

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
Spécialité Biochimie Appliquée



Réf :.....

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

MASTER

Thème

Etude de l'effet hépatoprotecteur de
Lavatera cretica

Présenté par :

Benkhellat Celina & Benkhouya Fariza

Soutenu le: 21Juin 2023

Membre de jury :

Président :	Mme BENLOUKIL M.	MAA
Promotrice :	Mme BOUDJOUAN-OURABAH A.	MCB
Examineur :	Mme AOUDIA H.	MCB

Année universitaire : 2022/2023

Remerciements

On tient d'abord à remercier dieu le tout puissant de nous avoir donné la patience, la volonté, le courage et la santé pour pouvoir mener notre travail de recherche à bon terme et d'entamer et terminer ce mémoire.

Tout d'abord, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre chère promotrice Mme BOUDJOUAN-OURABAH. A, pour sa disponibilité, sa patience, sa gentillesse, ces conseils, son aide et son orientation tout au long de ce travail. Nous avons eu la chance de bénéficier de ces connaissances et compétences dans le plan de la recherche scientifique.

Nous exprimons nos sincères considérations et remerciements les plus chaleureux au membre du jury, Mme BENLOUKIL M. et Mme AOUDIA H. qui nous font l'honneur d'examiner et d'évaluer notre travail.

Nos remerciements vont également à Mme YOUS F. et Mme AYOUNI K, Pour leur effort fournis, leur explication, bienveillance et leur compagnie, ainsi que tout le personnel du laboratoire BPC qui ont contribué la réalisation et au bon déroulement de ce travail.

Notre reconnaissance et nos sincères remerciements à toute l'équipe du laboratoire d'histologie de la faculté de médecine pour leur accueil si chaleureux, leur gentillesse, ainsi que tous les efforts qu'elle a fournis.

Nous tenons à remercier tous les enseignants du département de Biologie Physico-Chimique (SNV) pour leur qualité d'enseignement apporté tout au long du parcours universitaire.

Celina L. Fariza

Dédicace

Je commence par la louange de dieu qui m'a aidé dans mon cheminement académique, me donnant la force et le courage pour soulever toutes les difficultés afin d'arriver à ce jour.

Avec un profond amour je dédie ce modeste travail

A mon cher père Djafar

Qui m'a toujours encourager dans mes études, qui s'est sacrifier et qui a tout fait pour me voir réussir, je vais être toujours ta fierté père, repose en paix,

A ma chère maman Zahia

Pour son amour, sa présence en tant que mère et père, son soutien et ses prière pour me voir arriver à ce jour. Que la joie, bonheur et santé t'accompagne, dieu te garde pour nous.

A ma chère sœur TASSADIT et son mari LYES pour leur appui et amour.

A mes chers grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines, de mes deux grandes familles

BENKHELLAT et TAKKA.

A mes deux chères cousines NOUNA et SELMA qui ont été à mes côtés comme des sœurs.

A mes chères copines FARIZA, INES, WISSAM et SARAH.

A mes chers amis SAMY, ZINOU, MAZIGH, FAYÇAL, TARIK et MOONY.

A ma chère promotrice Mme BOUDJOUAN-OURABAH. A pour sa confiance, son assistance et son effort.

A ma cousine BENKHELLAT OUARDA qui m'a toujours orientée et soutenu tout au long de mon parcours universitaire.

CELINA.

Dédicace

Après une longue lutte et après de nombreuses années de labeur et d'efforts ardu, me voici diplômé, combien de plaisir est dans mon cœur pour cette journée.

Du profond de mon cœur, je dédie cet humble travail à tous ceux qui me sont précieux avec un massif amour, fierté et sincérité...

A Mon père, le meilleur des pères, l'être le plus cher dans ma vie, mon plus fort repère, ta présence est ma source de courage, force et un océan de tendresse, t'étais toujours là à mes côtés pour me soutenir par toutes tes possibilités, merci pour ce que tu as été pour moi.

A ma chère mère ta main qui me guide est mon plus grand soutien, qu'avec tes Douaas que j'ai pu avancer dans ma vie, merci ma chère mère.

A Mes sœurs adorées sihem et sylistine et à mes frères tayeb et sofiane.

A ma binôme pour sa volonté et sa sympathie et les beaux moments ensemble.

A Mme BOUDJOUAN-OURABAH. A notre guide durant toute la période de préparation pour cette journée, merci pour votre aide infiniment.

A ma seconde famille mes chères cousines kenza et razika, les deux précieuses Lydia, les Lynas, pour leurs aide et support dans les moments difficiles.

A mes amis que mon parcours universitaire m'a offert Ines bentiferaouine, wissem, sabiha,

A mon équipe de travail, Meriem, Kenza, Feriel, Nadjat, Maria, malgré le travail épuisant, mais c'était léger par vos présences.

FARIZA.

Table de matières

Liste des abréviations.

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Introduction.....1

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I.1. Généralités sur le foie.....2

I.1.1. Définition.....2

I.1.2. Anatomie2

I.1.3. Histologie.....3

I.1.4. Fonctions du foie.....3

I.2. Stéatose hépatique non alcoolique.....4

I.2.1. Définition.....4

I.2.3. Mécanismes physiopathologiques5

I.2.4. Facteurs de risques7

I.2.4.1. Obésité7

I.2.4.2. Résistance à l'insuline8

I.2.4.3. Variantes génétiques.....8

I.3. Système antioxydant9

I.3.1. Définition des radicaux libres9

I.3.2. Définition du stress oxydant9

I.3.3. Défense antioxydante9

Table de matières

I.3.3.1. Antioxydant enzymatique	10
I.3.3.1.1. Superoxyde dismutase	10
I.3.3.1.1. Catalase	11
I.3.3.2. Antioxydant non enzymatique	11
I.3.3.2.1. Polyphénols.....	12
I.4. Présentation de <i>Lavatera cretica</i>	13
I.4.1. Dénomination.....	13
I.4.2. Description botanique.....	13
I.4.3. Classification.....	14
I.4.4. Distribution géographique	14
I.4.5. Composition chimique.....	14
I.4.6. Usages thérapeutiques	15

Chapitre II : Matériel et méthodes

II.1. Matériel et produits chimiques	16
II.2. Matériel végétal	16
II.3. Animaux.....	17
II.4. Evaluation de l'activité enzymatique anti-oxydante	17
II.4.1. Préparation de l'homogénat du foie.....	17
II.4.2. Mesure de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase	17
II.4.3. Mesure de l'activité enzymatique de la catalase	18
II.4.4. Dosage colorimétrique des protéines	19
II.5. Etude histologique des foies.....	19
II.6. Analyse statistique.....	21

Table de matières

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1.Effet d'extrait de feuilles de <i>Lavateracretica</i> sur l'activité enzymatique antioxydante.....	22
III.1.1.Évaluation de l'activité enzymatique de la catalase hépatique.....	22
III.1.2. Évaluation de l'activité du superoxyde dismutase hépatique	23
III.2. Étude de l'effet de l'extrait de feuilles de <i>L. cretica</i> sur l'histopathologie du foie soumis à un régime riche en gras et en sucre.....	25
Conclusion et perspectives.....	30
Références bibliographiques	31
Annexe	

Liste des abréviations

- **ACC** : Acétyl-CoA carboxylase.
- **Acox1** : Acyl-coenzyme A oxydase.
- **AGL** : Acide gras libre.
- **AGNE** : Acides gras non estérifiés.
- **ANOVA** : Analysis of variance.
- **Apo B** : Apo lipoprotéine B.
- **ATP** : Adénosine triphosphate.
- **BSA** : bovin serumalbumin.
- **CAT** : Catalase.
- **CD36** : Cluster of differentiation 36.
- **CHC** : Carcinome hépatocellulaire.
- **ChREBP** : Carbohydrate response element binding protein.
- **CPT1** : Carnitine-O-palmitoyltransférase 1.
- **DNL** : De novo lipogenesis.
- **ERO** : Espèce réactive de l'oxygène.
- **FATP** : Fatty acid transporter protein.
- **Fox 1** : O1 fork box protein.
- **GCKR** : Glucokinase Regulator (GCKR).
- **GCKR** : Régulateur de la glucokinase.
- **GPx** : Glutathion peroxydase.
- **GR** : Glutathion réductase.
- **H&E** : Hématoxyline et éosine.
- **GC-MS** : Gas chromatography - mass spectrometry.
- **H₂ O₂** : Peroxyde d'hydrogène.
- **HCL** : Hormone-sensitive lipase.

Liste des abréviations

- **HFD**: High fat diet.
- **HFFD**: High fructose fat diet.
- **HO[•]**: Radical hydroxyle.
- **HSD17B13**: 17-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase 13.
- **HSD17B13**: 17-bêta hydroxystéroïde déshydrogénase 13.
- **IR**: Insulino-résistance.
- **IRS-2**: Récepteur de l'insuline 2.
- **LC**: *Lavatera cretica*.
- **MBOAT7**: Membrane Bound O-Acetyltransferase Domain Containing 7.
- **MCV**: Maladies cardiovasculaires.
- **MTTP**: Microsomal triglyceride transfer protein.
- **NAFLD**: Nonalcoholic fatty liver disease.
- **NASH**: Non alcoholic Steatohépatitis.
- **NF- κ B**: Facteur nucléaire-kappa β .
- **OCl⁻**: Hypochlorite.
- **ONOO⁻**: Peroxynitrite.
- **PBS**: Phosphate –buffered saline.
- **PKB**: Protéine kinase B.
- **PNPLA3**: Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3
- **Prxs**: Peroxiredoxines.
- **PSM**: Poste de sécurité microbiologique.
- **RE**: Réticulum endoplasmique.
- **ROS**: Reactive oxygen species.
- **SCD1**: Stéaroyl-CoA désaturase 1.
- **SOD**: Superoxydismutase.

Liste des abréviations

- **SREBP-1c**: Sterolregulatory element binding protein-1c.
- **TG** : Triglycérides.
- **TM6SF2**:Transmembrane 6 SuperfamilyMember 2 .
- **TVA**:Visceral adipose tissue.
- **VLDL**: Very low density lipoproteins.

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Anatomie du foie.	2
02	Différents types cellulaires composant le foie.	3
03	Observation microscopique d'une stéatose macrovésiculaire (Hématoxyline et éosine).	5
04	Mécanismes moléculaires de l'accumulation de lipides hépatiques dans la stéatose hépatique non alcoolique.	7
05	Sources métaboliques de production et d'élimination des radicaux libres.	9
06	Structure de la SOD.	10
07	Structure de la catalase.	11
08	Schéma des principales sous-classes des polyphénols.	12
09	<i>Lavateracretica</i> .	13
10	Effet de l'extrait éthanolique de <i>L. cretica</i> sur l'activité de la catalase hépatique chez des rats soumis à la NAFLD.	22
11	Effet de l'extrait éthanolique de <i>L. cretica</i> sur l'activité de la SOD hépatique chez des rats soumis à la NAFLD.	23
12	Observations microscopiques de foie des rats du groupe témoin négatif (Coloration H&E),	26
13	Observations microscopiques de foies de rats du groupe témoin positif (Coloration H&E, G10 X 10).	26
14	Observations microscopiques de foies de rats du groupe nourriture (Coloration H&E:G10 X 10).	27

Liste des figures

15	Observations microscopiques de foies de rats traité avec l'extrait éthanolique de <i>L. cretica</i> (Coloration H&E, LC-A : G10X 4; LC-B : G10X 10).	27
----	--	----

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I	Classification taxonomique de <i>Lavateracretica</i> .	14
II	Appareils et produits chimiques utilisés.	16
III	Traitements associés aux différents groupes.	17

Introduction

Etant la plus grande glande du corps humain, le foie possède une action antrophrénique (**Cicero et al., 2018**). Cet organe joue un rôle central dans le contrôle de l'homéostasie du métabolisme lipidique, glucidique et protéique (**Koo, 2013 ; Zaefarian et al., 2019**). Toute anomalie dans la cascade de l'efflux lipidique engendre des troubles hépatiques dont le plus fréquent est la stéatose hépatique non alcoolique (**Li et al., 2020**).

La stéatose hépatique non alcoolique est une maladie chronique qui implique le développement de gouttelettes de graisses intrahépatocytaires, observée le plus souvent chez les personnes obèses et les diabétiques de type 2 (**Cataldo et al., 2021**). Elle peut être un signe précoce d'affections plus graves allant de la cirrhose au cancer du foie (**Haas et al., 2016 ; Parthasarathy et al., 2020**). La suralimentation et l'apport excessif d'acides gras libres du tissu adipeux au foie entraîne l'expansion intrahépatique de triglycérides mais aussi le dysfonctionnement de nombreuses voies métaboliques conduisant au développement et à la pathogenèse de la stéatose (**Méndez-Sánchez et al., 2007**).

La perturbation de la fonction des mitochondries hépatocytaires et le dysfonctionnement de la β -oxydation provoqués par la surcharge lipidique, stimule la production des espèces réactives de l'oxygène par les hépatocytes épuisant les molécules anti-oxydants (**Gonzalez et al., 2020**).

Il est bien connu que de nombreuses plantes médicinales sont des aliments comestibles, qui ont été transformés en aliments pharmacologiquement actifs à fonction hépatoprotectrice (**Li et al., 2020**). *Lavatera cretica* (LC) est une plante qui fait partie de la famille des malvacées, elle a de nombreuses propriétés médicinales notamment une activité anti-inflammatoire, antioxydante, anti-lipoxygénase, laxative et antitussive (**Veeramani et al., 2017**). A l'heure actuelle aucun traitement n'est disponible pour guérir de cette maladie. Plusieurs recherches se sont dirigées vers la phytothérapie afin de trouver un remède naturel efficace et sans effets secondaires (**Yang et Jo, 2018 ; Pain et al., 2019 ; Rafiei et al., 2019**).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet hépatoprotecteur de l'extrait éthanolique des feuilles de *Lavatera cretica* contre la stéatose hépatique non alcoolique induite par une alimentation riche en sucre et en gras chez les rats. Pour ce faire, cette évaluation est basée sur le suivi de l'activité enzymatique des enzymes antioxydantes par le dosage de la superoxyde dismutase et la catalase et l'observation de l'aspect histopathologique des foies.

