

N° d'ordre...

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES
FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
Département des Sciences de biologie

Thèse De Doctorat 3ème cycle

Présentée par: **M^r RAHOUI Walid**

Spécialité: biologie

Option: Immunochimie alimentaire et santé

Evaluation des effets métaboliques et immunologiques de la consommation du gel d'*Aloe vera* chez le rat Wistar obèse.

Soutenue le **28/02/2019**

Devant l'honorable jury composé de:

Président de jury : Pr BENALI Mohammed, Professeur, Université de Sidi Bel Abbès, Algérie
Examineurs : Pr BABA AHMED Fatima Zohra, Professeur, Université de Tlemcen, Algérie
: Pr ZAHZAH Touria, Professeur, Université de Sidi Bel Abbès, Algérie
: Dr CHENNI Fatima Zohra, MCA, Université de Sidi Bel Abbès, Algérie
Encadreur : Pr MERZOUK Hafida, Professeur, Université de Tlemcen, Algérie

Année universitaire 2018 - 2019

REMERCIEMENTS

Arrivé au bout du chemin de ma thèse de doctorat, je prends un peu de temps pour regarder en arrière et voir un peu le trajet que j'ai parcouru pendant toute mon cursus universitaire afin d'exprimer tous mes remerciements, et si j'y arrive, mes sentiments à ceux qui m'ont accompagné et soutenu jusqu'à ce point précis de ma vie:

Tout d'abord, Je remercie ALLAH d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner et d'exploiter les vérités de l'univers.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à ma directrice de thèse Madame MERZOUK HAFIDA, Professeur au département de biologie à l'Université de Tlemcen et Directrice du Laboratoire de Recherche Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition, pour m'avoir proposé le sujet de thèse, elle m'a honorée de sa confiance en acceptant la direction de ce travail. Je la remercie pour la gentillesse et la patience qu'elle a manifestées à mon égard durant cette thèse. Vous n'avez ménagé aucun effort pour m'encadrer et ce travail est le fruit de votre inspiration. Merci pour votre disponibilité malgré vos multiples responsabilités, vos précieux conseils et votre soutien à tous les instants. Soyez rassurée de ma profonde gratitude et ma respectueuse considération.

Vos qualités scientifiques et humaines resteront à jamais pour moi l'exemple. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je vous adresse ma gratitude pour cela. Qu'Allah vous récompense en bien.

Je tiens à exprimer ma gratitude et mon respect aux membres du jury.

Je commence d'abord par Monsieur BENALI MOHAMMED, professeur à l'université de Sidi Bel Abbes et directeur de laboratoire de biotoxicologie qui a accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme président de Jury.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude à Madame BABA AHMED Fatima Zohra, professeur à l'université de Tlemcen d'avoir accepté de faire partie du jury en tant qu'examineur.

Je remercie infiniment Madame ZAHZAH Touria, Professeur à l'université de Sidi Bel Abbes pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de juger cette thèse et d'être examinateur.

J'adresse également mes sincères remerciements à Madame CHENNI Fatima Zohra, maitre de conférence A à l'Université de Sidi Bel Abbes, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de juger et examiner ce travail.

Je tiens à remercier vivement Madame ATIK FOUZIA, Professeur au département de biologie à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir donné la chance de travailler au sein de son laboratoire de recherche, produits naturels.

Je remercie également, Monsieur BETTIOUI REDA, Maitre-assistant A au département de biologie, Université de Tlemcen, Monsieur MERZOUK SID AHMED, Professeur à la Faculté des sciences techniques, Université de Tlemcen, pour leur aide dans l'étude statistique.

Je voudrais aussi remercier toutes personnes ayant contribuées à la réalisation de cette thèse, en particulier, Monsieur EL HACI IMAD ABDELHAMID, Docteur et chercheur au Centre de recherche sur l'analyse physique et chimique, Tipaza, Madame LOUKIDI BOUCHRA et Monsieur AZZI RACHID, Maitres de conférences au département de biologie, Université de Tlemcen.

Ces remerciements seraient incomplets si je n'en adressais pas à l'ensemble des membres de laboratoire de physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition (PPABIONUT), et à tous ceux qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à la réalisation de cette thèse.

Je voudrais remercier les personnes les plus importantes à mes yeux, sans eux rien de tout cela n'aurait été possible, à savoir : mes chers parents, mes sœurs, mon frère et ma famille. Merci pour leur amour, leur encouragement et leur inquiétude sur le bon déroulement de mes études.

DEDICACES

Je dédie cette thèse et tout mon travail,

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu et entouré de leur amour.

A mes sœurs que je leur souhaite réussite dans leur étude.

A mon très cher frère MOHAMMED EL AMINE.

A ma grande mère que je lui souhaite santé et bien-être.

A mes oncles et mes tantes.

A mes cousins et mes cousines.

A tous mes enseignants pour m'avoir donné ce qui est inestimable, le savoir et le savoir-faire.

A toute l'équipe de laboratoire de physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition.

A toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Qu'Allah leur accorde santé et prospérité.

Avant-propos

Les expériences de laboratoire ont été réalisées en grande partie au laboratoire PPABIONUT, Tlemcen. Une partie des manipulations a été faite au laboratoire de Produits naturels, Tlemcen.

Le travail exposé dans cette thèse de doctorat a fait l'objet de publication scientifique et a été présenté par communications lors des congrès scientifiques internationaux et nationaux.

Publication Internationale

Walid Rahoui, Hafida Merzouk, El Haci Imad Abdelhamid, Bettioui Reda, Azzi Rachid, Benali Mohamed.

Beneficial effects of *Aloe vera* gel on lipid profile, lipase activities and oxidant/antioxidant status in obese rats. **Journal of Functional Foods**. 2018; 48: 525 – 532.

Communications Nationales et Internationales

Walid Rahoui, Hafida Merzouk, Bettioui Reda.

Le gel d'*Aloe vera* réduit l'activité LPL et corrige le profil lipidique dans le tissu adipeux du rat wistar obèse. 34^{ème} congrès national de la société Algérienne d'endocrinologie et métabolisme (SAEM). Alger, Algérie, 2018.

Walid Rahoui, Hafida Merzouk, Bettioui Reda.

Evaluation des effets métaboliques de la consommation du gel d'*Aloe vera* chez le rat wistar obèse. 3^{ème} congrès International de la Société Africaine de Physiologie et Physiopathologie. Constantine, Algérie, 2018.

Walid Rahoui, Hafida Merzouk.

Effets de la consommation du gel d'*Aloe vera* sur le statut oxydant et fonction rénale chez le rat wistar obèse. Séminaire International sur les Polysaccharides de Plantes de Milieux Arides. Ourgla, Algérie. 2017.

Walid Rahoui, Hafida Merzouk, Bettioui Reda, Benali Mohamed.

Effets de la consommation du gel d'*Aloe vera* sur le statut antioxydant chez le rat wistar obèse. 2^{ème} Séminaire National Biologie et Santé, Sidi Bel Abbès, Algérie. 2017.

Liste des Figures

Figure 1: Dépôts ectopiques de tissu adipeux et liens avec les co-morbidités.....	9
Figure 2: Mécanismes de la dyslipidémie au cours d'obésité.....	11
Figure 3: Cellules immunitaires composantes intégrales du coussinet adipeux chez le maigre et l'obèse	13
Figure 4: Facteurs contribuant à l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les adipocytes	17
Figure 5: <i>Aloe vera Barbadensis Miller</i>	23
Figure 6: Coupe transversale de la feuille d' <i>Aloe vera</i>	23
Figure 7: Chromatogramme obtenu avec l'extrait méthanolique du gel d' <i>Aloe vera</i> à 280 nm.	36
Figure 8: Teneurs plasmatiques des paramètres biochimiques chez les rats	50
Figure 9: Activités des transaminases plasmatiques (ASAT, ALAT) chez les rats.....	51
Figure 10: Teneurs en cholestérol du plasma et des lipoprotéines chez les rats	53
Figure 11: Teneurs en triglycérides du plasma et des lipoprotéines chez les rats.....	54
Figure 12: Activités des enzymes lipases hépatique, intestinale, adipeuses et musculaire chez les rats.....	61
Figure 13: Marqueurs antioxydants au niveau érythrocytaire chez les rats	62
Figure 14: Marqueurs oxydants au niveau érythrocytaire chez les rats	63
Figure 15: Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du foie chez les rats	65
Figure 16: Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du tissu adipeux chez les rats	66
Figure 17: Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du muscle chez les rats.....	67
Figure 18: Effet du gel d' <i>Aloe vera</i> sur la prolifération lymphocytaire et splénocytaire	73

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Synthèse des deux principales classifications botaniques utilisées aujourd'hui.....	21
Tableau 2: Composition phytochimique du gel d' <i>Aloe vera</i>	26
Tableau 3: Composition chimique du gel d' <i>Aloe vera</i>	34
Tableau 4: Screening phytochimique de l'extrait méthanolique du gel d' <i>Aloe vera</i>	34
Tableau 5: Composition des régimes consommés par les rats (en % pondéraux)	35
Tableau 6: Effets du gel sur le poids corporel, le gain pondéral et l'apport alimentaire chez les rats	49
Tableau 7: Poids relatif des organes chez les rats.....	70
Tableau 8: Teneurs en cholestérol des différents organes chez les rats.....	57
Tableau 9: Teneurs en triglycérides des différents organes chez les rats.	58
Tableau 10: Teneurs en protéines totales des différents organes chez les rats.	60
Tableau 11: Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau de l'intestin	69
Tableau 12: Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du Cœur	70
Tableau 13: Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du cerveau.....	71
Tableau 14: Effets du gel d' <i>Aloe vera</i> sur la sécrétion des cytokines	74
Tableau 15: Effet in vitro du gel d' <i>Aloe Vera</i> sur le statut redox intracellulaire lymphocytaire et splénocytaire.....	76

Liste des Tableaux en Annexes

Tableau A 1: Paramètres biochimiques plasmatiques chez les rats.....	109
Tableau A 2: Activité des transaminases (ASAT, ALAT) chez les rats.....	110
Tableau A 3: Teneurs en cholestérol du plasma et des fractions lipoprotéiques chez les rats.....	111
Tableau A 4: Teneurs en triglycéride du plasma et des fractions lipoprotéiques chez les rats.....	112
Tableau A 5: Activités des enzymes lipases hépatique, intestinale, adipeuses et musculaire chez les rats.....	113
Tableau A 6: Marqueurs antioxydants au niveau érythrocytaire chez les rats.....	114
Tableau A 7: Marqueurs oxydants au niveau érythrocytaire chez les rats.....	115
Tableau A 8: Marqueurs antioxydants/oxydants au niveau du foie chez les rats.....	116
Tableau A 9: Marqueurs antioxydants/oxydants au niveau du tissu adipeux chez les rats.....	117
Tableau A 10: Marqueurs antioxydants/oxydants au niveau du muscle chez les rats.....	118
Tableau A 11: Effets du gel d'Aloe vera sur la prolifération des lymphocytes et des splénocytes.....	119

Liste des abréviations

ACC: acétyl-CoA carboxylase

AG : acide gras

AGL : acide gras libre

ALAT : alanine aminotransférase

AMPK: adénosine monophosphate protéine kinase

APG: Angiosperm Phylogeny Group

ARNm : acide ribonucléique messenger

ASAT : aspartate aminotransférase

AV : *Aloe vera*

C : rats témoins

C100 : rats témoins traités au gel d'*Aloe vera* à 100 mg/kg/j

C200 : rats témoins traités au gel d'*Aloe vera* à 200 mg/kg/j

CAT : catalase

CE : ester de cholestérol

CETP : protéine de transfert de l'ester de cholestérol

Con A : concanavaline A

COX : cyclo- oxygenase

DMSO: diméthylsulfoxyde

FABP 4 : protéine de liaison de l'acide gras (fatty acid binding protein 4)

FAS: acide gras synthase (fatty acid synthase)

Fe: fer

FeSO4: sulfate de fer

G6Pase: glucose 6 phosphatase

GK: glucose kinase

GLUT-4 : Le transporteur de glucose 4' (Glucose transporter type 4)

GSH: glutathion réduit

GPX: glutathion peroxydase

GSSG: glutathion S-S oxydé

H2O2 : peroxyde d'hydrogène

HDL-TG: triglycérides des lipoprotéines de haute densité

HDL: lipoprotéines de haute densité (high density lipoprotein)

HDL-C: cholestérol des lipoprotéines de haute densité

HL : lipase hépatique

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporelle

IP : indice de prolifération

LDL : lipoprotéines de basse densité (low density lipoprotein)

LDL-C : cholestérol des lipoprotéines de faible densité

LDL-TG: triglycérides des lipoprotéines de faible densité

LPL : lipoprotéine lipase

LHS : lipase hormono sensible

M : macrophage

MDA: malondialdéhyde

NADP : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NADPH: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit

NADH : nicotinamide adénine dinucléotide réduit

FADH2 : 1,5 dihydroflavine adénine dinucléotide

NO: monoxyde d'azote

NOx : NADPH oxydase

O: rats obèses

O100 : rats obèses traités au gel d'*Aloe vera* à 100 mg/kg/j

O200 : rats obèses traités au gel d'*Aloe vera* à 200 mg/kg/j

O2⁻ : anion superoxyde

PCAR : protéines carbonylées

PKC: protéine kinase C

PPAR: récepteur actif de prolifération peroxisomale (peroxisome-proliferator-activated-receptor)

ROS : substances réactives à l'oxygène

RPMI: Roswell Park Memorial Institute medium (milieu de culture des cellules)

SOD : superoxyde dismutase

SREBPs: élément régulateur des protéines de liaison des stérols (sterol regulatory element-binding proteins)

TBA: acide thiobarbiturique

TCA : acide trichloroacétique

TG: triglycérides

Th1: lymphocyte T helper 1

Th2: lymphocyte T helper 2

TLR: Récepteur Toll-Like

TNF α : Facteur de nécrose Tumorale (tumor necrosis factor)

TTL: Test de transformation lymphoblastique

VGEF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular endothelial growth factor)

VLDL: lipoprotéines de très faible densité (Very Low-density Lipoprotein)

VLDL-C: cholestérol des lipoprotéines de très faible densité

VLDL-TG: triglycérides des lipoprotéines de très faible densité

Table des Matières

Introduction générale	01
Etat actuel du sujet	05
1. obésité et ses complications métaboliques.....	05
1.1.Épidémiologie, classification et étiologie.....	05
1.2. Complications associées à l'obésité.....	07
1.2.1. Altérations métaboliques associées à l'obésité	07
1.2.2. Dysfonctionnement immunitaire associé à l'obésité.....	12
1.2.3. Stress oxydatif associé à l'obésité.....	14
1.3. Obésité expérimentale.....	16
2. Gel d' <i>Aloe vera</i> et son utilisation	19
2.1. Définition.....	19
2.2. Étymologie.....	19
2.3. Histoire de la plante.....	19
2.4. Classification	20
2.5. Description botanique.....	22
2.6. Distribution et culture.....	24
2.7. Composition du gel d' <i>Aloe vera</i>	24
2.8. Aspects pharmacologiques et effets thérapeutiques de l' <i>Aloe vera</i>	25
2.8.1. Effet anticancéreux.....	25
2.8.2. Effet antiseptique.....	27
2.8.3. Effet anti-inflammatoire.....	37
2.8.4. Effet antidiabétique.....	27
2.8.5. Effet antihyperlipidémique.....	28
2.8.6. Effet antioxydant.....	28
Matériels et méthodes	29
1. Etude in vivo.....	29
1 .1. Protocole expérimental.....	29
1.1.1. Animaux	29
1.1.2. Préparation du gel d' <i>Aloe vera</i>	29
1.1.3. Détermination de la composition chimique du gel d' <i>Aloe vera</i>	29
1.1.3.1. Analyse chimique du gel d' <i>Aloe vera</i>	29

1.1.3.2. Analyse chromatographique par RP-HPLC-PDA de l'extrait phénolique du gel d' <i>Aloe vera</i>	32
1.1.4. Préparation des régimes et constitution des lots de rats.....	32
1.1.5. Sacrifices et prélèvements de sang et d'organes.....	33
1.2. Dosage des paramètres biochimiques.....	37
1.2.1. Détermination des teneurs en glucose	37
1.2.2. Détermination des teneurs en protéines totales.....	37
1.2.3. Détermination des teneurs en urée	37
1.2.4. Détermination des teneurs en créatinine	37
1.2.5. Détermination de l'activité enzymatique des transaminases (TGO ou AST, TGP ou ALT).....	38
1.2.6. Séparation des lipoprotéines	38
1.2.7. Détermination des teneurs en cholestérol	39
1.2.8. Détermination des teneurs en triglycérides.....	39
1.2.9. Dosage des lipases tissulaires.....	39
1.2.9.1. Détermination de l'activité de l'enzyme lipase lipoprotéique (LPL)	40
1.2.9.2. Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LSH).....	40
1.3. Détermination du statut oxydant/antioxydant	40
1.3.1. Détermination du malondialdéhyde (MDA).....	40
1.3.2. Détermination des protéines carbonylées (PCAR).....	41
1.3.3. Détermination de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6).....	41
1.3.4. Détermination de l'activité de la Superoxyde dismutase (SOD; EC 1.15.1.1).....	41
1.3.5. Détermination du Glutathion réduit (GSH).....	42
2. Etude <i>in vitro</i> : Effet immuno-modulateur du gel d' <i>Aloe vera</i>	42
2.1. Choix des modèles d'étude <i>in vitro</i>	42
2.1.1. Isolement des lymphocytes.....	42
2.1.2. Isolement des splénocytes.....	43
2.2. Test de transformation lymphoblastique (TTL).....	43
2.2.1. Comptage des splénocytes ou des lymphocytes	44
2.2.2. Détermination de la prolifération lymphocytaire ou splénocytaire par la méthode du MTT.....	44

2.3. Dosage des cytokines	45
2.3.1. Dosage des Interleukines 2 (IL-2).....	45
2.3.2. Dosage des Interleukines 4 (IL-4).....	45
2.4. Détermination des marqueurs du stress oxydatif au niveau des lymphocytes et des splénocytes.....	45
2.4.1. Détermination de l'activité de la Catalase des lymphocytes et splénocytes.....	45
2.4.2. Détermination du taux de Glutathion réduit des lymphocytes et splénocytes.....	45
2.4.2. Détermination du taux de Malondialdéhyde des lymphocytes et splénocytes.....	46
4. Analyse statistique.....	46
Résultats et interprétation.....	47
1. Effet du gel d' <i>Aloe vera</i> in vivo	47
1.1. Effets du gel sur le poids corporel, le gain pondéral et l'apport alimentaire chez les rats.....	47
1.2. Effet du gel sur les paramètres biochimiques chez les rats.....	47
1.2.1. Teneurs plasmatiques en glucose et protéines totales chez les rats.....	47
1.2.2. Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les rats	47
1.3. Effet du gel sur l'activité des transaminases (ASAT, ALAT) chez les rats.....	48
1.4. Teneurs en cholestérol du plasma et des lipoprotéines chez les rats	48
1.5. Teneurs en triglycéride du plasma et des lipoprotéines chez les rats	52
1.6. Poids et paramètres biochimiques au niveau des organes	52
1.6.1. Poids relatifs des organes.....	52
1.6.2. Teneurs en Cholestérol Total des différents organes	55
1.6.3. Teneurs en Triglycérides Totaux des différents organes	55
1.6.4 Teneurs en protéines totales des différents organes	55
1.7. Activités des enzymes lipases hépatique, intestinale, adipeuse et musculaire.....	59
1.8. Marqueurs antioxydants au niveau érythrocytaire	59
1.9. Marqueurs oxydants au niveau érythrocytaire.....	59
1.10. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau des organes.....	64
1.10.1. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du foie	64
1.10.2. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du tissu adipeux.....	64
1.10.3. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du muscle.....	64
1.10.4. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau de l'intestin	68
1.10.5. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du cœur.....	68
1.10.6. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du cerveau	68
2. Effets in vitro du gel d' <i>Aloe vera</i>	72
2.1. Effets du gel AV sur la prolifération des lymphocytes et des splénocytes.....	72

2.2. Effets du gel AV sur la sécrétion des cytokines au niveau des lymphocytes et des splénocytes.....	72
2.3. Effet in vitro du gel AV sur le statut redox intracellulaire lymphocytaire et splénocytaire chez les rats.....	75
Discussion	77
Conclusion	91
Références bibliographiques	94
Annexes	109

INTRODUCTION

L'obésité est une maladie chronique résultant de l'accumulation excessive de graisse corporelle. Cette pathologie cause des problèmes de santé chez les adultes, les adolescents et les enfants, tant dans les pays développés que dans les pays en développement, avec des pertes importantes non seulement pour la qualité de vie, mais aussi pour la longévité. La prévalence de l'obésité augmente à des taux alarmants partout dans le monde et est devenue un problème de santé majeur dans les sociétés modernes (NCD-RisC, 2017). Un déséquilibre dans l'apport énergétique et les dépenses conduit à l'adiposité. En outre, la consommation d'un régime riche en graisses conduit à l'accumulation de plus de graisses dans le tissu adipeux et au stade ultérieur le dépôt de graisse a lieu dans un tissu non adipeux notamment dans le muscle et le foie. De plus, les facteurs familiaux et environnementaux jouent un rôle important dans le développement de l'obésité (Duran et al., 2017).

L'obésité en particulier l'obésité androïde est fortement associée au développement du syndrome métabolique qui comprend la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, l'hypertension, la dyslipidémie et les maladies cardiovasculaires (Pozza et Isidori, 2018).

Le métabolisme lipidique et lipoprotéique perturbé est une caractéristique fréquente de l'obésité, entraînant une dyslipidémie caractérisée par un taux élevé de cholestérol, triglycérides, de lipoprotéines de basse densité (LDL) et de très basse densité (VLDL) avec un taux faible de lipoprotéines de haute densité (HDL). Ces altérations lipidiques sont des facteurs de risque contribuant à la prévalence et à la gravité de l'athérosclérose et de la maladie coronarienne subséquente (Ståhlman et al., 2013). Actuellement, les traitements hypolipémiants sont efficaces et jouent un rôle clé dans la prévention des maladies cardiovasculaires, mais provoquent des réactions indésirables. Par exemple, il existe un risque de lésion musculaire sévère avec les statines, particulièrement adapté pour abaisser les LDL (Kobayashi et al., 2008). La niacine, un bon médicament pour abaisser les triglycérides peut provoquer une hyperglycémie et peut également causer des dommages au foie (Guyton et Bays, 2007). Par conséquent, des approches alternatives sont nécessaires et les thérapies naturelles suscitent beaucoup d'intérêt. Les produits végétaux sont souvent considérés comme moins toxiques et ne présentent que peu ou pas d'effets secondaires. Plusieurs plantes ont été signalées comme possédant une activité antihyperlipidémique (Gamboa-Gómez et al., 2015).

D'un autre côté, des preuves scientifiques ont montré que les biomarqueurs des dommages oxydatifs sont élevés chez les sujets obèses (Karaouzene et al., 2011 ; Imessaoudene et al., 2016). Ce stress oxydatif chronique lié à des défenses antioxydantes inadéquates et à une augmentation de la formation de radicaux libres, notamment dans les graisses accumulées est la cause sous-jacente du dérèglement des adipocytokines et du développement du syndrome

métabolique. En tant que précurseur du syndrome métabolique ainsi que d'autres dérèglements associés à l'obésité notamment les anomalies immunitaires, l'augmentation du stress oxydatif dans les graisses accumulées devrait être une cible importante pour le développement de nouvelles thérapies anti obésité (Matsudaa et Shimomura, 2013).

Les effets néfastes de l'obésité sur l'immunité sont associés à des altérations de l'architecture et de l'intégrité des tissus lymphoïdes et à des modifications des populations de leucocytes et des phénotypes inflammatoires. En effet, l'inflammation chronique est une caractéristique courante de l'obésité et du syndrome métabolique marquée par des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-6 et l'IL-1 β . Elle résulte principalement du stress oxydatif des tissus causés par le gain de poids et le dysfonctionnement du tissu adipeux (Andersen et al., 2016). Les cytokines, régulateurs importants de la fonction immunitaire, jouent un rôle crucial dans l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes. Au cours de l'obésité, la sécrétion des cytokines, notamment l'IL-2 et l'IL-4, est altérée, selon des études antérieures (Han et al., 2011; Meraou et al., 2016). L'obésité est également associée à la perte de cellules T régulatrices anti-inflammatoires (Tregs), ainsi qu'à l'apparition de cellules B, de cellules NK, de cellules NKT, d'éosinophiles, de neutrophiles et de mastocytes (Lumeng et Saltiel, 2011). Ces effets peuvent non seulement compliquer et perpétuer davantage le dysfonctionnement métabolique à médiation immunitaire et le risque de la maladie, mais peuvent également augmenter le risque d'autres maladies infectieuses et chroniques (Adeyemi et al., 2009). Plusieurs études se sont concentrées sur les effets immuno- modulatrices et anti-inflammatoires des extraits végétaux (Kumar et Tikou, 2016 ; Balan et al., 2014).

Les stratégies de traitement de l'obésité et les troubles associées impliquent généralement une combinaison de changements diététiques, d'augmentation de l'activité physique, de thérapie comportementale, de pharmacothérapie et dans les cas extrêmes de chirurgie (Locatelli et al., 2016). Les recherches sur les alternatives thérapeutiques, principalement avec des plantes médicinales gagnent en importance dans l'industrie pharmaceutique et se révèlent comme une option très prometteuse pour la découverte de nouvelles phytothérapies. La disponibilité de médicaments à base de plante ayant à la fois des propriétés antioxydants, hypolipémiants, immuno-modulatrice et anti-inflammatoire peut avoir une valeur clinique considérable pour le traitement de l'obésité. Différentes plantes contiennent une grande variété de composants avec différents effets anti-obésité sur le métabolisme et l'oxydation des graisses ont été étudiés et rapportés comme utiles dans le traitement de l'obésité (Gamboa-Gómez et al., 2015).

En outre, des études antérieures ont montré que l'*Aloe vera* a également un effet hypolipémiant qui peut aider à réduire le risque d'athérosclérose et à améliorer les complications liées à l'obésité (Huseini et al., 2012; Misawa et al., 2012a; Misawa et al., 2012b). En plus, l'effet antioxydant de l'*Aloe vera* (AV) a été rapporté à la fois in vitro et in vivo (Kang et al., 2014). Ces observations suggèrent que l'AV peut être bénéfique dans l'amélioration des complications associées à l'obésité.

Aloe barbadensis Miller, communément appelé *Aloe vera*, est l'une des plus de 581 espèces d'Aloé appartenant à la famille des Xanthorrhoeaceae (The Plant List, 2013 ; APG, 2009). C'est une plante charnue vivace succulente ressemblant à un cactus originaire d'Afrique du Nord et cultivée dans des zones climatiques chaudes à cause de sa forte teneur en eau. La pulpe de ses feuilles contient plus de 99 % d'eau, le reste de matière solide contient plus de 75 composés potentiellement actifs, y compris des polysaccharides, composés phénoliques, vitamines hydrosolubles et liposolubles, minéraux, enzymes, acides organiques, acides aminés, stérols et acides gras. Cette pulpe mucilagineuse incolore, constituée de grandes cellules de mésophylle à paroi mince, contient le gel d'AV qui peut être grattée de la partie interne de la feuille (Radha et Laxmipriya, 2015; Zadeh et Kor, 2014). En raison de ses propriétés thérapeutiques et fonctionnelles, l'utilisation du gel d'AV dans la formulation de produits alimentaires et de préparations cosmétiques n'a cessé d'augmenter (Vega-Galvez et al., 2010). A cause de son gel riche sans toxicité (Tanaka et al., 2012), l'AV a la réputation d'être la plante la plus efficace sur le plan thérapeutique, très utilisée pour le traitement des irritations de la peau, des brûlures, des coups de soleil, des plaies, de l'eczéma, du psoriasis, de la dermatite et des ulcères (Rodriguez et al., 2010).

Des preuves scientifiques suggèrent que l'AV a de nombreuses activités, notamment antioxydantes (Kang et al., 2014), immuno-modulatrices, anti-inflammatoires, antimicrobienne (Balan et al., 2014 ; Kumar et Tiku, 2016), anticancéreuses (Hussain et al., 2015), hépatoprotectrices (Saito et al., 2012) et antidiabétique (Riyanto & Wariyah, 2018). L'AV peut également être utile pour réduire les taux de lipides et diminuer le poids corporel chez les obèses (Nomaguchi et al., 2011).

La multiplicité des activités biologiques du gel d'AV a été attribuée à la variété de ses composants chimiques. Les substances responsables de l'activité biologique de la plante sont à l'étude bien que certains chercheurs prétendent que la relation synergique entre les éléments pourrait être utile par exemple pour maintenir l'intégrité du pouvoir antioxydant (Mahomoodally, 2013). En plus, les extraits utilisés dans la plupart des études étaient constitués d'une portion du gel et non le gel entier. Cependant, le gel pur disponible sur le

marché est couramment consommé par les humains. À partir de ces arguments et pour se rapprocher le plus de l'utilisation humaine, on a choisi d'utiliser le gel pur dans notre étude de doctorat, avec des doses différentes.

Le mécanisme par lequel l'AV exerce ses effets anti-obésité précédemment rapportés est encore peu clair. Dans cette étude, nous avons donc utilisé un modèle animal bien connu d'obésité induite par un régime cafétéria qui consiste en différents aliments de type snack consommés par les humains, pour étudier les effets du gel d'AV sur les biomarqueurs liés à l'obésité (poids corporel, poids du tissu adipeux, paramètres lipidiques, lipases et stress oxydatif). Dans la seconde partie de notre travail, nous avons testé les effets in vitro du gel à différentes concentrations sur la prolifération stimulée par les mitogènes et la sécrétion de cytokines des lymphocytes et des splénocytes isolés des rats.

En utilisant ce protocole in vivo et in vitro, nos travaux de recherche dans le cadre du doctorat vont nous permettre de vérifier que la supplémentation en gel d'*Aloe vera* constitue un traitement efficace pour corriger les altérations liées à l'obésité, en particulier l'hyperlipidémie, le stress oxydatif et les altérations immunitaires.

Etat actuel du sujet

1. obésité et ses complications métaboliques

1.1.Épidémiologie, classification et étiologie

La tendance à la hausse rapide de l'excès de poids soulève des préoccupations à travers la planète. Un problème autrefois réservé aux pays à revenu élevé, il existe aussi désormais dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. L'obésité est devenue la première maladie « inflammatoire » non infectieuse de l'histoire de l'humanité. C'est une véritable épidémie qui se décrit comme la maladie du siècle. À l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a presque triplé depuis 1975. Selon les dernières estimations de l'organisation mondiale de la santé (OMS), 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids, sur ce total, plus de 650 millions étaient obèses. Pour les enfants et adolescents âgés de 5 à 19 ans, plus de 340 millions étaient en surpoids ou obèses, auquel s'ajoute 41 millions d'enfants de moins de 5 ans étaient en surpoids ou obèses (WHO, 2017).

La mesure de référence internationale actuelle est l'indice de masse corporelle (IMC) égal au rapport du poids (en kg) sur le carré de la taille (en mètres) ($IMC = P/T^2$ en kg/m^2).

L'intervalle de l'IMC associé au moindre risque pour la santé est situé entre 18,5 et 24,9 kg/m^2 ; le surpoids correspond à l'intervalle d'IMC entre 25 et 29,9 kg/m^2 ; l'obésité est définie par un $IMC > \text{ou} = 30 \text{ kg/m}^2$ quels que soient l'âge et le sexe. La classification de l'OMS distingue 3 types d'obésité selon l'IMC en termes de sévérité : obésité type I ou modérée, pour un IMC entre 30,0 et 34,9 kg/m^2 , obésité type II ou sévère pour un IMC entre 35,0 et 39,9 kg/m^2 , et obésité type III ou massive pour un IMC supérieur à 40 kg/m^2 . En effet, plus l'IMC augmente, plus la morbidité s'élève; mais cette classification ne permet pas d'apprécier la répartition de la masse grasse. Une obésité androïde ou abdominale est définie par un tour de taille ≥ 80 cm chez la femme et ≥ 94 cm chez l'homme (Vatier et al., 2014).

L'obésité s'impose de plus en plus à l'ordre du jour des chercheurs, des responsables de la santé publique et de système de santé, des médias et des populations. On s'interroge sur le phénomène, on en cherche les causes, on en perçoit des conséquences néfastes et on essaie de le freiner. Les déterminants de l'obésité sont multiples et leur interaction est complexe. En effet, l'obésité est une maladie multifactorielle qui résulte avant tout d'un équilibre défaillant entre les apports liés à l'alimentation et les dépenses occasionnées par l'activité physique. Mais ce déséquilibre est fortement conditionné par l'environnement des individus, aussi bien à un stade précoce que tout au long de la vie. En effet les phénomènes d'industrialisation et les modèles alimentaires subséquents ont un rôle important. Ils induisent une augmentation de la densité énergétique des repas, aboutissant à une consommation calorique excédentaire

(parfois inconsciente et passive). Ces changements sociétaux impliquent notamment une plus grande dépendance à l'égard des aliments palatables, peu onéreux. Il est également intéressant de noter que de nombreux exemples de populations, suivant des modes de vie traditionnels multiséculaires, présentent un infléchissement rapide de la masse pondérale et de l'adiposité globale, développant de surcroît des pathologies métaboliques, suite à l'importation d'un mode de vie industrialisé (Petitjean et Laville, 2012).

D'autre part, certains facteurs psychologiques, liés de façon récurrente aux interactions sociales (ennui, solitude, état anxieux ou état de stress) peuvent contribuer, dans une certaine mesure, à une modulation des prises alimentaires sur les plans rythmiques, qualitatifs et quantitatifs (Volery et al., 2015). Concernant la dépense énergétique, l'activité physique est un élément modulable sur lequel les efforts peuvent donc être focalisés, notamment pour prévenir la surcharge pondérale mais ceci nécessite une consultation de médecine du sport en vue de la prescription d'une activité physique appropriée au sujet obèse. Ainsi, de petits changements dans la vie quotidienne, tels que l'utilisation de machines pour laver les vêtements et la vaisselle, et l'utilisation de voitures pour le transport peuvent avoir un impact significatif sur l'énergie quotidienne totale dépensée (Duclos et al., 2010).

Les facteurs biologiques ou génétiques individuels ne peuvent être négligés. Une fraction non négligeable des cas d'obésité résulte directement de mutations génétiques. Il existe des formes d'obésité, souvent très sévères, avec une initiation précoce, liées à la présence d'une mutation unique sur un gène, on parle d'obésité monogénique. Actuellement, huit gènes (*lep*, *lepr*, *mc4r*, *pomc*, *pcsk1*, *bdnf*, *ntkr2*, *sim1*) ont été identifiés, dans le cadre d'obésité d'ordre monogénique. Ces gènes sont liés à la régulation centrale et périphérique de la prise alimentaire. Pour l'obésité d'ordre polygénique, 58 locus ont été identifiés, ces locus expliquent une petite fraction de l'héritabilité de l'obésité et de nombreux gènes restent à identifier. D'autres syndromes génétiques notamment les syndromes de Prader-Willi et Bardet-Biedl, qui touchent de larges régions chromosomiques sont également accompagnés d'obésité (Duran et al., 2017).

L'épigénétique (des interactions gènes-environnement) est également une composante de la physiopathologie de l'obésité. En effet, des études chez les modèles murins et chez l'homme indiquent que l'obésité est associée à des modifications épigénétiques (Van Dijk et al., 2015a). De plus, les modulations de l'environnement nutritionnel périnatal, connues pour augmenter les risques d'obésité semblent agir en partie via des régulations épigénétiques (Van Dijk et al., 2015b). Ce champ d'investigation, en plein développement, notamment avec l'essor des technologies à haut débit permettant de mieux définir l'épigénome et avoir une

cartographie plus détaillée des différentes composantes associées à la mise en place de cette pathologie.

D'autres facteurs étiologiques sont associés à l'obésité notamment des pathologies hormonales comme la maladie de Cushing, des lésions ou des tumeurs de l'hypothalamus et les médicaments tels que les stéroïdes et les antidépresseurs (Savini et al., 2013).

1.2. Complications associées à l'obésité

L'obésité est associée à des co-morbidités chroniques, à des symptômes physiques ou psychologiques et à des limitations fonctionnelles pouvant avoir un impact négatif important sur la qualité de vie.

1.2.1. Altérations métaboliques associées à l'obésité

L'accumulation de preuves scientifiques indique que l'obésité est étroitement associée à un risque accru de maladies métaboliques telles que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, la dyslipidémie, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires, dont les risques sont proportionnels à l'IMC. Parmi les autres complications reconnues associées au surpoids et à l'obésité figurent l'apnée obstructive du sommeil, la stéatose hépatique non alcoolique, l'ostéoarthrite, le syndrome des ovaires polykystiques et l'apparition de certains cancer (Pozza et Isidori, 2018).

Le tissu adipeux est le principal apporteur d'énergie pour l'ensemble du corps et son activité métabolique est le principal facteur contribuant au développement de l'obésité.

Ils existent deux types de tissu adipeux, le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun qui ont des propriétés distinctes.

Le tissu adipeux brun, présent en plus faible quantité, surtout localisé le long de la colonne vertébrale et des clavicules, joue un rôle essentiel dans le contrôle de la thermogénèse.

Le tissu adipeux blanc, appelé plus communément tissu graisseux, est largement distribué dans les territoires sous-cutanés et la région intra-abdominale. Sa fonction principale est le stockage et la libération de l'énergie nécessaire selon les besoins de l'organisme (Greenberg et Obin, 2006).

Les connaissances sur la physiologie et la physiopathologie du tissu adipeux blanc se sont considérablement accrues ces dernières années. De par ses fonctions métaboliques et son rôle endocrine avéré, le tissu adipeux blanc est apparu comme un organe central de l'homéostasie énergétique et métabolique. Il est d'une étonnante plasticité dont le volume peut décupler, aucun autre tissu non-néoplasique ne partage cette caractéristique au même degré.

L'accumulation excessive de graisse, soit dans le tissu adipeux blanc ou d'autres organes est la conséquence d'un déséquilibre énergétique positif. Les adipocytes s'hypertrophient (augmentent de volume) au fur et à mesure qu'ils accumulent des lipides. Lorsqu'ils ont atteint leur volume maximal, ils ont la capacité de recruter de nouvelles cellules, les pré-adipocytes, qui se prolifèrent et se différencient en adipocyte mature capable de se charger en lipides, ce que l'on appelle l'adipogénèse. Ainsi, la masse du tissu adipeux peut s'accroître non seulement par l'augmentation du volume des adipocytes (hypertrophie), mais aussi par l'augmentation du nombre d'adipocytes qui le compose (hyperplasie) (Faucher et poito, 2016). Le nombre d'adipocytes est principalement déterminé dans l'enfance et l'adolescence et reste constant à l'âge adulte chez les sujets maigres et obèses, même après une perte de poids marquée. Par conséquent, une augmentation de la masse grasse à l'âge adulte peut être principalement attribuée à l'hypertrophie. De manière intéressante, une fois que les adipocytes sont acquis, ils sont difficiles à perdre, car même une perte de poids significative est associée à une réduction du volume adipocytaire, mais pas à un nombre global. Cela ne veut pas dire que les adipocytes ne meurent jamais, car 8% des adipocytes sous-cutanés humains se renouvellent chaque année, avec des taux de naissance et de mortalité appariés pour entraîner peu de changement dans le nombre total de cellules. Les adipocytes peuvent mourir par nécrose ou apoptose, bien que la contribution relative de chaque processus soit discutée (Rosen et Spiegelman, 2014).

Lorsque les capacités de stockage du tissu adipeux sous-cutané sont dépassées, il existe une accumulation ectopique du tissu adipeux au niveau viscéral (graisse omentale), mais également au niveau d'organes multiples tels que le muscle, le cœur (épicarde), le pancréas, les vaisseaux sanguins et le foie (stéatose hépatique). Ces dépôts ectopiques de tissu adipeux sont responsables de co-morbidités de l'obésité, telles que l'insulino-résistance, le diabète de type 2 et la maladie athéromateuse coronaire (Figure 1). Au niveau hépatique, la stéatose hépatique peut se compliquer d'une stéato-hépatite (NASH « non alcoolique steato-hepatitis ») pouvant aller jusqu'à la cirrhose et elle est fortement associée à l'insulino-résistance et au diabète de type 2 (Faucher et poito, 2016).

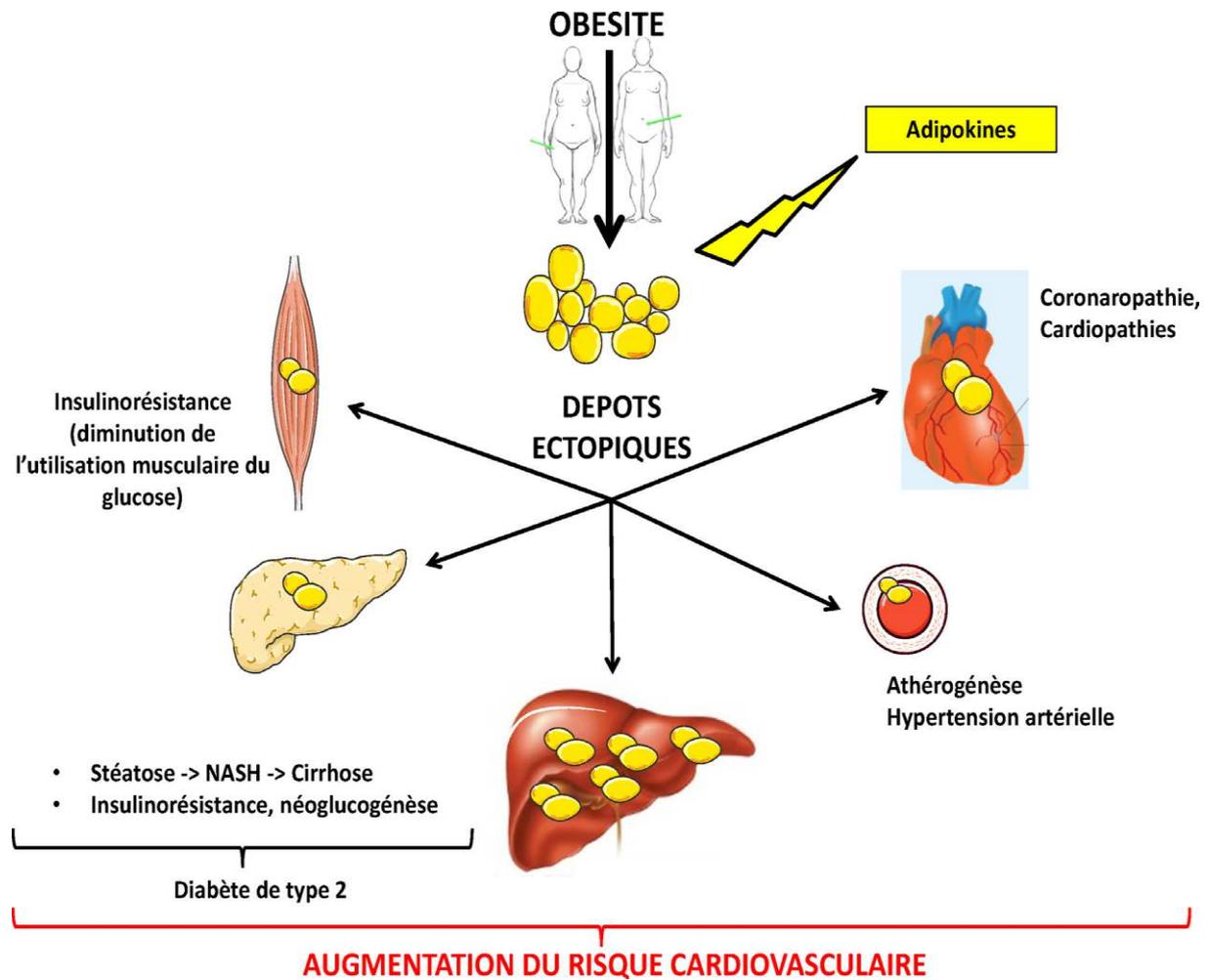


Figure1. Dépôts ectopiques de tissu adipeux et liens avec les co-morbidités (Faucher et poito, 2016).

L'état dyslipidémique fréquemment observé chez les sujets obèses, surtout chez les patients atteints d'obésité viscérale, est une caractéristique clé du regroupement des anomalies du syndrome métabolique et a été largement décrit dans la littérature (Helkin et al., 2016). Les anomalies lipidiques observées chez les sujets obèses comprennent des taux élevés de triglycéride, une diminution des taux de HDL-C (Cholestérol des lipoprotéines de haute densité) et un taux de LDL-C (cholestérol des lipoprotéines de faible densité) élevés, à cause d'une augmentation des petites LDL denses. Ces petites particules de LDL denses sont considérées comme plus pro-athérogène que les grosses particules LDL pour un certain nombre de raisons. Les petites particules LDL dense ont une faible affinité pour le récepteur LDL entraînant une période de temps prolongée dans la circulation sanguine. De plus, ces petites particules pénètrent plus facilement dans la paroi artérielle que les grosses particules et se lient plus avidement aux protéoglycanes intra-artériels, qui les emprisonnent dans la paroi artérielle. Enfin, les petites particules LDL denses sont plus sensibles à l'oxydation, ce qui active les voies intracellulaires pour augmenter l'inflammation locale et systémique, l'adhésion des macrophages, le dysfonctionnement et l'apoptose des cellules endothéliales et la prolifération des cellules musculaires lisses entraînant la formation des cellules spumeuses et la genèse de la plaque athérosclérotique qui est à l'origine de la plupart des maladies cardiovasculaires notamment les accidents vasculaires cérébraux et l'infarctus du myocarde (Klop et al., 2013; Tchernof et Després, 2013).

