

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Filière : Sciences Biologiques
Option : Biochimie Appliquée



جامعة بجاية
Tasdawit n Bgayet
Université de Béjaïa

Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Etude de l'effet de *Lavatera cretica* sur les stéatoses
hépatiques**

Présenté par :

MEDJDOUB Chahrazad & OUASLI Zineb

Soutenu le : **12 Septembre 2022**

Devant le jury, composé de :

Mme BOUDJOU S.

MCB

Présidente

Mme BOUDJOUAN-OURABAH A.

MAB

Encadreur

Mme AOUDIA-HADDAD H.

MCB

Examinatrice

Année universitaire : 2021 / 2022

Remerciements

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, le courage et la volonte d'entamer et de terminer ce modeste travail.

Tout d'abord ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide de notre promotrice "BOUDJOUAN - OURABAH A.", pour cela nous voudrions vous dire merci énormément pour les efforts et les connaissances que vous avez fournis et partagé, pour votre patience avec nous, votre gentillesse énorme qui nous a toujours mit dans la bonne ambiance et surtout votre méthodologie de travail. Vous étiez un exemple excellent d'un encadrant sur le plan scientifique mais aussi sur le plan personnel.

Nos sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury :

- ❖ Mme "BOUDJOU S." pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.*
- ❖ Mme "AOUDIA-HADDAD H." d'avoir accepté de faire partie du jury et de donner de son temps pour examiner le contenu du présent travail.*

Nous remercions également Mme "Yous F.", Mr "AMIROUCHE A.", Mme "Ayouni K." de nous avoir accompagné dans la réalisation du travail effectué au sein de l'animalerie

Notre reconnaissance au personnel du laboratoire de physique spécialement Mr "BOUDJOUAN F." qui était d'une extrême gentillesse, ainsi que Mr "Zeghib W." pour leurs explications et efforts.

Nous tenons à remercier nos professeurs pour la qualité d'enseignements qu'ils nous ont prodigué au cours de ces cinq ans passés à l'université de Bejaia.

Enfin, nos remerciements s'adressent à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Chahrazad & Zineb

Dédicace

J'ai le plaisir de dédicace ce modeste travail :

✚ *En premier lieu au dieu le tout puissant de m'avoir donné la volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail.*

✚ *A mes très chers parents, Sans votre affection, vos conseils, vos sacrifices, vos encouragements, vos prières et vos efforts que vous avez déployé durant toute ma vie, ce travail n'aurait jamais pu être réalisé. Je vous présente ma pleine gratitude et mon profond respect, j'espère que Dieu vous accorde une longue vie pleine de santé et de bonheur.*

✚ *A ma chère sœur Imane et son mari Mecipsa.*

✚ *A mes chers deux frères Abdrezzak et Anis.*

✚ *A mes grands-parents, Oncles, tantes, cousins, cousines ainsi que à toute la grande famille MEDJDOUB», "BENNACER" et "ARAB".*

✚ *A mes beaux-parents, belles-sœurs, beau-frère.*

✚ *A mon Cher fiancé Khaled qui m'a autant soutenu et encourager.*

✚ *A mes amies : Asma, Kenza, Lamia, Ryma, Sabrina, Sabrine, Yamina.*

✚ *A ma chère promotrice Mme "BOUDJOUAN- OURABAH A." pour ses efforts et son encouragement.*

✚ *A ma chère amie et binôme Zineb à qui je souhaite de continue à briller dans ce domaine et d'atteindre son objectif.*

✚ *A toute la promotion Biochimie appliquée et le personnel de la faculté science de la nature et de la vie de Bejaia.*

✚ *En fin Je le dédie à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

Chahrazad

Tout d'abord je remercie "ALLAH" le tout puissant de m'avoir donné la capacité et le courage d'effectuer ce travail, de m'avoir aidé dans tout mon parcours universitaire mais surtout de répondre à mes prières et d'être toujours là pour moi.

J'ai le plaisir de dédier ce travail

- ❖ *À mes très chers parents pour leur soutien, leur amour, leur présence permanente, pour tous les efforts qu'ils ont fournis je vous aime énormément et que dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.*
- ❖ *À ma sœur "Kaouther" que je remercie beaucoup de m'avoir remonté le moral dans mes moments difficiles, je te souhaite tout le bonheur du monde.*
- ❖ *À ma grand-mère "Hassina" pour tous ses prières pour moi ainsi que mes grands parents décédés, que dieu les accueille dans son vaste paradis.*
- ❖ *À toute la famille "OUASLI" et "IDIRI" pour leur soutien.*
- ❖ *À ma binôme "Chahrazed" avec qui j'ai pu réaliser ce travail dans une très bonne ambiance, tu étais d'une très bonne compagnie. Merci énormément pour ta patience, ton travail sérieux mais surtout ton bon cœur.*
- ❖ *À ma chère promotrice Mme " BOUDJOUAN- OURABAH A.", un grand merci pour les efforts et les connaissances que vous avez fournis et partagé, pour votre patience avec nous, votre gentillesse énorme qui nous a toujours mis dans la bonne ambiance et surtout votre méthodologie de travail. Vous étiez un exemple excellent d'un encadrant sur le plan scientifique mais aussi sur le plan personnel.*
- ❖ *À mes amies que je remercie de m'avoir donné les meilleurs souvenirs à l'université, je ne vous oublierai jamais et que dieu nous donne tout ce qu'on a toujours rêvé d'avoir.*

Merci pour cette année agréable, pour tous ces souvenirs ils resteront gravés dans ma mémoire.

Zineb

Tables des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	1
Chapitre I : Synthèse Bibliographique	
I. Foie.....	3
I.1- Définition.....	3
I.2- Descriptions anatomique.....	3
I.3- Cellules du foie.....	3
I.4- Fonctions du foie.....	4
I.5- Atteintes hépatiques.	4
II. Stéatose hépatique non alcoolique.....	5
II.1- Définition.....	5
II.2- Facteur de risque.....	5
II.2.1- Obésité.....	5
II.2.2- Hygiène de vie.....	5
II.2.3- Génétique.....	6
II.2.4- Insulino-résistance.....	6
II.3- Physiopathologie de NAFLD.....	6
III. Exploration de la fonction hépatique.....	6
III.1- Marqueurs de cytolyse.....	8
III.1.1- Transaminases.....	8

Tables des matières

IV. Exploration du bilan lipidique.....	9
IV.1- Triglycérides et Cholestérol.....	9
V. Traitement des stéatoses hépatiques.....	9
VI. Système de défense.....	10
VI.1- Molécules endogènes enzymatiques.....	10
VI.2-Molécules endogènes non enzymatiques.....	11
VI.3- Molécules exogènes.....	11
VI.3.1- Vitamines.....	11
VI.3.2- Polyphénols.....	11
VII. Présentation de <i>Lavatera cretica</i>.....	12
VIII.1-Description botanique	12
VIII.2-Répartition géographique	13
VIII.3- Usage traditionnel.....	13
VIII.4- Classification.....	13
VIII.5-Composition phytochimique	14
VIII.6- Etudes antérieurs	14
<u>Chapitre II: Matériel et méthodes</u>	
II.1- Matériel.....	15
II.1.1- Matériel végétal.....	15
II.1.2-Matériel animal et conditions d'élevage	15
II.1.3-Appareillages et produits chimiques	16
II.2-Méthodes.....	17
II.2.1- Préparation de l'extrait.....	17

Tables des matières

II.2.2- Dosage des composés phénoliques.....	18
II.2.2.2- Dosage des flavonoïdes.....	18
II.2.2.1- Dosage des polyphénols totaux.....	18
II.2.3-Evaluation de l'activité anti-radicalaire.....	19
I.2.3.1- Activité scavenging du radical DPPH.....	19
II.2.3.2- Activité scavenging du radical ABTS.....	20
II.2.3.3- Activité scavenging du peroxyde d'hydrogène.....	20
II.2.4- Evaluation de l'effet hépatoprotecteur de <i>Lavatera cretica</i> contre la stéatose hépatique non alcoolique.....	21
II.2.5- Dosage des paramètres biochimiques.....	21
II.2.5.1- Dosage sanguin des transaminases.....	22
II.2.5.1.1- Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	22
II.2.5.1.1- Dosage de l'alanine aminotransférase (ASAT)	22
II.2.5.2- Dosage des paramètres lipidiques.....	23
II.2.5.2.1- Dosage des triglycérides.....	23
II.2.5.2.2- Dosage du cholestérol.....	24
II.2.6- Analyse statistique.....	24

Chapitre III: Résultats et Discussion

III.1- Rendement d'extraction.....	25
III.2- Dosage des composés phénoliques.....	25
III.2.1- Dosage des polyphénols totaux.....	25
III.2.2-Dosage des flavonoïdes.....	27
III.3- Evaluation de l'activité antioxydant.....	28

Tables des matières

III.3.1- Piégeage du radical DPPH.....	28
III.3.2- Piégeage du radical ABTS.....	29
III.3.3-Piégeage du peroxyde d'hydrogène H ₂ O ₂	30
III.4- Evaluation de l'effet hépatoprotecteur de l'extrait de <i>Lavatera cretica</i>	31
III.4.1- Evolution du poids des rats.....	31
III.4.2- Effet du traitement par l'extrait LC sur les paramètres biochimiques.....	33
III.4.2.1- Evaluation du taux sérique d'ASAT.....	33
III.4.2.2- Evaluation du taux sérique d'ALAT.....	34
III.4.2.3- Evaluation du taux des Triglycérides.....	36
III.4.2.2- Evaluation du taux de Cholestérol.....	38
Conclusion et perspectives.....	41
Références Bibliographiques.....	42
Annexes	

Liste des abréviations

ABTS : Acide 2,2'-azino-bis.

ACC : Acetyl-CoA Carboxylase.

ADN: Acide désoxyribonucléique.

ALAT: Alanine aminotransférase.

ApoB100 : Apolipoprotein B100.

ASAT: Aspartate aminotransférase.

CAT : Catalase.

CD : Cluster de Differentiation.

ChREBP : Carbohydrate regulatory element binding protein.

CMC: Carboxy méthyl cellulose.

DPPH : 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle.

EELC : Extrait éthanolique de *Lavatera cretica*.

FABP : Fatty Acid Binding Protein.

FASN : Fatty Acid Synthétase

FATP : Fatty Acid Transportor Protein.

GSHPx: Glutathion peroxydase.

GSH: Glutathion réduit.

GSSG: Glutathion oxydé.

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène.

Hb1Ac : L'hémoglobine glyquée.

HDL : High density lipoprotein.

HMG-CoA: Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase.

LC : *Lavatera cretica*.

LDL: Low density lipoprotein.

Mg EAG/g: Milligramme équivalent d'acide gallique par gramme.

Mg EQ/g: Milligramme équivalent de quercétine par gramme.

Mg EAA/g: Milligramme équivalent d'acide ascorbique par gramme.

Mg ET/g: Milligramme équivalent de trolox par gramme.

MTTP : Microsomal triglyceride transfer protein.

NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease.

NASH : Non Alcoholic Steatohepatitis.

NAD⁺: Forme oxydée du nicotinamide adénine dinucléotide.

NADH: Nicotinamide adénine dinucléotide.

O⁻²: Superoxyde.

OH•: Radical hydroxyle.

ONOO•: Peroxynitrite.

PC : Phenolic Compounds.

PI: Pourcentage d'inhibition.

PNPLA3 : Patatin Like Phospholipase Domain Containing 3.

PPAR : Peroxisome proliferator-activated receptor.

Prx : Peroxirédoxines.

ROS : Reactive oxygen species.

SOD: Superoxyde dismutase.

SREBP1c : Sterol regulatory element binding protein 1c.

TG : Triglycérides.

TC : Total Cholestrol.

UI: Unité internationale.

VLDL : Very low density lipoprotein.

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Anatomie du foie.	3
2	Les cellules du foie.	4
3	Histologie d'une stéatose hépatique non alcoolique.	5
4	Mécanisme moléculaire de La NAFLD.	8
5	Principales étapes de production des espèces réactives de l'oxygène.	10
6	<i>Lavatera cretica.</i>	13
7	Feuilles de <i>Lavatera cretica.</i>	15
8	Schéma réactionnel entre l'antioxydant et le radical DPPH.	19
9	Histogramme de teneur en polyphénols totaux pour l'extrait éthanolique de <i>Lavatera cretica.</i>	26
10	Histogramme de teneur en flavonoïdes pour l'extrait éthanolique de <i>Lavatera cretica.</i>	27
11	Histogramme de pourcentage du radical DPPH en présence de l'extrait éthanolique de <i>Lavatera cretica.</i>	28
12	Histogramme de pourcentage du radical ABTS en présence de l'extrait éthanolique de <i>Lavatera cretica.</i>	29
13	Histogramme de pourcentage du peroxyde d'hydrogène en présence de l'extrait éthanolique de <i>Lavatera cretica.</i>	30
14	Courbe d'évolution de la masse corporelle entre les quatre groupes de rats en fonction de semaines.	32
15	Effet de l'extrait de LC sur le taux d'ASAT chez les différents lots de rats	34
16	Effet de l'extrait de LC sur le taux d'ALAT chez les différents lots de rats	35
17	Effet de l'extrait de LC sur le taux des triglycérides chez les différents lots de rats	37
18	Effet de l'extrait de LC sur le taux sérique du Cholestérol total chez les différents lots de rats	39

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
I	Classification des polyphénols.	12
II	Classification taxonomique de <i>Lavatera cretica</i> .	13
III	Différents appareillages et produits chimiques utilisés.	16

Introduction

Introduction

Le foie est la plus grande glande du corps assurant une multitude de fonctions nécessaires au maintien d'une homéostasie physiologique normale (**Juza et pauli, 2014**). En tant qu'organe majeur du métabolisme intermédiaire, il est exposé à une variété d'agressions métaboliques dues à des maladies et xénobiotiques à savoir, les médicaments de résistance à l'insuline, les toxines, les produits microbiens, etc. L'une des conséquences de ces agressions est le développement de la stéatose hépatique non alcoolique (**Shetty et al., 2010**).

La NAFLD est la cause la plus fréquente de maladies chroniques du foie dans le monde, avec une prévalence mondiale de 25,2 % (**Younoussi et al., 2019**). Elle est définie comme un éventail de troubles hépatiques chroniques causés par une accumulation irrégulière de graisse dans le tissu hépatique qui entraîne une stéatose, une inflammation et dans les cas graves, une cirrhose (**Asadollahpoor et al., 2017**). Les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique présentent souvent une dyslipidémie ainsi que d'autres caractéristiques du syndrome métabolique telles que l'obésité, le diabète sucré et l'hypertension. La dyslipidémie dans la NAFLD est caractérisée par une augmentation des triglycérides sériques et du cholestérol (**Hemant et al., 2012**). L'accumulation de lipides dans le foie peut être décelée par une absorption accrue d'acides gras libres dans le foie, une altération de la β -oxydation des acides gras ou l'incidence accrue de la lipogénèse de novo (**Koo, 2013**).

Un déséquilibre entre la production d'espèces oxydantes et le mécanisme antioxydant, contribue à la NAFLD (**Pasavei et al., 2018**). Il est maintenant reconnu que la NAFLD est caractérisée comme une maladie centrée sur l'oxydoréduction ; maladie due au rôle des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans le métabolisme hépatique. Cependant, les mécanismes sous-jacents expliquant ces alternances ne sont pas complètement compris (**Lin et al., 2021**).

Lavatera cretica (LC) (Malvacées) est une plante à fleurs d'Europe occidentale et d'Afrique du nord (**Veermani et al., 2017**). Elle a été largement utilisée dans la médecine traditionnelle (**Ben-Nasr et al., 2015**). Les études antérieures ont montré que cette plante est dotée d'activités insecticides (**Villalobos et Robledo, 1998**) anti-inflammatoires (**Ben-Nasr et al., 2015**), hépatoprotectrices (**Veeramani et al., 2017**) et contrôle la résistance à l'insuline (**Veeramani et al., 2018**). Par ailleurs, l'effet curatif de l'extrait hydro-éthanolique de LC contre la NAFLD n'a pas encore été exploré.

Introduction

Malgré les progrès dans le domaine de la recherche scientifique, aucun traitement n'a été validé pour traiter la NAFLD. Cependant, LC peut-elle être un remède contre cette maladie hépatique ?

L'objectif de ce travail est d'évaluer, *in vivo*, l'effet hépatoprotecteur de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *Lavatera cretica* contre une stéatose hépatique non alcoolique induite par un régime riche en gras et en sucre chez les rats. Cette évaluation est basée sur le suivi de l'évolution du poids corporel, la mesure des niveaux sériques des transaminases ainsi que le taux des marqueurs du bilan lipidique (Triglycéride et cholestérol).

Le présent manuscrit comporte trois chapitres. On citera dans le premier chapitre une revue bibliographique parlant sur le foie et la NAFLD, le système de défense de l'organisme et sur la plante LC. Le chapitre II abordera le matériel utilisé et la méthodologie expérimentale suivie dans cette étude. Le chapitre III présentera les résultats obtenus et leur discussion.

Synthèse
Bibliographique

I. Foie

I.1- Définition

Le foie est l'un des plus grand organes du corps humain puisqu'il pèse entre 1,6 à 2kg (Bessagnet et Desmoulière, 2021). C'est une glande abdominale unique et asymétrique appartenant au système digestif (Flament *et al.*, 1982).

I.2- Description anatomique

Le foie est positionné à droite, sous le diaphragme et présente une couleur brun rouge. Il est constitué de deux lobes distincts, séparés par le ligament falciforme (Figure 1) qui permet également de le relier à la paroi abdominale antérieure (Lacour *et al.*, 2015). La vascularisation hépatique est particulière du fait de la présence d'un double réseau veineux portal et cave. Le foie qui reçoit 25 à 30 % du débit cardiaque, fait partie des porte, mais également de l'artère hépatique (Desmoulière, 2007).

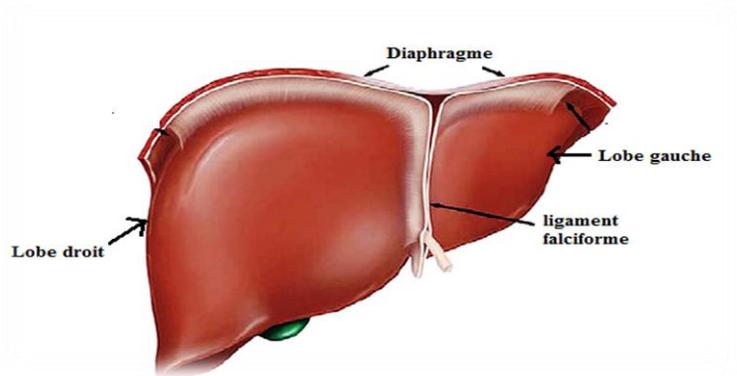


Figure 1: Anatomie du foie (Inspiré de Abdel-Misih et Bloomston, 2010).

I.3- Les cellules du foie

Le foie est composé de plusieurs types de cellules d'origine embryologique différente, notamment les hépatocytes, les cellules épithéliales biliaires (Cholangiocytes), les cellules stellaires, les cellules de kupffer et les cellules endothéliales sinusoidales du foie (Figure 2). Les hépatocytes constituent la majorité du volume du foie et remplissent de nombreuses fonctions (Trefts *et al.*, 2017).

