

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès

Faculté des Sciences, de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

## THESE

Pour l'obtention du

**DOCTORAT 3<sup>ème</sup> Cycle (LMD) en Sciences**

Présentée par :

**Nesrine REMLA**

Spécialité : Sciences Biologiques

Option : Biologie de la Cellule Normale et Pathologique

### Intitulé

**Troubles Gustatifs et Anomalie d'Expression de  
l'Interleukine-6 et de la Leptine Chez l'Homme Obèse**

**Soutenu le : 15 Mars 2017**

**Devant le jury composé de :**

<b>Président :</b>	Pr. MOULESSEHOUL Soraya	UDL de Sidi Bel Abbès
<b>Examineurs :</b>	Pr. ZAHZEH Touria	UDL de Sidi Bel Abbès
	Dr. KLOUCHE Lynda	UDL de Sidi Bel Abbès
	Dr. SMAHI Chems-eddine Ismet	Université de Tlemcen
<b>Directeur de thèse :</b>	Pr. ARIBI Mourad	Université de Tlemcen

**Année Universitaire : 2016-2017**

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès

Faculté des Sciences, de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

## THESE

Pour l'obtention du

**DOCTORAT 3<sup>ème</sup> Cycle (LMD) en Sciences**

Présentée par :

**Nesrine REMLA**

Spécialité : Sciences Biologiques

Option : Biologie de la Cellule Normale et Pathologique

### Intitulé

**Troubles Gustatifs et Anomalie d'Expression de  
l'Interleukine-6 et de la Leptine Chez l'Homme Obèse**

**Soutenu le : 15 Mars 2017**

**Devant le jury composé de :**

<b>Président :</b>	Pr. MOULESSEHOUL Soraya	UDL de Sidi Bel Abbès
<b>Examineurs :</b>	Pr. ZAHZEH Touria	UDL de Sidi Bel Abbès
	Dr. KLOUCHE Lynda	UDL de Sidi Bel Abbès
	Dr. SMAHI Chems-eddine Ismet	Université de Tlemcen
<b>Directeur de thèse :</b>	Pr. ARIBI Mourad	Université de Tlemcen

**Année Universitaire : 2016-2017**

---

## Résumé

**Introduction.** L'accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle rencontrée au cours de l'obésité représente un risque pour la santé. Autrefois considéré comme un problème propre aux pays à revenu élevé, l'obésité augmente désormais de façon spectaculaire dans les pays à faible ou moyen revenu, surtout en milieu urbain. Des évidences s'accumulent de plus en plus sur l'implication des médiateurs inflammatoires tels que l'interleukine-6 et la leptine dans le développement de l'obésité, d'autres part la sensibilité des récepteurs gustatifs au gras est une piste importante dans la compréhension de la maladie.

**Objectif.** La relation entre les taux d'IL-6 et de leptine circulants en association avec l'altération du goût ont été évalués chez des jeunes patients obèses.

**Matériels et méthodes.** trente patients obèses et trente témoins sains appariés selon le sexe et l'âge ont été recrutés pour une étude cas-témoins, menée au niveau du laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie.

**Résultats.** Les niveaux circulants de l'IL-6 et de la leptine, ainsi que le complément C3 sont significativement plus élevés chez les obèses par rapport aux témoins de poids normal ( $p=0.000$ ,  $p > 0.01$ , respectivement). En outre, les taux de la catalase et les niveaux de l'ORAC ont été significativement bas chez les patients par rapport aux témoins ( $p = 0.000$ ). Par ailleurs, les taux sériques d'albumine étaient diminués chez les patients obèses par rapport aux témoins, mais la différence n'a pas atteint le seuil de signification statistique ( $p > 0.01$ ).

Les témoins présentaient une sensibilité orale élevée quant à la détection de l'acide linoléique (faible seuil de détection), tandis que les participants obèses avaient des scores élevés de la détection des graisses ( $p < 0.001$ ). En outre, l'interleukine-6 et la leptine ont été fortement associées à altération de la réponse gustative.

Enfin, l'estimation globale de OR commun et son intervalle de confiance obtenue par la méthode Mantel-Haenzel conclut que l'IL-6 et la leptine sont fortement associés à l'obésité, chez les patients ayant soit un GRS 4 ou GRS > 4 (resp., Mantel-Haenzel commun OR = 8,77 [IC à 95%, 2.06- 37.44;  $p = 0,003$ ]; Mantel-Haenzel commun OR = 5,76 [IC 95%, 1,64 à 20,24;  $p = 0,006$ ]).

**Conclusion.** L'obésité est considérée comme un état inflammatoire dans lequel l'altération du goût est associée à des taux élevés d'IL-6 et de leptine.

**Mots clés.** Obésité, altération du goût, Interleukine-6, leptine.

## Abstract

**Background.** The abnormal or excessive accumulation of body fat encountered in obesity is an emerging risk that may impair health. Once considered a problem only in high-income countries, overweight and obesity are now dramatically on the rise in low- and middle-income countries, particularly in urban settings. Accumulating evidence indicates that obesity is closely associated with an increased secretion of inflammatory mediators such as interleukin-6 and leptin, additionally, understanding the exact mechanism of fat taste may provide important clues in the obesity exploration.

**Objective.** The aim of this study was to investigate the relationship between the circulating interleukin-6 and leptin levels with taste alteration in young obese people.

**Materials and Methods.** Thirty Young obese patients and thirty healthy controls were recruited at the Laboratory of Applied Molecular Biology and Immunology of Tlemcen University for a retrospective case-control study. The oro-gustatory perception of dietary lipids was evaluated through the use of the three-bottle preference test.

**Results.** Circulating levels of interleukin-6 and leptin as well as complement C3 were significantly increased in obese patients than in controls ( $p= 0.000$ ,  $p > 0.01$ , respectively). Catalase and ORAC levels were significantly decreased in obese patients compared to the age-matched controls ( $p = 0.000$ ). Moreover, serum levels of albumin were decreased in obese patients compared to non-obese subjects ( $p > 0.01$ ).

Control subjects exhibited high oral sensitivity for linoleic acid (low detection threshold), while obese participants had high scores for the detection of fats (gustatory response scores [GRS];  $p < 0.001$ ). Additionally, interleukin-6 and leptin were strongly associated with gustatory response scores alteration among patients with GRS 4 (resp., OR =17.5 [95% CI, 1.56–193.32;  $p = 0.007$ ]; OR = 16 [95% CI, 1.69–151.11;  $p = 0.006$ ]). For the Mantel-Haenszel common odds ratio estimate (MH OR), IL-6 and leptin were strongly associated with obesity, in patients with either GRS 4 or GRS > 4 (resp., MH OR = 8.77 [95% CI, 2.06 37.44;  $p = 0.003$ ]; MH OR = 5.76 [95% CI, 1.64–20.24;  $p = 0.006$ ]).

**Conclusion.** Obesity is a state of inflammation that combines a taste alteration to dietary lipids with its association to a high levels interleukin-6 and leptin.

**Key Words.** Obesity, taste alteration, interleukin-6, leptin.

## ملخص

**مقدمة.** التراكم الغير طبيعي أو المفرط للدهون في الجسم التي يواجهها مريض السمنة هو خطر قد يضر بالصحة. بينما كان يعتبر مشكلة فقط في البلدان ذات الدخل المرتفع، زيادة الوزن والبدانة هما الآن في ارتفاع بشكل كبير في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل، ولا سيما في المناطق الحضرية. تشير الأدلة أن السمنة ترتبط ارتباطا وثيقا مع زيادة إفراز بواى الالتهابات مثل انترلوكين 6 وهرمون اللبتين، بالإضافة إلى ذلك، فهم الآلية الدقيقة لطعم الدهون قد توفر أدلة مهمة في استكشاف السمنة.

**الهدف.** الهدف من هذه الدراسة هو التعرف على العلاقة بين تعميم مستويات انترلوكين 6 وهرمون اللبتين مع تغير الذوق عند الشباب المصاب بمرض السمنة.

**المواد والأساليب.** تعيين ثلاثين شابا يعانون من مرض السمنة المفرطة وثلاثين من الأصحاء في مختبر البيولوجيا الجزيئية التطبيقية والمناعة في جامعة تلمسان لدراسة الحالات والشواهد بأثر رجعي. وقد قمنا بتقييم التذوق عن طريق الفم للدهون الغذائية من خلال استخدام اختبار تفضيل ثلاثة زجاجات.

**النتائج.** زادت مستويات تعميم الانترلوكين 6 وهرمون اللبتين وكذلك c3 المكمل بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة مقارنة بمجموعة الأصحاء ( $p > 0.01$ ,  $p = 0.000$ ) على التوالي. وكانت مستويات انزيم الكاتالاز و مجموع القدرة المضادة للأكسدة باستخدام طريقة ORAC انخفضت بشكل ملحوظ لدى المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة مقارنة مع العمر للأصحاء ( $p = 0.000$ ). وعلاوة على ذلك، انخفضت مستويات مصل الألبومين عند المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة بالمقارنة مع الأصحاء ( $p > 0.01$ ).

أظهرت الدراسة حاسة تذوق عالية لحمض اللينويك عند الأصحاء (عتبة الكشف منخفضة)، في حين أن المشاركين البدناء لهم درجات عالية عند الكشف عن الدهون (نتائج الاستجابة للتذوق  $p < 0.001$ ).

بالإضافة إلى ذلك، الانترلوكين 6 وهرمون اللبتين كانتا مرتبطتين بقوة مع تغير نتائج الاستجابة الذوقية.

**الخلاصة.** السمنة هي حالة من الالتهاب الذي يجمع بين تغيير طعم الدهون الغذائية مع المستويات العالية للانترلوكين 6 وهرمون اللبتين.

**الكلمات المفتاحية.** السمنة، تغيير الطعم، انترلوكين 6، هرمون اللبتين.

## Avant-propos

Cette thèse qui s'intègre dans le cadre de l'obtention du titre de Docteur en Biologie a été réalisée au niveau du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie (Université de Tlemcen, Algérie), sous la direction du Professeur Mourad ARIBI.

Un travail de thèse est le fruit d'un travail collectif. Je tiens à remercier ici toutes les personnes m'ayant aidé de près ou de loin tout au long de mon parcours.

J'aimerais en tout premier lieu adresser ma plus sincère gratitude à mon Directeur de thèse, Monsieur le Professeur Mourad ARIBI, pour m'avoir initié au travail de recherche, pour son soutien, pour ses conseils utiles, les orientations données et ses nombreuses relectures.

Mes plus vifs remerciements vont également aux membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'examiner cette thèse à savoir Professeur MOULESSHOUL Soraya (présidente du jury), Professeur ZAHZEH Touria, Docteur KLOUCHE Lynda et Docteur SMAHI Chems-eddine Ismet.

Mes profonds remerciements aussi au Professeur Naim KHAN (UMR U866 INSERM, Université de Dijon, Dijon, France) pour son aide inestimable et pour m'avoir fourni la gomme arabique et l'acide linoléique.

A tous mes collègues de l'équipe I du Laboratoire du Pr. Mourad ARIBI, notamment Zeyneb HADJIDJ, pour sa collaboration, son soutien et son amitié. Merci à toute l'équipe, Wafaa NOUARI, Lamia YSMAIL-DAHLOUK, Warda MEZIANE, Marwa MELIANI, Mouna NOUAR, Sara DAHOU, Ibtissam BENGHALEM, Imane BELHASSENA et Zineb MEKKAOUI.

A mon père, pour qui aucune dédicace ne saurait être éloquente pour exprimer ma profonde gratitude, je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour.

A ma mère, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

---

*A la mémoire de mon frère Hani-Wassim, parti trop tôt ;  
Respectable, honorable, aimable : tu es pour moi l'exemple du dévouement qui  
n'a cessé de m'encourager.  
Du monde qui est tien maintenant j'espère que tu apprécies cet humble travail.*

*Nesrine REMLA*

## TABLE DES MATIERES

Résumé	iii
Abstract	iv
Résumé en arabe	v
Avant-propos	vi
Table des matières	vii
Liste des figures	x
Liste des tableaux	xi
Liste des abréviations	xii
Introduction	1

### CHAPITRE 1. Revue de la littérature

<b>1.1 L'obésité maladie</b>	<b>4</b>
1.1.1 Epidémiologie	5
1.1.2 Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'obésité	7
1.1.3 Conséquences physiopathologiques de l'obésité	8
1.1.3.1 Complications cardio-vasculaires	8
1.1.3.2 Complications métaboliques	9
1.1.3.3 Complications respiratoires	9
1.1.3.4 Obésité et cancer	9
1.1.4 Traitement de l'obésité	12
<b>1.2 L'interleukine-6</b>	<b>14</b>
1.2.1 Structure et régulation du gène IL-6	14
1.2.2 Le récepteur à l'interleukine-6	15
1.2.3 Voie de signalisation intracellulaire induite par l'IL-6	18
1.2.4 IL-6, inflammation et obésité	19
<b>1.3 La leptine</b>	<b>19</b>
1.3.1 Le gène et les récepteurs de la leptine	20
1.3.2 Voies de signalisation activées par le récepteur de la leptine	22
1.3.3 Leptine, inflammation et obésité	25

---

<b>1.4 La perception des lipides alimentaires</b>	26
1.4.1 Anatomie du système gustatif	26
1.4.2 Transmission du signal gustatif	27
1.4.3 Perception du gras et obésité	28
<b>1.5 Espèces réactives de l'oxygène et obésité</b>	30
1.5.1 Statut oxydant/anti oxydant	30
1.5.1.1 Radicaux libres	30
1.5.1.2 Catalase	31
1.5.1.3 Malondialdéhyde	32
1.5.2 Processus inflammatoire	32
1.5.2.1 Albumine	33
<b>1.6 Problématique et Objectifs</b>	33
1.6.1 Problématique	33
1.6.2 Objectifs	34
1.6.2.1 Objectif principal	34
1.6.2.2 Objectifs secondaires	34
1.6.3 But	34
<b>CHAPITRE 2. Article. Increased Gustatory Response Score in Obesity and Association Levels with IL-6 and Leptin</b>	
<b>2.1 Matériels et méthodes</b>	37
2.1.1 Patients et sujets	37
2.1.2 Prélèvements sanguins	37
2.1.3 Méthodes	38
2.1.3.1 Dosage de l'Interleukine-6	38
2.1.3.2 Dosage de la leptine	38
2.1.3.3 Dosage du complément C3	38
2.1.3.4 Dosage du Malondialdéhyde (MDA)	39
2.1.3.5 Test de la catalase	39
2.1.3.6 Détermination de la capacité anti-oxydante totale (ORAC)	40
2.1.3.7 Test de préférence spontanée pour les lipides	40
2.1.4 Analyse statistiques des données	41



<b>2.2 Résultats</b>	41
2.2.1 Caractéristiques des patients et des témoins	41
<b>2.3 Discussion</b>	48
<b>2.4 Conclusion</b>	51
<b>CHAPITRE 3. Conclusion et perspectives</b>	53
<b>CHAPITRE 4. Bibliographie</b>	55
<b>ANNEXE</b>	

## Liste des figures

<b>Figure 1.1</b>	Structure du gène de l'interleukine-6 (IL-6)	14
<b>Figure 1.2</b>	Cristallisation de l'Interleukine-6	15
<b>Figure 1.3</b>	Voies de signalisations induites par la fixation de l'IL-6 sur son récepteur	17
<b>Figure 1.4</b>	Voies de signalisation de l'IL-6 MEK, MAPK/ERK kinase	18
<b>Figure 1.5</b>	Les différentes isoformes du récepteur de la leptine	21
<b>Figure 1.6</b>	Les voies de signalisation de la leptine	24
<b>Figure 1.7</b>	Circuit gustatif et conséquences physiologiques sur les sécrétions digestives et le comportement alimentaire	27
<b>Figure 1.8</b>	Déséquilibre de la balance entre antioxydants et ERO	30
<b>Figure 1.9</b>	Malondialdéhyde	32
<b>Figure 2.1</b>	les niveaux circulants de l'IL-6 chez les témoins et les patients	42
<b>Figure 2.2</b>	Niveaux circulants de la leptine chez les témoins et les patients	43
<b>Figure 2.3</b>	Niveaux de la catalase chez les témoins et chez les patients	43
<b>Figure 2.4</b>	Niveaux de l'ORAC chez les témoins et les patients	44
<b>Figure 2.5</b>	Niveaux de l'albumine chez les témoins et chez les patients	44
<b>Figure 2.6</b>	Niveaux du malondialdéhyde chez les témoins et chez les patients	45
<b>Figure 2.7</b>	Résultats des seuils de sensibilité gustative pour la détection des graisses chez les patients obèses et les témoins	46
<b>Figure 2.8</b>	Seuil de la sensibilité au goût chez les patients obèses et les contrôles	46
<b>Figure 2.9</b>	Analyse de l'Association de l'IL-6 et de la leptine à l'obésité chez les patients avec ou sans altération du goût	47

## Liste des tableaux :

<b>Tableau 1.1</b>	Classification en fonction des valeurs de l'IMC	4
<b>Tableau 1.2</b>	Adiposité abdominale et risque de complication métabolique	5
<b>Tableau 1.3</b>	Risque relatif (RR) de cancer pour une augmentation de l'indice de masse corporelle de 5Kg/m <sup>2</sup> par sexe (d'après des méta-analyses d'études de cohorte)	11
<b>Tableau 1.4</b>	Bénéfices théoriques d'une perte de poids de 10Kg chez les personnes ayant une obésité, d'après INSERM 2006	13
<b>Tableau 2.1</b>	Caractéristiques des patients et des témoins	41

## Liste des abréviations

([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) : calcium ionisé

### A

AFC : méthode de choix forcé (alternative-forced choice)

AGL : acides gras libres

AGLC : acide gras à longue chaîne

### B

BSF-2 : B cell stimulating factor 2

### C

CAT : catalase

CD 36 : Cluster of Differentiation 36

CRP: la protéine C réactive

### E

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique (Ethylenediaminetetraacetic acid)

ELISA : dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (enzyme-linked immunosorbent assay)

ERK : Extracellular signal-regulated kinases

ERO : espèces réactives de l'oxygène

### G

G-CSF : granulocyte-colony stimulating factor

gp130 : glycoprotein 130

GPx : glutathions peroxydases

Grb2 : growth-factor-receptor-bound protein 2

### H

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : peroxyde d'hydrogène

HCl : chlorure d'hydrogène

HTA : l'hypertension artérielle

**I**

IDF : Fédération internationale de diabète

IL-6 : Interleukine-6

IMC : Indice de masse corporelle

IRS : Insulin Receptor Substrate

**J**

JAK : Janus kinase

**M**

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase

MDA : malondialdéhyde

**N**

NF- $\kappa$ B : nuclear factor-kappa B

NO : monoxyde d'azote (nitric oxide)

NTS : noyau du tractus solitaire

Nm : nanomètre

**O**

OCDE : l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONOO- : peroxydinitrite

OR : risque relatif rapproché (odds-ratio)

ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity

**P**

PI3 kinase : phosphoinositide 3-kinase

PI3-K : Phosphatidylinositol 3-Kinase

Pg : picogramme

**R**

ROS : Reactive Oxygen Species

RTH : rapport taille-hanches

RTH : Rapport tour de taille/tour de hanches

**S**

SHP-2 : Src-homology tyrosine phosphatase 2

SOCS : Suppressor of cytokine signaling

SOD : super oxyde dismutase

Sos : son-of-sevenless

SPEP : Protéines sériques électrophorèse (The serum protein electrophoresis)

STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription

**T**

TBA : acide thiobarbiturique (Thiobarbituric acid)

TCA : acide trichloroacétique (*Trichloroacetic-acid*)

Ti O S04 : titanium oxyde sulfate

TNF- $\alpha$  : Tumor necrosis factor  $\alpha$

**U**

UI : unité internationale

U : unité

### Introduction

L'obésité représente l'un des challenges du 21<sup>ème</sup> siècle car son incidence augmente d'une manière exponentielle dans les pays occidentaux ainsi que dans les pays en voie de développement (Al-Quwaidhi et *al.*, 2014). Selon l'OMS la prévalence de l'obésité a atteint des proportions épidémiques et a plus que doublé au niveau mondial entre 1980 et 2014. Plusieurs facteurs, tels que la prédisposition génétique, le contexte socioculturel et la surconsommation des aliments lipidiques riches en calories sont, en partie, responsables de l'épidémie de l'obésité (Feitosa et *al.*, 2013). Récemment, les chercheurs ont pu mettre en évidence l'implication de différents déterminants biologiques, principalement hormonaux, pharmacologiques et métaboliques pouvant interagir entre eux dans la complexité de la maladie.

L'interleukine-6 est une cytokine pléiotropique aux multiples facettes, qui joue un rôle central dans l'obésité. Cette cytokine appelée aussi adiponectine, dont le tiers est secrété par des adipocytes chez l'individu à poids normal régule l'inflammation, l'hématopoïèse, les réponses immunitaires et les mécanismes de défense de l'hôte (Eder et *al.*, 2009). La sécrétion quantitative de l'IL-6 du tissu adipeux entraînant une augmentation systématique de ses niveaux de plasma peut craindre dans l'état pro-inflammatoire conduisant à un gain de poids (Trayhurn and Wood, 2005). En outre, la corrélation entre l'augmentation des taux d'IL-6 avec l'adiposité et la masse grasse a été démontrée dans plusieurs études (Hansen et *al.*, 2010). Toutefois le mécanisme exact de l'action de l'IL-6 reste insaisissable.

Le tissu adipeux est un véritable organe endocrine qui joue un rôle crucial dans la régulation de la balance énergétique ainsi que dans la médiation des complications métaboliques associées à l'obésité. Depuis la découverte en 1994 du rôle que jouent les adipocytes dans la production de la leptine (Flier, 1995); un peptide essentiel à la régulation hypothalamique du poids corporel, le tissu adipeux n'est plus considéré comme un simple lieu de stockage de l'énergie sous forme de triglycérides, mais comme un véritable organe actif. En effet, le tissu adipeux produit non seulement de la leptine, mais il sécrète encore de nombreux autres peptides qui exercent des effets autocrines, paracrines et/ou endocrines et qui sont souvent impliqués dans la physiopathologie des comorbidités de l'obésité telles que les réactions inflammatoires et les atteintes du système immunitaire.

La leptine, l'hormone adipocytaire la plus étudiée; est principalement exprimée dans le tissu adipeux bien qu'elle soit également produite en plus faible quantité dans d'autres organes comme le placenta, le muscle et le cerveau. Cette hormone de 167 acides aminés possède un large éventail d'effets sur les processus physiologiques et agit sur les noyaux hypothalamiques grâce à des récepteurs spécifiques (Ceddia et *al.*, 2002). Sa principale action

## Introduction

---

est de diminuer l'appétit et d'augmenter la dépense d'énergie grâce à l'activation du système nerveux sympathique, ce qui diminue la masse du tissu adipeux et par conséquent le poids de l'individu (Ceddia et *al.*, 2002).

L'hyperleptinémie, en référence à une production exagérée de leptine, est souvent observée dans l'obésité et peut jouer un rôle important dans les problèmes de santé potentiellement graves, comme les maladies cardiovasculaires et l'arthrite rhumatoïde (Hajer et *al.*, 2008).

Afin de mieux comprendre les causes de l'obésité, plusieurs études ont porté sur l'impact des habitudes alimentaires sur la masse corporelle. Le déséquilibre entre des dépenses d'énergie en baisse du fait de l'inactivité physique et une alimentation très énergétique est le principal déterminant de l'épidémie d'obésité (Newman et *al.*, 2013). Une consommation alimentaire à teneur élevée en graisse, en particulier saturée, est un trait important du passage à un nouveau type de nutrition que l'on observe dans les régimes alimentaires. Il a été démontré que les graisses et autres nutriments sont détectés par des récepteurs spécifiques dans la bouche et le tractus gastro-intestinal (Stewart et *al.*, 2011). Chez l'Homme, le goût agit de concert avec l'olfaction et les sensibilités somesthésiques (perception de la texture, température) ; on parle alors de détection oro-sensorielle des aliments.

En plus des cinq perceptions gustatives classiquement décrites : le sucré, le salé, l'amer, l'acide et l'umami, des recherches antérieures ont montré de façon constante que l'acide linoléique (C18: 2) est l'un des principaux acide gras détecté dans la cavité buccale (Newman et *al.*, 2013). Différents protocoles pour déterminer le seuil de détection des acides gras chez l'espèce humaine ont été mis en évidence dans de nombreux travaux publiés au cours des deux dernières décennies. Quelques soient les protocoles utilisés, ces travaux laissent supposer qu'une perception inappropriée des lipides alimentaires pourrait contribuer à la mise en place d'une surcharge pondérale.

Le domaine de recherche portant sur la détection orale des lipides alimentaires est émergent dans l'investigation clinique de l'obésité, nous avons donc essayé d'étudier pour la première fois, l'association qui pourrait exister entre les niveaux circulants d'IL-6 et de leptine avec la perception gustative de l'acide linoléique. La présente étude a été menée en Algérie grâce au concours des jeunes obèses, ne présentant aucune pathologie concomitante.



# CHAPITRE 1

## Revue de la littérature

- 1.1 L'obésité maladie
- 1.2 L'interleukine-6
- 1.3 La leptine
- 1.4 La perception des lipides alimentaires
- 1.5 Espèces réactives de l'oxygène et obésité
- 1.6 Problématique et Objectifs

# CHAPITRE 1

## Revue de la Littérature

### 1.1 L'obésité maladie

L'obésité est considérée comme une maladie inflammatoire non infectieuse, caractérisée par une accumulation excessive de graisse corporelle (Kopelman, 2000). Cette épidémie qui frappe aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement (Al-Quwaidhi et *al.*, 2014), est définie en pratique clinique par l'indice de Masse Corporelle (IMC) et qui correspond à la formule: Poids (kg)/taille (m)<sup>2</sup> (Nabavi et *al.*, 2015). L'IMC permet de mesurer plusieurs catégories de poids :

**Tableau 1.1 Classification en fonction des valeurs de l'IMC**

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classification
< 18,5	Maigre
18,5 – 24,9	Poids « de référence »
25 – 29,9	Surpoids
30 – 34,9	Obésité modérée (classe 1)
35 – 39,9	Obésité sévère (classe 2)
≥ 40	Obésité morbide (classe 3)

Sur le plan physiopathologique, l'obésité a été séparée en deux types : l'obésité hyperplasique et l'obésité hypertrophique. Le premier type correspond à l'accroissement du tissu adipeux par augmentation du nombre des adipocytes; tandis que le second type d'obésité est le résultat d'un accroissement du tissu adipeux par augmentation du volume des adipocytes.

En effet, le tissu adipeux est un organe endocrine qui entretient de multiples fonctions avec d'autres organes et tissus. Ce tissu conjonctif constitué principalement par des adipocytes blancs et bruns permet, par sa répartition, de distinguer trois phénotypes d'obésité (Leyvraz et *al.*, 2008): L'obésité abdominale ou androïde, l'obésité gynoïde et les obésités mixtes. L'obésité abdominale, caractérisée par une augmentation du tissu adipeux au niveau intra-abdominal est associée à une augmentation du risque cardio-vasculaire et métabolique, alors que l'obésité gynoïde, caractérisée par une augmentation du tissu adipeux au niveau des fesses et des cuisses entraîne des douleurs articulaires et des troubles de circulations veineuses mais rarement des complications métaboliques ou cardiovasculaires. Les obésités mixtes regroupent quant à elles les deux formes de l'obésité et sont présentes à un degré de corpulence élevé (IMC ≥40).