L'hypertriglycéridémie est causée par une augmentation des flux d'acides gras libres (AGL) vers le foie, ce qui conduit à une accumulation hépatique des triglycérides (Figure 2). Cela conduit à une synthèse hépatique accrue de grandes lipoprotéines VLDL, ce qui entrave la lipolyse des chylomicrons en raison de la compétition principalement au niveau de la LPL (lipoprotéine lipase) hépatique. La lipolyse est également entravée par une diminution des taux d'expression de LPL dans le tissu adipeux et une activité réduite de la LPL dans le muscle squelettique. La clairance retardée des VLDL dans la circulation, induit également un échange accru de l'ester de cholestérol (CE) et de triglycérides (TG) entre les VLDL, les HDL et les LDL par la protéine de transfert de l'ester de cholestérol (CETP). Cela conduit à une diminution des concentrations de HDL-C et à une réduction de la teneur en TG dans les LDL. De plus, la lipase hépatique (HL) élimine les TG et les phospholipides des LDL pour la formation finale des petites LDL denses appauvries en TG (Klop et al, 2013).

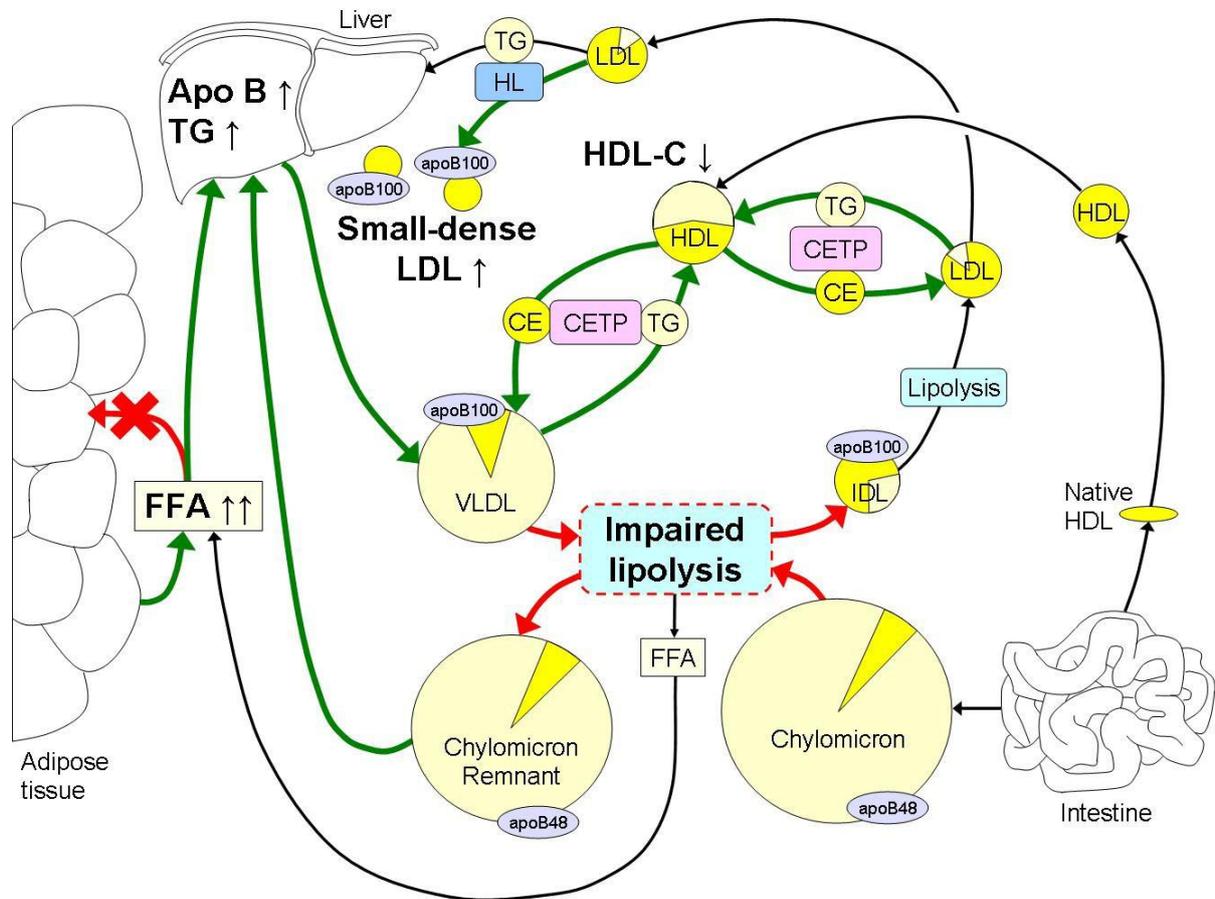


Figure 2. Mécanismes de la dyslipidémie au cours d'obésité (Klop et al., 2013).

FFA : acide gras libre ; TG : triglycéride ; VLDL : lipoprotéines de très faible densité ; LDL : lipoprotéine de faible densité ; HDL : lipoprotéine de haute densité ; LPL : lipoprotéine lipase ; CE : ester de cholestérol ; CETP : protéine de transfert de l'ester de cholestérol ; HL : lipase hépatique.

La couleur jaune intense représente le cholestérol, tandis que la couleur jaune clair représente les teneurs en TG des différentes lipoprotéines. Les augmentations des processus métaboliques induites par l'obésité sont signalées par des flèches vertes, tandis que les réductions sont indiquées par des flèches rouges.

1.2.2. Dysfonctionnement immunitaire associé à l'obésité

L'obésité est caractérisée par un état d'inflammation chronique de bas grade, qui est maintenant reconnu comme un contributeur important à la pathogénèse des complications de l'obésité, en particulier la résistance à l'insuline et l'athérosclérose (Saltiel et Olefsky, 2017). En effet, le tissu adipeux est un tissu endocrinien complexe qui contient plusieurs types de cellules, y compris les cellules immunitaires qui contribuent à la réponse inflammatoire pendant l'obésité. L'excès nutritionnel favorise l'expansion des adipocytes entraînant un dysfonctionnement de ces derniers aboutissant à la sécrétion des adipokines (cytokines et chimiokines) telles que la leptine, la résistine, TNF α , IL-6...qui induisent l'accumulation des cellules immunitaires dans le tissu adipeux notamment les macrophages (Figure 3).

Ce dysfonctionnement adipocytaire conduit à l'augmentation de la sécrétion de divers chimiokines et cytokines pro-inflammatoire (Rosen et Spiegelman, 2014). De plus, les AGL dont le taux de circulation augmente souvent chez les obèses, activent la signalisation du TLR4 dans les adipocytes et les macrophages, ce qui augmente l'expression génétique des voies pro-inflammatoires (Shi et al., 2006).

Les cytokines pro-inflammatoires interagissent avec une série de processus dans de nombreux organes différents conduisant au développement des maladies métaboliques liées à l'obésité notamment par l'altération de l'homéostasie du métabolisme glucidique et lipidique (Klop et al., 2013; Rosen et Spiegelman, 2014). En effet, L'infiltration de macrophages dans le tissu adipeux viscéral est positivement corrélée avec le taux de triglycéride circulant chez les obèses, et inversement proportionnelle avec le niveau plasmatique de cholestérol HDL. De plus, dans le tissu adipeux sous-cutané, un marqueur spécifique des macrophages (CD68) est positivement corrélé avec le niveau d'AGL plasmatiques ainsi qu'avec le LDL-C et négativement corrélé avec le taux de HDL-C (Michaud et al., 2012; Tchernof et Després, 2013). En outre, l'inflammation peut modifier la taille, la composition et la fonction des HDL, ce qui entraîne une altération du transport inverse du cholestérol et des modifications parallèles des apolipoprotéines, des enzymes liées au métabolisme du cholestérol et de la capacité antioxydante (Feingold et Grunfeld, 2016). Plusieurs adipokines comme l'IL-6 et le TNF α stimulent également la lipolyse dans les adipocytes et réduisent la clairance des particules riches en triglycérides (Morisset et al., 2008).

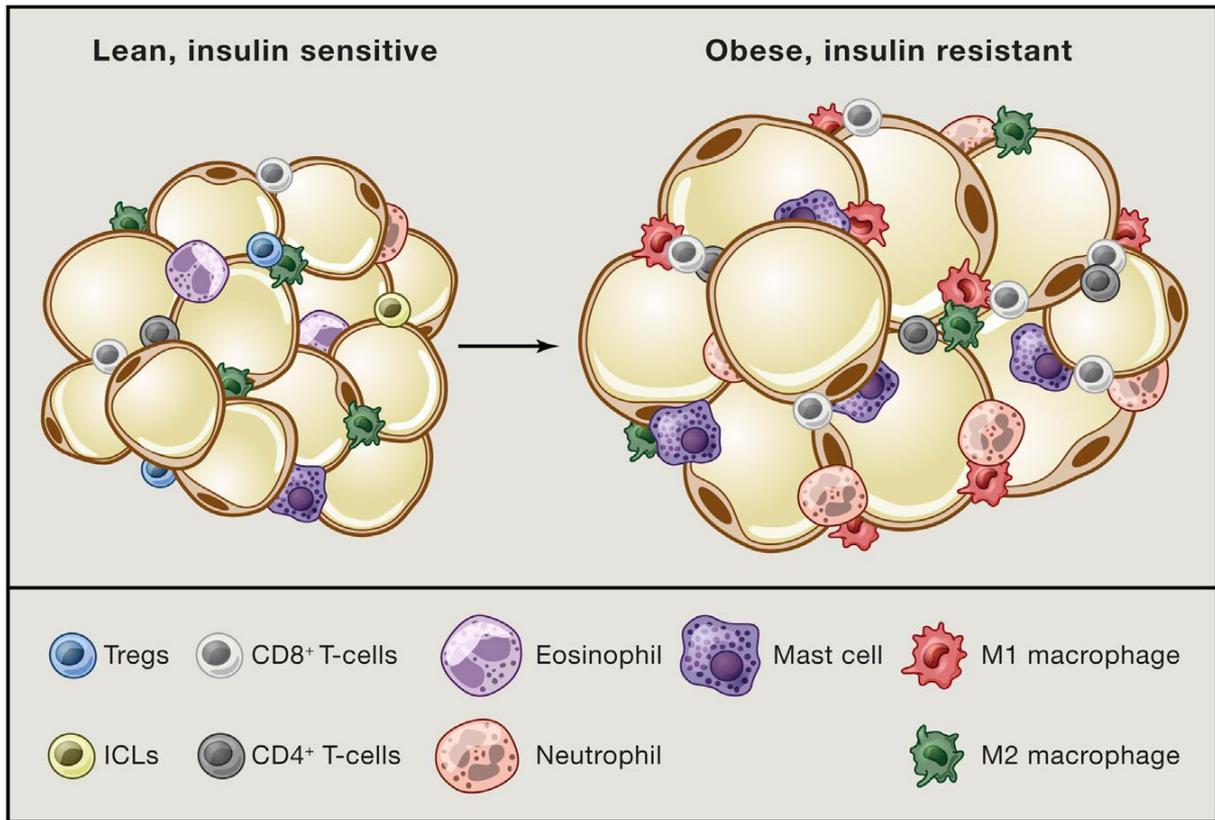


Figure 3. Cellules immunitaires composantes intégrales du coussinet adipeux chez le maigre et l'obèse (Rosen et spigelman, 2014)

Chez le maigre le coussinet adipeux contient de nombreux types de cellules immunitaires, dominées par les macrophages M2 résidents, éosinophiles et Tregs. Chez l'obèse, il y a une accumulation de cellules pro-inflammatoire y compris les macrophages M1, les mastocytes, et diverses classes de lymphocytes T.

Les facteurs environnementaux locaux peuvent influencer les propriétés fonctionnelles des macrophages et par conséquent, les macrophages sont une population cellulaire hétérogène pouvant servir à des fonctions spécifiques à une niche. En plus du nombre absolu de macrophage recruté dans le tissu adipeux, l'état de polarisation des macrophages influence également la pathogénèse de l'obésité (Kannegant et Dixit, 2012). Par exemple, des macrophages alternativement activés (M2) sont associés à l'homéostasie métabolique et à la masse corporelle maigre. Les macrophages M2 produisent des molécules anti-inflammatoires, y compris l'IL-10 et sont induites en réponse aux cytokines IL-4 et IL-3 associés aux lymphocytes T auxiliaires 2 (Th 2). Par contre, les macrophages M1 sécrètent des concentrations élevées de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6 et MCP-1) et sont induites en réponse aux cytokines associées à Th1 telle que l'IL-2. Par conséquent, l'état de polarisation joue un rôle central dans la promotion de l'inflammation associée à l'obésité (Chylikova et al., 2018). Les événements liés à l'obésité favorisent le recrutement de M1 dans le tissu adipeux et sont la population dominante présente dans les graisses (Figure 3).

Dans le cas d'obésité, le changement de phénotypes dans la polarisation macrophagique du tissu adipeux de M2 à M1 a rendu plausible que les lymphocytes et les cytokines Th1/2 agissent comme orchestrateurs de réponses des macrophages adipocytaires au cours du développement de l'inflammation et de la résistance à l'insuline (Strissel et al., 2010).

En effet, de nombreuses études ont démontré que faire pencher la balance en faveur des M2 au cours de l'obésité favorise une fonction métabolique améliorée et moins d'inflammation adipeuse (Oh et al., 2012).

1.2.3. Stress oxydatif associé à l'obésité

Les études ont montré que l'obésité est associée à un état redox altéré (Imessaoudene et al., 2016). En effet, le stress oxydatif peut être une conséquence, mais aussi une cause de l'apparition des complications de l'obésité (Le Lay et al., 2014). Les espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui sont des molécules très instables isolément, ont des effets oxydants puissants sur de nombreux constituants cellulaires (protéines, lipides et l'ADN), ce qui conduit à des altérations de diverses fonctions cellulaires. Les cellules sont protégées contre les effets nocifs des ROS par des enzymes antioxydantes par exemple, la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPX) et la catalase, ainsi que d'autres substances

antioxydantes comme la vitamine C, la vitamine E et le glutathion (GSH). Cependant, lorsque la génération des ROS dépasse la capacité antioxydante, l'accumulation résultante de ROS, qui est reconnue comme stress oxydatif, contribue au développement de nombreuses pathologies (Mastuda et al., 2013). Les études ont montré que l'augmentation du stress oxydatif semble être un facteur délétère conduisant à une résistance à l'insuline et un dysfonctionnement des cellules β pancréatiques aboutissant à un diabète de type 2 (Tangvarasittichai, 2015). De plus, le stress oxydatif est impliqué dans le dysfonctionnement endothélial vasculaire conduisant à de nombreuses maladies cardiovasculaires notamment l'athérosclérose et l'hypertension (Higashi et al, 2014). Enfin, des niveaux élevés de ROS présentent un risque accru d'apparition de certains cancers (Morrya et al., 2017).

Le métabolisme du glucose par le cycle de Krebs génère des donneurs d'électrons tels que la nicotinamide adénine dinucléotide déshydrogénase (NADH) et la 1,5 dihydroflavine adénine dinucléotide (FADH₂). Si l'excès de glucose est présent à l'intérieur des cellules, une plus grande partie est oxydée pendant le cycle Krebs, ce qui augmente la production de donneurs d'électrons dans la chaîne mitochondriale de transport des électrons et facilite le processus d'électro-donation à l'oxygène moléculaire (O₂). De même, un excès en AG conduit à une surproduction mitochondriale de ROS. En effet, la β -oxydation et l'oxydation de l'acétyl-CoA dérivée de l'AG par le cycle de Krebs génèrent les mêmes donneurs d'électrons (NADH et FADH₂) que l'oxydation du glucose (Matsuda et Shimomura, 2013). En outre, la membrane plasmique contient de la NADPH oxydase, qui est une enzyme qui convertit O₂ en son radical superoxyde (O₂⁻) et semble être impliqué dans la génération de ROS à base d'aliments (Jiang et al., 2011). La génération de ROS est augmentée dans les adipocytes chargés d'AGL par l'activation de la NADPH oxydase, cela conduit à une expression dérégulée des adipocytokines et à une résistance à l'insuline (Figure 4). Le traitement avec un inhibiteur de NADPH oxydase améliore la dysrégulation des adipocytokines et la sensibilité à l'insuline en rétablissant la production normale de ROS dans les adipocytes des obèses. En outre, les ROS augmentent également l'expression de l'ARNm des sous-unités NADPH oxydase dans les adipocytes (Furukawa et al., 2004). De plus, la libération accrue d'AG provenant de graisses accumulées, généralement associée à la nutrition ou à l'obésité, peut activer la NADPH oxydase localement (dans les cellules adipeuses) ou à distance (dans d'autres cellules), ce qui induit et aggrave la production de ROS chez les sujets obèses. Ainsi, leur tissu adipeux peut représenter une source majeure de ROS qui sont libérées dans le sang périphérique, affectant potentiellement les diverses activités des organes distants (Matsuda et Shimomura, 2013).

Semblable à d'autres processus inflammatoires tels que l'infection, l'inflammation du tissu adipeux implique un stress oxydant. Les macrophages dans le tissu adipeux peuvent être impliqués dans l'augmentation de la production de ROS. En effet, le régime riche en graisse est associé à une surproduction de monoxyde d'azote par les macrophages (Aghajani et al., 2017). En outre, les ROS augmentent l'expression des adipocytokines pro-inflammatoires (Figure 4). En effet, l'augmentation de la production de ROS peut conduire à une infiltration macrophagique accrue et à des modifications inflammatoires.

Enfin, au cours de l'obésité, le stress oxydatif peut contribuer à l'établissement d'un cercle vicieux qui favorise l'inflammation dans le tissu adipeux aggravant ainsi le syndrome métabolique (Furukawa et al., 2004; Matsuda et Shimomura, 2013).

1.3. Obésité expérimentale

L'utilisation du modèle d'obésité induite par l'alimentation chez les animaux s'est révélée efficace pour l'étude de la physiopathologie des complications associées à l'obésité telles que les maladies cardiovasculaires, en raison de sa ressemblance avec la genèse et les réponses métaboliques provoquées par l'obésité chez l'homme. Pour que le modèle d'obésité induite par l'alimentation soit efficace, certaines mesures liées à l'environnement dans lequel l'animal est gardé doivent être observées, en particulier, le nombre d'animaux par cage ne doit pas dépasser quatre et si la structure du vivarium le permet, de légères augmentations de la température ambiante et de la durée de l'obscurité dans le cycle lumière-obscurité peuvent faciliter la pathogenèse de l'obésité. L'augmentation de la température réduirait la dépense énergétique corporelle que l'animal devrait dépenser pour maintenir la température du corps dans le cas d'environnements plus froids. Ainsi, un équilibre énergétique positif serait généré. De plus, les rongeurs sont des animaux nocturnes et, par conséquent, une augmentation de la période d'obscurité du cycle du vivarium donnerait plus de temps pour l'ingestion, surtout si le régime est très appétent (Rosin et al., 2012).

Les rats Wistar sont largement utilisés dans des études où l'obésité est induite par l'alimentation et les résultats ont montré que le poids corporel est augmenté. Les rats Wistar traités avec un régime hypercalorique et hyperlipidémique pendant trois mois ont présenté une augmentation du poids corporel d'environ 1,4 fois supérieure à celle des animaux témoins (Da Silva et al., 2010). En effet, les rats consommant une variété d'aliments savoureux de type snack et qui imite l'alimentation occidentale de l'homme dans un arrangement Multi-Choix, appelé le régime "cafétéria", présentent une hyperphagie et une obésité (Bouanane et al., 2009, 2010; Sampey et al., 2011).

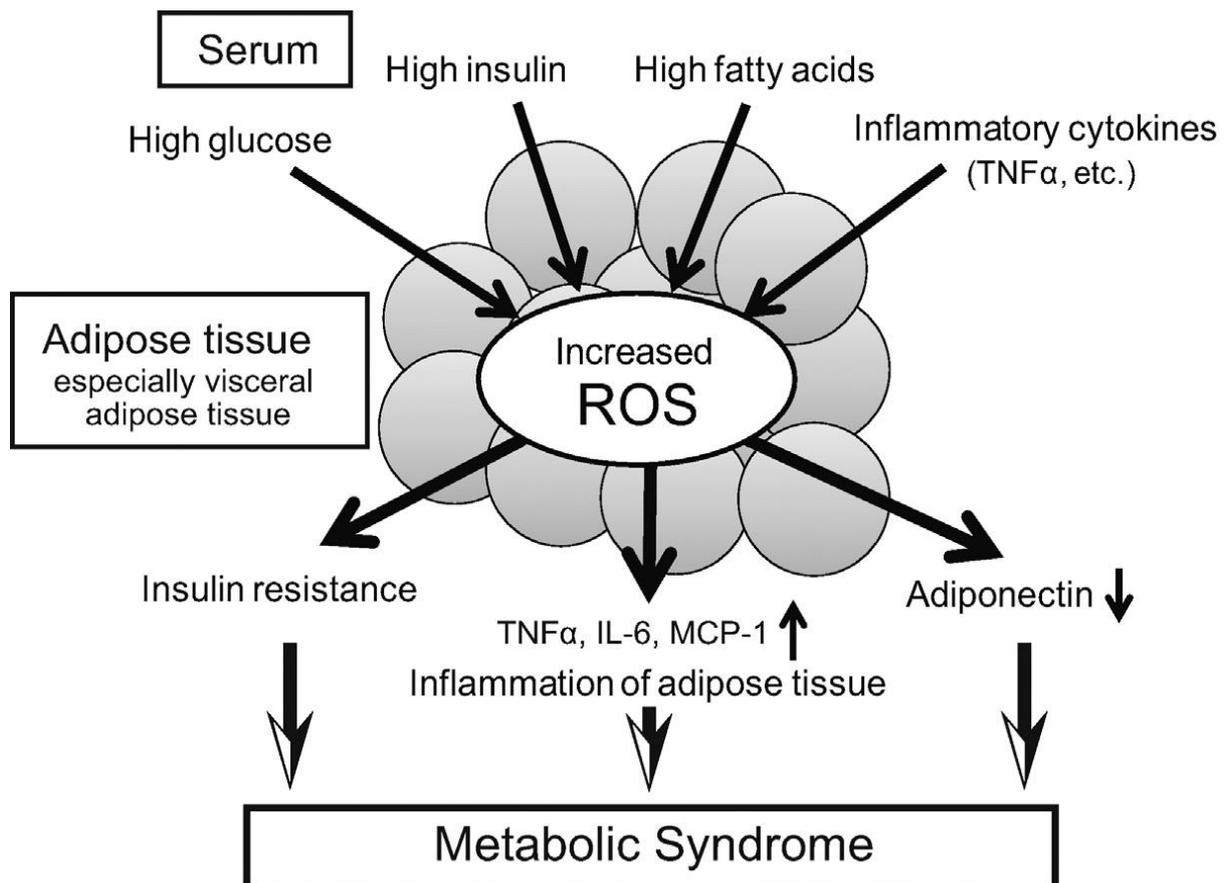


Figure 4. Facteurs contribuant à l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les adipocytes (Matsuda et Shimomura, 2013).

TNF α : facteur de nécrose tumorale alpha; IL-6 : interleukine-6; MCP-1 : protéine chimioattractive des monocytes 1.

Le régime cafétéria, un régime à goût agréable, hypercalorique et hyperlipidique avec des caractéristiques similaires à des régimes alimentaires habituellement consommés par les humains induit une hyperphagie volontaire. Le gain de poids corporel est rapide chez les rongeurs, il est donc un modèle approprié pour étudier l'obésité humaine (Thomàs-Moyà et al., 2008; Sampey et al., 2011). Il a été décrit la première fois en 1976 par Sclafani pour une induction rapide de l'obésité chez le rongeur. Il est constitué d'aliments fortement palatables retrouvés dans le quotidien et possède une forte teneur en calories, sucre et sodium ainsi qu'une faible teneur en fibres. C'est un régime riche en glucides (fructose ou sucrose) et en lipides (de nature animale ou végétale). C'est un régime permettant de développer une hyperphagie, une adiposité excessive ainsi que les symptômes du syndrome métabolique chez le rongeur à savoir: hyperinsulinémie, insulino-résistance, hyperglycémie, hypercholestérolémie et une augmentation de la tension artérielle (Sampey et al., 2011).

L'obésité induite par le régime cafétéria résulte principalement de l'hyperphagie qui est seulement en partie compensée par une augmentation des dépenses d'énergie, en particulier la thermogénèse induite par l'alimentation en raison de l'activation sympathique de la graisse brune. La suralimentation par des régimes cafétéria est due à l'augmentation de la taille moyenne du repas ainsi qu'une augmentation de la fréquence des repas. Cela contraste avec la suralimentation des régimes appétitifs par le choix des aliments, ce qui influence principalement la taille du repas (Lutz et Woods, 2012).

Selon Darimont et al. (2004), en plus du taux élevé d'insuline au niveau du plasma et l'augmentation du poids corporel, les rats nourris avec un régime cafétéria avaient plus de triglycérides et diacylglycérol accumulés dans le muscle squelettique, contrairement aux rats nourris avec un régime standard. D'un autre côté, l'analyse du profil en acides gras du tissu adipeux montre que le régime cafétéria induit une augmentation de la proportion d'acides gras monoinsaturés et une réduction du pourcentage d'acides gras polyinsaturés à la fois dans les phospholipides et les TG.

Cette étude démontre que les altérations lipidiques dans le muscle et tissu adipeux sont associées à la résistance à l'insuline induite par le régime de la cafétéria (Darimont et al., 2004).

Selon Sampey et al. (2011), les rats nourris au régime cafétéria présente une infiltration importante des macrophages dans les tissus notamment dans le tissu adipeux et le foie, ce qui

contribue à une inflammation remarquable par rapport aux rats nourris au régime riche en graisse (HFD) ou au régime standard (Sampey et al., 2011).

L'hypernutrition chronique, riche en matières grasses et en glucides, ainsi que les acides gras saturés alimentaires élevés et les acides gras trans stimulent les voies intracellulaires, conduisant à un stress oxydatif grâce à des mécanismes biochimiques multiples, la phosphorylation oxydative, auto-oxydation du glycéraldéhyde, activation de la protéine kinase C (PKC) et des voies des polyols et d'hexosamine (Savini et al., 2013; Kesh et al., 2016).

2. Gel d'*Aloe vera* et son utilisation

2.1. Définition

Aloe vera est une plante succulente. Les plantes succulentes sont des xérophytes, qui sont adaptées à la vie dans les zones de faible disponibilité en eau et sont caractérisées par la présence d'un grand tissu de stockage d'eau (Radha et Laxmipriya, 2015).

2.2. Étymologie

Le nom générique *Aloe* vient du latin *aloe* et du grec *αλόη*. Il est probablement dérivé de l'arabe « alloeh » ou de l'hébreu « halal » qui signifie une substance brillante et amère, en raison du liquide amer trouvé dans les feuilles. L'épithète spécifique *vera* dérive du latin *vērus* (fem. *vera*) qui signifie « vrai, authentique ». La plante appelée *aloe* était connue des auteurs de l'antiquité gréco-romaine comme Pline et Dioscoride et devait désigner l'espèce *Aloe vera* dont le suc était utilisé en pharmacie (Bruneton, 2009; Manvitha et Bidya, 2014).

L'*Aloe vera* (L.) Burm, ainsi nommé et décrit par Linne est également connu sous le nom d'*Aloe barbadensis* Miller ou *Aloe vulgaris* Lamark. Selon les règles internationales de la nomenclature botanique, le nom scientifique retenu est celui d'*Aloe barbadensis* Miller, mais *Aloe vera* reste l'appellation courante, que nous adopterons tout au long de la thèse. Par ailleurs, de nombreux surnoms lui sont attribués tels que le muguet du désert, plante des brûlures, plante miracle, plante de l'immortalité etc ... Ceux-ci traduisent ainsi les nombreuses vertus thérapeutiques qui lui sont reconnues (Sahu et al., 2013; Sánchez-Machado et al., 2017). En effet, l'espèce *Aloe barbadensis* Miller est la plus active biologiquement parmi les 581 espèces d'Aloès existants (The Plant List, 2013).

2.3. Histoire de la plante

Les premières découvertes historiques concernant l'AV remontent à 2100 av. J.-C. où elle a été mentionnée dans une collection de tablettes en argile sumériennes qui montrent

l'utilisation de cette plante comme médicament. Dans ces plaques, il est écrit sur l'origine de cette plante comme l'Afrique. En 1552 av. J.-C. dans le papyrus Ebers d'Egypte antique, l'AV a été mentionné en tant que traitement laxatif puissant pour la constipation chronique. Au IV^e siècle av. J.-C., les Grecs trouvèrent de l'AV dans l'île de Socotra, dans l'océan Indien. En 333 av. J.-C, Aristote (384-322 av. J.-C.) a persuadé Alexandre le Grand de capturer cette île en raison des approvisionnements en AV pour soigner ses soldats blessés. La plante a été utilisée par les reines égyptiennes, Cléopâtre (69-30 av. J.-C.) et Néfertiti (1370-1334 av. J.-C) dans le cadre de leurs traitements de beauté. Depuis, la plante et ses produits dérivés ont joué un rôle dans la médecine et les soins de santé (Manvitha et Bidya, 2014). Pedanius Dioscoride (25-90 apr. J.-C.), un médecin grec a déclaré que l'AV pouvait traiter les plaies, guérir les infections cutanées, diminuer la perte de cheveux et éliminer les hémorroïdes. En 1920, l'AV a été cultivé pour la distribution pharmaceutique (Shelton, 1991). L'utilisation commerciale du gel d'AV a commencé en 1968. Un pharmacien appelé Dr Bill C. Coates a réussi à extraire le gel d'AV tout en préservant ses propriétés curatives. Ce gel stabilisé a ouvert de nouveaux champs d'application notamment dans les domaines médicaux (Manvitha et Bidya, 2014).

2.4. Classification

Sur le plan taxonomique, l'*Aloe vera* est une plante classée dans des familles différentes : Asphodélacées, Aloécées, Xanthorrhoeacées et Liliacées. Cette dernière est celle que l'on rencontre le plus souvent. Ceci s'explique par les deux systèmes de classification qui coexistent :

Dans la classification de *Cronquist* (1981), parmi les 15 familles que composent l'ordre des Liliales, on distingue notamment les Liliacées et les Aloécées. Autrefois, l'*Aloe vera* était classé dans la famille des Liliacées, mais l'espèce a aujourd'hui sa propre famille : les Aloécées (Tableau 1).

Dans la classification d'APG III, la famille des Aloécées n'existe pas et les Aloès sont regroupés dans la famille des Xanthorrhoeacées. Autrefois, on classait l'*Aloe vera* dans la famille des Asphodelacées (APG III, 2009 ; Sánchez-Machado et al., 2017).

Tableau 1. Synthèse des deux principales classifications botaniques utilisées aujourd'hui (APG III, 2009; Sánchez-Machado et al., 2017).

Classification de Cronquist	Classification APG III
Règne : <i>Plantae</i> Sous règne : Tracheobionta Super division : Spermatophyta Division : Magnoliophyta Classe : Liliopsida Sous classe : <i>Liliidae</i> Ordre : Liliales Famille : Aloeaceae Genre : Aloe L. Espèce : <i>Aloe barbadensis</i> Mill. Ou <i>Aloe vera</i> (L.) Burm. F.	Clade : Angiospermes Clade : Monocotylédones Ordre : Asparagales Famille : Xanthorrhoeaceae Sous famille : <i>Asphodeloideae</i>

2.5. Description botanique

En raison des crêtes épineuses qui protègent la feuille souple, l'AV est souvent pris pour un cactus. Cette plante herbacée vivace et succulente présente une tige triangulaire et sessile, un système racinaire peu profond, des feuilles épaisses, effilées, vertes, en forme de lance, juteuses, basales, pointues et dentelées ayant une longueur de 30 à 50 cm et une largeur de 10 cm à la base, les feuilles se rejoignent à la tige en formant une rosette (Figure 5). Les fleurs tubulaires jaune vif, de 25 à 35 cm de longueur, à la pointe axillaire et aux étamines sont fréquemment projetées au-delà du tube du périanthe et les fruits contiennent de nombreuses graines (Michayewicz, 2013; Sahu et al., 2013).

La coupe transversale de la feuille permet de distinguer successivement, en allant de l'extérieur vers l'intérieur :

1-la cuticule, une couche épidermique chlorophyllienne de 15-20 cellules qui a une fonction protectrice et synthétise des glucides et des protéines. À l'intérieur de la croûte se trouvent des faisceaux vasculaires responsables du transport de substances telles que l'eau (xylème) et l'amidon (phloème).

2- un derme cellulosique dans lequel circule une sève (ou suc) rouge brunâtre, substance très amère appelé le latex qui contient des anthraquinones et des glycosides.

3-la pulpe proprement dite, parenchyme mucilagineux incolore très épais, qui contient le fameux gel (Figure 6), c'est la partie la plus riche et la plus active de la plante contenant 99% d'eau et de nombreuses substances thérapeutiques (vitamines, acides aminés, minéraux, oligo-éléments, sucres, enzymes, composés organiques...) que nous décrirons plus loin (Surjushe et al., 2008; Sahu et al., 2013).

A l'heure actuelle, seule la feuille est utilisée, les autres parties telles que les racines et les fleurs ne présentent pas d'intérêt médical.



Figure 5. *Aloe vera Barbadensis Miller* (Michayewicz, 2013).

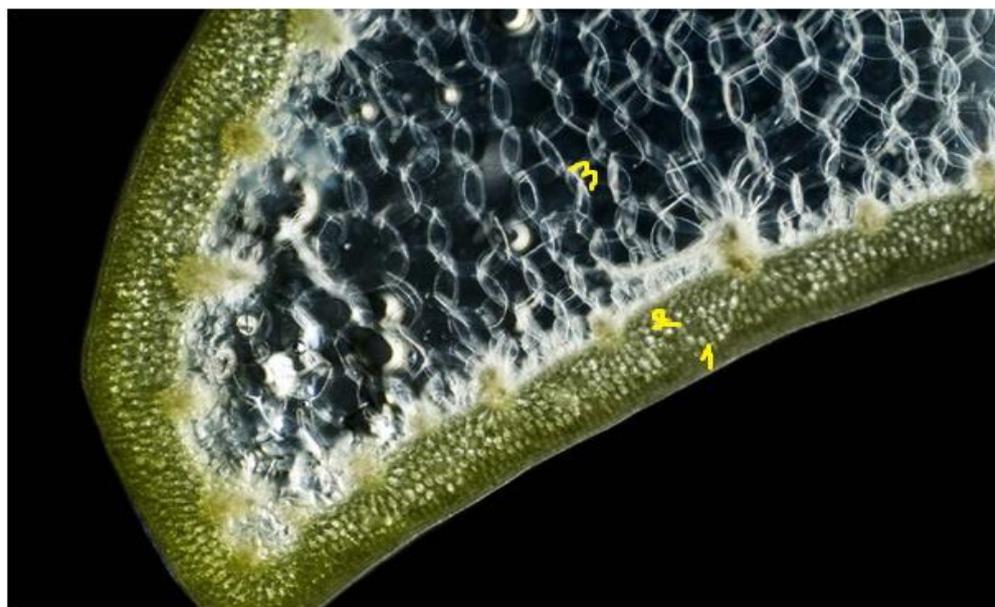


Figure 6. Coupe transversale de la feuille d'*Aloe vera* (Sahu *et al.*, 2013).
1 : la cuticule; 2 : le derme cellulosique ; 3 : la pulpe

2.6. Distribution et culture

Bien que l'AV soit originaire d'Afrique du Nord et de la Péninsule arabique, la plante est maintenant cultivée dans les régions chaudes et sèches d'Asie, d'Europe et d'Amérique. Le climat chaud et humide de l'Amérique centrale a aidé sa diffusion aux archipels Caraïbes, notamment aux îles Barbades, d'où vient le nom scientifique *Barbadensis* (Schmelzer et Gurib-Fakim, 2008).

L'AV pousse sur des terrains sablonneux et calcaires de régions semi-désertiques au climat chaud et sec grâce à ces feuilles qui retiennent une grande quantité d'eau, cela lui confère une grande résistance à la chaleur. En effet, elle peut survivre plus de 7 ans sans eau. Une irrigation soignée est toutefois nécessaire si le temps est chaud et sec afin d'assurer sa croissance mais un excès d'eau est néfaste pour la plante qui se mettrait à pourrir. Bien que l'ensoleillement est nécessaire pour la croissance de la plante, ne doit pas être excessif. En effet, une surexposition donnerait des plantes chétives avec une faible teneur en gel.

Il faut compter environ 3 ans pour pouvoir récolter les feuilles d'AV afin qu'elles aient une taille adéquate. Chaque plante possède généralement 12 à 16 feuilles à maturité. En revanche, les feuilles peuvent être récoltées pendant environ 7 ans, elle fleurit d'octobre à janvier et la longue inflorescence présente un grand nombre de petites fleurs roses tout autour. La propagation est généralement végétative; les fruits se développent de février à avril et contiennent de nombreuses graines.

Autrefois, l'AV est cultivé à l'intérieur dans un pot ou en plein terre dans un jardin pour les besoins personnels, récemment sa culture est devenue commerciale. Des pays comme le Mexique, les États-Unis ou encore le Vietnam pratiquent la culture extensive. Le commerce mondial, d'une valeur d'environ 80 millions de dollars existe actuellement et devrait augmenter de 35 à 40% d'ici 5 ans. Les États-Unis dominent le marché (65%), tandis que l'Inde et la Chine détiennent 10% chacun, ce qui pourrait être renforcé par sa culture commerciale (Manvitha et al., 2014; Cristiano et al., 2016).

2.7. Composition du gel d'*Aloe vera*

Dans les sociétés occidentales, en particulier aux États-Unis, l'analyse chimique de la feuille d'AV a été développée principalement pour l'isolement du principe actif de sa sève qui fut dénommé aloïne, une substance à l'origine de ses propriétés digestives (stomachique, cholagogue et laxative). Plus tard, de nouvelles recherches analytiques tentent de trouver les autres principes actifs susceptibles d'expliquer ses nombreuses autres vertus en rapport avec le

gel de sa pulpe fraîche. De nombreux chercheurs ont tenté d'établir les principes actifs dans le gel d'AV et sa composition se complète alors progressivement au fil des années avec l'évolution des moyens techniques d'analyse, de plus en plus performants, dont disposent les chercheurs (Radha et Laxmipriya, 2015).

La feuille entière d'AV se compose principalement d'eau et la masse sèche résiduelle de 2,6% est composée d'environ 73,4% de fibres de glucides, 16,9% de cendres (minéraux), 6,9% de protéines et 2,9% de lipides (Ahmed et Hussain, 2013). En outre, elle contient plus de 75 composés potentiellement actifs tels que les polyphénols complexes (par exemple, tanins et flavonoïdes), lignines, saponines, anthraquinones, glycoprotéines, polysaccharides et enzymes ainsi que des métabolites plus petits tels que stéroïdes, acides gras, alcools, vitamines et acides aminés (Upton et Axentiev, 2012; Zadeh et Kor, 2014; Lucini et al., 2015).

Le gel d'*Aloe vera*, contient environ 99% d'eau et 1% de la matière sèche qui se compose de 55% de polysaccharides, 17% de glucides, 16% de minéraux et oligo-éléments, 7% de protéines, 4% de lipides et 1% de composés phénoliques (Ahlawat & Khatkar, 2011).

Le Tableau 2 résume les composés actifs identifiés dans le gel d'*Aloe vera*.

2.8. Aspects pharmacologiques et effets thérapeutiques de l'*Aloe vera*

L'AV est la plante la plus utilisée dans la médecine traditionnelle moderne. Elle a plusieurs propriétés thérapeutiques telles que l'immunostimulation, la cicatrisation, les effets anti-inflammatoires, anti-bactériens, anti-viraux, antifongiques, antidiabétiques, antidyslipidémiques, anticancer et des effets antioxydants (Zadeh et Kor, 2014).

2.8.1. Effet anticancéreux

L'AV présente des effets anti-néoplasiques dans les cancers du sein et du col utérin en induisant l'apoptose et la modulation de l'expression des molécules effectrices (Hussain et al., 2015). L'aloïne, une anthraquinone présente dans le gel d'AV, présente un effet anticancéreux remarquable. En effet, le traitement à l'aloïne pourrait inhiber la sécrétion de VEGF dans les cellules cancéreuses. Le VEGF est l'une des cytokines pro-angiogéniques les plus importantes, induisant la néovascularisation tumorale. Le traitement à l'aloïne inhibe in vitro la réponse angiogénique induite par le VEGF des cellules endothéliales humaines, provoquant une inhibition de la prolifération et de la migration des cellules endothéliales (Pan, et al., 2013).

Tableau 2. Composition phytochimique du gel d'*Aloe vera* (Hamman, 2008; Surjushe et al., 2008; Ahlawat et khatkar, 2011; Lucini et al., 2015).

Classes	Composés
Anthraquinones/anthrones	l'aloé-emodine, l'acide aloétiq, l'anthracène, aloin A and B (ou collectivement connu sous le nom barbaloin), l'isobarbaloin, l'emodine, l'ester d'acide cinnamique, l'acide chrysophanique, l'ethereal, le resistannol
Carbohydrates	Pure mannane, acemannane, glucomannane, polymannose, glucogalactomannane, galactane, galactogalacturane, arabinogalactane, galactoglucoarabinomannane, xylane, cellulose, L'aloéride et les pectines
Chromones	8-C-glucosyle-(2'-O-cinnamoyle)-7-O-methylaloediole A, 8-C-glucosyle-(S)-aloesole, 8-C-glucosyle-7-O-methyle-(S)-aloesole, 8-C-glucosyle-7-O-methylaloediole, 8-C-glucosyle-noreugénine, isoaloesine D, isorabaichromone, neoaloesine A
Enzymes	Alcaline phosphatase, amylase, carboxypeptidase, catalase, cyclo-oxydase, cyclo-oxygénase, lipase, oxydase, phosphoénolpyruvate carboxylase, superoxide dismutase
Composés inorganiques	Calcium, chlorine, chromium, cuivre, magnesium, manganese, potassium, sodium, zinc, chlore, phosphore, lithium, fer et le chrome
Composés organiques et lipides	Acide arachidonique, acide γ -linolénique, stéroïdes (campesterol, cholestérol, β -sitostérol), triglycérides, phospholipides, triterpénoïdes (lupeol), lignine, sorbate de potassium, acide salicylique, acide urique, acide caféique et l'acide chlorogénique
Les acides aminés essentiels et non essentiels	Alanine, arginine, acide aspartique, acide glutamique, glycine, histidine, hydroxyproline, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, proline, thréonine, tyrosine, valine, sérine, Asparagine, cystéine
Protéines	Les lectines
monosaccharides	Mannose, glucose, L-rhamnose, aldopentose, fructose
Vitamines	A, B1, B2, B3, B6, B9, B12, C, bêta-Carotène, choline, acide folique, α -Tocophérol
Autres constituants	Flavonoïdes, Saponines, Lignine, Hormones (l'auxine et la gibberelline)

2.8.2. Effet antiseptique

La propriété antiseptique de l'AV est due à la présence de six agents antiseptiques, à savoir le lupéol, l'acide salicylique, l'azote de l'urée, l'acide cinnamique, les phénols et le soufre. Ces composés ont une action inhibitrice sur les champignons, les bactéries et les virus (Sahu et al., 2013). D'autre part, des protéines isolées et purifiées à partir du gel d'AV présentaient une puissante activité antifongique (Pandey et Mishra, 2010).

Le gel d'AV possède aussi des anthraquinones avec une structure analogue à celle de la tétracycline. Ces anthraquinones agissent comme la tétracycline qui inhibe la synthèse des protéines bactériennes en bloquant le site ribosomal A. Par conséquent, les bactéries ne peuvent pas se développer dans les milieux contenant l'extrait du gel (Kaithwas et al., 2008; Kwon et al., 2011). D'autre part, de nombreux rapports suggèrent que le gel a une activité antivirale qui empêche l'adsorption, l'attachement ou l'entrée du virus dans la cellule hôte. Une étude in vitro a montré que l'extrait brut du gel d'AV avait une activité antivirale contre la souche de type 2 du virus de l'herpès simplex (Cellini et al., 2014).

2.8.3. Effet anti-inflammatoire

Il a été rapporté que l'AV exerce des effets anti-inflammatoire lorsqu'il est utilisé par voie topique, en supprimant l'expression de la cyclo-oxygénase (COX-2) chez les souris exposées aux ultraviolets, ce qui inhibe la formation des prostanoïdes (Agung et al., 2016). Dans une autre étude, un essai in vitro a déterminé l'effet inhibiteur du gel d'AV sur la production de cytokines pro-inflammatoires à savoir le TNF- α et l'IL-1 β chez les leucocytes du sang stimulés par des bactéries (Habeeb et al., 2007). En revanche, Budai et al. (2013) ont démontré que le gel d'AV diminue la production des cytokines pro-inflammatoires dans les macrophages humains activés.

