



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
جامعة الشهيد حمدة لخضر الوادي
Université Echahid Hamma Lakhdar -El OUED
كلية علوم الطبيعة والحياة
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية
Département de biologie Cellulaire et Moléculaire.



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En Vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en
Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

THEME

**Effets anti-obésité d'un mélange de *Zingiber officinale*,
Arthrospira platensis et *Punica granatum* : étude in vivo
et étude in silico ciblant le récepteur GLP-1**

Présenté Par :

M^{elle} : DEYAT Nardjes

M^{elle} : DJOURNI Haifa

Soutenue le : 11/06/2026

Devant le jury composé de :

Président :	Dr. KRAIMIA maroua	MAA	Université d'El Oued
Examineur :	Dr MEDJOUR abdelhak	MAA	Université d'El Oued
Encadreur :	Dr. KIRAM Abdelrazak	MAA	Université d'El Oued

Année universitaire : 2025/2026

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين الذي وفقنا بفضلته وكرمه لإتمام هذا العمل، والحمد لله الذي أنار لنا درب العلم والتعلم، والصلاة والسلام على أشرف المرسلين سيدنا محمد وعلى آله وصحبه أجمعين.

نتقدم بأسمى عبارات الشكر والامتنان والتقدير إلى أستاذنا الفاضل الدكتور: **كرام عبد الرزاق**، المشرف على هذه المذكرة، الذي لم يبخل علينا يوماً بتوجيهاته السديدة ونصائحه القيمة، وكان له بالغ الأثر في إنجاز هذا العمل، سواء من الجانب العلمي أو المنهجي، فله منا جزيل الشكر وعظيم الامتنان على صبره ودعمه المستمر طيلة فترة إعداد هذا البحث.

كما يطيب لنا أن نخص بالشكر والتقدير الأساتذة الأفاضل: **بوضيية وفاء، أحمد غانية، ابتسام العايب، والعائز الحفناوي، لونيس وليد**، على ما قدموه لنا من دعم علمي ونصائح وتوجيهات، وعلى تعاونهم واستقبالهم لنا بكل رحابة صدر، فجزاهم الله عنا كل خير وبارك في علمهم ووقتهم.

ويمتد شكرنا الخالص والجزيل إلى كافة طاقم المخبر الجامعي، الذين وفروا لنا الظروف الملائمة، ولم يتوانوا في تقديم التسهيلات والمساعدة التقنية والعلمية اللازمة لإتمام الجانب التطبيقي من هذا البحث.

وفي الختام، نتوجه بشكر عام وتقدير فائق إلى جامعة الوادي – حمة لخضر، بكافة أطقمها الإدارية والبيداغوجية، والتي احتضنت مسيرتنا الدراسية ووفرت لنا البيئة العلمية الخصبة لنيل العلم والمعرفة.

إلى كل هؤلاء، وإلى كل من ساهم من قريب أو من بعيد في إنجاز هذا العمل، نهدي وافر شكري وتقديري.

إهداء

﴿وَأَخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنْ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ﴾

اللهم لك الحمد حمد الشاكرين الذاكرين، حمداً يملأ السماوات والأرض وما بينهما. لم تنته محطات النجاح بعد، ولن يتوقف السعي، بل اجتزنا إحدى مراحل الطريق التي كُتبت لنا، وما زالت الآمال ممتدة والطموحات متجددة.

إلى من قال الله تعالى فيهما: ﴿وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا﴾

إلى من كلله الله بالهيبة والوقار، ومن دعمني بلا حدود وأعطاني بلا مقابل، إلى من علّمني أن النجاح لا يأتي إلا بالصبر والإصرار، وغرس في روحي مكارم الأخلاق، وكان داعمي الأول في مسيرتي وسندي وقوتي بعد الله...

أبي الغالي

إلى من جعل الله الجنة تحت أقدامها، ويسّرت لي الشدائد بدعائها، إلى القلب الحنون، والشمعة التي أنارت دربي، وسر قوتي ونجاحي، ونبع الحنان الذي لا ينضب...

أمي الغالية

إلى ضلعي الثابت وأمان أيامي، إلى من شددت عضدي بهم فكانوا خير سند وعون، وإلى قرة عيني ومصدر فخري واعتزازي...

أخواتي الغاليات

إلى شقيقي الأصغر، الذي كان لي عوناً وساعدي في الجانب التطبيقي لهذا العمل، فكان خير سند وداعم، ورفيقاً حاضراً عند الحاجة...

أخي العزيز معتر بالله

إلى صديقتي ورفيقة دربي، التي كانت دائماً مصدر دعم ومحبة وتشجيع، وشاركتني لحظات السعي والتعب والأمل...

صفاء

إليكم جميعاً، عائلتي العزيزة، أهدي هذا الإنجاز وثمره جهدي، الذي لطالما تمنيت الوصول إليه، وها أنا اليوم أتممت أولى ثماره بفضل الله سبحانه وتعالى.

كما لا أنسى أن أقدم بخالص الشكر والتقدير إلى أستاذتي المفضلة:

الأستاذة وفاء بوضبية

على دعمها وتوجيهاتها القيمة، وعلى ما قدمته من تشجيع ومساندة كان لهما الأثر الطيب في هذا المشوار.

فالحمد لله على ما وهبني، وأسأله أن يجعلني مباركة أينما كنت، وأن يوفقني لما يحب ويرضى، فمن قال أنا لها نالها، وأنا لها بإذن الله.

وآخر دعوانا أن الحمد لله رب العالمين.

إهداء

بسم الله الرحمن الرحيم، والحمد لله رب العالمين، والصلاة والسلام على أشرف الأنبياء والمرسلين، سيدنا محمد، وعلى آله وصحبه أجمعين.

الحمد لله الذي مَنَّ بالهدى، وأعان على السداد، وبنعمته تُقضى الحاجات وتتم الصالحات. أهدي تخرّجي إلى من قرن الله برّهما بعبادته، فقال تعالى:

(وَقَضَىٰ رَبُّكَ أَلَّا تَعْبُدُوا إِلَّا إِيَّاهُ وَبِالْوَالِدَيْنِ إِحْسَانًا) [الإسراء: 23].

إلى أُمِّي العزيزة،

أتقدم إليك بخالص الشكر وعظيم الامتنان على كل ما قدمته لي من اهتمامك، ودعواتك الصادقة التي كانت سندًا لي في كل خطوة. أسأل الله أن يجزيك عني خير الجزاء، وأن يبارك في عمرك وصحتك.

وإلى من أتشرف بامتداد اسمه،

معلمي الأول، والصاحب قبل الأب، والسند الذي لا يميل،

الذي تشيّدت على صلابته أركان وجودي، فلم يكن مجرد والدٍ، بل كان معمارَ شخصيتي ومهندسَ ملامحها الأولى.

أهدي تخرّجي إلى من انتظر هذه اللحظات ليحني ثمار فخره بي، وها أنا اليوم أهديك ثمرة تعبك، وأردُّ لك شيئاً من جميلك الذي لا يُوفَّى.

وأهديك هذا العمل عرفاناً بعبطائك المتواصل، وتضحياتك الغالية، وامتناناً لما كان لنصحك وتوجيهك ومساندتك من أثر عميق في مسيرتي العلمية، وفي بلوغ هذا الإنجاز.

وإلى إخوتي الأعزاء،

أتوجّه إليكم بخالص التقدير والامتنان لما قدمتموه من دعم ومساندة طوال مسيرتي، وأهديكم هذا العمل عرفاناً بمكانتكم الكريمة، وتقديرًا لما كان لتشجيعكم ومؤازرتكم من أثرٍ في إنجازهِ.

وإلى كل من كان له أثرٌ طيب في رحلتي العلمية،

من قريب أو بعيد، ممن منحني علمًا أنتفع به، أو نصيحةً أستنير بها، أو دعمًا أستاذت إليه، أو دعوةً صادقةً رافقتني في الخفاء؛

أهدي هذا العمل تقديرًا لعبائهم، ووفاءً لفضلهم، واعترافًا بأثرهم الطيب.

ربنا، ما عملته فهو من فضلك، وما أخلصته فهو من توفيقك، وما قصّرت فيه فهو من تقصيري.

اللهم إنا نسألك باسمك الأعظم الذي إذا دُعيت به أجبت، أن تجعل هذا الإنجاز في موازيننا يوم القيامة. ثم الحمد لله الذي يُعطي برغم ذنوبنا، لم يَمْنَح.

هيفاء

Résumé

Cette étude a eu pour objectif de développer une formulation biologique naturelle destinée à prévenir et à traiter l'obésité ainsi que les troubles métaboliques associés, à base de pelures de grenade (*Punica granatum* L.), de gingembre (*Zingiber officinale*) et de spiruline (*Arthrospira platensis*), collectés dans les régions d'El-Oued et de Biskra en Algérie.

Les analyses phytochimiques ont révélé que les pelures de grenade présentaient la teneur la plus élevée en polyphénols totaux ($230 \pm 12 \mu\text{g EAG/mg d'extract}$), tandis que le gingembre affichait la teneur la plus importante en flavonoïdes totaux ($14,20 \pm 0,45 \mu\text{g EQ/mg d'extract}$). Le test DPPH a également montré que l'extract de pelures de grenade possédait l'activité antioxydante la plus élevée, avec une valeur d'IC₅₀ de $31,00 \pm 1,00 \mu\text{g/mL}$.

Afin d'évaluer l'efficacité de cette formulation, une étude *in vivo* a été réalisée sur des rats Wistar rendus obèses par un régime riche en graisses. Les animaux ont été traités avec un mélange composé de 50 % de pelures de grenade, 40 % de gingembre et 10 % de spiruline, à une dose de 120 mg/kg. Les résultats ont montré une diminution significative du poids corporel, du périmètre abdominal, de la glycémie, du cholestérol total et des triglycérides, ainsi qu'une amélioration notable des paramètres hématologiques et de l'architecture tissulaire des organes par rapport au groupe obèse non traité.

Par ailleurs, une étude de docking moléculaire a été réalisée afin d'évaluer l'interaction de plusieurs composés phytochimiques avec le récepteur GLP-1R, impliqué dans la régulation de l'appétit et de la satiété. Les résultats ont montré que la quercétine, la catéchine, l'acide rosmarinique et les gingérols présentent une affinité de liaison favorable ainsi que des propriétés pharmacocinétiques prometteuses, suggérant une implication potentielle de la voie du GLP-1 dans l'effet anti-obésité de cette formulation.

Ces résultats confirment le potentiel thérapeutique de cette formulation végétale comme alternative naturelle prometteuse pour la prévention et la prise en charge de l'obésité et des troubles métaboliques associés.

Mots-clés : Obésité, *Punica granatum* L., docking moléculaire, GLP-1R. **Mots clés :** Obésité, troubles métaboliques, *Zingiber officinale*, *Punica granatum* L., *Arthrospira pLatensis*, formulation biologique, antioxydant, docking moléculaire, GLP-1R.

Abstract

This study aimed to develop a natural biological formulation for the prevention and treatment of obesity and its associated metabolic disorders, based on pomegranate peels (*Punica granatum* L.), ginger (*Zingiber officinale*), and spirulina (*Arthrospira platensis*), collected from the regions of El Oued and Biskra, Algeria.

Phytochemical analyses revealed that pomegranate peels exhibited the highest total polyphenol content, reaching 230 ± 12 μg GAE/mg extract, whereas ginger showed the highest total flavonoid content, reaching 14.20 ± 0.45 μg QE/mg extract. The DPPH assay also demonstrated that pomegranate peel extract possessed the strongest antioxidant activity, with an IC₅₀ value of 31.00 ± 1.00 $\mu\text{g/mL}$.

To evaluate the efficacy of this formulation, an *in vivo* study was conducted on Wistar rats rendered obese through a high-fat diet. The animals were treated with a mixture consisting of 50% pomegranate peels, 40% ginger, and 10% spirulina at a dose of 120 mg/kg. The results showed significant reductions in body weight, abdominal circumference, blood glucose, total cholesterol, and triglyceride levels, along with marked improvements in hematological parameters and tissue architecture of organs compared with the untreated obese group.

Furthermore, a molecular docking study was performed to evaluate the interaction of several phytochemical compounds with the GLP-1 receptor (GLP-1R), which plays a key role in appetite and satiety regulation. The results indicated that quercetin, catechin, rosmarinic acid, and gingerols exhibited favorable binding affinities and promising pharmacokinetic properties, suggesting a potential involvement of the GLP-1 pathway in the anti-obesity effect of this formulation.

These findings confirm the therapeutic potential of this plant-based formulation as a promising natural alternative for the prevention and management of obesity and related metabolic disorders.

Keywords: Obesity, *Punica granatum* L., *Zingiber officinale*, *Arthrospira platensis*, molecular docking, GLP-1R. **Keywords:** Obesity, metabolic disorders, *Zingiber officinale*, *Punica granatum* L., *Arthrospira pLatensis*, biological formulation, antioxidant, molecular docking, GLP-1R

ملخص

هدفت هذه الدراسة إلى تطوير تركيبة بيولوجية طبيعية للوقاية من السمنة وعلاجها، بالإضافة إلى الاضطرابات الأيضية المصاحبة لها، اعتمادًا على قشور الرمان (*Punica granatum L.*) ، والزنجبيل (*Zingiber officinale*)، والسبيروлина (*Arthrospira platensis*) ، التي جُمعت من منطقتي الوادي وبسكرة في الجزائر.

أظهرت التحاليل الكيميائية النباتية أن قشور الرمان احتوت على أعلى محتوى من البوليفينولات الكلية، حيث بلغ 12 ± 230 ميكروغرام مكافئ حمض الغاليك/ملغ من المستخلص، في حين سجل الزنجبيل أعلى محتوى من الفلافونويدات الكلية، حيث بلغ 0.45 ± 14.20 ميكروغرام مكافئ الكيرسيتين/ملغ من المستخلص. كما أظهر اختبار DPPH أن مستخلص قشور الرمان يمتلك أعلى نشاط مضاد للأكسدة، بقيمة IC_{50} بلغت 1.00 ± 31.00 ميكروغرام/مل.

ولتقييم فعالية هذه التركيبة، أُجريت دراسة داخل الجسم الحي (*in vivo*) على جرذان ويستار أُصيبَت بالسمنة نتيجة اتباع نظام غذائي غني بالدهون. وقد عولجت الحيوانات بمزيج مكوّن من 50% قشور الرمان، و40% زنجبيل، و10% سبيروлина بجرعة 120 ملغ/كغ. وأظهرت النتائج انخفاضًا معنويًا في وزن الجسم، ومحيط البطن، ومستوى سكر الدم، والكوليسترول الكلي، والدهون الثلاثية، إلى جانب تحسن ملحوظ في المؤشرات الدموية والبنية النسيجية للأعضاء مقارنةً بمجموعة السمنة غير المعالجة.

علاوة على ذلك، أُجريت دراسة الإرساء الجزيئي (*Molecular Docking*) لتقييم تفاعل عدد من المركبات الكيميائية النباتية مع مستقبل GLP-1R المسؤول عن تنظيم الشهية والإحساس بالشبع. وقد أظهرت النتائج أن مركبات الكيرسيتين، والكاتيشين، وحمض الروزمارينيك، والجنجيرولات تمتلك ألفة ارتباط جيدة وخصائص دوائية حركية واعدة، مما يشير إلى احتمال مساهمة مسار GLP-1 في التأثير المضاد للسمنة لهذه التركيبة.

تؤكد هذه النتائج الإمكانات العلاجية لهذه التركيبة النباتية بوصفها بديلًا طبيعيًا واعدًا للوقاية من السمنة والتكفل بها، إضافةً إلى الاضطرابات الأيضية المرتبطة بها.

الكلمات المفتاحية: السمنة، *Punica granatum L.*، *Zingiber officinale*، *Arthrospira platensis*، الإرساء الجزيئي، GLP-1R.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	Signification
ADMET	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity
ALAT (ALT)	Alanine aminotransférase
AMPK	AMP-activated protein kinase
ASAT (AST)	Aspartate aminotransférase
C	Contrôle
CAT	Catalase
CLA	Acide linoléique conjugué
COX-2	Cyclooxygénase-2
CRP	Protéine C réactive
CYP	Cytochrome P450
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
EGCG	Épigallocatechine gallate
FAS	Fatty acid synthase
Fe²⁺	Fer ferreux
Fe³⁺	Fer ferrique
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GLP-1R	Glucagon-like peptide-1 receptor
H&E	Hématoxyline et Éosine
HCT	Hématocrite
HDL	High-density lipoprotein
HFD	High-fat diet
HFD + MET	High Fat Diet + Metformin
HFD + PE	High Fat Diet + Plant Extract
HGB	Hémoglobine
HMG-CoA	Hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A
IC₅₀	Concentration inhibitrice à 50 %
IL-6	Interleukine-6
IMC (BMI)	Indice de masse corporelle (Body Mass Index)
LDL	Low-density lipoprotein
MDA	Malondialdéhyde
MET (Met)	Metformine

NF-κB	Facteur nucléaire kappa B
NPY	Neuropeptide Y
OMS (WHO)	Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization)
P-gp	P-glycoprotéine
PE	Extrait de plante (Plant Extract)
PLT	Plaquettes
POMC	Pro-opiomélanocortine
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
RBC	Red Blood Cells (Globules rouges)
SOD	Superoxyde dismutase
SREBP	Sterol Regulatory Element-Binding Protein
TG	Triglycérides
TNF-α	Tumor Necrosis Factor Alpha
TPSA	Topological Polar Surface Area
UCP1	Protéine découplante 1
WBC	White Blood Cells (Globules blancs)

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre	Page
1	Classification de L'Obésité selon L'IMC chez L'adulte	1
2	Différences essentielles entre médicament et complément alimentaire	8
3	Pigments biologiques de La spiruline	14
4	Composition nutritionnelle des algues spiruline	14
5	Synthèse des mécanismes anti-Obésité des substances naturelles étudiées	21
6	Rôles synergiques des trois substances sur L'Obésité (<i>Arthrospira platensis</i>) (<i>Zingiber officinale</i>) (<i>Punica granatum</i>)	21
7	Mécanismes des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre composés bioactifs et médicaments	23
8	Appareils, réactifs et matériels utilisés dans L'étude	28
9	Composition d'un régime alimentaire riche en graisses	38
10	Protocole standard d'analyse histopathologique	41
11	Caractéristiques physiques des échantillons étudiés	50
12	Rendement d'extraction hydroéthanolique des pétales de grenade et du gingembre	50
13	Résultats des tests phytochimiques réalisés sur Les extraits des deux plantes) et de La spiruline brute	51
14	Teneur en polyphénols totaux des extraits de pétales de grenade (<i>Punica granatum</i>), de gingembre (<i>Zingiber officinale</i>) et de La spiruline brute	52
15	Teneur en flavonoïdes totaux des extraits de pétales de grenade (<i>Punica granatum</i>), de gingembre (<i>Zingiber officinale</i>) et de La spiruline brute.	53
16	Teneur en tanins totaux des extraits de pétales de grenade (<i>Punica granatum</i> L), de gingembre (<i>Zingiber officinale Roscoe</i>) et de La spiruline brute (<i>Arthrospira platensis</i>).	54
17	Activité antioxydante des extraits hydroéthanoliques des pétales de grenade (<i>Punica granatum</i> L), du gingembre (<i>Zingiber officinale Roscoe</i>) et de La spiruline brute (<i>Arthrospira platensis</i>) et de L'acide ascorbique	56
18	Résultats de L'analyse microbiologique du mélange végétal formulé.	56
19	Paramètres hématologiques chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).	61
20	Propriétés physicochimiques et paramètres de drug-Likeness prédits des composés sélectionnés.	67
21	Affinités de Liaison prédites des composés sélectionnés contre Le récepteur GLP-1R.	68
22	Profil détaillé des interactions moléculaires des composés sélectionnés avec Le récepteur GLP-1R.	69
23	Priorisation finale des composés sélectionnés basée sur Les résultats combinés ADMET et docking moléculaire	70

LISTE DES FIGURES

N°	Titre	Page
1	Cartographie mondiale du risque estimé au cours de La vie d'un IMC $\geq$ 35 kg/m ² chez Les adultes en 2022 selon Le sexe : (A) Hommes ; (B) Femmes	2
2	Principaux mécanismes de régulation impliqués dans La physiopathologie de L'Obésité	3
3	Facteurs impliqués dans le développement de l'Obésité	4
4	Mécanismes d'action des compléments alimentaires dans la perte de poids	10
5	Microscopic view of microalgae Spirulina	13
6	Photo de <i>Zingiber officinale</i> (gingembre)	16
7	Composants du fruit de la grenade : (B) poudre d'écorce de grenade et (D) écorce de grenade (<i>Punica granatum L</i>)	18
8	Aperçu de La synergie entre Les composés bioactifs et Les médicaments.	22
9	Matériel biologique utilisé dans L'étude : (a) <i>Arthrospira platensis</i> , (b) <i>Punica granatum L</i> , (c) <i>Zingiber officinale</i>	27
10	Protocole de préparation des extraits hydroalcooliques des pelures de grenade et du gingembre par macération	31
11	Conditions d'hébergement des rats	37
12	Dissection du rat et prélèvement des organes	40
13	Protocole expérimental (in vivo)	42
14	Courbe d'étalonnage de L'acide gallique pour Le dosage de polyphénols totaux	52
15	Courbe d'étalonnage de La quercétine pour Le dosage des flavonoïdes	53
16	Courbe d'étalonnage de La catéchine pour Le dosage de tanins condensés	54
17	Gamme d'étalonnage de L'acide ascorbique	55
18	Évolution du poids corporel durant Les phases d'induction et de traitement chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).	57
19	Circonférence abdominale moyenne avant et après Le traitement chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).	58
20	Consommation alimentaire moyenne durant Les phases d'induction et de traitement chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).	59
21	Poids absolu des organes (foie, reins, cœur et tissu adipeux) chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).	60
22	Paramètres biochimiques (glucose, cholestérol et triglycérides) chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).	62
23	Paramètres biochimiques rénaux chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).	63
24	Paramètres biochimiques hépatiques chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).	64
25	Coupes histologiques du foie, du rein, du cœur et du tissu adipeux des	66

	différents groupes expérimentaux (H&E ×400).	
26	Pose de docking tridimensionnelle de La punicalagine dans La poche de Liaison du récepteur GLP-1R.	69
27	Diagramme bidimensionnel des interactions de La quercétine avec Le récepteur GLP-1R.	70

SOMMAIRE

Résumé	I
Abstract.....	II
ملخص	III
LISTE DES ABRÉVIATIONS	IV
LISTE DES TABLEAUX	VI
LISTE DES FIGURES	VII
SOMMAIRE.....	IX
Introduction	1

Partie 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1 : Obésité

I.1. Définition de l'Obésité.....	6
I.2. Classification et critères diagnostiques	6
I.3. Épidémiologie de l'Obésité	6
I.3.1. Au niveau mondial	7
I.3.2. En Algérie	7
I.4. Physiopathologie de l'Obésité	8
I.5. Facteurs de risque de l'Obésité	8
I.6. Complications de l'Obésité.....	9
I.7.Traitement de l'Obésité	10
I.7.1. Traitements conventionnels.....	10
I.7.2. Limites des traitements conventionnels et motivation vers les alternatives naturelles ...	10

Chapitre 2 : Compléments alimentaires minceur

II.1. Définition des compléments alimentaires pour la perte de poids	12
II.2. Différences fondamentales entre compléments alimentaires et médicaments.....	12
II.2.1. Réglementation et contrôle	12
II.2.2 Objectif thérapeutique.....	12
II.2.3. Preuves scientifiques.....	12
II.2.4. Disponibilité et prescription.....	13
II.3. Classification des compléments amaigrissants	13
II.3.1. Extraits de plantes	13
II.3.2. Fibres et épaississants	13
II.3.3. Prébiotiques, probiotiques et synbiotiques	13
II.3.4. Postbiotiques	13
II.3.5. Autres composants	14

II.4. Objectifs de l'utilisation des compléments amaigrissants	14
II.5. Mécanismes d'action des compléments amaigrissants	14
II.5.1. Réduction de l'appétit et augmentation de la satiété	14
II.5.2. Stimulation de la dépense énergétique (thermogenèse).....	14
II.5.3. Modulation du métabolisme des lipides	14
II.5.4. Réduction de l'absorption des graisses et des glucides	14
II.5.5. Modulation du microbiote intestinal	15
II.6. Sécurité et risques	15
II.6.1. Interactions médicamenteuses	15
II.6.2. Toxicités organiques	15
II.6.3. Qualité douteuse.....	16
II.6.4. Effets secondaires spécifiques	16
II.6.5. Sécurité relative des postbiotiques.....	16

Chapitre 3 : Plantes naturelles étudiées et interactions biologiques

III.1. Spiruline (<i>Arthrospira pLatensis</i>) : Aperçu général	18
III.1.1. Définition.....	18
III.1.2. Composition nutritionnelle et pigments	18
III.1.3. Classification et morphologie.....	19
III.1.4. Activités biologiques et rôle dans l'Obésité	19
III.1.5. Sécurité et considérations toxicologiques.....	20
III.2.) Gingembre(<i>Zingiber officinale</i>).....	21
III.2.1. Définition	21
III.2.2. Composition chimique.....	21
III.2.3 Activités biologiques et rôle dans l'Obésité	22
III.2.4. Sécurité et toxicité	22
III.3. Écorces de grenade (<i>Punica granatum</i>).....	23
III.3.1. Définition.....	23
III.3.2. Composition chimique.....	23
III.3.3 Activités biologiques et rôle dans l'Obésité	23
III.3.4. Sécurité et toxicité	24
III.4. Analyse intégrative et mécanismes synergiques des substances naturelles	24
III.4.1. Bases fonctionnelles communes.....	24
III.4.2. Caractéristiques mécaniques et distinctions	25
III.4.3. Analyse comparative des mécanismes d'action	26
III.4.4. Synergie fonctionnelle.....	26

III.5. Interactions et synergie entre les produits naturels et les médicaments	26
III.5.1. Le Concept de Synergie (Synergy).....	26
III.5.2. Types d'interactions	27
III.5.2.1. Interactions pharmacocinétiques	27
III.5.2.2. Interactions pharmacodynamiques	27
III.5.3. Mécanismes des interactions	28
III.5.3.1. Mécanismes des interactions pharmacocinétiques et leurs.....	28
III.5.3.2. Mécanismes des interactions pharmacodynamiques	28
III.5.4. Risques de toxicité.....	28
III.5.5. Conséquences des interactions	29
III.5.5.1. Conséquences positives (synergie).....	29
III.5.5.2. Conséquences négatives (antagonisme et toxicité)	29
III.5.6. Considérations méthodologiques.....	29

Partie 2 : Partie Pratique

Chapitre 1 : Matériels et méthodes

CHAPITRE 1.....	31
Matériels et méthodes	31
I. Matériel	32
I.1. Matériel biologique	32
I.2. Matériel de laboratoire utilisé	33
II. Méthode	33
II.1. Séchage et broyage des matières biologiques.....	33
II.2. Extraction hydroéthanolique.....	34
II.2.1. Principe	34
II.2.2. Méthode	34
1. Préparation de l'échantillon.....	34
2. Conditions d'extraction	34
3. Macération successive	35
4. Filtration	35
5. Évaporation du solvant	35
6. Séchage et conservation.....	35
II.2.3. Calcul du rendement	35
II.3. Criblage phytochimique.....	36
II.4. Analyse quantitative.....	37
II.4.1. Dosage de polyphénols totaux	37

II.4. 2. Dosage des flavonoïdes totaux.....	38
II.4.3. Dosage des tanins condensés	38
II.5. Évaluation de l'activité antioxydante.....	38
II.5.1. Test DPPH	38
II.6. Analyses microbiologiques.....	39
II.6.1. Détection des bactéries Salmonella spp. - Norme ISO 6579-1:2017.....	39
II.6.2. Dénombrement des Escherichia coli présumées - Norme ISO 7251	39
II.6.3. Dénombrement des staphylocoques à coagulase positive - Norme ISO 6888.....	40
II.6.4. Dénombrement des micro-organismes aérobies mésophiles - Norme ISO 4833-1 :2013	40
II.6.5. Bactéries Clostridium perfringens - Norme ISO 7937	41
II.6.6. Bactéries anaérobies sulfito-réductrices - Norme ISO 15213 :2003	41
II.6.7. Levures et moisissures - Normes ISO 21527 / ISO 21528	41
II.7. Étude in vivo	41
II.7.1. Animaux et conditions d'hébergement	41
II.7.2. Induction de l'Obésité.....	42
II.7. 3. Traitement des rats obèses par la metformine et les extraits végétaux	43
II.7.4. Prélèvement sanguin	44
II.7.5. Dissection et prélèvement des organes	45
II.7.6. Analyses des paramètres hématologiques.....	45
II.7.7. Analyses des paramètres biochimiques	45
II.7.8. Analyse histopathologique.....	46
II.8. In Silico.....	47
II.8.1. Évaluation in silico de certains composés phytochimiques contre le récepteur GLP-1	47
II.8.2. Sélection des ligands.....	47
II.8.3. Prédiction ADMET et évaluation de la drug-likeness	48
II.8.4. Sélection de la cible protéique	49
II.8.5. Préparation de la protéine	49
II.8.6. Définition du site de liaison	50
II.8.7. Procédure de docking moléculaire.....	50
II.8.8. Validation du protocole de docking.....	50
II.8.9. Analyse des interactions protéine–ligand	51
II.8.10. Critères d'interprétation	51
II.8.11. Présentation des données	52
II.9. Analyse statistique	52

Chapitre 2 : Résultats et Discussion

III. Résultats.....	55
III.1. Caractérisation physique et évaluation du rendement d'extraction.....	55
III.1.1. Caractéristiques physiques des échantillons étudiés	55
III.1.2. Estimation du rendement d'extraction	55
III.2. Étude phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante.....	55
III.2.1. Résultats des tests photochimiques.....	55
III.2.2. Analyse quantitative	56
III.2.2.1. Détermination de la teneur en polyphénols totaux (Total Phenolic Content)	56
III.2.2.2. Détermination de la teneur en flavonoïdes totaux (Total Flavonoid Content)	58
III.2.2.3. Détermination de la teneur en tanins totaux (Total Tannin Content)	59
III.2.3. Activités biologiques	60
III.2.3.1. Évaluation de l'activité antioxydante (test DPPH)	60
III.3. Analyse microbiologique.....	61
III.4. Résultats de l'étude in vivo chez les rats Wistar	62
III.4.1. Les variations du poids corporel et du périmètre abdominal chez les rats Wistar au cours de l'expérience.....	62
III.4.2. Évolution de la consommation alimentaire hebdomadaire.....	63
III.4.3. Poids des organes.....	65
III.4.4. Paramètres hématologiques	66
III.4.5. Paramètres biochimiques	66
III.4.6. Paramètres de la fonction rénale.....	67
III.4.7. Paramètres biochimiques hépatiques.....	68
III.4.8. Analyse histopathologique	69
III.5. Résultats de l'étude in silico	71
III.5.1. Évaluation ADMET et propriétés de drug-likeness	71
III.5.2. Docking moléculaire contre le récepteur GLP-1R	73
III.5.3. Profil d'interaction moléculaire des composés sélectionnés	73
III.5.4. Priorisation finale basée sur les résultats ADMET et docking.....	75
IV. Discussion	78
Conclusion.....	86
Références	88
ANNEXE.....	106
ANNEXE 01.....	107
ANNEXE 02.....	109



INTRODUCTION GENERALE

Introduction

L'Obésité représente aujourd'hui l'un des défis sanitaires les plus complexes, étant définie comme une accumulation excessive et anormale de graisse corporelle constituant un risque réel pour la santé (**World Health Organization, 2024**). L'Organisation mondiale de la santé l'a classée comme maladie chronique dès 1997 en raison de sa prévalence croissante et de son impact majeur sur la santé publique, car elle est considérée comme un trouble de l'équilibre énergétique résultant d'un apport calorique excessif par rapport à la dépense énergétique (**Athamna & Benouchenne, 2017**).

À l'échelle mondiale, l'Obésité est devenue une véritable pandémie touchant plus d'un milliard de personnes en 2022, avec des prévisions d'une augmentation de ce nombre à 1,53 milliard d'ici 2035 (**Ahmed & Mohammed, 2025**). Ce phénomène est également à l'origine d'environ cinq millions de décès par an, sans compter un fardeau économique dépassant les quatre mille milliards de dollars (**Safiri *et al.*, 2025 ; Ahmed & Mohammed, 2025**).

Au niveau national, les statistiques indiquent qu'environ 62 % des adultes en Algérie souffrent de surpoids ou d'Obésité, l'Obésité seule représentant près de 26 % de la population adulte, avec des taux plus élevés chez les femmes (**World Obesity Atlas, 2025**). Un indice de masse corporelle (IMC) élevé est associé à plus de 10 000 décès prématurés dans le pays, ce qui est attribué à plusieurs facteurs, parmi lesquels le manque d'activité physique et la transition progressive vers la consommation d'aliments transformés et de boissons sucrées (**Benbaibèche *et al.*, 2025 ; World Obesity Atlas, 2025**).

La physiopathologie de l'Obésité repose sur des interactions complexes entre les systèmes nerveux et glandulaire, en particulier au niveau de l'hypothalamus, où plusieurs hormones telles que la leptine, la ghréline et le peptide de type glucagon-1 (GLP-1) contribuent à la régulation de l'appétit et de l'équilibre énergétique (**Jin *et al.*, 2023 ; Kong *et al.*, 2025**). La perturbation de ces mécanismes conduit au développement d'un état d'inflammation chronique au niveau du tissu adipeux, caractérisé par une sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-6, ce qui contribue à l'apparition de nombreuses complications métaboliques, notamment le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, les troubles hépatiques et les problèmes respiratoires (**Ansari *et al.*, 2020 ; Ullah & Tamanna, 2025**).

Bien que de nombreuses stratégies thérapeutiques conventionnelles soient disponibles, y compris les traitements médicamenteux tels que l'orlistat et les agonistes du GLP-1, en plus des interventions chirurgicales, leur utilisation reste limitée en raison de leur coût élevé et de certains effets secondaires, en particulier les troubles digestifs et la possibilité de reprise de poids après l'arrêt du traitement (**Abdallah *et al.*, 2025**). Cela a conduit à un intérêt croissant

pour les ressources naturelles et les compléments alimentaires en tant qu'alternatives prometteuses, potentiellement plus accessibles et mieux tolérées (**Abd El-Shaheed et al., 2024 ; Rivas García et al., 2024**).

Dans ce contexte, trois ressources naturelles d'importance potentielle se distinguent dans la prévention de l'Obésité : *Arthrospira pLatensis*, riche en phycocyanine et en protéines aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (**Ali & Saleh, 2012 ; Arrari et al., 2023**) ; *Zingiber officinale*, connu pour sa capacité à stimuler la thermogenèse et à réguler l'appétit via son action sur le GLP-1 (**Mansour et al., 2012 ; Samad et al., 2017**) ; ainsi que les écorces de *Punica granatum*, riches en composés polyphénoliques capables d'améliorer le profil lipidique et de contribuer à la modulation de l'équilibre du microbiote intestinal (**Barghchi et al., 2023 ; Wu et al., 2025**).

Dans le cadre de la recherche de solutions naturelles pour lutter contre l'Obésité et ses troubles métaboliques, les dernières années ont été marquées par un intérêt croissant pour l'étude des ressources biologiques riches en composés bioactifs, en raison de leur capacité potentielle à influencer les voies physiologiques liées à la régulation de l'appétit et à l'équilibre énergétique. Parmi ces ressources, *Arthrospira pLatensis*, *Zingiber officinale* et les écorces de *Punica granatum* se distinguent comme des sources prometteuses en raison de leur teneur en composés phénoliques et en antioxydants aux effets biologiques multiples.

Partant de ce contexte scientifique, ce travail vise à étudier la possibilité de tirer parti de ces sources naturelles pour formuler une composition à efficacité potentielle contre l'Obésité, en évaluant ses propriétés chimiques et biologiques, et en explorant ses mécanismes d'action au niveau moléculaire, notamment sa relation avec les récepteurs GLP-1R responsables de la régulation de l'appétit.

Dans cette étude, la problématique principale consiste à s'interroger sur la capacité d'une composition synergique associant *Arthrospira pLatensis*, *Zingiber officinale* et les écorces de *Punica granatum* à contribuer à la réduction de l'Obésité et des troubles métaboliques qui lui sont associés, ainsi qu'à identifier les mécanismes moléculaires potentiels d'interaction de ses composés actifs avec les récepteurs GLP-1R.

En conséquence, ce travail vise à évaluer l'activité phytochimique et biologique de ces substances en déterminant la teneur quantitative en composés actifs tels que les polyphénols, les flavonoïdes et les tanins, ainsi qu'en étudiant leur activité antioxydante. Ce travail inclut également l'évaluation de l'effet anti-Obésité de la composition proposée sur un modèle animal composé de rats Wistar rendus obèses par un régime alimentaire riche en graisses, avec suivi des modifications biochimiques, hématologiques et histologiques. Par ailleurs, une approche de modélisation moléculaire (in silico) et de docking moléculaire est adoptée pour comprendre les

interactions potentielles entre les composés actifs et le récepteur GLP-1R.

Ce travail a été divisé en deux parties principales : la première partie (l'étude théorique) comprend trois chapitres intégrés. Le premier chapitre traite de l'Obésité : concept, mécanismes physiopathologiques et principaux facteurs influençant son développement. Le deuxième chapitre est consacré aux compléments alimentaires destinés à la perte de poids, en mettant en lumière leurs types, leurs mécanismes d'action et leur rôle potentiel dans le contrôle du poids. Le troisième chapitre, quant à lui, aborde les plantes naturelles étudiées, en présentant leurs propriétés chimiques, leurs composés bioactifs et les interactions biologiques potentielles pouvant contribuer à leurs effets anti-Obésité.

La seconde partie (l'étude expérimentale) comprend un chapitre sur les matériels et méthodes qui décrit les protocoles expérimentaux adoptés, y compris les méthodes d'extraction, les analyses phytochimiques et les expériences biologiques et informatiques. Elle est suivie d'un chapitre consacré aux résultats et à la discussion, qui présente les résultats obtenus, les analyse et les compare aux études antérieures dans le but d'interpréter scientifiquement les différents phénomènes observés.



Partie 1

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1

Obésité

I.1. Définition de l'Obésité

L'Obésité (Obesity) est définie comme une accumulation excessive et anormale de graisse corporelle constituant un risque pour la santé (World Health Organization, 2024). Elle a été reconnue comme une maladie chronique par l'Organisation mondiale de la santé depuis 1997, en raison de sa prévalence croissante et de son impact majeur sur la santé publique mondiale. Elle est considérée comme un trouble de l'équilibre énergétique, résultant d'un apport calorique supérieur à la dépense énergétique, conduisant à une accumulation excessive de graisse corporelle associée à une augmentation des taux de morbidité et de mortalité (Athamna & Benouchenne, 2017).

I.2. Classification et critères diagnostiques

L'indice de masse corporelle (IMC) est l'outil principal pour classer l'Obésité (World Health Organization, 2025). Le surpoids chez l'adulte est défini par un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, tandis que l'Obésité est définie par un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (World Health Organization, 2025). Chez l'enfant, l'évaluation repose sur les écarts-types selon l'âge conformément aux normes de l'Organisation mondiale de la santé (World Health Organization, 2025).

TabLeau 1. CClassification de L'Obésité seLon L'IMC chez L'aduLte (Athamna & Benouchenne, 2017).

Classification	IMC (kg/m ²)
Poids normal	18,5 – 24,9
Surpoids	25 – 29,9
Obésité de classe 1 (modérée)	30 – 34,9
Obésité de classe 2 (sévère)	35 – 39,9
Obésité de classe 3 (massive ou morbide)	≥ 40

Cependant, l'IMC ne permet pas de distinguer la masse grasse de la masse musculaire (Busebee *et al.*, 2023). Par conséquent, des mesures supplémentaires telles que le tour de taille, le rapport taille/hanche et le rapport taille/taille sont utilisées pour évaluer plus précisément les risques cardiométaboliques (Busebee *et al.*, 2023 ; Al-Roub *et al.*, 2025). Des études récentes distinguent également entre l'Obésité clinique (avec complications) et l'Obésité préclinique (sans complications) (Fourman *et al.*, 2025).

I.3. Épidémiologie de l'Obésité

L'étude de l'épidémiologie de l'Obésité permet de mieux comprendre l'ampleur de ce problème de santé publique ainsi que sa répartition à travers le monde.

