimentaire n'a pas seulement une signification nutritionnelle. Il est influencé par de multiples facteurs d'ordre psychologique ou socioculturel. Le rôle de la fréquence des prises alimentaires et leur distribution est l'objet de débats, comme l'est aussi la responsabilité éventuelle des troubles du comportement alimentaire. Sont-ils la cause ou la conséquence de l'obésité ? La restriction alimentaire cognitive est par exemple une cause fréquente de perturbation de la régulation des mécanismes physiologiques de la faim et de la satiété, conduisant à la perte de contrôle. Cet

échappement est à l'origine de prises alimentaires impulsives et d'échec thérapeutique. (Basdevant et Clement, 2011) (Figure 6).

L'augmentation de la masse grasse est d'abord le fait d'une augmentation de la taille des adipocytes (hypertrophie). Puis le nombre de cellules augmente (hyperplasie). Mais des facteurs adipogéniques de nature hormonale ou métabolique sont susceptibles d'induire la différenciation des préadipocytes, en particulier à certaines périodes de la vie, qualifiées de phases critiques. Les acides gras polyinsaturés et les protéines pourraient jouer un rôle à ce niveau. Il a été montré en particulier que la précocité de l'âge du rebond d'adiposité, qui est un facteur de risque d'obésité ultérieure, était significativement associée à la consommation de protéines à l'âge de 2 ans. Ces facteurs pourraient donc exercer leur influence au début de la vie, voire même *in utero*. Il serait important d'entreprendre de nouvelles études.

Longitudinales pour mieux comprendre par exemple le rôle des macronutriments, le déterminisme des choix alimentaires ou la responsabilité des troubles du comportement alimentaire chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes (Basdevant et Clement, 2011).



**Figure 06:** Physiopathologie complexe de l'obésité (Ludwig, 2016).

#### **I.2.4. Facteurs de l'obésité**

La physiopathologie de l'obésité relève de causes multifactorielles qui sont déterminée par les interactions de facteurs de prédisposition, génétiques et environnementaux. Puisqu'il semble invraisemblable que nos gènes aient pu subir des mutations en quelques décennies seulement, ce sont les mauvaises habitudes alimentaires et la sédentarité qui semblent avoir joué le rôle le plus déterminant dans la récente épidémie mondiale d'obésité ([Hofbauer, 2002](#)). (**Figure 7**)

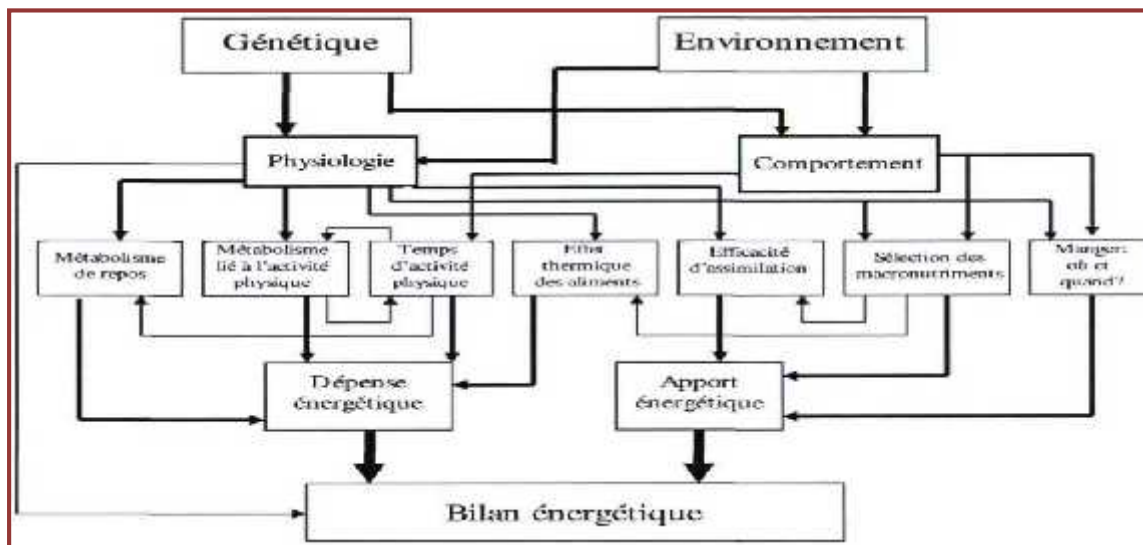
##### **❖ Facteur environnemental**

Les modifications des habitudes de vie liées aux changements de l'environnement contribuent à modifier l'équilibre énergétique au profit de l'augmentation des réserves énergétiques et du poids. Pour étudier l'effet des facteurs nutritionnels, plusieurs types de régimes expérimentaux ont été décrits chez les animaux. y compris, le régime hypergras qui induisant l'obésité nutritionnelle et accumulation de graisse dans le corps avec une hypercholestérolémie chez les rats Wistar. D'après [Laissouf et al., 2014](#), l'obésité nutritionnelle est induite aussi par le régime cafeteria, Qui est un régime, hypercalorique et hyper lipidique, induit une hyperphagie suivie d'une obésité dont l'installation est rapide chez le rat Wistar. De plus, les rats soumis au régime cafeteria présentent des anomalies métaboliques et un stress oxydatif évident ([Bouanane et al., 2009](#))

##### **❖ Facteur génétique**

La génétique joue un rôle important dans le contrôle du poids corporel. On peut citer les études familiales qui démontrent la concentration de cas d'obésité dans une même famille. Ou encore celles menées chez des jumeaux qui montrent qu'un taux élevé de concordance, en ce qui a trait à la masse corporelle, est observé chez les jumeaux monozygotes ([Paquot et al., 2012](#)). Cependant, il existe de rares cas d'obésité dont la cause est monogénique, c'est-à-dire attribuable à une mutation dans un seul gène. Dans ces formes monogéniques d'obésité, un total de 36 mutations au sein de 6 gènes différents ont été décrites: gènes de la pro-hormone convertase-1 (PCSK1, 1 cas), de la leptine (LEP, 6 cas), du récepteur de la leptine (LEPR, 3 cas), de la pro-opiomélanocortine (POMC, 2 cas), du récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R, 73 cas) et du gène SIM1 (single-minded

homolog 1, 1 cas), un gène codant pour un facteur de transcription .



**Figure 07:** Les principaux liens existant entre les facteurs de l'obésité (Speakman, 2004).

### 1.2.5. Complications de l'obésité

L'obésité, maladie chronique, peut entraîner, selon son importance et son type, des désagréments d'ordre esthétique (obésité gynoïde) et peut menacer la vie du malade en cas d'obésité sévère ou morbide. Quel que soit le type d'obésité, un certain nombre de complications sont à craindre : métaboliques, mécaniques, cardiovasculaires, respiratoires, digestives, phlébologiques, trophiques, endocriniennes et psychologiques.

#### 1.2.5.1 Résistance à l'insuline

La sensibilité à l'insuline est très variable dans n'importe quel groupe de personnes, mais la résistance à l'insuline est très souvent associée à l'obésité. Elle est particulièrement prononcée lorsqu'il y a accumulation intra-abdominale de graisse, et comme la masse grasse abdominale augmente lorsque l'adiposité augmente, on la retrouve dans tous les cas d'obésité très grave (IMC >40). Certains chercheurs ont avancé l'idée que la résistance à l'insuline puisse être une adaptation à l'obésité qui tend à limiter les dépôts supplémentaires de graisse (OMS, 2003).

### **1.2.5.2. Dyslipidémie :**

Les sujets obèses sont fréquemment caractérisés par un état de dyslipidémie, dans lequel les triglycérides plasmatiques sont augmentés, les concentrations de HDL cholestérol abaissées, et celles des lipoprotéines de basse densité apo-B (LDL-apo-B) augmentées. On observe très souvent ce profil métabolique chez les sujets qui présentent une forte accumulation de graisse intra-abdominale, profil qui a régulièrement été associé à un risque accru de cardiopathie coronarienne (OMS, 2003).

### **1.2.5.3. Syndrome métabolique**

Le syndrome métabolique (SM), encore appelé syndrome d'insulinorésistance ou syndrome X, est défini de façon quelque peu différente selon les institutions (Raison, 2003). Les définitions ont cependant en commun la prise en compte d'une association de différentes anomalies. En simplifiant, l'association de trois des cinq facteurs de risque suivants définit un syndrome métabolique: hypertension artérielle (pression artérielle  $> 130/85$ ), hypertriglycéridémie (taux de triglycéride dans le sang  $1,5$  g/L), HDL cholestérol bas (bon cholestérol  $< 0,40$  g/L chez l'homme ou  $< 0,50$  g/L chez la femme), obésité abdominale (tour de taille  $> 102$  cm chez l'homme et  $> 88$  cm chez la femme), élévation de la glycémie à jeun (taux de sucre dans le sang  $1,10$  g/l) ou diabète de type 2 ou insulinorésistance. Les composantes du SM (hypertension, obésité, anomalies des lipides du sang...) ont des origines variées et bien souvent multifactorielles où interfèrent âge, sexe, facteurs génétiques mais aussi environnementaux (sédentarité, tabac, alimentation...). Les causes du SM sont donc également multi factorielles. De plus, elles interfèrent les unes avec les autres. L'importance particulière d'une accumulation de graisse au niveau abdominale semble cependant aujourd'hui reconnue. Quant aux conséquences du SM, elles sont essentiellement de deux ordres : une augmentation du risque cardiovasculaire (morbidité et mortalité) et une augmentation du risque de diabète de type 2 (Fumeron, 2005).

#### **1.2.5.4. Cancer**

L'obésité et le surpoids sont des facteurs de risque indépendants, certains ou probables, de certains cancers dont, notamment, le cancer du sein, de l'endomètre, de l'oesophage et du côlon comme le démontrent plusieurs revues systématiques et méta-analyses. Les mécanismes physiopathologiques de la relation entre l'index de corpulence et les risques de cancer restent hypothétiques (Basdevant, 2006).

Le surpoids, l'obésité et le style de vie expliqueraient 25% des cas de cancers du sein à l'échelle mondiale. Une revue systématique et une méta-analyse récente d'études observationnelles prospectives portant sur 282 137 cas incidents indiquent qu'une augmentation de la corpulence de 5 kg/m<sup>2</sup> est associée à une augmentation du risque relatif des cancers de l'oesophage, des voies biliaires, du rein, du sein et de l'endomètre chez les femmes et des cancers du côlon, du rein et de la thyroïde chez les hommes. D'autres cancers tels que celui de l'ovaire, du pancréas, du foie et de la prostate seraient également favorisés par l'obésité. Une relation positive entre obésité et hémopathies malignes a également été observée (Schlienger et al., 2009).

#### **1.2.5.5. Conséquences respiratoires**

Les principales complications sont le syndrome d'hypoventilation alvéolaire, le syndrome d'apnée du sommeil et l'hypertension artérielle pulmonaire. La prévalence du syndrome d'apnée du sommeil chez l'obèse pourrait dépasser 40% dans les cas d'obésité massive. Le syndrome d'apnée du sommeil peut être responsable d'hypertension artérielle systémique, d'hypertension artérielle pulmonaire, et de troubles du rythme cardiaque avec risque de mort subite. Il expose aussi aux accidents de la voie publique par baisse de la vigilance (Basdevant, 2006).

#### **1.2.5.6. Autres complications somatiques**

La surcharge pondérale, en augmentant les contraintes mécaniques des surfaces articulaires, aggrave les malformations congénitales de la hanche des genoux et l'évolutivité des gonarthroses et des coxarthroses. L'obésité est la première cause d'arthrose du genou chez la femme, et la deuxième chez l'homme, après les traumatismes du genou. La fréquence des nécroses ischémiques de la tête fémorale est accrue. Des troubles variés de la statique vertébrale sont à l'origine de dorsalgies, de lombalgies et de sciatiques. Ces complications mécaniques, sources de sédentarité et d'impotence, contribuent à entretenir l'obésité, en limitant les possibilités d'exercice physique. La prévalence des lithiases biliaires est accrue.

L'obésité fait partie des causes de stéatose hépatique. L'insuffisance respiratoire, les varices, les infections cutanées et un retard de cicatrisation, des difficultés de mobilisation augmentent les risques opératoires et anesthésiques (Basdevant, 2006).

L'obésité androïde (rapport taille / hanche supérieur à 0,85) est plus particulièrement corrélée à l'hypofertilité, vraisemblablement en rapport avec un syndrome métabolique. En outre, l'obésité semble avoir des répercussions sur la fonction reproductive dans la descendance des femmes, probablement par le biais d'altérations métaboliques induites chez ses enfants. Les patientes obèses ont en outre environ trois fois plus de risque de faire une fausse couche, particulièrement au premier trimestre, le risque est d'autant plus significatif que l'IMC est élevé. Néanmoins, une étude a montré que l'association fausse couche spontanée et obésité était en rapport avec l'insulinorésistance fréquemment rencontrée en cas d'obésité (Basdevant, 2006).

#### **1.2.5.7. Conséquences psychologiques et sociales**

La peur du gras est devenue un standard culturel, renforcé par une médicalisation intempestive. Cette obsession pondérale épidémique, qui concerne également les hommes, devient un phénomène de société. La discrimination, la stigmatisation, la culpabilisation dont sont victimes les personnes souffrant d'obésité importante peuvent avoir des conséquences psychologiques et sociales considérables. Mais l'excès pondéral n'a pas que des inconvénients.

### **I.3. Obésité et stress oxydatif**

Des études aussi bien épidémiologiques qu'expérimentales ont mis en évidence un lien étroit entre l'obésité et l'augmentation du niveau de stress oxydant circulant, mais également entre le simple surpoids et l'augmentation de la production de molécules pro-oxydantes (Pou et al., 2007) : ainsi, les taux d'isoprostanes, métabolites de la peroxydation lipidique, et de myeloperoxydase, enzyme pro-oxydante, augmentent parallèlement avec l'indice de masse corporelle (Pou et al., 2007).

Ces résultats suggèrent que le tissu adipeux est capable de produire des ERO (Espèces Réactives de l'Oxygène). En effet, les NADPH oxydases (enzymes pro-oxydantes) sont présentes sur la membrane des adipocytes, et produisent des espèces

réactives de l'oxygène qui peuvent être responsables de l'oxydation des lipides constituant les membranes, notamment des acides gras polyinsaturés. Cette augmentation de la production d'ERO peut en outre s'accompagner d'une diminution des défenses antioxydantes représentées par des enzymes telles que : Cu,Zn-SOD (Cuivre, Zinc- Superoxyde dismutase), GPx (Gluthation peroxydase), et catalases (Furukawa *et al.*, 2004).

Outre des effets directs des adipocytes dans la production d'ERO, certaines adipokines sécrétées par le tissu adipeux peuvent initier une production d'ERO. Ainsi, la leptine est susceptible d'augmenter le niveau de stress oxydant vasculaire en induisant, via l'activation de la protéine kinase A, la production d'anion superoxyde mitochondrial. Chez le rat, l'administration de leptine diminue les activités de PON1 (paraxonase-1) et de PAF-AH (platelet activating factor-acetylhydrolase), enzymes antioxydantes contenues dans les lipoprotéines.

Bien que le surpoids et l'obésité soient souvent associés à une perturbation du métabolisme et principalement à une modification du profil lipidique, ils jouent également un rôle important dans l'intensification du phénomène oxydant. Différentes études ont permis de mettre en évidence un lien existant entre certaines pathologies métaboliques et le stress oxydant. Ces observations ont été par la suite confirmées et enrichies par des résultats montrant un déclenchement potentiel d'une résistance à l'insuline par les ERO (Matsuzawa-Nagata *et al.*, 2008).