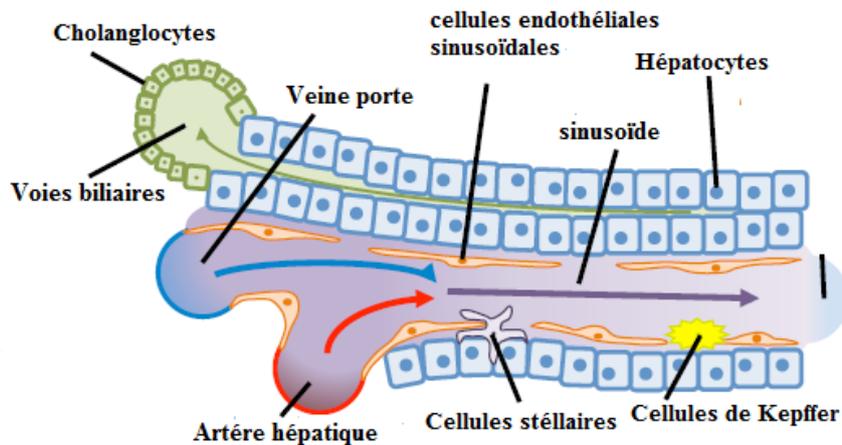


Figure 2: Les cellules du foie (Adaptée de Trefts *et al.*, 2017).

I.4- Fonctions du foie

Le foie est un centre critique pour de nombreux processus physiologiques. Il a la capacité à stocker le glucose sous forme de glycogène avec l'alimentation et à assembler le glucose via la voie gluconéogénique. Par ailleurs, il oxyde les lipides, mais peut également conditionner l'excès de lipides pour les sécréter et les stocker dans d'autres tissus comme le tissu adipeux (Mitra et Metcalf, 2012). De plus, cet organe est un acteur majeur dans la sécrétion des protéines dans le sang, de la transformation des acides aminés en énergie et de l'élimination des déchets azotés issus de la dégradation des protéines (Trefts *et al.*, 2017). Le foie intervient également dans le métabolisme des macronutriments, la régulation du volume sanguin, le soutien du système immunitaire, le contrôle endocrinien des voies de signalisation de la croissance, l'homéostasie du cholestérol et la dégradation des xénobiotiques (Poirier *et al.*, 1980).

I.5- Atteintes hépatiques

Les maladies affectant le foie se présentent sous la forme d'un processus aigu ou chronique dans lequel les lésions progressives entraînent une détérioration constante de la fonction hépatique entraînant éventuellement des maladies du foie avec une insuffisance hépatique (Kanel et Kaole, 2010).

Les atteintes hépatiques peuvent se manifester de plusieurs façons tels que les hépatites qui se caractérisent par des inflammations aiguës ou chroniques (Eslam, 2018), les fibroses qui se distinguent par l'accumulation excessive de matrice extracellulaire (Hou *et al.*, 2022), les cirrhoses qui provoquent des manifestations cutanées courantes et qui peuvent mettre jusqu'à

trente ans à se développer (**Bhandari et Mahajan, 2021**) et les stéatoses qui se caractérisent par une augmentation des dépôts de graisse dans le foie (**Koo, 2013**).

II. Stéatose hépatique non alcoolique

II.1- Définition

Le NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) se définit par une accumulation des lipides dans au moins 5% des hépatocytes (Figure 3) en l'absence d'une consommation d'alcool significative (< 20g/jour pour la femme et < 30g/jour pour l'homme). Le NAFLD englobe un spectre allant de la simple stéatose hépatique jusqu'à la stéatohépatite non alcoolique (NASH), la fibrose et la cirrhose hépatique (**Smith et Adams, 2011**).

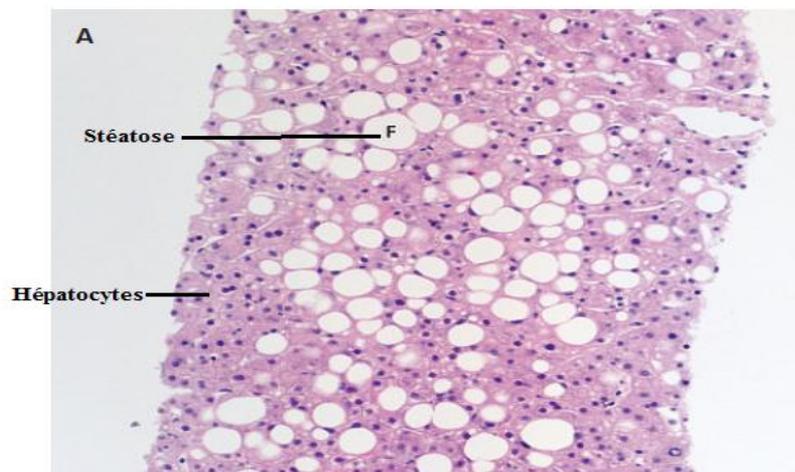


Figure 3: Histologie d'une stéatose hépatique non alcoolique (**Inspiré de Bernsmeier et Heim, 2011**).

II.2- Facteurs de risques

II.2.1-Obésité

La prévalence de la NAFLD augmente avec l'index de masse corporelle et le tour de taille. Les pathologies associées à l'obésité, comme le diabète de type 2, le syndrome d'apnée du sommeil et le syndrome des ovaires polykystiques, sont associées à une prévalence de NAFLD plus importante (**Bedogni et al., 2005 ; Fracanzani et al., 2017**).

II.2.2-Hygiène de vie

Une alimentation riche en calories, l'excès de graisses (saturées), de sucres raffinés, de boissons sucrées, un apport élevé en fructose, et la « Western Diet » ont tous été associés à l'obésité et à la NAFLD (**Barrera et George, 2014**).

II.2.3-Génétique

Plusieurs facteurs génétiques prédisposant à la NAFLD et sa sévérité ont été identifiés. L'association génétique la mieux caractérisée est celle avec le variant I148M du gène PNPLA3 (Patatin Like Phospholipase Domain Containing 3) qui est associé à des formes plus sévères de la maladie (**Valenti et al., 2010 ; Liu et al., 2014 ; Eslam et al., 2018**).

II.2.4-Insulino-résistance

L'accumulation des critères du syndrome métabolique et le degré d'insulino-résistance sont associés à une augmentation de la prévalence de la NAFLD et de sa sévérité la stéatohépatite non alcoolique (NASH) (**Marchesini et al., 2003 ; Speliotes et al., 2010 ; Gaggini et al., 2013**).

II.3- Physiopathologie de la NAFLD

Les mécanismes associés à l'accumulation des triglycérides dans le foie et les dommages des cellules hépatocellulaires subséquentes sont multifactoriels et ne sont pas entièrement compris (**Pettinelli et al., 2011**).

Le transport des acides gras circulants dans le foie est principalement assuré par les protéines de transport des acides gras (FATP 2 et 5), cluster de différenciation 36 (CD36), et les cavéolines situées dans la membrane plasmique des hépatocytes (**Koo, 2013**) (Figure 4).

Après absorption, les acides gras hydrophobes ne diffusent pas librement dans le cytosol et doivent faire la navette entre différents organites par des protéines de liaison spécifiques aux acides gras dont FABP1 (Fatty acide binding proteine 1), également connu sous le nom de FABP hépatique, est l'isoforme prédominante dans le foie. Initialement, FABP1 est augmenté, mais les niveaux peuvent diminuer avec la progression de la maladie qui potentiellement va limiter la mobilité des acides gras et entretenir la stéatose (**Mashek, 2013**) (Figure 4).

La lipogenèse De novo permet au foie de synthétiser de nouveaux acides gras à partir de l'acétyl-CoA. Initialement, l'acétyl-CoA est converti au malonyl-CoA par l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et le malonyl-CoA est ensuite converti en palmitate par l'acide gras synthétase (FASN). Le nouvel acide gras peut alors subir une gamme d'étapes de désaturation, d'élongation et d'estérification avant d'être finalement stocké sous forme de triglycérides ou

exporté sous forme de particules de VLDL (**Sanders et Griffin, 2016**). La régulation de la lipogenèse de novo est contrôlée par deux facteurs clés de transcription : SREBP1c et ChREBP (**Listenberger et al., 2003**). L'amélioration de la lipogenèse de novo médiée par SREBP1c est une caractéristique clé de NAFLD contribuant de manière significative à l'accumulation de lipides, et en même temps, la ChREBP qui pourrait être hépatoprotectrice, semble être régulé à la baisse dans la NAFLD (**Ipsen et al., 2018**) (Figure 4).

L'oxydation des acides gras est contrôlée par le PPAR α , elle se produit principalement dans les mitochondries pour réduire le niveau de graisse en utilisant les lipides comme source d'énergie, mais comme les mitochondries n'ont pas la capacité d'oxyder les acides gras à très longue chaîne, ceux-ci sont de préférence métabolisés via la β -oxydation peroxysomale (**Reddy et Rao, 2006**). En cas de surcharge lipidique, comme dans le cas de la NAFLD, la ω -oxydation contribue également dans les cytochromes. Cependant, ces processus génèrent des quantités considérables d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des acides dicarboxyliques toxiques, favorisant potentiellement l'inflammation et la progression de la maladie (**Rao et Reddy, 2001**) (Figure 4).

Le foie peut exporter des lipides en les emballant dans des particules de VLDL solubles dans l'eau qui se forment dans le réticulum endoplasmique, où l'apolipoprotéine B100 (apoB100) est lipidée dans un processus catalysé par l'enzyme protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTTP) (**Kawano et Cohen, 2013**). Une exposition modérée aux acides gras provoque l'augmentation de la sécrétion d'apoB100 alors que l'exposition prolongée conduit à un stress du réticulum endoplasmique (ER) et à une dégradation post-traductionnelle de apo B100. Par conséquent, une diminution de la sécrétion d'apoB100 est reliée à un stress du ER et à la progression de NAFLD par inhibition de l'apoB100. Par ailleurs, l'apoB100 et le MTTP sont négativement régulés par l'insuline, ce qui réduit l'exportation des lipides hépatiques en induisant la dégradation de l'apoB100 et en supprimant la synthèse de MTTP (**Ipsen et al., 2018**) (Figure 4).

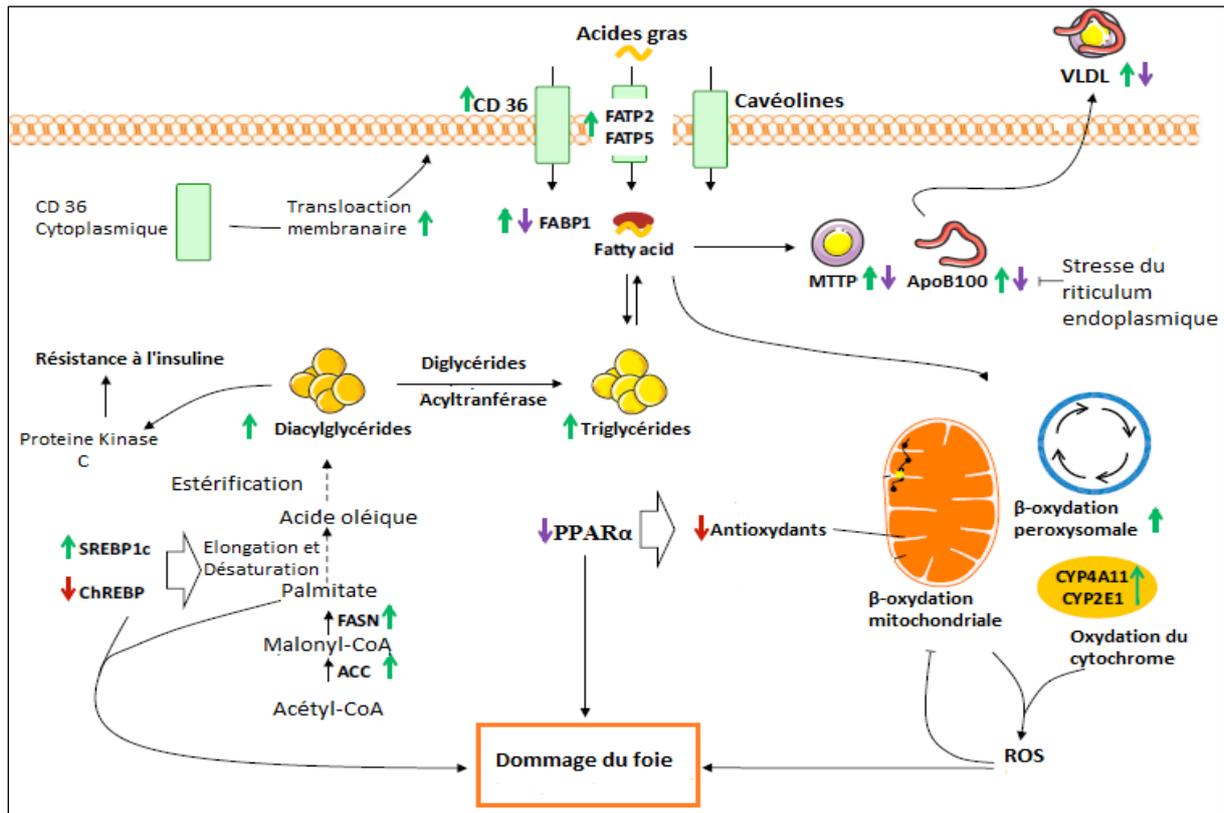


Figure 4: Mécanisme moléculaire de La NAFLD (Adaptée de Ipsen *et al.*, 2018)

ACC : acetyl-CoA carboxylase, ApoB100 : apolipoprotein B100, CD36: cluster of differentiation 36, ChREBP : carbohydrate regulatory element binding protein, FASN : fatty acid synthase, FATP : fatty acid transport protein, MTTP : microsomal triglyceride transfer protein, PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor, ROS : reactive oxygen species, SREBP1c : sterol regulatory element binding protein 1c, VLDL : very low density lipoprotein.

III. Exploration de la fonction hépatique

Un bilan hépatique consiste à doser certaines enzymes ou certaines substances transformées ou fabriquées par le foie afin d'apprécier le bon fonctionnement et le métabolisme de l'organe (Berthélémy, 2014) tels que: les marqueurs de cytolysse (transaminases, lactates déshydrogénases) les marqueurs de cholestase (gamma-glutamyl transférase, bilirubine, phosphatases alcalines) et les marqueurs d'insuffisance hépatocellulaire (Albumine, facteur de coagulation, ammoniaque, urée).

III.1-Marqueurs de cytolysse

III.1.1- Transaminases (aminotransférases)

Les aminotransferases ALAT (alanine aminotransferase) et ASAT (aspartate aminotransferase) sont des enzymes cytosoliques, mais ASAT est aussi mitochondriale.

L'ALAT est plus spécifique du foie, bien que les deux transaminases soient fortement ubiquitaires ; leurs activités augmentent dans les cytolyses hépatique, cardiaque, musculaire et rénale (**Imbert-Bismuth et al., 2007**). Les transaminases restent réputées pour leur sensibilité, si les médecins les prescrivent si souvent c'est bien parce qu'une transaminase un peu élevée signe toujours quelque chose d'anormal (**Baudin, 2017**).

IV. Exploration du bilan lipidique

IV.1- Les triglycérides et le cholestérol

Les molécules de triglycérides représentent la principale forme de stockage et de transport des acides gras dans les cellules et dans le plasma (**Bezerra et Cohen, 2017**).

Le cholestérol est le composant essentiel des membranes cellulaires mais aussi le constituant de base pour la synthèse des hormones stéroïdes ou les sels biliaires. Il peut être lié aux LDL qui est transporté du tube digestif vers les organes, principalement les parois des artères où il peut s'accumuler et former la plaque d'athérome ; c'est pour cette raison qu'il est communément appelé "mauvais cholestérol". Comme il peut être lié aux HDL qui quitte les organes pour aller vers le foie où il est détruit, ce qui l'empêche de se fixer dans les tissus et les parois des vaisseaux, constituant ainsi le "bon cholestérol" (**Berthélémy, 2014**).

V. Traitement des stéatoses hépatiques

Le traitement du NAFLD consiste en la détection et la prise en charge des éléments constituant le syndrome métabolique tels que l'hypertension, le diabète ou la surcharge pondérale associés à un suivi régulier au minimum une fois par an des tests hépatiques. Les mesures hygiéno-diététiques telle que la perte pondérale et les exercices physiques permettent de réduire la résistance à l'insuline et ainsi d'avoir un impact positif sur l'évolution du NAFLD (**Patersen et al., 2005 ; Harrison et Day, 2007**). Les traitements médicamenteux les plus étudiés dans cette pathologie sont ceux agissant sur l'insulino-résistance, tels que la metformine et les glitazones. La metformine a montré un impact positif sur les transaminases hépatiques sans amélioration des données ultrasonographiques et histologiques. Les glitazones permettent non seulement une diminution des enzymes hépatiques, mais également une régression de la stéatose et de l'inflammation au niveau hépatique (**Gariani et al., 2012**).

Malgré plusieurs approches prometteuses, il n'existe actuellement pas de traitement médicamenteux ou invasif spécifique de la NAFLD.

VI. Système de défense

L'exposition des cellules à des espèces réactives nocives provoque une cascade de réactions et induit à l'activation de multiples mécanismes de défense interne (enzymatiques ou non enzymatiques) qui assurent l'élimination des espèces réactives et de leurs dérivés (Chodakowska *et al.*, 2017).

VI.1- Molécules endogènes enzymatiques

L'un des antioxydants enzymatiques jouant un rôle important dans la première ligne de défense est la superoxyde dismutase (SOD). La SOD catalyse la réaction de dismutation de l'anion superoxyde. Les autres antioxydants enzymatiques importants comprennent la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GSHPx) qui réduisent le peroxyde d'hydrogène (Goudable et Favier, 1997)

Le radical hydroxyle est généré à partir du peroxyde d'hydrogène suite à la réaction de Fenton. Ce radical étant très délétère cible l'ADN, les protéines, les lipides, les acides aminés, les sucres et les métaux. Il intervient dans le phénomène de la peroxydation lipidique qui est un processus complexe impliquant l'interaction de radicaux libres dérivés de l'oxygène avec des acides gras polyinsaturés, conduisant finalement à une variété d'aldéhydes électrophiles très réactifs qui sont capables de se fixer facilement de manière covalente aux protéines en formant des adduits avec la cystéine, la lysine, ou des résidus d'histidine (Kopitz *et al.*, 2004) (Figure 5)

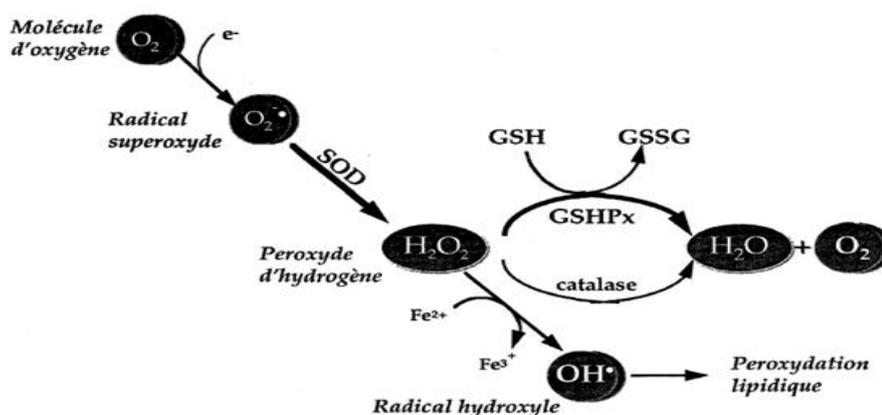


Figure 5: Principales étapes de production des espèces réactives de l'oxygène (Goudable et Favier, 1997).

SOD: Superoxyde dismutase, GSH: Glutathion réduit, GSSG: Glutathion disulfure, GSHPx: Glutathion peroxydase, H_2O : eau, Fe^{2+} : fer ferreux, Fe^{3+} : fer ferrique.

VI.2-Molécules endogènes non enzymatiques

Le glutathion (GSH) est un composé de faible poids moléculaire composé de trois acides aminés : glycine, cystéine et acide glutamique (**Forman *et al.*, 2009 ; Chodakowska *et al.*, 2017**). Il est présent sous plusieurs formes redox dans le corps humain, les plus importants sont le glutathion réduit (GSH) et le glutathion oxydé (GSSG) (**Kosower et Kosower, 1978 ; Chodakowska *et al.*, 2017**). Il régénère d'autres petites molécules antioxydantes telles que la vitamine C et la vitamine E (**Rahman, 2007**), répare les molécules protéiques, les acides nucléiques et les lipides endommagés dans les processus de peroxydation et maintient les groupements sulfhydryles des protéines à l'état réduit (**Chatterjee, 2013 ; Alli *et al.*, 2014**).

