

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de Vie
Département de Biologie Physico-Chimique



Mémoire de Fin de Cycle
En vue d'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée

Thème

**Effet d'une molécule polyphénolique sur la stéatose
hépatique induite *in vivo***

Soutenu le : 14 09 2022 à 09h00

Réalisée par : MEZHOUD Ouardia et REDOUANE Lydia

Devant le jury composé de :

-Président:	Mme Kadji-Djoudad H.	Pr
-Examineur :	Mme Debbache N.	MCA
-Encadrant:	Mme Ayouni K.	MCB

Année universitaire 2021-2022

Dédicaces



Dédicaces

*Je tiens c'est avec grand plaisir que je dédie ce
modeste travail accompagné d'un profond amour à:*

Mes Parents

Ma Famille

Mes Amis

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la
réalisation de ce travail*



Ouardia





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A mes chers parents qui m'ont aidé à être ce que je suis, avec tant d'amour, que Dieu les protège.

A ma chère et seul sœur : Amel

A mes chers frères: Billele et Islem

A mes grands parents

A toute ma famille

A ma chère binôme : Ouardia

A mes chères amies : Siham et Wissam

*A mes amies et collègues : Zineb, Chahra,
Ounissa et Amel*

*Pour les moments forts et agréables que nous
avons passés ensemble*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin
à la réalisation de ce travail*




Lydia



Remerciement




Remerciement



Naprès Cinq ans d'études et de travail continu, le moment attendu et arrivé.

Nous remercions avant tout, Dieu « ALLAH » le tout puissant pour la volonté, santé et le courage qu'il nous a donné durant toutes les longues années d'études afin que nous puissions arriver là.



Nous exprimons nos vifs remerciements à **Mme AYOUNI K.,** Docteur à L'université Abderrahmane Mira Bejaia et Chef de département de la Biologie Physico-Chimique de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, pour ses efforts afin de nous avoir encadrées et orientées, nous la remercions pour sa disponibilité et son aide tout le long de ce modeste travail.

Nous remercions les membres de jury d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail :

Docteur DEBBACHE N. d'avoir accepté d'examiner notre travail et **Professeur KADJI-DJOUDAD H.** d'avoir accepté de présider le jury.

Nous remercions vivement **Docteur YOUS F.,** pour sa gentillesse, son entière disponibilité, ses efforts, ses orientations et ses conseils.

Nous tenons également à remercier toutes personnes qui ont participées de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Liste des Tableaux

Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
I	Les différents paramètres utilisés pour le diagnostic de la stéatose hépatique	07
II	Les plantes les plus utilisées dans le traitement des pathologies du foie	10
III	Principaux composés phénoliques utilisés dans le traitement des pathologies du foie	12
IV	Résultats de poids des différents organes chez les lots témoins et le lot traité par l'extrait de tanins et de l'acide tannique	24
V	Variation des taux de la glycémie chez les lots de rats témoins et le lot de rats traités par l'extrait des tanins et l'acide tannique	25

Liste des Figures

Liste des figures

Numéro	Titre	Page
1	A-Anatomie de surface du foie ; B- Composition cellulaire du foie	03
2	La stéatose hépatique	04
3	Développement et progression de la stéatose hépatique	09
4	Classification des polyphénols	11
5	Structures chimiques de : A-Tanins hydrolysables, B-Tanins condensés	13
6	Structure chimique de l'acide tannique	14
7	Photographie originale des rats au niveau du laboratoire d'expérimentation animale	15
8	Photographie de nourriture enrichie en graisses et en sucre	16
9	Photographie des tanins et de la solution d'acide tannique préparé	16
10	Photographie lors du gavage	17
11	Photographie lors de la pesée et la prise de glycémie	17
12	Photographies illustratives du sacrifice et dissection des rats	18
13	Evolution des poids corporels des rats durant les semaines d'expérimentation	21
14	Photographies originales illustratives des foies et des tissus adipeux	23
15	Taux des triglycérides sanguins chez le lot de rats traités par l'extrait de tanins et de l'acide tannique (50mg/kg) comparés aux différents lots témoins	26
16	Taux du cholestérol sanguins chez le lot de rats traités par l'extrait de tanins et de l'acide tannique (50mg/kg) comparés aux différents lots témoins	27
17	Variation de l'activité enzymatique de l'alanine aminotransférase (ALAT) chez les rats traités par l'extrait de tanins et de l'acide tannique (50mg/kg) et les rats témoins	29
18	Variation de l'activité enzymatique de l'aspartate aminotransférase (ASAT) chez les rats traités par l'extrait de tanins et de l'acide tannique (50mg/kg) et les rats témoins	30

Liste des Abréviations

Liste des Abréviations

- AG** : Acide gallique
- ALAT** : Alanine aminotransférase
- ALAT, GPT** : Alanine aminotransférase
- AMPc** : Adénosine mono- phosphate cyclique
- ASAT** : Aspartate aminotransférase
- ASAT, GOT** : Aspartate aminotransférase
- AT** : Acide Tannique
- CCL4** : Tétrachlorure de carbone
- CHC** : Carcinome cellulaire hépatique
- CHE** : Cholestérol-estérase
- CHOD** : Cholesteroloxydase
- CMC** : Carboxymethyl cellulose
- CTGF** : Facteur de croissance de tissu conjonctif
- DNL** : Lipogénèse *de novo*
- DT2** : Diabète de type 2
- EGCG** : Polyphénol épigallocatechine-3-gallate
- FAO** : Oxydation des acides gras
- GK** : Glycérol kinase
- GOT** : Glutamate oxalo acétate-transaminase
- GPO** : Glycérol phosphate kinase
- HDL** : Lipoprotéines de haute densité
- HT** : Tanins hydrolysables
- IR** : Résistance à l'insuline
- LDH** : Lactate déshydrogénase
- LDL** : Lipoprotéines de basse densité
- LDLC** : Cholestérol des lipoprotéines de basse densité
- MAFLD** : Maladie de foie gras associée au métabolisme

MDH : Malate déshydrogénase

MTP : Protéine trifonctionnelle mitochondriale

NAFLD : Stéatose hépatique non alcoolique

NASH : Stéatohépatite non alcoolique

POD : Peroxydase

SEM : moyenne d'erreur standard

TG : Triglycérides

TGP : Glutamate-pyruvate transaminase

VLDL : Lipoprotéine de très basse densité

Sommaire

Dédicaces	
Remerciements	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	

Sommaire

Introduction	1
--------------------	---

I- Synthèse bibliographique

I.1. Le foie	3
I.1.1. Fonctions du foie	3
I.1.2. Les pathologies hépatiques	4
I.2. La stéatose hépatique	4
I.2.1. Epidémiologie de la stéatose hépatique.....	5
I.2.2. Caractéristiques cliniques et symptômes des stéatoses hépatiques.....	5
I.2.3. Causes et facteurs de risques des stéatoses hépatiques.....	5
I.2.4. Diagnostic de la stéatose hépatique.....	6
I.2.5. Pathogenèse de la stéatose hépatique	7
I.2.6. Mécanismes impliqués dans le développement de la stéatose hépatique	8
I.2.7. Développement de la stéatose hépatique	8
I.2.8. Thérapie des stéatoses	9
I.3. La phytothérapie dans le cadre de la stéatose hépatique	9
I.3.1. Les composés phénoliques	11
I.3.2. Les tanins.....	13
I.3.3. L'acide tannique	14

II- Matériel et méthodes

II.1. Animaux d'expérimentation.....	15
II.2. Préparation du régime d'induction de la stéatose	15
II.3. Produits chimiques	16

II.3.1. Préparation du traitement	16
II.4. Traitement des rats.....	16
Paramètres mesurés avant sacrifice des rats	17
Sacrifice des rats.....	17
Dosage des paramètres biochimiques	18
Dosage des transaminases (ASAT et ALAT).....	18
Dosage des triglycérides.....	19
Dosage du cholestérol	20
Analyse statistique	20

III-Résultats et discussion

III.1. Résultats de l'évolution des poids corporels des rats.....	21
III.2. Résultats de la morphologie des foies des rats	22
III.3. Résultats des poids des organes des rats	24
III.4 Résultats de la prise de la glycémie.....	25
Résultats du bilan lipidique	26
III.5.1. Résultats des taux des triglycérides	26
III.5.2. Résultats des taux du cholestérol.....	27
Résultats du bilan hépatique : Dosage des transaminases	29
Résultats de taux d'Alanine Amino-Transférase (ALAT).....	29
Résultats de taux d'Aspartate Amino-Transférase (ASAT).....	30
Conclusion.....	31
Références bibliographiques	

Introduction

Le foie est la glande la plus volumineuse de l'organisme, très richement vascularisé, situé pour sa plus grande partie du côté droit de la cavité abdominale, présentant un aspect rouge brunâtre. C'est un organe important en termes de ses fonctions de métabolisme, de synthèse et de détoxification. Il joue un rôle important dans la régulation de la glycémie et des lipides, et il a le potentiel de se régénérer même après des lésions tissulaires. La fonction centrale du foie dans l'homéostasie et la réponse inflammatoire est rendue possible par sa localisation anatomique unique (**Francque et al., 2021**).

En effet, il est sensible aux troubles métaboliques et endocriniens dus à l'action des médicaments, des micro-organismes et des facteurs environnementaux, et ce déséquilibre peut entraîner des conséquences pathologiques. Le foie est capable de surmonter des dommages graves dans de nombreuses circonstances, mais les dommages chroniques favorisent progressivement un déséquilibre homéostatique, entraînant diverses maladies chroniques, telles que la stéatose, l'hépatite, la fibrose, la cirrhose et le carcinome (**Kuraji et al., 2021**).

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) constitue un problème de santé publique à l'échelle mondiale, avec une prévalence mondiale d'environ 25% de la population adulte (**Boursier, 2019**). Cette maladie est définie comme étant un trouble d'accumulation excessive de graisse dans le foie, connu sous le nom de stéatose, sans surconsommation d'alcool, elle peut se manifester soit par une simple stéatose, soit par une stéatohépatite, connue sous le nom de stéatohépatite non alcoolique (NASH), qui s'accompagne d'une inflammation et éventuellement d'une fibrose, qui pourrait évoluer vers un carcinome hépatocellulaire. De multiples facteurs de risque prédisposent au développement et à la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NASH). De plus, la physiopathologie de la NASH est compliquée et implique différents facteurs, principalement la résistance à l'insuline et l'obésité qui contribuent à un dépôt excessif de graisse hépatique entraînant une stéatose (**Gerges et al., 2011**).

Les traitements utilisés pour la stéatose hépatique ont, malheureusement, soit des effets thérapeutiques faibles, soit des effets secondaires indésirables. En conséquence, plusieurs études, dont les résultats sont prometteurs pour la plupart, ont évalué les effets potentiels de différents composés phytochimiques dans différents modèles expérimentaux de NASH, (**Gerges et al., 2011**). De plus les plantes médicinales sont utilisées traditionnellement depuis des décennies et semblent avoir moins d'effets secondaires (**Enika et al., 2021**).

Parmi les plantes médicinales on trouve des plantes riches en tanins. Ces derniers sont composés phénoliques hydrosolubles très répandus dans le règne végétal, particulièrement dans certaines familles comme les légumineuses, connus pour leur multiples propriétés et effets biologiques bénéfiques (**Rira, 2019**). En effet, diverses études ont montré que les tanins possèdent un effet anti-inflammatoire, anti-bactérien, anti-viral, anti-diabétique et hypocholestérolémiant (**Laddha et Kulkami, 2019**).

C'est dans ce cadre que s'inscrit l'objectif de cette étude, qui porte sur la valorisation des effets de tanins et l'acide tannique sur la stéatose hépatique induite par un régime alimentaire enrichi en graisses et en sucres chez un modèle animale (Les rats Wistar Fisher).

Chapitre

Synthèse

Bibliographique

1

I.1. Le foie

Le foie (**Figure 1.A**) est le plus grand organe, représentant environ 2 à 3 % du poids corporel moyen (**Abdel-Misih et Bloomston, 2010**). Il est situé dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale, en dessous du diaphragme, au-dessus de l'estomac, du rein droit et des intestins (**Savary, 2014**). Il est l'un des organes les plus cruciaux du corps humain et joue un rôle dans le maintien et la régulation de l'homéostasie (**Sümer et al., 2020**). Cet organe rouge-brun est formé de deux lobes bien individualisés : lobe droit et lobe gauche, séparés par le ligament falciforme (**Lfortune et al., 2007**).

Cet organe est composé de plusieurs types cellulaires (**Figure 1.B**) dont on trouve : les hépatocytes, des cellules majoritaires puisqu'elles constituent à elles seules 70% à 80% du poids hépatique et les cholangiocytes. Ces deux types cellulaires constituent ce que l'on appelle le «parenchyme hépatique», cependant, le foie est également constitué de cellules non parenchymateuses comme les cellules de Kupffer, les cellules endothéliales et les cellules étoilées (**Gerhardt, 1992**).