#### **I.4. Maladies associées à l'obésité**

Il y a plusieurs problèmes sanitaires associés à l'obésité comme le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et l'hypertension, les maladies respiratoires (le syndrome d'apnée du sommeil), Certains cancers et l'ostéo-arthrite (Lean, 2000)

##### **➤ Hypertension artérielle (HTA)**

La progression de l'obésité dans le monde est en grande partie responsable de l'hypertension artérielle (HTA) plus fréquemment associée à cette condition (Pathak *et al.*, 2007). Le risque d'HTA est plus de 5 fois supérieure chez les sujets obèses que chez ceux ayant un poids normal. L'effet du poids se manifeste pour des surcharges pondérales modérées et est considérablement accru en cas d'obésité

à distribution abdominale. Les mécanismes responsables de cette hypertension artérielle sont multiples mais tous concourent à augmenter soit les résistances vasculaires périphériques, soit directement le débit cardiaque (Pathak *et al.*, 2007), car une augmentation du volume sanguin associée à l'augmentation de la masse corporelle, et en réponse à l'augmentation de la viscosité sanguine. Cette dernière est elle-même due à la libération de profibrinogène et d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène par les adipocytes avec une baisse de l'activateur du plasminogène. La découverte des capacités sécrétoires de l'adipocyte souligne le rôle actif du tissu adipeux viscéral dans la genèse de l'HTA. La leptine mais également l'adiponectine jouent un rôle dans ce sens. D'autres mécanismes sont impliqués, comme l'activation du système sympathique, les phénomènes inflammatoires, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), la dysfonction endothéliale (Pathak *et al.*, 2007).

#### ➤ **Diabète sucré**

De toutes les maladies sérieuses, le diabète de type 2 (qui se développe habituellement à l'âge adulte) ou diabète non insulino-dépendant (DNID), est celui qui a les liens les plus étroits avec l'obésité et la surcharge pondérale. En effet, le risque de contracter un diabète de type 2 s'élève avec l'IMC, déjà bien en dessous des valeurs correspondant à l'obésité (IMC de 30) (Parillo, 2004). L'insulinorésistance dans le tissu adipeux, le muscle squelettique et le foie précède le développement du DT2. L'obésité est un déterminant majeur de l'insulinorésistance et le risque d'insulinorésistance et de DT2 augmente lorsque l'indice de masse corporelle (IMC) augmente, leur apparition étant quasiment sûre lorsque l'IMC est  $> 40 \text{ kg/m}^2$  (Anderson *et al.*, 2003).

### **I.5. Le traitement de l'obésité**

Bien qu'en théorie la solution semble simple, c'est-à-dire réduire l'apport énergétique et augmenter les dépenses caloriques, le succès à long terme des interventions est fonction de la capacité du patient à intégrer de bonnes habitudes de vie, soit une saine alimentation et la pratique d'activités physiques. Le grand défi est de savoir comment faciliter la perte de poids et, surtout, comment maintenir le poids réduit (Tremblay, 2004).

### a. Régime associé à une activité physique.

L'activité physique peut être définie par une activité motrice volontaire en l'absence de compétition (dans ce cas, on parle de « sport ») et a un niveau de dépense énergétique supérieur au seuil de la sédentarité de la perte d'autonomie, ce seuil étant estimé à un niveau de VO<sub>2</sub>max de 14 ml/min/kg (Depiesse, 2009).

### b. Traitement médicamenteux.

Deux médicaments sont disponibles actuellement :

- **La Sibutramine**, commercialisée en France depuis mai 2001. Elle agit comme inhibiteur de la sérotonine et de la noradrénaline. Les principaux effets secondaires sont une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle au repos. Elle ne doit être prescrite, après révélation de l'inefficacité d'un régime seul, qu'aux patients dont l'IMC est au moins égal à 30kg/m<sup>2</sup> ou à 27 kg/m<sup>2</sup> et présentant un facteur de risque supplémentaire tel que le diabète de type II ou une dyslipidémie (Ziegler, 2011).
- **Le Xénical** qui bloque une partie de l'absorption des graisses ingérées dans les aliments (30%). Il permet d'éliminer 30g de graisses par jour soit l'équivalent de 300 calories. Il n'a pas d'effets secondaires sur le système nerveux, cardiaque ou pulmonaire. Il agit uniquement sur l'intestin (Ziegler, 2011).

Rappelons que les médicaments coupe-faim, les anorexigènes (dexfenfluramine (ISOMERIDE) et fenfluramine (PONDERAL)), ont été retirés du marché européen en avril 2000. Ils sont soupçonnés d'avoir de graves effets secondaires (Ziegler, 2011).

### C. Traitements chirurgicaux

La chirurgie bariatrique est actuellement indiquée pour des patients obèses avec un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ou IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> avec des comorbidités sévères, si échec d'un traitement médical avec mesures hygiéno-diététiques bien conduit pendant six à douze mois (Suter, 2011).

Quatre techniques de chirurgie bariatrique sont actuellement réalisées en France :

- 1- **La gastroplastie par anneau gastrique ajustable** : c'est une technique restrictive visant à réduire le volume de l'estomac et donc la vitesse de

progression des aliments dans le tube digestif afin d'obtenir un état de satiété plus rapidement (Suter, 2011).

**2- La sleeve gastrectomy ou gastrectomie longitudinale :** c'est une technique restrictive qui consiste à retirer environ les 2/3 de l'estomac, permettant une diminution de l'appétit et un passage rapide des aliments dans l'intestin (Suter, 2011).

**3- Le court-circuit gastrique ou bypass gastrique :** c'est la technique de référence en chirurgie bariatrique, qui consiste à réaliser une petite poche gastrique anastomosée à une anse en Y jéjunale représentant l'anse alimentaire, les aliments n'étant absorbés qu'après l'anastomose de cette anse alimentaire avec l'anse gastro-bilio-pancréatique (Suter, 2011).

**4- La dérivation biliopancréatique ou switch duodéal :** cette technique consiste en une résection gastrique d'importance variable pouvant correspondre à une sleeve gastrectomy, anastomosée à une anse alimentaire iléale, elle-même anastomosée à une anse commune (caséum------ pied de l'anse alimentaire) et à une anse bilio-pancréatique (Suter, 2011).

## **I.6. Prévention**

### **➤ Accroître l'activité physique**

Des interventions visant à accroître le degré d'activité physique de l'ensemble de la communauté constituent un moyen important pour éviter des augmentations ultérieures de l'IMC moyen d'une population. Ces interventions doivent tenir compte de ce qui suit :

- Le fait d'accroître le degré d'activité physique d'une communauté présente de nombreux avantages potentiels sur le plan de la santé outre celui d'éviter une augmentation ultérieure de l'IMC moyen en abaissant par exemple le risque de DNID, de cardiopathie coronarienne et de certains cancers.

- On a davantage de chances de parvenir à des augmentations de l'activité physique à long terme en opérant des changements environnementaux afin d'accroître ou de conserver une activité quotidienne complémentaire et des activités de loisirs peu intenses, plutôt qu'en encourageant des exercices énergiques occasionnels. On préconisera une activité physique relativement peu intense et de longue durée, qui puisse être commodément incorporée dans la vie quotidienne (OMS, 2003).

- Il faut également encourager l'exercice, mais ce dernier ne doit pas être présenté comme un effort physique excessif supposant une régularité ennuyeuse et/ou un matériel coûteux.

➤ **Améliorer la qualité du régime alimentaire**

Les interventions visant à améliorer la qualité du régime alimentaire doivent, eu égard à la valeur énergétique des aliments et aux rapports nutriments/énergie, tenir compte des éléments importants qui suivent :

- Concernant l'alimentation des nourrissons et des jeunes enfants, l'important consiste à s'assurer qu'ils consomment suffisamment d'énergie. La valeur énergétique des régimes alimentaires traditionnels est souvent accrue par l'adjonction d'huile végétale (en prenant soin de ne pas perturber le rapport protéines/énergie), et les enfants de moins de 2 ans doivent être exclus de toute intervention visant à réduire les apports en graisse à l'échelle nationale dans les pays industrialisés.

- Il est également important de faire en sorte que le rapport nutriments/énergie du régime alimentaire soit suffisant, surtout chez les enfants qui peuvent présenter un risque de carence en micronutriments. De faibles rapports nutriments/énergie peuvent poser un problème particulier lorsque la teneur énergétique des régimes alimentaires est accrue par l'adjonction de graisses et de glucides raffinés.

- Chez l'adulte il est inhabituel de rencontrer une carence énergétique uniquement due au fait que le contenu en fibres de ses aliments est tel qu'il ne peut en manger suffisamment. La surconsommation de produits énergétiques, riches en graisse, hautement raffinés et pauvres en fibres, qui favorisent la prise de poids, surtout s'ils sont ingérés par des sujets relativement inactifs, constitue un problème plus grave (OMS ,2003).



# *Chapitre 2*

*« MATÉRIEL*

*ET*

*METHODES »*

## **Chapitre II : Matériel et méthodes**

### **II.1. Le matériel végétal**

#### **II.1.1. Origine de la propolis utilisée**

La propolis utilisée dans ce travail est celle produite par la race d'abeilles *Apis mellifica intermissa* qui a été récoltée durant le printemps 2016 après la miellée de la région de Tizrit (Tizi Ouzou). La récolte de la propolis brute a été effectuée par la méthode des grilles. La propolis est stockée au congélateur à une température de -18°C.

#### **II.1.2. Préparation de l'extrait de propolis**

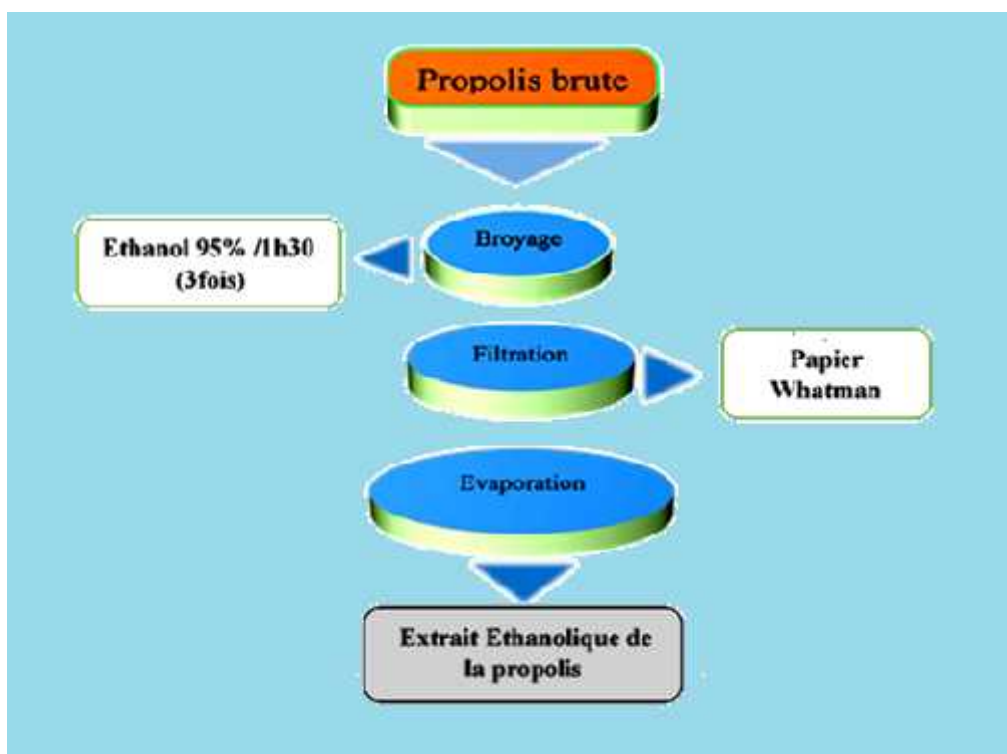
L'extrait de propolis a été préparé selon le protocole de (Boufadi *et al.*, 2014) qui consiste à découper la propolis brute en petit morceaux, à les broyer avant d'en extraire les principes actifs avec de l'éthanol 95% (v/v) (dans les proportions propolis brute/solvant = 1/10 : P/V) dans un bain d'eau froide à ultrason pendant 1h30min (**fig. 08 et 09**). Cette opération d'extraction est répétée 3 fois. La suspension est ensuite filtrée sur papier Whatman N°1 avant évaporation du solvant à sec sous pression réduite à une température de 60°C. Ce filtrat représente l'extrait éthanolique de la propolis (EEP) (**fig.10**).



**Figure 08** : La propolis brute.



**Figure 09** : Extrait de propolis.



**Figure 10** : Extraction de la propolis (Boufadi et al., 2014)

## II.2. Expérimentation animale

### II.2.1. Animaux et conditions d’hébergement

Notre étude a été réalisée sur 30 rats mâles Wistar (Institut Pasteur, Alger) pesant entre 80-110 gr. Dès leur réception, les rats ont été mis aléatoirement dans des cages métaboliques pour une période d’adaptation de 2 semaines à température ambiante avec un cycle naturel de lumière et d’obscurité. Les animaux ont un accès libre à la nourriture (croquettes provenant de la société de production des aliments pour animaux, Bouzaréa, Alger) et à l’eau. Après deux semaines d’acclimatation, les animaux ont été divisés en cinq groupes. (fig 11)

**Tableau 5** : La composition des régimes consommés par les rats

Constituants en ( )	Régime cafeteria	Régime standard
Lipide	25	6,00
Protéine	15,87	14,84
Sucre totaux	40	38

La composition en lipides, protéines et les sucres totaux de régime alimentaire ont été mesurées dans le laboratoire pédagogique de chimie de l'université de Mostaganem (anexe1).

### II.2.2. Induction de l'obésité

Après une phase d'adaptation (15 jours), l'obésité est induite chez les rats par le régime cafeteria. Ce régime, hypercalorique et hyperlipidique, induit une hyperphagie suivie d'une obésité dont l'installation est rapide chez les rats Wistar. Le régime cafeteria est composé de 50% de régime standard et de 50% d'un mélange de saucisse, biscuit secs, fromage, cacahuètes, chips, chocolat, dont les proportions; 2:2:2:2:1:1 selon le protocole de Darimont *et al.*, (2004).L'induction de l'obésité chez rats est confirmé par le suivi de la prise du poids corporel et la quantité d'aliment ingéré pendant 2 mois.



**Figure 11** : conditions d'hébergement des rats

### II.2.3. Le traitement par la propolis et la quercétine des rats obèses

Après l'induction de l'obésité, les rats obèses et non obèses ont été divisés en quatre groupes de six rats chacun et gardés dans des mêmes conditions:

- **Groupe 1 (6rats) témoin sain(T):** recevant un régime alimentaire standard avec eau de boisson normal pendant 30 jours.

- **Groupe 2 (6rats) les rats obèses non traités (TONT):** recevant chaque jour un régime alimentaire cafeteria avec eau de boisson normal pendant 30 jours.
- **Groupe 3 (6rats) Obèse + P:** recevant chaque jour le régime cafeteria avec eau de boisson traité par extrait aqueux de propolis 100 mg/kg pendant 30 jours
- **Groupe 4 (6rats) Obèse + P :** recevant le régime cafeteria avec l'eau de boisson traité par propolis 200 mg/kg, Pendant 30 jours.
- **Groupe 5 (6rats) Obèse + Q :** recevant le régime cafeteria avec l'eau de boisson traité par la quercétine 50 mg/kg, Pendant 30 jours.