## CHAPITRE 1. Revue de la littérature

---

L'obésité abdominale est appréhendée à l'aide de deux indicateurs :

- Le tour de taille : un tour de taille, mesuré à équidistance entre le rebord costal de la dernière côte et l'épine iliaque antéro-supérieure au niveau medio-axillaire, supérieur à 102 Cm chez l'homme et 88 Cm chez la femme définit l'obésité abdominale.
- Le rapport tour de taille/tour de hanches : Un RTH supérieur ou égal à 1 chez les hommes et à 0.85 chez les femmes est un signe d'obésité abdominale. (Després, 2006).

La mesure du tour de taille peut renseigner sur la sévérité des risques métaboliques associés à l'obésité.

**Tableau 1.2 Adiposité abdominale et risque de complication métabolique**

<b>Indicateur</b>	<b>Seuil OMS à risque pour l'obésité abdominale</b>	<b>Risque de complications métaboliques</b>
Tour de taille	> 94 cm (H); > 80 cm (F)	Accru
Tour de taille	> 102 cm (H); > 88 cm (F)	Considérablement accru
Rapport tour de taille/tour de hanches	≥ 1,0 (H) ; ≥ 0,85 (F)	Considérablement accru

H, Hommes ; F, Femmes

### 1.1.1 Epidémiologie

La prévalence de l'obésité augmente rapidement depuis quelques dizaines d'années. Cette tendance est observée dans la plupart des pays industrialisés et s'étend désormais aux pays en voie de développement. L'augmentation à un rythme préoccupant est telle que l'OMS considère, depuis 1988, l'obésité comme un problème majeure de santé publique à l'échelle mondiale (Rolland- Cachera, 2004).

Une récente compilation des données représentatives d'études nationales et internationales incluant 188 pays a permis de documenter le changement de la prévalence entre 1980 et 2013. Elle confirme une augmentation de la prévalence à la fois dans les pays développés et les pays en voie de développement.

Selon un rapport de l'organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), la prévalence de l'obésité est supérieure à 30 % aux Etats-Unis et au Mexique, 11 % en France et est inférieure à 5 % au Japon, en Corée, en Chine, en Inde et en Indonésie (Andreyeva et al., 2007).

Cependant, l'augmentation rapide des taux d'obésité est comparable dans tous les pays. En Chine, Entre 1991 et 2006, Le taux de surpoids a doublé et le taux d'obésité a triplé.

L'étude Obepi/Roche, réalisée de janvier à mars 2012 Sur 25714 individus âgés de 18 ans et plus, représentatifs de la population française, a été publiée en octobre 2012. Elle note que 32,3 % des plus de 18 ans, soit 14,8 Millions de personnes, sont en surpoids et 15 % soit 6,9 millions sont obèses. Parmi Ces 15 % d'obèses, il y a 10,7 % d'obésité modérée, 3,1 % d'obésité sévère et 1,2 % d'obésité morbide. De 1997 à 2012, on observe presque un doublement de la population obèse, passant de 8 % à 15 %. La prévalence de l'obésité morbide est passée de 0,3 % en 1997 à 1,2 % en 2012 (Eschwege et *al.*, 2012).

Dans beaucoup de pays en développement, surpoids et obésité coexistent avec la dénutrition (Al-Quwaidhi et *al.*, 2014). Selon les estimations mondiales de l'OMS faites pour 2005 l'obésité touchait 500 millions d'adultes âgés de 15 ans et plus. Par ailleurs il avait été prévu que 700 millions d'adultes souffrent d'obésité à l'horizon 2015.

L'Algérie, pays émergent, à l'instar de tous les pays du monde, traverse maintenant depuis une vingtaine d'années une transition sanitaire révélée par différentes études. Le projet TAHINA effectué par l'Institut National de Santé Publique avait pour objectif de déterminer la prévalence de l'obésité chez l'adulte dans les 48 wilayas selon le sexe, l'âge, le milieu ainsi que l'activité physique. Les résultats de ce projet rendu publiques en Septembre 2010 estiment que la fréquence de l'obésité totale est de 21.24%. Elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (30.08% vs 9.07%). Celle-ci augmente significativement ( $p=0.0049$ ) avec l'âge entre 35 et 59 ans (18.64 % à 23.33%) et chute dans la tranche 60-70 ans (18.72%). Globalement, la prévalence de l'obésité totale est significativement plus importante ( $p=0.012$ ) en milieu urbain qu'en milieu rural (22.93% versus 19.82%). Elle est significativement plus importante ( $p< 10^{-6}$ ) chez les personnes inactives (25.54%) que celles qui sont actives (12.00%).

L'étude a aussi déterminé la fréquence de l'obésité abdominale dans la population adulte algérienne, selon la classification de la Fédération Internationale de Diabète IDF. Elle est de 58.36% et est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (75.02% vs 35.43%). Enfin, La prévalence de l'obésité totale et abdominale est de 9.1% [7.1-11.0] et 15.3% [13.0 17.6] chez les hommes et 30.1% [27.8-32.4] et 52.0% [49.1-54.9] chez les femmes.

Ces résultats montrent que l'obésité est prévalente en Algérie. Les différences observées entre urbain versus rural et entre régions géographiques sont en grande partie expliquées par les différences démographiques et socio-économiques (ATEK et *al.*, 2010).

### 1.1.2 Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'obésité

L'augmentation brutale de la fréquence de l'obésité durant ces dernières années avait été expliquée au départ par une modification de nos modes de vie, à savoir une sédentarisation de plus en plus importante et une augmentation de la disponibilité des denrées alimentaires. Plus tard, les chercheurs ont mis en évidence l'implication des déterminants biologiques, principalement les facteurs génétiques, hormonaux, pharmacologiques et métaboliques interagissant entre eux dans la complexité de la maladie.

Par ailleurs, le tissu adipeux capable d'hyperplasie et d'hypertrophie des adipocytes s'accompagne de phénomènes d'inflammation et de fibrose qui aboutit à une maladie systémique par une production d'hormones et d'autres substances générant des dégâts tissulaires et fonctionnels à l'origine des complications de l'obésité.

Les principaux facteurs de risque favorisant la prise de poids et la survenue d'une obésité sont liés à plusieurs modifications :

- Le polymorphisme génétique des gènes candidats: grâce au développement technologique d'outils de criblage moléculaire l'exploration du génome de familles présentant plusieurs cas d'obésité est désormais possible. Cette stratégie qui met en évidence plusieurs localisations de mutations chromosomiques liées à l'obésité permet de confirmer leur rôle dans cette pathologie. Les études récentes sur les gènes de l'obésité ciblent principalement le gène CD36.
- L'inflammation : actuellement il est reconnu que l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique caractérisée par une augmentation des niveaux circulants des marqueurs de l'inflammation tels que la CRP, et une surproduction des cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ .
- Les gènes de l'absorption intestinale des lipides : l'absorption intestinale des acides gras à longue chaîne AGLC est un mécanisme complexe faisant intervenir un captage au niveau de la langue et un captage entérocytaire non limitant. Les découvertes récentes des mécanismes cellulaires et moléculaires lors de l'absorption des AGLC contribuent activement à de nouvelles stratégies thérapeutiques qui ont pour but de limiter les complications physiopathologiques d'une alimentation trop riche en graisses alimentaires.

- Les mutations de la leptine et du récepteur aux mélanocortines : les mutations de la leptine qui intervient dans la régulation de la prise alimentaire peuvent atteindre les gènes de la leptine ainsi que son récepteur. Ces modifications génétiques entraînent des situations d'obésité exceptionnelle à transmission autosomique récessive. Les mélanocortines sont secrétées par l'hypothalamus sous l'effet de la leptine. Ces protéines qui jouent un rôle clef dans le maintien de l'homéostasie énergétique par l'activation de certains récepteurs cérébraux peuvent entraîner une fois mutées des obésités graves à transmission autosomiques dominante.
- Rôle du système nerveux sympathique : le système nerveux sympathique stimule le métabolisme, mais celui-ci voit son activité diminuer avec l'âge et la sédentarité. Chez le sujet sain, une augmentation des apports énergétiques conduit à une augmentation de l'activité sympathique et donc à une augmentation des dépenses énergétiques. Chez le sujet obèse, l'activité du système nerveux sympathique est diminuée, ce qui réduit le métabolisme de base.

Cette partie vient de passer en revue les principaux mécanismes impliqués dans l'obésité. Cette liste n'étant toutefois pas exhaustive, permet d'envisager différentes stratégies thérapeutiques pour les patients souffrant d'obésité.

### **1.1.3 Conséquences physiopathologiques de l'obésité**

#### **1.1.3.1 Complications cardio-vasculaires**

L'hypertension artérielle (HTA) est la complication la plus fréquente de l'obésité, ce risque de complication est particulièrement accru en cas de répartition androïde. L'augmentation du tissu adipeux, en particulier viscéral, qui est le lieu de synthèse des adipocytes explique en partie les mécanismes physiopathologiques expliquant la survenue d'une HTA chez les sujets obèses. En effet, les cellules graisseuses synthétisent des facteurs de libération de minéralocorticoïdes qui provoque la sécrétion en grande quantité d'aldostérone et cet hyperaldostéronisme constitue une cause importante d'hypertension.

L'obésité a de nombreuses autres complications cardio-vasculaires : l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies, les troubles du rythme cardiaque et les pathologies thromboemboliques.

### 1.1.3.2 Complications métaboliques

Le diabète de type II est parmi les complications les plus rencontrées chez les personnes obèses. La survenue de l'insulino-résistance au cours de l'obésité reste complexe, le mécanisme initial est dû à une accumulation de graisses au niveau intra-abdominal, hépatique et musculaire. Ceci s'accompagne d'une augmentation des acides gras libres circulants dans le sang et aboutit à une insulino-résistance.

Le syndrome métabolique, est aussi l'une des complications pouvant survenir au cours d'un diabète, et qui se définit par l'intolérance à l'accumulation de la graisse viscérale augmentant le risque cardio-vasculaire. Cette définition repose sur l'association de plusieurs critères principalement : l'augmentation du tour de taille (>102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme) et une glycémie à jeun supérieur à 1g/l ou l'existence d'un traitement antidiabétique. Le syndrome métabolique est lui aussi à risque cardio-vasculaire, par sa composante d'obésité abdominale (Yusuf et *al.*, 2005).

### 1.1.3.3 Complications respiratoires

Nombreux sont les arguments épidémiologiques qui soutiennent l'existence d'un lien entre l'obésité et les troubles respiratoires. Ce lien trouve son explication physiopathologique à travers différents mécanismes :

- Le tissu adipeux en excès possède une activité pro-inflammatoire.
- Une surcharge en graisse favorise un état pro-allergique.
- Une mauvaise répartition de la masse grasse engendre un problème de mécanique ventilatoire: respiration à bas volume, réduction de la compliance pulmonaire, augmentation de la réactivité bronchique, altération des rapports ventilation/perfusion, augmentation du coût en oxygène de la respiration.

Les complications respiratoires de l'obésité sont potentiellement graves, parmi les plus fréquentes on peut citer: le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, le syndrome obésité-hypoventilation, l'hypertension artérielle pulmonaire (Beuther and Sutherland, 2007).

### 1.1.3.4 Obésité et cancer

Il a déjà été mis en évidence que le surpoids et l'obésité constituent un facteur de risque pour plusieurs types de cancers, notamment le cancer du sein, de la thyroïde, du colon, du pancréas

et du foie. En effet, les personnes obèses avec une large masse de tissu adipeux produisent des hormones telles que l'insuline et les œstrogènes qui poussent les cellules cancéreuses à croître plus rapidement (Moon, 2016). Cependant, il est difficile d'établir un lien de causalité précis entre le poids et le risque de cancer, du fait de nombreux facteurs environnementaux et génétiques.

D'un point de vue physiopathologique, différents modes d'actions sont envisagés dans le développement des cancers au cours de l'obésité. Une modification dans le métabolisme des adipokines engendrée par une surcharge graisseuse a lieu suite à une augmentation de la leptine et une diminution de l'adiponectine. Une augmentation de la leptinémie pourrait être un facteur de risque de cancer notamment par interaction avec la MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) et la PI3-K (Phosphatidylinositol 3-Kinase) (Hoda et *al.*, 2007). De même, une diminution de l'adiponectinémie pourrait augmenter la probabilité de développer un cancer par diminution des propriétés insulinosensibilisatrices, antiprolifératives et apoptotiques (destruction physiologique des cellules) de l'adiponectine.

D'autres modes d'actions sont aussi fortement liés au risque de développement d'un cancer au cours de l'obésité. Notons que l'augmentation des marqueurs de l'inflammation au cours d'une obésité est aussi l'une des principales causes de développement d'un cancer. Ces marqueurs, tels que le TNF (Tumor Necrosis Factor) produit par les adipocytes possède des propriétés carcinogènes, et l'IL-6 que nous retrouvons souvent élevée en cas d'obésité agit en partie comme un agent antiapoptotique.

La carcinogénèse au cours de l'obésité peut aussi être liée à l'augmentation des apports énergétiques, par l'intermédiaire de la formation d'espèces réactives à l'oxygène capables d'activer la MAPkinase qui présente des propriétés mitogènes. Par ailleurs, l'influence de l'obésité sur la synthèse des facteurs de croissance, dont le dérèglement est à l'origine de nombreux cancers est aussi à prendre en considération.



## CHAPITRE 1. Revue de la littérature

Le tableau suivant présente le risque relatif estimé pour une augmentation de la corpulence de 5 points d'IMC pour plusieurs localisations.

**Tableau 1.3 Risque relatif (RR) de cancer pour une augmentation de l'indice de masse corporelle de 5Kg/m<sup>2</sup> par sexe (d'après des méta-analyses d'études de cohorte) .**

Localisation	RR pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m <sup>2</sup> (95% IC)		Etudes
	Homme	Femme	
Endomètre	-	1,60 (1,52-1,68)	Crosbie et al. 2010
Vésicule biliaire	1,09 (0,99-1,21)	1,59 (1,02-2,47)	Renehan et al. 2008
Adénocarcinome de l'oesophage	1,52 (1,33-1,74)	1,51 (1,31-1,74)	Renehan et al. 2008
Rein	1,24 (1,15-1,34)	1,34 (1,25-1,43)	Renehan et al. 2008
Côlon	1,24 (1,20-1,28)	1,09 (1,04-1,14)	Harris et al. 2009
Leucémie	1,08 (1,02-1,14)	1,17 (1,04-1,32)	Renehan et al. 2008
Pancréas	1,13 (1,04-1,22)	1,10 (1,04-1,16)	Aune et al. 2012
Myélome multiple	1,15 (1,005-1,25)	1,10 (1,05-1,15)	Wallin et al. 2011
Lymphome non hodgkinien	1,09 (1,04-1,14)	1,07 (1,02-1,13)	Larsson et al. 2011
Rectum	1,09 (1,06-1,12)	1,02 (1,00- 1,05)	Renehan et al. 2008
Poumon	0,76 (0,70-0,83)	0,80 (0,66-0,97)	Renehan et al. 2008

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les associations épidémiologiques décrites entre surpoids/obésité et augmentation du risque de cancers cités dans le précédent tableau. Chez les sujets présentant un IMC élevé, on observe une augmentation des taux endogènes de plusieurs hormones, facteurs de croissance et cytokines : insuline, insulin-like growth factor-1(IGF-1), leptine, hormones sexuelles...

Ces facteurs sont impliqués dans des fonctions biologiques jouant un rôle important dans la cancérogenèse, telles que la prolifération, la différenciation et le métabolisme des cellules.

Certains mécanismes seraient communs à toutes les localisations de cancers. Par exemple, l'excès de tissus adipeux augmente la résistance à l'insuline. L'hyperinsulinémie chronique résultante induit la production d'IGF-1 qui favorise la prolifération des cellules. Par ailleurs, l'obésité induit également un état inflammatoire chronique, via l'augmentation des taux

sanguins de facteurs pro-inflammatoires tels que le tumor-necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), l'interleukine 6 (IL-6), la protéine C-réactive et la leptine, qui est favorable à la prolifération cellulaire.

D'autres mécanismes seraient plus spécifiques de certaines localisations. C'est le cas notamment de l'augmentation des taux sanguins d'oestrogènes, associée à l'augmentation du risque des cancers du sein en postménopause et de l'endomètre. Le tissu adipeux, riche en aromatasase qui convertit les androgènes en oestrogènes, augmente les taux circulants d'oestrogènes, même chez les femmes ménopausées qui, en l'absence de traitement hormonal substitutif, ont normalement des taux d'oestrogènes faibles. Or les cellules de l'endomètre et de la glande mammaire, qui sont riches en récepteurs aux oestrogènes, sont particulièrement sensibles à la stimulation de la multiplication cellulaire par les oestrogènes.

### 1.1.4 Traitement de l'obésité

Lorsqu'un patient souffre d'obésité, différentes stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées. Les traitements médicamenteux qui consistent en une inhibition des lipases gastriques et pancréatiques agissent par le mécanisme d'une malabsorption des lipides entraînant une stéatorrhée, ces médicaments devant être associés à un régime hypo lipidique. Les médicaments contre l'obésité sont évalués sur plusieurs effets : l'aide à la perte de poids initiale et surtout à la stabilisation pondérale, effets sur les comorbidités (glycémie, profil lipidique, tension artérielle et tour de taille) et les effets sur la masse grasse. Leurs effets secondaires doivent aussi être supportables et transitoires. Les traitements médicamenteux sont obligatoirement associés à une modification du mode de vie (comportement alimentaire et activité physique).

Une autre stratégie thérapeutique existe actuellement qu'est la chirurgie bariatrique ; la branche de la chirurgie consacrée à la prévention et/ou au traitement de l'obésité. Elle est indiquée à des patients obèses avec un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ou IMC >35 kg/m<sup>2</sup> et présentant des comorbidités sévères après échec d'un traitement médical. Les différents types d'intervention sont classés en fonction de leurs mécanismes d'action. Nous aurons ainsi : les opérations restrictives qui visent à diminuer la capacité à ingérer des aliments solides, les opérations malabsorbatives qui ont pour but de diminuer l'absorption intestinale des graisses et les opérations mixtes qui interviennent à la fois sur la réduction gastrique et sur l'absorption intestinale des graisses.

## CHAPITRE 1. Revue de la littérature

---

De nombreuses études ont rapporté qu'une perte de poids d'environ 5 % à 10 % contribue à d'importants bénéfices pour la santé.

D'après les recommandations du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) et du National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), une perte de poids modeste (5 % à 10 %) et soutenue (9,15) :

- améliore le profil lipidique du patient (études de niveau 1++ 2++, grade A)
- réduit les handicaps liés à l'arthrose (études de niveau 2+, grade A)
- réduit la mortalité toutes causes confondues, la mortalité par cancer et la mortalité par le diabète dans certains groupes de patients (études de niveau 2+, grade B)
- diminue la pression sanguine (études de niveau 1+ et 2++, grade B)
- améliore le contrôle de la glycémie (études de niveau 1++, grade B)
- réduit les risque de diabète de type 2 (études de niveau 2++, grade B)
- améliore les capacités respiratoires des patients asthmatiques (grade B)

Les résultats peuvent également être rapportés par rapport aux bénéfices sur les facteurs de risque de maladie. Par exemple, la perte de poids est recommandée pour réduire la pression artérielle, pour diminuer le low diet lipoprotein (LDL) cholestérol et pour élever le high diet lipoprotein (HDL) cholestérol plasmatique. La perte de poids est également recommandée pour les personnes qui ont une obésité et un diabète ou intolérantes au glucose, afin d'améliorer le contrôle glycémique ((US), 1998).

**Tableau 1.4 Bénéfices théoriques d'une perte de poids de 10Kg chez les personnes ayant une obésité, d'après INSERM 2006.**

Paramètres	Évaluation de l'effet
<b>Mortalité</b>	Diminution de plus de 20 % de la mortalité totale Diminution de plus de 30 % de la mortalité liée au diabète
<b>Pression artérielle</b>	Diminution de 10 mmHg de la pression artérielle systolique Diminution de 20 mmHg de la pression artérielle diastolique
<b>Diabète de type 2</b>	Diminution de 50 % de la glycémie à jeun
<b>Lipides plasmatiques</b>	Diminution de 15 % du cholestérol LDL Diminution de 30 % des triglycérides Augmentation de 8 % du cholestérol HDL

### 1.2 L'interleukine-6

L'interleukine-6 est une protéine pro-inflammatoire dont la masse moléculaire varie entre 21 kDa et 28 kDa (184 acides aminés), en fonction de sa source cellulaire. Du fait de son action pléiotropique, cette cytokine qui est sécrétée par différents types cellulaires: macrophages, lymphocytes, fibroblastes, cellules endothéliales mais aussi adipocytes, fut historiquement découverte par plusieurs équipes de manière concomitante (Ho et *al.*, 2015).

L'interleukine-6 ou IL-6, autrefois appelée la protéine BSF-2 ou IFN- $\beta$ 2, fait partie de la famille des interleukines-6 comprenant également l'interleukine 11 ou (IL-11), le Leukemia Inhibitory Factor (LIF), l'Oncostatine M (OSM), le Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF), la Cardiotrophine-1 (CT-1) et les cardiotrophin-like cytokines (CLC). Ce groupe est basé sur la présence au niveau du récepteur spécifique à chaque médiateur d'une sous unité commune, la sous unité gp130 (Heinrich et *al.*, 1998).

#### 1.2.1 Structure et régulation du gène IL-6

L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle qui joue un rôle central dans de nombreux processus physiologiques inflammatoires et immunologiques. Aussi connu sous le nom d'interferon- $\beta$ 2 (IFN- $\beta$ 2), B cell stimulatory factor-2 (BSF-2) et le facteur de croissance des hybridomes et des plasmocytomes, cette protéine semble être impliqué dans différents processus pathologiques et tumoraux.

Le gène humain de l'IL-6 a été cloné et rapporté par Hirano et *al.* 1986. Le gène codant pour l'IL-6 est situé sur le bras court du chromosome 7 (7p21). L'organisation de ce gène comporte 5 exons et 4 introns pour une longueur d'environ 5Kb (figure 1) (Yasukawa et *al.*, 1987). Ce gène code une protéine de 212 acides aminés incluant un peptide signal de 28 acides aminés (Hirano et *al.*, 1986).

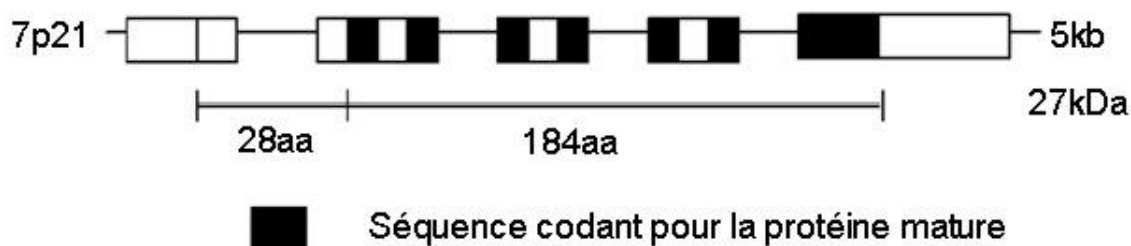
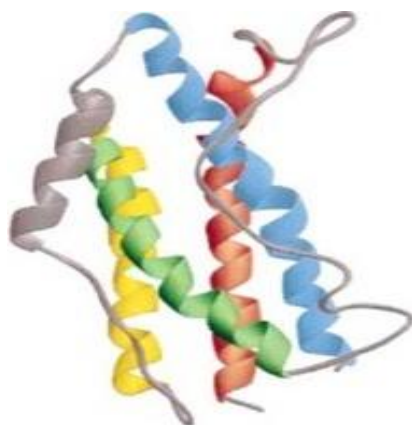


Figure 1.1. Structure du gène de l'interleukine-6 (IL-6). D'après Yasukawa et *al.*, 1987.

De nombreux sites de régulation transcriptionnelle sont présents en amont du gène et permettent une régulation fine de son expression. Certains facteurs de transcription tels que NF- $\kappa$ B, NF-IL-6, activateur de la protéine-1, Fos / Jun sont impliqués dans la stimulation de l'activité du promoteur de l'IL-6 (Ataie-Kachoie et *al.*, 2014). Quant à la transcription de l'IL-6, elle peut être initiée par des seconds messagers, des lipopolysaccharides bactériens, des cytokines telles que l'IL-1 et TNF- $\alpha$  ainsi que des facteurs de croissance tels que le facteur de croissance épidermique et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (Ray et *al.*, 1988). La protéine IL-6 est une glycoprotéine à chaîne unique, sa cristallisation a montré une structure de faisceau à quatre hélices typiques. L'IL-6 est une protéine sécrétée que l'on peut retrouver dans la circulation sanguine complexée à l'  $\alpha$  2-macroglobuline (Ataie-Kachoie et *al.*, 2014).



**Figure 1.2 Cristallisation de l'Interleukine-6.** D'après Heinrich *et al.*, 1998.

La cristallisation de l'IL-6 a montré une organisation en quatre hélices  $\alpha$  longues : A (rouge), B (vert), C (jaune), D (bleu) et une boucle E (gris) les reliant.

### 1.2.2 Le récepteur à l'interleukine-6

L'IL-6 qui est produite par différents types cellulaires peut agir localement ou être acheminée par la circulation sanguine vers ses organes cibles où elle exercera son action via son récepteur.

L'IL-6 exerce son activité biologique par deux molécules : l'IL-6R (également connu sous le nom IL-6R  $\alpha$ , gp80 ou CD126) et gp130 (également appelé IL-6R $\beta$  ou CD130). IL-6R est important pour la liaison du ligand, mais il a seulement 82 acides aminés dans son domaine cytoplasmique, indiquant qu'il ne peut jouer qu'un rôle mineur dans la transduction du signal.

## CHAPITRE 1. Revue de la littérature

---

Lorsque l'IL-6 se lie à IL-6R (qui peut être fixé à la membrane ou sous forme soluble), une homodimérisation de la sous-unité gp130 est induite, et un complexe récepteur fonctionnel de haute affinité de l'IL-6, IL-6R et la gp130 est formé (Mihara et *al.*, 2012). Le complexe trimoléculaire résultant (IL-6/gp80/gp130, 1/1/1) n'est pas capable d'induire une transduction de signal. Il faut l'interaction entre deux complexes tri-moléculaires pour former un super-complexe hexamérique comprenant deux molécules d'IL-6, de gp80 et de gp130 qui est alors pleinement fonctionnel (Chow et *al.*, 2001).