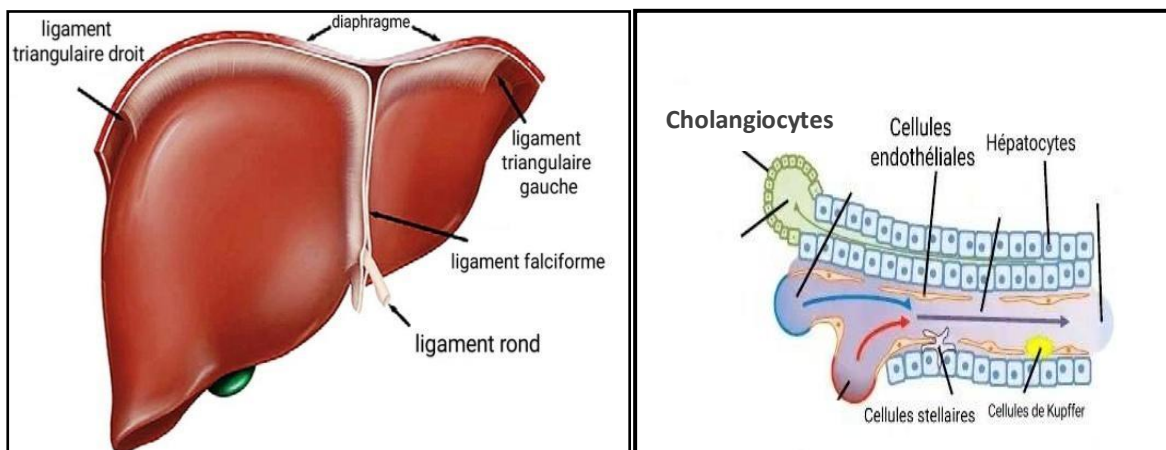


Figure 1 : A-Anatomie de surface du foie (Abdel-Misih et Bloomston, 2010) ; B- Composition cellulaire du foie (Trefts et al., 2017)

I.1.1. Fonctions du foie

Il s'agit d'un organe très complexe qui joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions vitales à savoir : le métabolisme des glucides et des lipides, la synthèse de la majorité des protéines plasmatiques, la synthèse et la dégradation des lipides et des lipoprotéines (LDL, VLDL, HDL, cholestérol), la détoxification de composés exogènes et endogènes, l'excrétion de la bile et la fonction immunitaire (**Knell, 1980 ; Flavien et Alexis., 2021**).

I.1.2. Les Pathologies hépatiques

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Il fait face à des agressions internes ou externes qui pourront altérer son fonctionnement physiologique normal. Ses atteintes sont multiples et perturbent parfois gravement la santé du corps humain, parmi les principales pathologies hépatiques on trouve : les hépatites, l'hémochromatose, la maladie de Wilson, la fibrose, la cirrhose et la stéatose (Jean, 2008).

I.2. La stéatose hépatique

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est un trouble caractérisé par une accumulation excessive de graisse dans le foie (figure 2), dépassant 5 % du poids du foie. C'est une maladie du foie gras non alcoolique (Gerges et al., 2021). Elle est associée à un dysfonctionnement métabolique (MAFLD) est extrêmement fréquente chez les personnes atteintes de diabète de type 2, qui sont souvent en surpoids ou obèses (Morieri et al., 2021).

La NAFLD est en train de devenir un fardeau potentiel pour la santé de la société, car l'accumulation de lipides hépatiques peut déclencher des dommages aux hépatocytes, elle peut être suivie d'une nécrose des hépatocytes, d'une inflammation, de nodules régénérant, et une fibrogénèse entraînant des troubles hépatiques plus graves, tels que la stéatohépatite non alcoolique (NASH), la fibrose, la cirrhose et le carcinome cellulaire hépatique (CHC). De plus, l'augmentation des lipides hépatiques exacerbe la résistance à l'insuline hépatique, entraînant par la suite un diabète de type 2 et plusieurs autres complications (Tan et al., 2017). Les formes les plus répandues sont la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH). La stéatose hépatique peut également se produire comme un changement physiologique normal qui se produit pendant la grossesse (Nagy, 2018).

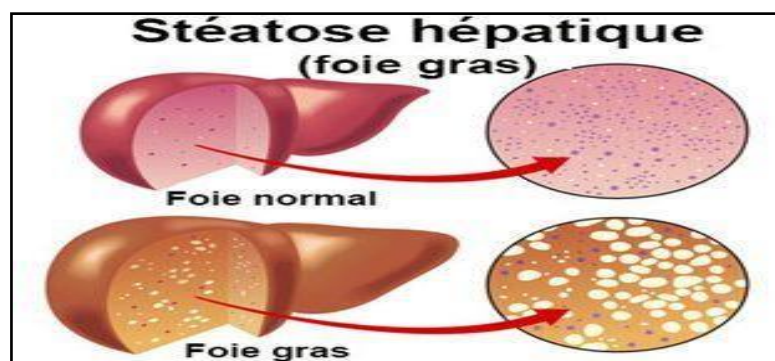


Figure 2 : La stéatose hépatique (Anonyme)

I.2.1.Épidémiologie de la stéatose hépatique

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est un problème majeur de la santé publique en raison de sa forte prévalence dans le monde et ses séquelles potentiellement graves (**Kawano et al., 2013**). Elle évolue parallèlement à l'obésité et varie selon les pays et les ethnies. Sa prévalence dépasse désormais les 25 % de la population mondiale, et touche aussi bien les pays occidentaux que les pays en voie de développement. Elle est estimée à 24 % de la population générale en Europe et aux États-Unis, à 27 % en Asie, à 30 % en Amérique du Sud et à 32 % au Moyen Orient, tandis qu'elle est plus faible en Afrique à 13 % (**Boursier, 2019 ; Vallet-Pichard et al. , 2019**).

I.2.2.Caractéristiques cliniques et symptômes des stéatoses hépatiques

Les patients atteints de stéatose bénigne ou NASH sont généralement asymptomatiques, alors que les patients atteints d'hépatite alcoolique sont presque toujours symptomatiques. En effet, une douleur ou une plénitude du quadrant supérieur droit de gravité variable survient chez environ un tiers des patients atteints de NAFLD ; la distension de la capsule hépatique sous-tend probablement la douleur. Les patients présentent occasionnellement une douleur de l'hypochondre droit comme plainte principale ; La stéatose hépatique peut être diagnostiquée comme cause seulement après que les études d'imagerie excluent d'autres causes potentielles intrahépatiques ou biliaires. Reconnaître que la douleur est due à la NAFLD peut réduire les risques de cholécystectomie inutile (**Friedman et al., 2017**).

I.2.3.Causes et facteurs de risques des stéatoses hépatiques

Le risque de stéatose hépatique est d'autant plus important qu'il ya plusieurs facteurs de risques métaboliques dont :

-L'obésité : La stéatose est retrouvée chez 90% des personnes obèses. L'obésité c'est le trouble chronique multifactoriel le plus courant est associée à de nombreuses maladies, c'est une maladie résultant d'une accumulation excessive de graisse dans un organe particulier ou dans le corps entier (**Mahboubi, 2018**).

-La résistance à l'insuline (IR) et le diabète de type 2 (DT2) : La plupart des patients atteints d'une stéatose ont une résistance à l'insuline. L'IR stimule la fibrogénèse par activation directe des cellules étoilées du foie par l'insuline ou par les produits glycosylés provenant de l'hyperglycémie.

L'activation des cellules étoilées du foie induit leur prolifération et une augmentation de leur production de facteur de croissance de tissu conjonctif (CTGF) donc l'IR associé à la sévérité de la stéatose. La carence relative en insuline et l'état pro-inflammatoire sous-jacent du DT2 peuvent favoriser l'accumulation de graisse hépatique ectopique, éventuellement associée à la mort des hépatocytes. De plus, le DT2 est un facteur de risque établi pour la progression plus rapide de la stéatose hépatique vers une fibrose avancée (**Moucari et al., 2007**).

-Anomalies lipidiques : L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie à jeun reflète l'augmentation du trafic de graisse à travers le foie et donc une stéatose hépatique. Au niveau du tissu adipeux, l'IR active la lipolyse par activation de la lipase AMPC qui en résulte une augmentation de la libération des acides gras libres dans le sang qui sont ensuite absorbés par le foie. Au niveau hépatique, en cas de l'IR la lipogenèse locale est suractivée par l'activation de son principal facteur de transcription ChREBP. (**Moucari et al., 2007 ; Engin A., 2017 ; Gerges et al., 2021**).

-L'âge et le sexe : La population âgée est connue pour avoir plus de facteurs de risque de NAFLD et de NASH que les patients plus jeunes, et les femmes sont les plus sensibles d'avoir une stéatose hépatique que les hommes (**Friedman et al., 2017 ; Gerges et al., 2021**).

I.2.4. Diagnostic de la stéatose hépatique

Le diagnostic de la stéatose est sensé de l'établir avant le stade avancé surtout lorsque le patient est asymptomatique, le diagnostic précoce est donc essentielle. Il existe beaucoup de biomarqueurs diagnostique dans la maladie du foie gras, dont on cite les plus essentiels dans le tableau I.

Tableau I : Les différents paramètres utilisés pour le diagnostic de la stéatose hépatique.

		Taux normale	Cas de stéatose hépatique	Références
Analyses sanguines	Alanine aminotransférase (ALAT, GPT)	1,8-3 UI/L	4> UI/L	(Fall, 2011 ; Santiniet al., 2020)
	Aspartate aminotransférase (ASAT, GOT)	25-130 UI/L	>148UI/L	(Fall, 2011 ; Santiniet al., 2020)
	Triglycérides	1,8-2,3 mmol/l	>3 mmol/l	(Santini et al., 2020)
	Cholestérol total	1,7-2 mmol/l	>2,9 mmol/l	
	Cholestérol lié aux HDL	1,45-1,8 mmol/l	>2,5 mmol/l	
	Cholestérol lié aux LDL	2-2,3 mmol/l	>3,2mmol/l	
	Glycémie	0,72-1g/l	>1,20 g/l	(Narayanankutty et al., 2018)
Imagerie				(Jean et Serge. , 2008)
Ponction biopsie				

I.2.5.Pathogenèse de la stéatose hépatique

La physiopathologie de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et n'est pas encore entièrement comprise, mais elle est connue pour être compliquée et multifactorielle, impliquant l'interaction entre différents facteurs génétiques, métaboliques, environnementaux et nutritionnels. Jusqu'à présent, le mécanisme de son apparition et de sa progression a été expliqué dans la perspective d'une « théorie des deux coups » proposée par Day et James pour la première fois en 1998 (Gerges et al., 2021 ; Kuraji et al., 2021).

- **Hypothèse à deux coups** : Plusieurs théories ont été posées pour expliquer la physiopathologie de la NAFLD. Dans un premier temps, une hypothèse à deux coups a été proposée. Selon cette théorie, le premier coup est l'accumulation excessive de lipides dans le foie, qui est causée par de multiples facteurs, notamment la consommation excessive de graisses dans l'alimentation, le style de vie sédentaire, l'obésité et la résistance à l'insuline. Ce premier coup sensibilise le foie au deuxième coup, qui est également causé par plusieurs agressions métaboliques qui conduisent à l'inflammation et à la fibrogénèse. Il a ensuite été convenu que cette hypothèse à deux coups fournit une explication trop simplifiée de la pathogenèse de la NASH. En conséquence, une théorie des coups multiples a été proposée (Gerges et al., 2021).

- **Hypothèse à coups multiples** : Des facteurs environnementaux, tels que des habitudes alimentaires malsaines et une consommation excessive de régimes hypercaloriques, ainsi qu'une prédisposition génétique pourraient tous contribuer au développement de la résistance à l'insuline, de l'obésité, des altérations du microbiote intestinal, qui sont tous des facteurs impliqués dans le développement et la progression de la maladie. De plus, des événements

intracellulaires ainsi que des échanges intercellulaires entre les hépatocytes, les cellules de Kupffer et les cellules étoilées hépatiques sont impliqués dans la pathogenèse de la NASH (Gerges et al., 2021).

I.2.6. Mécanismes impliqués dans le développement de la stéatose hépatique

Le foie constitue un organe essentiel du métabolisme des lipides. En tant que régulateur central de l'homéostasie lipidique, le foie est responsable de l'orchestration de la synthèse de nouveaux acides gras, de leur exportation et de leur redistribution ultérieure vers d'autres tissus, ainsi que de leur utilisation comme substrats énergétiques. Ces processus sont étroitement régulés par des interactions entre les hormones, les récepteurs nucléaires et les facteurs de transcription, gardant l'homéostasie des lipides hépatiques sous contrôle strict. La perturbation d'une ou plusieurs de ces voies peut précipiter la rétention de graisse dans le foie et le développement ultérieur de la NAFLD. L'accumulation de graisse hépatique résulte d'un déséquilibre entre l'acquisition et l'élimination des lipides, qui sont régulées par quatre voies principales : l'absorption des lipides circulants, la lipogenèse *de novo* (DNL), l'oxydation des acides gras (FAO) et l'exportation des lipides en très faible densité lipoprotéines (VLDL) (Ipsen et al., 2018).

I.2.7. Développement de la stéatose hépatique

La NAFLD est une entité complexe impliquant de nombreux facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. Cette maladie commence par l'accumulation de triglycérides et d'autres lipides dans le principal type de cellules hépatiques, l'hépatocyte, et celle-ci peut évoluer de la simple stéatose à stéatohépatite, cirrhose ou encore cancer du foie (**figure 3**).

Initialement, l'obésité induit une résistance à l'insuline et une inflammation chronique qui favorise la lipolyse du tissu adipeux. L'excès d'acides gras sanguins commence à s'accumuler dans les hépatocytes, provoquant l'apparition de la stéatose hépatique. Ces lipides proviennent de la circulation systémique, bien qu'ils soient également synthétisés de nouveau au sein de l'hépatocyte qui, en outre, diminue à la fois leur dégradation et leur exportation. Le stockage des lipides sous forme de triglycérides n'est pas particulièrement nocif, mais d'autres lipides comme les diacylglycérols, le cholestérol, les phosphatidylcholines et certains acides gras saturés sont particulièrement toxiques (Gallego-Durán et al., 2022).

Dans le même temps, la résistance à l'insuline et l'inflammation du tissu adipeux entraînent une augmentation de la sécrétion d'adipokines et de cytokines inflammatoires qui génèrent un état d'inflammation. Cette inflammation, au niveau du foie, est couplée à une lipotoxicité due aux lipides accumulés favorisant l'activation des kinases de stress et la mort des cellules hépatocytaires chemins. Ensuite, les mécanismes de réparation dont la prolifération et la fibrose sont activés, qui sera déterminante pour que la maladie évolue en cirrhose du foie ou carcinome hépatocellulaire (Gallego-Durán et al., 2022).



Figure 3 : Développement et progression de la stéatose hépatique (Ziolkowska et al., 2021).