#### **II.2.4. La surveillance du poids, la glycémie et la prise alimentaire journalière**

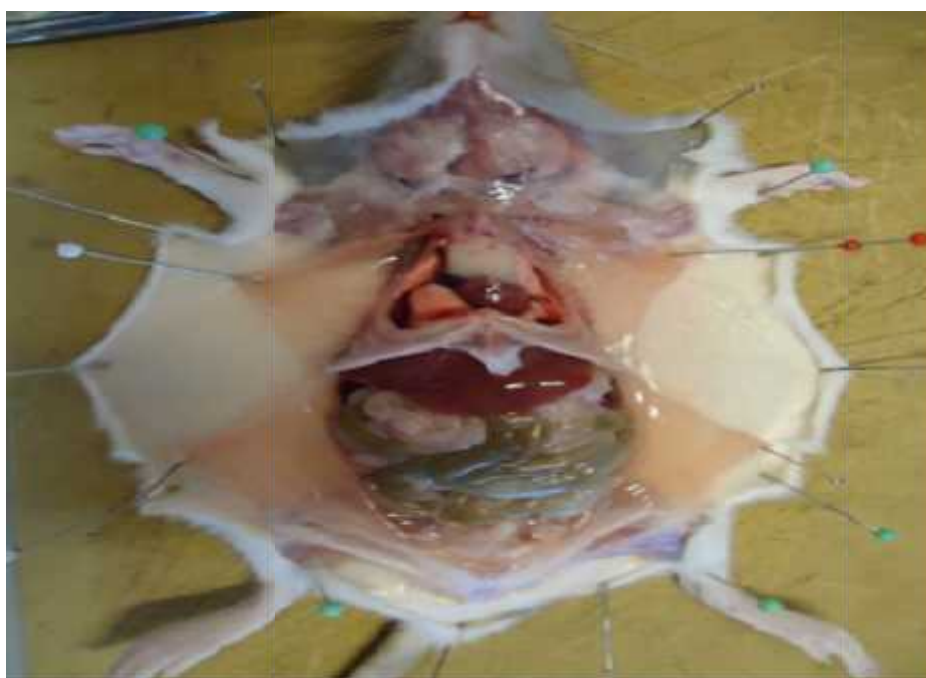
- Les animaux ont été pesés à l'aide d'une balance à précision selon un programme bien défini avant et après l'induction de l'obésité et chaque semaine, jusqu'au jour de la dissection des rats.
- Les restes d'aliments étaient pesés par une balance chaque jour à 9h
- L'évolution de la glycémie des rats des cinq groupes était contrôlée chaque semaine durant l'expérimentation par un glucomètre (one touch).

#### **II.2.5. Prélèvement de sang chez le rat**

Les prélèvements de sang sont effectués, sur des rats à jeun. Le recueil de sang a été effectué respectivement sur tubes héparines et EDTA et sec numérotés. Cette opération est effectuée dans le but du dosage des paramètres sériques des rats. Ces dosages sont effectués au laboratoire d'analyses médicales E.P.H. « ISSAD KHALED » - Mascara -, Mostaganem ([prof Riazi A](#)).

### II.2.6. Dissection des rats

Le rat a été anesthésié par le chloroforme durant 1 à 2 minutes sous une cloche expérimentale pour rongeurs de laboratoire et hermétiquement fermée. Le rat est posé face dorsale contre le liège, les membres sont étirés et fixés en extension par des épingles. Ensuite nous avons procédé aux incisions cutanées et musculaires ventralement pour avoir accès aux organes. (fig 12)



**Figure 12** : Anatomie du rat (la dissection)

### II.2.7. Prélèvements des organes

Les organes (cœur, poumon, pancréas, foie, rate, reins, tissu adipeux) sont rapidement prélevé pour éviter la nécrose des tissus, qui s'effectue après quelques instants de la mort de l'animal et mis dans un récipient, lavés plusieurs fois à l'eau physiologique puis débarrassé de tout tissu adjacent et éléments sanguins, ces organes sont conservés dans le formol dilué a 10 %.

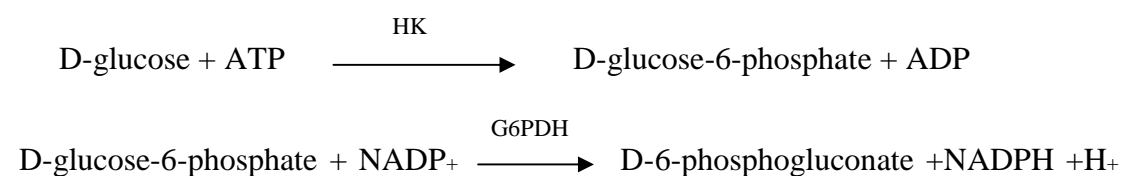
## II.2.8. Méthodes de dosages des paramètres biochimiques

### II.2.8.1. Bilan glycémique

#### II.2.8.1.1. La glycémie

Méthode de référence enzymatique à l'hexokinase.

Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par l'action de l'ATP et de l'hexokinase (HK). Ensuite, une seconde enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate par le NADP<sup>+</sup> pour former du NADPH (Neeley, 1972).

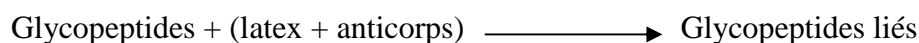


La concentration de NADPH formé est directement proportionnelle à la concentration de glucose. Elle est mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

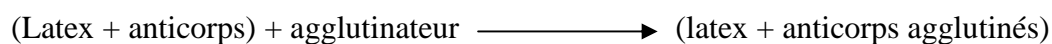
Intervalle de référence : (0,65 – 1.10) (g/L)

#### II.2.8.1.2. L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage de l'HbA1c sur les analyseurs COBAS INTEGRA utilise des anticorps monoclonaux fixés à des particules de latex. Les anticorps se lient à la partie N-terminale de la chaîne de l'HbA1c (Wolf et al., 1984).



Les anticorps encore libres sont agglutinés à l'aide d'un polymère synthétique présentant plusieurs répliques de la partie N-terminale de la chaîne de l'HbA1c. La variation de la turbidité est inversement proportionnelle à la quantité de glycoprotéines liées et est mesurée par turbidimétrie à 552 nm (Wolf et al., 1984).



Un polypeptide synthétique comprenant la partie N-terminale de l'HbA1c est utilisé pour la calibration.

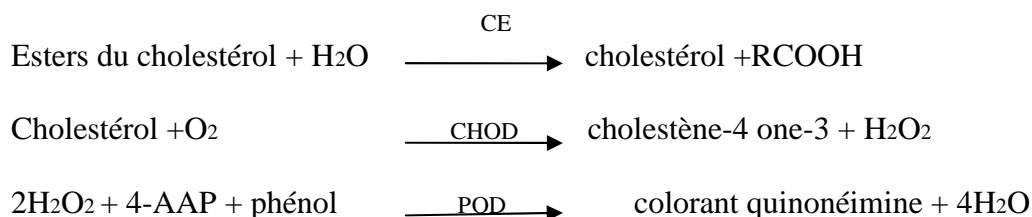
Intervalle de référence : HbA1c selon IFCC : (3,00 – 5,00) (%)

## II.2.8.2. Bilan lipidique

### II.2.8.2.1. Le cholestérol total

Méthode enzymatique colorimétrique.

La cholestérol- estérase (CE) hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol oxydase, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en cholestène-4 one-3 avec formation d'eau oxygénée : En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4 antipyrine (4-AAP) et le phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge (Janssens, 2006).



L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm.

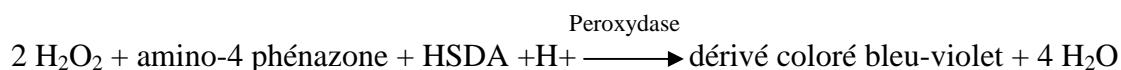
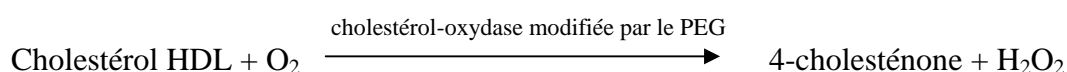
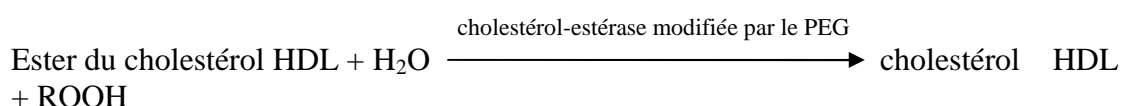
Intervalle de référence : (1.25 – 2,00) (g/L)

### II.2.8.2.2. HDL cholestérol

Test colorimétrique enzymatique en phase homogène.

En présence de sulfate de magnésium, le sulfate de dextran forme des complexes hydrosolubles avec LDL, les VLDL et les chylomicrons ; ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiées par du PEG (polyéthylène glycol). La concentration en HDL cholestérol est déterminée par voie enzymatique à l'aide de

cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du PEG (environ 40% des groupes aminés de ces enzymes sont couplés à du PEG). Sous l'action de cholestérol-estérase modifiée par le PEG, les esters du cholestérol des HDL sont scindés en cholestérol et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en 4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée (Kimberly, 1999).



L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

Intervalle de référence : (0,35 - 0,80) (g/l)

### II.2.8.2.3. LDL cholestérol

La formule de Friedewald permet de calculer la valeur du LDL cholestérol à partir du cholestérol total, du HDL cholestérol et des triglycérides (Friedewald et al., 1972).

- LDL cholestérol (g/L) = cholestérol total - [HDL cholestérol + triglycérides/5]

- LDL cholestérol (mmol/L) = cholestérol total - [HDL cholestérol + triglycérides/2,2]

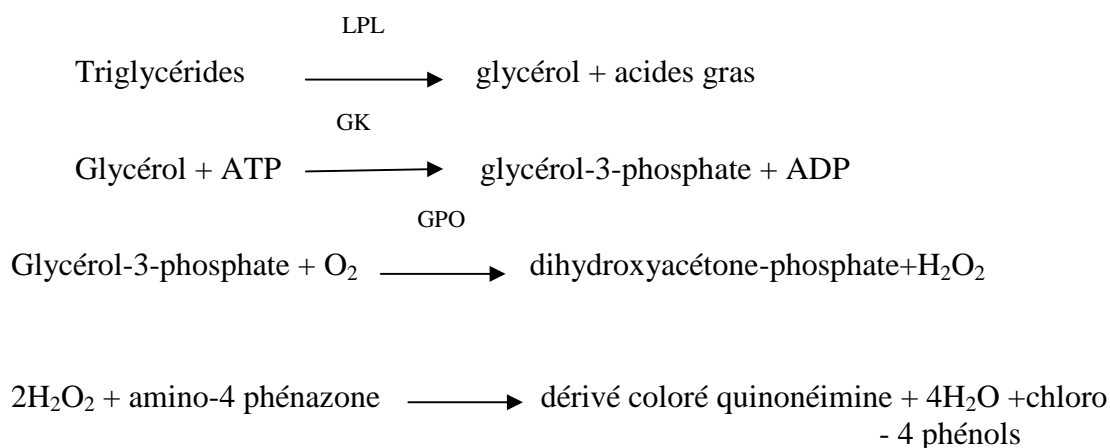
Cette méthode n'est pas applicable si les triglycérides > 3,4 g/L ou (3,9 mmol/L).

Intervalle de référence : (0.50 - 1.30) (g/L)

#### II.2.8.2.4. Les triglycérides

Méthode enzymatique, colorimétrique (GOP/PAP) utilisant la glycérol-phosphateoxydase et l'amion-4 phénazone.

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine-lipase (LPL) en glycérol et acides gras. Le glycérol est alors phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP lors d'une réaction catalysée par la glycérol-kinase (GK). L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO) pour former du dihydroxyacétone-phosphate et de l'eau oxygénée (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Wahlefeld et Bergmeyer, 1974).



En présence de peroxydase (POD), l'eau oxygénée formée entraîne le couplage du chloro-4 phénol et de l'amino-4 phénazone pour former un dérivé coloré quinonéimine rouge qui est mesuré à 512 nm. L'augmentation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides de l'échantillon (Wahlefeld et Bergmeyer, 1974).

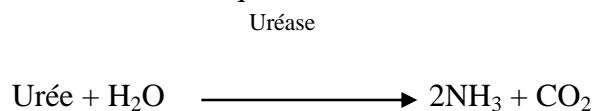
Intervalle de référence :(0.50 – 1.50) (g/L)

### II.2.8.3. Bilan rénal

#### II.2.8.3.1. L'urée

##### Principe

Urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :



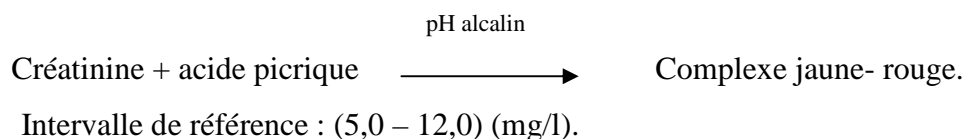
Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent

En formant un composé de couleur verte (dicarboxylindophenol) dont l'intensité est proportionnel à la concentration en urée (Young, 1990).

#### II.2.8.3.2. La Créatinine

##### Principe

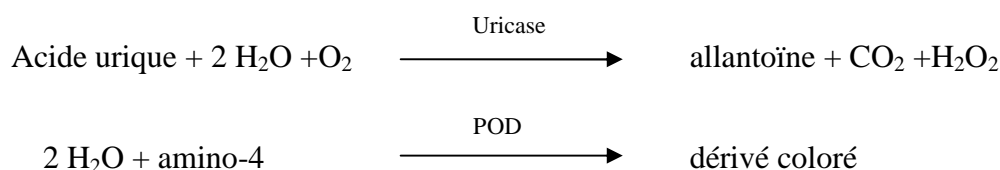
La créatinine présente dans l'échantillon réagit avec le picrate en milieu alcalin en formant un complexe coloré (méthode de Jaffé). La vitesse de formation de ce complexe est mesurée en périodes initiales courtes, pour réduire l'interférence d'autres composés. Les échantillons de sérum et de plasma contiennent des protéines qui réagissent de façon non spécifique, cependant, les résultats peuvent être corrigés en soustrayant une valeur fixe. L'utilisation de cette correction est connue méthode de Jaffé compensée (Henry, 1984).



#### II.2.8.4. L'acide urique

Test colorimétrique enzymatique utilisant l'uricase et l' amino-4 phénazone.

Dans un premier temps, l'acide urique est oxydé dans une réaction catalysée par l'uricase. L'eau oxygénée formée réagit avec la N-éthyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyle)-mtoluidine (TOOS) et l' amino-4 phénazone en présence de peroxydase (POD) pour former un dérivé coloré quinoneimine (Tamaoku et al, 1982).



L'intensité de la couleur de la quinoneimine formée est directement proportionnelle à la concentration en acide urique et se mesure avec l'augmentation de l'absorbance à 520 nm.

L'addition d'ascorbate-oxydase permet d'éviter l'interférence de l'acide ascorbique.

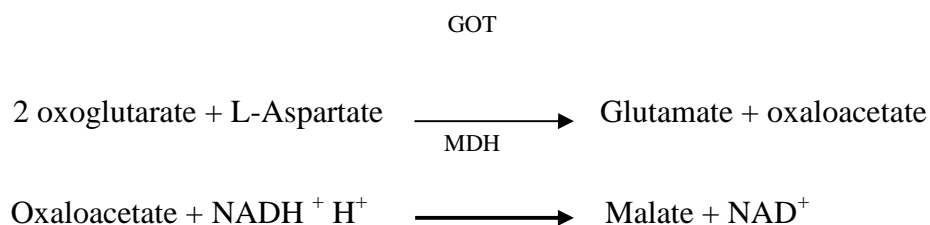
Intervalle de référence : (26 – 74) (mg/L)

#### II.2.8.5. Bilan hépatique

##### II.2.8.5.1. La transaminase (TGO)

###### Principe :

Détermination cinétique de l'activité aspartate aminotransférase. La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant :

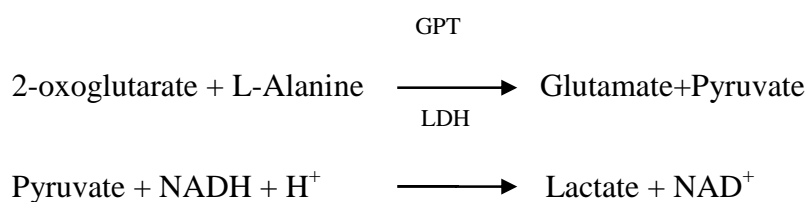


Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate amino transférase dans l'échantillon (Tamaoku et al, 1982).