I.3.1. Au niveau mondial

L'Obésité est une pandémie mondiale, touchant plus d'un milliard de personnes en 2022, soit 13 % de la population mondiale. Ses taux ont triplé depuis 1975 (**Ahmed & Mohammed, 2025**). Le nombre de personnes atteintes devrait atteindre 1,53 milliard d'ici 2035 (**Ahmed & Mohammed, 2025 ; Janić *et al.*, 2025**). L'Obésité contribue à environ 5 millions de décès par an (**Safiri *et al.*, 2025**) et représente un fardeau économique considérable dépassant 4 000 milliards de dollars (**Ahmed & Mohammed, 2025**). Cette augmentation est liée aux changements alimentaires et à la diminution de l'activité physique, en particulier dans les groupes socio-économiques défavorisés (**Janić *et al.*, 2025**).

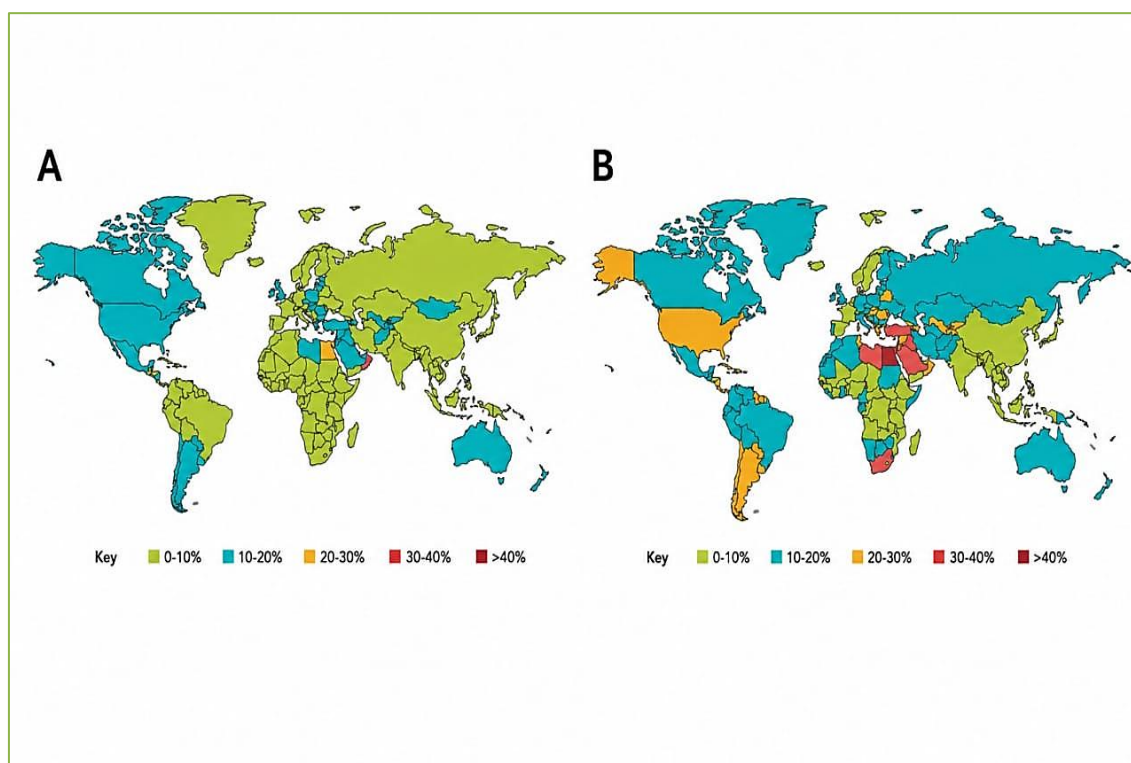


Figure 1. Cartographie mondiale du risque estimé au cours de la vie d'un IMC ≥ 35 kg/m² chez les adultes en 2022 selon le sexe : (A) Hommes ; (B) Femmes (World Obesity Federation, 2025, d'après NCD-RisC 2024).

I.3.2. En Algérie

Les estimations indiquent qu'environ 62 % des adultes algériens souffrent de surpoids ou d'Obésité. Le taux d'Obésité est d'environ 26 %. Les femmes sont le groupe le plus touché, en particulier dans les cas d'Obésité sévère (**World Obesity Atlas, 2025**). Plus de 10 000 décès prématurés liés à un IMC élevé ont été enregistrés (**Benbaibèche *et al.*, 2025**). Les principaux facteurs contributifs sont : le manque d'activité physique, la consommation élevée de boissons sucrées, et la transition vers les aliments transformés (**World Obesity Atlas, 2025**).

I.4. Physiopathologie de l'Obésité

L'Obésité résulte d'un déséquilibre chronique de l'équilibre énergétique dû à une interaction complexe entre facteurs hormonaux, neuronaux et métaboliques (**Busebee *et al.*, 2023 ; Jin *et al.*, 2023**). L'hypothalamus joue un rôle fondamental dans la régulation de l'appétit via les neurones POMC (inhibiteurs de l'appétit) et les neurones NPY/AgRP (stimulateurs de l'appétit) (**Jin *et al.*, 2023**). Ces mécanismes sont influencés par des hormones telles que la leptine (inhibitrice de l'appétit), le GLP-1 (favorisant la satiété), la ghréline (stimulatrice de l'appétit) et l'adiponectine (améliorant la sensibilité à l'insuline) (**Kong *et al.*, 2025**).

Dans l'Obésité, une résistance à la leptine et une inflammation hypothalamique apparaissent, entraînant une augmentation de l'appétit et une prise de poids (**Busebee *et al.*, 2023**). L'inflammation chronique du tissu adipeux et la sécrétion de cytokines inflammatoires telles que TNF- α et IL-6 contribuent également à l'insulinorésistance (**Jin *et al.*, 2023**). Les dysfonctionnements mitochondriaux et du microbiote intestinal (déséquilibre de la flore intestinale) jouent un rôle important dans le déséquilibre métabolique et l'accumulation accrue de graisses (**Kong *et al.*, 2025**).

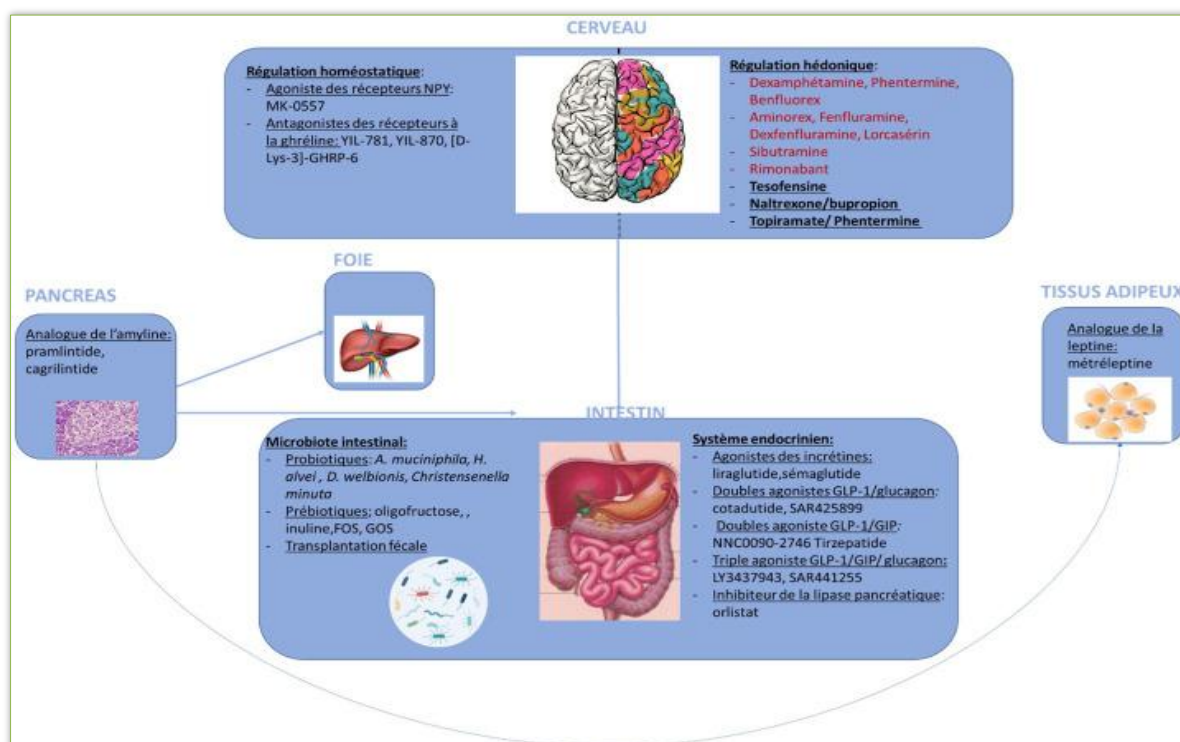


Figure 2. Principaux mécanismes de régulation impliqués dans la physiopathologie de l'Obésité (GaLmiche & DécheLotte, 2022)

I.5. Facteurs de risque de l'Obésité

L'Obésité est une maladie multifactorielle impliquant plusieurs déterminants :

- **Facteurs comportementaux et nutritionnels** : Comportements alimentaires malsains

(fast-food, boissons sucrées) et manque d'activité physique (Abdullah, 2022).

- **Facteurs hormonaux** : Troubles hormonaux tels que l'hypothyroïdie et le syndrome des ovaires polykystiques (Riaz *et al.*, 2023).

- **Facteurs psychologiques** : Stress, dépression *et* alimentation émotionnelle.

- **Facteurs socio-économiques** : Accès limité à une alimentation saine et faible niveau de revenu (Fruh, 2017).

- **Facteurs génétiques** : Expliquent 40 à 70 % de la prédisposition à l'Obésité (Riaz *et al.*, 2023).

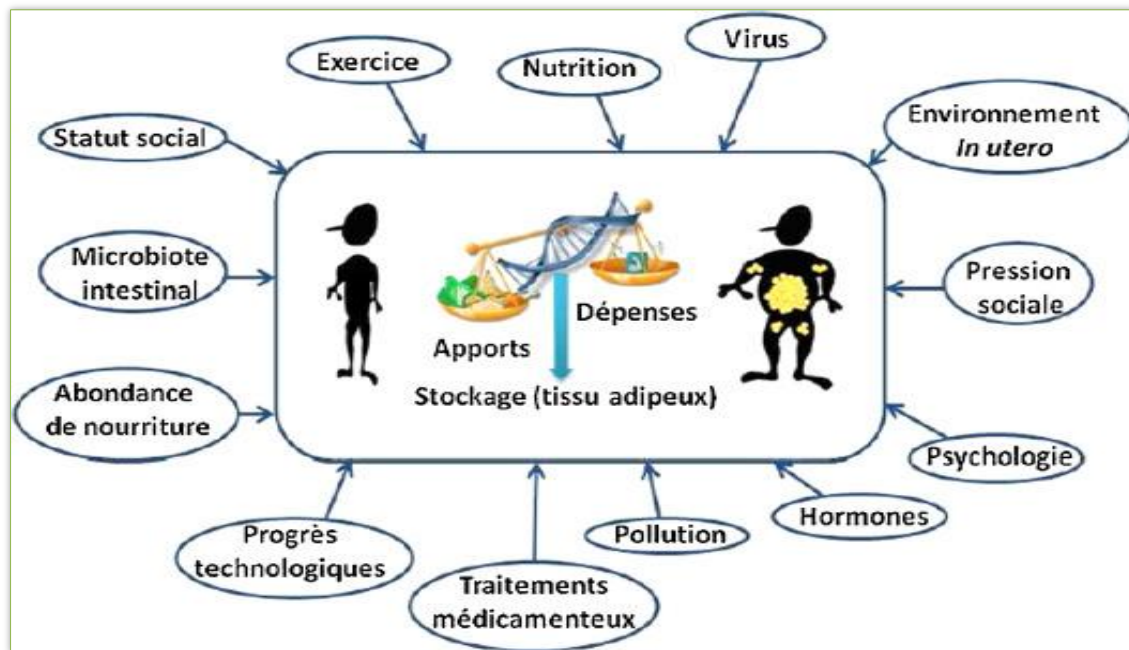


Figure 3. Facteurs impliqués dans le développement de l'Obésité (Alili, 2018)

I.6. Complications de l'Obésité

L'Obésité est associée à plusieurs complications sanitaires graves :

- **Complications cardiovasculaires et métaboliques** : Hypertension artérielle, diabète de type 2, dyslipidémie (Ansari *et al.*, 2020).

- **Complications hépatiques et respiratoires** : Stéatose hépatique non alcoolique, syndrome d'apnée obstructive du sommeil (Ullah & Tamanna, 2025).

- **Autres complications** : Risque accru de certains cancers, douleurs articulaires et arthrose (Bora, 2016).

- **Complications psychologiques** : Dépression, anxiété et diminution de la qualité de vie (Ullah & Tamanna, 2025).

I.7. Traitement de l'Obésité

Des traitements conventionnels aux alternatives naturelles :

I.7.1. Traitements conventionnels

La prise en charge de l'Obésité repose sur plusieurs stratégies incluant :

- **Modification du mode de vie** : Réduction de l'apport calorique (de 500 à 750 kcal/jour) et augmentation de l'activité physique (**Bae et al., 2025**).
- **Traitement médicamenteux** : Médicaments tels que l'orlistat (inhibiteur de l'absorption des graisses) et les agonistes du GLP-1 (sémaglutide, tirzépamide) permettant une perte de poids de 15 à 20 % (**Peri & Eisenberg, 2024**).
- **Chirurgie** : Dans les cas d'Obésité sévère ($IMC \geq 40$ ou $IMC \geq 35$ avec complications).

I.7.2. Limites des traitements conventionnels et motivation vers les alternatives naturelles

Bien que ces traitements soient efficaces, ils présentent des limites importantes : coût élevé, effets secondaires (nausées, diarrhées, troubles digestifs), indisponibilité pour tous les patients, et risque de reprise de poids à l'arrêt du traitement (**Abdallah et al., 2025**). C'est ce qui pousse les chercheurs et les patients à rechercher des alternatives naturelles, notamment les plantes médicinales et les herbes, utilisées depuis l'Antiquité pour traiter l'Obésité, en raison de leur faible coût, de leur disponibilité et de leurs effets secondaires limités par rapport aux médicaments chimiques (**Abd El-Shaheed et al., 2024**).

CHAPITRE 2

Compléments alimentaires minceur

II.1. Définition des compléments alimentaires pour la perte de poids

Les compléments alimentaires sont définis comme des produits utilisés pour compléter l'alimentation habituelle. Ils contiennent des molécules dérivées de plantes alimentaires (comme les vitamines et les fibres), de micro-organismes (probiotiques) ou de parties dérivées de celles-ci (postbiotiques) (**Dini & Mancusi, 2023**). Ils se présentent sous diverses formes pharmaceutiques telles que gélules, comprimés ou poudres, et sont administrés par voie orale (**Barrea *et al.*, 2019**). Les consommateurs privilégient souvent ces produits car ils pensent que les ingrédients naturels ne présentent pas de risque pour la santé, contrairement aux médicaments synthétiques (**Rivas García *et al.*, 2024 ; Dini & Mancusi, 2023**).

II.2. Différences fondamentales entre compléments alimentaires et médicaments

Plusieurs différences majeures existent entre les compléments alimentaires et les médicaments :

II.2.1. Réglementation et contrôle

Aux États-Unis et en Europe, les compléments alimentaires ne nécessitent pas de preuves de sécurité avant leur mise sur le marché, contrairement aux médicaments qui font l'objet d'un contrôle rigoureux. Les autorités n'interviennent qu'après commercialisation pour retirer un complément si son danger est avéré (**Dini & Mancusi, 2023**). La réglementation concernant les compléments est souvent souple et varie d'un pays à l'autre, ce qui signifie que les tests de qualité et de composition ne sont pas aussi stricts que pour les médicaments (**Rivas García *et al.*, 2024**).

II.2.2 Objectif thérapeutique

Les compléments alimentaires ne sont pas des médicaments. Ils ne sont pas destinés à traiter, diagnostiquer ou prévenir des maladies, mais sont utilisés comme traitements d'appoint aux approches conventionnelles, sans s'y substituer (**Barrea *et al.*, 2019**).

II.2.3. Preuves scientifiques

De nombreux compléments alimentaires sont commercialisés avant que des preuves scientifiques solides de leur efficacité et de leur innocuité ne soient disponibles, alors que les médicaments exigent des études cliniques approfondies (**Rivas García *et al.*, 2024 ; Barrea *et al.*, 2019**).

II.2.4. Disponibilité et prescription

Les compléments peuvent être achetés en automédication et sont facilement accessibles en ligne, tandis que les médicaments sont soumis à un contrôle médical et pharmaceutique plus strict (Rivas García *et al.*, 2024 ; Dini & Mancusi, 2023).

TabLeau 2. Différences essentieLLes entre médicament et compLément aLimentaire (ROJAS JUCHT, 2023)

Critère	Complément alimentaire	Médicament
Objectif	Prévention et amélioration de la santé	Traitement de la maladie
Prescription	Sans ordonnance	Avec ordonnance
Preuves scientifiques	Limitées	Solides (essais cliniques)
Réglementation	Moins stricte	Très stricte
Efficacité	Plus lente et moins marquée	Plus rapide et plus efficace
Remboursement	Généralement non remboursé	Souvent remboursé

II.3. Classification des compléments amaigrissants

Les compléments sont classés selon leurs principes actifs en plusieurs catégories :

II.3.1. Extraits de plantes

Incluent l’extrait de thé vert (EGCG), le Garcinia cambogia, le curcuma, le gingembre, le Hoodia gordonii, l’orange amère, l’extrait de grain de café vert, la quercétine et le resvératrol (Rivas García *et al.*, 2024 ; Barrea *et al.*, 2019 ; Dini & Mancusi, 2023).

II.3.2. Fibres et épaississants

Comme le chitosan, le glucomannane et les bêta-glucanes (β -glucans), qui agissent sur la satiété (Barrea *et al.*, 2019).

II.3.3. Prébiotiques, probiotiques et synbiotiques

Les prébiotiques sont des composants alimentaires non digestibles qui stimulent les bactéries bénéfiques ; les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui renforcent la barrière intestinale ; les synbiotiques sont une association des deux.

II.3.4. Postbiotiques

Ce sont des produits du métabolisme bactérien ou des fragments de cellules bactériennes inactivées qui imitent les effets des probiotiques. Ils sont faciles à stocker et présentent un profil de sécurité élevé (Dini & Mancusi, 2023).

II.3.5. Autres composants

Comprennent l'acide linoléique conjugué (CLA), la caféine, le pyruvate et l'acide hydroxycitrique (**Barrea *et al.*, 2019 ; Rivas García *et al.*, 2024**).

II.4. Objectifs de l'utilisation des compléments amaigrissants

Les consommateurs utilisent ces compléments dans plusieurs objectifs :

- **Recherche esthétique** : Obtenir une silhouette satisfaisante.
- **Prévention sanitaire** : Prendre conscience des risques de maladies chroniques liées à l'Obésité comme les maladies cardiovasculaires et le diabète (**Rivas García *et al.*, 2024**).
- **Gestion du poids** : Servir d'aide aux régimes alimentaires pour réduire le poids et éviter la reprise de poids.
- **Recherche d'une solution rapide** : Souvent perçus comme moins contraignants que les changements radicaux du mode de vie (**Barrea *et al.*, 2019**).

II.5. Mécanismes d'action des compléments amaigrissants

Ces compléments agissent selon plusieurs mécanismes physiologiques :

II.5.1. Réduction de l'appétit et augmentation de la satiété

En interagissant avec le système nerveux central et en modifiant les niveaux d'hormones de la faim et de la satiété comme la leptine et la ghréline. C'est le cas des fibres comme le glucomannane et les bêta-glucanes (**Dini & Mancusi, 2023 ; Barrea *et al.*, 2019**).

II.5.2. Stimulation de la dépense énergétique (thermogenèse)

Augmentation de la dépense énergétique pour produire de la chaleur, comme avec le thé vert, la caféine, l'orange amère et le resvératrol (**Rivas García *et al.*, 2024 ; Barrea *et al.*, 2019**).

II.5.3. Modulation du métabolisme des lipides

Stimulation de l'oxydation des graisses et inhibition de la formation de nouveaux lipides (lipogenèse), comme le *Garcinia cambogia* qui inhibe l'enzyme ATP-citrate lyase (**Rivas García *et al.*, 2024 ; Dini & Mancusi, 2023**).

II.5.4. Réduction de l'absorption des graisses et des glucides

Le chitosan se lie aux acides gras pour empêcher leur absorption, tandis que le thé vert inhibe les enzymes digestives comme la lipase et l'amylase. L'extrait de haricot commun

interfère avec la digestion des glucides (Rivas García *et al.*, 2024 ; Barrea *et al.*, 2019).

II.5.5. Modulation du microbiote intestinal

Amélioration de l'équilibre des bactéries intestinales pour réduire l'inflammation associée à l'Obésité (Dini & Mancusi, 2023).

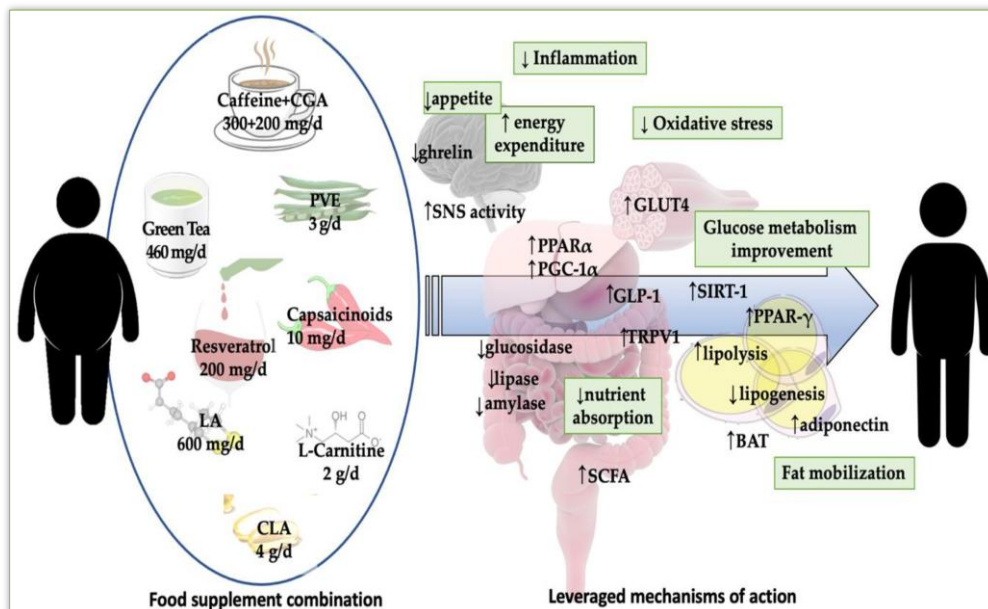


Figure 4. Mécanismes d'action des compléments alimentaires dans la perte de poids (Watanabe *et al.*, 2020)

II.6. Sécurité et risques

Malgré leur popularité, les sources mettent en garde contre des risques sérieux :

II.6.1. Interactions médicamenteuses

L'utilisation prolongée de compléments en association avec des médicaments augmente le risque d'interactions. Par exemple, le thé vert peut affecter l'absorption d'un médicament contre l'hypertension (nadolol), le chitosan potentialise les anticoagulants, et le *Garcinia cambogia* peut interagir avec les antidépresseurs pour provoquer un syndrome sérotoninergique (Rivas García *et al.*, 2024 ; Barrea *et al.*, 2019).

II.6.2. Toxicités organiques

Des cas de toxicité hépatique grave ont été rapportés avec l'extrait de thé vert et le *Garcinia cambogia*. Des effets cardiovasculaires comme l'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sont associés à l'orange amère et à la caféine (Barrea *et al.*, 2019 ; Dini & Mancusi, 2023).

II.6.3. Qualité douteuse

Les compléments peuvent être falsifiés (intentionnellement ou non) ou contenir des quantités inexactes des ingrédients annoncés (**Rivas García *et al.*, 2024**).

II.6.4. Effets secondaires spécifiques

Par exemple, les allergies aux crustacés pour ceux qui prennent du chitosan (dérivé de leur carapace), ou des interférences avec l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K) (**Barrea *et al.*, 2019**).

II.6.5. Sécurité relative des postbiotiques

Les postbiotiques sont considérés parmi les types les plus sûrs, car ils ne provoquent pas de résistance aux antibiotiques et conviennent aux personnes immunodéprimées (**Dini & Mancusi, 2023**).

CHAPITRE 3

Plantes naturelles étudiées et interactions biologiques

III.1. Spiruline (*Arthrospira pLatensis*) : Aperçu général

III.1.1. Définition

La spiruline (*Arthrospira pLatensis*) est une cyanobactérie filamenteuse photosynthétique, souvent appelée à tort « micro-algue » en raison de sa couleur bleu-vert, bien qu'elle appartienne au règne des procaryotes (Ali & Saleh, 2012).

Elle se développe principalement dans des environnements alcalins des régions tropicales et subtropicales, avec une grande tolérance aux conditions extrêmes de pH (Usharani *et al.*, 2012).

Elle est reconnue pour sa haute valeur nutritionnelle et ses propriétés biologiques, ce qui en fait un complément alimentaire largement utilisé chez l'homme et l'animal (Bax *et al.*, 2023).



Figure 5. Microscopic view of microalgae Spirulina (Cyanobacteria)(Mishra *et al.*, 2013)

III.1.2. Composition nutritionnelle et pigments

La spiruline (*Arthrospira pLatensis*) est considérée comme un « super-aliment » en raison de sa richesse en composés bioactifs (Ali & Saleh, 2012).

❖ Pigments biologiques :

TabLeau 3. Pigments bioLogiques de La spiruLine (*Arthrospira pLatensis*) (Mishra et al., 2013).

Pigment	Rôle biologique
Chlorophylle	Impliquée dans la photosynthèse et possède des propriétés détoxifiantes
Caroténoïdes (β-carotène)	Puissants antioxydants
Phycocyanine	Activité antioxydante et immunostimulante

❖ Composition nutritionnelle :

Tableau 4 : Composition nutritionnelle des algues spiruline (*Arthrospira pLatensis*) (Ali & Saleh, 2012).

Protéines	55–70 % du poids sec.
Glucides	15–25 %.
Lipides	4–7 %, incluant l’acide gamma-linolénique (GLA).
Vitamines	A, E et groupe B.
Minéraux	Fer, calcium, magnésium et potassium

III.1.3. Classification et morphologie

La spiruline (*Arthrospira pLatensis*) appartient au règne des Bacteria, division Cyanobacteria, ordre Oscillatoriales et genre *Arthrospira*.

Les espèces les plus étudiées sont *Arthrospira pLatensis* et *Arthrospira maxima* (Sabat et al., 2025).

Sur le plan morphologique, elle est constituée de trichomes formés de cellules cylindriques organisées en filaments hélicoïdaux, avec une taille variante entre 2 et 12 µm.

Elle réalise une photosynthèse oxygénique contribuant à la production d’oxygène (Sinetova et al., 2024).

III.1.4. Activités biologiques et rôle dans l’Obésité

La spiruline (*Arthrospira pLatensis*) possède plusieurs effets biologiques liés à ses composés bioactifs.

❖ Activité antioxydante :

Elle réduit le stress oxydatif en diminuant les radicaux libres et le malondialdéhyde (MDA), tout en augmentant les défenses antioxydantes comme le glutathion, la SOD et la catalase.

Ces effets sont liés à la phycocyanine et aux polyphénols (Arrari *et al.*, 2023).

❖ **Activité anti-inflammatoire :**

Elle diminue les cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-6, CRP) en inhibant la voie NF- κ B et l'enzyme COX-2 (Bohórquez-Medina *et al.*, 2021 ; Yasul *et al.*, 2026).

❖ **Effets sur le poids :**

Chez l'animal, elle réduit le poids corporel et la graisse viscérale (Arrari *et al.*, 2023).

Chez l'humain, les résultats sont variables, avec une amélioration notable lorsqu'elle est associée à l'activité physique (Fu *et al.*, 2025).

❖ **Effet hypolipémiant :**

Elle diminue le cholestérol total, LDL et triglycérides, et augmente le HDL (Bohórquez-Medina *et al.*, 2021).

Ces effets sont liés à l'inhibition de la HMG-CoA réductase et à la réduction de l'absorption lipidique (Fu *et al.*, 2025).

❖ **Effets antidiabétiques :**

Elle améliore la glycémie et la sensibilité à l'insuline (Arrari *et al.*, 2023). Cet effet peut être lié à une action insulinomimétique (Bohórquez-Medina *et al.*, 2021).

❖ **Effets hépatiques :**

Elle réduit les enzymes hépatiques (AST, ALT) et la stéatose (Arrari *et al.*, 2023).

❖ **Effets cardiovasculaires :**

Elle diminue la pression artérielle via l'augmentation de l'oxyde nitrique (Fu *et al.*, 2025).

❖ **Effets immunomodulateurs :**

Elle stimule la réponse immunitaire sans suractivation (Spínola *et al.*, 2024).

III.1.5. Sécurité et considérations toxicologiques

La spiruline est généralement considérée comme sûre et non toxique aux doses nutritionnelles (Ali & Saleh, 2012).

✓ **Toxicité intrinsèque :** phycocyanine présente une DL50 supérieure à 2000 mg/kg sans effets toxiques observés (Grover *et al.*, 2021).

Des doses élevées d'extraits n'ont montré aucun effet toxique significatif dans les études subchroniques (Hutadilok-Towatana *et al.*, 2010).

✓ **Risques liés à la contamination :** Le principal danger provient de contaminants

environnementaux :

- Microcystines (hépatotoxines)
- Anatoxine-a (neurotoxine)
- Métaux lourds (plomb)
- Hydrocarbures aromatiques polycycliques (**Grosshagauer *et al.*, 2020**)

III.2.) Gingembre *Zingiber officinale*)

III.2.1. Définition

Le gingembre (*Zingiber officinale Roscoe*) est une plante herbacée vivace appartenant à la famille des Zingiberaceae (**Gupta *et al.*, 2025**).

Il est originaire d'Asie et cultivé dans les régions tropicales et subtropicales (**Singletery, 2010**).

La partie utilisée est le rhizome, employé sous différentes formes (frais, séché, poudre ou huile essentielle).

Il est utilisé depuis plus de 5000 ans en médecine traditionnelle pour traiter divers troubles digestifs et inflammatoires (**Bode & Dong, 2011**).



Figure 6. Photo de *Zingiber officinale* (gingembre)(Tahra Khouzem & Abderabbah, 2025)

III.2.2. Composition chimique

Le gingembre contient plusieurs composés bioactifs responsables de ses effets biologiques.

- **Composés phénoliques :**

- **Gingérols (notamment [6]-gingérol) :** propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes (**Zadeh & Kor, 2014**).

- **Shogaols :** plus actifs après séchage (**Elebiyo *et al.*, 2022**).

- **Paradols et zingérone** : effets antioxydants et anti-inflammatoires (Edo *et al.*, 2025).

- **Huiles essentielles** :

Composées principalement de zingibérène et de sesquiterpènes responsables de l'arôme et des effets antimicrobiens (Zadeh & Kor, 2014).

- **Composition nutritionnelle** :

Le gingembre contient des glucides, protéines, lipides, fibres et minéraux (K, Mg, Fe, Zn) ainsi que des vitamines C et B6 (Shirin & Jamuna, 2010 ; Edo *et al.*, 2025).

III.2.3 Activités biologiques et rôle dans l'Obésité

- **Effets sur le tissu adipeux** : Le gingembre réduit la graisse viscérale et le tour de taille (Rjabi *et al.*, 2025).

Il inhibe la prise de poids et l'hypertrophie des adipocytes dans les modèles expérimentaux.

- **Régulation de l'adipogenèse** : Il inhibe les facteurs PPAR γ et C/EBP α , réduisant l'accumulation lipidique (Preciado-Ortiz *et al.*, 2025).

- **Effet thermogénique** : Il augmente la dépense énergétique via l'activation de UCP1 et du système sympathique (Mansour *et al.*, 2012).

- **Effets anti-inflammatoires** : Il inhibe NF- κ B et réduit TNF- α , IL-6 et COX-2 (Gupta *et al.*, 2025 ; Kuzia *et al.*, 2026).

- **Effets antioxydants** : Il augmente les enzymes SOD et CAT et réduit le stress oxydatif (Kuzia *et al.*, 2026).

- **Effets métaboliques** : Il améliore la sensibilité à l'insuline et réduit la glycémie et HbA1c (Varshini & Vasanthan, 2026). Il améliore le profil lipidique en réduisant LDL et triglycérides (Preciado-Ortiz *et al.*, 2025).

- **Effets sur l'appétit** : Réduction de la sensation de par la diminution de l'orexine (Al Asoom *et al.*, 2023).

III.2.4. Sécurité et toxicité

Le gingembre est généralement sûr aux doses de 1 à 3 g/jour (Paudel *et al.*, 2025).

- **Effets indésirables** : Principalement digestifs (nausées, brûlures, dyspepsie).

- **Données animales** : Des doses élevées peuvent entraîner des effets sur la reproduction et le développement.

- Le gingembre est sûr aux doses usuelles, mais doit être évité à fortes doses ou pendant la grossesse par précaution (European Medicines Agency, 2025).

III.3. Écorces de grenade (*Punica granatum*)

III.3.1. Définition

Les écorces de grenade (*Punica granatum* L) sont un sous-produit représentant 26–50 % du poids du fruit (Mo *et al.*, 2022).

Elles sont riches en composés phénoliques responsables de leur forte activité biologique (Grillo *et al.*, 2023).

Elles peuvent être valorisées comme ingrédients fonctionnels au lieu d'être considérées comme déchets (Mo *et al.*, 2022).



Figure 7. Composants du fruit de la grenade : (B) poudre d'écorce de grenade et (D) écorce de grenade (*Punica granatum* L) (Ismail *et al.*, 2012).

III.3.2. Composition chimique

Les écorces de grenade contiennent une grande diversité de composés bioactifs.

- **Tanins** : Punicalagine et punicaline, principaux composés responsables de l'activité antioxydante (Guzmán-Hernández *et al.*, 2022).
- **Acides phénoliques** : Acide gallique, ellagique et caféique (Singh *et al.*, 2023).
- **Flavonoïdes** : Quercétine, catéchine et kaempférol (Guzmán-Hernández *et al.*, 2022).
- **Anthocyanines** : Responsables de la couleur rouge (Singh *et al.*, 2023)

III.3.3 Activités biologiques et rôle dans l'Obésité

- **Activité antioxydante** : Très élevée, pouvant dépasser celle du thé vert (Barathikannan *et al.*, 2016).

Elle réduit le stress oxydatif et protège les organes (Siddiqui *et al.*, 2024).

- **Effets anti-inflammatoires** : Inhibition des voies NF- κ B et COX, réduisant TNF- α et IL-6 (Barathikannan *et al.*, 2016).

- **Effets sur le poids** : Réduction du poids, de l'IMC et de la masse grasse (Barghchi *et al.*, 2023).

- **Effets métaboliques** : Amélioration du profil lipidique et réduction des triglycérides

(Siddiqui *et al.*, 2024).

Amélioration de la glycémie via inhibition des enzymes digestives (Barghchi *et al.*, 2023).

- **Sur l'appétit** : Augmentation de la satiété via les fibres .
- **Effets sur le microbiote** : Augmentation des bactéries bénéfiques comme *Akkermansia muciniphila* (Wu *et al.*, 2025).

III.3.4. Sécurité et toxicité

Les écorces de grenade présentent un profil de sécurité acceptable à doses modérées.

- **Toxicité aiguë** : DL50 entre 731 et 1321 mg/kg selon les études.
- **Doses élevées** : Peu d'effets toxiques observés jusqu'à 2000 mg/kg.

Elles sont généralement sûres, mais nécessitent un contrôle des doses pour éviter toute toxicité potentielle (Singh *et al.*, 2023).

III.4. Analyse intégrative et mécanismes synergiques des substances naturelles

Bien que différentes sur le plan taxonomique, la spiruline (*Arthrospira*), le gingembre (*Zingiber officinale*) et les écorces de grenade (*Punica granatum*) présentent une complémentarité fonctionnelle importante dans la lutte contre l'Obésité et ses complications métaboliques (Bohórquez-Medina *et al.*, 2021 ; Preciado-Ortiz *et al.*, 2025 ; Barghchi *et al.*, 2023).

III.4.1. Bases fonctionnelles communes

- **Activité antioxydante**

Les trois substances possèdent une forte activité antioxydante réduisant les radicaux libres et les marqueurs du stress oxydatif tels que le malondialdéhyde (MDA), tout en augmentant l'activité des enzymes antioxydantes comme SOD et Catalase (Arrari *et al.*, 2023 ; Kuzia *et al.*, 2026 ; Siddiqui *et al.*, 2024).

- La spiruline agit principalement via la phycocyanine (Arrari *et al.*, 2023)
- Le gingembre via le gingérol et le shogaol (Kuzia *et al.*, 2026)
- Les écorces de grenade via les polyphénols et tanins (Siddiqui *et al.*, 2024)

- **Activité anti-inflammatoire**

Les trois réduisent l'inflammation chronique associée à l'Obésité en inhibant les cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-6) et la voie NF- κ B (Bohórquez-Medina *et al.*, 2021 ; Gupta *et al.*, 2025 ; Barathikannan *et al.*, 2016).

- Le gingembre influence également PKC (Gupta *et al.*, 2025)

– Les écorces de grenade inhibent les voies p38-MAPK et LOX (**Barathikannan et al., 2016**)

- **Protection hépatique**

Toutes trois possèdent un effet hépatoprotecteur en réduisant les enzymes ALT et AST et en limitant l'accumulation de lipides hépatiques induite par un régime riche en graisses (**Arrari et al., 2023 ; Preciado-Ortiz et al., 2025 ; Wu et al., 2025**).

III.4.2. Caractéristiques mécaniques et distinctions

- **Spiruline : régulation génétique**

La spiruline agit au niveau moléculaire en inhibant les gènes de lipogenèse comme SREBP-1, SREBP-2 et FAS, réduisant ainsi l'accumulation de graisse (**Bohórquez-Medina et al., 2021**).

Elle inhibe également HMG-CoA réductase pour diminuer la synthèse du cholestérol (**Fu et al., 2025**).

- **Gingembre : thermogenèse et régulation de l'appétit**

Le gingembre agit au niveau physiologique en stimulant la thermogenèse via UCP1 et en augmentant la dépense énergétique (**Mansour et al., 2012**).

Il régule également l'appétit en réduisant l'orexine, favorisant ainsi la satiété (**Al Asoom et al., 2023**).

- **Écorces de grenade : microbiote et métabolisme**

Les écorces de grenade modifient le microbiote intestinal, augmentant les bactéries bénéfiques comme *Akkermansia muciniphila* et réduisant le ratio Firmicutes/Bacteroidetes (**Wu et al., 2025**).

III.4.3. Analyse comparative des mécanismes d'action

TabLeau 5. Synthèse des mécanismes anti-Obésité des substances natureLLes étudiées

Critère de comparaison	Spiruline (<i>Arthrospira pLatensis</i>)	Gingembre (<i>Zingiber officinale</i>)	Écorces de grenade (<i>Punica granatum L</i>)
Composés actifs	Phycocyanine, caroténoïdes, protéines	Gingérol, shogaol, zingerone	Punicalagine, ellagitanins, anthocyanines
Mécanisme principal	Inhibition de la lipogenèse (SREBP-1, SREBP-2)	Thermogenèse (UCP1)	Microbiote
Effets(animal)	↓ poids, foie, graisse abdominale	↓ graisse viscéral	↓ poids, masse grasse
Effets (humain)	Effet limité seul	↓ tour de taille	↓ BMI et poids
Effet sur appétit	↓ consommation	↓ Orexine → ↓ faim	↑ Fibres → ↑ satiété
Effet lipidique	↓ LDL, TG; ↑ HDL	↓ lipides	↓ TG
Effet glycémique	Variable	↓ glycémie	↑ sensibilité insulinique
Absorption intestinale	Inhibition partielle	Inhibition enzymatique	Inhibition lipase
Sécurité	Sûre	Sûre	Sûre

III.4.4. Synergie fonctionnelle

Le mélange de ces trois substances permet de cibler plusieurs mécanismes de l’Obésité simultanément (Fu *et al.*, 2025 ; Barghchi *et al.*, 2023) :

TabLeau 6. RôLes synergiques des trois substances sur L’Obésité (*Arthrospira pLatensis*) (*Zingiber officinale*) (*Punica granatum*)

Spiruline	Agit sur la lipogenèse (niveau génétique)
Gingembre	Augmente la dépense énergétique et régule l’appétit
Grenade	Influence le microbiote et le métabolisme intestinal

III.5. Interactions et synergie entre les produits naturels et les médicaments

III.5.1. Le Concept de Synergie (Synergy)

Le terme synergie est dérivé du mot grec « syn-ergos », qui signifie « travailler ensemble » (Akinwumi & Ambali, 2026). Dans le contexte de la pharmacologie et de l’étude des plantes médicinales, elle est définie comme une interaction qui survient lorsque l’effet combiné de plusieurs agents dépasse la somme de leurs activités individuelles (Akinwumi & Ambali, 2026 ; Rehman *et al.*, 2014). En d’autres termes, il s’agit d’une réponse thérapeutique supérieure à

l'effet cumulatif anticipé résultant de l'utilisation isolée de médicaments ou d'herbes, ce qui contribue à renforcer l'efficacité, à réduire les doses nécessaires et, par conséquent, à minimiser les effets secondaires (Akinwumi & Ambali, 2026 ; Fasinu *et al.*, 2012).