I.2.8. Thérapie des stéatoses

Aucune thérapie pharmacologique n'est approuvée pour la NAFLD. Plusieurs traitements médicamenteux pour la prise en charge de la NAFLD ont été proposés, comme la metformine, la pioglitazone, la vitamine E, les statines, l'acide ursodésoxycholique, la pentoxifylline et l'orlistat, mais aucun n'a montré une efficacité considérable sur l'ensemble du spectre des atteintes hépatiques et ils présentent des effets secondaires. Les interventions sur le mode de vie impliquant l'exercice et la perte de poids sont les seuls traitements acceptés pour cette maladie, mais sont souvent difficiles à maintenir pour les personnes atteintes de NAFLD. Ainsi, il existe un besoin urgent de découvrir des agents ciblant les lipides hépatiques élevés et sûrs pour une administration à long terme. En effet, les médicaments à base de plantes et leurs dérivés ont attiré l'attention des chercheurs pour être étudiés en tant que traitements potentiels des stéatoses (Gerges et al., 2021 ; Tan et al., 2017).

I.3. La phytothérapie dans le cadre de la stéatose hépatique

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : "phuton" et "therapeia" qui signifient respectivement "plante" et "traitement" (Bouzouita, 2016). Ainsi, la phytothérapie est une thérapie visant le traitement de certains dysfonctionnements et de certaines pathologies au moyen de plantes, de parties de plantes et de préparations botaniques.

C'est une thérapie inspirée de la médecine traditionnelle, basée sur les riches connaissances empiriques des générations. C'est ce qu'on appelle la « phytothérapie traditionnelle » et elle

est encore largement utilisée dans certains pays qui en perpétuent l'usage ancestral (**Limonier, 2018**). Les plantes médicinales sont utilisées traditionnellement depuis des décennies et semblent avoir moins d'effets secondaires, elles sont riches en composés physiologiquement actifs, qui sont principalement des métabolites secondaires organiques naturellement présents dans les plantes et connus mondialement par leurs activités thérapeutiques, parmi les principaux principes bioactifs des plantes médicinales : Les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tannins, les alcaloïdes... (**Bohui et al., 2018**).

D'après des études antérieures, les plantes médicinales se sont révélées plus efficaces pour traiter les stéatoses hépatiques, en effets le tableau ci-dessous présente les plantes les plus utilisées dans le traitement des pathologies du foie (**Enika, Laura, et al., 2021**).

Tableau II : Les plantes les plus utilisées dans le traitement des pathologies du foie.

Nom scientifique (Nom commun)	Composés phytochimiques	Propriété thérapeutique	Références
<i>Cynarascolymus</i> (Artichaut)	Cynarine ; acide cafeique (1%) ; lactones sesquiterpéniques ; Flavonoïdes	-Action stimulante des fonctions hépatobiliaires -Action antihépatotoxique - Action hypolipémiant	Goetz et Jaune., (2007)
<i>Silybummarianum</i> (Chardon Marie)	Silymarine	-Effet hépatoprotecteur -Activité anticholestatique -Antioxydant	(Kamali et Mostafaei., 2014)
<i>Peumusboldus</i> (Boldo)	Flavonoïdes, alcaloïdes. La boldine (alcaloïde majeur)	Atténuation de la cholestase, régulation de métabolisme du cholestérol hépatique, réduit l'hépatotoxicité.	(Figueiredo et al., 2016)
<i>Curcuma longa</i> (Curcuma)	Composés phénoliques, flavonoïdes, curcuminoides.	-Training des maladies du foie et des voies biliaires, -Élimination de la graisse du foie, -Diminution la synthèse des triglycérides -Absorption du cholestérol de l'intestin.	(Lecerf, 2012) (Jalali et al., 2020)
<i>Taraxacum officinale</i> (Pissenlit)	Flavonoïdes, vitamines A, complexe B ,C et D, Minéraux	- traitement des maladies du foie -Propriétés cholérétiques,	(Al-Malkiet al., 2013)
<i>Camellia sinensis</i> (Thé vert)	Polyphénol épigallocatechine-3-gallate (EGCG).	-Protège contre les lésions hépatiques -Prévention de la stéatose, l'inflammation et le stress oxydatif.	(Gerges et al., 2021)

I.3.1. Composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires largement répandus dans le règne végétal, ils sont présents dans toutes les parties des plantes mais avec une répartition quantitative qui varie entre différents tissus (**Fancesco et al., 2000**).

Les polyphénols représentent les composés antioxydants les plus abondants dans l'alimentation humaine, et leurs effets, comme ceux des vitamines, sont la base du bénéfice traditionnellement connu des fruits et des légumes dans plusieurs maladies. Des études ont montrées que les polyphénols peuvent prévenir le stress oxydatif, favoriser la bêta-oxydation des acides gras et moduler la résistance à l'insuline. De plus, il a été rapporté que ces composés pourraient moduler la lipogenèse *de novo*, en agissant sur l'activité des enzymes lipogéniques, et en améliorant l'expression des protéines lipolytiques (**Abenavoli et al., 2021**). Les polyphénols représentent une immense famille de composés organiques récapitulés dans la figure ci-dessous.

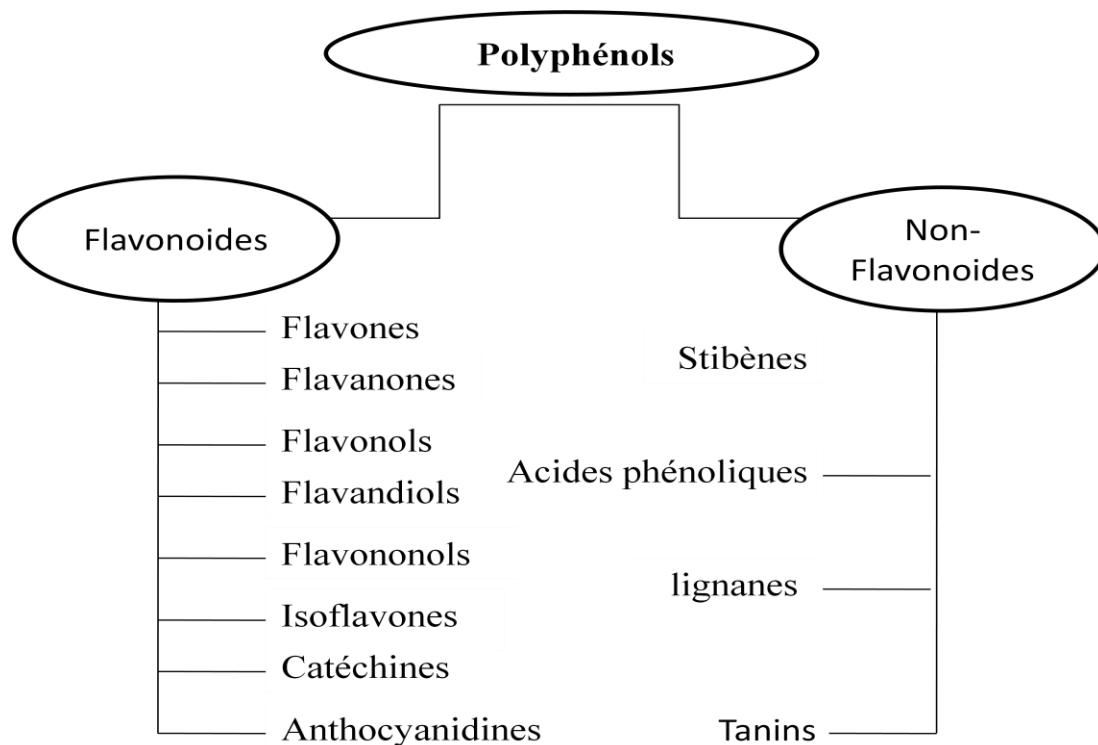


Figure 4 : Classification des polyphénols (**Abenavoli et al., 2021**)

De plus, de nombreuses études ont révélées l'efficacité de ces composées dans le traitement de nombreuses maladies. Le tableau III présente quelques composées phénoliques qui sont utilisés dans le traitement des maladies du foie.

Tableau III : Principaux composés phénoliques utilisés dans le traitement des pathologies du foie.

Composés phénoliques purs	Abondance	Effets	Références
Oleuropéine	Feuilles et fruits de l'olivier	-Antioxydant ; anti-inflammatoire -Hépatoprotecteur /cardio-protecteur -Anti-hypertensives -Anticancéreux	(Santini et al., 2020)
Acide gallique	-Abondant dans les légumes : asperges, brocoli, l'aubergine. -Le thé, les raisins, les baies, le vin	-Antioxydant, antimutagène, anticancérogène -Anti-obésité -Protection contre les lésions hépatiques -Hypoglycémiant	(Hsu et Yen, 2007; Chao et al., 2014 ; Tanaka et al., 2020)
Resveratrol	-Le raisin, les baies, le vin rouge, les fruits à coque	-Antioxydant -Anti-inflammatoire -Hépatoprotecteur -Diminue le stress oxydatif et la peroxydation lipidique	(Aguirre et al., 2014 ; De Moreas et al., 2021)
Polyméthoxyflavones	Ecorces d'agrumes	-Anti-obèse	(Pan et al., 2017)
Epigallocatechine-3-gallate	Le thé vert	-Antioxydant, anti-inflammatoire, anticancéreux -Hépatoprotecteur	(Sumi et al., 2013)
Anthocyane	Baies, Mures, Myrtilles	-Anticancéreux, Antioxydant, Anti-inflammatoire -Cardio-protectrice -Réduit l'accumulation de lipides hépatiques	(Valenti et al., 2013)
Quercétine	Le thé vert, la pomme, les oignons, les feuilles de radis	-Antioxydant, anti-inflammatoire ; antimicrobiens -Anti-apoptose ; immunoprotecteur -Hypolipidémique ; anti-obésité	(Chen et al., 2020; Shabbir et al., 2021)
Acide laurique	Huile de coco vierge	-Améliore le métabolisme oxydatif - Diminution de l'accumulation des lipides	(Saraswathi et al., 2018)
Acide tannique	Café, le thé, le vin, les raisins, le romarin, le clou de girofle	-Antioxydant, antivirale, antibactérien -Anti-obésité, réduit le cholestérol sérique et les triglycérides, supprime la lipogénèse	(Chu et al., 2016 ; Chung et al., 2019 ; Omar et al., 2022)

I.3.2. Les tanins

Les tanins sont des composés polyphénoliques de masse moléculaire élevée comprise entre 500 et 3000 que l'on trouve dans diverses espèces végétales (Omar et al., 2022), particulièrement dans certaines familles comme les légumineuses (*Fabaceae*) dont le rôle principal est de protéger les plantes contre les insectes et les champignons. On peut distinguer deux grandes catégories de tanins : les pyrogalliques (tanins hydrolysables) et les catéchiques (ou condensés non hydrolysables) (Szcurek, 2021) :

❖ Tanins hydrolysables (Tanins pyrogalliques) : Ce sont des esters de sucres simples (glucose ou xylose principalement) et d'acide phénoliques (acide gallique, acide ellagique), ce qui divise ces tanins hydrolysables en deux sous-classes : les tanins galliques (gallotanins) et les tanins ellagiques (ellagitanins) (Figure 5.A). (Zimmer et Cordesse, 1996).

❖ Tanins condensés (Tanins catechiques ou proanthocyanidines) : ce sont des polymères d'unités flavaniques, le plus souvent liées entre elles par des liaisons C4-C8. Les précurseurs sont les flavan-3ols (catéchine et épicatechine) et flavan-3,4 diols (Figure 5.B) (Zimmer et Cordesse, 1996 ; Kaczmarek et al., 2020).

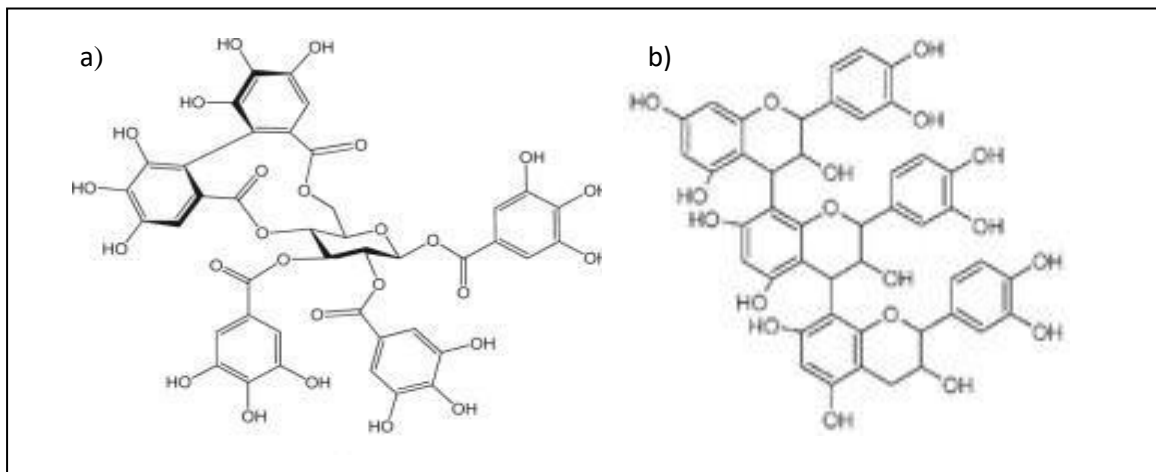


Figure 5 : Structures chimiques de : **A**-Tanins hydrolysables, **B**-Tanins condensés

I.3.3. L'acide tannique

L'acide tannique est un polyphénol végétal dérivé des tanins hydrolysables et fait partie de groupe des gallotanins que l'on trouve, avec d'autres tanins condensés dans plusieurs boissons dont le vin rouge, le café, le thé, et de nombreux aliments comme les raisins, la poire, les lentilles et le chocolat. L'acide tannique possède de nombreuses propriétés uniques. Il possède des propriétés antimutagènes, anti-tumorales, comme il présente une activité contre les micro-organismes (bactéries et virus). De plus, des études ont démontré que son effet antioxydant est puissant. Structuralement, il est composé d'une molécule centrale de glucose à laquelle sont attachées dix molécules d'acide gallique (**Figure 06**) (Gulcin et al., 2010 ; Kaczmarek et al., 2020).