#### II.2.8.5.2. La transaminase (TGP)

##### Principe :

Détermination cinétique de l'activité Alanine amino transférase La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité alanine transférase dans l'échantillon (Tamaoku et al, 1982).

#### II.2.8.6.L'albumine

##### Principe

En milieu tamponné à pH= 4.2 le vert de bromocrésol se combine à l'albumine pour former un complexe coloré dont l'absorbance mesurée à 620 nm est proportionnelle à la concentration en albumine dans le spécimen (Tamaoku et al, 1982).

#### II.2.8.7. La protéine totale

##### Principe

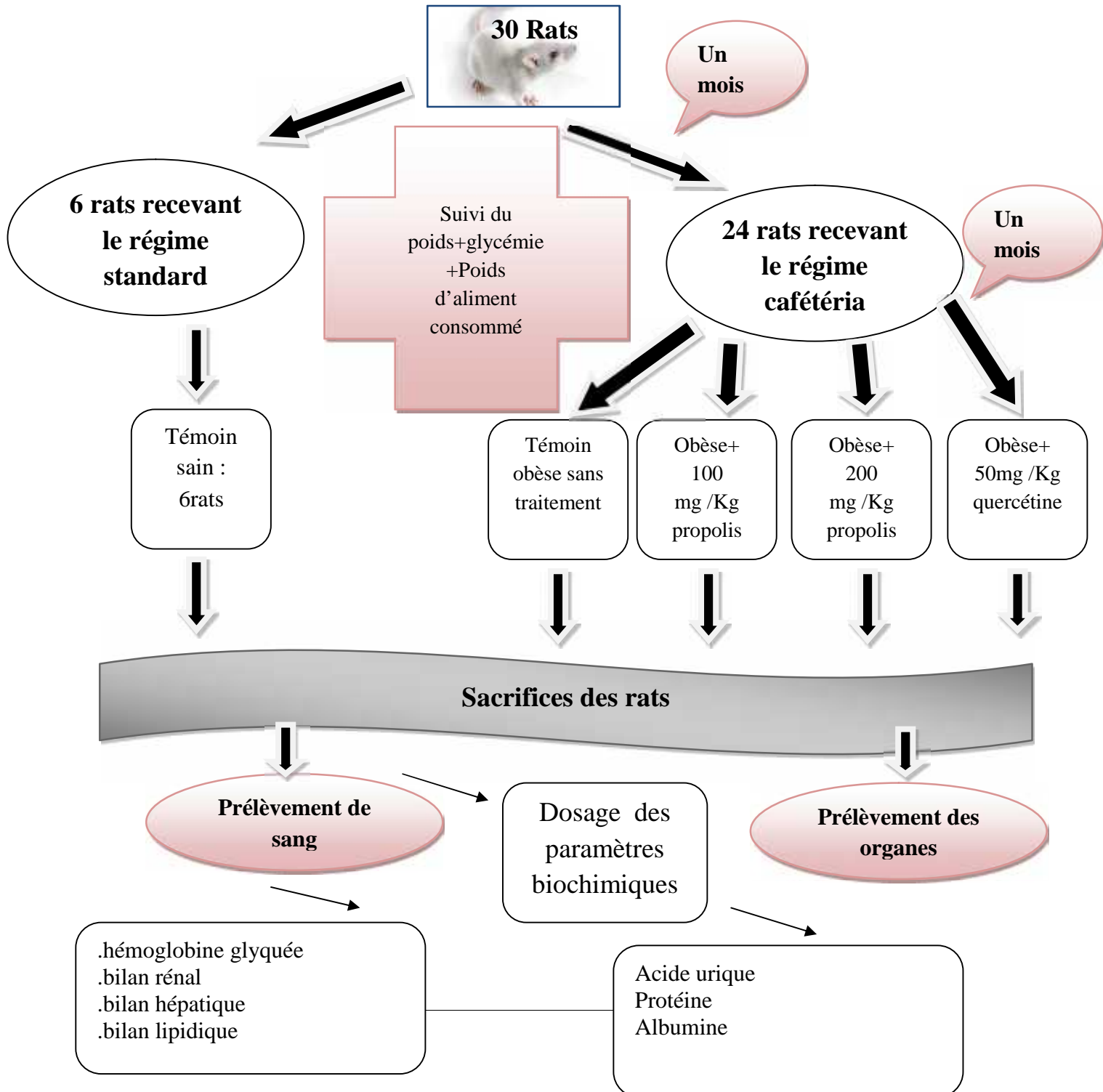
La méthode colorimétrique décrite par Gornall. Les liaisons peptidiques des protéines réagissent avec le cuivre, en milieu alcalin pour donner un complexe coloré en bleu-violet quantifiable par spectrophotométrie à 550 nm, (Réaction du type Biuret).

Le réactif biuret contient de sodium potassium tartrate qui complexe les ions cuivriques. Et maintient leur solubilité en solution ([Clinical guide of laboratory test, 2006](#))

### II.2.9. Analyses statistiques

Les résultats présents sont sous forme moyenne±écarttype chez cinq groupes des rats mâles Wistar (n=6) on utilisant logiciel Excel version 2007.

#### Protocole expérimentale :



# *Chapitre 3*

« *RESULTATS*

*ET*

*DISCUSSION*

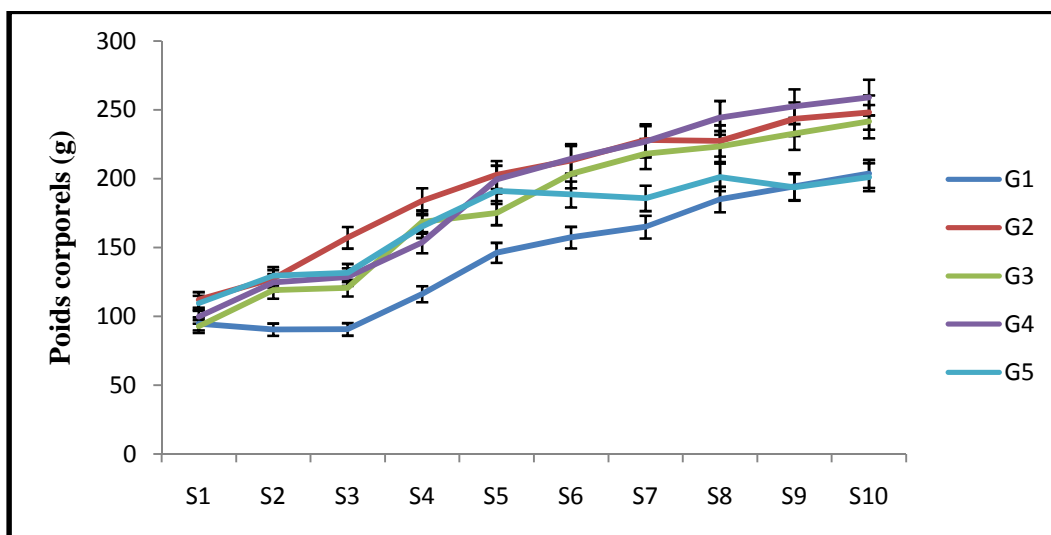
»

## Chapitre III : Résultats et Discussion

### III.1. Durant l'expérimentation

#### III.1.1. Détermination de poids corporels

Durant la période d'expérimentation on a tracé un programme de prise de poids corporels à travers des périodes de temps bien déterminées avant et après le traitement destiné à l'obésité, suivant les recommandations du protocole et les résultats gain et de perte de poids sont représentés par **la Figure 13**.



**Figure 13:** Variation de poids corporel (g) chez les groupes Traités et les groupes témoins pendant 2mois+ la phase d'adaptation.

Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes

Le poids des rats à l'arrivée est de 92 à 112 g qui atteint après 6 semaines (avant le traitement) au environ de 187 à 214 g et ensuite les rats subissent à un traitement par deux concentration de la propolis (100 mg/kg, 200mg/kg) et par la quercitine (50mg/kg),

On a remarqué que le poids des rats après 4semaines de traitement est atteint (201 à 258 g).

Comme le montre **la Figure 13**. Le régime cafétéria a entraîné une augmentation de 50g du poids corporel par rapport au groupe témoin qui soumit à un régime standard. On a remarqué une croissance pondérale régulière chez les groupes

expérimentales (G2, G3, G4, G5) et plus vite que le groupe témoin au cours des premier 6 semaines (avant le traitement).

L'obésité expérimentale peut être induite par une suralimentation. Les rats nourris au régime cafeteria présentent une obésité et une hyperphagie (Lopez et al., 2003). Le régime cafeteria représente un model fiable d'obésité pour les humains puis qu'il offre des aliments savoureux consommés par l'homme

Les résultats reportés par **la figure13** montrent que le poids corporels des rats males Wistar est augmenté pour les groupes n°2, 3, 4,5 (92,65 et 112,1 g jusqu'aux 188, 63 et 214,46 g), cette augmentation est hautement significative par rapport au groupe n°1 (témoin) (94,6 jusqu' a 157, 26 g).ensuite, au cours de 6<sup>ème</sup> semaines, les groupes 2, 3, 4,5. Subissent à un traitement définit :

- G2 : sans traitement
- G 3 : traitement de propolis (100 mg /kg)
- G4 : traitement de propolis (200 mg/kg)
- G5 : traitement de quercitine (50 mg/kg)

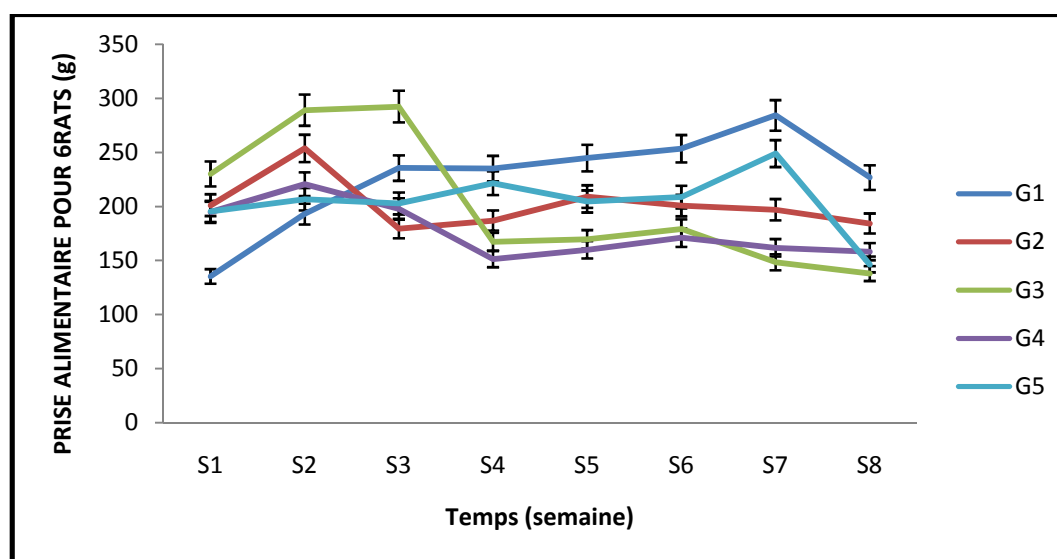
Nos résultats montrent que le poids corporels des rats obèse non traités (G2) est s'accentue a augmenter, cette augmentation est hautement significative en phase finale d'élevage qui conduit à l'obésité de l'animal.

On a remarqué que le traitement par la concentration 100mg/kg a augmenté d'une façons lente le poids corporels des rat par rapport au poids des rats males Wister obèses non traités. Le poids corporels des rats males Wistar obèses traité par la propolis (200 mg /Kg), le est augmente de façons plus rapide que le groupe 3 et le groupe 2.

On a enregistré une amélioration de poids remarquable pour les rats obeses traités par 50 mg/Kg de quercitine, qui s'approche par rapport au groupe n°1 témoin. Cette situation n'est pas semblable aux travaux effectués par(Bouanane et al., 2009).

L'augmentation du poids corporel des rates sous régime cafeteria est fortement associée avec une augmentation du tissu adipeux, confirmant les propriétés obésogènes du régime cafeteria (Bouanane et al., 2009)

### III.1.2. Détermination de consommation de la prise de la nourriture :



**Figure 14 :** Taux de consommation hebdomadaire de nourriture (gr) chez les groupes témoins et les groupes traités pendant 2 mois. (n=6)

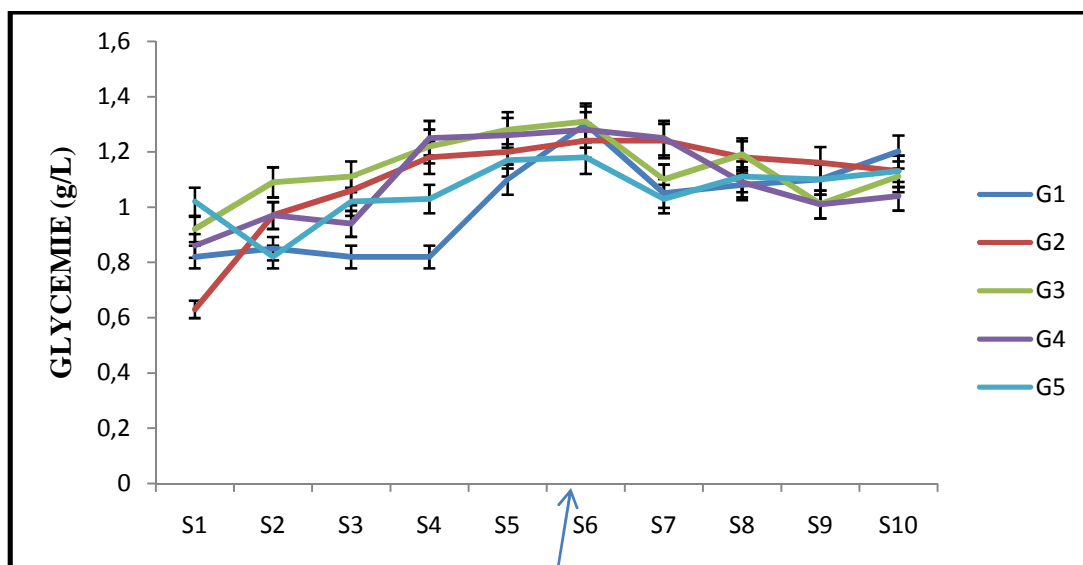
Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$ SD

La prise alimentaire hebdomadaire chez les rats mâles Wistar consommant le régime cafeteria avant et durant le traitement par 100mg/kg propolis (G3), 200 mg/Kg propolis (G4) et 50 mg/Kg de la quercétine (G5) est illustrée dans Le **Figure 14**.

Avant le traitement, nos résultats montrent que l'administration de régime cafétéria causé une augmentation très hautement significative de la prise alimentaire chez tout les groupes expérimentales.

Après le traitement : notre étude démontre que l'apporte énergétique diminué ou bien stable chez les rats obèse traité par la propolis (G3 et G4) et même chez les rats obèses témoins sans traitement (G2) par rapport aux groupe témoins (G1) qui recevant un régime standard, on a remarque une augmentation de la prise alimentaire jusqu'à la fin de l'expérimentation. Ainsi le traitement par la quercétine chez le G5.