2.8.4. Effet antidiabétique

Des études cliniques ont suggéré que le gel d'AV pourrait agir en tant qu'agent anti-hyperglycémique chez les patients diabétiques de type 2 (Huseini et al., 2012). Il améliore le métabolisme des glucides. En effet, un rapport précédent suggère qu'il aide à améliorer l'état métabolique chez les prédiabétiques obèses et les patients diabétiques précoces non traités en réduisant le poids corporel, la masse grasse, la glycémie et l'insuline sérique à jeun (Choi et al., 2013). En plus, les résultats des études in vivo et in vitro démontrent fortement que la fraction hydrosoluble de la feuille d'AV possède des activités hypoglycémiantes et certains de

ses composants modulent l'expression de l'ARNm de GLUT-4 (Kumar et al., 2011). Une autre étude a montré l'efficacité de l'Aloe Emodin-8-O-glycoside, une anthraquinone identifiée dans le gel d'AV, sur les marqueurs impliqués dans l'absorption du glucose et sa transformation en glycogène (Anand et al., 2010).

2.8.5. Effet anti-hyperlipidémique

AV est connu pour sa propriété anti-hyperlipidémique dans laquelle elle a des effets bénéfiques sur la prévention du développement de l'athérosclérose en modifiant les facteurs de risque. L'efficacité du gel a été vérifiée chez des patients diabétiques de type 2 hyperlipidémiques. En effet, le traitement a réduit de manière significative les taux de cholestérol total et de C-LDL (Huseini et al, 2012). Une autre étude a démontré que l'administration de phytostérols isolés à partir du gel d'AV réduit la masse grasseuse viscérale et améliore l'hyperglycémie chez les rats gras diabétiques Zucker (Dana et al., 2012).

2.8.6. Effet antioxydant

Le gel d'AV contient des quantités importantes d'antioxydants, notamment des composés phénoliques, des flavonoïdes, des tanins, des caroténoïdes, de la vitamine C et des polysaccharides, contribuant à son activité antioxydante (Ozsoy et al., 2009). Le gel est capable de récupérer les radicaux libres notamment le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle), ABTS (2,20-azinobis-3-éthylbenzothiazoline-6-acide sulfonique) et le NO (oxyde nitrique) de manière dépendante de la concentration, comme on le voit dans une étude in vitro sur l'efficacité radio-protectrice du gel d'AV (Saini et al., 2011). En outre, Les polysaccharides d'AV purifiés ont montré un effet protecteur contre le stress oxydatif et la mort cellulaire en absorbant les radicaux libres. Son potentiel antioxydant est prouvé in vitro et in vivo, ce qui pourrait être utilisé davantage dans les applications industrielles pertinentes (Kang et al., 2014). Dans une étude, des baies de framboises enrobées de gel d'AV présentaient une capacité antioxydante importante, en effet le taux des polyphenol total et leurs activités enzymatiques antioxydantes sont supérieurs à ceux des fruits non traités, ainsi elles présentent moins d'incidence de dégradation pendant le stockage (Hassanpour, 2014).

Matériels et Méthodes

1. Etude in vivo

1.1. Protocole expérimental

1.1.1. Animaux

Des rats males albinos de souche Wistar provenant de l'animalerie de l'université de Tlemcen (Département de biologie, Faculté SNVTU), âgés de 4 semaines, pesant entre 50 et 60 g sont utilisés dans cette étude. Tous les aspects des expériences ont été menés selon les directives fournies par le comité d'éthique des soins expérimentaux des animaux.

Les animaux sont logés dans des cages métalliques à une température constante (25°C à 30°C) et à un taux d'humidité de 60 à 70%, et maintenus à un cycle d'éclairage de 12 heures (lumière / obscurité). Les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture.

1.1.2. Préparation du gel d'*Aloe vera*

Pour la préparation du gel, des feuilles matures, saines et fraîches sont récoltées dans la wilaya de Tlemcen. Ces feuilles ont été lavées à l'eau, puis découpées transversalement en morceaux. Les sections ont été épluchées de chaque côté. L'épiderme épais a été éliminée sélectivement et la pulpe interne mucilagineuse a été récupérée et homogénéisée avec un mélangeur à main. La poudre du gel a été préparée conformément aux procédures publiées pour la conservation à long terme (Mude et al., 2012). Le gel homogénéisé a été lyophilisé dans un lyophilisateur ALPHA (BLANC-LABO, S.A.). La poudre a été stockée dans des récipients stérilisés secs à 4°C jusqu'à utilisation ultérieure. Pour l'échantillon d'administration, la poudre de gel séchée a été mise en suspension dans de l'eau distillée et le dosage de la suspension homogénéisée a été ajusté à 100 et 200 mg / ml.

Pour les expériences in vivo, les doses du gel choisies sont de 100 mg / kg/J et 200 mg/kg/J. La posologie et l'administration du gel ont été évaluées sur la base des études précédentes montrant des effets métaboliques bénéfiques de ces doses (Kim et al., 2009; Jain et al., 2010 ; Misawa et al.,2012a).

1.1.3. Détermination de la composition chimique du gel d'*Aloe vera*

1.1.3.1. Analyse chimique du gel d'*Aloe vera*

La composition chimique du gel d'AV a été déterminée selon des méthodes biochimiques standardisées (AOAC, 1990), au sein du laboratoire physiologie physiopathologie et biochimie de la nutrition et du laboratoire de Produits Naturels.

L'azote total est déterminé par la méthode Kjeldahl après minéralisation de la matière organique. La teneur en protéines brutes du gel est obtenue en multipliant la valeur obtenue de la teneur en azote par le facteur 6,25. Les teneurs en fibres totales sont déterminées par hydrolyse acide suivie de l'hydrolyse alcaline des résidus insolubles. Les lipides totaux sont estimés après extraction par la méthode Soxhlet. Les cendres totales (résidu de composés minéraux) sont déterminées après l'incinération du gel dans un four ventilé à 550 °C. Les teneurs totales en glucides sont estimées par différence. Les teneurs en polyphénols totaux sont déterminées par méthode colorimétrique utilisant le réactif Folin-Ciocalteu (FC) avec une calibration utilisant l'acide gallique (AG). Les résultats sont exprimés en mg AG.100 g⁻¹ gel sec. Les teneurs en vitamine C sont déterminées en utilisant le 2, 6- dichloro-phenol-indophenol selon la méthode décrite par l'association des chimistes (AOVC, 1996). Les teneurs en β-carotène sont analysées par méthode spectrophotométrique après extraction par l'acétone. L'absorbance des extraits est mesurée à 450 nm et les teneurs en β-carotène sont déterminées en utilisant le coefficient d'extinction molaire $E = 2590$ à 450nm (Ball, 1988). Toutes les mesures sont réalisées en triple. La composition du gel est donnée dans le Tableau 3.

Pour extraire les principes actifs du gel, une macération est réalisée en mélangeant 10 g du gel dans 100 ml du mélange méthanol-eau (7:3) pendant 24 heures (Harborne, 1998). Le mélange est par la suite filtré puis concentrée dans un évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est solubilisé dans le méthanol pour obtenir l'extrait brut méthanolique. Cet extrait méthanolique est conservé à -4°C. Le screening phytochimique est basé sur un ensemble d'analyses physicochimiques qualitatives sur l'extrait méthanolique. Les tests ont porté sur la recherche des principaux groupes chimiques (alcaloïdes, tanins, flavonoïdes, saponines, coumarines, stérols et triterpènes, composés réducteurs...) par des réactions en tubes, en utilisant les procédures standards telles que décrites par Trease et Evans (1989) et Harborne (1998).

* **Les alcaloïdes:** Les tests sont réalisés par des réactions de précipitation avec les réactifs de Mayer et de Wagner. Après ajout de 5 gouttes de réactif de Mayer et de réactif de Wagner à 1 ml de l'extrait, l'apparition d'un précipité blanc, brun et orange, respectivement, révèle la présence d'alcaloïdes.

* **Les tanins:** L'addition à 5 ml d'extrait d'une solution aqueuse de FeCl₃ à 1 % révèle la présence de tanins lors de l'apparition d'une coloration verdâtre ou bleu-noirâtre.

* **Les Flavonoïdes** : L'addition d'un ml d'alcool iso amylique, de quelques copeaux de magnésium et de quelques gouttes d'acides chlorhydrique (HCl) à 5 ml d'extrait indique la présence des flavonoïdes en cas de l'apparition d'une coloration rose ou rouge.

* **Les saponines: Indice de mousse**: Dans une série de 10 tubes à essai numérotés, 1, 2, 3...,10ml de l'extrait sont introduits respectivement, le volume est ajusté à 10 ml avec de l'eau distillée. Après agitation des tubes pendant 15 secondes et incubation pendant 15 min, la hauteur de la mousse produite dans chaque tube est mesurée. L'indice de mousse (**I**) est calculée par la formule suivante : $I = 1000 / N$. **N** est le numéro du tube où la hauteur de mousse est égale à 1 cm.

* **Les coumarines : Fluorescence UV** : A 2 ml d'extrait, 0,5 ml de NH₄OH à 25 % sont ajoutés. Le mélange est par la suite observé sous UV à 366 nm. Une fluorescence intense indique la présence des coumarines.

* **Stérols et triterpènes : La réaction de Liebermann Buchard** : Après évaporation à sec de 10 ml de la solution à analyser, le résidu est dissous dans 5 ml d'anhydride acétique puis 5 ml de chloroforme. 1 ml de H₂SO₄ concentré est ajouté au fond du tube sans agiter. Après 30 minutes, la formation d'un anneau rouge brunâtre à la zone de contact des deux liquides et une coloration violette de la couche surnageant révèlent la présence de stérols et triterpènes.

* **Anthraquinones libres: Réaction de Bornträger** : 1ml d'extrait est mélangé à 1ml de NH₄OH dilué puis agité. La coloration plus ou moins rouge indique la présence d'anthraquinones libres.

* **Quinones libres** : A 1 ml d'extrait, 0,1 ml d'hydroxyde de sodium (NaOH) à 10% est ajouté. L'apparition d'une couleur qui vire au jaune, rouge ou violet indique la présence des quinones libres.

* **Anthocyanes** : A 1 ml de l'extrait, 1ml d'HCL (2N) est ajouté. Si la coloration s'accroît par acidification, puis vire au bleu-violacée par addition d'ammoniac, cela indique la présence des anthocyanes.

* **Les composés réducteurs** : A 2 ml d'extrait, 2 ml de liqueur de Fehling sont ajoutés et l'ensemble est incubé 8 min dans un bain marie bouillant. L'apparition d'un précipité rouge brique indique la présence des composés réducteurs.

Le Tableau 4 résume le screening phytochimique du gel.

1.1.3.2. Analyse chromatographique par RP-HPLC-PDA de l'extrait phénolique du gel d'*Aloe vera*

L'analyse des composés phénoliques est réalisée par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse, sur un système Perkin Elmar Flexar équipé d'une pompe binaire et d'une colonne Eclipse ODS Hypersil C18 (150 mm X 4,6 µm). La phase mobile consiste en un solvant A-acide acétique (2%) et B-acétonitrile. Le système d'élution à gradient est à 5 min avec 15% de B; 25 min avec 98% de B et 15 min de gradient linéaire de 95% à 100% de B; après cela, 15 min sont constituées pour l'équilibrage. Le débit est de 0,8 ml / min. Les pics sur les chromatogrammes sont détectés à 280 nm. L'identification des composés et l'attribution des pics sont effectuées en fonction de leurs temps de rétention et en les comparant avec des standards de référence. Le chromatogramme obtenu avec le gel d'*Aloe vera* est donné dans la Figure 7.

1.1.4. Préparation des régimes et constitution des lots de rats

Les rats sont divisés au hasard en deux groupes de poids corporel moyen égal. Le premier groupe (témoin, n = 24) est nourri avec régime standard (ONAB, Algérie). Le deuxième groupe (obèse, n = 24) est nourri avec un régime cafétéria composé d'un mélange de pâté, fromage, biscuits, pommes chips, cacahuètes et chocolat (dans des proportions de 2: 2: 2: 1: 1: 1, en poids), additionné au régime standard dans les proportions 1/1 (Darimont et al., 2004 ; Bouanane et al., 2009) (Tableau 5). Les rats sont sous régime standard (330 kJ/100 g) ou régime cafétéria (420 kJ/100 g) durant 4 semaines avant de commencer l'administration intragastrique du gel AV. Par la suite, les rats dans chaque groupe (témoin ou obèses) sont divisés en trois sous-groupes.

* Le groupe témoin "contrôle" et le groupe obèse (C ou O, n = 8) : les rats sont gavés seulement avec une solution physiologique à 0,9% de NaCl (1 ml par rat).

* Le groupe témoin-Aloe 100 et le groupe obèse-Aloe 100 (C100 ou O100, n = 8) : les rats reçoivent 100mg/kg/J du gel d'*Aloe vera*.

* Le groupe témoin -Aloe 200 et le groupe obèse- Aloe 200 (C200 ou O200, n = 8) : les rats reçoivent 200mg/kg/J du gel d'*Aloe vera*.

Les rats reçoivent le traitement par gavage intragastrique pendant 8 semaines et ont un libre accès à leur propre régime alimentaire tout au long de la période expérimentale. Le poids corporel et la nourriture ingérée sont surveillés et notés.

1.1.5. Sacrifices et prélèvements de sang et d'organes

A la fin de l'expérimentation (12 semaines), les rats sont anesthésiés au pentobarbital sodique (60 mg/kg de poids corporel) et sont sacrifiés après 12 h de jeune. Le sang est prélevé par ponction dans l'aorte abdominale. Une quantité du sang prélevé est récupérée dans des tubes à EDTA et l'autre partie est recueillie dans des tubes secs. Les échantillons prélevés sur tubes EDTA sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min. Le plasma est prélevé pour le dosage des paramètres biochimiques (glucose, cholestérol, triglycéride, protéine, ASAT, ALAT, urée et créatinine). Les érythrocytes restants sont lavés avec de l'eau physiologique trois fois de suite, puis sont lysés par addition de l'eau distillée glacée et incubation pendant 15 min dans la glace. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 5000 tr/min pendant 5 min. Le lysat est ensuite récupéré afin de doser les marqueurs oxydant / antioxydant (CAT, SOD, glutathion réduit, MDA et protéines carbonylées).

Après coagulation du sang prélevé sur tubes secs, et centrifugation à 3000 tr/min pendant 15 min, le sérum est récupéré et conservé à -20°C en vue du dosage des lipides au niveau des fractions lipoprotéiques (VLDL, LDL, HDL).

Après le prélèvement sanguin, le foie, le muscle gastrocnémien, le tissu adipeux viscéral, l'intestin, le cerveau et le cœur sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 0,9 %, ensuite pesés. Une partie aliquote des différents organes est immédiatement broyée dans le tampon PBS, pH 7,4. L'homogénat obtenu est utilisé pour la détermination des différents paramètres du statut oxydant/antioxydant. Une autre partie aliquote du tissu adipeux est homogénéisée dans le tampon PBS supplémenté de différents inhibiteurs des protéases (leupeptine, antipaine et pepstatine) afin de stopper la protéolyse intracellulaire selon le protocole de Kabbaj et al. (2003). L'homogénat obtenu est utilisé pour la mesure de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS). Pour l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), les homogénats sont préparés dans une solution de NaCl à 0,9 % contenant de l'héparine (Sigma, St. Louis, MO, US), selon le protocole de Mathe et al. (1991).

Les restes des organes sont conservés à -20°C, en vue des dosages lipidiques et protéiques.

Tableau 3. Composition chimique du gel d'*Aloe vera*

Paramètres	g/100 g gel sec
Protéines	7,14 ± 0,32
Lipides	4,30 ± 0,21
Fibres	65 ± 1,32
Cendres (minéraux)	16,18 ± 0,53
Glucides	7,36 ± 0,22
Polyphénols totaux	42,56 ± 1,38 (mg AG/100 g gel sec)
Vitamine C	44,68 ± 2,15 (mg/100 g gel sec)
β-carotène	20,87 ± 1,32 (μg/100g gel sec)

Chaque valeur représente la moyenne ± ET des essais en triples. AG : acide gallique.

Tableau 4. Screening phytochimique de l'extrait méthanolique du gel d'AV

Composants	Réactifs	Extrait AVG
Alcaloïdes	Mayer et Wagner	-
Tannins	FeCl ₃	+
Flavonoïdes	Mg	++
Saponines	Indice de Mousse	++
Coumarines	Fluorescence	++
Stérols et triterpènes	Liebermann Buchard	++
Quinones libres	NaOH	++
Anthraquinones	NH ₄ OH	+++
Anthocyanes	HCL et ammoniac	+++
Composants réducteurs	Solution de Fehling	+++

+++ : Positif élevé; ++ : Positif Modéré; + : Positif Léger; - : Négatif.

Tableau 5. Composition des régimes consommés par les rats (en % pondéraux)

Constituants en %	Régimes	
	Standard	Cafeteria
Protéines totales	19	21,50
Glucides totaux	56	33,50
Lipides totaux	8.50	30
Fibres	4	2
Humidité	7,50	9
Minéraux	4	3
Vitamines	1	1
Acides gras :		
-AGS	27	42
-AGMI	24	30
-C18 :2n-6	45	27
-C18 :3n-3	3	1
-C20 :4n-6	1	0

La composition des régimes est déterminée au laboratoire PPABIONUT, Faculté SNVTU, Université de Tlemcen. La composition en acides gras des régimes est déterminée au laboratoire UPRES lipides, Faculté des sciences Gabriel, Université de Bourgogne Dijon, France.

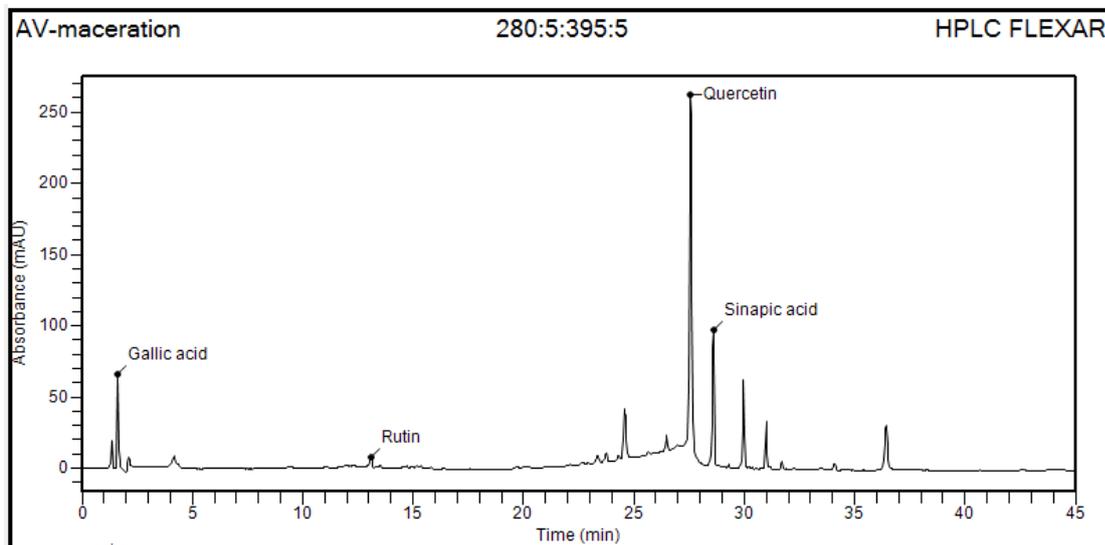


Figure 7. Chromatogramme obtenu avec l'extrait méthanolique du gel d'*Aloe vera* à 280 nm

1.2. Dosage des paramètres biochimiques

1.2.1. Détermination des teneurs en glucose

Le glucose est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique (Kit spinreact, Espagne) au niveau du plasma en présence du glucose oxydase. Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (le 4- amino antipyrine) incolore en couleur rouge à structure quinonéimine. La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon et est exprimée en mg / dl. La lecture se fait à une longueur d'onde de 505 nm.

1.2.2. Détermination des teneurs en protéines totales

Les protéines totales sont dosées dans l'homogénats des organes (100 mg d'organe dans 3 ml de tampon Phosphate-EDTA (16,33 g K₂HPO₄, 373 mg EDTA, dans 1L d'eau distillée, pH= 7,2) par la méthode de Lowry et *al.* (1951) utilisant l'albumine sérique bovine comme standard (Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA). En milieu alcalin, le complexe formé par les ions Cu²⁺ et les groupements tyrosine et tryptophane des protéines est réduit par le réactif de Folin. La coloration bleue développée est proportionnelle à la quantité de protéines de l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 689 nm.

Les protéines totales plasmatiques sont dosées par la méthode colorimétrique de Biuret (Kit Spinreact). Les liaisons peptidiques des protéines réagissent avec Cu²⁺ en solution alcaline pour former un complexe coloré dont l'absorbance est proportionnelle à la concentration en protéines. Le réactif Biuret contient du sodium potassium tartrate qui complexe les ions cuivriques et maintient leur solubilité en solution alcaline.

1.2.3. Détermination des teneurs en urée

L'urée plasmatique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur l'utilisation du diacetylmonooxine et des ions Fe⁺³ (Kit Spinreact). En présence d'ions Fe⁺³ et d'un réducteur, l'urée réagit avec le diacetylmonooxine pour donner un complexe coloré en rose.

La coloration obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon.

1.2.4. Détermination des teneurs en créatinine

La créatinine plasmatique est dosée par la méthode de Jaffé basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine en milieu basique formant un complexe coloré en jaune orange (Kit Spinreact).

1.2.5. Détermination de l'activité enzymatique des transaminases (TGO ou ASAT, TGP ou ALAT)

Les transaminases permettent le transfert du groupement aminé d'un acide aminé sur un acide α cétonique. L'acide aminé est alors transformé en acide cétonique correspondant et l'acide α cétonique en acide aminé. Les deux principales réactions de transamination sont catalysées par les transaminases aspartate aminotransférase (ASAT) appelé également glutamo-oxaloacétique (TGO) et l'alanine aminotransférase (ALAT) appelé également glutamopyruvique (TGP). La détermination des activités enzymatiques des transaminases au niveau sanguin permet d'apprécier l'atteinte tissulaire et la cytolyse, notamment au niveau hépatique. La méthode utilisée pour déterminer ces activités enzymatiques repose sur la réaction enzyme-substrat couplée au NADH/H⁺, selon le kit Randox Diagnostic (Randox Laboratories Ltd, CoAntrim, UK). L'enzyme transaminase catalyse le transfert du groupe amine de l'aspartate (pour l'ASAT) ou de l'alanine (pour l'ALAT) vers l'oxaloglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate (pour l'ASAT) ou du pyruvate (pour l'ALAT). Les mesures sont effectuées à l'aide de réactions couplées pour permettre l'utilisation du coenzyme NADH/H⁺ dont on mesure la diminution d'absorbance. Ainsi, l'oxaloacétate est réduit en malate ou le pyruvate en lactate grâce à des déshydrogénases (MDH ou LDH) couplées à NADH/H⁺. La vitesse d'oxydation du NADH est proportionnelle à l'activité enzymatique des transaminases. Elle est déterminée par mesure de la diminution de l'absorbance à 340 nm.

1.2.6. Séparation des lipoprotéines

Les lipoprotéines totales sont isolées à partir du sérum par précipitation selon la méthode de Burstein et al. (1970, 1989). A pH neutre, les poly anions, en présence de cations divalents, peuvent former des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopolyanions-cations) donc la précipitation se fait grâce aux poly anions qui se combinent aux lipides des lipoprotéines. Généralement, les poly anions utilisés sont les sulfates (SO₃⁻), les polysaccharides (héparine) et l'acide phosphotungstique, alors que les cations sont le Ca²⁺, Mn²⁺ et Mg²⁺. L'utilisation du même réactif de précipitation à différentes concentrations croissantes permet de précipiter sélectivement les fractions des lipoprotéines, d'abord les VLDL ensuite les LDL et en dernier les HDL. Ce principe est analogue à celui de l'ultracentrifugation en gradient de densité des lipoprotéines. En effet, lorsque la concentration varie, la densité du milieu varie aussi et permet une précipitation sélective. Les lipoprotéines précipitées sont par la suite solubilisées grâce à au tampon citrate trisodique et NaCl.

1.2.7. Détermination des teneurs en cholestérol

Le cholestérol total est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit spinreact) au niveau du plasma, les différentes fractions lipoprotéiques et les homogénats des organes (préparés par broyage d'une partie aliquote dans du tampon phosphate/ EDTA, pH 7.2, addition de lauryl sulfate de sodium (SDS 1%) (1/1, v/v), et centrifugation à 3000 t/min pendant 10 min).

Les esters de cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acides gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par une enzyme cholestérol oxydase en Δ^4 cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration quinoneimine colorée mesurée à 505 nm est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon et est exprimée en mg / dl.

1.2.8. Détermination des teneurs en triglycérides

Les triglycérides totaux sont dosés par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit spinreact) au niveau du plasma, les différentes fractions lipoprotéiques et les homogénats des organes. Les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acides gras grâce à des lipases. Une suite de réaction aboutit à la formation du peroxyde d'hydrogène qui en présence de la peroxydase et d'un chromogène donne un composé coloré, la quinonéimine.

La concentration en quinonéimine colorée mesurée à 505 nm est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides présents dans l'échantillon et est exprimée en mg /dl.

1.2.9. Dosage des lipases tissulaires

1.2.9.1. Détermination de l'activité de l'enzyme lipase lipoprotéique (LPL, EC 3.1.1.34)

L'activité lipase est déterminée à partir du niveau d'hydrolyse des TG d'un substrat synthétique en mesurant la quantité d'acides gras libérés par titrimétrie selon la technique PH- STAT (Taylor, 1985; Tietz et al., 1989). Une émulsion d'huile d'olive et de gomme arabique solubilisées dans H₂O est préparée par sonication (3 fois 45 minutes). Le substrat synthétique contient l'émulsion, la solution de sérum albumine bovine (à 4% dans du tampon tris/HCl) et le sérum humain chauffé à 56°C. Une prise aliquote de substrat synthétique est incubée avec le surnageant obtenu à partir des organes (source enzymatique) dans le tampon NaCl 100 mmol/L, CaCl₂ 5 mmol/L, PH 8, à température ambiante et sous agitation pendant 5 min. Après incubation le PH du milieu (devenu acide suite à la libération des AGL) est

ramené à sa valeur initiale par addition de NaOH 0,05 mol/L. Le volume de NaOH versé est alors noté et correspond après conversion au nombre d'acides gras libérés (mol). Une unité lipase est la quantité d'enzyme qui permet la libération d'une micromole d'acide gras en une minute.

1.2.9.2. Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS; EC

3.1.1.3)

L'activité lipolytique est mesurée quantitativement selon la méthode décrite par Kabbaj et al. (2003). Cette activité est dosée avec l'ester p-nitrophényle-butyrat (PNPB), hydrolysé en présence de la lipase en p-nitrophénol et l'acide butyrique. La libération du p-nitrophénol se traduit par l'apparition d'une coloration jaune détectée à 400 nm. Les homogénats de tissu adipeux sont incubés avec le PNPB dans le tampon (0,1 M NaH₂PO₄, pH 7,25, 0,9% NaCl, 1mM dithiothreitol) à 37°C pendant 10 minutes. La réaction est stoppée par addition d'un mélange méthanol / chloroforme / heptane (10/9/7). Après centrifugation à 800 g pendant 20 minutes, les solutions sont incubées pendant 3 minutes à 42°C. L'absorbance lue à 400 nm permet de calculer la concentration en utilisant un coefficient d'extinction molaire de 12,75 10³ M⁻¹ cm⁻¹ pour le p-nitrophénol. Une unité enzymatique est la quantité d'enzyme capable de libérer une μmole de p-nitrophénol par minute et par mg de protéines.

1.3. Détermination du statut oxydant/antioxydant

1.3.1. Détermination du malondialdéhyde (MDA)

Le malondialdéhyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique. Ce dosage est réalisé selon la méthode de Draper et Hadley (1990), par un traitement acide à chaud, grâce à l'utilisation de l'acide thiobarbiturique (TBA). Le lysat érythrocytaire ou l'homogénat d'organes est incubé 20 minutes à 100°C avec le TBA et l'acide trichloroacétique (TCA).

Après incubation, refroidissement et centrifugation à 4000 t/min pendant 10 min, la lecture est réalisée sur le surnageant qui contient le MDA. Le TBA réagit avec les aldéhydes pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA, l'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration en MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1.56 \times 10^5$ mmol⁻¹. L. cm⁻¹).

1.3.2. Détermination des protéines carbonylées (PCAR)

Les protéines carbonylées du lysat érythrocytaire et tissulaire (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4- dinitrophénylhydrazine selon la méthode de Levine et al. (1990). Le lysat ou l'homogénat d'organes est incubé 1h à température ambiante en présence de la dinitrophénylhydrazine (DNPH; préparée dans du HCl) ou avec seulement du HCl pour le blanc. Ensuite, les protéines sont précipitées avec TCA et lavées 3 fois par l'éthanol: ethylacetate 1:1 (v/v) et 3 fois par le TCA. Le culot est solubilisé dans une solution de guanidine. Les lectures se font à 350 et 375nm. La concentration des groupements carbonylés est calculée selon un coefficient d'extinction ($\epsilon = 21.5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$).

1.3.3. Détermination de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)

Cette activité enzymatique est mesurée dans le lysat érythrocytaire et l'homogénat des organes par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (Aebi, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient le lysat érythrocytaire dilué au 1/500, le H₂O₂, et le tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation, le réactif de coloration, titanium oxyde sulfate (TiOSO₄) (préparé dans H₂SO₄ 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂ avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO₄ de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0.5 à 2 mmol/l.

Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

$$A = \log A_1 - \log A_2.$$

A₁ est la concentration de H₂O₂ de départ

A₂ est la concentration de H₂O₂ après incubation

L'activité spécifique est exprimée en U/g Hb ou en U/ml.

1.3.4. Détermination de l'activité de la Superoxyde dismutase (SOD; EC 1.15.1.1)

L'activité de l'enzyme SOD est mesurée selon la méthode d'Elstner *et al.* (1983). Le principe est basé sur la réaction chimique qui génère l'ion superoxyde (O₂⁻) à partir de l'oxygène moléculaire en présence d'EDTA, de MnCl₂ et du mercaptoéthanol.

L'oxydation du NADPH est liée à la disponibilité des ions superoxyde dans le milieu. Dès que la SOD est ajoutée dans le milieu réactionnel, elle entraîne l'inhibition de l'oxydation du

NADPH. La lecture se fait à 540 nm, après incubation de 20 min. L'activité de la SOD est exprimée en Unité/ml ou Unité /mg de protéine.

1.3.5. Détermination du Glutathion réduit (GSH)

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est réalisé par la méthode colorimétrique (Ellman, 1959). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5dithiodis-2 nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB). L'absorption de TNB est mesurée à 412 nm.

2. Etude in vitro: Effet immuno-modulateur du gel d'*Aloe vera*

2.1. Choix des modèles d'étude in vitro

Pour étudier les effets du gel d'*Aloe vera* in vitro, nous avons travaillé sur un modèle de cellules d'origine lymphocytaire, et des cellules splénocytaires de rats Wistar.

2.1.1. Isolement des lymphocytes

L'isolement des lymphocytes se fait à partir du sang prélevé des rats témoins sacrifiés, par centrifugation dans un gradient d'Histopaque 1077 (Sigma Aldrich). L'histopaque, dont la densité est de 1,075, permet l'agrégation des hématies. La migration différentielle durant la centrifugation résulte en la formation de différentes couches contenant les différents types de cellules sanguines. Ainsi, les globules rouges et les granulocytes sédimentent complètement et se retrouvent dans le culot. Les lymphocytes ayant une densité inférieure à celle d'histopaque se trouvent à l'interface entre l'histopaque et le plasma après centrifugation. Ils sont par contre contaminés par d'autres cellules à sédimentation lente (Monocytes, plaquettes). Les lymphocytes sont récupérés de l'interface puis sont lavés pour éliminer les contaminants (Histopaque, plasma, plaquettes...). Le lavage se fait avec une solution saline équilibrée.

Après mélange et centrifugation, le surnageant est éliminé. Le lavage est recommencé deux fois, et les lymphocytes isolés sont prêts à l'emploi.

Les lymphocytes lavés sont par la suite remis en suspension dans 400µl de milieu de culture RPMI 1640 (Gibco, USA).

Afin de tester la viabilité des cellules isolées, 50µl de cette suspension cellulaire sont prélevés dans un tube sec et sont mélangés à 50µl d'une solution de bleu de trypan 0,4 % et 50µl de milieu RPMI 1640. La numération cellulaire est effectuée sur une chambre quadrillée « Cellule de Malassez ». Par la suite, la suspension cellulaire est ajustée à une concentration de 4.10^6 cellules/ml.

2.1.2. Isolement des splénocytes

L'isolement des splénocytes se fait par écrasement de la rate au-dessus d'une grille stérile dans 4ml de RPMI 1640. Après Centrifugation, le culot est solubilisé dans 15 ml d'eau physiologique. Le mélange est incubé dans une boîte de pétri pendant 1h à 37°.

Cette étape permet aux macrophages d'adhérer à la surface de la boîte de pétri. Le surnageant est par la suite récupéré et centrifugé à 4000 t/min pendant 5min. Les splénocytes isolées sont prêtes à l'emploi. Les splénocytes lavés sont par la suite remis en suspension dans 400µl de milieu de culture RPMI 1640.

Afin de tester la viabilité des cellules isolées, le bleu de trypan 0,4 % est utilisé comme pour les lymphocytes. La numération cellulaire est effectuée sur la cellule de Malassez et la suspension cellulaire est ajustée à une concentration de 4.10^6 cellules/ml.

2.2. Test de transformation lymphoblastique (TTL)

Le TTL permet d'étudier la prolifération *in vitro* des lymphocytes T ou des splénocytes stimulés par des agents mitogènes spécifiques. La Concanavale A (Con A, Sigma, St. Louis, MO, USA), mitogène spécifique des cellules T est utilisée à une concentration finale de 5 µg/ml. Les cultures sont réalisées sur des plaques ELISA de 96 puits à fond plat (Nunc-Elisa).

Les lymphocytes ou les splénocytes sont mis en culture (4×10^5 cellules/puit) dans le milieu RPMI 1640 auquel sont ajoutés le tampon HEPES (25 mM), 10% sérum du veau fœtal, L-Glutamine (2mM), 2-mercaptoethanol (5×10^{-5} M), pénicilline (100 UI/ml) et streptomycine (100 µg/ml) en présence ou en absence du Con A (5 µg/ml).

Les essais sont réalisés en triples. Afin de déterminer les effets du gel d'AV sur la prolifération *in vitro* des lymphocytes ou des splénocytes, les cellules sont mises en culture en présence du gel à différentes concentrations finales [0mg/ml-10mg/ml -25mg/ml -50mg/ml - 100mg/ml]. Les plaques sont ensuite mises à incuber 48 heures à 37°C, 5% de CO₂.

A la fin de l'incubation, les cellules sont prélevées dans une nouvelle plaque Elisa 96 puits. Les puits sont lavés avec le milieu RPMI 1640 afin de récupérer l'ensemble des cellules. La détermination de la prolifération splénocytaire ou lymphocytaire se fait par comptage des cellules (cellule de malassez), confirmée par la méthode du MTT [3-(4,5-Dimethyl thiazol-2-yl) -2,5-diphenyl tétrazolium bromide] et le dosage des protéines.

Une prise aliquote des suspensions cellulaires est centrifugée à 6000 tours/min pendant 5 minutes. Le surnageant est récupéré pour le dosage des interleukines IL-2 et IL-4.

Le culot cellulaire est lysé avec NaOH 5N et sert aux dosages des marqueurs redox.

2.2.1. Comptage des splénocytes ou des lymphocytes

Le comptage des cellules se fait à l'aide de la cellule de Malassez. Le principe est basé sur le décompte au microscope optique des cellules après coloration au bleu de Trypan, contenues dans un volume de suspension cellulaire déterminé et à dilution connue.

2.2.2. Détermination de la prolifération lymphocytaire ou splénocytaire par la méthode du MTT

La méthode du MTT est une méthode colorimétrique basée sur la capacité des enzymes mitochondriales (succinate déshydrogénase) dans les cellules vivantes de transformer les sels de tétrazolium (couleur jaune) en produits insolubles de formazan (couleur bleue violacée).

La concentration de Formazan obtenue est directement proportionnelle au nombre de cellules présentes dans la suspension cellulaire. Cette technique permet de mesurer la viabilité et la prolifération lymphocytaire ou splénocytaire, et les résultats sont parallèles à ceux obtenus par la méthode de référence utilisant la thymidine radioactive incorporée dans l'ADN (Mosmann, 1983). La solution de MTT [3-(4,5-Dimethyl thiazol-2-yl) -2,5-diphenyl tétrazolium bromide] (Sigma, USA) est préparée à une concentration de 5 mg/ml dans le tampon phosphate (PBS, PH 7.5), filtrée puis conservée à 4° C à l'abri de la lumière.

Après isolement des lymphocytes ou des splénocytes, une suspension cellulaire de 4×10^6 cellules/ml sert à la préparation de la gamme étalon suite à différentes dilutions.

100µL de suspension cellulaire de la gamme étalon ou des différentes incubations (puits) sont incubés en présence de 10µL de MTT (5 mg/ml) à 37° C, 5% CO₂ pendant 3 heures. L'addition de 100 µL de HCL 0,04M dans l'isopropanol permet la dissolution des cristaux bleus Formazan. La lecture des densités optiques se fait au spectrophotomètre à 630 nm. La courbe étalon permet d'obtenir directement le nombre de cellules/ml. L'indice de prolifération (IP) est aussi calculé :

$IP = (\text{densité optique des cellules stimulées} / \text{densité optique des cellules non stimulées}) \times 100$
(Medjdoubet *al.*, 2011).

NB : Cellules stimulées: cellules prélevées des puits après les incubations.

Cellules non stimulées: cellules provenant de la suspension cellulaire initiale avant incubation.

2.3. Dosage des cytokines

2.3.1. Dosage des Interleukines 2 (IL-2)

Le dosage des interleukines 2 (IL-2) se fait selon le protocole du kit ELISA (R et D System, Oxford, UK) pour IL-2. Le principe est basé sur l'utilisation de deux anticorps : un anticorps monoclonal anti-IL-2 et un polyclonal conjugué à la biotine. Un revêtement d'anticorps monoclonal anti-IL-2 est administré dans les micropuits de la plaque ELISA. L'IL-2 présente dans l'échantillon ou le standard, se lie aux anticorps adsorbés dans les micropuits. L'anticorps anti-IL-2 polyclonal conjugué à la biotine est ajouté et se lie à IL-2 capturés par le premier anticorps. L'anti-IL2 conjugué à la biotine non liée est enlevé pendant l'étape de lavage. La streptavidine-HRP est ajoutée et se lie à l'anti-IL-2 conjugué à la biotine. Pour l'incubation suivante, la streptavidine-HRP non lié est enlevé durant le lavage, et la solution de substrat réagissant avec le HRP est ajoutée aux puits. Un produit coloré est formé proportionnellement à la quantité des IL-2 présents dans l'échantillon. La réaction est terminée par l'addition d'acide et l'absorbance est mesurée à 450 nm. Une courbe étalon est préparée à partir du standard IL-2 fourni par le Kit de dosage (R et D system, Oxford, UK).

2.3.2. Dosage des Interleukines 4 (IL-4)

Le principe du dosage des interleukines 4 (IL-4) repose sur l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-IL-4 et un polyclonal anti-IL-4 conjugué à la biotine. La technique utilisée est comparable à celle du dosage des IL-2. La gamme étalon est préparée à partir d'un standard IL-4 (R et D System, Oxford, UK).

2.4. Détermination des marqueurs du stress oxydatif au niveau des lymphocytes et des Splénocytes

2.4.1. Détermination de l'activité de la Catalase des lymphocytes et des splénocytes (CAT, EC 1.11.1.6)

Cette activité enzymatique est mesurée dans le lysat lymphocytaire ou splénocytaire par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du H₂O₂ (Aebi, 1974).

2.4.2. Détermination du taux de Glutathion réduit des lymphocytes et des splénocytes

Le taux de Glutathion réduit (GSH) est mesuré par méthode colorimétrique suivant le protocole du Kit Bioxytech GSH-400 (OXIS International, Inc., Portland, OR, USA). Les lymphocytes ou les splénocytes sont suspendus dans l'acide métaphosphorique (5%, P/V). Après centrifugation à 3000 g pendant 10 min, le surnageant est mélangé au tampon

phosphate de potassium contenant l'acide diéthylène triamine, Penta-acétique et le lubrol (pH 7,8). Le chromogène est par la suite ajouté dans le milieu réactionnel. Le mélange est incubé à 25°C pendant 10 min à l'abri de la lumière. La lecture se fait à 400 nm. Les concentrations en GSH sont obtenues grâce à courbe étalon préparé avec le GSH standard.

2.4.3. Détermination du taux de Malondialdéhyde des lymphocytes et des splénocytes

Le dosage du Malondialdéhyde (MDA) des lymphocytes et des splénocytes est réalisé selon la méthode de Draper et Hadley (1990) comme décrit pour le lysat érythrocytaire.

3. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyennes \pm S.D. Après vérification de la distribution normale des variables (test de Shapiro - Wilk), la comparaison des moyennes entre les six groupes de rats (C, C100, C200, O, O100, O200) est réalisée par le test ANOVA unidirectionnel. Cette analyse est complétée par le test de Tukey pour classer et comparer les moyennes de deux à deux. Pour l'étude *in vitro*, la comparaison des moyennes entre les incubations est aussi réalisée par le test ANOVA complété par le test de Tukey. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Ces calculs sont effectués par le Logiciel STATISTICA version 4.1 (StatSoft).

Résultats et interprétations

1. Effet du gel d'*Aloe vera* in vivo

1.1. Effets du gel sur le poids corporel, le gain pondéral et l'apport alimentaire chez les rats (Tableau 6)

Au début de l'expérience, le poids corporel et la prise alimentaire des rats obèses étaient significativement plus élevés que ceux des rats témoins, suite à la consommation du régime cafétéria pendant 4 semaines. Le traitement par le gel d'AV aux deux concentrations utilisées (100 et 200 mg/Kg/jour) pendant 8 semaines n'a eu aucun effet sur le poids corporel, le gain pondéral et l'apport alimentaire dans les groupes témoins C100 et C200 comparés au groupe témoin non traité C. En revanche, le traitement induit une diminution significative du poids corporel, du gain pondéral et de l'apport alimentaire chez les rats obèses quelle que soit la concentration utilisée par rapport au groupe obèse non traité O, avec un effet hautement significatif à la concentration de 200 mg/kg/jour. De plus, le traitement a rétabli l'apport énergétique chez le groupe O200 mais le poids corporel reste élevé par rapport aux rats témoins.

1.2. Effet du gel sur les paramètres biochimiques chez les rats (Figure 8 et Tableau A1)

1.2.1. Teneurs plasmatiques en glucose et protéines totales chez les rats

Le taux plasmatique en glucose est significativement élevé chez les rats obèses O comparés aux témoins C. Le traitement par le gel d'AV ne montre aucun effet chez les rats témoins C100 et C200 comparés aux témoins C. Cependant, le traitement induit une diminution significative de la concentration plasmatique en glucose chez les rats obèses avec une diminution très significative chez le groupe O200 par rapport au groupe O (Figure 8). Cependant, le taux de glucose reste élevé chez les rats obèses traités par rapport aux rats témoins.

Comparés aux rats témoins C, les rats obèses O ont des concentrations élevées en protéines totales. Le traitement au gel AV chez les rats témoins montre une diminution significative chez le groupe C200 par rapport au groupe C. Chez les rats obèses, le traitement induit une diminution significative chez le groupe O200 par rapport au groupe O. En effet, le taux plasmatique en protéines totales a été rétabli par rapport aux valeurs trouvées chez les rats témoins.

1.2.2. Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les rats

Le taux plasmatique en créatinine est significativement élevé chez les rats obèses O comparés aux témoins C. Le traitement par le gel d'AV ne montre aucun effet chez les rats témoins

C100 et C200 comparés aux témoins C. Cependant, chez les rats obèses, le traitement induit une diminution significative de la concentration en créatinine chez le groupe O200 par rapport au groupe O (Figure 8). Cependant, le taux de créatinine reste élevé chez les rats obèses traités par rapport aux rats témoins. Pour le taux plasmatique en urée, aucune différence significative n'a été enregistrée entre les différents groupes de rats.

1.3. Effet du gel sur l'activité des transaminases (ASAT, ALAT) chez les rats (Figure 9 et Tableau A2)

L'activité des transaminases plasmatiques est significativement élevée chez les rats obèses O comparés aux témoins C. Le traitement par le gel ne montre aucun effet chez les rats témoins C100 et C200 comparés aux témoins C. Cependant, le traitement induit une diminution significative de l'activité d'ASAT et d'ALAT chez les rats obèses quelle que soit la concentration utilisée par rapport au groupe O, avec une diminution très significative de l'activité d'ALAT chez le groupe O200 par rapport au groupe O. De plus, le traitement à une concentration de 200 mg/kg/J a rétabli l'activité d'ALAT mais l'activité d'ASAT reste élevée par rapport aux rats témoins.

1.4. Teneurs en cholestérol du plasma et des lipoprotéines chez les rats (Figure 10 et Tableau A3 en annexe)

Les teneurs plasmatiques en cholestérol sont significativement élevées chez les rats obèses O par rapport aux rats témoins C. Le traitement par le gel AV ne montre aucun effet chez les rats témoins C100 et C200 par rapport aux témoins C. Cependant, chez les rats obèses traités par le gel, il y a une diminution significative chez le groupe O100 et une diminution très significative chez le groupe O200 par rapport au groupe O. Concernant les fractions lipoprotéiques, les teneurs en cholestérol sont significativement augmentées au niveau des VLDL et LDL et diminuées au niveau des HDL chez les rats obèses O par rapport aux témoins C. Le traitement par le gel AV ne montre aucun effet chez les groupes témoins C100 et C200 par rapport au groupe C. Cependant, chez les rats obèses, le traitement au gel induit une diminution significative des taux de LDL-C et VLDL-C avec des résultats très significatifs chez le groupe O200 par rapport au groupe O. Concernant le HDL-C, il y a une augmentation significative chez le groupe O200.