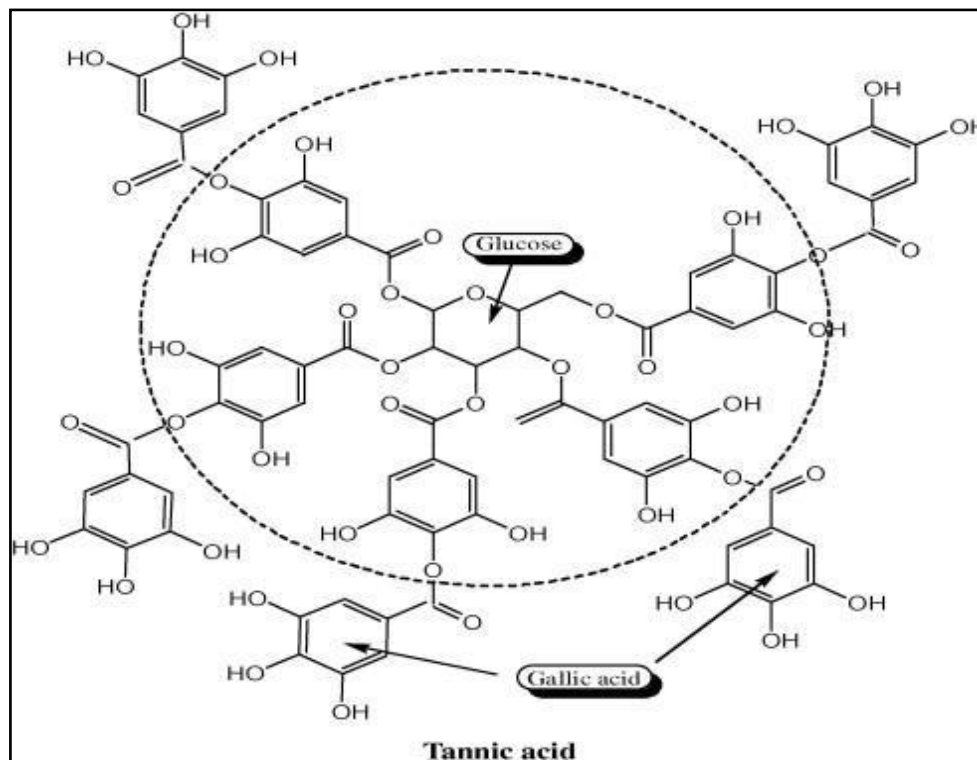


Figure 06 : Structure chimique de l'acide tannique

Chapitre

Matériel et
Méthodes

2

II.1. Animaux d'expérimentation

Notre étude a été réalisée sur 24 rats mâles de souche *Wistar Fischer*, provenant de l'institut Pasteur d'Alger, âgés de deux mois et pesant en moyenne 200g. Ils sont ensuite transférés pour une période d'acclimatation de 15 jours vers le laboratoire d'expérimentation animale de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'université Abderrahmane Mira de Bejaia (**Figure 7**). Ils sont placés en lots de 3 rats dans des cages tapissées de copeaux de bois. Les cages sont nettoyées chaque semaine et les rats sont maintenus dans les conditions standards : un cycle de lumière /obscurité de 12h /12h, une température ambiante et un accès libre à l'eau et à la nourriture. Après la période d'adaptation, les rats ont été répartis en quatre groupes de 6 rats afin de recevoir des régimes alimentaires et traitements différents.



Figure 7 : Photographie originale des rats au niveau du laboratoire d'expérimentation animale.

II.2. Préparation du régime d'induction de la stéatose

Le régime alimentaire destiné pour l'induction de la stéatose (**Figure 8**) est un régime composé de l'aliment de bétail standard additionné de 20 % de l'eau, 10% de sucre (saccharose) et 20 % de graisses animales. Le mélange est mixé, à un feu doux, à l'aide d'un mixeur.



Figure 8 : Photographie de nourriture enrichie en graisses et en sucre.

II.3. Produits chimiques

- La substance polyphénolique utilisée dans cette étude est un extrait composé de tanins et d'acide tannique de marque PROLABO.

- Carboxy méthyle cellulose (CMC), l'eau distillée, la formaline, Kits de dosages de : Alanine Amino-Transférase (ALAT), Aspartate Amino-Transférase (ASAT), Cholestérol de marque CEBIO et Triglycérides de marque BIOLABO.

II.3.1. Préparation du traitement

La préparation de la solution traitement à base de la poudre d'acide tannique et tanins a été réalisée dans du CMC (1%) sous agitation jusqu'à obtention d'une suspension homogène (**Figure 9**), afin d'avoir une dose de traitement de 50mg/ Kg de poids corporel des rats.



Figure 9: Photographie des tanins et de la solution d'acide tannique préparé

II.4. Traitement des rats

La durée de l'expérimentation est de 16 semaines au total. Les lots de rats ont reçus les traitements suivants :

1. Le lot contrôle négatif (6 rats) : Nourriture standard quotidiennement pendant 16 semaines et un gavage par le CMC (1%).
2. Le lot contrôle positif 1 (6 rats) : Régime enrichi en graisse et en sucre quotidiennement pendant 16 semaines et un gavage par le CMC (1%).

3. Le lot contrôle positif 2 (6 rats) : Régime enrichi en graisse et en sucre quotidiennement pendant 14 semaines, suivi de deux semaines de régime alimentaire standard et un gavage par le CMC (1%).
4. Le lot traité par l'acide tannique et tanins (6 rats) : Régime enrichi en graisse et en sucre quotidiennement pendant 14 semaines, suivi de deux semaines de régime alimentaire standard et de gavage gastrique par la solution d'acide tannique et tanins (50mg/kg) (**Figure 10**).

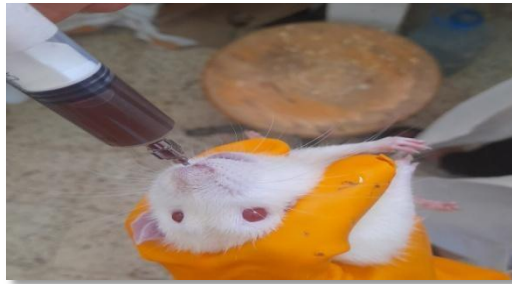


Figure 10 : Photographie lors du gavage

II.5. Paramètres mesurés avant sacrifice des rats

- **Evolution pondérale** : Les rats sont pesés chaque jour en utilisant une balance électronique.
- **La prise de la glycémie** : Avant le sacrifice, des prises de la glycémie à jeun ont été effectuées pour les 24 rats des 4 lots à l'aide d'un glucomètre après avoir récupéré une goutte de sang obtenue par une piqure du bout de la patte (**Figure 11**).



Figure 11 : Photographie lors de la pesée et la prise de la glycémie

II.6. Sacrifice des rats

Au bout des 16 semaines d'expérimentation, les rats ont été sacrifiés, après inhalation de chloroforme, par incision de la jugulaire pour récupérer en premier lieu les échantillons sanguins, suivi d'une dissection rapide afin de récupérer le tissu adipeux et les différents organes à savoir, le foie, la rate, le cœur, le pancréas et les reins. Les organes et tissu ont été

pesés après rinçage à l'eau distillée, puis des échantillons de chaque organe sont conservés d'une part dans la formaline et d'autre part au congélateur à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, pour une investigation ultérieure.

Dans cette étude nous nous sommes intéressés à l'investigation de quelques paramètres biochimiques des plasmas sanguins. Pour cela, le sang récupéré dans des tubes héparinés, a été centrifugé (3000g pendant 15 minutes) pour obtenir les plasmas et les stocker à -80°C (**Figure 12**).



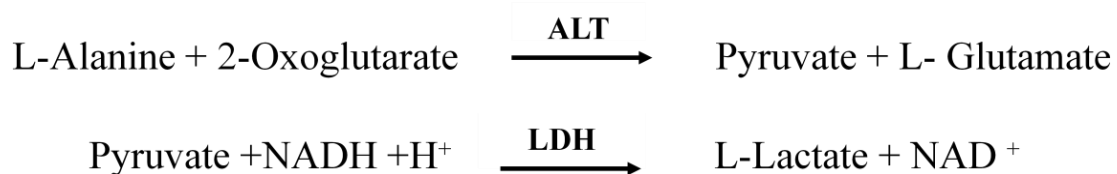
Figure 12 : Photographies illustratives du sacrifice et dissection des rats.

II.7. Dosage des paramètres biochimiques

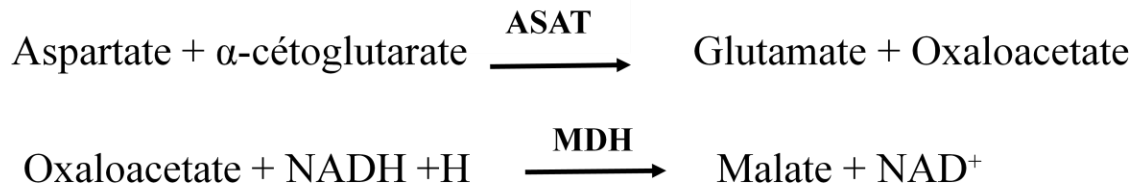
Les dosages ont été effectués au niveau du laboratoire de Biochimie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie à l'aide des kits de dosages commerciaux de marque CEBIO et BIOLABO.

II.7.1 Dosage des transaminases (ASAT et ALAT)

L'alanine aminotransférase ou la glutamate-pyruvate transaminase (TGP) catalyse la réaction transaminase entre L-alanine et le 2-Oxoglutarate. Le pyruvate formé est réduit en lactate en présence de LDH. Au fur et à mesure que les réactions se déroulent, le NADH est oxydé en NAD. Le schéma réactionnel est le suivant :



L'Aspartate aminotransférase initialement appelée glutamate oxalo acétate-transaminase (GOT) catalyse le transfert d'un groupe aminé d'aspartate vers l' α -cétoglutarate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au Malate par Malate déshydrogénase (MDH) :

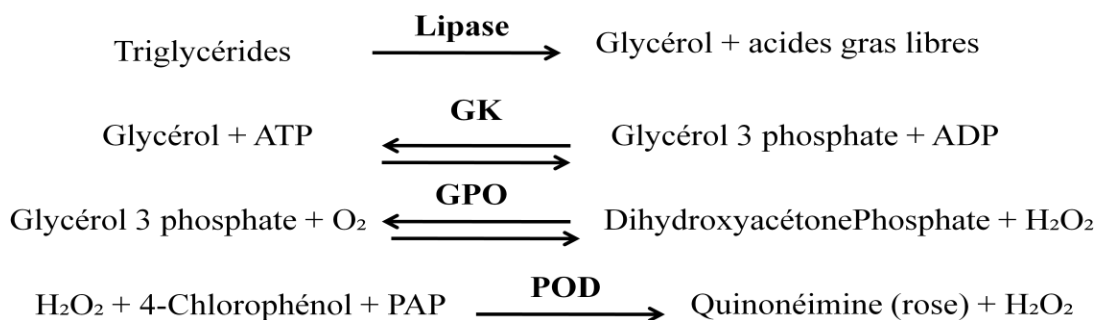


Initialement, aussi bien pour le dosage d'activité de l'Alanine Amino-Transférase (ASAT) et l'Aspartate Amino-Transférase (ALAT), les réactifs ont été préparés par le mélange de 4 volumes de réactif R1 (substrat ASAT/ALAT) avec 1 volume de réactif R2 (coenzyme ASAT/ALAT), une même méthode pour les deux réactifs ASAT et ALAT, suivi d'une pré-incubation pendant 5 min à 37°C. Le mélange réactionnel est composé de 1ml du réactif (R1+R2) et de 100µl d'échantillon de plasma. Les lectures d'absorbances ont été réalisées pendant 4 minutes à un intervalle de 60s à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 340 nm contre le blanc réactif. L'expression des résultats a été effectuée via la formule suivante :

$$\text{Activité transaminases (UI/L)} = \Delta A/\text{min} * 1746$$

II.7.2. Dosage des triglycérides

Le principe de dosage est basé sur la méthode de Fossati et Prencipe couplée à une réaction de Trinder. Le schéma réactionnel est le suivant :



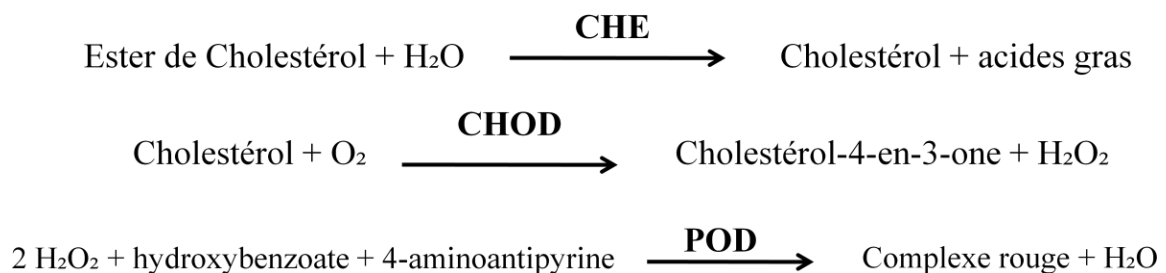
Au début, pour le dosage des triglycérides, les réactif ont été préparé par le mélange de R1 (le tampon) +R2 (les enzymes), suivi d'une agitation douce jusqu'à une dissolution complète des enzymes dans le tampon et une incubation pendant 2 minutes à température ambiante. Le mélange réactionnel est composé de 1ml du réactif (R1+R2) et de 10µl d'échantillon de plasma hépariné (Dosage), pour le blanc 1ml du réactif et 10µl d'eau déminéralisée, pour l'étalon 1ml du réactif et 10µl d'étalon, suivi d'une homogénéisation et d'une incubation

pendant 5 minutes à 37°C, enfin la lecture des absorbances des échantillons et d'étalon a été faite à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 500 nm, contre le blanc réactif. L'expression des résultats a été effectuée via la formule suivante :

$$\text{Taux de triglycérides} = [\text{Absorbance (Dosage)} / \text{absorbance (Etalon)}] * \text{concentration de l'Etalon}$$

II.7.3 Dosage du cholestérol

Le dosage quantitatif du cholestérol est basé sur la réaction enzymatique suivante :



Initialement, pour le dosage du cholestérol, les réactifs ont été laissés atteindre la température de fonctionnement (entre 2 et 8 °C) avant l'usage, le mélange réactionnel est composé de 10µl d'échantillon (plasma hépariné) et 1ml du réactif (Dosage), pour le calibrant 1ml de réactif et 10µl de calibrant, pour le blanc 1ml de réactif et 10µl d'eau distillée, suivi d'une homogénéisation et d'une incubation de 10 minutes à 37°C. Enfin, la lecture des absorbances des échantillons et du calibrant a été faite à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 510 nm contre le blanc réactif. L'expression des résultats a été effectuée via la formule suivante :

$$\text{Taux de Cholestérol (mg/dl)} = [\text{Absorbance Echantillon (Dosage)} / \text{Absorbance calibrant}] * 200 \text{ mg/dl (valeur calibrant)}$$

$$\text{Cholestérol (mg/dl)} * 0.02586 = \text{Cholestérol (mmol/L)}$$

II.8. Analyse statistique

Les résultats de cette étude ont été exprimés en moyenne ± moyenne d'erreur standard (SEM). Les données expérimentales ont été analysées à l'aide d'un logiciel GraphPad prism 5. L'analyse de variance, *one way* ANOVA a été utilisé avec un post-test de Tukey's, et affirme que les populations sont différentes avec un risque d'erreur tel que ^{##}P<0,05 les résultats sont considérés significatifs ; ^{*}P<0,01 les résultats sont considérés hautement significatifs ; ^{###}P<0,001 les résultats sont considérés très hautement significatif.