### III.1.3. Le dosage de la glycémie :



**Figure 15:** Les variations de la glycémie de tous les groupes durant L'expérimentation. (n=6)

Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes

La glycémie est un paramètre métabolique crucial pour l'organisme, ce qui explique sa régulation fine. L'évolution de la glycémie chez les rats recevant un régime standard témoin et les rats recevant un régime hyper gras avec un traitement de propolis et la quercitine a été suivi durant 2 mois (surveillance de la glycémie avant et durant le traitement) est illustré dans la **Figure 15**.

Durant la phase d'adaptation, la glycémie était stable pour tous les lots ; dès le lancement du régime cafétéria chez les rats des groupes 2, 3,4 et 5 on remarque dans la 6<sup>ème</sup> semaine de l'expérimentation une augmentation (la glycémie atteint G2 :1,27g/L-G3 :1,31- G4 :1,28 – G5 :1,28g/L) par rapport au groupe témoin (atteint 1 g/L).

En suite les rats mâles Wistar ont été traité par la propolis (G3 : traité par 100mg/kg et G4 : traité par 200mg/kg) et le groupe 5 traité par la quercitrine (50mg/Kg).

On a remarque que dans la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement une amélioration (diminution présumée) de la glycémie chez les rats des groupes 3 et 4 (atteint 1,25 à 1,1g/L).

Cependant le groupe n°5 (rats traités par la quercitine 50 mg/kg), on constate qu'il y a une baisse remarquable de glycémie qui s'aligne au groupe des rats normo glycémiques (glycémie égale à 1.03 g/L).

Après 4 semaines de traitement, on a enregistré les constatations suivantes :

Le groupe 3, on a remarque que la glycémie reste constant (1,11 g/L).

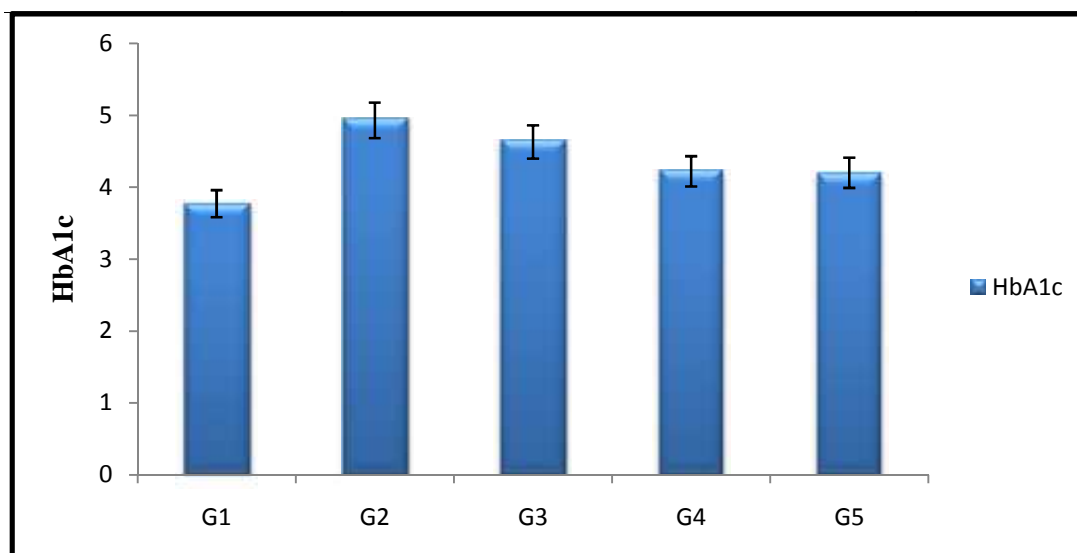
Le groupe 4, on constate qu'il y a une baisse remarquable de glycémie qui s'approche au groupe témoin (la glycémie atteint 1,04 g/L), et aussi pour les rats de groupe 5 (traité par la quercitine) Avec une petit différence (la glycémie atteint 1,13 g/L).

De plus, la présente étude montre aussi que La thérapie semble plus efficace à la dose un peu plus élevée de propolis, ce qui explique une régulation bien clair du métabolisme glucidique par la substance active des flavonoïdes de propolis, donc les résultats sont significatifs (Figure 15), ces résultats concordent avec ceux (Li et al., 2011).

## III.2. Le profil biochimique

### III.2.1. Le taux de l'hémoglobine glyquée

L'hémoglobine glyquée est un paramètre essentiel dans le suivi du diabète, il permet d'estimer le risque de complications encouru par le patient, c'est la protéine qui permet le transport de l'oxygène par les globules rouges (Maitrejean et Deom. 2008).



**Figure 16** : Les résultats de dosages d'HbA1c de tous les groupes durant l'expérimentation .

Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) permet de vérifier l'équilibre du diabète au fil du temps, elle est le reflet de la glycémie sur les trois derniers mois.

Le taux de HbA1c est amélioré en utilisant les traitements 200, 100 mg de propolis/kg du poids vif respectivement (4,22 à 4,63) par rapport a celle du rat obese diabétique non traités (4,93).

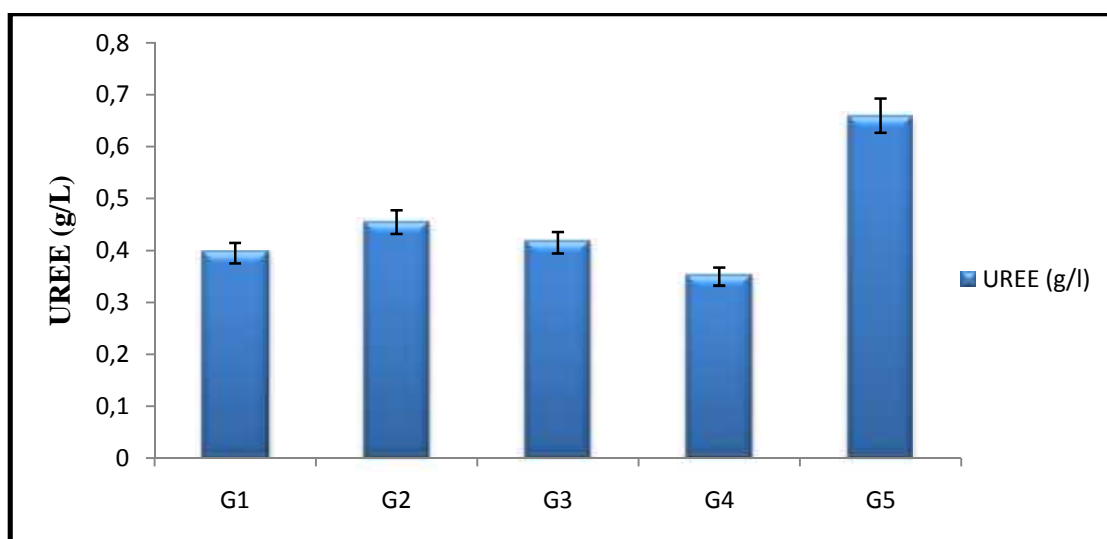
Le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1C) est également réduit sous l'effet de la concentration de la propolis, on a remarque que le groupe 4 traité par 200mg/kg de propolis est plus efficace sur l'amélioration de HbA1c (cette valeur s'approche beaucoup au témoin) que le groupe 3 qui est traité par 100mg/kg de propolis .donc L'effet de la propolis sur la concentration en HbA1C est dose-dépendant.

De plus, la présente étude montre aussi que la quercétine a prouvée une efficacité sur la régulation du sucre sanguin, car il est proche avec les rats de groupe 4 (traitement par la propolis 200mg/kg). Ces travaux ressemblent à ceux de (Maitrejean et Deom. 2008).

## II.2.2. Le profil rénal

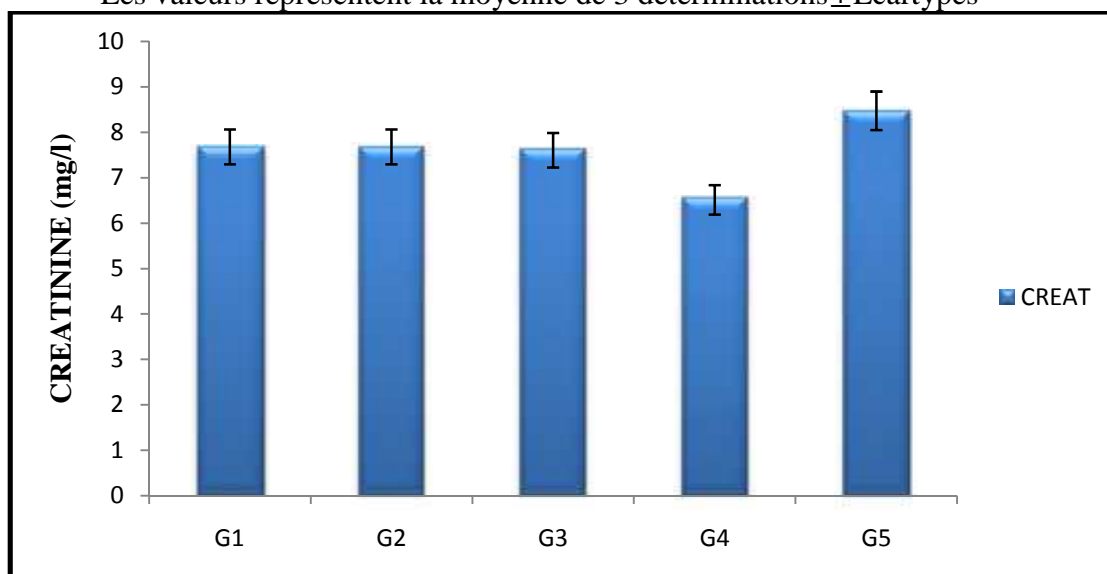
### II.2.2. Dosage de l'urée et la créatinine

L'urée et la créatinine sont des marqueurs significatifs de la fonction rénale, l'élévation de la concentration de ces deux paramètres est à relier au dysfonctionnement rénal chez les rats obèses diabétiques due à la complication du diabète et la néphrotoxicité (Cornus. 2010).



**Figure 17 :** Les résultats de dosages d'urée (g/L) de tous les groupes durant l'expérimentation. (n=6)

Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes



**Figure 18 :** Les résultats de dosage de la créatinine (mg/L) de tous les groupes durant l'expérimentation. (n=6)

Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes.

On signalant que les rats qui sont traités par 200 mg/kg de propolis/kg de poids vif améliorent la concentration plasmique de l'urée (0.35 g/L) et de la créatinine (6.51 mg/L) qu'elle est semblable avec le groupe témoin (0.39, 7.68 mg/L), en revanche avec qu'elle était traité par la concentration 100 mg/kg de propolis (0.41, 7.60 mg/L).

De plus, la présente étude montre une augmentation significative de l'effet de quercétine sur la concentration sérique de l'urée (0,66 g/L) et sur la concentration de la créatinine (8,47 mg/L) par rapport au groupe témoins.

Il apparaît que la thérapie employée par la grande concentration de la propolis provoque une diminution de l'urémie et de la créatininémie **(Fig17),(Fig18)**.

Après tout la dose de propolis plus élevé semble être la plus efficace. Car elle provoque une diminution hautement significative des deux paramètres, dont les valeurs s'approchent de la normale, ce qui confirme que l'utilisation de l'extrait éthanolique de la propolis à différente dose n'a eu aucun effet toxique sur les reins durant le traitement. Les chiffres obtenus correspondent à ceux qui ont été trouvé par [\(Cornus. 2010\)](#).

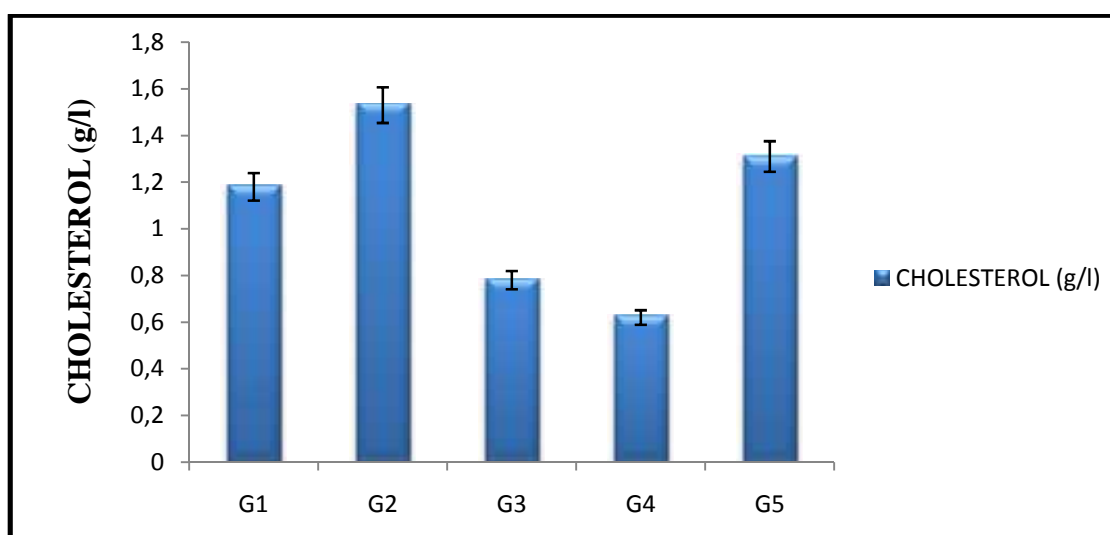
### **II.2.3. Profil lipidique**

#### **II.2.3.1. Dosage de cholestérol et triglycérider**

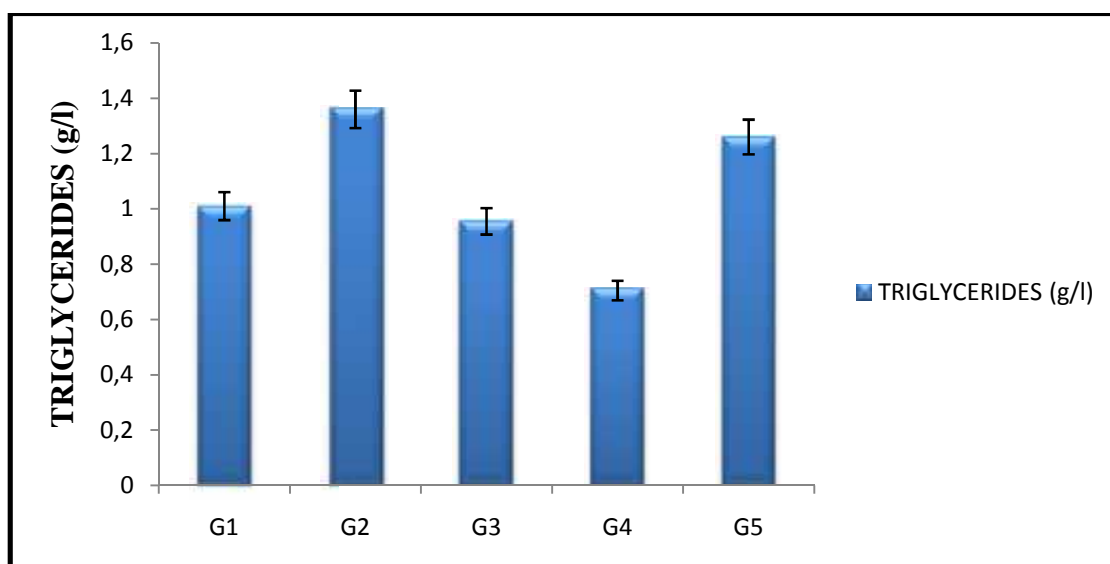
Le cholestérol est une substance naturelle vitale de l'organisme humain. Il tire son nom du grec ancien «chole» (bile) et de «stéréos» (solide). Le cholestérol appartient à la famille des stérols, une substance du groupe des lipides [\(Röthlisberger, 2009\)](#). Les triglycérides, fait partie de la classe des lipides. Ils constituent une réserve énergétique très importante. Ils sont composés de glycérol et d'acides provenant essentiellement des graisses alimentation, ou également de la synthèse hépatique, c'est un paramètre biochimique qui donne une bonne information sur le métabolisme lipidique. [\(Röthlisberger, 2009\)](#).