Le gel à une concentration de 200 mg / kg / j a rétabli les taux de LDL-C et de HDL-C chez les rats obèses, car ces valeurs sont devenues similaires à celles des rats témoins.

Tableau 6. Poids corporel, gain pondéral, nourriture ingérée et apport énergétique des rats

Lots		Poids(g)		Gain de poids(g)	Nourriture ingérée (g/J/rat)		Apport énergétique (Kcal/j/rat)	
		Initial	Final		Initial	Final	Initial	Final
Rats témoins	C	135.60±13.50 ^b	279.30±13.50 ^d	142.20±19.30 ^b	12.43±2.40 ^b	25.06±3.90 ^b	41.01 ±7.92 ^b	82.70±12.87 ^c
	C100	146.65±12.54 ^b	275.60±12.50 ^d	129.6±16.30 ^b	11.36±2.12 ^b	26.80±3.10 ^b	37.48±7.00 ^b	88.44±10.23 ^c
	C200	150.63±12.51 ^b	269.60±10.15 ^d	118±28.40 ^b	11±2.57 ^b	26.50±2.80 ^b	36.30±8.48 ^b	87.45±9.24 ^c
Rats Obèses	O	278±12 ^a	520.32±12.51 ^a	243.80±12.37 ^a	17.33±2.15 ^a	38.06±3.60 ^a	72.74±9.03 ^a	159.85±15.12 ^a
	O100	280.34±14 ^a	432.60±14 ^b	152.80±18.53 ^b	18±1.70 ^a	29.64±2.24 ^b	75.60±7.14 ^a	124.48±9.40 ^b
	O200	300.32±13.53 ^a	366.60±14 ^c	66.80±6.34 ^c	18.66±2.30 ^a	20.46±2.20 ^c	78.37±9.66 ^a	85.93±9.24 ^c
P (ANOVA)		0.0030	0.0001	0.0000	0.0080	0.0060	0.0080	0.0060

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes ± S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à P<0,05.

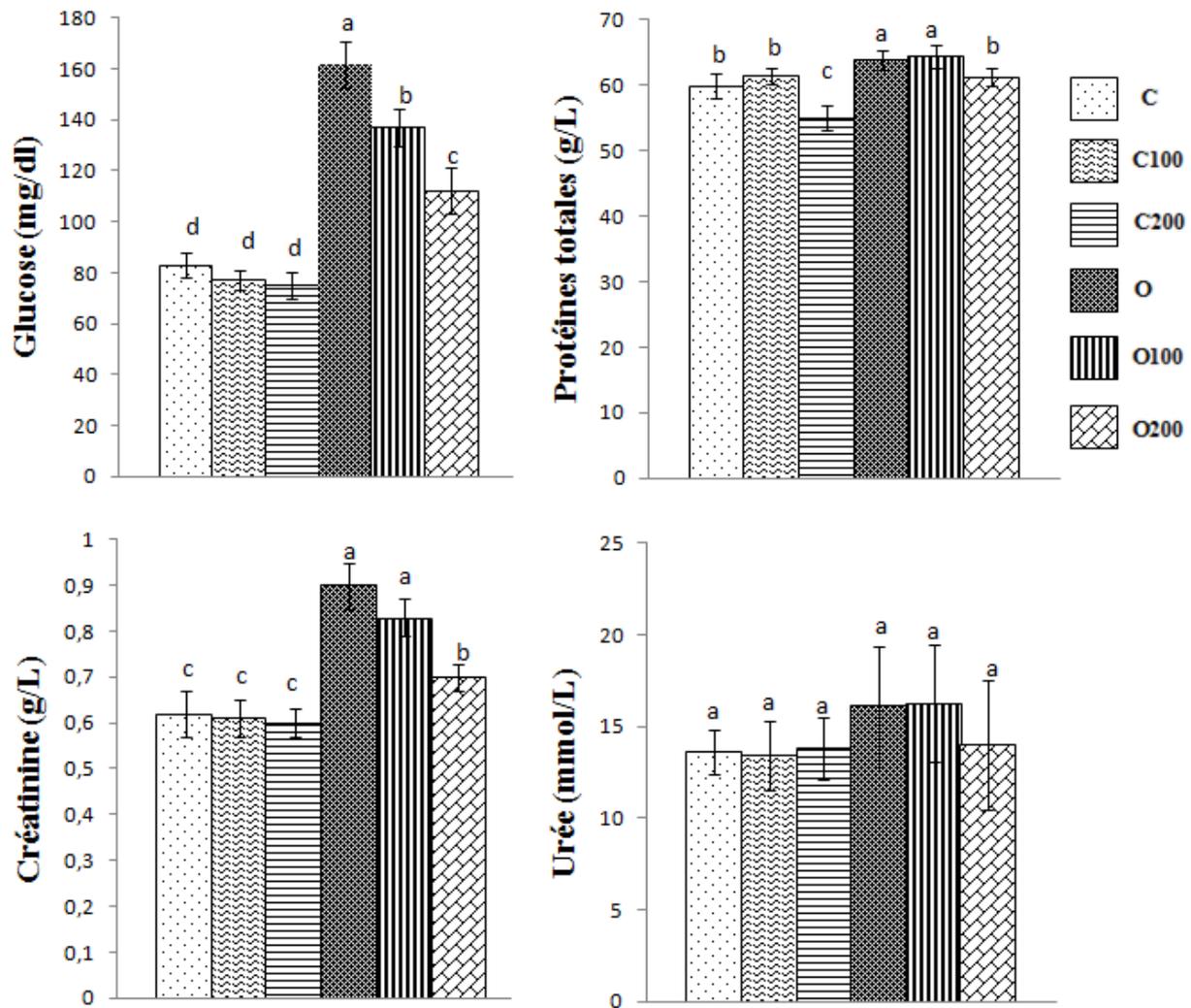


Figure 8. Teneurs plasmatiques des paramètres biochimiques chez les rats

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

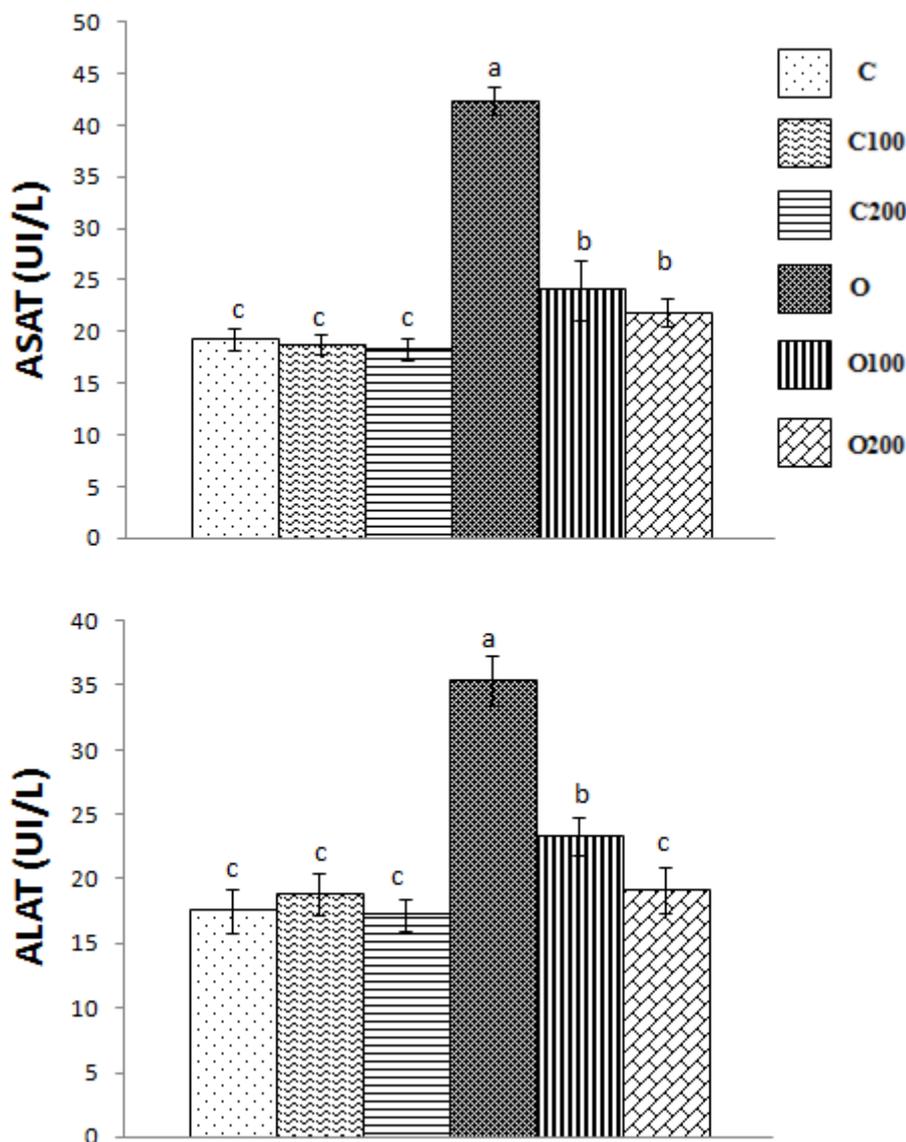


Figure 9. Activités des transaminases plasmatiques (ASAT, ALAT) chez les rats

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

1.5. Teneurs en triglycéride du plasma et des lipoprotéines chez les rats (Figure 11 et Tableau A4 en annexe)

Les teneurs plasmatiques en triglycérides sont significativement élevées chez les rats obèses par rapport aux rats témoins C. Le traitement par le gel AV ne montre aucun effet chez les groupes témoins C100 et C200 (Figure 11). Cependant, chez les rats obèses traités par le gel, une diminution significative est notée chez le groupe O100 et une diminution très significative chez le groupe O200 par rapport au groupe O. Concernant les fractions lipoprotéiques, les teneurs en triglycérides sont significativement augmentées au niveau des VLDL et LDL et diminuées au niveau des HDL chez les rats obèses O par rapport aux témoins C. Le traitement par le gel AV ne montre aucun effet chez les groupes témoins, juste une faible diminution de VLDL-TG chez le groupe C200. Cependant, chez les rats obèses, le traitement au gel AV induit une diminution significative des taux de VLDL-TG dans le groupe O100 et une diminution très significative dans le groupe O200 par rapport au groupe O non traité. Chez le groupe O200, une diminution significative de LDL-TG avec augmentation de HDL-TG sont notées.

1.6. Poids et Paramètres biochimiques au niveau des organes

1.6.1. Poids relatif des organes (Tableau 7)

Les poids relatifs du foie, du tissu adipeux, Intestin et muscle présentent des variations significatives entre les différents groupes de rats alors que ceux du cerveau, cœur et des reins restent stables. Les poids relatifs du foie, intestin, muscle et du tissu adipeux des rats obèses O sont supérieurs à ceux des rats témoins C. le traitement au gel d'AV n'a eu aucun effet chez les groupes témoins C100 et C200 par rapport au groupe C. Cependant, chez les rats obèses, le traitement provoque une diminution des poids relatifs du foie, tissu adipeux, intestin et muscle par rapports aux rats O.

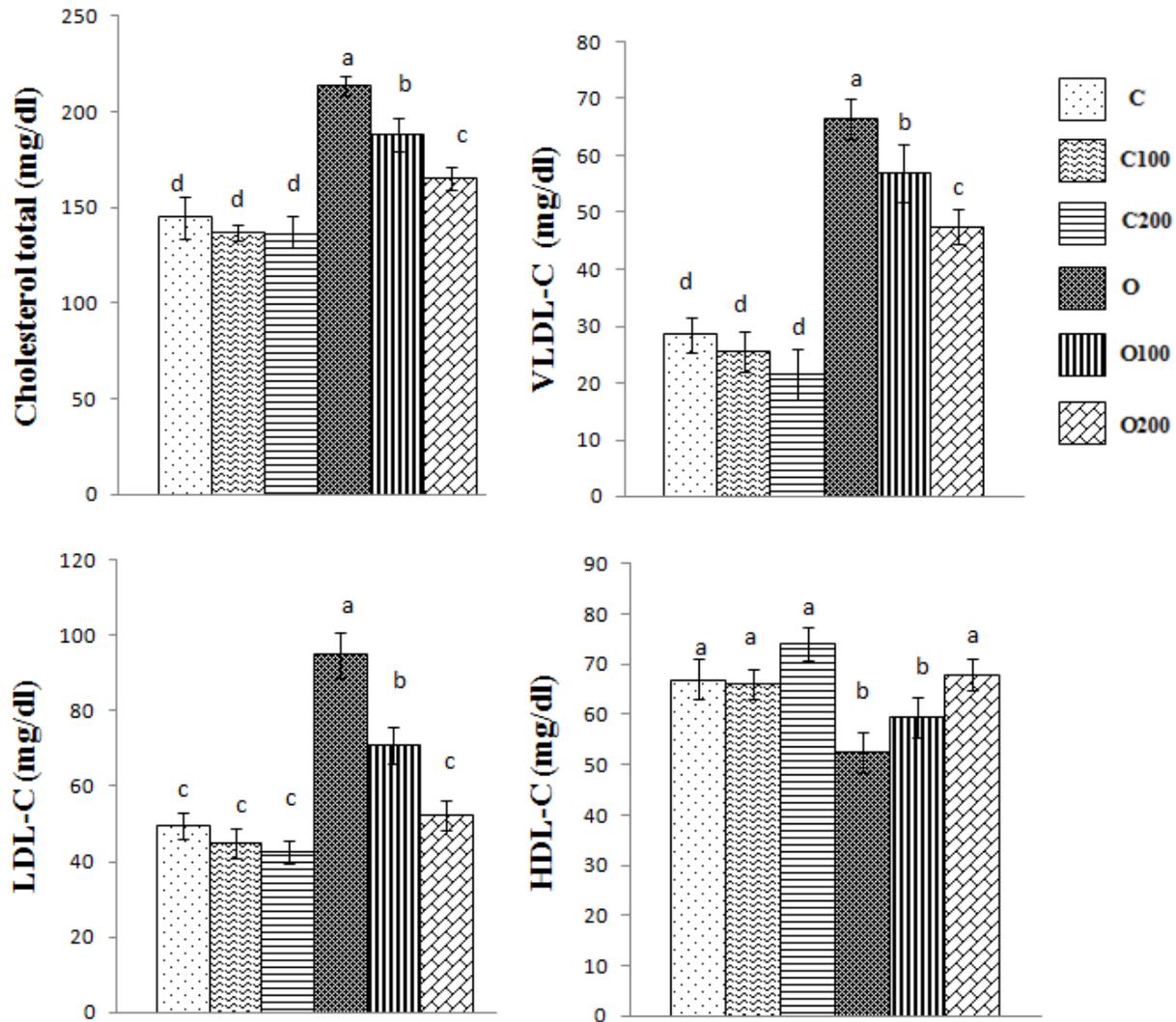


Figure 10. Teneurs en cholestérol du plasma et des lipoprotéines chez les rats

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

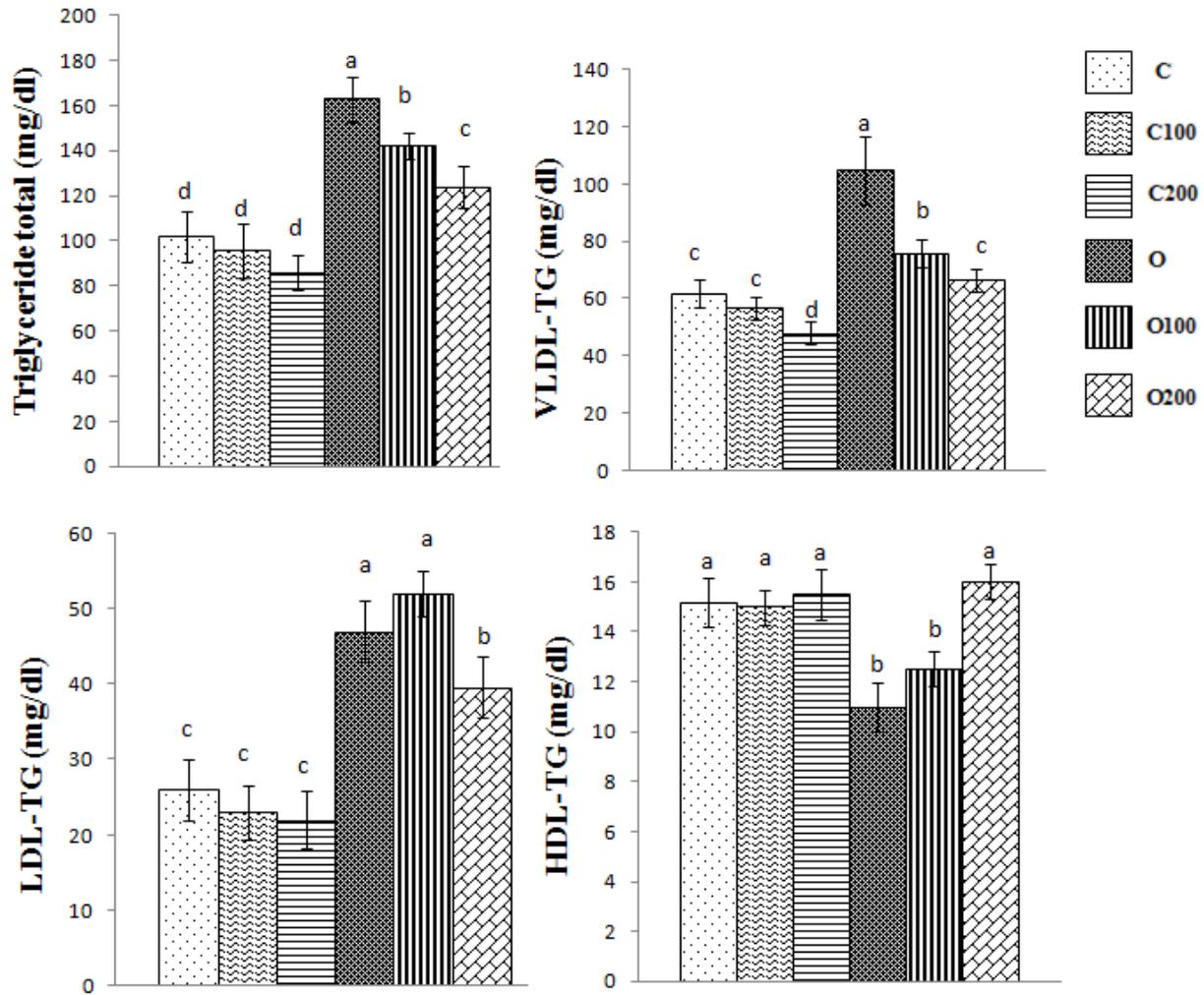


Figure 11. Teneurs en triglycérides du plasma et des lipoprotéines chez les rats

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

1.6.2. Teneurs en Cholestérol Total des différents organes (Tableau 8)

Comparés aux rats témoins C, les rats obèses O présentent des teneurs en cholestérol au niveau du foie, du tissu adipeux, intestin, muscle et du cerveau significativement augmentées, alors que le contenu en cholestérol du cœur reste inchangé. Le traitement par le gel d'AV induit une diminution significative du cholestérol au niveau du foie et tissu adipeux chez le groupe O100 et très significative chez le groupe O200 par rapport au groupe O. Pour les autres organes, des diminutions significatives sont enregistrées seulement avec le groupe O200. Chez les rats témoins ayant reçus le gel d'AV, les taux tissulaires en cholestérol ne sont pas affectés.

1.6.3. Teneurs en Triglycérides totaux des différents organes (Tableau 9)

Comparés aux rats témoins C, les rats obèses O présentent des teneurs en triglycérides au niveau du foie, du tissu adipeux, intestin, muscle, cerveau et cœur significativement augmentées. Le traitement par le gel d'AV induit une diminution significative des triglycérides au niveau du foie, tissu adipeux, intestin, muscle chez le groupe O100 et très significative chez le groupe O200 par rapport au groupe O. Pour le cerveau et le cœur, des diminutions significatives sont enregistrées seulement avec le groupe O200. Chez les rats témoins ayant reçus le gel d'AV, les taux tissulaires en triglycéride ne sont pas modifiés.

1.6.4. Teneurs en protéines totales des différents organes (Tableau 10)

Comparés aux rats témoins C, les rats obèses O présentent des teneurs en protéines au niveau du foie, du tissu adipeux, intestin et cerveau significativement augmentées, alors que le contenu en protéines du cœur et muscle reste inchangé. Le traitement par le gel d'AV induit une diminution significative des teneurs en protéines au niveau du tissu adipeux chez le groupe O100 et O200 par rapport au groupe O. Aussi, au niveau de l'intestin, une diminution significative est enregistrée chez le groupe O200. Chez les rats témoins ayant reçus le gel d'AV, les taux tissulaires en protéines ne sont pas affectés.

Tableau 7. Poids relatif des organes chez les rats

Lots		Poids relatifs des organes (g)						
		Foie	Tissu adipeux	Cerveau	Intestin	Muscle	Rein	Cœur
Rats témoins	C	9,58±0,75 ^c	3.37±0.20 ^d	1,27±0,21 ^a	4,98±0,24 ^d	1,85±0,30 ^c	2,32±0,32 ^a	0,93±0,14 ^a
	C100	9,60±0,48 ^c	3.41±0.32 ^d	1,40±0,20 ^a	5,09±0,30 ^d	2,05±0,34 ^c	2,55±0,21 ^a	0,87±0,23 ^a
	C200	9,66±0,60 ^c	3.17±0.10 ^d	1,30±0,22 ^a	5,08±0,26 ^d	1,73±0,32 ^c	2,30±0,37 ^a	0,76±0,24 ^a
Rats Obèses	O	13,80±1,20 ^a	7.75±0.46 ^a	1,45±0,15 ^a	8,88±0,30 ^a	3,78±0,20 ^a	2,80±0,35 ^a	1,04±0,22 ^a
	O100	13,13±1,50 ^a	5.76±0.30 ^b	1,42±0,14 ^a	7,00±0,36 ^b	2,96±0,10 ^b	2,60±0,32 ^a	1,02±0,31 ^a
	O200	11,54±1,30 ^b	4.43±0.20 ^c	1,35±0,21 ^a	6,25±0,23 ^c	2,85±0,20 ^b	2,52±0,30 ^a	0,96±0,22 ^a
P (ANOVA)		0,0070	0,0050	0,1600	0,0006	0,0030	0,1230	0,1080

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes ± S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à P<0,05.

Tableau8. Teneurs en cholestérol des différents organes chez les rats

Lots		Cholestérol (mg/g)					
		Cerveau	TA	Foie	Intestin	Muscle	Cœur
Rats témoins	C	0,64±0,03 ^b	21,88±2,57 ^d	21,78±1,17 ^d	7,23±0,21 ^b	15,76±1,27 ^b	3,55±0,16 ^a
	C100	0,65±0,04 ^b	21,61±2,24 ^d	21,60±2,12 ^d	7,21±0,35 ^b	15,95±1,25 ^b	3,44±0,12 ^a
	C200	0,60±0,02 ^b	21,18±2,11 ^d	20±1,15 ^d	7,18±0,24 ^b	15,66±1,16 ^b	3,11±0,21 ^a
Rats obèses	O	0,84±0,05 ^a	55,1±2,54 ^a	34,50±1,62 ^a	8,58±0,46 ^a	18,35±1,55 ^a	3,60±0,41 ^a
	O100	0,78±0,05 ^a	44,10±2,3 ^b	29,40±1,45 ^b	8,15±0,38 ^a	17,22±1,05 ^a	3,38±0,42 ^a
	O200	0,66±0,04 ^b	33,81±2,16 ^c	25,20±1,30 ^c	7,43±0,16 ^b	15,28±1,08 ^b	2,33±0,23 ^b
P (ANOVA)		0,0008	0,0040	0,0008	0,0030	0,0040	0,001

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes ± S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à P<0,05.

Tableau 9. Teneurs en triglycérides des différents organes chez les rats

Lots		Triglycéride (mg/g)					
		Cerveau	TA	Foie	Intestin	Muscle	Cœur
Rats témoins	C	0,23±0,02 ^b	116,80±11 ^d	55,3±3,70 ^d	11,70±0,22 ^d	36,80±2,21 ^d	3,20±0,25 ^b
	C100	0,22±0,03 ^b	117±10,50 ^d	53,2±4,40 ^d	11,61±0,30 ^d	36,52±3,40 ^d	3,11±0,21 ^b
	C200	0,20±0,04 ^b	112±8,30 ^d	52,6±3,50 ^d	11,50±0,30 ^d	36,43±2,46 ^d	3,20±0,32 ^b
Rats obèses	O	0,28±0,02 ^a	235,10±14,2 ^a	92,67±4,20 ^a	15,3±0,51 ^a	67,71±2,50 ^a	4,53±0,43 ^a
	O100	0,27±0,01 ^a	205,50±9 ^b	75,60±4,70 ^b	13±0,52 ^b	57,11±2,54 ^b	3,40±0,32 ^b
	O200	0,22±0,02 ^b	165±10,70 ^c	64,6±3,6 ^c	12,50±0,30 ^c	48,20±2,20 ^c	3,25±0,31 ^b
P (ANOVA)		0,0170	0,0005	0,0007	0,0040	0,0008	0,0008

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes ± S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à P<0,05.

1.7. Activités des enzymes lipases hépatique, intestinale, adipeuse et musculaire (Figure 11 et Tableau A5 en annexe)

Les activités de la lipase hépatique, musculaire, intestinale et du tissu adipeux sont augmentées tandis que l'activité LHS adipocytaire est réduite chez les rats obèses O comparés aux témoins C. Le traitement au gel d'AV diminue les activités de la lipase hépatique, intestinale et adipeuse chez les rats obèse traités par rapport au obèses non traités O, avec une diminution très significative chez le groupe O200. Pour la LPL musculaire, une diminution significative est enregistrée chez le groupe O200. En revanche, les résultats révèlent une augmentation de l'activité de la LHS avec des résultats très significatifs chez le groupe O200. Le traitement au gel AV n'a pas d'effets sur les activités des lipases chez les groupes témoins C100 et C200 comparés au groupe C.

1.8. Marqueurs antioxydants au niveau érythrocytaire (Figure 12, Tableau A6 en annexe)

Le taux de GSH, l'activité de la CAT et SOD érythrocytaires sont significativement réduits chez les rats obèses O par rapport aux témoins C. Chez les rats témoins, le traitement par le gel d'AV n'a aucun effet sur les marqueurs antioxydants érythrocytaires. Cependant, chez les rats obèses, le traitement entraîne une augmentation significative du taux de GSH, de l'activité de la CAT et de SOD, avec des résultats hautement significatifs pour la CAT et GSH chez le groupe O200 par rapport au groupe O. En effet, la dose de 200 mg/kg/jour a rétabli l'activité de la CAT et SOD mais le taux de GSH reste faible par rapport aux témoins.

1.9. Marqueurs oxydants au niveau érythrocytaire (Figure 13, Tableau A7 en annexe)

Les taux de MDA et PCAR sont significativement augmentés chez les rats obèses O par rapport aux témoins C. Chez les rats témoins, le traitement par le gel d'AV n'a aucun effet sur les marqueurs oxydants érythrocytaires. Cependant, chez les rats obèses, le traitement a induit une diminution significative des taux de MDA et de PCAR, avec une réduction très significative des taux de MDA dans le groupe O200 par rapport au groupe O. Le traitement n'a pas rétabli les marqueurs oxydants, car les taux de MDA et de PCAR sont restés élevés chez les obèses traités par rapport aux témoins.

Tableau 10. Teneurs en protéines totales des différents organes chez les rats

Lots		Protéines totales (mg/g)					
		Cerveau	TA	Foie	Intestin	Muscle	Cœur
Rats témoins	C	21,25±1,60 ^b	45,50±3,55 ^b	118,50±2,60 ^b	73,50±3 ^b	76±4 ^a	56,88±3,65 ^a
	C100	21±1,40 ^b	43,70±3,10 ^b	117,50±3,60 ^b	72,5±3,2 ^b	74,30±5 ^a	54,63±2,17 ^a
	C200	18,16±2,10 ^b	48,65±2,70 ^b	117,50±4 ^b	73,6±3,5 ^b	77,33±4,70 ^a	55,74±2,38 ^a
Rats obèses	O	27,33±1,30 ^a	56,45±2,50 ^a	126,30±6,80 ^a	82,5±4 ^a	84,35±5,25 ^a	58,44±4,11 ^a
	O100	29,60±2 ^a	47,5±3,45 ^b	128±6,40 ^a	80,6±3,30 ^a	82±4,30 ^a	56,75±3,27 ^a
	O200	28,4±1,20 ^a	49,76±3,17 ^b	125±5,80 ^a	74,5±2,80 ^b	84,82±5,50 ^a	56,22±4,07 ^a
P (ANOVA)		0,030	0,0030	0,0010	0,0020	0,127	0,145

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes ± S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à P<0,05.

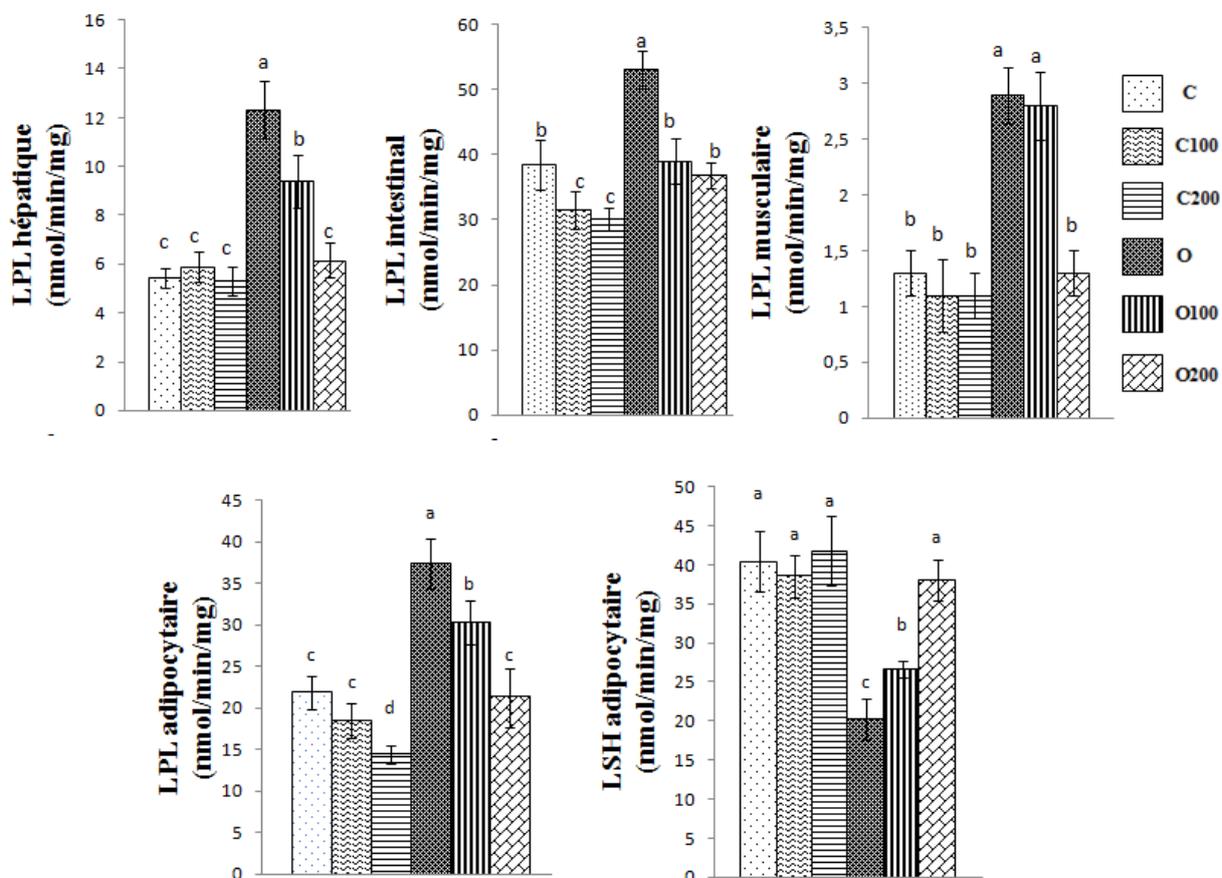


Figure 12. Activités des enzymes lipases hépatique, intestinale, adipeuses et musculaire chez les rats

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

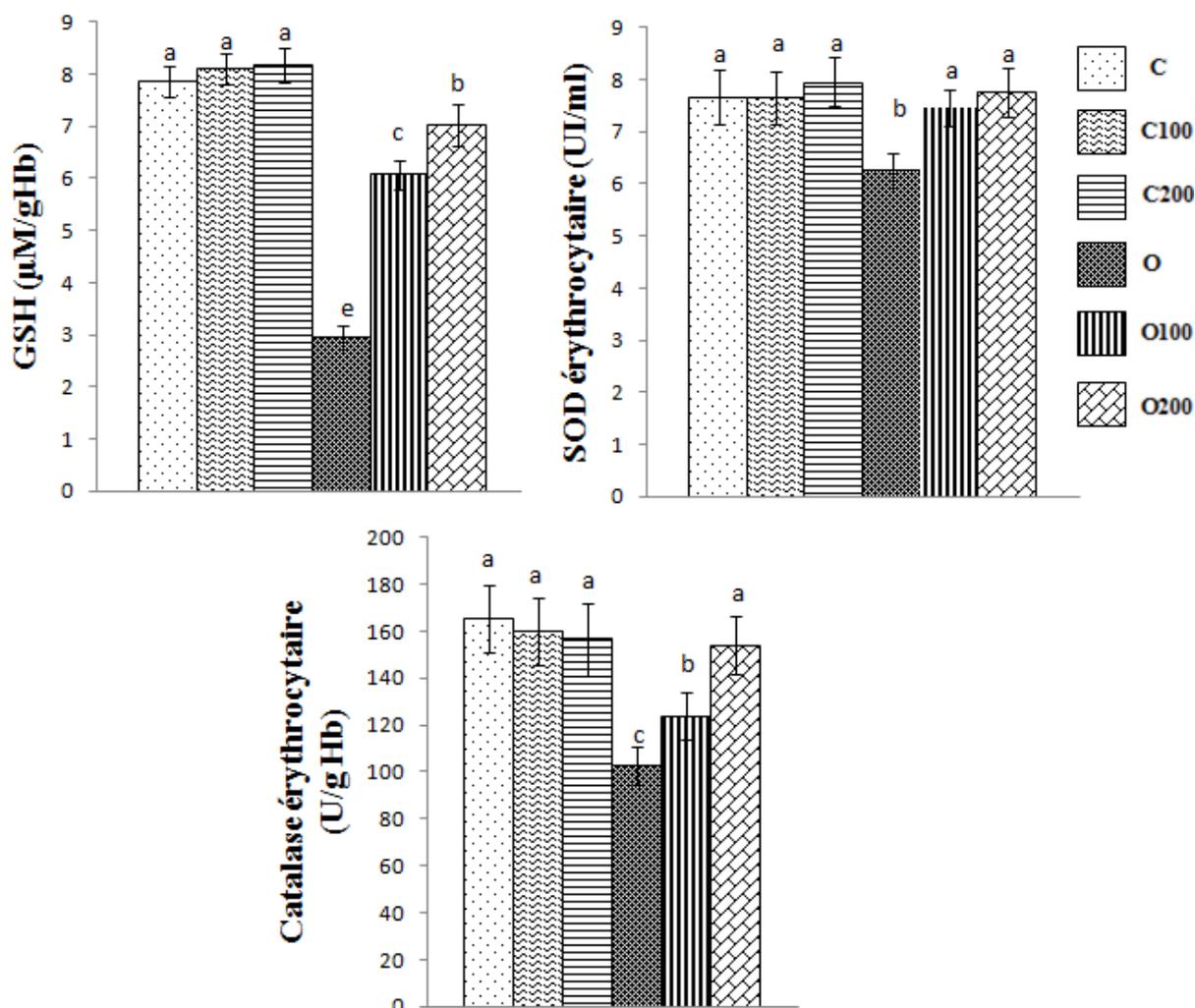


Figure 13. Marqueurs antioxydants au niveau érythrocytaire chez les rats

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

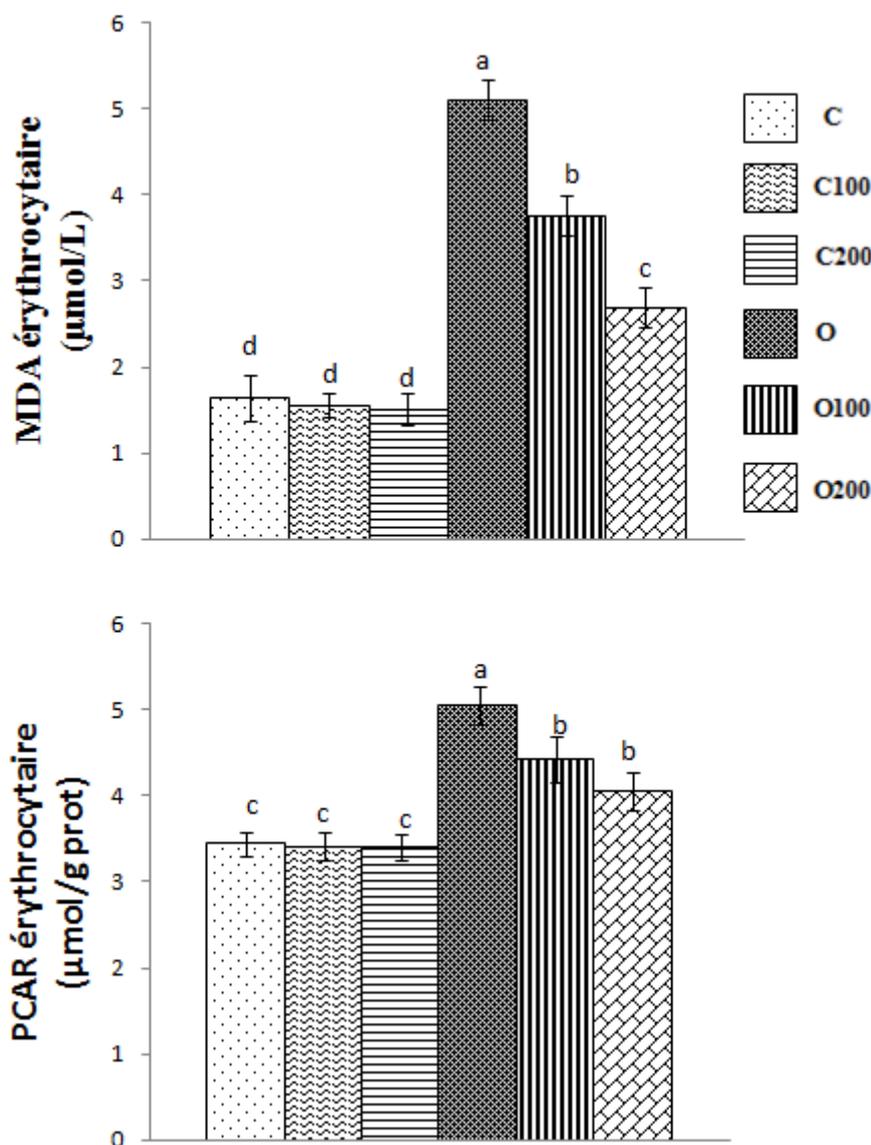


Figure 14. Marqueurs oxydants au niveau érythrocytaire chez les rats

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

1.10. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau des organes

1.10.1. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du foie (Figure 14, Tableau A8 en annexe)

Au niveau du foie, le taux du GSH et l'activité de la CAT sont réduits tandis que le taux en MDA et en PCAR sont augmentés chez les rats obèses O par rapport aux rats témoins C. Chez les rats témoins, le traitement par le gel d'AV n'a aucun effet sur le statut redox hépatique. Cependant, chez les rats obèses, Le traitement par le gel d'AV induit une augmentation significative du GSH et de l'activité de la CAT avec une diminution significative des taux de MDA et PCAR. Des résultats très significatifs sont enregistrés chez le groupe O200 par rapport au groupe O. En effet, le taux du PCAR a été rétabli alors que le taux de MDA reste élevé, ainsi le taux de GSH et l'activité de la CAT sont restées faibles par rapport aux valeurs témoins.

1.10.2. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du tissu adipeux (Figure15 et Tableau A9 en annexe)

Au niveau du tissu adipeux, le taux du GSH et l'activité de la CAT sont réduits alors que le taux en MDA et en PCAR sont augmentés chez les rats obèses O par rapport aux rats témoins C. Chez les rats témoins, le traitement par le gel n'affecte pas le statut redox adipocytaire. Cependant, chez les rats obèses, Le traitement par le gel d'AV entraîne une augmentation significative du GSH et de l'activité de la catalase avec une diminution significative des taux de MDA et PCAR. Les variations les plus significatives sont enregistrées chez le groupe O200 par rapport au groupe O. Dans ce cas, le taux du MDA, GSH et l'activité de la CAT ont été rétablis alors que le taux de PCAR reste élevé par rapport aux témoins.

1.10.3. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du muscle (Figure 16 et Tableau A10 en annexe)

Au niveau du muscle, le taux du GSH et l'activité de la CAT sont réduits tandis que le taux en MDA et en PCAR sont augmentés chez les rats obèses O par rapport aux rats témoins C. Chez les rats témoins, le traitement par le gel d'AV n'a aucun effet sur le statut redox musculaire. Cependant, chez les rats obèses, le traitement par le gel d'AV induit une augmentation significative du GSH et de l'activité de la CAT avec une diminution significative des taux de MDA et PCAR chez les rats obèses O100 et O200 par rapport au groupe O. De plus, le statut redox musculaire a été rétabli chez les groupes O100 et O200 par rapport aux témoins.