VI.3- Molécules exogènes**VI.3.1- Vitamines**

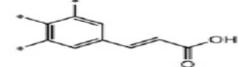
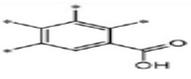
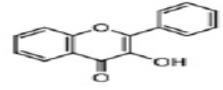
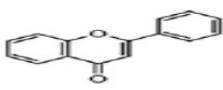
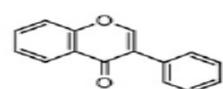
La vitamine E agit *in vivo* et *in vitro* en neutralisant les radicaux libres, elle permet de diminuer la peroxydation lipidique dans la membrane cellulaire et au sein des LDL. Sa réduction est assurée par la vitamine C qui est maintenue sous forme réduite par l'action de la déshydroascorbate réductase qui utilise le glutathion comme cofacteur (**Goudable et Favier, 1997**) (**Annexe 01**).

VI.3.2- Polyphénols

Les composés phénoliques (PC) sont des métabolites secondaires des végétaux, caractérisés par la présence d'un ou plusieurs cycles aromatiques avec un ou plusieurs groupements hydroxyle dans leur structure chimique, ils sont dérivés d'une voie de biosynthèse commune, impliquant des précurseurs des voies shikimate et/ou acétate-malonate (**Truzzi *et al.*, 2021**). Les principales classes des polyphénols comprennent les acides phénoliques, les flavonoïdes et les non flavonoïdes (Tableau I) (**Rambaran, 2020**).

Des preuves croissantes existent à l'appui des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antitumorales et anti-cardiovasculaires attribuées aux polyphénols (**Truzzi *et al.*, 2021**).

Tableau I: Classification des polyphénols (Rambaran, 2020).

	Groupe	Classe	structure
Polyphénols	Acides phénoliques	Acide hydroxycinnamique	
		Acide hydroxybenzoïque	
	Flavonoïdes	Flavonols	
		Flavones	
		Isoflavones	
	Non Flavonoïdes	Lignanes	
		Stilbènes	

VII. Présentation de *Lavatera cretica*

VII.1-Description botanique

Lavatera cretica (*L. cretica*) également connu sous le nom de *Malva multiflora* (*M. multiflora*) est appelé Lavatère de Crète, Mauve multiflore où Mauve de Linné en français (Saldano *et al.*, 2005). Elle est nommée Cornish mallow en anglais et connue sous le nom de Khobiza en arabe (Veeramani *et al.*, 2018). En kabyl, elle est appelée Mejr.

C'est une Plante annuelle ou bisannuelle, herbacée, de 20 à 150cm de hauts, avec des tiges érigée souvent envahie de rouge, velues. Elle a des feuilles alternes, de 4-7 cm de long, à pétiole, limbe plus ou moins rond, jusqu'à 9 cm de long, 5-7 lobes, base en forme de cœur, 2 faces velues, lobes courts, large et obtus. Ses Fleurs sont de 3-4 cm de large, par 2-8 aux

aisselles, 5 calices, 6-8 cm de long, largement triangulaires. Elle possède 3 sépales extérieurs, largement ovoïdes, à 6mm de long, 5mm de large, pointus réunies à la base avec 5 pétales lilas à violet, profondément emarginées et 7 à 11 méricarpes plus au moins lisses (Bayer *et al.*, 2005).

VII.2-Répartition géographique

L. cretica (Figure 7) pousse dans les zones côtières de la région Proche-Orient et Méditerranée, y compris l'Afrique du nord et la Macaronésie. On la trouve sur la majorité des îles méditerranéennes comprenant au moins les Îles Baléares, la Corse, la Sardaigne, la Sicile, l'archipel maltais et la Crète. Elle est naturalisée dans certains endroits des États-Unis d'Amérique et d'Afrique du Sud (Ben-Nasr *et al.*, 2015).

VII. 3- Usage traditionnel

En raison de ses propriétés antitussives, laxatives et anti-inflammatoires, *L. cretica* est appliquée dans certaines régions d'Espagne pour guérir la grippe et les problèmes digestifs ainsi que les troubles des voies respiratoires supérieures (Veeramani *et al.*, 2018). Au Portugal, elle a également été utilisée comme agent anti-inflammatoire, analgésique, antiseptique, cholérétique, cholagogue, anti-parasitaire, cicatrisant et laxatif (Ben-Nasr *et al.*, 2015).

VII.4-Classification

La classification taxonomique de *Lavatera cretica* est comme suit (Soldano *et al.*, 2005)

Tableau II: Classification taxonomique de *Lavatera cretica*

Règne	Plantae
Embranchement	Trachéophytes
Classe	Dicotylédones
Ordre	Malvales
Famille	Malvacées
Genre	<i>Malva L</i>
Espèce	<i>Malva multiflora</i>



Figure 6: *Lavatera cretica* (Photographie)

VII.5- Composition phytochimique

L'analyse chromatographique en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse de l'extrait de *Lavatera cretica* a révélé la présence d'acide 9, 12, 15-octadécatriénoïque, vitamine E, phytol, acide hexadécanoïque, acide benzènepropanoïque et le stigmastérol (Veeramani *et al.*, 2018). Une teneur élevée en flavonoïdes et en phénols totaux a été également enregistré dans l'extrait de *L. cretica* (Veeramani *et al.*, 2017).

VII.6- Etudes antérieures

Dans le but de valider l'utilisation traditionnelle de *Lavatera cretica* (LC), plusieurs études ont été réalisées. Le pouvoir antioxydant a été démontré par Ben-Nasr *et al.* (2015). En effet, les extraits de feuilles et de fleurs étaient les plus actifs pour piéger les radicaux libres de l'acide 2,2'-azino-bis (acide 3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (ABTS) avec des concentrations d'inhibitions de $2,88 \pm 0,54$ et $4,37 \pm 0,54$ g/mL, respectivement. L'extrait de feuilles a exhibé quand à lui la meilleure inhibition du radical hydroxyle ($IC_{50} = 0,81 \pm 0,05$ µg/mL). Par ailleurs, l'extrait de bractée plus sépale ont démontré la meilleure capacité à piéger le radical anion superoxyde ($IC_{50} = 1,13 \pm 0,48$ µg/mL).

L'étude de Veeramani *et al.* (2018) a démontré la capacité de LC à contrôler la résistance systémique à l'insuline. L'administration de l'extrait de feuilles (100 mg/kg) à des souris nourries par un régime riche en graisse a réduit le poids corporel, l'apport alimentaire, la leptine, la glycémie ainsi que l'insuline plasmatique. Le test de tolérance au glucose a révélé que cet extrait empêchait l'augmentation supplémentaire des taux du glucose circulants.

L'effet hépatoprotecteur de LC a été étudié chez des souris nourries avec un régime riche en graisse (Veeramani *et al.*, 2017). En effet, l'administration orale de fractions d'acétate d'éthyle (EFLC) de LC (50mg/kg) a réduit le taux des transaminases (ALAT et ASAT), des triglycérides hépatiques, du cholestérol total, des acides gras libres et a induit une diminution de la production des biomarqueurs du stress oxydatif. De plus, le traitement avec la fraction EFLC a également inversé l'expression des gènes de synthèse des acides gras tels que les acides gras synthase (FAS), la protéine 1 de liaison des éléments régulateurs de stérol (SREBP-1c) et l'acetyl-CoA carboxylase (ACC).

Matériel

et

Méthodes

II.1-MATERIEL

II.1.1-Matériel végétal

L'étude expérimentale a été réalisée sur les feuilles d'une plante locale appelée *Lavatera cretica* L (Figure 7). L'identification botanique a été confirmée par Mr ABACCI H enseignant au département du Tronc Commun, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie à l'université de Bejaia.



Figure 7: Feuilles de *Lavatera cretica* (Photographie)

II.1.2-Matériel animal et conditions d'élevage

Pour évaluer *in vivo* l'effet hépatoprotecteur de l'extrait éthanolique des feuilles de *Lavatera cretica* contre la stéatose hépatique non alcoolique, des rats males albinos de souche Fischer, ayant un poids d'environ 100g ont servi de modèle expérimental pour la réalisation de ce travail. Ces animaux proviennent du centre d'élevage de l'institut pasteur d'Alger. L'expérimentation a été réalisée au niveau du laboratoire d'expérimentation animale de l'université Abderrahmane MIRA de Bejaia.

Les rats ont été maintenu dans un cycle de 12/12h (lumière/obscurité) et à une température ambiante de $(25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C})$ pour une période d'acclimatation de deux semaines avant d'être utilisées dans les différentes expériences. Les rongeurs ont été nourris à volonté avec l'aliment à bouchon et l'eau du robinet.

II.1.3-Appareillages et produits chimiques

Le tableau suivant résume les appareils et produits chimiques qui ont été utilisés pour la réalisation de ce travail.

Tableau III : Différents appareillages et produits chimiques utilisés

Appareillages	Produits chimiques
<ul style="list-style-type: none"> -Agitateur (Bunsen) -Balance(Adventurer) -Sonde de gavage -Vortex(VELP Scientifica) -Etuve(POL-EKO Aparatura) -Spectrophotometre(Biotech engineering) -Bain marie (Raypa) -Centrifugeuse(Sigma) -Broyeur électrique(Comaf) -Tamiseur électrique (Retsch) -Evaporateur rotatif (Buchi) 	<ul style="list-style-type: none"> -Acide gallique -Folin -Na₂CO₃ -Quercetine -Ethanol -AlCl₃ -Potassium acétate -Acide ascorbique -DPPH -Trolox -ABTS -Sulfate d'ammonium ferreux -H₂O₂ -Phenanthroline -CMC -chloroforme -ALAT : Réactif1+Réactif2 (Tampon de tris ,L-Alanine,2-Oxoglutarate,NADH, LDH). -ASAT :Réactif1+Réactif2(Tampon de tris ,Laspartate,2Oxoglutarate,NDH,MDH,LDH). -TG:R1(Pipes,Chlorure de magnésium,Chloro-4-phénol,conservateur) R2(Lipase,POD,GPO,GK,PAR,ATP) R3(Glycerol,TG). -Cholestérol :R1(Tampon de good, cholestérol oxydase,Ester de cholestérol,Acide hydroxybenzoïque,4-aminoantipyrine,Peroxydase,Azoture de sodium,Hydroxyl de sodium) Calibrant (Cholestérol,tensioactif).

II.2-METHODES**II.2.1 Préparation de l'extrait****❖ Récolte**

Les feuilles de *Lavatera cretica* ont été récoltées en mois de Février 2022 dans la région de Berdoune, commune d'Amizour, Bejaia.

❖ Séchage

Les feuilles ont été séchées dans une étuve à 35° C à l'obscurité loin de l'humidité.

❖ Broyage

A l'aide d'un broyeur électrique de marque "COMAF", les feuilles de la mauve ont été broyées afin d'obtenir une poudre fine.

❖ Tamisage

La poudre obtenue à été tamisée avec un tamiseur de marque "RETSCH" pour récupérer une poudre fine homogène d'un diamètre de 250 µm. La poudre a été mise dans des flacons en verre, fermés et stockés à l'abri de la lumière et de l'humidité.

❖ Extraction

La méthode d'extraction est une méthode par macération en utilisant l'éthanol à 50% comme solvant d'extraction.

1. 120g de poudre de feuilles de *Lavatera cretica* ont été macérées dans de l'éthanol à 50%.
2. Le mélange a été laissé sous agitation pendant 8h, puis laissé décanter dans des éprouvettes de décantation durant la nuit.
3. Le surnageant à été récupéré et centrifugé a 4000 rpm/ 3min.
4. Le surnageant à été transféré dans un ballon a fond rond afin de le faire passer dans l'évaporateur rotatif et laissé enfin séché dans l'étuve à 35° C.
5. L'extrait sec a été conservé à -20°C jusqu'à utilisation.

Le rendement d'extraction à été calculé suivant la formule ci-dessous :

$$\text{Taux d'extraction (\%)} = \left[\frac{P_1}{P_0} \right] \times 100, \text{ tel que :}$$

P₁: poids de l'extrait sec.

P₀: poids de la poudre soumise à l'extraction.

II.2.2 Dosage des composés phénoliques

II.2.2.1 Dosage des polyphénols totaux

➤ Principe

La teneur en composés phénoliques de notre extrait a été déterminé en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu en se basant sur le fait que les composés phénoliques forment un complexe redox avec les acides phosphotungstiques et phosphomolybdiques de ce réactif, ceci entraîne la formation d'un mélange de tungstène et de molybdène de couleur bleue, dont l'absorption est proportionnelle aux taux de polyphénols présents dans l'extrait (**Enneb et al., 2015**).

➤ Mode opératoire

La technique utilisée a été inspiré de Zeghib et al. (2022). Un volume de 200µl de l'extrait ou d'acide gallique à une concentration de 1mg/ml a été mélangé à 1ml du réactif Folin Ciocalteu dilué au dixième (1/10). Après 5min d'incubation, 800µl de carbonate de sodium Na_2CO_3 (7,5%) one été ajouté. Le mélange réactionnel a été incubé dans un bain marie à 50° C pendant 5min. L'absorbance du complexe coloré a été mesuré à une longueur d'onde de 760 nm.

Les résultats ont été exprimés en milligramme équivalent acide gallique par gramme d'extrait sec (mg EAG/g ES), calculée en utilisant l'équation de la courbe d'étalonnage (Annexe 02).

II.2.2.2 Dosage des flavonoïdes :

➤ Principe

Le trichlorure d'aluminium forme un complexe jaune avec les flavonoïdes et la soude forme un complexe de couleur rose qui absorbe dans le visible à 510 nm (**Marinova et al., 2005**). Les flavonoïdes possèdent un groupement hydroxyle (OH) libre, en position 5 qui est susceptible de donner avec le groupement CO, un complexe coloré avec le chlorure d'aluminium. Les flavonoïdes forment des complexes jaunâtres par chélation des métaux (fer et aluminium). Ceci traduit le fait que le métal (Al) perd deux électrons pour s'unir à deux atomes d'oxygène de la molécule phénolique agissant comme donneur d'électrons (**Ribéreau-Gayon, 1968**).

➤ Mode opératoire

Le protocole était inspiré de Surana et al. (2016). Un volume de 250 μl de l'extrait a été mélangé avec 750 μl d'éthanol absolu, 50 μl de chlorure d'aluminium (AlCl_3) à 10%, 50 μl d'acétate de potassium (1M) et 1,4 ml d'eau distillée. Après agitation, le mélange a été incubé pendant 40 minutes à l'obscurité. L'absorbance a été mesurée au spectrophotomètre à 415 nm. La teneur en flavonoïdes a été exprimée en milligramme équivalent quercétine par gramme d'extrait sec (mg EQ/g ES) à partir d'une courbe d'étalonnage utilisant la quercétine comme référence (Annexe 03).

II.2.3-Evaluation de l'activité anti-radicalaire

II.2.3.1- Activité scavenging du radical DPPH

➤ Principe

Le DPPH (2,2'-diphényl-1-picrylhydrazyl) de formule brute $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6$ est un radical libre synthétique stable de couleur violette comme réactif. Il vire vers le jaune en présence de capteurs de radicaux libres et se réduit en 2,2'-diphényl-1-picrylhydrazine (Cuendet *et al.*, 1997) (Figure 8).

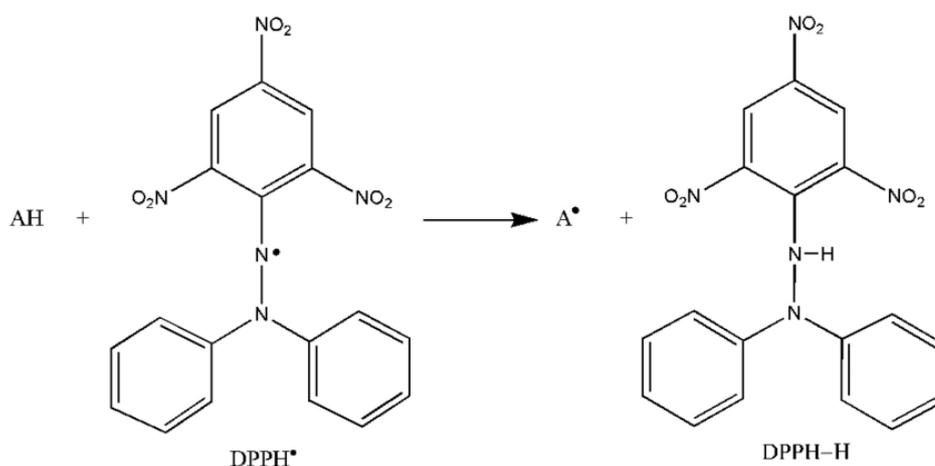


Figure 8: Schéma réactionnel entre l'antioxydant et le radical DPPH (Güder, 2016).

AH : Antioxydant ; A^{\bullet} : Radical Antioxydant

➤ Mode opératoire

L'activité scavenging de *L. cretica* a été évaluée en utilisant la méthode décrite par Dieng et al. (2017). La solution éthanolique de DPPH a été préparée par dissolution de 4mg

de DPPH dans 100 ml d'éthanol. Un volume de 150µl d'extrait ou d'acide ascorbique a été ajouté à un volume de 2850µl de la solution DPPH. Après 30 minutes d'incubation à l'obscurité, l'absorbance a été mesurée à 517 nm sur un spectrophotomètre UV-visible. Les résultats ont été exprimés en capacité antioxydante équivalente à l'acide ascorbique en utilisant l'équation de la courbe d'étalonnage (Annexe 04).

Le pourcentage d'inhibition (PI) du radical DPPH a été calculé suivant la formule :

$$PI = \left[\left(\frac{A_0 - A_1}{A_0} \right) \right] \times 100$$

A0 : Absorbance control. **A1** : Absorbance échantillon.

II.2.3.2- Activité scavenging du radical ABTS

➤ Principe

Le test ABTS mesure la capacité relative des antioxydants à piéger le radical ABTS (sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) en phase aqueuse, par rapport à un standard le Trolox (analogue de vitamine E soluble dans l'eau). L'ABTS est généré en faisant réagir un agent oxydant fort (par exemple, le permanganate de potassium ou le persulfate de potassium) avec le sel d'ABTS. L'ABTS de couleur bleu-vert est réduit par les antioxydants donneurs d'hydrogène (**Ratnavathi et Komala, 2016**).

➤ Mode opératoire

Le protocole expérimental suivi est celui décrit par Re et al. (1999). Un volume de 100µl d'extrait a été ajouté à 1ml de la solution d'ABTS. Le mélange réactionnel a été incubé à l'obscurité durant 7 minutes suivi de la mesure de l'absorbance à 734nm. Les résultats ont été exprimés en capacité antioxydante équivalente Trolox calculé à partir d'une courbe d'étalonnage réalisée avec le TROLOX (Annexe 05).

II.2.3.3- Activité scavenging du peroxyde d'hydrogène

➤ Principe

Ce dosage est basé sur la réaction de l'ion ferreux (Fe^{2+}) avec la 1,10-phénanthroline qui forme spécifiquement un complexe de tri-phénanthroline rouge-orange qui absorbe au maximum à 508-510 nm. Il est connu que quand le peroxyde d'hydrogène est ajouté au tube avant l'ajout de 1,10-phénanthroline, le H_2O_2 va oxyder tout les ions ferreux en ions ferriques (Fe^{3+}) qui deviennent incapable de former le complexe rouge-orange avec la 1,10-

phénanthroline. Par contre quand le piègeur du radical H_2O_2 est ajouté aucune conversion ferreuse en ferrique ne se produirait et sera détecté par addition de 1,10-phénanthroline qui donnera un complexe rouge-orange et une réduction peut être vu à une longueur d'onde de 510nm (Afsar *et al.*, 1990).