III.5.2. Types d'interactions

III.5.2.1. Interactions pharmacocinétiques

Elles résultent de modifications de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'excrétion du médicament. Le mécanisme principal repose sur l'induction ou l'inhibition des enzymes du cytochrome P450 (notamment CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19) au niveau intestinal et hépatique, ainsi que sur l'effet sur les protéines de transport telles que la P-glycoprotéine. (Fasinu *et al.*, 2012 ; Rehman *et al.*, 2014 ; Rombolà *et al.*, 2020)

III.5.2.2. Interactions pharmacodynamiques

Elles surviennent lorsque les composés végétaux agissent sur les mêmes récepteurs, enzymes ou voies pharmacologiques que le médicament. Elles se divisent en :

- **Effet synergique** : augmente l'effet thérapeutique.
- **Effet additif** : équivaut à la somme des deux effets individuels.
- **Effet antagoniste** : diminue ou annule l'effet thérapeutique (Akinwumi & Ambali, 2026 ; Chaachouay, 2025 ; Rehman *et al.*, 2014). La synergie entre les produits naturels et les produits pharmaceutiques conventionnels est décrite dans la **figure (8)**.

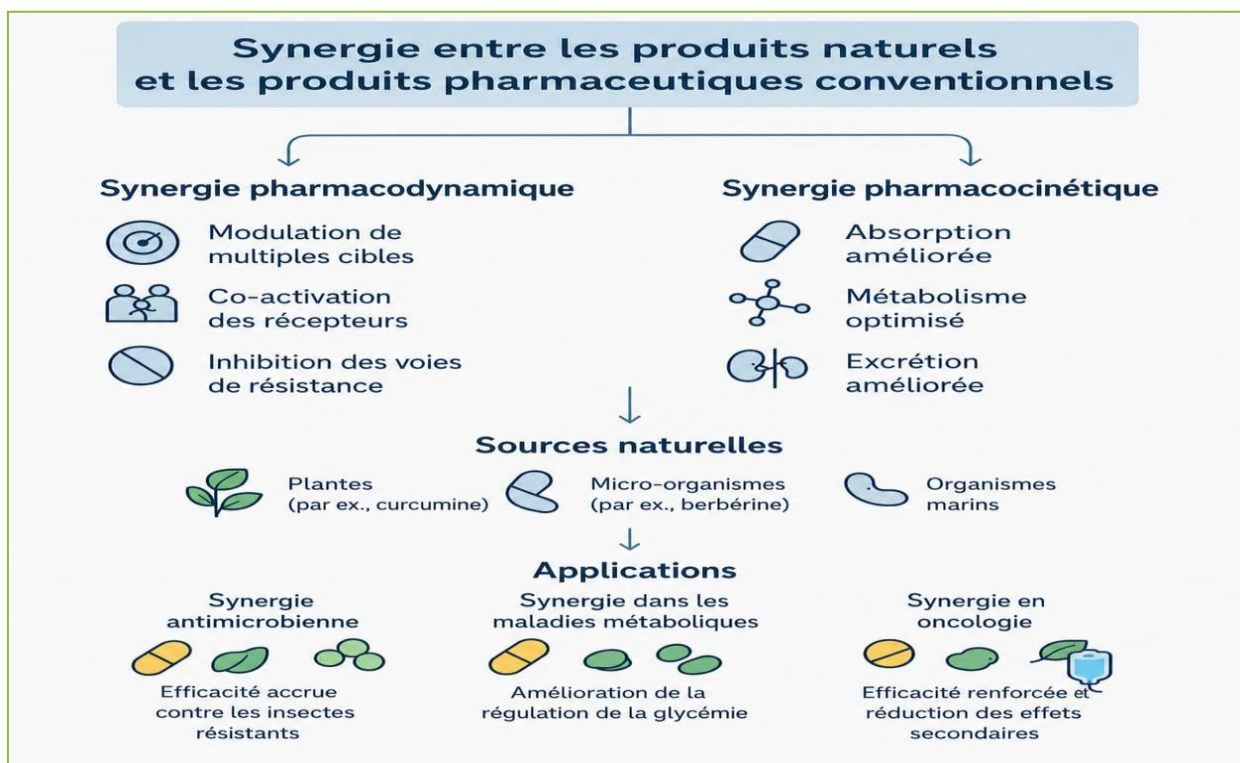


Figure 8. Aperçu de La synergie entre Les composés bioactifs et Les médicaments. (Akinwumi & Ambali, 2026)

III.5.3. Mécanismes des interactions

III.5.3.1. Mécanismes des interactions pharmacocinétiques et leurs

TabLeau 7. Mécanismes des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre composés bioactifs et médicaments.

Absorption	Modification de la perméabilité intestinale, inhibition des transporteurs d'efflux (P-gp), formation de complexes non absorbables (Chaachouay, 2025 ; Fasinu <i>et al.</i>, 2012).
Métabolisme	Induction enzymatique : augmente le métabolisme du médicament et diminue sa concentration. Inhibition enzymatique : ralentit le métabolisme et augmente la concentration du médicament ainsi que le risque de toxicité (Rombolà <i>et al.</i>, 2020)
Distribution	Liaison compétitive aux protéines plasmatiques, effet sur les transporteurs d'efflux au niveau des barrières tissulaires (Chaachouay, 2025)

III.5.3.2. Mécanismes des interactions pharmacodynamiques

- a) **Effet sur les récepteurs** : les composés naturels agissent comme agonistes ou antagonistes des récepteurs.
- b) **Effet sur les canaux ioniques** : liaison aux canaux sodium, potassium ou calcium.
- c) **Effet sur les enzymes** : inhibition ou activation des enzymes responsables des voies pharmacologiques. (**Chaachouay, 2025**)

III.5.4. Risques de toxicité

- a) **Échec thérapeutique** : diminution de la concentration du médicament en dessous du seuil thérapeutique en raison de l'induction enzymatique ou de la formation de complexes non absorbables. (**Gouws & Hamman, 2020 ; Rehman *et al.*, 2014**)
- b) **Augmentation de la toxicité médicamenteuse** : élévation de la concentration du médicament au-dessus du seuil toxique suite à l'inhibition du métabolisme ou de l'excrétion, particulièrement avec les médicaments à marge thérapeutique étroite. (**Gouws & Hamman, 2020 ; Rombolà *et al.*, 2020**)
- c) **Toxicité organique** : le foie et les reins sont les plus exposés en raison de leur rôle central dans le métabolisme et l'excrétion. (**Akinwumi & Ambali, 2026 ; Fasinu *et al.*, 2012**)
- d) **Troubles métaboliques** : hypoglycémie, dyslipidémie, déséquilibre électrolytique. (**Akinwumi & Ambali, 2026 ; Rehman *et al.*, 2014**)
- e) **Populations les plus à risque** : Patients transplantés, personnes âgées, enfants, femmes enceintes, patients atteints de maladies hépatiques ou rénales, et patients sous polymédication. (**Gouws & Hamman, 2020**)

III.5.5. Conséquences des interactions

III.5.5.1. Conséquences positives (synergie)

- **Amélioration de l'absorption** : la pipérine améliore l'absorption de la curcumine. (Akinwumi & Ambali, 2026 ; Chaachouay, 2025)

- **Renforcement de l'efficacité thérapeutique** : la curcumine associée aux anti-inflammatoires non stéroïdiens réduit la dose requise et les effets secondaires. (Chaachouay, 2025)

- **Réduction de la toxicité** : certains composés végétaux atténuent le stress oxydatif induit par les médicaments. (Akinwumi & Ambali, 2026)

III.5.5.2. Conséquences négatives (antagonisme et toxicité)

- **Diminution de l'efficacité** : le millepertuis réduit l'efficacité des contraceptifs oraux et des immunosuppresseurs. (Chaachouay, 2025 ; Fasinu *et al.*, 2012)

- **Augmentation de la toxicité** : le jus de pamplemousse augmente la toxicité des statines. (Chaachouay, 2025)

- **Risques cliniques** : coma hypoglycémique, syndrome sérotoninergique. (Fasinu *et al.*, 2012 ; Rehman *et al.*, 2014)

III.5.6. Considérations méthodologiques

- Les préparations à base de plantes contiennent un mélange complexe de composés, ce qui rend difficile l'identification du responsable direct de l'interaction. (Fasinu *et al.*, 2012)

- Les concentrations utilisées dans les études *in vitro* sont souvent plus élevées que celles atteintes *in vivo*. (Rombolà *et al.*, 2020)

- Il existe un manque de standardisation des extraits végétaux entre les études. (Chaachouay, 2025)

- Nécessité d'informer les professionnels de santé sur tous les compléments à base de plantes utilisés. (Gouws & Hamman, 2020 ; Rehman *et al.*, 2014)

A decorative watercolor illustration of various green leaves and branches, including some with small yellow flowers, framing a central white rectangular box. The leaves are in shades of green, with some showing detailed vein patterns. The box has a subtle drop shadow.

Partie 2

Partie Pratique

CHAPITRE 1

Matériels et méthodes

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de Biochimie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, à Université El-Chahid Hamma Lakhdar El-Oued.

L'objectif de cette étude est la préparation d'une formulation innovante à base d'extraits de gingembre, de pelures de grenade et de spiruline, afin d'évaluer leurs effets potentiels dans la prévention et le traitement de l'Obésité et des troubles métaboliques associés.

I. Matériel

I.1. Matériel biologique

Les matières végétales utilisées dans cette étude sont le gingembre (*Zingiber officinale*), les pelures de grenade (*Punica granatum* L) et la spiruline (*Arthrospira pLatensis*).

Les pelures de grenade ont été obtenues à partir de fruits récoltés dans une ferme située à Trifaoui (El-Oued, Algérie).

Le gingembre a été acheté au marché local de la région d'El-Oued (Algérie).

La spiruline (*Arthrospira pLatensis*) a été obtenue auprès de la ferme El-Karam située dans la wilaya de Biskra (Algérie).

Tous les échantillons ont été conservés dans des conditions appropriées jusqu'à leur utilisation dans les expériences.

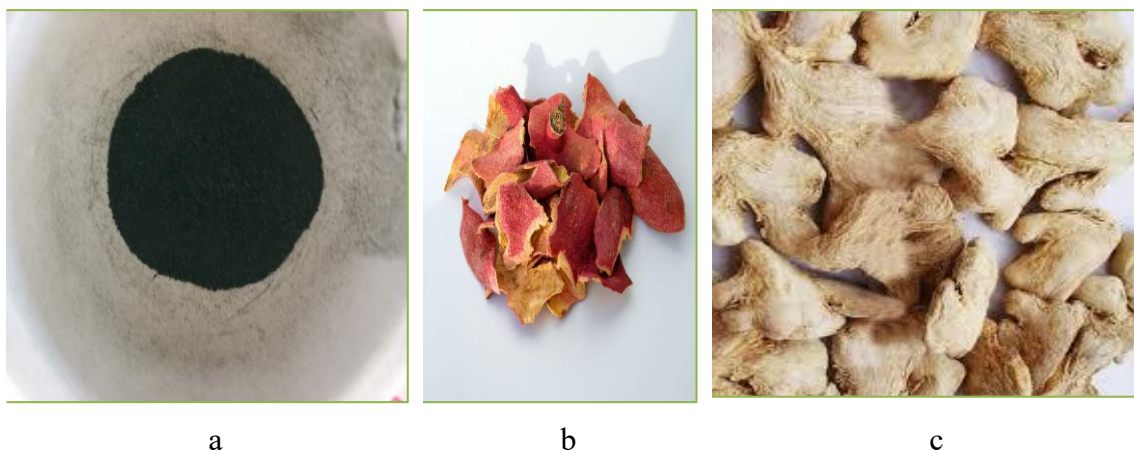


Figure 9. Matériel biologique utilisé dans l'étude : (a) *Arthrospira pLatensis*, (b) *Punica granatum* L, (c) *Zingiber officinale* (personnelle, 2026)

I.2. Matériel de laboratoire utilisé

TabLeau 8. Appareils, réactifs et matériels utilisés dans L'étude

Catégorie	Matériel / Produits
Appareils et équipements	Balance analytique, broyeur électrique, mortier et pilon, appareil d'extraction, agitateur magnétique, vortex, bain-marie, plaque chauffante, centrifugeuse, évaporateur, étuve, réfrigérateur (4 °C), spectrophotomètre UV-Visible, pH-mètre
Matériel de verrerie et accessoires	Pipettes graduées, micropipettes, éprouvettes graduées, béchers, cylindres gradués, tubes à essai, entonnoirs de filtration, papier filtre, papier aluminium
Produits chimiques et réactifs	Eau distillée, éthanol, HCl, H ₂ SO ₄ , CH ₃ COOH, TCA, Na ₂ CO ₃ , FeCl ₃ , AlCl ₃ , NH ₄ OH, réactif de Folin-Ciocalteu, réactif de Mayer, réactif de Stiazn, p-phénylènediamine, DPPH, acide gallique, catéchine, quercétine, acide ascorbique, tampon phosphate
Matériel de préparation histologique (HE)	Éthanol (70 %, 90 %, 99,8 %), xylène, paraffine (57–58 °C), hématoxyline, éosine, eau distillée, colle à base de xylène
Matériel, équipements, milieux de culture et réactifs utilisés dans les analyses microbiologiques	Gélose Plate Count Agar (PCA), bouillon tryptose lauryl, milieu EC, eau peptonée exempte d'indole, gélose DRBC, milieu LS, bouillon thioglycolate, milieu lactose gélatiné, milieu « nitrate-motilité », eau peptonée tamponnée (BPW), bouillon RVS, bouillon MKTTn, gélose MSRw semi-solide, gélose XLD, gélose Baird-Parker, gélose RPFA contenant du fibrinogène de plasma de lapin, gélose au sulfite de fer, solution de Ringer, eau peptonée stérile à 0,1 %, réactif de Kovacs, acide sulfanilique, N,N-diméthyl-1-naphtylamine, poudre de zinc, plasma de lapin stérile, antibiotique novobiocine, incubateurs (25°, 30°, 37°, 41,5°, 44°, 46 °C), bain-marie, autoclave, stomacher, balance analytique (précision 0,01 g), pH-mètre, jarres anaérobies avec sachets générateurs de gaz, boîtes de Petri (90–100 mm), tubes à essai (18×180 mm), tubes de Durham, pipettes graduées (1 mL et 10 mL), micropipettes avec embouts stériles, anses d'ensemencement stériles, étaleurs en verre en forme de L, sachets stomacher stériles, papier filtre, papier aluminium, portoirs à tubes à essai.

II. Méthode

II.1. Séchage et broyage des matières biologiques

Après l'obtention des échantillons végétaux, les pelures de grenade et le gingembre ont été nettoyés à l'eau afin d'éliminer les poussières et les différentes impuretés, puis laissés à sécher dans un endroit bien aéré, à l'abri de la lumière et des rayons directs du soleil, afin de

préserver les composés actifs et de réduire le taux d'humidité. Après séchage, les pelures de grenade (*Punica granatum L*) et le gingembre (*Zingiber officinale*) ont été transformés en une poudre fine à l'aide d'un broyeur électrique.

Concernant la spiruline (*Arthrospira pLatensis*), elle a été broyée manuellement à l'aide d'un mortier et d'un pilon jusqu'à l'obtention d'une poudre fine et homogène.

Enfin, toutes les poudres végétales ont été conservées dans des récipients en verre hermétiquement fermés et stockées dans un endroit sec et sombre, à l'abri de l'humidité, jusqu'à leur utilisation dans les différentes analyses et expérimentations au laboratoire. Cette procédure a été réalisée avec quelques modifications par rapport aux méthodes décrites dans les études précédentes (Thamkaew *et al.*, 2021).

II.2. Extraction hydroéthanolique

II.2.1. Principe

La macération est une technique d'extraction à froid utilisée pour isoler les composés bioactifs des matrices végétales. Elle consiste à laisser la matière biologique en contact avec un solvant approprié pendant une période déterminée, afin de favoriser la diffusion des substances actives vers le milieu liquide.

Cette méthode présente l'avantage de préserver les composés thermosensibles, notamment les polyphénols et les antioxydants, grâce à l'absence de traitement thermique (Lefebvre *et al.*, 2021). Le solvant hydroéthanolique (éthanol/eau) est fréquemment utilisé en raison de sa capacité à extraire des composés de polarités variées (Osorio-Tobón, 2020).

II.2.2. Méthode

1. Préparation de l'échantillon

Dans la présente étude, l'extraction a été réalisée par macération selon un protocole adapté de la littérature scientifique. Trente-cinq grammes de poudre de *Punica granatum* ont été mis en contact avec 525 mL de solvant hydroéthanolique (éthanol 70 % : eau 30 %), soit un rapport de 1 :15 (m/v). De même, 50 g de poudre de rhizomes de *Zingiber officinale* ont été extraits avec 500 mL du même solvant, soit un rapport de 1 :10 (m/v). Ces rapports sont conformes aux gammes couramment utilisées dans les études d'extraction (Jabbari Velisdeh *et al.*, 2021).

2. Conditions d'extraction

Les échantillons ont été placés dans des erlenmeyers hermétiquement fermés et recouverts de papier aluminium afin de protéger les composés photosensibles. L'extraction a été réalisée à température ambiante avec agitation intermittente.

3. Macération successive

La macération a été répétée trois fois de manière successive en renouvelant le solvant à chaque cycle afin d'améliorer le rendement d'extraction. Cette approche favorise une meilleure récupération des composés phénoliques (Hoque *et al.*, 2025).

4. Filtration

Les extraits obtenus ont été filtrés à l'aide d'un papier filtre n°1 afin d'éliminer les résidus solides.

5. Évaporation du solvant

Les solvants ont ensuite été éliminés par évaporation sous pression réduite à l'aide d'un rotavapor.

6. Séchage et conservation

Les extraits ont été séchés à une température inférieure à 45 °C puis conservés dans des conditions appropriées jusqu'à leur utilisation ultérieure.

II.2.3. Calcul du rendement

Nous pouvons déterminer le rendement des plantes en extraits sec est calculé par la Formule donnée par Fallehet *al.* (2008).

$$R (\%) = 100 M_{\text{ext}} / M_{\text{éch}}$$

Où :

R : est le rendement en %.

M_{ext} : est la masse de l'extrait après évaporation du solvant en mg.

M_{éch} : est la masse sèche de l'échantillon végétal en mg

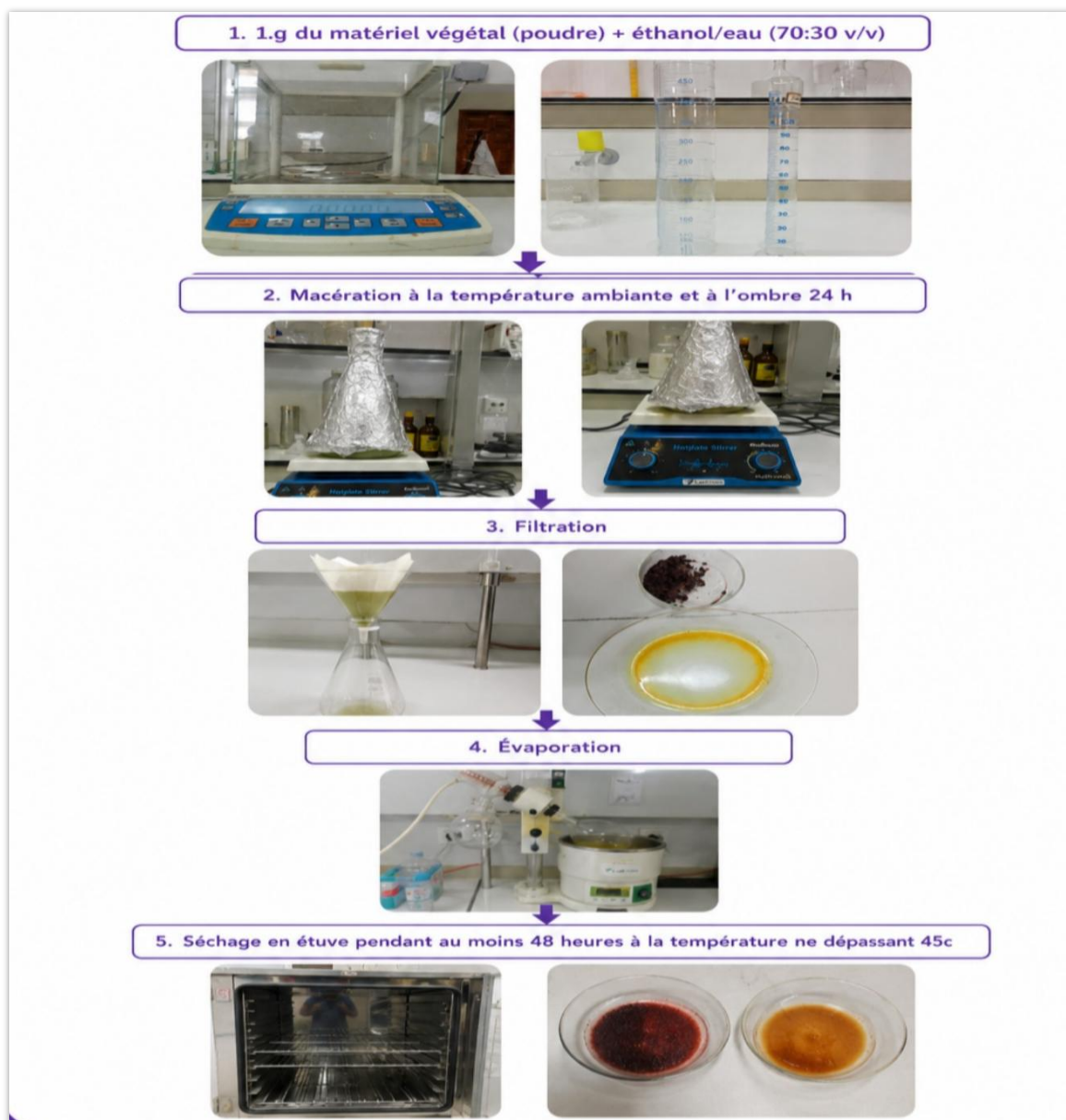


Figure 10. Protocole de préparation des extraits hydroalcooliques des pelures de grenade et du gingembre par macération

II.3. Criblage phytochimique

❖ Polyphénols :

L'ajout d'une goutte de chlorure ferrique alcoolique (FeCl_3 à 2%) à 2 mL d'extrait aqueux entraîne l'apparition d'une coloration bleu-noirâtre ou vert foncé, indiquant la présence de polyphénols.

❖ Flavonoïdes :

À 5 mL d'extrait aqueux, on ajoute 5 mL d'alcool chlorhydrique (4 mL d'éthanol + 1 mL HCl concentré) et environ 0,5 g de copeaux de magnésium. L'apparition d'une coloration rose, orangée ou rouge violacé indique la présence de flavonoïdes (flavonols, flavones et flavanones).

❖ Terpénoïdes :

À 5 mL d'extrait, on ajoute 2 mL de chloroforme et 3 mL d'acide sulfurique concentré (H_2SO_4). L'apparition de deux phases avec une coloration brune à l'interface indique la présence de terpénoïdes.

❖ Alcaloïdes :

À 1 mL d'extrait, on ajoute 5 mL d'HCl 1%. Après chauffage au bain-marie et filtration, le mélange est divisé en deux parties égales. La première est traitée par le réactif de Bouchardat (précipité brun rougeâtre), la seconde par le réactif de Mayer (coloration jaunâtre). Par ailleurs, un extrait sulfurique (H_2SO_4 à 10%) est préparé à partir de la poudre végétale, filtré, puis le filtrat est traité par cinq gouttes de réactif de Dragendorff, donnant un précipité orange à rouge en présence d'alcaloïdes.

❖ Tanins :

À 1 mL d'extrait aqueux, on ajoute 1 mL d'eau et 1 à 2 gouttes de solution de FeCl_3 à 2%. L'apparition d'une coloration vert foncé ou bleu-vert indique la présence de tanins.

❖ Saponosides :

Après agitation manuelle pendant 1 minute d'un tube contenant 2,5 mL d'extrait aqueux, dans le sens longitudinal, le tube est laissé au repos. La présence d'une colonne de mousse persistante d'au moins 1 cm pendant 15 minutes indique la présence de saponosides (Bouhamed *et al.*, 2024).

II.4. Analyse quantitative**II.4.1. Dosage de polyphénols totaux**

La teneur en polyphénols totaux a été déterminée par spectrophotométrie selon la méthode de Folin-Ciocalteu. Ce réactif jaune, constitué d'un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique, repose sur un principe d'oxydoréduction ; lors de l'oxydation des polyphénols, ces derniers réduisent le réactif de Folin-Ciocalteu en un complexe bleu formé d'oxydes de tungstène et de molybdène. L'intensité de la coloration bleue est proportionnelle à la concentration des composés phénoliques oxydés. Le protocole a été appliqué avec quelques modifications mineures afin de l'adapter aux conditions expérimentales du laboratoire dans le cadre de la présente étude. L'analyse a été réalisée comme suit : dans des tubes à essai, 0,2 mL des différentes concentrations de l'échantillon ont été mélangés avec 1 mL de réactif de Folin-Ciocalteu (10%). Après 5 minutes, 0,8 mL de solution de carbonate de sodium (Na_2CO_3 à 7,5%) ont été ajoutés. Les tubes ont ensuite été incubés à l'obscurité, à température ambiante pendant 30 minutes, puis l'absorbance a été mesurée à 765 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible. Différentes concentrations d'acide gallique (20 à 160

$\mu\text{g/mL}$) ont été utilisées pour établir la courbe d'étalonnage. Les résultats ont été exprimés en microgrammes d'équivalent acide gallique par milligramme d'extrait ($\mu\text{g EAG/mg d'extrait}$) (Bouhamed *et al.*, 2024).

II.4. 2. Dosage des flavonoïdes totaux

La teneur en flavonoïdes totaux a été estimée par la méthode colorimétrique au chlorure d'aluminium (AlCl_3). Le protocole a été appliqué avec quelques modifications mineures afin de l'adapter aux conditions expérimentales du laboratoire dans le cadre de la présente étude. Un volume de 1 mL de solution d' AlCl_3 a été mélangé avec 1 mL de l'échantillon, ainsi qu'avec 1 mL de la solution étalon. Après incubation pendant 30 minutes à température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 430 nm par rapport au blanc. Les résultats ont été déterminés à l'aide d'une équation de calibration linéaire établie avec la quercétine comme standard, et exprimés en milligrammes d'équivalent quercétine par gramme d'extrait (Laib, 2023).

II.4.3. Dosage des tanins condensés

La teneur en tanins condensés a été déterminée par spectrophotométrie selon la méthode à la vanilline. Le protocole a été appliqué avec quelques modifications mineures afin de l'adapter aux conditions expérimentales du laboratoire dans le cadre de la présente étude. L'échantillon a été placé dans un tube enveloppé de papier aluminium, puis 3,0 mL de réactif à la vanilline fraîchement préparé (vanilline 4% p/v dans le méthanol) ont été ajoutés. Après homogénéisation, 1,5 mL d'acide chlorhydrique concentré ont été incorporés. Après incubation pendant 15 minutes à $20 \pm 2^\circ\text{C}$, l'absorbance a été mesurée à 500 nm par rapport à l'eau. La catéchine a été utilisée comme standard pour l'établissement de la courbe d'étalonnage (Laib, 2023).

II.5. Évaluation de l'activité antioxydante

II.5.1. Test DPPH

Le test DPPH repose sur la capacité des composés antioxydants à céder des atomes d'hydrogène afin de réduire le radical libre DPPH, entraînant ainsi la décoloration de la solution violette vers une teinte plus claire. Ce test permet d'évaluer l'activité antioxydante. Le protocole a été appliqué avec quelques modifications mineures afin de l'adapter aux conditions expérimentales du laboratoire dans le cadre de la présente étude. Une solution de DPPH à 0,1 mM a été préparée en dissolvant 4 mg de DPPH dans 100 mL de méthanol. Une solution mère de l'extrait (1 mg/mL) a été préparée, suivie de dilutions successives. Ensuite, 50 μL de chaque concentration ont été mélangés avec 1000 μL de solution de DPPH. Après incubation de 30

minutes à l'obscurité, l'absorbance a été mesurée à 517 nm. L'acide ascorbique a été utilisé comme témoin positif. Le pourcentage d'inhibition a été calculé selon la formule suivante (Benkaddour *et al.*, 2021) :

$$\% \text{ inhibition} = [(A_0 - A_i) / A_0] \times 100$$

Où A_0 représente l'absorbance du radical libre en absence d'extrait et A_i en sa présence. La valeur IC_{50} (concentration inhibant 50% du radical) a été déterminée par régression linéaire à partir de la courbe d'inhibition en fonction de la concentration (Benkaddour *et al.*, 2021).

Voici la traduction professionnelle en français de votre document, avec suppression des codes étranges (comme [22, 23], [216, 267], etc.) pour une copie facile dans votre mémoire. Les références sont intégrées dans le texte selon les principes de l'APA 7e édition, et la liste finale est complète.

II.6. Analyses microbiologiques

II.6.1. Détection des bactéries *Salmonella* spp. - Norme ISO 6579-1:2017

Cette méthode de référence repose sur l'isolement des bactéries *Salmonella* à travers quatre étapes consécutives pour garantir la sensibilité de la détection (Mooijman *et al.*, 2018).

- **Mode opératoire :**

1. Pré-enrichissement : L'échantillon d'essai (généralement 25 g) est inoculé dans de l'eau peptonée tamponnée (BPW) selon un rapport 1 :10, puis incubé à 37°C pendant environ 18 heures (International Organization for Standardization [ISO], 2017).

2. Enrichissement sélectif : Les cultures sont transférées dans des milieux liquides sélectifs tels que le bouillon RVS et le bouillon MKTTn, ou dans des milieux semi-solides comme la gélose MSRV incubée à 41,5°C pendant 24 à 48 heures (Mooijman *et al.*, 2018).

3. Isolement : L'ensemencement est effectué sur des milieux solides sélectifs comme la gélose XLD et un autre milieu (par exemple, la gélose BGA), puis incubé à 37°C (ISO, 2017).

4. Confirmation : Les colonies typiques (à centre noir sur XLD) sont confirmées à l'aide de tests biochimiques (ex. : test de l'urée, fermentation des sucres) et sérologiques (Anonymous, 2017).

II.6.2. Dénombrement des *Escherichia coli* présumées - Norme ISO 7251

Cette méthode utilise la technique du "nombre le plus probable" (NPP) pour détecter les bactéries présumées dans les produits alimentaires (Yörük, 2018).

- **Mode opératoire :**

1. Inoculation primaire : Des dilutions de l'échantillon sont inoculées dans une série de trois tubes contenant du bouillon au lauryl tryptose (Lauryl tryptose broth) munis de tubes de Durham, puis incubés à 37°C pendant 24 à 48 heures (**ISO, 2005**).

2. Inoculation secondaire : Les cultures des tubes ayant montré une turbidité et une production de gaz sont transférées dans des tubes contenant le milieu EC, puis incubées dans un bain-marie à 44°C pendant 24 à 48 heures (**Yörük, 2018**).

3. Confirmation (test de l'indole) : Les cultures productrices de gaz dans le milieu EC sont transférées dans de l'eau tryptone. Après incubation, le réactif de Kovac est ajouté ; l'apparition d'un anneau rouge confirme la présence d'E. coli (*Yörük, 2018*). Le résultat est calculé à l'aide des tables NPP conformément à l'ISO 7218 (**Jarvis et al., 2010**).

II.6.3. Dénombrement des staphylocoques à coagulase positive - Norme ISO 6888

Le dénombrement est réalisé selon deux méthodes différentes, fonction du milieu utilisé, pour garantir la précision des résultats (**Kursheva et al., 2024**).

- **Mode opératoire (ISO 6888-1) :**

1. Elle repose sur l'ensemencement de surface de l'échantillon dilué sur gélose Baird-Parker.

2. Les boîtes sont incubées à 37°C pendant 24 à 48 heures (**ISO, 2021**).

3. Les colonies apparaissent noires, brillantes, entourées d'un halo clair. Cinq colonies sont sélectionnées pour confirmation par le test de la coagulase (coagulase) utilisant du plasma de lapin (**Kursheva et al., 2024**).

- **Mode opératoire (ISO 6888-2) :**

1. Elle utilise la technique d'ensemencement en profondeur avec la gélose RPFA (contenant du fibrinogène et du plasma de lapin).

2. Les colonies entourées d'un halo de précipitation sont considérées comme positives directement, sans tests de confirmation supplémentaires (**ISO, 2022 ; De Buyser et al., 2003**).

II.6.4. Dénombrement des micro-organismes aérobies mésophiles - Norme ISO 4833-1 :2013

Cette méthode est utilisée pour estimer la charge microbienne totale dans un échantillon à 30°C (**Lehotová et al., 2016**).

- **Mode opératoire :**

1. Inoculation et coulage : 1 mL de l'échantillon (ou de ses dilutions) est déposé dans une boîte de Pétri vide, puis 12 à 15 mL de gélose pour dénombrement (PCA) fondue et refroidie à 45°C sont coulés par-dessus (**ISO, 2013**).

2. Incubation : Les boîtes sont retournées et incubées à 30°C pendant 72 heures (Anonymous, 2003b).

3. Comptage : Toutes les colonies développées dans les boîtes contenant entre 10 et 300 colonies sont comptées (Ring Biotechnology, 2023).

II.6.5. Bactéries *Clostridium perfringens* - Norme ISO 7937

L'analyse repose sur la capacité de cette bactérie anaérobie à réduire les sulfites et à gélatiniser (Schulten *et al.*, 2000).

- **Mode opératoire :**

1. Isolement : Inoculation dans le milieu LS (Lactose Sulfite) et incubation en anaérobiose à 44°C pendant 24 heures (Schulten *et al.*, 2000).

2. Confirmation : Les tubes sont examinés pour un noircissement du milieu (réduction des sulfites) et une production de gaz (fermentation du lactose).

3. Tests complémentaires : Réalisation du test de mobilité (Motility) et de réduction des nitrates dans le milieu "nitrate-mobilité", ainsi que du test de gélatinisation dans le milieu "lactose-gélatine" (Anonymous, 1998 ; ISO, 2016).

II.6.6. Bactéries anaérobies sulfito-réductrices - Norme ISO 15213 :2003

- **Mode opératoire :**

L'inoculation se fait en profondeur dans la gélose "sulfite de fer" (Iron sulfite agar). Les boîtes sont incubées en anaérobiose à 46°C (ou 37°C selon la matrice) pendant 24 à 48 heures ; les colonies noires sont comptées comme positives (Kursheva *et al.*, 2024 ; Anoman *et al.*, 2018).

II.6.7. Levures et moisissures - Normes ISO 21527 / ISO 21528

- **Mode opératoire :**

Ensemencement de surface sur des milieux sélectifs comme la gélose DRBC (contenant du chloramphénicol pour inhiber les bactéries), incubation à 25°C pendant 5 jours, puis comptage des colonies (Anoman *et al.*, 2018 ; ISO, 2008).

II.7. Étude in vivo

II.7.1. Animaux et conditions d'hébergement

Notre étude a été réalisée sur 16 rats mâles de souche Wistar, avec un poids initial moyen de $177 \pm 10,7$ g. À leur réception, les rats ont été répartis aléatoirement dans des cages et maintenus pendant deux semaines comme période d'adaptation, à température ambiante, sous un cycle lumière/obscurité de 12 heures (Tucović *et al.*, 2025).

Les animaux avaient un accès libre à l'alimentation et à l'eau (*ad libitum*) durant toute la période expérimentale.



Figure 11. Conditions d'hébergement des rats

II.7.2. Induction de l'Obésité

Après une période d'acclimatation de deux semaines, le groupe témoin ($n=4$) a reçu un régime alimentaire standard, tandis que l'Obésité a été induite chez les autres rats ($n=12$) par l'administration d'un régime riche en lipides (High Fat Diet, HFD), préparé par l'ajout d'un mélange riche en énergie au régime standard, composé de beurre, de lait en poudre et de sucre.

Ce régime a été formulé de manière à fournir environ 60% des apports énergétiques sous forme de lipides, ce qui en fait un régime hypercalorique capable d'augmenter l'apport énergétique et de favoriser l'accumulation des graisses corporelles, induisant ainsi l'Obésité chez les rats Wistar (**Bastías-Pérez *et al.*, 2020**).

Ce protocole alimentaire a été maintenu pendant quatre (4) semaines afin d'induire une prise de poids et de reproduire un modèle expérimental d'Obésité. Le suivi du poids corporel a été réalisé régulièrement tout au long de la période d'induction, ainsi que l'enregistrement de la consommation alimentaire, afin de surveiller l'évolution de l'Obésité et de confirmer la réussite du modèle expérimental.

L'évaluation du degré d'adiposité a été réalisée à l'aide de l'indice de Lee (Lee Index), basé sur la relation entre le poids corporel et la longueur naso-anale. Le poids corporel (Body weight) a été mesuré à l'aide d'une balance électronique de précision, et la longueur naso-anale (Naso-anal length) a été mesurée à l'aide d'une règle graduée de précision 0,1 cm. L'indice de Lee a été calculé selon la formule suivante :

$$Lee\ Index = \left(\frac{\sqrt[3]{Body\ Weight\ (g)}}{Naso - anal\ length\ (cm)} \right) \times 1000$$

Enfin, la circonférence abdominale (Abdominal circumference, AC) a été mesurée au niveau de la région abdominale, en avant des membres postérieurs, à l'aide d'un fil non extensible puis reportée sur une règle graduée (Tucović *et al.*, 2025).

TabLeau 9. Composition d'un régime aLimentaire riche en graisses (pour 100 g du méLange)

Composants	Pourcentage (%)	Source	Quantité(g)	Valeur énergétique (100 g)	Valeur énergétique totale (pour 100g Dumélange)
Lipides	≈ 60%	Beurre+lait en poudre	35.632g	≈ 322 kcal / 1347 kJ	≈ 542 kcal / 2266 kJ
Glucides	≈ 37%	Sucre+ lait en poudre	51.914g	≈ 206 kcal / 862 kJ	
Protéines	≈ 3%	Lait en poudre	3.518g	≈ 14 kcal / 59 kJ	

La composition nutritionnelle du régime a été calculée à partir de la teneur de chaque ingrédient en macronutriments (**Annexe 01**), puis convertie en valeur énergétique en utilisant les facteurs énergétiques standards (9 kcal/g pour les lipides et 4 kcal/g pour les glucides et les protéines) (**Rolls, 2009**). Les pourcentages énergétiques ont ensuite été déterminés afin d'obtenir un régime alimentaire fournissant approximativement 60% de l'énergie sous forme de lipides.

II.7. 3. Traitement des rats obèses par la metformine et les extraits végétaux

Après l'induction de l'Obésité, les rats obèses ont été répartis en groupes de quatre (4) animaux chacun, et maintenus dans les mêmes conditions d'hébergement.

Groupe 1 (4 rats) : témoin sain (C)

Les animaux ont reçu un régime standard (Standard Diet) avec de l'eau potable pendant trois (3) semaines.

Groupe 2 (4 rats) : rats obèses non traités (HFD)

Les animaux ont reçu quotidiennement un régime riche en lipides (High Fat Diet, HFD) avec de l'eau potable pendant trois (3) semaines.

Groupe 3 (4 rats) : obèses + metformine (HFD + Metformin)

Les animaux ont reçu un régime HFD quotidien associé à la metformine (Metformin) à une dose de 88,2 mg/kg, administrée par gavage oral (gavage) pendant trois (3) semaines.

Groupe 4 (4 rats) : obèses + extraits végétaux (HFD + extraits végétaux)

Les animaux ont reçu un régime HFD quotidien associé à un mélange d'extraits végétaux (50% écorce de grenade (*Punica granatum L*), 40% gingembre (*Zingiber officinale*) et spiruline (*Arthrospira pLatensis*) 10%) à une dose de 120 mg/kg, administrée en deux prises quotidiennes par gavage oral pendant trois (3) semaines.

Les doses expérimentales ont été déterminées sur la base des principes de conversion inter-espèces (Dose translation), en utilisant les valeurs AED et HED basées sur le facteur de la surface corporelle (Body Surface Area, BSA), afin d'obtenir des doses biologiquement équivalentes.