Selon les résultats dans **la Figure 19**, on remarque que la concentration en cholestérol total des rats traités par la propolis (100 mg/kg, 200 mg/kg) présente une diminution significative (0,78 à 0,62 g/L) respectivement par rapport à celui du rat témoin (1,18 g/L).

Par contre, la concentration de cholestérol total du rat traité par la quercitine (1,31g/L) comparés par rapport à celui du rat témoin, qui présente une augmentation significative. Ainsi, nos résultats montrent que ces concentrations sont augmentées d'une façon hautement significative chez le rat obèse non traité (1,53 g/L). (**Figure 19**)



**Figure 19** : Les résultats de dosage du cholestérol de tous les groupes. Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes



**Figure 20**: Les résultats de dosage du triglycéride de tous les groupes. (n=6) Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes

---

Selon les résultats dans **la Figure 20**, on remarque que la concentration en triglycéride des rats traités de propolis 200 mg/kg présente une amélioration

Comparés avec celle des rats traité par 100 mg/kg de la propolis (0.95g/L), 50mg/kg (1.26g/L) et celle des rats non traités qui présente une hypetryglycérémie modéré (1.4 g/L) .

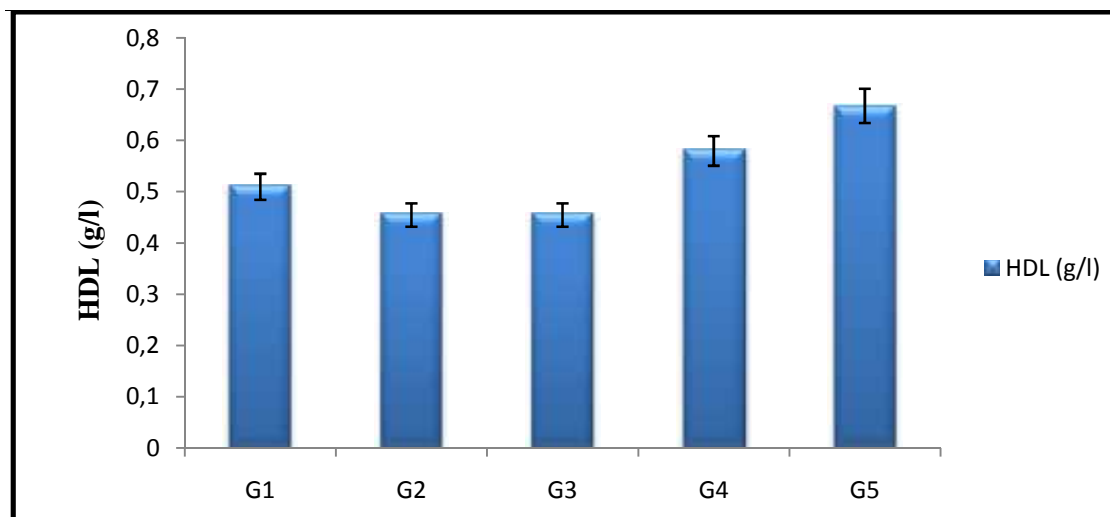
Les modifications lipidiques notées chez les rates obèses sans traitement par rapport au rat témoin montrent que le régime cafeteria induit une obésité associée à une hyperlipidémie. Les rates présentent une augmentation des teneurs sériques en triglycérides (TG) et en cholestérol total (CT).

*L'hypertriglycémie* correspond soit à une surproduction hépatique des TG-VLDL suite à une augmentation du flux de glucose et acides gras au foie, ainsi qu'une résistance hépatique à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la sécrétion des VLDL (Verges, 1999), soit à une réduction du catabolisme de ces lipoprotéines par la lipoprotéine lipase (LPL) enzyme responsable du catabolisme des VLDL qui est réduite en cas d'obésité (Eckel et al., 1995).

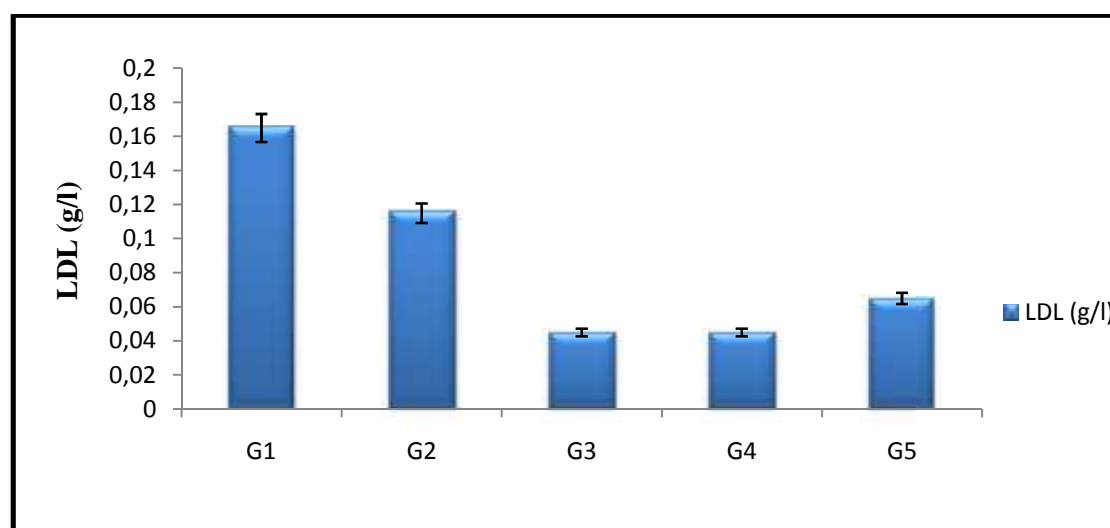
### **II.2.3. 3.Dosage de HDL et LDL**

Les HDL sont la forme de retour du cholestérol en excès vers le foie. Elles sont capables de capter le cholestérol à la surface des cellules. Les HDL sont riches en cholestérol et en apoprotéine A1 (Anonyme, 2012).

Les LDL sont la forme de transport du cholestérol du foie vers les cellules de l'organisme. Les LDL dérivent des VLDL et sont riches en cholestérol (Anonyme, 2012).



**Figure 21 :** Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes  
Les résultats de dosage du HDL de tous les groupes. (n=6)



**Figure 22 :** Les résultats de dosage du HDL de tous les groupes. (n=6)  
Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes.

Selon les résultats dans **la Figure 22**, on remarque que la concentration en LDL des rats traités et du rat obèse non traité présente une diminution significative par rapport à celui du rat témoin.

Les résultats montrent que: Une élévation hautement significative de la concentration en HDL des rats traités propolis 200 mg/kg et quercétine en comparaison à celle des rats témoins **la Figure 21**. Par contre, ce taux est similaire chez les rats traité par la propolis 100 mg/kg et du celui chez les rats obèses non

traités (0.43g/L) en se réfère à celui des rats témoins, qui présente une augmentation significative (0.55g/L).

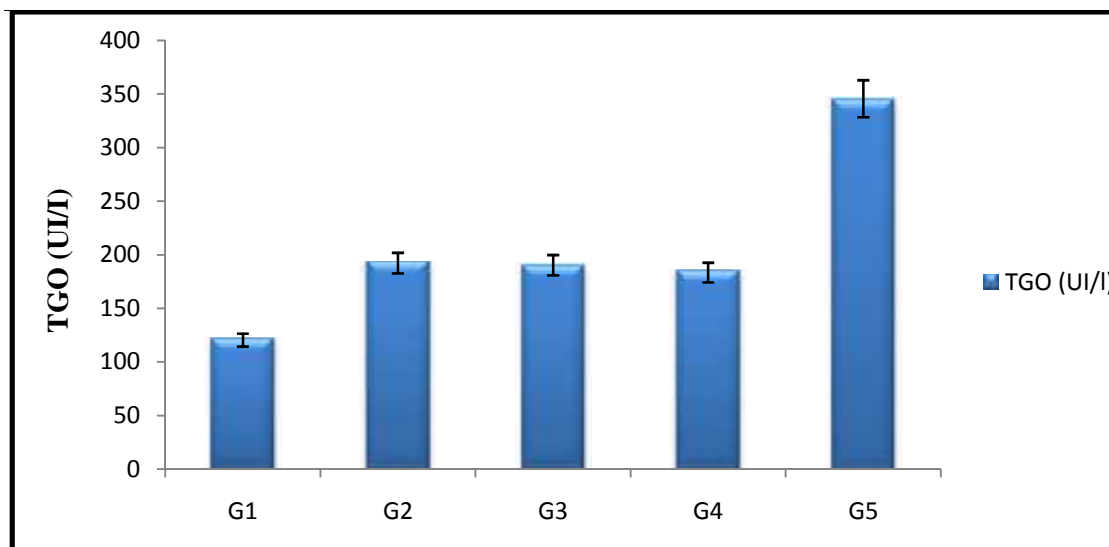
Dans cette étude, on a montré une diminution du taux plasmatique de cholestérol, triglycéride et LDL-cholestérol et une augmentation du taux de HDL-cholestérol chez le groupe traité par l'extrait aqueux de *Propolis* (G2, G3) comparée par le groupe obèse non traité (G2). L'étude de [Changizi et al., \(2013\)](#) démontre que l'administration des doses 100mg/kg, 200mg/kg de l'extrait de *Propolis* induit à une diminution significative de triglycéride et à une augmentation de HDL-c chez les rats qui consomment un régime hyper gras.

Plusieurs études suggèrent que la supplémentation de l'acide gras oméga 3 diminue le taux de triglycéride plasmatique et augmente le HDL-cholestérol. Ainsi il a été rapporté que les acides gras oméga-3 diminuent le LDL-C ([Chang et al ., 2009](#))

### III.2.4. Profil hépatique

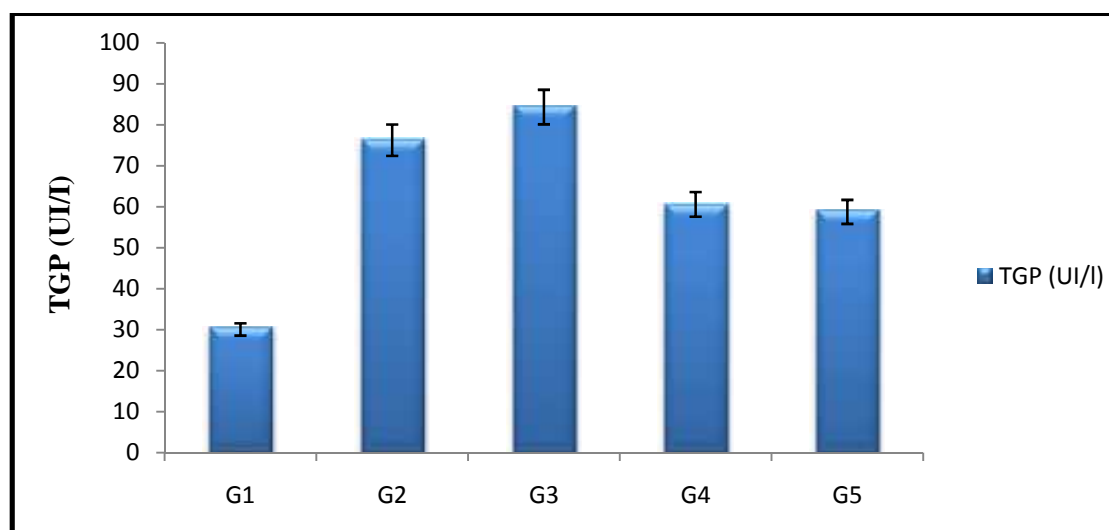
#### ➤ Dosage des transaminases TGO/ASAT et TGP/ALAT

Les transaminases sont deux paramètres plasmiqes très intéressants pour préjuger la fonction hépatique ou lorsqu'il existe une lésion cellulaire, principalement au niveau du foie, du cœur, des reins ou des muscles. Les deux paramètres biochimiques s'articulent concomitamment, c'est-à-dire augmentent et diminuent dans la même circonstance ([Sacoti, 2012](#)).



**Figure 23:** Les résultats de dosage du TGO de tous les groupes. (n=6).

Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes.



**Figure 24:** Les résultats de dosage du TGP de tous les groupes.(n=6)

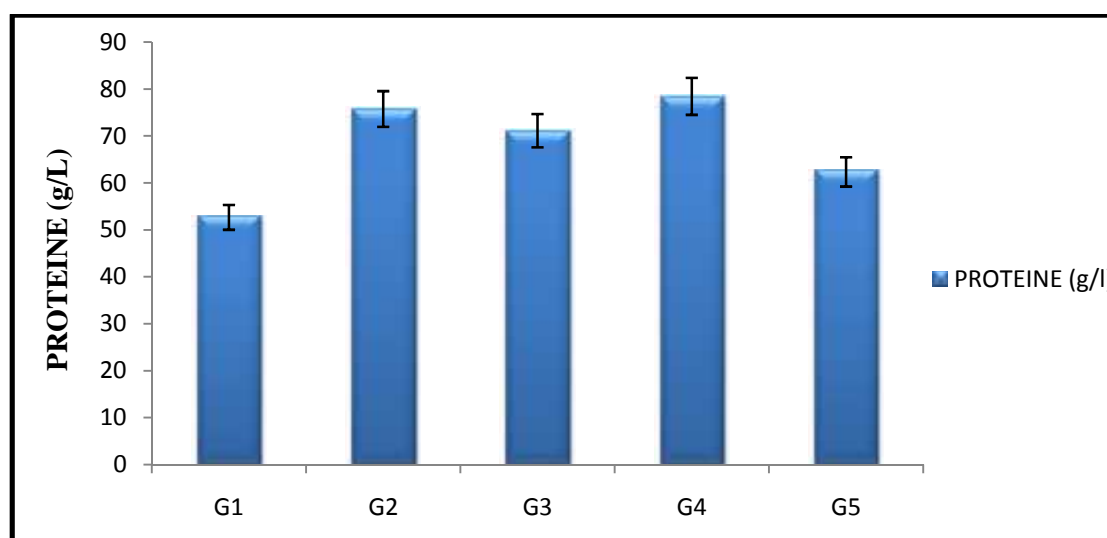
Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes.

L'analyse des résultats présentés par la Figure 23 montre aucun effet de l'administration de la propolis sur le taux de TGO, en comparant avec celle des rats traités par la quercitine qui induit une augmentation par rapport au groupe témoin et les rats obèse non traité, Au contraire la fig.(24) permet de constater une diminution de la concentration en TGP des rats traités(fort concentration de propolis ,et par la quercitine) par rapport au rat obèse non traité .

Dans la présente étude, l'augmentation de l'activité sérique des transaminases (TGP) chez les rats soumis à un régime hyper gras par rapport aux rats témoins est considérée comme un biomarqueur de la dysfonction du foie et le dommage hépatique provoqué par ce régime. Au cours de l'obésité, les quantités élevées des métabolites toxiques conduisent à un épuisement de glutathion hépatique suite à l'augmentation des radicaux libres. Ces oxydants entraînent une nécrose au niveau des cellules hépatiques induisant l'augmentation de la concentration des aminotransférases (Saxena et flora., 2004) et leur sortie dans le sérum (Saxena et flora., 2004)

### II.2.5. Dosage des protéines totales

Le dosage de protéines sanguines est un paramètre qui nous permet de prédire une inflammation, une insuffisance hépatique, un déficit immunitaire ainsi qu'un dysfonctionnement métabolique notamment la néoglucogenèse



**Figure 25:** Les résultats de dosage de protéine de tous les groupes.

Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes.