Synthèse

bibliographique

I.1. Généralités sur le foie

I.1.1. Définition

Le foie est l'organe accessoire du système digestif et la glande la plus volumineuse de l'organisme puisqu'il pèse entre 1,6 et 2 kg. (Kamina, 2012 ; Zaefarian et al., 2019 ; Bessaguet et Desmoulière, 2021). Il fonctionne à la fois comme une glande endocrine et exocrine, et considéré comme une usine biochimique responsable de la plupart des processus de synthèse, de métabolisme, d'excrétion et de détoxification et sécrète la bile (Kamina, 2012 ; Zaefarian et al., 2019).

I.1.2. Anatomie du foie

Le foie est situé sous le diaphragme et occupe tout l'hypochondre droit. Il est divisé en deux lobes droit et gauche, par l'insertion du ligament falciforme, qui permet également de le relier à la paroi abdominale antérieure (Figure 01) (Kamina, 2012 ; Bessaguet et Desmoulière, 2021). Le foie est irrigué par l'artère hépatique et la veine porte qui se ramifient en artérioles et veinules pour déverser le sang artériel et portal dans les sinusoides convergeant vers la veine Centrolobulaire (Laperche, 2003). Il reçoit 80% de son apport sanguin de la veine porte qui draine l'intestin grêle et le colon (Anty et al., 2014).

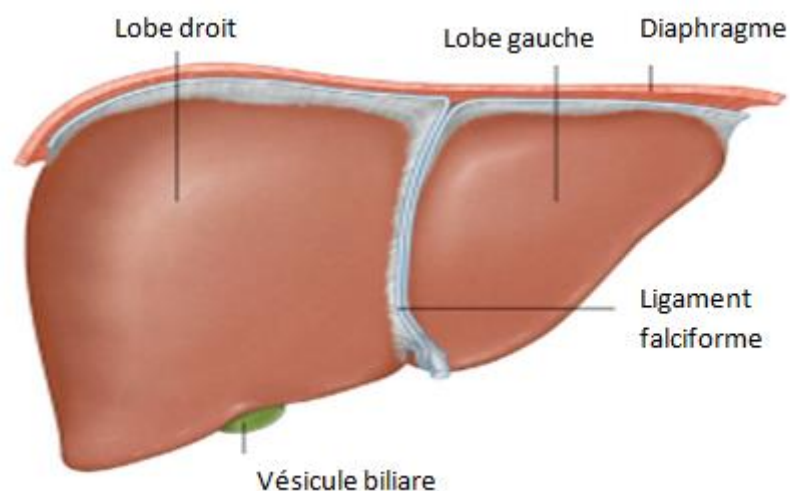


Figure 01: Vue Anatomique de la face antérieure du foie (Adapté de Lucidarme, 2017).

I.1.3. Histologie du foie

Le foie est un organe hétérogène formé de plusieurs types cellulaires (**Laperche, 2003**)(**Figure 02**). Il est constitué d'hépatocytes qui représentent environ 80 % des cellules hépatiques et sont chargés de fonctions métaboliques et de détoxifications vitales pour l'organisme. La fraction de cellules restante correspond aux cellules de Kupffer (ou macrophages résidents du foie) et autres cellules immunitaires, aux cellules stellaires ou étoilées (qui sont responsables de la fibrose) et aux cellules endothéliales sinusoidales (**Anty et al., 2014 ; Vallée et al., 2020**).

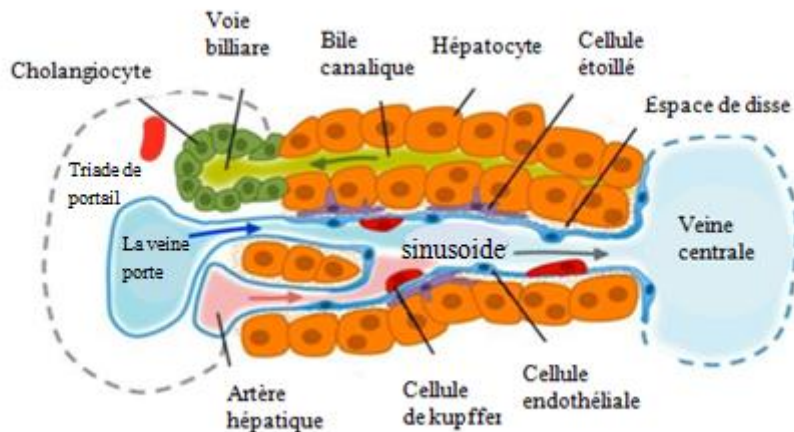


Figure 02 : Différents types cellulaires composant le foie (**Adapté de Zaefarian et al., 2019**).

I.1.4. Fonctions du foie

Le foie étant un organe vital, il est impliqué dans un large éventail de fonctions, notamment le métabolisme des graisses, des glucides, des protéines, des vitamines et des minéraux, l'élimination des déchets et la détoxification. C'est le principal site de stockage du glycogène, des vitamines liposolubles (A, D, K et E), de la vitamine B12 ainsi que certains minéraux (Fe et Cu). Il participe également à l'activation de la vitamine D. Le foie est le siège principal de la phagocytose par les cellules de Kupffer. Ces dernières détruisent les cellules sanguines âgées et les agents pathogènes pouvant pénétrer par le sang porte hépatique (**Zaefarian et al., 2019**).

I.2. Stéatose hépatique non alcoolique

De considérables pays sont confrontés à une épidémie d'obésité qui peut se justifier, partiellement, par un mode de vie sédentaire, la surconsommation d'aliments riches en calories et du manque d'activité physique. Cela constitue un problème majeur de santé publique puisque l'obésité est une cause fondamentale de la promotion des maladies métaboliques à savoir le diabète de type II, invoquant ainsi les différentes anomalies hépatiques particulièrement la stéatose et la stéatohépatite. Il est à mentionner que les Anglo-Saxons regroupent ces hépatopathies liées à l'obésité sous le terme de *stéatose hépatique non alcoolique* NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) (Fromty, 2014).

I.2.1. Définition

La maladie du foie gras non alcoolique (Buffet et Buffet, 2015) est une pathologie chronique, complexe du foie qui résulte d'une accumulation excessive de graisse dans le foie (Chen et al., 2020). Elle se caractérise par la présence de gouttelettes lipidiques macrovésiculaires dans $\geq 5\%$ du poids du foie sans lésions des hépatocytes (Parthasarathy et al., 2020) (Figure 03). Cette pathologie est identifiée histologiquement ou par imagerie non invasive (Bence et Birnbaum, 2021), elle se caractérise également par des niveaux anormaux d'enzymes hépatiques, tout en excluant d'autres agents secondaires de dépôt de graisse, telles que l'abus excessive d'alcool (< 20 g d'éthanol/jour), la prise de médicaments stéatogènes et les hépatites virales (Weiß et al., 2014 ; Juanola et al., 2021).

La NAFLD englobe un continuum d'altérations hépatiques allant de la stéatose bénigne légère à l'inflammation hépatique fibreuse; la stéatohépatite non alcoolique (NASH) ; la fibrose hépatique; la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC) (Sanders et al., 2016).

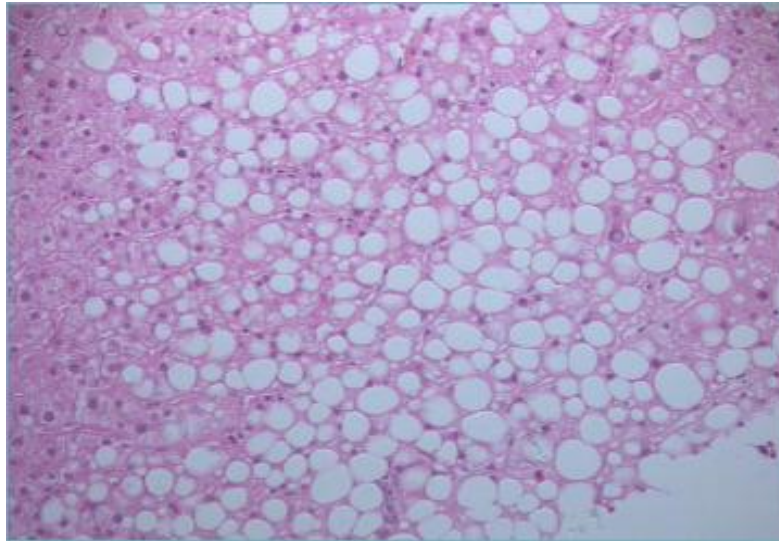


Figure03: Observation microscopique d'une stéatose macrovésiculaire (Hématoxyline et éosine) (Cataldo et *al.*, 2021).

I.2.3. Mécanismes physiopathologiques

Au sein du système corporel, le foie joue un rôle crucial dans le contrôle du métabolisme des acides gras et des triglycérides en synthétisant, stockant, sécrétant et oxydant les acides gras libre (Shreuder et *al.*, 2008).

L'aspect déterminant la NAFLD est le surplus d'acides gras libres et le cumul de TG formé d'estérification des acides gras et du glycérol dans le pool plasmatique des hépatocytes. Ceci provient d'une perturbation de mouvement entre les lipides reçus donc l'absorption d'acides gras libres excédentaires par le foie en outre la lipogenèse de *novo* (acides gras endogènes) et leur exclusion (la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras ou une estérification pour former des TG) (Kawano et Cohen, 2013 ; Parthasarathy et *al.*, 2020). Ce déséquilibre peut être stimulé par une élévation de l'apport d'acides gras, une augmentation de la lipogenèse de *novo* et une diminution de l'oxydation de graisses pour la génération d'ATP, suivie d'une estérification pour la synthèse des TG. Le déséquilibre peut être aussi stimulé par une diminution de la sécrétion de particules lipoprotéiques VLDL qui se forme par l'incorporation des TG dans l'apolipoprotéine B (Apo B100) par l'action de protéine de transfert microsomique (MTTP) (Dawman et *al.*, 2010 ; Kawano et Cohen, 2013)

Les acides gras non estérifiés surviennent de trois sources distinctes, la lipolyse du tissu adipeux (l'hydrolyse de triglycérides), l'apport alimentaire, la lipogenèse de *novo* à partir de glucides ou d'acides aminés et la libération à partir de lipides stockés dans la TVA (tissu adipeux viscéral) ou la graisse sous-cutané (Milić et al.,2014;Parthasarathyetal.,2020) (Figure 04).Arrivant aux hépatocytes par leur liaison à l'albumine, les acides gras vont être activé par conversion en acyl-CoAgras (Kawano et Cohen,2013).La synthèse hépatique de triglycérides à partir des acides gras et du glycérol se produit sous l'action de l'insuline à l'état postprandial (Qureshi et Abrams, 2007).

Le tissu adipeux est un organe endocrinien actif qui excrète des adipokines et des myokines à savoir l'adiponectine et la leptine qui ont pour rôle de réguler l'homéostasie du glucose y compris la sensibilité hépatique à l'insuline. La signalisation défectueuse post-récepteur de l'insuline contribue à la décomposition des triglycérides (TG) donc l'oxydation et la libération d'acides gras libres dans la circulation favorisant ainsi un état inflammatoire chronique dans le foie (Parathasarathy et al., 2020 ; Parlati et al.,2021).

Le processus réactionnel de la *novo* lipogenèse est amorcé par l'action d'acétyl-CoA carboxylase (ACC) produisant le malonyl-CoA à partir d'acétyl-CoA, qui provient de précurseursnon gras (figure 04) (Sanders et Griffin,2016 ; Marchisello et al.,2019).

La β -oxydation mitochondriale, peroxysomale et ω -oxydation microsomale (figure 04) sont les processus d'oxydation d'acides gras dans la cellule hépatique pour la synthèse d'ATP. Elles peuvent être altérées générant ainsi des ROS (Milić et al.,2014; Geng et al.,2021).

La synthèse des VLDL enrichi par les TG est régulée par l'insuline négativement.Le MTTP est une protéine microsomale impliqué dans le transfert des triglycérides et dans la dégradation des VLDL par les voies protéasomiques et non protéasomiques (Geng et al., 2021) conduisant à une accumulation des lipides dans la lumière de RE (Figure 04).