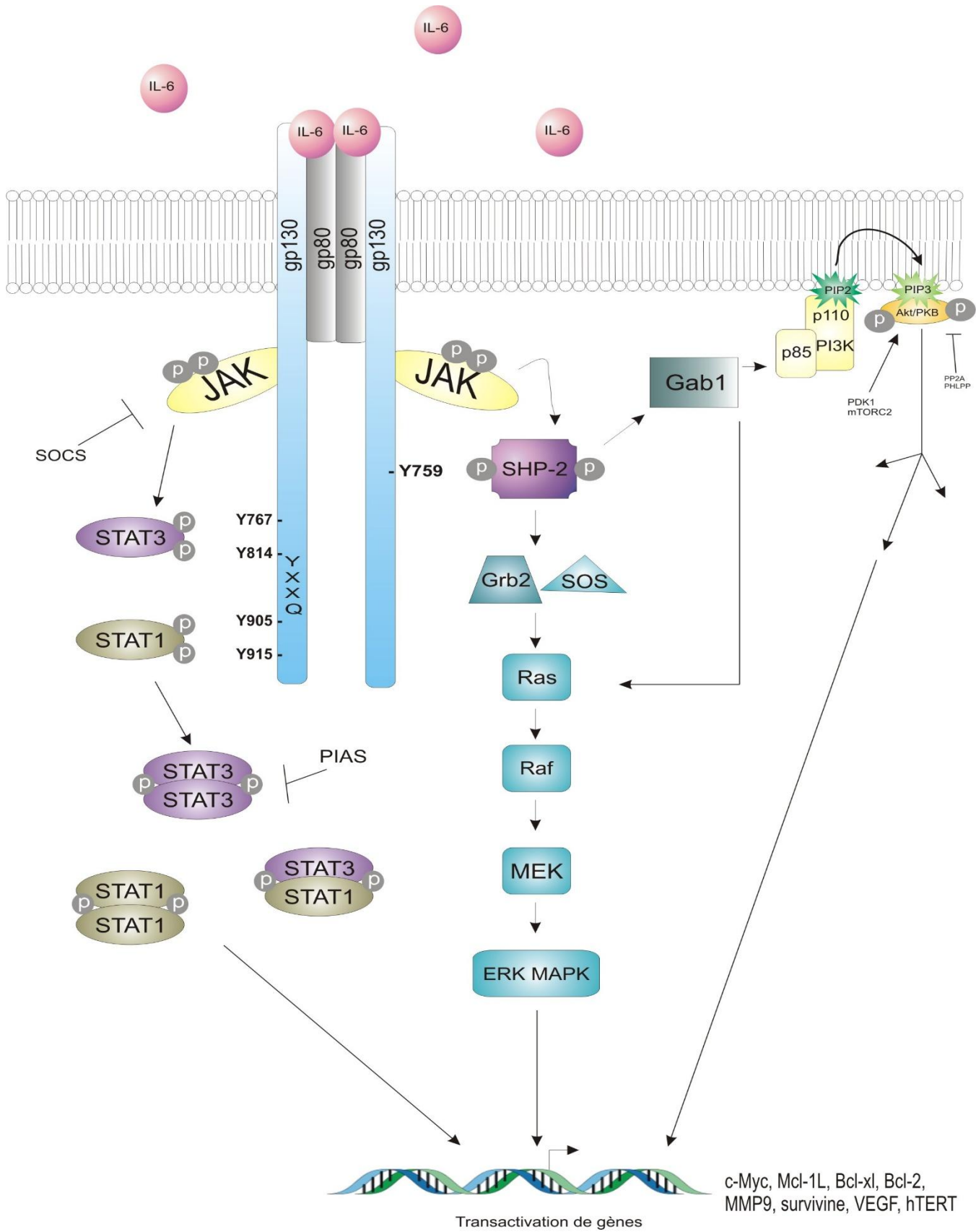


Figure 1.3. Voies de signalisation induites par la fixation de l'IL-6 sur son récepteur.

D'après Heinrich *et al.*, 2003

### 1.2.3 Voie de signalisation intracellulaire induite par l'IL-6

Suite à la formation du super-complexe hexamérique, les kinases JAK (1, 2, 3) sont recrutées et vont se transactiver mutuellement par phosphorylation. Ces dernières une fois activés, phosphorylent les résidus tyrosine dans le domaine intracytoplasmique de la gp130.

Parmi les six résidus tyrosines présents dans le domaine cytoplasmique gp130, l'activation de JAK médiée par gp 130 déclenche deux principales voies de signalisation : le résidu (Y759) est situé à l'intérieur d'un motif qui permet le recrutement puis l'activation de la protéine SHP-2 (Src-homology tyrosine phosphatase 2) et active la voie SHP-2/ ERK MAPK, et le résidu gp130 YXXQ aboutit à l'activation de la voie JAK/STAT.

Dans la première voie activée par le résidu Y759, la protéine SHP est d'abord recrutée puis phosphorylée par JAKs. Elle interagit par la suite avec Grb2 qui est constitutivement associé avec Sos (son-of-sevenless), un échangeur GDP/GTP pour Ras. La forme GTP de la protéine Ras transmet alors un signal d'activation de la voie ERK MAPK qui à son tour active d'autres facteurs tels que NF-IL-6 agissant sur le génome.

De même, dans la voie JAK/STAT médiée par le résidu gp130 YXXQ les protéines STAT sont recrutées près des domaines YXXQ/YXPQ et sont ensuite phosphorylées par JAKs. La protéine STAT activée forme un hétérodimère (STAT1–STAT3) ou un homodimère (STAT1–STAT1 and/or STAT3–STAT3) qui sont ensuite déplacés vers le noyau et active la transcription des gènes cibles. Ces deux signaux décrits provoquent indépendamment une variété d'activités biologiques (Mihara *et al.*, 2012).

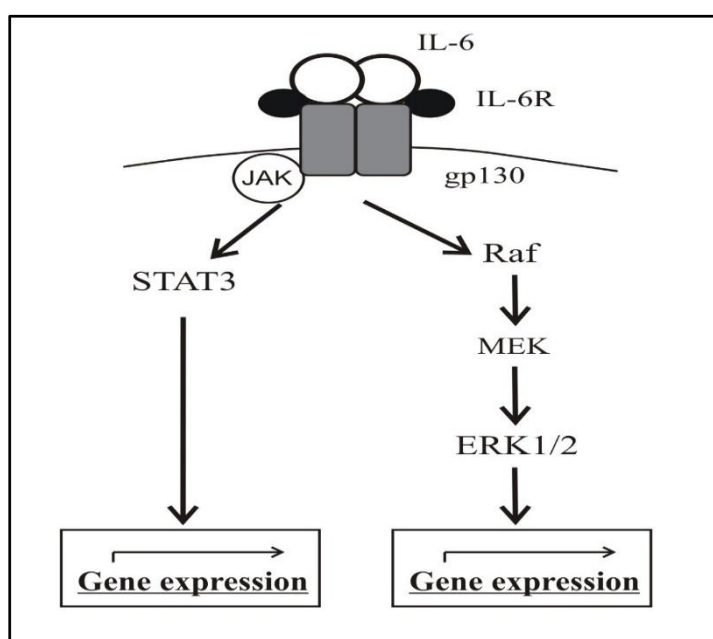


Figure 1.4 Voies de signalisation de l'IL-6 MEK, MAPK/ERK kinase.

D'après Mihara *et al.*, 2012



### 1.2.4 IL-6, inflammation et obésité

L'activation prolongée et incontrôlée de l'inflammation est une caractéristique de nombreuses maladies, dont l'obésité et les cancers. Dans l'obésité, le tissu adipeux ne change pas seulement quantitativement, en d'autres termes, une augmentation du volume des adipocytes et du nombre, l'augmentation de la masse grasse est également associée à un recrutement et une activation des lymphocytes T et des macrophages dans le tissu adipeux (Ouchi et *al.*, 2011). De plus, le tissu adipeux n'est pas uniquement un organe de stockage d'énergie ou un organe d'isolation thermique. Des recherches intenses sur ce tissu ont rapporté l'image d'un organe actif impliqué dans des processus métaboliques, hormonaux et immunitaires, dont les produits et les réactions sont en mesure d'agir non seulement localement, mais influence également d'autres organes et systèmes (Mraz and Haluzik, 2014).

De manière concomitante avec le développement de l'inflammation, l'obésité est associée à une infiltration accrue des macrophages dans le tissu adipeux. Ces derniers sont considérés comme les principaux contributeurs à l'augmentation des médiateurs inflammatoires associés à l'obésité (Xu et *al.*, 2003). En outre, et en dépit de cette augmentation du nombre de macrophage dans le tissu adipeux, ces cellules subissent un changement qualitatif depuis un phénotype anti-inflammatoire vers un phénotype pro-inflammatoire caractérisé par l'expression de grandes quantités d'IL-6 et de TNF (Mauer et *al.*, 2015). Il a pu être estimé qu'au moins 30 % de la concentration circulante d'IL-6 pouvaient être attribués à la production par le tissu adipeux, il est donc important de noter dans ce contexte que le tissu adipeux viscéral produit environ 3 fois plus d'IL-6 que le tissu adipeux sous-cutané (Joffe et *al.*, 2013).

L'augmentation de l'expression de l'IL-6 dans le tissu adipeux a déjà été mise en évidence, toutefois le mécanisme exact de l'action de l'IL-6 reste insaisissable. Ceci peut être dû au fait que les neurones dépendent de l'IL-6 trans-signalisation, ce qui rend l'analyse de ces effets avec des moyens génétiques encore plus contestant.

### 1.3 La leptine

La leptine, produite par le gène *obese* (*ob*), est une hormone de découverte récente (1994). C'est une hormone protéique formée d'une seule chaîne, de poids moléculaire 16 kD, dont on pense qu'elle joue un rôle clef dans la régulation du poids corporel et dans l'homéostasie énergétique (Zabeau et *al.*, 2015). Sa découverte a engendré une avalanche de projets de recherche cherchant à comprendre la régulation et l'action de cette nouvelle hormone. Mais surtout, elle a apporté la clef d'une meilleure compréhension de la physiologie de la régulation

du poids corporel et la possibilité de mettre en évidence de possibles mécanismes pathophysiologiques de l'obésité et des troubles de la nutrition.

La leptine est presque exclusivement produite par les adipocytes blancs ; ceux de grandes tailles produisant plus de leptine que les adipocytes de petites tailles. Bien que l'on croyait à l'origine que la leptine soit synthétisée exclusivement dans le tissu adipeux blanc, il a été prouvé qu'elle peut également être produite en petites quantités dans le placenta, les cellules de la muqueuse gastrique, les myocytes et les cellules épithéliales mammaires (Friedman, 2002).

La leptine agit sur le Système Nerveux Central, en particulier sur l'hypothalamus, en diminuant la prise alimentaire et en augmentant la dépense d'énergie (Banks, 2004). Cette protéine non-glycosylée a également des effets pléiotropiques sur la fonction neuroendocrine, la fonction de reproduction, le développement pubertaire, le développement des os, la fonction immunitaire, l'hématopoïèse, la pression artérielle, l'homéostasie du glucose et le métabolisme des acides gras, entre autres rôles physiologiques (Schmidt et *al.*, 2015). L'expression et la sécrétion de leptine sont contrôlées par de nombreux facteurs, tels que les cytokines inflammatoires, les corticoïdes et l'insuline (Dagogo-Jack, 2001).

En termes chimiques, la leptine possède une structure tertiaire caractérisée par quatre hélices alpha antiparallèles, connectées par deux longues boucles. La leptine est donc considérée comme appartenant à la famille de cytokines de type I, incluant l'IL-6, IL-11, IL-12 ou LIF11.

La concentration plasmatique de la leptine est proportionnelle au niveau de masse adipeuse de l'organisme, et est par conséquent considérablement élevée chez les sujets obèses.

### 1.3.1 Le gène et les récepteurs de la leptine

Le gène de la leptine appelé *obese* (*ob*) est situé sur le chromosome 7 (7q31.3) et transcrit un peptide constitué de 167 acides aminés. Chez l'homme, le gène *obese* mesure environ 20 kb, la taille de l'exon 1 est de 26 pb, celle de l'exon 2 est de 175 pb et celle de l'exon 3 est de 2600 pb au minimum. Les introns 1 et 2 mesurent 10kb et 2.3 kb, respectivement (Isse et *al.*, 1995).

La leptine exerce ses effets en se liant à un récepteur particulier, à distribution tissulaire très répandue. Le récepteur de la leptine (Ob-R) est, chez l'homme, codé par le gène LEPR situé dans le chromosome 1 (1p31), il appartient à la famille de récepteurs de cytokines de classe I

## CHAPITRE 1. Revue de la littérature

contenant notamment le récepteur de l'IL-6, le granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) et est donc constitué d'une seule protéine transmembranaire.

À l'heure actuelle, six isoformes du récepteur de la leptine sont générées par épissage alternatif du gène LEPR, elles partagent toutes un domaine de liaison commun à la leptine, mais diffèrent dans leurs domaines intracellulaires. Les six isoformes du récepteur de la leptine sont classées en trois catégories distinctes: l'isoforme longue ou (ObRb), les isoformes courtes ou (ObRs) comprennent (ObRa, ObRc, ObRd, ObRf) possédant un domaine intracellulaire réduit et enfin l'isoforme circulante (ObRe) ne possédant ni domaine membranaire ni domaine intracellulaire. Cette dernière forme est la forme sécrétée du récepteur de la leptine qui lie la leptine libre et régule sa concentration dans la circulation (Lammert et al., 2001; Münzberg and Morrison, 2015).

Ahima RS et al, 2000 a cartographié les différentes isoformes du récepteur de la leptine avec les différents domaines extra et intracellulaire (Ahima and Flier, 2000).

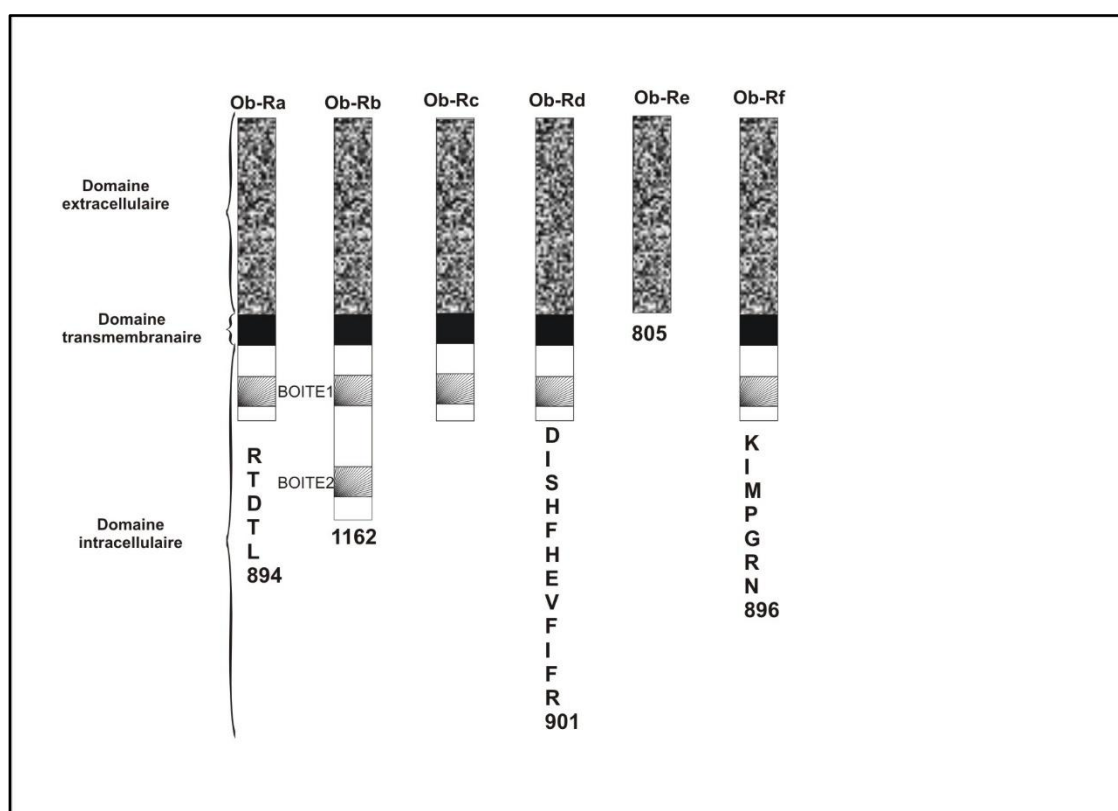


Figure 1.5 Les différentes isoformes du récepteur de la leptine. D'après Ahima RS et al., 2000.

Toutes les isoformes de ObR possèdent un domaine extracellulaire commun. Le domaine intracellulaire permet de différencier les isoformes courtes ObRs (a, c, d, f) et l'isoforme longue ObRb. L'absence de domaine transmembranaire est caractéristique de l'isoforme circulante ObRe.

L'isoforme longue (ObRb) est principalement exprimée au niveau du système nerveux central mais semble aussi présente dans certains tissus périphériques. Elle est considérée comme l'isoforme la plus importante pour l'action biologique de la leptine. La forme ObRa est quant à elle la plus exprimée en termes de quantité et de localisation, elle est exprimée au niveau central et dans la grande majorité des tissus périphériques. Il semble qu'elle joue un rôle prédominant dans le transport de la leptine du sang vers le liquide céphalo-rachidien.

ObRe correspond à « binding protein » de la leptine, elle se lie à la leptine libre et régule sa concentration dans la circulation (Barbier et *al.*, 2000).

### 1.3.2 Voies de signalisation activées par le récepteur de la leptine

Depuis la découverte initiale de la leptine il y a un peu plus de 20 ans, nous avons beaucoup appris sur les mécanismes moléculaires de son action. Le récepteur de la leptine appartient à la famille de récepteurs des cytokines, il ne possède donc pas d'activité (kinase) intrinsèque. L'activation complète de ces récepteurs ne peut donc avoir lieu que par l'intermédiaire de protéines à activité tyrosine kinase, les JAK. La formation du complexe tétramérique Ob-ObR induit un changement conformationnel permettant l'activation des JAK qui activent en retour ObR.

La leptine interagit avec l'isoforme longue du récepteur ObRb. L'activation de ObRb, suivie par une phosphorylation des résidus tyrosines aboutissent au recrutement de multiples voies de signalisation; à savoir les facteurs de transcription STAT, SHP2 et ERK, la voie PI3 kinase, et SH2B1 (Allison and Myers, 2014). Chacune de ces voies contrôlent un aspect spécifique de l'action de la leptine sur la physiologie humaine.

La leptine interagit uniquement avec l'isoforme ObRb du récepteur, parce que cette dernière est la seule à posséder un domaine intracellulaire complet capable d'activer le second messager. Plusieurs hypothèses pensent que les autres isoformes courtes du récepteur servent à se lier à la leptine dans le sérum dans le but de la stabiliser ou à la transporter à son lieu d'action (Zhang and Scarpace, 2009).

ObRb est constitué d'un domaine extracellulaire de liaison pour la leptine, un seul domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire contenant des sites de liaison pour de multiples protéines de signalisation. Contrairement aux autres récepteurs de types cytokine, la fixation du ligand sur le récepteur ne semble pas activer sa dimérisation mais favorise plutôt un changement de conformation qui conduit à l'autophosphorylation et l'activation des Janus kinase 2 (JAK2), qui sont constitutivement liés à Box1 et Box 2 (Kloek et *al.*, 2002). L'une des

voies de signalisation majeures qui résultent de la fixation de la leptine sur le récepteur ObRb est la voie STAT. Grâce notamment à la séquence peptidique Y<sup>1138</sup> seules STAT3, STAT5 et STAT6 sont activées et phosphorylées en réponse à la leptine, néanmoins STAT 1 et 5 ne sont pas activés au niveau de l'hypothalamus. Une fois STAT3 activé, il est transloqué vers le noyau et effectue des changements dans l'expression des gènes cibles (Allison and Myers, 2014).

L'activation de la protéine SHP-2 constitue une seconde voie de signalisation suite à la formation du complexe Ob-ObRb. SHP-2 est recrutée par ObRb au niveau du résidu tyrosine Y<sup>985</sup> et permet alors le recrutement de la protéine adaptatrice Grb-2. Grb-2 déclenche après phosphorylation de plusieurs autres protéines la cascade des MAPK (Bjørbaek et al., 2001). La voie IRS/PI3K (Insulin Receptor Substrate/ Phosphoinositide 3-Kinase) est la voie principale par laquelle l'insuline induit ses effets, le récepteur de la leptine activé recrute certains acteurs de cette voie, il existe une interconnexion entre les voies de signalisation de ces deux hormones. Le mécanisme exacte d'activation simultanée de ces deux voies reste toutefois inexplicé (Allison and Myers, 2014).

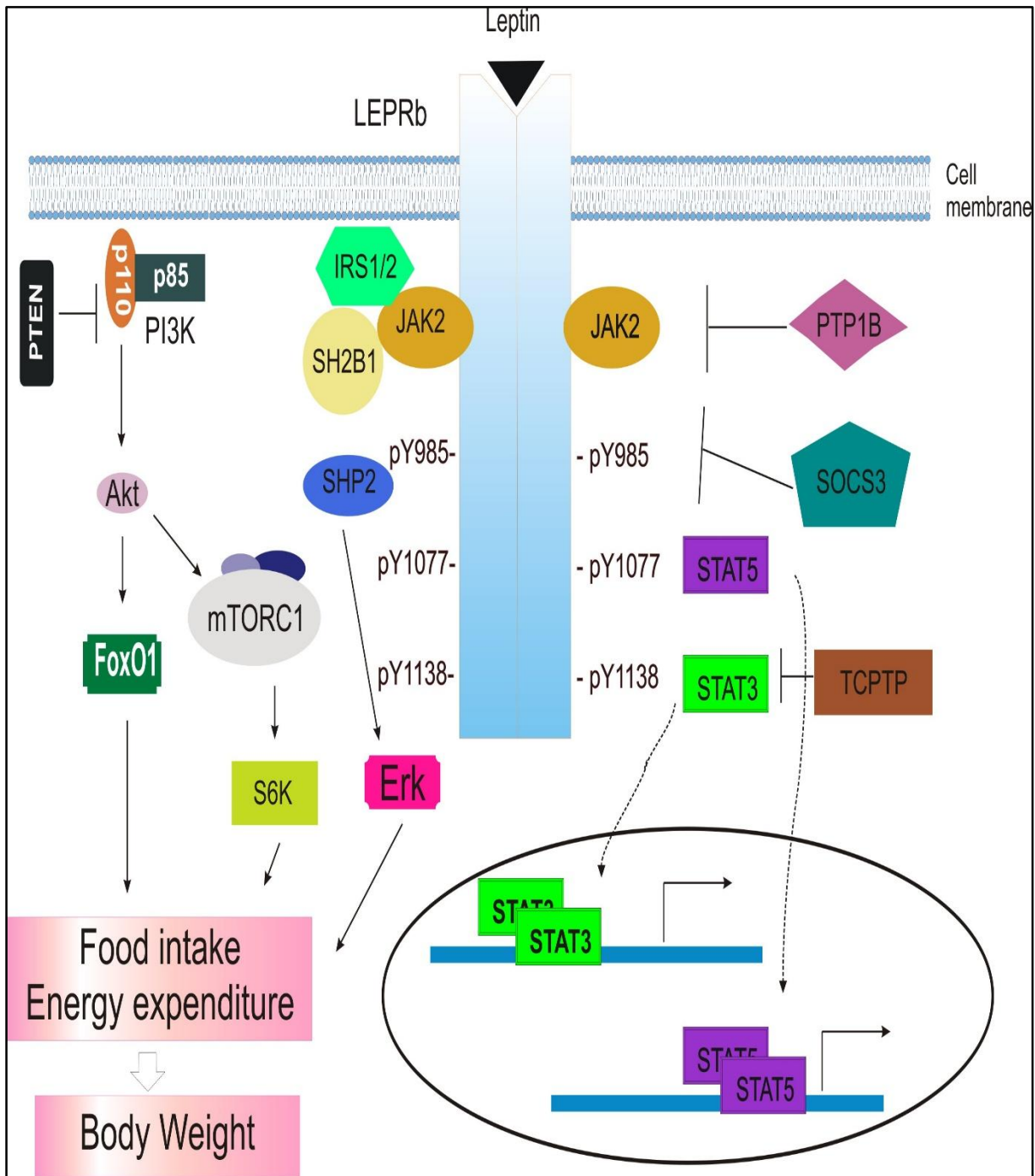


Figure 1.6 Les voies de signalisation de la leptine. D'après Yingjiang Zhou.

### 1.3.3 Leptine, inflammation et obésité

Dans les conditions physiologiques normales, la leptine limite les dépôts lipidiques dans les cellules graisseuses par différents mécanismes: soit en diminuant la liaison de l'insuline à son récepteur soit par l'altération de la signalisation de l'insuline ou bien en réduisant l'action métabolique de l'insuline (liée à l'absorption du glucose, la synthèse de glycogène et la lipogénèse) (Otero et *al.*, 2005). En outre, il a été démontré que l'expression de l'acide gras synthase est réduite par la leptine. Dans les conditions pathologiques cependant, le tissu adipeux secrète la leptine en grande quantité dans le but de stocker l'excès de calories dans les adipocytes et empêcher la formation de dépôts lipidiques dans les autres tissus. Une concentration élevée des taux de leptine dans le tissu adipeux, observée au cours de l'obésité ne peut prévenir le stockage excessive des lipides dans les adipocytes. Des études suggèrent que le mécanisme autocrine et paracrine de la leptine dans le tissu adipeux est peut être relié à SOCS-1 et 3; protéines qui bloquent la phosphorylation de STAT-3 (Wang et *al.*, 2000). Par conséquent, la résistance à la leptine augmente donc l'adiposité, la dyslipidémie et l'insulino-résistance, suggérant ainsi que cette hormone peptidique est très probablement le lien moléculaire entre l'obésité et le diabète de type 2 (Huan et *al.*, 2003). Bien que le rôle que joue la leptine dans les voies métaboliques est bien documenté, peu est connu sur son activité dans les processus inflammatoires. La leptine est donc considérée comme la clé de pontage reliant l'adiposité à l'état inflammatoire chronique de l'obésité.

Le tissu adipeux viscéral des sujets obèses est caractérisé par la présence des adipocytes hypertrophiés, l'apparition d'une hypoxie localisée et l'augmentation des réponses angiogéniques/adipogéniques. En effet, l'inflammation et l'angiogénèse sont deux processus qui ont longtemps été associés à de nombreuses maladies chroniques, et sont déclenchés par les mêmes événements moléculaires, renforçant ainsi leur association (Kiguchi et *al.*, 2009). Les cellules endothéliales dans les vaisseaux angiogéniques produisent divers facteurs de croissance et des cytokines qui favorisent, d'une manière paracrine, la croissance et l'expansion des adipocytes.

L'hypoxie dans le tissu adipeux induit l'augmentation de l'expression des facteurs liés à l'angiogénèse; tels que la leptine, l'IL-6, IL-8 et le TNF- $\alpha$  et la diminution des inhibiteurs endogènes de l'angiogénèse (Balogh et *al.*, 2007; Hongo et *al.*, 2009). L'interaction complexe entre les adipocytes et les cellules endothéliales suggère que le dysfonctionnement de l'un des deux compartiments aurait un impact considérable sur la fonction du tissu adipeux. Dans ce dernier, l'expression accrue des molécules d'adhésion et des chimiokines dans des cellules endothéliales avec augmentation de la perméabilité microvasculaire nouvellement formée favorise l'infiltration de cellules immunitaires, ce qui contribue à la résistance à l'insuline. Dès

lors, un cercle vicieux exacerbe les troubles conduisant à une médiation immunitaire inflammatoire dans le tissu adipeux de l'obésité.