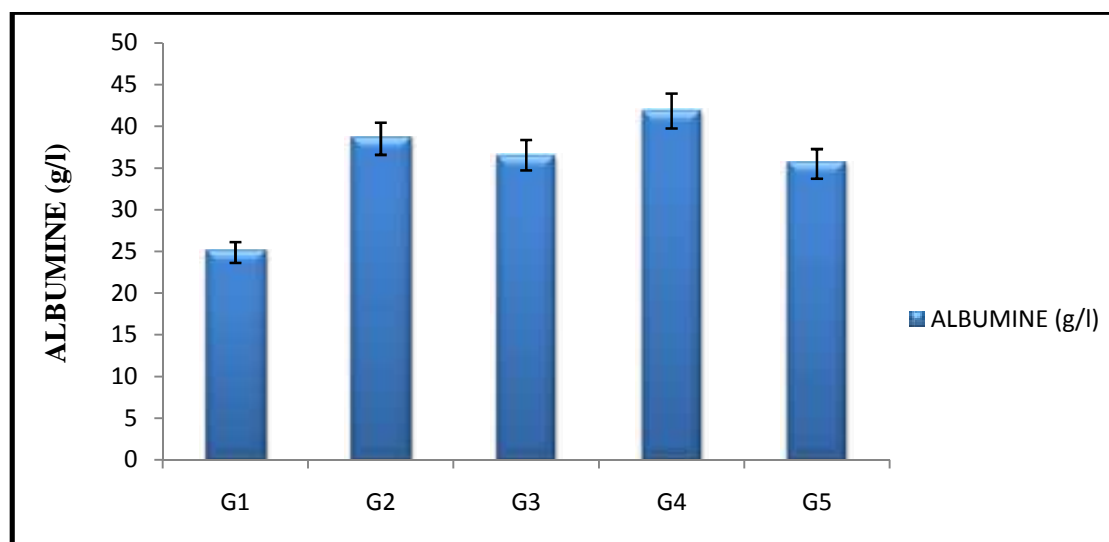
Le taux de protéine sanguine des rats mâles Wistar traité par la propolis (100 mg/Kg, 200 mg/Kg) et par la quercitine (50 mg/Kg) est illustré dans la **Figure 25**.

Nos résultats montrent que: une augmentation de la concentration en protéines totales des tous les groupes (G2, G3, 4 et G5), (71.15, 78.46, 62.38 g/l) par comparaison à celle du groupe G1 (52,7 g/l) respectivement.

Les résultats obtenus montrent que le régime cafétéria augmente la protéine sérique chez le groupe G2 par rapport au groupe G1. Ce résultat due à l'effet de teneur en protéine qui est plus important dans régime cafétéria que le régime standard. Ainsi, nos résultats montrent que l'extrait aqueux de *Propolis* et l'atorvastatine n'influent pas sur la concentration sérique de protéine. Ce résultat est Confirmé par les résultats de l'urée qui ne présente aucune modification chez le groupe G2 comparée au groupe G1, chez le groupe G3 et le groupe G4 comparée au groupe G2, ainsi que chez le groupe G3 comparé au groupe G4. L'urée est le produit final ultime du catabolisme des protéines dans le corps, est excrétée par les reins (Brunner et Suddarth., 2006). En effet, le maintien de la masse des protéines corporelles résulte de l'équilibre entre synthèse et catabolisme protéique selon un rythme dépendant d'apports en azote exogène .

## II.2.6. Dosage de l'albumine

L'albumine est une protéine plasmatique produite par le foie, l'intervalle normal de concentration en albumine dans le sang est 35 à 50 g/l, et elle représente habituellement environ 60% des protéines plasmatiques (Carter, 1994).



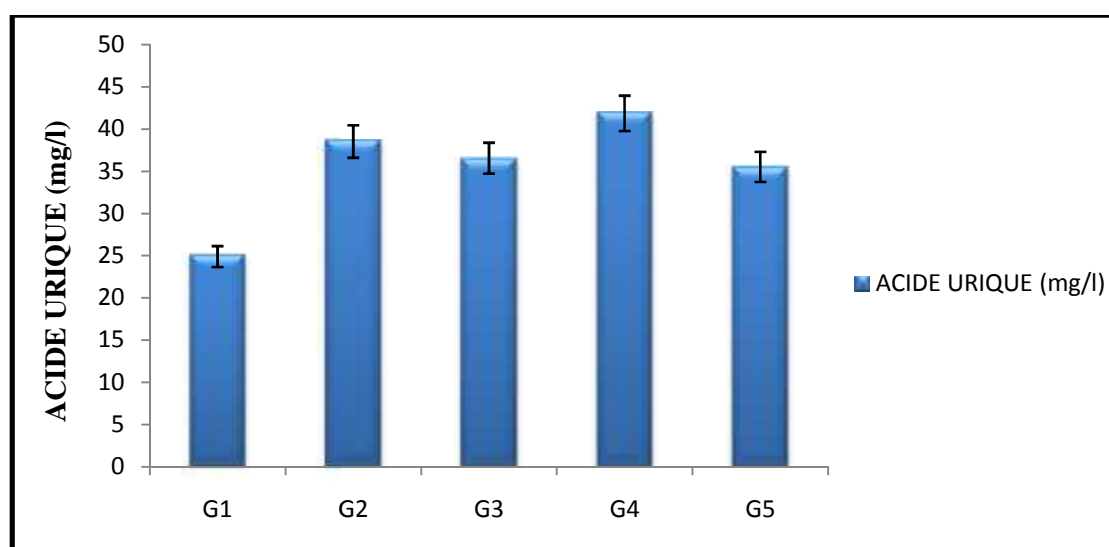
**Figure 26** : Les résultats de dosage de l'albumine de tous les groupes.

Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes.

Les résultats montrent : Une augmentation hautement significative de l'albumine de tous les groupes (G2, G3, G4 et G5), (38.51, 36.54 ; 41.84 et 35.50 g/l) par rapport à celui du groupe G1 (24.88 g/l).

### II.2.7. Dosage de L'acide urique

Est un antioxydant hydrosoluble dont la formule chimique est  $C_5N_4O_3H_4$ . Chez l'homme, la production quotidienne d'acide urique est comprise entre 600 et 800 mg, alors que la quantité d'acide urique contenue dans l'organisme varie entre 30 à 70 mg/l. Comme tous les anions organiques, l'urate est transporté par les systèmes de transport lumineux et bas latéraux classiques. 20 à 25 % de l'acide urique sont déversés dans l'intestin par les sécrétions digestives (Sekli-Belaidi, 2011).



**Figure 27** : Les résultats de dosage du l'acide urique de tous les groupes.

Les valeurs représentent la moyenne de 3 déterminations  $\pm$  Ecartypes.

Les résultats montrent : Une différence statistiquement non significative de l'acide urique des rats traités (G3, 4 et G5), (36.54, 41.84 et 35.50 mg/l) et du rat obèse non traité (38.51 mg/l) par rapport à celui du rat témoin (24.88 mg/l). (Fig 27)

La prévalence élevée de cette anomalie dans le syndrome métabolique en fait un marqueur de plus en plus étudié, en particulier à cause de son implication dans le stress oxydant et l'état inflammatoire qui sont associés à ce syndrome (Coutinho et al., 2007).

*Conclusion*

## Conclusion

La médecine traditionnelle est largement répandue et tient une place majeure dans le traitement de différentes maladies métaboliques. Le nombre des études en matière de recherche de nouvelles molécules capable de prévenir ou même de retarder l'apparition de ces maladies, reste très limitée. Ce travail a été orienté pour évaluer l'influence de la phytothérapie à base de l'extrait éthanolique de *propolis* avec une dose de 100-200mg/kg contre l'obésité et ses complications chez les rats rendus obèse par le régime cafeteria.

L'analyse qualitative et quantitative de la propolis est très riche en, flavonoïdes, acides phénoliques, esters, Acides aromatiques Alcool, terpènes, quinine et autre composés organiques et substances minérales diverses, ce qui pourrait représenter une nouvelle source potentielle des molécules bioactives ont un important effet thérapeutique. (Boufadi *et al*, 2014)

D'après notre étude, on peut conclure que le régime cafeteria (régime hypergras) conduit à l'installation de l'obésité, associée à des anomalies métaboliques comme l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie et induit par la suite un stress oxydatif qui constitue le trait d'union de toutes les maladies tels que l'athérosclérose, les risque coronaropathies, diabète et certains cancers...ect.

Nos résultats ont montré aussi que l'extrait éthanolique de *propolis* induit une diminution de routine de gains du poids corporel et une diminution de prise alimentaire journalière ceci serait dû par l'effet bénéfique de la propolis contre l'obésité et le surpoids.

De plus, nous avons observé d'après notre étude que l'extrait éthanolique de propolis a un effet hypoglycémiant et hypolipidémiant au niveau plasmatique. Ces résultats indiquent l'influence et l'efficacité de la propolis sur les mécanismes cellulaires qui contrôlent le métabolisme des glucides et lipides.

Concernant la comparaison entre l'effet hypolipidémiant de l'extrait éthanolique de propolis et la quercitine, nos résultats présentent que la quercitine est plus efficace dans la correction de l'obésité par rapport l'effet de propolis Ce qui nous permet d'augmenter l'avantage d'utilisation de la phytothérapie contre l'obésité avec moins efficacité thérapeutique et moins risque cytotoxique.

A la lumière de cette étude, nous avons constaté que l'extrait éthanolique de *propolis* a des effets bénéfiques sur les altérations métaboliques chez les rats obèses. Son intégration dans l'alimentation peut participer à améliorer le profil métabolique, le profil

biochimique(HbA1c), le profile rénal (l'urée et la créatinine), le profile lipidique et réduire l'incidence de l'obésité et ses complications à long terme.

Des études plus approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les différents effets observés.

*Références*  
*Bibliographique*  
*s*

## Références bibliographiques

### -A-

1. **Almas, K., Mahmoud, A., Dahlan, A.** (2001). A comparative study of propolis and saline application on human dentin. A SEM study. *Indian J Dent Res*; 12(1):21-27.
2. **Anderson, J.W., Kendall, C.W., Jenkins, D. J.** (2003). Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr.* Vol. 22(5):331-339.
3. **Anderson, O.M., Markham, K.R.** (2006). Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications. CRC Press, Taylor & Francis Group. Vol.1(32): 397-425.
4. **Anonyme** (2012). Cholestérol (HDL, LDL, VLDL), Biomnis, Biologie médicale spécialisée, P.1-4.
5. **Apimab (Laboratoires).** La propolis. <http://www.apimab.com/fr/propolis.html>.

### -B-

6. **Basdevant, A.** (2006). L'obésité. Origines et conséquences d'une épidémie. *C. R. Biologies.* 329: 562-569.
7. **Basdevant, A., Clement, K.** (2011). Histoire naturelle et origine des obesites. *Traite Medecine et Chirurgie de l'obesite. Medecine Sciences Publications. Lavoisier. P 1 -9.*
8. **Berger, M.** (2006). Manipulations nutritionnelles du stress oxydant: états des connaissances. *Nut Clin et Mét.* Vol.20: 48-53.
9. **Bisht, K., Wagner, K. H., Bulmer, A. C.** (2010). Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto-and DNA-protective dietary compounds. *Toxicology.* Vol.278(1):88-100
10. **Blavy P.** (2010). Identification des éléments clefs du métabolisme des lipides et de leurs régulateurs, Thèse pour obtenir le diplôme de docteur de l'institut supérieur des sciences agronomiques, agro-alimentaires, horticoles et du paysage, Université Européenne de Bretagne, Haute autorité de santé (HAS), P. 23.
11. **Boufadi, Y. M., Soubhye, J., Riazi, A., Rousseau, A., Vanhaeverbeek, M., Nève, J., Boudjeltia, K.Z. and Van Antwerpen, P.** (2014) Characterization and Antioxidant Properties of Six Algerian Propolis Extracts: Ethyl Acetate Extracts Inhibit

Myeloperoxidase Activity. International Journal of Molecular Sciences, 15, 2327-2345.

12. **Bouanane, S., Benkalfat n, B., Baba ahmed , F. Z., Merzouk, H., Mokhtari, N.S., Merzouk, S. A., Gresti, J., Tessier, C., Narce, M.** (2009). Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. Clinical Science. Vol. 116. 669-680.
13. **Branca, F., Nikogosian, H et Lobstein, T.** (2007). Le Defi de l'obesite dans la Region europeenne de l'OMS et les strategies de lutte/ The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response. Ed. WHOEurope, Danemark.68p.
14. **Brunner, L.S., Suddarth, D.S.** (2006). Soins infirmiers en médecine et en chirurgie: 2.Fonctions respiratoire,cardiovasculaire et hématologique. Ed. De Boeck,Canada. 680p.
15. **Burdock, G. A.** (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). Food Chem Toxicol; 36(4):347-363.

**-C-**

16. **Chemla, J.** (2003). Obésité, génotype et modes de vie TPE de Première Scienti qu'au lycée Charlemagne.
17. **Chang, C. L., Seo, T., Matsuzaki, M., Worgall, T. S., Deckelbaum, R. J.** (2009). N-3 fatty acids reduce arterial LDL-cholesterol delivery and arterial lipoprotein lipase levels and lipase distribution. ArteriosclerThrombVascBiol. Vol. 29(4):255-561.
18. **Changizi, A. S., Zarei, A., Taheri, S., Rasekh, F., Ramazani, M.** (2013). The Effects of *Portulaca oleracea* Alcoholic Extract on Induced Hypercholesterolemia in Rats. Zahedan J Res Med Sci. Vol. 15(6): 34-39.
19. **Clinical guide of laboratory test.** (2006). 4t Ed, N.W. Tietz. p. 916-921.
20. **Coutinho, T de A, Tunner, S. T, Peyser, P. A, Bielak, L. F.** (2007). Sheedy 2nd PF, Kullo IJ. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens*; 20: 83-9.

**-D-**

21. **Darimont, C., Turini, M., Epitoux, M., Zbinden, I., Richelle, M., Montell, E.,**

- Ferrer-Martinez, A., Macé, K.** (2004). 3-adrenoceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. *Nutrition & Metabolism*. Vol .1(4): 1-9.
22. **Delattre, J., Durand, G., Jardillier, J.C.** (2003). *Biochimie pathologique : aspects moléculaires et cellulaires*. Ed. Flammarion, Paris. 317p.
23. **Depiesse, F.** (2009). *Définitions. Prescription des activités physiques: en prévention et en thérapeutique*. Elsevier Masson. p. 3-9.
24. **Dobrowski, JW., Vohora, SB., Sharma, K.** (1991). Antibacterial, antifungal, antiamoebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol*; 35(1):77-82.

### **-F-**

25. **Farooqui, T., Farooqui, A.** (2010). Molecular mechanism underlying the therapeutic activities of propolis: a critical review. *Curr Nutr Food Sci*;6:186-199.
26. **Friedewald, W.T., Levy, R. I., Fredrickson, D., S.** (1972). Estimation of the concentration of low-densitylipoproteincholesterol in plasma without use of the preparativeultracentrifuge. *Clin Chem*, Vol. 18, P. 499-502.
27. **Fumeron, F.** (2005). De l'obésité au diabète de tybe2 *Epidémiologie et physiopathologie*. *Sci. Aliments* 25:339-347.
28. **Furukawa, S., et al.** (2004), 'Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome', *J Clin Invest*, 114 (12), 1752-61.

### **-G-**

29. **Gekker, G., Hu, S., Spivak, M., Lokensgard, J. R.** (2005). Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4+ lymphocyte and microglial cell cultures. *J Ethnopharmacol*;102(2): 158-163.