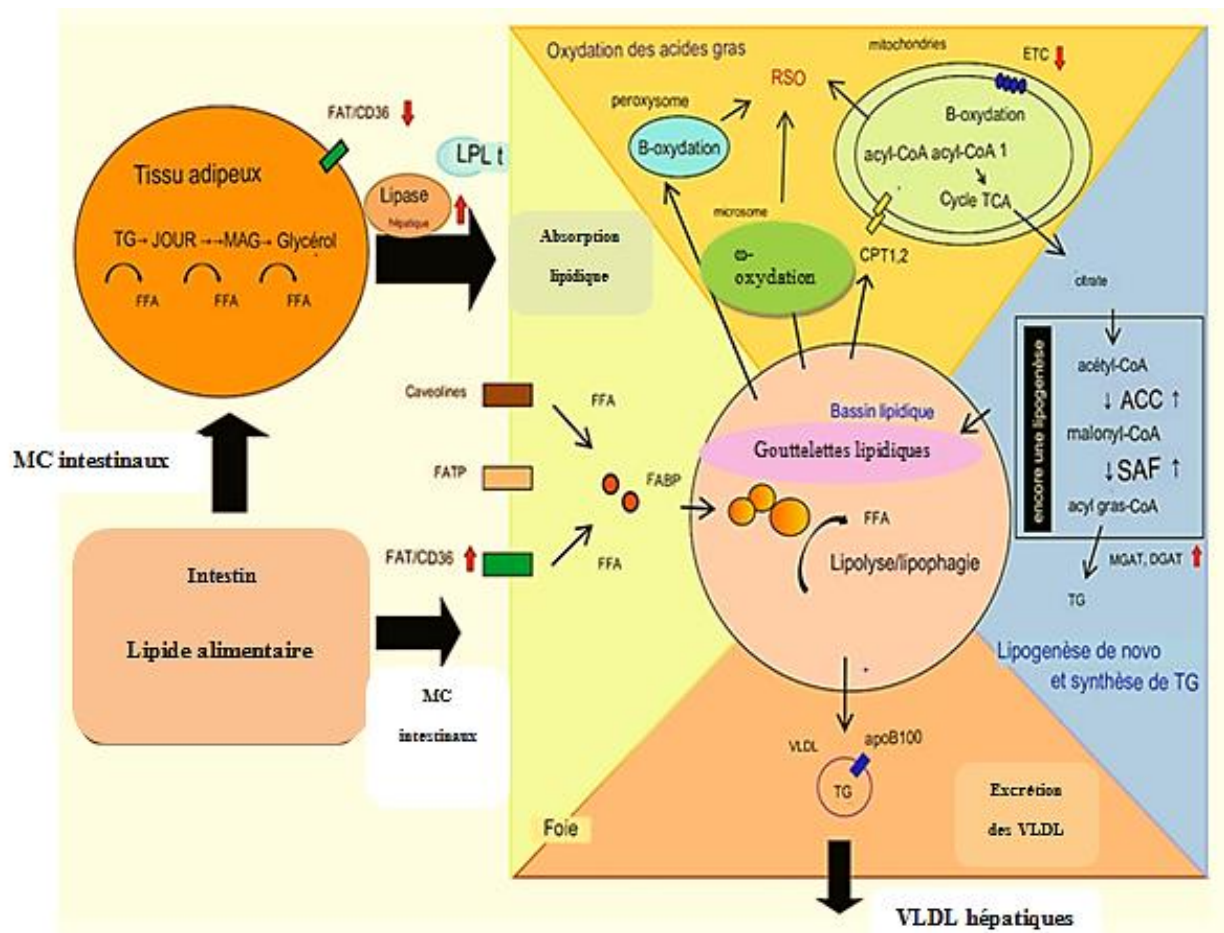


Figure 04 : Mécanismes moléculaires de l'accumulation de lipides hépatiques dans la stéatose hépatique non alcoolique (inspiré de Geng et al., 2013).

TG : triglycérides, **FFA :** acide gras libre, **DAG :** diacylglycérol, **MAG :** monoacylglycérol, **FABP :** protéine de liaison aux acides gras, **FATP :** Les protéines de transport des acides gras, **ETC :** chaîne de transport d'électrons, **VLDL :** lipoprotéines de très basse densité, la **FAT/ CD36 :** translocase des acides gras, **CPT_{1/2}** carnitine palmitoyltransférase_{1/2}, **ACC/** acétyl-CoA carboxylase, **FAS :** synthase d'acides gras, **DGAT :** diacylglycérolacyltransférase, **MGAT :** monoacylglycérolacyltransférase.

I.2.4. Facteurs de risque

Le développement de la NAFLD est influencé par divers facteurs, qui sont également responsables de sa progression (Lau et al., 2017).

I.2.4.1. Obésité

La présence et la progression de la NAFLD est corrélée directement à l'obésité où elle est présente chez 75 % des patients obèses. Un régime hypercalorique tolère le dépôt de graisses dans le foie conduisant ainsi à une lipotoxicité et une glucotoxicité (Yoon et Cha,

2014 ; Joanola et al.,2021) et à l'augmentation de la graisse viscérale qui est l'origine d'acides gras et de TG (Zaeghamravanbaksh et al., 2021).

I.2.4.2. Résistance à l'insuline

L'agglomération pathologique de lipides dans les hépatocytes et les adipocytes entraîne une résistance à l'insuline qui est une perturbation de voies de signalisation dans les cellules cibles (Sanders et Griffin, 2016 ; Parlati et al.,2021).

Parmi les récepteurs de l'insuline, l'IRS-2 régule la synthèse des lipides hépatiques *de novo* par le biais de la protéine de liaison à l'élément régulateur du stérol 1c (SREBP-1c) et la protéine de liaison l'élément de réponse aux glucides (ChREBP). Son hyper activation favorise le dépôt de TG en induisant l'expression des gènes lipogéniques (Schreuder et al., 2008 ; Parlati et al., 2021).

L'augmentation de l'efflux des acides gras libre et de glycérol et leur absorption par le foie est induit par l'effet suppresseur de l'insuline sur la lipase hormono-sensible (Milić et al.,2014).

I.2.4.3. Variantes génétiques

Divers variant de gènes impliqués dans le métabolisme cellulaire des lipides dans le foie définissent les facteurs de risque génétiques de la NAFLD (Juanolaetal.,2021). Les locus les plus pertinents affectant la NAFLD sont PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 et HSD17B13(Juanola et al.,2021).

I.3. Système antioxydant

I.3.1. Définition des radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique, neutre ou chargée, qui a la particularité de porter un électron célibataire (ou non apparié) sur sa couche externe, ce qui le rend généralement instable et capable de réagir plus ou moins rapidement avec d'autres molécules chimiques environnantes. Les réactions de transfert d'électrons qu'ils produisent (réactions d'oxydoréduction, redox) conduisent souvent à la formation d'un nouveau radical, ce phénomène pouvant se propager par des réactions en chaîne (Carrière et al., 2006) (Figure 05).

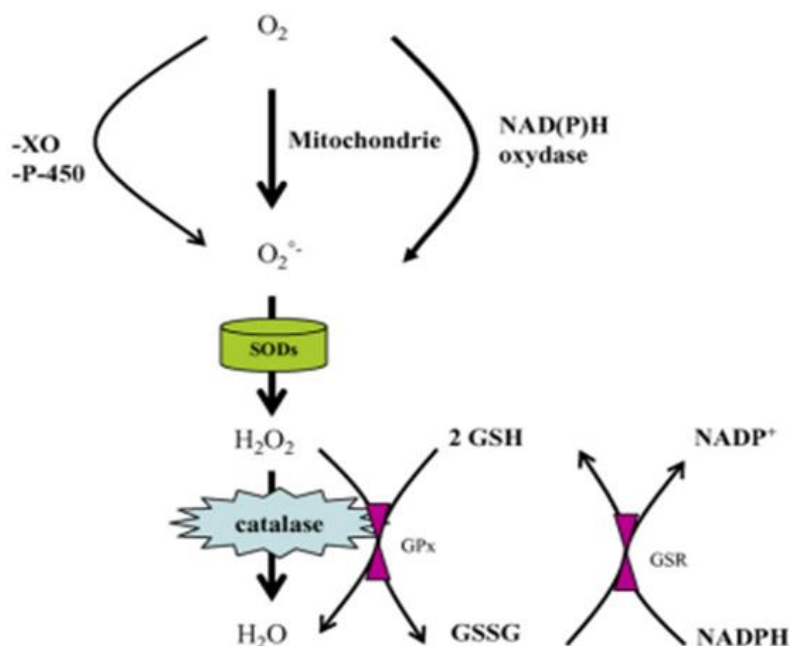


Figure 05 : Sources métaboliques de production et d'élimination des radicaux libres (Afonso *et al.*, 2007).

SOD : Superoxydedismutase, **XO** : xanthine oxydase, **P450** : Cytochrome P450, **NADPH /NADP⁺** :Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, **GSR**:Glutathion réductase, **GSH** :Glutathion réduit, **GSSG** : Glutathion disulfure, **GPx** : Glutathion peroxydase, **O₂** : Oxygène, **O₂^{•-}** : Radicale superoxyde, **H₂O₂** :Péroxyde d'hydrogène, **H₂O** : Eau.

I.3.2. Définition du stress oxydant

Le stress oxydant représente l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces réactives de l'oxygène (ERO), due à l'existence d'un déséquilibre entre la production de ces substances et la capacité de défense des antioxydants (Koechlin-Ramonatxo, 2006). La production de façon continue et élevée des ERO est à l'origine d'un stress oxydant avec modifications irréversibles de lipides, de protéines et d'acides nucléiques. Le stress oxydant a été incriminé dans le vieillissement et la physiopathologie de nombreuses maladies, tel que le cancer, les maladies cardiovasculaires, et les maladies inflammatoires (Baudin, 2020).

I.3.3. Défense antioxydante

Pour protéger les cellules de l'excès de ROS dérivées du métabolisme endogène ou microenvironnement externe, des systèmes de défenses enzymatiques et non enzymatiques sont mis en jeu (Leverve, 2009 ; Baudin, 2020).

I.3.3.1. Antioxydants enzymatiques

Les organismes ont développé un arsenal d'antioxydants enzymatiques importants comprennent la SOD, la catalase, la glutathion peroxydase (GPx), la glutathion réductase (GR) et les peroxirédoxines (Prxs).

I.3.3.1.1. Superoxydedismutase(SOD)

La superoxydedismutase (SOD) est présente dans tous les organismes vivants sur terre (Borgstahl et Oberley-Deegan, 2018). C'est le premier mécanisme de défense enzymatique de la cellule contre les sous-produits nocifs de la respiration aérobie (Mondola et al., 2016). La SOD est une enzyme protéique non glyquée (Figure 06), qui fait référence non pas à une, mais à trois enzymes distinctes évoluées avec des plis protéiques distincts et divers ions métalliques catalytiques (Menvielle-Bourg, 2005 ; Mondola et al., 2016) :

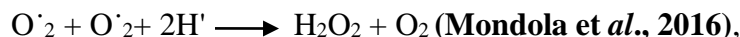
La SOD Cu-Zn/SOD (SOD₁/SOD₃), une protéine homodimérique de 32 kDa (Perry et al., 2010 ; Mondola et al., 2016) qui se distribue de manière diffuse dans le cytosol, dans l'espace intermembranaire des mitochondries et dans le lysosome (Panchenko et al., 1975 ; Peeters et al., 1975). Ces isoenzymes sont pourvus d'une haute activité dans les organes métaboliquement actifs comme le foie et les reins (Marklund et al., 1984).

Mg/SOD (SOD₂), une super famille de métallo-enzymes tétramérique sur exprimé dans les mitochondries (Mondola et al., 2016).



Figure 06 : Structure de la SOD (Abreu et Cabelli, 2010).

La SOD catalyse la disproportionation du superoxyde en oxygène moléculaire et en peroxyde d'hydrogène suivant la réaction suivante :



Cette enzyme prévient l'initiation de réactions en chaîne toxiques de réduction de l'oxygène, y compris le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'hypochlorite (OCl^-), le peroxyde d'azote (ONOO^-) et le radical hydroxyle (HO^{\cdot}) (Perry et al., 2010 ; Wang et al., 2018).

I.3.3.1.2. Catalase (CAT)

La catalase est une protéine tétramérique de 240 kDa contenant de l'hème (Figure 07). Elle est codée par un seul gène structural très conservé au cours de l'évolution. L'expression de cette enzyme chez les mammifères est régulée de manière spécifique à chaque tissu, étant plus abondante dans le foie, les reins et le sang et plus au moins dans le tissu conjonctif et le cerveau. Elle joue un rôle essentiel dans la protection des cellules contre les effets toxiques du peroxyde d'hydrogène en catalysant la réaction suivante : ($2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$) (Goyal et Basak, 2010 ; Shin et al., 2018).

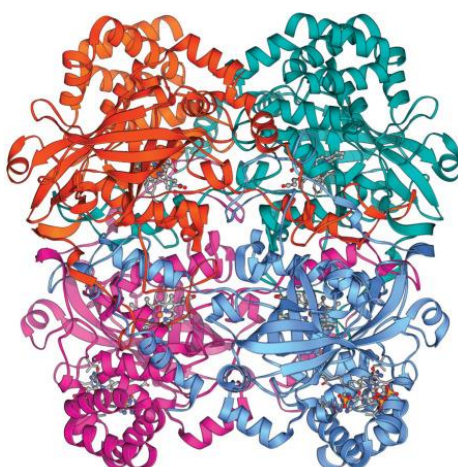


Figure 07 : Structure de la catalase (Baudin, 2020).

I.3.3.2. Antioxydant non enzymatiques

Les antioxydants non enzymatiques sont représentés par des molécules caractérisées par la capacité d'inactiver rapidement les radicaux et les oxydants, tels que la vitamine E, la vitamine C, les caroténoïdes, certains minéraux (par exemple Zn, Mn, Cu, Se) et les polyphénols (Mirończuk-Chodakowska et al., 2018).

I.3.3.2.1. Polyphénols

Les polyphénols sont des métabolites secondaires des végétaux, très divers, nombreux et largement distribués dans les plantes. C'est le groupe de molécules bioactives le plus répandu (Abbas *et al.*, 2017). Ils sont dérivés de la voie shikimate et/ou de la voie mévalonate (Ofosu *et al.*, 2020). Un polyphénol est une molécule possédant plusieurs groupements phénols qui sont des noyaux aromatiques sur lequel sont présent un ou plusieurs groupements hydroxyle (Bennetau-Pelissero, 2014). Selon leur structure et leur complexité, ils peuvent être classés en deux sous-groupes principaux : les flavonoïdes (flavones, flavonols, flavanones, flavanonols, isoflavonoïdes, flavanols, anthocyanidines et chalcones) et les non flavonoïdes (les acides phénoliques composés d'acides hydroxybenzoïque et hydroxycinnamique, les stilbins et les lignanes) (Abbas *et al.*, 2017; Kabra *et al.*, 2022) (Figure 08). Les polyphénols sont généralement des antioxydants aux effets anticancéreux, anti-inflammatoires et anti-âge (Bennetau-Pelissero, 2014).

