



République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de
l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ de TLEMCEM
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
et Sciences de la Terre et de l'Univers

Laboratoire de Produits Naturels « LAPRONA »

Département de Biologie



THÈSE DE DOCTORAT

Présentée par :

BENARIBA Kaddour

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Alimentaires

Spécialité : Sciences Alimentaires

Intitulée:

Etude phytochimique et exploration des activités biologiques in
vivo (sur des rats wistar) et in vitro des extraits de feuilles de néflier
Eriobotrya japonica L. de la région de Tlemcen

Soutenue le 10/05/2025, devant le jury composé de :

Président	AZZI Rachid	Pr	Université de Tlemcen
Directrice de thèse	GHANEMI Fatima Zahra	MCA	Université de Tlemcen
Examinateur	KHAROUBI Omar	Pr	Université d'Oran-1
Examinatrice	CHENNI Fatima Zohra	MCA	Université de Sidi-Belabbes
Examinatrice	MAMI SOUALEM Zoubida	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire : 2024-2025

Remerciements

Je tiens à exprimer mes remerciements les plus sincères à ma directrice de thèse, **Mlle GHANEMI Fatima Zahra**, Maître de Conférences Classe A à l'Université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen, pour avoir accepté de m'encadrer et pour l'intérêt constant qu'elle a manifesté dans l'accomplissement de ce travail. Je lui suis reconnaissant pour sa disponibilité, sa patience, ses conseils éclairés, ses encouragements, ainsi que ses qualités pédagogiques et scientifiques.

J'adresser mes sincères remerciements à **AZZI Rachid**, Professeur à l'Université Abou-Bekr Belkaïd- Tlemcen, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de cette thèse et d'évaluer ce travail.

Je suis très honoré que **KHAROUBI Omar**, Professeur à l'Université Ahmed Benbella d'Oran, ait accepté d'examiner ce travail. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers lui, directeur du laboratoire « Biotoxicologie expérimentale, Biodépollution et Phytoremédiation » de l'Université Ahmed Benbella d'Oran, où une partie prépondérante de ce travail a été réalisée. Sa contribution a été inestimable : de son accueil chaleureux à ses conseils avisés, en passant par la mise à disposition des équipements et produits chimiques nécessaires, ainsi que ses encouragements constants. Je lui suis profondément reconnaissant pour son soutien indéfectible.

Je remercie également Mme **CHENNI Fatima Zohra**, Maître de Conférences A à l'Université Université Djillali Liabes- Sidi Bel Abbes, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant d'être examinatrice de cette thèse. Qu'elle trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

J'adresser aussi mes sincères remerciements à Mme **MAMI-SOUALEM Zoubida**, Maître de Conférences A à l'Université Abou-bekr Belkaïd- Tlemcen, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant d'examiner cette thèse et d'évaluer ce travail.

Je remercie tout particulièrement **Mme BELARBI Meriem**, Directrice du laboratoire de produits naturels « LAPRONA » de l'Université Aboubekr Belkaïd de Tlemcen, pour son soutien précieux et les conditions favorables qu'elle a mis en place pour la réalisation de ce travail.

Je remercie **Mme KHERRAF Yamina**, Professeure à la Faculté de Médecine, Laboratoire d'Histologie, Université Abou Bakr Belkaid – Tlemcen ainsi que **Mme YELLES Nabila** cheffe service d'anatomie pathologique au CHU de Tlemcen, où une partie importante de ce travail a été menée. Pour leurs soutiens tout au long de cette partie

du travail.

Je tiens aussi à remercier **M. EL HACI Abdelhamid Imad**, chercheur au Centre de recherche scientifique et technique en analyses physico-chimiques (CRAPC), Université Abou Bakr Belkaid – Tlemcen. Pour son aide a une partie de ce travail, ses encouragements et ses conseils.

Je tiens à remercier **M. MANKOURI Oussama et Mme GANDOUZ Meriem**, en tant que collaborateurs aux laboratoires d'hématologie de la polyclinique de Béni-Saf et du CHU Tlemcen, respectivement. Pour leurs soutiens indéfectibles tout au long de cette partie du travail.

Je tiens aussi à remercier **Mme HAMADOUN Amal** collaboratrice au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Tlemcen. Où une partie importante de ce travail a été menée. Pour son soutien et son aide tout au long de cette partie du travail.

J'adresse mes profonds remerciements à **Mme CHAIB Faiza** pour son soutien, ses conseils et ses encouragements.

Je tiens aussi à exprimer ma profonde gratitude envers le professeur **TÜLÜCE Yasin** Docteur en biologie médicale à l'université du Van Yüzüncü Yıl, pour son accueil chaleureux, ses encouragements, et ses conseils éclairés.

J'adresse également mes remerciements à **Mme ICHOU Imane** pour son aide précieuse, ses conseils et ses encouragements prodigués.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à mes collègues **MAMOUN Chaima** et **RAHMOUN Asma** pour leur aide précieuse et leur disponibilité chaque fois que j'en ai eu besoin.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement de ce travail, même si je ne peux toutes les citer ici.

Production scientifique

Communications et publications

Communications nationales

- 1- Effect of aqueous extract of *Eriobotrya japonica* leaf on high fat diet-induced obesity wistar rats. **K. BENARIBA, F.Z GHANEMI, Y. KHERRAF, Ch MAMOUN, Z. SOUALEM-MAMI, et M. BELARBI**, dans le 1^{er} webinaire national « Product and bioactive compounds », Université de Tlemcen, 11 mars 2023.
- 2- Activités antioxydante et anti-inflammatoire de l'extrait des feuilles d'*Eriobotrya japonica*. **K. BENARIBA, F.Z GHANEMI, Ch. MAMOUN, F. CHAIB F, A. RAHMOUN, et M. BELARBI**, dans le 1^{er} séminaire nationale « Valorisation des matières résiduelles du secteur agroalimentaire et application en santé et maladies, Université de Tlemcen, 17 juin 2023.

Communications internationales

- 1- In vivo evaluation of biological activity of *Eriobotrya japonica* leaves extract. **K. BENARIBA, F.Z GHANEMI, Y. KHERRAF, Ch. MAMOUN, A. RAHMOUN, et M. BELARBI**, dans « 4th international conference on Food , Agriculture and Animal Sciences», Sivas-Turque, 27-29 Avril 2023.
- 2- Anti-inflammatory and anti-obesity of *Eriobotrya japonica* leaves extract. **K. BENARIBA, F.Z GHANEMI, Y. KHERRAF, Ch. MAMOUN, A. RAHMOUN et M. BELARBI**, dans « 1st international Seminar of Biology, Pysiology, and physioptahology », Université de Chlef, 18-19 Octobre 2023.

Publications :

- **BENARIBA, K., GHANEMI, F.Z., KHERRAF, Y., EL HACI, I.A., PATOLI, D., MAMOUN, C., RAHMOUN, A., KHAROUBI, O., TÜLÜCE, Y. & BELARBI, M. (2024).** Unreveailing the multifaceted potential of *Eriobotrya japonica* leaves from western Algeria: exploring antioxidant, anti-obesity and anti-inflammatory properties. *Farmacia*. 72.6. doi.org/10.31925/farmacia.2024.6.18
- **SAADI, F. Z., MERGHACHE, D., BOUCHERIT-OTMANI, Z., BENARIBA, K., RAHMOUN, A., GHANEMI, F. Z., ...& RAHMANI, Y. (2024).** Antioxidant, anti-inflammatory, antiulcerogenic, and haemolytic properties of hydroethanolic and aqueous extracts from *Tabernaemontana crassa* Benth. fruit. *Natural Product Research*, 1-7. <https://doi.org/10.1080/14786419.2024.2418452>
- **HADJ MERABET, D., BRAHIMI N.E, BAGHLI, F., BENARIBA, K.H., BALI, D., & RAHMOUN, A. (2024).** Evaluation Of The Antiulcer Activity Of Aqueous-Ethanolic Extract Of The Brown Algae" *Cystoseira Senu Lato*" In Rats. *Afr.J.Bio.Sc.* 6(15). <https://doi.org/10.48047/AFJBS.6.15.2024.14309-14321>

Résumé

Eriobotrya japonica Lind L. (EJ), également connu sous le nom de Loquat, est une plante médicinale de la famille des Rosacées, largement utilisée dans la médecine traditionnelle asiatique. Le but de cette étude était la teneur en polyphénols de l'extrait aqueux des feuilles de cette plante et d'évaluer les activités antioxydantes, anti-obésité et anti-inflammatoires de cet extrait. Les résultats obtenus ont montré que l'extrait de feuille d'EJ renferme une teneur en polyphénols de 7.48 mg/g eq AG et présentait une importante capacité antioxydante selon différents essais (DPPH, FRAP et ABTS) avec un $IC_{50} = 0.103 \pm 0.00$ mg/L par le test de piégeage du radical libre du DPPH. Le loquat a également été efficace pour améliorer l'anti-obésité induite par le High-fat diet (HFD) ainsi que pour réduire les niveaux de poids corporel de 10,73 % par rapport au groupe HFD. Ceci est intéressant en raison de la réduction de 15,42% du poids corporel obtenue par le groupe HFD après 6 semaines de traitement avec le médicament conventionnel commercialisé sous le nom d'Orlistat. Une augmentation des taux de HDL et une diminution du cholestérol total, des triglycérides et des lipoprotéines de très faible densité ont également été observés dans le groupe HFD par rapport au groupe témoin normal après traitement. De plus, le régime riche en graisses a perturbé l'état antioxydant en réduisant les activités des enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase, catalase et glutathion réduit) et en augmentant par la suite le niveau d'acide thiobarbiturique réactif dans le foie des rats obèses. Les résultats histopathologiques (foie et tissu adipeux) ont confirmé ceux des tests biochimiques. Ils ont montré que le traitement avec EJ et orlistat réduisait la taille des cellules graisseuses dans le groupe HFD. L'administration orale d'extrait d'EJ s'est également avérée efficace pour réduire (avec un taux de 84,41%) le gonflement de l'œdème de la patte chez les rats atteints d'une inflammation induite par la carraghénane. Ces résultats suggèrent donc que l'extrait aqueux d'EJ peut améliorer l'efficacité antioxydante et anti-inflammatoire dans le traitement de certaines maladies.

Mots-clés : feuilles d'*Eriobotrya japonica*, Tlemcen, antioxydant, anti-obésité, anti-inflammatoire, régime riche en gras, rats wistar, orlistat, coupes histologiques, paramètres sanguins, stress oxydatif.

ABSTRACT

Eriobotrya japonica Lind L. (EJ), also known as Loquat, is a medicinal plant from the Rosaceae family, widely used in traditional Asian medicine. The aim of this study was to determine the polyphenol content of the aqueous extract from the leaves of this plant and to evaluate its antioxidant, anti-obesity, and anti-inflammatory activities. The results showed that the EJ leaf extract contains a polyphenol content of 7.48 mg/g GAE and exhibited significant antioxidant capacity based on various assays (DPPH, FRAP, and ABTS), with an $IC_{50} = 0.103 \pm 0.00$ mg/L in the DPPH free radical scavenging assay.

Loquat was also effective in alleviating high-fat diet (HFD)-induced obesity, with a 10.73% reduction in body weight compared to the HFD group. This is noteworthy when compared to the 15.42% body weight reduction observed in the HFD group after 6 weeks of treatment with the commercially available drug Orlistat. An increase in HDL levels and a decrease in total cholesterol, triglycerides, and very-low-density lipoproteins (VLDL) were also observed in the HFD group after treatment, compared to the normal control group. Moreover, the high-fat diet disrupted the antioxidant state by reducing the activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, and reduced glutathione) and subsequently increasing thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) levels in the liver of obese rats. Histopathological results (liver and adipose tissue) confirmed the biochemical findings, showing that treatment with EJ and Orlistat reduced adipocyte (fat cell) size in the HFD group. Oral administration of EJ extract was also found to be effective in reducing paw edema swelling by 84.41% in rats with carrageenan-induced inflammation. These results suggest that the aqueous extract of EJ can enhance antioxidant and anti-inflammatory efficacy in the treatment of certain diseases.

Keywords: *Eriobotrya japonica* leaves, antioxidant, anti-obesity, anti-inflammatory, fat-rich diet, wistar rats, orlistat, histological sections, blood parameters, oxidative stress.

المخلص

Eriobotrya japonica Lind L. (EJ)، والمعروفة أيضًا باسم البشملة أو الأسكدينيا، هي نبتة طبية تنتمي إلى فصيلة الوردية (Rosaceae)، وتستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي الآسيوي. كان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد محتوى البوليفينولات في المستخلص المائي لأوراق هذه النبتة، وتقييم نشاطها المضاد للأكسدة، والمضاد للسمنة، والمضاد للالتهاب. أظهرت النتائج أن مستخلص أوراق EJ يحتوي على 7.48 ملغ/غ مكافئ حمض الغاليك (GAE) من البوليفينولات، وأظهر قدرة قوية على مضادات الأكسدة وفقًا لعدة اختبارات (DPPH، FRAP، ABTS)، مع قيمة $IC_{50} = 0.103 \pm 0.00$ ملغ/لتر في اختبار DPPH لاصطياد الجذور الحرة. كما أثبتت البشملة فعاليتها في التخفيف من السمنة الناتجة عن النظام الغذائي عالي الدهون (HFD)، حيث سجلت انخفاضًا بنسبة 10.73% في وزن الجسم مقارنةً بمجموعة HFD. وتعد هذه النتيجة جديرة بالاهتمام مقارنةً بنسبة 15.42% من انخفاض الوزن التي تحققت بعد 6 أسابيع من العلاج باستخدام الدواء التجاري المعروف باسم أورليستات. لوحظ أيضًا ارتفاع في مستويات الكوليسترول الجيد (HDL)، وانخفاض في الكوليسترول الكلي، والدهون الثلاثية، والليبيدات البروتينية منخفضة الكثافة جدًا (VLDL) لدى مجموعة HFD بعد العلاج، مقارنةً بالمجموعة السليمة. كما أدى النظام الغذائي عالي الدهون إلى اضطراب في الحالة المضادة للأكسدة عن طريق تقليل نشاط إنزيمات مضادات الأكسدة (السوبر أوكسيد ديسموتاز، والكاتالاز، والجلوتاثيون المختزل) وزيادة مستويات الحمض الثيوبارببيتوريك التفاعلي (TBARS) في كبد الجرذان المصابة بالسمنة. أكدت النتائج النسيجية (في الكبد والأنسجة الدهنية) نتائج التحاليل البيوكيميائية، حيث أظهرت أن العلاج باستخدام EJ و Orlistat ساهم في تقليل حجم الخلايا الدهنية في مجموعة HFD. كما تبين أن الإعطاء الفموي لمستخلص EJ فعال في تقليل تورم وذمة القدم بنسبة 84.41% لدى الجرذان المصابة بالتهاب ناتج عن الكاراجينان. تشير هذه النتائج إلى أن المستخلص المائي لنبات EJ قد يعزز الفعالية المضادة للأكسدة والمضادة للالتهاب في علاج بعض الأمراض.