➤ Mode opératoire

La méthode de dosage du H_2O_2 a été inspirée de Mukhopadhyay *et al.* (2016). Un volume de 125µl de sulfate d'ammonium ferreux a été ajouté a un volume de 750µl de l'extrait. Après agitation, un volume de 31,25µl de H_2O_2 a été additionné suivie d'une incubation pendant 5min à l'obscurité. Ensuite, une quantité de 750µl de phénanthroline a été ajoutée au milieu réactionnel. A la suite d'une agitation et incubation pendant 10min à l'obscurité, l'absorbance a été mesurée à 510nm.

Le piégeage du radical H_2O_2 était exprimé en pourcentage d'inhibition à l'aide de la formule suivante :

$$\% \text{ Inhibition de } H_2O_2 = \left[\frac{A_E}{A_T} \right] \times 100$$

A_E : absorbance de l'extrait, A_T : absorbance du témoin

II.2.4- Evaluation de l'effet hépatoprotecteur de *Lavatera cretica* contre la stéatose hépatique non alcoolique

La stéatose hépatique non alcoolique a été provoquée chez les rats par une alimentation riche en sucre et en gras durant une période de 12 semaines. Afin de tester l'effet curatif de l'extrait contre cette stéatose, quatre groupes expérimentaux ont été formés :

- **Groupe témoin négatif (-)** : Ce lot de rats avait un libre accès à l'eau et à la nourriture (alimentation saine) sans aucun traitement.
- **Groupe témoin positif (+)** : Ce lot a été soumis à un régime riche en sucre et en matière grasse durant toute la période expérimentale.
- **Groupe témoin (±)** : Ce lot a été soumis à un régime riche en sucre et en matière grasse durant 12 semaines puis a repris une alimentation saine.
- **Groupe Traité**: Ces rats ont reçu un régime riche en sucre et en matière grasse durant 12 semaines suivie d'un traitement par voie orale durant 21 jours avec l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica* (100mg/kg dissous dans du CMC à 0,8%).

A la fin du traitement, les rats ont été sacrifiés par décapitation sous légère anesthésie à la vapeur de chloroforme. Le sang a été récolté à partir de la jugulaire pour le dosage des paramètres hépatiques et lipidiques et le foie a été récupéré après dissection. Par ailleurs, l'évolution du poids corporel des rats ainsi que leur comportement a été suivi durant toute la période expérimentale.

II.2.5- Dosage des paramètres biochimiques

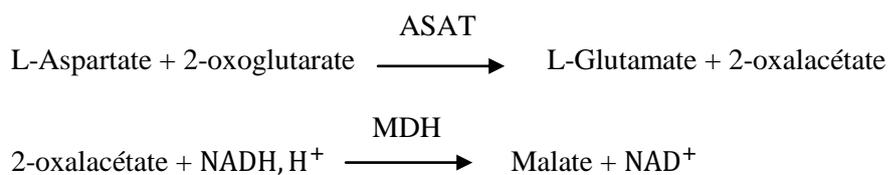
II.2.5.1- Dosage sanguin des transaminases

Le dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT) a été réalisé au sein du laboratoire de biochimie de l'université A-MIRA , Bejaia par la méthode du dosage enzymatique selon la fiche technique du Kit CEBIO (Algérie). La concentration de ces enzymes est exprimée en unité internationale par litre de substrat (UI/L). 1UI correspond à la quantité d'enzymes qui transforment 1 μ mol de substrat/min.

II.2.5.1.1- Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT)

➤ Principe

L'enzyme aspartate aminotransférase appelée aussi la glutamate-oxaloacetate-transaminase (TGO) catalyse la réaction transaminase entre le L-aspartate et le 2-oxoglutarate. Le 2-oxalacétate formé est réduit en malate en présence de malate deshydrogénase (MDH). Au fur et à mesure que la réaction se déroule, le NADH est oxydé en NAD selon les réactions suivantes:



La disparition du NADH par unité de temps est suivi de la mesure de la diminution de l'absorbance à 340nm (**Davila *et al.*, 1989**)

II.2.5.1.2- Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT)

➤ Principe

L'alanine aminotransférase (ALAT) appelée aussi le glutamate-pyruvate-transaminase (TGP) catalyse la réaction transaminase entre la L-alanine et le 2-oxoglutarate. Le pyruvate formé est réduit en lactate en présence du lactate déshydrogénase (LDH) et du NADH, H⁺ selon les réactions suivantes:



Le taux de diminution de l'absorbance à 340 nm, qui en résulte est directement proportionnel à l'activité ALAT qui est due à l'oxydation du NADH en NAD⁺ (Dabra *et al.*, 2012).

➤ **Mode opératoire**

La récolte du sang a été faite dans des tubes héparinés. Ces derniers ont été soumis à une centrifugation à 3000 rpm/10 min. Le sérum a été ensuite récupéré et utilisé pour le dosage des transaminases (ASAT et ALAT) grâce à des kits enzymatiques CEBIO.

Un volume de 1000 µl du réactif a été mélangé avec 100 µl du sérum. Après agitation, l'absorbance a été mesurée à 340 nm durant 3 minutes en utilisant un spectrophotomètre de marque Biotech engineering.

La concentration des enzymes a été calculée en utilisant la loi suivante :

$$(\text{UI/L}) = \Delta A / \text{min} \times 1746$$

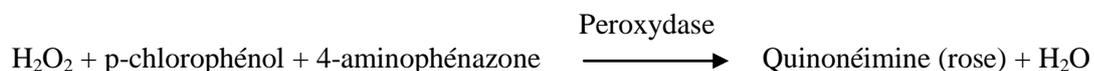
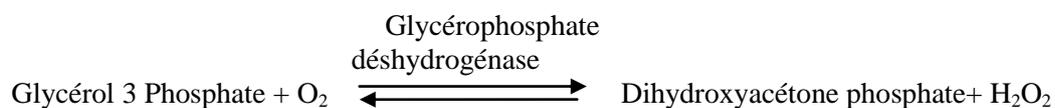
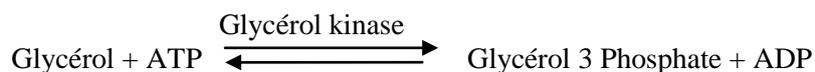
II.2.5.2- Dosage des paramétrés lipidiques

II.2.5.2.1- Dosage des triglycérides

➤ **Principe**

Dans notre étude les triglycérides ont été déterminés suivant une méthode colorimétrique en utilisant le kit de triglycérides BIOLABO.

Les triglycérides sériques sont hydrolysés par la lipase, et le glycérol libéré est dosé dans une réaction catalysée par la glycérol kinase dans un système qui génère du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Au final, le H₂O₂ produira un complexe de couleur rose par l'intervention de la peroxydase (Fossati et Prencipe, 1982). Le schéma réactionnel est le suivant :



L'absorbance du complexe coloré, proportionnelle à la concentration en triglycérides dans le spécimen, est mesuré à 500nm.

➤ **Mode opératoire**

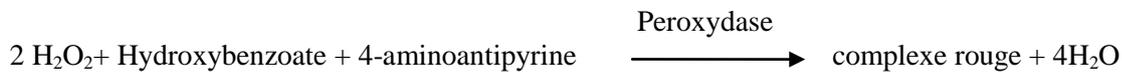
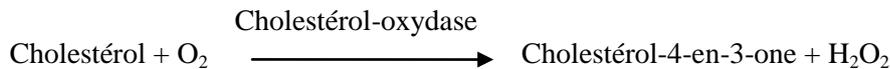
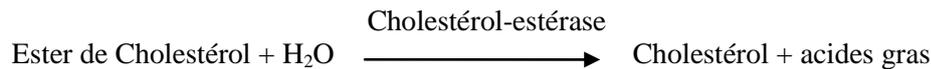
Le dosage des triglycérides a été réalisé en utilisant un kit enzymatique de la firme BIOLABO. Un volume de 1000 µl du réactif a été mélangé avec 10 µl du sérum. Après une incubation de 10 minutes à 37° C, l'absorbance a été mesurée à 500 nm contre un blanc et un étalon. Le résultat a été déterminé d'après la formule suivante :

$$\text{Triglycéride (mmol/L)} = (\text{Abs échantillon}/\text{Abs étalon}) \times \text{concentration de l'étalon.}$$

II.2.5.2.2- Dosage du cholestérol

➤ **Principe**

Le dosage quantitatif du cholestérol est basé sur les réactions enzymatiques suivantes :



L'intensité de la couleur est proportionnelle à la présence du cholestérol dans l'échantillon.

➤ **Mode opératoire**

Le dosage du cholestérol a été réalisé en utilisant un kit enzymatique de la firme CEBIO. Un volume de 1000 µl du réactif a été mélangé avec 10 µl du sérum. Après une incubation de 10 minutes à 37° C, l'absorbance a été mesurée à 510 nm contre un blanc et un calibrant. Le résultat a été déterminé d'après la formule suivante :

$$\text{Cholestérol (mmol/L)} = \left[\frac{\text{Abs échantillon}}{\text{Abs calibrant}} \right] \times 200 \times 0,02586$$

II.2.6- Analyse statistique

Les résultats des tests ont été exprimés en moyenne ± SD et en moyenne ± SEM. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel STATISTICA 7.1, one way ANOVA. Les différences ont été considérées comme significatives à P < 0,05.

Résultats

et

Discussion

III- Résultats et discussion

III.1- Rendement d'extraction

Afin d'extraire le maximum de métabolites secondaires à partir de *Lavatera cretica*, l'éthanol à 50% a été utilisé comme solvant d'extraction. L'extrait éthanolique a été préparé à partir d'une poudre très fine de 250µm afin d'augmenter la surface d'échange entre le solide et le solvant d'extraction, augmentant ainsi la disponibilité des composés bioactifs.

Cowan (1999) a rapporté que l'éthanol permet d'extraire un taux important de polyphénols et solubilise les composés phénoliques moyennement polaires. Une étude menée par Yilmaz et Toledo (2004) a montré qu'une augmentation du taux d'extraction et de la concentration des polyphénols était obtenue avec une méthode d'extraction basée sur l'utilisation d'un mélange de solvant organique et de l'eau, ce qui est un bon argument du choix de la méthode adoptée dans notre étude. L'addition de l'eau au système d'extraction fait améliorer le rendement en composés phénoliques glycosylés et des phénols avec un degré de polymérisation plus élevé (Gironi et Piemonte, 2011).

Les résultats du rendement d'extraction dans notre étude ont révélé un taux d'extraction de 18,31%. Le faible pourcentage d'extraction obtenu au niveau des extraits ne reflète pas une faible activité, car les activités biologiques *in vitro* et *in vivo* d'un extrait de plante dépendent de la structure des composés s'y trouvant et non de leur quantité (Gülçin *et al.*, 2005).

Il a été rapporté également que le rendement d'extraction dépend la taille des particules, la période de la récolte, les conditions de stockage, les facteurs environnementaux influençant la biosynthèse et l'accumulation des métabolites secondaires de la plante, de la technique utilisée dans l'extraction, du solvant d'extraction, du pH du solvant, la température et la durée du processus d'extraction (Chavan *et al.*, 2001, Naczki et Shahidi, 2004, Tabart *et al.*, 2007, Rostagno *et al.*, 2010).

III.2- Dosage des composés phénoliques

Dans le but d'évaluer les teneurs en molécules actives dans l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica*, un dosage des phénols totaux et des flavonoïdes a été effectué.

III.2.1- Dosage des polyphénols totaux

La méthode de Folin-Ciocalteu a été utilisée pour le dosage des phénols totaux. La teneur en phénols totaux dans l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica* est calculée à partir de

la courbe d'étalonnage de l'acide gallique (annexe 2). Les résultats sont illustrés dans la figure 9. Un taux de $7,22 \pm 0,40$ mg EAG/g ES a été enregistré.

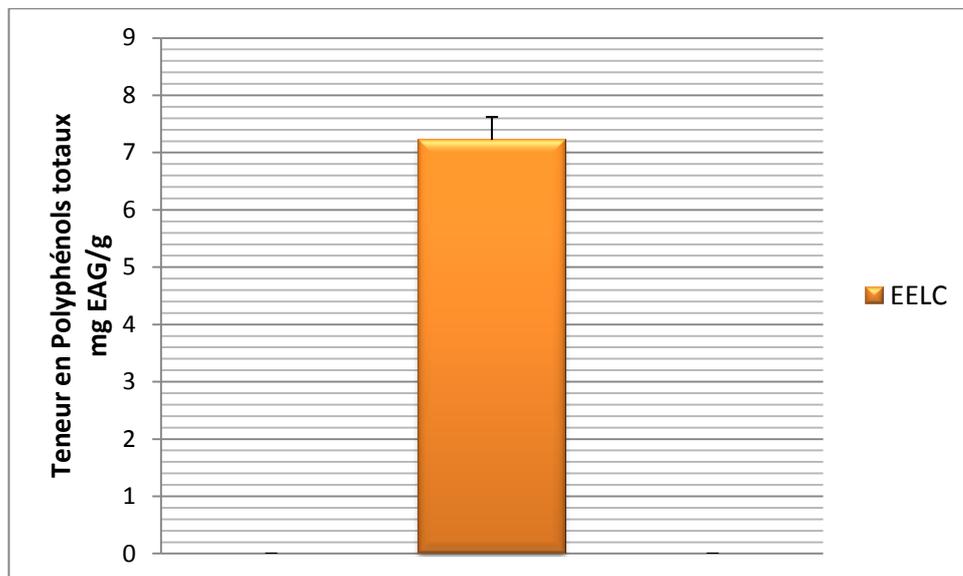


Figure 9: Histogramme de teneur en polyphénols totaux pour l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica*. EELC: Extrait éthanolique de *Lavatera cretica*

Ce résultat est en accord avec les travaux de Veeramani et al. (2017), ayant démontré la richesse de *Lavatera cretica* en polyphénols où la teneur la plus élevée a été enregistrée dans l'extrait éthyle acétate comparativement à l'extrait méthanolique qui a exhibé une faible teneur. Par ailleurs, un très faible taux a été enregistré dans l'extrait chloroformique. D'autre part, le résultat de notre étude est inférieur à celui de Ben-Nasr (2015) qui a démontré un rendement de $254,62 \pm 6,50$ mg EAG/g ES pour l'extrait aqueux de *Lavatera cretica*. De plus, dans une autre étude menée par Basheer et al. (2021), une teneur élevée en polyphénols totaux a été enregistrée dans l'extrait méthanolique des feuilles de LC ($16,5 \pm 3,2$ mg EAG/g ES) comparativement à celle retrouvée dans notre extrait. Par ailleurs, la teneur de notre extrait éthanolique en polyphénols était supérieure à celle de l'extrait éthanolique de *Malva sylvestris* ($1,42 \pm 0,14$ mg EAG/g FW) enregistrée par Petkova et al. (2018).

Cette différence de teneur totale en composés phénoliques entre les extraits pourrait être attribuée à la différence de polarité des phytoconstitués libérés dans chaque type d'extrait suivant le solvant d'extraction (Tiwari et al., 2011). Néanmoins, les résultats du dosage des composés phénoliques ne donnent pas les valeurs exactes des teneurs en polyphénols totaux. D'après Huang et ses collaborateurs (2005) ce dosage n'est pas spécifique parce que le réactif Folin-Ciocalteu ne permet qu'une appréciation globale des agents réduisant le complexe phosphotungstique / phosphomolybdique.

III.2.2-Dosage des flavonoïdes

Le dosage des flavonoïdes a été effectué par la méthode spectrophotométrique au chlorure d'aluminium (AlCl_3). Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalent de quercétine par g d'extrait sec (mg EQ/g ES). La concentration des flavonoïdes dans l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica* était de $54,13 \pm 0,81$ mg EQ/g ES. Les résultats sont représentés dans la figure 10.

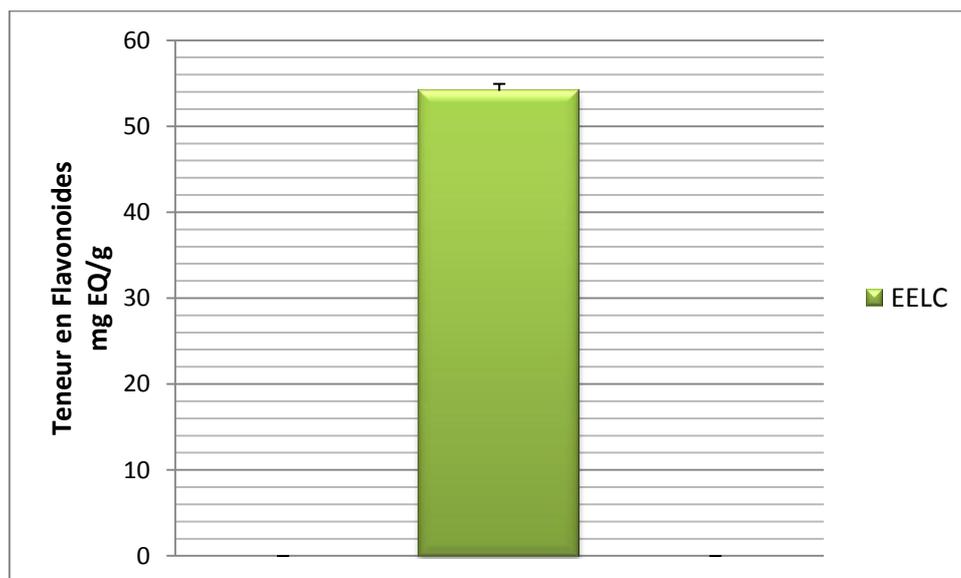


Figure 10: Histogramme de teneur en Flavonoïdes pour l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica*.
EELC: Extrait éthanolique de *Lavatera cretica*

L'étude menée par Veeramani et al. (2017) a démontré la richesse de *Lavatera cretica* en flavonoïdes où la teneur la plus élevée a été enregistrée dans l'extrait éthyle acétate en comparaison à l'extrait méthanolique qui a exhibé une faible teneur. Dans une autre étude établie par Petkova et al. (2019), une faible teneur a été enregistrée dans les feuilles de *Malva sylvestris* ($0,76 \pm 0,19$ mg EQ/g PF). De plus, un rendement de $15,58 \pm 0,19$ ug EQ/mgE a été retrouvé dans l'extrait méthanolique de *Malva neglecta* (Al-Snafi, 2019). Ceci démontre la richesse de l'extrait de notre étude en flavonoïdes comparativement aux études précédentes. Cette différence de teneur en flavonoïdes peut être dû au fait que les flavonoïdes sont des molécules très polaires, résultant de leur richesse en groupements hydroxyles, donc se solubilisent facilement dans les solvants polaires (Pietta, 2000 ; Bimakr et al., 2011). D'autres auteurs ont également trouvé un contenu plus élevé en flavonoïdes et en composés phénoliques dans les feuilles comparativement aux tiges et aux fleurs lors de l'utilisation de l'éthanol à 95% comme solvant d'extraction. Cependant, une teneur en eau plus élevée

entraîne l'extraction d'un plus grand nombre de composés bioactifs, en raison de leur solvatisation (Petkova *et al.*, 2019).

III.3- Evaluation de l'activité antioxydant

La mise en évidence du pouvoir antioxydant de l'extrait éthanolique de la plante a été réalisée *in vitro* par trois techniques chimiques différentes.

III.3.1- Piégeage du radical DPPH

La capacité de l'extrait de LC à piéger le radical DPPH a été déterminée en utilisant la courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique. La teneur obtenu de notre extrait est de $65,92 \pm 8,40$ mg EAA/g MS.

Les résultats représentés dans la figure 11 montrent le taux du DPPH présent dans le milieu. Une différence significative ($p < 0,05$) a été enregistré pour l'extrait de LC comparativement au contrôle, ainsi l'extrait a permis une inhibition de $33,53 \pm 4,78$ % du DPPH.