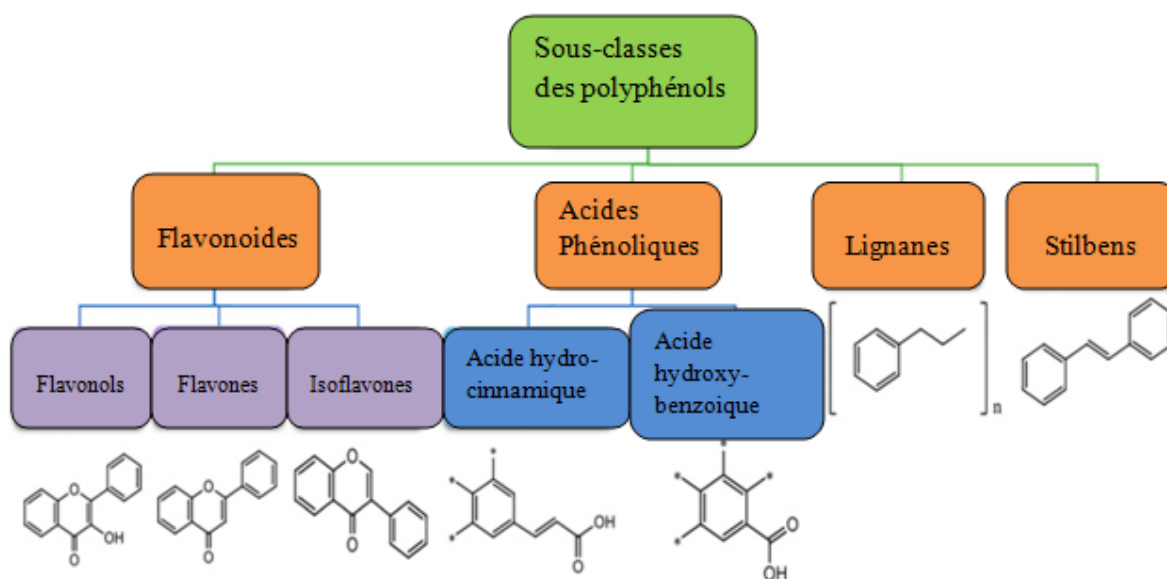


Figure 08: Schéma des principales sous-classes des polyphénols (Truzzi *et al.*, 2021).

I.4. Présentation de *Lavateracretica*(LC)

I.4.1. Dénomination

Lavatera cretica (*L. cretica*) nommé également *Malva multiflora* (*M. Multiflora*) est appelée en français lavatère de crête, mauve multiflore ou mauve liné (Banfi et al., 2005). Elle est connue sous le nom de Cornishmallow en anglais et Khobiza en arabe (Veeramani et al., 2018). Elle est appelé Mejir en kabyle.

I.4.2. Description botanique

L.cretica est une plante herbacée, annuelle ou bisannuelle poilue, moyenne a grande, 20 à 150 cm de haut avec des tiges ériguées, souvent envahies de rouge velues. Ses feuilles alternes ont 4-5 cm de long, contour arrondie-cordiforme, a 5-7 lobes peut profond en forme de cœur, et 2 faces velus, lobes courts, larges et obtus. Elle a des fleurs lilas; 3-4 cm de large par 2-8 aux aisselles, 5 calices, 6-8 mm de long, largement triangulaires-ovales. Elle est composée de 3 sépales extérieures, largement ovoïde, 6mm de long et 5 mm de large, pointus et réunis à la base avec 5 pétales violet, de 10-20 mm de long, profondément émarginés et 5 à 11 méricarpes lisses ou légèrement ridés (Bayer et al., 2005 ; Blamey et Grey-Wilson, 2009) (Figure 09).



Figure 09 : *Lavatera cretica* (photographie).

I.4.3. Classification

La classification taxonomique de LC est résumée dans le tableau I (**Banfi et al., 2005**)

Tableau I : Classification taxonomique de *Lavatera cretica*

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

I.4.4. Distribution géographique

L. cretica est une plante à fleurs d'Europe occidentale, d'Afrique du Nord (notamment l'Algérie) et la macaronésie. On la trouve sur la majorité des îles méditerranéennes, dont au moins les îles Baléares, la Corse, la Sardaigne, la Sicile, l'archipel de Malte et la Crète. Elle est naturalisée dans certaines régions des États-Unis d'Amérique et d'Afrique du Sud, et elle est également cultivée dans la plupart des fermes d'Arabie saoudite (**Ben-Naser et al., 2015; Veeramani et al., 2018**).

I.4.5. Composition chimique

De grandes concentrations en polyphénols totaux et en flavonoïdes ont été trouvées dans l'extrait de *L. cretica* (**Ben-Naser et al., 2015**). L'analyse chromatographique en phase gazeuse couplés à la spectrométrie de masse (GC-MS) de l'extrait de LC a permis aussi d'identifier la présence des composés organiques suivants : l'acide 9,12,15-octadécatriénoïque, vitamine E, phytol, acide hexadécanoïque, acide benzènepropanoïque et le stigmastérol (**Veeramani et al., 2018**).

I.4.6. Usages thérapeutiques

Cette plante est utilisée dans la médecine traditionnelle pour traiter de nombreuses maladies, en particulier les problèmes digestifs, les troubles des voies respiratoires supérieures ainsi que la grippe en Arabie Saoudite et dans quelques régions d'Espagne. Les propriétés antioxydants, anti-inflammatoires, antitussives et laxatives ont été démontrés (**Veeramani et al., 2017; Veeramani et al., 2018**). Elle est également utilisée au Portugal, comme cholérétique, cholagogue, analgésique, anti-inflammatoire, antiparasitaire, cicatrisant et laxatif (**Ben-Naser et al., 2015**), Elle est aussi bien utilisé chez nous (Algérie) en phytothérapie et cuisine traditionnelle en tant qu'anti-inflammatoires et cicatrisant comme il a été rapporté par nos grand-mères.

Matériel
Et
Méthodes

II.1. Matériel et produits chimiques

Un ensemble de matériel et produits chimiques (Tableau II) a été utilisé pour la réalisation de ce travail.

Tableau II: Appareils et produits chimiques utilisés.

Produits chimiques	Instruments
<ul style="list-style-type: none"> • Acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). • Éthanol. • Eukitt. • Formol (10 %). • Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). • Hématoxyline. • Eosine rouge. • Phosphate de monopotassium (KH₂PO₄). • Potassium phosphate dibasic (K₂HPO₄). • Chlorure de sodium (NaCl). • Paraffine en pastille. • Pyrogallol. • Tris (trisaminométhane). • Tris-HCl (Tris hydrochloride). • Xylène. 	<ul style="list-style-type: none"> • Agitateur magnétique. • Automate de deshydratation(Leica). • Balance de précision (Adventurer). • Centrifugeuse. • Etuve(Binder). • Plaque chauffante(Leica). • Plaque réfrigérante(Leica). • Post de sécurité microbiologique • Station d'enrobage(Leica). • Microtome (Leica). • Microscope photonique couplé à une caméra CCD (Leica). • Mortier en porcelaine (60 ml). • pHmètre(Hanna instruments). • Spectrophotomètre UV-visible (Biotech engineering).

II.2. Matériel végétal

Les feuilles de *Lavateracretica* ont été récoltées en mois de Février 2022, au village de Berdoune, commune de Amizour, Bejaia. L'identification botanique de la plante a été confirmée par Mr. ABBACI H., enseignant au département du Tronc Commun, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie à l'université de Bejaia. Un précédent travail a consisté en la préparation de l'extrait éthanolique de *Lavateracretica* par macération en utilisant l'éthanol à 50% comme solvant d'extraction (**Ouasli et Medjdoub, 2022**).

II.3. Les animaux

Un précédent travail a consisté en l'élevage et le traitement des rats males albinos par l'extrait éthanolique de LC. Les rongeurs ont été répartis en quatre groupes résumés dans le Tableau III (Ouasli et Medjdoub, 2022).

Tableau III : Traitements associés aux différents groupes.

Groupe	Traitement
Témoin négatif (TN)	Un libre accès à l'eau et à la nourriture saine sans aucun traitement.
Témoin positif (TP)	Un libre accès à l'eau et à un régime riche en sucre et en matière grasse durant toute la période expérimentale.
Nourriture (N)	Un régime riche en sucre et en matière grasse durant 12 semaines puis a repris une alimentation saine pendant 21 jours.
<i>Lavateracretica</i>(LC)	Un régime riche en sucre et en matière grasse durant 12 semaines suivi d'un traitement par voie orale durant 21 jours avec l'extrait éthanolique de <i>Lavateracretica</i> (100mg/kg).

Le foie récupéré après dissection des rats a été conservé puis utilisé dans ce travail pour le dosage des enzymes antioxydants (catalase et superoxyde dismutase) et pour les coupes histologiques.

II.4. Evaluation de l'activité enzymatique anti-oxydante

II .4.1. Préparation de l'homogénat du foie

Les foies des différents groupes ont été broyé à l'aide d'un mortier en porcelaine, dans un tampon PBS (0,1 M ; pH=7,4) avec une dilution de 1/20. Les homogénats obtenus ont été soumis à une centrifugation à 6000 g pendant 7 min à 4°C. Les surnageants ont été ensuite récupérés et conservés à une température de -80 °C pour le dosage des enzymes antioxydants.

II.4.2. Mesure de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase

✓ Principe

L'activité du superoxyde dismutase a été estimée par le test du pyrogallol suivant le protocole de **Marklund et Marklund (1974)**. Le pyrogallol est un tri-hydroxy-phénol. En milieu acide, cette molécule est stable. Alors qu'en milieu basique elle se dégrade en produisant des anions superoxydes qui vont oxyder le pyrogallol en purpurogalline. Cette

oxydation est associée à l'apparition d'une couleur jaune dont l'absorbance est mesurée à 420 nm.

✓ Méthodologie du travail

Un volume de 20 µl du surnageant a été mélangé avec 1430 µl du tampon Tris-HCl (pH= 8,2) et 100 µl du pyrogallol. La mesure de l'absorbance a été réalisée avec un spectrophotomètre UV-visible à 420 nm sur une période de 3 minutes.

Une unité de SOD représente la quantité d'enzyme nécessaire pour inhiber 50 % de l'auto-oxydation du pyrogallol. L'activité enzymatique a été exprimée en unités internationale de la SOD par minute par milligramme de protéines (U/min/mg prot) suivant la loi suivante :

$$\% = \left(1 - \frac{\text{pente}}{\text{blanc}}\right) \times 100$$

$$U = ((\%)/50/3\text{min/mg prot}) * 1000$$

II.4.3. Mesure de l'activité enzymatique de la catalase

✓ Principe

La mesure de l'activité de la catalase a été déterminée en se basant sur la méthode de **Aebi (1984)**. La catalase dégrade le **peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)** en eau et dioxygène suivant la réaction suivante : $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$.

La disparition du peroxyde d'hydrogène est mesurée par spectrophotométrie UV-visible à 240nm.

✓ Méthodologie du travail

Un volume de 380µl du tampon PBS (pH= 6,8) a été mélangé avec 20 µl du surnageant et 1600 µl de H₂O₂. L'activité de la catalase a été mesurée en suivant la diminution de l'absorbance du H₂O₂ à 240 nm durant 1 min. Les résultats ont été exprimés en unités (U)/milligramme de protéine / minute suivant la formule suivante :

$$U = \frac{K}{N}$$

U : µmole de H₂O₂ consommé /min/mg de protéine ;

N : quantité de protéines présente dans le volume de l'échantillon utilisé ;

K : constante de vitesse de la réaction est calculée selon la formule suivante :

$$K = 2,303 T \log A_1 A_2$$

T : intervalle de temps en minute ;

A₁: absorbance au temps zéro;

A₂: absorbance après une minute.

II.4.4. Dosage colorimétrique des protéines

✓ Principe

Les protéines présentes dans les surnageants hépatiques ont été quantifiées selon la méthode colorimétrique de Bradford (1976). Cette technique utilise le réactif du bleu de Coomassie dont la couleur verdâtre est convertie en bleu caractéristique du complexe formé entre ce réactif et les acides aminés basiques et aromatiques présents dans l'échantillon. A l'état libre, le bleu de Coomassie absorbe à 465 nm alors qu'après complexation, son absorbance est de 595 nm. Le changement d'absorbance est proportionnel à la quantité de colorant lié, indiquant donc la concentration en protéines dans l'échantillon.

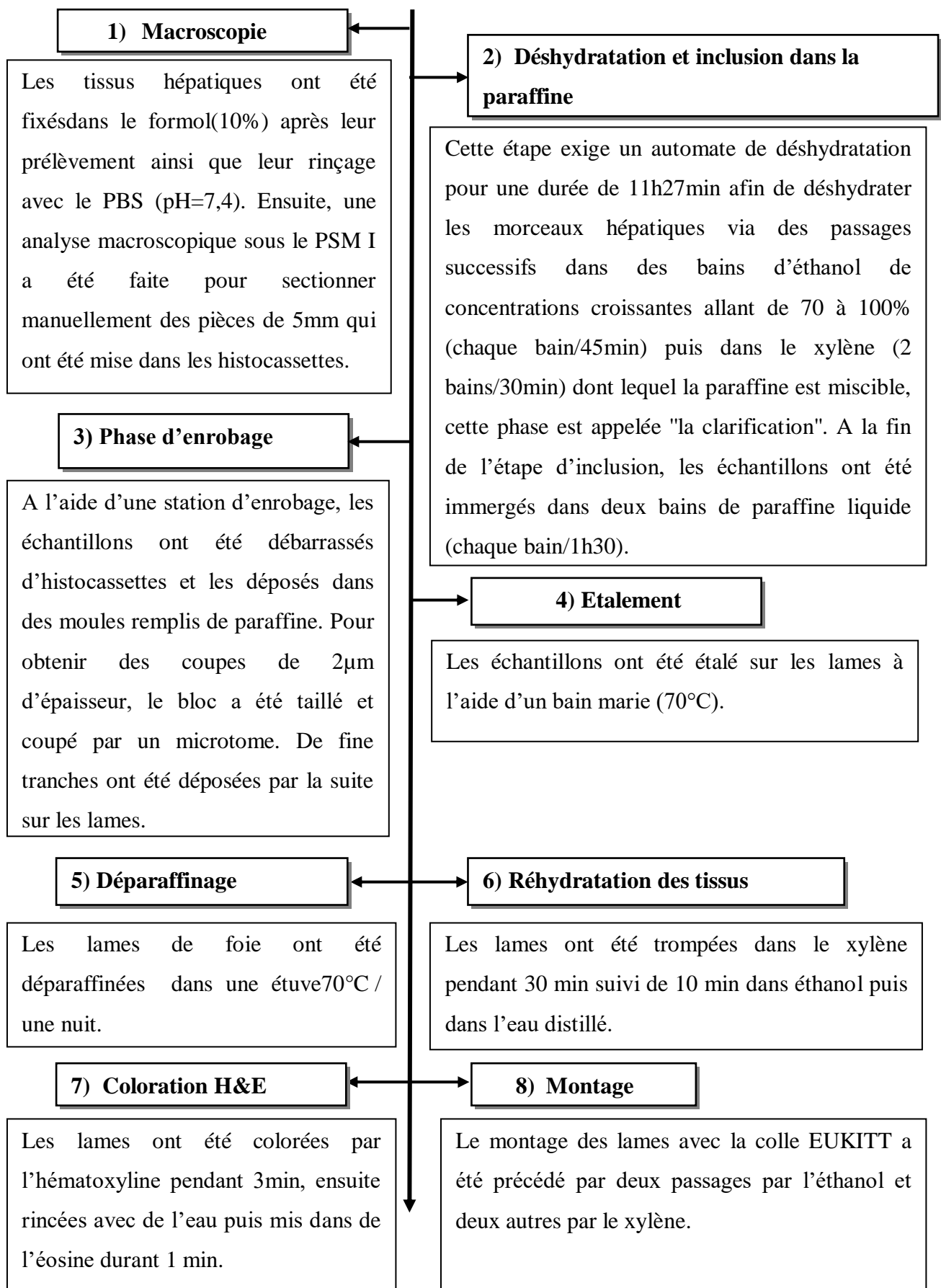
✓ La procédure expérimentale

Un volume de 980 µl de la solution de Bradford a été incubé avec 20 µl du surnageant pendant une durée de 10 minutes à température ambiante. L'absorbance a été mesurée à 595 nm. Les absorbances obtenues ont été converties en concentration grâce à une courbe d'étalonnage obtenue en utilisant la BSA (Bovine Sérum Albumine) comme protéine de référence (**Annexe 1**).