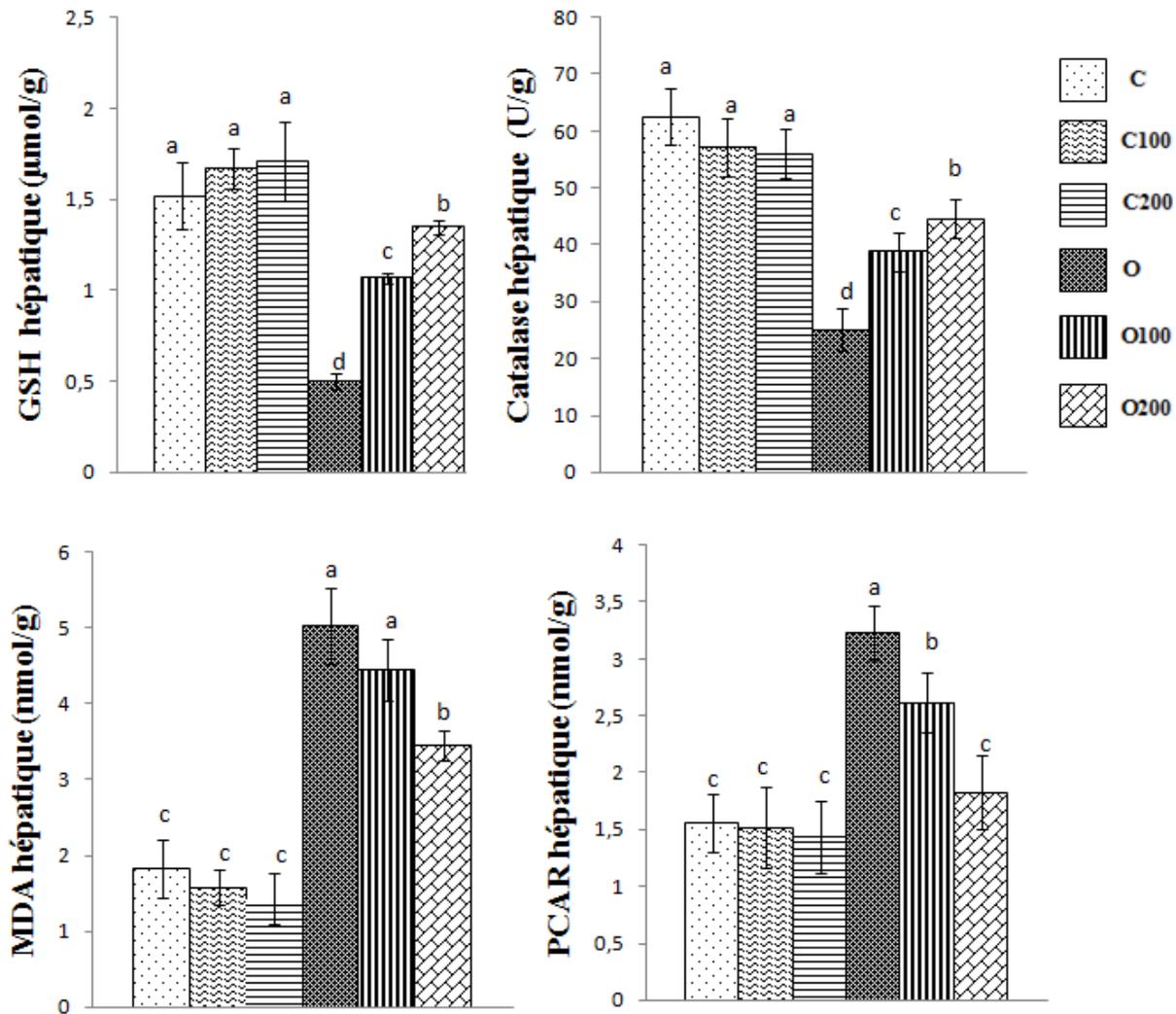


Figure 15. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du foie chez les rats

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

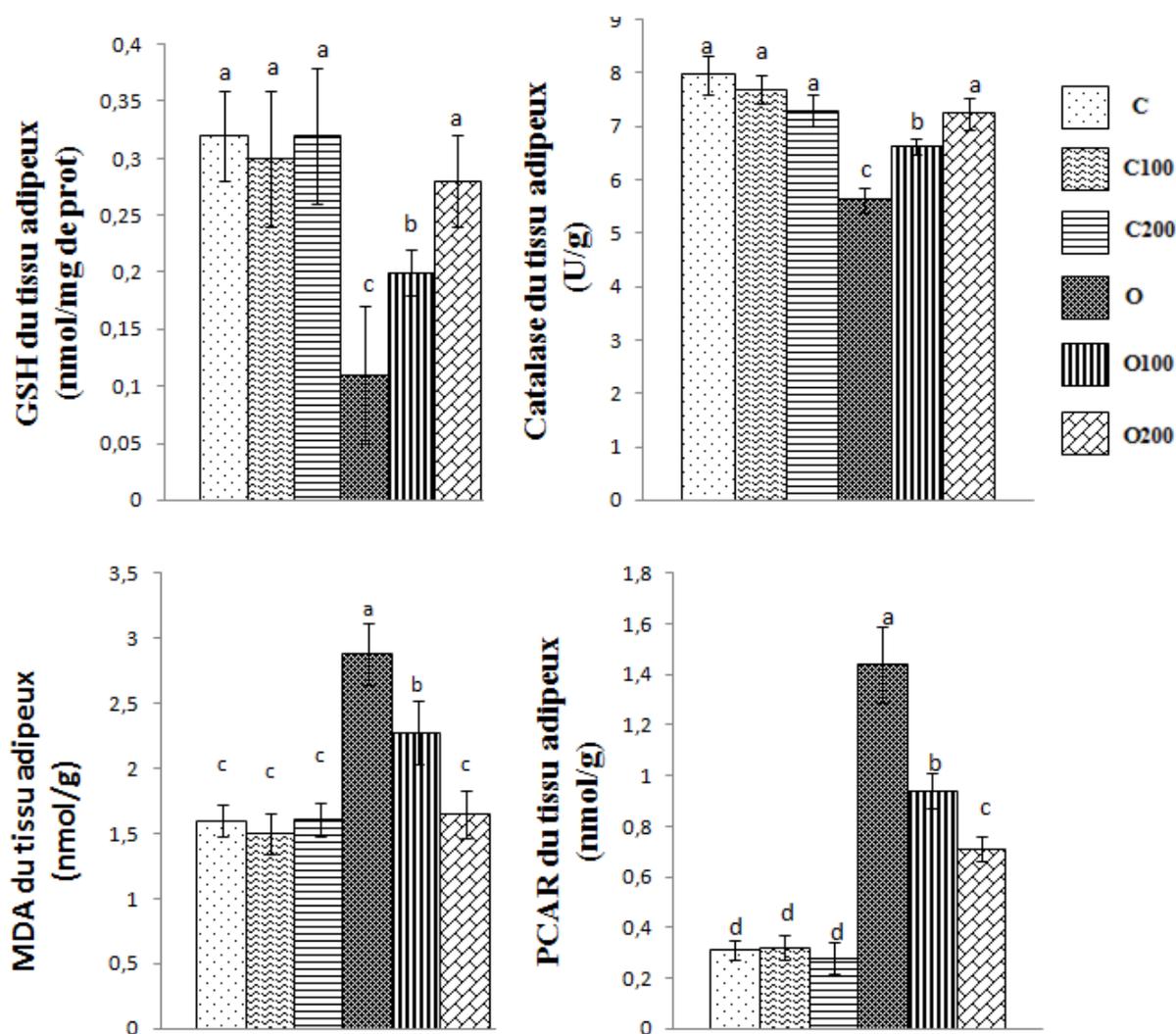


Figure 16. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du tissu adipeux chez les rats

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

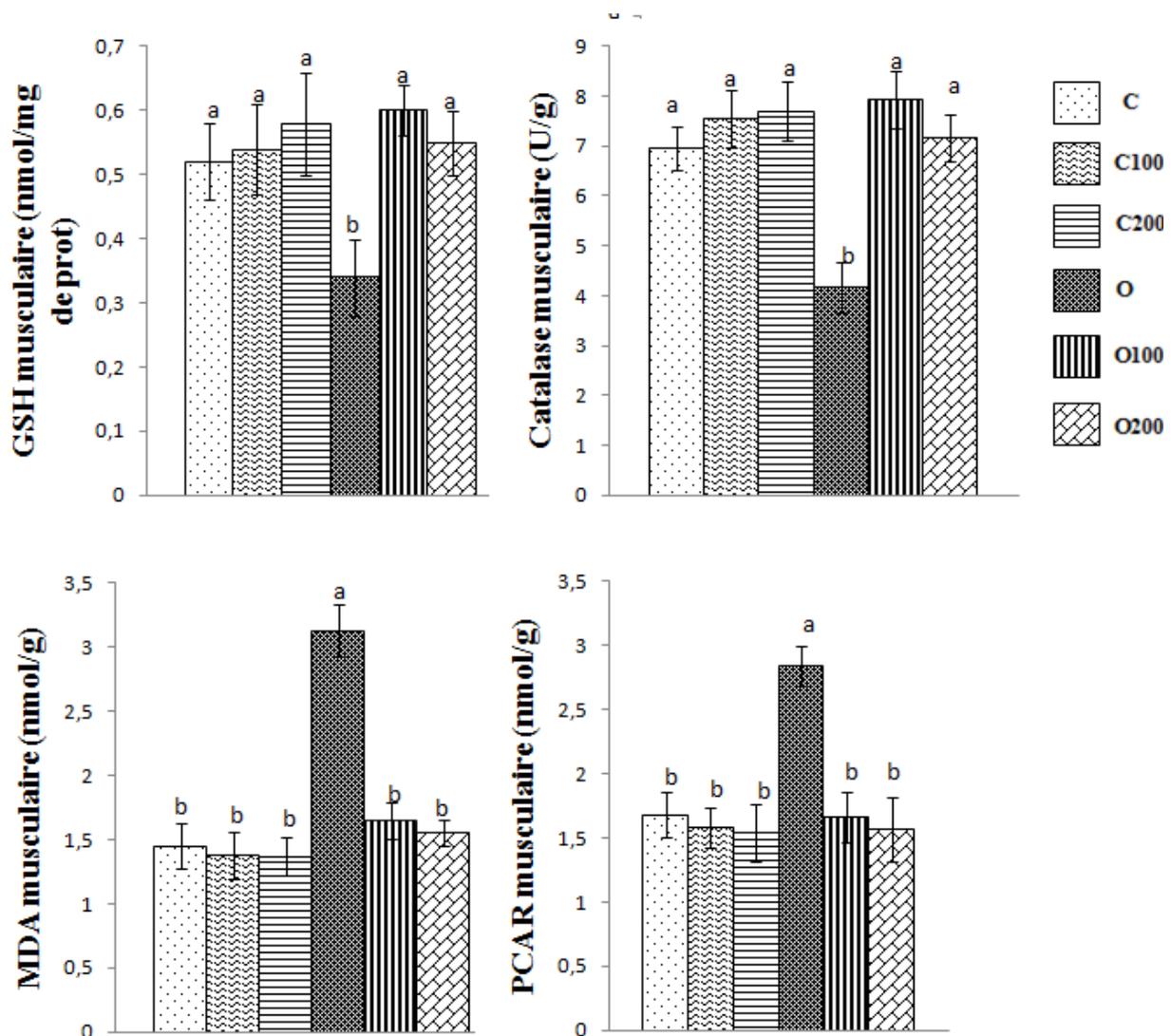


Figure 17. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du muscle chez les rats

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

1.10.4. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau de l'intestin (Tableau11)

Au niveau de l'intestin, le taux de GSH et l'activité de la CAT sont réduits tandis que le taux en MDA et en PCAR sont augmentés chez les rats obèses O par rapport aux rats témoins C. Chez les rats témoins, le traitement par le gel d'AV n'a aucun effet sur le statut redox de l'intestin. Cependant chez les rats obèses, le traitement par le gel d'AV induit une augmentation significative du taux de GSH et de l'activité de la CAT avec une diminution significative du taux de MDA par rapport au groupe O, cela est enregistré avec les deux doses du gel d'AV. Pour le taux de PCAR, une diminution significative est enregistrée chez le groupe O200 par rapport au groupe O. De plus, le statut redox de l'intestin a été rétabli chez le groupe O200 par rapport aux témoins.

1.10.5. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du cœur (Tableau12)

Au niveau du cœur, le taux du GSH est réduit tandis que le taux en MDA et en PCAR sont augmentés chez les rats obèses O par rapport aux rats témoins C. Pour l'activité de la CAT, aucune différence significative n'est enregistrée. Chez les rats témoins, le traitement par le gel d'AV n'a aucun effet sur le statut redox du cœur. Cependant, chez les rats obèses, le traitement par le gel induit une augmentation significative du GSH avec une diminution significative du taux de MDA et PCAR. Des résultats très significatifs sont enregistrés chez le groupe O200 par rapport au groupe O. De plus, le statut redox du cœur a été rétabli chez le groupe O200 par rapport aux témoins.

1.10.6. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du cerveau (Tableau13)

Au niveau du cerveau, l'activité de la CAT est réduite tandis que le taux en MDA et en PCAR sont augmentés chez les rats obèses O par rapport aux rats témoins C. Pour le taux de GSH, aucune différence significative n'est enregistrée. Chez les rats témoins, le traitement par le gel d'AV n'a aucun effet sur le statut redox du cerveau. Cependant, chez les rats obèses, le traitement par le gel d'AV induit une augmentation significative de l'activité de la CAT avec une diminution significative du taux de MDA et PCAR, avec des variations très significatives pour le taux de MDA chez le groupe O200 par rapport au groupe O. Le statut redox du cerveau a été rétabli chez le groupe O200 par rapport aux témoins.

Tableau11. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau de l'intestin

Lots		Intestin			
		GSH ($\mu\text{mol/g}$)	CAT (U/g)	MDA ($\mu\text{mol/l}$)	PCAR ($\mu\text{mol/g}$ protéines)
Rats témoins	C	0,60 \pm 0,05 ^a	1,34 \pm 0,13 ^a	1,50 \pm 0,11 ^b	1,81 \pm 0,38 ^b
	C100	0,62 \pm 0,05 ^a	1,36 \pm 0,11 ^a	1,45 \pm 0,13 ^b	1,56 \pm 0,13 ^b
	C200	0,63 \pm 0,06 ^a	1,38 \pm 0,12 ^a	1,38 \pm 0,14 ^b	1,60 \pm 0,19 ^b
Rats obèses	O	0,36 \pm 0,04 ^b	0,46 \pm 0,05 ^b	2,70 \pm 0,12 ^a	2,92 \pm 0,28 ^a
	O100	0,56 \pm 0,07 ^a	1,40 \pm 0,13 ^a	1,45 \pm 0,06 ^b	2,83 \pm 0,32 ^a
	O200	0,61 \pm 0,02 ^a	1,48 \pm 0,14 ^a	1,46 \pm 0,10 ^b	1,61 \pm 0,14 ^b
P (ANOVA)		0,0009	0,0006	0,0008	0,0007

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

Tableau12. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du Cœur

Lots		Cœur			
		GSH ($\mu\text{mol/g}$)	CAT (U/g)	MDA ($\mu\text{mol/l}$)	PCAR ($\mu\text{mol/g}$ protéines)
Rats témoins	C	0,58 \pm 0,07 ^a	2,35 \pm 0,15 ^a	0,20 \pm 0,04 ^c	1,22 \pm 0,13 ^c
	C100	0,57 \pm 0,05 ^a	2,30 \pm 0,14 ^a	0,18 \pm 0,03 ^c	1,25 \pm 0,12 ^c
	C200	0,51 \pm 0,04 ^a	2,34 \pm 0,13 ^a	0,17 \pm 0,03 ^c	1,21 \pm 0,12 ^c
Rats obèses	O	0,27 \pm 0,02 ^b	2,28 \pm 0,24 ^a	0,55 \pm 0,04 ^a	3,07 \pm 0,15 ^a
	O100	0,51 \pm 0,05 ^a	2,32 \pm 0,12 ^a	0,36 \pm 0,03 ^b	2,11 \pm 0,14 ^b
	O200	0,57 \pm 0,06 ^a	2,34 \pm 0,13 ^a	0,20 \pm 0,03 ^c	1,33 \pm 0,13 ^c
P (ANOVA)		0,0020	0,163	0,0007	0,0030

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

Tableau13. Marqueurs antioxydants et oxydants au niveau du cerveau

Lots		Cerveau			
		GSH (μmol/g)	CAT (U/g)	MDA (μmol/l)	PCAR (μmol/g protéines)
Rats témoins	C	1,23±0,12 ^a	4,41±0,25 ^a	1,45±0,22 ^b	1,33±0,12 ^b
	C100	1,25±0,08 ^a	4,45±0,22 ^a	1,40±0,17 ^b	1,35±0,11 ^b
	C200	1,24±0,07 ^a	4,42±0,25 ^a	1,38±0,16 ^b	1,32±0,20 ^b
Rats obèses	O	1,16±0,10 ^a	2,27±0,34 ^b	2,84±0,20 ^a	2,45±0,12 ^a
	O100	1,20±0,06 ^a	4,28±0,28 ^a	2,61±0,35 ^a	1,46±0,16 ^b
	O200	1,22±0,08 ^a	4,50±0,36 ^a	1,48±0,26 ^b	1,36±0,14 ^b
P (ANOVA)		0,105	0,0007	0,0006	0,0008

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes ± S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/J; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/J.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à P<0,05.

2. Effets in vitro du gel d'*Aloe vera*

2.1. Effets du gel d'*Aloe vera* sur la prolifération des lymphocytes et des splénocytes (Figure 16 et Tableau A11 en annexe).

La prolifération lymphocytaire et splénocytaire en présence de l'agent mitogène, le Con A, est représentée sous forme de l'indice de prolifération en présence ou en absence du gel d'AV à différentes doses.

La prolifération des lymphocytes en présence du gel d'AV est significativement variable puisque l'indice de prolifération (IP) est différent selon les incubations.

En présence du gel d'AV à des concentrations entre 10 et 50 mg/ml, les proliférations lymphocytaire et splénocytaire sont stimulées puisque les IP sont significativement augmentés comparés à la prolifération basale d'une manière dose dépendante.

Par contre, la prolifération cellulaire est réduite par le gel d'AV à une concentration de 100 mg/ml aussi bien chez les lymphocytes que chez les splénocytes.

Les variations entraînées par le gel d'AV sont similaires aussi bien chez les lymphocytes que chez les splénocytes, puisque les deux types cellulaires réagissent de la même façon.

2.2. Effets du gel d'AV sur la sécrétion des cytokines au niveau des lymphocytes et des splénocytes (Tableau 14)

Les sécrétions des cytokines (IL-2 et IL-4) par les lymphocytes ou les splénocytes sont significativement augmentées en présence du gel d'AV à des concentrations entre 10 et 50 mg/ml comparées aux valeurs obtenues avec la prolifération basale d'une manière dose dépendante.

Par contre, une réduction de la sécrétion des cytokines avec la concentration de 100 mg/ml est observée aussi bien chez les lymphocytes que chez les splénocytes de rats.

Le rapport IL-2/IL-4 est significativement réduit avec les concentrations croissantes du gel d'AV de 10 à 50 mg/ml dans les cultures des lymphocytes ou des splénocytes de rats; la plus faible valeur du rapport IL-2/IL-4 est obtenue avec la concentration du gel d'AV en culture 50 mg/ml. Par contre, le rapport augmente par le gel d'AV à une concentration de 100 mg/ml aussi bien chez les lymphocytes que chez les splénocytes.

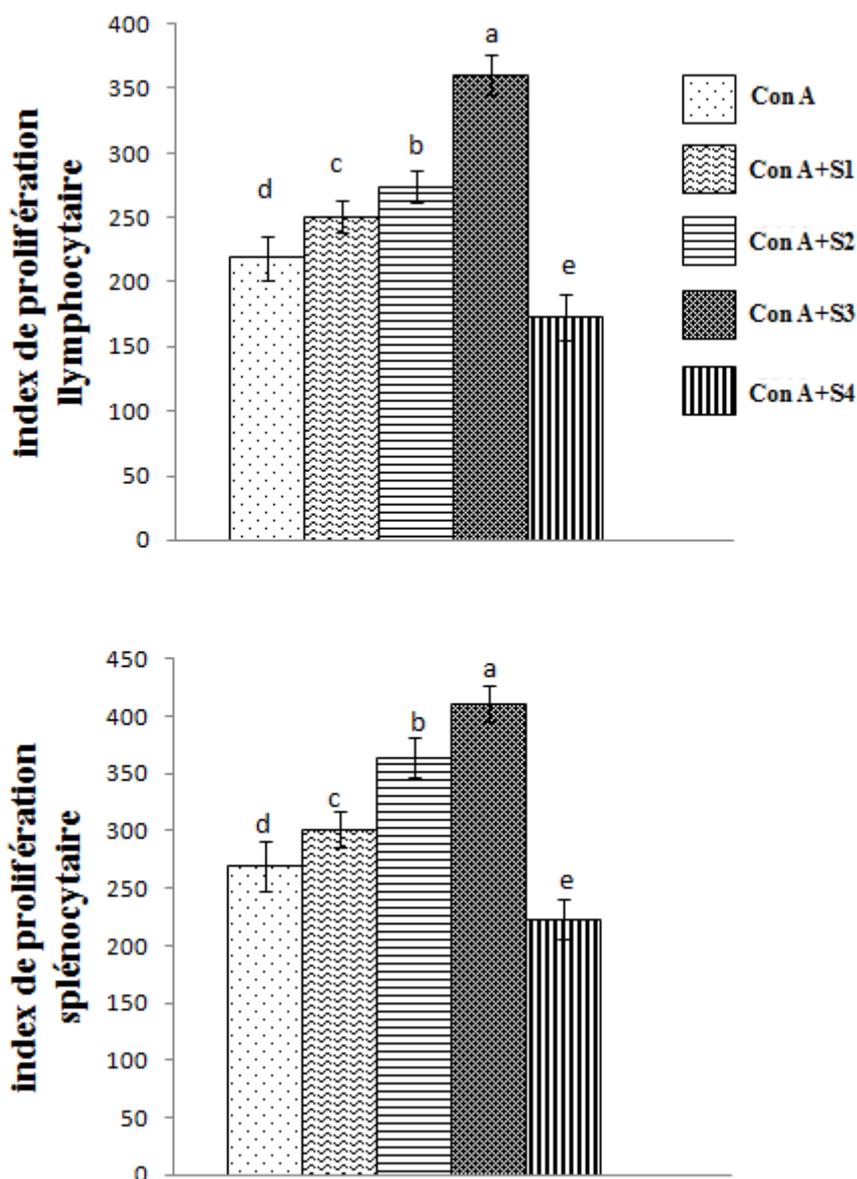


Figure 18. Effet du gel d'*Aloe vera* sur la prolifération lymphocytaire et splénocytaire. Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type des incubations réalisées en triple à partir de 8 rats Wistar mâles témoins. Les cellules sont incubées en présence de l'agent mitogène (Con A ; 5 μ g/ml) et en présence de différentes concentrations du gel d'*Aloe vera* : S1 : 10 mg/ml ; S2 : 25 mg/ml ; S3 : 50 mg/ml ; S4 : 100 mg/ml. Les comparaisons multiples entre les différentes incubations sont effectuées par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives ($P < 0,05$) entre les différentes incubations sont marquées par des lettres différentes (a,b,c,d,e).

Tableau 14. Effets du gel d'*Aloe vera* sur la sécrétion des cytokines

	Lymphocytes			Splénocytes		
	IL-2 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IL-2/IL-4	IL-2 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IL-2/IL-4
Con A	3063 ±67 ^d	62 ±4 ^d	49,40±1,55 ^b	6163±67 ^d	42±4 ^d	146,73±4,18 ^{ba}
Con A+S1	3411 ±51 ^c	71 ±3 ^c	48,04±2,11 ^b	7011 ±70 ^c	61±3 ^c	114,93±3,11 ^c
Con A+S2	3600±69 ^b	89 ±5 ^b	40,45±1,58 ^c	7600±89 ^b	89±5 ^b	85,40±2,63 ^d
Con A+S3	4600 ±89 ^a	133 ±3 ^a	34,58±2,13 ^d	8600±89 ^a	123±3 ^a	69,91±1,37 ^e
Con A+S4	2705 ±141 ^e	51±3 ^e	53,03±1,16 ^a	5705 ±81 ^e	31±3 ^e	184,03±5,13 ^a
P (ANOVA)	0,0003	0,0004	0,0008	0,0005	0,0008	0,0006

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type des incubations réalisées en triple à partir de 8 rats Wistar mâles témoins. Les cellules sont incubées en présence de l'agent mitogène (Con A ; 5 µg/ml) et en présence de différentes concentrations du gel d'*Aloe vera* : S1 : 10 mg/ml ; S2 : 25 mg/ml ; S3 : 50 mg/ml ; S4 : 100 mg/ml. IL : interleukine. Les comparaisons multiples entre les différentes incubations sont effectuées par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives (P < 0,05) entre les différentes incubations sont marquées par des lettres différentes (a,b,c,d,e).

2.3. Effet in vitro du gel d'AV sur le statut redox intracellulaire lymphocytaire et splénocytaire chez les rats (Tableau 15)

Le gel d'AV à la concentration de 10 mg/ml n'entraîne aucune variation significative des teneurs en GSH et MDA lymphocytaires et splénocytaires par rapport à la prolifération basale.

Par contre, les concentrations du gel (25 et 50 mg/ml) entraînent une réduction significative des teneurs en MDA et augmentation significative des teneurs en GSH lymphocytaires et splénocytaires par rapport à la prolifération basale d'une manière dose dépendante.

La concentration du gel d'AV à 100 mg/ml induit des augmentations significatives des teneurs en MDA et des diminutions significatives des teneurs en GSH lymphocytaires et splénocytaires comparées aux proliférations basales.

Le gel d'AV aux concentrations de 10 à 50 mg/ml n'entraîne aucune variation significative de l'activité de la CAT lymphocytaires et splénocytaires par rapport à la prolifération basale, par contre la concentration du gel d'AV à 100 mg/ml induit une diminution significative de l'activité de la catalase lymphocytaires et splénocytaires.

Tableau 15. Effet in vitro du gel d'*Aloe Vera* sur le statut redox intracellulaire lymphocytaire et splénocytaire

IP	Lymphocytes			Splénocytes		
	MDA (nmol/mg protéine)	GSH (μ mol/mg protéine)	CAT (U/mg protéine)	MDA (nmol/mg protéine)	GSH (μ mol/mg protéine)	CAT (U/mg protéine)
Con A	3,79 \pm 0,33 ^b	27,75 \pm 2,11 ^c	82,77 \pm 2,75 ^a	5,11 \pm 0,38 ^b	31,66 \pm 2,24 ^c	64,92 \pm 2,63 ^b
ConA+S1	3,57 \pm 0,28 ^b	30,08 \pm 3,23 ^c	85,25 \pm 3,58 ^a	5,42 \pm 0,27 ^b	32,68 \pm 2,15 ^c	67,37 \pm 2,48 ^b
ConA+S2	2,56 \pm 0,24 ^c	41,52 \pm 2,44 ^b	83,34 \pm 2,08 ^a	4,68 \pm 0,25 ^c	45,63 \pm 2,03 ^b	66,28 \pm 2,11 ^b
ConA+S3	2,05 \pm 0,16 ^d	54,58 \pm 2,63 ^a	81,78 \pm 2,45 ^a	3,34 \pm 0,30 ^d	53,84 \pm 2,56 ^a	68,14 \pm 3,87 ^b
ConA+S4	5,47 \pm 0,40 ^a	20,05 \pm 2,15 ^d	42,16 \pm 3,15 ^b	7,35 \pm 0,33 ^a	23,21 \pm 1,28 ^d	34,63 \pm 4,13 ^a
P(ANOVA)	0,0006	0,0005	0,0030	0,0008	0,0007	0,0050

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart type des incubations réalisées en triple à partir de 8 rats Wistar mâles témoins. Les cellules sont incubées en présence de l'agent mitogène (Con A ; 5 μ g/ml) et en présence de différentes concentrations du gel d'*Aloe vera* : S1 : 10 mg/ml ; S2 : 25 mg/ml ; S3 : 50 mg/ml ; S4 : 100 mg/ml. MDA : Malondialdéhyde ; GSH : Glutathion réduit. Les comparaisons multiples entre les différentes incubations sont effectuées par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives (P < 0,05) entre les différentes incubations sont marquées par des lettres différentes (a,b,c,d,e).

Discussion

Les mécanismes à l'origine des complications associées à l'obésité sont complexes, multifactoriels et intriqués. Ils sont reliés principalement aux métabolismes lipidique et glucidique, incluant entre autres la dyslipidémie et l'intolérance au glucose avec l'installation d'un stress oxydatif chronique. D'autre part, ils sont reliés à la fonction immunitaire, incluant un état inflammatoire de bas grade. Cependant, l'obésité nécessite une intervention dans plusieurs sites d'actions avec des solutions alternatives aux agents chimiques notamment les médicaments amaigrissants qui provoquent des effets secondaires. En effet, le contrôle de poids corporel est seulement un des aspects de la gestion intégrée d'obésité, qui comprend une panoplie de mesures préventives qui visent plusieurs facteurs de pathogénies conduisant à réduire ou à gérer les séquelles de cette pathologie (Wyatt, 2013).

Les plantes jouent un rôle majeur dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques et ont reçu beaucoup d'attention en tant que sources de substances bioactives, notamment en tant qu'agents hypolipémiants, antioxydants, immunostimulant et anti-inflammatoire (Gamboa-Gómez et al., 2015).

L'*Aloe vera* (AV) fait partie de ces plantes à intérêt médical grâce à son gel riche en molécules bioactives, suggéré efficace dans le traitement des complications sus citées.

Dans cette optique, la présente étude a pour objectif d'évaluer l'effet anti-obésité du gel d'AV et d'examiner en détails ces effets anti-hyperlipidémique, antioxydant et immuno-modulateur chez des rats Wistar rendus obèses par la consommation du régime de cafétéria.

Dans un but de souligner les mécanismes d'action possible du gel d'AV et les composés actifs impliqués, une étude phytochimique de ce dernier a été effectuée. En effet, les analyses biochimiques, qui ont été menées sur la matière sèche du gel d'AV, ont permis de déterminer sa composition chimique. Le gel d'AV est principalement constitué de polysaccharides, des minéraux, de monosaccharides, de protéines, de lipides, de polyphénols et des vitamines.

L'analyse phytochimique de l'extrait méthanolique du gel d'AV a révélé la présence de tanins, de saponines, de coumarines, de flavonoïdes, de stéroïdes, de triterpènes et surtout des anthraquinones et des sucres réducteurs.

L'Analyse chromatographique de l'extrait méthanolique du gel d'AV a permis d'identifier quelques composés actifs notamment la quercétine, l'acide sinapique, l'acide gallique et la rutine. Cette composition du gel d'AV est proche de celle rapportée par plusieurs auteurs dans les études précédentes (Lucini et al., 2015 ; Upton et Axentiev, 2012 ; Ahlawat & Khatkar, 2011).

Nos résultats montrent que les rats obèses (O) présentent une augmentation du poids corporel, de gain de poids et de l'apport alimentaire par rapport au rats témoins (C), en accord avec les études précédentes (Imessaoudene et al., 2016; Laissouf et al., 2014).

L'alimentation de type cafétéria induit des effets délétères sur le poids corporel et l'adiposité. Ceci est expliqué par des changements de facteurs nutritionnels et comportementaux. En effet, les teneurs en matières grasses, la densité d'énergie et l'apport en glucides de l'alimentation ont été impliqués dans l'accumulation de graisse et l'augmentation du poids aussi bien chez l'homme que chez le rat. De plus, un régime alimentaire à forte densité énergétique induit une hyperphagie expliquée par une augmentation de l'appétence. D'autre part, le régime cafétéria diminue l'activité motrice ce qui diminue la dépense d'énergie (Sampey et al., 2011 ; Lalanza et al., 2014). Tous ces facteurs aboutissent à un déséquilibre énergétique qui conduit au stockage des lipides dans les adipocytes, qui s'accumule en premier lieu par l'hypertrophie et par la suite par l'hyperplasie. Les processus de l'hypertrophie et l'hyperplasie adipeuses sont associés à des anomalies intracellulaires de la fonction des adipocytes, au niveau du réticulum endoplasmique en particulier et le stress mitochondrial. Les conséquences intracellulaires et systémiques résultantes comprennent la résistance à l'insuline des adipocytes, la production d'adipokines pro-inflammatoires, des acides gras libres (AGL) et la promotion d'un dysfonctionnement systémique qui conduit à des manifestations cliniques et des séquelles de l'obésité (Matsuda et Shimomura, 2013; Tchernof et Després, 2013; Rosen et spigelman, 2014). De plus, nos résultats montrent que les rats obèses affichent un phénotype analogue au syndrome métabolique caractérisé par une hyperglycémie, une hyperlipidémie, un stress oxydatif et une augmentation de l'adiposité tel que rapporté précédemment (Bouanane et al., 2009 ; Bouanane et al., 2010 ; Karaouzene et al., 2011 ; Laissouf et al., 2014 ; Imessaoudene et al., 2016).

Chez les rats obèses, l'augmentation des taux plasmatiques du cholestérol total et des triglycérides est associée à des altérations des fractions lipoprotéiques, menant à une élévation de la teneur en cholestérol et des triglycérides dans les VLDL et les LDL alors que celles des HDL sont réduites significativement. Cet état dyslipidémique est impliqué en tant que composant clé du syndrome métabolique. Ces modifications lipoprotéiques sont classiques au cours de l'obésité et sont les conséquences soit d'une augmentation de la production hépatique des VLDL puis de leur transformation en LDL, soit d'une réduction de la clairance de ces lipoprotéines. De plus, les échanges de particules de triglycérides et de l'ester de cholestérol entre les lipoprotéines contribuent aussi à ces modifications. En effet, l'ester de cholestérol des HDL est échangé contre les TG des VLDL et LDL aboutissant à une

augmentation de la teneur en TG et une diminution de la teneur en cholestérol dans les HDL avec un enrichissement des VLDL et LDL en cholestérol.

Dans notre étude, la diminution de la teneur en TG au niveau des HDL peut être due à la réduction du nombre de particules HDL. En effet, une lipolyse des HDL riches en TG se produit par la lipase hépatique aboutissant à une petite HDL avec une affinité réduite pour l'apoprotéine A-I (apo A-I), ce qui conduit à la dissociation de l'apo A-I des HDL. Cela conduira finalement à une réduction des particules HDL circulantes avec une altération du transport inverse du cholestérol (Klop et al., 2013).

Chez les rats obèses, l'augmentation du poids relatif des organes (tissu adipeux, foie, muscle et intestin) et de leurs teneurs en lipides est concomitante avec l'augmentation des activités des enzymes impliquées dans le stockage des lipides, telles que la LPL, comme précédemment rapporté (Bensalah et al., 2016 ; Imessaoudene et al., 2016).

La réduction de l'activité de la LHS adipeuse est un facteur supplémentaire pour le maintien des réserves de graisse accrues au niveau du tissu adipeux. Une lipolyse altérée et une expression réduite de LHS dans les adipocytes ont été observées dans l'obésité (Eldeeb et al., 2013). La régulation de l'activité de la LHS se fait par des phosphorylations sur des résidus sérine via la PKA et la PKG. L'insuline induit une déphosphorylation de la LHS et entraîne ainsi l'inactivation de l'enzyme. Un défaut d'expression de la LHS pourrait constituer un événement précoce dans le développement de l'obésité qui viserait à protéger l'organisme contre une libération trop importante d'AGL. Cela favorise l'accumulation d'AG dans les adipocytes, ce qui induirait une résistance moyenne à l'insuline provoquant une hyperglycémie et conduisant par la suite à une augmentation de l'activité de LHS avec libération des AGL, ce qui aggrave l'état dyslipidémique observé au cours de l'obésité (Wozniak et al., 2009; Klop et al., 2013).

Chez les obèses, une activité réduite de la LHS n'est pas toujours corrélée avec un niveau réduit d'AGL circulants. En effet, le niveau élevé d'AGL circulants a été attribué à l'augmentation de la masse adipeuse totale et non à la répartition régionale des graisses; ainsi, la graisse intra-abdominale n'est pas un déterminant important du taux total d'AGL circulants (Mittendorfer et al., 2009). En revanche, la lipolyse des lipoprotéines riches en TG constitue aussi une source importante d'AGL circulants (Klop et al., 2013).

L'activité importante de la LPL tissulaire favoriserait l'entrée des AG notamment au niveau du foie, ce qui provoque une stéatose hépatique. En effet, l'accumulation de lipides dans le foie est le résultat de l'augmentation de l'apport en AG et de la lipogenèse de novo qui dépasse la capacité d'élimination par la β oxydation, ce qui augmente l'exportation de TG par la

synthèse de VLDL, en particulier de grosse particule enrichie en TG. La stéatose hépatique conduit à une résistance à l'insuline et un stress oxydatif accrue (Jung et Choi, 2014).

Sampey et al. (2011) ont montré que l'apport alimentaire élevé en acides gras saturés est un facteur important dans la pathogenèse de la résistance à l'insuline (Sampey et al., 2011). En outre, l'effet synergétique du glucose et des AG provoquent l'apoptose des cellules β du pancréas et peuvent ainsi contribuer au diabète de type 2. Les mécanismes moléculaires impliqués sont le stress du réticulum endoplasmique et la signalisation du récepteur de l'insuline (Tanabe et al., 2011).

Au niveau intestinal, l'augmentation de l'activité LPL peut être expliquée par l'effet de la flore intestinale qui contrôle l'expression de facteurs impliqués dans le flux des AG et dans leurs stockages adipocytaires. En effet, la flore intestinale joue un rôle important dans la pathogenèse et la gestion de l'obésité et du syndrome métabolique. L'augmentation de l'activité de cette lipase est liée à l'inactivation par les bactéries intestinales d'une molécule signal produite au niveau de l'intestin : le facteur FIAF (Fasting induced adipose factor) permettant aux AG d'être captés par les tissus périphériques (Delzenne et Cani, 2008 ; Parekh et al., 2014).

Dans notre étude, les capacités de stockage du tissu adipeux sont dépassées. En effet, on note une augmentation de la teneur en triglycérides au niveau du cœur et une augmentation de la teneur en cholestérol et en triglycérides au niveau du cerveau, ce qui peut augmenter le risque des maladies cardiovasculaires et le risque de troubles neurologiques chez les rats obèses.

Nos résultats montrent que le taux d'urée plasmatique ne varie pas significativement entre les rats obèses et les rats témoins. Cependant, on note une augmentation du taux de créatinine plasmatique. Le taux de créatinine plasmatique est l'un des marqueurs de l'examen de la fonction rénale. Il existe une association positive entre hypercréatinémie et le syndrome métabolique (Wang et al., 2016). Des études récentes indiquent que le poids corporel excessif est associé au dysfonctionnement rénal. L'effet négatif de l'obésité sur la structure des reins s'explique par l'influence de l'hyperleptinémie, de l'hyperinsulinémie, de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone adipocytaire local et de facteurs hémodynamiques (compression du tissu adipeux, insuffisance du nombre de néphrons, hyper- et hypofiltration, hypertension intra-glomérulaire). Des études montrent une relation de cause à effet entre ces mécanismes de dommages et de dysfonctionnement rénal. L'hypertension intra-glomérulaire prolongée contribue à des troubles de l'architecture et de la perméabilité de la membrane basale, qui entraînent finalement une glomérulosclérose et une fibrose tubulo-interstitielle (Kotchen et al., 2010; Kryachkova et al., 2010).

Le maintien de la masse des protéines corporelles résulte de l'équilibre entre synthèse et catabolisme protéique selon un rythme dépendant des apports en azote exogène. Puisque le régime cafeteria est normo-protéique, il permet de satisfaire les besoins spécifiques de l'organisme, en azote d'une part, et en acides aminés essentiels d'autre part, nécessaires au maintien d'une fonction physiologique satisfaisante.

Dans notre étude, la teneur en protéines totales plasmatiques est augmentée chez les rats obèses comparés aux rats témoins. De plus, l'augmentation est observée au niveau des organes notamment dans le tissu adipeux et le foie. Cela peut être expliqué par le fait qu'au cours de l'obésité induite par le régime cafétéria, il ya une augmentation de l'expression des enzymes de métabolisme des macronutriments. En effet, dans les adipocytes, l'activation des facteurs de transcription telles que le PPAR- γ 2 (Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes) et CAAT/protéine liant l'activateur- α augmente l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique et de l'adipogénèse tels que la glycérol-3-phosphate déshydrogénase, la stéaroyl coenzyme A désaturase et les gènes de protéines de liaison des AG. De plus, l'augmentation de ces facteurs protéiques est associée à l'augmentation de certaines hormones peptidiques telle que la leptine (Lopez et al., 2003; Rodriguez et al., 2004). Dans le foie, les expressions des gènes liés à la synthèse d'acides gras (facteur de transcription SREBP-1c, Acétyl-CoA carboxylase ACC et acide gras synthase FAS), du gène de la décomposition des acides gras liés (PPAR) et des gènes liés à la pénétration des graisses (PPAR γ et LPL) sont augmentés chez les rats obèses (Ikarashi et al., 2011). Tous ces changements métaboliques au cours de l'obésité font en sorte d'augmenter le statut lipidique et protéique au niveau des organes.

L'augmentation du taux de protéines totales plasmatiques est peut-être due à l'augmentation de la synthèse des protéines chez les rats obèses. De plus, une augmentation de l'apoprotéine B peut résulter de la concentration élevée en lipoprotéines de basse densité (LDL et VLDL).

L'analyse biochimique de l'activité des transaminases plasmatiques (ASAT et ALAT) est couramment utilisée pour évaluer le dysfonctionnement hépatique. Les transaminases sont considérées comme marqueurs hépatocellulaires. Elles participent à la néoglucogénèse en catalysant le transfert d'un groupe amine afin de produire de l'acide oxaloacétique et de l'acide pyruvique. La hausse des niveaux de transaminases plasmatiques, comme le montrent nos résultats, a été attribuée à une lésion du foie, car ces enzymes sont situées à l'intérieur des cellules. L'ASAT hépatique se trouve seulement dans le cytoplasme, tandis que l'ALAT est distribuée dans les deux compartiments cytosolique et la fraction mitochondriale. Elles sont libérées dans le sang après les dommages cellulaires entraînant une forte perméabilité de la

membrane. Chez les rats obèses, la lésion hépatique est causée par la stéatose hépatique. En effet, l'accumulation d'AG provoque un stress oxydatif accru, ce qui conduit à des dommages de constituants cellulaires notamment au niveau mitochondrial (Liu et al., 2016). D'autres facteurs aboutissent à la lésion du foie chez les obèses telles que les toxines bactériennes dérivées de l'intestin, les facteurs pro-fibrogènes et les médiateurs pro-inflammatoires (Jung et Choi, 2014).

Dans notre étude, les rats obèses présentaient un rapport déséquilibré de la balance oxydants/antioxydants et un stress oxydatif accru. Les teneurs en MDA et PCAR érythrocytaires sont élevés alors que la teneur en GSH et les activités de la catalase et de la SOD sont significativement réduites.

Les rats obèses présentent également un stress oxydatif intracellulaire. Les niveaux élevés hépatiques, musculaires, adipeux et intestinaux des MDA et PCAR suggèrent une peroxydation des lipides et une oxydation accrue des protéines au niveau tissulaire, en accord avec des études antérieures (Bouanane et al., 2009; Imessaoudene et al., 2016).

Dans notre étude, le stress oxydatif intracellulaire a touché également le cœur et le cerveau des rats obèses, en accord avec des études antérieures (Aghajani et al., 2017; Macedo et al., 2017).

Le régime cafétéria n'est pas impliqué dans ce déséquilibre du statut redox, puisqu'il est plus riche en antioxydants, notamment en polyphénols dont les teneurs sont plus élevées que celles du régime alimentaire standard.

Le stress oxydatif chez les rats nourris par le régime cafétéria peut être généré par l'oxydation exacerbée des nutriments (Bouanane et al., 2009). En effet, les processus métaboliques tels que l'oxydation du glucose et des AG génèrent des donneurs d'électron (NADH et FADH₂). De ce fait, l'excès alimentaire de lipides et de glucides conduit à une surproduction mitochondriale de ROS (Matsuda et Shimomura, 2013).

Au cours de l'obésité, le stress oxydatif est le résultat de l'activation de multiples mécanismes biochimiques, tels que l'activation des NADPH oxydases (Nox), ce qui conduit à une production excessive d'ions superoxydes (O₂^{·-}) qui peuvent réagir avec l'oxyde nitrique (NO) et former des espèces réactives de l'azote telles que le peroxyde nitrique, l'anion nitroxyde ou le cation nitrosonium. Ces espèces ont la capacité d'induire des modifications post-traductionnelles des cibles biomoléculaires telles que les protéines et par la suite les lipides. D'autres mécanismes sont activés au cours de l'obésité tels que la phosphorylation oxydative, l'auto-oxydation du glycéraldéhyde et l'activation des PKC (Jiang et al., 2011; Savini et al., 2013; Kesh et al., 2016). Toutes ces modifications facilitent la génération de ROS, ce qui

explique la réduction des antioxydants qui s'engagent dans les mécanismes de lutte contre le stress oxydatif. Les fonctions de la mitochondrie sont particulièrement exposées aux dommages oxydatifs. En effet, dans les modèles animaux d'obésité induite par l'alimentation, un dysfonctionnement mitochondrial a été rapporté, qui est au moins contributif, si pas causal, au développement des troubles liés à l'obésité (Noeman et al., 2011). Au niveau du tissu adipeux, le stress oxydatif favorise l'état inflammatoire et la résistance à l'insuline; de plus, les ROS générés dans les adipocytes sont libérées dans le sang, affectant potentiellement les diverses activités des organes distants (Matsuda et Shimomura, 2013).

Dans ce travail de doctorat, l'administration du gel d'AV à 100 et 200 mg / kg / j pendant 8 semaines diminue le poids corporel, le gain pondéral, l'apport alimentaire et énergétique chez les rats obèses (O100 et O200) par rapport aux rats obèses non traités (O). Des résultats très significatifs sont enregistrés avec la dose de 200 mg /kg / j.

La diminution du poids corporel résulte de la réduction de l'accumulation de la graisse adipeuse. En effet, dans notre étude le poids relatif du tissu adipeux diminue significativement chez les rats obèses recevant le gel d'AV par rapport aux rats obèses non traités. Nos résultats sont en concordance avec ceux de Misawa et al. (2012a) qui ont montré que l'administration du gel d'AV à 200 mg/kg/j chez un modèle animal d'obésité induite par l'alimentation diminue les dépôts adipeux, en particulier le tissu mésentérique. Ils ont constaté que le gel d'AV agit sur le tissu mésentérique plus que les autres dépôts en raison de leur emplacement et sa capacité unique pour l'hypertrophie cellulaire. Cet effet du gel d'AV a été attribué aux phytosterols à savoir le lophenol et le cycloartanol (Misawa et al. 2012a). Certaines études précédentes n'ont pas enregistré des réductions significatives de poids corporel et de l'apport alimentaire, cela peut être due au type de régime utilisé et la période du traitement (Pothuraju et al., 2016).

Par contre dans notre travail, l'effet du gel d'AV sur le poids corporel, en particulier les dépôts adipeux semble être lié à l'apport alimentaire réduit. Le gel d'AV a diminué l'hyperphagie chez les rats obèses. De plus, l'apport énergétique chez les obèses a été rétabli avec la dose de 200mg/kg/j. De ce fait, nous suggérons que la suppression de l'accumulation du tissu adipeux par le traitement au gel d'AV pourrait entraîner une diminution de la prise alimentaire en conséquence.

Différents mécanismes anti-obésité ont été proposés pour le gel d'AV tels que la stimulation de la dépense énergétique. Misawa et al. (2012a) ont constaté que l'administration du gel d'AV augmente la consommation d'O₂ par gramme de poids corporel chez un modèle d'obésité induite par l'alimentation. La réduction de l'absorption de lipides au niveau

intestinal par l'inhibition des enzymes digestives est un autre mécanisme proposé. En effet, Simão et al. (2012) ont montré que l'extrait aqueux du gel d'AV pourrait être une bonne source d'inhibiteurs de l' α -amylase et de l' α -glycosidase, ce qui diminue la dégradation de l'amidon et l'absorption des monosaccharides par les entérocytes. D'autre part, Taukoorah et al. (2016) ont constaté que le gel d'AV inhibe la lipase pancréatique, ce qui diminue l'absorption intestinale des TG. Une étude évaluant l'effet sur l'excrétion fécale des lipides est nécessaire. Plusieurs composés bioactifs tels que les terpénoïdes, les flavones, les flavonols et les tanins sont actifs dans l'inhibition des enzymes digestives (Franco et al., 2017). Toutes ces molécules bioactives sont présentes dans le gel d'AV, comme le montre notre étude phytochimique.