Les relations utilisées sont les suivantes :

$$\checkmark \text{ HED } \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) = \text{Dose animale } \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) \times \frac{K_{m\text{animal}}}{K_{m\text{humain}}}$$

$$\checkmark \text{ AED } \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) = \text{Dose humaine } \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) \times \frac{K_{m\text{humain}}}{K_{m\text{animal}}}$$

Où Km est un facteur constant dépendant de l'espèce, reflétant la relation entre le poids corporel et la surface corporelle (Km = 6 pour le rat et Km = 37 pour l'homme) (**Jacob *et al.*, 2022**).

II.7.4. Prélèvement sanguin

Après une période de jeûne de 16 heures, les rats ont été anesthésiés à l'aide de chloroforme dans une chambre dédiée aux rongeurs pendant une durée de 1 à 2 minutes, en s'assurant de la perte de conscience avant toute intervention.

Après anesthésie, la décapitation a été réalisée et le sang a été prélevé. Les échantillons ont été recueillis dans différents types de tubes :

- Tubes contenant de l'héparine
- Tubes contenant de l'EDTA
- Tubes secs et étiquetés

Le sérum obtenu après centrifugation du sang à 2500 tours/min pendant 10 minutes a été conservé à -20 °C jusqu'à son utilisation pour les analyses biochimiques. Ces analyses ont été réalisées au sein d'un laboratoire d'analyses médicales.

II.7.5. Dissection et prélèvement des organes

Après la procédure d'euthanasie, les rats ont été placés en position dorsale et les membres ont été fixés, puis des incisions cutanées et musculaires ont été réalisées au niveau abdominal afin d'accéder aux organes internes.

Les organes ont été rapidement prélevés afin d'éviter la nécrose tissulaire, incluant le cœur, le foie, les reins et les tissus adipeux. Ils ont ensuite été lavés plusieurs fois avec une solution physiologique afin d'éliminer les résidus sanguins et nettoyés des tissus environnants.

Enfin, les organes ont été conservés dans une solution de formol à 10% jusqu'à la réalisation des analyses histopathologiques.



Figure 12 :Dissection du rat et préLèvement des organes

II.7.6. Analyses des paramètres hématologiques

Les paramètres hématologiques ont été déterminés à l'aide de la technique de Coulter, en utilisant un analyseur automatique d'hématologie (Medonic, Beckman Coulter, USA). Cet appareil permet la mesure automatisée des principaux constituants du sang.

II.7.7. Analyses des paramètres biochimiques

La glycémie, l'urée et la créatinine sériques ont été mesurées à l'aide de kits commerciaux Spinreact, Espagne (réf : glucose-1001200, urea-20141, creatinine-20151).

Le profil lipidique, incluant le cholestérol total et les triglycérides, a également été déterminé à l'aide de kits commerciaux du même fabricant (réf : cholesterol-20111 et triglyceride-20131).

En outre, les activités enzymatiques des transaminases glutamate-oxaloacétate

(GOT/AST) et glutamate-pyruvate (GPT/ALT) ont été mesurées à l'aide de kits commerciaux Spinreact, Espagne (réf : GOT-1001161 et GPT-1001171). (**Annexe 02**)

II.7.8. Analyse histopathologique

Les échantillons tissulaires ont été traités selon un protocole standard de préparation histologique. Ils ont d'abord été déshydratés progressivement à l'aide d'une série de bains d'éthanol de concentrations croissantes, suivis d'une étape de clarification au xylène.

Ensuite, les échantillons ont été inclus dans des blocs de paraffine à une température de 57°C, en utilisant une paraffine standard dont le point de fusion varie entre 56 et 58°C.

Par la suite, la partie médiane de chaque échantillon a été coupée en sections histologiques sériées de 4 µm d'épaisseur à l'aide d'un microtome rotatif. Les sections obtenues ont été déposées sur des lames microscopiques en verre, puis déparaffinées au xylène et réhydratées progressivement.

Les coupes histologiques ont été colorées par l'hématoxyline-éosine (Hematoxylin and Eosin, H&E) selon le protocole standard afin de mettre en évidence l'architecture tissulaire et les altérations pathologiques.

Enfin, après déshydratation, les sections ont été montées sous lamelle à l'aide d'un milieu de montage approprié, puis examinées au microscope optique. Des photographies représentatives ont été prises pour l'analyse des modifications histopathologiques (**Dębski et al., 2022**).

TabLeau 10. ProtocoLe standard d'anaLyse histopathoLogique (Dębski et al., 2022).

<i>Étape</i>	<i>ProtocoLe standard</i>
Déshydratation	Paraffine à 57°C Paraffine à 57°C Inclusion en blocs de paraffine à 58°C
Clarification	Sections de 4 µm d'épaisseur
Inclusion	Lames de microscope standard
Sectionnement	Xylène
Transfert des sections	Clarification inversée (Xylène) et déshydratation (éthanol gradué) Rinçage à l'eau
Déparaffinisation	Hématoxyline (2 min) Éosine (30 s) Rinçage à l'eau
Réhydratation	Comme ci-dessus
Coloration HE	Colle à base de xylène
Déshydratation	Comme ci-dessus
Montage de la lamelle	Colle à base de xylène

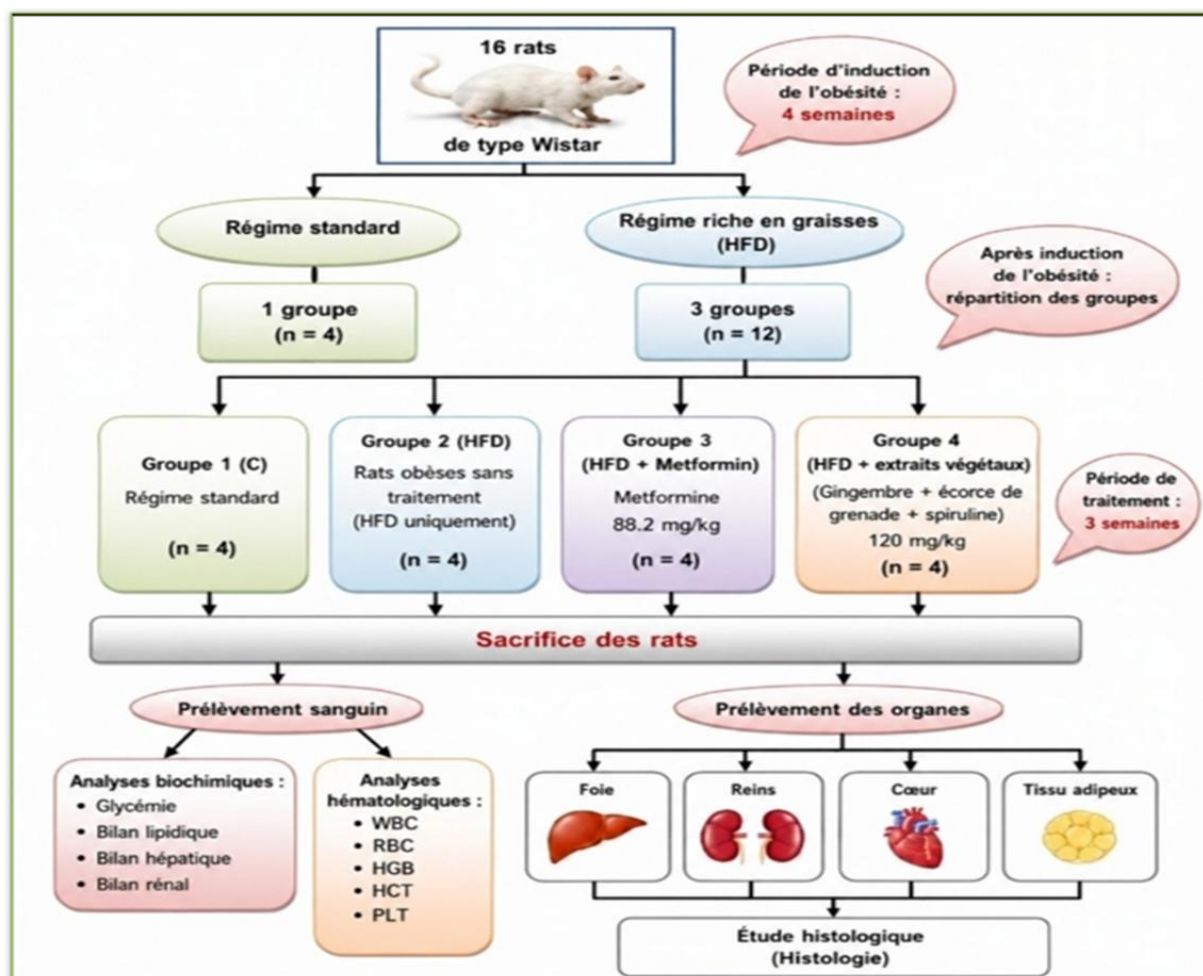


Figure 13. Protocole expérimental (in vivo).

II.8. In Silico

II.8.1. Évaluation in silico de certains composés phytochimiques contre le récepteur GLP-1

La présente étude in silico a été conçue afin d'évaluer l'interaction potentielle de certains composés d'origine végétale avec le récepteur humain du peptide-1 de type glucagon (GLP-1R), une cible pharmacologique importante impliquée dans la régulation de l'appétit, la satiété, l'homéostasie du glucose et le contrôle du poids corporel. L'agonisme du GLP-1R est connu pour contribuer aux effets anti-Obésité par la suppression de l'appétit, le ralentissement de la vidange gastrique et l'amélioration de la régulation métabolique. Par conséquent, les composés phytochimiques sélectionnés ont été évalués comme de potentiels composés interactifs du GLP-1R à l'aide des approches de prédiction ADMET et de docking moléculaire) (Pinzi & Rastelli, 2019).

II.8.2. Sélection des ligands

Les composés étudiés ont été sélectionnés à partir des profils phytochimiques des matériaux végétaux analysés, avec un intérêt particulier porté aux acides phénoliques,

flavonoïdes, tanins hydrolysables et constituants bioactifs dérivés du gingembre. Les ligands sélectionnés comprenaient le 6-gingérol, le 8-gingérol, le 10-gingérol, le 6-shogaol, le zingibérène, l'acide ellagique, la punicalagine, la punicaline, l'acide gallique, l'acide vanillique, l'acide 4,5-dicaffeoylquinique, l'acide succinique, l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque, l'acide férulique, l'acide chlorogénique, la catéchine, la rutine, la quercétine, l'acide rosmarinique et le resvératrol. Ces composés ont été choisis car ils représentent des métabolites secondaires majeurs ou biologiquement pertinents, généralement associés à des effets antioxydants, métaboliques, anti-inflammatoires et potentiellement anti-Obésité (**Magdy *et al.*, 2022**).

Les structures bidimensionnelles des composés sélectionnés ont été récupérées à partir de la base de données PubChem au format SDF lorsque celui-ci était disponible. Pour les composés nécessitant une correction manuelle, les structures ont été vérifiées et modifiées à l'aide d'un logiciel de dessin chimique. Les ligands ont ensuite été convertis en conformations tridimensionnelles, protonés à un pH physiologique lorsque cela était approprié, puis soumis à une minimisation énergétique avant le docking. Les structures finales des ligands ont été enregistrées au format PDBQT après l'attribution des types d'atomes, des liaisons rotatives et des charges partielles (**Lanez *et al.*, 2019**).

II.8.3. Prédiction ADMET et évaluation de la drug-likeness

Les profils pharmacocinétiques et toxicologiques des composés sélectionnés ont été prédits avant le docking afin d'évaluer leur aptitude en tant que molécules bioactives potentiellement actives par voie orale. SwissADME a été utilisé pour évaluer les propriétés physicochimiques, la lipophilie, la solubilité dans l'eau, l'absorption gastro-intestinale, la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique, le comportement en tant que substrat de la glycoprotéine P, l'inhibition des cytochromes P450, le score de biodisponibilité ainsi que la conformité aux critères de drug-likeness selon les filtres de Lipinski, Ghose, Veber, Egan et Muegge. SwissADME est largement utilisé pour l'estimation rapide du comportement pharmacocinétique, de la drug-likeness et des propriétés de chimie médicinale des petites molécules.

Des paramètres ADMET supplémentaires ont été prédits à l'aide du serveur pkCSM, notamment l'absorption intestinale, le volume de distribution, la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique, le métabolisme médié par les CYP, la clairance totale, la toxicité AMES, l'hépatotoxicité, la sensibilisation cutanée ainsi que les paramètres liés à la toxicité aiguë. pkCSM utilise des signatures moléculaires basées sur des graphes afin de prédire les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques et est couramment appliqué dans les études de criblage virtuel aux premiers stades (**Bitencourt-Ferreira & de Azevedo, 2019**).

L'analyse ADMET a été utilisée comme étape préliminaire de filtrage. Les composés présentant une absorption gastro-intestinale acceptable, l'absence d'alertes toxicologiques majeures prédites et des propriétés raisonnables de drug-likeness ont été considérés comme plus favorables. Toutefois, étant donné que plusieurs polyphénols naturels et tanins peuvent violer les règles classiques de drug-likeness en raison de leur masse moléculaire élevée et du grand nombre de donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène, l'interprétation ne s'est pas basée uniquement sur la règle de Lipinski. Les résultats ADMET ont plutôt été discutés conjointement avec l'affinité de docking et la stabilité des interactions (Shoichet *et al.*, 2002).

II.8.4. Sélection de la cible protéique

Le récepteur humain du GLP-1 (GLP-1R) a été sélectionné comme cible moléculaire pour le docking en raison de son rôle central dans la signalisation de la satiété et la pharmacologie anti-Obésité. La structure tridimensionnelle du GLP-1R a été obtenue à partir de la base de données RCSB Protein Data Bank en utilisant l'identifiant PDB : 6X18, correspondant au récepteur humain du GLP-1 lié à l'hormone peptidique endogène GLP-1. Cette structure a été choisie car elle représente la conformation active biologiquement pertinente du récepteur lié au GLP-1 et fournit ainsi un modèle approprié pour évaluer si les composés phytochimiques sélectionnés peuvent interagir avec la région de liaison du GLP-1R (Azam & Jupudi, 2017).

L'utilisation du PDB 6X18 est particulièrement adaptée à l'objectif de la présente étude, puisque celle-ci vise à explorer les interactions potentielles des composés phytochimiques avec le système GLP-1/GLP-1R en relation avec la satiété et le potentiel anti-Obésité. De plus, les études structurales disponibles ont montré que l'activation du GLP-1R implique la liaison du ligand au niveau des régions extracellulaires et transmembranaires du récepteur, ce qui soutient l'utilisation du docking basé sur la structure pour l'analyse préliminaire des interactions ligand-récepteur (Sultan *et al.*, 2020).

II.8.5. Préparation de la protéine

La structure du GLP-1R a été préparée avant le docking par l'élimination des molécules non essentielles, notamment les molécules d'eau cristallographiques, les ions et les hétéroatomes non pertinents. Le peptide GLP-1 co-cristallisé a été utilisé pour identifier la région de liaison biologiquement pertinente, puis retiré avant le docking des composés phytochimiques sélectionnés. Les atomes d'hydrogène manquants ont été ajoutés, les hydrogènes polaires ont été assignés et les charges de Kollman ont été appliquées. La structure finale du récepteur a ensuite été enregistrée au format PDBQT (Mishra *et al.*, 2023).

Comme le GLP-1R est un récepteur membranaire couplé aux protéines G (GPCR), une

attention particulière a été portée au maintien de l'intégrité de la région de liaison transmembranaire ainsi que des résidus entourant le site natif de liaison du GLP-1. Aucune modification structurelle majeure n'a été appliquée à l'ossature du récepteur, et le protocole de docking a été réalisé en utilisant un récepteur rigide et des ligands flexibles (**Mena-Ulecia *et al.*, 2015**).

II.8.6. Définition du site de liaison

La grille de docking (grid box) a été définie autour de la région de liaison du GLP-1 au niveau du récepteur. La position du peptide GLP-1 natif dans la structure PDB 6X18 a été utilisée comme référence afin d'identifier la cavité du récepteur impliquée dans la reconnaissance du ligand et l'activation du récepteur. La grille a été ajustée de manière à inclure l'entrée extracellulaire ainsi que la région supérieure transmembranaire du GLP-1R, permettant ainsi aux composés phytochimiques sélectionnés d'explorer la poche de liaison biologiquement pertinente.

Cette stratégie a été choisie parce que l'objectif n'était pas de réaliser un docking aléatoire sur l'ensemble de la surface du récepteur, mais plutôt d'évaluer les interactions potentielles des composés avec la région fonctionnelle de liaison du GLP-1R impliquée dans l'activation du récepteur liée à la satiété (**Lanez *et al.*, n.d.** ; **Sreekumar *et al.*, 2025**).

II.8.7. Procédure de docking moléculaire

Le docking moléculaire a été réalisé à l'aide du logiciel AutoDock Vina. Le récepteur a été traité comme une structure rigide, tandis que tous les ligands ont été considérés comme des molécules flexibles. Pour chaque composé, plusieurs poses de liaison ont été générées, et la pose présentant la plus faible énergie de liaison ainsi que le profil d'interaction le plus pertinent au sein de la poche de liaison du GLP-1R a été sélectionnée pour une analyse plus approfondie. Les scores de docking ont été exprimés sous forme de valeurs d'affinité de liaison en kcal/mol (**Korb *et al.*, 2012**).

AutoDock Vina a été choisi parce qu'il s'agit d'un programme largement utilisé pour prédire les poses de liaison des ligands et estimer l'affinité de liaison protéine–ligand grâce à une fonction de score empirique et un algorithme efficace de recherche conformationnelle. Le paramètre d'exhaustivité (exhaustiveness) a été augmenté afin d'améliorer l'échantillonnage conformationnel, en particulier pour les composés flexibles tels que les gingérols, les shogaols, les flavonoïdes et les molécules apparentées aux tanins (**Friesner *et al.*, 2004**).

II.8.8. Validation du protocole de docking

Afin de valider la procédure de docking, la région de liaison du peptide GLP-1 natif

dans la structure PDB 6X18 a été utilisée comme site de référence pour la génération de la grille (grid). Lorsque cela était applicable, un agoniste de référence du GLP-1R ou un ligand connu a été docké dans les mêmes conditions afin de vérifier que la grille sélectionnée était capable d'accueillir les ligands dans la région de liaison attendue du récepteur. Le protocole de docking a été considéré comme acceptable lorsque le ligand de référence occupait la poche de liaison du GLP-1R et reproduisait les interactions au niveau de la région extracellulaire/transmembranaire impliquée dans la reconnaissance du ligand (**Abdulhassan *et al.*, 2022**).

Comme les composés étudiés sont de petites molécules phytochimiques et non des agonistes peptidiques, les résultats du docking ont été interprétés comme des preuves préliminaires d'une interaction possible avec le récepteur plutôt que comme une preuve directe d'une activité agoniste du GLP-1R. Une confirmation fonctionnelle nécessiterait des essais *in vitro* supplémentaires, tels que des tests d'activation du GLP-1R, d'accumulation d'AMPC (cAMP), de recrutement de β -arrestine ou des essais de signalisation cellulaire (**Gudipati *et al.*, 2018**).

II.8.9. Analyse des interactions protéine–ligand

La meilleure pose de docking de chaque composé a été analysée à l'aide d'outils de visualisation moléculaire. L'analyse des interactions s'est concentrée sur les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes, les empilements π – π (π – π stacking), les interactions π –alkyle, les contacts électrostatiques ainsi que les interactions de van der Waals. Les composés ont été classés selon leur affinité de liaison, le type d'interaction, le nombre de contacts stabilisateurs et leur localisation dans la poche de liaison du GLP-1R (**Adaika *et al.*, 2025**).

Une attention particulière a été accordée aux composés formant des interactions stables au sein de la région de liaison du GLP-1R. Les composés présentant de bons scores de docking associés à plusieurs liaisons hydrogène et contacts hydrophobes ont été considérés comme plus prometteurs. Toutefois, la priorisation finale a été basée sur l'interprétation combinée des résultats de docking et des propriétés ADMET, plutôt que sur l'affinité de liaison seule (**Anand *et al.*, 2025**).

II.8.10. Critères d'interprétation

Les résultats du docking et de l'analyse ADMET ont été interprétés conjointement afin d'identifier les composés les plus prometteurs présentant un potentiel anti-Obésité. Un composé était considéré comme favorable lorsqu'il présentait :

- Une absorption gastro-intestinale prédite acceptable ;

- L'absence d'alertes toxicologiques majeures prédites ;
- Des propriétés raisonnables de drug-likeness ou un comportement acceptable de type produit naturel ;
- Une affinité de liaison favorable envers le GLP-1R ;
- Des interactions stables dans la région de liaison du GLP-1R ;
- Une cohérence entre les performances de docking et l'adéquation pharmacocinétique.

Les composés polyphénoliques de grande taille tels que la punicalagine, la punicaline et la rutine ont été interprétés avec prudence, car ils peuvent présenter une forte affinité de docking en raison de leur masse moléculaire élevée et de leurs nombreux groupes capables de former des liaisons hydrogène, tout en présentant une faible absorption orale et une drug-likeness limitée. En revanche, des composés plus petits tels que les gingérols, le shogaol, la quercétine, le resvératrol, l'acide férulique, l'acide vanillique et l'acide gallique peuvent présenter des profils pharmacocinétiques plus équilibrés, selon les résultats ADMET prédits. (**Bekkar *et al.*, 2025**)

II.8.11. Présentation des données

Les résultats ADMET ont été présentés sous forme de tableaux incluant la masse moléculaire, les donneurs et accepteurs de liaisons hydrogène, la lipophilie, la surface polaire topologique, l'absorption gastro-intestinale, la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique, la prédiction du comportement comme substrat de la glycoprotéine P, l'inhibition des CYP, le score de biodisponibilité ainsi que les paramètres toxicologiques.

Les résultats de docking ont été présentés sous forme de valeurs d'affinité de liaison exprimées en kcal/mol, classées des interactions prédites les plus fortes aux plus faibles avec le GLP-1R.

Les composés les plus prometteurs ont ensuite été illustrés à l'aide de diagrammes d'interactions bidimensionnels et tridimensionnels. La discussion a été basée sur la relation entre la structure chimique, le comportement ADMET, l'affinité de docking et le profil d'interaction au sein de la poche de liaison du GLP-1R (**Ben Amor *et al.*, 2025**).

II.9. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne $\pm$ écart-type (Mean $\pm$ SD) pour quatre groupes de rats Wistar mâles (n = 4 par groupe).

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics. Les

comparaisons entre les groupes ont été effectuées par une analyse de variance à un facteur (One-way ANOVA), suivie du test de comparaison multiple de Duncan (DMRT) afin d'identifier les différences significatives entre les groupes.

Les différences ont été considérées comme statistiquement significatives aux niveaux suivants :

- ✓ **Significatif** (* $P \leq 0,05$).
- ✓ **Hautement significatif** (** $P \leq 0,01$).
- ✓ **Très hautement significatif** (***) $P \leq 0,001$).
- ✓ **Extrêmement significatif** (**** $P \leq 0,0001$).

CHAPITRE 2

Résultats et Discussion

III. Résultats

III.1. Caractérisation physique et évaluation du rendement d'extraction

III.1.1. Caractéristiques physiques des échantillons étudiés

Après l'achèvement de l'opération de macération et le séchage des extraits hydroéthanolique, les extraits bruts des pelures de grenade et du gingembre ont été obtenus. Les caractéristiques physiques des matières premières et des extraits préparés sont présentées dans le tableau suivant :

TabLeau 11. Caractéristiques physiques des échantillons étudiés

Échantillon	Type	Aspect	Couleur
Pelures de grenade	Extrait hydroalcoolique	Poudre	Rouge bordeaux foncé
Gingembre	Extrait hydroalcoolique	Poudre	Jaune orangé
Spiruline	Matière première brute	Poudre	Vert foncé

III.1.2. Estimation du rendement d'extraction

Après les étapes d'évaporation et de séchage des extraits bruts de pelures de grenade (*Punica granatum*), de gingembre (*Zingiber officinale*) et de spiruline (*Arthrospira pLatensis*), les résidus secs ont été pesés afin d'évaluer l'efficacité du processus d'extraction. Le rendement de l'extraction hydroéthanolique est exprimé en pourcentage, représentant la masse de l'extrait sec final par rapport à la masse initiale de la poudre végétale utilisée. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

TabLeau 12. Rendement d'extraction hydréthanolique des pelures de grenade et du gingembre

Échantillon	Masse de poudre brute (g)	Masse d'extrait sec (g)	Rendement d'extraction (%)
<i>Punica granatum L</i>	35	13	37,14
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	50	5	10
<i>Arthrospira pLatensis</i>	10	1.05	10.5

III.2. Étude phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante

III.2.1. Résultats des tests photochimiques

Le criblage phytochimique a été réalisé sur les extraits des pelures de grenade (*Punica granatum*) et du gingembre (*Zingiber officinale*) et de la spiruline (*Arthrospira pLatensis*) afin d'identifier les principales familles de métabolites secondaires présentes. La détection de ces

constituants chimiques repose sur des méthodes qualitatives basées sur l'observation de changements de coloration spécifiques, de réactions de précipitation, de phénomènes de turbidité ainsi que de variations de solubilité induites par l'ajout de réactifs sélectifs. Ces tests permettent une caractérisation préliminaire rapide de la composition globale de la matrice végétale. L'ensemble des groupes identifiés ainsi que ceux n'ayant pas été détectés est synthétisé dans le tableau suivant.

Tableau 13. Résultats des tests phytochimiques réalisés sur Les extraits des deux plantes) et de La spiruline brute

Test phytochimique	Composé détecté	Écorces de grenade (<i>Punica granatum</i> <i>L</i>)	Gingembre (<i>Zingiber</i> <i>officinale</i>)	Spiruline (<i>Arthrospira</i> <i>pLatensis</i>)
Test au chlorure ferrique	Polyphénols	+++	++	-
Test à l'acétate de plomb	Flavonoïdes	++	+++	++
Test à l'acétate de plomb	Saponines	++	-	++
Test de Wagner	Alcaloïdes	++	+++	+++
Test au chlorure ferrique	Tanins	+++	++	-
Test de Liebermann–Burchard / Salkowski	Terpénoïdes	+++	+++	-

Légende :

(+++): forte présence du composé

(++): présence moyenne du composé

(+): faible présence du composé

(-): absence du composé.

III.2.2. Analyse quantitative

III.2.2.1. Détermination de la teneur en polyphénols totaux (Total Phenolic Content)

La teneur totale en composés phénoliques des extraits hydroéthanoliques des pelures de grenade (*Punica granatum L*) et du gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe) et de la spiruline (*Arthrospira pLatensis*) brute a été déterminée par la méthode de Folin-Ciocalteu. Les mesures spectrophotométriques ont été réalisées en enregistrant l'absorbance à une longueur d'onde de 750 nm.

Les résultats ont été calculés à partir de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique et exprimés en microgrammes d'équivalent d'acide gallique par milligramme d'extrait sec ($\mu\text{g GAE/mg Ex}$).

Les résultats obtenus sont exprimés en μg équivalent d'acide gallique par mg d'extrait sec ($\mu\text{g EAG/mg Ex}$) à 750 nm, cette teneur est calculée à l'aide de l'équation de régression linéaire de la courbe d'étalonnage tracée avec l'acide gallique ($y = 0,0104x - 0,0819$ et $R^2 = 0,9925$) montré sur la (figure14).

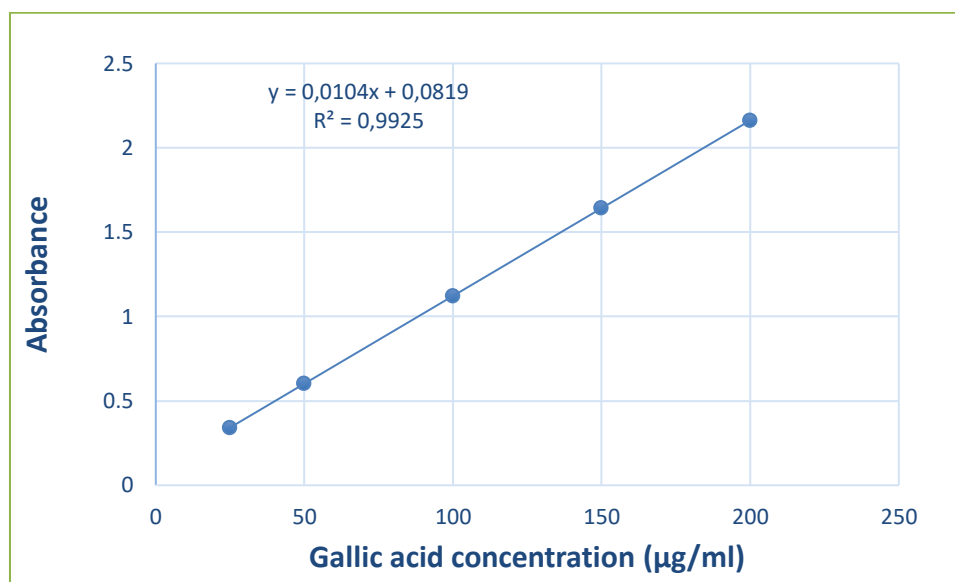


Figure 14. Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage de polyphénols totaux

Le tableau (14) présente les valeurs calculées de la teneur en polyphénols totaux des échantillons étudiés.

Tableau 14. Teneur en polyphénols totaux des extraits de pétales de grenade (*Punica granatum*), de gingembre (*Zingiber officinale*) et de la spiruline brute

Extrait	Teneur en polyphénols totaux ($\mu\text{g EAG/mg Ex}$)
<i>Punica granatum L</i>	230 ± 12
<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	$40,42 \pm 0,04$
<i>Arthrospira platensis</i>	$0,064 \pm 0,004$

Après extrapolation des valeurs d'absorbance obtenues à partir des courbes d'étalonnage, la teneur totale en composés phénoliques des extraits étudiés a été déterminée. Les résultats montrent que l'extrait des écorces de grenade (*Punica granatum L*) présente la teneur en polyphénols totaux la plus élevée, soit $230 \pm 12 \mu\text{g EAG/mg d'extrait}$. L'extrait de gingembre (*Zingiber officinale*) affiche une teneur de $40,42 \pm 0,04 \mu\text{g EAG/mg d'extrait}$. Enfin, l'échantillon brut de spiruline (*Arthrospira platensis*) présente une teneur nettement plus faible, de $0,064 \pm 0,004 \mu\text{g EAG/mg d'échantillon}$.

III.2.2.2. Détermination de la teneur en flavonoïdes totaux (Total Flavonoid Content)

La teneur totale en flavonoïdes des extraits hydroéthanoliques des pelures de grenade (*Punica granatum L*) et du gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe) et de la spiruline (*Arthrospira pLatensis*) brute a été déterminée par la méthode au trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$). Les mesures spectrophotométriques ont été réalisées en enregistrant l'absorbance à une longueur d'onde de 430 nm.

Les résultats ont été calculés à partir de la courbe d'étalonnage de la quercétine et exprimés en microgrammes d'équivalent de quercétine par milligramme d'extrait sec (μg QE/mg Ex). A partir de la courbe d'étalonnage ($y = 0,0096x + 0,0521$ et $R^2 = 0,994$), les résultats sont présentés dans le (Tableau 15) et la courbe d'étalonnage est présentée dans la (figure 15).

Le tableau (15) présente les valeurs calculées de la teneur en flavonoïdes totaux des échantillons étudiés.

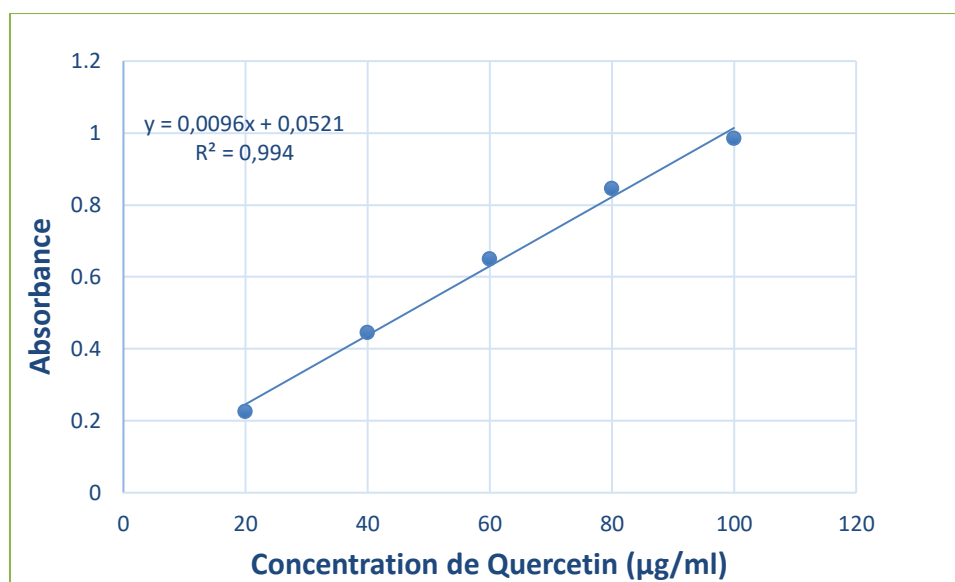


Figure 15. Courbe d'étalonnage de La quercétine pour Le dosage des flavonoïdes

Tableau 15. Teneur en flavonoïdes totaux des extraits de pelures de grenade (*Punica granatum*), de gingembre (*Zingiber officinale*) et de La spiruline brute.

Extrait	Teneur en flavonoïdes totaux (μg EQu/mg Ex)
<i>Punica granatum L</i>	$8,21 \pm 0,29$
<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	$14,20 \pm 0,45$
<i>Arthrospira pLatensis</i>	$0,00679 \pm 0,0004$

Après extrapolation des valeurs d'absorbance à partir de la courbe d'étalonnage, la teneur totale en flavonoïdes des extraits étudiés a été estimée. Les résultats indiquent que l'extrait de gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe) présente une teneur en flavonoïdes totaux

de $14,20 \pm 0,45 \mu\text{g EQu/mg}$ d'extrait, tandis que l'extrait des écorces de grenade affiche (*Punica granatum L*) une teneur de $8,21 \pm 0,29 \mu\text{g EQu/mg}$ d'extrait. L'échantillon brut de spiruline (*Arthrospira pLatensis*) présente une teneur de $0,00679 \pm 0,0004 \mu\text{g EQu/mg}$ d'échantillon

III.2.2.3. Détermination de la teneur en tanins totaux (Total Tannin Content)

La teneur totale en tanins des extraits hydroéthanoliques des pelures de grenade (*Punica granatum L*) et du gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe) et de la spiruline (*Arthrospira pLatensis*) brute a été déterminée par la méthode à la vanilline-HCl. Les mesures spectrophotométriques ont été réalisées en enregistrant l'absorbance à une longueur d'onde de 500 nm.

Les résultats ont été calculés à partir de la courbe d'étalonnage d'une solution de catéchine (Catéchine) et exprimés en microgrammes d'équivalent de catéchine par milligramme d'extrait sec ($\mu\text{g CE/mg Ex}$). A partir de la courbe d'étalonnage ($y = 0,1162x + 0,0034$ et $R^2 = 0,9953$), les résultats sont présentés dans le (tableau 16) et la courbe d'étalonnage est présentée dans la (figure 16).

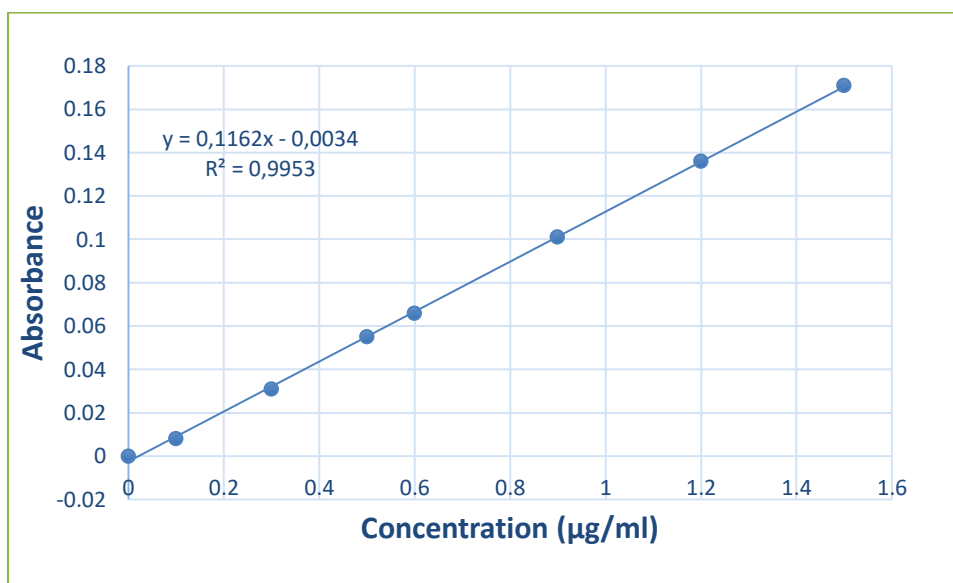


Figure 16. Courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage de tanins condensés

Le tableau (16) présente les valeurs calculées de la teneur en tanins totaux des échantillons étudiés.

Tableau 16. Teneur en tanins totaux des extraits de pelures de grenade (*Punica granatum L*), de gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe) et de la spiruline brute (*Arthrospira pLatensis*).

Extrait	Teneur en tanins condensés ($\mu\text{g ECT/mg Ex}$)
<i>Punica granatum L</i>	$6,89 \pm 0,29$
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	$3,30 \pm 0,20$
<i>Arthrospira pLatensis</i>	$0,00486 \pm 0,0003$

Après extrapolation des valeurs d'absorbance à partir de la courbe d'étalonnage, la

teneur en tanins condensés des extraits étudiés a également été déterminée. Les résultats obtenus montrent que l'extrait des écorces de grenade (*Punica granatum L*) présente une teneur de $6,89 \pm 0,29 \mu\text{g ECT/mg d'extrait}$, tandis que l'extrait de gingembre (*Zingiber officinale Roscoe*) affiche une teneur de $3,30 \pm 0,20 \mu\text{g ECT/mg d'extrait}$. L'échantillon brut de spiruline (*Arthrospira pLatensis*) présente, quant à lui, une teneur de $0,00486 \pm 0,0003 \mu\text{g ECT/mg d'échantillon}$.

III.2.3. Activités biologiques

III.2.3.1. Évaluation de l'activité antioxydante (test DPPH)

La capacité à piéger les radicaux libres des extraits hydroéthanoliques des écorces de grenade (*Punica granatum L*) et du gingembre (*Zingiber officinale Roscoe*) et de la spiruline (*Arthrospira pLatensis*) brute a été évaluée en utilisant le test DPPH. Cette méthode est basée sur la technique spectrophotométrique à une longueur d'onde de 517 nm, où l'on a observé le processus de réduction des radicaux DPPH accompagné d'un changement de couleur du violet au jaune.

L'activité a été déterminée par le calcul des valeurs de la concentration inhibitrice à 50 % (IC₅₀). Résultats sont comparés et validés grâce au contrôle positif utilisant l'acide ascorbique (**figure17**), et tous les résultats de mesure des ratios d'inhibition ic₅₀ de l'extrait de la partie aérienne de la plante d'*Origanum majorana L* et de l'acide ascorbique sont présentés dans le (tableau 17)

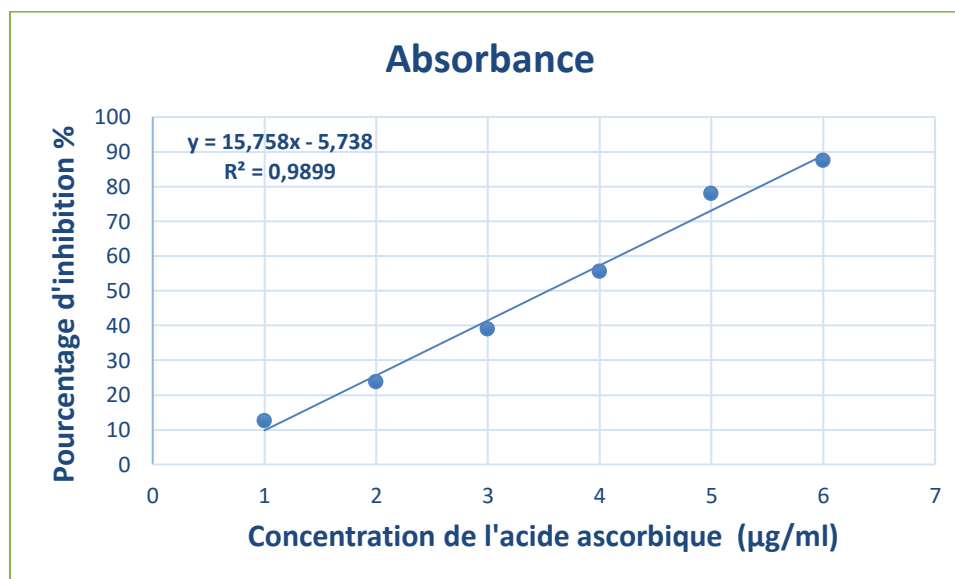


Figure 17. Gamme d'étalonnage de L'acide ascorbique

TabLeau 17. Activité antioxydante des extraits hydroéthanoLiques des peLures de grenade (*Punica granatum* L), du gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe) et de La spiruLine brutede (*Arthrospira pLatensis*) et de L'acide ascorbique

Échantillon	IC 50 (µg/ml)
Écorces de grenade (<i>Punica granatum</i> L)	31,00 ± 1,00
Gingembre (<i>Zingiber officinale</i>)	180,00 ± 12,00
Spiruline (<i>Arthrospira pLatensis</i>)	971,58 ± 45,00
Acide ascorbique	3,537 ± 0,03

Concernant l'activité antioxydante évaluée par le test IC₅₀, les résultats révèlent que l'extrait des écorces de grenade (*Punica granatum* L) possède une activité antioxydante plus importante, avec une valeur IC₅₀ de 31,00 ± 1,00 µg/mL, comparativement à l'extrait de gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe), qui présente une valeur de 180,00 ± 12,00 µg/mL. L'extrait brut de spiruline (*Arthrospira pLatensis*) présente une valeur IC₅₀ de 971,58 ± 45,00 µg/mL. Enfin, l'acide ascorbique, utilisé comme témoin positif, présente une valeur IC₅₀ de 3,537 ± 0,03 µg/mL.