### **-H-**

30. **Henry, J.B.** (1984). *Clinical Diagnosis and management* 17th édition, Saunders Publisher.
31. **Changizi, A.S., Zarei, A., Taheri, S., Rasekh, F., Ramazani, M.** (2013). The

Effects of *Portulaca oleracea* Alcoholic Extract on Induced Hypercholesterolemia in Rats. Zahedan J Res Med Sci. Vol. 15(6): 34-39.

32.

33. **Hofbauer, K. G.** (2002). Molecular pathways to obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. Vol. 26(2): 18-27.

34. **Huang, W. J., Huang, C. H., Wu, C.L et coll.** (2007). Propolin G, a prenylflavanone, isolated from Taiwanese propolis, induces caspase-dependent apoptosis in brain cancer cells. J Agric Food Chem; 55(18):7366-7376.

### **-I-**

35. **Izuta, H., Shimazawa, M., Tsuruma, K.** (2009). Bee products prevent VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. BMC Complement Altern Med; 9:45.

### **-J-**

36. **Janssens, G.** (2006). Répertoire d'analyses de Biologie clinique, 3ème édition. P 49-81.

### **-K-**

37. **Katircioglu, H., Mercan, N.** (2006). Antimicrobial activity and chemical compositions of Turkish propolis from different regions. Afri J Biotechnol; 5:1151-1153.

38. **Kimberly, M., Leary, E., Cole T., Waymack, P.** (1999). Selection, Validation, standardization and performance of a designated comparison method for HDL-cholesterol for use in the cholesterol reference method laboratory network, Clin Chem, Vol. 45. P 12.

39. **Kim, S. H., Hyun, S. H., Choung, S. Y.** (2006). Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. I? Ethnopharmacol. 104: 119-123.

40. **Koo, H., Gomes, B. P., Rosaken, P. L.** (2000). In vitro antimicrobial activity of propolis and arnica montana against oral pathogens. Arch Oral Biol ; 45(2): 141-148.

41. **Krol, W., Scheller, S., Shani, J.** (1993). Synergistic effect of ethanolic extract of

propolis and antibiotics on the growth of staphylococcus aureus. *Arzneimittelforschung*;43(5):607-609.

42. **Kumazawa, S., Hamasaka, T., Nakayama, T.** (2004). Antioxydant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chemistry*; 84:329-339.

### **-L-**

43. **Laisouf, A., Mokhtari Soulimane, N. A., Merzouk, H.** (2014). L'effet thérapeutique de l'huile de lin « *linum usitatissimum* » sur l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie chez des rats obèses âgés. *Afrique Science*. Vol. 10(2): 409 - 418.
44. **Lamas, O., Martínez, J. A., Marti, A.** (2004). Energy restriction restores the impaired immune response in overweight (cafeteria) rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. Vol. 15: 418-425.
45. **Lean, M.E.** (2000). Pathophysiology of obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*. Vol.59 (3): 331-336.
46. **Li, Y., Chen, M., Xuan, H., F.** (2011). Effects of encapsulated propolis on blood glycemic control, lipid metabolism, and insulin resistance in type 2 Diabetes mellitus rats *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2012, Article ID 981896, 8 pages.
47. **Lopez-Vele, M., Martinez-Martinez, F., Del Valle-Ribes, C.** (2003). The study of phenolic compounds as natural antioxidants in wine. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Vol. 43(3): 233-244.
48. **Lotfy, M.** (2006). Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev* 7: 22-31.
49. **Ludwig, D.** (2016). Testing the Insulin Model.

### **-M-**

50. **Man, Q., He, L.** (2009). Effects of high-sugar and high-fat diet on growth and carbohydrate, lipid metabolism in Wistar rats. *Journal of Hygiene research*. Vol. 38(6):722- 724.
51. **Massignani, J. J., Lemos, M., Maistro, E. L.** (2009). Antiulcerogenic activity of the

essential oil of *Baccharis dracunculifolia* on different experimental models in rats. *Phytother Res*; 23(10):1355-1360.

52. **Matsuzawa-Nagata, N., et al.** (2008). Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity', *Metabolism*, 57 (8), 1071-7.

**-N-**

53. **Neeley, W. E.** (1972). Simple automated determination of serum or plasma glucose by a hexokinase/glucose-6-phosphate dehydrogenase method, *Clin Chem*, Vol. 18, P. 509-515.

**-O-**

54. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** (2003). Obésité. Prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Genève. Série de rapports techniques; 894: 43-50.
55. **OMS (Organisation Mondiale de la Santé).** (2013). Données et statistiques. Statistiques sanitaires mondiales 2012. Ed. OMS, Suisse. 180 p.

**-P-**

56. **Paquot, N., De flines, J., Rorive, M.** (2012). L'obésité: un modèle d'interaction complexe entre génétique et environnement. *Rev Med Liège*. Vol. 67(5-6) : 332-336.
57. **Parillo, M., Riccardi, G.** (2004). Diet composition and the risk of Type 2 diabetes: epidemiological and clinical evidence. *British Journal of Nutrition*. Vol.92(1):7-19.
58. **Pathak, A., Rouet, P., Despas, F., Jourdan, G., Verwaerde, P., Galinier, M., Senard, J. M.** (2007). Obésité et hypertension artérielle : épidémiologie, physiopathologie et prise en charge. *MT Cardio*. Vol. 3(3):169-77.
59. **Philippe, J. M.** (1994). Le guide de l'apiculteur. Paris : Episud, 1994.
60. **Pietta, P. G., Gardana, C., Pietta, A. M.** (2002). Analytical methods for quality control of propolis. *Fitoterapia*; 73:7-20.

**-R-**

61. **Raison, J.** (2003). Le syndrome polymétabolique. De l'épidémiologie aux traitements.

Nutrition. 1: 19-37.

62. **Raghukumar, R., Vali, L., Watson, D.** (2010). Antimethicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) activity of 'pacific propolis' and isolated prenylflavanones. *Phytother Res*; 24(8):1181-1187.
63. **Röthlisberger, C.** (2009). Guide de santé cardio-vasculaire : Baisser naturellement le taux de cholestérol, 2ème édition, Vita Health Care AG, P. 3.

### -S-

64. **Saxena, G., Flora, S.J.** (2004). Lead-induced oxidative stress and hemato-logical alterations and their response to combined administration of calcium disodium EDTA with a thiol chelator in rats. *J Biochem Mol Toxicol*. Vol. 18(4): 221-233.
65. **Schlienger, J. L., Luce, F., Vinzo, S., Pradignac, A.** (2009). Obésité et cancer. *Obesity and cancer*. 30: 776-782.
66. **Sekli-Belaidi, F.** (2011). Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly (3,4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteurs spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin. Thèse en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier, P. 11-14.
67. **Sforcin, J. M., Bankova, V.** (2011). Propolis: is there a potential for the development of new drugs? *J Ethnopharmacol*; 133(2):253-260.
68. **Speakman, J.R.** (2004). Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr*. Vol.134 (8):2090-2105.
69. **Suter, M.** (2011). La décision chirurgicale. *Traite Médecine et Chirurgie de l'obésité*. Médecine Sciences Publications. Lavoisier. p. 522-5.

### -T-

70. **Tamaoku, K., Uenok, K., Akiura, K., Ohkura, Y.** (1982). New water-soluble hydrogendonors for the enzymatic photometric determination of hydrogen peroxide. II. Nethyl N-(2-hydroxy-3-sulfo-propyl) aniline derivatives, *Chem Pharm Bull*, Vol.30, P. 2492- 2497
71. **Tony, J.** (2010). Impact du système endocannabinoïdien sur la physiopathologie de l'obésité: Effets de l'antagonisme des récepteurs CB1 sur le métabolisme glucido-

lipidique de la Souris obèse. THESE En vue d'obtenir le grade de Docteur de l'Université de Bourgogne.

72. **Tremblay.** (2004). Traitement de l'obésité comme médecin faites-vous le poids ? Le Médecin du Québec, volume 39, numéro 2.

**-W-**

73. **Wahlefeld, A. W., Bergmeyer, H. U.** (1974). Methods of enzymatic analysis. 2ème édition. New York, NY: Academic Press Inc, 1974, 1831.
74. **WHO.** (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organ Tech Rep Ser. Vol. 894: i-xii, 1-253.
75. **Wolf, H.K., Tuomilehto, J., Kuulasmaa, K., Domarkiene, S., Cepaitis, Z., Molarius, A., Sans, S., Dobson, A., Keil, U., Rywik, S.** (1997). Blood pressure levels in the 41 populations of the WHO MONICA project. J Hum Hypertension. Vol. 11(11):733-42.

**-Y-**

76. **Young, D.S.** (1990). Third Ed., AACC Press, Washington DC.

**-Z-**

77. **Ziegler, O.** (2011). Traitements médicamenteux de l'obésité. Traité Médecine et Chirurgie de l'obésité. Médecine Sciences Publications. Lavoisier; 2011. p. 450-62.

*Annexe*

## 1. Dosage des protéines

### ➤ Principe :

Selon la méthode de Kjeldhal (appareil automatique).

La méthode consiste à transformer l'azote organique contenu dans l'échantillon en azote minéral (ammoniac), par minéralisation à 400 C des échantillons, suivi d'une distillation à la vapeur.

### ➤ Méthode :

- Verser dans le tube d'analyse 0,5 à 1,5 g d'échantillon.
- Ajouter 12,5 ml d'acide sulfurique concentré 95% et, 5g catalyseur SE4.
- Laisser l'ensemble à température ambiante pendant une nuit puis porter à 400 C pendant environ 2 heures.
- Laisser refroidir.
- Ajouter dans le tube, 80 ml d'eau déminéralisée et 50 ml de soude à 40%.
- Entraîner l'ammoniac qui s'est formé par de la vapeur sur un appareil FOSS Kjeltec™ 2200 (automatiquement). (Distillation du contenu à la vapeur).
- La totalité du distillat formé, est constitué d'ammoniac.
- Plonger le distillat dans 30 ml d'une solution d'indicateur coloré d'acide borique (4%). La solution rouge intense, vire au vert en présence d'un composé alcalin tel que l'ammoniac.
- Titrer l'ammoniac formé par de l'acide sulfurique 1/20 (virage d'un mélange d'indicateurs colorés : la solution verte vire au gris-rose).

La quantité d'acide sulfurique est directement proportionnelle à la quantité d'azote présente dans l'échantillon initial.

### ➤ Calculer le taux d'azote total :

$$\%N = v . 7 . 0,0001 \times \frac{V}{V_0} \times \frac{100}{P}$$

V : Volume burelle.

V : Volume d'extraction (100 ml).

V0 : Volume de la prise d'essai (20).

P : Poids d'échantillon (0,025g).

- Le taux de protéines est le suivant :

$$\text{Taux de protéines} = \%N \times 6,25$$



**Figure :** l'appareil de la méthode de kjeldhal.

## 2. Dosage des sucres totaux

### ➤ Méthode de phénol (méthode Dubois)

**Principe :** La méthode Dubois permet de doser les oses en utilisant le phénol et l'acide sulfurique concentré. En présence de ces deux réactifs, les sucres donnent une couleur jaune crème, dont l'intensité est proportionnelle à la concentration des sucres totaux. La densité optique est déterminée à 490 nm ([Linden, 1981](#))

### ➤ Mode opératoire

- Introduire dans un tube à essai 2ml d'échantillon à doser
- Ajouter à la gamme préparée et les tubes d'échantillon :  
**0,1 ml** d'une solution de phénol à **80%** et **4 ml** d'acide sulfurique concentré ;
- Mélanger lentement et légèrement ;
- Laisser la réaction se faire à une température de 20 - 30°C pendant 15 mn, puis refroidir les tubes pour arrêter la réaction ;
- Faire une lecture dans un spectrophotomètre UV visible à une longueur d'onde de 490 nm.

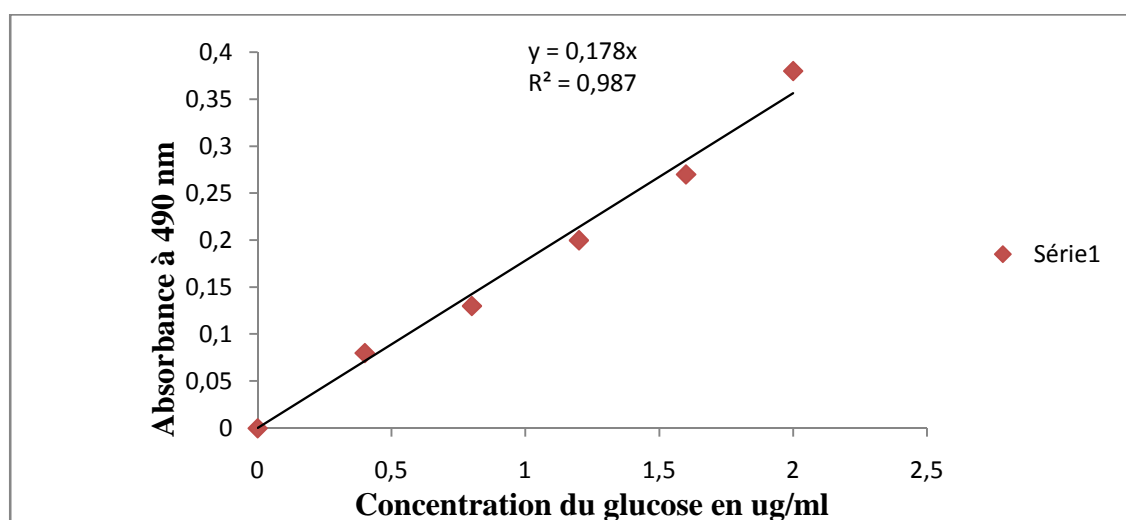
### ➤ Expression des résultats

La densité optique est mesurée à 490 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (Réf: JENWAY – 7305 Royaume-Uni) et la concentration des sucres totaux est

déterminée directement à partir de la courbe d'étalonnage préalablement établie avec une solution mère de glucose à 100µg/ ml (voir le mode de préparation dans l'annexe)

**Tableau :** La courbe d'étalonnage de glucose.

Volume de glucose à 0,01% (ml)	0	0,4	0,8	1,2	1,6	2
Eau distillée (ml)	2	1,6	1,2	0,8	0,4	0
Concentration en (UG)	0	40	80	120	160	200
Densité optique	0	0,08	0,13	0,2	0,27	0,38



**Figure :** La courbe d'étalonnage de glucose.

### 3. Détermination des matières grasses (MG)

Les matières grasses des aliments ne peuvent être obtenues en totalité par extraction directe au moyen d'un solvant. En revanche, des substances non lipidiques sont généralement extraites. Cependant, il est admis que le résidu sec à 102°C pendant 2 h, après épuisement par un solvant approprié correspond aux « matières grasses » d'un aliment.

#### ➤ Mode opératoire

- Peser entre 3 et 5 g d'échantillon à analyser dans une cartouche de soschlet.

- Peser le ballon de soschlet sec (ballon de 250 ml ou 500 ml codé au goulot).
- Placer la cartouche dans un extracteur soschlet, monter le ballon sur l'extracteur monté lui-même par une colonne réfrigérante. Verser 1 volume et ½ de solvant dans l'extracteur.
- Extraire pendant 6 à 8 h. A la fin de l'extraction, si phoner le reliquat du solvant restant, dans l'extracteur, dans le ballon.
- Faire évaporer à l'aide d'une rote vapor rotatif. Pousser la distillation presque à sec.
- Placer le ballon plus le résidu dans l'étuve à 102°C pendant 3 h en position couchée.
- Laisser refroidir au dessiccateur et peser.
- **Teneur en MG (% MS) =**

$$\frac{(A-B)}{Cx(MS)} \times 100$$

A : Poids du ballon + Réside après étuve 3 h.

B : Poids du ballon vide.

C : Poids de la prise d'essai.



**Figure :** l'appareil de la méthode de la soschlet.