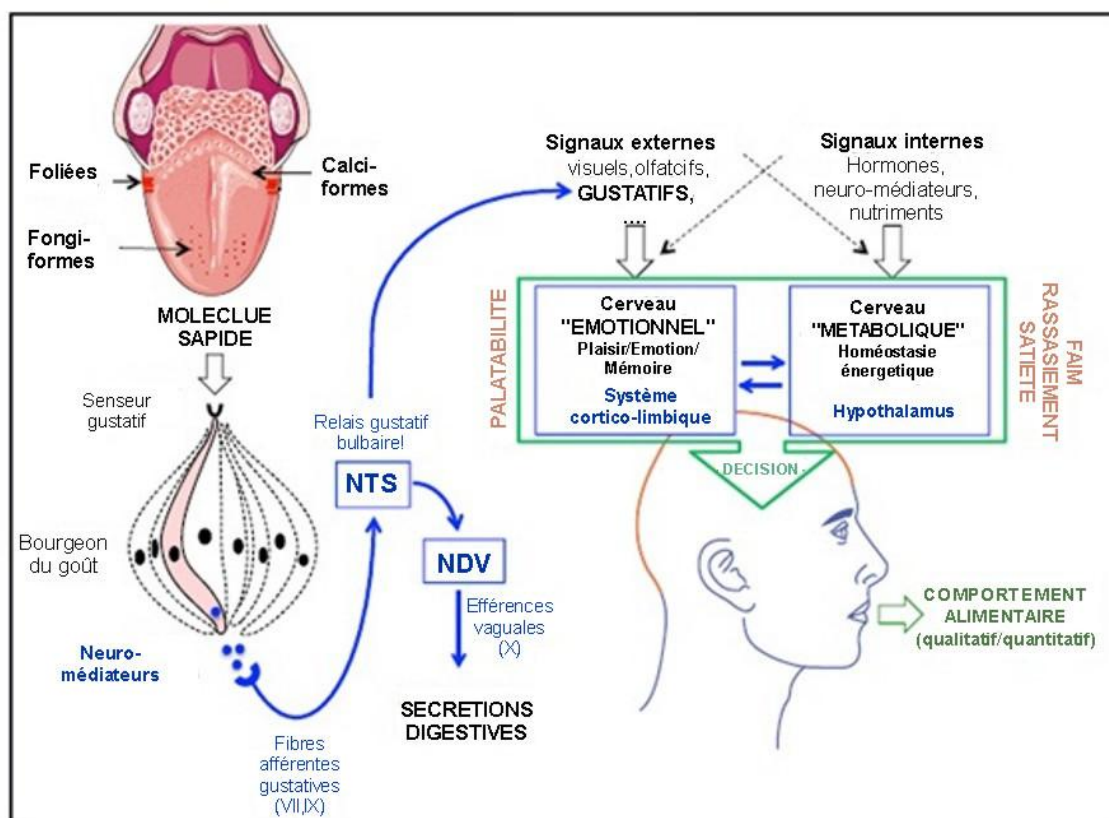
### 1.4 La perception des lipides alimentaires

Bien que les origines de l'obésité soient clairement multifactorielles, le bouleversement récent de nos habitudes alimentaires contribue de façon significative à sa progression rapide au niveau mondial. Chez les mammifères, la composition chimique des aliments joue indéniablement un rôle dans le choix alimentaire. Des informations d'origine olfactives, somesthésique (perception de la texture et de la température) et gustative permettent de détecter la nature de l'aliment ingéré dès sa mise en bouche. La perception oro-sensorielle des lipides alimentaires a longtemps été considérée comme étant uniquement dépendante de leur texture et de leurs caractéristiques olfactives, jusqu'à une période récente où cette vision restrictive a été battue en brèche par une série de travaux qui ont mis en évidence l'existence d'une dimension gustative pour la consommation des lipides. L'identification récente de lipido-récepteurs tels que CD36 au niveau des bourgeons du goût chez l'homme (Simons et *al.*, 2011), dont l'absence partielle ou totale affecte les choix alimentaires (Pepino et *al.*, 2012), suggère que les lipides alimentaires pourraient être perçus par la voie gustative.

#### 1.4.1 Anatomie du système gustatif

Chez les mammifères, la gustation agit de concert avec l'olfaction et les modalités somesthésiques. Différentes protéines chimioréceptrices trouvées au niveau des cellules sensorielles des bourgeons du goût permettent la reconnaissance des cinq modalités gustatives connues jusqu'aujourd'hui à savoir, le sucré, le salé, l'amer, l'acide et l'umami. Au niveau lingual, ces bourgeons du goût sont renfermés dans des papilles gustatives dont on distingue trois sortes : les papilles fongiformes, situées dans les 2/3 antérieures de la langue, contiennent un petit nombre de bourgeons du goût. Elles sont innervées par le nerf VII ou corde du tympan. Les papilles calciformes et foliées situées dans l'épithélium lingual postérieur et sont innervées par le nerf IX ou glossopharyngien. Chez l'Homme, les papilles calciformes constituent le « V » lingual alors que les foliées sont situées sur les bords latéraux. Les fibres de ces nerfs rejoignent au niveau bulbaire le noyau du tractus solitaire (NTS) qui constitue le premier relais de la chaîne sensorielle gustative (Besnard, 2016).





**Figure 1.7 Circuit gustatif et conséquences physiologiques sur les sécrétions digestives et le comportement alimentaire.** D'après P. Besnard 2016

DVN, noyau dorsal du vague ; NTS, noyau du tractus gustatif ; VII, corde du tympan ; IX, glosso-pharyngien ; X, vague.

#### 1.4.2 Transmission du signal gustatif

Les effets physiologiques induits par l'interaction entre une molécule alimentaire et une structure de reconnaissance spécifique localisée au niveau des papilles gustatives conduit à la transmission d'un signal gustatif aboutissant à la perception d'une saveur. Ces protéines localisées au sommet des cellules chimioréceptrices des bourgeons du goût sont soit des canaux ioniques dont la fonction est contrôlée par des ions ( $\text{Na}^+$  pour le salé ou  $\text{H}^+$  pour l'acide), soit des récepteurs activés par des ligands spécifiques entraînant la production d'un second messager intracellulaire (cas du sucré, de l'amer et de l'umami) ou encore des récepteurs canaux dont la liaison avec un ligand spécifique contrôle le flux transmembranaire d'un ion (sucré, umami) (Gilbertson and Boughter, 2003). Quel que soit le mécanisme incriminé, l'activation des cellules réceptrices gustatives par le couple molécule sapide/protéine de reconnaissance se traduit par une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium ionisé ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) (Besnard, 2016). La variation de la concentration du

calcium ionisé provoque l'exocytose de neuromédiateurs à l'origine de l'activation de fibres nerveuses gustatives sous-jacentes. Après avoir transité par le noyau du tractus solitaire (NTS), l'information gustative est traitée par différentes aires cérébrales. Le NTS renvoie également des informations vers le tractus digestif via des efférences vagales. Cette voie réflexe active par anticipation diverses sécrétions digestives préparant, notamment, le tube digestif à l'arrivée du bol alimentaire. Le traitement de l'information gustative permet d'évaluer la palatabilité des aliments ; toutefois pour adapter la prise alimentaire aux besoins énergétiques d'autres signaux viennent s'ajouter à l'information oro-sensorielle. Ces signaux internes de faim, de rassasiement ou de satiété et externes notamment de type humoraux (exp : la leptine) permettent de relier la satisfaction hédonique au « bien être métabolique » escompté pour un aliment donné et donc de déclencher la décision de le consommer ou pas. Les aliments énergétiques riches en graisses sont particulièrement agréables au goût, ce qui explique l'attrance partagée par beaucoup d'entre nous pour ces derniers (Drewnowski, 1997). Plusieurs études menées sur le modèle murin ont montrées que les signaux lipidiques utilisent la voie du nerf gustatif pour moduler à la fois la fonction digestive et le comportement alimentaire.

### 1.4.3 Perception du gras et obésité

Puisque la détection oro-sensorielle des lipides est en partie médiée par la voie gustative, il est légitime de se demander si l'obésité affecte la détection orale des lipides, et dans l'affirmative si elle est la cause ou la conséquence d'un dysfonctionnement. Pour tenter de répondre à ces questions plusieurs tests comportementaux ont été entrepris chez les rongeurs. Le « two bottle preference test » permet de déduire l'impact d'une substance donnée, par exemple une émulsion lipidique, sur le comportement alimentaire (indifférence, attraction, aversion). Toutes les expériences menées sur le modèle murins sont parvenues à la même conclusion ; les rats et les souris obèses consomment préférentiellement le régime hyperlipidiques (Shin et *al.*, 2011), il semble qu'un tel changement comportemental ait à la fois une origine centrale (i.e. neurovulnérabilité du cerveau « émotionnel ») et périphérique (i.e. dysfonction de l'oro-détection des lipides). Une réduction de la réponse calcique déclenchée par les lipides au niveau des cellules gustatives fraîchement isolées a été observée chez ces souris obèses et l'on pense que ce phénomène est la conséquence d'une perturbation de l'expression des lipido-récepteurs limitant ainsi la transduction du signal lipidique au niveau des cellules réceptrices gustatives (Ozdener et *al.*, 2014).

Toutefois, la question de l'existence d'une corrélation entre l'obésité et la sensibilité de la lipido- détection orale reste encore débattue chez l'homme. L'association entre l'IMC et le seuil

de détection des lipides n'a pas été mise en évidence dans toutes les études. Certaines ne trouvent aucune corrélation récurrente entre ces deux paramètres. L'étude menée par Chevrot et son équipe (Chevrot et *al.*, 2014) sur la détection des acides gras à longue chaînes chez les humains n'est pas en concordance avec grand nombre d'études qui avaient émises l'existence d'une corrélation entre ces deux paramètres. Celle-ci révèle que la détection orale de l'acide linoléique peut être très variable chez les sujets minces et obèses et cette différence inter-espèce pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité génétique, les habitudes alimentaires mais également dans l'approche méthodologique utilisée. De plus, chez l'homme les seuils de détection des lipides sont généralement établis au moyen des tests triangulaires (3-Alternative Force Choice test ou 3-AFC) au cours desquels le sujet doit identifier, parmi trois solutions, celle contenant la molécule sapide, la concentration de cette dernière étant progressivement augmentée jusqu'au moment où le sujet devient capable de la détecter sans erreur plusieurs fois de suite. Ces expériences sont généralement réalisées dans des conditions minimisant au maximum les influences olfactives, d'où le port d'un pince-nez obligatoire. Une autre étude récente utilisant la méthode 3-AFC rapporte que les sujets les moins aptes à détecter les lipides étaient tous obèses (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) et se distinguaient des autres participants, qu'ils soient obèses ou non, par une surconsommation d'aliments gras. Il est donc possible que la relation entre obésité, performance de la lipido-détection orale et choix alimentaire puisse également exister chez l'homme, bien qu'elle ne semble pas être systématique, contrairement à ce qui est trouvé chez les rongeurs (Chevrot et *al.*, 2014).

L'origine de ce dysfonctionnement oro-sensoriel est encore mal connu. Cependant deux pistes non mutuellement exclusives ont été établies : les troubles endocrines et l'inflammation liée à l'obésité. Les mécanismes possibles chez l'homme n'ont à ce jour pas pu être révélés, mais l'on pense que la performance fonctionnelle des papilles gustatives est affectée par l'environnement pro-inflammatoire caractérisant l'obésité ce qui contribue à la chute de la sensibilité de la lipido-détection orale. En bref, il ressort de ces expériences murines et humaines que l'obésité interfère, de façon plus ou moins systématique selon l'espèce considérée, avec la lipido-détection orale des lipides alimentaires. La détérioration du « sensing » oro-sensoriel des lipides est à l'origine d'un cercle vicieux favorisant une consommation préférentielle d'aliments riches en lipides, ce phénomène étant réversible en cas de perte de poids (Besnard, 2016).

### 1.5 Espèces réactives de l'oxygène et obésité

#### 1.5.1 Statut oxydant/anti oxydant

Dans les systèmes biologiques, un déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants en faveur des oxydants se définit par « un stress oxydatif ». Ce déséquilibre entraînant des dommages cellulaires se produit lorsque les radicaux libres appelés aussi les espèces oxygénées activées sont produits plus rapidement qu'ils ne peuvent être neutralisés par les systèmes de défense antioxydants (Atamer et *al.*, 2008).

Le stress oxydatif est actuellement reconnu comme étant à l'origine ou comme représentant un facteur aggravant de plusieurs pathologies. Différentes études ont démontrées son implication dans l'hypertension artérielle, le diabète ou encore l'obésité.

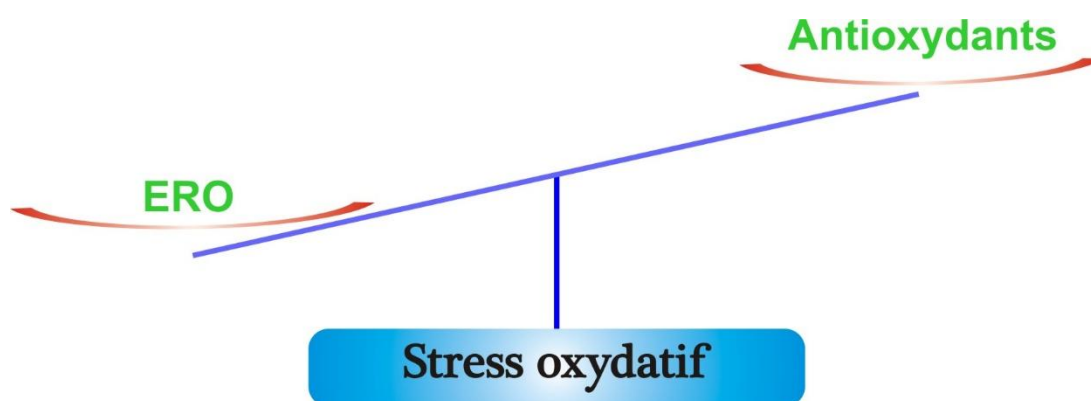


Figure 1.8 Déséquilibre de la balance entre antioxydants et ERO

Différents tests permettent de déterminer ce déséquilibre oxydant/anti-oxydant, parmi les plus utilisés le pouvoir anti-oxydant total du plasma (ORAC) qui permet, *in vitro*, de déterminer la capacité du plasma à neutraliser les radicaux libres générés et donc à freiner l'hémolyse des globules rouges.

##### 1.5.1.1 Radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) possédant au moins un électron célibataire (ou non apparié) sur leur couche externe. Ces particules essentiellement issues du métabolisme de certaines molécules ou de la conversion de l'oxygène en énergie sont en général très réactives et instables. Les radicaux libres peuvent jouer un rôle essentiel dans certaines fonctions biologiques telles la phagocytose, la régulation de la croissance cellulaire et des signaux intercellulaires et la synthèse d'importants composés

organiques (Tremellen, 2008). Toutefois, en concentration élevée, ils deviennent hautement cytotoxiques et peuvent entraîner l'oxydation de l'ADN et des protéines ou encore la peroxydation des lipides.

Les radicaux libres impliquant un ou plusieurs atomes d'oxygène se nomment espèces réactives de l'oxygène ERO (en anglais ROS pour Reactive Oxygen Species). Ces derniers regroupent l'ensemble des dérivés radicalaires de l'oxygène : l'anion superoxyde qui est la forme primaire des ROS, et est formé par l'addition d'un électron à l'oxygène moléculaire (O<sub>2</sub>), le radical hydroxyle (•OH) et le radical peroxy (ROO•). Les ERO impliquent aussi les composés non-radicalaires : le ROOH et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Tremellen, 2008).

Les radicaux libres impliquant plutôt un atome d'azote se nomment espèces réactives de l'azote (RNS). Parmi ces molécules, il y a le monoxyde d'azote (NO•) et le peroxydazote (ONOO-).

Le maintien d'un niveau non cytotoxique de ROS est assuré par des systèmes antioxydants, dont le rôle principal est de neutraliser et de dégrader les radicaux libres. Un déficit ou un dysfonctionnement de ces systèmes engendre une augmentation des dommages tissulaires. Aussi, on retrouve des anti-oxydants enzymatiques ; principalement composé de catalase (CAT), de super oxyde dismutase (SOD) et de glutathions peroxydases (GPx) et des anti-oxydants non-enzymatiques ; qui eux ne sont pas synthétisés par l'organisme mais doivent être apportés par l'alimentation. On retrouve dans cette dernière catégorie les oligoéléments (le cuivre, le fer, le manganèse, le sélénium et le zinc), l'acide ascorbique (vitamine C), l'alpha tocophérol (vitamine E), entre autres vitamines (Vertuani et *al.*, 2004).

### 1.5.1.2 Catalase

La catalase (CAT) est une enzyme qui joue un rôle important dans la protection des cellules contre les effets toxiques du peroxyde d'hydrogène. Cette protéine tétramérique de 244 kDa est formée de quatre sous-unités identiques de 59,7 kDa qui comportent chacune un groupe hème composant les sites actifs de cette enzyme (Kodydková et *al.*, 2014).

La catalase est principalement une enzyme intracellulaire, qui chez les mammifères est fortement exprimée dans les érythrocytes, le foie et les reins. Dans les tissus comme le foie, la catalase est localisé dans les peroxysomes (Chelikani et *al.*, 2004).

A une concentration élevée de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, la principale fonction de la catalase est la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène (réaction catalytique) (Gutteridge, 2015). En effet la réaction catalytique n'a lieu que lorsque le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est présent à des concentrations élevées de l'ordre de 10<sup>-4</sup> M (Maté et *al.*, 1999).

La catalase est considérée comme l'une des principales enzymes antioxydantes, elle a été étudiée dans un certain nombre de maladies associées au stress oxydatif (l'athérosclérose, l'hyperlipidémie, le diabète sucré, l'hypertension, et les maladies neurodégénératives).

### 1.5.1.3 Malondialdéhyde

Le malondialdéhyde (MDA), ou aldéhyde malonique est un composé chimique de formule  $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$ . Étant considéré comme le principal biomarqueur de la peroxydation des lipides et du stress oxydatif, le malondialdéhyde (MDA) cause aussi des dommages importants au fonctionnement des cellules ; sa longévité et sa réactivité élevée lui permettent de fonctionner à l'intérieur et à l'extérieur des cellules.

Ce produit terminal de la peroxydation des lipide des acides gras polyinsaturés est analysé comme biomarqueur du stress oxydatif et est responsable d'altération du métabolisme cellulaire. L'altération du MDA avec l'ADN et les protéines a souvent été décrite comme potentiellement mutagène et athérogène (Rio et *al.*, 2005).

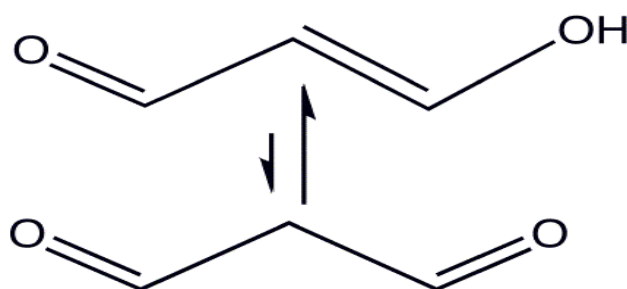


Figure 1.9 Malondialdéhyde

En somme, l'obésité est associée à un état de stress oxydatif, puisqu'il existe une relation positive entre les divers marqueurs du stress oxydatif systémique et le degré de l'obésité.

D'autre part, la surproduction des ROS dans l'obésité est souvent associée à un état inflammatoire. C'est pourquoi nous consacrerons la prochaine section à l'étude de la relation entre l'obésité et l'inflammation.

### 1.5.2 Processus inflammatoire

L'inflammation est un processus physiologique de défense de l'organisme après une agression tissulaire. Ce processus vise à neutraliser et combattre l'agent pathogène et préparer ensuite la réparation des tissus. Il est aujourd'hui évident que le processus



inflammatoire accompagne plusieurs pathologies tels que les cancers, d'autre part plusieurs récentes études ont fortement suggérées l'existence d'une association corrélative et le rôle causatif que jouent certaines molécules dans l'activation des voies pro-inflammatoires lors de l'obésité (Blüher, 2016).

### 1.5.2.1 Albumine

L'albumine, la protéine sérique majeure (3.2 à 4.5g/dL) (Azab et *al.*, 2013), a plusieurs fonctions physiologiques importantes y compris le maintien de la pression osmotique, la liaison à une grande variété de composés et la fourniture de la majeure partie de l'activité anti-oxydante du plasma (Levitt and Levitt, 2016).

Cette protéine soluble, plasmatique est produite par le foie et est formée de carbone, d'hydrogène, d'oxygène, d'azote et d'un petit pourcentage de soufre. L'albumine représente environ 60% des protéines plasmatiques et est considérée comme un bon antioxydant puisqu'elle contient de nombreux groupes thiols qui lui permettent d'agir sur les ERO (Lamprecht and LeDoux, 2004).

Le rapport albumine/globuline joue aussi un rôle clé dans la réponse inflammatoire.

Ainsi, une diminution du taux d'albumine et une augmentation de ceux de globuline ont été signalées pour refléter l'inflammation chronique, et sont révélés par un faible rapport A/G (Shibutani et *al.*, 2015).

## 1.6 Problématique et Objectifs

### 1.6.1 Problématique

L'obésité est considérée comme la première maladie non infectieuse de l'humanité. Cette épidémie frappe aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement, la raison pour laquelle l'Organisation Mondiale de la Santé place actuellement sa prévention et sa prise en charge comme une priorité dans le domaine de la pathologie nutritionnelle.

Les facteurs génétiques et endocrinologiques tels que les dérèglements hormonaux et glandulaires jouent un rôle indéniable dans le développement de l'obésité, mais ne sont toutefois pas les seuls responsables à avoir un impact important sur le développement de la corpulence et la répartition de la masse grasse.

Cette maladie aux étiologies encore très mal connues constitue un facteur de risque majeur associé à d'autres pathologies notamment l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 et les maladies cardiaques. Sur le plan physiopathologique, plusieurs hypothèses ont été émises incriminant l'implication des facteurs métaboliques dans l'obésité, néanmoins l'un des facteurs de risque rencontré est l'élévation des taux d'interleukine-6 (IL-6) et de leptine (lep) au cours

de cette maladie. Des études antérieures ont démontrées l'implication de ces deux paramètres dans la modulation de la réponse immunitaire chez l'homme obèse.

### 1.6.2 Objectifs

#### 1.6.2.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de démontrer l'association entre l'IL-6, la leptine et l'obésité chez des patients obèses ne souffrant d'aucune autre pathologie.

#### 1.6.2.2 Objectifs secondaires

1. Déterminer le rôle de la perception gustative des acides gras dans le développement de l'obésité liée à la surconsommation d'aliments gras.
2. Déterminer le statut oxydant/antioxydant par différents dosage des marqueurs du stress oxydatif.

### 1.6.3 But

Le but de notre étude a été de mettre en évidence l'existence d'une altération de la perception gustative des acides gras en association avec un statut inflammatoire lors de l'obésité, ceci dans l'espoir de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la prévention et la lutte contre l'obésité.



## **CHAPITRE 2**

### **Article. Increased Gustatory Response Score in Obesity and Association Levels with IL-6 and Leptin**

- 2.1 Matériels et méthodes
- 2.2 Résultats
- 2.3 Discussion
- 2.4 Conclusion

Cette étude a fait l'objet d'une publication internationale auprès d'un journal avec comité de lecture spécialisé.

Hindawi Publishing Corporation  
Journal of Nutrition and Metabolism  
Volume 2016, Article ID 7924052, 9 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/7924052>



## Research Article

# Increased Gustatory Response Score in Obesity and Association Levels with IL-6 and Leptin

**Nesrine Remla,<sup>1</sup> Zeyneb Hadjidj,<sup>1</sup> Kamel Ghezzaz,<sup>1,2</sup>  
Soraya Moulessehoul,<sup>3</sup> and Mourad Aribi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratory of Applied Molecular Biology and Immunology, University of Tlemcen, 13000 Tlemcen, Algeria

<sup>2</sup>Stomatology and Oral Surgery Department of Tlemcen, University Medical Centre, 13000 Tlemcen, Algeria

<sup>3</sup>Laboratory of Biotoxicology, University of Sidi Bel-Abbès, 22000 Sidi Bel-Abbès, Algeria

Correspondence should be addressed to Mourad Aribi; [m.aribi@mail.univ-tlemcen.dz](mailto:m.aribi@mail.univ-tlemcen.dz)

Received 25 January 2016; Revised 8 May 2016; Accepted 17 May 2016

Academic Editor: Mohammed S. Razzaque

Copyright © 2016 Nesrine Remla et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*Background.* The aim of this study was to investigate the relationship between the circulating IL-6 and leptin levels with taste alteration in young obese patients. *Methods.* A retrospective case-control study was conducted in thirty obese patients and thirty age- and sex-matched healthy controls. *Results.* Circulating levels of IL-6 and leptin were significantly increased in obese patients than in controls. However, catalase and ORAC levels were significantly decreased in obese patients compared to controls. Additionally, obese participants had high scores for the detection of fats (gustatory response scores [GRS];  $p < 0.001$ ). Moreover, IL-6 and leptin were strongly associated with GRS alteration among patients with GRS 4 (resp., OR = 17.5 [95% CI, 1.56–193.32;  $p = 0.007$ ]; OR = 16 [95% CI, 1.69–151.11;  $p = 0.006$ ]). For the Mantel-Haenszel common odds ratio estimate (MH OR), IL-6 and leptin were strongly associated with obesity, in patients with either GRS 4 or GRS > 4 (resp., MH OR = 8.77 [95% CI, 2.06–37.44;  $p = 0.003$ ]; MH OR = 5.76 [95% CI, 1.64–20.24;  $p = 0.006$ ]). *Conclusions.* In a low grade inflammation linked to obesity, taste alteration is associated with high levels of IL-6 and leptin.

Bureau éditorial : <https://www.hindawi.com/journals/jnme/editors/>

Abstracting and indexing: Indexed in SCOPUS and in Web of Science

## **CHAPITRE 2**

### **2.1 Matériels et méthodes**

#### **2.1.1 Patients et sujets**

Trente (30) patients obèses (16 hommes et 14 femmes) et trente (30) témoins sains (15 hommes et 15 femmes) ont été recrutés pour une étude cas-témoins menée au niveau du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie de l'université de Tlemcen.

En plus de l'âge des participants qui devait être compris entre 18 et 40 ans, le principal critère d'inclusion était l'indice de masse corporelle,  $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ . Les critères d'exclusion ont été principalement le diabète, l'hypertension, les troubles cardiovasculaires et la grossesse.

Pour minimiser les biais pendant la prise des mesures anthropométriques, seule une personne a accompli cette tâche tout au long de l'étude. Le poids et la taille ont été mesurés avec un pese personne numérique avec toise. La mesure du tour de taille et du tour de hanches et le rapport tour de taille/tour de hanches constituant le meilleur indicateur permettant d'estimer l'obésité abdominale ou gynoïde, ont été pris selon un protocole précis (Ross et *al.*, 2008).

Les caractéristiques des patients ont été enregistrées au moment du recrutement et sont présentées dans le tableau 2.1.

Tous les patients ont signé un consentement éclairé (Annexe 1). Ce travail a été approuvé par notre comité d'éthique institutionnel local (CSF-SBA).