III.3. Analyse microbiologique

Les résultats de l'analyse microbiologique du mélange végétal formulé ont montré une charge en germes aérobies totaux à 30°C comprise entre 4,7×10 et 5,3×10 UFC/g, avec absence d'*Escherichia coli*, de *Salmonella* spp., de *Staphylococcus aureus* et de *Clostridium perfringens*, ainsi que des anaérobies sulfito-réducteurs. Par ailleurs, les levures et moisissures (yeasts and molds) étaient absentes (0UFC/g) «comme indiqué dans le **tableau (18)**.

TabLeau 18. RéSuLtats de L'anaLyse microbioLogique du méLange végétaL formuLé.

DÉTERMINATION	ÉCHANTILLONS					RÉF / METH ANALYSIS	SPÉCIFICATIONS
	1er	2eme	3eme	4eme	5eme		
Germes aérobies à 30 °C (UFC/g)	5,2.10	5,3.10	4,7.10	4,9.10	4,7.10	ISO 4833	< 10 ³
<i>Escherichia coli</i> à 44 °C (UFC/g)	00	00	00	00	00	ISO 7251	< 10 ²
Moisissures à 25 °C (UFC/g)	00	00	00	00	00	ISO 7858	≤ 10 ⁴
Levure à 25 °C (UFC/g)	00	00	00	00	00	ISO 7594	≤ 10 ⁴
<i>Clostridium perfringens</i> à 44 °C (UFC/g)	00	00	00	00	00	ISO 7937	<10
<i>Salmonella</i> à 37 °C (dans 25 g)	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	ISO 6579	Absence dans 25 g
<i>Staphylococcus aureus</i> à 37 °C (UFC/g)	00	00	00	00	00	ISO 6888-3	<10
Anaérobies sulfito-réducteurs à 46 °C (UFC/g)	00	00	00	00	00	ISO 15213	<10 ²

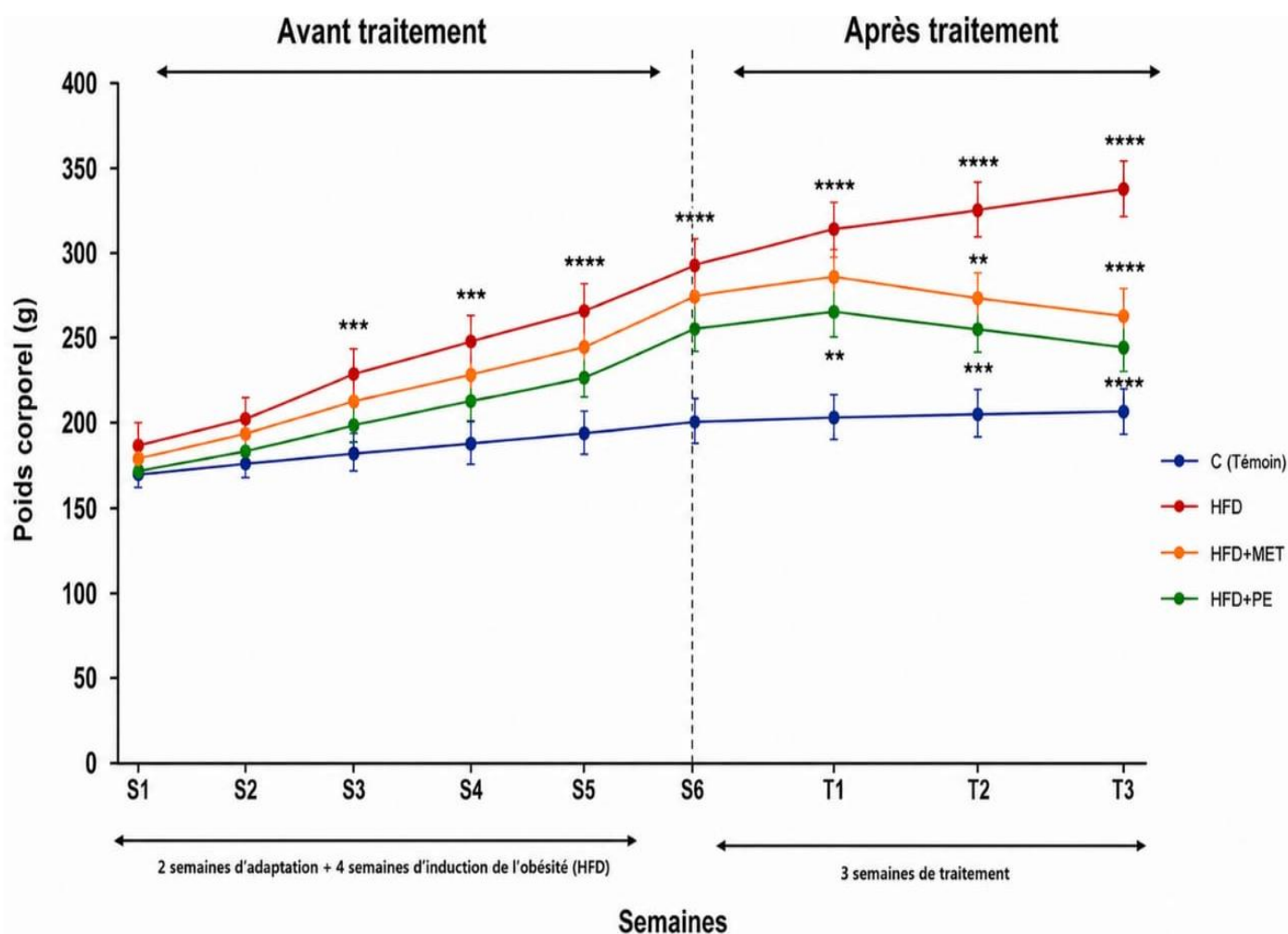
III.4. Résultats de l'étude in vivo chez les rats Wistar

III.4.1. Les variations du poids corporel et du périmètre abdominal chez les rats

Wistar au cours de l'expérience

Les résultats de la courbe d'évolution du poids corporel des rats Wistar ont montré une augmentation progressive du poids sans différences statistiquement significatives entre les groupes durant la période d'adaptation ($p > 0,05$). Après l'induction de l'Obésité par un régime riche en graisses (HFD), une augmentation significative du poids corporel a été observée chez les rats du groupe HFD comparativement au groupe témoin, les différences atteignant un niveau de signification statistique très élevé à la fin de la période d'induction ($p \leq 0,0001$).

Durant la période de traitement, une diminution significative du poids corporel a été observée chez les groupes traités HFD+MET et HFD+PE comparativement au groupe HFD, avec des différences hautement significatives à la fin de la période de traitement ($p \leq 0,0001$), comme illustré dans la **figure (18)**.

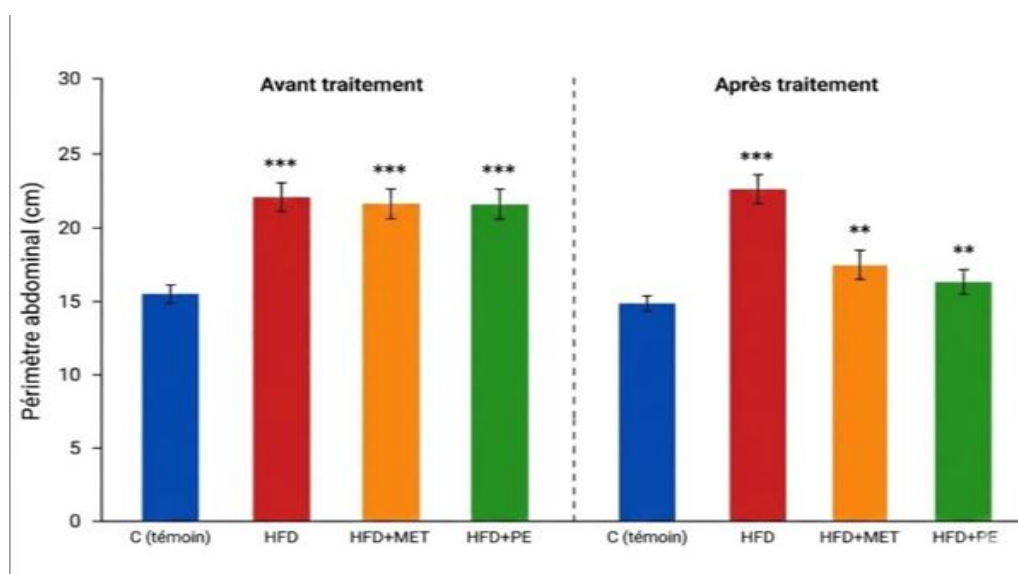


(HFD) comparé au groupe témoin ; (HFD + MET) et (HFD + pE) comparés au groupe HFD. $p < 0,05^*$; $** p < 0,01$; $*** p < 0,001$; $**** p < 0,0001$.

Figure 18. Évolution du poids corporel durant Les phases d'induction et de traitement chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).

Les résultats de la mesure du périmètre abdominal moyen durant la période d'induction (avant traitement) ont montré une augmentation nette du périmètre abdominal chez le groupe HFD par rapport au groupe témoin (C), avec une élévation hautement significative ($p \leq 0,001$).

Après la période de traitement, les résultats ont révélé le maintien d'un périmètre abdominal élevé dans le groupe HFD par rapport au groupe témoin, avec des différences statistiquement très hautement significatives ($p \leq 0,001$). En revanche, les groupes traités HFD+MET et HFD+PE ont présenté une diminution significative du périmètre abdominal moyen par rapport au groupe HFD, avec des différences statistiquement significatives ($p \leq 0,01$) à la fin de la période de traitement, comme indiqué dans la **figure (19)**.



(HFD) comparé au groupe témoin ; (HFD + MET) et (HFD + pE) comparés au groupe HFD. $p < 0,05^*$; $** p < 0,01$; $*** p < 0,001$; $**** p < 0,0001$.

Figure 19. Circonférence abdominale moyenne avant et après Le traitement chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).

III.4.2. Évolution de la consommation alimentaire hebdomadaire

Les résultats du suivi de la consommation alimentaire hebdomadaire chez les rats Wistar ont montré une augmentation progressive de la quantité de nourriture consommée durant la période d'induction de l'Obésité (S1–S4) chez les groupes soumis au régime riche en graisses (HFD), par rapport au groupe témoin (C), qui a maintenu une consommation alimentaire globalement stable tout au long de l'expérience.

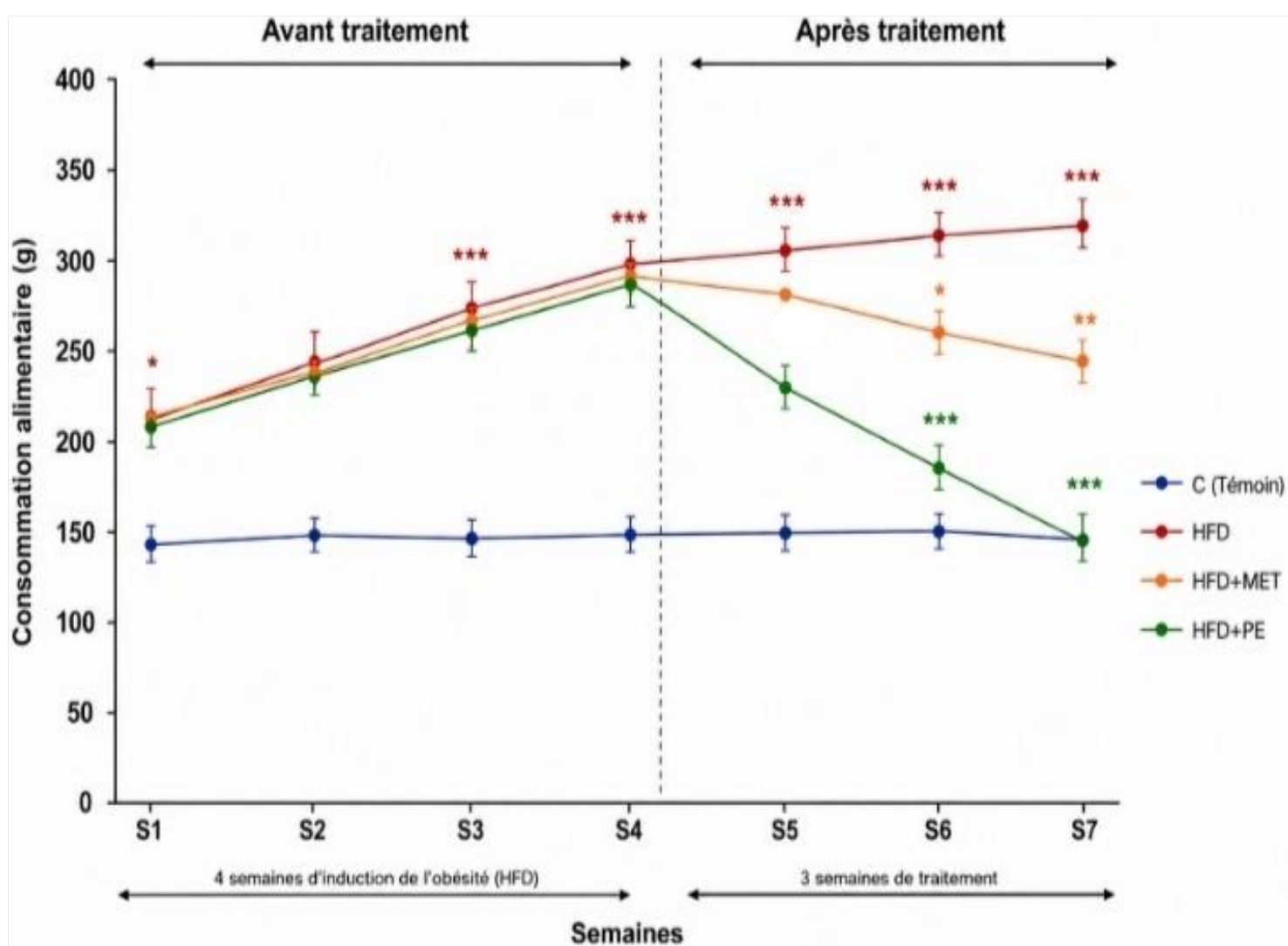
Le groupe HFD a présenté une augmentation continue et nette de la consommation alimentaire, avec des différences hautement significatives par rapport au groupe témoin à partir de la troisième semaine ($p \leq 0,001$).

Après le début de la phase de traitement (S5–S7), le groupe HFD+MET a montré une légère diminution de la consommation alimentaire par rapport au groupe HFD, cette diminution

devenant statistiquement significative au cours des dernières semaines de l'étude ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$) comparativement au groupe HFD.

En revanche, le groupe HFD+PE a présenté une diminution progressive plus marquée de la consommation alimentaire après l'administration du traitement végétal, avec des différences hautement significatives durant les deux dernières semaines ($p \leq 0,001$) par rapport au groupe HFD.

Il a également été observé que le groupe traité par extrait végétal (HFD+PE) présentait des périodes de réduction de la prise alimentaire s'étendant approximativement jusqu'à trois heures après l'administration de la dose, durant lesquelles les rats ne manifestaient pas immédiatement un comportement alimentaire. Comme indiqué dans la **figure (20)**.



(HFD) comparé au groupe témoin ; (HFD + MET) et (HFD + pE) comparés au groupe HFD. $p < 0,05^*$; $** p < 0,01$; $*** p < 0,001$; $**** p < 0,0001$.

Figure 20. Consommation alimentaire moyenne durant Les phases d'induction et de traitement chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).

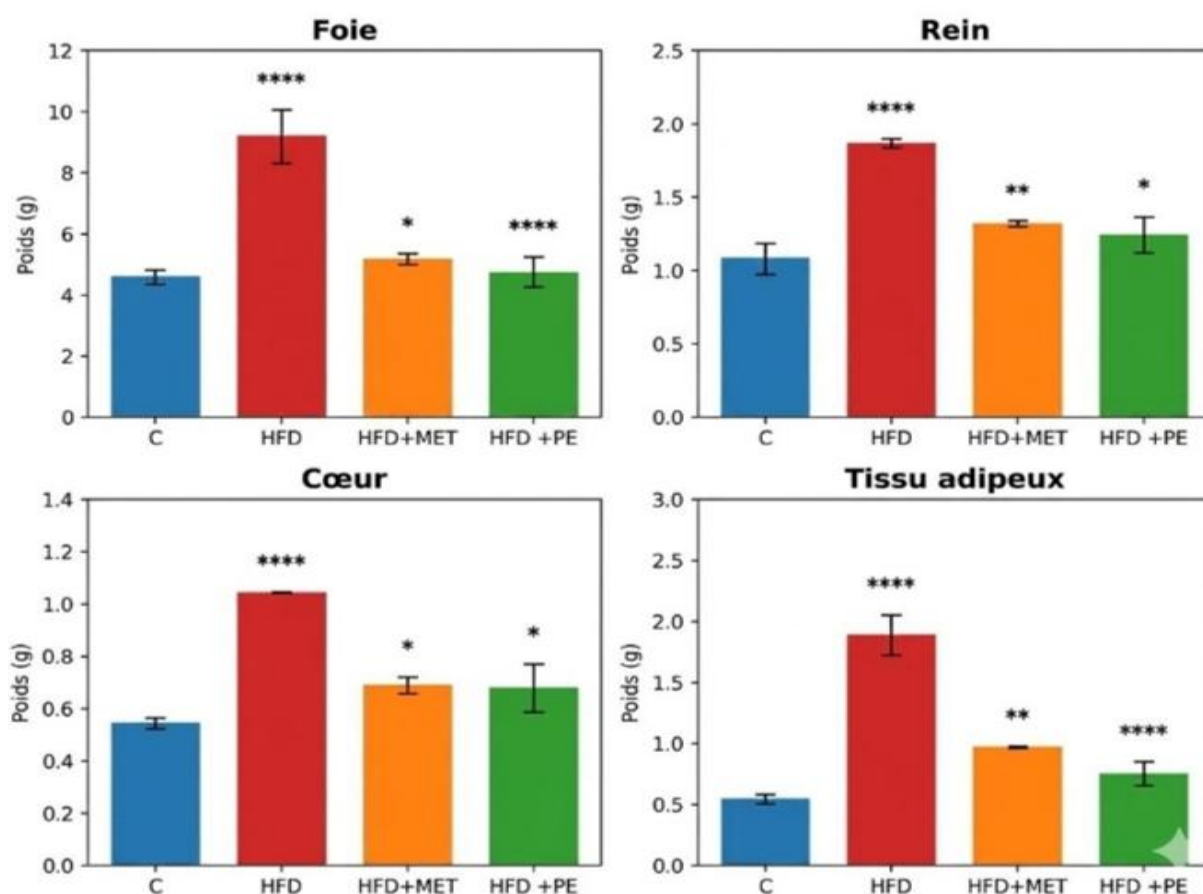
III.4.3. Poids des organes

L'induction de l'Obésité par un régime riche en graisses (High Fat Diet, HFD) a entraîné une augmentation significative des poids absolus du foie ($p < 0,0001$), des reins ($p < 0,0001$), du cœur ($p < 0,0001$) et du tissu adipeux ($p < 0,0001$) chez les rats du groupe HFD par rapport au groupe témoin.

Par ailleurs, les traitements administrés ont induit une diminution significative des poids absolus des organes par rapport au groupe HFD.

Le groupe HFD-Met (HFD + Metformine) a montré une diminution significative du poids du foie ($p < 0,05$), des reins ($p < 0,01$), du cœur ($p < 0,05$) et du tissu adipeux ($p < 0,01$) comparativement au groupe HFD.

De même, le groupe HFD-PE (HFD + Extrait de plante) a présenté une diminution significative des poids absolus du foie ($p < 0,0001$), des reins ($p < 0,05$), du cœur ($p < 0,05$) et du tissu adipeux ($p < 0,0001$) par rapport au groupe HFD. Comme indiqué dans la **figure (21)**.



(HFD) comparé au groupe témoin ; (HFD + MET) et (HFD + pE) comparés au groupe HFD. $p < 0,05$ * ; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Figure 21. Poids absolu des organes (foie, reins, cœur et tissu adipeux) chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).

III.4.4. Paramètres hématologiques

Selon le **tableau(19)** , l'analyse hématologique du groupe soumis au régime riche en graisses (HFD) a montré une diminution significative du nombre des globules rouges (RBC) ($p < 0,05$), du taux d'hémoglobine (HGB) ($p < 0,05$) ainsi qu'une diminution hautement significative de l'hématocrite (HCT) ($p < 0,01$) par rapport au groupe témoin. En revanche, aucune variation significative n'a été observée au niveau des plaquettes (PLT) et des leucocytes (WBC).

Par ailleurs, comparativement au groupe HFD, le traitement par la metformine (HFD+Met) n'a induit aucune modification significative des paramètres hématologiques étudiés, à l'exception de l'hématocrite (HCT), qui a présenté une augmentation significative ($p < 0,05$).

De même, le traitement par l'extrait de plante (HFD+PE) a entraîné une augmentation significative du nombre des globules rouges (RBC) ($p < 0,05$) ainsi que du taux d'hémoglobine (HGB) ($p < 0,05$) par rapport au groupe HFD, tandis que les autres paramètres sont restés non significatifs.

TabLeau 19 : Paramètres hématologiques chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).

GROUPS	PLT /103) μ L	/RBC (106 μ L	HGB (g/dL)	(%) HCT	WBC /103) μ L
C	83.5 $\pm$ 1072	0.45 $\pm$ 721	0.86 $\pm$ 14.45	1.65 $\pm$ 39.90	1.72 $\pm$ 9.25
HFD	91.2 $\pm$ 971	*0.10 $\pm$ 6.66	*0.17 $\pm$ 12.90	**0.55 $\pm$ 35.53	3.27 $\pm$ 7.73
HFD +MET	273.1 $\pm$ 1009	0.75 $\pm$ 7.55	1.37 $\pm$ 13.57	*0.66 $\pm$ 36.80	1.43 $\pm$ 6.30
HFD +PE	47.3 $\pm$ 1080	0.17 $\pm$ 7.17	*0.35 $\pm$ 13.65	3.63 $\pm$ 39.03	2.10 $\pm$ 8.70

(HFD) comparé au groupe témoin ; (HFD + MET) et (HFD + pE) comparés au groupe HFD. $p < 0,05$ * ; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

III.4.5. Paramètres biochimiques

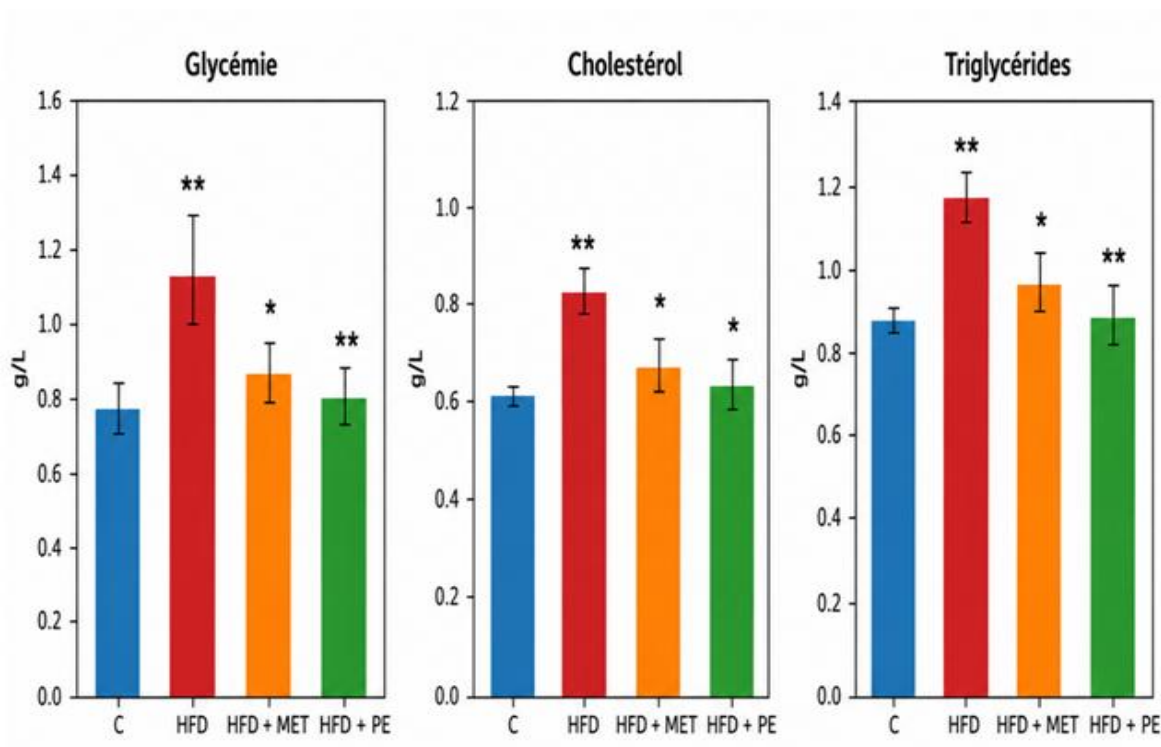
Les résultats obtenus montrent que le régime riche en graisses (HFD) a entraîné une augmentation significative de la glycémie ($p < 0,01$), du cholestérol ($p < 0,05$) et des triglycérides ($p < 0,01$) par rapport au groupe témoin.

Par ailleurs, l'administration des traitements a induit une diminution significative de ces paramètres par rapport au groupe HFD.

Le groupe HFD+Met a présenté une diminution significative de la glycémie, du cholestérol et des triglycérides ($p < 0,05$).

De même, le groupe HFD+PE a montré une diminution plus marquée et hautement

significative de l'ensemble des paramètres étudiés ($p < 0,01$), avec des valeurs proches de celles du groupe témoin. Comme indiqué dans la **figure (22)**.



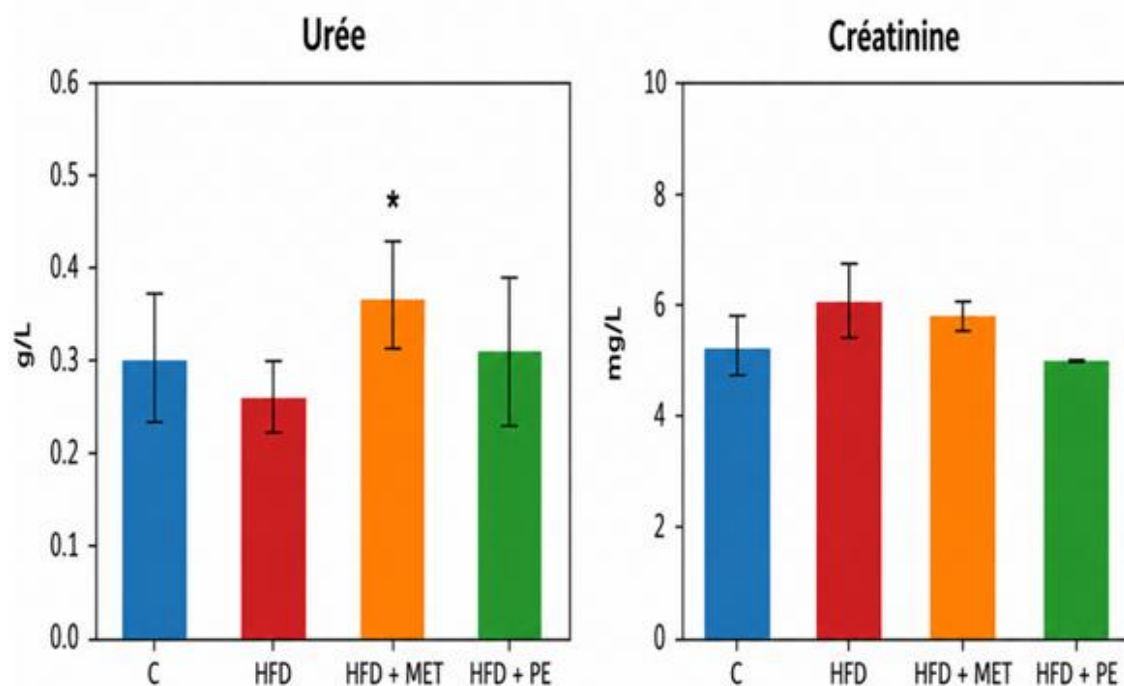
(HFD) comparé au groupe témoin ; (HFD + MET) et (HFD + pE) comparés au groupe HFD. $p < 0,05^*$; $** p < 0,01$; $*** p < 0,001$; $**** p < 0,0001$.

Figure 22. Paramètres biochimiques (gLucose, choLestéroL et trigLycérIdes) chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).

III.4.6. Paramètres de la fonction rénale

Les résultats des paramètres de la fonction rénale (urée et créatinine) n'ont montré aucune variation significative du taux de créatinine entre le groupe HFD et le groupe témoin ($p > 0,05$). De même, aucun changement significatif n'a été observé après l'administration des traitements (HFD+Met et HFD+PE) par rapport au groupe HFD.

Concernant l'urée, une augmentation significative a été observée dans le groupe HFD+Met ($p < 0,05$), tandis que le groupe HFD+PE est resté comparable au groupe témoin sans différence significative. Comme indiqué dans la **figure (23)**.



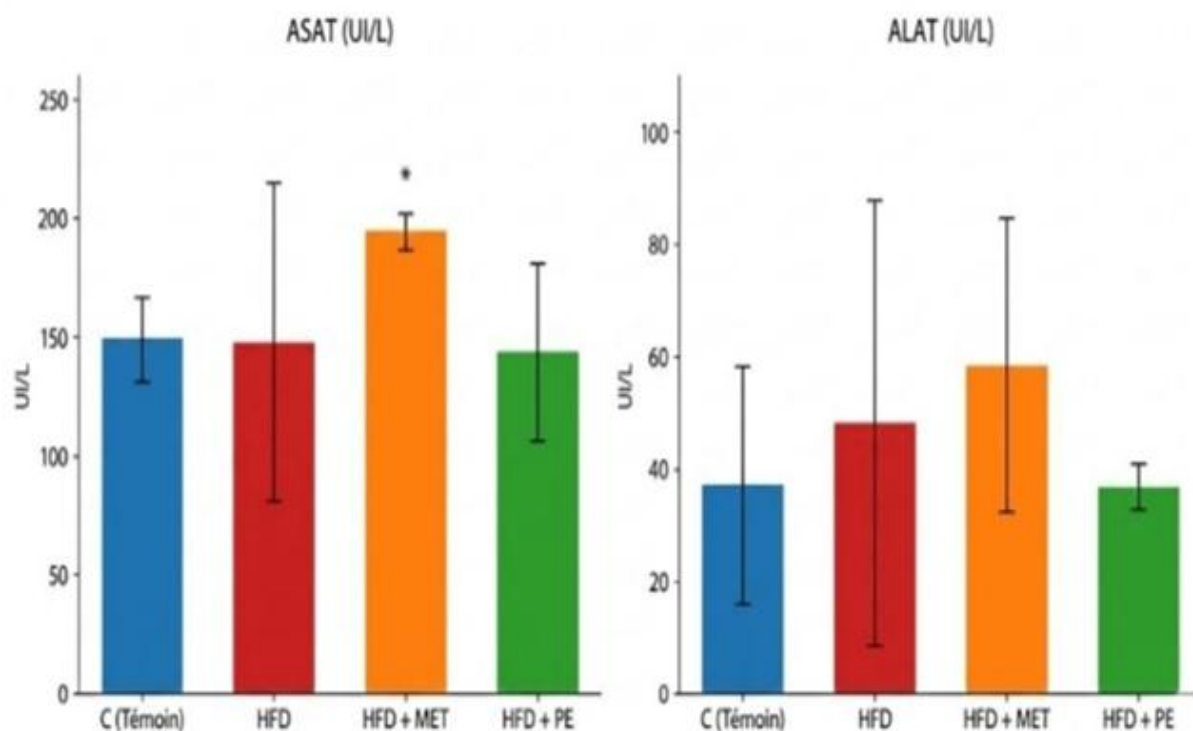
(HFD) comparé au groupe témoin ; (HFD + MET) et (HFD + pE) comparés au groupe HFD. $p < 0,05^*$; $** p < 0,01$; $*** p < 0,001$; $**** p < 0,0001$.

Figure 23. Paramètres biochimiques rénaux chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).

III.4.7. Paramètres biochimiques hépatiques

Les résultats des enzymes de transaminases (ASAT *et* *al*AT) montrent que le régime HFD n'a induit aucun changement significatif de l'ASAT et de l'ALAT par rapport au groupe témoin ($p > 0,05$). De même, le groupe HFD+PE n'a présenté aucune variation significative de ces paramètres par rapport au groupe HFD ($p > 0,05$).

En revanche, le groupe HFD+Met a montré une augmentation significative de l'ASAT ($p < 0,05$), tandis qu'aucune variation significative de l'ALAT n'a été observée. Comme indiqué dans la figure(24) .



(HFD) comparé au groupe témoin ; (HFD + MET) et (HFD + pE) comparés au groupe HFD. $p < 0,05^*$; $** p < 0,01$; $*** p < 0,001$; $**** p < 0,0001$.

Figure 24. Paramètres biochimiques hépatiques chez Le groupe témoin et Les groupes expérimentaux (moyenne $\pm$ écart-type).

III.4.8. Analyse histopathologique

• Foie

Le groupe témoin (C) présentait une structure hépatique normale, avec des hépatocytes bien organisés et l'absence de toute lésion histopathologique. En revanche, le groupe HFD a présenté des modifications histologiques évidentes caractérisées par une stéatose hépatique, une accumulation de gouttes de graisse à l'intérieur des hépatocytes, ainsi qu'une infiltration inflammatoire et une altération de l'organisation du tissu hépatique. Quant au groupe HFD + MET, il a présenté une amélioration notable se traduisant par une diminution de la stéatose et de l'inflammation par rapport au groupe HFD. De même, le groupe HFD + PE a montré une amélioration significative de la structure hépatique, avec une diminution de l'accumulation de graisses et un retour quasi normal des cellules hépatiques (**figure25**).

• Reins (Rein)

Le groupe témoin a présenté une structure rénale normale avec une intégrité des glomérules et des tubules rénaux. Le groupe HFD a quant à lui présenté de légères altérations histologiques se traduisant par une dilatation de certains tubules rénaux (dilatation tubulaire) et un léger désordre de leur organisation avec une congestion légère. En revanche, les groupes HFD + MET et HFD + PE ont présenté une amélioration relative de la structure rénale, avec

une diminution de ces altérations et une meilleure préservation du tissu rénal (**figure 25**).

- **Cœur**

Le groupe témoin présentait des fibres musculaires cardiaques normales et bien organisées. Le groupe HFD, quant à lui, présentait une perturbation de l'organisation des fibres musculaires cardiaques, accompagnée d'une légère dégénérescence de certaines cellules musculaires (Dégénérescence myocardique légère) et d'une légère accumulation lipidique (Accumulation lipidique). En revanche, les groupes HFD + MET et HFD + PE ont présenté une nette amélioration de la structure myocardique, avec une diminution des altérations tissulaires par rapport au groupe HFD (**figure 25**).

- **Tissu adipeux**

Le groupe témoin présentait des adipocytes de taille normale et homogène. En revanche, le groupe HFD présentait une hypertrophie marquée des adipocytes avec une augmentation importante de leur volume, reflétant une accumulation excessive de graisses due au régime riche en graisses. Quant aux groupes HFD + MET et HFD + PE, ils ont présenté une diminution de la taille des adipocytes et une amélioration de l'organisation tissulaire par rapport au groupe HFD, avec un effet plus marqué du traitement par l'extrait végétal sur la réduction de l'hypertrophie des adipocytes (**figure 25**).

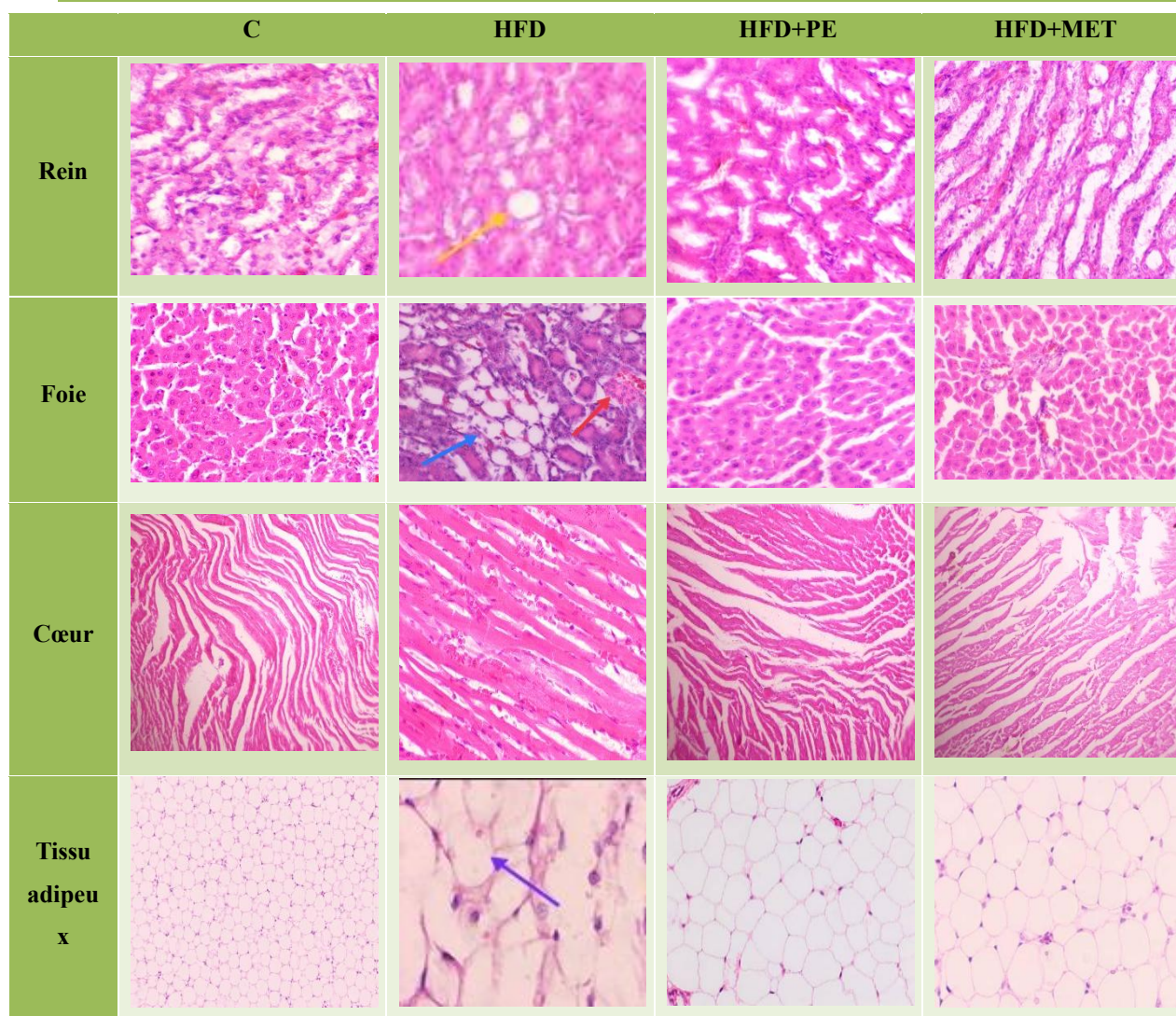


Figure 25. Coupes histologiques du foie, du rein, du cœur et du tissu adipeux des différents groupes expérimentaux (H&E $\times 400$).