Dans notre étude, la diminution de l'accumulation de lipides dans le tissu adipeux est compatible avec la diminution de l'activité de la LPL et l'augmentation de l'activité de la LHS. Notre travail fournit un mécanisme anti-obésité supplémentaire pour le gel d'AV, y compris la modulation de l'activité des lipases adipocytaires. Cela pourrait être expliqué par la présence de composants actifs qui modulent les activités des lipases et inhibent la différenciation des préadipocytes. Notre étude phytochimique montre que le gel d'AV contient des acides phénoliques tels que l'acide gallique et des flavonoïdes tels que la quercétine, tous ces phytoconstituants contribuent à l'inhibition de la différenciation des préadipocytes (Hsu et al., 2006 ; Funakoshia et al., 2018). De plus, la quercétine empêche l'adipogenèse en régulant l'expression des lipases adipocytaires ; en effet, elle diminue l'expression des facteurs de transcription, y compris C / EBP α , PPAR γ et SREBP-1c, ce qui augmente l'expression de la LHS et diminue l'expression de la LPL (Seo et al., 2015).

Ces effets sont également attribués aux anthraquinones, notamment l'Aloe-Emodin qui inhibe la différenciation et la maturation des adipocytes au cours de l'adipogenèse en régulant les facteurs de transcription (Subash-Babu et Alshatwi, 2012). Un autre mécanisme entraîne une amélioration du profil lipidique dans les adipocytes via l'activation de l'AMPK (la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate en 5'). L'AMPK est capable de phosphoryler et d'inactiver le ACC, ce qui inhibe la synthèse des AG et stimule la voie de la β oxydation (Kong et al., 2010; Shin et al., 2011).

Tous ces mécanismes réduisent l'accumulation des lipides et diminuent ainsi le poids relatif du tissu adipeux, ce qui améliore la résistance à l'insuline et l'état inflammatoire associés à l'obésité.

Les agents qui interfèrent dans la diminution de l'accumulation de lipides dans le tissu adipeux, par exemple en inhibant l'activité de la LPL, pourraient élever les taux d'AGL dans

le plasma et dans les tissus périphériques notamment dans le foie. En effet, la lipolyse contrôlée par la LHS joue un rôle central dans le développement de la résistance à l'insuline et du syndrome métabolique, ce qui pourrait augmenter le risque de maladies cardiovasculaires (Bays et al., 2013). Dans notre étude, malgré un taux de lipolyse élevé dû à une activité accrue de la LHS chez les rats obèses traités au gel d'AV, les taux de lipides au niveau plasmatique et des tissus périphériques ont diminué par rapport aux rats obèses non traités. En revanche, la modulation des lipases adipocytaires induite par le gel d'AV était accompagnée d'une correction des marqueurs du syndrome métabolique. En effet, nos résultats révèlent une diminution des taux plasmatiques de glucose, de triglycérides et de cholestérol total avec une diminution des taux sériques en LDL-TG, VLDL-TG, LDL-C et VLDL-C avec une augmentation du HDL-C. Ces résultats sont en accords avec les études précédentes qui montrent l'effet hypolipémiant et hypoglycémiant du gel d'AV (Ozsoy et al., 2008 ; Kumar et al., 2013; Pothuraju et al., 2016 ; Riyanto & Wariyah, 2018).

Le gel d'AV est connu pour ces propriétés antihyperlipidémiques et antihyperglycémiques. Il prévient le développement de la strie lipidique et peut aider à réduire le développement de l'athérosclérose par la modification des facteurs de risque (Dana et al., 2012; Huseini, et al., 2012).

Les améliorations du métabolisme se sont produites au niveau tissulaire, principalement au niveau du foie. En effet, nos résultats révèlent des diminutions des teneurs en lipides et en protéines dans le foie des rats obèses traités au gel d'AV, ce qui explique ainsi la diminution de son poids relatif, en accord avec d'autres travaux (Misawa et al., 2012a). Le gel d'AV diminue l'expression des gènes hépatiques codant pour les enzymes de la gluconéogenèse (Glucose-6-phosphatase, Phosphoenolpyruvate carboxykinase), les enzymes de la lipogenèse (ACC, FAS) et le facteur de transcription SREBP-1; en revanche, il augmente l'expression des gènes codant pour l'enzyme hépatique de la glycolyse (Glucokinase GK), les enzymes de la β -oxydation (acyl-CoA oxydase ACOX, carnitine palmitoyltransférase-1 CPT1) et le facteur de transcription PPAR α . Tous ces effets bénéfiques du gel d'AV sont attribués aux phytosterols présent dans le gel d'AV qui agissent comme ligands des PPAR et améliorent les niveaux d'expression des gènes cibles des PPAR dans le foie (Nomaguchi, 2011; Misawa et al., 2012b). La réduction de l'expression des enzymes de synthèse des AG et la réduction de la stéatose hépatique améliore la résistance à l'insuline en abaissant la glycémie chez les rats obèses traités au gel d'AV (Kong et al., 2010).

Les améliorations métaboliques se sont produites également au niveau du muscle par une restauration des teneurs en lipides et en protéines chez les rats obèses traités par le gel d'AV,

ce qui explique ainsi la diminution de son poids relatifs. Cela peut être expliqué par l'activation de la voie de l'AMPK. En effet, elle stimule l'oxydation des AG et l'absorption du glucose; en revanche, elle inhibe la synthèse du cholestérol et la lipogenèse (Shin et al., 2011). Ces améliorations métaboliques pourraient être attribuées aux composés actifs identifiés dans le gel d'AV, notamment les saponines qui exercent un effet anti-hypercholestérolémique par l'inhibition de l'activité de l'ACAT (acyl-CoA-cholestérol-acyl-transférase) (ZHAO et al., 2008), les anthocyanes qui interviennent dans la régulation de la voie AMPK / ACC / mTOR (Yan et Zheng, 2017) et la rutine qui régule le métabolisme énergétique du corps entier en améliorant l'activité du tissu adipeux brun (Yuan et al., 2017).

À partir de ces résultats, nous suggérons que le gel d'AV diminue les voies de la synthèse lipidique et glucidique en faveur des voies de dégradation, ceci peut expliquer la diminution de l'apport énergétique chez les rats obèses traités au gel d'AV. En effet, l'activation des voies de dégradation des acides gras diminue la résistance à la leptine ce qui provoque une sensation de satiété chez le rat (Minokoshi et al., 2012).

Ces mécanismes d'action du gel d'AV contribuent à la prévention de l'hyperlipidémie malgré une faible activité LPL adipeuse et une activité LHS élevée, ceci suggère une réduction du stockage des graisses et une amélioration de la lipolyse, en faveur d'un effet anti-obésité.

De plus, l'amélioration du profil lipidique avec le gel d'AV s'est manifestée par une activité normale de la LPL au niveau du foie et du muscle, ainsi que les teneurs en lipides et en protéines dans les organes sont restaurées et se rapprochent des valeurs témoins.

D'un autre part, le gel d'AV interfère avec l'absorption des graisses intestinales en inhibant les enzymes digestives ou par l'obstruction physique des macronutriments notamment le glucose. En effet, le gel d'AV est riche en fibres qui modulent l'absorption intestinale. De plus, il est bien connu que les fibres alimentaires réduisent le taux de vidange gastrique et permet de se sentir rassasié, tout en retardant l'absorption et la digestion des substances nutritives réduisant ainsi l'apport alimentaire (Lovegrove et al., 2017). Ceci peut expliquer la diminution de l'activité de la LPL intestinale chez les rats obèses traités au gel d'AV.

Nos résultats ont démontré que le traitement au gel d'AV avait des effets différents dans les groupes témoins (C100, C200) et les groupes obèses (O100, O200). Les effets hypoglycémiques et hypolipidémiques du gel d'AV n'ont été observés que chez les rats obèses et aucun effet significatif n'a été observé dans les groupes témoins. Ces données sont en accord avec les études précédentes (Saada et al., 2003).

Dans notre travail, le traitement au gel d'AV chez les rats obèses diminue l'activité plasmatique des transaminases l'ASAT et l'ALAT. Ces résultats sont en accord avec les

études précédentes qui montrent l'effet hépatoprotecteur du gel d'AV par la diminution du stress oxydatif hépatique et la stéatose hépatique en supprimant l'expression de gènes de la lipogenèse, avec la réduction du processus de la néoglucogenèse qui nécessite l'intervention des transaminases (Chandan et al., 2007; Saito et al., 2012).

Nos résultats ont montré clairement que le traitement par le gel d'AV atténue le stress oxydatif chez les rats obèses en réduisant les marqueurs de l'oxydation des macromolécules et en augmentant les défenses antioxydantes. Nos résultats sont en accord avec les études précédentes qui montrent les propriétés antioxydantes du gel d'AV par sa capacité à éliminer les ROS, à inhiber les réactions d'oxydation et à activer les antioxydants endogènes (Jain et al., 2010; Mohamed et al., 2011; Haritha et al., 2014). Cette élévation en antioxydants peut être due à une neutralisation des ROS. Comme l'a montré notre étude phytochimique, le gel d'AV contient des quantités substantielles d'antioxydants, notamment des composés phénoliques, des flavonoïdes, des tanins, des caroténoïdes, de la vitamine C et des polysaccharides, contribuant à son activité antioxydante (Ozsoy et al., 2009).

Dans notre étude, l'administration du gel d'AV chez les rats obèses atténue le stress oxydatif au niveau des organes. En effet, le gel d'AV à une concentration de 200 mg/kg/j a restauré le statut oxydant / antioxydant du tissu adipeux qui représente une source majeure de ROS qui sont libérées dans le sang périphérique, affectant potentiellement les diverses activités des organes distants. Cela comprenait une réduction des marqueurs oxydants et une augmentation de la défense antioxydante. En effet, les composés antioxydants du gel d'AV ainsi que l'élévation de l'activité de la catalase et des taux de GSH peuvent agir ensemble comme mécanisme compensatoire pour contrer le stress oxydatif excessif induit par l'obésité. Les activités récupérées des enzymes antioxydantes ont indiqué que le gel d'AV améliorerait la capacité des adipocytes à détoxifier les radicaux libres.

Dans notre étude, les effets antioxydants du gel d'AV n'ont été observés que chez les rats obèses et aucun effet significatif n'a été observé chez les groupes témoins. Ces données sont en accord avec les études précédentes (Saada et al., 2003).

Plusieurs mécanismes expliquent les propriétés antioxydantes du gel d'AV. Les composés phénoliques en général et les flavonoïdes en particulier sont de bons piègeurs des radicaux libres, ils interfèrent avec l'oxydation des lipides et d'autres molécules par la donation rapide d'un atome d'hydrogène ou d'un électron au radical libre. De plus, ils présentent une excellente capacité de chélation des ions métalliques notamment le Fe^{2+} et le Cu^{2+} . En effet, les ions métalliques sont nécessaires pour le fonctionnement des processus biochimiques et physiologiques cellulaires, mais dans certains cas et lorsque leur mécanisme d'action n'est pas

bien contrôlé, ces mêmes ions peuvent être à l'origine d'une peroxydation lipidique, un stress oxydatif, ou une blessure des tissus. A titre d'exemple, le Cu^{2+} est un stimulateur de la peroxydation des LDL. La quercétine contenue dans le gel AV présente une activité anti-radicalaire efficace et importante (Ray et al., 2013; Imessaoudene et al., 2016). Les acides phénoliques comme l'acide sinapique présentent une activité de piégeage des radicaux libres, ainsi ces dérivés peuvent affecter la peroxydation des lipides (Thiyam et al., 2006; Lu et al., 2016). Les anthraquinones telles que l'aloïne et ses dérivés sont de puissants antioxydants et leur effet antioxydant dépend de la dose. Les chromones tels que l'aloésine, l'aloérésine A et l'isoaloérésine D ont également une activité anti-radicalaire (Saritha et al., 2010; Ray et al., 2013). Une famille de polyphénols connus pour son pouvoir antioxydant, celui des tanins, qui inhibent la peroxydation lipidique et l'oxydation de l'acide ascorbique (Lee et al., 2012). Les polysaccharides du gel d'AV présentent un potentiel antioxydant. Selon Kaithwas et al. (2014), l'administration des polysaccharides d'AV exerce un effet protecteur contre la cardiotoxicité. En effet, ils présentent un potentiel de piégeage des radicaux libres (Kang et al., 2014).

Des études antérieures ont montré que le gel d'AV est capable d'activer les systèmes antioxydants endogènes en réduisant les taux cellulaires des cytochromes impliqués dans le métabolisme de la phase I, tout en induisant les enzymes du métabolisme de phase II (catalase, glutathion S-transférase, SOD) (Rana et al, 2000 ; Lim et al., 2003). En outre, La supplémentation en gel d'AV augmente la biodisponibilité de la vitamine E et C, en ralentissant l'absorption de ces deux vitamines, ce qui prolonge les demi-vies de ces antioxydants (Vinson et al., 2005). De plus, le gel d'AV inhibe certains enzymes qui génèrent les ROS comme la xanthine oxydase (Taukoorah et Mahomoodally, 2016).

Ces activités antioxydantes pourraient être associées à une action synergique des composés contenus dans le gel d'AV tels que les vitamines et les polyphénols (Lucini et al., 2015). La deuxième partie de cette étude de doctorat est consacrée à l'étude des effets *in vitro* du gel d'AV, en utilisant le gel à différents doses (10, 25, 50, 100 mg/ml). Les effets du gel AV sur la fonction proliférative et sur la variation des marqueurs du statut oxydant/ antioxydant intracellulaire sont déterminés sur des lymphocytes et splénocytes isolés à partir des rats témoins. Ce test *in vitro* est réalisé afin de comparer les réponses à différentes doses du gel d'AV dans un type cellulaire, sans anomalies provenant des rats donneurs.

Nos résultats montrent que la prolifération lymphocytaire et splénocytaire est stimulé par le gel d'AV de manière dose dépendante, la dose 50mg/ml induit une stimulation maximale. Par contre, le gel d'AV à une dose élevée (100mg / ml) exerce un effet inhibiteur. La stimulation

de la prolifération lymphocytaire et splénocytaire concordent avec l'augmentation de la sécrétion des cytokines (IL-4 et IL-2). Nos résultats sont en accord avec les études précédentes qui montre l'effet immunostimulant du gel d'AV (Altuğ et al., 2010 ; Akhtar et al., 2012 ; Bałan et al., 2014 ; Kumar et al., 2016).

Les cytokines sont capables de stimuler ou d'inhiber la prolifération ou la survie cellulaire, d'orienter la différenciation, plus spécialement celle des lymphocytes T, ou d'activer les fonctions ou les capacités migratoires de cellules cibles. La mesure de la production des cytokines est précédemment utilisée dans différentes études comme un moyen efficace pour détecter la présence des différents types de lymphocytes, Th1 ou Th2 (Meraou et al., 2016).

Nos résultats montrent que le rapport IL-2/IL-4 diminue par le gel d'AV de manière dose dépendante, la dose 50mg/ml induit une diminution maximale. De ce fait, le gel d'AV a stimulé la prolifération des Th2 au profit des Th1; autrement dit, il diminue le rapport Th1/Th2. Ces observations reflètent l'effet anti-inflammatoire du gel d'AV comme précédemment rapporté (Agung et al., 2016).

Le stress oxydatif est connu pour ces effets néfastes sur le système immunitaire, il induit une immunosuppression. Il provoque une atrophie lymphoïde. En effet, dans le thymus les lymphocytes immatures sont beaucoup plus fragiles au stress oxydatif, ce qui diminue la prolifération des lymphocytes T (Lee et al., 2016).

Dans les lymphocytes et les splénocytes cultivés en présence du gel d'AV, on note une diminution des marqueurs du stress oxydatif qui se manifeste par un taux réduit de MDA. En revanche, le gel d'AV induit une augmentation de la capacité antioxydante qui se manifeste par un taux élevé du GSH et une augmentation de l'activité de la catalase. Nos résultats confirment que le gel d'AV renforce la capacité antioxydante cellulaire par sa richesse en antioxydants qui empêche l'accumulation des ROS.

L'effet immunostimulant du gel d'AV peut être attribué aux polysaccharides notamment l'acémannane. En effet, le mannose acétylé imite le O-mannose bactérien ce qui entraîne une stimulation de la prolifération lymphocytaire et splénocytaire. En outre, l'acémannane peut moduler le système immunitaire en se liant aux récepteurs de la lectine, ainsi cela est attribué à de nombreux polysaccharides ayant une structure similaire. De plus, les cytokines induites par l'acémannane ne contribuent pas à l'induction de l'inflammation. En effet, il réduit le niveau de NO par la chélation de Fe²⁺ qui est nécessaire en tant que cofacteur pour la transcription du gène de l'oxyde nitrique synthase (iNOs) (Kumar et Tiku, 2016; Lee et al., 2016).

Discussion

L'effet anti-inflammatoire du gel d'AV peut être attribué à son effet inhibiteur de l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α) suite à la suppression des voies de transduction du signal (Habeeb et al., 2007; Budai et al., 2013). En outre, certaines protéines du gel d'AV possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Elles inhibent la voie de la lipoxigénase et la voie de la cyclo-oxygénase, ce qui réduit la synthèse des leucotriènes et des prostaglandines dans les processus inflammatoires (Das et al., 2011; Agung et al., 2016). De plus, les études précédentes ont constaté un effet immuno-modulateur de la vitamine C sur la prolifération des lymphocytes, la sécrétion des cytokines et le statut redox intracellulaire (Meraou et al., 2016).

Dans l'ensemble, le gel d'AV agit sur les phénomènes inflammatoires et immunitaires de par son action antioxydante et modulatrice sur le système immunitaire. En effet, le gel d'AV module la différenciation des lymphocytes et splénocytes en régulant l'expression des cytokines Th1 et Th2 et en réduisant le stress oxydatif intracellulaire.

Conclusion

Conclusion

L'obésité est reconnue comme une pathologie chronique caractérisée par son origine multifactorielle et par son hétérogénéité en termes de déterminants métaboliques et de facteurs de risque. Elle résulte avant tout d'un équilibre défaillant entre les apports liés à l'alimentation et les dépenses occasionnées par l'activité physique, ce qui conduit à l'adiposité. Les mécanismes cellulaires impliquant l'adiposité induisent des effets locaux et systémiques indésirables. Ceux-ci comprennent une accumulation des lipides dans les adipocytes, un stress oxydatif chronique et une résistance à l'insuline, avec des niveaux élevés des acides gras libres et des adipokines y compris les médiateurs inflammatoires. Ainsi, l'obésité nécessite une intervention dans plusieurs sites d'actions avec des solutions alternatives aux agents chimiques qui provoquent des effets secondaires. Les plantes jouent un rôle majeur dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques et ont reçu beaucoup d'attention en tant que sources de substances bioactives. L'*Aloe vera* fait partie de ces plantes à intérêt médical grâce à son gel riche en molécules bioactives, suggéré comme efficace dans le traitement des complications liées à l'obésité à savoir la dyslipidémie, le stress oxydatif et le dysfonctionnement immunitaire.

Nos résultats montrent que le régime cafeteria chez les rats induit des effets délétères sur le poids corporel et sur l'adiposité, caractérisés par un accroissement du tissu adipeux viscéral suite à une hyperphagie confirmant ainsi les propriétés obésogènes de ce régime hypercalorique et hyperlipidique.

La consommation du régime cafeteria perturbe également le métabolisme des glucides et des lipides car, les rats obèses affichent un phénotype analogue au syndrome métabolique caractérisé par une hyperglycémie, une hyperlipidémie et un stress oxydatif.

L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont associées à des altérations des fractions lipoprotéiques, menant à une élévation de TG-VLDL, TG-LDL, C-VLDL, C-LDL et une réduction de C-HDL. Ceci est associé à une augmentation de l'activité de la LPL hépatique et adipeuse. De plus, les réserves de graisse accrues au niveau du tissu adipeux sont maintenues par la réduction de l'activité de la LHS adipeuse. Ces anomalies peuvent être liées à un état d'insulino-résistance qui peut être la cause de l'hyperglycémie et l'accumulation des lipides observées chez les rats obèses. En effet, les perturbations du métabolisme lipidique et lipoprotéique sont associées à une accumulation des lipides au niveau des différents tissus, adipeux, hépatique, musculaire et intestinal, suite probablement à une augmentation de l'apport en lipides qui se caractérise par une activité LPL élevée et de la lipogenèse de novo. Cette accumulation dépasse la capacité d'élimination par la β oxydation, anomalies caractéristiques du régime cafeteria.

Conclusion

Concernant le statut redox, les résultats obtenus montrent que les rats obèses présentent un stress oxydatif intense caractérisé par une augmentation de la peroxydation des lipides et l'oxydation des protéines mais aussi par une diminution des capacités de défenses antioxydantes telles que le glutathion réduit et la catalase. Chez ces rats obèses, le stress oxydatif intracellulaire affiche une certaine gravité puisqu'il touche tous les organes et peut être à l'origine de lésions tissulaires, notamment la lésion hépatique qui se manifeste par les niveaux élevés des transaminases plasmatiques.

Nos résultats ont confirmé les effets positifs du gel d'*Aloe vera* chez les rats obèses. En effet, le traitement par le gel d'AV à 100 et 200 mg / kg / j pendant 8 semaines réduit le gain pondéral, l'adiposité, l'apport alimentaire et énergétique, avec une amélioration du profil lipidique circulant et tissulaire ainsi qu'une atténuation du stress oxydatif. La dose de 200 mg/kg/j a montré des effets plus bénéfiques.

Le rôle bénéfique du gel d'AV au cours de l'obésité est relié à son effet modulateur sur l'activité des lipases par l'action de multiples composés actifs, telles que la quercétine, qui agissent sur les facteurs de transcription impliqués dans l'adipogenèse, tout en induisant une lipolyse, ce qui réduit l'accumulation du tissu adipeux. De plus, la modulation des lipases adipocytaires était accompagnée d'une correction des marqueurs du syndrome métabolique par l'amélioration du métabolisme énergétique, principalement au niveau hépatique et musculaire. En effet, le gel d'AV diminue les voies de la gluconéogenèse et de la lipogenèse en faveur des voies de dégradation par l'action des composés actifs tels que les phytostérols et les anthocyanes qui régulent les facteurs de transcription.

L'effet bénéfique du gel d'AV est relié à la réduction de l'apport alimentaire. En effet, la régulation du métabolisme énergétique au niveau tissulaire améliore la sensibilité à la leptine, ce qui provoque une sensation de satiété. Ceci est également attribué à la richesse du gel en fibres. De plus, le gel d'AV interfère avec l'absorption des graisses intestinales en inhibant les enzymes digestifs.

L'effet antioxydant du gel d'AV est associé à une action synergique des composés contenus dans ce gel tels que les vitamines et les polyphénols qui présentent un potentiel de piégeage des radicaux libres et d'activation du système antioxydant endogène.

Nos résultats ont confirmé les effets immunostimulants et anti-inflammatoire du gel d'*Aloe vera* in vitro. En effet, le gel d'AV module la différenciation des lymphocytes et splénocytes en régulant l'expression des cytokines Th1 et Th2. Ceci grâce à sa richesse en polysaccharides et son potentiel antioxydant. Des perspectives pour poursuivre ce travail de recherche sont de voir les effets in vitro du gel d'AV sur les lymphocytes et les splénocytes isolés des rats

Conclusion

obèses. Ces cellules sont déjà exposées à un stress oxydatif in vivo et leurs réactions au gel d'AV in vitro peuvent être différentes des cellules isolées de rats témoins. D'autre part, il serait aussi intéressant de tester ce gel sur d'autres types cellulaires, comme les hépatocytes et les adipocytes, dont la fonction est altérée au cours de l'obésité. Ces études in vitro permettront de visualiser l'effet direct et spécifique du gel d'AV au niveau cellulaire.

Pour conclure ce travail de doctorat, la consommation à long terme du gel d'*Aloe vera* peut s'avérer utile pour le traitement de l'obésité. Ceci grâce à sa richesse en composés actifs qui agissent en synergie et dans plusieurs sites d'actions. Le gel d'*Aloe vera* a prouvé son effet anti-obésité grâce à son pouvoir anti-hyperlipidémique, antioxydant, immunostimulant et anti-inflammatoire. Le gel d'*Aloe vera* émerge donc comme un aliment multifonctionnel pour le traitement des complications liées à l'obésité.

Références bibliographiques

- Adeyemi OM, Vibhakar S, Evans AT (2009). Obesity and lymphocyte subsets in virologically suppressed HIV-infected patients. *Metabolism Clinical and Experimental*. 58: 1285–1287.
- Aebi H (1974). Catalase. In *methods of enzymatic analysis*. (Bergmeyer, H. U., ed.), Verlag Chemie, Weinheim. 2(2): 673–684.
- Aghajani M, Imani A, Faghihi M, Vaez Mahdavi MR, Mahboubi S, Moradi F, Moghaddam EK (2017). Does increased nitric oxide production and oxidative stress due to high fat diet affect cardiac function after myocardial infarction? *J Cell Mol Anesth*. 2(1): 3-8.
- Agung VL, Mappiasse AA, Wahab S, Alam G, Cangara MH, Patellongi I (2016). Anti-inflammatory effect of Aloe vera Burm F. on COX-2 and histamine expression in mice skin exposed to UVB. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 4 (4): 94-97.
- Ahmed M, Hussain F (2013). Chemical composition and biochemical activity of Aloe vera (Aloe barbadensis Miller) leaves,” *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*. 3: 29–33.
- Ahlawat KS, Khatkar BS (2011). Processing, food applications and safety of Aloe vera products: a review. *J Food Sci Technol*. 48(5): 525–533.
- Akhtar M, Hai A, Awais MM, Iqbal Z, Muhammad F, Ul Haq A, Anwar MI (2012). Immunostimulatory and protective effects of Aloe vera against coccidiosis in industrial broiler chickens. *Vet Parasitol*. 25; 186(3-4): 170-177.
- Altuğ N, Yüksek N, Agaoglu ZT (2010). Immunostimulatory effects of Aloe vera and beta-Glucan on cellular and humoral immune responses following vaccination with polyvalent vaccines in dogs. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 16(3): 405-412.
- Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML (2016). Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *American Society for Nutrition. Adv Nutr*. 7: 66–75.
- Anand S, Muthusamy VS, Sujatha S (2010). Aloe emodin glycosides stimulate glucose transport and glycogen storage through PI3K dependent mechanism in L6 myotubes and inhibits adipocyte differentiation in 3T3L1 adipocytes. *FEBS Lett*. 584:3170-3178.
- AOAC (1990). *Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists*. 15th Ed. Association of Official Analytical Chemists Inc. Suite 400 2200 Wilson Boulevard, Arlington, Virginia 22201, USA. pp. 69-81.
- AOVC (1996). *Methods of vitamin assay*. Association of Vitamin Chemists Inc. (Ed) Interscience Publishers, pp.306-312.

- APG III (2009). The Angiosperm Phylogeny Group. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APGIII. *Botanical Journal of the Linnean Society*. 161: 105–121.
- Balan BJ, Niemcewicz M, Kocik J, Jung L, Skopińska RE, Skopiński P (2014). Oral administration of Aloe vera gel, anti-microbial and anti-inflammatory herbal remedy, stimulates cell-mediated immunity and antibody production in a mouse model. *Centr Eur J Immunol*. 39 (2): 125–130.
- Ball GFM (1988). *Fat-soluble vitamin assays in food analysis*. London: Elsevier. 326p.
- Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton P, Abate N, Aronne LJ, Samuel VT (2013). Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*. 7: 304–383.
- Bensalah M, Bouanane S, Baba Ahmed FZ, Merzouk H, Merzouk SA, Michel N (2016). Effect of cafeteria diet on lipid metabolism and lipase activities in wistar rats. *Eur. Chem. Bull*. 5(3): 99-103.
- Bouanane S, Merzouk H, Benkalfat NB, Soulimane N, Merzouk SA, Gresti J, Tessier C, Narce M. (2009). Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clin Sci*. 116: 669–680.
- Bouanane S, Merzouk H, Benkalfat NB, Soulimane N, Merzouk SA, Gresti J, Tessier C, Narce M. (2010) Hepatic and very low-density lipoprotein fatty acids in obese offspring of overfed dams. *Metab Clin Exp*. 59: 1701–1709.
- Bruneton J (2009). *Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales*, 4e ed., Paris, Tec & Doc - Editions Médicales Internationales. P 1288.
- Budai MM, Varga A, Milesz S, ozsér JT, Benk S (2013). Aloe vera downregulates LPS-induced inflammatory cytokine production and expression of NLRP3 inflammasome in human macrophages. *Molecular Immunology*. 56. 471– 479.
- Burstein M, Fine A, Atger V (1989). Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high-density lipoproteins by differential dextran sulfate magnesium chloride precipitation. *Biochem*. 71: 741–746.
- Burstein M, Scholnick HR, Morfin R (1970). Rapid method for the isolation of lipoproteins by precipitation with polyanions. *JLR*. 11: 583-595.
- Chandan BK, Saxena AK, Shukla S, Sharma N, Gupta DK, Suri KA, Suri J, Bhadauria M, Singh B. (2007). Hepatoprotective potential of Aloe barbadensis Mill. Against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity. *Journal of Ethnopharmacology*. 111: 560–566.

Références bibliographiques

- Cellini L, Di Bartolomeo S, Campi E, Genovese S, Locatelli M, Di Giulio M (2014). In vitro activity of Aloe vera inner gel against *Helicobacter pylori* strains. *Lett Appl Microbiol.* 59: 43-48.
- Cristiano G, Murillo-Amador B, De Lucia B (2016). Propagation techniques and agronomic requirements for the cultivation of Barbados Aloe (*Aloe vera* (L.) Burm. F.)—A Review. *Front Plant Sci.* 7:1410. doi: 10.3389/fpls.2016.01410
- Choi HC, Kim SJ, Son KY, Oh BJ, Cho BL (2013). Metabolic effects of Aloe vera gel complex in obese prediabetes and early non-treated diabetic patients: randomized controlled trial. *Nutrition.* 29: 1110-1114.
- Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V (2018). M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 162(2): 79-82.
- Dana N, Javanmard SH, Asgary S, Asnaashari H, Abdian N (2012). The effect of Aloe vera leaf gel on fatty streak formation in hypercholesterolemic rabbits. *J Res Med Sci.* 17: 439-442.
- Darimont C, Turini M, Epitoux M, Zbinden I, Richelle M, Montell E, Ferrer-Martinez A, Macé K. (2004). β 3-adrenoceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. *Nutrition & Metabolism.* 1: 4-13.
- Das S, Mishra B, Gill D, Ashraf MS, Singh AK, Sinha M, Sharma S, Xess I, Dalal K, Singh TP, Dey S (2011). Isolation and characterization of novel protein with anti-fungal and anti-inflammatory properties from *Aloe vera* leaf gel. *International Journal of Biological Macromolecules.* 48 (1) : 38-43.
- Da Silva AS, Pauli JR, Ropelle ER, Oliveira AG, Cintra DE, De Souza CT, Velloso LA, Carneiro JB, Saad MJ (2010). Exercise intensity, inflammatory signaling and insulin resistance in obese rats. *Med Sci Sports Exerc.* 42(12): 2180-2188.
- Delzenne NM., Cani PD (2008). Implication de la flore intestinale dans le métabolisme énergétique. *Medecine /Sciences.* 24: 505-510.
- Draper H, Hadley M (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 186: 421–231.
- Duclos M, Duché P, Guezennec CY, Richarde R, Rivière D, Vidalin H (2010). Position de consensus : activité physique et obésité chez l'enfant et chez l'adulte. *Science & Sports.* 25: 207-225.

Références bibliographiques

- Duran T, Zainalbden HA, Kocak N (2017). Is obesity genetic disease? *J Turgut Ozal Med Cent.* 24. 531–534.
- Eldeeb R, Shantakumari N, Gamal-Eldin MH, Khowailed EA, Fathy MM (2013). The response of lipolytic activity in adipose tissue to saturated fat. *IOSR Journal of Pharmacy.* 3: 35–40.
- Ellman GL (1959). Tissue sulphhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 82: 70–77.
- Elstner EF, Youngman R J, Obwald W (1983) Superoxide dismutase. In: *Methods of Enzymatic Analysis* (Ed. H. B. Bergmeyer). 3 (3): 293–302.
- Faucher P, Poito C (2016). Physiopathologie de l'obésité. *Revue du Rhumatisme Monographies.*83 (1):6-12.
- Feingold KR, Grunfeld C (2016). Effect of inflammation on HDL structure and function. *Curr Opin Lipidol.* 27(5): 521-30.
- Franco RR, Carvalho DS, de Moura FBR, Justino AB, Silva HSG, Peixoto LG (2017). Evaluation of α -amylase, α -glucosidase and lipase inhibitory activities of some medicinal plants used in type-2 Diabetes Mellitus and its anti-glycation and antioxidant roles. *Journal of Ethnopharmacology.* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.032>
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation.* 114: 1752-176.
- Funakoshia T, Kanzakib N, Otsukab Y, Izumo T, Shibata H, Machida S. (2018). Quercetin inhibits adipogenesis of muscle progenitor cells in vitro. *Biochemistry and Biophysics Reports.* 13: 39–44.
- Gamboa-Gómez CI, Rocha-Guzmán NE, Gallegos-Infante, JA, Moreno-Jiménez MR, Vázquez-Cabral BD, González-Laredo RF (2015). Plans with potential use on obesity and its complications. *Excli. Journal.* 14: 809–883.
- Greenberg AS, Obin MS (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 83: 461-465.
- Guyton JR, Bays HE (2007). Safety considerations with niacin therapy. *The American Journal of Cardiology.* 99 (6): 22–31.
- Habeeb F , Stables G, Bradbury F, Nong F, Cameron P, Plevin R, Ferro VA (2007). The inner gel component of Aloe vera suppresses bacterial-induced pro-inflammatory cytokines from human immune cells. *Methods.* 42. 388–393.

- Hamman JH (2008). Composition and applications of Aloe vera leaf gel. *Molecules*. 13: 1599-1616.
- Han SN, Jeon KJ, Kim MS, Kim HK, Lee AJ (2011). Obesity with a Body Mass Index under 30 Does Not Significantly Impair the Immune Response in Young Adults. *Nutrition Research*. 31: 362–369.
- Harborne JB (1998). *Phytochemical methods: A guide to modern techniques of plant analysis*. Chapman and Hall Thomson Science (UK).3: 203-234.
- Haritha K, Ramesh B, Saralakumari D (2014). Effect of Aloe vera gel on antioxidant enzymes in streptozotocin-induced cataractogenesis in male and female Wistar rats. *Journal of Acute Medicine*. 4: 38-44.
- Hassanpour H (2014). Effect of Aloe vera gel coating on antioxidant capacity, antioxidant enzyme activities and decay in raspberry fruit. *LWT - Food Science and Technology*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2014.07.049>
- Helkin A, Stein JJ, Lin S, Siddiqui S, Maier KG and Gahtan V (2016). Dyslipidemia Part 1- Review of lipid metabolism and vascular cell physiology. *Vascular and Endovascular Surgery*. 50 (2): 107-118.
- Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, Kihara Y (2014). Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. 24(4): 165-169.
- Huseini HF, Kianbakht S, Hajiaghae R, Dabaghian FH (2012). Anti-hyperglycemic and anti-hypercholesterolemic effects of Aloe vera leaf gel in hyperlipidemic type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Planta Med*. 78: 311–316.
- Hussain A, Sharma C, Khan S, Shah K, Haque S (2015). Aloe vera inhibits proliferation of human breast and cervical cancer cells and acts synergistically with cisplatin. *Asian Pac J Cancer Prev*. 16: 2939–2946.
- Hsu CL, Huang SL, Yen GC (2006). Inhibitory effect of phenolic acids on proliferation of 3T3-L1 preadipocytes in relation to their antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 54: 4191–4197.
- Ikarashi N, Toda T, Okaniwa T, Ito K, Ochiai W, Sugiyama K (2011). Anti-obesity and anti-diabetic effects of acacia polyphenol in obese diabetic KKAy mice fed high-fat diet. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011: 1-10. Article ID 952031.

- Imessaoudene A, Merzouk H, Berroukeche F, Mokhtari N, Bensenane B, cherrak S, Merzouk SA, Elhabiri M (2016). Beneficial effects of quercetin–iron complexes on serum and tissue lipids and redox status in obese rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 29: 107–115.
- Jain N, Vijayaraghavan R, Chandra S, Lomash V, Ali M. (2010). Aloe vera gel alleviates cardiotoxicity in streptozocin-induced diabetes in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 62: 115–123
- Jiang F, Lim HK, Morris MJ, Prior L, Velkoska E, Wu X, Dusting GJ (2011). Systemic upregulation of NADPH oxidase in diet-induced obesity in rats. *Redox Report*. 16: 223-229.
- Jung UJ, Choi MS (2014). Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin Resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 15: 6184-6223
- Kabbaj O, Yoon SR, Holm C, Rose J, Vitale ML, Pelletier MR (2003). Relationship of the hormone-sensitive lipase-mediated modulation of cholesterol metabolism in individual compartments of the testis to serum pituitary hormone and testosterone concentrations in a seasonal breeder, the mink (*Mustela vison*). *Biol Reprod*. 68: 722–734.
- Kaithwas G, Kumar A, Pandey H, Acharya AK, Singh M, Bhatia D, Mukerjee A (2008). Investigation of comparative antimicrobial activity of Aloe vera gel and juice. *Pharmacologyonline*.1:239–243.
- Kaithwas G, Singh P, Bhatia D (2014). Evaluation of in vitro and in vivo antioxidant potential of polysaccharides from Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) gel. *Drug Chem Toxicol*. 37(2):135-143.
- Kanneganti TD, Dixit VD (2012). Immunological complications of obesity. *Nat Immunol*. 13: 707–712.
- Kang MC, Kim SY, Kim YT, Kim EA, Lee SH, Ko SC, Wijesinghe WA, Samarakoon KW, Kim YS, Cho JH, Jang HS, Jeon YJ (2014). In vitro and in vivo antioxidant activities of polysaccharide purified from Aloe vera (*Aloe barbadensis*) gel. *Carbohydr Polym*. 99: 365–371.
- Karaouzene N, Merzouk H, Aribi M, Merzouk SA, Berrouguet AY, Tessier C, Narce M. (2011). Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: A comparison of older with young men. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 21: 792–799.

- Kesh SB, Sarkar D, Manna K (2016). High-fat diet-induced oxidative stress and its impact on metabolic syndrome: a review. *Asian J Pharm Clin Res.* 9: 47-52.
- Klop B, Elte J W F, Cabezas M G (2013). Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients.* 5: 1218-1240.
- Kim K, Kim H, Kwon J, Lee S, Kong H, Im S, Lee YH, Lee YR, Oh ST, Jo TH, Park YI, Lee CK, Kim K (2009). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of processed Aloe vera gel in a mouse model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Phytomedicine* .16: 856–863.
- Kong H, Lee S, Shin S, Kwon J, Jo TH, Shin E, Shim K. (2010). Down-regulation of adipogenesis and hyperglycemia in diet-induced obesity mouse model by Aloe QDM. *Biomolecules & Therapeutics.* 18: 336–342.
- Kotchen TA (2010). Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *American Journal of Hypertension.* 23(11):1170-1178.
- Kobayashi MT, Kagawa K, Narumi S, Itagaki T, Hirano K, Iseki (2008). Bicarbonate supplementation as a preventive way in statins- induced muscle damage. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 11: 1–8.
- Kryachkova AA, Savelyeva SA, Gallyamov MG, Shestakova MV, Kutiryina IM (2010). The role of obesity in renal injury in patients with metabolic syndrome. *Nefrologiia i dializ.* 12(1): 34-38.
- Kumar M, Rakesh S, Nagpal R, Hemalatha M D, Ramakrishna A, Sudarshan V, Ramagoni R, Shujaiddin M, Verma V, Kumar A, Tiwari A, Singh B, Kumar R (2013). Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and Aloe vera gel improve lipid profiles in hypercholesterolemic rats. *Nutrition.* 29: 574–579
- Kumar S, Tiku AB (2016). Immunomodulatory potential of acemannan (polysaccharide from Aloe vera) against radiation induced mortality in Swiss albino mice. *Food and Agricultural Immunology.* 27 (1): 72–86.
- Kumar R, Sharma B, Tomar NR, Roy P, Gupta AK, Kumar A (2011). In vivo evaluation of hypoglycemic activity of Aloe spp. and identification of its mode of action on GLUT-4 gene expression in vitro. *Appl Biochem Biotechnol.* 164: 1246-1256.
- Kwon KH, Hong MH, Hwang SY, Moon BY, Shin S, Baek JH, Park YH (2011). Antimicrobial and immunomodulatory effects of Aloe vera peel extract. *Journal of Medicinal Plants Research.* 5 (22). 5384-5392.

- Laissouf A, Mokhtari N, Merzouk H (2014). L'effet thérapeutique de l'huile de lin «*linum usitatissimum*» sur l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie chez des rats obèses âgés. *Afrique Science*. 10(2) : 409 -418.
- Lalanza JF, Caimari A, Del Bas JM, Torregrosa D, Cigarroa I, Pallas M, Capdevila L, Arola L, Escorihuela RM (2014). Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PLoS ONE*. 9: 1-9.
- Lee Y, Im A, Kim J, Lee S, Kwon J, Lee H, Kong H, Song Y, Shin E, Do SG, Lee CK, Kim K (2016). Modified Aloe polysaccharide restores chronic stress-induced immunosuppression in mice. *Int J Mol Sci*. 17. doi:10.3390/ijms17101660
- Lee S, Do S, Kim SY, Kim J, Jin Y, Lee CH (2012). Mass spectrometry-based metabolite profiling and antioxidant activity of Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) in different growth stages. *J Agric Food Chem*. 60: 11222–11228.
- Le Lay S, Simard G, Martinez MC, Andriantsitohaina R (2014). Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. ID 908539. P 1-18.
- Levine RL, Garland D, Oliver CN, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*. 186: 464–478.
- Lim BO, Seong N S, Choue RW (2003). Efficacy of dietary Aloe vera supplementation on hepatic cholesterol and oxidative status in aged rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 4: 292–296.
- Liu J, Han L, Zhu L, Yu Y (2016). Free fatty acids, not triglycerides, are associated with non-alcoholic liver injury progression in high fat diet induced obese rats. *Lipids in Health and Disease*. 15:27.
- Locatelli L, Pataky Z, Joly C, Goly A (2016). How to support obese patients in a long-term process of change. *Revue Medicale Suisse*: 12(511): 584-586.
- Lovegrove A, Edwards CH, De Noni I (2017). Role of polysaccharides in food, digestion, and health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 57(2): 237-253.
- Lopez IP, Marti A, Milagro FI, Zulet MA, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA, Miguel D (2003). DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes Res*. 11:188–194.
- Lowry OH, Roserbrough NJ, Farr AL, Randall RI (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 193: 265-275.

Références bibliographiques

- Lu Y, Wang A, Shi P, Zhang H, Li Z (2016). Kinetic reaction mechanism of Sinapic acid scavenging NO₂ and OH radicals: A theoretical study. *PLoS One*, 11, e0162729.
- Lucini L, Pellizzoni M, Pellegrino R, Molinari GP, Colla G (2015). Phytochemical constituents and in vitro radical scavenging activity of different Aloe species. *Food Chemistry*. 170: 501–507.
- Lumeng CN, Saltiel AR (2011). Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 121: 2111–2117.
- Lutz TA, Woods SC (2012). Overview of animal models of obesity. *Curr Protoc Pharmacol*. 61: 1-22.
- Macedo RC, Bondan EF, Otton R (2017). Redox status on different regions of the central nervous system of obese and lean rats treated with green tea extract. *Nutr Neurosci*. 31: 1-13.
- Mahomoodally MF (2013). Traditional medicines in Africa: An appraisal of ten potent African medicinal plants. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. ID 617459, p14.
- Manvitha K, Bidya B (2014). Aloe vera: a wonder plant its history, cultivation and medicinal uses. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2 (5): 85–88.
- Matsuda M, Shimomura I (2013). Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2013.05.004>
- Mathe D, Serougne C, Ferezou J, Lecuyer B (1991). Lipolytic activities in rats fed a sucrose-rich diet supplemented with either cystine or cholesterol: relationships with lipoprotein profiles. *Ann Nutr Metab*. 35: 165-173.
- Meraou A, Merzouk h, Saidi A, Medjdoub A, Merzouk SA, Belbraouet S (2016). Vitamins C, E, and NADH on in vitro lymphocyte proliferation and redox status among obese patients. *Food and Nutrition Sciences*. 7: 1082–1098.
- Medjdoub SA, Merzouk H, Merzou FZ, Chiali M, Narce (2011). Effects of Mancozeb and Metribuzin on in vitro proliferative responses and oxidative stress of human and rat spleen lymphocytes stimulated by mitogens. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 101(1): 27–33.
- Mittendorfer B, Magkos F, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S (2009). Relationship between body fat mass and free fatty acid kinetics in men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 17(10): 1872–1877.