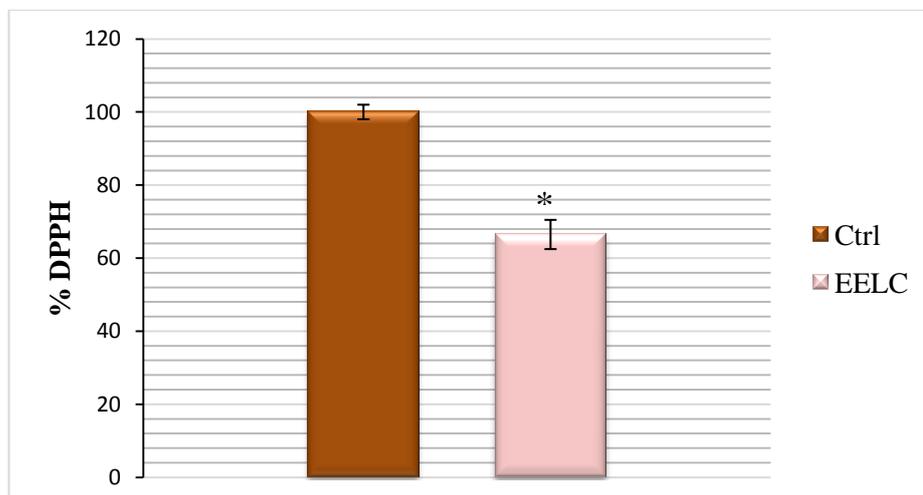


Figure 11: Histogramme de pourcentage du radical DPPH en présence de l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica*

Ctrl : Contrôle ; EELC : Extrait éthanolique de *Lavatera cretica*. Toutes les valeurs sont représentées par la moyenne \pm SD, One way ANOVA a été utilisé pour l'analyse statistique, * $P < 0,05$ Comparé au contrôle.

Les travaux de Ben-Nasr *et al.* (2015) ayant utilisé l'extrait aqueux de LC ont démontré une inhibition de 50% du DPPH à la concentration de 0,70 $\mu\text{g/ml}$. Dans une autre étude réalisée par Hasimi *et al.* (2017), l'extrait méthanolique de *Malva neglecta* a démontré une inhibition de 50% du DPPH à 60,51 $\mu\text{g/ml}$.

L'activité antioxydant des plantes est due à leur richesse en métabolites secondaires. Les polyphénols et surtout les flavonoïdes sont des antioxydants puissants, susceptibles d'inhiber la formation des radicaux libres et de s'opposer à l'oxydation des macromolécules (Van *et al.*, 1995). En effet, de nombreux travaux réalisés sur les activités antioxydantes des

extraits de plantes ont montré que la capacité antiradicalaire déterminée par le test du DPPH est bien corrélée au contenu en polyphénols totaux (Beta *et al.*, 2005 ; Mansouri *et al.*, 2005). L'effet antioxydant de *Lavatera cretica* peut s'expliquer aussi par la présence du tocophérol, une vitamine antioxydant mise en évidence dans la plante (Veeramani *et al.*, 2018).

III.3.2- Piégeage du radical ABTS

La capacité de l'extrait de LC à piéger le radical ABTS a été déterminée en utilisant la courbe d'étalonnage du TROLOX. L'extrait éthanolique de LC possède une concentration de $87,55 \pm 11,39$ mg E Trolox/g MS.

Les résultats représentés dans la figure 12 montrent une différence significative ($p < 0,05$) entre l'extrait éthanolique et le groupe contrôle, ainsi l'extrait de LC a permis une inhibition de $18,45 \pm 5,58\%$ d'ABTS présent dans le milieu.

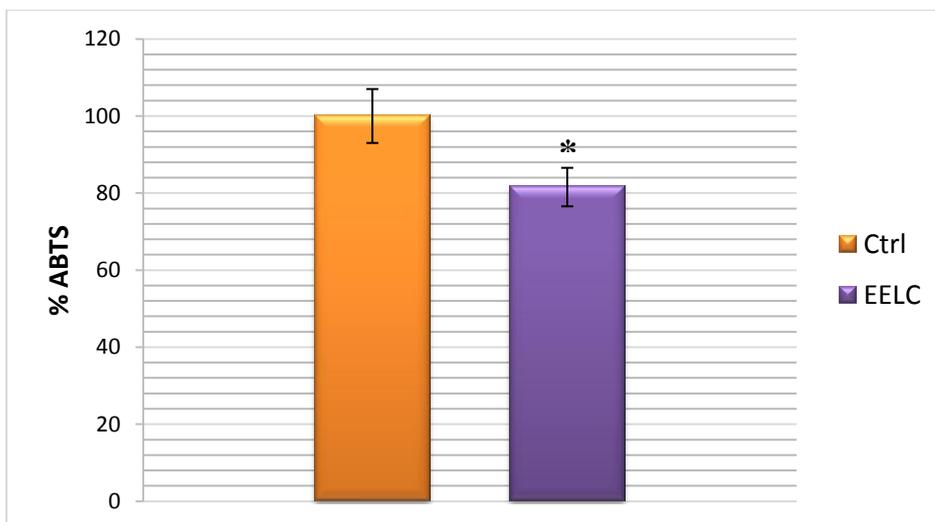


Figure 12 : Histogramme de pourcentage du radical ABTS en présence de l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica*

Ctrl : Contrôle ; EELC : Extrait éthanolique de *Lavatera cretica*. Toutes les valeurs sont représentées par la moyenne \pm SD, One way ANOVA a été utilisé pour l'analyse statistique, * $P < 0,05$ Comparé au contrôle.

Les travaux de Ben-Nasr *et al.* (2015) ayant utilisé l'extrait aqueux de LC ont démontré une inhibition de 50% d'ABTS à la concentration de $2,88 \mu\text{g/ml}$. Dans des travaux réalisés par Mihaylova *et al.* (2014) sur les feuilles de *Malva sylvestris*, la capacité antioxydant la plus élevée du radical ABTS a été enregistré par la méthode de décoction ($25,87 \pm 0,21 \mu\text{mol Trolox /g PF}$) suivie de la méthode d'extraction assistée par micro-ondes ($4,68 \pm 0,12 \mu\text{mol Trolox /g PF}$). D'autre part, Tabaraki *et al.* (2012) a estimé l'activité antioxydant du radical ABTS de l'extrait éthanolique des feuilles de *Malva sylvestris* a une valeur qui varie entre $24,07$ et $28,70 \mu\text{mol Trolox /g PS}$.

Les composés phénoliques sont doté d'activité antioxydant et ils ont la capacité de piéger les radicaux libres par transfert d'électron singulier (Re *et al.*, 1999). Les flavonoïdes avec leur groupement hydroxyles agissent comme piégeurs de radicaux libres (Pokorny *et al.*, 2000) ce qui pourrait expliquer la différence dans la capacité de piéger le radical ABTS pour les différents extraits vu la différence des teneurs en composés phénoliques et flavonoïdes dans ces derniers.

III.3.3-Piégeage du peroxyde d'hydrogène

L'effet scavenging du H₂O₂ par l'extrait éthanolique de LC est illustré dans la figure 13. Les résultats montrent la présence d'une différence significative ($p < 0,05$) entre l'extrait et le contrôle. Le pourcentage d'inhibition du peroxyde d'hydrogène par l'extrait éthanolique de LC est estimé à $27,64 \pm 0,12$ %.

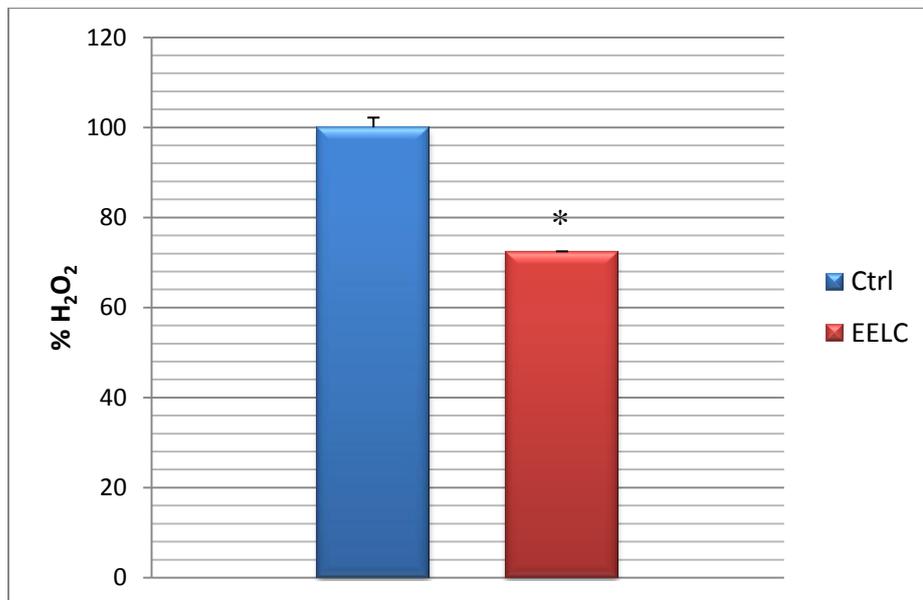


Figure 13 : Histogramme de pourcentage du peroxyde d'hydrogène en présence de l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica*

Ctrl : Contrôle ; EELC : Extrait éthanolique de *Lavatera cretica* Toutes les valeurs sont représentées par la moyenne \pm SD , One way ANOVA a été utilisé pour l'analyse statistique , *P < 0,05 Comparé au contrôle.

Le peroxyde d'hydrogène a de fortes propriétés oxydantes. Il peut être formé *in vivo* par de nombreuses enzymes oxydantes, telle que la superoxyde dismutase et peut traverser les membranes cellulaires oxydant lentement un certain nombre de composés intracellulaires (Mandade *et al.*, 2011). Pour cela, son élimination est très importante pour la défense

antioxydant dans les systèmes cellulaires. Le peroxyde d'hydrogène est parfois toxique pour les cellules car il peut donner naissance au radical hydroxyle (Moualek *et al.*, 2020).

Plusieurs études ont testé l'effet inhibiteur de certaines plantes de la famille des Malvacées vis-à-vis du H₂O₂. A notre connaissance aucun teste n'a été déjà effectué pour déterminer la capacité de *Lavatera cretica* à inhiber le peroxyde d'hydrogène. Les essais effectués par Moualek *et al.* (2020) ont montré des résultats plus élevés que ceux obtenus par notre extrait. En effet, l'extrait aqueux de *Malva sylvestris* a permis une inhibition de 82,67% du H₂O₂. Dans une autre étude réalisée par Zakizedeh *et al.* (2011), l'extrait méthanolique des feuilles et des fleurs de *Alcea hyrcana Grossh* a montré un pourcentage d'inhibition de 50%. Par ailleurs, les travaux de Güder *et Korkmaz* (2012) ayant utilisé l'extrait hydroalcoolique de *Malva neglecta Wallr* ont démontré une inhibition de 78,1 % de H₂O₂.

Le piégeage du H₂O₂ par les extraits de plantes peut être attribué à leurs composés phénoliques qui donnent des électrons à H₂O₂, le réduisant ainsi en eau (Farhan *et al.*, 2011 ; Güder *et Korkmaz*, 2012). Les différences de capacité de piégeage de H₂O₂ entre les extraits de plantes peuvent être attribuées aux caractéristiques structurales de leurs composants actifs qui déterminent leur capacités comme donneur d'électrons (Ebrahimzadeh *et al.*, 2009 ; Zakizadeh *et al.*, 2011).

III.4 - Evaluation de l'effet hépatoprotecteur de l'extrait de *Lavatera cretica*

L'effet hépatoprotecteur de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de *Lavatera cretica* a été évalué en utilisant des rats de race Fischer comme modèle animal. La stéatose hépatique non alcoolique a été induite par un régime riche en gras et en sucre, par la suite un suivie d'évolution du poids des rats ainsi qu'un dosage des paramètres biochimiques tels que les transaminases, triglycérides et cholestérol a été établie afin d'évaluer l'effet curatif de cet extrait.

III.4.1- Evolution du poids des rats

Le changement dynamique du poids corporel a été mesuré pendant 16 semaines pour chaque groupe de rats (Figure 14).

Le poids initiale (Semaine 1) et le gain du poids corporel après l'exposition au régime riche en gras et en sucre était significativement prononcé dans le groupe des rats traités qui ont été mis sous régime gras avant leur traitement par rapport au contrôle (-) soumis à

l'alimentation saine. Tout au long du protocole, le gain de poids était prononcé à l'ajout du régime riche en gras.

Après l'administration de l'EELC, une diminution significative ($P < 0,05$) du poids des rats traités au début de la treizième semaine (13 semaines) a été observée par rapport au groupe (+) ayant gardé le régime gras pendant toute l'expérimentation ainsi que le groupe (\pm) qui a repris l'alimentation saine.

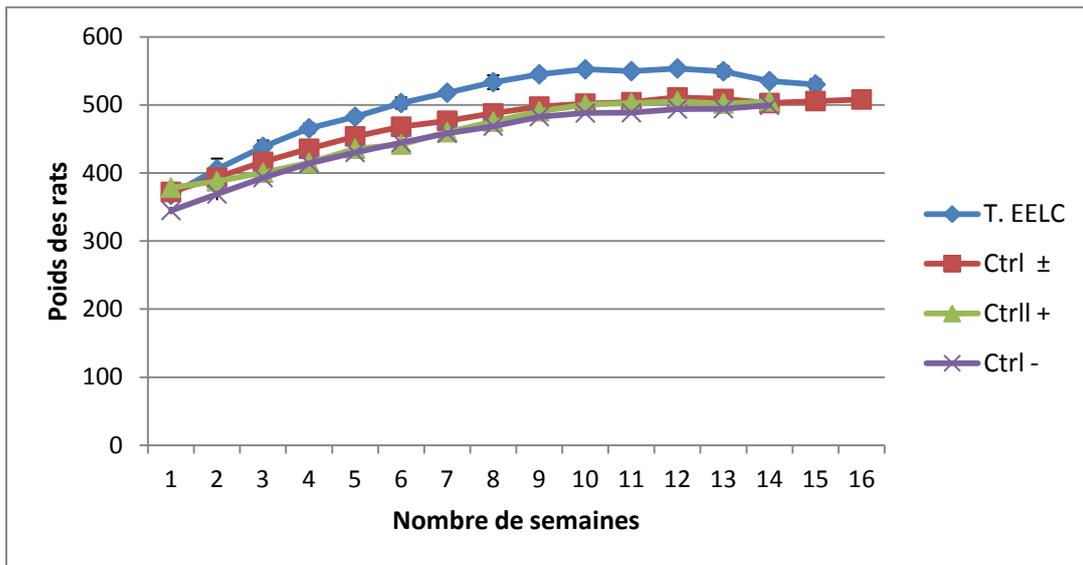


Figure 14: Courbe d'évolution de la masse corporelle entre les quartes groupes de rats en fonction de semaines.

T.EELC : Traités avec l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica* ; Ctrl ± : Contrôle rééquilibré avec de la nourriture saine. ; Ctrl - : Contrôle soumis à la nourriture saine , Ctrl+ : Contrôle soumis au régime gras et au sucre. Toutes les valeurs sont représentées par la moyenne \pm SEM, (N= 9) , One way ANOVA a été utilisé pour l'analyse statistique , * $P < 0,05$ Comparé au contrôle (+).

Le protocole du régime alimentaire a duré 12 semaines car en comparaison avec la littérature cette durée est largement suffisante pour induire la stéatose hépatique (Yang *et al.* 2010 ; Passevei *et al.*, 2018; Tang *et al.*, 2020). Le gain prononcé du poids corporel chez le groupe traité qui a été soumis à une alimentation grasse est en accord avec plusieurs travaux Li *et al.*,2014; Ipsen *et al.*, 2018 ; Tang *et al.*, 2020). Le modèle de la stéatose hépatique induite par le régime alimentaire utilisé dans notre étude est largement utilisé dans la prévention et la guérison de la NAFLD, puisque il existe effectivement une grande association entre la NAFLD et l'obésité. La stéatose peut s'installer dès la quatrième semaine du régime, caractérisée par des augmentations de l'accumulation de lipides dans le foie avec une prise de poids (Li *et al.*, 2014)

En outre l'administration de l'extrait hydro-éthanolique de LC a permis une diminution du poids chez le groupe traité et a empêché l'augmentation supplémentaire du poids corporel par rapport au groupe témoin. Cela pourrait être dû aux flavonoïdes et phénols présent dans l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica*. En effet, les flavonoïdes et les polyphénols isolés de diverses plantes médicinales ont montré un potentiel effet hypolipidémiant en supprimant le stress oxydatif et l'hépatostéatose (Ceylan-Isik *et al.*, 2013).

III.4.2- Effet du traitement par l'extrait de *Lavatera cretica* sur les paramètres biochimiques

La stéatose hépatique est caractérisée par le trouble de l'expression d'une séries de paramètres du métabolisme lipidique et hépatique, pour ceci un dosage des lipides sériques ainsi que les taux des enzymes hépatiques était nécessaire afin d'évaluer les dommages hépatiques induits.

III.4.2.1- Evaluation du taux sérique d'ASAT

Les résultats du dosage de l'ASAT sont représentés dans la figure 15. La valeur la plus élevée a été enregistrée chez le groupe contrôle (\pm) ($110,52 \pm 14,39$ UI/L), suivi par le groupe contrôle (+) avec une valeur de ($87,51 \pm 15,61$ UI/L). Le groupe traité avec l'extrait de *Lavatera cretica* (100 mg/kg) a exhibé une réduction significative ($P < 0,05$) du taux d'ASAT ($64,60 \pm 5,32$ UI/L) comparativement au contrôle (+). Par ailleurs, une faible teneur a été enregistré chez le groupe contrôle(-) ($48,66 \pm 3,46$ UI/L).

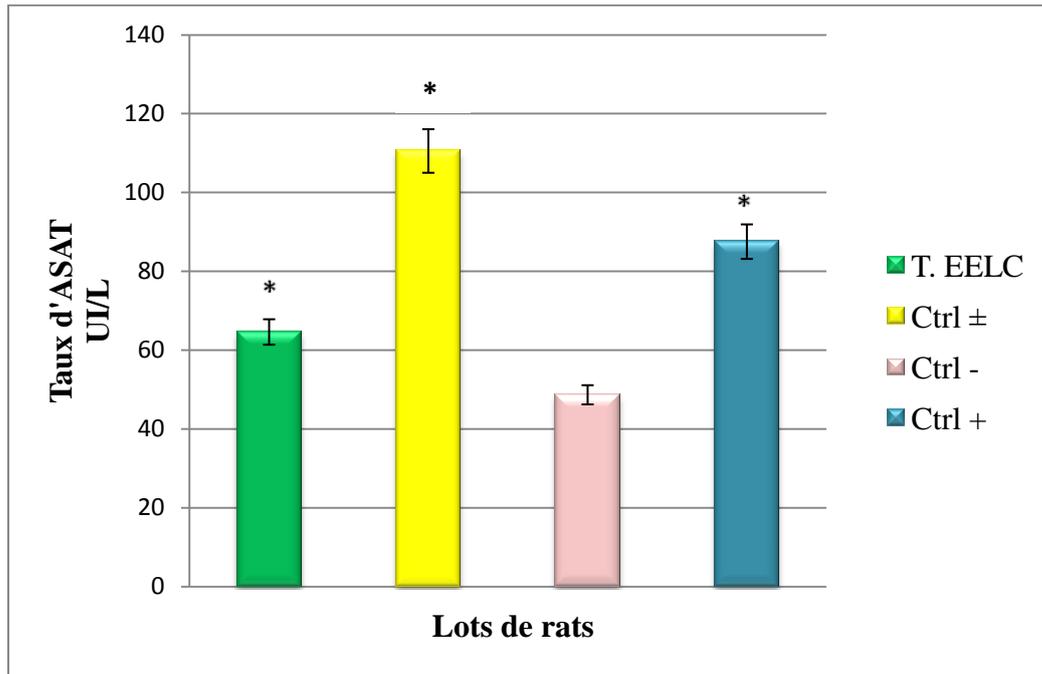


Figure 15: Effet de l'extrait de LC sur le taux d'ASAT chez les différents lots de rats.