#### **2.1.2 Prélèvements sanguins**

Les échantillons de sang périphériques ont été prélevés au niveau de la veine du pli du coude à 8h du matin après une nuit de jeûne et recueillis dans des tubes secs ou des tubes contenant un anticoagulant (EDTA).

Après une centrifugation de 15mn, les surnageants ont été transférés dans de nouveaux tubes eppendorfs codifiés, aliquotés puis conservés à  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Le dosage de la leptine a été réalisé sur du plasma.

Les niveaux de la cytokine IL-6 ont aussi été déterminés sur du plasma.

La détermination de la peroxydation lipidique (le malondialdéhyde) a été effectuée sur du sérum et les autres dosages relatifs au stress oxydatif ont été réalisés sur du plasma pour la capacité anti-oxydante totale (ORAC) et la catalase.

L'évaluation de la perception oro-gustative des lipides alimentaires a été réalisée en préparant des solutions contenant de l'acide linoléique à différentes concentrations et en utilisant la méthode alternative de choix-forcé.

### **2.1.3 Méthodes**

#### **2.1.3.1 Dosage de l'Interleukine-6**

Le niveau d'IL-6 dans le plasma a été mesuré à l'aide d'un kit de dosage immuno-enzymatique ELISA humain selon les instructions du fabricant (R&D, Sigma-Aldrich).

Ce test utilise un anticorps spécifique pour l'IL-6 humaine revêtu sur une microplaque à 96 puits. Les étalons et les échantillons sont déposés avec une pipette dans les puits et la liaison avec des anticorps spécifiques permet l'immobilisation des molécules d'IL-6. Les puits sont ensuite lavés pour éliminer toutes les substances non-liées et un anticorps polyclonal-enzymatique spécifique est ajouté. Après l'élimination des complexes anticorps-enzyme non lié par un autre lavage une solution de substrat est ajoutée dans chacun des puits et une couleur se développe proportionnellement à la quantité d'IL-6 liée. Le développement de la couleur est arrêté par une solution STOP et son intensité est mesurée à 450 nm par un lecteur de plaque spécifique (Biochrom Anthos 2020, UK).

#### **2.1.3.2 Dosage de la leptine**

Le dosage plasmatique de la leptine humaine a été réalisé en utilisant le kit de dosage immuno-enzymatique ELISA selon les instructions du fabricant (R&D, Sigma-Aldrich).

Ce test utilise la technique de dosage immunologique enzymatique en sandwich quantitatif. Un anticorps spécifique de la leptine humaine est revêtu sur une microplaque à 96 puits. Les étalons et les échantillons sont déposés dans les puits à l'aide d'une micropipette et la leptine présente est immobilisée par liaison avec son anticorps spécifique. Les puits sont lavés une première fois et un anticorps biotinylé anti leptine humaine est ajouté dans chacun des puits, un second lavage est ensuite effectué pour éliminer tout complexe anticorps-enzyme non lié. Après ajout d'une solution de substrat dans les puits, une couleur se développe proportionnellement à la quantité de leptine liée. Une solution dite STOP arrête le développement de la couleur et son intensité est mesurée à 450 nm.

#### **2.1.3.3 Dosage du complément C3**

La détermination quantitative de C3 permettant d'évaluer l'activité du complément a été mise en évidence par l'électrophorèse des protéines sériques (SPEP). La concentration des protéines totale a tout d'abord été mesurée par la méthode de Biuret modifié en utilisant le kit Thermo Scientific (Thermo Fisher Scientific Inc., Middletown, États-Unis). La séparation des protéines du sérum a été réalisée avec une électrophorèse sur gel d'agarose en utilisant le kit

## **CHAPITRE 2. Article. Increased Gustatory Response Score in Obesity and Association Levels with IL-6 and Leptin**

---

Sebia Hydragel  $\beta$ 1- $\beta$ 2, selon les instructions du fabricant (Sebia Hydragel  $\beta$ 1- $\beta$ 2, Hydragel Protein (e) K20 [amidoschwarz], 3000, France). Les modèles électrophorétiques ont été analysées par densitométrie en utilisant le logiciel Phoresis pour Windows 2000 ou XP Pro (Version 7.4.1, Sebia).

### **2.1.3.4 Dosage du Malondialdéhyde (MDA)**

La peroxydation lipidique est estimée par la détermination des quantités de malondialdéhyde en utilisant le test thiobarbiturique. Le malondialdéhyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment pour la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage.

La réaction de dosage du malondialdéhyde repose sur la formation en milieu acide et à chaud entre le malondialdéhyde et deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) d'un produit de condensation chromogénique de couleur rose et/ou jaune absorbant à 535 nm (Nourooz-Zadeh *et al.*, 1996).

La réaction colorée, observée avec l'acide thiobarbiturique, mesure non seulement le malondialdéhyde préexistant, mais aussi le malondialdéhyde formé de manière artefactuelle par décomposition thermique des peroxydes au cours même de la réaction.

En premier lieu, pipetter dans les tubes à essai en verre et à vis, 200  $\mu$ L d'échantillon (sérum) et 400  $\mu$ L de réactif TBA/TCA/HCl. Fermer hermétiquement et bien homogénéiser.

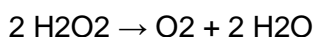
Placer les échantillons dans un bain marie bouillant (100° C) pendant 15 minutes, puis laisser refroidir à température ambiante en ouvrant les tubes pour évacuer les gaz formés lors de la réaction.

Centrifuger à 1000g/mn pendant 10 mn, à température ambiante et lire l'absorbance à 535 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

La teneur du MDA est déterminée en utilisant le coefficient d'extinction  $\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$  à 532 nm.

### **2.1.3.5 Test de la catalase**

La catalase est une enzyme qui permet la dismutation du peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) en eau et dioxygène selon la formule suivante :



Le taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène peut être mesuré en spectrophotométrie à 420 nm selon la méthode d'Aebi (1974) (Aebi *et al.*, 1974).

## **CHAPITRE 2. Article. Increased Gustatory Response Score in Obesity and Association Levels with IL-6 and Leptin**

---

Le milieu réactionnel contient le lysat dilué au 1/500 (source de l'enzyme catalase), la solution de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et le réactif de coloration titanium oxyde sulfate (Ti O S<sub>04</sub>). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en fonction du temps. L'activité de la catalase est exprimée en U /min/ml.

### **2.1.3.6 Détermination de la capacité anti-oxydante totale (ORAC)**

La mesure de la capacité anti-oxydante totale (ORAC) dans le plasma a été réalisée selon le test KRL (Spiral/ Kirial, Dijon, France) basé sur l'hémolyse induite par une attaque radicalaire. Ce test biologique permet une mesure dynamique du potentiel global de défense antiradicalaire d'un individu. Par ailleurs, nous pouvons également déterminer in vitro, dans des conditions biologiques, la capacité "antioxydante" ou l'action "prooxydante" de différents composés. Ainsi, en ajoutant au milieu un composé à action antiradicalaire nous augmentons le potentiel global de défense contre l'agression radicalaire d'un sang témoin. Au contraire en ajoutant un composé à action proradicalaire nous diminuons la capacité antiradicalaire globale du sang témoin.

La résistance globale du sang témoin à l'attaque radicalaire en présence ou non du produit est exprimée par le temps au bout duquel 50% des cellules sanguines sont lysées ( $T_{1/2}$  en minutes). L'efficacité antiradicalaire des produits est alors exprimée en pourcentage du potentiel global de défense antiradicalaire du sang témoin ( $\%T_{1/2}$  du sang témoin).

Les résultats sont standardisés en équivalents Trolox (analogue hydrosoluble de la vitamine E) et/ou en équivalents Acide gallique (acide phénolique).

### **2.1.3.7 Test de préférence spontanée pour les lipides**

Le test de préférence du goût de lipides alimentaires a été effectué suivant la méthode de choix forcé (alternative-forced choice, AFC) décrite par Stewart JE (Stewart et *al.*, 2011). L'acide linoléique obtenu auprès de Sigma-Aldrich a été ajouté à différentes concentrations (0,018, 0,18, 0,37, 0,75, 1,5, 3, 6 et 12 mmol / L), à une solution d'eau déminéralisée et de gomme arabique. La gomme arabique est utilisée pour mimer la texture des huiles alimentaires. Tous les échantillons ont été soumis à une sonication à 50% pendant 9 minutes puis conservés dans des pots en polypropylène opaques et utilisés durant les 48 h qui ont suivies la sonication. Les solutions contrôles ont été préparées de la même façon mais sans l'ajout de l'acide linoléique. A chaque essai, les participants reçoivent trois solutions : deux solutions contrôles et une solution contenant l'acide linoléique dans l'ordre croissant de la

## CHAPITRE 2. Article. Increased Gustatory Response Score in Obesity and Association Levels with IL-6 and Leptin

concentration la plus faible (0.018 mmol/L) à la concentration la plus élevée (12mmol/L). Le seuil de la perception des lipides de chaque participant correspond à la détection de la solution contenant l'acide linoléique, et ceci trois fois consécutivement.

### 2.1.4 Analyse statistiques des données

Les dosages de l'IL-6 et de la leptine ont été effectués en triplicate, tous les autres tests ont été répétés au minimum deux fois et les données ont été présentées sous forme de valeurs  $\pm$  erreur standard de la moyenne. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SPSS version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

La comparaison des moyennes entre les deux groupes a été réalisée par le test « t » de student bilatéral.

L'analyse des associations a été évaluée par odds-ratio (OR) et l'intervalle de confiance était de 95% (IC à 95%), en utilisant le 90<sup>ème</sup> percentile pour le groupe des contrôles non-obèses comme les niveaux de coupures.

Une estimation globale de l'OR commun et son intervalle de confiance a été obtenue par la méthode de Mantel-Haenszel. Une valeur de  $p$  inférieur à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

## 2.2 Résultats

### 2.2.1 Caractéristiques des patients et des témoins

Les caractéristiques des participants à cette étude sont représentées dans le tableau suivant :

**Tableau 2.1 Caractéristiques des patients et des témoins**

Variable	Obèses n=30	Non-obèses n=30	p
Age (ans)	24.83 $\pm$ 0.512	24.57 $\pm$ 0.459	<b>0.700</b>
Sexe (M/F)	1.47 $\pm$ 0.093	1.57 $\pm$ 0.092	<b>0.440</b>
Poids (Kg)	102.73 $\pm$ 2.50	57.72 $\pm$ 1.28	<b>&lt;0.001</b>
Taille (m)	2.03 $\pm$ 0.033	2.00 $\pm$ 0.000	<b>0.321</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	35.42 $\pm$ 0.56	21.56 $\pm$ 0.33	<b>&lt;0.001</b>
Tour de taille (M et F, cm)	110.10 $\pm$ 1.95	86.13 $\pm$ 1.71	<b>&lt;0.001</b>

## CHAPITRE 2. Article. Increased Gustatory Response Score in Obesity and Association Levels with IL-6 and Leptin

Tour de hanches (M et F, cm)	115.99±4.27	93.33±1.41	<0.001
RTH (cm)	3.15±2.24	0.92±0.01	0.320

$p < 0,05$  a été considérée comme significative. IMC: indice de masse corporelle, M: mâle, F: femelle, RTH: rapport taille-hanches.

Comme indiqué dans le tableau précédent, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de patients et de témoins concernant l'âge et le sexe (pour les deux comparaisons,  $p > 0.05$ ). Cependant, les niveaux d'IMC ainsi que les tours de taille et de hanches étaient significativement plus élevés chez les obèses par rapport aux témoins appariés selon l'âge (pour toutes les comparaisons,  $p < 0.001$ ).

Comme illustré sur la figure 1, les niveaux circulants de l'IL-6 et de la leptine sont significativement plus élevés chez les obèses par rapport aux témoins de poids normal (pour les deux comparaisons,  $p < 0,001$ ) (figures 2.1, 2.2)

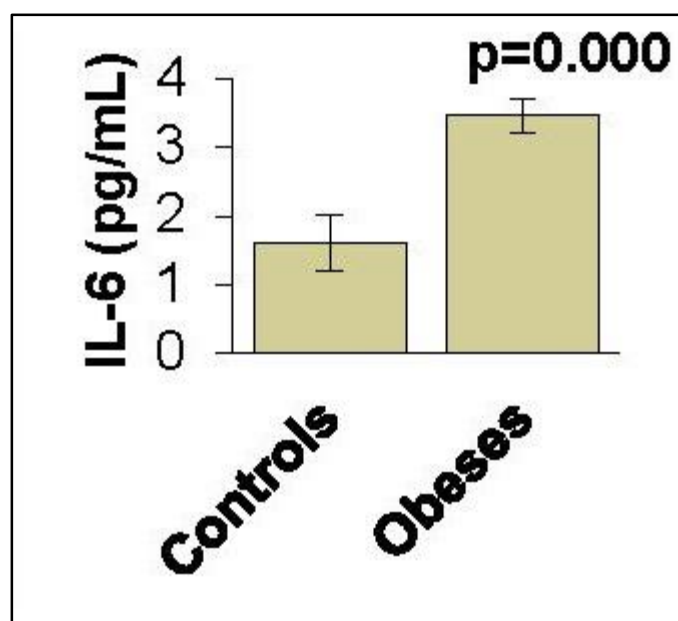


Figure 2.1 les niveaux circulants de l'IL-6 chez les témoins et les patients



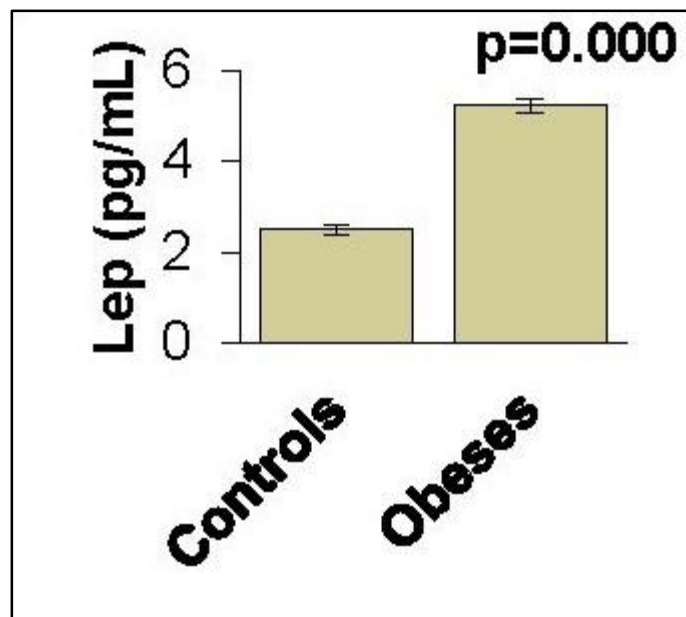


Figure 2.2 Niveaux circulants de la leptine chez les témoins et les patients

En outre, les taux de la catalase et les niveaux de l'ORAC ont été significativement bas chez les patients par rapport aux témoins appariés selon l'âge ( $p < 0.001$ ) (figures 2.3, 2.4). Par ailleurs, les taux sériques d'albumine étaient diminués chez les patients obèses par rapport aux témoins, mais la différence n'a pas atteint le seul de signification statistique ( $p > 0,05$ ) (figure 2.5).

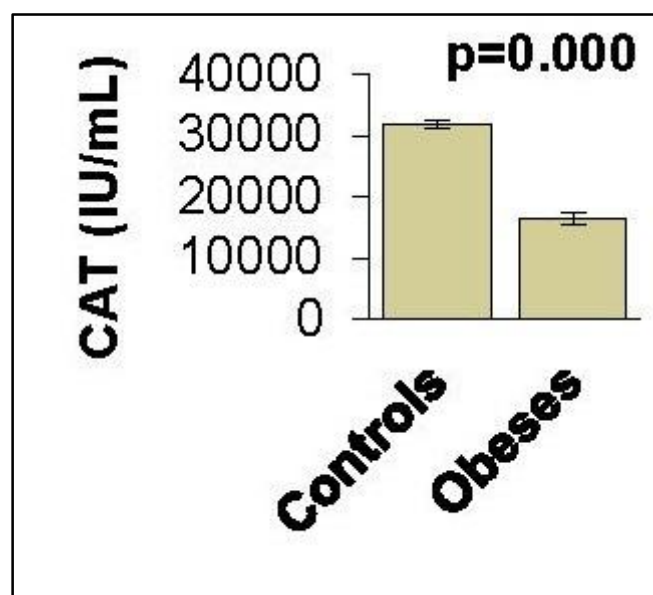


Figure 2.3 Niveaux de la catalase chez les témoins et chez les patients

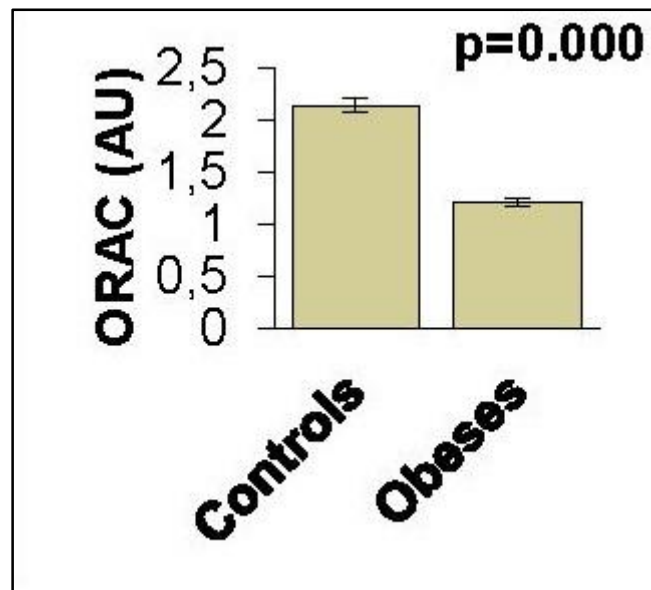


Figure 2.4 Niveaux de l'ORAC chez les témoins et les patients

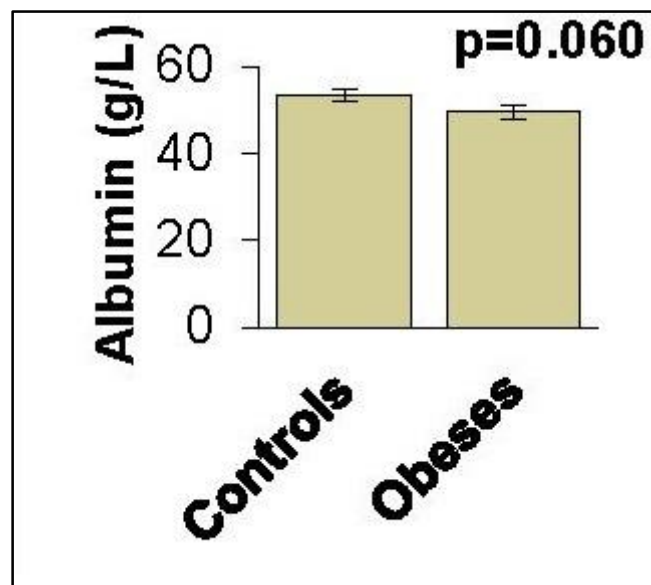


Figure 2.5 Niveaux de l'albumine chez les témoins et chez les patients

Inversement, les taux de MDA ont été significativement plus élevés chez les patients obèses par rapport aux témoins ( $p < 0.001$ ) (figure 2.6).

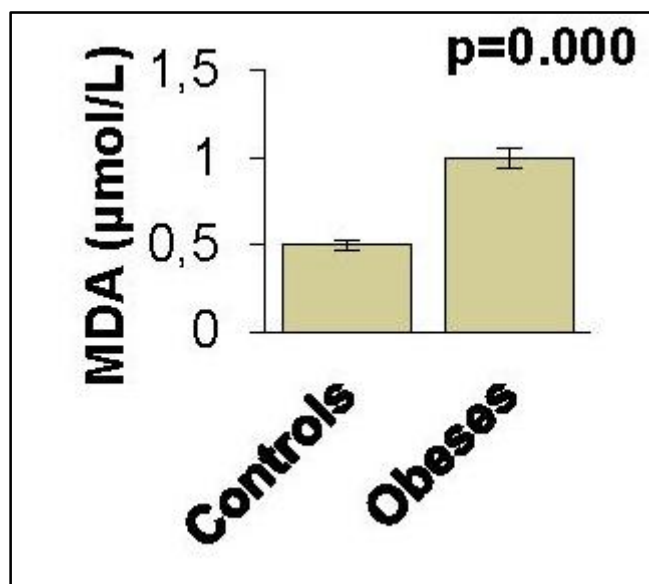
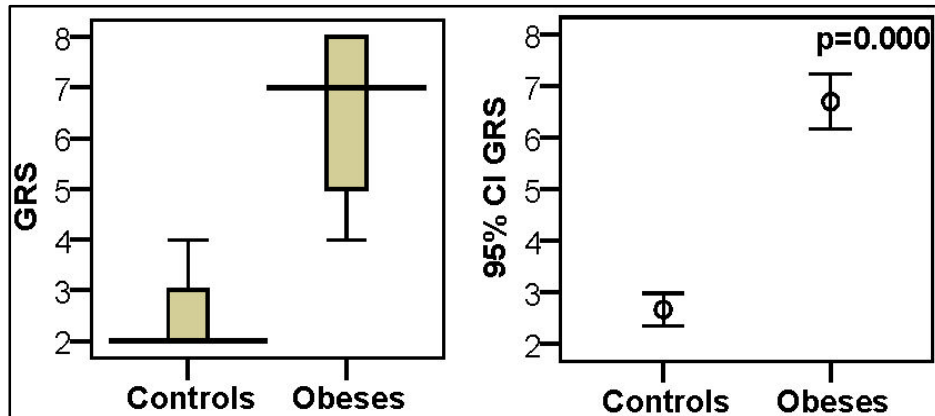
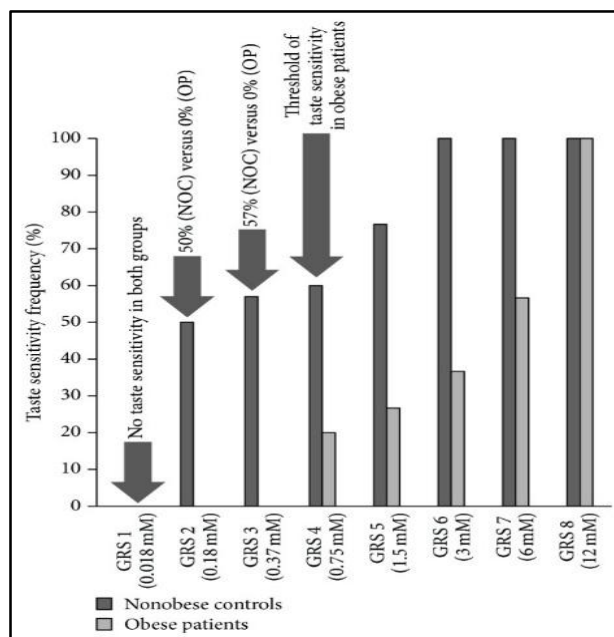


Figure 2.6 Niveaux du malondialdéhyde chez les témoins et chez les patients

La figure 2.7 nous montre que les témoins présentaient une sensibilité orale élevée quant à la détection de l'acide linoléique (faible seuil de détection), tandis que les participants obèses avaient des scores élevés de la détection des graisses (seuil de sensibilité gustative des acides gras [GRS];  $p < 0.001$ ). GRS: Gustatory response scores. Les seuils de détection des acides gras chez les témoins et les sujets obèses étaient de 2 et 4, respectivement (figure 2.8). De plus, dans cette même figure nous montrons que tous les participants (sujets contrôles et patients obèses) n'étaient pas en mesure de détecter la présence de l'acide linoléique présent à faible concentration dans les deux premières solutions. Presque tous les sujets contrôles avaient détecté la présence des graisses à partir de la troisième solution, alors que très peu de patients obèses avaient été capables de détecter l'acide linoléique à partir de la quatrième solution.



**Figure 2.7 Résultats des seuils de sensibilité gustative pour la détection des graisses chez les patients obèses et les témoins.**  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significatif. Les données sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  erreur type. IC: intervalle de confiance: GRS gustatifs score réponse.



**Figure 2.8 Seuil de la sensibilité au goût chez les patients obèses et les contrôles.**

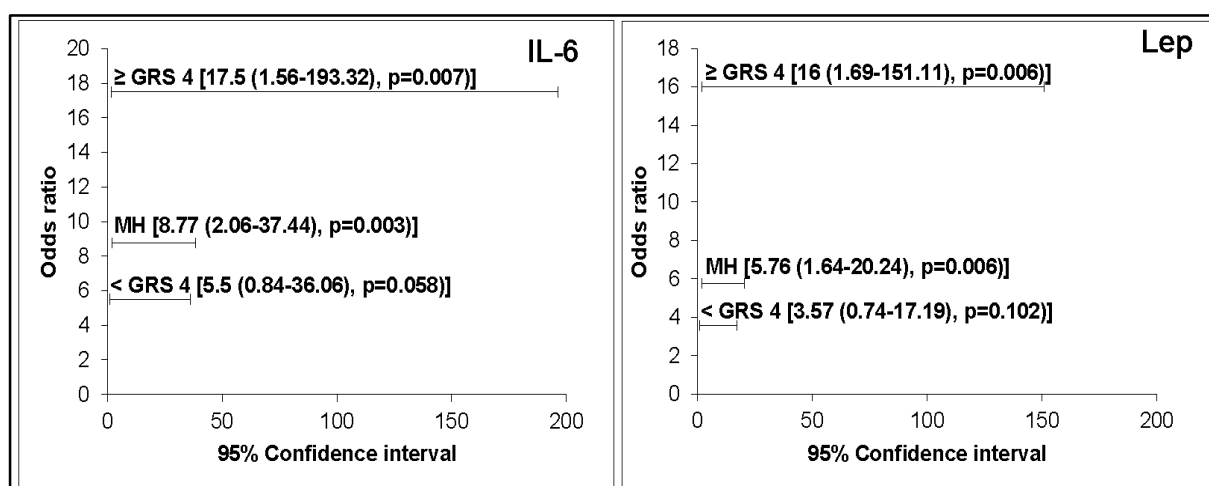
Les seuils de détection de matières grasses chez les contrôles non obèses sont perceptibles à partir de la deuxième GRS, alors que les patients obèses ne pouvaient pas goûter la graisse avant la quatrième GRS. NOC: contrôles non obèses, OP: les patients obèses et GRS: gustatory response score.

## CHAPITRE 2. Article. Increased Gustatory Response Score in Obesity and Association Levels with IL-6 and Leptin

Nous rapportons dans la figure 2.9 que l'IL-6 et la leptine ont été fortement associés à l'obésité chez les patients dont le seuil de sensibilité gustative des acides gras était de 4, (resp., OR = 17,5 [IC 95%, 1,56 à 193,32;  $p = 0,007$ ]; OR = 16 [IC à 95%, 1,69 à 151,11;  $p = 0,006$ ]).

Néanmoins, ces associations n'ont pas été significatives chez les patients dont le  $GRS > 4$  (IL-6; OR = 5,5 [IC 95%, 0,84 à 36,06;  $p = 0,058$ ]; leptine; OR = 3,57 [IC à 95%, 0,74- 17,19;  $p = 0,102$ ]).