الكلمات المفتاحية: أوراق *Eriobotrya japonica*، مضادات الأكسدة، مضادات السمنة، مضادات الالتهابات، النظام الغذائي العالي بالدهون، فئران ويستار، أورليستات، المقاطع النسيجية، تحاليل الدم، الإجهاد التأكسدي.

Table des matières

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction 1

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Obésité

I.1. Définition de l'obésité	5
I.2. Prévalence du surpoids et de l'obésité	6
I.2.1. Dans le monde	6
I.2.2. En Algérie	7
I.3. Types d'obésité	7
I.3.1. Obésité Androïde (Obésité Abdominale ou Centrale)	7
I.3.2. Obésité gynoïde (fémoro-glutéale)	7
I.3.3. Obésité sarcopénique	8
I.3.4. Obésité monogénique	8
I.3.5. Obésité Alimentaire	8
I.3.6. Obésité liée au stress (ou obésité émotionnelle).	9
I.4. Les causes de l'obésité	9
I.4.1. Les facteurs génétiques,	10
I.4.2. Les facteurs environnementaux	10
I.4.3. Les facteurs psychologiques	10
I.4.4. Le dysfonctionnement hormonal	10
I.4.5. L'utilisation de certains médicaments	11
I.4.6. Les comportements alimentaires	11

I.4.7. Un manque de sommeil chronique	12
I.4.8. Les facteurs socioéconomiques	12
I.5. Les principales maladies causées par l'obésité.....	12
I.5.1. Diabète de type 2 et la résistance à l'insuline	12
I.5.2. Maladies cardiovasculaires.....	13
I.5.3. Apnée obstructive du sommeil (AOS).....	13
I.5.4. Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)	14
I.5.5. Arthrose	14
I.5.6. Cancers associés à l'obésité	14
I.5.7. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).....	14
I.5.8. Le Reflux Gastro-Œsophagien (RGO)	14
I.5.9. Hyperfiltration glomérulaire et Maladie Rénale Chronique (MRC)	15
I.5.10. Hypertension	15
I.5.11. L'obésité et la perturbation du microbiote	16
I.6. Traitement de l'obésité.....	17
I.6.1. Interventions alimentaires	17
I.6.1.1. Régimes hypocaloriques	17
I.6.1.2. Régimes riches en protéines	18
I.6.1.3. Régimes à faible teneur en glucides	19
I.6.1.4. Régimes à indice glycémique bas	19
I.6.2. Activité physique.....	20
I.6.3. Thérapie pharmaceutique	20
I.6.3.1. Orlistat	20
I.6.3.2. Liraglutide (Saxenda®)	21
I.6.3.3. Naltrexone/bupropion	22
I.6.4. Les produits naturels	23
I.6.5. Le ballon intragastrique.....	25
I.6.6. La chirurgie bariatrique	26
I.7. L'obésité et l'évolution du tissu adipeux	28
I.7.1. Définition du tissu adipeux	28

I.7.2. Types du tissu adipeux.....	28
I.7.2.1. Le tissu adipeux blanc :	28
I.7.2.2. Le tissu adipeux brun :	28
I.7.3. Distribution du tissus adipeux	29
I.7.4. Matrice extracellulaire adipeuse : du développement normal à la fibrose	31
I.7.5. L'inflammation du tissu adipeux	32
II.1. Définition de l'inflammation	35
II.2. Types d'inflammation.....	36
II.2.1. L'inflammation aiguë	36
II.2.2. L'inflammation chronique.....	38
II.3. Les cellules de l'inflammation.....	39
II.3.1. Macrophages	39
II.3.2. Neutrophiles.....	39
II.3.3. Lymphocytes T.....	39
II.3.4. Mastocytes	40
II.4. Médiateurs de l'inflammation.....	40
II.5. Mécanismes d'inflammation	42
II.6. Implication pathologique de l'inflammation	42
II.7. Thérapeutique de l'inflammation	44
II.7.1. Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)	44
II.7.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).....	46
II.7.3. Anti-inflammatoires naturels.....	47
III.1. Historique et origine	50
III.2. Description botanique de la plante	51
III.2.1. Description physique	51
III.2.2. Caractéristiques des différentes parties de la plante	53
III. 2.3. Classification botanique.....	54
III.3. Valeur nutritive de la plante.....	54
III.3.1. Les fruits	54
III.3.2. Les feuilles.....	55

III.3.3. Les fleurs	55
III.3.4. Les graines	55
III.4. La répartition de la nêfle du japon en Algérie	56
III.5. Effets pharmacologiques des feuilles de l' <i>Eriobotrya Japonica</i>	56
III.5.1. Effet antioxydant	56
III.5.2. Effet antidiabétique.....	57
III.5.3. Effet anticancéreux	59
III.5.4. Effet antifongique	60
III.5.5. Effet hépatoprotectrice.....	60
III.5.6. Effet cardioprotecteur	62
III.5.7. Effet Immunomodulateur.....	62
III.5.8. Effet anti inflammatoire.....	63
III.5.9. Effet anti obésité	64
I.1. Objectives de l'étude.....	67
I.2. Collecte de matériel végétal	67
I.3. Analyse physicochimique	68
I.3.1. Détermination du pourcentage d'humidité.....	68
I.3.2. Détermination quantitative des métabolites primaires	68
I.3.2.1. Dosage des sucres totaux	68
I.3.2.2. Détermination de la teneur en lipides totaux	69
I.3.2.3. Détermination de la teneur en fibres brutes	70
I.3.2.4. Détermination de la teneur en cendres	72
I.4. Préparation des extraits	73
I.4.1. Préparation de l'extrait aqueux.....	73
I.4.2. Extraction des polyphénols totaux	73
I.4.3. Extraction des flavonoïdes	74
I.4.4. Extraction des tannins condensés	75
I.5. Le dosage des métabolites secondaires.....	75
I.5.1. Dosage des polyphénols totaux	75
I.5.2. Dosage colorimétrique des flavonoïdes	76

I.5.3. Dosage des tannins	77
I.6. Evaluation de l'activité antioxydante.....	77
I.6.1. Méthode DPPH (2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle).....	77
I.6.2. Réduction du Fer : FRAP (Ferric reducing antioxidant power).....	78
I.6.3. Méthode ABTS (2,2'-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)	79
I.7. Analyse par chromatographie liquide haute performance (RP-HPLC-PDA)	80
I.8. Activité anti-obésité	80
I.8.1. Composition du régime riche en gras.....	80
I.8.2. L'indice de Lee	81
I.8.3. Conception expérimentale	81
I.8.4. Collecte de sérum et les organes	81
I.8.5. Évaluation des paramètres biochimiques	81
I.8.6. Préparation des homogénéisats d'organes.....	82
I.8.7. Méthode de Lowry pour la quantification des Protéines.....	82
I.8.8. Les paramètres du stress oxydatif	83
I.8.8.1. Méthode TBARS	83
I.8.8.2. Méthode de Mesure de l'Activité de la Catalase	84
I.8.8.3. Méthode de Détermination de la Concentration de Glutathion Réduit (GSH)	84
I.8.8.4. Méthode de Mesure de l'Activité de la Superoxyde Dismutase (SOD)	85
I.8.9. Analyse histopathologique	86
I.9. Activité anti-inflammatoire	89
I.9.1. Conception expérimentale.....	89
I.9.2. Échantillonnage et analyse biochimique	90
I.10. Analyse statistique	90
II.1. Les métabolites primaires et secondaires	92
II.2. Activité Antioxydante	92
II.3. Analyse HPLC	93
II.4. Effet Anti-obésité.....	93
II.4.1. Indice de Lee et le poids corporel	93
II.4.2. Poids des Organes	95

II.4.3. Profil lipidique	95
II.4.3. Stress Oxydatif.....	96
II.4.4. Sections Histopathologiques	97
II.4.4.1. Du Tissu Adipeux Épididymaire	98
II.4.4.2. Du Foie	98
II.5. Effet Anti-inflammatoire	98
II.5.1. L'évolution de l'épaisseur de l'œdème de la patte chez les rats.....	99
II.5.2. Les paramètres hématologiques	99
II.5.3. Paramètres du stress oxydatif.....	100
Discussion générale	96
Conclusion et perspectives	105
Références	108
Annexes	148

Liste des abréviations

- **ABTS**: 2,2'-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)
- **ADP** : Adénosine diphosphate
- **AGNE** : Acides gras non estérifiés
- **AGL** : Acides Gras Libres
- **AINS** : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
- **AIS** : Anti-inflammatoires Stéroïdiens
- **Akt** : la protéine kinase B
- **ALT** : Alanine Aminotransférase
- **AMP** : Adénosine monophosphate
- **AMPK** : l'adénosine-5'-monophosphate
- **AOS** : Apnée obstructive du sommeil
- **AST** : Aspartate Aminotransférase
- **ATP** : Adénosine TriPhosphate
- **AVC** : Accidents Vasculaires Cérébraux
- **BAT** : Tissu adipeux brun
- **BSA** : Bovine Serum Albumin
- **C/EBP** : Protéine de liaison
- **CAT** : Catalase
- **CCL4** : Tétrachlorure de carbone
- **COX** : Cyclooxygénase
- **CRP** : Protéine C-Réactive
- **CT** : Cholestérol Total
- **CYP2E1** : Cytochrome P450 2E1
- **DAG** : Diacylglycérols
- **DAMPs** : motifs associés aux lésions
- **DPPH** : 2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle
- **DT2** : diabète de type 2
- **DTNB** : (5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoïque))
- **EDTA** : Acide éthylènediaminetétraacétique
- **EJ** : *Eriobotrya japonica*
- **FRAP** : Ferric reducing antioxidant power
- **GLP-1** : Glucagon-Like Peptide-1
- **GSH** : Glutathion Réduit
- **HCL** : Acide chlorhydrique
- **HCT** : Concentration en Hémoglobine
- **HDL** : Lipoprotéines de Haute Densité
- **HFD** : Régime Riche en Graisses
- **HPA** : Axe Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
- **HPLC** : Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance
- **IG** : Indice glycémique
- **IL** : Interleukine
- **IMC** : Indice de Masse Corporelle
- **IR** : Résistance à l'insuline
- **JNK**: Jun N-terminal kinases
- **LP-BM5** : Leucémie murine
- **LPS** : Lipopolysaccharides
- **LYM** : Lymphocytes
- **MC4R** : Mélanocortine 4
- **MCP-1** : Monocyte Chemoattractant Protein-1

- **MDA** : Malondialdéhyde
- **MEC** : Matrice Extracellulaire
- **MICI** : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
- **MMPs** : Métalloprotéinases Matricielles
- **MPOC** : Maladies Pulmonaires Obstructives Chroniques
- **MRC** : Maladie Rénale Chronique
- **NAFLD** : Stéatose hépatique non alcoolique
- **NASH** : Stéatohépatite Non Alcoolique
- **ND** : Régime Normal
- **NO** : l'oxyde nitrique
- **OMS** : Organisation mondiale de la Santé
- **PAMPs** : Motifs moléculaires associés aux pathogènes
- **PBS** : Solution Tampon Phosphate
- **PC** : Poids Corporel
- **PCT** : Numération Plaquettaire
- **PEPCK** : Phosphénoïlpyruvate Carboxykinase
- **PG** : Prostaglandines
- **PKC** : Protéine Kinase C
- **PPAR** : Peroxysomes
- **PRP** : Récepteurs de reconnaissance des motifs
- **RGO** : Reflux Gastro-Œsophagien
- **ROS** : Espèces Réactives de l'Oxygène
- **ROS** : Espèces réactives de l'oxygène
- **SIO** : Sphincter Inférieur de l'Œsophage
- **SOD** : Superoxyde Dismutase
- **SOPK** : Syndrome des Ovaires Polykystiques
- **TBARS** : Substances Réactives à l'Acide Thiobarbiturique
- **TGF** : Facteur de croissance transformant
- **TGs** : Triglycérides
- **TNF** : Tumor necrosis factor
- **Tris** : tris(hydroxyméthyl) aminométhane
- **VLCD** : Very Low Calories diet
- **WAT** : White adipose tissu
- **WBC** : White Blood Cells.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de l'indice de masse corporelle des adultes par l'Organisation mondiale de la santé	6
Tableau 2 : Les produits naturels majeurs utilisés dans le traitement de l'obésité	24
Tableau 3 : Les Techniques de la chirurgie bariatrique	27
Tableau 4: La distribution du tissu adipeux sur le corps humain	29
Tableau 5 : Les principaux médiateurs de l'inflammation.....	41
Tableau 6 : Les implications pathologiques de l'inflammation dans diverses maladies.	43
Tableau 7 : Exemples des plantes médicinales antiinflammatoires	47
Tableau 8 : Les principales caractéristiques de différentes parties du néflier	53
Tableau 9 : Composition phyto-chimique des feuilles d' <i>Eriobotrya japonica</i>	92
Tableau 10 : Valeurs d'EC50 de la capacité antioxydante des extraits aqueux et organiques de feuilles d'EJ comparées aux standards.....	92
Tableau 11 : Poids relatifs des organes dans les groupes contrôle et traitement.	95
Tableau 12 : Profil lipidique sérique des rats dans les groupes contrôle et traitement.....	96
Tableau 13 : Effet de l'extrait aqueux de feuilles d' <i>Eriobotrya japonica</i> et de l'orlistat sur les niveaux de TBARS, de catalase, de GSH et de SOD dans le sang des rats Wistar.....	96
Tableau 14 : Effet de l'extrait aqueux de feuilles d' <i>Eriobotrya japonica</i> et de l'orlistat sur les niveaux de TBARS, de catalase, de GSH et de SOD dans le foie des rats Wistar.....	97
Tableau 15 : Effet de l'extrait aqueux de feuilles d' <i>Eriobotrya japonica</i> sur certains indices hématologiques de l'œdème de la patte induit par le carraghénane chez les rats Wistar.	99
Tableau 16 : Effet de l'extrait aqueux de feuilles d' <i>Eriobotrya japonica</i> et du diclofénac sur les niveaux de TBARS, de catalase, de GSH et de SOD dans le sang des rats Wistar	92