Chapitre

Résultats et discussion

3

III.1. Résultats de l'évolution des poids corporels des rats

Les résultats de l'évolution des poids corporels des rats sont représentés dans la figure suivante :

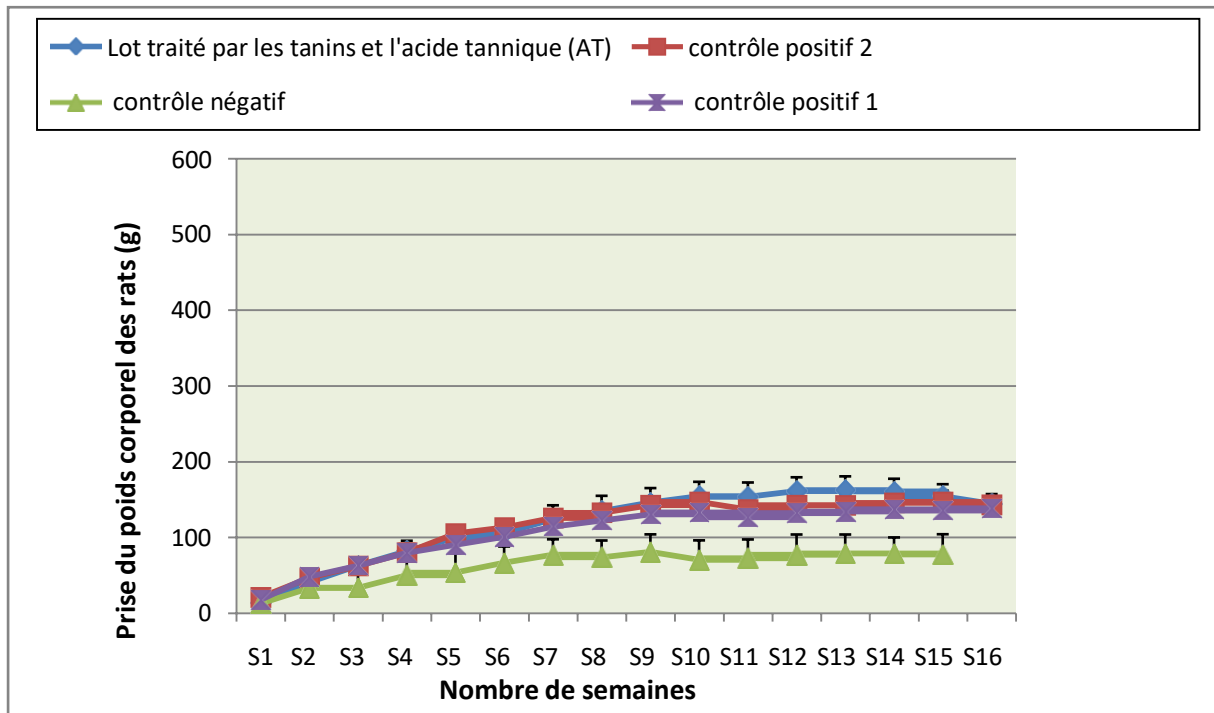


Figure 13 : Evolution des poids corporels des rats durant les semaines d'expérimentation.

Les résultats montrent une différence significative des 3 lots (contrôle positif 1, contrôle positif 2 et lot traité par les tanins et l'acide tannique) par rapport au contrôle négatif. Une augmentation importante pendant les 5 premières semaines en moyenne de 100 grammes/ rat des 3 lots (contrôle positif 1, contrôle positif 2 et lot traité par les tanins et l'acide tannique) a été enregistrée, on considère que cette période est une phase de prise de poids et de croissance. A partir de la 5^{ème} semaine jusqu'à la 14^{ème} semaine, les poids des rats ont augmenté en moyenne de 50 grammes/rat, on considère que cette période est une phase de prise de poids seulement et fin de croissance. A la 15^{ème} semaine, le régime enrichi en graisse et en sucre a été arrêté pour les lots contrôle positif 2 et celui traité par l'acide tannique, on remarque suite à ça une stabilité de la prise de poids. Un léger déclin de poids des rats a été enregistré chez les rats traité par l'extrait des tanins et d'acide tannique, contrairement au lot contrôle positif 1 on note une continuation d'augmentation de son poids corporel. Tandis que le lot contrôle négatif a enregistré une augmentation de poids on moyenne de 46 grammes jusqu'à 7^{ème} semaine, après on remarque une stabilité dans la prise de leurs poids.

Nos résultats montrent une augmentation remarquable de poids corporel des rats des trois lots contrôle positif 1 et contrôle positif 2 et le contrôle traité par l'acide tannique par rapport au rats de contrôle négatif. Nos résultats sont compatibles à l'étude de **Kucera et al. (2011)** sur l'induction de la stéatose hépatique par des régimes enrichis en graisses, qui a montré que ces régimes ont provoqué une obésité, une stéatose hépatique et une dyslipidémie.

Pour les rats contrôle positif 2, après avoir changé le type de régime pendant 15 jours on remarque une stabilité du poids corporel, donc l'arrêt de régime enrichi en graisse et en sucre il a pu empêcher la progression de la stéatose hépatique mais aussi il n'a pas pu l'améliorer. Par contre chez le contrôle traité par l'extrait des tanins et l'acide tannique pendant 15 jours, on remarque une légère diminution de leurs poids corporel, cette diminution peut être due à l'effet de l'extrait de tanins et d'acide tannique. Ceci est également obtenu dans une étude faite par **Jian et al. (2019)** sur l'effet de l'extrait de péricarpe de *Trapa quadrispinosa*, qui contient principalement des tannins hydrolysables, sur les souris atteintes de la stéatose hépatique induite par un régime enrichi en graisse, cette étude a été faite pendant huit semaines, dont les résultats ont montré une diminution significative du poids corporel. Aussi nos résultats sont compatibles aux résultats de **Hsu et al. (2007)** sur l'effet de l'acide gallique (qui est un monomère de l'acide tannique) sur la dyslipidémie, l'hépatostéatose et le stress oxydatif induite par un régime enrichi en graisses, l'acide gallique (AG) a été administré en supplément à des doses de 50 et 100 mg/kg de rat pendant une période de 10 semaines. Les résultats ont montré que le poids corporel dans le groupe traité par l'AG a été significativement diminué par rapport au groupe ayant reçu le régime enrichi en graisse.

III.2. Résultats de la morphologie des foies des rats

Les différents résultats des observations macroscopiques qui ont été faites pour évaluer l'effet de l'extrait des tanins et d'acide tannique sur la stéatose hépatique sont illustrés dans la figure 14.

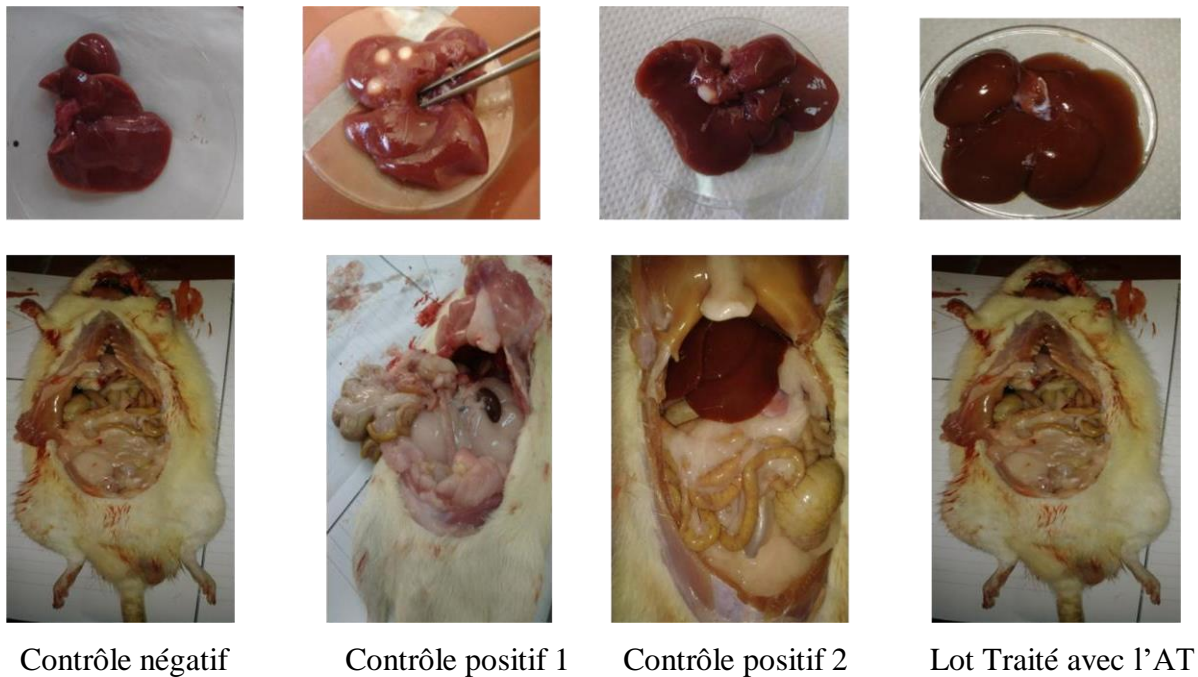


Figure 14: Photographies originales illustratives des foies et des tissus adipeux.

L'examen morphologique macroscopique montre que le foie des rats de groupe contrôle négatif est sain et la quantité de la graisse est presque nulle (non récupérée), contrairement au groupe contrôle positif 1 (régime enrichi en graisse et en sucre) où on remarque, la présence de la graisse en quantité élevée, nettement observée à l'œil nu, au niveau des foies, ce qui confirme le développement d'une stéatose hépatique. Le groupe contrôle positif 2 a également développé cette stéatose, comme il présente une quantité de graisse au niveau hépatique mais en moindre quantité par rapport au groupe contrôle positif 1. Tandis que chez le groupe traité par l'acide tannique, on a observé un foie sain pour certains rats et pour certains d'autres la présence des vacuoles de graisses hépatiques qui sont en train de se vider, la graisse est présente avec une quantité non considérable. Cette diminution peut être due à l'effet de l'extrait des tannins et d'acide tannique qui a pu inverser l'accumulation excessive de graisse et réduire la stéatose induite par le régime enrichi en graisse et en sucre.

Nos résultats révèlent la présence des gouttelettes de lipides hépatiques dans le foie des rats du contrôle positif 1 et contrôle positif 2 par rapport au lot contrôle négatif, une disparition des gouttelettes lipidiques a été observée chez les rats traité par l'extrait de tanins et d'acide tannique. De plus, une diminution de la masse adipeuse a été mise en évidence chez le contrôle positif 2 et le lot traité par l'acide tannique, ceci a été obtenu dans l'étude de **Sousa et al. (2020)** sur l'effet de l'acide gallique sur la stéatose hépatique chez les souris obèses, qui

ont montré une diminution de la masse adipeuse et des gouttelettes lipidiques dans le groupe traité par l'acide gallique.

III.3. Résultats des poids des organes des rats

Les différents résultats qui ont été obtenus après la pesée des organes sont représentés dans le tableau ci-dessous

Tableau IV : Résultats de poids des différents organes chez les lots témoins et le lot traité par l'extrait de tanins et de l'acide tannique. Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne \pm l'écart-type.