Enfin, l'estimation globale de OR commun et son intervalle de confiance obtenue par la méthode Mantel-Haenszel conclut que l'IL-6 et la leptine sont fortement associés à l'obésité, chez les patients ayant soit un  $GRS \geq 4$  ou  $GRS > 4$  (resp., Mantel-Haenszel commun OR = 8,77 [IC à 95%, 2,06- 37,44;  $p = 0,003$ ]; Mantel-Haenszel commun OR = 5,76 [IC 95%, 1,64 à 20,24;  $p = 0,006$ ]).



**Figure 2.9** Analyse de l'Association de l'IL-6 et de la leptine à l'obésité chez les patients avec ou sans altération du goût. IL: interleukine, Lep: leptine, MH: Mantel-Haenszel Odds Ratio.

### 2.3 Discussion

Dans les études épidémiologiques, la définition de l'obésité chez les deux sexes repose entre autres sur le calcul de l'indice de masse corporelle, qui est déterminé comme le poids en kilogrammes divisé par la taille en mètres carrés. Toutefois, même si la mesure de l'IMC reste la plus fréquente pour définir l'obésité elle ne permet pas d'apprécier la répartition de la graisse, qui diffère entre les hommes et les femmes, et même dans le même sexe entre les différentes populations (Dagan *et al.*, 2013). Pour plus de précision ; le calcul du rapport tour de taille/tour de hanches renseigne sur la répartition du gras dans le corps. Ce dernier est considéré comme étant élevé lorsque le résultat est plus grand que 1 chez les hommes, et plus grand que 0,85 chez les femmes (Brown, 2009). Le rapport tour de taille/tour de hanches fournit un indice sur les différents phénotypes de l'obésité, à savoir l'obésité androïde ou gynoïde.

A cet effet, notre population d'étude a été constituée d'un groupe d'obèses et d'un groupe de contrôles appariés selon l'âge fortement différent en terme d'IMC et de rapport tour de taille/tour de hanches.

L'obésité est associée à un état inflammatoire dans lequel un bon nombre de cytokines sont secrétées soit par le tissu adipeux ou les macrophages résidents dans la fraction stroma du tissu adipeux (Motaghedi *et al.*, 2014), suite à cela la prise en charge est compromise par l'existence de nombreuses comorbidités médicales.

Comme indiqué précédemment, le tissu adipeux est constitué de plusieurs types de cellules ayant la capacité de sécréter un grand nombre de peptides physiologiquement actifs. Ces derniers ont des propriétés communes avec les cytokines. Les adipocytes ayant subi une augmentation du volume (hypertrophie) sécrètent des acides gras libres (AGL) et contribuent avec les cellules immunitaires à la libération de diverses cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-6 (Shimizu *et al.*, 2012). Les cytokines sont secrétées par différents types de cellules immunitaires pour agir en tant que médiateurs pour un grand nombre de réponses immunitaires. Certains d'entre eux sont dirigés pour augmenter l'activité du système immunitaire, tandis que les autres régulent négativement les réponses immunitaires, en créant à cet égard, un équilibre entre la balance pro et anti-inflammatoire ; assurant ainsi l'homéostasie.

L'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire ayant une masse moléculaire variant de 21 kDa à 28 kDa (184 acides aminés) est synthétisée par une grande variété de cellules, telles que les

## CHAPITRE 2. Article. Increased Gustatory Response Score in Obesity and Association Levels with IL-6 and Leptin

---

macrophages activés, Les lymphocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales, mais également les adipocytes. Elle peut agir localement ou être acheminée par la circulation sanguine vers ses organes cibles où elle exercera son action via son récepteur.

Chez l'homme, le gène codant pour l'IL-6 est situé sur le bras court du chromosome 7. L'organisation de ce gène comporte 5 exons et 4 introns pour une longueur d'environ 5Kb (7p15-p21) (Ataie-Kachoie et *al.*, 2014).

Cette cytokine pléiotropique est impliquée dans diverses procédés physiologique et physiopathologique, notamment l'inflammation, l'hématopoïèse, la carcinogenèse et la production de protéines positive de la phase aiguë comme la protéine C réactive (CRP) et la protéine C3 (Liu et *al.*, 2015).

D'un point de vue cinétique, la protéine IL-6 libre se lie dans un premier temps à gp80 qui peut être fixée à la membrane ou sous forme soluble. Ce complexe s'associe ensuite à la sous-unité membranaire gp130. L'interaction entre deux complexes tri-moléculaires (IL-6/gp80/gp130, 1/1/1) pour former un super-complexe hexamérique comprenant deux molécules d'IL-6, de gp80 et de gp130 est alors pleinement fonctionnel.

Au niveau intracytoplasmique, Suite à la formation du super-complexe hexamérique, les kinases JAK (1, 2, 3) sont recrutées et vont se transactiver mutuellement par phosphorylation. Cette dernière va conduire à la phosphorylation des résidus tyrosine présents sur le domaine intracytoplasmique des sous unités gp130 responsable de l'activation des facteurs de transcription STAT. La cascade MAPKinase est aussi impliquée dans la signalisation cellulaire de l'IL-6, aussi des anomalies de l'une de ces voies de signalisation ont été impliquées dans l'apparition et le maintien de plusieurs maladies inflammatoires (Heinrich et *al.*, 2003).

Dans notre étude, les taux circulants de l'IL-6 étaient élevés chez les patients obèses. Il a été rapporté dans des études antérieures que des taux élevés d'IL-6 sont associés à des dérégulations métaboliques et peuvent promouvoir l'adiposité (Glund and Krook, 2008). Dans une étude menée sur l'athérosclérose, il a été démontré que l'IL-6 avait un rôle pathophysiologique en altérant l'activité de la lipoprotéine lipase (Chu et *al.*, 2011).

La leptine est une protéine pléiotropique de 16 kDa (Glund and Krook, 2008) principalement sécrétée par le tissu adipeux blanc (Faggioni et *al.*, 2001) par le gène « ob ». En plus de ses fonctions métaboliques et endocriniennes, la leptine régule la dépense énergétique et la consommation de la nourriture à travers un effet direct sur l'hypothalamus. Par ses actions pro-inflammatoires, la leptine joue aussi un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie,

## CHAPITRE 2. Article. Increased Gustatory Response Score in Obesity and Association Levels with IL-6 and Leptin

---

des réponses immunitaires innée et adaptatives ou de l'inflammation. La leptine ainsi que le domaine extracellulaire de son récepteur possède de nombreuses similitudes structurales et fonctionnelles avec les cytokines inflammatoires, raison pour laquelle la leptine est souvent considérée comme une cytokine (Fantuzzi and Faggioni, 2000). Bien que le taux d'homologie de séquence de ce domaine et celui des récepteurs des cytokines ne soit que de 24%, obR possède le motif Trp-Ser-X-Trp-Ser caractéristique de la famille des récepteurs des cytokines classe I (Kishimoto et *al.*, 1994).

La production de leptine augmente en réponse à des stimuli inflammatoires et par des mécanismes post-transcriptionnels la leptine induit la modulation des réponses immunitaires et inflammatoires. L'hyperleptinémie, souvent observée en cas d'obésité, joue un rôle potentiellement important dans le développement de plusieurs maladies inflammatoires, telles que l'arthrite rhumatoïdes (Docanto et *al.*, 2015). Plusieurs études ont montré que par son action, la leptine favorise la prolifération et la production des cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T, les macrophages et les cellules dendritiques et stimule la régulation négative de la prolifération et de l'expansion des cellules T régulateurs (Treg). De plus, la leptine stimule également l'augmentation des protéines de la phase aiguë telles que la protéine C-réactive CRP. Dans notre étude, les taux circulants de leptine corrélaient avec l'importance de la masse grasse, Cette corrélation entre taux sériques de leptine et pourcentage de la masse grasse suggère que pour la plupart, les patients obèses présentent une diminution de la sensibilité à la leptine et non pas un défaut de production.

Il est de nos jours évident que le stress oxydatif est à lui seul, un facteur indépendant, qui vient s'ajouter aux autres facteurs de risque à la surcharge pondérale et à l'obésité. Dans la présente étude, nous avons montré que les patients obèses ont des niveaux plus élevés de MDA, qui est considéré comme un des plus importants biomarqueurs du stress oxydatif. Ainsi, l'excès de nutriments et d'acides gras dans le tissu non-adipeux est associé à un dérèglement des métabolismes glucidique et lipidique et cette lipotoxicité contribue à la détérioration des cellules conduisant à un état inflammatoire (McFadden et *al.*, 2014). La suralimentation, est aussi à l'origine de la génération des radicaux libres et au dysfonctionnement du système mitochondrial (Yara et *al.*, 2015). Face à un tissu adipeux ayant subi une augmentation du nombre ou du volume d'adipocytes, et qui secrète plus d'adipokines proinflammatoires et qui à leurs tours génèrent plus d'espèces réactives d'oxygène (ERO) l'activité des enzymes antioxydantes a été jugée diminuée de façon significative chez nos patients obèses par rapport aux témoins appariés selon l'âge. Originaire localement dans les dépôts adipeux, le stress



## **CHAPITRE 2. Article. Increased Gustatory Response Score in Obesity and Association Levels with IL-6 and Leptin**

---

oxydatif, le stress du réticulum endoplasmique et l'inflammation sont chacun impliqués dans la progression de troubles métaboliques associés à l'obésité (Lee et *al.*, 2015; Lv et *al.*, 2015).

En dépit de l'état inflammatoire souvent associé à l'obésité, plusieurs hypothèses précisent que la survenue de l'obésité résulte d'un déséquilibre entre l'apport énergétique et les dépenses énergétiques. L'altération de l'homéostasie énergétique ; c'est-à-dire conjointement l'état des réserves et des dépenses, est principalement causée par une consommation excessive de grande quantité de graisse (Sayed et *al.*, 2015), ce qui a conduit plusieurs équipes de recherche à s'intéresser à l'étude des structures de détection chimiosensorielle orale. Mattes (Mattes, 2007) a mis en évidence la haute palatabilité aux graisses alimentaires chez l'homme et les facteurs qui contribuent à leur attractivité, notamment les facteurs olfactifs et ceux de texture.

Les scores des tests gustatifs obtenus après préparation d'une solution contenant de l'acide linoléique nous ont permis de diviser nos participants en deux groupes : hypo et hypersensible à la détection de l'acide linoléique. Les sujets hyposensibles à la détection de l'acide linoléique sont ceux avec un IMC supérieur à 30, nos analyses corroborent le résultat de travaux antérieurs sur la faible perception des graisses chez les obèses (Stewart et *al.*, 2011).

Par conséquent ; nous postulons que la sensibilité aux lipides alimentaires est compromise en cas d'obésité. Cette constatation nous permet de confirmer l'hypothèse selon laquelle nous évaluerons l'existence d'une sixième modalité sensorielle, à savoir la perception du gras qui s'ajoute aux autres saveurs connues : le salé ; le sucré ; l'umami ; l'acide et l'amer (Mrizak et *al.*, 2015).

### **2.4 Conclusion**

La présente étude a mis en évidence pour la première fois l'existence d'une corrélation entre la sensibilité orale à l'acide linoléique (C18 :2) et les niveaux circulants d'interleukine-6 et de leptine chez les obèses. L'existence d'une association hautement significative entre l'altération de la reconnaissance du gras et l'IL-6 et la leptine a été démontrée. En outre, les patients hyposensibles avec un score de perception du gras s'élevant à 4 avaient des taux significativement plus élevés d'IL-6 et de leptine.

# CHAPITRE 3

## Conclusion et perspectives

### Conclusion et Perspectives

L'obésité a atteint des proportions endémiques dans le monde, avec plus d'un milliard d'individus en surpoids et au moins 300 millions d'entre elles cliniquement obèses. L'obésité est une cause majeure d'apparition de maladies chroniques ; elle coexiste généralement dans les pays en voie de développement avec la malnutrition dans des conditions complexes, avec une dimension socio-économique et psychologique.

De nombreuses données sur les rôles de l'IL-6 et de la leptine dans l'obésité ont été élaborées. Des études antérieures avaient démontrées l'existence d'une forte association entre ces deux adipokines et le degré de sévérité de l'obésité. En outre, sa physiopathologie complexe implique des mécanismes encore mésestimés ou mal connus dont l'impact sur la santé est à considérer dans l'appréciation clinique du sujet obèse.

L'étude de la corrélation entre ces deux paramètres avec l'obésité est d'une importance primordiale puisque elle nous a permis de confirmer l'existence d'un déficit de la production des cytokines.

La surconsommation prolongée des lipides, associée à un déséquilibre qualitatif (excès des acides gras saturés, du cholestérol, élévation du rapport  $\omega 3/\omega 6$ ) semble aussi contribuer à l'augmentation de la prévalence de l'obésité. Cette attirance pour les lipides alimentaires a été signalée chez diverses espèces, notamment chez les rongeurs, toutefois les mécanismes moléculaires responsables de cette attraction pour les aliments gras, restent inconnus. L'étude des seuils de la perception des acides gras chez l'Homme a été réalisée à notre connaissance pour la première fois et nous a permis de mettre en évidence l'influence de la consommation des aliments gras sur leur perception oro-sensorielle et l'indice de masse corporelle (IMC).

Nous avons aussi pu confirmer les conclusions antérieures de l'existence d'une association entre un statut oxydant délétère et l'obésité. Nos résultats ont démontrés qu'un déséquilibre de la balance oxydants/antioxydants en faveur des oxydants est omniprésent chez les patients avec une surcharge pondérale. La relation entre les systèmes de défense antioxydant et l'obésité devrait constituer un point important dans les nouvelles stratégies thérapeutiques afin de prévenir les complications liées à la maladie.

En termes de perspectives, nous suggérons que les futures études démontrent si la sensibilité orale aux graisses alimentaires compromises lors de l'obésité est une cause ou plutôt une conséquence de l'état chronique de l'inflammation liée à la surcharge pondérale.

### **CHAPITRE 3. Conclusion et perspectives**

---

En outre, il serait d'une importance primordiale d'isoler les cellules du tissu adipeux des obèses ayant une altération de la perception gustative des acides gras afin d'évaluer toute variation de leur niveau d'expression à la fois d'IL-6 et de leptine. Il nous paraît aussi indispensable de vérifier si ces molécules ont été sécrétées par des cellules du bourgeon du goût de la papille fongiforme dans le but de rechercher une éventuelle relation cause à effet avec les récepteurs du goût des acides gras.

## CHAPITRE 4

### Bibliographie

### Références Bibliographiques

#### A

- Aebi, H., Wyss, S.R., Scherz, B., and Skvaril, F. (1974). Heterogeneity of erythrocyte catalase II. Isolation and characterization of normal and variant erythrocyte catalase and their subunits. *Eur. J. Biochem. FEBS* 48, 137–145.
- Ahima, R.S., and Flier, J.S. (2000). Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 62, 413–437.
- Allison, M.B., and Myers, M.G. (2014). Connecting leptin signaling to biological function. *J. Endocrinol.* 223, T25–T35.
- Al-Quwaidhi, A.J., Pearce, M.S., Critchley, J.A., Sobngwi, E., and O’Flaherty, M. (2014). Trends and future projections of the prevalence of adult obesity in Saudi Arabia, 1992-2022. *East Mediterr Health J* 20(10), 589–595.
- Andreyeva, T., Michaud, P.-C., and van Soest, A. (2007). Obesity and health in Europeans aged 50 years and older. *Public Health* 121, 497–509.
- Ataie-Kachoie, P., Pourgholami, M.H., Richardson, D.R., and Morris, D.L. (2014). Gene of the month: Interleukin 6 (IL-6). *J. Clin. Pathol.* 67, 932–937.
- Atamer, A., Kocyigit, Y., Ecder, S.A., Selek, S., Ilhan, N., Ecder, T., and Atamer, Y. (2008). Effect of oxidative stress on antioxidant enzyme activities, homocysteine and lipoproteins in chronic kidney disease. *J. Nephrol.* 21, 924–930.
- ATEK, M., LAID, Y., MEZIMECHE, N., BOUTEKDJIRET, L., and LEBCIR, H. (2010). L’Obésité chez l’adulte de 35 à 70 ans en Algérie.
- Azab, B.N., Bhatt, V.R., Vonfrolio, S., Bachir, R., Rubinshteyn, V., Alkaied, H., Habeshy, A., Patel, J., Picon, A.I., and Bloom, S.W. (2013). Value of the pretreatment albumin to globulin ratio in predicting long-term mortality in breast cancer patients. *Am. J. Surg.* 206, 764–770.
- Balogh, Z., Fóris, G., Kosztáczky, B., Paragh, G., Seres, I., Zsíros, E., Kónya, G., and Paragh, G. (2007). The concentration dependent biphasic effect of leptin on endogenous cholesterol synthesis in human monocytes. *Peptides* 28, 2081–2083.
- Banks, W.A. (2004). The many lives of leptin. *Peptides* 25, 331–338.
- Barbier, M., Attoub, S., and Galmiche, J.P. (2000). [Leptin: physiological aspects and implications in hepato-gastroenterology]. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 24, 506–519.
- Besnard, P. (2016). Perception oro-sensorielle des lipides alimentaires et obésité. OCL.
- Beuther, D.A., and Sutherland, E.R. (2007). Overweight, Obesity, and Incident Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175, 661–666.
- Bjørbaek, C., Buchholz, R.M., Davis, S.M., Bates, S.H., Pierroz, D.D., Gu, H., Neel, B.G., Myers, M.G., and Flier, J.S. (2001). Divergent roles of SHP-2 in ERK activation by leptin receptors. *J. Biol. Chem.* 276, 4747–4755.

## CHAPITRE 4. Bibliographie

---

- Blüher, M. (2016). Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979 *130*, 1603–1614.
- Brown, P. (2009). Waist circumference in primary care. *Prim. Care Diabetes* 3, 259–261.
- Ceddia, R.B., Koistinen, H.A., Zierath, J.R., and Sweeney, G. (2002). Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 16, 1163–1176.
- Chelikani, P., Fita, I., and Loewen, P.C. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 61, 192–208.
- Chevrot, M., Passilly-Degrace, P., Ancel, D., Bernard, A., Enderli, G., Gomes, M., Robin, I., Issanchou, S., Vergès, B., Nicklaus, S., et al. (2014). Obesity interferes with the orosensory detection of long-chain fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 99, 975–983.
- Chow, D., He, X., Snow, A.L., Rose-John, S., and Garcia, K.C. (2001). Structure of an Extracellular gp130 Cytokine Receptor Signaling Complex. *Science* 291, 2150–2155.
- Chu, N.-F., Lin, F.-H., Chin, H.-C., and Hong, Y.-J. (2011). Association between interleukin-6 receptor gene variations and atherosclerotic lipid profiles among young adolescents in Taiwan. *Lipids Health Dis.* 10, 136.
- Dagan, S.S., Segev, S., Novikov, I., and Dankner, R. (2013). Waist circumference vs body mass index in association with cardiorespiratory fitness in healthy men and women: a cross sectional analysis of 403 subjects. *Nutr. J.* 12, 12.
- Dagogo-Jack, S. (2001). Human leptin regulation and promise in pharmacotherapy. *Curr. Drug Targets* 2, 181–195.
- Després, J.-P. (2006). Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann. Med.* 38, 52–63.
- Docanto, M.M., Ham, S., Corbould, A., and Brown, K.A. (2015). Obesity-Associated Inflammatory Cytokines and Prostaglandin E2 Stimulate Glucose Transporter mRNA Expression and Glucose Uptake in Primary Human Adipose Stromal Cells. *J. Interferon Cytokine Res. Off. J. Int. Soc. Interferon Cytokine Res.* 35, 600–605.
- Drewnowski, A. (1997). Why do we like fat? *J. Am. Diet. Assoc.* 97, S58-62.
- Eder, K., Baffy, N., Falus, A., and Fulop, A.K. (2009). The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm. Res. Off. J. Eur. Histamine Res. Soc. AI* 58, 727–736.
- Eschwege, E., Charles, M.-A., and Basdevant, A. (2012). ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France.
- Faggioni, R., Feingold, K.R., and Grunfeld, C. (2001). Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J.* 15, 2565–2571.
- Fantuzzi, G., and Faggioni, R. (2000). Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J. Leukoc. Biol.* 68, 437–446.

## CHAPITRE 4. Bibliographie

---

- Feitosa, M.C.P., Lima, V.B. de S., Moita Neto, J.M., and Marreiro, D. do N. (2013). Plasma concentration of IL-6 and TNF- $\alpha$  and its relationship with zincemia in obese women. *Rev. Assoc. Médica Bras.* 1992 59, 429–434.
- Flier, J.S. (1995). The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell* 80, 15–18.
- Friedman, J.M. (2002). The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr. Rev.* 60, S1-14-84, 85–87.
- Gilbertson, T.A., and Boughter, J.D. (2003). Taste transduction: appetizing times in gustation. *Neuroreport* 14, 905–911.
- Glund, S., and Krook, A. (2008). Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol.* 192, 37–48.
- Gutteridge, J.M.C. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine* (Oxford University Press).
- Hajer, G.R., Haeflén, T.W. van, and Visseren, F.L.J. (2008). Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur. Heart J.* 29, 2959–2971.
- Hansen, D., Dendale, P., Beelen, M., Jonkers, R.A.M., Mullens, A., Corluy, L., Meeusen, R., and van Loon, L.J.C. (2010). Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur. J. Appl. Physiol.* 109, 397–404.
- Heinrich, P.C., Behrmann, I., Müller-Newen, G., Schaper, F., and Graeve, L. (1998). Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem. J.* 334 ( Pt 2), 297–314.
- Heinrich, P.C., Behrmann, I., Haan, S., Hermanns, H.M., Müller-Newen, G., and Schaper, F. (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem. J.* 374, 1–20.
- Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., Taga, T., Watanabe, Y., Matsuda, T., Kashiwamura, S., Nakajima, K., Koyama, K., and Iwamatsu, A. (1986). Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 324, 73–76.
- Ho, L.-J., Luo, S.-F., and Lai, J.-H. (2015). Biological effects of interleukin-6: Clinical applications in autoimmune diseases and cancers. *Biochem. Pharmacol.* 97, 16–26.
- Hoda, M.R., Keely, S.J., Bertelsen, L.S., Junger, W.G., Dharmasena, D., and Barrett, K.E. (2007). Leptin acts as a mitogenic and antiapoptotic factor for colonic cancer cells. *Br. J. Surg.* 94, 346–354.
- Hongo, S., Watanabe, T., Arita, S., Kanome, T., Kageyama, H., Shioda, S., and Miyazaki, A. (2009). Leptin modulates ACAT1 expression and cholesterol efflux from human macrophages. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297, E474-482.
- Huan, J.-N., Li, J., Han, Y., Chen, K., Wu, N., and Zhao, A.Z. (2003). Adipocyte-selective reduction of the leptin receptors induced by antisense RNA leads to increased adiposity, dyslipidemia, and insulin resistance. *J. Biol. Chem.* 278, 45638–45650.
- Isse, N., Ogawa, Y., Tamura, N., Masuzaki, H., Mori, K., Okazaki, T., Satoh, N., Shigemoto, M., Yoshimasa, Y., and Nishi, S. (1995). Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J. Biol. Chem.* 270, 27728–27733.



## CHAPITRE 4. Bibliographie

---

- Joffe, Y.T., Collins, M., and Goedecke, J.H. (2013). The relationship between dietary fatty acids and inflammatory genes on the obese phenotype and serum lipids. *Nutrients* 5, 1672–1705.
- Kiguchi, N., Maeda, T., Kobayashi, Y., Fukazawa, Y., and Kishioka, S. (2009). Leptin enhances CC-chemokine ligand expression in cultured murine macrophage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 384, 311–315.
- Kishimoto, T., Taga, T., and Akira, S. (1994). Cytokine signal transduction. *Cell* 76, 253–262.
- Kloek, C., Haq, A.K., Dunn, S.L., Lavery, H.J., Banks, A.S., and Myers, M.G. (2002). Regulation of Jak kinases by intracellular leptin receptor sequences. *J. Biol. Chem.* 277, 41547–41555.
- Kodytková, J., Vávrová, L., Kocík, M., and Žák, A. (2014). Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. *Folia Biol. (Praha)* 60, 153–167.
- Kopelman, P.G. (2000). Obesity as a medical problem. *Nature* 404, 635–643.
- Lammert, A., Kiess, W., Bottner, A., Glasow, A., and Kratzsch, J. (2001). Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 283, 982–988.
- Lamprecht, R., and LeDoux, J. (2004). Structural plasticity and memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 45–54.
- Lee, J., Ellis, J.M., and Wolfgang, M.J. (2015). Adipose Fatty Acid Oxidation Is Required for Thermogenesis and Potentiates Oxidative Stress-Induced Inflammation. *Cell Rep.* 10, 266–279.
- Levitt, D.G., and Levitt, M.D. (2016). Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int. J. Gen. Med.* 9, 229–255.
- Leyvraz, C., Verdumo, C., and Giusti, V. (2008). Répartition du tissu adipeux : implications cliniques. *Rev Med Suisse* 844–847.
- Liu, Z., Wang, Z., Xiao, Y., Lu, Y., and Lu, Y. (2015). Association between the interleukin-6 gene polymorphisms and renal cancer risk. *Immunol. Lett.* 164, 125–128.
- Lv, Z., Wang, Q., Chen, Y., Wang, S., and Huang, D. (2015). Resveratrol attenuates inflammation and oxidative stress in epididymal white adipose tissue: implications for its involvement in improving steroidogenesis in diet-induced obese mice. *Mol. Reprod. Dev.* 82, 321–328.
- Maté, M.J., Ortiz-Lombardía, M., Marina, A., and Fita, I. (1999). Crystallization and preliminary structural results of catalase from human erythrocytes. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 55, 1066–1068.
- Mattes, R.D. (2007). Effects of linoleic acid on sweet, sour, salty, and bitter taste thresholds and intensity ratings of adults. *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.* 292, G1243–G1248.
- Mauer, J., Denson, J.L., and Brüning, J.C. (2015). Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.* 36, 92–101.
- McFadden, J.W., Aja, S., Li, Q., Bandaru, V.V.R., Kim, E.-K., Haughey, N.J., Kuhajda, F.P., and Ronnett, G.V. (2014). Increasing Fatty Acid Oxidation Remodels the Hypothalamic Neurometabolome to Mitigate Stress and Inflammation. *PLOS ONE* 9, e115642.