Liste des figures

Figure 1 : Mécanisme de la résistance à l'insuline lié à l'obésité .	13
Figure 2 : Introduction du ballon intragastrique dans l'estomac	25
Figure 3 : Différents montages de la chirurgie bariatrique.....	27
Figure 4 : Structure cellulaire des adipocytes blancs et bruns	29
Figure 5 : Principaux dépôts de tissus adipeux dans le corps humain et chez les rats	30
Figure 6 : Différences dans le tissu adipeux maigre et obèse	32
Figure 7 : Deux théories sur les étapes séquentielles menant à la fibrose du tissu adipeux obèse.....	33
Figure 8 : Les phases de la réaction inflammatoire aiguë	38
Figure 10 : Classification des AINS selon leur structure	45
Figure 11 : L'arbre du néflier du Japon	52
Figure 12 : Schéma de la voie de signalisation montrant le traitement de l'hyperglycémie par les feuilles d' <i>Eriobotrya japonica</i>	58
Figure 13 : Schéma de la voie de signalisation anticancéreuse médiée par les feuilles d' <i>Eriobotrya japonica</i>	59
Figure 14 : Effet hépato protecteur des flavonoïdes de la feuille de néflier du Japon	61
Figure 15 : Schéma de la réduction de l'accumulation de graisse par les feuilles d' <i>Eriobotrya japonica</i>	65
Figure 16 : La poudre obtenue après séchage et broyage des feuilles de néflier du Japon	67
Figure 17 : Détermination de la teneur en eau par l'étuve	68
Figure 18 : Détermination teneur en lipide par le Soxhlet	70
Figure 19 : Détermination des fibres par (Fibre-test)	71
Figure 20 : Détermination de la teneur en cendres par le four à moufle	72
Figure 21 : Déshydratation des échantillons	86

Figure 22 : Inclusion des échantillons et préparation des blocs	87
Figure 23 : Coupe des tissus par le microtome	87
Figure 24 : Réhydratation et coloration des lames	88
Figure 25 : Mesure de l'œdème de la patte par pied à coulisse numérique	90
Figure 26 : Profil HPLC des polyphénols détectés dans l'extrait aqueux de feuilles d' <i>Eriobotrya japonica</i>	93
Figure 27 : Indice de Lee des rats.....	94
Figure 28 : (A) Poids corporel initial [g/rat] de la 1ère semaine à la 14ème semaine d'induction des graisses. (B) Poids corporel après six semaines supplémentaires de traitement.....	95
Figure 29 : Sections histopathologiques de la morphologie du tissu adipeux épидидymaire (grossissement ×40).....	98
Figure 30 : Effet de l'extrait aqueux de feuilles d' <i>Eriobotrya japonica</i> et de l'orlistat sur le foie.....	98
Figure 31 : Courbe de progression de l'épaisseur de l'œdème de la patte droite (mm).....	99

Figures des annexes

Figure 1 A : Courbe d'étalonnage de D-glucose pour le dosage des sucres.....	149
Figure 1 B : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols	149
Figure 1 C : Courbe d'étalonnage des catéchines pour le dosage des flavonoïde.....	150

Introduction

Au cours des dernières décennies, malgré une transition de la médecine traditionnelle à base de plantes vers des approches plus modernes et rationnelles – allant de la conception de médicaments au développement de nouvelles techniques de recherche. Les plantes médicinales ne cessent de nous surprendre en jouant un rôle prépondérant dans la découverte de composés bioactifs. Ces plantes offrent une diversité chimique significative et unique, associée à une variété d'activités biologiques et de propriétés pharmacologiques, ayant l'avantage de présenter un faible risque d'effets secondaires **(Bvenura et Kambizi , 2023)**. Cela souligne l'importance continue des extraits de plantes et de leurs dérivés dans les pharmacopées, en particulier en Asie, et l'intérêt croissant pour le développement de traitements alternatifs naturels qui sont à la fois sûrs, efficaces et économiques **(Yao et al., 2023 ; Zhu et al., 2022)**.

Le néflier du Japon (*Eriobotrya japonica* Lindl.), une plante ayant un fort potentiel thérapeutique, est un arbre fruitier vivace de la famille des Rosacées. Originaire du sud-est de la Chine, il est aujourd'hui largement cultivé au Japon, en Turquie, au Brésil, en Espagne et dans le bassin méditerranéen, y compris en Algérie où on en compte environ dix-sept variétés **(Shah et al., 2023)**. Tous les organes de cette plante (fruits, feuilles, graines, fleurs, et racines) sont exploitables et présentent divers avantages médicaux. Les feuilles, en particulier, sont bien reconnues dans la médecine traditionnelle chinoise et japonaise. De récentes revues de littérature ont identifié un total de 164 composés issus des feuilles, incluant des glycosides sesquiterpéniques, des flavonoïdes, des tanins, des acides triterpéniques, des dérivés de mégastigmane, des phénylpropanoïdes et des acides organiques, ainsi que 169 huiles volatiles et éléments inorganiques **(Zhu et al., 2022)**.

Les triterpènes, sesquiterpènes et flavonoïdes ont été démontrés comme les principaux composants bioactifs des feuilles, responsables de leurs effets hépatoprotecteurs, hypoglycémiques, anti-inflammatoires, antitumoraux, antioxydants, antibactériens, anti-allergiques, cardioprotecteurs et immunomodulateurs **(Yao et al., 2023)**.

Les effets anti-inflammatoires des feuilles d'*Eriobotrya japonica* ont été démontrés à l'aide de divers modèles expérimentaux, notamment l'inflammation induite par les lipopolysaccharides, l'œdème des pattes de souris, et un modèle de bronchite chronique chez le rat **(Zar et al., 2014 ; Huang et al., 2022)**. Ces propriétés anti-inflammatoires semblent être en partie liées à l'activité antioxydante des composés bioactifs présents dans la plante.

Le néflier du Japon est également utilisé dans les pratiques traditionnelles pour ses propriétés potentiellement favorables à la perte de poids. L'obésité, une pathologie multifactorielle complexe en progression alarmante à travers le monde, est un facteur de risque majeur du syndrome métabolique et de ses complications, notamment le diabète, l'hyperlipidémie et les maladies cardiovasculaires **(Hu et al., 2018)**. Alors que des modifications du mode de vie, telles qu'un régime alimentaire équilibré et l'exercice physique, sont essentielles pour une gestion à long terme du poids, une intervention pharmacologique ou chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas. De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les extraits de plantes possèdent des propriétés anti-obésité, agissant par des mécanismes tels que la régulation de l'adipogenèse, la promotion de la lipolyse, la modulation du microbiote intestinal et l'augmentation de la thermogenèse musculaire **(Lee et al., 2016a)**.

Par ailleurs, **Fu et al. (2019, 2020)** ont démontré que les polysaccharides extraits des feuilles de cette plante peuvent réduire l'obésité grâce à leurs fortes capacités de liaison aux lipides, au cholestérol et aux acides biliaires.

En Algérie, les infusions ou décoctions de feuilles de néflier du Japon sont traditionnellement utilisées pour traiter des affections pulmonaires (comme la toux et l'asthme), des troubles gastriques, le diabète, et d'autres maladies inflammatoires chroniques **(Hamza et al., 2019)**.

D'où la nécessité de valoriser cet arbre fruitier très répandu dans notre région. A cet effet, cette étude vise à évaluer *in vitro* l'activité antioxydante des composés phénoliques extraits de ces feuilles, ainsi que d'examiner *in vivo* leurs propriétés anti-obésité et anti-inflammatoires. Cette recherche se structure de la manière suivante :

La première partie présente les rappels bibliographiques nécessaires à la compréhension du travail, en trois chapitres : le premier aborde l'obésité, le deuxième l'inflammation, et le troisième les connaissances actuelles sur le néflier du Japon. La deuxième partie est consacrée à la méthodologie, décrivant le protocole expérimental et les techniques utilisées, suivie de la présentation et discussion des résultats expérimentaux. Enfin, cette thèse se conclut par une conclusion et les perspectives pour de futures recherches dans ce domaine.

Partie I :
Synthèse bibliographique

Chapitre I : Obésité

I.1. Définition de l'obésité

L'obésité est une condition médicale complexe caractérisée par une accumulation excessive de graisse corporelle, ce qui peut nuire à la santé et réduire l'espérance de vie. Elle est souvent mesurée par l'indice de masse corporelle (IMC), un indicateur calculé en divisant le poids d'une personne en kilogrammes par le carré de sa taille en mètres (kg/m^2). Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), un IMC de 30 ou plus est classé comme obésité, tandis qu'un IMC entre 25 et 29,9 est considéré comme surpoids. Toutefois, l'IMC ne prend pas en compte la distribution de la graisse corporelle ni d'autres facteurs de risque, ce qui limite son utilisation dans certains contextes (**Wiebe et al., 2023**).

L'obésité est le résultat d'un déséquilibre énergétique à long terme, où l'apport calorique dépasse les besoins énergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre peut être influencé par une multitude de facteurs, y compris les habitudes alimentaires, le niveau d'activité physique, les facteurs génétiques, hormonaux, et métaboliques, ainsi que les aspects psychologiques et environnementaux (**Bray et Ryan, 2014**).

Sur le plan physiologique, l'obésité se développe lorsque le stockage des graisses dépasse les capacités de régulation métabolique du corps. Cela conduit à une inflammation chronique de bas grade, une résistance à l'insuline, et des altérations hormonales qui peuvent favoriser l'accumulation supplémentaire de graisse et contribuer à une gamme de complications médicales, telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, et certains types de cancers (**Fleming et al., 2014**).

L'obésité est aussi considérée comme une maladie multifactorielle et un facteur de risque majeur pour plusieurs autres maladies chroniques. Elle est associée à une morbidité accrue et à une diminution de la qualité de vie. De plus, elle peut avoir des répercussions psychosociales significatives, telles que la stigmatisation sociale, la discrimination, et les troubles de la santé mentale, y compris la dépression et l'anxiété (**Haslam et James 2005**).

Tableau 1 : Classification de l'indice de masse corporelle des adultes par l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2023)

Classification	IMC (kg/m ²)
Poids insuffisant	<18,5
Poids normal	18,5 à 24,9
Surpoids	25,0 à 29,9
Obésité de classe I	30,0 à 34,9
Obésité de classe II	35,0 à 39,9
Obésité de classe III	40

I.2. Prévalence du surpoids et de l'obésité

I.2.1. Dans le monde

Le surpoids et l'obésité continuent d'être des problèmes de santé publique majeurs à l'échelle mondiale. Selon les dernières estimations, plus de 2,3 milliards d'adultes dans le monde sont en surpoids, dont plus de 800 millions sont obèses (NCD-RisC, 2023). Cette augmentation constante est observée dans presque toutes les régions du monde, avec une prévalence particulièrement élevée en Amérique du Nord, en Europe, et dans certaines parties du Moyen-Orient. Les pays à revenu intermédiaire, notamment ceux d'Asie et d'Amérique latine, connaissent également une augmentation rapide de ces taux, en raison de l'urbanisation croissante et des changements dans les habitudes alimentaires (World Obesity Federation, 2023 ; WHO, 2024).

Les disparités régionales dans la prévalence de l'obésité sont significatives. En Amérique du Nord, environ 40 % des adultes sont obèses, faisant de cette région l'une des plus touchées au monde (Shafie et al., 2024). En Europe, les taux d'obésité varient considérablement, avec des pays comme la Turquie et le Royaume-Uni ayant des prévalences proches de 30 %, tandis que d'autres, comme l'Italie et la Suède, ont des taux inférieurs à 20 % (Eurostat, 2024). En Afrique subsaharienne, bien que les taux d'obésité restent inférieurs à ceux des régions plus riches, ils augmentent rapidement, en particulier dans les zones urbaines. En Asie, l'obésité est également en hausse, notamment en Chine et en Inde, où les modes de vie urbains et les régimes alimentaires occidentalisés contribuent à cette tendance (IFPRI, 2024).

I.2.2. En Algérie

Au cours des dernières années, la prévalence du surpoids et de l'obésité en Algérie a considérablement augmenté. Selon une étude réalisée par le ministère de la Santé, l'obésité affecte 30 % des femmes et 14 % des hommes, tandis que le surpoids concerne 52 % de la population Algérienne, Cette tendance est préoccupante, notamment chez les femmes, où les taux d'obésité sont particulièrement élevés (**Abla et al., 2025**). Cette augmentation est principalement attribuée à l'évolution des modes de vie, notamment la transition vers des régimes alimentaires plus riches en graisses et en sucres, ainsi qu'une diminution de l'activité physique (**WHO, 2023 ; Ministère de la Santé Algérie, 2023**).