- Hypertrophie (Flèche violette) Vacuole lipidique
- Accumulation lipidique (Flèche bleue)
- Inflammation (Flèche rouge)
- Vacuole lipidique (Flèche jaune)

III.5. Résultats de l'étude in silico

III.5.1. Évaluation ADMET et propriétés de drug-likeness

Les propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques prédites et les caractéristiques de drug-likeness des composés phytochimiques sélectionnés ont été évaluées à l'aide de la plateforme SwissADME.

TabLeau 20. Propriétés physicochimiques et paramètres de drug-Likeness prédits des composés sélectionnés.

Composé	PM (g/mol)	HB D	HB A	TPS A (Å ²)	LogP	Absorption GI	Violation s de Lipinski	Interprétation ADMET
6-Gingerol	294,39	2	4	66,8	3,0	Élevée	0	Favorable
8-Gingerol	322,44	2	4	66,8	3,6	Élevée	0	Favorable
10-Gingerol	350,49	2	4	66,8	4,2	Élevée	0	Favorable
6-Shogaol	276,37	1	3	46,5	3,5	Élevée	0	Favorable
Zingiberene	204,35	0	0	0,0	4,8	Élevée	0	Favorable, hautement lipophile
Acide ellagique	302,20	4	8	141,3	1,2	Faible	0	Modérée; polarité élevée
Punicalagine	1084,7 2	16	30	>500	Faible	Faible	≥3	Faible drug- likeness orale
Punicaline	782,49	11	21	>350	Faible	Faible	≥3	Faible drug- likeness orale
Acide gallique	170,12	4	5	97,9	0,7	Élevée	0	Favorable mais polaire
Acide vanillique	168,15	2	4	66,8	1,4	Élevée	0	Favorable
Acide 4,5- dicafeoylquinique	516,45	7	12	211,3	1,6	Faible	2	Absorption limitée
Acide succinique	118,09	2	4	74,6	-0,6	Élevée	0	Favorable, très petite molécule
Acide protocatéchique	154,12	3	4	77,8	0,9	Élevée	0	Favorable
Acide férulique	194,18	2	4	66,8	1,7	Élevée	0	Favorable
Acide chlorogénique	354,31	6	9	164,8	0,6	Faible	1	Absorption modérée à faible
Catéchine	290,27	5	6	110,4	1,5	Élevée/Modéré e	0	Acceptable
Rutine	610,52	10	16	269,4	-0,3	Faible	3	Faible drug- likeness orale
Quercétine	302,24	5	7	131,4	1,9	Faible/Modéré e	0	Modérée
Acide rosmarininique	360,31	5	8	144,5	1,8	Faible	0–1	Modérée
Resvératrol	228,24	3	3	60,7	3,1	Élevée	0	Favorable

Les résultats de l'analyse ADMET ont montré que les composés dérivés du gingembre, ainsi que le resvératrol, l'acide férulique, l'acide vanillique, l'acide protocatéchique, l'acide gallique et la catéchine, présentaient des profils physicochimiques plus favorables que les autres composés étudiés, avec un poids moléculaire plus faible, une polarité modérée et un nombre limité de violations des règles de Lipinski.

En revanche, les composés punicalagine, punicaline, rutine, acide chlorogénique et 4,5-dicafeoylquinic acid ont présenté des valeurs élevées de poids moléculaire, de TPSA et de capacité de formation de liaisons hydrogène.

III.5.2. Docking moléculaire contre le récepteur GLP-1R

L'étude de docking moléculaire a été réalisée en utilisant la structure cristallographique du récepteur humain GLP-1R (PDB ID : 6X18) à l'aide du logiciel AutoDock Vina.

TabLeau 21. Affinités de Liaison prédites des composés sélectionnés contre Le récepteur GLP-1R.

Rang	Composé	Affinité de liaison (kcal/mol)	Principales interactions prédites	Interprétation du docking
1	Punicalagine	-10,8	Liaisons H multiples, contacts de van der Waals	Le lieu théorique le plus fort
2	Rutine	-9,4	Liaisons H, interactions π - π , contacts hydrophobes	Bon lieu mais ADMET médiocre
3	Punicaline	-9,1	Liaisons H multiples, contacts polaires	Bon lieu mais ADMET médiocre
4	Acide 4,5-dicaféoylquinique	-8,9	Liaisons H et interactions π	Fort/modéré
5	Acide rosmarinique	-8,3	Liaisons H, contacts π -alkyle	Interaction équilibrée prometteuse
6	Quercétine	-8,0	Liaisons H, interactions π - π	Prometteur
7	Acide ellagique	-7,8	Liaisons H et contacts aromatiques	Modéré/fort
8	Catéchine	-7,6	Liaisons H, contacts hydrophobes	Modéré/fort
9	10-Gingérol	-7,5	Liaisons H, contacts alkyle	Candidat équilibré
10	8-Gingérol	-7,3	Liaisons H, contacts hydrophobes	Candidat équilibré
11	6-Shogaol	-7,2	Contacts hydrophobes et liaisons H	Candidat équilibré
12	6-Gingérol	-7,0	Liaisons H, contacts alkyle	Modéré
13	Resvératrol	-6,9	Liaisons H, interactions π - π	Modéré, bonne ADMET
14	Acide chlorogénique	-6,8	Liaisons H	Modéré mais faible absorption
15	Acide férulique	-6,5	Liaisons H, contacts π -alkyle	Modéré
16	Zingibérène	-6,4	Contacts hydrophobes	Modéré, non polaire
17	Acide gallique	-6,2	Liaisons H	Modéré/faible
18	Acide vanillique	-6,0	Liaisons H, contacts de van der Waals	Modéré/faible
19	Acide protocatéchique	-5,9	Liaisons H	Faible/modéré
20	Acide succinique	-4,4	Contacts polaires	Le lieu le plus faible

Les résultats du docking ont montré que les composés punicalagine, rutine, punicaline et 4,5-dicaféoylquinique acid présentaient les affinités de liaison les plus élevées envers le récepteur GLP-1R.

D'autres composés tels que l'acide rosmarinique, la quercétine, la catéchine, les gingerols, le 6-shogaol et le resvératrol ont montré des affinités de liaison modérées à bonnes.

III.5.3. Profil d'interaction moléculaire des composés sélectionnés

Trois composés représentatifs ont été sélectionnés pour l'analyse détaillée des interactions moléculaires avec le récepteur GLP-1R : la punicalagine, la quercétine et le 6-shogaol.

TabLeau 22. Profil détaillé des interactions moléculaires des composés sélectionnés avec Le récepteur GLP-1R.

Composé	Affinité de liaison (kcal/mol)	Interactions par liaisons hydrogène	Interactions hydrophobes / aromatiques	Interprétation
Punicalagine	-10,8	Arg190, Glu364, Tyr205, Ser352, Thr298	Phe230, Trp306, Leu384	Réseau d'interactions fort, mais faible biodisponibilité orale prédite
Quercétine	-8,0	Arg190, Tyr205, Glu364	Phe230, Trp306, Leu384	Profil de liaison fort et plus compact
6-Shogaol	-7,2	Tyr205, Glu364	Phe230, Leu384, Val237	Profil équilibré ADMET–docking

Les résultats ont montré que la punicalagine formait un nombre élevé de liaisons hydrogène à l'intérieur du site actif du récepteur. La quercétine a également montré des interactions hydrogène et aromatiques au sein de la poche de liaison du récepteur.

Le 6-shogaol a présenté des interactions au niveau de la poche hydrophobe du récepteur, avec une affinité de liaison inférieure à celle des autres composés.

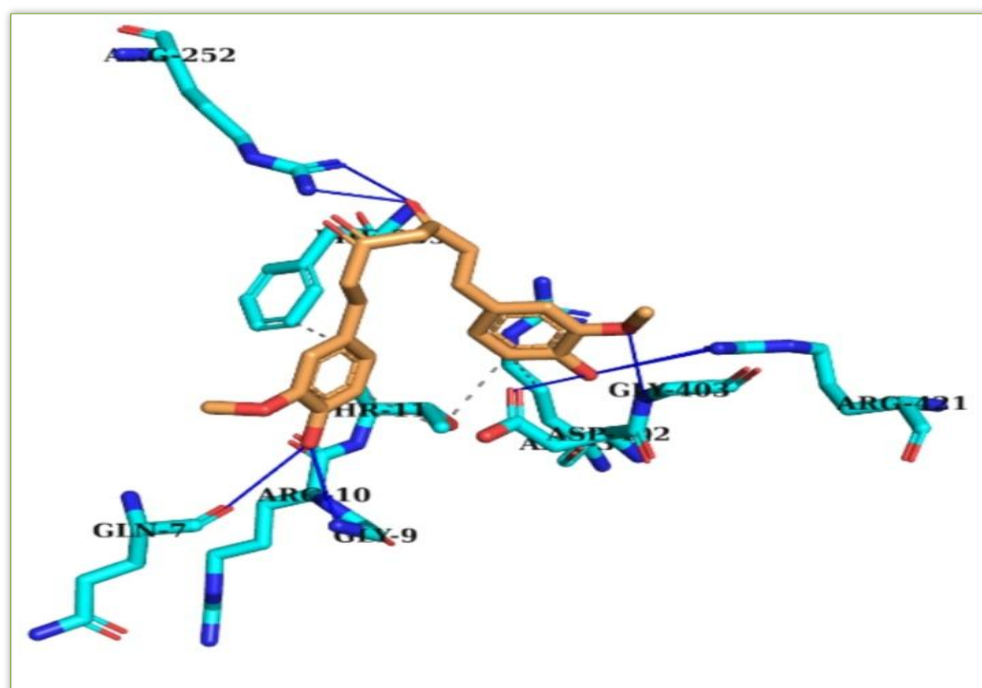


Figure 26. Pose de docking tridimensionnelle de La punicalagine dans La poche de Liaison du récepteur GLP-1R.

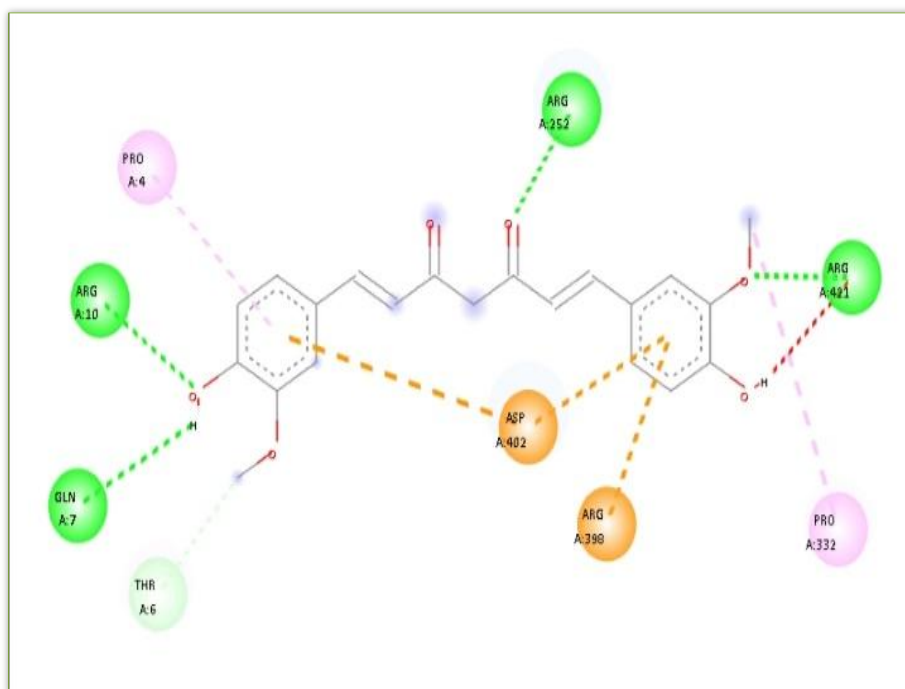


Figure 27. Diagramme bidimensionnel des interactions de La quercétine avec Le récepteur GLP-1R.

III.5.4. Priorisation finale basée sur les résultats ADMET et docking

Tableau 23. Priorisation finale des composés sélectionnés basée sur Les résultats combinés ADMET et docking moléculaire

Composé	Force de docking	Adéquation ADMET	Profil pharmacologique (GLP-1R)	Évaluation finale (candidate favorable)	Priorité finale	Conclusion scientifique
6-Gingérol	Modérée	Bonne	Modérée/élevée	Docking acceptable et ADMET	Élevée	Bon ADMET et docking pertinent
Resvératrol	Modérée	Bonne	Modérée/élevée	Bon docking, ADMET acceptable	Modérée	Bon docking mais faible absorption prévue
Acide férulique	Modérée	Bonne	Modérée	Bon ADMET mais docking plus faible	Modérée	Bon ADMET mais docking plus faible
Acide vanillique	Faible/modérée	Bonne	Faible/modérée	Profil sûr, affinité limitée pour le récepteur	Modérée	Profil sûr, affinité limitée pour le récepteur
Acide gallique	Faible/modérée	Bonne	Faible/modérée	Composé polaire avec interaction modérée	Modérée	Composé polaire avec interaction modérée

Acide protocatéchique	Faible/modéré e	Bonne	Faible/modérée	ADMET acceptable, docking faible	Modérée	ADMET acceptable, docking faible
Acide succinique	Faible	Bonne	Faible	Faible interaction avec GLP-1R	Faible	Faible interaction avec GLP-1R
Zingibérène	Modérée	Bonne mais très lipophile	Modérée	Liaison hydrophobe, interactions polaires limitées	Modérée	Liaison hydrophobe, interactions polaires limitées
Acide chlorogénique	Modérée	Faible / modérée	Modérée	Docking acceptable mais absorption limitée	Modérée	Docking acceptable mais absorption limitée
Acide ellagique	Forte/modérée	Modérée / faible	Modérée	Bonne liaison mais grande polarité	Modérée	Bonne liaison mais grande polarité
Punicalagine	Très forte	Mauvaise	Modérée	Ligand théoriquement puissant, limité par une faible similarité avec les médicaments oraux	Modérée	Ligand théoriquement puissant, limité par une faible similarité avec les médicaments oraux
Routine	Forte	Mauvaise	Modérée	Bon docking mais faible absorption prévue	Modérée	Bon docking mais faible absorption prévue
Punicaline	Forte	Mauvaise	Modérée	Interaction solide, limitation pharmacocinétique	Modérée	Interaction solide, limitation pharmacociné tique
Acide 4,5- dicaféoylquinique	Forte	Faible / modérée	Modérée	Bonne liaison mais absorption limitée	Modérée	Bonne liaison mais absorption limitée

Acide rosmarinique	Forte/modérée	Modérée	Modérée	Bon compromis entre liaison et ADMET	Élevée	Bon compromis entre liaison et ADMET
Quercétine	Forte/modérée	Modérée	Modérée	Composé prometteur interagissant avec GLP-1R	Élevée	Composé prometteur interagissant avec GLP-1R
Catéchine	Modérée/forte	Acceptable	Modérée	Candidat naturel équilibré	Élevée	Candidat naturel équilibré
10-Gingérol	Modérée/forte	Bonne	Modérée	Bon ADMET et docking pertinent	Élevée	Bon ADMET et docking pertinent
8-Gingérol	Modérée	Bonne	Modérée	Candidat équilibré anti-Obésité	Élevée	Candidat équilibré anti-Obésité
6-Shogaol	Modérée	Bonne	Modérée	Candidat prometteur sur le plan pharmacocinétique	Élevée	Candidat prometteur sur le plan pharmacocinétique

Intégrée des résultats ADMET et du docking a montré que les composés punicalagine, rutine et punicaline présentaient les affinités de liaison les plus fortes, tandis que les composés quercétine, acide rosmarinique, catéchine, 10-gingerol, 8-gingerol, 6-shogaol, 6-gingerol et resvératrol présentaient un meilleur équilibre entre les résultats de liaison et les propriétés pharmacocinétiques prédites.

IV. Discussion

L'Obésité (Obesity) constitue l'un des troubles métaboliques les plus répandus à l'échelle mondiale. Elle est associée à un ensemble de maladies chroniques telles que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, la dyslipidémie, les maladies cardiovasculaires, ainsi que la stéatose hépatique non alcoolique (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) (Márquez Álvarez *et al.*, 2023).

Les résultats de l'étude *in vivo* ont montré que l'exposition chronique à un régime riche en graisses (High-Fat Diet, HFD) a induit des troubles métaboliques évidents chez des rats Wistar, se traduisant par une augmentation du poids corporel et du tour de taille abdominale par rapport au groupe témoin. Ces résultats sont en accord avec des études antérieures ayant démontré que les régimes riches en graisses favorisent le développement de l'Obésité et des désordres métaboliques associés (Pérez, E. M. da S. *et al.*, 2022 ; Dimitrov, I. *et al.*, 2024).

Cela est lié à un déséquilibre de l'homéostasie énergétique (Energy homeostasis), résultant d'un apport énergétique supérieur à la dépense énergétique (Hotamisligil, G. S., 2017), conduisant à l'accumulation de graisse viscérale et à l'hypertrophie des adipocytes (Adipocyte hypertrophy), deux caractéristiques majeures de l'Obésité et du syndrome métabolique. Le tissu adipeux est également un organe endocrinien actif sécrétant divers médiateurs inflammatoires, et son expansion contribue à un état d'inflammation chronique de bas grade ainsi qu'à une perturbation de l'équilibre métabolique (Coelho, M. *et al.*, 2013 ; Naomi, R. *et al.*, 2023).

Le groupe HFD a montré une augmentation de la consommation alimentaire par rapport au groupe normal, ce qui est associé à une altération des mécanismes de régulation de l'appétit et de la satiété en raison d'un dysfonctionnement des signaux de la leptine (Leptin) et de l'insuline liés à l'Obésité chronique. Il est bien établi qu'une consommation excessive de graisses favorise la résistance à la leptine (Leptin resistance), entraînant une sensation persistante de faim et une augmentation de la prise alimentaire (Ainslie, D. A. *et al.*, 2023).

Les résultats ont également montré une augmentation significative des taux de glucose, de cholestérol et de triglycérides dans le groupe HFD. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par Shishehbor *et al.* (2014) et Mahfudh *et al.* (2024), reflétant le développement d'une hyperlipidémie et d'une insulino-résistance induites par l'Obésité provoquée par un régime riche en graisses (Palma-Jacinto, J. A. *et al.*, 2023).

Une augmentation des poids absolus du foie, des reins, du cœur et du tissu adipeux a également été enregistrée, indiquant les effets systémiques de l'Obésité et l'accumulation lipidique dans les organes, notamment au niveau du foie et du tissu adipeux, comme l'a également confirmé l'étude de Szudzik *et al.* (2024).

Les résultats histopathologiques ont corroboré les données biochimiques et métaboliques obtenues, le groupe HFD présentant des modifications pathologiques caractéristiques de l'Obésité induite par un régime riche en graisses, notamment une accumulation lipidique tissulaire, une hypertrophie des adipocytes, ainsi que des signes de dégénérescence graisseuse et d'inflammation tissulaire, ce qui est en accord avec les résultats de **Wang et al. (2023)**.

Ces changements sont liés à la capacité du régime riche en graisses à induire un état d'inflammation chronique de bas grade, résultant de l'hypertrophie du tissu adipeux et de l'augmentation de la sécrétion de cytokines inflammatoires telles que TNF- α et IL-6 au niveau du foie et du tissu adipeux. L'accumulation lipidique entraîne également une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species, ROS), provoquant la peroxydation lipidique et aggravant le stress oxydatif et l'inflammation (**Naomi et al., 2023**), mécanismes clés impliqués dans le développement de l'hyperlipidémie, de l'insulinorésistance et des altérations des fonctions des cellules hépatiques et adipocytaires associées à l'Obésité et au syndrome métabolique (**Márquez Álvarez et al., 2023 ; Samuel & Shulman, 2016**).

Concernant les paramètres hématologiques, le régime HFD a entraîné une diminution significative du nombre de globules rouges (RBC), de la concentration en hémoglobine (HGB), ainsi qu'une baisse marquée de l'hématocrite (HCT), ce qui pourrait refléter l'impact du stress oxydatif et de l'inflammation chronique sur l'intégrité des cellules sanguines.

Il est connu que l'augmentation des radicaux libres et des médiateurs inflammatoires lors de l'Obésité peut perturber l'érythropoïèse ou accroître la sensibilité des globules rouges aux dommages oxydatifs (**Skrzep-Poloczek et al., 2020 ; González-Domínguez et al., 2021 ; Wang et al., 2025**).

En revanche, les leucocytes et les plaquettes n'ont montré aucun changement significatif, ce qui suggère que les effets inflammatoires étaient principalement liés à une réponse métabolique chronique plutôt qu'à une altération hématologique directe.

Par ailleurs, le traitement par extrait végétal a entraîné une amélioration significative du poids corporel, du tour de taille et de la consommation alimentaire, ainsi qu'une diminution des taux de glucose, de cholestérol et de triglycérides par rapport au groupe HFD. Il a également permis une réduction du poids des organes et une amélioration de l'architecture tissulaire, reflétant un effet protecteur contre les troubles métaboliques et les altérations histologiques liées à l'Obésité, conformément à plusieurs études (**Mahfudh et al., 2024 ; Shishehbor et al., 2014 ; Luo et al., 2020**).

Ces effets peuvent être attribués aux propriétés biologiques des composés actifs présents dans le gingembre (*Zingiber officinale*), la spiruline (*Arthrospira pLatensis*) et les écorces de

grenade (*Punica granatum*). Les résultats de l'étude in vitro réalisée dans le cadre de ce travail corroborent cette hypothèse, les analyses phytochimiques ayant mis en évidence la présence de plusieurs composés bioactifs, notamment les polyphénols, les flavonoïdes et les tanins.

Les analyses quantitatives ont révélé une prédominance de l'extrait d'écorces de grenade (*Punica granatum*) en polyphénols totaux, avec une teneur de $230 \pm 12 \mu\text{g EAG/mg Ex}$, tandis que l'extrait de gingembre (*Zingiber officinale*) a présenté la concentration la plus élevée en flavonoïdes totaux, atteignant $14,20 \pm 0,45 \mu\text{g Equ/mg Ex}$.

Par ailleurs, l'extrait d'écorces de grenade s'est distingué par sa richesse en tanins condensés ($6,89 \mu\text{g}$) ainsi que par une activité antioxydante supérieure évaluée par le test DPPH, avec une valeur d' IC_{50} de $31,00 \mu\text{g/mL}$, comparativement à celles obtenues pour le gingembre ($\text{IC}_{50} = 180,00 \mu\text{g/mL}$) et la spiruline ($\text{IC}_{50} = 971,58 \mu\text{g/mL}$).

Ces résultats mettent en évidence le potentiel significatif des extraits étudiés dans la lutte contre le stress oxydatif, considéré comme l'un des principaux mécanismes impliqués dans le développement de l'Obésité et de ses complications métaboliques. En outre, ces composés sont reconnus pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, ainsi que pour leur capacité à moduler le métabolisme des lipides et des glucides, contribuant ainsi au maintien de l'homéostasie métabolique et à la prévention des perturbations associées à l'Obésité (**Aslam et al., 2023 ; Firdaus & Priambodo, 2025 ; Dias et al., 2025 ; Suručić et al., 2021**).

Le 6-gingérol (6-Gingerol) est l'un des principaux composés actifs du gingembre (*Zingiber officinale*), contribuant à la réduction de l'inflammation et du stress oxydatif, à l'amélioration de la résistance à l'insuline, à la diminution des niveaux de lipides et de leptine, ainsi qu'à la stimulation de la lipolyse (Lipolysis) et de la thermogenèse (Thermogenesis), et à l'inhibition de la différenciation des adipocytes et de l'accumulation lipidique (**Ebrahimzadeh Attari et al., 2018 ; Wang et al., 2023 ; Gunawan et al., 2024**).

La spiruline (*Arthrospira pLatensis*) possède également la capacité d'améliorer les troubles métaboliques associés à l'Obésité en réduisant les niveaux de lipides et de marqueurs inflammatoires tels que $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 et CRP, ainsi qu'en diminuant le stress oxydatif et en restaurant les systèmes antioxydants.

Elle a également montré une capacité à réduire les enzymes hépatiques (transaminases) et à améliorer les paramètres histologiques, ainsi qu'à moduler l'expression des gènes liés à l'inflammation et au complexe inflammatoire (Inflammasome), tout en activant la voie AMPK et en inhibant le facteur SREBP-1 responsable de la lipogenèse (Lipogenesis) (**Baily et al., 2026 ; Yasul et al., 2026 ; Firdaus & Priambodo, 2025**).

Les peaux de grenade (*Punica granatum L*) sont riches en polyphénols et flavonoïdes, notamment la punicalagine (Punicalagin), reconnue pour ses propriétés antioxydantes, anti-

inflammatoires et hypolipidémiantes (**Liu *et al.*, 2022 ; Suručić *et al.*, 2021**).

Elles contiennent également des phytostérols (Phytosterols) contribuant à la réduction du cholestérol, ainsi que des flavonoïdes capables de diminuer l'accumulation lipidique via l'activation de la voie AMPK dans les cellules adipocytaires (**Shishehbor *et al.*, 2014 ; Dias *et al.*, 2025**).

L'acide ellagique (Ellagic acid) est également un composé important, contribuant à la réduction des triglycérides et à la protection des tissus et cellules contre les dommages oxydatifs induits par les radicaux libres grâce à ses propriétés antioxydantes (**Barghchi *et al.*, 2023 ; Amri *et al.*, 2020**).

En outre, ce mélange végétal pourrait contribuer à l'amélioration de l'équilibre métabolique via l'influence sur les voies de régulation de l'appétit et du métabolisme énergétique, notamment par l'activation des récepteurs GLP-1 jouant un rôle clé dans la stimulation de la satiété et de la sécrétion d'insuline (**Luo *et al.*, 2020 ; Dias *et al.*, 2025 ; Ebrahimzadeh Attari *et al.*, 2018 ; Yasul *et al.*, 2026**), ce qui explique partiellement la réduction de la consommation alimentaire et l'amélioration des paramètres métaboliques.

Le groupe traité par la metformine (Metformin) a montré une amélioration significative du poids et des paramètres métaboliques par rapport au groupe HFD, en accord avec les résultats de l'étude de **Ouyang *et al.* (2020)**, reflétant son efficacité connue dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la régulation du métabolisme du glucose et des lipides.

Cet effet est attribué à ses multiples mécanismes, notamment l'activation de la voie AMPK, qui joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'équilibre énergétique cellulaire, en favorisant l'oxydation des acides gras, l'inhibition de la lipogenèse et l'amélioration de l'utilisation du glucose (**Rena *et al.*, 2017**).

La metformine influence également les voies de régulation de l'appétit et de l'énergie via les récepteurs GLP-1 et le facteur de croissance GDF15, entraînant une diminution de la prise alimentaire et une amélioration de l'homéostasie métabolique (**Coll *et al.*, 2020 ; Day *et al.*, 2019**).

Aucune différence significative n'a été observée dans les paramètres de la fonction rénale (créatinine et urée) ou hépatique (ASAT *et al*AT) chez le groupe HFD par rapport au groupe témoin, ce qui suggère que le régime riche en graisses n'a pas induit de dommages fonctionnels évidents au foie ou aux reins durant la durée de l'expérience, malgré les altérations métaboliques liées à l'Obésité.

Cela pourrait s'expliquer par la courte durée d'induction ou par le fait que les altérations sont encore à un stade précoce insuffisant pour provoquer un dysfonctionnement fonctionnel évident, ce qui pourrait expliquer les différences avec certaines études à long terme (**Mahfudh**

et al., 2024 ; Yustisia *et al.*, 2022).

L'extrait végétal a également montré un bon profil de sécurité hépatique et rénale sans effets indésirables sur ces paramètres, avec un potentiel effet protecteur contre le stress oxydatif associé à l'Obésité, ce qui est en accord avec les résultats de **Gunawan *et al.* (2024)** et **Shishehbor *et al.* (2014)**.

En revanche, le groupe traité par la metformine a présenté une augmentation significative de l'urée et de ASAT sans modification de la créatinine ou de ALAT, ce qui pourrait refléter des adaptations métaboliques transitoires plutôt qu'une toxicité rénale ou hépatique claire, en l'absence de modifications concomitantes des marqueurs plus sensibles de la fonction organique.

Il est à noter que l'extrait végétal a montré des effets proches de ceux de la metformine sur certains paramètres étudiés, ce qui reflète une efficacité potentielle résultant d'un effet synergique des composés actifs, et soutient l'hypothèse de son utilisation comme alternative naturelle adjuvante dans l'amélioration des troubles métaboliques liés à l'Obésité.

Les résultats de l'analyse microbiologique de la formulation végétale ont montré une diminution nette de la charge microbienne totale (Total viable count), avec une fluctuation du nombre de bactéries aérobies à 30 °C entre $4,7 \times 10$ et $5,3 \times 10$ CFU/g, des valeurs largement inférieures à la limite autorisée fixée à 10^3 CFU/g. Une absence totale a également été observée, pour *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* et *Clostridium perfringens*, ainsi que pour les bactéries anaérobies sulfite-réductrices. De plus, aucune levure ni moisissure (Yeasts and molds) n'a été détectée, ce qui reflète l'absence de toute contamination microbiologique. Ces résultats confirment que la formulation présente un niveau élevé de sécurité microbiologique et est conforme aux normes réglementaires en vigueur, ce qui est en accord avec les résultats de **Jayathilake *et al.* (2022)**.

Par ailleurs, les résultats de l'étude *in silico* soutiennent les effets biologiques observés dans l'étude *in vivo*, en montrant que les composés végétaux étudiés possèdent des propriétés pharmacologiques variables en termes de conformité aux critères ADMET.

En effet, les composés du gingembre, ainsi que le resvératrol (Resveratrol), l'acide férulique (Ferulic acid), l'acide vanillique (Vanillic acid), l'acide protocatéchique (Protocatechuic acid), l'acide gallique (Gallic acid) et la catéchine (Catechin), ont présenté de meilleures propriétés en termes d'absorption orale et de respect de la règle de Lipinski (Lipinski's rule), suggérant une meilleure biodisponibilité orale (**Morris *et al.*, 2008**).

En revanche, la punicalagine (Punicalagin), la punicaline (Punicalin), la rutine (Rutin), l'acide chlorogénique (Chlorogenic acid) et l'acide 4,5-dicafféoylquinique (4,5-Dicaffeoylquinic acid) ont montré des propriétés moins favorables en termes de drug-likeness,

en raison de leur poids moléculaire élevé, de leur grande surface polaire topologique (TPSA), ainsi que de leur forte capacité à former des liaisons hydrogène, ce qui peut limiter leur biodisponibilité malgré une activité biologique élevée (**Morris *et al.*, 2008 ; Jakhar *et al.*, 2019**).

Cependant, ces composés ne doivent pas être exclus de l'interprétation biologique, en raison de leur potentiel effet local au niveau du tractus gastro-intestinal ou via leurs métabolites actifs, notamment dans les voies impliquées dans GLP-1.

Les résultats du docking moléculaire (Molecular Docking) ont montré que les composés polyhydroxylés présentent une forte affinité de liaison avec le récepteur GLP-1R, ce qui s'explique par leur capacité à former de vastes réseaux de liaisons hydrogène au sein du site actif du récepteur (**Khelfaoui *et al.*, 2021**).

Cependant, une forte affinité de liaison ne signifie pas nécessairement une efficacité biologique complète.

La punicalagine a montré une très forte affinité de liaison en raison du grand nombre de groupements hydroxyles présents dans sa structure, mais sa grande taille moléculaire et sa faible absorption orale limitent son potentiel thérapeutique en tant que composé anti-Obésité (**Khelfaoui *et al.*, 2021**).

En revanche, la quercétine (Quercetin) présente un meilleur équilibre entre la force de liaison et les propriétés pharmacocinétiques (Pharmacokinetic properties), ce qui la rend plus adaptée à l'interaction avec le récepteur GLP-1R grâce à sa structure plus petite et à sa meilleure conformité aux critères de drug-likeness (**Zekri *et al.*, 2020**).

Le 6-shogaol (6-Shogaol), quant à lui, a montré une affinité de liaison relativement plus faible, mais ses bonnes propriétés physicochimiques, sa bonne absorption intestinale et sa compatibilité avec l'environnement hydrophobe du site de liaison en font un composé prometteur parmi les constituants actifs potentiels (**Zekri *et al.*, 2020**).

L'étude combinée des résultats ADMET et du docking moléculaire suggère que les meilleurs composés ne sont pas nécessairement ceux qui présentent la plus forte énergie de liaison, mais plutôt ceux qui atteignent un équilibre entre affinité moléculaire et propriétés pharmacocinétiques (**Gheidari *et al.*, 2024**).

Sur cette base, la quercétine, l'acide rosmarinique (Rosmarinic acid), la catéchine, le 10-gingérol (10-Gingerol), le 8-gingérol (8-Gingerol), le 6-shogaol (6-Shogaol), le 6-gingérol (6-Gingerol) et le resvératrol (Resveratrol) sont considérés comme les candidats les plus réalistes pour le développement pharmacologique, comparés aux composés présentant une forte affinité mais de faibles propriétés pharmacocinétiques (**Gheidari *et al.*, 2024**).

De manière générale, ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle les composés

végétaux sont capables d'interagir avec le récepteur GLP-1R et de contribuer à des effets anti-Obésité potentiels en régulant l'appétit et en augmentant la sensation de satiété.

Cependant, le docking moléculaire ne démontre pas directement l'activation du récepteur ; par conséquent, ces résultats doivent être confirmés par des études expérimentales supplémentaires basées sur des essais GLP-1R, cAMP, β -arrestin et d'autres tests cellulaires (**Laraoui *et al.*, 2023**).

Le récepteur GLP-1R est une cible thérapeutique majeure dans le traitement de l'Obésité en raison de son rôle dans la réduction de l'appétit, l'augmentation de la satiété et le ralentissement de la vidange gastrique (Gastric Emptying) (**Laraoui *et al.*, 2023**).



CONCLUSION

Conclusion

Cette étude a mis en évidence que la formulation végétale composée de *Zingiber officinale*, de *Spirulina platensis* et de *Punica granatum* est riche en composés bioactifs, notamment des flavonoïdes, des polyphénols et des tanins, dotés d'un important potentiel antioxydant confirmé par le test DPPH, traduisant une capacité élevée à limiter le stress oxydatif associé aux troubles métaboliques. Le volet *in vivo*, mené sur des rats Wistar soumis à un régime riche en lipides (60 %), a démontré qu'une administration de 120 mg/kg de cette formulation permet une amélioration notable de l'état métabolique, incluant une réduction du poids corporel d'environ 17,7 % et une correction des paramètres biochimiques, confirmant ainsi son effet protecteur contre l'obésité. Parallèlement, les analyses de sécurité microbiologique ont révélé une qualité conforme aux normes, avec une absence totale de microorganismes pathogènes, tandis que l'étude *in silico* a souligné une interaction potentielle des composés actifs avec le récepteur GLP-1R, suggérant une implication dans la régulation de l'homéostasie métabolique. Globalement, cette formulation constitue un candidat prometteur comme complément alimentaire naturel pour la prise en charge des désordres métaboliques liés à l'obésité ; toutefois, de futures recherches sont nécessaires pour approfondir ces résultats. Il conviendrait notamment d'étudier l'impact de cette formulation sur les marqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation pour clarifier ses mécanismes d'action, d'évaluer différentes doses pour déterminer le compromis optimal entre efficacité et sécurité, et d'analyser plus finement la valeur nutritionnelle globale du produit. Enfin, l'approfondissement des études de docking moléculaire sur d'autres cibles biologiques ainsi que la réalisation d'essais cliniques chez l'humain constitueront des étapes cruciales pour confirmer l'innocuité et l'efficacité de cette approche dans des conditions réelles d'utilisation.

Mots-clés : Obésité ; *Zingiber officinale* ; *Spirulina platensis* ; *Punica granatum* ; stress oxydatif ; récepteur GLP-1R



RÉFÉRENCES

Références

"A"

Abd El-Shaheed, A., Mahfouz, N. N., & Abdel Hamid, M. M. (2024). Impact de la consommation de fruits et légumes sur la santé métabolique : une étude cas-témoins. *Bulletin of the National Research Centre*, 48(118). <https://doi.org/10.1186/s42269-024-01275-2>

Abdallah, H., Klink, W. H., Derienne, J., et al. (2025). Interest in treatment with GLP-1 receptor agonists for insufficient weight loss or weight regain after bariatric surgery. *Obesity Surgery*, 35, 4286–4291. <https://doi.org/10.1007/s11695-025-08210-y>

Abdulhassan, H. A., Saleh, B. A., Harkati, D., Khelfaoui, H., Hewitt, N. L., & El-Hiti, G. A. (2022). In silico pesticide discovery for new anti-tobacco mosaic virus agents: Reactivity, molecular docking, and molecular dynamics simulations. *Applied Sciences*, 12(6), 2818. <https://doi.org/10.3390/app12062818>

Abdullah, R. A. (2022). Review of literature: Etiology of obesity, risk factors, and the role of genetics. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 21(2), 197–201. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2022.21.2.0443>

Adaika, A., Bekkar, Y., Youmbai, S., Bourougaa, L., Lanez, E., Ben Amor, M. L., Nesba, K., Lanez, T., & Bechki, L. (2025). Synthesis, antioxidant, and antidiabetic potential of ferrocenylmethyl nucleobase compounds: In vitro, in silico molecular docking, DFT calculation, and molecular dynamic simulations. *Applied Organometallic Chemistry*, 39, e7988.

Ahmed, S. K., & Mohammed, R. A. (2025). Obesity: Prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions. *Metabolism Open*, 27, 100375. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2025.100375>

Ainslie, D. A., Proietto, J., Fam, B. C., & Thorburn, A. W. (2023). Short-term, high-fat diets lower circulating leptin concentrations in rats. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(2), 438–442. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.2.438>

Akinwumi, I. A., & Ambali, O. A. (2026). Exploring synergistic effects of bioactive compounds and pharmaceuticals in therapeutic applications. *Journal of Holistic Integrative Pharmacy*, 7, 102–110.

Al Asoom, L., et al. (2023). L'efficacité de *Nigella sativa* et du gingembre en tant que suppresseurs d'appétit: une étude expérimentale sur des rats Wistar sains. *Vascular Health and Risk Management*, 19, 1–11.

- Alanzi, A. R., & Alhaidhal, B. A. (2025).** In silico exploration of COX-1 inhibition: A pharmacophore-driven strategy coupled with molecular docking, ADMET profiling, and MD simulations. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 36, e-20250047.
- Ali, S. K., & Saleh, A. M. (2012).** Spirulina – An overview. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(3), 1–4.
- Alili, R. (2018).** Microbiote intestinal et obésité : Identification d’une signature de la dysbiose chez le sujet obèse morbide par la technologie Oxford Nanopore [Mémoire de diplôme, École Pratique des Hautes Études]. HAL Open Science. <https://ephe.hal.science/hal-02050935v1>
- Al-Roub, N. M., Malik, D., Essa, M., Lu, Y., Yang, H., Spatz, E. S., Krumholz, H. M., & Faridi, K. F. (2025).** Body mass index and anthropometric criteria to assess obesity. *JAMA Network Open*, 8(12), e2549124.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.49124>
- Amri, Z., Ben Khedher, M. R., Zaibi, M. S., Kharroubi, W., Turki, M., Ayadi, F., & Hammami, M. (2020).** Anti-diabetic effects of pomegranate extracts in long-term high fructose-fat fed rats. *Clinical Phytoscience*, 6, 55. <https://doi.org/10.1186/s40816-020-00202-y>
- Anand, G., Sivasubramanian, M., Manimehan, I., Jagdish, P., Paramasivam, P., & Asmitha, R. K. (2025).** Molecular docking, electronic properties, quantum chemical analysis (PES, MEP, HOMO–LUMO, FMO, NLO) and spectroscopic investigations of quinoxaline. *Journal of Scientific Research*, 17(1), 151–163.
- Anoman, A. T., Koussemon, M., Kouassi, K. I., & Ake Assi, Y. (2018).** Qualité microbiologique du garba, un aliment de rue de Côte d'Ivoire. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 12(5), 2258-2265.
- Ansari, S., Haboubi, H., & Haboubi, N. (2020).** Adult obesity complications: challenges and clinical impact. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 11, 1–14.
<https://doi.org/10.1177/2042018820934955>
- Arrari, F., Jabri, M.-A., Ayari, A., Dakhli, N., Ben Fayala, C., Boubaker, S., & Sebai, H. (2023).** Chromatographic analyses of spirulina (*Arthrospira platensis*) and mechanism of its protective effects against experimental obesity and hepatic steatosis in rats. *Medicina*, 59(10), 1823.
- Aslam, T., Arif, A., Arshad, S., Muccee, F., Ahmad, K., Iqbal, M. O., Khalil, U., Razak, S., Afsar, T., Almajwal, A., Shafique, H., & Zain, M. (2023).** Discovering the anti-diabetic potential of pomegranate peel metabolites by examining molecular interplay with the

thioredoxin-interacting protein. *Frontiers in Medicine*, 10, 1322450.