T. EELC : Traités avec l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica* , Ctrl ± : Contrôle rééquilibré avec de la nourriture saine. ; Ctrl - : Contrôle soumis à la nourriture saine. , Ctrl+ : Contrôle soumis au régime riche en gras et en sucre. Toutes les valeurs sont représentées par la moyenne \pm SEM, (N = 6), One way ANOVA a été utilisé pour l'analyse statistique, *P < 0,05 comparé au contrôle (+).

III.4.2.2- Evaluation du taux sérique d'ALAT

Les résultats du dosage de l'ALAT sont représentés dans la figure 16. La valeur la plus élevée a été enregistrée chez les groupes contrôle(±) et contrôle (+) avec des valeurs de (79,00 \pm 16.49 UI/L) et (40,44 \pm 17,97 UI/L) respectivement, comparativement au groupe control (-) qui a exhibé une faible teneur en ALAT (8,58 \pm 1.73 UI/L). Par ailleurs, une réduction significative (p<0,05) du taux d'ALAT (16,15 \pm 4,20 UI/L) a été enregistré chez le groupe traité avec l'EELC comparativement au groupe contrôle (+).

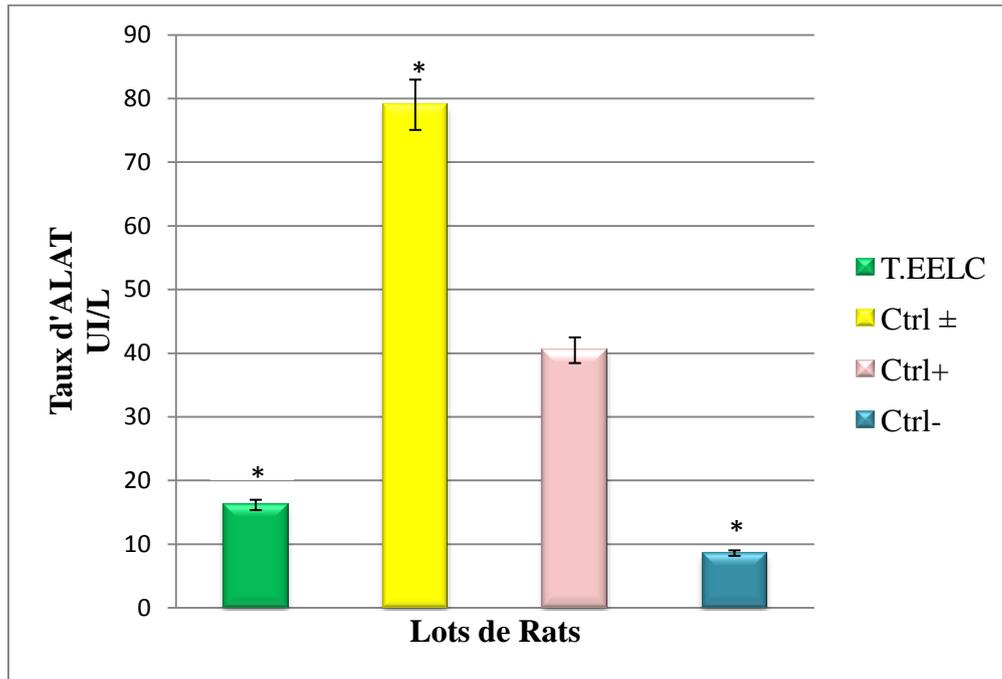


Figure 16: Effet de l'extrait de LC sur le taux d'ALAT chez les différents lots de rats.

T. EELC : Traités avec l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica* , Ctrl ± : Contrôle rééquilibré avec de la nourriture saine. ; Ctrl - : Contrôle soumis à la nourriture saine. , Ctrl+ : Contrôle soumis au régime riche en gras et en sucre. Toutes les valeurs sont représentées par la moyenne \pm SEM, (N = 6), One way ANOVA a été utilisé pour l'analyse statistique, *P < 0,05 Comparé au contrôle (+).

Nos résultats ont révélé que les rats soumis au régime alimentaire riche en gras et en sucre présentaient une augmentation importante dans les taux de ASAT et ALAT par rapport au groupe témoin normal. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par Li et al. (2014) et Tang et al. (2020). L'étude de Shetty et al. (2010) a également démontré une hausse des niveaux de ALAT chez le groupe nourris avec l'alimentation grasse ($103,43 \pm 16,04$ UI/L) par rapport au groupe témoin véhicule ($46,95 \pm 3,14$ UI/L).

L'ASAT et l'ALAT sériques sont des marqueurs qui évaluent les dommages hépatocellulaires. L'ALAT est situé dans le cytosol hépatocellulaire tandis que ASAT se trouve principalement dans les mitochondries (Sanyal *et al.*, 2015). Il a été rapporté que les activités ASAT et ALAT augmentent significativement chez les animaux diabétiques associés à l'obésité (Angulo, 2002). De plus, des études ont également confirmé la présence des dommages hépatocellulaires suite à l'obésité induite par le traitement riche en gras et cela par le dosage du niveau plasmatique d'ASAT et ALAT (Byrne *et al.*, 2009). L'étude réalisée par Sanyal et al. (2015) a confirmé que la stéatose hépatique était significativement corrélée avec une valeur d'ALAT plus élevée. Conformément aux rapports précédents, notre étude a également observé une augmentation des taux de ALAT et de ASAT chez les rats nourries par

l'aliment riche en gras et en sucre. Ceci pourrait provenir de l'accumulation des lipides induite par le régime gras et qui est associée aux dommages du foie (**Sunderesan et al., 2014**).

L'augmentation du taux d'ASAT et ALAT dans le groupe (\pm) ayant repris l'alimentation saine après celle riche en gras signifie que le régime rééquilibré n'a pas eu d'effet protecteur contre les dommages hépatiques.

Dans notre étude l'administration d'une dose de 100mg/kg de l'extrait hydro-éthanolique des feuilles de LC a permis une diminution significative du taux de TGO et TGP par rapport au groupe n'ayant reçu aucun traitement de l'extrait, revendiquant un effet hépatoprotecteur de LC. Les travaux de Veeremani et al. (2017) confirment ces résultats. Effectivement, l'extrait éthyl-acétate des feuilles de LC administré aux souris a réduit significativement le taux d'ASAT et ALAT. Cette réduction pourrait être due aux polyphénols présents dans l'extrait de LC qui s'insèrent dans les lipides saturés de la membrane hépatocytaire préservant ainsi l'intégrité de la membrane cellulaire et prévenant les dommages du foie (**Popov et al. 2014**). Par ailleurs, certains antioxydants, tels que la vitamine E (présente dans les feuilles de LC) s'avère être efficace pour réduire les transaminases sériques et améliorer l'histopathologie hépatique chez les patients atteints de la NAFLD (**Lavine, 2000**).

III.4.2.3- Evaluation du taux des triglycérides

Les taux de triglycérides des différents groupes sont démontrés dans la figure 17. Une forte teneur a été signalé chez le groupe contrôle (+) ($4,42 \pm 1,1$ mmol/L) alors que le contrôle (-) a exhibé une réduction significative ($P < 0,05$) du taux des TG ou la valeur correspondait à ($2,1 \pm 0,17$ mmol/L). En outre, le groupe ayant reçu l'extrait de LC a montré une diminution significative avec une valeur de ($2,67 \pm 0,68$ mmol/L) comparativement au lot (+). Le groupe (\pm) ayant reçu une alimentation saine après avoir été soumis au régime gras a enregistré une diminution significative dans les taux de TG avec une valeur de ($2,26 \pm 0,36$ mmol/L).

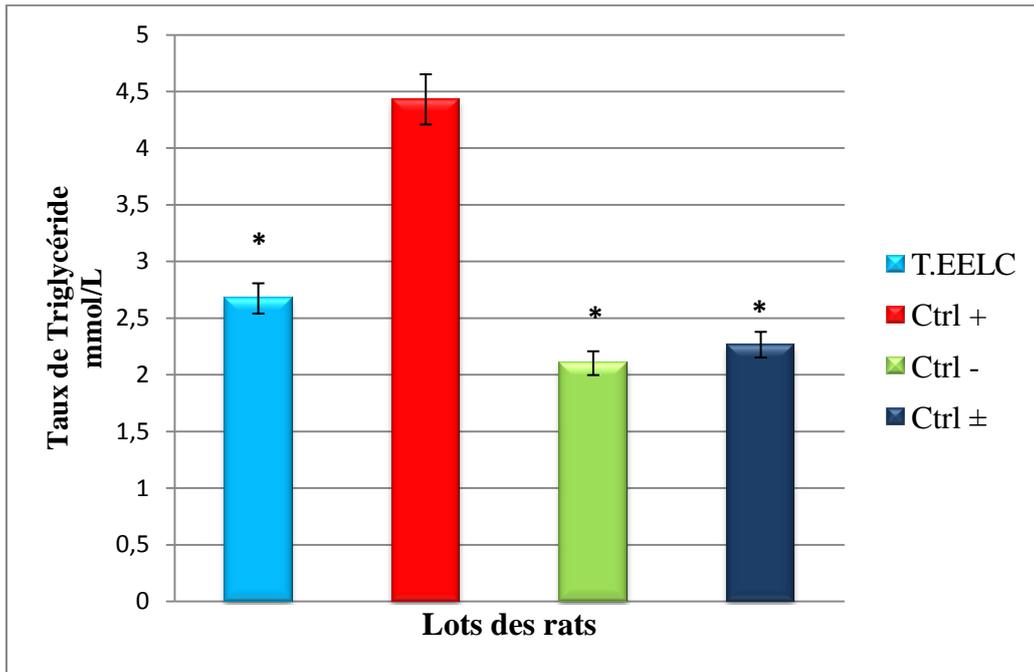


Figure 17: Effet de l'extrait de LC sur le taux des triglycérides chez les différents lots de rats

T. EELC : Traités avec l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica* , Ctrl ± : Contrôle rééquilibré avec de la nourriture saine. ; Ctrl - : Contrôle soumis à la nourriture saine. , Ctrl+ : Contrôle soumis au régime riche en gras et en sucre. Toutes les valeurs sont représentées par la moyenne \pm SEM, (N = 6), One way ANOVA a été utilisé pour l'analyse statistique , *P < 0,05 Comparé au contrôle (+).

Les résultats obtenus dans notre étude sont en conformité avec ceux obtenus par Veeramani et al. (2017) ayant enregistré une augmentation du taux des TG chez le control (+)(14,46 \pm 1,04 mmol/L) et sa diminution chez le contrôle (-) (6,37 \pm 0,47mmol/L). Cette augmentation a été aussi confirmée par Yang et al. (2010) ou le taux de TG chez les rats soumis à l'aliment gras était deux fois supérieurs à celle du lot sain. Dans une autre étude mené par Passavei et ses collaborateurs (2018), l'augmentation dans les niveaux de TG a été également observé chez les rats soumis à la nourriture grasse (95,8 \pm 2,6 mmol/L) par rapport aux rats sains (79,8 \pm 2,2 mmol/L). L'accumulation de lipides hépatiques qui s'est produit chez les rats qui consomment un régime riche en gras est du à la production accrue d'acides gras endogènes et l'augmentation de l'apport d'acides gras libres au foie par la circulation.

Le traitement des rats par EELC a montré une diminution du niveau des TG et qui est comparable aux teneurs des rats sains. Ceci pourrait suggérer que l'extrait hydro-éthanolique exerce un effet hypolipidémiant sur les rats soumis au régime gras. Cet effet est probablement du a la capacité de l'extrait à réguler le métabolisme lipidique.

La lipogenèse hépatique de novo et l'oxydation des acides gras sont des voies cruciales qui contrôlent le métabolisme des lipides dans le foie. La lipogenèse est fortement régulé par la voie des lipides et joue un rôle dans la conversion de l'excès de glucides en acides gras. Ce processus est contrôlé par SREBP-1c. En général, SREBP-1c est un facteur de transcription qui contrôle les enzymes clés telles que l'ACC et le FAS, qui sont principalement impliquées dans la biosynthèse des acides gras (**Horton et al., 2002**). Des études ont révélé que la consommation chronique du régime gras peut augmenter l'expression de l'ARNm de SREBP-1c, ACC et FAS, conduisant finalement à l'accumulation de lipides hépatiques (**Sunderesan et al., 2014**). En effet, l'étude réalisée par Veeramani et al. (2017) a prouvé que l'administration orale de l'extrait éthyl-acétate de LC au groupe ayant suivie une alimentation riche en gras a significativement réduit les expressions d'ARNm de SREBP-1c, ACC et FAS. Ceci pourrait être dû à l'inhibition de la synthèse des AG hépatiques et donc au processus de la lipogenèse de NOVO. Cependant, la diminution du taux de TG observé dans notre étude pourrait être due à l'action de l'EELC sur l'expressions d'ARNm de SREBP-1c, ACC et FAS réduisant ainsi la synthèse des AG hépatiques.

Le taux d'oxydation des acides gras hépatiques diminue au cours de la stéatose hépatique. PPAR- α agit comme un récepteur hormonal nucléaire améliorant la β -oxydation des acides gras. Une diminution de ce récepteur a été rapporté chez le modèle NAFLD provoqué par le régime gras (**Ip et al., 2003**). Li et al. (2014) ont démontré que l'activation de PPAR- α réduit l'expression de SREBP-1c et bloque ainsi la synthèse endogène des acides gras en inhibant l'ACC et le FAS. Dans l'étude réalisée par Veeramani et al. (2017), l'administration de l'extrait éthyl-acétate de LC a montré une augmentation significative dans l'expression du PPAR- α . Cela mène à dire que l'extrait de LC empêche l'accumulation excessive de lipides hépatiques en régulant la β -oxydation des acides gras.

III.4.2.4- Evaluation du taux du cholestérol

Les résultats du dosage du cholestérol sont représentés dans la figure 18. La valeur la plus élevée a été enregistrée chez le groupe contrôle (+) ($2,2 \pm 0,28$ mmol/L). Le traitement des rats avec l'EELC a exhibé une diminution significative du taux du cholestérol ($1,79 \pm 0,12$ mmol/L) comparativement au contrôle (+). En outre, les groupes contrôle (\pm) et contrôle (-) ont comparablement enregistré une diminution significative dans les teneurs du cholestérol avec des valeurs de ($1,93 \pm 0,02$ mmol/L) et ($1,92 \pm 0,21$ mmol/L), respectivement en comparaison au contrôle (+).

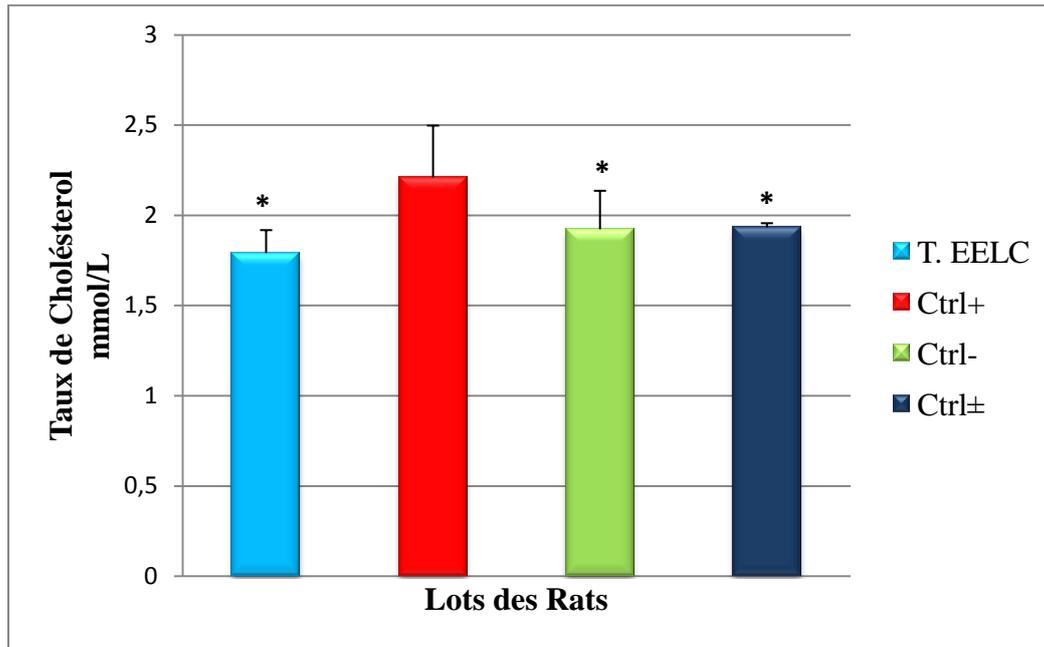


Figure 18 : Effet de l'extrait de LC sur le taux sérique du Cholestérol total chez les différents lots de rats.

T. EELC : Traités avec l'extrait éthanolique de *Lavatera cretica*, Ctrl ± : Contrôle rééquilibré avec de la nourriture saine. ; Ctrl - : Contrôle soumis à la nourriture saine., Ctrl+ : Contrôle soumis au régime riche en gras et en sucre. Toutes les valeurs sont représentées par la moyenne ± SEM, (N = 6), One way ANOVA a été utilisé pour l'analyse statistique, *P < 0,05 Comparé au contrôle (+).

Nos résultats sont en accord avec ceux de Veeramani et ses collaborateurs (2017) qui ont trouvé une accumulation accrue du niveau du cholestérol total chez les groupes nourris avec un régime gras par rapport au groupe témoin et que cette accumulation a été réduite de manière significative chez les groupes traités avec l'extrait éthyle acétate de *Lavatera cretica* ce qui indique l'effet hypolipidémiant de cette plante. L'accumulation du cholestérol a été aussi confirmée dans d'autres travaux ayant utilisé un régime alimentaire riche en gras (Yang *et al.*, 2010; Pasavei *et al.*, 2018; Tang *et al.*, 2020).

Il a été prouvé que la consommation d'un régime riche en graisse est associée au dépôt de graisses hépatiques et à l'accumulation des lipides hépatiques (Veeramani *et al.*, 2017) ce qui explique l'élévation du taux du cholestérol observé dans notre étude chez le groupe control (+). Par contre, la diminution du taux de cholestérol noté chez le groupe traité avec l'EELC pourrait être due aux composés polyphénoliques qui possèdent un cycle aromatique portant un ou plusieurs groupements hydroxyles (Halliwell, 2007). Les polyphénols ont diverses activités biologiques telles que la réduction du taux de cholestérol sanguin (Hu, 2007). Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* suggèrent que les flavonoïdes pourraient réduire les concentrations du cholestérol sanguin et les dommages oxydatifs (Hodgson, 2008). En outre,

on pourrait suggérer que la réduction de la teneur en cholestérol chez le groupe traité avec l'EELC pourrait être due à l'inhibition de la HMG-CoA réductase. En effet, il a été prouvé précédemment dans l'étude réalisée par Veeramani et al. (2017) que l'administration de l'extrait éthyle acétate de *Lavatera cretica* a significativement réduit l'expression d'ARNm de SREBP-1c. Cette dernière a été signalé comme régulateur de la transcription de la synthèse des acides gras mais aussi de la HMG-CoA réductase (**Yang et al., 2010**).

Conclusion

Et

Perspectives

Conclusion et perspectives

Ce présent travail avait pour but d'évaluer l'effet de l'extrait éthanolique des feuilles de *Lavatera cretica* sur les stéatoses hépatiques induites chez les rats par un régime alimentaire riche en gras et en sucre.

Le dosage des métabolites secondaires présent dans l'extrait a montré un taux modéré des phénols totaux ($7,22 \pm 0,40$ mg EAG/g ES) et des flavonoïdes ($54,13 \pm 0,81$ mg EQ/g ES).