Organes	Poids (g)			
	Contrôle négatif	Contrôle positif 1	contrôle positif 2	Contrôle traité per l'acide tannique
Le foie	11,65 \pm 1,34	12,18 \pm 1,82	10,84 \pm 1,04	11,80 \pm 1,96
Rein	1,23 \pm 0,14	1,10 \pm 0,21	1,25 \pm 0,20	1,08 \pm 0,14
Cœur	1,44 \pm 0,16	1,28 \pm 0,18	1,15 \pm 0,07	1,13 \pm 0,17
Rate	0,79 \pm 0,13	0,76 \pm 0,10	0,81 \pm 0,09	0,79 \pm 0,13
Pancréas	0,39 \pm 0,22	0,48 \pm 0,22	0,74 \pm 0,11	0,76 \pm 0,20
Tissus adipeux	/	17,30 \pm 8,61	7,72 \pm 2,35	8,69 \pm 3,56

D'après les résultats ci-dessus, représentant les poids des organes et des tissus adipeux, aucune différence n'a été enregistrée pour les poids du cœur, de la rate, des reins et de pancréas. Cependant, on constate une légère augmentation non significative ($P > 0.05$) de poids du foie dans le contrôle positif 1 (12,18 g) par rapport aux contrôle négatif (11,65 g), ceci peut être due à une légère accumulation de la graisse dans le foie, par contre une diminution du poids du foie a été enregistrée chez le lot traité par l'extrait de tanins et de l'acide tannique (11,80g) par rapport au contrôle positif 1 (12,18 g). La réduction de poids de foie est probablement due à l'effet de l'extrait des tanins et d'acide tannique sur le taux de graisses accumulées. Nos résultats sont compatibles à ceux trouvés par **Jian et al. (2019)**, son étude faite pour tester l'effet de l'extrait de péricarpe de *Trapa quadrispinosa* qui contient principalement des tannins hydrolysables sur les souris atteintes de la stéatose hépatique non alcoolique, induite par un régime enrichi en graisses, les résultats de cette étude montre une réduction du poids du foie chez les rats traités par l'AG.

III.4. Résultats de la prise de la glycémie

Les différentes concentrations de la glycémie à jeun ont été mesurées avant le sacrifice pour évaluer les taux de glucose dans le sang. Les résultats sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau V : Variation des taux de la glycémie chez les lots de rats témoins et le lot de rats traités par l'extrait des tanins et l'acide tannique. Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne± l'écart-type.

Lots	Contrôle négatif	Contrôle positif 1	Contrôle positif 2	Lot traité par l'extrait des tanins et l'acide tannique
Glycémie (g/l)	0,9± 0,12	1,3±0.19	1.29±0.13	1.32±0.06

Les résultats de la prise de la glycémie montrent que le contrôle positif 1 représente un taux de glycémie élevé à jeun (1,3 g/l) par rapport à la norme qui est comprise entre 0,72et1g/l (**Narayanankutty et al., 2018**) et au lot négatif avec une moyenne de glycémie de 0,9 g/l, ce qui nous a permis de déduire que le traitement des rats avec un aliment enrichi en graisse et en sucre pendant 14 semaines a peut être induit un déclenchement d'une insuffisance à l'insuline suivi d'un diabète de type 2. Chez le lot contrôle positif 2, on remarque une élévation de taux de glycémie (1,29 g/l) par rapport au lot positif 1 (1,3 g/l), donc on déduit que l'arrêt du régime enrichi en graisses et en sucre n'a pas d'effet sur le diabète. Chez les rats traités par les tanins et l'acide tannique, on remarque que leurs taux de glycémie sont aussi maintenus à 1,32 g/l (même avec le lot contrôle positif 1), donc on constate que le traitement avec les tanins et l'acide tannique n'a pas pu remédier au diabète contrairement à l'étude de **Chao et al. (2014)** sur les effets bénéfiques de l'administration d'acide gallique sur le modèle d'hépatostéatose induite par un régime enrichi en graisse. Les résultats de dosage ont montré une amélioration du taux du glucose et de l'insuline au bout de 16 semaines.

III.5. Résultats du bilan lipidique

Le bilan lipidique, aussi appelé exploration d'une anomalie lipidique, est un ensemble de dosages permettant de surveiller les taux des lipides dans le sang, en particulier le cholestérol et les triglycérides. Dans cette étude, les différentes concentrations du cholestérol et de triglycérides ont été évaluées dans le sang des rats soumis à un régime riche en graisse et en sucres.

III.5.1. Résultats des taux des triglycérides

La mesure de la concentration en triglycérides sanguins est importante dans le diagnostic et le suivi des hyperlipidémies. Son augmentation peut être d'origine génétique ou secondaire à d'autres désordres métaboliques tel que : le diabète mellitus, les hyper et hypothyroïdies, les maladies hépatique.

Les différentes concentrations des triglycérides ont été mesurées pour évaluer leurs taux dans le sang des rats soumis à un régime enrichi en graisse et en sucres. Les résultats sont représentés dans l'histogramme suivant :

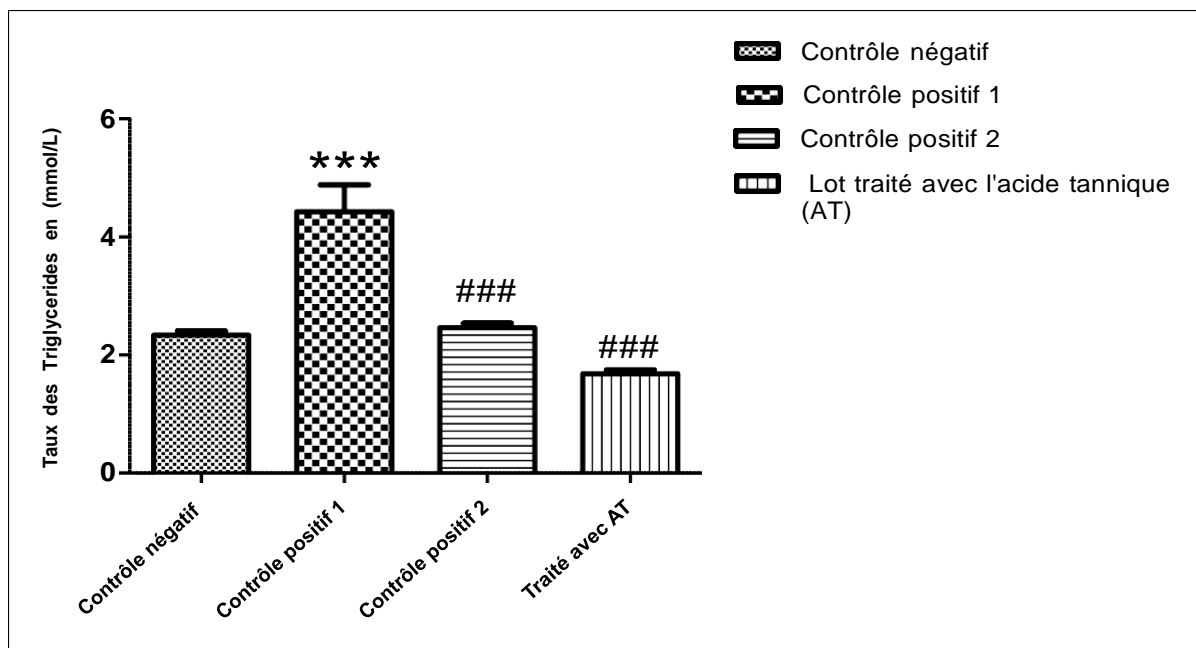


Figure 15 : Taux des triglycérides sanguins chez le lot de rats traités par l'extrait de tanins et de l'acide tannique (50mg/kg) comparés aux différents lots témoins. Les résultats présentés est une moyenne \pm SEM (n=6). ***P<0.001 indique une comparaison au groupe contrôle négatif ; ###P<0.001 indique une comparaison au groupe contrôle positif 1.

D'après les résultats illustrés dans la figure 15, le contrôle positif 1 présente une élévation très hautement significative de taux de triglycérides (P <0,001) qui dépasse 4 mmol/l par rapport

au contrôle négatif avec un taux de 2,10 mmol/l et par rapport à la norme qui est comprise entre 1,8 et 2,3mmol/l (Santini et al., 2020). Pour le contrôle positif 2, on remarque une réduction très hautement significative ($P<0,001$) de taux de triglycérides (2,26) mmol/l par rapport au contrôle positif 1 (4,42) mmol/l. Une diminution très hautement significative ($P<0,001$) de taux de triglycérides (1,85mmol/l) a été enregistrée chez les rats traités par les tanins et l'acide tannique par rapport au contrôle positif 1 (4,42mmol/l).

III.5.2. Résultats de taux du cholestérol

Le cholestérol est un composant constitutif des membranes cellulaires et le principal régulateur de leur fluidité. Le dosage du cholestérol est utilisé dans le diagnostic et la surveillance des lipidoses (maladies du foie, la fonction biliaire, l'absorbance intestinale ou les troubles de la thyroïde).

Dans cette étude, les différentes concentrations du cholestérol ont été évaluées dans le sang des rats soumis à un régime enrichi en graisse et en sucres. Les résultats sont représentés dans la figure suivante :

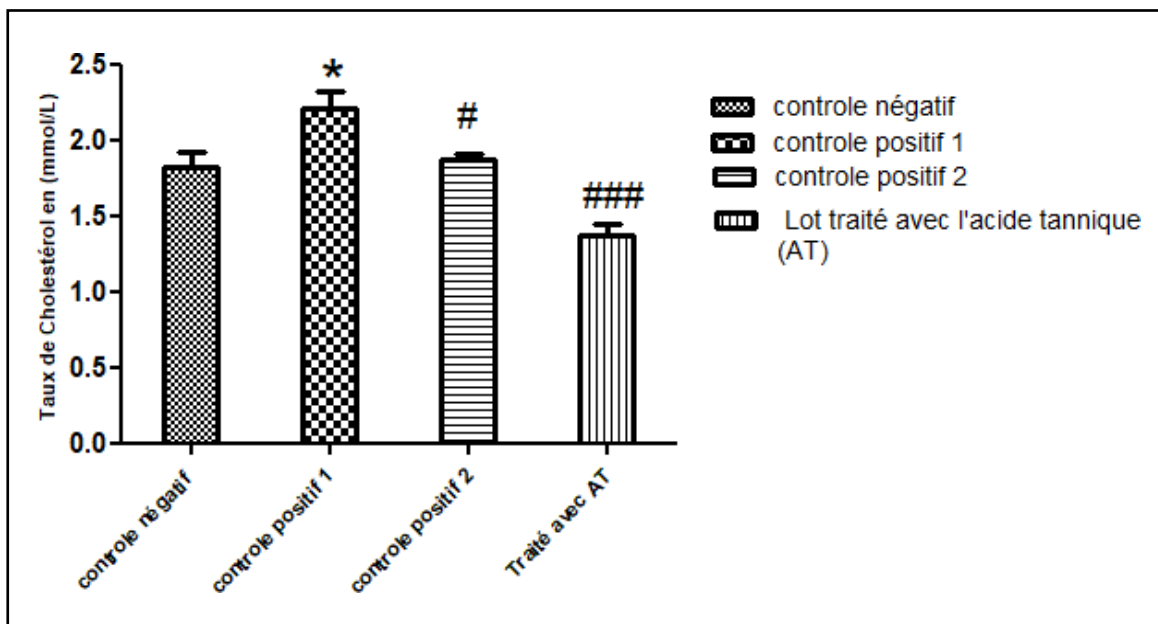


Figure 16 : Taux du cholestérol sanguins chez le lot de rats traités par l'extrait de tanins et de l'acide tannique (50mg/kg) comparés aux différents lots témoins. Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne \pm SEM (n=6). * $P<0,05$ indique une comparaison au groupe contrôle négatif, # $p<0,05$ indique une comparaison au groupe contrôle positif 1, ### $p<0,001$ indique une comparaison au groupe contrôle positif 1.

D'après l'histogramme ci-dessus, le contrôle positif 1 représente une élévation significative de taux du cholestérol ($P<0,05$) qui dépasse 2 mmol/l par rapport au contrôle négatif (1,82 mmol/l) et par rapport à la norme qui est comprise entre 1,7 et 2 mmol/l (Santini et al., 2020).

Chez les rats contrôle positif 2, on remarque une réduction significative ($P < 0,05$) de taux du cholestérol (1,86 mmol/l) par rapport au contrôle positif 1 (2 mmol/l), cependant chez les rats traités par les tanins et l'acide tannique on note une diminution très hautement significative ($P < 0,001$) de taux du cholestérol (1,37 mmol/l) par rapport au lot contrôle positif 1 (2,20 mmol/l).

Les résultats issus de notre étude expérimentale révèlent une augmentation significative de taux du cholestérol et des triglycérides chez le contrôle positif 1 par rapport au contrôle négatif, cette élévation est peut être due au régime enrichi en graisse et en sucre qui a induit une accumulation de la graisse, hypercholestérolémie et hyperglycémie. Cependant, chez les rats contrôle positif 2 on enregistre une réduction significative de taux du cholestérol et des triglycérides par rapport au contrôle positif 1, donc on déduit que le retour à l'alimentation saine a provoqué une diminution de leurs taux. Chez les rats traités par les tanins et l'acide tannique, on constate une diminution très hautement significative de taux de cholestérol et de triglycérides par rapport au lot contrôle positif 1, on suppose que l'acide tannique a induit une réduction significative de ces paramètres.

Nos résultats sont comparables aux plusieurs travaux précédents, on cite l'étude de **Yugarani et al. (1992)** qui a montré l'effet hypocholestérolémiant de l'acide tannique (AT), où l'AT il a été utilisé comme supplément (100mg/rat/jour) pour les rats nourris au régime enrichi en graisses. L'étude a été faite pendant 10 semaines, le cholestérol total, le cholestérol des lipoprotéines de basse densité et les triglycérides (TG) du plasma ont été réduits de 33,3%, 29,6% et 65,1%, respectivement. Par ailleurs, l'étude de **Chao et al. (2014)**, qui a évalué les effets bénéfiques de l'administration d'acide gallique sur le modèle d'hépatostéatose induite par un régime enrichi en graisses chez des souris C57BL/6 traité par l'acide gallique (50 et 100 mg/kg/jour, par voie orale) pendant 16 semaines. Les résultats des dosages ont montré que l'acide gallique a inversé l'augmentation des paramètres lipidiques HDL, taux de cholestérol total et triglycéride.

Les tanins contiennent des cycles aromatiques portant des groupes hydroxyles, qui leur donnent une activité chimique importante, les amenant à former des complexes avec d'autres macromolécules, comme les glucides, ou les membranes cellulaires bactériennes. Leurs principales caractéristiques sont la complexation et la précipitation des protéines (**Szczurek, 2021**), cela nous a permis de supposé que la diminution de taux des triglycérides et du cholestérol est peut être due à la complexation de l'acide tannique au composés de

l'alimentation du régime enrichi en graisse et en sucre et a facilité leurs éliminations au lieu de leurs absorptions.