- Misawa E, Tanaka M, Nabeshima K, Nomaguchi K, Yamada M, Toida T, Iwatsuki K (2012a). Administration of dried Aloe vera gel powder reduced body fat mass in diet induced obesity (DIO) rats. *J Nutr Sci Vitaminol*. 58: 195–201.
- Misawa E, Tanaka M, Nomaguchi K, Nabeshima K, Yamada M, Toida T, Iwatsuki K (2012b). Oral ingestion of Aloe vera phytosterols alters hepatic gene expression profiles and ameliorates obesity-associated metabolic disorders in Zucker diabetic fatty rats. *J Agric Food Chem*. 60: 2799–2806.
- Michaud A, Drolet R, Noel S, Paris G, Tchernof A (2012). Visceral fat accumulation is an indicator of adipose tissue macrophage infiltration in women. *Metabolism*. 61: 689–698.
- Michayewicz N (2013). Aloe Vera, medicinal plant traditionally and widely used for thousands of years, to the many pro therapeutic properties. Miracle plant? Pharmacy faculty. University of Lorraine. 151.
- Minokoshi Y, Toda C, Okamoto S (2012). Regulatory role of leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 16 (3): 562-568.
- Morrya J, Ngamcherdtrakula J, Yantasee W (2017). Oxidative stress in cancer and fibrosis: opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles. *Redox Biology*. 11: 240–253.
- Morisset AS, Huot C, Legare D, Tchernof A (2008). Circulating IL-6 concentrations and abdominal adipocyte isoproterenol-stimulated lipolysis in women. *Obesity*. 16: 1487–1492.
- Mohamed EAK (2011). Antidiabetic, antihypercholesteremic and antioxidative effect of Aloe vera gel extract in alloxan induced diabetic rats. *Austral J Basic Appl Sci*. 5:1321–1327.
- Mosmann T (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*. 65: 55–63.
- Mude RM, Somesula SR, Adi PJ, Matcha B (2012). Diabetic regulation through blood constituent's modulations on treatment with Aloe Vera in alloxan induced diabetic rats. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 7: 649 – 655.
- NCD-RisC (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 390: 2627–2642.

- Noeman SA, Hamooda HE, Baalash AA (2011). Biochemical study of oxidative stress markers in the liver, kidney and heart of high fat diet induced obesity in rats. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 3:17- 25.
- Nomaguchi K, Tanakaa M, Misawaa E, Yamadaa M, Toidaa T, Iwatsukia K, Goto T, Kawada T (2011). Aloe vera phytosterols act as ligands for PPAR and improve the expression levels of PPAR target genes in the livers of mice with diet-induced obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*. 5: 190– 201.
- Oh J, Riek AE, Weng S, Petty M, Kim D, Colonna M, Bernal-Mizrachi C (2012). Endoplasmic reticulum stress controls M2 macrophage differentiation and foam cell formation. *Journal of Biological Chemistry*. 287 (15): 11629–11641.
- Ozsoy N, Candoken E, Akev N (2009). Implications for degenerative disorders. Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, <beta>-carotene, <alpha>-tocopherol in Aloe vera. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2: 1-8.
- Ozsoy N, yanardag R, Can A, Akev N, Okyar A. (2008). Effectiveness of Aloe vera versus Glibenclamide on serum lipid parameters, heart and skin lipid peroxidation in type-II diabetic rats. *Asian Journal of Chemistry*. 20 (4): 2679–2689.
- Pan Q, Pan H, et al (2013). Inhibition of the angiogenesis and growth of aloin in human colorectal cancer in vitro and in vivo. *Cancer Cell Int*. 13: 69.
- Pandey R, Mishra A (2010). Antibacterial activities of crude extract of Aloe barbadensis to clinically isolated bacterial pathogens. *Appl Biochem Biotechnol*. 160: 1356-1361.
- Parekh PJ, Arusi E, Vinik AI, Johnson DA (2014). The role and influence of gut microbiota in pathogenesis and management of obesity and metabolic syndrome. *Frontiers in endocrinology*. doi: 10.3389/fendo.2014.00047
- Petitjean P, Laville M (2012). Les dessous de nos tables pour une alimentation saine et responsable, Fondation APRIL Santé Équitable, Lyon – France, p108.
- Pothuraju R, Sharma RJ, Rather SA, Singh S (2016). Comparative evaluation of anti-obesity effect of Aloe vera and Gymnema sylvestre supplementation in high-fat diet fed C57BL/6J mice. *J Intercult Ethnopharmacol* . 5(4). DOI:10.5455/jice.20160623122710
- Pozza C, Isidori AM (2018). What's behind the obesity epidemic. In: Laghi A, Rengo M. (eds) *Imaging in Bariatric Surgery*. Springer, Cham. pp1-8.
- Radha MH, Laxmipriya NP (2015). Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 5: 21–26.

- Rana P, Singh S, Dhanalakshmi, Ramesha AR (2000). Chemomodulatory action of Aloe vera on the profiles of enzymes associated with carcinogen metabolism and antioxidant status regulation in mice. *Phytomedicine*. 7: 209–219.
- Ray A, Dutta Gupta S, Ghosh S (2013). Evaluation of anti-oxidative activity and UV absorption potential of the extracts of Aloe vera L. gel from different growth periods of plants. *Ind Crops Prod*. 49(3): 712–719.
- Riyanto E, Wariyah CH (2018). Hypoglycemic effect of instant Aloe vera on the diabetic rats. *Food Research*. 2: 46 - 50.
- Rodriguez RE, Darias MJ, Diaz RC (2010). Aloe vera as a functional ingredient in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 50: 305-326.
- Rodriguez E, Ribot J, Rodriguez AM, Palou A (2004). PPAR- γ 2 expression in response to cafeteria diet: gender- and depot-specific effects. *Obes Res*. 12: 1455–1463.
- Rosen E, Spiegelman BM (2014). What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 156 (1-2): 20-44.
- Rosin TC, Da Silva ASR, De Moraes C (2012). Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. *Rev Assoc Med Bras*. 58(3): 383-387.
- Saada HN, Ussama ZS, Mahdy AM (2003). Effectiveness of Aloe vera on the antioxidant status of different tissues in irradiated rats. *Pharmazie*. 58: 929–931.
- Sahu PK, Giri DD, Singh R, Pandey P, Gupta S, Shrivastava AK, Kumar A, Pandey KD (2013). Therapeutic and medicinal uses of Aloe vera: A Review. *Pharmacology & Pharmacy*. 4: 599-610.
- Sampey BP, Vanhoose AM, Winfield HM, Freerman AJ, Muehlbauer MJ, Fueger PT, Newgard CB, Makowski L (2011). Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity*. 19: 1109–1117.
- Saini DK, Saini MR (2011). Evaluation of radioprotective efficacy and possible mechanism of action of Aloe gel. *Environ Toxicol Pharmacol*. 31: 427-435.
- Sánchez-Machado DI, López-Cervantes J, Sendón R, Sanches-Silva A (2017). Aloe vera: ancient knowledge with new frontiers. *Trends in Food Science & Technology*. doi:10.1016/j.tifs.2016.12.005.
- Saito M, Tanaka M, Misawa E, Yamada M, Yamauchi K, Iwatsuki K (2012). Aloe vera gel extract attenuates ethanol-induced hepatic lipid accumulation by suppressing the expression of lipogenic genes in mice. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*. 76: 2049–2054.

- Saltiel AR, Olefsky JM (2017). Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 127 (1):1-4.
- Saritha V, Anilakumar RK, Khanum F (2010). Antioxidant and antibacterial activity of *Aloe vera* gel extracts. *International Journal of Pharmaceutical and Biological Archive.* 1(4): 376–84.
- Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L (2013). Obesity associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci.* 14: 10497-10538.
- Schmelzer GH, Gurib-Fakim A (2008). Ressources végétales de l'Afrique tropicale, plantes médicinales. *Fondation PROTA.* 11(1) : 94-95.
- Seo YS, Kang OH, Kim SB, Mun SH, Kang DH, Yang DW, Choi JG, Lee YM, Kang DK, Lee HS, Kwon DY (2015). Quercetin prevents adipogenesis by regulation of transcriptional factors and lipase in OP9 cells. *International Journal of Molecular Medicine.* 35: 1779–1785.
- Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid–induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 116: 3015–3025.
- Shin E, Shin S, Kong H, Lee S, Do SG, Jo TH, Park YI, Lee CK, Hwang IK, Kim K (2011). Dietary Aloe reduces adipogenesis via the activation of AMPK and suppresses obesity-related inflammation in obese mice. *Immune Network.* 11(2): 107-113
- Shelton MS (1991). Aloe vera, its chemical and therapeutic properties. *International Journal of Dermatology.* 30: 679-683.
- Simão Assaid A, Duarte CA, Chagas BPM (2012). Inhibition of digestive enzymes by medicinal plant aqueous extracts used to aid the treatment of obesity. *Journal of Medicinal Plants Research.* 6(47): 5826-5830.
- Ståhlman M, Fagerberg B, Adiels M, Ekroos K, Chapman JM, Kontush A (2013). Dyslipidemia, but not hyperglycemia and insulin resistance is associated with marked alterations in the HDL lipidome in type 2 diabetic subjects in the DIWA cohort: Impact on small HDL particles. *Mol Cell Biol Lipids.* 1831: 1609–1617.
- Strissel KJ, DeFuria J, Shaul ME, Bennett G, Greenberg AS and Obin MS (2010). T-Cell recruitment and Th1 polarization in adipose tissue during diet-induced obesity in C57BL/6 mice. *Obesity.* 18: 1918–1925.
- Surjushe A, Vasani R, Sable DG. (2008). Aloe vera: a short review. *Indian Journal of Dermatology.* 53(4): 163-166.

- Subash-Babu P, Alshatwi AH (2012). Aloe-Emodin inhibits adipocyte differentiation and maturation during in vitro human mesenchymal stem cell adipogenesis. *J Biochem Molecular Toxicology*. DOI 10:1002/jbt.21415
- Tanabe K, Liu Y, Hasan SD, Martinez SC, Cras-Méneur C, Welling CM, Bernal-Mizrachi E, Tanizawa Y, Rhodes CJ, Zmuda E, Hai T, Abumrad NA, Permutt MA (2011). Glucose and fatty acids synergize to promote b-cell apoptosis through activation of glycogen synthase kinase. *PLOSE one* 6(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018146>
- Tanaka M, Yamada M, Toida T, Iwatsuki K (2012). Safety evaluation of supercritical carbon dioxide extract of Aloe vera gel. *Journal of Food Science*. 71: 2–9.
- Tangvarasittichai S (2012). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 6(3): 456–480.
- Taukoorah U, Mahomoodally MF (2016). Crude Aloe vera gel shows antioxidant propensities and inhibits pancreatic lipase and glucose movement in vitro. *Advances in Pharmacological Sciences*. Article ID 3720850. DOI : 10.1155/2016/3720850.
- Taylor F (1985). Flow-through pH-stat method for lipase activity. *Analytical Biochemistry*. 148: 149-153.
- Tchernof A, Després JP (2013). Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 93: 359–404.
- Thiyam U, Stockmann H, Felde TZ, Schwarz K (2006). Antioxidative effect of the main sinapic acid derivatives from rapeseed and mustard oil by-products. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 108: 239–248.
- Thomàs-Moyà E, Gómez-Pérez Y, Fiol M, Gianotti M, Lladó I, Proenza AM (2008). Gender related differences in paraoxonase 1 response to high-fat diet-induced oxidative stress. *Obesity*. 16: 2232–2238.
- Tietz NW, Astles JR, ShueyDF (1989). Lipase activity measured in serum by a continuous monitoring pH-Stat technique-an update. *Clin Chem*. 35:1688-1693.
- The Plant List (2013). A working list of all plant species. [http:// www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=aloe](http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=aloe). [Accessed 29st April 2018].
- Trease GE, Evans WC (1989). *A textbook of Pharmacognosy*. 13th edition Bacilluere Tinal Ltd, London.
- Upton R, Axentiev P (2012). Aloe vera leaf, Aloe vera leaf juice, Aloe vera inner leaf juice. *Standards of Identity Analysis and Quality Control*. AHP.
- Vinson JA, Al-Kharrat H, Andreoli L (2005). Effect of Aloe vera preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. *Phytomedicine*. 12. p760.

- Vatier C, Poitou C, Clément K (2014). Evaluation of visceral fat in massive obesity. In: Watson RR, editor. Nutrition in the prevention and treatment of abdominal obesity. Elsevier. p. 68–73.
- Van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, Morrison JL, Muhlhausler BS (2015a). Epigenetics and human obesity. *Int J Obes.* 39: 85–97.
- Van Dijk SJ, Tellam RL, Morrison JL, Muhlhausler BS, Molloy PL (2015b). Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clin Epigenetics.* 7: 66. DOI: 10.1186/s13148-015-0101-5
- Volery M, Latino A, Bonnemain A, Perroud N, Ourrad A (2015). Prise en charge psychologique de l'obésité : au-delà de la thérapie cognitivo-comportementale. *Rev Med Suisse.* 11: 704-708.
- Vega-Galvez A, mirinda M, Uribe E (2010). Effect of temperature on structural properties of Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) gel and Weibull distribution for modelling drying process. *Food and Bioproducts Processing.* 88: 138–144.
- Wang J, Li X, Han X, Yang K, Liu B, Li Y, Wu P, Liu X, Yu K, Dai K, Yuan J, Yao P, Zhang X (2015). Serum creatinine levels and risk of metabolic syndrome in a middle-aged and older Chinese population. *Clinica Chimica Acta.* 440: 177–182.
- WHO (2017). World Health Organization. Obesity and overweight. Fact Sheet No 311. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (Access date Avril 2018).
- Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE (2009). Adipose tissue: The new endocrine organ? A review article. *Digestive Diseases and Sciences.* 54(9): 1847–1856.
- Wyatt HR (2013). Update on treatment strategies for obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 98(4): 1299-1306.
- Yan F, Zheng X (2017). Anthocyanin-rich mulberry fruit improves insulin resistance and protects hepatocytes against oxidative stress during hyperglycemia by regulating AMPK/ ACC/mTOR pathway. *Journal of Functional Foods.* 30: 270–281.
- Yuan X, Wei G, You Y, Huang Y, Lee H J, Dong M, Lin J, Hu T, Zhang H, Zhang C, Zhou H, Ye R, Qi X, Zhai B (2017). Rutin ameliorates obesity through brown fat activation. *The FASEB Journal.* 31: 333–345.
- Zhao HL, Harding SV, Marinangeli CPF, Kim YS, Jones PJH (2008). Hypocholesterolemic and anti-obesity effects of saponins from *Platycodon grandiflorum* in hamsters fed atherogenic diets. *Journal of Food Sciences.* 73 (8): 195- 200.

Références bibliographiques

Zadeh, JB, Kor NM (2014). Component and application Aloe vera plant in medicine. International journal of Advanced Biological and Biomedical Research. 2: 1876–1882.

Annexes

Tableau A1. Paramètres biochimiques plasmatiques chez les rats

Lots		Glucose (mg/dL)	Protéines totales (g/L)	Créatinine (g/L)	Urée (mmol/L)
Rats témoins	C	83±5 ^d	59,80±1,90 ^b	0,62±0,05 ^c	13,60±1,20 ^a
	C100	77±4 ^d	61,50±1,20 ^b	0,61±0,04 ^c	13,40±1,90 ^a
	C200	75±5 ^d	55±1,92 ^c	0,60±0,03 ^c	13,80±1,70 ^a
Rats obèses	O	162±9 ^a	63,80±1,51 ^a	0,90±0,05 ^a	16,10±3,30 ^a
	O100	137±7 ^b	64,40±1,80 ^a	0,83±0,04 ^a	16,30±3,20 ^a
	O200	112±9 ^c	61,30±1,40 ^b	0,70±0,03 ^b	14±3,50 ^a
P (ANOVA)		0.0001	0,0090	0,0050	0,200

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes ± S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à P<0,05.

Tableau A2. Activité des transaminases (ASAT, ALAT) chez les rats

Lots		ASAT (UI/L)	ALAT (UI/L)
Rats témoins	C	19,35±1,05 ^c	17,58±1,70 ^c
	C100	18,80±0,90 ^c	18,90±1,64 ^c
	C200	18,36±1,10 ^c	17,25±1,22 ^c
Rats obèses	O	42,43±1,30 ^a	35,36±1,96 ^a
	O100	24,08±2,90 ^b	23,33±1,44 ^b
	O200	21,9±1,30 ^b	19,16±1,78 ^c
P (ANOVA)		0,0002	0,0003

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

Tableau A3. Teneurs en cholestérol du plasma et des fractions lipoprotéiques chez les rats

Lots		Cholestérol total (mg/dl)	VLDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)
Rats témoins	C	145±11 ^d	28,50±3 ^d	49.50±3.65 ^c	67±4 ^a
	C100	137±4 ^d	25,50±3,4 ^d	45±4 ^c	66.50±3 ^a
	C200	137.50±8 ^d	21,50±4,51 ^d	42.50±3 ^c	74±3.35 ^a
Rats obèses	O	214.50±5 ^a	66,50±3,51 ^a	95±6 ^a	52.50±5 ^b
	O100	188±9 ^b	57±2 ^b	71.50±5 ^b	59.50±5 ^b
	O200	165±6 ^c	47,50±3 ^c	52.50±4 ^c	65±4 ^a
P (ANOVA)		0.0001	0,0002	0.0007	0.0050

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes ± S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à P<0,05.

Tableau A4. Teneurs en triglycéride du plasma et des fractions lipoprotéiques chez les rats

Lots		Triglycérides totaux (mg/dl)	VLDL-TG (mg/dl)	LDL-TG (mg/dl)	HDL-TG (mg/dl)
Rats témoins	C	102±11 ^d	62±5 ^c	26±4,30 ^c	15,20±1 ^a
	C100	96±12 ^d	57,40±4 ^c	23±3,30 ^c	15±0,70 ^a
	C200	86±8 ^d	48±4 ^d	22±4,50 ^c	15,50±1 ^a
Rats Obèses	O	163±10 ^a	105±12 ^a	47±4 ^a	11±1 ^b
	O100	142±6 ^b	76±5 ^b	52±3 ^a	12,5±0,70 ^b
	O200	124±9 ^c	66,50±5 ^c	39,60±4 ^b	16±0,70 ^a
P (ANOVA)		0.0001	0,0004	0,0005	0,0006

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes ± S.D. C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à P<0,05.

Tableau A5. Activités des enzymes lipases hépatique, intestinale, adipeuses et musculaire chez les rats

Lots		LPL Hépatique (nmol /min/mg protéine)	LPL Intestinale (nmol /min/mg de protéine)	LPL Musculaire (nmol /min/mg protéine)	LPL Adipocytaire (nmol /min/mg protéine)	LHS Adipocytaire (nmol /min/mg de protéine)
Rats témoins	C	5,44±0,40 ^c	38,50±3,80 ^b	1,30±0,20 ^b	21,86±2,05 ^c	40,50±3,80 ^a
	C100	5,90±0,62 ^c	31,60±2,90 ^c	1,10±0,32 ^b	18,46±2,10 ^c	38,61±2,70 ^a
	C200	5,30±0,61 ^c	30,10±1,70 ^c	1,10±0,20 ^b	14,46±1,10 ^d	41,80±4,50 ^a
Rats obèses	O	12,33±1,16 ^a	53,10±2,90 ^a	2,90±0,25 ^a	37,33±3,00 ^a	20,31±1,60 ^c
	O100	9,40±1,08 ^b	39±3,50 ^b	2,80±0,31 ^a	30,26±2,70 ^a	26,60±1,10 ^b
	O200	6,15±0,71 ^c	36,80±2 ^b	1,30±0,20 ^b	21,30±3,50 ^c	38,10±2,60 ^a
P (ANOVA)		0,0003	0,0010	0,0002	0,0007	0,0002

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. LPL : lipoprotéine lipase ; LHS : lipase hormono-sensible ; C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

Tableau A6. Marqueurs antioxydants au niveau érythrocytaire chez les rats

Lots		SOD (UI/ml)	CAT (U/g Hb)	GSH (μ M/gHb)
Rats témoins	C	7,66 \pm 0,52a	165,33 \pm 14,23 a	7,87 \pm 0,30 a
	C100	7,65 \pm 0,50a	160 \pm 14 a	8,10 \pm 0,30 a
	C200	7,95 \pm 0,47a	156,66 \pm 15,40 a	8,17 \pm 0,33 a
Rats obèses	O	6,26 \pm 0,32b	102,66 \pm 8,30 c	2,95 \pm 0,23e
	O100	7,46 \pm 0,34a	124 \pm 10,40 b	6,08 \pm 0,28 c
	O200	7,75 \pm 0,46a	154 \pm 12,50 a	7,02 \pm 0,40 b
P (ANOVA)		0,0006	0 ,0050	0,0030

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. CAT : catalase ; GSH : glutathion réduit ; SOD : superoxyde dismutase ; C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

Tableau A7. Marqueurs oxydants au niveau érythrocytaire chez les rats

Lots		MDA ($\mu\text{mol/l}$)	PCAR ($\mu\text{mol/g}$ protéines)
Rats témoins	C	1,65 \pm 0,27 d	3,45 \pm 0,14 c
	C100	1,55 \pm 0,14 d	3,42 \pm 0,16 c
	C200	1,51 \pm 0,18 d	3,40 \pm 0,15 c
Rats obèses	O	5,11 \pm 0,24 a	5,06 \pm 0,22 a
	O100	3,76 \pm 0,23 b	4,43 \pm 0,27 b
	O200	2,70 \pm 0,24 c	4,05 \pm 0,22 b
P (ANOVA)		0,0001	0,0002

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. MDA : malondialdéhyde ; PCAR : protéines carbonylées ; C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

Tableau A8. Marqueurs antioxydants/oxydants au niveau du foie chez les rats

Lots		FOIE			
		GSH ($\mu\text{mol/g}$)	Catalase (U/g)	MDA ($\mu\text{mol/l}$)	PCAR ($\mu\text{mol/g}$ protéines)
Rats témoins	C	1,52 \pm 0,18 ^a	62,66 \pm 5,00 ^a	1,83 \pm 0,38 ^c	1,56 \pm 0,26 ^c
	C100	1,67 \pm 0,11 ^a	57,16 \pm 5,00 ^a	1,58 \pm 0,24 ^c	1,52 \pm 0,35 ^c
	C200	1,71 \pm 0,22 ^a	56,16 \pm 4,40 ^a	1,43 \pm 0,33 ^c	1,44 \pm 0,32 ^c
Rats obèses	O	0,50 \pm 0,04 ^d	25,16 \pm 3,70 ^d	5,03 \pm 0,50 ^a	3,23 \pm 0,24 ^a
	O100	1,07 \pm 0,03 ^c	38,83 \pm 3,40 ^c	4,45 \pm 0,40 ^a	2,62 \pm 0,27 ^b
	O200	1,35 \pm 0,04 ^b	44,66 \pm 3,50 ^b	3,46 \pm 0,20 ^b	1,83 \pm 0,32 ^c
P (ANOVA)		0,0010	0,0008	0,0006	0,0007

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. GSH : glutathion réduit ;MDA : malondialdéhyde ; PCAR : protéines carbonylées ; C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

Tableau A9. Marqueurs antioxydants/oxydants au niveau du tissu adipeux chez les rats

Lots		TISSU ADIPEUX			
		GSH ($\mu\text{mol/g}$)	Catalase (U/g)	MDA ($\mu\text{mol/l}$)	PCAR ($\mu\text{mol/g}$ protéines)
Rats témoins	C	0,32 \pm 0,04 ^a	7,98 \pm 0,36 ^a	1,60 \pm 0,12 ^c	0,31 \pm 0,04 ^d
	C100	0,30 \pm 0,06 ^a	7,70 \pm 0,27 ^a	1,50 \pm 0,15 ^c	0,32 \pm 0,05 ^d
	C200	0,32 \pm 0,06 ^a	7,31 \pm 0,31 ^a	1,61 \pm 0,13 ^c	0,28 \pm 0,06 ^d
Rats obèses	O	0,11 \pm 0,06 ^c	5,63 \pm 0,23 ^c	2,88 \pm 0,24 ^a	1,44 \pm 0,15 ^a
	O100	0,20 \pm 0,02 ^b	6,63 \pm 0,14 ^b	2,28 \pm 0,20 ^b	0,94 \pm 0,07 ^b
	O200	0,28 \pm 0,04 ^a	7,25 \pm 0,30 ^a	1,65 \pm 0,18 ^c	0,71 \pm 0,05 ^c
P (ANOVA)		0,0005	0,0006	0,0008	0,0006

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. GSH : glutathion réduit ;MDA : malondialdéhyde ; PCAR : protéines carbonylées ; C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour.

Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

Tableau A10. Marqueurs antioxydants/oxydants au niveau du muscle chez les rats

Lots		MUSCLE			
		GSH ($\mu\text{mol/g}$)	CAT (U/g)	MDA ($\mu\text{mol/l}$)	PCAR ($\mu\text{mol/g}$ protéines)
Rats témoins	C	0,52 \pm 0,06 ^a	6,96 \pm 0,44 ^a	1,45 \pm 0,18 ^b	1,68 \pm 0,18 ^b
	C100	0,54 \pm 0,07 ^a	7,55 \pm 0,58 ^a	1,38 \pm 0,18 ^b	1,58 \pm 0,16 ^b
	C200	0,58 \pm 0,08 ^a	7,70 \pm 0,60 ^a	1,37 \pm 0,15 ^b	1,54 \pm 0,23 ^b
Rats obèses	O	0,34 \pm 0,06 ^b	4,17 \pm 0,49 ^b	3,13 \pm 0,20 ^a	2,84 \pm 0,15 ^a
	O100	0,60 \pm 0,04 ^a	7,93 \pm 0,56 ^a	1,65 \pm 0,14 ^b	1,66 \pm 0,20 ^b
	O200	0,55 \pm 0,05 ^a	7,16 \pm 0,47 ^a	1,55 \pm 0,10 ^b	1,57 \pm 0,25 ^b
P (ANOVA)		0,0008	0,0030	0,0010	0,0020

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes \pm S.D. GSH : glutathion réduit ; MDA : malondialdéhyde ; PCAR : protéines carbonylées ; C: rats témoins; C100: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; C200: rats témoins traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour ; O: rats obèses; O100: rats obèses traités par le gel d'*Aloe vera* à 100 mg/Kg/Jour; O200 : rats obèse traités par le gel d'*Aloe vera* à 200 mg/Kg/Jour.

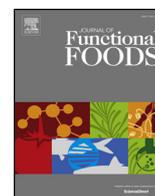
Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les différents groupes de rats est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les valeurs avec des lettres différentes (a, b, c, d, ...) sont significativement différentes à $P < 0,05$.

Tableau A11. Effets du gel d'Aloe vera sur la prolifération des lymphocytes et des splénocytes

IP	Lymphocytes	Splénocytes
Con A	219±18 ^d	269 ±22 ^d
Con A+S1	251±12 ^c	301,67 ±18 ^c
Con A+S2	274±12 ^b	364 ±20,60 ^b
Con A+S3	361±16 ^a	411±18,11 ^a
Con A+S4	173±18 ^e	223±19 ^e
P (ANOVA)	0,0002	0,0007

Chaque valeur représente la moyenne ± écart type des incubations réalisées en triple à partir de 8 rats Wistar mâles témoins. Les cellules sont incubées en présence de l'agent mitogène (Con A ; 5 µg/ml) et en présence de différentes concentrations du gel d'Aloe vera : S1 : 10 mg/ml ; S2 : 25 mg/ml ; S3 : 50 mg/ml ; S4 : 100 mg/ml. IP : index de prolifération. Les comparaisons multiples entre les différentes incubations sont effectuées par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les différences significatives ($P < 0,05$) entre les différentes incubations sont marquées par des lettres différentes (a,b,c,d,e).

Article



Beneficial effects of *Aloe vera* gel on lipid profile, lipase activities and oxidant/antioxidant status in obese rats



Rahoui Walid^{a,b}, Merzouk Hafida^{a,*}, El Hacı Imad Abdelhamid^{c,d}, Bettioui Reda^e, Azzi Rachid^f, Benali Mohamed^b

^a Laboratory of Physiology, Physiopathology and Biochemistry of Nutrition, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Earth and Universe, University Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen 13000, Algeria

^b Laboratory of Biototoxicology, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djilali Liabés University, Sidi Bel Abbes 22000, Algeria

^c Research Center on Physical and Chemical Analysis (CRAPC), BP 384, Bou-Ismaïl 42004, Tipaza, Algeria

^d Laboratory of Natural Products, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Earth and Universe, University Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

^e Laboratory of Valorisation of Human Actions for Environmental Protection and Health Application, Faculty of Natural and Life Sciences, Earth and Universe, University Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen 13000, Algeria

^f Laboratory of Antibiotics Antifongics: Physico-chemistry, Synthesis and Biological Activity, 13000 Tlemcen, Algeria

ARTICLE INFO

Keywords:

Aloe vera gel
Adipose tissue
Dyslipidemia
Obesity
Oxidative stress

ABSTRACT

Natural products can be very effective in the prevention of obesity-related metabolic disorders. The aim of the present study was to investigate the anti-obesity effects of *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller) gel administration at 100 and 200 mg/kg/day, in a diet-induced obesity rat model. The whole gel was used. Plasma and tissue parameters and adipose lipase activities were determined. Our results emphasized that obese rats displayed dyslipidemia and stress oxidative, with excessive adipose tissue lipids. *Aloe vera* gel administration at 100 and 200 mg/kg/day prevented adipose tissue accumulation and corrected the dyslipidemia and oxidative stress. In addition, it induced adipose LPL inhibition and HSL activation in obese rats. In conclusion, *Aloe vera* reduced fat accumulation via its protective role against obesity-related metabolic alterations and antioxidant effects. *Aloe vera* has great potential as functional foods in the activation adipose lipolysis and the prevention of obesity-related metabolic alterations.

1. Introduction

Obesity is a chronic disease resulting from the excessive accumulation of body fat. It causes health damage in adults, adolescents and children, both in developed and in developing countries, with significant losses not only in the quality of life, but also in longevity. The prevalence of obesity has been increasing at alarming rates throughout the world, and has become a major health problem in modern society (NCD-RisC, 2017). An imbalance in energy intake and expenditure leads to adiposity. In addition, the consumption of high-fat diet leads to the accumulation of more fat in the adipose tissue and in later stage, fat deposition takes place in non-adipose tissue (e.g., muscle and liver). Moreover, both familial and environmental factors play a significant part in the development of obesity (Duran, Zainalbden, & Kocak, 2017).

Obesity, especially visceral obesity, is strongly associated with the development of the metabolic syndrome, which includes insulin resistance, type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia and

cardiovascular disease (Pozza & Isidori, 2018). Perturbed lipid and lipoprotein metabolism is a common feature of obesity, leading to a dyslipidemia. These lipid alterations are risk factors contributing to the prevalence and severity of atherosclerosis and subsequent coronary heart disease (Ståhlman et al., 2013). Currently, lipid lowering therapies are effective and have a key role in the prevention of cardiovascular diseases, but cause adverse reactions (Kobayashi, Kagawa, Narumi, Itagaki, & Hirano, 2008). Therefore, alternative approaches are needed, and natural therapies attract much interest. Plant products are frequently considered to be less toxic and show minimal or no side effects. Several plants have been reported to possess antihyperlipidemic activity (Gamboa-Gómez, Rocha-Guzmán, Gallegos-Infante, & Moreno-Jiménez, 2015). On the other hand, scientific evidence has shown that biomarkers of oxidative damage are high in obese subjects. This chronic oxidative stress is related to inadequate antioxidant defenses and increased free radical formation, especially in excess adipose tissue. As a precursor of the metabolic syndrome as well as other obesity-related

* Corresponding author.

E-mail address: hafidamerzouk_2@hotmail.com (H. Merzouk).

disorders, increased oxidative stress in accumulated fat should be an important target for the development of new anti-obesity therapies (Imessaoudene et al., 2016). In addition, given the high cardiovascular risk and oxidative stress associated with obesity, the availability of drugs that have antioxidant and lipid-lowering properties can be of considerable clinical value. Different plants contain a wide variety of components with different anti-obesity effects on fat metabolism and oxidation, and for this reason have been studied and reported as useful in the treatment of obesity (Gamboa-Gómez et al., 2015). *Aloe vera* (AV) is a popular plant which has a wide range of medicinal application in Africa (Mahomoodally, 2013; Van Wyk, 2015).

Aloe vera (L.) Burm. fil. (synonym *A. barbadensis* Miller), is one of more than 400 species of *Aloe* belonging to family of Asphodelaceae (IPNI, 2015; The Plant List, 2013). This plant was described to contain more than 98% of water and a large amount of potentially active compounds including water-soluble and fat-soluble vitamins, minerals, enzymes, polysaccharides, phenolic compounds, organic acids, amino acids, enzymes, sterols and fatty acids (Radha & Laxmipriya, 2015; Zadeh & Kor, 2014).

Scientific evidence suggests that AV has many activities, including anti-oxidant (Kang et al., 2014; Ozsoy, Yanardag, Can, Akev, & Okyar, 2008), antidiabetic (Riyanto & Wariyah, 2018), and antihyperlipidemic (Misawa et al., 2012a, 2012b; Nomaguchi et al., 2011; Taukoorah & Mahomoodally, 2016).

The multiplicity of biological activities of AV has been attributed to the variety of its chemical components; indeed, the synergistic relationship between the components could be useful to maintain beneficial effects (Mahomoodally, 2013). Previous studies used alcoholic extracts or unique chemical entities as phytosterols, and few studies used total *Aloe vera* gel (AVG). The mechanism by which AVG exerts its previously reported anti-obesity effects is still unclear. Indeed, little attention has been directed towards the effects of AVG on adipose tissue function and its redox status in the obese state. As far as we know, LPL and HSL in adipose tissue have not been previously investigated simultaneously.

In this study, we used a well known animal model of obesity, induced by “cafeteria diet” that consists of different snack-type foods consumed by humans, to study the effect of AVG on obesity-related biomarkers (body weight, adipose tissue weight, lipid parameters, adipose tissue lipases, oxidative stress). Supplementation with *Aloe vera* gel would constitute an efficient treatment to correct obesity-related alterations, especially hyperlipidemia and oxidative stress.

2. Materials and methods

2.1. Preparation of *Aloe vera* gel

For the preparation of the gel, mature, healthy and fresh leaves of *Aloe vera* were used. These leaves were washed with water, and then were cut transversely into pieces. The sections were peeled on each side. The thick epidermis was selectively removed and the mucilaginous inner pulp was recovered and homogenized with a hand held blender. AV powder was prepared according to published procedures for long-term preservation (Mude, Somesula, Adi, & Matcha, 2012). The homogenized gel was lyophilized in ALPHA- lyophilizer (BLANC-LABO, S.A.). The powder was stored in dry sterilized containers, and stored at 4 °C until further use. For the administration sample, the dried AV gel powder was suspended in distilled water and the dosage of homogenized suspension was adjusted to 100 and 200 mg/ml.

2.2. Determination of AVG composition

The proximate composition (ash, crude protein, crude lipid, crude fiber, carbohydrates) of the gel was determined following AOAC procedures (AOAC, 1990). Crude protein content was determined using the Kjeldahl method with a conversion factor of 6.25. Lipid content was

Table 1
Chemical characterization of *Aloe vera* gel.

Parameters	g/100 g dry gel
Protein	7.14 ± 0.32
Fat	4.30 ± 0.21
Crude fibre	65 ± 1.32
Ash	16.18 ± 0.53
Carbohydrates	7.36 ± 0.22
Total polyphenols	42.56 ± 1.38 (mg GA/100 g dry gel)
Vitamin C	44.68 ± 2.15 (mg/100 g dry gel)
β-carotene	20.87 ± 1.32 (µg/100 g dry gel)

Values are presented as means ± S.D of triplicate assays.

analyzed gravimetrically following Soxhlet extraction. Crude fiber was estimated by acid/alkaline hydrolysis of insoluble residues. Crude ash content was estimated by incineration in a muffle furnace at 550 °C. The available carbohydrate was estimated by difference of total contents from 100. Total phenolic content was determined colorimetrically using Folin-Ciocalteu reagent with a gallic acid (GA) calibration curve. Results were expressed as mg GA.100 g⁻¹ dry matter. Vitamin C was determined by using 2, 6- dichloro-phenol-indophenol dye according to the association of vitamin chemists (AOVC, 1996) method. Estimation of β-carotene was done using a spectrophotometer method after acetone extraction. The absorbance of the extracts was measured at a wavelength of 450 nm and β-carotene content was determined from the molar absorptivity β-carotene E = 2590 at λ_{max} 450 nm (Ball, 1988). All measurements were done in triplicate. The proximate composition of AVG is shown in Table 1.

2.3. Phytochemical screening

Preliminary determinations of phytochemical classes which enter in the composition of AVG were possible by conducting a qualitative analysis based on physicochemical reactions. The tests were realized on hydromethanolic crude extract prepared by maceration (Harborne, 1998; Trease & Evans, 1989). The phytochemical screening is shown in Table 2.

2.4. Chromatographic analysis by RP-HPLC-PDA of AVG phenolic extract

RP-HPLC-PDA analysis of phenolic compounds was performed on a Perkin Elmar Flexar system equipped with a binary pump delivery system and an Eclipse ODS Hypersil C18 column (150 mm × 4.6 µm). The mobile phase consisted in solvent A- Acetic acid (2%) and B- Acetonitrile. The gradient elution system was: 5 min with 15% of B; 25 min with 98% of B and 15 min of linear gradient from 95% to 100% of B, after that, 15 min were consisted for equilibration. Flow rate was 0.8 ml/min. The chromatograms were monitored at 280 nm. The compounds identification and peak assignments were done based on their retention times and comparing with standards used. Typical

Table 2
Phytochemical screening of the methanolic crude extract of AVG.

Components	Reagents	Extract of AVG
Alkaloids	Mayer and Wagner	–
Tannins	FeCl ₃	+
Flavonoids	Mg + +	++
Saponins	Foam index	++
Coumarins	Fluorescence	++
Sterols and triterpenes	Liebermann Buchard	++
Free quinones	NaOH	++
Anthraquinones	NH ₄ OH	+++
Anthocyanins	HCL and ammoniac	+++
Reducing compound	s Fehling's solution	+++

+++ : High positive; ++ : Moderate positive; + : Light positive; – : Negative.

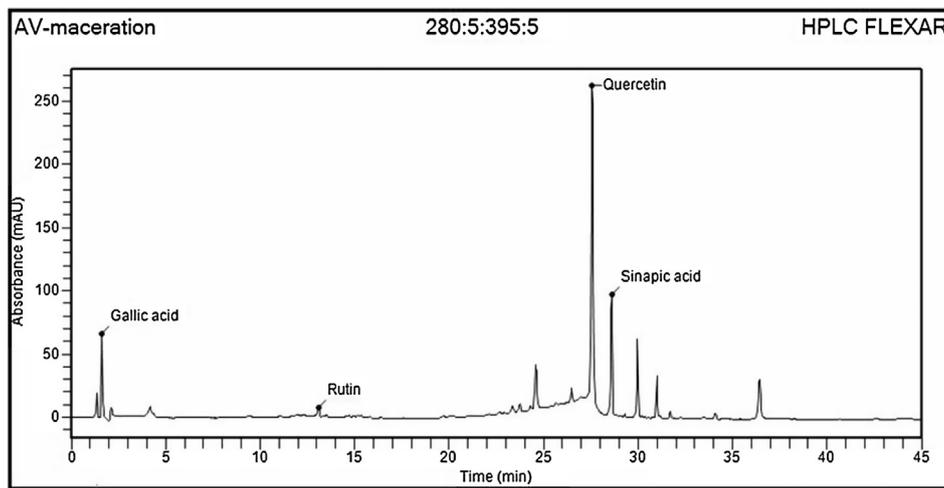


Fig. 1. RP-HPLC-PDA chromatogram of crude methanolic extract of Aloe vera gel monitored at 280 nm.

chromatogram of AVG phenolic extract is given in Fig. 1.

2.5. Animals and experimental design

48 male Wistar rats, 4 weeks old, weighing between 50 and 60 g and obtained from Animal Resource Centre (Algeria), were used in this study. All aspects of the experiments were conducted according to the guidelines provided by the ethical committee of the experimental animal care at Tlemcen University. Animals were housed in separate cages (2–3 per cage) at a constant temperature (25 °C) and humidity (60 ± 5%) with light regime identical to natural photoperiod (12-h: 12-h light/dark cycle).

The rats were randomly divided into two groups of equal average body weight. The first group (control, n = 24) was fed with standard diet (330 kJ/100 g) composed of 25% of energy as protein, 65% of energy as carbohydrate and 10% of energy as lipids (ONAB; Algeria). The second group (obese, n = 24) was fed with a cafeteria diet composed of dough, cheese, bacon, potato chips, biscuits and chocolate (in a proportion of 2:2:2:1:1:1, by weight) mixed with standard chow (w/w) (Darimont et al., 2004; Sampley et al., 2011). The cafeteria diet (420 kJ/100 g) was composed of 23% of energy as protein, 35% of energy as carbohydrates and 42% of energy as lipids. We have previously used this cafeteria diet and shown that it induced hyperphagia and obesity in rats (Imessaoudene et al., 2016). Rats were exposed to the standard or the cafeteria diet for 4 weeks before starting the intragastric administration of AVG. At the end of the 4th week, cafeteria-fed rats were significantly heavier than control-fed ones (Table 3). Afterwards, the rats in each group (control or obese) were divided into

three groups following treatments:

Rats were exposed to the standard or the cafeteria diet for 4 weeks before starting the intragastric administration of AVG. At the end of the 4th week, cafeteria-fed rats were significantly heavier than control-fed ones (Table 3).

Afterwards, the rats in each group (control or obese) were divided into three groups following treatments. The control and the obese groups (C or O, n = 8) were treated orally every two days with physiological solution at 0.9% NaCl (1 ml per rat) to eliminate any variation due to gavage-induced stress. AVG (100 mg/kg/day) was provided to the control Aloe group (C100: n = 8) and Obese Aloe group (O100: n = 8). AVG (200 mg/kg/day) was provided to the control Aloe group (C200: n = 8) and obese Aloe group (O200: n = 8).

The treatment of the rats during 8 weeks was done by intragastric gavage using probes. During the protocol period (three months), body weights and food intake were monitored.

2.6. Blood and tissue samples

After twelve weeks of experiment, the animals were fasted overnight and sacrificed. They were anaesthetized with intra-abdominal injection of chloral 10% (w/v) (3 ml/kg.b.w). Blood samples were collected from abdominal aorta in two tubes, with and without anticoagulant, for plasma and serum separation. Serum was used for separation of different lipoprotein fractions and plasma was used for biochemical determinations. After removal of plasma, erythrocytes were washed with isotonic saline. Erythrocytes were lysed with ice-cold distilled water and stored at 4 °C for 15 min, and the cell debris was

Table 3

Body weight, weight gain, food intake and adipose tissue weight in rats.

	C	C100	C200	O	O100	O200	P (ANOVA)
Body weight initial (g)	135.60 ± 13.50 ^b	146.65 ± 12.54 ^b	150.63 ± 12.51 ^b	278 ± 12 ^a	280.34 ± 14 ^a	300.32 ± 13.53 ^a	< 0.05
Body weight final (g)	279.30 ± 13.50 ^d	275.60 ± 12.50 ^d	269.60 ± 10.15 ^d	520.32 ± 12.51 ^a	432.60 ± 14 ^b	366.60 ± 14 ^c	< 0.05
Weight gain (g)	142.20 ± 19.30 ^b	129.6 ± 16.30 ^b	118 ± 28.40 ^b	243.80 ± 12.37 ^a	152.80 ± 18.53 ^b	66.80 ± 6.34 ^c	< 0.05
Food intake (g/day/rat)							
Initial	12.43 ± 2.40 ^b	11.36 ± 2.12 ^b	11 ± 2.57 ^b	17.33 ± 2.15 ^a	18 ± 1.70 ^a	18.66 ± 2.30 ^a	< 0.05
Final	25.06 ± 3.90 ^b	26.80 ± 3.10 ^b	26.50 ± 2.80 ^b	38.06 ± 3.60 ^a	29.64 ± 2.24 ^b	20.46 ± 2.20 ^c	< 0.05
Energy intake (kcal/day/rat)							
Initial	41.01 ± 7.92 ^b	37.48 ± 7.00 ^b	36.30 ± 8.48 ^b	72.74 ± 9.03 ^a	75.60 ± 7.14 ^a	78.37 ± 9.66 ^a	< 0.05
Final	82.70 ± 12.87 ^c	88.44 ± 10.23 ^c	87.45 ± 9.24 ^c	159.85 ± 15.12 ^a	124.48 ± 9.40 ^b	85.93 ± 9.24 ^c	< 0.05
Adipose tissue weight (g)	3.37 ± 0.20 ^d	3.41 ± 0.32 ^d	3.17 ± 0.10 ^d	7.75 ± 0.46 ^a	5.76 ± 0.30 ^b	4.43 ± 0.20 ^c	< 0.05

Values are presented as means ± S.D. C: control rats; C100: control—Aloe vera gel treated rats with 100 mg/kg/day; C200: control—Aloe vera gel treated rats with 200 mg/kg/day; O: obese rats; O100: obese—Aloe vera gel treated rats with 100 mg/kg/day; O200: obese—Aloe vera gel treated rats with 200 mg/kg/day. Data were tested by one-way ANOVA and Tukey post hoc tests. Values with different superscript letters (a, b, c, d...) are significantly different at P < 0.05.

Table 4
Plasma biochemical parameters and lipoprotein cholesterol levels in rats.