II.5. Etude histologique des foies

Les coupes histologiques des foies ont été réalisées au niveau du laboratoire de Médecine, faculté de Médecine au campus d'Aboudaou, université Abderahmane MIRA, Bejaia. Cette étude permet de valider l'éventuelle hépatoprotection de l'extrait de *L.cretica* à travers la visualisation microscopique des foies des différents groupes et détecter, pour chacun, la présence ou l'absence de stéatoses hépatiques. Les coupes histologiques ont été réalisées par la technique de la coloration Hématoxyline/ Eosine (H&E). L'hématoxyline est un colorant de base qui colore les composants acides du tissu (c-à-d., le noyau, le ribosome et le réticulum endoplasmique rugueux) d'une couleur bleu violacé. L'éosine est un colorant acide qui colore les composants tissulaires de base (c-à-d., le cytoplasme, les parois cellulaires, les fibres extracellulaires) d'une couleur rougeâtre ou rose éclatant (**Fischer et al., 2008**).

✓ Procédure expérimentale



II.6- Analyse statistique

Les résultats des tests ont été exprimés en moyenne \pm SEM. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel GraphPad Prism 8.0, one way ANOVA. Les différences ont été considérées comme significatives à $P < 0,05$

Résultats
Et
Discussion

Un régime obésogène typiquement riche en gras et en sucre a été adapté dans cette étude sur des rats afin de produire un modèle d'étude de la NAFLD. Cela est dans le but d'examiner l'effet de l'extrait éthanolique de feuilles de *Lavatera cretica* contre les stéatoses hépatiques à travers le dosage des enzymes antioxydants et l'observation de l'aspect histologique du foie.

III.1. Effet de l'extrait de feuilles de *Lavateracretica* sur l'activité enzymatique antioxydante

III.1.1. Évaluation de l'activité enzymatique de la catalase hépatique

Le résultat du dosage de l'activité enzymatique de la catalase chez les différents groupes d'animaux est représenté dans la figure (10).

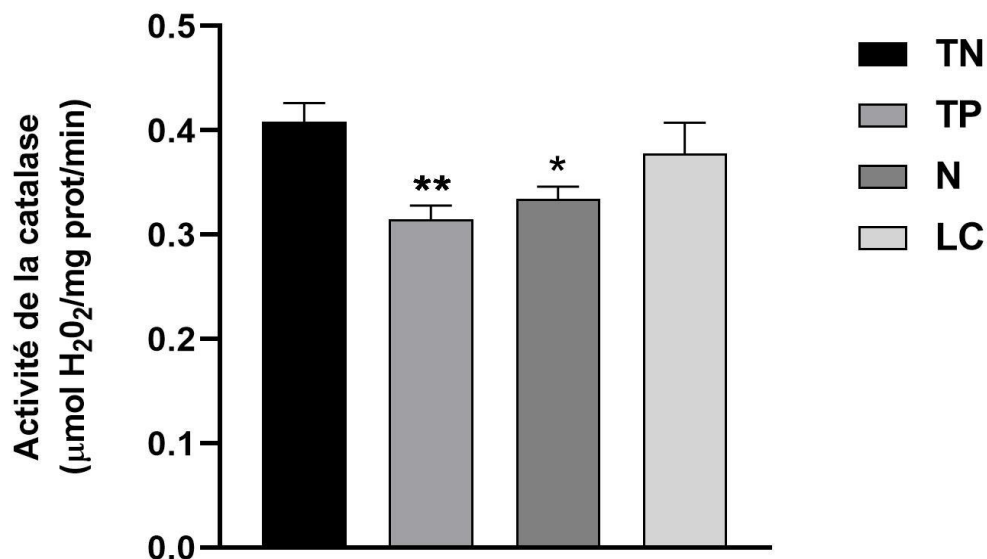


Figure10 : Effet de l'extrait éthanolique de *L. cretica* sur l'activité de la catalase hépatique chez des rats soumis à la NAFLD. TN : Témoin négatif, TP : Témoin positif, N : Nourriture, LC : *Lavateracretica*. Les valeurs sont représentées par la moyenne \pm SEM, (n=6). One way ANOVA suivie du test de Tukey a été utilisé pour l'analyse statistique, *P<0,05 ; **P<0,01 ; ***P<0,001 comparé au groupe TN.

L'activité maximale de la catalase a été observé chez le groupe témoin négatif ($0,41 \pm 0,018 \mu\text{mol}/\text{mg}/\text{min}$). Alors que le témoin positif ($0,31 \pm 0,013 \mu\text{mol}/\text{mg}/\text{min}$) a exhibé une diminution hautement significative ($P<0,01$) de l'activité de la catalase en comparaison au groupe TN. Par ailleurs, une diminution significative ($P<0,05$) a été enregistré chez le groupe

nourriture ($0,33 \pm 0,012 \mu\text{mol/mg/min}$). D'autre part, aucune différence significative n'a été observé entre le groupe TN et le groupe LC ($0,38 \pm 0,029 \mu\text{mol/mg/min}$).

III.1.2. Évaluation de l'activité dusuperoxydedismutase hépatique

Le résultat du dosage de l'activité enzymatique de la SOD chez les différents groupes d'animaux est représenté dans la figure 11.

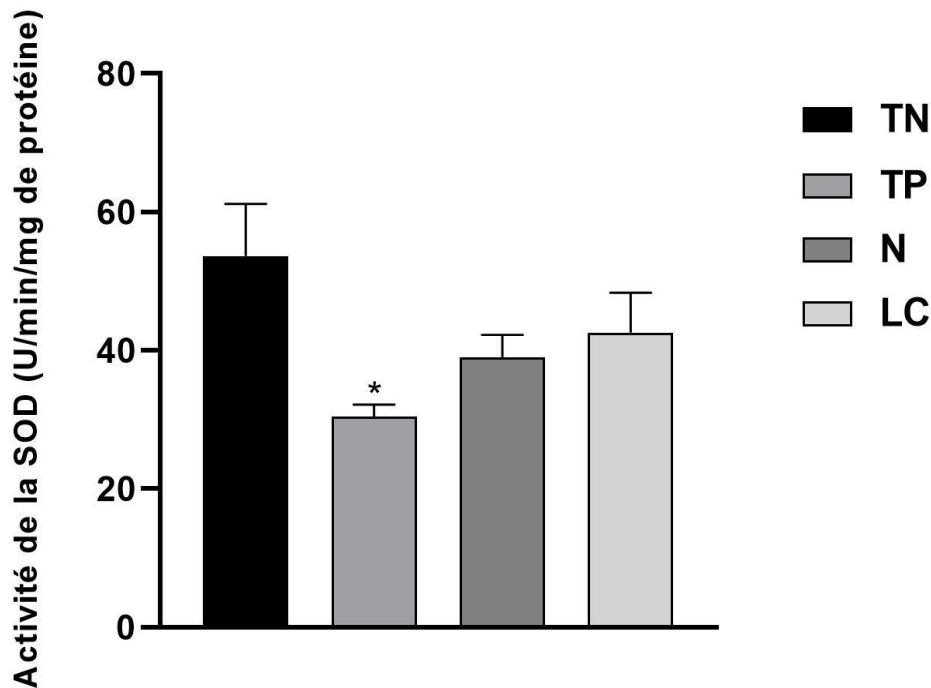


Figure 11 : Effet de l'extrait éthanolique de *L. cretica* sur l'activité de la SOD hépatique chez des rats soumis à la NAFLD. TN : Témoin négatif, TP : Témoin positif, N : Nourriture, LC : *Lavateracretica*. Les valeurs sont représentées par la moyenne \pm SEM, (n=6). One way ANOVA suivie du test de Tukey a été utilisé pour l'analyse statistique, *P<0,05 ; **P<0,01 ; ***P<0,001 comparé au groupe TN.

Le groupe TN ayant reçu une alimentation saine a exhibé une activité maximale de la SOD ($53,64 \pm 7,53 \text{ U/min/mg de protéine}$). Alors que, le groupe ayant reçu une alimentation riche en gras et en sucre a démontré une diminution significative de l'activité de la SOD ($30,48 \pm 1,68 \text{ U/min/mg de protéine}$) par rapport au groupe TN (*P<0,05). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été enregistré chez le groupe N ($38,97 \pm 3,29 \text{ U/min/mg de protéine}$) et le groupe traité par l'extrait de LC ($42,61 \pm 5,74 \text{ U/min/mg de protéine}$) comparativement au groupe TN.

L'étude de **Meng et al. (2019)** a rapporté que le régime riche en sucre et en gras induit un stress oxydatif par la génération accrue de ROS et par l'épuisement des réserves antioxydants. Le régime riche en sucre et en gras utilisé dans cette étude a induit une augmentation du statut oxydatif exprimé par la diminution de l'activité enzymatique de la catalase et de la SOD. Ce résultat est en accord avec le résultat trouvé dans l'étude de **Berdja et al. (2021)** où le régime riche en gras a induit une diminution de l'activité de la catalase ($0,06 \pm 0,004$ U/mg de protéine) par rapport au groupe témoin négatif ($0,17 \pm 0,01$ U/mg de protéine). De plus, le travail de **Veeramani et al. (2017)** a démontré une diminution dans l'activité de la SOD et la catalase chez le groupe ayant reçu le régime HFD comparativement au groupe témoin négatif. Également, le régime riche en graisse utilisé dans le travail de **De Freitas Carvalho et al. (2019)** a enregistré une diminution significative dans l'activité de la SOD et la catalase avec des valeurs respectives de ($0,28 \pm 0,03$ U/g de prot) et de ($92,61 \pm 1,72$ U/g de prot) comparativement au groupe témoin négatif (SOD = $0,44 \pm 0,05$ U/g de prot et CAT = $108,30 \pm 2,23$ U/g de prot).

L'augmentation de l'activité de la catalase et de la SOD retrouvée dans notre étude chez le groupe traité avec l'extrait éthanolique de LC est en accord avec le résultat de **Veeramani et al. (2017)** ayant travaillé sur l'extrait éthyle acétate de LC et qui ont enregistré une augmentation dans l'activité de ces enzymes en comparaison au groupe HFD (CAT = $67,07 \pm 5,36$ U/mg de prot ; SOD = $6,28 \pm 0,56$ U/mg de prot).

Buzzetti et al. (2016) ont rapporté que le stress oxydatif contribue au développement de la NAFLD, de sa forme la plus bénigne ; la stéatose, à des formes plus sévères de la maladie. Le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial ont été proposés comme principaux déclencheurs de la progression de la stéatose. Le catabolisme des acides gras dans le foie se produit principalement via la β -oxydation mitochondriale, un processus qui peut conduire à la génération de ROS, y compris le superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et les radicaux hydroxyles, en cas d'augmentation de la libération des acides gras libre (**Hardwick et al., 2010**). Des effets prometteurs dans la gestion de la NAFLD ont été démontrés par les antioxydants (**Salomone et al., 2016 ; Ferramosca et al., 2017**).

Les travaux antérieurs de **Veeramani et al. (2017)** et de **Ouasli et Medjdoub (2022)** ont démontré le potentiel antioxydant de *L. creticae* et sa richesse en composés phénoliques. De plus, l'étude de **Veeramani et al. (2017)** a rapporté que LC est riche en composés antioxydants notamment la vitamine E, le phytol, le stigmastérol et l'acide linoléique ce qui a

probablement stimulé le mécanisme de défense antioxydant des rats chez le groupe traité avec l'extrait éthanolique des feuilles de LC induisant ainsi l'augmentation de l'activité de la catalase et de la SOD observée dans notre étude.

La propriété antioxydante de la vitamine E (α -Tocophérol) est attribuée au groupe hydroxyle du cycle aromatique des tocopherols, qui donne de l'hydrogène pour neutraliser les radicaux libres ou les espèces réactives de l'oxygène (**Peh et al., 2016**). De plus, il a été révélé par **Podszun et Frank (2021)** que la vitamine E est un puissant antioxydant briseur de chaîne protégeant les lipides membranaires de l'oxydation. Elle diminue les concentrations hépatiques de biomarqueurs de la peroxydation lipidique et augmente l'activité et les concentrations d'antioxydants endogènes dans le foie (SOD et catalase).