I.3. Types d'obésité

L'obésité peut être classée de différentes manières en fonction de plusieurs critères, notamment la distribution de la graisse corporelle, les causes sous-jacentes, et la gravité.

I.3.1. Obésité Androïde (Obésité Abdominale ou Centrale)

L'obésité androïde, également appelée obésité abdominale ou viscérale, est caractérisée par l'accumulation de graisse principalement dans la région abdominale, autour des organes internes. Ce type d'obésité est plus fréquent chez les hommes, bien qu'il puisse également affecter les femmes, surtout après la ménopause. L'obésité androïde est fortement associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires, de diabète de type 2, et de syndrome métabolique. Les études montrent que la graisse viscérale libère plus d'acides gras libres et de cytokines pro-inflammatoires, ce qui peut entraîner une résistance à l'insuline et une inflammation systémique (**Bjornstad et Eckel, 2018**). La mesure du tour de taille ou du rapport taille/hanche est souvent utilisée pour évaluer ce type d'obésité, car ces mesures sont de bons indicateurs du risque cardiométabolique (**Ross et al., 2020**).

I.3.2. Obésité gynoïde (fémoro-glutéale)

L'obésité gynoïde, souvent appelée obésité fémoro-glutéale, se caractérise par une accumulation de graisse dans les hanches, les cuisses et les fesses. Ce type d'obésité est plus courant chez les femmes et est souvent considéré comme moins dangereux sur le plan métabolique par rapport à l'obésité androïde. La graisse fémoro-glutéale semble avoir un effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires, en partie parce qu'elle libère moins d'acides gras libres dans la circulation et est moins active sur le plan métabolique (**Paley et Johnson, 2018**). Cependant, ce type d'obésité est associé à des risques pour la santé,

comme l'arthrose, en raison de la charge supplémentaire exercée sur les articulations du bas du corps (**Sampath et al., 2023**).

I.3.3. Obésité sarcopénique

L'obésité sarcopénique est un type d'obésité qui se caractérise par une combinaison de perte de masse musculaire (sarcopénie) et d'excès de graisse corporelle. Ce type est particulièrement préoccupant chez les personnes âgées, car la perte de masse musculaire réduit la force physique et la capacité fonctionnelle, augmentant le risque de chutes, de fractures, et de dépendance (**Prado et Heymsfield, 2014**). L'obésité sarcopénique est associée à une plus grande résistance à l'insuline, à une inflammation chronique et à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (**Hong et Choi, 2020**). La gestion de ce type d'obésité nécessite une approche multidisciplinaire, incluant l'amélioration de la nutrition protéique et l'encouragement à l'activité physique pour préserver et renforcer la masse musculaire (**Eglseder et al., 2023**).

I.3.4. Obésité monogénique

L'obésité monogénique est un type rare d'obésité causée par des mutations génétiques spécifiques affectant les voies régulant la prise alimentaire et le métabolisme énergétique. Ces mutations peuvent entraîner une faim excessive (hyperphagie) dès l'enfance et une prise de poids rapide, indépendamment de l'environnement alimentaire (**Concepción-Zavaleta et al., 2024**). Les gènes les plus couramment impliqués incluent le gène du récepteur de la leptine, le gène du récepteur de la mélanocortine 4 (MC4R), et le gène pro-opiomélanocortine (POMC) (**Josse, 2023**). Le traitement de l'obésité monogénique est complexe et peut inclure des interventions pharmacologiques spécifiques, comme les antagonistes des récepteurs MC4R, en plus des modifications du mode de vie (**Han et al., 2023**).

I.3.5. Obésité Alimentaire

L'obésité alimentaire, également appelée obésité exogène, est principalement causée par une consommation excessive de calories en relation avec une faible dépense énergétique. Ce type d'obésité est souvent le résultat d'un mode de vie sédentaire associé à une alimentation riche en calories, en graisses, en sucres, et en aliments transformés. L'obésité alimentaire est le type le plus courant et est étroitement liée aux habitudes alimentaires et au mode de vie moderne (**Preguiça et al., 2023**). Les stratégies de

traitement se concentrent sur la modification du régime alimentaire, l'augmentation de l'activité physique, et l'éducation nutritionnelle pour favoriser un mode de vie plus sain (Navidad *et al.*, 2021).

I.3.6. Obésité liée au stress (ou obésité émotionnelle)

L'obésité liée au stress, aussi connue sous le nom d'obésité émotionnelle, est un type d'obésité où le gain de poids est associé à des facteurs psychologiques tels que le stress, l'anxiété, la dépression, ou les troubles de l'humeur. Les personnes souffrant d'obésité émotionnelle ont tendance à utiliser la nourriture comme un moyen de gérer leurs émotions, ce qui conduit souvent à une suralimentation, en particulier d'aliments riches en calories, en sucre et en graisses (Reichenberger *et al.*, 2020). Le stress chronique a également des effets biologiques qui peuvent contribuer à l'obésité. Le stress active l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), entraînant la libération de cortisol, une hormone qui peut favoriser le stockage des graisses, en particulier au niveau abdominal. Le cortisol peut également augmenter l'appétit, conduisant à des comportements alimentaires désordonnés (Tomiya, 2019). Par ailleurs, l'obésité émotionnelle est souvent associée à un cercle vicieux où la prise de poids entraîne une détérioration de l'estime de soi et une augmentation du stress, renforçant ainsi les comportements alimentaires compulsifs (Dakanalis *et al.*, 2023). Ce type d'obésité est complexe à traiter, car il nécessite une approche qui combine des interventions diététiques, une activité physique, et un soutien psychologique pour traiter les causes du comportement alimentaire.

Les différents types d'obésité illustrent la complexité de cette maladie, qui ne peut être abordée de manière unique. La classification en fonction de la distribution de la graisse corporelle, des causes génétiques, et d'autres facteurs permet une meilleure compréhension des risques associés et guide les stratégies de traitement. Chaque type d'obésité nécessite une approche personnalisée pour la prévention et le traitement, en tenant compte des particularités de chaque individu et des facteurs qui contribuent à l'accumulation de graisse corporelle.

I.4. Les causes de l'obésité

L'obésité est une maladie qui résulte de l'interaction entre plusieurs facteurs, qu'ils soient génétiques, environnementaux, comportementaux ou biologiques.

I.4.1. Les facteurs génétiques

Certaines personnes ont une prédisposition héréditaire à l'obésité. Cette prédisposition peut affecter le métabolisme, l'appétit, et la manière dont le corps stocke les graisses. Ainsi, des individus avec des antécédents familiaux d'obésité ont plus de risques de développer cette condition (**Loos et Yeo, 2022**).

I.4.2. Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent également un rôle crucial dans le développement de l'obésité. Nous vivons dans un environnement dit « obésogène » où les aliments hypercaloriques sont abondants et facilement accessibles. En parallèle, de nombreuses personnes manquent d'accès à des espaces adéquats pour pratiquer une activité physique régulière, ce qui favorise la sédentarité et la prise de poids (**Verde et al., 2023**).

I.4.3. Les facteurs psychologiques

Les facteurs psychologiques contribuent aussi à l'obésité. Beaucoup de personnes utilisent la nourriture comme un mécanisme de gestion du stress, de l'anxiété ou de la dépression. Ce phénomène, appelé suralimentation émotionnelle, peut entraîner une consommation excessive d'aliments riches en calories, favorisant ainsi la prise de poids (**Steptoe et Frank, 2023**).

I.4.4. Le dysfonctionnement hormonal

Certains troubles hormonaux, tels que l'hypothyroïdie, le syndrome de Cushing, ou le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), sont associés à une prise de poids importante, car ils affectent le métabolisme ou la régulation des graisses dans l'organisme (**Ylli et al., 2022**).

L'obésité est liée à des perturbations hormonales complexes. La résistance à la leptine entraîne une suralimentation malgré des niveaux élevés de leptine (**Sitar-Tăut et al., 2021**). La ghréline, qui stimule la faim, est moins bien régulée après les repas, augmentant l'appétit (**Mazza et al., 2024**). En parallèle, la résistance à l'insuline favorise le stockage des graisses et aggrave le métabolisme (**Mazza et al., 2024**). Le ratio leptine/ghréline peut prédire les risques de diabète et d'obésité (**Sitar-Tăut et al., 2021**).

I.4.5. L'utilisation de certains médicaments

Les médicaments peuvent également favoriser l'obésité en augmentant l'appétit ou en modifiant le métabolisme. Par exemple, Les corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'inflammation) peuvent provoquer une prise de poids en augmentant l'appétit, en favorisant la rétention d'eau et en redistribuant la graisse vers le visage, l'abdomen et le cou (**Lengton et al., 2022**). Et les antipsychotiques (comme l'olanzapine ou la rispéridone), utilisés pour traiter des troubles mentaux comme la schizophrénie ou le trouble bipolaire, sont connus pour entraîner une prise de poids importante. Ces médicaments affectent souvent le métabolisme et la sensibilité à l'insuline, ce qui augmente le stockage des graisses et réduit la dépense énergétique (**Barton et al., 2020**).

I.4.6. Les comportements alimentaires

Une consommation excessive de calories, surtout sous forme de sucres et de graisses, dépasse les besoins énergétiques du corps, entraînant un stockage de ces excès sous forme de graisse. Parmi les principaux contributeurs, les aliments ultra-transformés comme les fast-foods (hamburgers, frites, pizzas) et les snacks (chips, biscuits, gâteaux industriels) sont des sources importantes de calories vides (**Monteiro et al., 2019**).

Ces aliments sont fréquemment riches en graisses et en sucres, mais pauvres en fibres et en micronutriments essentiels, favorisant une surconsommation énergétique. Les produits sucrés, tels que les bonbons, pâtisseries et glaces, sont également associés à l'obésité en raison de leur forte teneur en sucres ajoutés. Même certains produits présentés comme « sains », tels que les céréales sucrées et les barres de céréales, peuvent contenir des quantités élevées de sucre caché, contribuant à un apport calorique excessif (**Malik et Hu, 2019**). Par ailleurs, les aliments frits (comme le poulet frit ou les beignets) et les viandes transformées (saucisses, bacon, charcuterie) sont riches en graisses saturées, exacerbant le risque d'obésité et de maladies métaboliques (**Lustig, 2018**). Les produits de boulangerie industriels (croissants, pains au chocolat, viennoiseries) sont également problématiques en raison de leur richesse en graisses et en sucre. Consommer ces types d'aliments de façon régulière entraîne un déséquilibre entre l'apport énergétique et les besoins du corps, favorisant le stockage de graisses et contribuant ainsi au développement de l'obésité et à d'autres complications de santé (**Mozaffarian et al., 2017**).

I.4.7. Un manque de sommeil chronique

La privation de sommeil perturbe les hormones qui régulent l'appétit (comme la leptine et la ghréline), augmentant ainsi la faim et réduisant la dépense énergétique, ce qui favorise la prise de poids. (**Antza et al., 2022**).

I.4.8. Les facteurs socioéconomiques

Les personnes à faible revenu ou avec un accès limité à des aliments sains et à des installations de loisirs sont souvent plus susceptibles de développer l'obésité. Le manque d'éducation sur la nutrition et les modes de vie sains aggrave cette situation. Ces facteurs interagissent de manière complexe, rendant la lutte contre l'obésité (**Anekwe et al., 2020**).

I.5. Les principales maladies causées par l'obésité

L'obésité représente un risque important pour de nombreuses maladies chroniques, ce qui en fait l'une des principales préoccupations de santé publique à l'échelle mondiale. L'excès de poids, notamment l'accumulation de graisse viscérale autour des organes internes, entraîne une perturbation importante du métabolisme et favorise le développement de différentes maladies. Parmi les affections les plus fréquemment liées à l'obésité :

I.5.1. Diabète de type 2 et la résistance à l'insuline

L'obésité, particulièrement l'accumulation de tissu adipeux viscéral, joue un rôle clé dans le développement de la résistance à l'insuline. En effet, l'excès de tissu adipeux entraîne une libération accrue d'acides gras libres (AGL) dans la circulation sanguine. Ces AGL, lorsqu'ils sont captés par les muscles et le foie, perturbent le métabolisme normal du glucose en interférant avec la signalisation insulinaire, ce qui conduit à une réduction de l'absorption du glucose par les muscles et une augmentation de la production hépatique de glucose, exacerbant ainsi l'hyperglycémie (**Samuel et Shulman, 2020**).

L'obésité entraîne une augmentation des acides gras non estérifiés (AGNE) dans le sang, tant au repos qu'après la consommation de glucose, favorisant ainsi l'accumulation de lipides et la résistance à l'insuline (RI) dans le foie et les muscles squelettiques (**Bautista et al., 2019**). Les AGNE entrent en compétition avec le glucose, inhibant son absorption et son oxydation par les tissus, tout en stimulant l'oxydation des acides gras. Ce processus accentue la lipolyse, la glycogénolyse et la gluconéogenèse, contribuant ainsi à l'hyperglycémie chronique (**Bautista et al., 2019**). Cette hyperglycémie persistante,

désignée comme glucotoxicité, altère la sensibilité à l'insuline et entraîne une glycation anormale des protéines circulantes, ce qui aboutit à des dysfonctionnements des cellules β -pancréatiques et à leur apoptose (Verma & Hussain, 2017).