## CHAPITRE 4. Bibliographie

---

- Mihara, M., Hashizume, M., Yoshida, H., Suzuki, M., and Shiina, M. (2012). IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin. Sci.* *122*, 143–159.
- Moon, H.-S. (2016). Chemopreventive Effects of Alpha Lipoic Acid on Obesity-Related Cancers. *Ann. Nutr. Metab.* *68*, 137–144.
- Motaghedi, R., Bae, J.J., Memtsoudis, S.G., Kim, D.H., Beathe, J.C., Paroli, L., YaDeau, J.T., Gordon, M.A., Maalouf, D.B., Lin, Y., et al. (2014). Association of Obesity With Inflammation and Pain After Total Hip Arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* *472*, 1442–1448.
- Mraz, M., and Haluzik, M. (2014). The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J. Endocrinol.* *222*, R113-127.
- Mrizak, I., Šerý, O., Plesnik, J., Arfa, A., Fekih, M., Bouslema, A., Zaouali, M., Tabka, Z., and Khan, N.A. (2015). The A allele of cluster of differentiation 36 (CD36) SNP 1761667 associates with decreased lipid taste perception in obese Tunisian women. *Br. J. Nutr.* *113*, 1330–1337.
- Münzberg, H., and Morrison, C.D. (2015). Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism.* *64*, 13–23.
- Nabavi, S.F., Russo, G.L., Daglia, M., and Nabavi, S.M. (2015). Role of quercetin as an alternative for obesity treatment: you are what you eat! *Food Chem.* *179*, 305–310.
- Newman, L., Haryono, R., and Keast, R. (2013). Functionality of fatty acid chemoreception: a potential factor in the development of obesity? *Nutrients* *5*, 1287–1300.
- Nourooz-Zadeh, J., Tajaddini-Sarmadi, J., Ling, K.L., and Wolff, S.P. (1996). Low-density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in plasma. Relevance to determination of total plasma lipid hydroperoxide concentrations. *Biochem. J.* *313*, 781–786.
- Otero, M., Lago, R., Lago, F., Casanueva, F.F., Dieguez, C., Gómez-Reino, J.J., and Gualillo, O. (2005). Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett.* *579*, 295–301.
- Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J., and Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* *11*, 85–97.
- Ozdener, M.H., Subramaniam, S., Sundaresan, S., Sery, O., Hashimoto, T., Asakawa, Y., Besnard, P., Abumrad, N.A., and Khan, N.A. (2014). CD36- and GPR120-mediated Ca<sup>2+</sup> signaling in human taste bud cells mediates differential responses to fatty acids and is altered in obese mice. *Gastroenterology* *146*, 995–1005.
- Pepino, M.Y., Love-Gregory, L., Klein, S., and Abumrad, N.A. (2012). The fatty acid translocase gene CD36 and lingual lipase influence oral sensitivity to fat in obese subjects. *J. Lipid Res.* *53*, 561–566.
- Ray, A., Tatter, S.B., May, L.T., and Sehgal, P.B. (1988). Activation of the human “beta 2-interferon/hepatocyte-stimulating factor/interleukin 6” promoter by cytokines, viruses, and second messenger agonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *85*, 6701–6705.
- Rio, D.D., Stewart, A.J., and Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* *15*, 316–328.
- Rolland-Cachera, M.-F. (2004). Définitions actuelles de l’obésité de l’enfant. *Sang Thromb. Vaiss.* *16*, 187–192.

## CHAPITRE 4. Bibliographie

---

- Ross, R., Berentzen, T., Bradshaw, A.J., Janssen, I., Kahn, H.S., Katzmarzyk, P.T., Kuk, J.L., Seidell, J.C., Snijder, M.B., Sørensen, T.I.A., et al. (2008). Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes. Rev.* *9*, 312–325.
- Sayed, A., Šerý, O., Plesnik, J., Daoudi, H., Rouabah, A., Rouabah, L., and Khan, N.A. (2015). CD36 AA genotype is associated with decreased lipid taste perception in young obese, but not lean, children. *Int. J. Obes.* *2005 39*, 920–924.
- Schmidt, S., Monk, J.M., Robinson, L.E., and Mourtzakis, M. (2015). The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. *Obes. Rev.* *16*, 473–487.
- Shibutani, M., Maeda, K., Nagahara, H., Ohtani, H., Iseki, Y., Ikeya, T., Sugano, K., and Hirakawa, K. (2015). The pretreatment albumin to globulin ratio predicts chemotherapeutic outcomes in patients with unresectable metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* *15*, 347.
- Shimizu, M., Tanaka, T., and Moriwaki, H. (2012). Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis. *Semin. Immunopathol.* *35*, 191–202.
- Shin, A.C., Townsend, R.L., Patterson, L.M., and Berthoud, H.-R. (2011). “Liking” and “wanting” of sweet and oily food stimuli as affected by high-fat diet-induced obesity, weight loss, leptin, and genetic predisposition. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* *301*, R1267-1280.
- Simons, P.J., Kummer, J.A., Luiken, J.J.F.P., and Boon, L. (2011). Apical CD36 immunolocalization in human and porcine taste buds from circumvallate and foliate papillae. *Acta Histochem.* *113*, 839–843.
- Stewart, J.E., Seimon, R.V., Otto, B., Keast, R.S.J., Clifton, P.M., and Feinle-Bisset, C. (2011). Marked differences in gustatory and gastrointestinal sensitivity to oleic acid between lean and obese men. *Am. J. Clin. Nutr.* *93*, 703–711.
- Trayhurn, P., and Wood, I.S. (2005). Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem. Soc. Trans.* *33*, 1078–1081.
- Tremellen, K. (2008). Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. *Hum. Reprod. Update* *14*, 243–258.
- (US), N.O.E.I.E.P. on the I., Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (1998). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults (National Heart, Lung, and Blood Institute).
- Vertuani, S., Angusti, A., and Manfredini, S. (2004). The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr. Pharm. Des.* *10*, 1677–1694.
- Wang, Z., Zhou, Y.T., Kakuma, T., Lee, Y., Kalra, S.P., Kalra, P.S., Pan, W., and Unger, R.H. (2000). Leptin resistance of adipocytes in obesity: role of suppressors of cytokine signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *277*, 20–26.
- Xu, H., Barnes, G.T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C.J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J.S., Tartaglia, L.A., et al. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* *112*, 1821–1830.

## CHAPITRE 4. Bibliographie

---

Yara, S., Lavoie, J.-C., and Levy, E. (2015). Oxidative stress and DNA methylation regulation in the metabolic syndrome. *Epigenomics* 7, 283–300.

Yasukawa, K., Hirano, T., Watanabe, Y., Muratani, K., Matsuda, T., Nakai, S., and Kishimoto, T. (1987). Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene. *EMBO J.* 6, 2939–2945.

Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M.G., Commerford, P., Lang, C.C., Rumboldt, Z., Onen, C.L., Lisheng, L., et al. (2005). Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet Lond. Engl.* 366, 1640–1649.

Zabeau, L., Peelman, F., and Tavernier, J. (2015). Leptin: From structural insights to the design of antagonists. *Life Sci.* 140, 49–56.

Zhang, J., and Scarpace, P.J. (2009). The soluble leptin receptor neutralizes leptin-mediated STAT3 signalling and anorexic responses in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 158, 475–482.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID TLEMCCEN  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TLEMCCEN  
**LABORATOIRE DE RECHERCHE N° 51 : Biologie Moléculaire Appliquée et  
Immunologie**

**CONSENTEMENT ECLAIRE**

**Mr, M<sup>me</sup>, M<sup>lle</sup> :** .....

**Né (e) le :** .....à .....

**Demeurant à :** .....

J'autorise le Dr GHEZZAZ Kamel, Service de Stomatologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Tlemcen et le Pr. ARIBI Mourad, Directeur du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie et la doctorante REMLA Nesrine

1. À me recruter en tant que patient (e) éligible dans leurs études sur CD 36, Signalisation MAP KINASES et Modulation de la Réponse Immunitaire chez l'Homme Obèse.
2. À effectuer des prélèvements sanguins périphériques.
3. À effectuer des biopsies sur les papilles gustatives.
4. À prendre toutes les photographies sur ma personne nécessaires à leurs études.
5. À publier les résultats obtenus et à diffuser les photographies prises dans le cadre de leur travail de recherche.

**Signature du Patient/Tuteur**

**Lu et approuvé**

**Tlemcen, le :     /     /**

## Research Article

# Increased Gustatory Response Score in Obesity and Association Levels with IL-6 and Leptin

Nesrine Remla,<sup>1</sup> Zeyneb Hadjidj,<sup>1</sup> Kamel Ghezzaz,<sup>1,2</sup>  
Soraya Moulessehoul,<sup>3</sup> and Mourad Aribi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Applied Molecular Biology and Immunology, University of Tlemcen, 13000 Tlemcen, Algeria

<sup>2</sup>Stomatology and Oral Surgery Department of Tlemcen, University Medical Centre, 13000 Tlemcen, Algeria

<sup>3</sup>Laboratory of Biototoxicology, University of Sidi Bel-Abbès, 22000 Sidi Bel-Abbès, Algeria

Correspondence should be addressed to Mourad Aribi; [m\\_aribi@mail.univ-tlemcen.dz](mailto:m_aribi@mail.univ-tlemcen.dz)

Received 25 January 2016; Revised 8 May 2016; Accepted 17 May 2016

Academic Editor: Mohammed S. Razzaque

Copyright © 2016 Nesrine Remla et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Background.** The aim of this study was to investigate the relationship between the circulating IL-6 and leptin levels with taste alteration in young obese patients. **Methods.** A retrospective case-control study was conducted in thirty obese patients and thirty age- and sex-matched healthy controls. **Results.** Circulating levels of IL-6 and leptin were significantly increased in obese patients than in controls. However, catalase and ORAC levels were significantly decreased in obese patients compared to controls. Additionally, obese participants had high scores for the detection of fats (gustatory response scores [GRS];  $p < 0.001$ ). Moreover, IL-6 and leptin were strongly associated with GRS alteration among patients with GRS 4 (resp., OR = 17.5 [95% CI, 1.56–193.32;  $p = 0.007$ ]; OR = 16 [95% CI, 1.69–151.11;  $p = 0.006$ ]). For the Mantel-Haenszel common odds ratio estimate (MH OR), IL-6 and leptin were strongly associated with obesity, in patients with either GRS 4 or GRS > 4 (resp., MH OR = 8.77 [95% CI, 2.06–37.44;  $p = 0.003$ ]; MH OR = 5.76 [95% CI, 1.64–20.24;  $p = 0.006$ ]). **Conclusions.** In a low grade inflammation linked to obesity, taste alteration is associated with high levels of IL-6 and leptin.

## 1. Introduction

The prevalence of obesity is reaching epidemic proportions and has become a global phenomenon, which is not only centred on the developed countries [1]. As per World Health Organization (WHO) estimates, the worldwide prevalence of obesity more than doubled between 1980 and 2014. In 2014, 39% of adults aged 18 years and over (38% of men and 40% of women) were overweight [2]. In the United States, more than 35.5% of men and 35.8% of women suffered from obesity in 2009–2010 [3].

North African countries and the region of Middle East just like the other developing countries are not spared from the issue of obesity. According to the Global Burden of Disease Study, these regions had the 7th highest prevalence of obesity in men (among the 21 GBD regions of the world) and the 2nd highest in women between 1980 and 2008 [1].

Algeria, Tunisia, and Morocco are part of the countries that are undergoing nutritional transitions to adapt themselves to Western lifestyles and to the demographic transitions and urbanisation. Recent data show that 14.9% of Moroccan, 29.6% of Tunisian, and 21.2% of Algerian populations suffer from obesity [4]. Another study in Algeria, conducted in 2010 by the Ministry of Health, Population and Hospital Reform, confirmed the extent of the disease in our society and stated the prevalence of obesity in both sexes at 21.24%. It is substantially higher in women than in men (30.08% versus 9.07%) [5].

Obesity is a multifactorial disease that combines both genetic and environmental factors [6], and it can be defined as an organ-associated pathology where adipose tissue plays a central role. The adipose tissue is constituted of several cell types that have the capacities of hypertrophy, hyperplasia, and differentiation [7]. It is able to secrete a number of endocrine



and paracrine substances that have an important role in the immune system and inflammation, including interleukin-6 (IL-6) and leptin [8, 9].

IL-6 is a multifaceted pleiotropic cytokine, which may play a pivotal role in obesity. Since one-third of circulating IL-6 in healthy individuals is secreted by adipocytes, it has been termed adiponectin. Such cytokine regulates inflammation, haematopoiesis, immune responses, and hosts' defense mechanisms [10, 11]. The quantitative secretion of IL-6 from adipose tissue resulting in a systematic increase of its plasma levels may be apprehensive in proinflammatory status leading to a weight gain [12]. Both impaired IL-6 secretion and action are increased in obese individuals [13]. Besides, the correlation between the increased levels of IL-6 with adiposity and fat mass and not necessarily with insulin action has been shown in several studies [14]. Nevertheless, the implication of IL-6 in both pathologies is unresolved yet.

The adipose tissue has also been recognised as an active endocrine organ by secreting some molecules, especially leptin hormone among many other adipokines [10]. Leptin consists of 167 amino acid residue proteins, which have a broad range of effects on physiological processes and acting on the hypothalamic nuclei through its specific receptors [Ob-R]. It decreases appetite and increases energy expenditure through sympathetic activation, which consequently decreases adipose tissue mass and body weight [15, 16]. It has been reported that leptin stimulates dopamine uptake, creating a feeling of fullness. Furthermore, studies on leptin in both animal and human have shown that obesity is generally associated with elevated leptin levels [17], whereas leptin is said to play a dual role of inhibition/stimulation of lipogenesis and lipolysis, respectively, reducing intracellular lipid levels in skeletal muscle, liver, and pancreatic beta cells, thereby improving insulin sensitivity [18].

Several studies focused on the dietary habits show that obesity may result from an imbalance between food intake and food expenditure. Excess food consumption, particularly dietary fat, is taught to be one of the main causes of abnormalities linked to obesity [19]. It has been demonstrated that fats and other nutrients are detected by specific receptors in the mouth and gastrointestinal tract [20] and linoleic acid (C18:2) is one of the main fatty acids that are detected in the oral cavity [19].

Different protocols to determine the individual's oral fatty acid thresholds have been described in a number of published works in the last few years [21]; whatever the protocol and the composition of the solution used, the assessment of oral fatty acid detection is an important issue in obesity search.

The area of research concerning oral fatty detection is an emerging one in clinical investigation of obesity. We therefore tried to study for the first time the association that might exist between the circulating levels of IL-6 and leptin with the orosensitivity to linoleic acid. The current study was conducted in young Algerian subjects.

## 2. Materials and Methods

**2.1. Patients and Subjects.** Thirty obese patients (16 men; 14 women, age:  $24.83 \pm 2.8$  years) and thirty healthy controls (15

men; 15 women, age:  $24.56 \pm 2.51$  years) were recruited at the Laboratory of Applied Molecular Biology and Immunology of Ulemcen University. The main exclusion criteria were pregnancy, diabetes, hypertension, and cardiovascular disorders. The main inclusion criterion was the body mass index (BMI)  $\geq 30$ . Both patients and subjects gave informed consent according to Helsinki's Declaration. This study was approved by the Institutional Ethics Committee of Sidi Bel-Abbes and Ulemcen.

**2.2. Anthropometric Measurements.** In order to avoid inter-personal variations while taking anthropometric measurements, only one person was in charge of this task during the whole study. Height and weight were measured by an automatic height-weight scale while patients were dressed in light clothing, without shoes. Waist and hip girth were measured according to the protocol described by Ross et al. [22], which have assessed the waist circumference at the point of the minimal waist while the hip circumference measurement should be taken at the widest portion of the buttocks.

### 2.3. Immunological and Biochemical Assays

**2.3.1. Blood Samples.** Samples of peripheral venous blood were collected beginning at 8:00 a.m. after an overnight fast into BD Vacutainer Venous Blood Collection tubes containing ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA, for plasma) or into tubes containing no anticoagulant (for serum). After centrifugation for 15 min, supernatants were transferred to new codified Eppendorf tubes, divided into aliquots, and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until use.

**2.3.2. Taste Sensitivity.** The orogustatory perception of dietary lipids was evaluated through the use of the three-bottle preference test. Linoleic acid C18:2 was obtained from Sigma-Aldrich and was stored at  $-18^{\circ}\text{C}$ . Fatty acids were added at varying concentrations, in an ascending order (0.018, 0.18, 0.37, 0.75, 1.5, 3, 6, and 12 mmol/L), in a solution of gum Arabica and demineralised water, to produce perceptually identical viscosity between fatty acid and control samples. To prevent oxidation of C18:2, all samples were mixed with 0.01% w/v EDTA. Samples were mixed by using sonication at 50% power with 30 seconds on then 60 seconds off for 9 minutes. An ice bath was used during sonication to control temperature. Samples were stored in opaque polypropylene cylinders and used within 48 hours of preparation. Control samples were prepared in the same way but without added fatty acids. On each trial, subjects were presented with three samples: two "blank" control samples and one containing the linoleic acid in ascending order of concentration from the lowest (0.02 mmol/L) to the highest (12 mmol/L). The subject's detection thresholds refer to the concentration of fatty acid required to correctly identify the "odd" sample from the two control samples and that in three consecutive sample sets. All participants wore nose-clips during the tests, in order to avoid confounding from nonoral sensory inputs (smells).

TABLE 1: Characteristics of patients and subjects of the current study.

Variable	Nonobese controls <i>n</i> = 30	Obese patients <i>n</i> = 30	<i>p</i> value
Age (year)	24.57 ± 0.459	24.83 ± 0.512	0.700
Sex (M/F)	1.57 + 0.092	1.47 + 0.093	0.440
Weight (Kg)	57.72 ± 1.28	102.73 ± 2.5	<0.001
Height (m)	2.0 ± 0.0	2.03 ± 0.033	0.321
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	21.56 + 0.33	35.42 + 0.56	<0.001
Waist circumference (M and F, cm)	86.13 ± 1.71	110.1 ± 1.95	<0.001
Hip circumference (M and F, cm)	93.33 + 1.41	115.99 + 4.27	<0.001
WHR (M and F)	0.92 ± 0.01	3.15 ± 2.24	0.320

*p* < 0.05 was considered as significant. BMI: body mass index, M: male, F: female, WHR: waist-to-hip ratio.

**2.3.3. IL-6 Assay.** Plasma IL-6 was measured using human quantitative IL-6 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit, as per the manufacturer's instructions (R&D, Sigma-Aldrich). The absorbance was measured at 450 nm using a microplate reader (Biochrom Anthos 2020, UK).

**2.3.4. Leptin Assay.** The human plasma leptin was measured at 450 nm using appropriate ELISA kit (R&D, Sigma-Aldrich), according to manufacturer's instructions.

**2.3.5. Malondialdehyde Assay.** Malondialdehyde (MDA) is one of the biomarkers for oxidative stress. The assay procedure included solvents and reagents such as thiobarbituric acid, trichloroacetic acid, and HCl. In brief, the process depends on combining the aqueous solution of serum and the TBA/TCA/HCl reagent (1V/2V). The mixture is well homogenised and then placed in a boiling water bath for 15 minutes. Samples are then centrifuged and the absorbance was read at 535 nm.

**2.3.6. Catalase Assay.** Catalase activity was measured following the method of Aebi et al. [23]. 0.1 ml. of plasma was added to 0.1 ml. of hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) and 0.1 ml. of saline water. After a 5-minute incubation period, 0.1 mL of TiOSO<sub>4</sub> was added and the rate of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> consumption was measured spectrophotometrically at 420 nm.

**2.3.7. Total Antioxidant Capacity Assay.** The overall capacity of plasma to scavenge oxygen radicals (ORAC) was determined in plasma according to the KRL (Spiral/KIRIAL, Dijon, France) biological test, based on the haemolysis resulting from the attack of radicals [24].

**2.4. Statistical Analyses.** Mean difference between two groups was performed by two-tailed Student's *t*-test. The association analysis was evaluated by odds ratio (OR) and corresponding 95% confidence interval (95% CI), using the 90th percentile in the nonobese control group as cut-off levels. A pooled estimate of the common OR and its confidence interval was obtained by the Mantel-Haenszel method. Statistical analysis was performed using SPSS software (version 16.0). *p* values less than 0.05 were considered statistically significant.

### 3. Results

The demographic characteristics of the obese patients and nonobese subjects are shown in Table 1.

No differences between the two groups were found regarding age and sex (for both comparisons, *p* > 0.05). However, BMI levels were significantly higher in obese participants compared with the age-matched normal weight subjects as to waist and hip circumferences (for the two comparisons, *p* < 0.001).

As shown in Figure 1, circulating levels of IL-6 and leptin were significantly increased in obese patients when compared to normal weight subjects (for the two comparisons, *p* < 0.001).

Additionally, catalase and ORAC levels were significantly decreased in obese patients compared to the age-matched controls (*p* < 0.001). Moreover, serum levels of albumin were decreased in obese patients compared to nonobese subjects, but the difference did not reach statistical significance level (*p* > 0.05). Conversely, MDA levels were significantly increased in obese patients than in nonobese subjects (*p* < 0.001) (Figure 2).

Figure 3 shows that control subjects exhibited high oral sensitivity for linoleic acid (low detection threshold), while obese participants had high scores for the detection of fats (gustatory response scores [GRS]; *p* < 0.001).

Additionally, the thresholds of GRS in control subjects and obese patients were 2 and 4, respectively (Figure 4).

We show in Figure 4 that both control and obese patients could not be able to detect the presence of fat in the lowest concentration, whereas almost all the volunteers detected the presence of fat before the third concentration. Few of the obese patients, however, detected fat starting from the fourth solution.

We report in Figure 5 that IL-6 and leptin were strongly associated with obesity among patients with GRS 4 (resp., OR = 17.5 [95% CI, 1.56–193.32; *p* = 0.007]; OR = 16 [95% CI, 1.69–151.11; *p* = 0.006]). Nevertheless, such associations were not significant in patients with GRS > 4 (IL-6; OR = 5.5 [95% CI, 0.84–36.06; *p* = 0.058]; leptin; OR = 3.57 [95% CI, 0.74–17.19; *p* = 0.102]). Finally, for the Mantel-Haenszel common OR estimate, IL-6 and leptin were strongly associated with



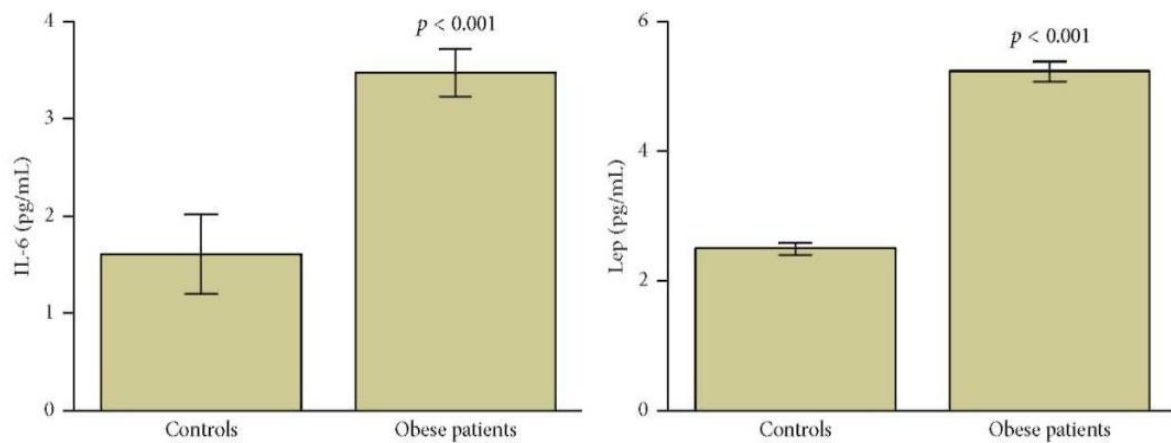


FIGURE 1: Circulating levels of IL-6 and leptin in obese patients and controls.  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Data are presented as mean  $\pm$  standard error. IL: interleukin and Lep: leptin.

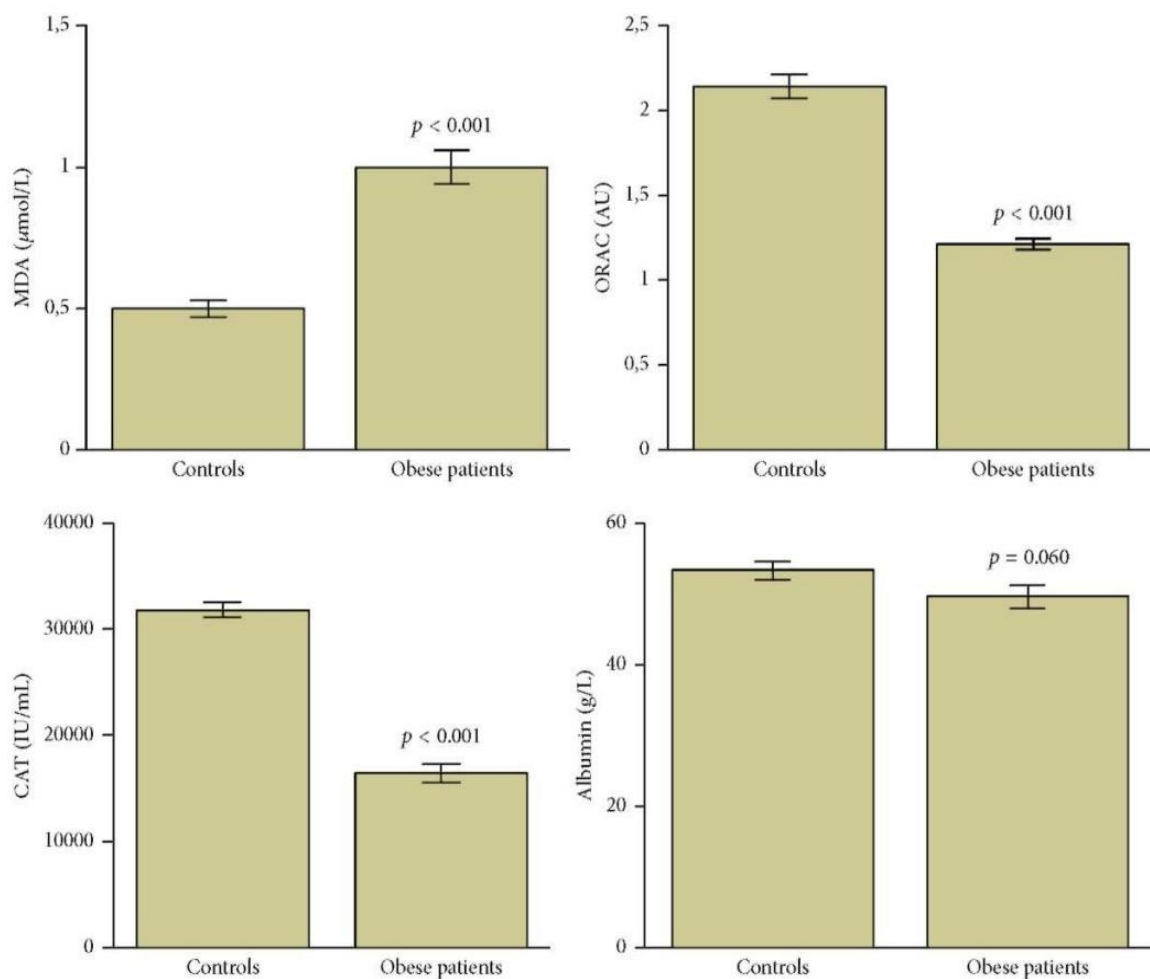


FIGURE 2: Oxidative stress biomarkers in obese patients and controls.  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Data are presented as mean  $\pm$  standard error. MDA: malondialdehyde, ORAC: oxygen radical absorbance capacity/total antioxidant capacity, and CAT: catalase.