Le stigmastérol possède également des propriétés antioxydantes qui fonctionnent comme des stabilisateurs de membrane et des piègeurs de radicaux modérés. C'est un bon agent antioxydant, car il inhibe de manière significative le déclin de la SOD et de la catalase, comme il a démontré une protection contre la NAFLD (**Goswami et al., 2023**).

Des études antérieures ont démontré la richesse de *L. cretica* en flavonoïdes (**Veeramani et al., 2017 ; Ouasli et Medjdoub, 2022**). Il a été rapporté que les flavonoïdes ont la capacité de piéger les espèces réactives de l'oxygène produits lors de la β -oxydation peroxysomale et mitochondriale et du métabolisme des acides gras libres par le cytochrome P450 2E1 et 4A. Aussi, ces métabolites ont la capacité de protéger ou renforcer la défense antioxydante endogène par l'activation des enzymes antioxydants (**Van de wier et al., 2015 ; Khan et al., 2020**).

III.2. Étude de l'effet de l'extrait de feuilles de *L. cretica* sur l'histopathologie du foie soumis à un régime riche en gras et en sucre

Les coupes histologiques ont été réalisées par la technique de la coloration Hématoxyline/ Eosine (H&E). Les observations microscopiques des foies des différents groupes sont représentées dans les figures qui suivent (Figures 12, 13, 14 et 15).

Le tissu hépatique du groupe témoin négatif(TN)montre une histologie hépatique d'aspect normal.La veine centrale, les hépatocytes et les sinusoides ont une architecture d'aspect normal avec absence du dépôt de graisse et d'infiltration des neutrophiles (**Figure 12 TN-A ; TN-B**).

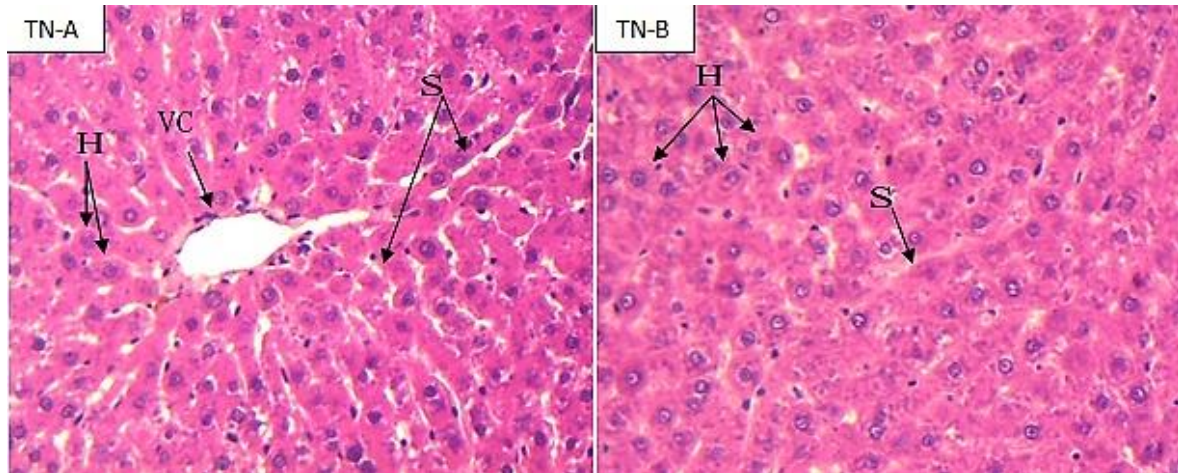


Figure 12: Observations microscopiques de foie des rats du groupe témoin négatif (Coloration H&E, TN-A et TN-B : G10X10).H : Hépatocytes, S : Sinusoïdes, VC : Veine centrale.

Par ailleurs, des modifications tissulaires ont été observés dans le foie des rats du groupe témoin positif ayant reçu un régime riche en gras et en sucre (**Figure 13 TP-A ; TP-B**). Il a été observé une désorganisation de la forme des hépatocytes, une dilatation et une congestion de la veine centrale, une infiltration des neutrophiles et une accumulation de vacuoles lipidiques signe de stéatose hépatique.

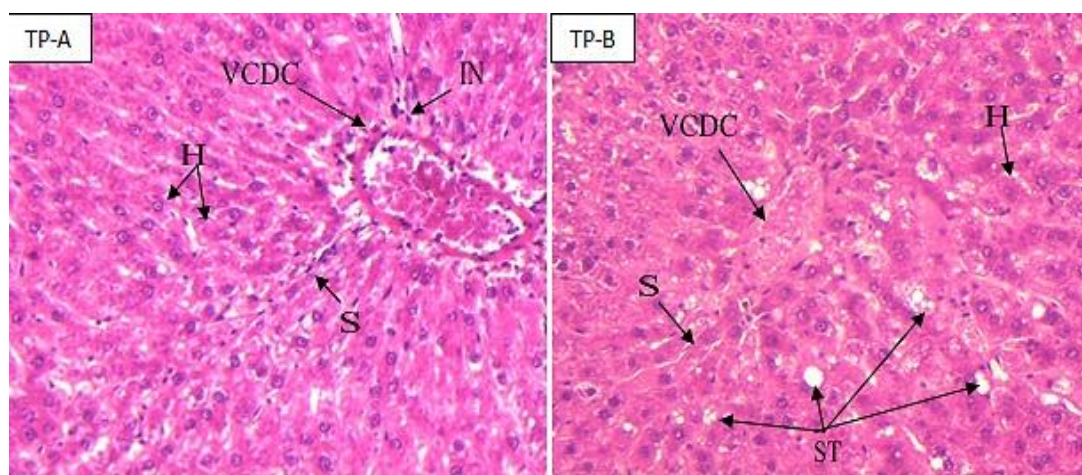


Figure 13: Observations microscopiques de foie des rats du groupe témoin positif (Coloration H&E, G10 X 10).Hépatocytes, S : Sinusoïdes, VCDC : Veine centrale dilatée et congestive, ST : Stéatose, IN : Infiltration des neutrophiles.

Une légère altération a été observé dans le tissu hépatique du groupe nourriture (**Figure 14N-A ; N-B**). Une veine centrale congestive a été observé avec la présence de quelque foyer de stéatose.

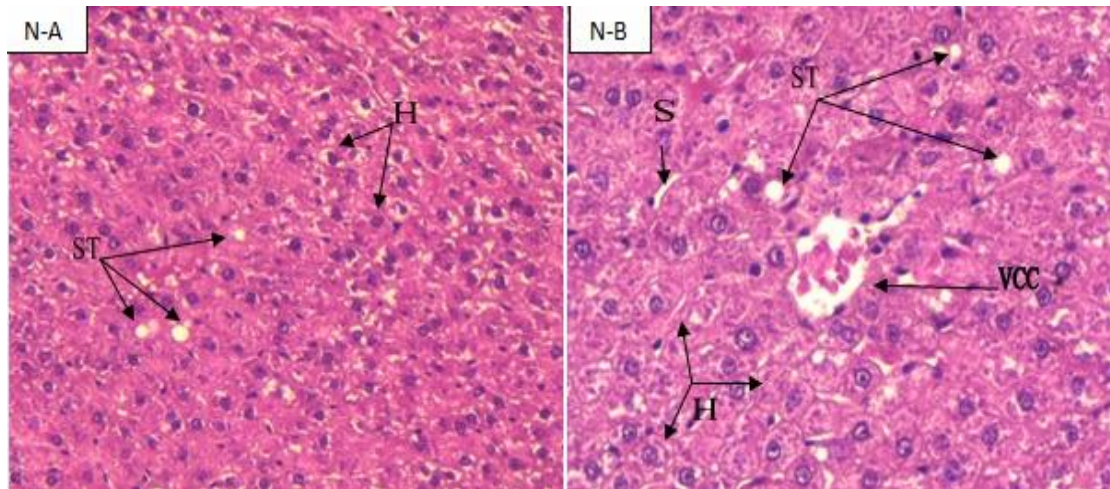


Figure 14: Observations microscopiques de foie des rats du groupe nourriture (Coloration H&E, N-A :G10 X 10; N-B : G10 X 20).Hépatocytes, S : Sinusoides, VCC : Veine central congestive,ST : Stéatose.

Le groupe traité avec l'extrait éthanolique des feuilles de LC (100mg/kg) a modérément restauré l'altération observée chez le control positif. Des hépatocytes et des sinusoïdes d'aspect normal ont été observés. De plus, une diminution du nombre des gouttelettes lipidiques et des infiltrations des neutrophiles a été remarqué avec une légère congestion des veines centrales (**Figure 15 LC-A ; LC-B**).

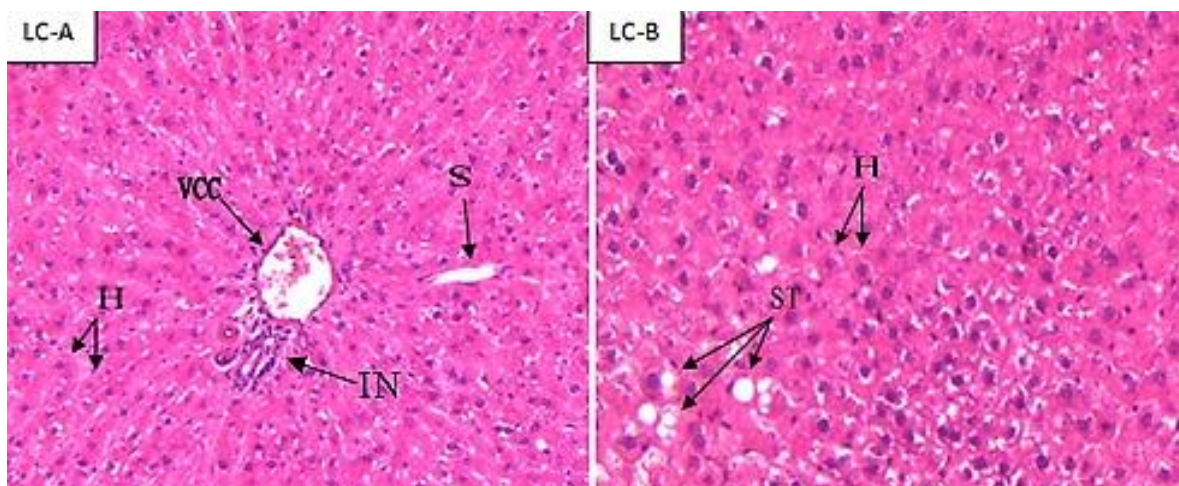


Figure15: Observations microscopiques de foies rats traité avec l'extrait éthanolique de *L.cretica*(Coloration H&E, LC-A : G10X 4; LC-B :G10X 10).H : Hépatocytes, S : Sinusoides, VCC : Veine central congestive, ST : stéatose, IN : Infiltration des neutrophiles.

L'étude menée par **Sasidharan et al. (2014)** a démontré que les rats ayant reçu un régime hypercalorique développe des stéatoses hépatiques qui se traduisent par une accumulation de TG dans le cytosol des hépatocytes. Les stéatoses hépatiques ainsi que les infiltrations des neutrophiles ont été également visibles chez les rongeurs soumis à un régime HFD (**Veeramani et al., 2017**). Ceci est en corrélation avec les résultats obtenu dans notre étude ayant démontré l'installation des stéatoses hépatiques chez les rats ayant reçu un régime riche en sucre et en gras.

La consommation excessive de glucides et de graisses joue un rôle clé dans l'apparition et la progression de la NAFLD (**Ibrahim et Natajan, 2005**). Ce dysfonctionnement affecte toutes les étapes du métabolisme lipidique, à savoir la captation excessive des acides gras libres produits par la lipolyse dans le tissu adipeux, l'accumulation de TG, l'augmentation de la DNL concomitante à une diminution de la β -oxydation et la diminution dans l'exportation des VLDL (**Kawano et Cohen, 2013**). Ces altérations métaboliques pourraient expliquer les stéatoses apparues dans notre étude chez les rats ayant reçu un régime riche en sucre et en gras. Pour cela, l'empêchement de l'un de ces mécanismes moléculaires pourrait être une étape de progression contre cette maladie.

La lipotoxicité hépatique produit du stress oxydant, ce qui active les cellules de Kupffer et les cellules étoilées hépatiques déclenchant une réponse immunitaire innée et adaptative avec la libération de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires. Ainsi, le stress oxydant tolère la voie du facteur nucléaire-kappa β (NF- $\kappa\beta$) déclenchant la production de cytokines pro-inflammatoires entraînant ainsi des inflammations et l'apoptose des hépatocytes (**Gonzalez et al. 2020**). Ce mécanisme pourrait expliquer les infiltrations des neutrophiles observés chez le groupe témoin positif.

Dans la présente étude, le traitement des rats avec l'extrait éthanolique de LC a induit une amélioration de l'aspect histologique des foies des rats. Une baisse des foyers des stéatoses a été observée avec une restauration de l'aspect normale des hépatocytes et de la veine centrale. Ces résultats sont en corrélation avec l'étude de **Verremani et al. (2017)** ayant observé une amélioration de la structure hépatique du foie (baisse des gouttelettes lipidiques) après traitement avec l'extrait éthyle acétate de LC.

L'effet hépatoprotecteur de LC contre la stéatose hépatique pourrait être dû à sa richesse en polyphénols et en flavonoïdes (**Verremani et al., 2017 ; Ouasli et Medjdoub,**

2022). L'équipe de **Li et al. (2018)** a rapporté que les polyphénols dotés d'activité antioxydant et anti-inflammatoire sont considéré comme thérapies prometteuses de la NAFLD. De plus, **Zhang et al. (2018)** ont rapporté que les sous-classes de flavonoïdes ont empêché le syndrome métabolique induit par la HFFD (high fructose fat diet) chez les rats. Également, les flavonoïdes sont révélés être des pièges très efficaces, ils ont de nombreux effets bénéfiques sur la santé, notamment leurs effets anti-inflammatoires, anti-apoptotique et anti-oxydants (**Van de wier et al., 2015 ; Khan et al., 2020**).