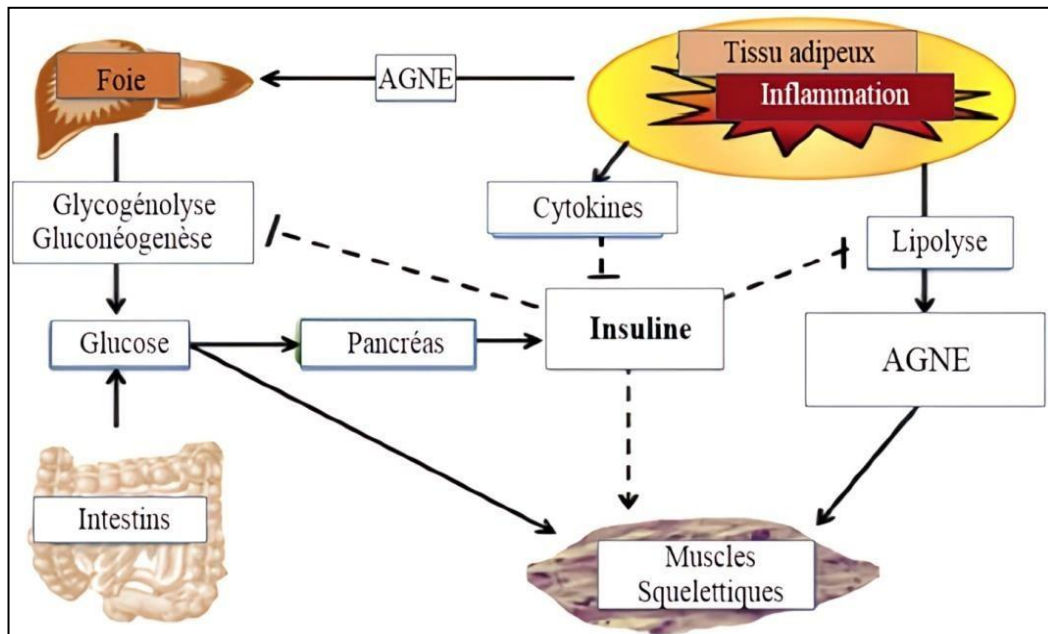


Figure 1 : Mécanisme de la résistance à l'insuline lié à l'obésité (Bautista *et al.*, 2019).

I.5.2. Maladies cardiovasculaires

L'obésité est un facteur de risque majeur pour diverses maladies cardiovasculaires, telles que l'hypertension, la cardiopathie ischémique, et l'insuffisance cardiaque. L'accumulation de tissu adipeux contribue à la dyslipidémie (un déséquilibre des lipides sanguins), à l'hypertension, et à l'inflammation systémique, tous des facteurs qui favorisent l'athérosclérose. Cette dernière condition peut entraîner des événements cardiaques graves comme les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). (Ortega - Loubon *et al.*, 2019 ; Khan *et al.*, 2018).

I.5.3. Apnée obstructive du sommeil (AOS)

L'obésité est le principal facteur de risque de l'apnée obstructive du sommeil, une condition où les voies respiratoires supérieures se ferment pendant le sommeil, entraînant des pauses respiratoires fréquentes (Moon *et al.*, 2021). Ces interruptions du sommeil peuvent causer une fatigue diurne excessive, une hypertension, et accroître le risque de maladies cardiovasculaires. La graisse excessive autour du cou et de la gorge contribue à l'obstruction des voies respiratoires (Bonsignore *et al.*, 2019 ; Salman *et al.*, 2020).

I.5.4. Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)

La stéatose hépatique non alcoolique est une maladie du foie courante chez les personnes obèses, caractérisée par une accumulation excessive de graisses dans le foie. Cette condition peut évoluer vers une stéatohépatite non alcoolique (NASH), une fibrose hépatique, et même un cancer du foie. Le mécanisme sous-jacent implique principalement l'insulinorésistance et l'inflammation systémique, qui sont fréquentes chez les individus obèses (**Eslam et al., 2020**).

I.5.5. Arthrose

L'obésité est fortement associée à l'arthrose, une maladie dégénérative des articulations. Le poids excessif impose une pression accrue sur les articulations portantes comme les genoux, les hanches, et la colonne vertébrale, ce qui accélère l'usure du cartilage (**Vincent et al., 2023**). En outre, l'inflammation systémique liée à l'obésité peut contribuer à la dégradation articulaire et à la douleur chronique (**Nedunchezhiyan et al., 2022**).

I.5.6. Cancers associés à l'obésité

L'obésité est liée à un risque accru de développer plusieurs types de cancers, notamment le cancer du sein, du côlon, de l'endomètre, du pancréas et des reins. Le mécanisme sous-jacent comprend l'inflammation chronique, l'insulinorésistance, et les altérations hormonales (comme l'augmentation des niveaux d'œstrogènes), qui peuvent favoriser la prolifération cellulaire et la carcinogenèse (**Avgerinos et al., 2019**).

I.5.7. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)

Le syndrome des ovaires polykystiques est un trouble endocrinien fréquent chez les femmes en âge de procréer, et l'obésité en aggrave souvent les symptômes. Le SOPK est caractérisé par des cycles menstruels irréguliers, une hyperandrogénie, et des kystes ovariens (**Dumesic et al., 2020**). L'obésité exacerbe la résistance à l'insuline associée au SOPK, augmentant le risque de développer un diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires (**Teede et al., 2018**).

I.5.8. Le Reflux Gastro-Œsophagien (RGO)

Le RGO est une condition fréquente caractérisée par le reflux du contenu acide de l'estomac dans l'œsophage, ce qui entraîne des symptômes tels que des brûlures d'estomac, des régurgitations, et parfois des complications plus graves comme l'œsophagite ou l'œsophage de Barrett (**El-Serag et Thrift, 2021**). L'obésité, en particulier l'accumulation

de graisse abdominale, augmente la pression intra-abdominale. Cette pression accrue favorise le reflux du contenu gastrique acide dans l'œsophage en affaiblissant le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), qui agit comme une barrière pour empêcher le reflux. En outre, l'obésité est souvent associée à un retard de vidange gastrique, ce qui prolonge l'exposition de l'œsophage à l'acide gastrique (**Katz et al., 2022 ; Patti et Schlottmann, 2018**).

I.5.9. Hyperfiltration glomérulaire et Maladie Rénale Chronique (MRC)

L'obésité entraîne une surcharge des reins en raison de l'augmentation de la masse corporelle, ce qui pousse les glomérules (les unités filtrantes des reins) à travailler plus intensément, un phénomène connu sous le nom d'hyperfiltration glomérulaire. Bien que cela puisse initialement sembler bénéfique, l'hyperfiltration chronique provoque des dommages aux glomérules, entraînant une glomérulosclérose (cicatrisation du tissu rénal) et, éventuellement, une progression vers la MRC (**Basolo et al., 2023**). L'obésité augmente également le risque de développement de la microalbuminurie, un signe précoce de dysfonction rénale (**Kotsis et al., 2021**).

I.5.10. Hypertension

L'accumulation excessive de tissu adipeux, caractéristique de l'obésité, est liée à une augmentation de la résistance à l'insuline, qui à son tour stimule le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine, conduisant à une élévation de la pression artérielle. Cette hypertension peut résulter de la rétention de sodium et d'eau par les reins, un processus favorisé par les altérations hormonales induites par l'excès de graisse corporelle. De plus, les cellules graisseuses sécrètent divers médiateurs pro-inflammatoires et des cytokines, telles que le TNF-alpha et l'interleukine-6, qui peuvent contribuer à la dysfonction endothéliale et à l'augmentation de la pression sanguine (**Seravalle et Grassi, 2024**). Une étude récente a montré que la réduction de l'indice de masse corporelle (IMC) chez les personnes obèses peut significativement abaisser la pression artérielle, soulignant l'importance de la gestion du poids dans le contrôle de l'hypertension (**Fotti et al., 2022**). Les preuves actuelles indiquent également que l'obésité abdominale est particulièrement associée à un risque accru d'hypertension, mettant en évidence le rôle crucial des dépôts graisseux viscéraux dans la modulation de la pression artérielle (**Jia et al., 2024**).

I.5.11. L'obésité et la perturbation du microbiote

Des recherches récentes ont mis en lumière l'association étroite entre l'obésité et la perturbation du microbiote intestinal. Une des observations principales est que les personnes obèses ont souvent une augmentation du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes*, ce qui favorise une extraction énergétique plus efficace à partir des aliments, conduisant à un stockage accru des graisses et à la résistance à l'insuline (**Petraroli et al., 2021 ; Magne et al., 2020**).

Une revue systématique portant sur les différences du microbiote intestinal chez les patients obèses dans les populations occidentales et orientales, confirmant que la composition microbienne. Ces différences peuvent également être influencées par des régimes alimentaires riches en graisses saturées et en sucres raffinés (**Petraroli et al., 2022**). Par ailleurs, **Magne et al. (2020)** ont passé en revue les mécanismes par lesquels le microbiote pourrait influencer l'obésité, notamment par la régulation des acides biliaires et la production d'acides gras à chaîne courte, des métabolites qui modulent le métabolisme énergétique et les réponses inflammatoires.

Enfin, des stratégies comme l'utilisation de probiotiques et de prébiotiques, ainsi que l'augmentation des apports en fibres alimentaires, sont étudiées comme moyens potentiels pour rééquilibrer le microbiote et améliorer la gestion du poids (**Maya-Lucas et al., 2019 ; Rizzatti et al., 2017**).

Il existe une corrélation étroite entre l'alimentation, le microbiote et l'obésité (**Khan et al., 2017**). À titre d'exemple, les glucides sont une source d'énergie vitale pour le corps humain, Pourtant, les humains ont des capacités très limitées pour dégrader et utiliser les mono, oligo- ou polysaccharides alimentaires (**Koropatkin et al., 2012**). Il est remarquable que divers membres du microbiote intestinal, connus sous le nom de micro-organismes saccharolytiques, dégradent ces complexes glycanes fournissant ainsi à l'hôte une variété de métabolites, dans particulier chaîne courte acides gras (AGCC) lequel impact sur glucose, cholestérol et lipide métabolisme (**Tremaroli et Backhed, 2012 ; David Rios et al., 2016**). De plus, la consommation de différents types d'aliments, tels que divers types de glucides, peut influencer la composition du microbiote intestinal (**Mora-Flores et al., 2023**).

Il est intéressant de noter que le microbiote intestinal régule le métabolisme énergétique et le stockage des graisses et est considéré comme une force motrice dans

le développement de troubles métaboliques associés à l'obésité (Liebana-Garcia *et al.*, 2021).

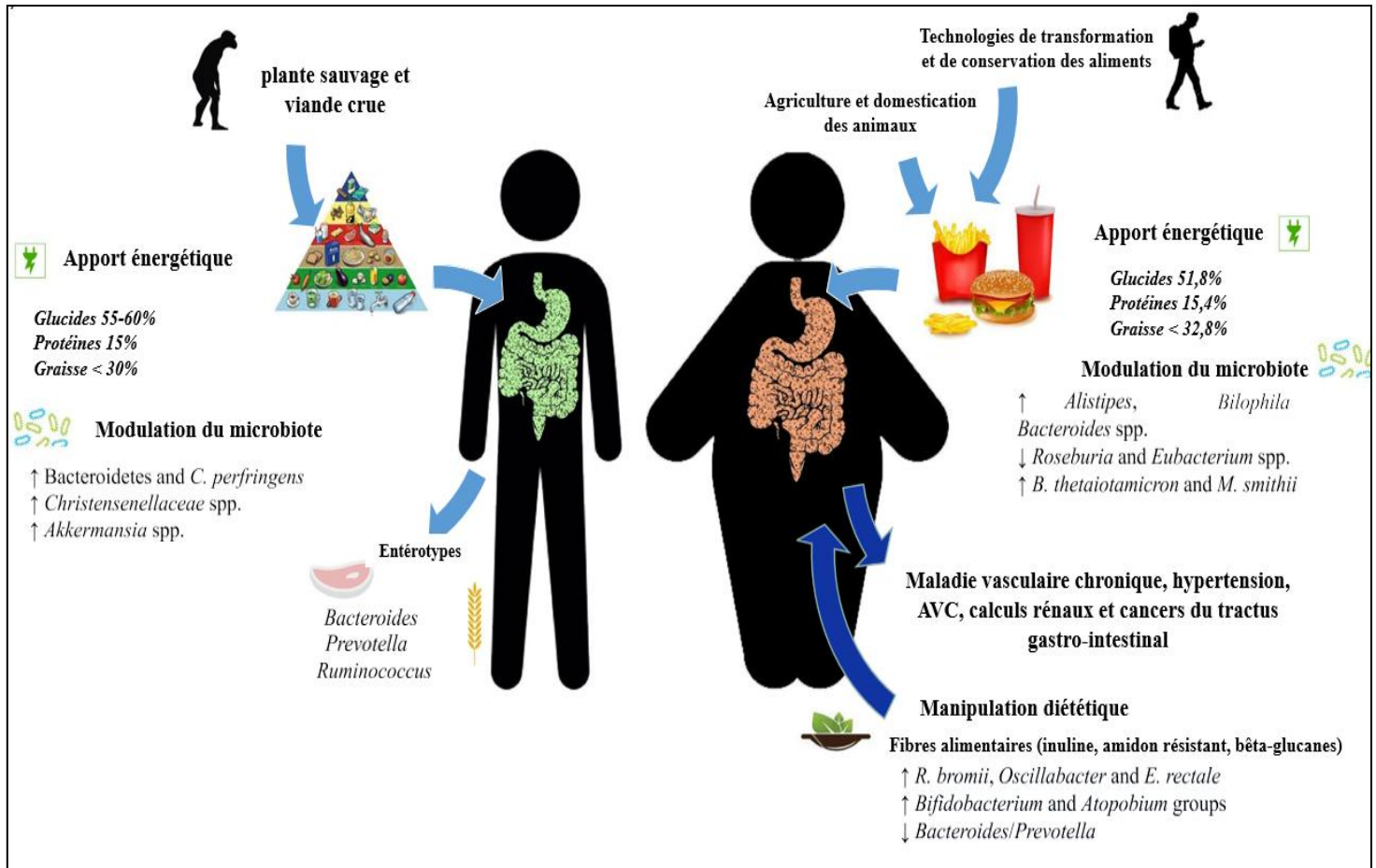


Figure 2 : Représentation schématique des corrélations entre le régime alimentaire, le microbiote et l'obésité (Duranti *et al.*, 2017).