<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1322450>

Athamna, F., & Benouchenne, D. (2017). Anti-Obesity Effect of Olive Leaves Powder [Mémoire de master, Université des Frères Mentouri Constantine 1].

Azam, M. A., & Jupudi, S. (2017). Extra precision docking, free energy calculation and molecular dynamics studies on glutamic acid derivatives as MurD inhibitors. *Computational Biology and Chemistry*, 69, 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2017.05.004>

"B"

Bae, J. H., Haam, J. H., Jeon, E., et al. (2025). 2024 Clinical practice guidelines for the diagnosis and pharmacologic treatment of overweight and obesity. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 34(4), 322–343. <https://doi.org/10.7570/jomes25042>

Baily, E., Mhalhel, K., Ben Ahmed, S., Zaouali, M. A., Montalbano, G., Naouar, I., Germanà, A., & Ben Abdennebi, H. (2026). Spirulina preconditioning attenuates ischemia–reperfusion injury in a steatotic rat liver model. *Antioxidants*, 15(3), 390. <https://doi.org/10.3390/antiox15030390>

Barathikannan, K., Venkatadri, B., Khusro, A., Al-Dhabi, N. A., Agastian, P., Arasu, M. V., Choi, H. S., & Kim, Y. O. (2016). Chemical analysis of Punica granatum fruit peel and its in vitro and in vivo biological properties. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16, 264. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1237-3>

Barbara J. Rolls (2009). The relationship between dietary energy density and energy intake. *Physiology & Behavior*, 97(5), 609–615. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.011>

Barghchi, H., Milkarizi, N., Belyani, S., Ostad, A. N., Askari, V. R., Rajabzadeh, F., Goshayeshi, L., Ghelichi Kheyraadi, S. Y., Razavidarmian, M., Dehnavi, Z., Sobhani, S. R., & Nematy, M. (2023). Pomegranate (*Punica granatum* L.) peel extract ameliorates metabolic syndrome risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double-blind clinical trial. *Nutrition Journal*, 22, 40. <https://doi.org/10.1186/s12937-023-00872-4>

Barrea, L., Altieri, B., Polese, B., De Conno, B., Muscogiuri, G., Colao, A., & Savastano, S. (2019). Nutritionist and obesity: brief overview on efficacy, safety, and drug interactions of the main weight-loss dietary supplements. *International Journal of Obesity Supplements*, 9, 32–49. <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0007->

Bastías-Pérez, M., Serra, D., & Herrero, L. (2020). Dietary options for rodents in the study of obesity. *Nutrients*, 12(11), 3234. <https://doi.org/10.3390/nu12113234>

- Bax, C. E., Diaz, D., Li, Y., Vazquez, T., Patel, J., Grinnell, M., Ravishankar, A., Maddukuri, S., Keyes, E., Yan, D., Bashir, M., & Werth, V. P. (2023).** Herbal supplement Spirulina stimulates inflammatory cytokine production in patients with dermatomyositis in vitro. *Arthritis Research & Therapy*, 26(111), 355. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03123-4>
- Bekkar, Y., Lanez, E., Lanez, T., Bourougaa, L., Adaika, A., Saada, Z., & Benine, A. (2025).** Antidiabetic potential of synthesized ferrocenylmethylaniline derivatives: Insights from in vitro studies, molecular docking, ADMET, DFT calculations, and molecular dynamics simulation. *Biotechnology and Applied Biochemistry*.
- Ben Amor, M. L., Lanez, E., Bekkar, Y., Adaika, A., Lanez, T., Nesba, K., & Bechki, L. (2025).** Exploring the interactions of ferrocenylmethylnucleobase derivatives with BSA and HHb: Insights from electrochemical, spectroscopic, ADMET, in silico docking, and MD simulations. *ChemistrySelect*, 10, e202404678.
- Benbaibeche, H., Bounihi, A., Saidi, H., Koceir, E. A., & Khan, N. A. (2025).** Cardiometabolic markers in Algerian obese subjects with and without type 2 diabetes: Adipocytokine imbalance as a risk factor. *Journal of Clinical Medicine*, 14(5), 1770. <https://doi.org/10.3390/jcm14051770>
- Benkaddour, I., Mokaddem, S., & Bouzegag, T. (2021).** Contribution à l'étude phytochimique et de l'activité antioxydante et antisolaire des extraits de la souche *Arthrospira platensis* cultivée dans deux régions différentes en Algérie (Mémoire de Master, Université Echahid Hamma Lakhdar, El-Oued).
- Bitencourt-Ferreira, G., & de Azevedo, W. F. (2019).** Molegro virtual docker for docking. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 2053, pp. 149–167). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_10
- Bode, A. M., & Dong, Z. (2011).** The amazing and mighty ginger. In I. F. F. Benzie & S. Wachtel-Galor (Eds.), *Herbal medicine: Biomolecular and clinical aspects* (2nd ed., Chapitre 7). CRC Press/Taylor & Francis.
- Bohórquez-Medina, S. L., Bohórquez-Medina, A. L., Benites Zapata, V. A., Ignacio-Cconchay, F. L., Toro-Huamanchumo, C. J., Bendezu-Quispe, G., Pacheco-Mendoza, J., & Hernandez, A. V. (2021).** Impact of spirulina supplementation on obesity-related metabolic disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *NFS Journal*, 25, 21–30.
- Bora, K. (2016, novembre).** Obesity: Causes and consequences. ResearchGate. <https://www.researchgate.net/publication/312499333>

Bouhamed, A. R., Henni, A. E., Mansouri, A., & Zoubeidi, D. (2024). Fabrication d'une solution bio à base de la marjolaine et d'extrait d'une bactérie probiotique pour le traitement de l'anxiété et de la dépression (Mémoire de Master, Université Echahid Hamma Lakhdar, El-Oued).

Busebee, B., Ghusn, W., Cifuentes, L., & Acosta, A. (2023). Obesity: A review of pathophysiology and classification. Elsevier. <https://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/>

"C"

Chaachouay, N. (2025). Synergy, additive effects, and antagonism of drugs with plant bioactive compounds. *Drugs Drug Candidates*, 4(1), 4.

Coelho, M., Oliveira, T., & Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Archives of Medical Science*, 9(2), 191–200.
<https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>

Coll, A. P., Chen, M., Taskar, P., Rimmington, D., Patel, S., Tadross, J. A., Cimino, I., Yang, M., Welsh, P., Virtue, S., Goldspink, D. A., Miedzybrodzka, E. L., Konopka, A. R., Esponda, R. R., Huang, J. T.-J., Tung, Y. C. L., Rodriguez-Cuenca, S., Tomaz, R. A., Harding, H. P., ... O’Rahilly, S. (2020). GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*, 578, 444–448. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1911-y>

"D"

Day, E. A., Ford, R. J., Smith, B. K., Mohammadi-Shemirani, P., Morrow, M. R., Gutgesell, R. M., Lu, R., Raphenya, A. R., Kabiri, M., McArthur, A. G., McInnes, N., Hess, S., Paré, G., Gerstein, H. C., & Steinberg, G. R. (2019). Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. *Nature Metabolism*, 1, 1202–1208. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0146-4>

De Buyser, M. L., et al. (2003). Validation of ISO 6888-2 - Horizontal method for the enumeration of coagulase-positive staphylococci (*Staphylococcus aureus* and other species) – Part 2: Method using rabbit plasma fibrinogen agar medium. *International Journal of Food Microbiology*, 83, 185–194.

Dębski, T., Wysocki, J., Siennicka, K., Jaroszewicz, J., Szlęzak, K., Świąszkowski, W., & Pojda, Z. (2022). Modified histopathological protocol for poly-ε-caprolactone scaffolds preserving their trabecular, honeycomb-like structure. *Materials*, 15(5), 1732. <https://doi.org/10.3390/ma15051732>

Dias, D. D., Vasconcelos, A. R., Souza, A. C. R., de Menezes, C., Silva, I. S. T. e, & Name, J. J. (2025). Nutritional approaches to enhance GLP-1 analogue therapy in obesity: A narrative review. *Obesities*, 5(4), 88. <https://doi.org/10.3390/obesities5040088>

Dimitrov, I., Stankova, T., Angelova, P., Boyadjiev, N., Georgieva, K., Dimov, I., Bivolarska, A., Draganova, M., Gerginska, F., Daskalova, E., Gramatikov, V., & Delchev, S. (2024). Diet-induced early inflammatory response of visceral adipose tissue in healthy male Wistar rats. *Nutrients*, 16(8), 1184. <https://doi.org/10.3390/nu16081184>

Dini, I., & Mancusi, A. (2023). Weight Loss Supplements. *Molecules*, 28(14), 5357.

"E"

Ebrahimzadeh Attari, V., Malek Mahdavi, A., JavadiVala, Z., Mahluji, S., Zununi Vahed, S., & Ostadrahimi, A. (2018). A systematic review of the anti-obesity and weight lowering effect of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and its mechanisms of action. *Phytotherapy Research*, 32(4), 577–585. <https://doi.org/10.1002/ptr.5986>

Edo, G. I., Igbuku, U. A., Makia, R. S., Isoje, E. F., Gaaz, T. S., Yousif, E., Jikah, A. N., Zainulabdeen, K., Akpogheli, P. O., Opiti, R. A., Essaghah, A. E. A., Ahmed, D. S., & Umar, H. (2025). Phytochemical profile, therapeutic potentials, nutritional composition, and food applications of ginger: A comprehensive review. *Discover Food*, 5, 1–32. <https://doi.org/10.1007/s44187-025-00280>

Elebiyo, T. C., Olori, O. O., Rotimi, D. E., Al-Megrin, W. A. I., De Waard, M., Alkhuriji, A. F., Batiha, G. E.-S., Adeyanju, A. A., & Adeyemi, O. S. (2022). Chemical fingerprinting, comparative in vitro antioxidant properties, and biochemical effects of ginger and bitterleaf infusion. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 155, 113788. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113788>

European Medicines Agency. (2025). European Union herbal monograph on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma (EMA/HMPC/885789/2022; Final – Revision 1). Committee on Herbal Medicinal Products.

"F"

Fasinu, P. S., Bouic, P. J., & Rosenkranz, B. (2012). An overview of the evidence and mechanisms of herb–drug interactions. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 69.

Firdaus, M., & Priambodo, A. F. (2025). Impact of spirulina supplementation on obesity, hypertension, hyperglycemia, and hyperlipidemia: A systematic review. *Scientifica*, 2025, 6637793. <https://doi.org/10.1155/sci5/6637793>

Fourman, L. T., Awwad, A., Gutiérrez-Sacristán, A., Dash, C. A., Johnson, J. E., Thistle, A. K., Chahal, N., Stockman, S. L., Toribio, M., Anekwe, C., Gattu, A. K., & Grinspoon, S. K. (2025). Implications of a new obesity definition among the All of Us cohort. *JAMA Network Open*, 8(10), e2537619.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.37619>

Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., Repasky, M. P., Knoll, E. H., Shelley, M., Perry, J. K., & Shaw, D. E. (2004). Glide: A new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(7), 1739–1749.

Fruh, S. M. (2017). Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12510>

Fu, Z., Zhou, S., & Gu, X. (2025). Effects of spirulina supplementation alone or with exercise on cardiometabolic health in overweight and obese adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 12, Article 1624982.

"G"

Galmiche, M., & Déchelotte, P. (2022). Les approches thérapeutiques non invasives de l'obésité : hier, aujourd'hui et demain.

Gheidari, D., Mehrdad, M., & Karimelahi, Z. (2024). Virtual screening, ADMET prediction, molecular docking, and dynamic simulation studies of natural products as BACE1 inhibitors for Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 14, 26431.

González-Domínguez, Á., Visiedo, F., Domínguez-Riscart, J., Ruiz-Mateos, B., Saez-Benito, A., Lechuga-Sancho, A. M., & Mateos, R. M. (2021). Blunted reducing power generation in erythrocytes contributes to oxidative stress in prepubertal obese children with insulin resistance. *Antioxidants (Basel)*, 10(2), 244. <https://doi.org/10.3390/antiox10020244>

Gouws, C., & Hamman, J. H. (2020). What are the dangers of drug interactions with herbal medicines? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16(3), 165167.

Grillo, G., Capaldi, G., Radošević, K., Jakopović, Ž., Markov, K., Brnčić, M., Gallina, L., Calcio Gaudino, E., & Cravotto, G. (2023). Unlocking the bioactive potential of pomegranate peels: A green extraction approach. *Antioxidants*, 12(9), 1796. <https://doi.org/10.3390/antiox12091796>

Grosshagauer, S., Kraemer, K., & Somoza, V. (2020). The true value of spirulina. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(12), 4109–4115.

Grover, P., Bhatnagar, A., Kumari, N., Bhatt, A. N., Nishad, D. K., & Purkayastha, J. (2021). C-Phycocyanin—a novel protein from *Spirulina platensis*—In vivo toxicity, antioxidant and immunomodulatory studies. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(3), 1853–1859. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.12.037>

Gudipati, S., R, M., Mankad, A., Pandya, H., & Jasrai, Y. T. (2018). Molecular docking based screening of Noggin inhibitors. *Bioinformation*, 14(1), 015–020. <https://doi.org/10.6026/97320630014015>

Gunawan, S., Soetikno, V., Purwaningsih, E. H., Ferdinal, F., Wuyung, P. E., & Ramadhani, D. (2024). 6-Gingerol, a bioactive compound of *Zingiber officinale*, ameliorates high-fat high-fructose diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats. *Journal of Experimental Pharmacology*, 16, 455–466. <https://doi.org/10.2147/JEP.S492971>

Gupta, J., Sharma, B., Sorout, R., Singh, R. G., Ittishree, & Sharma, M. C. (2025). Ginger (*Zingiber officinale*) in Traditional Chinese Medicine: A comprehensive review of its anti-inflammatory properties and clinical applications. *Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine*, 14, 100561. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2024.100561>

Guzmán-Hernández, J., Contreras-López, E., & García-Martínez, I. (2022). Pomegranate peel: A review of its chemical composition and biological activities. *Food Science and Technology*, 42, e29420.

"H"

Hoque, M. B., Ayman, U., Sheikh, M. S., Hannan, M. A., Haque, P., Baria, B., Rahman, M. M., Jalil, M. A., & Das, D. (2025). An in-depth review on tannin sources, extraction methods, and industrial applications. *Discover Food*, 5, 401. <https://doi.org/10.1007/s44187-025-00689-9>

Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640), 177–185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>

Hutadilok-Towatana, N., Reanmongkol, W., & Panichayupakaranant, P. (2010). Evaluation of the toxicity of *Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis* extract. *Journal of Applied Phycology*, 22(5), 599–605. <https://doi.org/10.1007/s10811-009-9499-5>

"I"

International Organization for Standardization. (2003). Microbiology of food and animal feeding stuffs — Horizontal method for the enumeration of sulfite-reducing bacteria growing under anaerobic conditions (ISO 15213:2003).

International Organization for Standardization. (2005). Microbiology of food and animal feeding stuffs — Horizontal method for the detection and enumeration of presumptive *Escherichia coli* — Most probable number technique (ISO 7251:2005).

International Organization for Standardization. (2008). Microbiology of food and animal feeding stuffs — Horizontal method for the enumeration of yeasts and moulds — Part 1 & 2 (ISO 21527:2008). ISO.

International Organization for Standardization. (2013). Microbiology of the food chain — Horizontal method for the enumeration of microorganisms — Part 1: Colony count at 30 °C by the pour plate technique (ISO 4833-1:2013). ISO.

International Organization for Standardization. (2015). Microbiology of the food chain — Horizontal method for the enumeration of beta-glucuronidase-positive *Escherichia coli* — Part 3: Detection and most probable number technique using 5-bromo-4-chloro-3-indolyl- β -D-glucuronide (ISO 16649-3:2015). ISO.

International Organization for Standardization. (2017). Microbiology of the food chain — Horizontal method for the detection, enumeration and serotyping of *Salmonella* — Part 1: Detection of *Salmonella* spp. (ISO 6579-1:2017). ISO.

International Organization for Standardization. (2021). Microbiology of the food chain — Horizontal method for the enumeration of coagulase-positive staphylococci (*Staphylococcus aureus* and other species) — Part 1: Method using Baird-Parker agar medium (ISO 6888-1:2021). ISO.

International Organization for Standardization. (2022). Microbiology of the food chain — Horizontal method for the enumeration of coagulase-positive staphylococci (*Staphylococcus aureus* and other species) — Part 2: Method using rabbit plasma fibrinogen agar medium (ISO 6888-2:2022). ISO.

Ismail, T., Sestili, P., & Akhtar, S. (2012). Pomegranate peel and fruit extracts: A review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(2), 397–405. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.004>

"J"

Jabbari Velisdeh, Z., Najafpour, G. D., Mohammadi, M., & Poureini, F. (2021). Optimization of sequential microwave-ultrasound-assisted extraction for maximum recovery of quercetin and total flavonoids from red onion (*Allium cepa* L.) skin wastes.

- Jacob, S., Nair, A. B., & Morsy, M. A. (2022).** Dose conversion between animals and humans: A practical solution. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 56(3), 600–610. <https://doi.org/10.5530/ijper.56.3.108>
 - Jakhar, R., Dangi, M., Khichi, A., & Chhillar, A. K. (2019).** Relevance of molecular docking studies in drug designing. *Current Bioinformatics*, 15(3), 270–278. <https://doi.org/10.2174/1574893615666191219094216>
 - Janić, M., Janež, A., El-Tanani, M., & Rizzo, M. (2025).** Obesity: Recent advances and future perspectives. *Biomedicines*, 13(2), 368. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020368>
 - Jayathilake, A. L., Jayasinghe, M. A., & Walpita, J. (2022).** Development of ginger, turmeric oleoresins and pomegranate peel extracts incorporated pasteurized milk with pharmacologically important active compounds. *Applied Food Research*, 2(1), 100063. <https://doi.org/10.1016/j.afres.2022.100063>
 - Jin, X., Qiu, T., Li, L., Yu, R., Chen, X., Li, C., Proud, C. G., & Jiang, T. (2023).** Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 13(6), 2403–2424. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.11.012>
- "k"**
- Khelfaoui, H., Harkati, D., & Saleh, B. A. (2021).** Molecular docking, molecular dynamics simulations and reactivity studies on approved drugs library targeting ACE2 and SARS-CoV-2 binding with ACE2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(19), 7246–7262. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1803967>
 - Kong, Y., Yang, H., Nie, R., Zhang, X., Zuo, F., Zhang, H., & Nian, X. (2025).** Obesity: Pathophysiology and therapeutic interventions. *Molecular Biomedicine*, 6, 25. <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00264-9>
 - Korb, O., Olsson, T. S. G., Bowden, S. J., Hall, R. J., Verdonk, M. L., Liebeschuetz, J. W., & Cole, J. C. (2012).** Potential and limitations of ensemble docking. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(5), 1262–1274.
 - Kursheva, A. M., Yanenko, U. M., & Kosyanchuk, N. I. (2024).** Verification of the detection method *Staphylococcus aureus* from food products. *Scientific Messenger of LNUVMB. Series: Food Technologies*, 26(101), 194–198.
 - Kuzia, N., Ksepka, N., Wierzbicka, A., Adam, O., & Jóźwik, A. (2026).** Zingiberaceae plants in diabetes management: Phytochemistry, mechanisms, and clinical evidence. *Molecules*, 31(2), 311.

"L"

Laib, I. (2023). Green synthesis and characterization of silver nanoparticles based on *Helianthemum lippii* L. extract and evaluation of their biological activities (Doctoral dissertation, University of Echahid Hamma Lakhdar, El-Oued).

Lanez, E., Bechki, L., & Lanez, T. (2019). Computational molecular docking, voltammetric and spectroscopic DNA interaction studies of 9N-(Ferrocenylmethyl)adenine. *Chemistry and Chemical Technology*, 13(1), 11–17. <https://doi.org/10.23939/chcht13.01.011>

Lanez, E., Zerrouk, L., Bechki, L., Lanez, T., Adaika, A., Zegheb, N., & Nesba, K. (n.d.). Synthesis, molecular docking, drug-likeness analysis, and ADMET prediction of nickel and zinc tetraphenyl-porphyrin complexes as possible antioxidant agents. *Journal of the Chinese Chemical Society*.

Laraoui, H., Lanez, E., Zegheb, N., Adaika, A., Lanez, T., & Benkhaled, M. (2023). Anti-diabetic activity of flavonol glucosides from *Fumana montana* Pomel: In vitro analysis, in silico docking, ADMET prediction, and molecular dynamics simulations. *ChemistrySelect*, 8, e202204512. <https://doi.org/10.1002/slct.202204512>

Lefebvre, T., Destandau, E., & Lesellier, E. (2021). Selective extraction of bioactive compounds from plants using recent extraction techniques: A review. *Journal of Chromatography A*, 1635, 461770. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461770>

Liu, Y., Kong, K. W., Wu, D.-T., Liu, H.-Y., Li, H.-B., Zhang, J.-R., & Gan, R.-Y. (2022). Pomegranate peel-derived punicalagin: Ultrasonic-assisted extraction, purification, and its α -glucosidase inhibitory mechanism. *Food Chemistry*, 374, 131635. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131635>

Luo, S., Gill, H., Feltis, B., Hung, A., Nguyen, L. T., & Lenon, G. B. (2020). The effects of a weight-loss herbal formula RCM-107 and its eight individual ingredients on glucagon-like peptide-1 secretion—An in vitro and in silico study. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2854. <https://doi.org/10.3390/ijms21082854>

"M"

Magdy, G., Shaldam, M. A., Belal, F., & Elmansi, H. (2022). Multi-spectroscopic, thermodynamic, and molecular docking/dynamic approaches for characterization of the binding interaction between calf thymus DNA and palbociclib. *Scientific Reports*, 12, 14723.

Mahfudh, N., Kumalasari, I. D., Sulistyani, N., Azzahra, C., Salimah, S. D., Suryati, S., & Zakaria, Z. A. (2024). Protective effects of functional powdered beverage containing Cassumunar ginger (*Zingiber cassumunar* Roxb.), soybean (*Glycine max*), and cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) against hyperlipidemia and injuries of liver and kidney in high-fat-

diet rats. *ScienceAsia*, 50(3), 2024065. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2024.065>

Mansour, M. S., Ni, Y. M., Roberts, A. L., Kelleman, M., RoyChoudhury, A., & St-Onge, M. P. (2012). Ginger consumption enhances the thermic effect of food and promotes feelings of satiety without affecting metabolic and hormonal parameters in overweight men: A pilot study. *Metabolism*, 61(10), 1347–1352. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.03.016>

Márquez Álvarez, C. M., Hernández-Cruz, E. Y., & Pedraza-Chaverri, J. (2023). Oxidative stress in animal models of obesity caused by hypercaloric diets: A systematic review. *Life Sciences*, 331, 122019. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.12201>

Mena-Ulecia, K., Tiznado, W., & Caballero, J. (2015). Study of the differential activity of thrombin inhibitors using docking, QSAR, molecular dynamics, and MM-GBSA. *PLoS ONE*, 10(11), e0142774.

Mishra, A., Mulpuru, V., & Mishra, N. (2023). Exploring the mechanism of action of podophyllotoxin derivatives through molecular docking, molecular dynamics simulation and MM/PBSA studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(18), 8856–8865.

Mishra, T., Joshi, M., Singh, S., Jain, P., Kaur, R., Ayub, S., & Kaur, K. (2013). Spirulina: The beneficial algae. *International Journal of Applied Microbiology Science*, 2(3), 21–35.

Mo, Y., Ma, J., Gao, W., Zhang, L., Li, J., & Zang, J. (2022). Pomegranate peel as a source of bioactive compounds: A mini review on their physiological functions. *Frontiers in Nutrition*, 9, 853719. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.853719>

Mooijman, K. A., Pielat, A., & Kuijpers, A. F. A. (2018). Validation of EN ISO 6579-1 - Microbiology of the food chain - Horizontal method for the detection, enumeration and serotyping of Salmonella - Part 1: Detection of Salmonella spp. *International Journal of Food Microbiology*, 285, 1-12.

Morris, G. M., Huey, R., & Olson, A. J. (2008). AutoDock for ligand–receptor docking. *Current Protocols in Bioinformatics*, 24, 8–14. <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24>

"N"

Naomi, R., Teoh, S. H., Embong, H., Balan, S. S., Othman, F., Bahari, H., & Yazid, M. D. (2023). The role of oxidative stress and inflammation in obesity and its impact on

cognitive impairments—A narrative review. *Antioxidants*, 12(5), 1071.
<https://doi.org/10.3390/antiox12051071>

"O"

Osorio-Tobón, J. F. (2020). Recent advances and comparisons of conventional and alternative extraction techniques of phenolic compounds. *Journal of Food Science and Technology*, 57(12), 4299–4315. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04433-2>

Ouyang, J., Isnard, S., Lin, J., Fombuena, B., Peng, X., Chen, Y., & Routy, J.-P. (2020). GDF-15 as a weight watcher for diabetic and non-diabetic people treated with metformin. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 581839.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.581839>

"P"

Palma-Jacinto, J. A., Santiago-Roque, I., Arroyo-Helguera, O. E., Dimov, I., Bivolarska, A., Draganova, M., Gerginska, F., Daskalova, E., Gramatikov, V., & Delchev, S. (2023). Hypercaloric cafeteria diet induces obesity, dyslipidemia, insulin resistance, inflammation and oxidative stress in Wistar rats. *The Journal of Experimental Life Science*, 13(1), 17–23. <https://doi.org/10.21776/ub.jels.2023.013.01.03>

Paudel, K. R., Orent, J., & Penela, O. G. (2025). Pharmacological properties of ginger (*Zingiber officinale*): What do meta-analyses say? A systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1619655.

Pérez, E. M. da S., Alencar, N. M. N. de, Figueiredo, I. S. T. de, Aragão, K. S., & Gaban, S. V. F. (2022). Effect of safflower oil (*Carthamus tinctorius* L.) supplementation in the abdominal adipose tissues and body weight of male Wistar rats undergoing exercise training. *Journal of Functional Foods*, 88, 104855. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.104855>

Peri, K., & Eisenberg, M. (2024). Review on obesity management: diet, exercise and pharmacotherapy. *BMJ Public Health*, 2(e000246). <https://doi.org/10.1136/bmjph-2023-000246>

Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4331.
<https://doi.org/10.3390/ijms20184331>

Preciado-Ortiz, M. E., Gembe-Olivarez, G., Martínez-López, E., & Rivera-Valdés, J. J. (2025). Immunometabolic effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) supplementation in obesity: A comprehensive review. *Molecules*, 30(14), 2933.
<https://doi.org/10.3390/molecules30142933>

"R"

- Rana, M., Faizan, M. I., Dar, S. H., Ahmad, T., & Rahisuddin. (2022).** Design and synthesis of carbothioamide/carboxamide-based pyrazoline analogs as potential anticancer agents: Apoptosis, molecular docking, ADME assay, and DNA binding studies. *ACS Omega*, 7, 22639–22656.
- Rehman, S. U., Choi, M. S., Choe, K., & Yoo, H. H. (2014).** Interactions between herbs and antidiabetics. *Archives of Pharmacal Research*, 37(12), 1481–1498.
- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017).** The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60, 1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
- Riaz, T., Akram, M., Laila, U., et al. (2023).** Causes, risk factors and medical consequences of obesity. *International Archives of Integrated Medicine*, 10(8), 39–48.
- Ring Biotechnology Co., Ltd. (2023).** Method comparison results of the Ringbio KangarooSci ACP versus ISO 4833-1:2013. *Journal of AOAC International*, 106(6), 1589–1597.
- Rivas García, F., García Sierra, J. A., Valverde-Merino, M. I., & Zarzuelo Romero, M. J. (2024).** Dietary supplements for weight loss and drug interactions. *Pharmaceuticals*, 17(12), 1658. <https://doi.org/10.3390/ph17121658>
- Rjabi, S., Seyedhatami, S. S., Makhtoomi, M., Ahmadi, M. R., Alimohamadi, S., Aliabadi, E., Talakesh, S., Nouri, M., Zamani, B., & Askarpour, M. (2025).** Impact of ginger supplementation on obesity indices and adipokine profiles in adults: A GRADE-based systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 94, 103260. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2025.103260>
- ROJAS JUCHT, M. (2023).** Médicaments vs compléments alimentaires : Quelles sont les différences en termes de réglementation et de mise sur le marché ? Comment sont perçus et utilisés les compléments alimentaires par le grand public, notamment en termes de remboursement et de sécurité d'utilisation ? Mémoire de Master 2, Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS), Université de Lille, France.
- Rombolà, L., Scuteri, D., Marilisa, S., Watanabe, C., Morrone, L. A., Bagetta, G., & Corasaniti, M. T. (2020).** Pharmacokinetic interactions between herbal medicines and drugs. *Life*, 10(7), 106.

"S"

- Sabat, S., Bej, S., Swain, S., Bishoyi, A. K., Sahoo, C. R., Sabat, G., & Padhy, R. N. (2025).** Phycochemistry and pharmacological significance of filamentous cyanobacterium *Spirulina* sp. *Bioresources and Bioprocessing*, 12(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s40643-025-00861-0>

- Safiri, S., Grieger, J. A., Ghaffari Jolfayi, A., Mousavi, S. E., Nejadghaderi, S. A., Fazlollahi, A., Sullman, M. J. M., Karamzad, N., Sahin, F., Singh, K., Collins, G. S., & Kolahi, A.-A. (2025).** Burden of diseases attributable to excess body weight in 204 countries and territories, 1990–2019. *Nutrition Journal*, 24, 23. <https://doi.org/10.1186/s12937-025-01082-z>
- Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2016).** The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *Journal of Clinical Investigation*, 126(1), 12–22. <https://doi.org/10.1172/JCI77812>
- Schulten, S. M., et al. (2000).** Validation of the microbial method for the enumeration of *Clostridium perfringens*. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) Report No. 286555002.
- Shirin Adel, P. R., & Jamuna Prakash. (2010).** Chemical composition and antioxidant properties of ginger root (*Zingiber officinale*). *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(24), 2674–2679. <https://doi.org/10.5897/JMPR09.464>
- Shishehbor, F., Saeidi, A., Sadighara, A. R., Ghafghazi, R., & Ansarian, A. (2014).** Effect of *Punica granatum* (pomegranate peel) on reducing lipid levels in male rats fed a high-fat diet. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 432650. <https://doi.org/10.1155/2014/432650>
- Shoichet, B. K., McGovern, S. L., Wei, B., & Irwin, J. J. (2002).** Lead discovery using molecular docking. *Current Opinion in Chemical Biology*, 6(4), 439–446. [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(02\)00339-3](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(02)00339-3)
- Siddiqui, S. A., Singh, S., & Nayik, G. A. (2024).** Bioactive compounds from pomegranate peels - Biological properties, structure–function relationships, health benefits and food applications – A comprehensive review. *Journal of Functional Foods*, 115, Article 106132. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106132>
- Sinetova, M. A., Kupriyanova, E. V., & Los, D. A. (2024).** *Spirulina/Arthrospira/Limnospira*—Three names of the single organism. *Foods*, 13(17), 2762. <https://doi.org/10.3390/foods13172762>
- Singh, J., Kaur, H. P., Verma, A., Chahal, A. S., Jajoria, K., Rasane, P., Kaur, S., Kaur, J., Gunjal, M., Ercisli, S., Choudhary, R., Bozhuyuk, M. R., Sakar, E., Karatas, N., & Durul, M. S. (2023).** Pomegranate peel phytochemistry, pharmacological properties, methods of extraction, and its application: A comprehensive review. *ACS Omega*, 8(38), 35452–35469.
- Singletary, K. (2010).** Ginger: An overview of health benefits. *Nutrition Today*, 45(4), 171–172.

Skrzep-Poloczek, B., Poloczek, J., Chelmecka, E., Dulaska, A., Romuk, E., Idzik, M., Kazura, W., Nabrdalik, K., Gumprecht, J., Jochem, J., & Stygar, D. M. (2020). The oxidative stress markers in the erythrocytes and heart muscle of obese rats: Relation to a high-fat diet but not to DJOS bariatric surgery. *Antioxidants*, 9(2), 183.

<https://doi.org/10.3390/antiox9020183>

Skrzep-Poloczek, B., Poloczek, J., Chelmecka, E., Dulaska, A., Romuk, E., Idzik, Wang, X., Li, R., You, Y., Gao, Y., Wang, T., Li, J., & Zhang, Q. (2025). Obesity-aggravated erythrocyte injury in ischaemia-reperfusion: Interlinked oxidative stress, metabolic reprogramming, and cytoskeletal destabilisation. *Life Sciences*, 380, 123975.

<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123975>

Spínola, M. P., Mendes, A. R., & Prates, J. A. M. (2024). Chemical composition, bioactivities, and applications of *Spirulina* (*Limnospira platensis*) in food, feed, and medicine. *Foods*, 13(22), 3656. <https://doi.org/10.3390/foods13223656>

Sreekumar, S., Bhagya Jyothi, J. L., Liji, S. S., Pani, S. C., Rajee, N. E., Stephanie, A. P., Raphael, T., & Dhanasingh, I. (2025). Molecular docking, validation, dynamic simulation and pharmacokinetic prediction of natural compounds against *Mycobacterium tuberculosis* beta-lactamase BlaC. *bioRxiv*.

Sultan, M. A., Galil, M. S. A., Al-Qubati, M., Omar, M. M., & Barakat, A. (2020). Synthesis, molecular docking, druglikeness analysis, and ADMET prediction of the chlorinated ethanoanthracene derivatives as possible antidepressant agents. *Applied Sciences*, 10(21), 7727.

Suručić, R., Travar, M., Petković, M., Tubić, B., Stojiljković, M. P., Grabež, M., Šavikin, K., Zdunić, G., & Škrbić, R. (2021). Pomegranate peel extract polyphenols attenuate the SARS-CoV-2 S-glycoprotein binding ability to ACE2 receptor: In silico and in vitro studies. *Bioorganic Chemistry*, 114, 105145.

<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105145>

Szudzik, M., Hutsch, T., Chabowski, D., Zajdel, M., & Ufnal, M. (2024). Normal caloric intake with high-fat diet induces metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and dyslipidemia without obesity in rats. *Scientific Reports*, 14, 22796.

<https://doi.org/10.1038/s41598-024-74193-y>

"T"

Tahra Khouzem, H., & Abderabbah, S. (2025). Effets thérapeutiques des plantes médicinales les plus commercialisées dans la région d'El-Oued [Mémoire de fin d'études, Université d'El Oued].

Thamkaew G., Sjöholm I., & Gómez Galindo F. (2021). A review of drying methods for improving the quality of dried herbs. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(11), 1763–1786. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1765309>

Tucović, D., Popov Aleksandrov, A., Popović, D., Malešević, A., Subota, V., Brdarić, E., Soković Bajić, S., Živković, M., Kataranovski, M., Mirkov, I., Stanojević, S., & Kulaš, J. (2025). Differential proneness to obesity in two rat strains with diverse immune responses. *Biology (Basel)*, 14(5), 557. <https://doi.org/10.3390/biology14050557>

"U"

Ullah, M. I., & Tamanna, S. (2025). Obesity: Clinical impact, pathophysiology, complications, and modern innovations in therapeutic strategies. *Medicines*, 12(3), 19. <https://doi.org/10.3390/medicines12030019>

Usharani, G., Saranraj, P., & Kanchana, D. (2012). Spirulina cultivation: A review. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 3(6), 1327–1341.

"V"

Varshini, S., & Vasanthan, G. (2026). A comprehensive review of clinical studies on the therapeutic efficacy of ginger: Applications, mechanisms and future directions. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 16(1), 85–92. <https://doi.org/10.52711/2231-5659.2026.00014>

"W"

Wang, K., Kong, L., Wen, X., Li, M., Su, S., Ni, Y., & Gu, J. (2023). The positive effect of 6-gingerol on high-fat diet and streptozotocin-induced prediabetic mice: Potential pathways and underlying mechanisms. *Nutrients*, 15(4), 824. <https://doi.org/10.3390/nu15040824>

Watanabe, M., Risi, R., Masi, D., Caputi, A., Balena, A., Rossini, G., Tuccinardi, D., Mariani, S., Basciani, S., & Lubrano, C. (2020). Current evidence to propose different food supplements for weight loss: A comprehensive review. *Nutrients*, 12(9), 2873. <https://doi.org/10.3390/nu12092873>

World Health Organization. (2024). Obesity and overweight. <https://www.who.int>

World Obesity Federation. (2025). World Obesity Atlas 2025. London: World Obesity Federation. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=23>

Wu, X., et al. (2025). Pomegranate peel powder and extract improved weight control, lipid metabolism and gut microbiota in hamsters fed with standard American diets. *Food Hydrocolloids for Health*, 7, 100196. <https://doi.org/10.1016/j.fhfh.2025.100196>

"X"

Xu, D. P., Li, Y., Meng, X., Zhou, T., Zhou, Y., Zheng, J., Zhang, J. J., & Li, H. B. (2021). Natural antioxidants in foods and medicinal plants: Extraction, assessment, and resources. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4781. <https://doi.org/10.3390/ijms22094781>

"Y"

Yasul, Y., Akbulut, T., Çımar, V., Yasul, M. E., Migliaccio, G. M., & Lee, D.-Y. (2026). Combined role of spirulina and exercise-based interventions in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 15(6), 2137. <https://doi.org/10.3390/jcm15062137>

Yörük, N. G. (2018). Most probable number technique in *Escherichia coli* count using ISO 16649-3, ISO 7251, and rapid test methods in milk and dairy products. *Journal of Food Safety*, 38(4), e12502.

Yustisia, I., Tandiar, D., Cangara, M. H., Hamid, F., & Daud, N. A. S. (2022). A high-fat, high-fructose diet induced hepatic steatosis, renal lesions, dyslipidemia, and hyperuricemia in non-obese rats. *Heliyon*, 8(10), e10896. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10896>

"Z"

Zadeh, J. B., & Kor, N. M. (2014). Physiological and pharmaceutical effects of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) as a valuable medicinal plant. *European Journal of Experimental Biology*, 4(1), 87–90.

Zekri, A., Harkati, D., Kenouche, S., & Saleh, B. A. (2020). QSAR modeling, docking, ADME and reactivity of indazole derivatives as antagonists of estrogen receptor alpha (ER- α) in breast cancer. *Journal of Molecular Structure*, 1217, 128442. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128442>



ANNEXE

ANNEXE 01

Pour 100 g	من أجل 100 غ
Valeur énergétique القيمة الغذائية	721.6 Kcal / 2966.5 KJ
Lipides totaux / الدهون الكلية	≥ 60 g
dont / منها :	
Acides gras saturés / أحماض دهنية مشبعة	37 g
Acides gras trans / أحماض دهنية ترانس	< 0.1 g
Acides gras mono-insaturés / أحماض دهنية غير مشبعة	30.1 g
Acides gras poly-insaturés / أحماض دهنية متعددة غير مشبعة	14.9 g
Cholestérol / كوليسترول	< 0.1 mg
Glycides / الكربوهيدرات	0.3 g
dont / منها :	
Sucres totaux / سكر كلي	< 0.1 g
Protéines / بروتينات	≥ 0.1 g
NaCl / ملح	≤ 0.4 g

Contient des dérivés de soja, à consommer avec modération.
يحتوي على مشتقات الصويا يستحسن إستهلاكه باعتدال

A conserver au frais après ouverture
يحفظ في مكان بارد بعد الفتح

Information nutritionnelle pour 100g de produit القيمة الغذائية لـ 100 غ من المنتج						
Valeur énergétique	1700 KJ 400 Kcal		القيمة الطاقلية		les étapes de l'analyse et vous garantit ainsi un sucre qui répond à vos exigences de qualité	
Protéines	0.0 g		البروتينات			
Glucides	100 g		الغلوسيدات			
dont sucres	100 g		منها سكر			
Lipides	0.0 g		الدهون			
dont acides gras saturés	0.0 g		منها أحماض دهنية مشبعة			
Sel	0.0 g		ملح			

Average composition Composition moyenne	Unit per 100g Unité pour 100g	per 100ml pour 100ml	لكل 100 مل	لكل 100 غ	الوحدة	معدل التركيب
Energy / Energie	kcal 484	65	٦٥	٤٨٤	كيلو كالوري	القيمة الحرارية
	kJ 2031	272	٢٧٢	٢٠٣١	كيلو جول	
Protein / Protéines	g 14,5	2	٢	١٤,٥	غ	البروتينات
Casein / Caséines	g 8,3	1,1	١,١	٨,٣	غ	كازين
Whey protein / Protéines sériques	g 6,2	0,8	٠,٨	٦,٢	غ	بروتينات المصل
Carbohydrate / Glucides	g 57,5	7,7	٧,٧	٥٧,٥	غ	السكريات
Lactose	g 35	4,7	٤,٧	٣٥	غ	لاكتوز
Maltodextrins / Maltodextrines	g 22,5	3	٣	٢٢,٥	غ	مالتودكستريين
Fat / Lipides	g 21,8	2,9	٢,٩	٢١,٨	غ	الدهنيات
Linoleic acid / Acide linoléique	mg 3400	459	٤٥٩	٣٤٠٠	مغ	حمض لينولييك
α-linolenic acid / Acide α-linolénique	mg 410	55	٥٥	٤١٠	مغ	حمض ألفا لينولينيك
Vitamins / Vitamines						الفيتامينات
A	µg-RE 600	81	٨١	٦٠٠	ميكرو غرام	

ANNEXE 02



CHOLESTEROL

Cholestérol

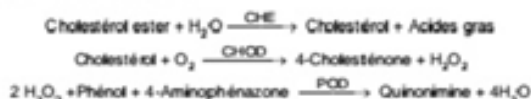
CHOD-POD. Enzymatique chlorimétrique

Détermination quantitative de cholestérol
IVD

Conserver à 2-8°C

PRINCIPE DE LA METHODE

Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, suivant la réaction suivante:

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé^{1,2}.