Le stigmastérol et la vitamine E sont des composés de LC (**Veeramani et al., 2018**). L'étude de **Feng et al. (2018)** a démontré que le stigmastérol a significativement amélioré les anomalies hépatiques et métaboliques induites par le régime alimentaire occidental riche en graisses par réduction de la réabsorption des acides biliaires et de l'absorption des lipides. Par ailleurs, **Berdja et al. (2021)** ont rapporté que α -tocophérol participe à la stimulation de gènes impliqués dans l'inhibition de la lipogenèse hépatique. Ceci pourrait expliquer la réduction des stéatoses hépatiques observé dans notre étude chez le groupe traité avec l'extrait de LC.

L'augmentation du flux d'acide gras vers le foie majore en effet la peroxydation lipidique et la nécrose hépatocytaire (**Macdonald et al., 2001**). Selon l'étude achevée par **Ben-Nasr et al. (2015)**, l'extrait aqueux de *L. cretica* a montré des propriétés anti-peroxydation lipidique remarquables. Ceci pourrait expliquer l'effet protecteur des hépatocytes que peut assurer LC.

Le stress oxydant engendré lors de la stéatose hépatique provoque une altération de la structure hépatique des hépatocytes. La restauration de la structure hépatique chez le groupe traité avec l'extrait de LC serait probablement dû à l'effet antioxydant de LC confirmé par l'augmentation de l'activité de la SOD et la catalase.

Conclusion

et perspectives

Conclusion et perspectives

La NAFLD est la forme la plus fréquente de maladie hépatique chronique dans le monde, elle est fortement liée à la présence du stress oxydatif, du dysfonctionnement mitochondrial et d'inflammation (Serviddio *et al.*, 2013).

Dans le présent travail, nous nous sommes intéressées à l'évaluation de l'effet hépatoprotecteur de l'extrait éthanolique de *L. cretica* contre la stéatose hépatique à travers le dosage de la catalase et du superoxyde dismutase hépatique et par l'évaluation de l'aspect histopathologique des foies des rats soumis à un régime riche en sucre et en gras.

Les résultats du dosage de la catalase et du superoxyde dismutase ont révélé une augmentation de leurs activités enzymatiques chez le groupe traité avec l'extrait éthanolique de LC (CAT= $0,38 \pm 0,029$ $\mu\text{mol/mg/min}$; SOD= $42,61 \pm 5,74$ U/min/mg de protéine) comparativement au groupe témoin positif (CAT= $0,31 \pm 0,013$ $\mu\text{mol/mg/min}$; SOD= $30,48 \pm 1,68$ U/min/mg de protéine). Alors qu'aucune différence significative n'a été observée en comparaison au groupe témoin négatif, indiquant l'effet antioxydant de la plante.

Les observations microscopiques des coupes histologiques des foies des rats ayant reçu un régime riche en sucre et en gras ont démontré une altération de l'aspect hépatique avec élargissement des vacuoles lipidiques et des infiltrations des neutrophiles. Après traitement des rats avec l'extrait de LC, une restauration de la structure hépatique a été observée avec une diminution des vacuoles lipidiques et des infiltrations des cellules immunitaires. Cela confirme les résultats du dosage des enzymes antioxydants.

D'après les résultats de cette étude on déduit que *L. cretica* est dotée d'un pouvoir curatif contre la stéatose hépatique. Il serait souhaitable de doser d'autres paramètres de l'oxydation telle que le niveau de la peroxydation lipidique et le taux du glutathion hépatique ainsi que d'autres paramètres comme le TNF α et les interleukines 6 et 1. Comme il serait intéressant d'étudier l'effet préventif de la plante.

Références

Bibliographiques

Références bibliographiques

A

- **Abbas M., Saeed F., Anjum F.M., Afzaal M., Tufail T., Bashir M.S., Ishtiaq A., Hussain S., Suleria H.A.R.** Natural polyphenols: An overview. *International Journal of Food Properties* ; 2017, 20(8) : 1689-1699.
- **Afonso V., Champy R., Mitrovic D., Collin P., Lomri A.** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases: rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du rhumatisme* ; 2007, 74(7) : 636-643.
- **Ali M., Qadir MI., Saleem M., Janbaz KH., Gul H., Hussain L., Ahmed B.** Potentiel hépatoprotecteur de *Convolvulus arvensis* contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol. *Bangladesh J Pharmacol*; 2013, 8 : 300-04.
- **Anty R., Patouraux S., Tranm A., Gual P.** Obésité et maladie du foie gras non alcoolique. *Obésité* ; 2014, 9(4) : 271-279.

B

- **Banfi E., Galasso G., Soldano A.** Notes sur la systématique et la taxonomie de la flore vasculaire italienne. 1. *Atti Soc. Ital. Sci. Nat. Mus. Civico Storia Nat. Milan* ; 2005, 146(2) : 219-244.
- **Baudin B.** Stress oxydant et protections antioxydantes. *Revue Francophone des Laboratoires* ; 2020, (522) : 22-30.
- **Bayer E., Buttler K.P., Finkenzeller X., Grau J.** Guide de la flore méditerranéenne. Paris : Edition Delachaux et Niestlé ; 1990 : 100.
- **Bence K.K., Birnbaum M.J.** Metabolic drivers of non-alcoholic fatty liver disease. *Molecular metabolism*; 2021,50 : 101143.
- **Ben-Nasr S., Aazza S., Mnif W., 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.
- **Bennetau-Pelissero C.** Polyphénols et voies de signalisation, données récentes. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* ; 2014, 49(4) : 151-159.

Références bibliographiques

- **Berdja S., Boudarene L., Smail L., Neggazi S., Boumaza S., Sahraoui A., Haffaf El-M., Kacimi G., AouichatBouguerra S.** Scolymushispanicus (chardon doré) améliore la stéatose hépatique et le syndrome métabolique en réduisant l'accumulation de lipides, le stress oxydatif et l'inflammation chez les rats sous régime hypergras. *Médecine complémentaire et alternative fondée sur des données probantes* ; 2021 : 1-14.
- **Bessagnet f., Desmoulière A.** Le foie. *Actualités Pharmaceutiques* ; 2021, 60 : 57-61.
- **Blamey M., Grey-Wilson C.** *Toutes les fleurs de Méditerranée: les fleurs, les graminées, les arbres et arbustes.* Delachaux et Niestlé ; 2000.
- **Borgstahl G.E., Oberley-Deegan R. E.** Superoxide dismutases (SODs) and SOD mimetics; 2018 : 156.
- **Buffet C., Buffet C .** Les hépatopathies stéatosiques non alcooliques et le microbiote intestinal. *Médecine des Maladies Métaboliques* ;2015 , 9 : 301-310.
- **Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A.** The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholicfatty liverdisease (NAFLD). *Metabolism* ; 2016, 65(8) : 1038-1048.

C

- **Carrière A, Galinier A, Fernandez Y, Carmona M. C, Pénicaud L, Casteilla L.** Les espèces actives de l'oxygène: le yin et le yang de la mitochondrie. *médecine/sciences* ; 2006, 22(1) : 47-53.
- **Cataldo I., Sarcognato S., Sacchi D., Cacciatore M., Baciocchi F., Mangia A., Cazzagon N ., GuidoM.** Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Pathologic*; 2021, 113, 194.
- **Chen Z., Tian R., She Z ., Cai LiH J.** Role of Oxidative stress in the pathogenesis of NAFLD. *Free Rad Biol Med* ; 2020, 152 : 116-41.
- **Cicero A.F., Colletti A., Bellentani S.** Nutraceutical approach to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): the available clinical evidence. *Nutrients*; 2018, 10: 1153.

D

- **Dowman J.K., Tomlinson J., Newsome P.** Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM:An International Journal of Medicine*; 2010, 103 : 71-83.

Références bibliographiques

- **De FreitasCarvalho M.M., Lage N.N., de SouzaPaulino A.H., Pereira R.R., de Almeida L.T., da Silva C.F., de BritoMagalhaes C.L., de Lima W.G., Silva M.E., Pedrosa M.L., da Costa Guerra, J. F.** Effects of açai on oxidative stress, ER stress, and inflammation-related parameters in mice with high fat diet-fed induced NAFLD. *Scientific reports* ; 2019, 9(1) : 8107.

E

- **Elokda E.A., Shaaban E.S., El-Marasy S.S., El-Megeid A., Abd El-Aziz A.** Effect of *Sonchus Oleraceus* and *Malva Parviflora* Leaves on Acute Liver Diseases in Rats fed on A High-Fat Diet. *مجلة البحوث في مجالات التربية النوعية* ; 2021, 8 : 58-553.

F

- **Farhan H., Rammal H., Hijazi A., Badran B.** Preliminary phytochemical screening and extraction of polyphenol from stems and leaves of a Lebanese plant *Malva parviflora* L. *Int J Curr Pharm Res*; 2012, 4 : 55-59.
- **Feng S., Dai Z., Liu A.B., Huang J., Narsipur N., Guo G., Kong B., Reuhl K., Lu W., Luo Z.** Intake of stigmasterol and β -sitosterol alters lipid metabolism and alleviates NAFLD in mice fed a high-fat western-style diet. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*; 2018, 1863: 1274-1284.
- **Ferramosca A., Di Giacomo M., Zara V.** Approche diététique antioxydante dans le traitement de la stéatose hépatique : nouvelles perspectives et mises à jour. *Journal mondial de gastroentérologie* ; 2017, 23 (23) : 4146.
- **Fischer A.H., Jacobson K.A., Rose J., Zeller R.** Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *Cold spring harbor protocols*; 2008, (5): pdb-prot4986.
- **Fromenty B.** Aggravation des hépatopathies liées à l'obésité par les xénobiotiques. *Nutrition clinique et métabolisme* ; 2018, 28 : 95-101.

Références bibliographiques

G

- **Geng Y., Faber K.N., de Meijer V.E., Blokzijl H., Moshage H.** How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease? *Hepatology international*; 2021, 15: 21-35.
- **Gonzalez A., Huerta-Salgado C.J., Orozco-Aguilar F., Aguirre F., Tacchi F., Simon F., Cabello-Verrugio C.** Role of oxidative stress in hepatic and extrahepatic dysfunctions during nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Oxidative medicine and cellular longevity*; 2020.
- **Goswami M., Jaswal S., Gupta G.D., Verma S.K.** Une mise à jour complète sur la phytochimie, les aspects analytiques, les attributs médicaux, les spécifications et la stabilité du stigmasterol. *Stéroïdes* ; 2023, 196 : 109-244.
- **Goyal M.M., Basak A.** Catalase humaine : à la recherche d'une identité complète. *Protéine et cellule* ; 2010, 1 (10) : 888-897.

H

- **Haas J.T., Francque S., Staels B.** Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annual review of physiology*; 2016, 78: 181-205.
- **Hardwick R.N., Fisher C.D., Canet M.J., Lake A.D., Cherrington N.J.** Diversity in antioxidant response enzymes in progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease. *Drug metabolism and disposition*; 2010, 38(12) : 2293-2301.

I

- **Ibrahim A., Natarajan S.** Dietary trans-fatty acids alter adipocyte plasma membrane fatty acid composition and insulin sensitivity in rats. *Metabolism*; 2005, 54 : 240-246.

Références bibliographiques

J

- **Juanola O., Martínez-López S., Francés R., Gómez-Hurtado I.** Non-alcoholic fatty liver disease: metabolic, genetic, epigenetic and environmental risk factors. *International journal of environmental research and public health*; 2021, 18 : 5227.
- **Jung U.J., Cho Y.-Y., Choi M.-S.** Apigenin ameliorates dyslipidemia, hepatic steatosis and insulin resistance by modulating metabolic and transcriptional profiles in the liver of high-fat diet-induced obese mice. *Nutrients*; 2016, 8 : 305.

K

- **Kabra A., Garg R., Brimson J., Živković J., Almawash S., Ayaz M., Nawaz A., Bungau S.** Aperçu mécaniste du rôle des polyphénols végétaux et de leurs nano-formulations dans la gestion de la dépression. *Frontières en pharmacologie* ; 2020, 13 : 4731.
- **Kamina P.** (2013). *Anatomie clinique* (2e ed) France: Maloine.
- **Kawano Y. Cohen D.E.** Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology* ; 2013, 48(4):434–441.
- **Khan A., Ikram M., Hahm JR., Kim MO.** Effets antioxydants et anti-inflammatoires de l'hespéridine flavonoïde d'agrumes : focus particulier sur les troubles neurologiques. *Antioxydants* ; 2020, 9(7) : 609.
- **Koehler-Ramonatxo C.** Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme* ; 2006, 20(4) : 165-177.
- **Koo S.H.** Nonalcoholic fatty liver disease : Molecular mechanisms of the hepatic steatosis. *Clinical and Molecular Hepatology* ; 2013, 2(19) : 210-215.

L

- **Laperche Y.** Les cellules ovales et la régénération du foie. *M/S: médecine sciences* ; 2003, 19(6) : 697-698.

Références bibliographiques

- **Lau J.K.C., Zhang X., Yu T.J.** Animal models of non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives and recent advances. *The Journal of pathology*; 2017, 241 : 36-44.
- **Leverve X.** Stress oxydant et antioxydants? *Cahiers de Nutrition et de Diététique* ; 2009, 44(5) : 219-224.
- **Li S., Xu Y., Guo W., Chen F., Zhang C., Tan H.Y., Wang N., Feng Y.** The impacts of herbal medicines and natural products on regulating the hepatic lipid metabolism. *Frontiers in Pharmacology* ; 2020, 11:351.
- **Lucidarme O.** Echographie abdominale. 2017. Elsevier Health Sciences.