III.6. Résultats du bilan hépatique : Dosage des transaminases

Les transaminases sont des enzymes se trouvent dans les cellules de l'organisme, particulièrement au niveau des muscles et du foie. Au cours de la lésion hépatique, les enzymes (ASAT, ALAT) ont tendance à s'écouler dans la circulation sanguine en raison de leur emplacement cytoplasmique, ce qui facilite leur mise en circulation en repense à des dommages à l'intégrité structurelle du foie **Afoz et al. (2014)**. Dans cette étude, les différentes activités de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase ont été évaluées dans le sang des rats soumis à un régime enrichi en graisse et en sucres.

III.6.1 Résultats de taux d'Alanine Amino-Transférase (ALAT)

Les différentes activités d'ALAT ont été mesurées pour évaluer leurs taux dans le sang des lots de rats en expérimentation pour un modèle de stéatose induite par un régime enrichi en graisse et en sucre. Les résultats sont représentés dans la figure 17.

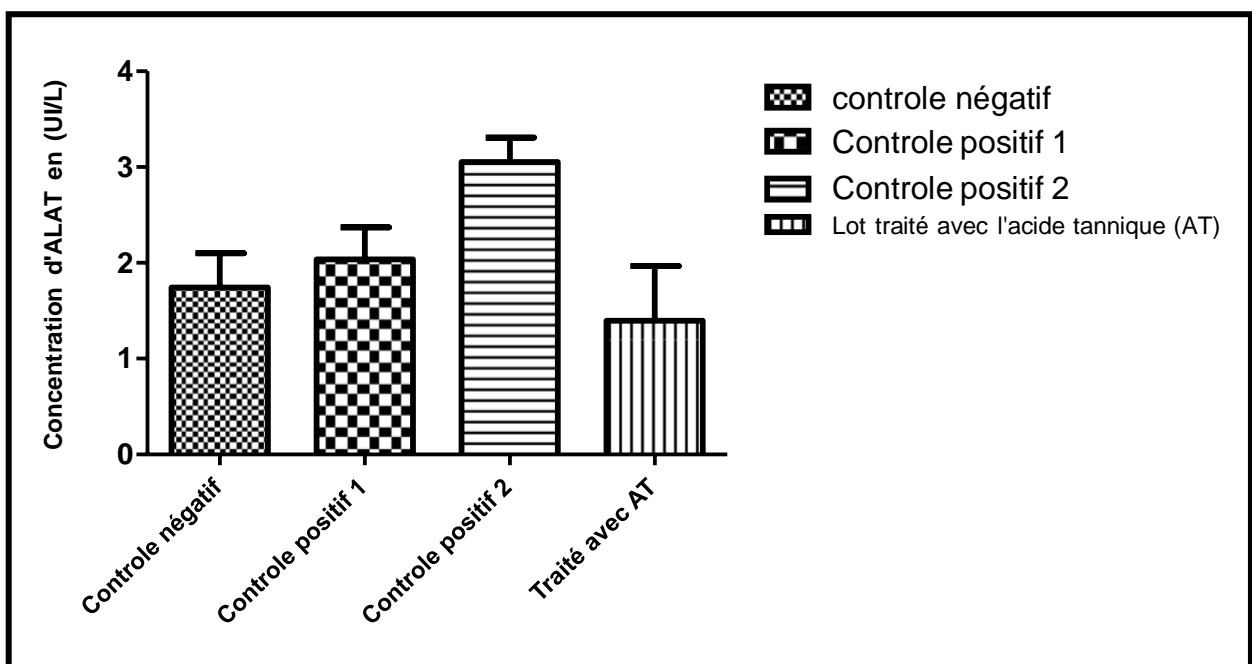


Figure 17 : Variation de l'activité enzymatique de l'alanine aminotransférase (ALAT) chez les rats traités par l'extrait de tanins et de l'acide tannique (50mg/kg) et les rats témoins. Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne \pm SEM (n=6).

D'après l'histogramme ci-dessus, on remarque que la valeur la plus élevée est enregistrée chez le contrôle positif 2 (3,0555 UI/L), suivi par le lot contrôle positif 1 avec une valeur de

2,037UI/L. tandis que la plus faible valeur est enregistrée chez le lot traité par l'extrait de tanins et de l'acide tannique (1,3968UI/L) et le contrôle négatif (1,74UI/L) qui sont dans la fourchette de la norme qui est comprise entre 1,8-3 UI/L (Fall, 2011 ; Santini et al., 2020). A noter que ces différences de résultats remarquées n'ont donnée aucune différence significative par le test statistique.

III.6.2. Résultats de taux d'Aspartate Amino-Transférase (ASAT)

Les différentes activités d'ASAT ont été mesurées pour évaluer leurs taux dans le sang des lots de rats en expérimentation pour un modèle de stéatose induite par un régime enrichi en graisse et en sucre. Les résultats sont représentés dans la figure 18.

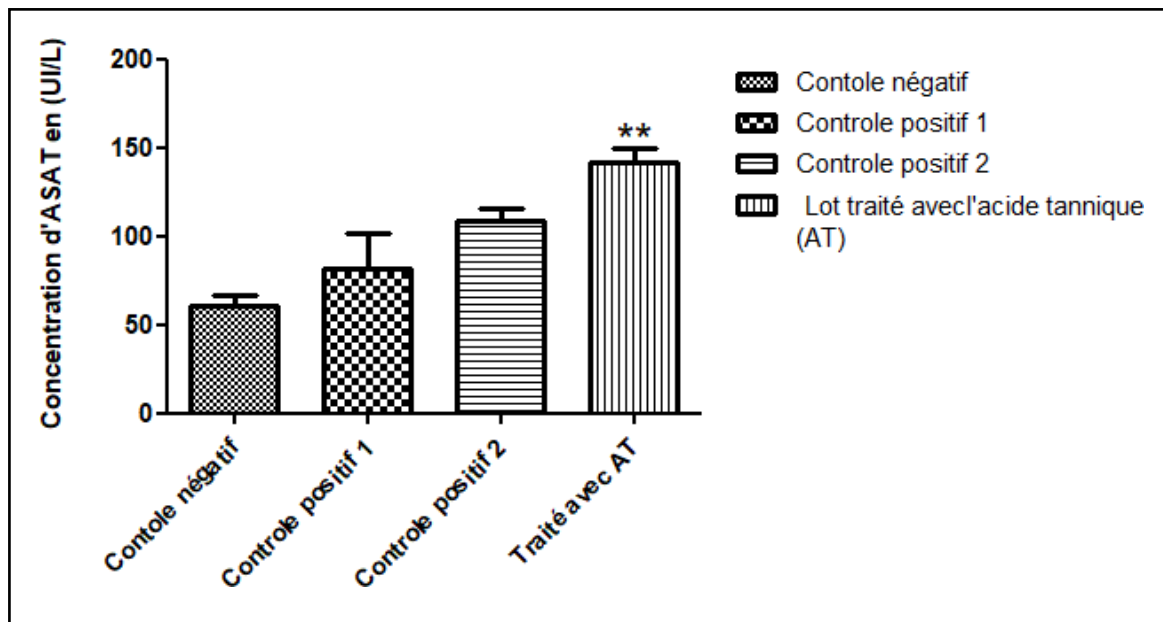


Figure 18 : Variation de l'activité enzymatique de l'aspartate aminotransférase (ASAT) chez les rats traités par l'extrait de tanins et de l'acide tannique (50mg/kg) et les rats témoins. Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne \pm SEM (n=6). **P<0,01 indique une différence hautement significative par rapport au contrôle positif 1.

Les résultats illustrés en histogramme ci-dessus ne présentent aucune différence significative entre le contrôle négatif (60,819UI/L), le contrôle positif 1 (81,6255UI/L) et le contrôle positif 2 (108,6885UI/L) qui sont dans la fourchette de la norme comprise entre 25 et 130 UI/L (Fall, 2011; Santini et al., 2020), tandis qu'on remarque une augmentation hautement significative (P<0,01) de taux de l'ASAT chez le lot traité (141,8625UI/L) par rapport au lot contrôle positif (81,6255UI/L).

Les résultats issus de notre étude expérimentale révèlent une différence non significative des taux d'ALAT entre les quatre lots évalués et aussi une différence non significative des taux d'ASAT entre les lots négatif, positif 1 et positif 2, mais une augmentation hautement significative a été constatée chez le lot traité par les tanins et l'acide tannique à 150 UI/L, on suppose que les lots traités avec le régime enrichi en graisse et en sucre provoque une stéatose mais sans signe de nécrose, donc pas de progression à une stéatohépatite et pas d'écoulement d'ALAT dans la circulation sanguine. L'augmentation du taux d'ASAT chez le lot traité serait due probablement à un effet toxique d'acide tannique sur d'autres organes. Nos résultats sont comparables à l'étude de **Kucera et al. (2011)** ayant montré que l'alimentation avec un régime enrichi en graisse n'a pas provoqué de changements significatifs dans l'activité sérique d'ALAT et que ces modèles nutritionnels chez les rats ne produisaient pas les lésions hépatiques typiques de la stéatohépatite humaine chez les rats. Contrairement à une autre étude de **Chu et al. (2016)** sur l'effet de l'acide tannique sur la fibrose hépatique induite par le tétrachlorure de carbone *in vivo* et *in vitro*, les résultats de cette étude a démontré l'effet hépatoprotecteur, antioxydant et anti-inflammatoire de l'acide tannique, les résultats montre que le niveau d'ALAT a augmenté de manière significative après administration du CCl₄, a été considérablement réduit dans le groupe traité par l'acide tannique, ce qui suggère que l'acide tannique prévient les dommages hépatiques. Aussi l'étude de **Chao et al. (2014)**, menée sur les effets de l'administration d'acide gallique sur le modèle d'hépatostéatose induite par un régime enrichi en graisses, réalisée sur des souris C57BL/6 traité par l'AG (50 et 100 mg/kg/jour, par voie orale) pendant 16 semaines, a démontré une amélioration d'ALAT et d'ASAT lors des dosage des paramètres sériques. Les résultats ont montré que le traitement avec AG avait un effet hépatoprotecteur significatif sur la stéatose induite par le régime enrichi en graisse.

Conclusion

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) couvre un large éventail de diverses maladies du foie, le fardeau clinique de la NAFLD ne se limite pas seulement à la morbidité et à la mortalité liées au foie, mais implique également plusieurs dysfonctionnements extra-hépatiques. Actuellement, aucun traitement efficace n'est disponible pour la NAFLD, pour développer des options préventives et thérapeutiques efficaces les chercheurs ont mené à étudier les effets thérapeutiques des plantes médicinales.

Dans cette étude on a choisi d'étudier l'effet d'un extrait polyphénolique contenant l'acide tannique sur la stéatose hépatique, les résultats sont basés sur un régime alimentaire enrichi en graisse et en sucre de 14 semaines qui a provoqué une stéatose hépatique. Fait intéressant, il est important de noter que la stéatose hépatique induite par ce régime peut être partiellement inversée suite au traitement par les tanins et de l'acide tannique. Nos résultats indiquent que cet extrait possède un effet hépatoprotecteur et anti-obésité dont il a montré une diminution légère de poids corporel et de poids du foie chez les rats et une réduction significative de 55% de la masse du tissu adipeux ($P < 0,05$), un rétrécissement observé des vacuoles lipidiques sur quelques foies des rats et une suppression totale sur d'autres, une baisse hautement significative de 50% des concentrations de triglycérides et du cholestérol ($P < 0,01$), un taux d'Alanine Amino-Transférase normale et une augmentation de taux d'Aspartate Amino-Transférase.

Ces changements sont probablement utiles en tant que biomarqueurs d'action préventive. Enfin, l'enquête actuelle fournit des preuves supplémentaires à l'appui de l'acide tannique en tant que composé alimentaire naturel capable d'améliorer la stéatose hépatique non alcoolique mais cette étude reste préliminaires qui mérite d'être reprise en :

- Etude histologique du foie
- Etude d'activité enzymatique d'autres organes
- Etude de l'activité de la catalase
- Etude de la toxicité des différentes concentrations de l'acide tannique

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

-A-

- Abdel-Misih S R et Bloomston, M. Liver anatomy. *Surgical Clinics* ; 2010, 90(4) : 643-653.
- Abenavoli L, Larussa T, Corea A et al. Dietary Polyphenols and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients* ; 2021, 13 :494.
- Afroz R, Tanvir M F, Hossain S H et al. Protective effect of sundarban honey against acetaminophen-induced acute hepatonephrotoxicity in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* ; 2014, 10 : 1155-143782.
- Aguirre L, Portillo M P, Hijona E et al. Effects of resveratrol and other polyphenols in hepatic steatosis. *World journal of gastroenterology: WJG* ; 2014, 20(23) : 7366-7680.
- Al-Malki AL, Abo-Golayel MK, Abo-Elnaga G et al. Hepatoprotective effect of dandelion (*Taraxacum officinale*) against induced chronic liver cirrhosis. *Journal of Medicinal Plants Research* ; 2013, 7(20) : 1494-1505.

-B-

- Bohui G S P, Adima AA, Niamké FB et al. Etude comparative de trois méthodes d'extraction des flavonoïdes totaux à partir des feuilles de plantes médicinales: *Azadirachta indica* et *Psidium guajava*. *Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie* ; 2018, 46 : 50-58.
- Boursier, J. Définition, épidémiologie, facteurs de risque ; 2019 : 13-20.
- Bouzouita K. Phytovigilance : Enquête auprès des pharmaciens officinaux d'Oujda : UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT ; 2016 : 22.

-C-

- Chao J, Huo T I, Cheng H Y et al. Gallic acid ameliorated impaired glucose and lipid homeostasis in high fat diet-induced NAFLD mice. *PLoS one* ; 2014, 9(6) : e96969.
- Chen L, Liu J, Mei G et al. Quercetin and non-alcoholic fatty liver disease: A review based on experimental data and bioinformatic analysis. *Food and Chemical Toxicology* ; 2021, 154 : 112314.
- Chu X, Wang H, Jiang YM et al. Ameliorative effects of tannic acid on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in vivo and in vitro. *Journal des sciences pharmacologiques* ; 2016, 130 (1) : 15-23.
- Chung M Y, Song J H, Lee J et al. Tannic acid, a novel histone acetyltransferase inhibitor, prevents non-alcoholic fatty liver disease both in vivo and in vitro model. *Molecular metabolism* ; 2019, 19 : 34-48.