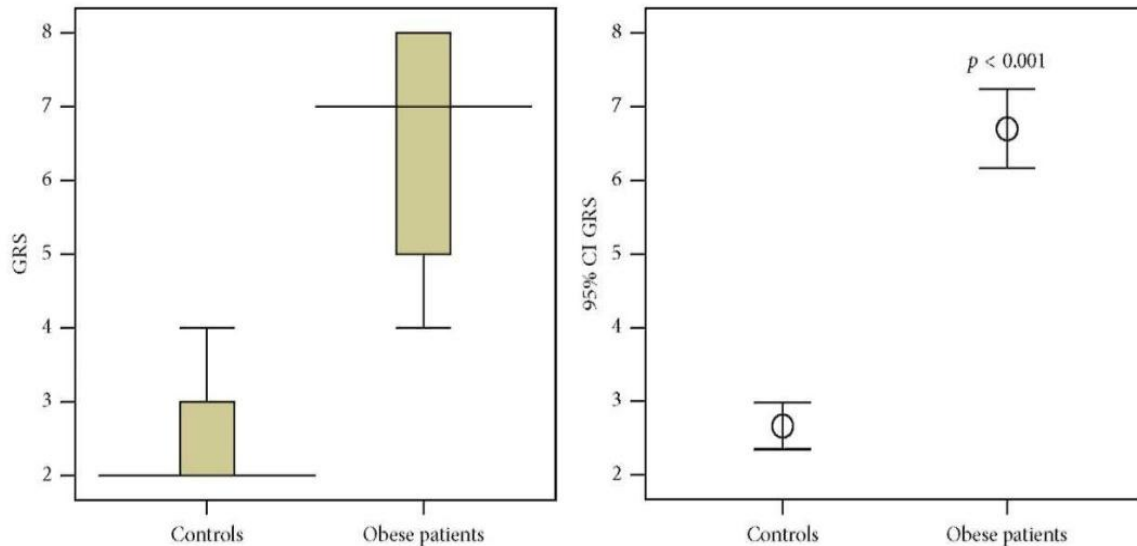


FIGURE 3: Results of gustatory response scores for the detection of fat in obese patients and controls.  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Data are presented as mean  $\pm$  standard error. CI: confidence interval and GRS: gustatory response score.

obesity, in patients with either GRS 4 or GRS  $> 4$  (resp., Mantel-Haenszel common OR estimate = 8.77 [95% CI, 2.06–37.44;  $p = 0.003$ ]; Mantel-Haenszel common OR estimate = 5.76 [95% CI, 1.64–20.24;  $p = 0.006$ ]).

#### 4. Discussion

In epidemiological studies, one way to determine adult obesity in both sexes is BMI, which is determined as weight in kilograms divided by height in meters squared. Even though body mass index is the most common measure of obesity, it does not, however, allow appreciating the repartition of fat, which differs between men and women and even in the same sex among different populations [25]. For more accuracy in the definition of the body shape, that is, distribution of body fat, the measurement of waist circumference is necessary [26].

Fat may exist into two main compartments in the human body: visceral (torso) and subcutaneous (under the skin). In order to identify individuals morbidity related to obesity, World Health Organization (WHO, 2000) suggested the determination of other indicators of body fat distribution, mainly the waist-hip ratio (WHR). The ratio provides an index of both subcutaneous and intra-abdominal adipose tissue [27]. Hence, our study population was strongly different between obese and age-matched controls in terms of BMI and WHR.

Obesity is associated with an inflammatory-like status [28] where some cytokines are secreted either from the adipose tissue or from macrophages in the adipose tissue stroma [29] and which can be associated with numerous medical comorbidities. As mentioned above, adipose tissue is constituted of several cell types that are able of secreting a large number of physiologically active peptides that have common properties with cytokines [30]. Hypertrophic adipocytes secrete free fatty acids (FFAs) and contribute with the immune cells to the release of various proinflammatory cytokines, like IL-6 [31]. Cytokines can be released from

a wide range of immune cells to act as mediators for a large number of immune responses. Some of them are directed to increase the immune system activity, while the others downregulate the immune responses, creating in this regard a balance between proinflammatory and anti-inflammatory mediators ensuring thereby homeostasis.

IL-6 is a proinflammatory cytokine with a molecular mass varying from 21 kDa to 28 kDa (184 amino acids), secreted by a number of different cells including activated macrophages, lymphocytes, fibroblasts, and endothelial cells, but also adipocytes. In humans, this protein is encoded by the IL6 gene, which mapped to 7p15–p21 chromosome and consists of five exons and four introns [32, 33]. This pleiotropic cytokine is involved in various physiological and pathophysiological processes, mainly inflammation, haematopoiesis, carcinogenesis, and the production of +ve acute phase proteins such as C-reactive protein (CRP) and C3 [34, 35]. Through diverse mechanisms, IL-6 plays important roles in the pathogenesis of inflammatory diseases and cancer [36]. The IL-6 signals start by binding a receptor composed of two different subunits, an alpha subunit that produces ligand specificity and glycoprotein (GP) 130, a receptor subunit common to all the members of the IL-6 family members. The binding of IL-6 to its specific receptor leads to a series of intracellular signalling cascade, involving the activation of Janus (JAK) tyrosine kinase family members and the activation of Ras-mediated signalling. Activated JAK kinases results in the activation and phosphorylation of signal transducer and activator of transcription (STAT) factors. Another major signalling pathway for IL-6-type cytokines is the mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascade. Anomalies in IL-6-type cytokine signalling have been involved in the onset and maintenance of various inflammatory diseases [37].

In our study, circulating levels of IL-6 were increased in obese patients. It has been reported that increased IL-6 levels in metabolic dysregulations can promote adiposity [38]. In a study conducted on atherosclerosis, IL-6 has been shown

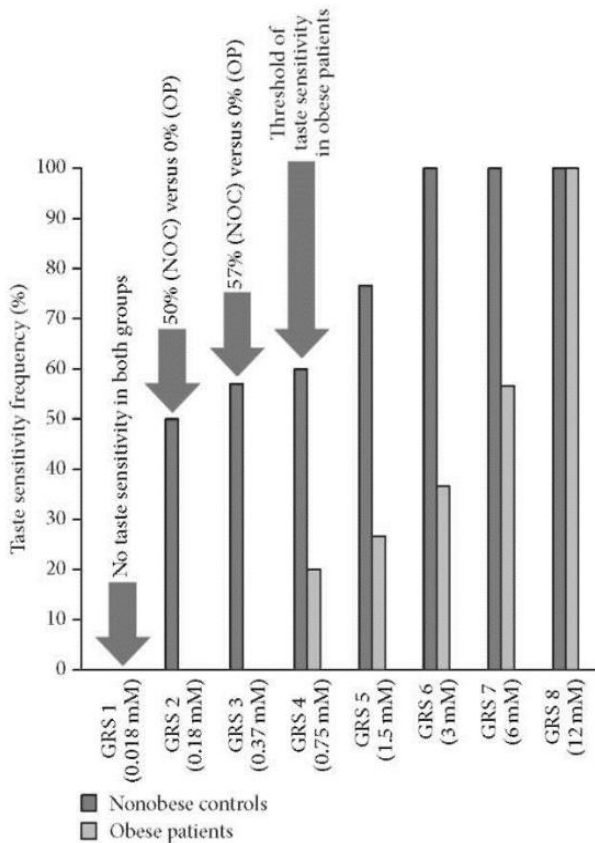


FIGURE 4: Threshold of taste sensitivity in obese patients and controls. Fat's detection thresholds in nonobese controls are perceptible starting from the second GRS, while obese patients could not taste fat before the fourth GRS. NOC: nonobese controls, OP: obese patients, and GRS: gustatory response score.

to play a pathophysiological role altering lipoprotein lipase (LPL) activity and stimulating lipolysis [39].

Leptin is a 16 kDa pleiotropic protein [38, 39] mainly secreted by white adipose tissue [40] by the *ob* gene [41]. In addition to its metabolic and endocrine functions, leptin regulates energy expenditure and food intake through a direct effect on hypothalamus [41, 42]. It can also have a regulating action on haematopoiesis, innate and adaptive immune responses, and inflammation, especially with proinflammatory actions [41, 43]. Additionally, leptin and its receptor share structural and functional similarities with inflammatory cytokines, which suggests that leptin might be classified as a cytokine [40, 42].

Even though leptin is essential for normal immune response [44], its deficiency increases susceptibility to infectious and inflammatory stimuli and can lead to dysregulation in cytokines production [40]. Hyperleptinemia, referred to as a state of excess adiposity, is commonly seen in obesity and may play an important role in potentially serious health problems, such as cardiovascular diseases and rheumatoid arthritis [45].

As a modulator of immune and inflammatory responses, leptin induces cytokine transcriptional response in the cell [44]. Studies show that leptin leads to its action favoring the

proliferation and production of proinflammatory cytokines by T cells, macrophages, and dendritic cells and the downregulation of proliferation and expansion of regulatory T (Treg) cells [46]. Leptin may also stimulate increasing acute phase proteins such as CRP [41]. Additionally, leptin acts through its specific receptor, Ob-R, which can exist in six isoforms in various cells, including immune cells, vascular smooth muscle cells, and endothelial cells. The longest isoform Ob-Rb of the leptin receptor, referred to as class I cytokine receptor, which is expressed by a large population of immune cells, is the only isoform that contains active intracellular signalling domains, that is, two cytokine-like binding motifs, Trp-Ser-Xaa-Trp-Ser (WSXWS), and a fibronectin type III domain [41, 44]. Three signal-transduction pathways can be elicited after binding leptin: JAK-STAT, PI3K, and ERK1/2 [43]. Moreover, it has been shown that Ob-Rb contains a glycoprotein (gp) 130 family of cytokines, which includes IL-6 [42].

It is now clear that oxidative stress is involved in the pathological processes of obesity. In the current study, we showed that obese patients have higher levels of MDA, which is one of the most important oxidative stress biomarkers. This can result in the development of several complications [47]. Thus, excess of nutrients and fatty acids cause dysregulation of carbohydrate and lipid metabolism by the lipid accumulation in nonadipose tissues with limited storage capacity [48, 49]. This lipotoxicity induces cellular stress and inflammation that lead to cell damage [48]. Overnutrition also leads to mitochondrial dysfunctions and generation of reactive oxygen species (ROS) [49] that lead to oxidative stress. It has been reported that oxidative stress can also be induced by adipocyte associated inflammatory macrophages [47]. Upon the increase of adipose tissue that secretes more proinflammatory adipocytokines that in turn generate more ROS, the activity of antioxidant enzymes was found to be significantly decreased in our obese patients as reported [50]. Originating locally at adipose depots, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and inflammation are each involved in the progression of obesity-associated metabolic diseases [51, 52].

Despite the inflammatory condition of obesity, one hypothesis states that the onset of obesity may result from an imbalance between energy intake and energy expenditure. The alteration in the energetic homeostasis mainly caused by an excessive consumption of large amount of fat [53] leads some researchers to emphasize their studies on the oral chemosensory detection system for fatty acids in animal models and human. Mattes [54] highlighted the palatability of dietary fats to humans and the factors contributing to their attractiveness, in particular the olfactory and textural factors.

Gustatory responses scores obtained after an orosensory test to linoleic acid (C18:2) were useful to classify our participants into hypo- and hypersensitive to linoleic detection, as Stewart et al. [20] did with the oleic acid (C18:1). We show that hyposensitive subjects to linoleic acid had greater BMI compared to the hypersensitive. Our results corroborate others [53] regarding the low taste sensitivity. Accordingly, we postulate that oral sensitivity to dietary fats is compromised in obesity, which join the hypothesis that there may be a sixth taste modality in addition to sweet, sour, salty, bitter, and



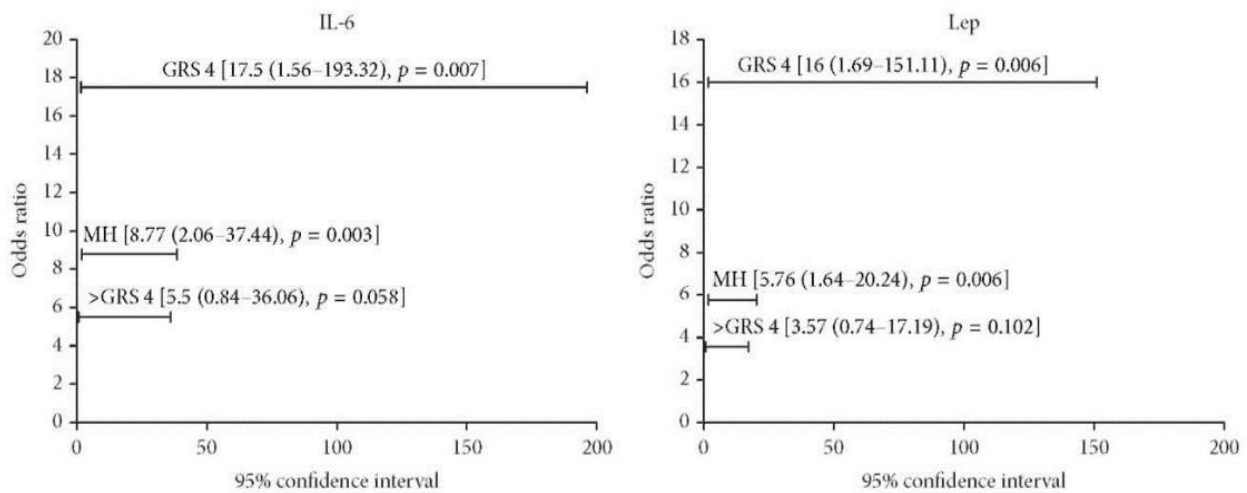


FIGURE 5: Association analysis of IL-6 and leptin with obesity among patients with and without taste alteration according to the GRS 4. Odds ratio and corresponding 95% confidence interval were calculated to determine association of IL-6 and leptin with obesity, using the 90th percentile in the nonobese control group as cut-off levels. The total number of patients with GRS 4 is 6. The numbers of patients with GRS 4 and increased circulating levels of IL-6 and leptin were 5 and 4, respectively. The total number of patients with GRS > 4 is 24. The numbers of patients with GRS > 4 and increased circulating levels of IL-6 and leptin were 22 and 20, respectively. IL: interleukin, Lep: leptin, MH: Mantel-Haenszel common odds ratio estimate, and GRS: gustatory response score.

umami and which is only devoted to the perception of dietary lipids [55].

The present study investigated for the first time the oral sensitivity to linoleic acid (C18:2) in obese patients and its association with the circulating levels of IL-6 and leptin. There was a significant association between the alteration of the orosensory of linoleic acid and IL-6 and leptin. Additionally, hyposensitive patients with GRS 4 had significantly higher IL-6 and leptin levels.

## 5. Conclusions

This first report highlights that obesity combines an alteration in oral sensitivity to C18:2 with its association with an increased levels of IL-6 and leptin. The exact mechanisms associating these molecules in cluster during obesity remains largely elusive. We suggest that future studies demonstrate whether the compromised oral sensitivity to dietary fats is a cause or a consequence of the chronic state of inflammation in obesity. Additionally, it would be of a primary importance to isolate cells from the adipose tissue of obese with a taste disorder to assess any variation in their expression levels of both IL-6 and leptin. Moreover, the ideal would be to check whether such molecules were secreted by taste bud cells from the fungiform papillae in order to look for a possible cause-and-effect relationship with the fat taste receptors.

## Competing Interests

The authors report no competing interests in this work.

## Acknowledgments

The authors are grateful to the patients for their participation in this study. The authors would also like to address special

thanks to Pr. Naim Akhtar Khan (UMR U866 INSERM, University of Burgundy, Dijon, France) for his guidance and proofreading of the paper. They are deeply thankful to Dr. Fethi Borsali (Faculty of Medicine, University of Tlemcen) for help with the statistical analysis and all the staff of the Laboratory of Applied Molecular Biology and Immunology for their help during this study.

## References

- [1] A. J. Al-Quwaidhi, M. S. Pearce, E. Sobngwi, J. A. Critchley, and M. O'Flaherty, "Trends and future projections of the prevalence of adult obesity in Saudi Arabia, 1992–2022," *Eastern Mediterranean Health Journal*, vol. 20, no. 10, pp. 589–595, 2014.
- [2] World Health Organization, *Obesity and Overweight*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2015, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- [3] C. L. Ogden, M. D. Carroll, B. K. Kit, and K. M. Flegal, "Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 307, no. 5, pp. 483–490, 2012.
- [4] M. N. Badsı, S. Medienc-Benchekor, H. Ouhaibi-Djellouli et al., "Combined effect of established BMI loci on obesity-related traits in an Algerian population sample," *BMC Genetics*, vol. 15, article 128, 2014.
- [5] Institut National de Santé Publique, *Obesity in adults from 35 to 70 years in Algeria*, September 2015, <http://www.ands.dz/insp/obesite.pdf>.
- [6] M. C. P. Feitosa, V. B. D. S. Lima, J. M. M. Neto, and D. D. N. Marreiro, "Plasma concentration of IL-6 and TNF- $\alpha$  and its relationship with zincemia in obese women," *Revista da Associação Médica Brasileira*, vol. 59, no. 5, pp. 429–434, 2013.
- [7] A. N. Vgontzas, G. Trakada, E. O. Bixler et al., "Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea," *Metabolism*, vol. 55, no. 8, pp. 1076–1082, 2006.

- [8] L. I. Kredel and B. Siegmund, "Adipose-tissue and intestinal inflammation—visceral obesity and creeping fat," *Frontiers in Immunology*, vol. 5, article 162, 2014.
- [9] G. Matarese, S. Moschos, and C. S. Mantzoros, "Leptin in immunology," *The Journal of Immunology*, vol. 174, no. 6, pp. 3137–3142, 2005.
- [10] E. E. Kershaw and J. S. Flier, "Adipose tissue as an endocrine organ," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 89, no. 6, pp. 2548–2556, 2004.
- [11] K. Eder, N. Bally, A. Falus, and A. K. Fulop, "The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity," *Inflammation Research*, vol. 58, no. 11, pp. 727–736, 2009.
- [12] P. Trayhurn and I. S. Wood, "Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity," *Biochemical Society Transactions*, vol. 33, no. 5, pp. 1078–1081, 2005.
- [13] P. Peraldi and B. Spiegelman, "TNF- $\alpha$  and insulin resistance: summary and future prospects," *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 182, no. 1-2, pp. 169–175, 1998.
- [14] D. Hansen, P. Dendale, M. Beelen et al., "Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients," *European Journal of Applied Physiology*, vol. 109, no. 3, pp. 397–404, 2010.
- [15] R. B. Ceddia, H. A. Koistinen, J. R. Zierath, and G. Sweeney, "Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance," *The FASEB Journal*, vol. 16, no. 10, pp. 1163–1176, 2002.
- [16] R. V. Considine, M. K. Sinha, M. L. Heiman et al., "Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans," *The New England Journal of Medicine*, vol. 334, no. 5, pp. 292–295, 1996.
- [17] G. R. Hajer, T. W. van Haelten, and F. L. J. Visseren, "Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases," *European Heart Journal*, vol. 29, no. 24, pp. 2959–2971, 2008.
- [18] M. H. Fonseca-Alaniz, J. Takada, M. I. C. Alonso-Vale, and F. B. Lima, "Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice," *Jornal de Pediatria*, vol. 83, no. 5, pp. S192–S203, 2007.
- [19] L. Newman, R. Haryono, and R. Keast, "Functionality of fatty acid chemoreception: a potential factor in the development of obesity?" *Nutrients*, vol. 5, no. 4, pp. 1287–1300, 2013.
- [20] J. E. Stewart, R. V. Seimon, B. Otto, R. S. J. Keast, P. M. Clifton, and C. Feinle-Bisset, "Marked differences in gustatory and gastrointestinal sensitivity to oleic acid between lean and obese men," *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 93, no. 4, pp. 703–711, 2011.
- [21] R. Y. Haryono, M. A. Sprajcer, and R. S. J. Keast, "Measuring oral fatty acid thresholds, fat perception, fatty food liking, and papillae density in humans," *Journal of Visualized Experiments*, no. 88, Article ID 51236, 2014.
- [22] R. Ross, T. Berentzen, A. J. Bradshaw et al., "Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference?" *Obesity Reviews*, vol. 9, no. 4, pp. 312–325, 2008.
- [23] H. Aebi, S. R. Wyss, B. Scherz, and F. Skvaril, "Heterogeneity of erythrocyte catalase II. Isolation and characterization of normal and variant erythrocyte catalase and their subunits," *European Journal of Biochemistry*, vol. 48, no. 1, pp. 137–145, 1974.
- [24] D. Blache, P. Durand, M. Prost, and N. Loreau, "(1)-Catechin inhibits platelet hyperactivity induced by an acute iron load in vivo," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 33, no. 12, pp. 1670–1680, 2002.
- [25] S. S. Dagan, S. Segev, I. Novikov, and R. Dankner, "Waist circumference vs body mass index in association with cardiorespiratory fitness in healthy men and women: a cross sectional analysis of 403 subjects," *Nutrition Journal*, vol. 12, article 12, 2013.
- [26] P. Brown, "Waist circumference in primary care," *Primary Care Diabetes*, vol. 3, no. 4, pp. 259–261, 2009.
- [27] WHO, *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva 8–11 December 2008*, WHO, Geneva, Switzerland, 2011.
- [28] M. Sobieska, I. Gajewska, G. Kalmus, and W. Samborski, "Obesity, physical fitness, and inflammatory markers in Polish children," *Medical Science Monitor*, vol. 19, no. 1, pp. 493–500, 2013.
- [29] R. Motaghedi, J. J. Bae, S. G. Memtsoudis et al., "Association of obesity with inflammation and pain after total hip arthroplasty," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 472, no. 5, pp. 1442–1448, 2014.
- [30] S. A. Habib, E. A. Saad, A. A. Elsharkawy, and Z. R. Attia, "Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents," *Advances in Medical Sciences*, vol. 60, no. 2, pp. 179–185, 2015.
- [31] M. Shimizu, T. Tanaka, and H. Moriwaki, "Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis," *Seminars in Immunopathology*, vol. 35, no. 2, pp. 191–202, 2013.
- [32] J. M. Cavaillon, Ed., *Cytokines*, Masson, Paris, France, 1996.
- [33] P. Ataie-Kachoie, M. H. Pourgholami, D. R. Richardson, and D. L. Morris, "Gene of the month: interleukin 6 (IL-6)," *Journal of Clinical Pathology*, vol. 67, no. 11, pp. 932–937, 2014.
- [34] Z. H. Liu, Z. H. Wang, Y. M. Xiao, Y. Lu, and Y. P. Lu, "Association between the interleukin-6 gene polymorphisms and renal cancer risk," *Immunology Letters*, vol. 164, no. 2, pp. 125–128, 2015.
- [35] M. Kopf, S. Herren, M. V. Wiles, M. B. Pepys, and M. H. Kosco-Vilbois, "Interleukin 6 influences germinal center development and antibody production via a contribution of C3 complement component," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 188, no. 10, pp. 1895–1906, 1998.
- [36] P. Ataie-Kachoie, M. H. Pourgholami, and D. L. Morris, "Inhibition of the IL-6 signaling pathway: a strategy to combat chronic inflammatory diseases and cancer," *Cytokine and Growth Factor Reviews*, vol. 24, no. 2, pp. 163–173, 2013.
- [37] P. C. Heinrich, I. Behrmann, S. Haan, H. M. Herrmanns, G. Müller-Newen, and E. Schaper, "Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation," *Biochemical Journal*, vol. 374, no. 1, pp. 1–20, 2003.
- [38] S. Glund and A. Krook, "Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism," *Acta Physiologica*, vol. 192, no. 1, pp. 37–48, 2008.
- [39] N.-F. Chu, F.-H. Lin, H.-C. Chin, and Y.-J. Hong, "Association between interleukin-6 receptor gene variations and atherosclerotic lipid profiles among young adolescents in Taiwan," *Lipids in Health and Disease*, vol. 10, article 136, 2011.
- [40] R. Faggioni, K. R. Feingold, and C. Grunfeld, "Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition," *The FASEB Journal*, vol. 15, no. 14, pp. 2565–2571, 2001.
- [41] R. R. Erusan, D. Nalini, G. Manohar, and R. Malathi, "Correlation between obesity and inflammation in cardiovascular diseases—evaluation of leptin and inflammatory cytokines,"

- Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*, vol. 2, no. 2, pp. 7–15, 2012.
- [42] G. Fantuzzi and R. Faggioni, “Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis,” *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 68, no. 4, pp. 437–446, 2000.
- [43] G. Paz-Filho, C. Mastronardi, C. B. Franco, K. B. Wang, M.-L. Wong, and J. Licinio, “Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications,” *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, vol. 56, no. 9, pp. 597–607, 2012.
- [44] P. Heikerman, J. Zeidler, S. Korfmacher et al., “Leptin induces inflammation-related genes in RINm5F insulinoma cells,” *BMC Molecular Biology*, vol. 8, article no. 41, 2007.
- [45] M. M. Docanto, S. Ham, A. Corbould, and K. A. Brown, “Obesity-associated inflammatory cytokines and prostaglandin E2 stimulate glucose transporter mRNA expression and glucose uptake in primary human adipose stromal cells,” *Journal of Interferon and Cytokine Research*, vol. 35, no. 8, pp. 600–605, 2015.
- [46] A. Constantin and G. Costache, “The emerging role of adipose tissue-derived leptin in inflammatory and immune responses in obesity: an update,” *The Journal Proceedings of the Romanian Academy B*, vol. 1, pp. 3–12, 2010.
- [47] P. Codoñer-Franch, V. Valls-Bellés, A. Arilla-Codoñer, and E. Alonso-Iglesias, “Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress,” *Translational Research*, vol. 158, no. 6, pp. 369–384, 2011.
- [48] J. W. McEadden, S. Aja, Q. Li et al., “Increasing fatty acid oxidation remodels the hypothalamic neurometabolome to mitigate stress and inflammation,” *PLoS ONE*, vol. 9, no. 12, Article ID e115642, 2014.
- [49] S. Yara, J.-C. Lavoie, and E. Levy, “Oxidative stress and DNA methylation regulation in the metabolic syndrome,” *Epigenomics*, vol. 7, no. 2, pp. 283–300, 2015.
- [50] A. Fernández-Sánchez, E. Madrigal-Santillán, M. Bautista et al., “Inflammation, oxidative stress, and obesity,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 12, no. 5, pp. 3117–3132, 2011.
- [51] J. Lee, J. M. Ellis, and M. J. Wolfgang, “Adipose fatty acid oxidation is required for thermogenesis and potentiates oxidative stress—induced inflammation,” *Cell Reports*, vol. 10, no. 2, pp. 266–279, 2015.
- [52] Z.-M. Lu, Q. Wang, Y.-H. Chen, S.-H. Wang, and D.-Q. Huang, “Resveratrol attenuates inflammation and oxidative stress in epididymal white adipose tissue: implications for its involvement in improving steroidogenesis in diet-induced obese mice,” *Molecular Reproduction and Development*, vol. 82, no. 4, pp. 321–328, 2015.
- [53] A. Sayed, O. Šerý, J. Plesnik et al., “CD36 AA genotype is associated with decreased lipid taste perception in young obese, but not lean, children,” *International Journal of Obesity*, vol. 39, no. 6, pp. 920–924, 2015.
- [54] R. D. Mattes, “Effects of linoleic acid on sweet, sour, salty, and bitter taste thresholds and intensity ratings of adults,” *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 292, no. 5, pp. G1243–G1248, 2007.
- [55] I. Mrizak, O. Šerý, J. Plesnik et al., “The A allele of cluster of differentiation 36 (CD36) SNP 1761667 associates with decreased lipid taste perception in obese Tunisian women,” *British Journal of Nutrition*, vol. 113, no. 8, pp. 1330–1337, 2015.