M

- **Macdonald G.A., Bridle K.R., Ward P.J., Walker N.I., Houghlum K., George, J. L. Smith D.K., Powell L.W., Crawford D.H., Ramm G.A.** Lipid peroxidation in hepatic steatosis in humans is associated with hepatic fibrosis and occurs predominately in acinar zone 3. *Journal of gastroenterology and hepatology* ;2001, 16 : 599-606.
- **Mallhi T.H., Abbas K., Ali M., Qadir M.I., Saleem M., Khan Y.H.** Hepatoprotective activity of methanolic extract of *Malvaparviflora* against paracetamol-induced hepatotoxicity in mice. *Bangladesh Journal of Pharmacology*; 2014, 9 : 342-346.
- **Marchisello S., Di Pino A., Scicali R., Urbano F., Piro S., Purrello F., Rabuazzo A.M.** Pathophysiological, molecular and therapeutic issues of nonalcoholic fatty liver disease: an overview. *International journal of molecular sciences*;2019,20 : 1948.
- **Marklund S., Marklund G.** Implication du radical anion superoxyde dans l'auto-oxydation du pyrogallol et dosage pratique de la superoxyde dismutase. *Revue européenne de biochimie* ;1974, 47(3) : 469-474.
- **Masarone M., Rosato V., Dallio M., Gravina A.G., Aglitti A., Loguercio C., Federico A., Persico M.** Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*; 2018.
- **Méndez-Sánchez N., Arrese M., Zamora-Valdés D., Uribe M.** Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*;2007, 27: 423-433.

Références bibliographiques

- **Meng Y., Liu Y., Fang N., Guo Y.** Effets hépatoprotecteurs de l'extrait d'éthanol de sperme de Cassia sur la stéatose hépatique non alcoolique chez le rat expérimental. *Biologie pharmaceutique* ; 2019, 57 (1) : 98-104.
- **Menvielle-Bourg F.J.** La superoxyde dismutase, puissant antioxydant naturel, désormais disponible par voie orale. *Phytothérapie* ; 2005, 3 : 118-121.
- **Milić S., Lulić D., Štimac D.** Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World journal of gastroenterology: WJG*; 2014, 20: 9330.
- **Mirończuk-Chodakowska I., Witkowska AM., Zujko, ME.** Antioxydants non enzymatiques endogènes dans le corps humain. *Avancées des sciences médicales* ; 2018, 63 (1) : 68-78.
- **Mondola P., Damiano S., Sasso A., Santillo M.** The Cu, Zn superoxide dismutase: not only a dismutase enzyme. *Frontiers in physiology*; 2016, 7: 594.
- **Mulvihill E.E., Allister E.M., Sutherland B.G., Telford D.E., Sawyez C.G., Edwards J.Y., Markle J.M., Hegele R.A., Huff M.W.** Naringen in prevents dyslipidemia, apolipoprotein B overproduction, and hyperinsulinemia in LDL receptor–null mice with diet-induced insulin resistance. *Diabetes*; 2009, 58: 2 198-2210.

O

- **Ofosu FK., Daliri E.B.M., Elahi F., Chelliah R., Lee B.H., Oh D.H.** Nouvelles perspectives sur l'utilisation des polyphénols comme conservateurs naturels et leurs problèmes de sécurité émergents. *Frontières dans les systèmes alimentaires durables* ; 2020, 4 : 525810.
- **Ouasli Z., Medjoub C.** Mémoire de master: Etude de l'effet de *Lavatera cretica* sur les stéatoses hépatiques. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université A. MIRA – Bejaia. 2022.

Références bibliographiques

P

- **Pai SA., Munshi R.P., Panchal F.H., Gaur I.S., Juvekar A.R.** La chrysine améliore la stéatose hépatique non alcoolique chez le rat. Archives de pharmacologie de Naunyn-Schmiedeberg ; 2019, 392 : 1617-1628.
- **Panchenko L.F., Brusov O.S., Gerasimov A.M., Loktaeva T.D.** Intramitochondrial localization and release of rat liver superoxide dismutase. Febs Letters; 1975, 55 : 84-87.
- **Parlati L., Régnier M., Guillou H., Postic C.** New targets for NAFLD. JHEP Reports; 2021, 3:100346.
- **Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H.** Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: an overview. Hepatology communications; 2020, 4: 478-492.
- **Peeters-Joris C., Vandevoorde A.-M., Baudhuin P.** Subcellular localization of superoxide dismutase in rat liver. Biochemical Journal; 1975, 150: 31-39.
- **Peh H.Y., Tan W.D., Liao W., Wong W.F.** Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol. Pharmacology & therapeutics ; 2016, 162 : 152-169.
- **Perry J., Shin D, Getzoff E., Tainer J.** The structural biochemistry of the superoxide dismutases. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics; 2010 1804: 245-262.
- **Podszun MC., Frank J.** Impact de la vitamine E sur les biomarqueurs redox dans la stéatose hépatique non alcoolique. Biologie redox ; 2021, 42 : 101937.

Q

- **Qureshi K. ., Abrams G.A.** Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. World journal of gastroenterology: WJG ; 2007, 13 :3540.

R

- **Rafiei H., Omidian K., Bandy B.** Les polyphénols alimentaires protègent contre la stéatose induite par l'acide oléique dans un modèle in vitro de NAFLD en modulant le

Références bibliographiques

métabolisme des lipides et en améliorant la fonction mitochondriale. *Nutriments* ; 2019, 11 (3) : 541.

S

- **Salomone F., Godos J., Zelber-Sagi S.** Antioxydants naturels pour la stéatose hépatique non-alcoolique : cibles moléculaires et perspectives cliniques. *Liver International* ; 2016, 36 (1) : 5-20.
- **Sanders F.W., Griffin J.L.** De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biological Reviews* ; 2016, 91 : 452-468.
- **Sasidharan S.R., Joseph J.A., Anandakumar S., Venkatesan V., Ariyattu Madhavan C.N Agarwal A.** Ameliorative potential of Tamarindus indica on high fat diet induced nonalcoholic fatty liver disease in rats. *The scientific world journal* ; 2014.
- **Schreuder T.C., Verwer B.J., van Nieuwkerk C.M Mulder C.J.** Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG*;2008, 14 : 2474.
- **Serviddio G., Bellanti F., Vendemiale G.** Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radical Biology and Medicine* ;2013, 65 :952-968.
- **Shin SK., Cho HW., Song SE., Song DK.** Catalase et stéatose hépatique non alcoolique. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* ; 2018, 470 : 1721-1737.

T

- **Truzzi F., Tibaldi C., Zhang Y., Dinelli G., D'Amen E.** An Overview on Dietary Polyphenols and Their Biopharmaceutical Classification System (BCS). *International Journal of Molecular Sciences*; 2021, 22: 1-23.

V

- **Vallée D., Blanc M., Lebeaupin C., Bailly-Maitre B.** La réponse au stress du réticulum endoplasmique dans la physiopathologie des maladies chroniques du foie. *médecine/sciences* ; 2020 , 36(2) : 119-129.

Références bibliographiques

- **Van de weir B., Koek G.H., Bast A., Haenen G.RMM.** Le potentiel des flavonoïdes dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique. *Science alimentaire et nutrition* ; 2015, 57 : 834-855.
- **Veeramani C., Alsaif M.A., Numain K.S.** Lavateracretica, a green leafyvegetable, controls high fat dietinducedhepaticlipid accumulation and oxidative stress through the regulation of lipogenesis and lipolysisgenes. *Biomedicine&Pharmacotherapy* ; 2017, 96 : 1349-1357.
- **Veeramani C., Alsaif M.A., Numain K.S.** Lavatracreticacontrolssystemic insuline resistance by ameliorating adipose tissue inflammation and oxidative stress using bioactive compounds identified by GC-MS. *Biomedicine&Pharmacotherapy* ; 2018, 106 : 183-191.

W

- **Wang Y., Branicky R., Noë A., Hekimi S.** Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *Journal of Cell Biology* ; 2018 , 217 : 1915-1928.
- **Weiß J., Rau M., Geier A.** Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* ;2014, 111 : 447.

Y

- **Yang D.K., Jo D.G.** L'extrait de fruit de mûrier améliore la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) en inhibant le stress oxydatif mitochondrial chez le rat. *Médecine complémentaire et alternative fondée sur des données probantes* ; 2018, 2018.
- **Yoon H.-j ., Cha B.S .** Pathogenesis and therapeutic approaches for non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of hepatology* ;2014, 6 :800.

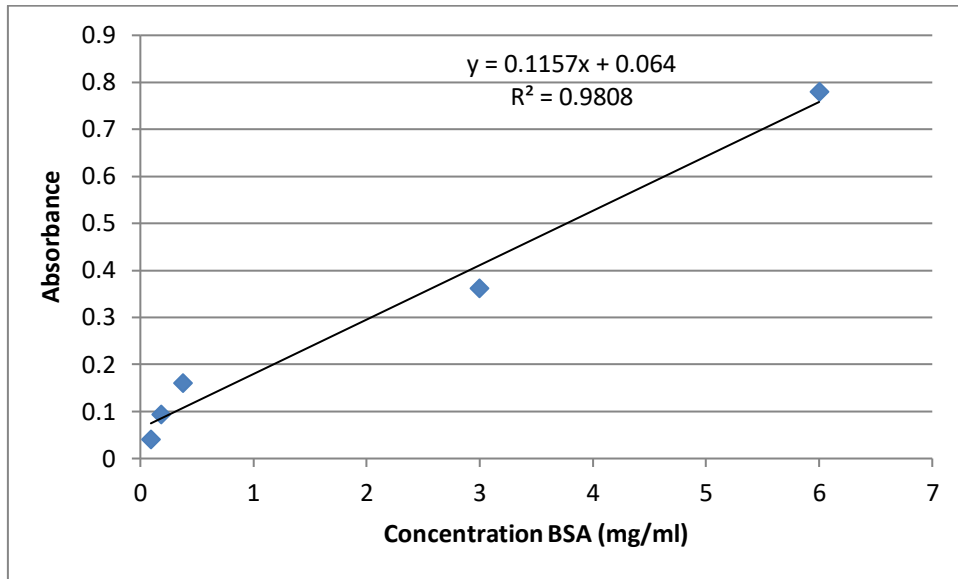
Z

- **Zaefarian F., Abdollahi MR., Cowieson A.,Ravindran V.** Foie aviaire : l'organe oublié. *Animaux* ; 2019, 9 (2) : 63.

Références bibliographiques

- **Zarghamravanbakhsh P., Frenkel M., Poretsky L.** Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism open*;2021,12 : 100149.
- **Zhang J., ZhaoL., Cheng B.Q., YangM., Sanidad K. Z., Wang C., ZhouF.** Structurally different flavonoid subclasses attenuate high-fat and high-fructose diet induced metabolic syndrome in rats. *Journal of agricultural and food chemistry*;2018, 66 : 12412-12420.

Annexe 01



Annexe 01: Courbe d'étalonnage de la BSA.

Résumé

Lavatera cretica (LC), une plante utilisée en phytothérapie traditionnelle est dotée d'activité antioxydant et hypolipidémiant. Le présent travail porte sur l'évaluation de l'effet de l'extrait éthanolique de LC sur la stéatose hépatique non-alcoolique chez des rats soumis à un régime riche en sucre et en gras. Le dosage des enzymes antioxydants dans le foie a enregistré une augmentation de l'activité enzymatique de la SOD et la catalase chez les rats traités avec l'extrait de LC (SOD= $42,61 \pm 5,74$ U/min/mg de prot; CAT= $0,38 \pm 0,029$ $\mu\text{mol/mg/min}$) comparativement au groupe soumis au régime (SOD= $30,48 \pm 1,68$ U/min/mg de prot ; CAT= $0,31 \pm 0,013$ $\mu\text{mol/mg/min}$). Les examens histopathologiques du groupe LC ont révélé une diminution des foyers des stéatoses et des lésions hépatiques comparativement au groupe témoin positif. En conclusion, l'extrait de LC pourrait être un remède prometteur contre la stéatose hépatique non alcoolique.

Mots clés : Stéatose hépatique, *Lavatera cretica*, effet antioxydant, SOD, catalase.

Abstract

Lavatera cretica (LC), a plant used in traditional phytotherapy, is endowed with antioxidant and lipid-lowering activity. The present study assessed the effect of LC ethanolic extract on non-alcoholic hepatic steatosis in rats fed with a high-sugar and high-fat diet. Liver antioxidant enzyme assays showed an increase in SOD and catalase enzymes activities in rats treated with LC extract (SOD= 42.61 ± 5.74 U/min/mg prot; CAT= 0.38 ± 0.029 $\mu\text{mol/mg/min}$) compared with the diet group (SOD= 30.48 ± 1.68 U/min/mg; CAT= 0.31 ± 0.013 $\mu\text{mol/min/mg}$). Histopathological examinations of LC group revealed a reduction of steatosis and hepatic lesions compared with the positive control group. In conclusion, LC extract could be a promising remedy for non-alcoholic hepatic steatosis.

Key words: hepatic steatosis, *Lavatera cretica*, antioxidant effect, SOD, catalase.

ملخص

خبير (LC), هو نبات يستخدم في الطب البديل التقليدي له نشاط مضاد للأكسدة و خفض الدهون في الدورة الدموية. نطاق البحث الحالي يركز على تقييم تأثير المستخلص الإيثانولي من LC على مرض الكبد الدهني غير الكحولي لدى الفئران التي خضعت لنظام غذائي غني بالسكر والدهون. سجلت معايرة الإنزيمات المضادة للأكسدة في الكبد ارتفاع في النشاط الإنزيمي للسوبراكسيد ديسموتاز او الكاتالاز عند الفئران المعالجة بمستخلص LC (الكاتالاز = $0,38 \pm 0,029$ ميكرومول \ دقيقة \ ملغ من البروتين : السوبراكسيد ديسموتاز = $42,61 \pm 5,74$ وحدة دولية \ دقيقة \ ملغ من البروتين) مقارنة بالمجموعة الخاضعة النظام الغذائي الغني بالسكر والدهون (السوبراكسيد ديسموتاز = $30,48 \pm 1,68$ وحدة دولية \ دقيقة \ ملغ من البروتين ا; الكاتالاز = $0,31 \pm 0,013$ ميكرومول \ دقيقة \ ملغ من البروتين). أظهرت الفحوصات النسيجية للمجموعة LC انخفاضاً في بؤر التنكس الدهني وآفات الكبد مقارنة بالمجموعة النموذجية. وخلاصة القول، يمكن أن يكون مستخلص LC علاجاً ناجحاً لمرض الكبد الدهني غير الكحولي.

الكلمات المفتاحية: مرض الكبد الدهني غير الكحولي، خبير، تأثير مضاد الاكسدة، السوبراكسيد ديسموتاز، الكاتالاز.