-D-

-De Moraes A C N, de Andrade C B V, Ramos I P R et al. Resveratrol promotes liver regeneration in drug-induced liver disease in mice. *Food Research International* ; 2021,142 : 110185.

-E-

-Enika L, Chiuman L, Nasution A N et al. Anti-Dyslipidemia Activity from Lemon Pepper in PTU and High Fat Diet Induced Rats. *IEEE International Conference on Health, Instrumentation et Measurement, and Natural Sciences (InHeNce)* ; 2021 : 1-6.

-Engin A. Stéatose hépatique non alcoolique. *Obésité et lipotoxicité* ; 2017 : 443-467.

-F-

-Fall M, Boukandou M, Fall A D et al. Acute and sub-acute toxicity of the aqueous extract from *Aphania senegalensis* (Juss. ex Poir.) leaves in Wistar rats. *Dakar. Med* ; 2011, 56(1) : 216-223.

-Flavien B et Alexis D. Le foie. *Elsevier* ; 2021,60 : 57-61.

- Francesco V, Luisa B, Claudio G et al. Diet and prevention of coronary heart disease : the potential role of phytochemicals. *Cardiovascular Research* ; 2000, 47(3) :419-425.

-Francque S M, Marchesini G, Kautz A et al. Non alcoholic fatty liver disease : A patient guideline. *JHEP Reports* ; 2021, 3 : 100322.

-Friedman L S et Martin P. Handbook of Liver Disease E-Book. *Elsevier Health Sciences* ; 2017 :15-16.

-Figueiredo M B G D A, Santana V R D, Nardelli M J et al. The effect of the aqueous extract *Peumus boldus* on the proliferation of hepatocytes and liver function in rats submitted to expanded hepatectomy. *Acta Cirurgica Brasileira* ; 2016, 31(9) : 608-614.

-G-

- Gallego-Durán R A, Albillos J, Ampuero et al. Metabolic-associated fatty liver disease: From simple steatosis toward liver cirrhosis and potential complications. Proceedings of the Third Translational Hepatology Meeting, organized by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Gastroenterología y Hepatología* ; 2022 : 1-11.

-Gerhaedt R. Metabolic zonation of the liver : regulation and implications for liver fonction. *Pharmacolog yet therapeutics* ; 1992, 53(3) : 275-354.

- Gerges S H, Wahdan S A, Elsherbiny D A et al. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of risk factors, pathophysiological mechanisms, diagnostic procedures, and therapeutic interventions. *Science de la vie* ; 2021, 271 : 119220.

-Goetz P, Jaune R. Artichaut, *Cynara scolymus*. *Phytothérapie* ; 2007,5(4) :219-222.

-Gülçin İ, Huyut Z, Elmastaş M et al. Action anti-radicalaire et antioxydante de l'acide tannique. *Revue arabe de chimie* ; 2010, 3 (1) : 43-53.

-H-

-Hsu C L et Yen G C. Effect of gallic acid on high fat diet-induced dyslipidaemia, hepatosteatosis and oxidative stress in rats. *British journal of Nutrition* ; 2007, 98(4) : 727-735.

-I-

-Ipsen D H, Lykkesfeldt J et Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and molecular life sciences* ; 2018, 75(18) : 3313-3327.

-J-

-Jalali M, Mahmoodi M, Mosallanezhad Z et al. The effects of curcumin supplementation on liver function, metabolic profile and body composition in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary therapies in medicine* ; 2020, 48 : 102283.

-Jean-Pierre, B et Serge E. Maladies du foie et des voies biliaires. Flammarion : Médecine-Sciences, 2008 : XI-220.

-Jian T, Lu H, Ding X et al. Polyphenol-rich *Trapa quadrispinosa* pericarp extract ameliorates high-fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism and insulin resistance in mice. *PeerJ* ; 2019, 7 :e8165.

-K-

-Kamali M et Mostafaei A S. Hepatoprotective effect of *Silybum marianum* on experimental hepatotoxicity in broilers. *Comparative Clinical Pathology* ; 2014, 23(4) : 967-973.

-Kaczmarek B. Tannic acid with antiviral and antibacterial activity as a promising component of biomaterials-A minireview. *Materials* ; 2020, 13(14) : 3224.

-Knell A J. Liver function and failure: the evolution of liver physiology. *Journal of the Royal College of Physicians of London*; 1980, 14(3) : 205.

-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.

-Kuraji R ; Sekino S ; Kapila Y et Numabe Y. Periodontal disease related non alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis : An emerging concept of oral liver axis. *Periodontology* ; 2000 ; 2021, 87(1) : 204-240.

-Kucera O, Garnol T, Lotkova H et al. L'effet de la souche de rat, de la composition du régime alimentaire et de la période d'alimentation sur le développement d'un modèle nutritionnel de la stéatose hépatique non alcoolique chez le rat. *Physiol* ; 2011,60 : 317-328.

-L-

-Laddha A P et Kulkarni Y A. Tannins and vascular complications of Diabetes: An update. *Phytomedicine* ; 2019, 56 : 229-245.

-Lafortune M, Denys A, Sauvanet A et Schmidt S. Anatomie du foie : ce qu'il faut savoir. *Journal de radiologie* ; 2007, 88 : 1020-1035.

- **Lecerf J M.** Effets métaboliques du *Curcumin* (obésité, lipides circulants, insulino-résistance, diabète et athérosclérose). *Phytothérapie* ; 2012, 10 : P : 100-104.

- **Limonier A S (2018).** La phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie : Université Aix Marseille. P : 20.

-M-

- **Mahboubi M.** *Cynara scolymus* (artichoke) and its efficacy in management of obesity. *Bulletin of Faculty of Pharmacy* ; 2018, 56(2) : 115-120.

-Morieri ML, Targher G, Lapolla A et al. Changes in markers of hepatic steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes during treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. A multicenter retrospective longitudinal study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* ; 2021, 31(12) : 3474-3483.

- **Moucari R, Marcellin P et Asselah T.** Stéatose au cours de l'hépatite chronique C : rôle de l'insulino-résistance et des facteurs viraux. *Gastroentérologie clinique et biologique*; 2007, 31 : 643-654.

-N-

-Narayanankutty A, Palliyil D M, Kuruvilla K et Raghavamenon A C. Virgin coconut oil reverses hepatic steatosis by restoring redox homeostasis and lipid metabolism in male Wistar rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture* ; 2018, 98(5) : 1757-1764.

- **Nagy LE.** Mechanisms of Hepatic Steatosis. *Comprehensive toxicology Third Edition*, 2018 : 297-305.

-O-

-Omar N, Ismail CAN, Long I. Tannins in the Treatment of Diabetic Neuropathic Pain: Research Progress and Future Challenges. *Front Pharmacol* ; 2022, 12 : 805854.

-P-

-Pan M H, Yang G, Li Set al. Combination of citrus polymethoxyflavones, green tea polyphenols, and Lychee extracts suppresses obesity and hepatic steatosis in high-fat diet induced obese mice. *Molecular nutrition and food research* ; 2017,61(11) : 1601104.

-R-

-Rira M. *Les tanins hydrolysables et condensés: une piste pour la réduction de la production du méthane entérique par les ruminants en milieu tropical* (Doctoral dissertation, Université Clermont Auvergne) ; 2019.

-S-

-Santini S J, Porcu C, Tarantino G et al. Oleuropein overrides liver damage in steatotic mice. *Journal of Functional Foods* ; 2020, 65 : 103756.

- Saraswathi V, Kumar N, Gopal T et al. Lauric acid versus palmitic acid: effects on adipose tissue inflammation, insulin resistance, and non-alcoholic fatty liver disease in obesity. *Biology* ; 2020, 9(11) : 346.

-Savary C. *Étude de la toxicité chronique et du potentiel cancérigène de contaminants de l'environnement séparément et en mélange sur les cellules HepaRG* ; 2014,(Doctoral dissertation, Rennes 1).

-Shabbir U, Rubab M, Daliri EB et al. Curcumin, Quercetin, Catechins and Metabolic Diseases: The Role of Gut Microbiota. *Nutrients* ; 2021, 13(1):206.

- Sümer E, Senturk G E, Demirel Ö U et al. Comparative biochemical and histopathological evaluations proved that receptacle is the most effective part of *Cynara scolymus* against liver and kidney damages ; 2020, 249 : 112458.

-Sumi T, Shirakami Y, Shimizu M et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses hepatic preneoplastic lesions developed in a novel rat model of non-alcoholic steatohepatitis. *SpringerPlus* ; 2013, 2(1) : 101.

-Sousa JN, Paraíso AF, Andrade JMO et al. L'acide gallique oral améliore la stéatose hépatique et le métabolisme en modulant les marqueurs lipogéniques hépatiques chez les souris obèses. *Gérontologie expérimentale* ; 2020, 134 : 110881.

-Szczurek Andrzej. Perspectives on Tannins. *Biomolécules* ; 2021,11(3) : 442.

-T-

-Tan Y, Kim J, Cheng J et al. Green tea polyphenols ameliorate non-alcoholic fatty liver disease through upregulating AMPK activation in high fat fed Zucker fatty rats. *World journal of gastroenterology* ; 2017, 23(21) : 3805–3814.

-**Tanaka M, Sato A, Kishimoto Y, Mabashi-Asazuma H et al.** Gallic acid inhibits lipid accumulation via AMPK pathway and suppresses apoptosis and macrophage-mediated inflammation in hepatocytes. *Nutrients* ; 2020, 12(5) :1479.

-**Trefts E, Gannon M, Wasserman D H.** The liver. *Curr Biol* ; 2017, 27(21): 1147-115.

-V-

-**Valenti L, Riso P, Mazzocchi A et al.** Dietary Anthocyanins as Nutritional Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity* ; 2013.

-**Vallet-Pichard A, Parlati L et Pol S.** Épidémiologie de la stéato-hépatite non alcoolique. Étendue du problème et son impact sur la santé publique. *La Presse Médicale* ; 2019, 48(12) :1459-1467.

-Y-

- **Yugarani T, Tan B K H, Teh M et al.** Effects of polyphenolic natural products on the lipid profiles of rats fed high fat diets. *Lipids* 27 ; 1992 : 181–186.

-Z-

-**Zimmer N et Cordesse R.** Influence des tanins sur la valeur nutritive des aliments des ruminants. *Productions animales* ; 1996, 9(3) : 167-179.

-**Ziolkowska S, Binienda A, Jabłkowski M et al.** The Interplay between Insulin Resistance, Inflammation, Oxidative Stress, Base Excision Repair and Metabolic Syndrome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Molecular Sciences* ; 2021,22(20):11128.

Site web

Anonyme : <https://www.docteurlic.com/maladie/steatose->

Résumés

Résumé : Cette présente étude à été réalisée dans le but de tester l'effet de l'extrait des tanins et de l'acide tannique sur la stéatose hépatique non alcoolique *in vivo* induite par un régime enrichi en graisse et en sucre sur un modèle animale de rats Wistar Fisher.

Nos résultats montrent que le régime enrichi en graisse et en sucre augmente significativement ($P < 0,05$), le poids corporel, le taux de tissus adipeux, ainsi que les valeurs sériques de triglycérides, du cholestérol et de la glycémie, et non significativement le poids du foie. Les résultats des dosages des transaminases ne montrent aucune élévation de taux d'ALAT, néanmoins une élévation de taux d'ASAT pour le contrôle traité a été obtenue. Le traitement avec l'extrait des tanins et de l'acide tannique avec une dose de 50mg/kg montre une diminution légère de poids corporel et de poids du foie chez les rats et une réduction significative de 55% de la masse de tissus adipeux ($P < 0,05$), un rétrécissement observé des vacuoles lipidiques sur quelques foies des rats et une suppression totale sur d'autres, une baisse hautement significative de 50% des concentrations de triglycérides et du cholestérol ($P < 0,01$), une élévation de taux de la glycémie, un taux d'ALAT normale et une augmentation de taux d'ASAT.

Ces résultats suggèrent que l'extrait de tanins et d'acide tannique possède un effet hépatoprotecteur et anti-obésité, donc un effet sur la stéatose hépatique non alcoolique. Ces substances sont intéressantes à exploiter dans le domaine pharmaceutique grâce à leurs effets thérapeutiques afin de les développées.

Mots clés : Hépatostéatose, Tanins et acide tannique, paramètres biochimiques, *in vivo*.

Abstract : This study carried out to examine the effect of tannic acid and tannin extract on non-alcoholic fatty liver disease *in vivo* induced by diet enriched in fat and sugar. The case study is Wistar Fisher rates.

Our results show that a diet enriched in fat and sugar increases significantly ($P < 0,05$), body weight, adipose tissue rate, as well as serum values of triglycerides, cholesterol, and blood sugar, but not significantly the weight of the liver. The transaminase dose findings reveal no increase in ALT levels, however, an elevation in AST levels for the treated control was obtained. Treatment with the extract of tannins and tannic acid with a dose of 50 mg/kg shows a slight loss of body weight and liver weight in rats and a significant reduction of 55% in the mass of adipose tissue ($P < 0,05$), an observed narrowing of the lipid vacuoles in some rat livers and tital overpressure on others, a highly significant drop in the concentrations of triglycerides and cholesterol ($P < 0,01$), an increase in the level of blood sugar, a normal level of ALT and an increase in AST levels.

These results suggest that the tannin and tannic acid extract has hepatoprotective and an anti-obesity impact, thus an effect on non-alcoholic fatty liver disease. Due to their medicinal benefits, these compounds are interesting to develop in the pharmaceutical industry.

Keywords : Hepatosteatois, tannins and Tannic acid, Biochemical parameters, *in vivo*