	C	C100	C200	O	O100	O200	P (ANOVA)
Glucose (mg/dL)	83 ± 5 ^d	77 ± 4 ^d	75 ± 5 ^d	162 ± 9 ^a	137 ± 7 ^b	112 ± 9 ^c	< 0.05
Triglyceride (mg/dl)	102 ± 11 ^d	96 ± 12 ^d	86 ± 8 ^d	163 ± 10 ^a	142 ± 6 ^b	124 ± 9 ^c	< 0.05
cholesterol (mg/dl)	145 ± 11 ^d	137 ± 4 ^d	137.50 ± 8 ^d	214.50 ± 5 ^a	188 ± 9 ^b	165 ± 6 ^c	< 0.05
HDL-C (mg/dl)	67 ± 4 ^a	66.50 ± 3 ^a	74 ± 3.35 ^a	52.50 ± 5 ^b	59.50 ± 5 ^b	65 ± 4 ^a	< 0.05
LDL-C (mg/dl)	49.50 ± 3.65 ^c	45 ± 4 ^c	42.50 ± 3 ^c	95 ± 6 ^a	71.50 ± 5 ^b	52.50 ± 4 ^c	< 0.05

Values are presented as means ± S.D. C: control rats; C100: control—Aloe vera gel treated rats with 100 mg/kg/day; C200: control—Aloe vera gel treated rats with 200 mg/kg/day; O: obese rats; O100: obese —Aloe vera gel treated rats with 100 mg/kg/day; O200: obese—Aloe vera gel treated rats with 200 mg/kg/day. Data were tested by one-way ANOVA and Tukey post hoc tests. Values with different superscript letters (a, b, c, d...) are significantly different at P < 0.05.

removed by centrifugation (2000g for 15 min). Erythrocyte lysates were assayed for oxidant/antioxidant markers. The abdominal adipose tissue was removed, washed with ice-cooled 0.1 mol/L phosphate buffered saline (PBS), quickly blotted and weighed. An aliquot of tissue was homogenized with an Ultra-Turrax homogenizer (Bioblock Scientific, Illkirch, France) in 10 volumes of ice-cold 10 mmol/L phosphate-buffered saline (pH 7.4) containing 1.15% KCl. The homogenates were subjected to a 6000g centrifugation at 4 °C for 15 min. The supernatant fractions was collected and used for biochemical and redox markers determinations. A second aliquot of tissue was homogenized in 0.9% (w/v) NaCl containing heparin (Sigma, St. Louis, MO, USA) and used for lipoprotein lipase (LPL) activity. Another aliquot of adipose tissue portion was homogenized in ice-cold buffer containing 0.25 M sucrose, 1 mM dithiothreitol and 1 mM EDTA, pH 7.4, supplemented with 20 mg/ml leupeptin, 2 mg/ml antipain and 1 mg/ml pepstatin and was used for the hormone-sensitive lipase (HSL) assay.

2.7. Determination of biochemical parameters

Plasma glucose, plasma and tissue triglyceride and cholesterol were measured using colorimetric enzymatic kits (Spinreact, Ctra. Santa Coloma, Spain).

Serum high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) are separated using Precipitation Buffer with centrifugation and then the cholesterol concentration of each is determined by colorimetric enzymatic HDL and LDL/VLDL Quantitation Kit (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO).

2.8. Determination of markers of the oxidant/antioxidant status

The catalase activity (EC 1.11.1.6) was measured by spectrophotometric analysis of the decomposition rate of hydrogen peroxide. Changes in absorbance in the presence of erythrocyte lysate or tissue homogenate were recorded at 240 nm.

Erythrocyte and tissue reduced glutathione (GSH) levels were assayed by a colorimetric method based on the reduction of 5,5-dithiobis-(2-nitrobenzoic) acid by GSH to generate 2-nitro-5 thiobenzoic acid that displays a yellow color, according to Sigma Aldrich Kit (Saint Louis, MO, USA).

Erythrocyte and tissue malondialdehyde (MDA) levels, a marker of lipid peroxidation, were determined by the reaction of MDA with thiobarbituric acid.

Erythrocyte and tissue carbonyl proteins (markers of protein oxidation) were assayed by the 2,4-dinitrophenyl hydrazine reaction (DNPH). The details of these methods are already provided (Berroukeche et al., 2016; Imessaoudene et al., 2016).

2.9. Adipose tissue lipolytic activities

To estimate HSL (EC 3.1.1.3) activity, a spectrophotometric esterase assay based on the hydrolysis of PNPB (p-nitrophenylbutyrate) was used. LPL activity was assayed in the supernatants containing heparin-releasable lipases. We have previously reported details on these

enzymatic methods (Imessaoudene et al., 2016).

2.10. Statistical analysis

Results are expressed as means ± S.D. After checking the normal distribution of the variables (Shapiro - Wilk test), the comparison of the means between the six groups of rats (C, C100, C200, O, O100, O200) is performed by the one - way ANOVA test. This analysis is complemented by the Tukey test to classify and compare the two-to-two averages. Averages indicated by different letters (a, b, c, d) are significantly different (P < 0.05).

3. Results

3.1. Effects of AVG treatment on body weight, food intake and adipose tissue weight in rats

At the beginning of the experiment, Body weight and food intake of obese rats were significantly higher than those of control rats, as a consequence of cafeteria diet consumption during 4 weeks (Table 3). The treatment with AVG during 8 weeks had no effects on body weight, weight gain, food intake and relative adipose tissue weight in control groups. In contrast, this treatment induced a significant decrease in body weight, weight gain, food intake and relative adipose tissue weight in obese rats whatever the concentration used, with a highly significant effect at the concentration of 200 mg/kg/day.

3.2. Effects of AVG treatment on plasma glucose, lipid and lipoprotein cholesterol levels in rats

Plasma glucose, cholesterol and triglyceride levels were significantly high in obese rats compared to controls rats (group O versus group C). AVG treatment had no effects in control groups (Table 4). In obese rats treated with AVG, there was a significant decrease of plasma glucose, triglyceride and cholesterol levels in obese rats submitted to 100 mg/kg/day concentration (O100 group) and a highly significant decrease in O200 group compared to the untreated O group. Similarly, in O group, LDL-C was high and HDL-C low compared to C group. AVG treatment had no effects in control groups while it induced a significant decrease of LDL-C levels in O100 group and a highly significant decrease in O200 group compared to untreated O group. For HDL-C, there was a significant increase in O200 group.

AVG at 200 mg/kg/day concentration restored LDL- and HDL-C levels in obese rats since these values became similar to those of control rats.

3.3. Effects of AVG treatment on adipose tissue lipid levels in rats

Adipose tissue cholesterol and triglyceride levels were high in obese rats compared to controls (Fig. 2). AVG treatment had no effects in controls groups. In AVG treated obese rats, there was a significant decrease in adipose lipids in O100 and O200 groups compared to untreated O group; the highest decrease was observed with 200 mg/kg/

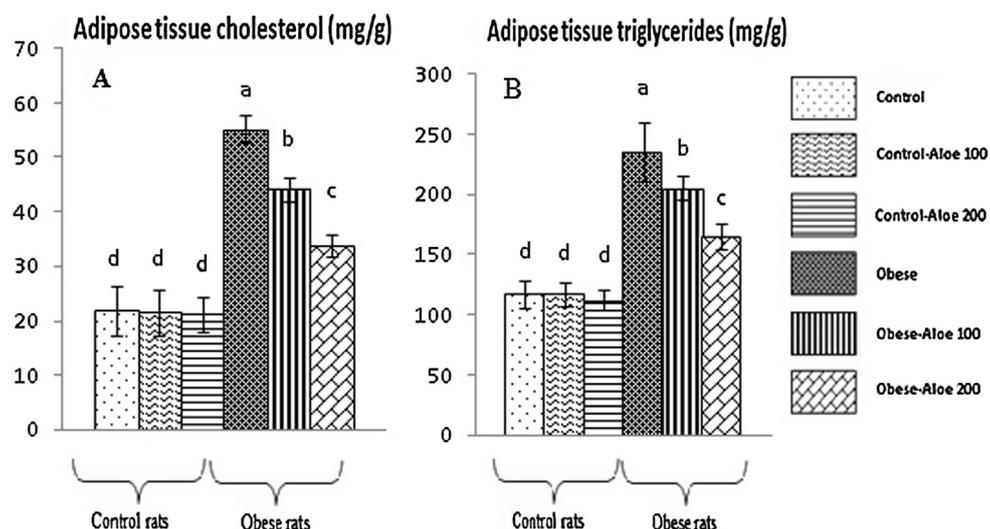


Fig. 2. Adipose tissue lipid levels in rats. Values are presented as means \pm S.D. C: control rats; C100: control—Aloe vera gel treated rats with 100 mg/kg/day; C200: control—Aloe vera gel treated rats with 200 mg/kg/day; O: obese rats; O100: obese — Aloe vera gel treated rats with 100 mg/kg/day; O200: obese — Aloe vera gel treated rats with 200 mg/kg/day. Data were tested by one-way ANOVA and Tukey post hoc tests. Values with different superscript letters (a, b, c, d...) are significantly different at $P < 0.05$.

day concentration. However, these values remained high in treated obese rats compared to controls.

3.4. Effects of AVG treatment on adipose lipase activities in rats

LPL activity was increased while HSL activity was decreased in obese rats when compared to controls (Fig. 3). AVG treatment has no effects on HSL activity in control rats, but it induced a significant reduction in LPL activity in C200 group. Obese rats treated with AVG showed reduced LPL activities and enhanced HSL activity compared to non treated obese rats, with the highest variation in O200 group. Adipose tissue lipase activities were restored with 200 mg/kg/day AVG in obese rats.

3.5. Effects of AVG treatment on erythrocyte antioxidant/oxidant markers in rats

Erythrocyte reduced glutathione (GSH) levels and catalase activity were significantly reduced while malondialdehyde (MDA) and carbonyl protein (PCAR) concentrations were significantly enhanced in obese rats when compared to controls (Table 5). In control rats, AVG treatment had no effects on erythrocyte antioxidant/oxidant markers. However, in obese rats, AVG treatment induced a significant decrease

($P < 0.05$) in MDA and PCAR levels, with a highly significant reduction in MDA levels in O200 group. In addition, AVG treatment caused a significant increase in GSH levels and in catalase activity in O100 and O200 groups, the highest variation was observed in O200 group. In O200 group, catalase activity was restored while GSH remained low and MDA and PCAR levels remained high compared to controls.

3.6. Effects of AVG treatment on adipose tissue oxidant/antioxidant status in rats

Adipose tissue GSH content and catalase activity were reduced while MDA and PCAR amounts were increased in obese rats compared to control (Fig. 4). In control rats, AVG treatment had no effects. In obese rats, AVG treatment induced a significant increase in GSH levels and catalase activity and a significant decrease in MDA and PCAR contents, with highly significant variation in O200 group.

4. Discussion

Experimental obesity induced by a cafeteria diet is widely applied in studies using animal models because of similarities with human obesity. Cafeteria diet induced an accumulation of adipose tissue (AT) and weight gain leading to obesity. In our study cafeteria-induced obese rats

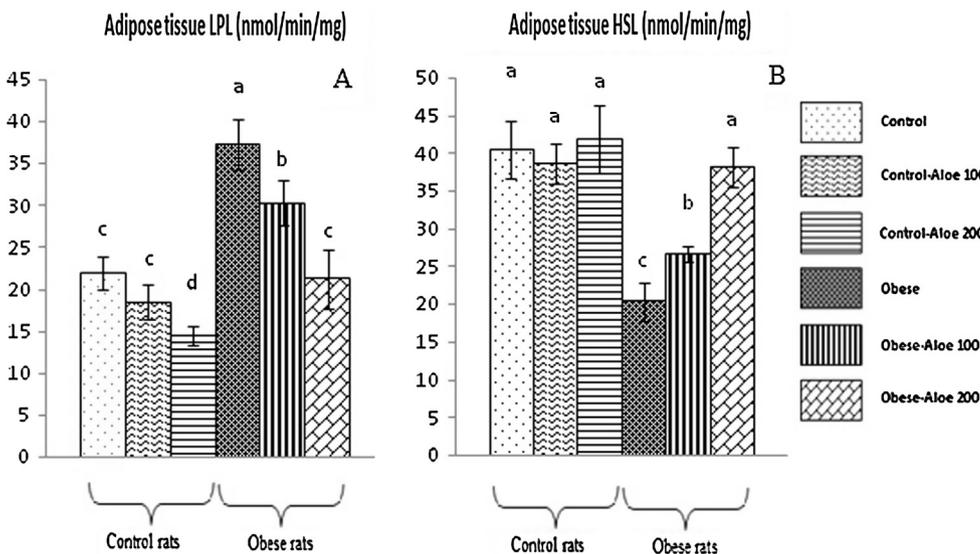


Fig. 3. Adipose tissue lipase activities in rats. Values are presented as means \pm S.D. C: control rats; C100: control—Aloe vera gel treated rats with 100 mg/kg/day; C200: control—Aloe vera gel treated rats with 200 mg/kg/day; O: obese rats; O100: obese — Aloe vera gel treated rats with 100 mg/kg/day; O200: obese — Aloe vera gel treated rats with 200 mg/kg/day. Data were tested by one-way ANOVA and Tukey post hoc tests. Values with different superscript letters (a, b, c, d...) are significantly different at $P < 0.05$.

Table 5
Erythrocyte antioxidant/oxidant markers in rats.

	C	C100	C200	O	O100	O200	P (ANOVA)
MDA (μmol/l)	1.65 ± 0.27 ^d	1.55 ± 0.14 ^d	1.51 ± 0.18 ^d	5.11 ± 0.24 ^a	3.76 ± 0.23 ^b	2.70 ± 0.24 ^c	< 0.05
PCAR (μmol/g prot)	3.45 ± 0.14 ^c	3.42 ± 0.16 ^c	3.40 ± 0.15 ^c	5.06 ± 0.22 ^a	4.43 ± 0.27 ^b	4.05 ± 0.22 ^b	< 0.05
GSH (μmol/gHb)	7.87 ± 0.30 ^a	8.10 ± 0.30 ^a	8.17 ± 0.33 ^a	2.95 ± 0.23 ^c	6.08 ± 0.28 ^c	7.02 ± 0.40 ^b	< 0.05
Catalase (U/g Hb)	165.33 ± 14.23 ^a	160 ± 14 ^a	156.66 ± 15.40 ^a	102.66 ± 8.30 ^c	124 ± 10.40 ^b	154 ± 12.50 ^a	< 0.05

Values are presented as means ± S.D. C: control rats; C100: control—Aloe vera gel treated rats with 100 mg/kg/day; C200: control—Aloe vera gel treated rats with 200 mg/kg/day; O: obese rats; O100: obese—Aloe vera gel treated rats with 100 mg/kg/day; O200: obese—Aloe vera gel treated rats with 200 mg/kg/day. Data were tested by one-way ANOVA and Tukey post hoc tests. Values with different superscript letters (a, b, c, d...) are significantly different at P < 0.05.

(O group) displayed increased body weight, food intake, energy intake, adiposity compared to C group and a metabolic syndrome-like phenotype characterized by hyperglycemia, hyperlipidemia, oxidative stress and an increase in adipose depots and their enrichment in lipids as reported previously (Imessaoudene et al., 2016; Laissouf, Mokhtari-Soulmane, & Merzouk, 2014). In obese rats, increased adipose tissue weight and lipid contents were concomitant with the increase in enzyme activities involved in lipid storage such as LPL, as previously

reported (Imessaoudene et al., 2016). Reduced HSL was an additional factor for maintenance of increased fat stores. An impaired lipolysis and a reduced HSL expression in adipocytes were observed in obesity (Eldeeb, Shantakumari, Gamal-Eldin, Khowailed, & Fathy, 2013). This important LPL activity would promote the storage of excess lipids in AT, which induces average insulin resistance causing hyperglycemia (Wozniak, Gee, Wachtel, & Frezza, 2009).

In the present experiments, O group had an imbalanced oxidant/

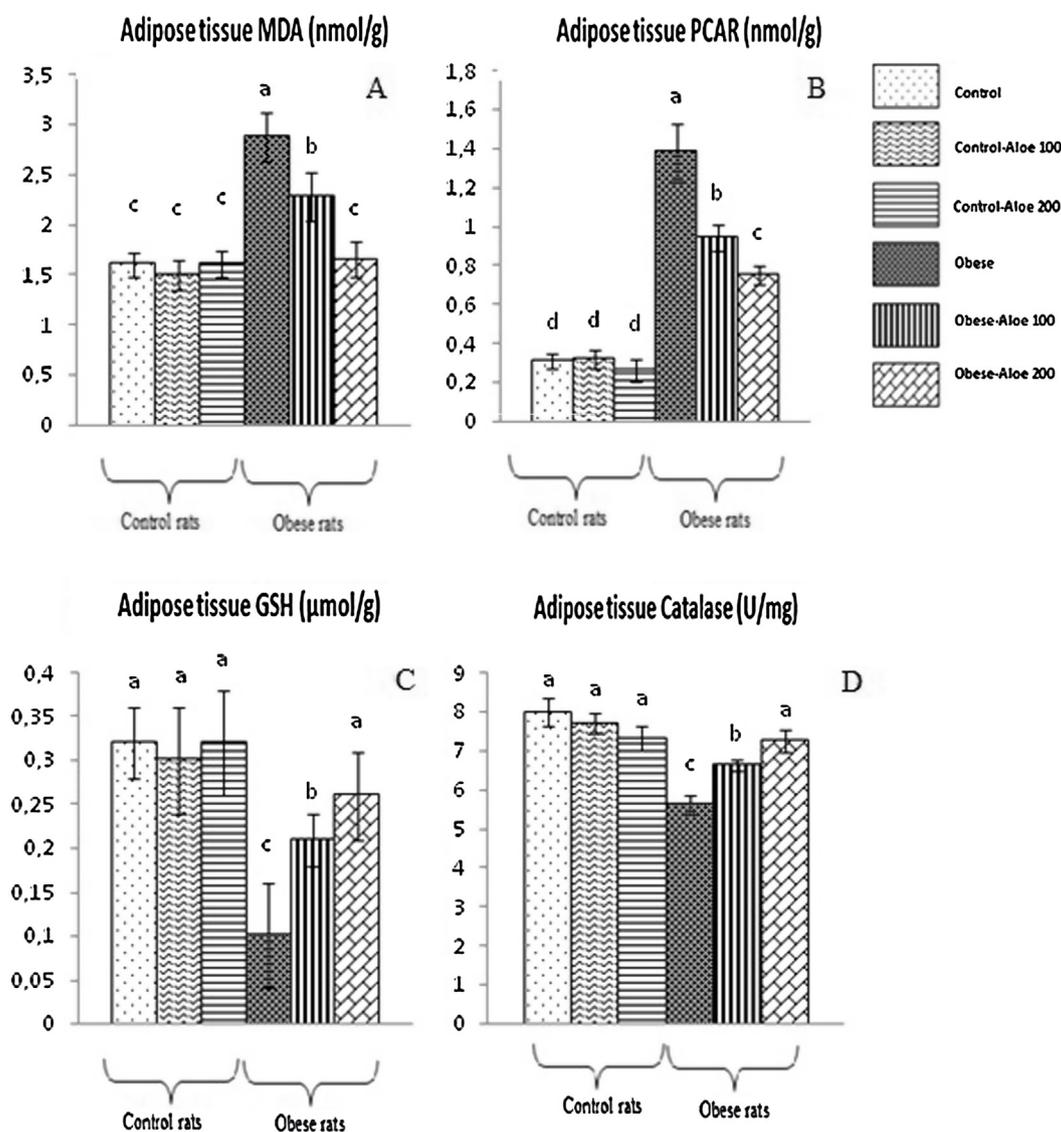


Fig. 4. Adipose tissue oxidant/antioxidant markers in the rats. Values are presented as means ± S.D. C: control rats; C100: control—Aloe vera gel treated rats with 100 mg/kg/J; C200: control—Aloe vera gel treated rats with 200 mg/kg/J; O: obese rats; O100: obese—Aloe vera gel treated rats with 100 mg/kg/J; O200: obese—Aloe vera gel treated rats with 200 mg/kg/J. Data were tested by one-way ANOVA and Tukey post hoc tests. Values with different superscript letters (a, b, c, d...) are significantly different at P < 0.05.

antioxidant system compared to C group. Erythrocyte MDA and PCAR were elevated while antioxidant markers such GSH and catalase activity were significantly reduced. These obese rats presented also elevated levels of adipose MDA and PCAR suggested an increased adipose lipid peroxidation and protein oxidation, in agreement with previous studies (Imessaoudene et al., 2016). This oxidative stress could be explained by mitochondrial dysfunction, by the excess of fatty acids released by AT (Taylor et al., 2005), and by exacerbated nutrient oxidation (Bouanane et al., 2009).

In the present study, we investigated the effects of AVG on obese rats. AVG treatment during 8 weeks reduced weight gain; food and energy intakes in obese rats compared to non treated rats, with highly significant reduction in O200 group. Indeed, the ingestion of AVG significantly reduced AT mass in favor of its anti-obesity effect. Our results are in agreement with those of Misawa et al. (2012a) who showed that AVG decreased adipose deposits, especially mesenteric tissue. Misawa et al. (2012b) confirmed this by administration of *Aloe vera* phytosterols in Zucker diabetic fatty rats. Different anti-obesity mechanisms for *Aloe vera* were proposed, such as the stimulation of energy expenditure, the reduction in intestinal fat absorption through inhibition of pancreatic lipase and the appetite-repression activity (Misawa et al., 2012a; Rodriguez, Darias, & Diaz, 2010; Taukoorah & Mahomoodally, 2016). Several bioactive compounds such as terpenoids, flavons, flavonols and tanins are active in inhibiting digestive enzymes (Franco et al., 2017). All these bioactive molecules are present in AVG as shown by phytochemical screening.

In our study, the decrease in lipid accumulation in AT is consistent with the decrease in adipose tissue LPL activity and the increase in HSL activity. Our work gives an additional anti-obesity mechanism for *Aloe vera*, including adipose tissue lipase activity modulation.

This could be explained by the presence of active components that modulate lipase activities and inhibit preadipocyte differentiation. We have shown, as several authors before, that AVG contains phenolic acid such as gallic acid and flavonoids such as quercetin; all these phytoconstituents contribute to the inhibition of preadipocyte differentiation (Funakoshia et al., 2018; Hsu, Huang, & Yen, 2006). In addition, quercetin prevents adipogenesis by upregulating LPL and HSL expression (Seo et al., 2015).

Another mechanism leads to lipid improvement via AMPK activation in AT. Indeed, AMPK is capable of phosphorylating and inactivating acetyl-CoA carboxylase, and hence stimulates lipid oxidation, reduces their storage and decreased AT weight (Shin et al., 2011).

The agents that interfere with the effective deposition of lipids in AT, for example by inhibiting LPL activity, could elevate free fatty acid (FFA) levels in plasma and tissues. Indeed, the lipolysis controlled by HSL has a central role in insulin resistance and metabolic syndrome development, which could increase the risk for cardiovascular diseases (Bays et al., 2013). In our study, we recorded high lipolysis rate due to increased HSL activity with *Aloe vera*. In treated obese rats, despite low LPL and high HSL activities, lipid levels were not increased compared to obese controls. In contrast, *Aloe vera*-induced lipase modulation was accompanied by a correction of metabolic syndrome markers such as decreased plasma glucose, triglyceride, total cholesterol and LDL-C levels and increased HDL-C amounts in obese rats. This could be explained by the hypolipidemic and hypoglycemic effects of AVG. It was shown that *Aloe* extracts treatment significantly decreased serum total cholesterol, total lipid levels and LDL-C levels as well as increased serum HDL-C levels in type-II diabetic rats (Ozsoy et al., 2008). Several mechanisms could explain these metabolic modifications induced by AVG, including decreased expression of hepatic genes encoding for gluconeogenic and lipogenic enzymes, increased hepatic glycolysis and β -oxidation enzymes, stimulation of lipid oxidation via AMPK activation (Dhingra, Lamba, Kumar, Nath, & Gauttam, 2014; Misawa et al., 2012b; Nomaguchi et al., 2011; Shin et al., 2011). All these beneficial effects could be attributed to phytosterols (Misawa et al., 2012b; Nomaguchi et al., 2011), Anthocyanins (Yan and Zheng, 2017) and

Rutin which regulate whole-body energy metabolism by enhancing brown adipose tissue activity (Yuan et al., 2017).

Another study confirmed that *Aloe* formula decreased mRNA expression of fatty acid synthesis enzymes and led to a reduction in hepatic steatosis in both liver and white adipose tissue, an improvement in insulin resistance with lowering blood glucose levels and adipocyte number (Kong et al., 2010).

From these results, we suggested that AVG will decrease hepatic lipid synthesis, increase lipid β -oxidation and interfere with intestinal fat absorption and contribute to the prevention of hyperlipidemia despite low adipose tissue LPL and high HSL activities in treated obese rats.

Our results strikingly demonstrated that AVG had different effects in control groups (C100, C200) and obese groups (O100, O200). The hypoglycemic and hypolipidemic effects of the gel were observed only in obese rats, and no significant effect was observed in control groups, these data are in agreement with previous study (Saada, Ussama, & Mahdy, 2003).

In the second part of this study, we recorded an improvement of oxidative stress in AT of O100 and O200 groups compared to O group evidenced by decreased MDA and PCAR levels with increased catalase activity and GSH levels; the dose of 200 mg/kg/day maintained MDA, GSH and catalase at normal level (O200 versus C200). These findings are consistent with the antioxidant properties of AVG, its ability to scavenge free radicals, to inhibit oxidation reactions and also to activate endogenous antioxidants. As shown by our phytochemical analysis, AVG contains substantial amounts of antioxidants including phenolic compounds, flavonoid, tannins, carotenoids, vitamin C and polysaccharides contributing to its antioxidant activity, in accordance with previous studies (Ozsoy, Candoken, & Akev, 2009). Indeed; Sinapic acid belongs to phenolic acids family which presents a free radical scavenging activity (Lu, Wang, Shi, Zhang, & Li, 2016). Lipid peroxidation can be also affected by Sinapic acid derivatives (Thiyam, Stockmann, Felde, & Schwarz, 2006).

In our study, AVG at the concentration of 200 mg/kg/day restored adipose tissue oxidant/antioxidant status in obese rats. This included a reduction in oxidant markers and an increase in antioxidant defense. AVG – antioxidant compounds as well as the elevation of CAT activity and GSH levels may act together as a compensatory mechanism to counteract excessive oxidative stress induced by obesity. The recovered activities of antioxidant enzymes indicated that AVG improved adipocyte ability to detoxify free radicals.

Previous studies have shown that AVG is able to activate the endogenous antioxidant systems (Lim, Seong, & Choue, 2003), to elevate the bioavailability of vitamin E and C (Vinson, Al-Kharrat, & Andreoli, 2005), and to reduce the cellular levels of cytochromes involved in Phase I metabolism, while inducing the enzymes of phase II metabolism as catalase (Rana, Singh, & Dhanalakshmi, Ramesha, A.R., 2000). AVG also induced xanthine oxidase inhibition, a type of enzyme that generates ROS (Taukoorah & Mahomoodally, 2016). These antioxidant activities could be assigned to a synergistic action of the compounds contained in AVG such as vitamins and polyphenols (Lucini, Pellizzoni, Pellegrino, Molinari, & Colla, 2015).

5. Conclusion

In conclusion, we demonstrated that the long-term administration of *Aloe vera* gel induced weight loss and reduced adipose fat accumulation via its protective role against obesity-related metabolic alterations and its antioxidant effects in cafeteria diet induced obese rats. AVG is able to decrease adipose tissue lipid accumulation by decreasing lipid uptake via LPL inhibition and increasing lipolysis via HSL activation in obese state. These actions of AVG seem to be dependent of its antioxidant capacities, since AVG reduces adipose tissue oxidative stress and enhances antioxidant defense. The beneficial effects were dose dependent, the dose of 200 mg/kg/day was more effective. *Aloe vera* gel could be

recommended as a natural treatment to activate adipose lipolysis and to correct obesity-related alterations.

Ethics statement

All authors respect and adhere to all principles for Research Ethics. The study was conducted in accordance with the national guidelines for the care and use of laboratory animals. All the experimental protocols were approved by the Regional Ethical Committee.

Acknowledgment

The authors thank Professor ATIK Fouzia, Director of Laboratory of Natural Products, who allowed access to the laboratory for chemical analysis.

References

- AOAC (1990). *Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists* (15th ed.). Arlington, Virginia 22201, USA: Association of Official Analytical Chemists Inc. Suite 400 2200 Wilson Boulevard 69–81.
- AOVC (1996). *Methods of vitamin assay*. Association of Vitamin Chemists Inc., Interscience Publishers 306–312.
- Ball, G. F. M. (1988). *Fat soluble vitamin assays in food analysis*. London: Elsevier 326p.
- Bays, H. E., Toth, P. P., Kris-Etherton, P., Abate, N., Aronne, L. J., & Samuel, V. T. (2013). Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*, 7, 304–383.
- Berroukeche, F., Mokhtari-Soulmane, N., Imessaoudene, A., Cherrak, A. S., Merzouk, H., & Elhabiri, M. (2016). Iron-quercetin complex reduces lipid and protein oxidation in streptozotocin diabetic rats complications independently to glucose lowering. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 5, 1690–1723.
- Bouanane, S., Merzouk, H., Benkalfat, N. B., Soulmane, N., Merzouk, S. A., & Gresti, J. (2009). Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clinical Science*, 116, 669–680.
- Darimont, C., Turini, M., Epitoux, M., Zbinden, I., Richelle, M., & Macé, K. (2004). $\beta 3$ Adrenoceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. *Nutrition & Metabolism*, 1, 4–13.
- Dhingra, D., Lamba, D., Kumar, R., Nath, P., & Gattam, S. (2014). Antihyperlipidemic activity of Aloe succotrina in rats: Possibly mediated by inhibition of HMG-CoA reductase. *ISRN Pharmacology* Article ID 243575, 9P.
- Duran, T., Zainaldeen, H. A., & Kocak, N. (2017). Is obesity genetic disease? *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 24, 531–534.
- Eldeeb, R., Shantakumari, N., Gamal-Eldin, M. H., Khowailed, E. A., & Fathy, M. M. (2013). The response of lipolytic activity in adipose tissue to saturated fat. *IOSR Journal of Pharmacy*, 3, 35–40.
- Franco, R. R., Carvalho, D. S., De Moura, F. B. R., Justino, A. B., Silva, H. C. G., Peixoto, L. G., et al. (2017). Antioxidant and anti-glycation capacities of some medicinal plants and their potential inhibitory against digestive enzymes related to type 2 diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, 215, 140–146.
- Funakoshia, T., Kanzakib, N., Otsukab, Y., Izumob, T., Shibatab, H., Machidaa, S., et al. (2018). Quercetin inhibits adipogenesis of muscle progenitor cells in vitro. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 13, 39–44.
- Gamboa-Gómez, C. I., Rocha-Guzmán, N. E., Gallegos-Infante, J. A., & Moreno-Jiménez, M. R. (2015). Plans with potential use on obesity and its complication. *Excli Journal*, 14, 809–831.
- Harborne, J. B. (1998). *Phytochemical methods: A guide to modern techniques of plant analysis* (3ème ed.). UK: Chapman and Hall Thomson Science 203–234.
- Hsu, C. L., Huang, S. L., & Yen, G. C. (2006). Inhibitory effect of phenolic acids on proliferation of 3T3-L1 preadipocytes in relation to their antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 4191–4197.
- Imessaoudene, A., Merzouk, H., Berroukeche, F., Mokhtari, N., Bensenane, B., & Elhabiri, M. (2016). Beneficial effects of quercetin-iron complexes on serum and tissue lipids and redox status in obese rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 29, 107–115.
- IPNI (2015). *The International Plant Names Index*. <http://www.ipni.org> [accessed 29 April 2018].
- Kang, M. C., Kim, S. Y., Kim, Y. T., Kim, E. A., Lee, S. H., & Jeon, Y. J. (2014). *In vitro* and *in vivo* antioxidant activities of polysaccharide purified from Aloe vera (Aloe barbadensis) gel. *Carbohydr Polym*, 99, 365–371.
- Kobayashi, M. T., Kagawa, K., Narumi, S., Itagaki, T., & Hirano, K. (2008). Bicarbonate supplementation as a preventive way in statins-induced muscle damage. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 11, 1–8.
- Kong, H., Lee, S., Shin, S., Kwon, J., Jo, T. H., Shin, E., & Shim, K. (2010). Down-regulation of adipogenesis and hyperglycemia in diet-induced obesity mouse model by Aloe QDM. *Biomolecules & Therapeutics*, 18, 336–342.
- Laisouf, A., Mokhtari-Soulmane, N. A., & Merzouk, H. (2014). L'effet thérapeutique de l'huile de lin « linum usitatissimum » sur l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie chez des rats obèses âgés. *Afrique Science*, 10, 409–418.
- Lim, B. O., Seong, N. S., & Choue, R. W. (2003). Efficacy of dietary aloe vera supplementation on hepatic cholesterol and oxidative status in aged rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 4, 292–296.
- Lu, Y., Wang, A., Shi, P., Zhang, H., & Li, Z. (2016). Kinetic reaction mechanism of Sinapic acid scavenging NO₂ and OH radicals: A theoretical study. *PLoS One*, 11, e0162729.
- Lucini, L., Pellizzoni, M., Pellegrino, R., Molinari, G. P., & Colla, C. (2015). Phytochemical constituents and *in vitro* radical scavenging activity of different Aloe species. *Food Chemistry*, 170, 501–507.
- Mahomoodally, M. F. (2013). Traditional medicines in Africa: An appraisal of ten potent African medicinal plants. Hindawi publishing corporation evidence-based complementary and alternative medicine volume 2013, Article ID 617459, 14p.
- Misawa, E., Tanaka, M., Nabeshima, K., Nomaguchi, K., Yamada, M., & Iwatsuki, K. (2012a). Administration of dried Aloe vera gel powder reduced body fat mass in diet induced obesity (DIO) rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 58, 195–201.
- Misawa, E., Tanaka, M., Nomaguchi, K., Nabeshima, K., Yamada, M., & Iwatsuki, K. (2012b). Oral ingestion of Aloe vera phytosterols alters hepatic gene expression profiles and ameliorates obesity-associated metabolic disorders in Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60, 2799–2806.
- Mude, R. M., Somesula, S. R., Adi, P. J., & Matcha, B. (2012). Diabetic regulation through blood constituents modulations on treatment with aloe vera in alloxan induced diabetic rats. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 7, 649–655.
- NCD-RisC (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 390, 2627–2642.
- Nomaguchi, K., Tanaka, M., Misawaa, E., Yamadaa, M., Toidaa, T., & Kawada, T. (2011). Aloe vera phytosterols act as ligands for PPAR and improve the expression levels of PPAR target genes in the livers of mice with diet-induced obesity. *Obesity Research and Clinical Practice*, 5, 190–201.
- Ozsoy, N., Candoken, E., & Akev, N. (2009). Implications for degenerative disorders. Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, α-tocopherol in Aloe vera. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2, 1–8.
- Ozsoy, N., yanardag, R., Can, A., Akev, N., & Okyar, A. (2008). Effectiveness of Aloe vera versus Glibenclamide on serum lipid parameters, heart and skin lipid peroxidation in type-II diabetic rats. *Asian Journal of Chemistry*, 20(4), 2679–2689.
- Pozza, C., & Isidori, A. M. (2018). What's Behind the Obesity Epidemic. In A. Laghi, & M. Rengo (Eds.). *Imaging in Bariatric Surgery* Cham: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49299-5_1.
- Radha, M. H., & Laxmipriya, N. P. (2015). Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 5, 21–26.
- Rana, P., Singh, S., Dhanalakshmi, & Ramesha, A. R. (2000). Chemomodulatory action of Aloe vera on the profiles of enzymes associated with carcinogen metabolism and antioxidant status regulation in mice. *Phytomedicine*, 7, 209–219.
- Riyanto, & Wariyah, C. H. (2018). Hypoglycemic effect of instant aloe vera on the diabetic rats. *Food Research*, 2, 46–50.
- Rodriguez, R. E., Darias, M. J., & Diaz, R. C. (2010). Aloe vera as a functional ingredient in foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 50, 305–326.
- Saada, H. N., Ussama, Z. S., & Mahdy, A. M. (2003). Effectiveness of Aloe vera on the antioxidant status of different tissues in irradiated rats. *Pharmazie*, 58, 929–931.
- Sampley, B. P., Vanhose, A. M., Winfield, H. M., Freerman, A. J., Muehlbauer, M. J., & Makowski, L. (2011). Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: Comparison to high-fat diet. *Obesity*, 19, 1109–1117.
- Seo, Y. S., Kang, O. H., Kim, S. B., Mun, S. H., Kang, D. H., Yang, D. W., et al. (2015). Quercetin prevents adipogenesis by regulation of transcriptional factors and lipases in OP9 cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 35, 1779–1785.
- Shin, E., Shin, S., Kong, H., Lee, S., Do, S., & Lee, C. (2011). Dietary aloe reduces adipogenesis via the activation of AMPK and suppresses obesity-related inflammation in obese mice. *Immune Network*, 11, 107–113.
- Ståhlman, M., Fagerberg, B., Adiels, M., Ekroos, K., Chapman, J. M., & Kontush, A. (2013). Dyslipidemia, but not hyperglycemia and insulin resistance is associated with marked alterations in the HDL lipidome in type 2 diabetic subjects in the DIWA cohort: Impact on small HDL particles. *BBA – Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1831, 1609–1617.
- Taukoorah, U., & Mahomoodally, M. F. (2016). Crude Aloe vera gel shows antioxidant propensities and inhibits pancreatic lipase and glucose movement *in vitro*. *Advances in Pharmacological Sciences* Article ID 3720850, 9p.
- Taylor, P. D., McConnell, J., Khan, I. Y., Holemans, K., Lawrence, K. M., & Asare-Anane, H. (2005). Impaired glucose homeostasis and mitochondrial abnormalities in offspring of rats fed a fat-rich diet in pregnancy. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 288, 134–139.
- The Plant List (2013). Version 1.1. Published on the Internet; <http://www.theplantlist.org/> (accessed 29st April 2018).
- Thiyam, U., Stockmann, H., Felde, T. Z., & Schwarz, K. (2006). Antioxidative effect of the main sinapic acid derivatives from rapeseed and mustard oil by-products. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 108, 239–248.
- Trease, G. E., & Evans, W. C. (1989). *A textbook of Pharmacognosy* (13th ed.). London: Bailliere Tinal Ltd.
- Van Wyk, B. E. (2015). A review of commercially important African medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 24(176), 118–134.
- Vinson, J. A., Al-Kharrat, H., & Andreoli, L. (2005). Effect of Aloe vera preparations on the human bioavailability of vitamins C and E. *Phytomedicine*, 12 760P.
- Wozniak, S. E., Gee, L. L., Wachtel, M. S., & Frezza, E. E. (2009). Adipose tissue: The new endocrine organ? A review article. *Digestive Diseases and Sciences*, 54, 1847–1856.
- Yan, F., & Zheng, X. (2017). Anthocyanin-rich mulberry fruit improves insulin resistance and protects hepatocytes against oxidative stress during hyperglycemia by regulating AMPK/ACC/mTOR pathway. *Journal of Functional Foods*, 30, 270–281.
- Yuan, X., Wei, G., You, Y., Huang, Y., Lee, H. J., Dong, M., ... Jin, W. (2017). Rutin ameliorates obesity through brown fat activation. *The FASEB Journal*, 31, 333–345.
- Zadeh, J. B., & Kor, N. M. (2014). Component and Application Aloe vera plant in medicine. *International Journal of Advanced Biological and Biomedical Research*, 2, 1876–1882.

Résumé

L'obésité est caractérisée par des altérations métaboliques, un stress oxydatif ainsi qu'un dysfonctionnement immunitaire. Les plantes jouent un rôle majeur dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques. L'analyse phytochimique du gel d'*Aloe vera* (AV) a révélé sa richesse en composés actifs qui peuvent être très efficaces dans la prévention des complications liés à l'obésité. Dans ce travail de doctorat, nous avons étudié les effets anti-obésité de l'administration du gel d'AV à 100 et 200 mg / kg / j chez un modèle animal d'obésité. Le rat wistar est rendu obèse par le régime cafétéria consommé pendant 4 semaines. Par la suite, les rats témoins et obèses reçoivent par voie intragastrique le gel d'AV pendant 8 semaines. A la fin de l'expérimentation, les rats sont sacrifiés. Le sang et les organes sont prélevés en vu des différents dosages. Dans la deuxième partie de cette étude, les effets du gel d'AV sur la prolifération lymphocytaire, splénocytaire, la sécrétion des cytokines et le statut redox intracellulaire sont déterminés in vitro, en utilisant le gel à différentes doses. Nos résultats soulignent que les rats obèses affichent des altérations métaboliques. En revanche, l'administration du gel empêche l'accumulation de graisse adipeuse et atténue la dyslipidémie et le stress oxydant. En outre, il induit une modulation des activités des lipases tissulaires chez les rats obèses. La dose de 200 mg/kg/j a montré des effets plus bénéfiques. In vitro, le gel d'AV entraîne une stimulation dose-dépendante (10 à 50 mg/ml) de la prolifération lymphocytaire, splénocytaire et de la sécrétion des cytokines. Cependant, le gel d'AV à une concentration plus élevée (100 mg/ml) exerce un effet inhibiteur. La dose optimale (50 mg/ml) a montré des effets plus bénéfiques en réduisant le rapport IL-2/IL-4 avec la dominance du phénotype Th2 anti-inflammatoire. En plus, le gel d'AV permet la restauration du statut redox intracellulaire. En conclusion, le gel d'AV prouve son effet anti-obésité grâce à son pouvoir anti-hyperlipidémique, antioxydant, immunostimulant et anti-inflammatoire. Le gel d'AV possède un grand potentiel comme aliment fonctionnel dans le traitement des complications liées à l'obésité.

Mots-clés : gel d'*Aloe vera*, obésité, dyslipidémie, stress oxydatif, dysfonctionnement immunitaire.

Abstract

Obesity is characterized by metabolic alterations, oxidative stress and immune dysfunction. Plants play a major role in the discovery of new therapeutic agents. The phytochemical analysis of *Aloe vera* gel (AV) has revealed active compounds that can be very effective in preventing obesity-related complications. In this thesis, we investigated the anti-obesity effects of AV gel administration at 100 and 200 mg / kg / day in an animal model of obesity. Wistar rat becomes obese by the cafeteria diet consumed for 4 weeks. Subsequently, control and obese rats receive intragastric AV gel for 8 weeks. At the end of the experiment, the rats are sacrificed. The blood and the organs are removed for different dosages. In the second part of this study, the effects of AV gel on lymphocyte and splenocyte proliferation, cytokine secretion and intracellular redox status are determined in vitro, using AV gel at different concentrations. Our results show that obese rats display metabolic alterations. In contrast, administration of the AV gel prevents fat accumulation and reduces dyslipidemia and oxidative stress. In addition, it induces a modulation of tissue lipase activities in obese rats. The dose of 200 mg / kg / day induces more beneficial effects. In vitro, the AV gel leads to a dose-dependent stimulation (10 to 50 mg / ml) of lymphocyte and splenocyte proliferation and cytokine secretion. However, the AV gel at a higher concentration (100 mg / ml) has an inhibitory effect. The optimal dose (50 mg / ml) shows more beneficial effects in reducing the IL-2 / IL-4 ratio with the dominance of the anti-inflammatory Th2 phenotype. In addition, the AV gel allows restoration of intracellular redox status. In conclusion, the AV gel proves its anti-obesity effects associated to its anti-hyperlipidemic, antioxidant, immunostimulant and anti-inflammatory properties. AV gel has great potential as a functional food in the treatment of complications related to obesity.

Key words: *Aloe vera* gel, obesity, dyslipidemia, oxidative stress, immune dysfunction.

ملخص:

السمنة تتميز بمتدهورات الايضية، الإجهاد التأكسدي و كذلك اضطرابات المناعة. النباتات تلعب دور هام في اكتشاف عوامل علاجية جديدة التحليل الكيميائي لهلام الصبر الحقيقي ظهر ثراءه بالمركبات النشطة التي قد تكون فعالة في الوقاية من مضاعفات السمنة. في أطروحة الدكتوراه هذه قمنا بدراسة الآثار إعطاء هلام الصبر الحقيقي بتركيزين 100 و 200مغ/كغ/اليوم لنموذج حيواني للسمنة. فنران التجارب السمنة عن طريق نظام غذائي خاص لمدة أربعة أسابيع. بعد هذا الفئران العادية و السمنة تم إعطاءها هلام الصبر الحقيقي عن طريق الفم لمدة اسبوعين في نهاية التجربة يتم التضحية بالفئران. الدم و أعضاء نستخدمهم لمختلف التحاليل. في قسم ثاني لدراستنا نجرب الهلام خارج الحويبة لدراسة تكاثر الخلايا للمفاوية و الطحالية، إفراز السيبتوكينات و الاجهاد التاكسدي باستعمال تركيزات مختلفة للهلام. نتائج تجاربنا تظهر إن الفئران السمنة عندها اضطرابات ايضية. من ناحية اخرى العلاج بهلام يمنع تراكم الدهون. الاضطرابات الايضية و إجهاد التاكسدي و كذلك هناك تعديل في انزيمات الليباز في الأنسجة الخلوية. خارج الحويبة الهلام بتركيز متوسط يحفز تكاثر المفاويات و إفراز السيبتوكينات مع تعديل الالتهاب و الاجهاد التاكسدي. خلاصة. هلام الصبر الحقيقي عنه قدرة في علاج السمنة عن طريق خصائصه ضد ارتفاع الدهون، الإجهاد التاكسي و الالتهاب، في الأخير هلام الصبر الحقيقي يمكن استخدامه كغذاء وظيفي لعلاج اضطرابات السمنة.

الكلمات المفتاحية: هلام الصبر الحقيقي، السمنة، الاضطرابات الدهنية، الاجهاد التاكسدي، اضطرابات المناعة