I.6. Traitement de l'obésité

I.6.1. Restrictions alimentaires

Les restrictions alimentaires sont fondamentales dans le traitement de l'obésité, visant à réduire l'excès de poids et à améliorer la santé métabolique. Les approches diététiques pour la gestion de l'obésité incluent souvent des stratégies visant à réduire l'apport calorique tout en maintenant une alimentation équilibrée. Voici les principales interventions alimentaires basées sur des recherches récentes :

I.6.1.1. Régimes hypocaloriques

Les régimes réduits en calories sont largement recommandés pour la perte de poids. Des études montrent que la réduction significative de l'apport calorique, combinée à une

augmentation de l'activité physique, est efficace pour la perte de poids et la réduction du risque de complications associées à l'obésité (**Pranoto et al., 2024**). Les régimes à très faible teneur en calories (VLCD) ont également été associés à une perte de poids rapide et à des améliorations significatives des paramètres métaboliques, bien que leur utilisation nécessite une supervision médicale (**Muscogiuri et al., 2021**).

- A. Légumes à faible teneur en amidon** : Épinards, brocolis, courgettes, concombres, laitues et choux-fleurs. Ces légumes sont faibles en calories et riches en fibres, vitamines et minéraux.
- B. Fruits pauvres en sucre** : Pommes, baies, pamplemousse, pastèque et poires. Les fruits sont faibles en calories, riches en fibres et en vitamines.
- C. Protéines maigres** : Poisson blanc (morue, sole), volaille sans peau, tofu, œufs, légumineuses (lentilles, pois chiches) et yaourt grec allégé.
- D. Céréales complètes** : Quinoa, avoine, riz brun, et pain complet. Ces céréales fournissent des fibres qui aident à la satiété tout en étant modérément caloriques.
- E. Gras sains** : Avocats, noix, graines (chia, lin) et huile d'olive. Bien qu'ils soient plus caloriques, ces aliments sont recommandés en petites quantités pour leur rôle dans la santé cardiaque. (**Johnson et al., 2022**)

I.6.1.2. Régimes riches en protéines

Les régimes riches en protéines peuvent aider à la perte de poids en augmentant la satiété et en préservant la masse musculaire. Une consommation accrue de protéines favorise la thermogenèse et peut aider à réduire les fringales et l'apport calorique global (**Moon et al., 2020**). Les protéines peuvent provenir de sources animales ou végétales, et leur incorporation dans le régime alimentaire doit être équilibrée avec d'autres nutriments essentiels.

Pour un régime riche en protéines destiné à traiter l'obésité, plusieurs aliments peuvent être recommandés. Voici quelques exemples d'aliments riches en protéines qui peuvent être intégrés dans un tel régime :

- A. Viandes maigres** : Poulet, dinde, et bœuf maigre.
- B. Poissons** : Saumon, thon, et sardines, qui sont également riches en acides gras oméga-3.
- C. Produits laitiers** : Yaourt grec, fromage cottage, et lait.
- D. Légumineuses** : Lentilles, pois chiches, et haricots, qui offrent une bonne source de protéines végétales.

E. Œufs : Une excellente source de protéines et de nutriments.

F. Noix et graines : Amandes, graines de chia, et graines de lin. (Magkos, 2020).

I.6.1.3. Régimes à faible teneur en glucides

Les régimes à faible teneur en glucides, comme le régime cétogène ou le régime Atkins, sont populaires pour la gestion de l'obésité. Ces régimes limitent l'apport en glucides pour induire un état de cétose, ce qui peut entraîner une perte de poids significative et une amélioration des marqueurs métaboliques (Buka *et al.*, 2024). Cependant, ces régimes doivent être suivis avec prudence et sous supervision médicale, en raison des potentielles carences nutritionnelles. Pour traiter l'obésité, un régime à faible teneur en glucides peut être efficace. Il comprend généralement :

A. Viandes maigres : Bœuf, poulet et dinde.

B. Poissons : Saumon, thon et autres poissons gras.

C. Œufs : Une source nutritive de protéines.

D. Légumes non féculents : Légumes à feuilles, brocoli et chou-fleur.

E. Noix et graines : Amandes, noix et graines de chia.

F. Produits laitiers entiers : Fromage, yaourt et crème.

G. Graisses saines : Huile d'olive et avocat. (Pavlidou *et al.*, 2023).

I.6.1.4. Régimes à indice glycémique bas

Les régimes à faible indice glycémique (IG) se concentrent sur la consommation d'aliments qui ont un impact minime sur les niveaux de glucose sanguin. Cela peut aider à réguler l'appétit et à améliorer le contrôle glycémique, particulièrement utile pour les personnes obèses et diabétiques (Kalaitzopoulou *et al.*, 2023). Voici quelques aliments à inclure dans un régime à faible IG pour aider à la gestion du poids :

A. Légumes : Brocoli, épinards, et autres légumes verts.

B. Fruits : Pommes, poires, et baies comme les cerises.

C. Légumineuses : Lentilles, pois chiches, et haricots.

D. Produits laitiers : Yaourt nature et lait écrémé.

E. Céréales : Quinoa, orge, et pain de seigle. (Ni *et al.*, 2022).

I.6.2. Activité physique

L'activité physique joue un rôle crucial dans le traitement de l'obésité, en contribuant à la réduction du poids corporel et à l'amélioration des marqueurs métaboliques. Une activité physique régulière aide à créer un déficit calorique en augmentant la dépense énergétique, ce qui est essentiel pour la perte de poids. De plus, l'exercice physique favorise la préservation de la masse musculaire, souvent perdue lors de la perte de poids, et améliore la sensibilité à l'insuline, réduisant ainsi le risque de diabète de type 2 (**Syeda et al., 2023**).

Les recommandations actuelles suggèrent une combinaison d'exercices aérobiques et de résistance pour optimiser les résultats. Les exercices aérobiques, tels que la marche rapide, la course ou le vélo, sont particulièrement efficaces pour brûler des calories et améliorer la fonction cardiovasculaire. Les exercices de résistance, comme la musculation, aident à construire et maintenir la masse musculaire, ce qui peut augmenter le métabolisme au repos (**Lee et al., 2024**). Une étude récente a montré que des séances régulières d'exercice de haute intensité peuvent également être bénéfiques pour la réduction de la graisse corporelle et l'amélioration des paramètres métaboliques (**Gawel et al., 2024**).

Les interventions basées sur l'activité physique doivent être individualisées et adaptées aux capacités et préférences de chaque personne. L'adhésion à un programme d'exercice est souvent améliorée lorsqu'il est intégré de manière progressive et agréable dans le quotidien, avec un soutien et des encouragements appropriés (**Ambros-Antemate et al., 2023**).

I.6.3. Thérapie pharmaceutique

La thérapie pharmaceutique pour traiter l'obésité est de plus en plus utilisée en complément des modifications du mode de vie, notamment le régime alimentaire et l'exercice physique. Les médicaments anti-obésité agissent principalement en réduisant l'appétit, en augmentant la sensation de satiété, ou en diminuant l'absorption des graisses (**Guglielmi et al., 2023**). Cependant, la thérapie pharmaceutique doit être utilisée avec précaution, car elle peut avoir des effets secondaires et est souvent plus efficace lorsqu'elle est associée à des interventions comportementales (**Coutinho et al., 2024**).

I.6.3.1. Orlistat

L'orlistat est un médicament anti-obésité largement utilisé qui agit en inhibant les lipases gastro-intestinales, des enzymes responsables de la dégradation des graisses alimentaires en acides gras libres, rendant ainsi leur absorption par l'intestin difficile. En

bloquant l'absorption d'environ 30% des graisses ingérées, l'orlistat réduit l'apport calorique global, ce qui conduit à une perte de poids progressive chez les personnes obèses **(Lui et al., 2020)**. Contrairement à d'autres traitements pharmacologiques pour l'obésité, l'orlistat n'agit pas sur le système nerveux central, mais plutôt localement dans le tractus gastro-intestinal, ce qui limite ses effets secondaires systémiques.

L'efficacité de l'orlistat a été démontrée dans plusieurs études cliniques. Une méta-analyse récente a montré que l'utilisation d'orlistat sur une période de 12 à 24 mois, en conjonction avec un régime hypocalorique, entraîne une perte de poids modeste mais significative, généralement de 5% à 10% du poids corporel initial **(Rucker et al., 2021)**. De plus, l'orlistat a des effets bénéfiques au-delà de la simple perte de poids. Il a été montré qu'il améliore certains paramètres métaboliques, tels que la réduction du cholestérol LDL et la gestion de l'hyperglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2, contribuant ainsi à la réduction des risques cardiovasculaires **(Roden et al., 2024)**. Cependant, l'utilisation d'orlistat peut s'accompagner d'effets secondaires gastro-intestinaux, tels que des selles huileuses, des flatulences, et des urgences défécatoires, en raison de la malabsorption des graisses. Ces effets secondaires sont souvent rapportés dans les premières semaines de traitement et tendent à diminuer avec le temps ou en ajustant l'apport en graisses alimentaires **(Paccosi et al., 2020)**. De plus, il est recommandé de prendre un supplément de vitamines liposolubles (A, D, E, K) pendant l'utilisation d'orlistat, car leur absorption peut être réduite par le mécanisme d'action du médicament **(Andrès et al., 2021)**.

I.6.3.2. Liraglutide (Saxenda®)

Le liraglutide, commercialisé sous le nom de Saxenda®, est un médicament utilisé pour le traitement de l'obésité. Il s'agit d'un analogue du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), une hormone incréline qui joue un rôle crucial dans la régulation de l'appétit et du métabolisme du glucose. En tant qu'antagoniste du récepteur du GLP-1, le liraglutide agit principalement en augmentant la sensation de satiété et en retardant la vidange gastrique, ce qui conduit à une réduction de l'apport calorique et, par conséquent, à une perte de poids **(Ladenheim, 2015)**.

Le liraglutide est administré par injection sous-cutanée une fois par jour. Son efficacité dans la perte de poids a été démontrée dans plusieurs essais cliniques de grande envergure. Par exemple, l'étude SCALE (Satiety and Clinical Adiposity—Liraglutide Evidence) a

révélé que les patients obèses traités avec du liraglutide ont perdu en moyenne 8% de leur poids corporel sur une période de 56 semaines, comparé à une perte de 2,6% dans le groupe placebo **(Garvey et al., 2020)**. De plus, le liraglutide a montré des bénéfices supplémentaires, tels que l'amélioration des profils glycémiques, une réduction du risque de progression vers le diabète de type 2 chez les patients à haut risque, et des effets positifs sur les marqueurs de santé cardiovasculaire **(Wronka al., 2023)**. Cependant, comme tout traitement pharmacologique, le liraglutide peut avoir des effets secondaires. Les plus courants sont des symptômes gastro-intestinaux tels que des nausées, des vomissements, et de la diarrhée, qui tendent à diminuer avec le temps. Des effets secondaires plus graves, bien que rares, incluent une pancréatite et un risque accru de tumeurs thyroïdiennes, ce qui a conduit à des mises en garde spécifiques chez les patients ayant des antécédents de maladies thyroïdiennes **(Funch et al., 2021)**.

I.6.3.3. Naltrexone/bupropion

Le naltrexone/bupropion est une combinaison pharmacologique approuvée pour le traitement de l'obésité, commercialisée sous le nom de Contrave®. Ce traitement combine deux médicaments ayant des mécanismes d'action complémentaires. Le naltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes, tandis que le bupropion est un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Ensemble, ces médicaments agissent sur les circuits neuronaux de la récompense et de l'appétit pour réduire la sensation de faim et les envies compulsives, favorisant ainsi une perte de poids **(Grilo et al., 2022)**.

L'efficacité du naltrexone/bupropion a été démontrée dans plusieurs études cliniques récentes. Par exemple, une étude a montré que les patients traités avec cette combinaison ont perdu en moyenne 5% à 10% de leur poids corporel initial sur une période de 56 semaines, comparé à une perte de 1,5% à 3% dans le groupe placebo **(Le Roux et al., 2022)**. En plus de la perte de poids, le traitement a également montré des améliorations significatives dans les paramètres cardiométaboliques, notamment la réduction du tour de taille, l'amélioration du profil lipidique, et la diminution des niveaux de glucose à jeun **(Sposito et al., 2021)**.

Toutefois, l'utilisation du naltrexone/bupropion est associée à certains effets secondaires, principalement des nausées, des céphalées, des vertiges, et une augmentation de la pression artérielle **(Edinoff et al., 2023)**. Il est donc recommandé de surveiller

attentivement les patients pendant le traitement, en particulier ceux ayant des antécédents de troubles cardiovasculaires

I.6.4. Les produits naturels

Les produits naturels jouent un rôle croissant dans la gestion de l'obésité en raison de leur potentiel à offrir des alternatives sûres et efficaces aux médicaments synthétiques. Contrairement aux traitements pharmaceutiques conventionnels, les produits naturels, tels que les extraits de plantes, sont souvent associés à moins d'effets secondaires indésirables tout en offrant des bénéfices thérapeutiques multiples, y compris des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, et métaboliques (**Rahman et al., 2022**). Par exemple, plusieurs études ont démontré que les extraits de plantes peuvent moduler les voies de signalisation liées au métabolisme des lipides et à la régulation de l'appétit, favorisant ainsi la perte de poids et l'amélioration des paramètres métaboliques (**Davkova et al., 2024**). De plus, ces produits naturels sont riches en composés bioactifs, tels que les flavonoïdes et les polyphénols, qui non seulement aident à réduire la masse grasse, mais contribuent également à la prévention des complications associées à l'obésité, telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2 (**Wang et al., 2022a**). En outre, les produits naturels sont souvent plus accessibles et peuvent être intégrés dans les régimes alimentaires de manière préventive, ce qui les rend particulièrement attrayants dans les stratégies de santé publique visant à combattre l'obésité à grande échelle (**Konstantinidi et Koutelidakis, 2019**).