Les résultats des tests antioxydants effectués ont démontré que *Lavatera cretica* avait une capacité dans le piégeage de différents radicaux avec une inhibition de $33,53 \pm 4,78$ % et $18,45 \pm 5,58$ % du radical DPPH et ABTS, respectivement. En outre, l'effet scavenging du H_2O_2 a été estimé à $27,64 \pm 0,12$ %.

Le modèle du régime alimentaire riche en gras et en sucre suivie a permis l'installation de la stéatose chez les rats. Ceci a été démontré par différents paramètres tels que l'augmentation du poids corporel des rats, une élévation de l'activité sérique des transaminases ainsi qu'une altération importante dans le métabolisme lipidique.

L'administration d'une dose de 100mg/kg de l'extrait de LC a réduit d'une manière significative ($P < 0,05$) le taux des transaminases ASAT ($64,60 \pm 5,32$ UI/L) et ALAT ($16,15 \pm 4,20$ UI/L) ainsi que les paramètres du bilan lipidique tels que les triglycérides ($2,67 \pm 0,68$ mmol/L) et le cholestérol ($1,79 \pm 0,12$ mmol/L) par rapport au groupe de rats ayant reçu le régime alimentaire riche en gras et en sucre. D'après les résultats de cette étude il s'est avéré que l'EELC possède un effet hépatoprotecteur et hypolipidémiant intéressant. Ces effets curatifs pourraient être dus à sa richesse en métabolites secondaires et à son pouvoir antioxydant.

À la suite de ces résultats, il serait intéressant de compléter cette étude par des observations microscopiques de l'aspect histologique des foies des rats ainsi qu'une étude de l'expression génique des facteurs rentrant dans la prononciation de cette maladie. Par ailleurs, il serait également intéressant d'évaluer l'effet préventif de l'extrait hydro-éthanolique de *Lavatera cretica* et d'identifier les principes actifs responsable de l'effet curatif observé.

Références
Bibliographiques

Références Bibliographiques

A

- **Abdel-Misih R.S.Z. et Bloomston M.** Liver anatomy. *Surirgical clinics of North America* ; 2010, 90(4): 643-653.
- **Afsar H., Apak R. et Tor I.** Spectrophotometric determination of hydrogen peroxide using tris (1-1 Phenanthroline) iron II. *Analyst* ; 1990, 115(1), 99-103.
- **Aggini M., Morelli M., Buzzigoli E., Ralph A., DeFronzo R.A., Bugianesi E. et Gastaldelli A.** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*; 2013,5: 1544-60.
- **Alli J.A., Kehinde A.O., Kosoko A.M. et Ademowo O.G.** Oxidative stress and reduced vitamine C and E levels are associated with multi-drug resistant tuberculosis. *Journal of Tuberculosis Research* ; 2014, 2: 52-58..
- **Al-Snafi A.I.** Medical benefit of *Malva neglecta*. *Journal Of Pharmacy* ; 2019, 9 : 60-67.
- **Angulo P.** Non alcoholic fatty liver disease. *Journal of Medicine* ; 2002, 436 : 1221-1231.
- **Asadollahpoor A., Abdolahi M. et Rahimi R.** *Pimpinella anisum* L. fruit: Chemical composition and effect on rat model of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Research in Medicine Science* ; 2017, 22:1-37.

B

- **Barrera F., George J.** The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clinical Liver Disease* ; 2014,18 : 91-112.
- **Basheer L., Ben-simchon E., Cohen A. et Shelef E.** From traditional food to functional food? Evolution of Malvaceae species as novel food crops. *Agronomy* ; 2021, 11: 1-17.
- **Baudin B.** Exploration biochimique du foie en 2017. *Revue francophone des laboratoires*; 2017, 490 : 25-33.
- **Bayer E., Buttler K.P., Finkenzeller X. et Grau J** .Guide de la flore méditerranéenne. Paris : *Edition Delachaux et Niestlé* ,1990:100.
- **Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C., Marchesini G. et Bellentani S.** Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* ; 2005,42(1) : 44-52.

Références Bibliographiques

- **Benhamou J.P.** Hépatologie Clinique. Paris. *Flammarion médecine-sciences* ; 2002, 2226.
- **Ben-Nasr S., Aazza S., Mnif W. et De Miguel M.D.** Antioxydant and anti-lipoxygenase activities of extracts from different part of *Lavatera cretica. L* grown in Algarve (Portugal). *Pharmacognosy Magazine* ; 2015, 11(41) : 48-54.
- **Bernsmeir C. et Heim M.H.** Stéatose hépatique non alcoolique et stéatohépatite non alcoolique. *Swiss Medical Forum* ; 2011, 11 (4) : 53-57.
- **Berthélémy S.** Le bilan hépatique. *Actualités Pharmaceutiques* ; 2014, 54 (544) : 59 - 61.
- **Bessagnet F. et Desmolière A.** Le foie. *Actualités Pharmaceutiques* ; 2021, 60: 57-61.
- **Beta T., Nam S., Dexter J.E. et Sapirstein H.D.** Phenolic content and antioxidant activity of pearled wheat and roller-milled fractions. *Cereal chemistry* ; 2005, **82**: 390-393.
- **Bezerra A.M et Cohen D.E.** Triglycerides metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology* ; 2017, 8(1) : 1-8.
- **Bhandari A. et Mahajan R.** Skin changes in cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* ; 2021, 12 :1215-1224.
- **Bimakr M., Abdul Rahman R., Saleena Taip F., Ganjloo A., Salleh L., Selamat J., Hamid A. et Zaidul S.M.** Comparison of different extraction methods for the extraction of major bioactive flavonoid compounds from spearmint (*Mentha spicata L.*) leaves. *Food and Bioproducts Processing*; 2011, 89: 67-72.
- **Byrne C.D., Olufadi R., Bruce K.D., Cagampagne F.R. et Ahmed M.H.** Metabolic disturbance in non alcoholic fatty liver disease. *Clinical Science* ; 2009, 116 : 539-564.

C

- **Ceylan-Isik A.F., Kandadi M.R., Xu X., Hua Y., Chicco A.J. et Ren J.** Apelin administration ameliorates high fat diet-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction. *Journal of molecular and cellular cardiology* ; 2013, 63 : 4-13.
- **Chatterjee A.** Reduced Glutathione a radioprotector or modulator of DNA-Repair activity?. *Nutrients* ; 2013, 5(2) : 525-542.
- **Chavan U.D., Shahidi F. et Naczk M.** Extraction of condensed tannins from beach pea (*Lathyrus maritimus L*) as affected by different solvents. *Food Chemistry* ; 2001, 75 : 509–512.

Références Bibliographiques

- **Chodakowska I.M., Witkowska A.M. et Schootman M.** Endogeneous non-enzymatic antioxydants in the human body. *Advances In Medical Sciences* ; 2017, 63 : 68-78.
- **Cowan M.M.** Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews* ; 1999, 12 : 564–582.
- **Cuendet M., Hostettmann K. et Potterat O.** Iridoid glucosides with free radical scavenging properties from *Fagraeablumei*, *Medicinal and biological Chemistry* ; 1997, 80 (4), 1144-1152.

D

- **Dabra S., China K. et Kaushik A.** Salivary enzymes as diagnostic markers for detection of gingival /periodontal disease and their correlation with the severity of the disease. *Indian society periodontology*; 2012, 16(3):358-364.
- **Davila J.C ., Lenherr A. et Acosta D.** Protective effect of flavonoids on drug-induced hepatotoxicity *in vitro*. *Toxicology* ; 1989, 57 : 267-286.
- **Desmolière A.** Hepatic Stellate cells. The only cell s involved in liver fibrogenesis ; *Gastroentology* ; 2007, 132(5), 2059-2062.
- **Dieng S.I.M., Fall A.D., Badji K.D., Sarr A., Sene M., Mbaye A., Diatta W. et Bassene E.** Evaluation de l'activité antioxydante des extraits hydro-ethanoliques des feuilles et écorces de *Piliostigma thonningii* Schumach. *Internation Journal of Biological and Chemical Sciences* ; 2017, 11 (2) : 768-776.

E

- **Ebrahimzadeh M.A., Nabavi S.M., Nabavi S.F. et Eslami B.** Antioxidant activity of aqueous extract of *Pyrus boissieriana* fruit. *Pharmacologyonline* ; 2009, 1: 1318-1323.
- **Enneb H., Belkadhi A., Cheour F. et Ferchichi A.** Comparaison des composés phénoliques et du pouvoir antioxydant de la plante de henné (*Lawsonia inermis L.*). *Agriculture and Biotechnology* ; 2015, 20 (2) : 788-793.
- **Eslam M., Valenti L. et Romeo S.** Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *Journal of Hepatology* ; 2018,68 : 268-279

Références Bibliographiques

F

- **Farhan H., Rammal H., Hijazi A. et Badran B.** Preliminary phytochemical screening and extraction of polyphenol from stems and leaves of a Lebanese plant *Malva parviflora L.* *International Journal of Current Pharmaceutical Research* ; 2012,4(1) : 55-59.
- **Flament J.B., Dellatre J.F. et Hidden G.** The mechanisms responsible for stabling the liver. *Clinical Anatomy* ; 1982, 4: 125-135.
- **Forman H., Zhang H. et Rinna A.** Glutathione: Overview of its protective roles, measurements and biosynthesis. *Molecular Aspects of Medicine* ; 2009, 30: 1-12.
- **Fossati P. et Principe L.** Serum triglycerides determined calorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clinical Chemistry* ; 1982, 28 : 2077-2080.
- **Fracanzani A.L., Petta S., Lombardi R., Pisano G., Russello M., Consonni D., Marco V.D., Cammà C. et Mensi L.** Liver and Cardiovascular Damage in Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity. *Clinical Gastroenteroy andl Hepatology* ; 2017,15:1604-1611.

G

- **Gariani k., Philippe J. et Jornayvaz F.R.** Diabète et stéatose hépatique non alcoolique. *Review Medicine of Suisse* ; 2012 , 8 : 1211-4 .
- **Gironi F. et Piemonte V.** Temperature and solvent effects on polyphenol extraction process from chestnut tree wood. *Chemical Engineering Research and Design* ; 2011, 89 : 857–862.
- **Goudable J. et Favier A.** Radicaux libres et oxygénés et antioxydants. *Nutrition and Clinical Metabolism* ; 1997, 11 : 115-120.
- **Güder A. et Korkmaz H.** Evaluation of in-vitro Antioxidant Properties of Hydroalcoholic Solution Extracts *Urtica dioica L., Malva neglecta Wallr* and Their Mixture. *Iranian journal of pharmaceutical research* ; 2012, 11(3) : 913–923.
- **Gülçin I., Berashvili D. et Gepdiremen A.** Antiradical and antioxidant activity of total anthocyanins from *Perilla pankinensis* decne. *Journal of Ethnopharmacology* ; 2005, 101 : 287–293.

Références Bibliographiques

H

- **Halliwel B.** Dietary polyphenols: Good, bad, or indifferent for your health?. *Cardiovascular Research* ; 2007, 73(2) : 341–34.
- **Harrison S.A. et Day C.P.** Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut* ; 2007, 56:1760-9.
- **Hasimi N., Ertaş A., Oral E.V., Alkan H., Boğa M., Yılmaz M.A., Yener I., Gazioglu I., Ozaslan C., Akdeniz M. et Kolak U.** Chemical profile of *Malva neglecta* and *Malvella sherardiana* by Lc-MS/MS, GC/MS and their anticholinesterase, antimicrobial and antioxidant properties with aflatoxin-contents. *Marmara Pharmaceutical Journal* ; 2017, 21(3): 471-484.
- **Hemant C.M.D., Vuppalenechi R.M.D. et Chalasani N.M.D.** Dyslipidemia in patients with NAFLD. *NIH Public Access* ; 2012, 32(1) : 22-29.
- **Hodgson J.** Tea flavonoids and cardiovascular disease. *Journal of Clinical Nutrition* ; 2008; 17(S1) : 288-290
- **Horton J.D., Goldstein J.I. et Brown M.S.** SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *Journal of Clinical Investigation* ; 2002, 109 : 1125-1131.
- **Hou L.S., Zhang W.Y., Li H., Wang W., Huan L.M., Zhon Y.S. et Zhang B.L.** The regulatory role and mechanism of autophagy in energy metabolism related hepatic-fibrosis. *Pharmacology & Therapeutics* ; 2022, 3-4.
- **Hu M.** Commentary: Bioavailability of Flavonoids and Polyphenols: Call to Arms. *Molecular Pharmaceutics*; 2007, 4(6):803–806.
- **Huang D., Ou B. et Prior R.L.** The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* ; 2005, 53 : 1841-1856.

I

- **Imbert-Bismuth F., Myara A., Gerhard M.F., Voitot H., Bonyhay L. et Thibault V.** Exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance d'une maladie du foie : schémas d'aide à la décision. *Review of French Laboratory* ; 2007,394:51-62.
- **Ip E., Farell G.C, Roberstson P., Hall P., Kirch R. et leqlercq I.** Central role of PPAR alpha-dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology* ; 2003, 38(1), 123-132

Références Bibliographiques

- **Ipsen D.H., Lykkesfeldt J. et Nyborg P.T.** Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and Molecular Life Sciences* ; 2018 , 75 : 3313–3327.

J

- **Juza R.M. et Pauli E.M.** Clinical and Surgical anatomy of the liver : A review for clinicians. *Clinical Anatomy* ; 2014, 27 : 764-769

K

- **Kanel G.C. et Korula J.** Atlas of liver pathology. Philadelphia : *Saunders Elsevier* ; 2010, 110.
- **Kawano Y. et Cohen D.E.** Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology* ; 2013, 48(4):434–441.
- **Koo S.H.** Nonalcoholic fatty liver disease : Molecular mechanisms of the hepatic steatosis. *Clinical and Molecular Hepatology* ; 2013, 2(19) : 210-215.
- **Kopitz J.F., Holz F.G. et Schutt K.F.** Lipids and lipid peroxidation products in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Biochimie* ; 2004, 86(11): 825-831.
- **Kosower N.S. et Kosower E.M.** The glutathione: Status of cells. *International Review of Cytology* ; 1978, 54: 109-160.

L

- **Lacour B. et Belon J.P.** Physiologie du système digestif. Paris : *Elsevier Masson*, 2015 : 416.
- **Laverne X.** Stresse oxidant et antioxydants?. *Cahiers de nutrition et de diététique* ; 2009, 44 : 219-224.
- **Lavine J.E.** Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *Journal of Pediatric* ; 2000, 136:734-738.
- **Lin H., Zhang X., Li G., Wong G. et Wong V.** Epidemiology and clinical outcomes of metabolic associated fatty liver disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* ; 2021, 9(6), 972-982.
- **Listenberger L.L., Han X., Lewis SE., Cases S., Farese R.V. Jr., Ory D.S. et Schaffer J.E.** Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America* ; 2003, 100 : 3077–3082.

Références Bibliographiques

- **Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B., Piguet A.C., Burt A.D., Dufour J.F., Day C.P., Daly A.K. et Reeves H.L.** Carriage of the PNPLA3 rs738409 C > G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* ; 2014,61(1):75-81.

M

- **Mandade R., Sreenivas S.A., Sakarkar D.M. et Choudhury A.** Radical scavenging and antioxidant activity of *Hibiscus rosasinensis* extract. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* ; 2011, 5(17) : 2027-2034.
- **Mansouri A., Embarek G., Kokkalou E. et Kefalas P.** Phenolic profile and antioxidant activity of the Algerian ripe date palm fruit (*Phoenix dactylifera*). *Food Chemistry* ; 2005, 89 : 411-420.
- **Marinova D., Ribarova F. et Atanassova M.** Total phenolics and total flavonoids in bulgarian fruits and vegetables. *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy* ; 2005, 40 (3) : 255-260.
- **Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R., Natale S., Vanni E. et Villanova N.** Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* ; 2003, 37(4) : 917-23.
- **Mashek D.G.** Hepatic fatty acid trafficking: multiple forks in the road. *Advances in Nutrition*; 2013, 4: 697–710.
- **Mihaylova D., Popova A., Denkova R., Alexieva I. et Krastanov A.** *In vitro* antioxidant and antimicrobial activity extracts of Bulgarian Malva sylvestris L. *Annuaire de l'Université de Sofia "St. Kliment Ohridski"* ; 2015 ,100 : 41-48.
- **Mitra V. et Metcalf J.** Metabolic functions of the liver. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* ; 2012,13(2) : 54-55.
- **Moulek I., Moualek D., Benarab K., Sebbab H., Bariz K. et Houali K.** Evaluation of antioxidant potential of Algerian *malva sylvestris* aqueous extract. *International Journal of Sciences and Research* ; 2020, 76 : 53 -63.
- **Mukhopadhyay D., Dasgupta P., Roy S.D., Palchoudhuri S., Chatterjee I., Ali S. et Dastidar S.G.** A Sensitive *In vitro* Spectrophotometric Hydrogen Peroxide Scavenging Assay using 1,10-Phenanthroline. *Free Radicals and Antioxydants* ; 2016, 6 : 124-132.

Références Bibliographiques

N

- **Naczk M. et Shahidi F.** Extraction and analysis of phenolics in food. *Journal of Chromatography A* ; 2004, 1054 : 95–111.

P

- **Passavei A.G., Mohabatti R., Jalili-Nik M., Mollazadeh H., Ghorbani A., Tirkani A., Jamshidi S.T., Hashemy S.I., Miri H.H. et Soukhtanloo M.** Effects of *Rhus coriaria* L. hydroalcoholic extract on the lipid and antioxidant profile in high fat diet-induced hepatic steatosis in rats. *Drug and Chemical Toxicology*; 2018, 10(3) : 1-9.
- **Petersen K.F., Dufour S., Befroy D., Lehrke M., Hendler .RE. et Shulman G.I.** Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* ; 2005,54:603-8.
- **Pettinelli P., Obregón A.M. et Videla L.A.** Molecular mechanisms of steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutricion Hospitalaria* ; 2011, 26(3):441-450.
- **Petkova N., Popova A. et Alexieva L.** Antioxidant properties and some phytochemical components of the edible medicinal *Malva sylvestris* L. *Journal of Medicinal Plants Studies*; 2019, 7(1): 96-99.
- **Pietta P. G.** Flavonoids as Antioxidants. *Journal of Natural Products* ; 2000, 63 : 1035-1042.
- **Pokorny J., Yanishlieva N. et Gordon M.** Antioxidants in food Practical applications. In :Johnson I , Williamson G. Phytochemical functional food .USA: *Chemical Rubber Company Press* ; 2000, 48-160.
- **Poirier J, Coujard R et Racadot J.** Précis d'histologie humaine. *Presses Université Lava* ;1980.
- **Popov A.M., Krivoshapko O.N., Osipov A.N. et Korepanova E.A.** Antioxidative and membranotropic activities of rosmarinic acid. *Voprosy Pitaniia* ; 2014, 83 (3) : 25-31.

Références Bibliographiques

R

- **Rahman K.** Studies on free radicals, antioxydants and co-factors. *Clinical Interventions in Aging* ; 2007, 2(2) : 219-236.
- **Rambaran T.F.** Nanopolyphenols : a review of their encapsulation and anti-diabetic effect. *Aspringer Nature Applied Sciences* ; 2020, 2 : 1-26.
- **Rao M.S. et Reddy J.K.** Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis. *Seminar in Liver Disease* ; 2001, 21(1):43–55.
- **Ratnavathi C.V. et Komala V.V.** chapter -1 Sorghum Grain Quality.In : Ratnavathi CV, Patil JV et Chavan UD.Sorghum biochimistry . India: *Academic presse*,2016 :1-61.
- **Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang .M et Rice-Evans C.** Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Original Contribution*; 1999, 26(9-10) : 1231–1237.
- **Reddy J.K. et Rao M.S.** Lipid metabolism and liver inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology* ; 2006, 290:852–858.
- **Ribéreau-Gayon P.** Notions générales sur les composés phénoliques. In: Les composés phénoliques des végétaux. *Édition Dunod* ; 1968 : 1-27.
- **Rostagno M., Manchon N. et Guillamon E.** Methods and techniques for the analysis of isoflavones in foods. In: Toma J. Quintin, pp. *Chromatography Types, Techniques and Method*. Spain : Nova Science Publisher, 2010 : 2- 43.