SIGNIFICATION CLINIQUE

Le cholestérol est une substance grasse présente dans toutes les cellules de l'organisme. Le foie produit naturellement tout le cholestérol dont il a besoin pour former les membranes cellulaires et pour produire certaines hormones. La détermination du cholestérol est l'un des outils les plus importants pour diagnostiquer et classer les lipémies. L'augmentation du niveau de cholestérol est l'un des facteurs de risques cardiovasculaires possibles^{3,4}.

Le diagnostic clinique doit tenir compte des données cliniques et de laboratoire.

REACTIFS

R 1 Tampon	PIPES pH 6,9 phénol	90 mmol/L 26 mmol/L
R 2 (Remarque 2) Enzymes	Cholestérol estérase (CHE) Cholestérol oxydase (CHOD) Peroxydase (POD) 4 - Aminophénazone (4-AF)	300 U/L 300 U/L 1250 U/L 0,4 mmol/L
CHOLESTEROL CAL	Patron primaire de détection de cholestérol 200 mg/dL. Contient Triton X-114 10-15%.	

PRÉCAUTIONS

CAL : H225- Liquide et vapeurs très inflammables. H318- Provoque des lésions oculaires graves. H412- Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

Suivez les conseils de prudence donnés en SDS et étiquette.

PRÉPARATION

Réactif de travail (RT): Dissoudre (→) le contenu d'une capsule

d'enzymes R 2 dans un flacon de tampon R 1.

Refermer et mélanger doucement jusqu'à ce que le contenu soit dissout

Stabilité (RT): 4 mois au réfrigérateur (2-8°C) ou 40 jours à 15-25°C.

Conserver à l'abri de la lumière.

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.

Indices de détérioration des réactifs:

- Présence de particules et turbidité.
- Absorption (A) du blanc à 505 nm $\geq 0,1$.

MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE

- Spectrophotomètre ou analyseur pour les lectures à 505 nm (500-550).
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire.

ECHANTILLONS

Sérum ou plasma^{1,2}: Stabilité de l'échantillon 7 jours à 2-8°C et 3 mois si l'échantillon est congelé (-20°C).

PROCEDURE

- Conditions de test:
Longueur d'ondes: 505 nm (500-550)
Cuvette: 1 cm d'éclairage
Température: 37°C/15-25°C
- Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée
- Pipetter dans une cuvette (Remarque 4):

	Blanc	Étalon	Echantillon
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Étalon (Remarque 1,2) (µL)	—	10	—
Echantillon (µL)	—	—	10

- Mélanger et incubé pendant exactement 5 minutes à 37°C ou 10 min. at température ambiante.
- Lire l'absorption (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 60 minutes.

CALCULS

$$\frac{(A)_{\text{Échantillon}} - (A)_{\text{Blanc}} \times 200 \text{ (étalon conc.)}}{(A)_{\text{Étalon}} - (A)_{\text{Blanc}}} = \text{mg/dL de cholestérol dans l'échantillon}$$

Facteur de conversion: mg/dL $\times 0,0258 =$ mmol/L.

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINREACT IH Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).

Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibrateur.

Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

VALEURS DE REFERENCE

Evaluation du risque^{5,6}:

Moins de 200 mg/dL	Normal
200-239 mg/dL	Modéré
≥ 240	Élevé

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Gamme de mesures: Depuis la limite de détection de 0 mg/dL jusqu'à la limite de linéarité de 900 mg/dL.

Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du ClNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.

Précision:

	Intra-série (n=20)	Inter-série (n=20)
Moyenne (mg/dL)	90,4	187
SD	1,15	1,01
CV (%)	1,27	0,54

Sensibilité analytique: 1 mg/dL = 0,00152 A.

Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).

Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:

Coefficient de corrélation (r^2): 0,99541.Equation de la Courbe de régression: $y=0,95293x - 3,020$.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

INTERFERENCES

Aucune interférence d'hémoglobine n'a été constatée jusqu'à 5 g/L et bilirubine jusqu'à 10 mg/dL^{1,2}.Différentes drogues ont été décrites ainsi que des substances pouvant interférer dans la détermination du cholestérol⁴.

REMARQUES

- CHOLESTEROL CAL: Étant donné la nature du produit, il est conseillé de le manipuler avec une grande précaution. En effet, il peut être contaminé avec facilité.
- LCF (Lipid Clearing Factor) intégré au réactif.
- Le calibrage au moyen du patron de détection peut donner lieu à des erreurs systématiques lors de méthodes automatiques. Dans de tels cas, il est conseillé d'utiliser des calibrages sériques.
- Utiliser des embouts de pipettes jetables propres pour diffuser le produit.
- SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.

BIBLIOGRAPHIE

- Naito H.K. Cholesterol. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto, Princeton 1984; 1194-11206 and 437.
- Meastreni F. et al. The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone Chromogenic System. Clin Chem 1978; 24 (12): 2161-2165.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC 2001.
- Burris A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACCC 1999.
- Tietz NW et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACCC 1995.

PRESENTATION

Ref: 1001090	R1: 10 x 50 mL, R2: 10 → 50 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001091	R1: 10 x 20 mL, R2: 10 → 20 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001092	R1: 4 x 125 mL, R2: 4 → 125 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001093	R1: 4 x 250 mL, R2: 4 → 250 mL, CAL: 1 x 5 mL





TRIGLYCERIDES

Triglycérides

GPO-POD. Enzymatique colorimétrique

Détermination quantitative de triglycérides IVD

Conserver à 2-8°C

PRINCIPE DE LA METHODE

Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéinase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-diphosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxyacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par le GPO. Au final, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) réagit avec du 4-aminophénazone (4-AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge.



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé^{1,2,3}.

SIGNIFICATION CLINIQUE

Les triglycérides sont des graisses qui fournissent à la cellule son énergie. Tout comme le cholestérol, ils sont transportés vers les cellules de l'organisme par les lipoprotéines du sang. Un régime fort en graisses saturées ou en carbohydrates peut élever les niveaux de triglycérides.

Leur augmentation est relativement neutre. Diverses maladies, telles que certaines dysfonctions hépatiques (cirrhose, hépatite, obstruction biliaire) ou diabètes mélicus, peuvent être associées à des hausses de triglycérides^{1,2,3}. Le diagnostic clinique doit tenir compte des données cliniques et de laboratoire.

REACTIFS

R 1	GOOD pH 7.5	50 mmol/L
Tampon	p-Chlorophénol	2 mmol/L
	Lipoprotéinase (LPL)	150000 U/L
	Glycérol kinase (GK)	500 U/L
R 2	Glycérol-3-oxydase (GPO)	2500 U/L
Enzymes	Peroxydase (POD)	440 U/L
	4 - Aminophénazone (4-AF)	0.1 mmol/L
	ATP	0.1 mmol/L
TRIGLYCERIDES CAL	Patron primaire de détection de triglycérides 200 mg/dL	

PREPARATION

Réactif de travail (RT): Dissoudre (->) le contenu d'une capsule d'enzymes R 2 et un flacon de tampon R 1.

Réf 1001310 Réactif de travail (RT): Reconstituer (->) le contenu d'une capsule d'enzymes R 2 dans 10 mL de tampon R 1.

Refermer et agiter doucement jusqu'à ce que le contenu soit dissout. Stabilité du R : 6 semaines au réfrigérateur (2-8°C) ou une semaine à 15-25°C.

CONSERVATION ET STABILITE

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, et si les flacons sont maintenus hermétiquement fermés à 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.

Indices de détérioration des réactifs:

- Présence de particules et turbidité.
- Absorption (A) du blanc à 505 nm $\geq 0,14$.

MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

- Spectrophotomètre ou analyseur pour les lectures à 505 nm.
- Cuvettes de 1,0 cm d'éclairage.
- Equipement classique de laboratoire.

ECHANTILLONS

Sérum ou plasma héparinisé ou EDTA¹. Stabilité de l'échantillon : 5 jours à 2-8°C.

PROCEDURE

- Conditions de test:
 - Longueur d'ondes: 505 nm (490-550)
 - Cuvette: 1 cm d'éclairage
 - Température: 37°C/ 15-25°C
- Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée
- Pipetter dans une cuvette:

	Blanc	Modèle	Echantillon
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Modèle ^{SPINREACT} (µL)	—	10	—
Echantillon (µL)	—	—	10

- Mélanger et incuber 5 minutes à 37°C ou 10 min. à température ambiante.
- Lire l'absorption (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 30 minutes.

CALCULS

$$\frac{(A) \text{ Echantillon}}{(A) \text{ Modèle}} \times 200 (\text{modèle conc.}) = \text{mg/dL de triglycéride dans l'échantillon}$$

Facteur de conversion: mg/dL $\times 0,0113 =$ mmol/L.

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINROL H normal et pathologique (Ref. 1002120 et 1002210). Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibrateur. Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

VALEURS DE REFERENCE

Hommes: 40 - 160 mg/dL
Femmes: 35 - 135 mg/dL

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Gamme de mesures: Depuis la limite de détection de 0,000 mg/dL jusqu'à la limite de linéarité de 2200 mg/dL.

Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité, diluer 1/2 avec du CHa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.

Précision:

	Intra-série (n=20)	Inter-série (n=20)
Moyenne (mg/dL)	103	103
SD	0,41	0,83
CV (%)	0,39	0,43

Sensibilité analytique: 1 mg/dL = 0,00137 A.

Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).

Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:

Coefficient de corrélation (r): 0,99760

Equation de la Courbe de régression: $y=0,905x + 10,77$.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.

INTERFERENCES

Aucune interférence n'a été relevée avec bilirubine jusqu'à 170 µmol/L et hémoglobine jusqu'à 10 g/L⁴.

Différentes drogues ont été décrites ainsi que d'autres substances qui peuvent interférer lors de la détermination de la triglycérides^{4,5}.

REMARQUES

- TRIGLYCERIDES CAL: Etant donné la nature du produit, il est conseillé de manipuler le produit avec une grande précaution. En effet, il peut être contaminé très facilement.
- Du LCF (Lipid Clearing Factor) est intégré au réactif.
- Le calibrage au moyen du patron de détection peut donner lieu à des erreurs systématiques lors de méthodes automatisées. Dans de tels cas, il est conseillé d'utiliser des calibrages sériques.
- Utiliser des embouts de pipettes jetables propres pour diffuser le produit.
- SPINREACT dispose de consignes détaillées pour l'application de ce réactif dans différents analyseurs.

BIBLIOGRAPHIE

- Buccolo G et al. Quantitative determination of serum triglycerides by use of endines. Clin Chem 1973; 19 (5): 476-482.
- Fassat P et al. Clin. Chem 1982; 28(10): 2077-2080.
- Kaplan A et al. Tryglycerides. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis, Toronto, Princeton 1984; 437 and Lipids 1194-1206.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burke A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz NW et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTATION

Ref: 1001310	R1: 1 x 50 mL, R2: 5 -> 10 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001311	R1: 10 x 20 mL, R2: 10 -> 20 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001312	R1: 10 x 50 mL, R2: 10 -> 50 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001313	R1: 4 x 125 mL, R2: 4 -> 125 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001314	R1: 4 x 250 mL, R2: 4 -> 250 mL, CAL: 1 x 5 mL





CREATININE -J

Creatinina

Jaffé. Colorimétrico - cinético

**Determinación cuantitativa de creatinina
IVD**

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL MÉTODO

El ensayo de la creatinina está basado en la reacción de la creatinina con el picrato alcalino descrito por Jaffé. La creatinina reacciona con el picrato alcalino formando un complejo rojizo. El intervalo de tiempo escogido para las lecturas permite eliminar gran parte de las interferencias conocidas del método. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra ensayada.

SIGNIFICADO CLÍNICO

La creatinina es el resultado de la degradación de la creatina, componente de los músculos y puede ser transformada en ATP, fuente de energía para las células.

La producción de creatinina depende de la modificación de la masa muscular. Varía poco y los niveles suelen ser muy estables. Se elimina a través del riñón. En una insuficiencia renal progresiva hay una retención en sangre de urea, creatinina y ácido úrico. Niveles altos de creatinina son indicativos de patología renal^{1,4,5}. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1	Ácido picrico	17,5 mmol/L
Reactivo Picrico		
R 2	Hidróxido sódico	0,29 mol/L
Reactivo Alcalinizante		
CREATININE CAL	Patrón primario acuoso de Creatinina	2 mg/dL

PRECAUCIONES

Hidróxido sódico: Irritante (Xn); R36/38: Irrita ojos y la piel. S26: En caso de contacto con los ojos, lavar de inmediato con abundante agua y acudir al médico. S37/39: Usar guantes adecuados y proteger cara y ojos. S45: En caso de accidente o malestar, acudir inmediatamente al médico.

PREPARACIÓN

Reactivo de trabajo (RT): Mezclar volúmenes iguales de R 1 Reactivo Picrico y de R 2 Reactivo Alcalinizante. Estabilidad del reactivo de trabajo: 10 días a 15-25°C.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación. No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

CREATININE CAL

Una vez abierto, es estable 1 mes si se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancia (A) del Blanco a 492 nm $\geq 1,80$.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 492 nm.
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

- Suero o plasma heparinizado¹.
- Estabilidad de la creatinina: al menos 24 horas a 2-8°C.
- Orina¹: Diluir la muestra al 1/50 con agua destilada. Mezclar. Multiplicar el resultado obtenido por 50 (factor de dilución). Estabilidad de la creatinina: 7 días a 2-8°C.

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
Longitud de onda: 492 nm (490-510)
Cubeta: 1 cm paso de luz
Temperatura: 37°C / 15-25°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente al blanco de reactivo.

3. Pipetear en una cubeta:

	Blanco	Patrón	Muestra
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Patrón ¹ (µL)	—	100	—
Muestra (µL)	—	—	100

- Mezclar y poner en marcha el cronómetro.
- Leer la absorbancia (A_0) al cabo de 30 segundos y al cabo de 90 segundos (A_2) de la adición de la muestra.
- Calcular: $\Delta A = A_2 - A_0$.

CÁLCULOS

$$\frac{\Delta A \text{ Muestra}}{\Delta A \text{ Patrón}} \times 2 \text{ (Conc. Patrón)} = \text{mg/dL de creatinina en la muestra}$$

Factor de conversión: mg/dL x 88,4 = µmol/L.

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados: SPINREACT H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210). Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, los reactivos y el calibrador. Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA¹

Suero o plasma:		
Hombres	0,7 - 1,4 mg/dL	61,8 - 123,7 µmol/L
Mujeres	0,6 - 1,1 mg/dL	53,0 - 97,2 µmol/L
Orina: 15-25 mg/Kg/24 h		
Hombres	10 - 20 mg/Kg/24 h	88 - 177 µmol/Kg/24 h
Mujeres	8 - 18 mg/Kg/24 h	71 - 177 µmol/Kg/24 h

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Rango de medida: Desde el límite de detección de 0,09 mg/dL hasta el límite de linealidad de 15 mg/dL.

Si la concentración es superior al límite de linealidad, diluir la muestra 1/2 con ClNa 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

Precisión:

	Intraserie (n=20)	Interserie (n=20)
Media (mg/dL)	1,06 3,58	1,03 3,31
SD	0,22 0,06	0,04 0,06
CV (%)	2,07 1,54	3,97 1,75

Sensibilidad analítica: 1 mg/dL = $\pm 0,03$ A/min. mg/dL.

Exactitud: Los reactivos de SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de correlación (r): 0,986

Ecuación de la recta de regresión: $y = 0,975x + 0,047$

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

Hemoglobina (1 g/L), Bilirrubina (55 mg/dL), interfiere¹.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la creatinina^{1,3}.

NOTAS

- La calibración con el Patrón acuoso puede dar lugar a errores sistemáticos en métodos automáticos. En este caso, se recomienda utilizar calibradores séricos.
- Usar puntas de pipeta desechables limpias para su dispensación.
- SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray R.L. Creatinine. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis Toronto. Princeton 1984; 1261-1266 and 418.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests. 4th ed AACCC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests. 4th ed AACCC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed AACCC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests. 3rd ed AACCC 1995.

PRESENTACIÓN

Ref: 1001111	Cont.	2 x 150 mL
Ref: 1001113		4 x 150 mL



IMPORTADORES EXCLUSIVOS: LAB-CENTER DE MEXICO S.A. DE C.V.
Calle de las Tamaras 835 Fracc. Boulevard Naucalpan Edif. de México C.P. 53140
TEL. 01 (55) 5360 4772 LADA SIN COSTO 01 800 506 1976 (7746)
www.spinreact.com.mx info@spinreact.com.mx

SPINREACT



UREA-UV

Urea

Ureasa -GLDH. Cinético UV

Determinación cuantitativa de urea IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL METODO

La ureasa cataliza la hidrólisis de la urea, presente en la muestra, en amoníaco (NH₃) y anhídrido carbónico (CO₂).

El amoníaco formado se incorpora al α-cetoglutarato por acción de la glutamato deshidrogenasa (GLDH) con oxidación paralela de NADH a NAD⁺:



La disminución de la concentración de NAD⁺ en el medio es proporcional a la concentración de urea de la muestra ensayada¹.

SIGNIFICADO CLINICO

La urea es el resultado final del metabolismo de las proteínas; se forma en el hígado a partir de su destrucción.

Puede aparecer la urea elevada en sangre (uremia) en dietas con exceso de proteínas, enfermedades renales, insuficiencia cardíaca, hemorragias gástricas, hipovolemia y obstrucciones renales^{1,2,3}.

El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1	TRIS pH 7.8	80 mmol/L
Tampón	α-Cetoglutarato	6 mmol/L
R 2	Ureasa	3750 U/L
Enzimas	Glutamato deshidrogenasa (GLDH)	6000 U/L
	NADH	0.32 mmol/L
UREA CAL	Patrón primario acuoso de Urea 50 mg/dL	

PREPARACION

Reactivo de trabajo (RT): Disolver (→) el contenido de un vial de R 2 Enzimas en un frasco de R 1 Tampón.

Tapar y mezclar suavemente hasta disolver su contenido.

Estabilidad: 6 semanas a 2-8°C o 7 días a 15-25°C.

CONSERVACION Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación. No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

UREA CAL

Una vez abierto, es estable 1 mes si se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancia (A) del Blanco a 340 nm < 1.00.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 340 nm.
- Cubetas de 1.0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio^(Nota 1).

MUESTRAS

- Suero o plasma heparinizado¹: No usar sales de amonio o fluoruro como anticoagulantes.

- Orina¹: Diluir la muestra al 1/50 con agua destilada. Mezclar. Multiplicar el resultado obtenido por 50 (factor de dilución); Evitar el crecimiento bacteriano, manteniendo el pH < 4.

La urea es estable 5 días a 2-8°C.

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
 - Longitud de onda: 340 nm
 - Cubeta: 1 cm paso de luz
 - Temperatura: 37°C / 15-25°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
- Pipetear en una cubeta:

	Blanco	Patrón	Muestra
RT (mL)	1.0	1.0	1.0
Patrón ^(Nota 1) (μL)	--	10	--
Muestra (μL)	--	--	10

- Mezclar y leer las absorbancias a los 30 s (A₁) y a los 90 s (A₂).
- Calcular: ΔA = A₁ - A₂

CALCULOS

$$\frac{(\Delta A)_{\text{Muestra}}}{(\Delta A)_{\text{Patrón}}} \times 50 (\text{Conc. Patrón}) = \text{mg/dL de urea en la muestra}$$

10 mg/L urea BUN dividido por 0.466 = 21 mg/L de urea = 0.36 mmol/L urea¹.

Factor de conversión: mg/dL x 0.1665 = mmol/L.

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados: SPINROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, los reactivos y el calibrador.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA¹

Suero: de 15 a 45 mg/dL (2.49-7.49 mmol/L)

Orina: de 20 a 35 g/24 horas

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERISTICAS DEL METODO

Rango de medida: Desde el límite de detección de 1.82 mg/dL hasta el límite de linealidad de 500 mg/dL.

Si la concentración es superior al límite de linealidad, diluir la muestra 1/2 con ClNa 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

Precisión:

	Intraserie (n=20)	Interserie (n=20)
Media (mg/dL)	41.9 146	39.96 144
SD	0.89 2.55	1.10 2.79
CV (%)	2.13 1.74	2.76 1.93

Sensibilidad analítica: 1 mg/dL = 0.0016 A.

Exactitud: Los reactivos SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de correlación (r): 0.99.

Ecuación de la recta de regresión: y = 0.99x + 0.01.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

Como anticoagulante se recomienda la heparina. En ningún caso deben utilizarse sales de amonio o fluoruro¹.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la urea^{2,3}.

NOTAS

- El material empleado así como el agua destilada que se utilice deben estar libres de amoníaco y/o sus sales¹.
- La calibración con el Patrón acuoso puede dar lugar a errores sistemáticos en métodos automáticos. En este caso, se recomienda utilizar calibradores séricos.
- Usar puntas de pipeta desechables limpias para su dispensación.
- SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

BIBLIOGRAFIA

- Kaplan A. Urea. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St. Louis. Toronto. Princeton 1984; 1257-1260 and 437 and 418.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTACION

Ref: 1001332	Cont.	10 x 20 mL
Ref: 1001333		10 x 50 mL



IMPORTADORES EXCLUSIVOS : LAS CENTER DE MEXICO S.A. DE C.V.
 Colina de las Tarmas #35 Fracc. Boulevard Naucalpan Edo. de México C.P. 52140
 TEL.: 01 (55) 5360-6772 LACIA S.N. COSTO 01 800 505 SPIN (7746)
 www.spinreact.com.mx info@spinreact.com.mx



GPT (ALT)-LQ

GPT (ALT)

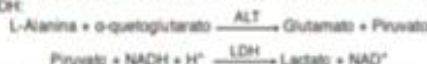
NADH. Cinético UV. IFCC rec. Líquido

Determinação quantitativa de alaninaminotransferase GPT (ALT) IVD

Armazenar a 2-8°C.

PRINCÍPIO DO MÉTODO

A alaninaminotransferase (ALT) ou Glutamato-piruvato-transaminase (GPT) catalisa a transferência reversível de um aminogruppo da alanina para o α -cetoglutarato que forma glutamato e piruvato. O piruvato produzido é reduzido a lactato por lactato desidrogenase (LDH) e NADH:



A taxa de diminuição na concentração de NADH, medida fotometricamente, é proporcional à concentração catalítica de ALT presente na amostra.

SIGNIFICADO CLÍNICO

A ALT é uma enzima celular, encontrada em concentrações mais elevadas no fígado e rins.

São observados altos níveis em doenças hepáticas como a hepatite, doenças musculares e traumatismo, sendo a sua melhor aplicação no diagnóstico de doenças do fígado.

Também são utilizadas em conjunto com apo-AST nos diagnósticos de enfartes do miocárdio, uma vez que o valor da ALT permanece dentro dos limites normais na presença de níveis elevados de AST^{1,2,3}.

Não devem ser feitos diagnósticos clínicos com base nas descobertas do resultado de um único teste, mas devem integrar dados clínicos e outros dados laboratoriais.

REAGENTES

R 1	TRIS pH 7,8	100 mmol/L
Tampão	Lactato desidrogenase (LDH)	1200 U/L
	L-Alanina	500 mmol/L
R 2	NADH	0,18 mmol/L
Substrato	α -cetoglutarato	15 mmol/L

PRECAUÇÕES

R1: H2O2-Pode ser corrosivo para os metais.

Seguir os conselhos de prudência dados em SDS e etiqueta.

PREPARAÇÃO

Reagente de trabalho (RT):

Mistura: 4 vol. (R1) Tampão + 1 vol. (R2) Substrato.

Estabilidade: 21 dias a 2-8°C ou 72 horas à temperatura ambiente (15-25°C).

CONSERVAÇÃO E ESTABILIDADE

Todos os componentes do kit são estáveis até à data de validade que consta da etiqueta quando armazenados bem fechados a 2-8°C protegidos da luz e quando as contaminações são evitadas durante a sua utilização.

Não utilizar os reagentes após passar o prazo de validade.

Sinais de deterioração dos reagentes:

- Presença de partículas e turvação.
- Absorvência nula do branco (A) a 340 nm < 1,00.

EQUIPAMENTO ADICIONAL

- Espectrômetro ou colorímetro a medir a 340 nm.
- Banho termostático a 25°C, 30°C ou 37°C ($\pm 0,1^\circ\text{C}$).
- Cuvettes equipadas 1,0 cm passo de luz.
- Equipamento de laboratório geral.

AMOSTRAS

Soro ou plasma¹: Estabilidade durante 7 dias a 2-8°C.

PROCEDIMENTO

- Condições dos ensaios:
Comprimento de onda: 340 nm
Cuvette: 1 cm passo de luz
Temperatura constante: 25°C / 30°C / 37°C
- Ajustar o instrumento para zero com água destilada ou ar.
- Pipeta numa cuvette:

RT (mL)	1,0
Amostra (μL)	100

- Misturar e incubar durante 1 minuto.
- Ler a absorvência inicial (A) da amostra, iniciar o cronômetro e ler absorvências em intervalos de 1 minuto e, depois, por 3 minutos.
- Calcular a diferença entre absorvências e as diferenças de absorvência médias por minuto ($\Delta A/\text{min}$).

CÁLCULOS

$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L da ALT}$

Unidades: Uma unidade internacional (UI) é a quantidade de enzima que transforma 1 μmol de substrato por minuto, em condições padrão. A concentração é expressa em unidades por litro de amostra (U/L).

Fatores de conversão de temperatura

Para corrigir resultados para outras temperaturas, multiplicar por:

Ensaios temperatura	Fator de conversão para		
	25°C	30°C	37°C
25°C	1,00	1,32	1,82
30°C	0,76	1,00	1,38
37°C	0,55	0,72	1,00

CONTROLO DE QUALIDADE

São recomendados soro de controlo para monitorizar o desempenho dos procedimentos dos ensaios: SPINTRON, H Normal e Patológico (Ref. 1002120 e 1002210).

Se os valores de controlo estiverem fora do intervalo definido, verifique o instrumento, reagentes e técnicas para detetar problemas.

Cada laboratório deve estabelecer o seu próprio esquema de Controlo de Qualidade e as ações corretivas no caso de os controlos não estarem de acordo com as tolerâncias aceitáveis.

VALORES DE REFERÊNCIA^{1,2}

	25°C	30°C	37°C
Homens	até 22 U/L	29 U/L	40 U/L
Mulheres	até 18 U/L	22 U/L	32 U/L

Os recém-nascidos normais mostram um intervalo de referência de até o dobro de um adulto, atribuído aos hepatócitos dos neonatos. Estes valores de referência para os valores dos adultos por volta dos 3 meses de idade.

Estes valores servem apenas como referência. Cada laboratório deve estabelecer o seu próprio intervalo de referência.

CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO

Intervalo de medição: Do limite de detecção de 0 U/L até ao limite de linearidade de 400 U/L.

Se os resultados obtidos forem superiores ao limite de linearidade, diluir a amostra 1/10 com NaCl 9 g/L e multiplicar o resultado por 10.

Precisão:

	Intra-ensaios (n=20)		Inter-ensaios (n=20)	
Média (U/L)	42,0	116	41,1	115
SD	0,47	0,42	0,76	1,61
CV (%)	1,11	0,36	1,85	1,40

Sensibilidade: 1 U/L = 0,00052 $\Delta A/\text{min}$.

Exatidão: Os resultados obtidos utilizando reagentes SPINREACT (y) não demonstraram diferenças sistemáticas quando comparados com outros reagentes comerciais (x).

Os resultados obtidos utilizando 50 amostras foram os seguintes:

Coefficiente de correlação (r^2): 0,99997.

Equação de regressão: $y=1,1209x + 1,390$.

Os resultados das características de desempenho dependem do analisador utilizado.

INTERFERÊNCIAS

Os anticoagulantes atualmente em utilização como a heparina, EDTA, oxalato e o fluoreto não afetam os resultados. A hemólise interfere com o ensaio¹.

Uma lista de medicamentos e outras substâncias que interagem com a determinação de ALT foi descrita^{2,3}.

NOTAS

O SPINREACT tem instruções para vários analisadores automáticos.

BIBLIOGRAFIA

- Murray R. Alanine aminotransferase. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis, Toronto, Princeton 1984; 1088-1090.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC 2001.
- Burke A. et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd edition AACCC 1999.
- Tietz N. W. et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACCC 1995.

APRESENTAÇÃO

Ref. 41280	R1: 1 x 80 mL R2: 1 x 15 mL
Ref. 41282	R1: 1 x 240 mL R2: 1 x 60 mL
Ref. 41283	R1: 1 x 480 mL R2: 1 x 120 mL





GLUCOSE -HK

Glucose-HK

Hexokinase. Enzymatique - UV

Détermination quantitative de glucose IVD

Conserver à 2-8°C

PRINCIPE DE LA MÉTHODE

L'hexokinase (HK) catalyse la phosphorylation du glucose par ATP en glucose-6-phosphate (G6P). Le glucose-6-phosphate créé est réduit en 6-phosphogluconate en présence de glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH) avec réduction parallèle de NAD en NADH :



L'augmentation de la concentration de NADH dans le milieu est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé^{1,2}.

SIGNIFICATION CLINIQUE

Le glucose offre la plus grande source d'énergie aux cellules de l'organisme ; l'insuline facilite l'entrée du glucose dans les cellules. Le diabète est une maladie qui présente une hyperglycémie causée par un déficit en insuline^{3,4}.

Le diagnostic clinique doit être réalisé en tenant compte de toutes les données cliniques et de laboratoire.

RÉACTIFS

R 1	TRIS pH 7,5	4 mmol/L
Tampon	ATP	2,1 mmol/L
	Mg ²⁺	0,8 mmol/L
R 2	NAD ⁺	2 mmol/L
Enzymes	Hexokinase (HK)	1000 U/L
	Glucose-6-phosphate (G6P-DH)	1000 U/L
GLUCOSE CAL	Calibrateur primaire de glucose 100 mg/dL	

PRÉPARATION

Réactif de travail (RT) : Dissoudre (→) le contenu d'un flacon de R 2 Enzymes dans un flacon de R 1 Tampon.

Boucher le flacon et mélanger doucement jusqu'à dissolution du contenu.

Stabilité (RT) : 1 mois au réfrigérateur (2-8°C) ou 7 jours à température ambiante (15-25°C).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Tous les composants du kit sont stables, jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon, si les flacons bien fermés sont conservés à 2-8°C, sont protégés de la lumière et que leur contamination est évitée. Ne pas utiliser de réactifs hors de la date indiquée.

Indicateurs de dégradation des réactifs :

- Présence de particules et turbidité.
- Absorbance (A) du Blanc à 340 nm $\geq$ 0,30.

MATÉRIEL COMPLÉMENTAIRE

- Spectrophotomètre ou analyseur pour lectures à 340 nm.
- Cuves de 1,0 cm d'éclairage.
- Équipement habituel de laboratoire.

ÉCHANTILLONS

- Sérum ou plasma sans hémolyse⁵.
- Le sérum doit être séparé le plus tôt possible du coagulum.
- Urine⁶.

Stabilité : Le glucose en sérum ou plasma est stable 3 jours à 2-8°C.

PROCÉDURE

- Conditions de l'essai :
 - Longueur d'onde : 340 nm
 - Cuve : 1 cm d'éclairage
 - Température : 37°C / 15-25°C
- Régler le spectrophotomètre à zéro avec de l'eau distillée.
- Pipeter dans une cuve :

	Blanc	Étalon	Échantillon
RT (mL)	1,0	1,0	1,0
Étalon (Hémoglobine) (µL)	---	10	---
Échantillon (µL)	---	---	10

- Mélanger et incuber 5 minutes à 37°C ou 10 min à température ambiante (15-25°C).
- Lire l'absorbance (A) du calibrateur et l'échantillon contre le blanc de réactif.

CALCULS

$$\frac{(A) \text{Échantillon} - (A) \text{Blanc}}{(A) \text{Étalon} - (A) \text{Blanc}} \times 100 (\text{conc. étalon}) = \text{mg/dL de glucose dans l'échantillon}$$

Facteur de conversion: mg/dL x 0,0555 = mmol/L.

CONTRÔLE DE QUALITÉ

Il convient d'analyser en utilisant les échantillons sérum contrôle évalués : SPINROL H Normal et Pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).

Si les valeurs trouvées se trouvent hors de la plage de tolérance, vérifier l'instrument, les réactifs et le calibrateur.

Chaque laboratoire établit de son propre Contrôle de Qualité et établit des corrections le cas échéant.

VALEURS DE RÉFÉRENCE¹

Sérum ou plasma:

$$60 - 110 \text{ mg/dL} = 3,33 - 6,10 \text{ mmol/L}$$

Ces valeurs ont un caractère d'orientation. Il est recommandé que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence.

CARACTÉRISTIQUES DE LA MÉTHODE

Plage de mesure : De la limite de détection de 0,16 mg/dL jusqu'à la limite de linéarité de 600 mg/dL.

Si la concentration est supérieure à la limite de linéarité, diluer l'échantillon 1/2 avec CNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 2.

Précision :

	Intrasérie (n=20)	Intersérie (n=20)
Moyenne (mg/dL)	99,5 244	98,0 247
SD	0,83 1,70	1,60 3,75
CV (%)	0,83 0,70	1,63 1,51

Sensibilité analytique : 1 mg/dL = 0,0036 A.

Exactitude : Les réactifs de SPINREACT (y) ne présentent pas de différences systématiques significatives quand ils sont comparés à d'autres réactifs commerciaux (x).

Les résultats obtenus avec 50 échantillons sont les suivants :

Coefficient de corrélation (r) : 0,9891

Équation de la droite de régression : $y = 0,9877x + 0,9366$

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier selon l'analyseur utilisé.

INTERFÉRENCES

L'hémoglobine jusqu'à 19 g/L et la bilirubine jusqu'à 100 mg/L n'interfèrent pas^{1,2}.

Il a été rapporté que plusieurs drogues et d'autres substances peuvent interférer dans la détermination du glucose^{3,4}.

NOTES

- GLUCOSE CAL : Vu la nature du produit, il est conseillé de le traiter avec grande précaution vu qu'il peut facilement contaminer.
- La calibration avec l'étalon aqueux peut donner lieu à des erreurs systématiques dans les méthodes automatiques. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser des calibrateurs sériques.
- Utiliser des embouts de pipette jetables propres pour le dispenser.
- SPINREACT dispose d'instructions détaillées pour appliquer ce réactif avec différents analyseurs.

BIBLIOGRAPHIE

- Kipman L.A. Glucose. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984. 1032-1036.
- Trinder P. Ann Clin Biochem 1969; 6: 24-33.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests. 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests. 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRÉSENTATION

Réf 1001200	Cont.	R1: 10 x 20 mL, R2: 10 → 20 mL, CAL: 1 x 5 mL
Réf 1001201		R1: 10 x 50 mL, R2: 10 → 50 mL, CAL: 1 x 5 mL



**GOT (AST)**

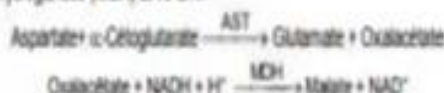
NADH. Cinétique UV. IFCC rec.

Détermination quantitative d'aspartate amino transférase GOT (AST) IVD

Conserver à 2-8°C

PRINCIPE DE LA METHODE

L'aspartate amino transférase (AST), initialement appelée transaminase glutamate oxaloacétique (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et d'oxaloacétate. L'oxaloacétate produit est réduit en malate en présence de déshydrogénases (MDH) et NADH:



La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photo numériquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'AST dans l'échantillon.

SIGNIFICATION CLINIQUE

L'AST est une enzyme intracellulaire, qui se trouve en grandes quantités dans les muscles du cœur, les cellules du foie, les cellules du muscle squelettique et en plus faibles quantités dans les autres tissus.

Bien qu'un niveau élevé d'AST dans le sérum ne soit pas caractéristique d'une maladie hépatique, elle s'emploie principalement pour les diagnostics et le suivi, avec d'autres enzymes telles que l'ALT et l'ALP. Elle s'utilise également dans le cadre du contrôle post-infarctus, chez les patients souffrant de troubles musculaires du squelette et dans certains autres cas^{1, 4, 5}.

Le diagnostic clinique doit être réalisé en prenant en compte les données cliniques et les données de laboratoire.

REACTIFS

R1	TRIS pH 7,8	80 mmol/L
Tampon	L-aspartate	200 mmol/L
R2	NADH	0,18 mmol/L
Substrats	Lactate déshydrogéné (LDH)	800 U/L
	Malate déshydrogéné (MDH)	600 U/L
	α -cétoglutarate	12 mmol/L

PREPARATION

Réactif de travail (RT):

Réf. 1001160 Dissoudre (→) une tablette de substrats R2 dans une dose (ampoule) R1.

Réf. 1001161 Dissoudre (→) une tablette de substrats R2 dans 15 mL de R1.

Réf. 1001162 Dissoudre (→) une tablette de substrats de R2 dans 50 mL de R1.

Refermer et mélanger doucement, jusqu'à ce que le contenu soit totalement dissout.

Stabilité: 21 jours à 2-8°C ou 72 heures à température ambiante (15-25°C).

CONSERVATION ET STABILITE

5. Lire l'absorption (A) initiale de l'échantillon, mettre en route le chronomètre et lire l'absorption à chaque minute pendant 3 minutes.

6. Calculer la moyenne de l'augmentation d'absorption par minute ($\Delta A/\text{min}$).

CALCULS

$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L de AST}$

Unités: L'unité internationale (UI) correspond à la quantité d'enzymes qui convertit 1 μmol de substrats par minute, dans des conditions standard. La concentration est exprimée en unité/litre (U/L).

Facteurs de conversion de températures

Les résultats peuvent se transformer à d'autres températures, en multipliant par:

Température de mesure	Facteur de conversion à		
	25°C	30°C	37°C
25°C	1,00	1,37	2,08
30°C	0,73	1,00	1,54
37°C	0,48	0,65	1,00

CONTROLE DE QUALITE

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées: SPINROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).

Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibre.

Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.

VALEURS DE REFERENCE¹

	25°C	30°C	37°C
Hommes	Jusqu'à 19 U/L	26 U/L	38 U/L
Femmes	Jusqu'à 16 U/L	22 U/L	31 U/L

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence.

CARACTERISTIQUES DE LA METHODE

Gamme de mesures: Depuis la limite de détection 0 U/L jusqu'à la limite de linéarité 300 U/L.

Si la concentration de l'échantillon est supérieure à la limite de linéarité diluer 1/10 avec du CNa 9 g/L et multiplier le résultat final par 10.

Précision:

	Intra-série (n=20)		Inter-série (n=20)	
Moyenne (U/L)	55,5	165	55,6	162
SD	1,30	3,44	0,92	2,52
CV (%)	2,35	2,07	1,68	1,55

Sensibilité analytique: 1 U/L = 0,00051 $\Delta A/\text{min}$

Exactitude: Les réactifs SPINREACT (y) ne montrent pas de différences systématiques significatives lorsqu'on les compare à d'autres réactifs commerciaux (x).

Les résultats obtenus avec 50 échantillons ont été les suivants:

Coefficient de corrélation (r²): 0,98277.

Equation de la Courbe de régression: $y = 0,0256x - 5,1685$.

Les caractéristiques de la méthode peuvent varier suivant l'analyseur employé.