Tableau 2 : Les produits naturels majeurs utilisés dans le traitement de l'obésité

Produits naturels	Mécanisme d'action	Références
Le thé vert	Inhibition de la lipogenèse, augmentation de l'oxydation des graisses.	(Xu et al., 2023)
<i>Garcinia Cambogia</i>	Inhibition de la synthèse des acides gras, suppression de l'appétit.	(Golzarand et al., 2020)
Café vert (acide chlorogénique)	Réduction de l'absorption des glucides, amélioration du métabolisme des graisses.	(Pimpley et al., 2020)
Konjac (glucomannane)	Formation de gel dans l'estomac, réduction de l'absorption des graisses et des glucides.	(Du et al., 2021)
Curcumine	Effet anti-inflammatoire, amélioration de la sensibilité à l'insuline.	(Hao et al., 2023; Baziar et Parohan, 2020)
Resvératrol	Activation de l'AMPK, amélioration de la sensibilité à l'insuline, réduction de l'adipogenèse.	(Barber et al., 2022)
Capsaïcine	Augmentation de la thermogenèse, suppression de l'appétit.	(Elmas et Gezer, 2022)
Berberine	Amélioration de la sensibilité à l'insuline, modulation du métabolisme lipidique.	(Ilyas et al., 2020)
<i>Cissus quadrangularis</i>	Effet anti-lipogenèse, régulation du métabolisme des graisses.	(Kannaa et al., 2024)
Pectine	Effet satiétogène, réduction de l'absorption des glucides.	(Dambuza et al., 2024)

I.6.5. Le ballon intragastrique

Le ballon intragastrique est une méthode non invasive pour traiter l'obésité, consistant à insérer un ballon gonflable dans l'estomac par voie endoscopique. Cette procédure crée une sensation de satiété précoce en occupant une partie importante de l'estomac, ce qui aide les patients à réduire leur consommation alimentaire. L'efficacité du ballon intragastrique dans la gestion de l'obésité a été démontrée dans plusieurs études récentes. Selon **(Pietrabissa et al., 2022)**, le ballon intragastrique entraîne une perte de poids significative chez les patients, accompagnée d'améliorations des paramètres métaboliques, bien que des effets secondaires tels que des douleurs abdominales et des nausées puissent survenir. **(Ameen et Merchant, 2024)** ont également rapporté que cette méthode soit efficace pour une perte de poids initiale, le maintien des résultats nécessite une adhésion continue aux modifications du mode de vie, telles que des ajustements alimentaires et une activité physique régulière.

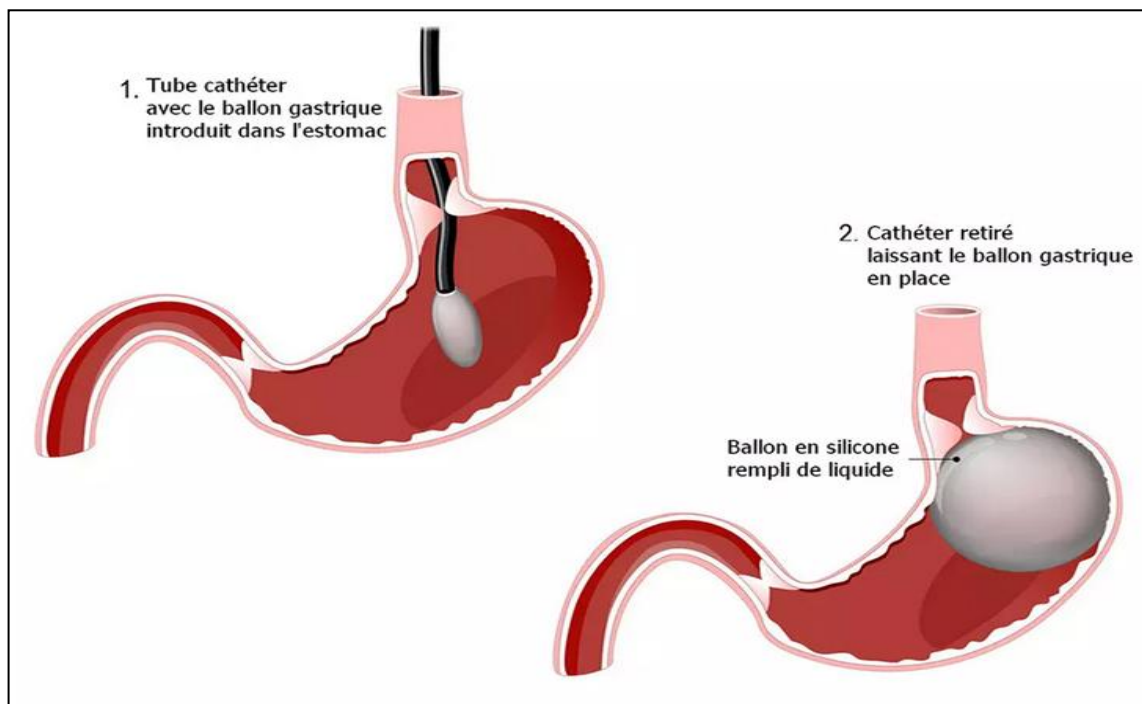


Figure 3 : L'introduction du ballon intragastrique dans l'estomac
(Site d'internet : ww25.simitome.co)

I.6.6. La chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique est l'une des interventions les plus efficaces pour le traitement de l'obésité sévère et morbide, particulièrement lorsque les autres approches, telles que les régimes alimentaires, l'exercice physique, et les thérapies pharmacologiques, se révèlent insuffisantes. La chirurgie bariatrique est également associée à des améliorations substantielles des comorbidités liées à l'obésité, telles que le diabète de type 2, l'hypertension, et l'apnée du sommeil. Par exemple, il a été démontré que le bypass gastrique peut entraîner une rémission du diabète de type 2 dans un grand nombre de cas, parfois indépendamment de la perte de poids (**Mingrone et al., 2024**). En outre, la chirurgie bariatrique peut réduire significativement le risque de mortalité chez les patients obèses en comparaison avec les traitements non chirurgicaux (**Adams et al., 2023**). Cependant, cette intervention n'est pas sans risques. Les complications post-opératoires peuvent inclure des infections, des carences nutritionnelles, et des troubles gastro-intestinaux, ce qui nécessite un suivi médical rigoureux à long terme (**Zambrano et al., 2024**). Cette intervention consiste à modifier l'anatomie du système digestif pour limiter l'absorption des aliments ou réduire la capacité de l'estomac, entraînant une perte de poids significative. Parmi les techniques les plus courantes.

La chirurgie bariatrique est très appréciée comme une solution durable pour les individus atteints d'obésité morbide, leur permettant non seulement de perdre du poids de manière significative, mais également d'améliorer considérablement leur qualité de vie et leur santé globale. Les méthodes les plus fréquemment utilisées sont le bypass gastrique, la sleeve gastrectomie, la bande gastrique ajustable et la diversion bilio-pancréatique avec switch duodéal (BPD-DS).

Tableau 3 : Les Techniques de la chirurgie bariatrique

Techniques	Description	Références
Bypass gastrique	Une petite poche est créée dans la partie supérieure de l'estomac et connectée directement à l'intestin grêle, contournant ainsi une grande partie de l'estomac et du duodénum. Cette technique réduit l'absorption des nutriments.	(Gu et al., 2020)
Sleeve gastrectomie	Réduction de la taille de l'estomac d'environ 80%, le transformant en un tube mince ou une "sleeve". Cette technique réduit la capacité de l'estomac et influence les hormones liées à la faim.	(Kheirvari et al., 2024)
Bande gastrique ajustable	Un anneau gonflable est placé autour de la partie supérieure de l'estomac pour créer une petite poche. L'ajustement de l'anneau contrôle l'ouverture entre la poche et le reste de l'estomac, limitant ainsi l'apport alimentaire.	(Gundogdu et Moran, 2021).
Diversion bilio-pancréatique avec switch duodénal (BPD-DS)	Cette technique combine la sleeve gastrectomie avec une dérivation d'une grande partie de l'intestin grêle, ce qui réduit de manière significative l'absorption des nutriments. C'est l'une des méthodes les plus invasives.	(Dietrich, 2022).

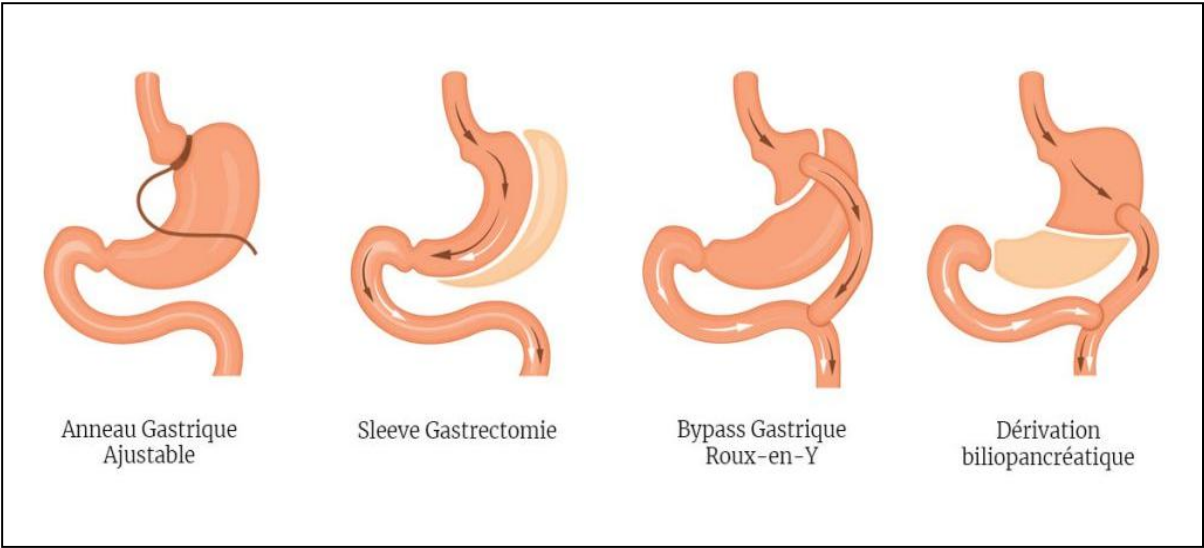


Figure 4 : Différents montages de la chirurgie bariatrique
(Site d'internet : myBodyReshape, 2024)

I.7. L'obésité et l'évolution du tissu adipeux

I.7.1. Définition du tissu adipeux

Le tissu adipeux est un type de tissu conjonctif spécialisé qui joue un rôle clé dans le stockage de l'énergie sous forme de graisse. Il est constitué principalement d'adipocytes, ou cellules graisseuses, qui stockent les lipides. Le tissu adipeux joue également un rôle endocrinien en sécrétant des hormones comme la leptine, qui régule l'appétit et le métabolisme (**Gesta et al, 2007**).

I.7.2. Types du tissu adipeux

Le tissu adipeux a été classifié historiquement en deux types, tissu adipeux blanc (WAT) et tissu adipeux brun (BAT), qui sont visiblement distinguables basés sur la couleur de tissu. Les adipocytes blancs et bruns constitutifs de ces dépôts présentent des différences physiologiques qui donnent lieu à des fonctions tissulaires spécialisées (**Richard, 2020**).

I.7.2.1. Le tissu adipeux blanc : est essentiel pour le stockage de l'énergie, la communication endocrinienne et la sensibilité à l'insuline, comprend le plus grand volume d'AT chez la plupart des mammifères, y compris les humains.

I.7.2.2. Le tissu adipeux brun : utilise de l'énergie pour produire une chaleur non tremblante, ce qui est essentiel pour maintenir la température corporelle. Les adipocytes bruns et blancs diffèrent par leur forme, leur taille et la structure intracellulaire de leurs organites. Les adipocytes blancs sont généralement de forme sphérique et chacun contient une seule grosse goutte lipidique qui pousse tous les autres organites, y compris le noyau, à la périphérie de la cellule. Les adipocytes bruns contiennent de multiples gouttelettes lipidiques dispersées dans une cellule plus ellipsoïdale enrichie en mitochondries ferreux, donnant à la cellule une teinte brunâtre (**Gaspar et al, 2021**).

Deux autres nuances d'adipocyte – beige et rose – ont été décrites. Les adipocytes beiges présentent des caractéristiques de cellules adipeuses brunes et blanches et se développent généralement dans le WAT sous-cutané à partir d'un sous-ensemble distinct de préadipocytes (**Wu et al., 2012**) ou par la transdifférenciation d'adipocytes blancs existants (**Barbatelli et al., 2010 ; Young et al., 1984**).

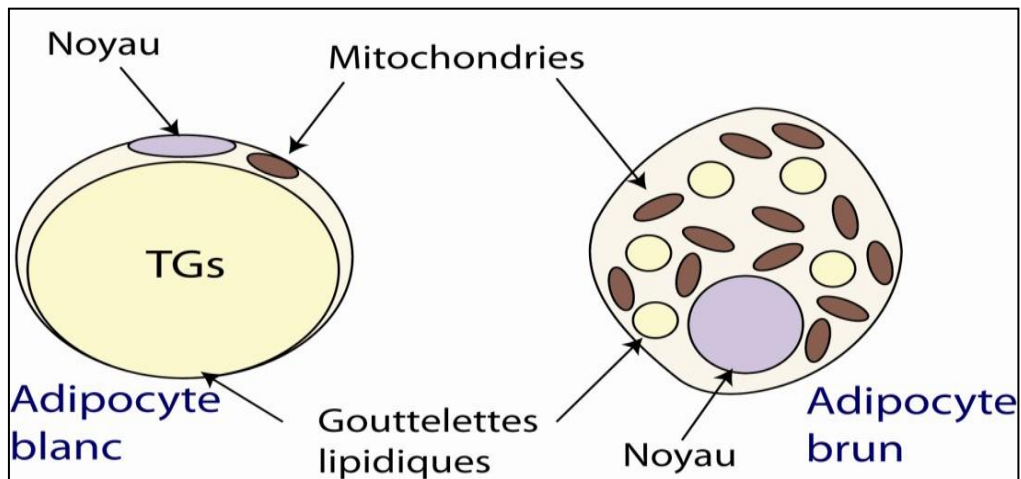


Figure 5 : Structure cellulaire des adipocytes blancs et bruns (Jossart, 2012).