S

- **Sanders F.W. et Griffin J.L.** De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biological Reviews of Cambridge Philosophical Society* ; 2016, 91(2):452–468.
- **Sanyal D., Mukherjee P., Raychudhuri M., Gosh S., Mukherjee S. et Chowdhuri S.** Profile of liver enzymes in non alcoholic fatty liver disease in patients with impaired glucuso tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and metabolism* ; 2015, 19(7) : 597-601.

Références Bibliographiques

- **Shetty S.N., Mengi S., Vaidya R. et Vaidya A.D.B.** A study of standardized extract of *Picrorhiza Kurroa* Royle ex Benth in experimental nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Ayurveda & Integrative Medicine* ; 2010, 1 : 203-210.
- **Smith B.W. et Adams L.A.** Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus. *Natural Reviews Endocrinology* ; 2011, 7 : 456- 465.
- **Soldano A., Banfi E. et Galasso G.** Notes in systematics and taxonomy for the italian vascular flora. *Natural History Sciences* ; 2005, 146 (2) : 219-244.
- **Speliotes E.K., Massaro J.M., Hoffmann M.U., Vasan R.S., Meigs J.B., Sahani D.V., Hirschhorn J.N., O'Donnell C.J. et Fox C.S.** Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology*; 2010,51(6):1979-87.
- **Suderesan A., Radhiga T. et Pugalendi K.V.** Effect of ursolic acid and rosiglitazone combination on hepatic lipid accumulation in high fat diet-fed C57BL/6J mice. *European Journal of Pharmacology* ; 2014, 741 : 297-303.
- **Surana A., D-wagh R. et Kumbhare M.** Estimation of total phenolic and total flavonoid content and assessment of *in vitro* antioxidant activity extract of *Hamelia patens jacq.* Stems. *Research journal of photochemistry* ; 2016, 10(2) : 67-74.

T

- **Tabaraki R., Yosefi Z. et Gharneh H.A.A .**Chemical composition and antioxidant properties of *Malva sylvestris* L. *Journal of Research Agriculture Science*; 2012, 8: 59–68.
- **Tabart J., Kevers C., Sipel A., Pincemail J., Defraigne J. et Dommes J.** Optimisation of extraction of phenolics and antioxidants from black currant leaves and buds and of stability during storage. *Food Chemistry* ; 2007, 105 : 1268–1275.
- **Tang K ., Deng Y., Zheng C., Nie H., Pan M., Chen R., Xie J., Yang Q. et Zhang Y.** Prevention of Nonalcoholic Hepatic Steatosis by Shenling Baizhu Powder: Involvement of Adiponectin-Induced Inhibition of Hepatic SREBP-1c. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* ; 2020, 20 : 1-13.
- **Tiwari P., Kumar B., Kaur M., Kaur G. et Kaur H.** Phytochemical screening and extraction : A Review. *Internationale Pharmaceutica Scientia* ; 2011,1 : 99-100.

Références Bibliographiques

- **Trefts E., Gannon M. et Wasseman D.H.** The Liver. *Current Biology Magazine* : 2017, 27 : 1147-1148.
- **Truzzi F., Tibaldi C., Zhang Y., Dinelli G. et D'Amen E.** An Overview on Dietary Polyphenols and Their Biopharmaceutical Classification System (BCS). *International Journal of Molecular Sciences* ; 2021, 22 : 1-23.

V

- **Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K., Galmozzi E., Rametta R., Dongiovanni P., Nobili V., Mozzi E., Roviario G.** Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*; 2010, 51(4) : 1209-17.
- **Van A.S., Tromp M., Haenen G.R.M.M., Van D., Vijgh W. et Bast A.** Flavonoids as scavengers of nitric oxide Radical. *Biochemical and Biophysical Research*; 1995, 214 (3) : 755-759.
- **Veeramani C., Alsaif M.A. et Numain K.S.** *Lavatera cretica*, a green leafy vegetable, controls high fat diet induced hepatic lipid accumulation and oxidative stress through the regulation of lipogenesis and lipolysis genes. *Biomedicine & Pharmacotherapy* ; 2017, 96 : 1349-1357.
- **Veeramani C., Alsaif M.A. et Numain K.S.** *Lavatra cretica* controls systemic insuline resistance by ameliorating adipose tissue inflammation and oxidative stress using bioactive compounds identified by GC-MS. *Biomedicine & Pharmacotherapy* ; 2018, 106 : 183-191.
- **Villalobos M.J.P. et Robledo A.** Anti-insect activity of plant extracts from the wild florasanttheastern Spain. *Biochemical Systematics and Ecology* ; 1999, 27: 1-10.

Y

- **Yang M.Y., Peng C.H., Chan K.C., Yang Y.S., Huang C.N. et Wang C.J.** The Hypolipidemic Effect of *Hibiscus sabdariffa* Polyphenols via Inhibiting Lipogenesis and Promoting Hepatic Lipid Clearance. *Journal of Agricultur and Food Chemistry* ; 2010, 58 : 850-859.
- **Yilmaz Y. et Toledo R.T.** Health aspects of functional grape seed constituents. *Trends in Food Science & Technology* ; 2004, 15 : 422-433.

Références Bibliographiques

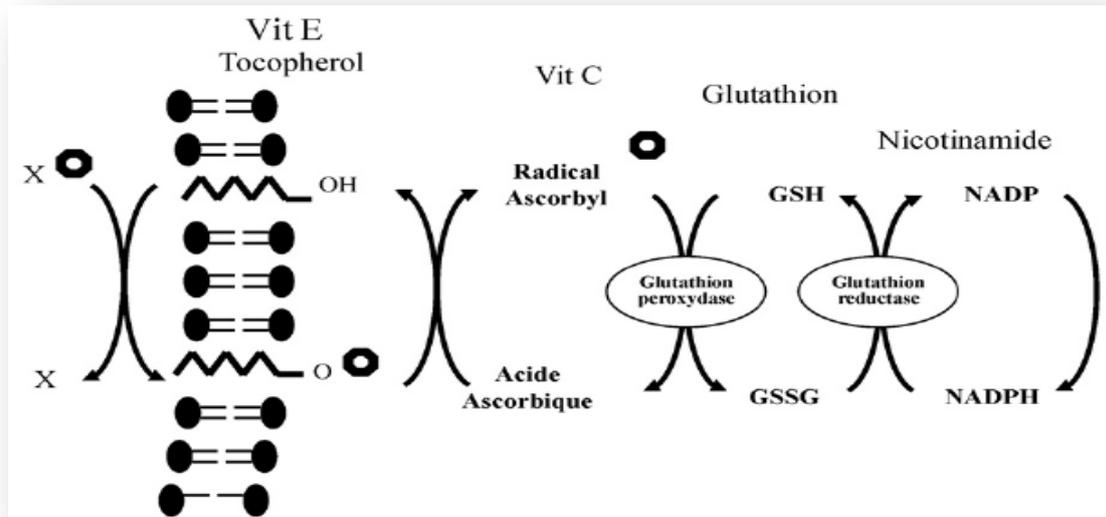
- **Younoussi Z.M., Golabi P., De Avila L., Minhui Paik J., Srishord M., Fukwi N., Burns L., Afendy A. et Nader F.** The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology* ; 2019, 71 : 793-801.

Z

- **Zeghib W., Boudjouan F. et Bachir-Bey M.** Optimization of phenolic compounds recovery and antioxidant activity evaluation from *Opuntia ficus indica* using response surface methodology. *Journal of Food Measurement and Characterization*; 2022, 16:1354-1366.
- **Zakizadeh M., Nabavi S.F., Nabavi S.M. et Ebrahimzadeh M.A.** *In vitro* antioxidant activity of flower, seed and leaves of *Alcea hyrcana* Grossh. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* ; 2011, 15 : 406-412.

Annexes

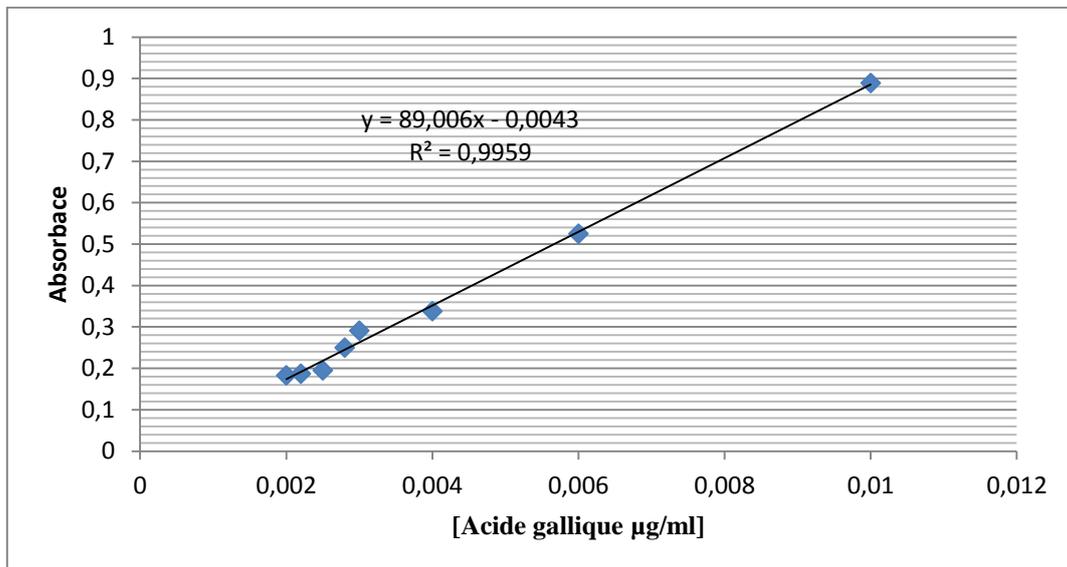
Annexe 01:



Annexe 1: Les défenses antioxydantes enzymatique exogènes (Laverve, 2009).

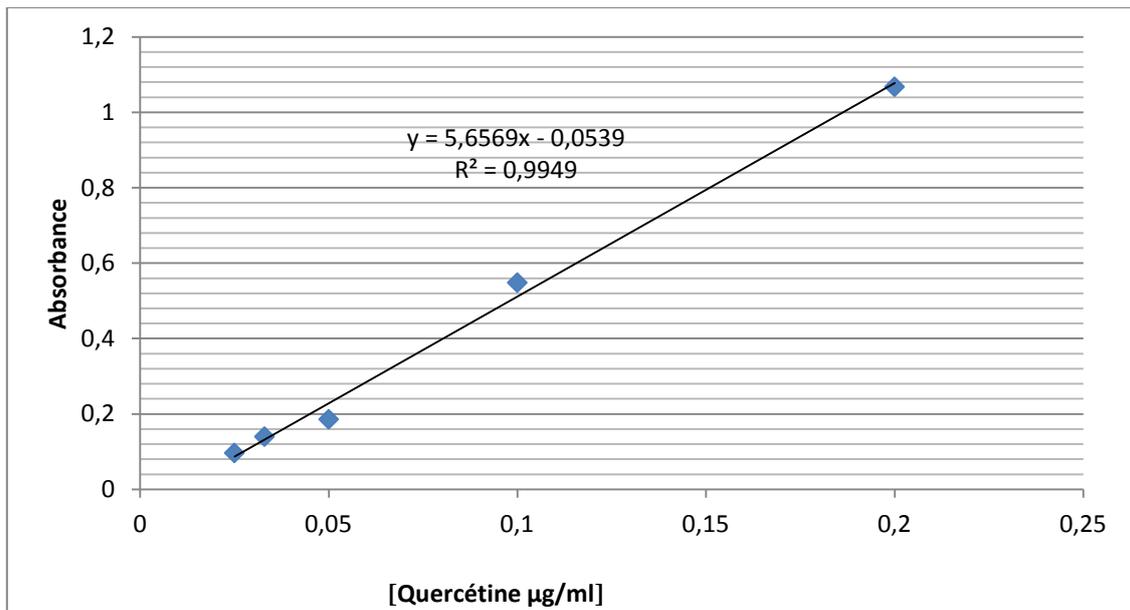
Vit E: vitamine E, Vit C: vitamine C, OH: Hydroxyle, O : oxygène, GSH: Glutathion réduit GSSG: Glutathion disulfure NADP: Forme oxydé de nicotinamide dénine dinucléotide phosphate, phosphate, NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotide.

Annexe 02:



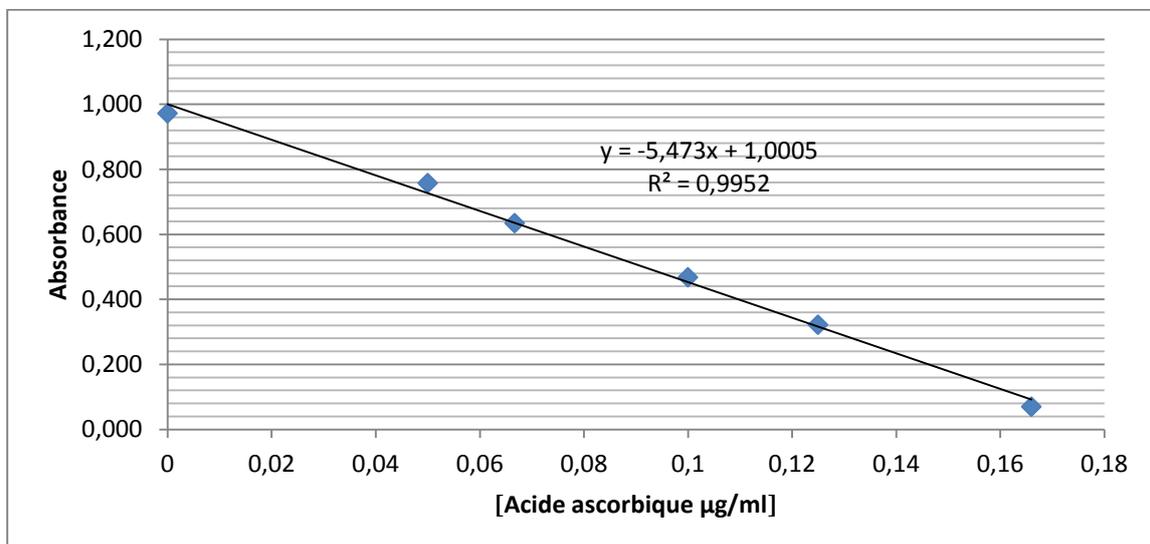
Annexe 2: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux dans l'extrait de *Lavatera cretica*.

Annexe 03:



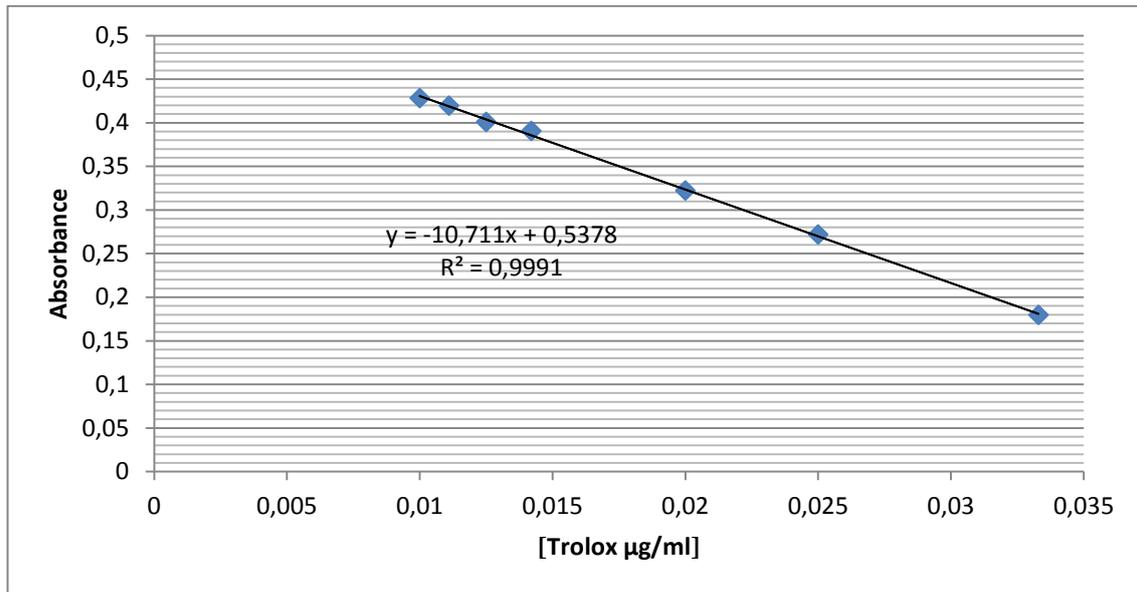
Annexe 3: Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des Flavonoïdes dans l'extrait de *Lavatera cretica*.

Annexe 04:



Annexe 4: Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique pour la détermination du piégeage du radical DPPH dans l'extrait de *Lavatera cretica*.

Annexe 05:



Annexe 5: Courbe d'étalonnage du trolox pour la détermination du piégeage du radical ABTS dans l'extrait de *Lavatera cretica*.

Résumé

Une alimentation grasse répétitive est la source majeure du développement de plusieurs maladies telles que la stéatose hépatique. La présente étude porte sur l'évaluation de l'effet de l'extrait hydro-éthanolique de *Lavatera cretica* sur la stéatose hépatique induite par un régime riche en gras et en sucre chez des rats. Un dosage de métabolites secondaires a révélé que l'extrait est une source de phénols totaux et de flavonoïdes. L'extrait a également démontré un effet antioxydant avec des pourcentages d'inhibition de (33,53 ± 4,78%) pour le DPPH, (18,45 ± 5,58%) pour l'ABTS et (27,64 ± 0,12%) pour le H₂O₂. Après 12 semaines de régime alimentaire riche en sucre et en gras, les animaux ont reçu une dose de 100mg/kg de l'extrait de LC par voie orale pour une période de 21 jours. Une diminution significative du poids corporel et des taux d'ASAT (64,60 ± 5,32 UI/L), ALAT (16,15 ± 4,20 UI/L), TG (2,67 ± 0,68 mmol/L) et cholestérol (1,79±0,12 mmol/L) a été enregistrée chez le groupe traité comparativement au groupe control (+). Ces résultats suggèrent que l'extrait de LC est doté d'un effet hépatoprotecteur à aspect curatif. Par ailleurs, il serait intéressant également de tester l'effet préventif de la plante.

Mots clés : *Lavatera cretica*, extrait hydro-éthanolique, stéatose hépatique, effet antioxydant, transaminases, paramètres lipidiques.

Abstract

A repetitive fatty diet is the major source of the development of several diseases such as hepatic steatosis. The present study focuses on the evaluation of the effect of hydro-ethanolic extract of *Lavatera cretica* on hepatic steatosis induced by a high fat and a high sugar diet in rats. It was shown that the extract is a source of total phenols and flavonoids. The extract demonstrated also an antioxidant effect with an inhibition of (33.53 ± 4.78%) for DPPH, (18.45 ± 5.58%) for ABTS and (27.64 ± 0.12%) for H₂O₂. After 12 weeks of high sugar and high fat diet, the animals received an oral dose of 100mg/kg of LC extract for a period of 21 days. A significant decrease was recorded for the body weight, ASAT (64.60 ± 5.32 UI/L), ALAT (16.15 ± 4.20 UI/L), TG (2.67 ± 0.68 mmol/L) and cholesterol (1.79±0.12 mmol/L) levels in the treated group compared to the (+) control group. These results suggest that the extract of LC has an hepatoprotective effect with a curative aspect. Furthermore, it would be also interesting to test the preventive effect of the plant.

Keywords: *Lavatera cretica*, hydroethanolic extract, hepatic steatosis, antioxidant effect, transaminases, lipid parameters.