I.7.3. Distribution du tissu adipeux

La distribution du tissu adipeux varie en fonction des zones du corps, principalement sous-cutanée (juste sous la peau) et viscérale (autour des organes internes). L'accumulation excessive de graisse viscérale, particulièrement dans la région abdominale, est liée à un risque accru de maladies métaboliques comme le diabète et les maladies cardiovasculaires.

Tableau 4 : La distribution du tissu adipeux sur le corps humain

Le tissu	Distribution	Références
Graisse sous-cutanée	Localisée dans les dépôts du haut et du bas du corps humain, le WAT sous-cutanée représente 80 % de tout le tissu adipeux. Le WAT sous-cutané supérieur est considéré comme une « graisse abdominale ».	(Reddy <i>et al.</i> , 2019)
Graisse épicardienne	Les adipocytes épicaudiques partagent des origines embryonnaires avec les adipocytes mésentériques et omentaux. L'épiWAT (également appelée WAT péricardique) se trouve à proximité du myocarde.	(Iacobellis <i>et al.</i> , 2005)
Graisse périvasculaire	La graisse périvasculaire (PVAT) est considéré comme un participant actif de l'homéostasie vasculaire.	Szasz et Webb, 2012).
Graisse viscérale	La graisse localisée dans le compartiment viscéral a été classifiée des omental, mésentérique et rétropéritonéal.	(Björntorp, 1990)
Graisse brune	BAT représente entre 1 et 2 % du total des réserves de gras chez l'homme, principalement localisées dans les régions cervicale, axillaire et paraspinale.	(Kahn <i>et al.</i> , 2019)
Graisse beige	La graisse beige a été décrite comme la présence d'adipocytes bruns dans les dépôts classiques de WAT.	Altshuler-Keylin <i>et al.</i> , 2016)

En générale le modèle animal le plus proche de l'humain pour évaluer l'activité anti obésité est le modèle des rats voire la **figure 6 et 7**.

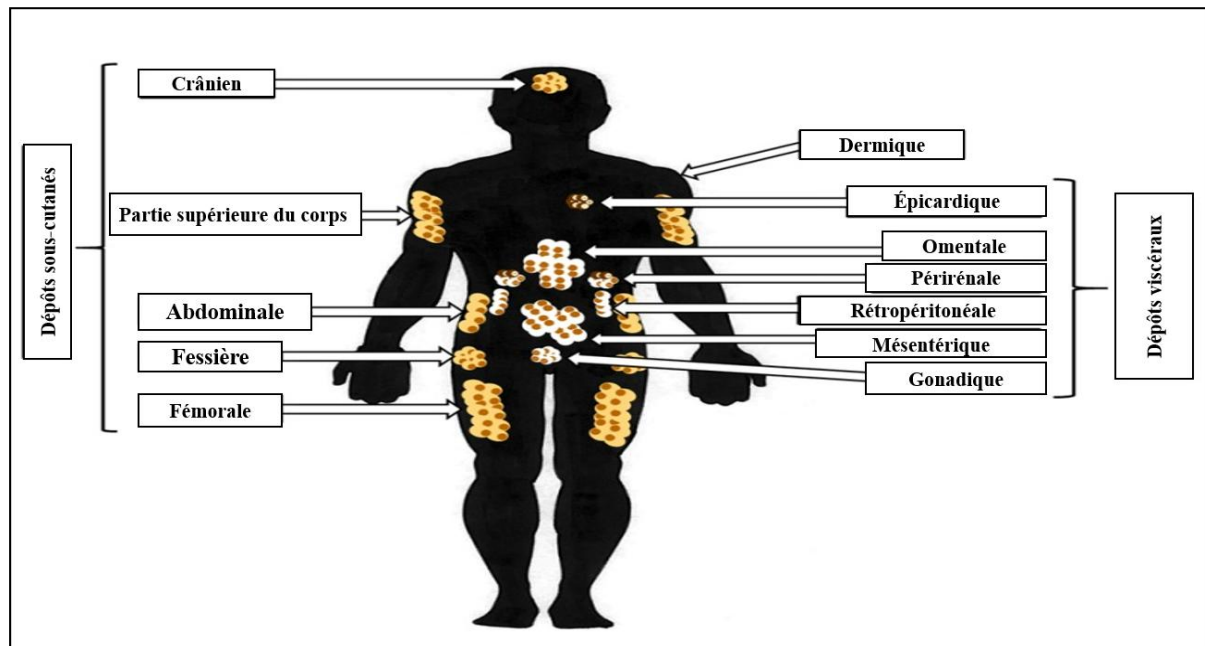


Figure 6 : Principaux dépôts de tissus adipeux dans le corps humain (Allison *et al.*, 2020)

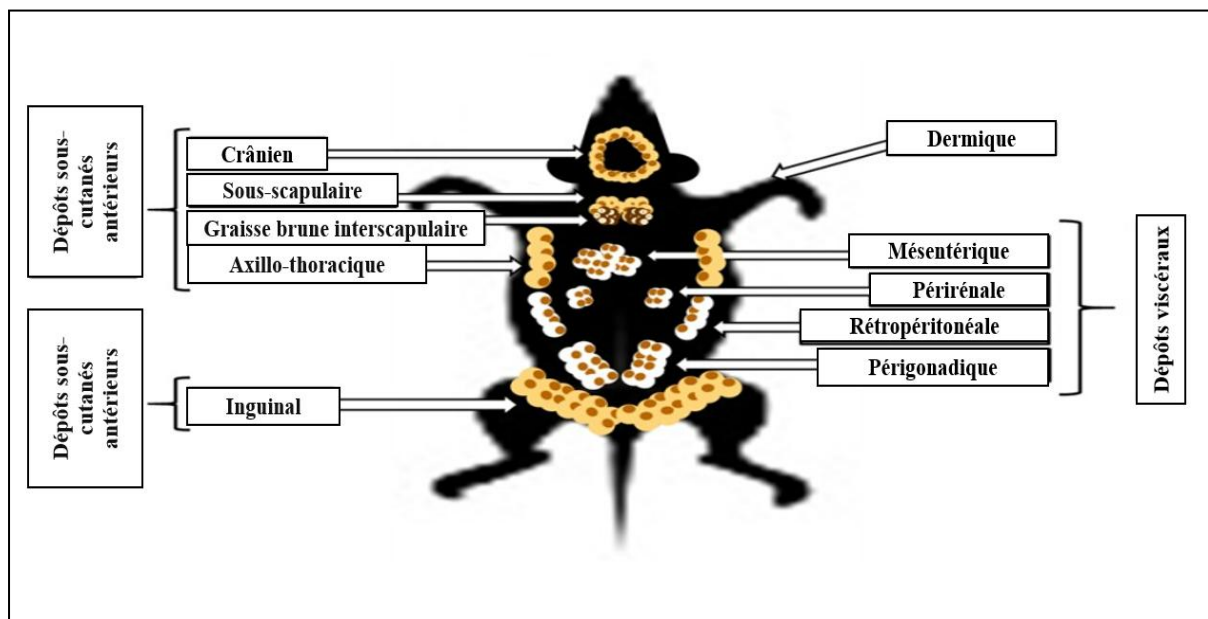


Figure 7 : Principaux dépôts de tissus adipeux chez les rats (Allison *et al.*, 2020)

I.7.4. Matrice extracellulaire adipeuse : du développement normal à la fibrose

La matrice extracellulaire (MEC) adipeuse joue un rôle crucial dans le développement normal du tissu adipeux, ainsi que dans les processus pathologiques associés à l'obésité, tels que la fibrose. La MEC est un réseau complexe de protéines et de polysaccharides qui fournissent une structure et un support aux cellules adipeuses, tout en régulant les signaux biochimiques nécessaires à l'adipogenèse, la différenciation et la fonction métabolique du tissu adipeux (**Sun et al., 2023**).

Lors du développement normal, la MEC adipeuse est souple et bien organisée, ce qui permet l'expansion saine des adipocytes en réponse à des changements dans l'énergie et les réserves lipidiques. Les composants principaux de la MEC adipeuse incluent le collagène, les protéoglycanes, la fibronectine et l'élastine, qui interagissent pour maintenir l'intégrité structurelle et fonctionnelle du tissu adipeux (**Chen et al., 2023**). Le remodelage de la MEC, via la régulation des enzymes telles que les métalloprotéinases matricielles (MMPs), est essentiel pour la croissance et l'expansion du tissu adipeux pendant le développement et l'adaptation à des conditions métaboliques changeantes (**Musale et al., 2023**).

Cependant, en situation d'obésité, une expansion excessive du tissu adipeux peut entraîner un déséquilibre dans le remodelage de la MEC, conduisant à une accumulation excessive de composants matriciels, en particulier du collagène, et à une rigidification de la MEC, un processus connu sous le nom de fibrose. La fibrose du tissu adipeux est caractérisée par une accumulation excessive de collagène de type I et III, une augmentation de l'activité des fibroblastes et une infiltration de cellules immunitaires, qui contribuent à un état inflammatoire chronique et à une altération de la fonction adipocytaire (**Marcelin et al., 2022**). Ce processus fibrotique entrave la capacité du tissu adipeux à se développer de manière saine, exacerbant ainsi la dysfonction métabolique associée à l'obésité. La fibrose est également associée à une résistance accrue à l'insuline, à une hypoxie tissulaire et à une infiltration macrophagique, contribuant à un cercle vicieux de dégradation de la fonction métabolique (**Li et al., 2020**). En particulier, les adipocytes entourés d'une MEC rigide et fibrotique montrent une capacité réduite à stocker les lipides, ce qui favorise le dépôt ectopique de graisse dans les organes non adipeux, aggravant davantage les complications métaboliques (**Sun et al., 2023**). Les interventions visant à moduler la MEC adipeuse, telles que l'inhibition des enzymes fibrogéniques ou la promotion du remodelage sain de la MEC, sont actuellement explorées comme stratégies thérapeutiques potentielles pour

prévenir ou inverser la fibrose du tissu adipeux. Ces approches pourraient améliorer la plasticité du tissu adipeux et restaurer sa fonction métabolique, réduisant ainsi les risques associés à l'obésité (Musale *et al.*, 2023).

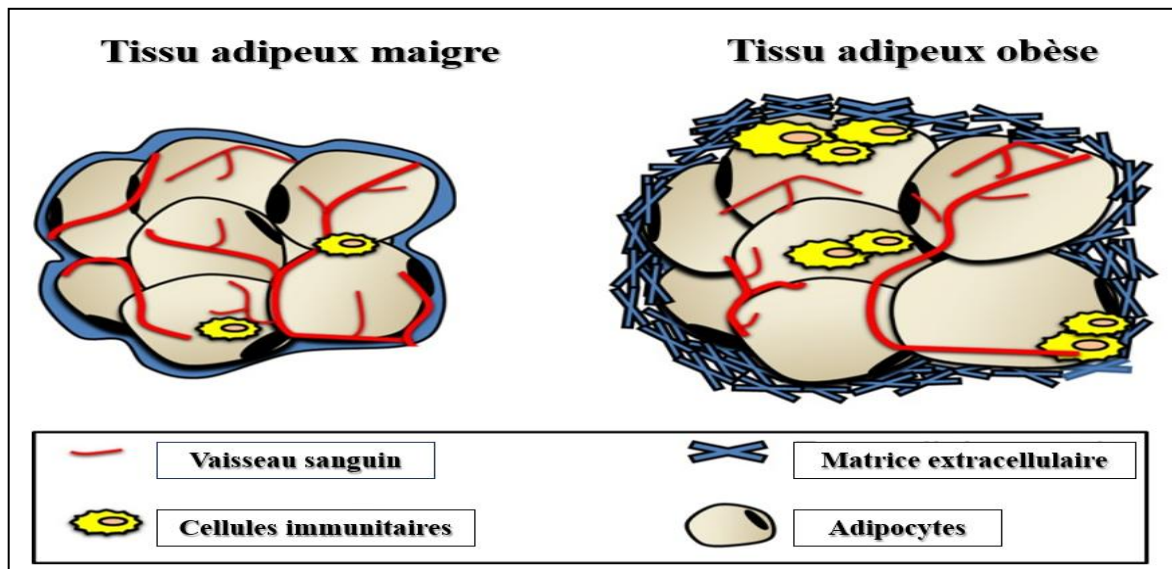


Figure 8 : Différences dans le tissu adipeux maigre et obèse (Allison *et al.*, 2020)

I.7.5. L'inflammation du tissu adipeux

Cette inflammation est caractérisée par une réponse inflammatoire chronique à faible intensité, qui est associée à l'accumulation excessive de graisse et à des altérations métaboliques. Les adipocytes, ou cellules graisseuses, sont au cœur de ce processus. Lorsqu'ils sont hypertrophiés en raison de l'accumulation de lipides, ils libèrent des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-6 et le MCP-1, contribuant ainsi à l'inflammation systémique (Ren *et al.*, 2022). De plus, les macrophages infiltrants dans le tissu adipeux jouent un rôle clé en sécrétant des médiateurs inflammatoires qui exacerbent la réponse inflammatoire (kawai *et al.*, 2021).

L'inflammation du tissu adipeux est également liée à une dysfonction endothéliale, augmentant le risque de pathologies cardiovasculaires (Rana et Neeland, 2022). Les études récentes montrent que des interventions telles que la restriction calorique et l'exercice physique peuvent atténuer cette inflammation en réduisant la taille des adipocytes et en modifiant le profil des cytokines inflammatoires (Al- Ibraheem *et al.*, 2024). En outre, des molécules telles que les acides gras oméga-3 et certains flavonoïdes

ont montré des effets anti-inflammatoires, offrant des stratégies potentielles pour moduler l'inflammation du tissu adipeux et améliorer la santé métabolique (Dama *et al.*, 2024).

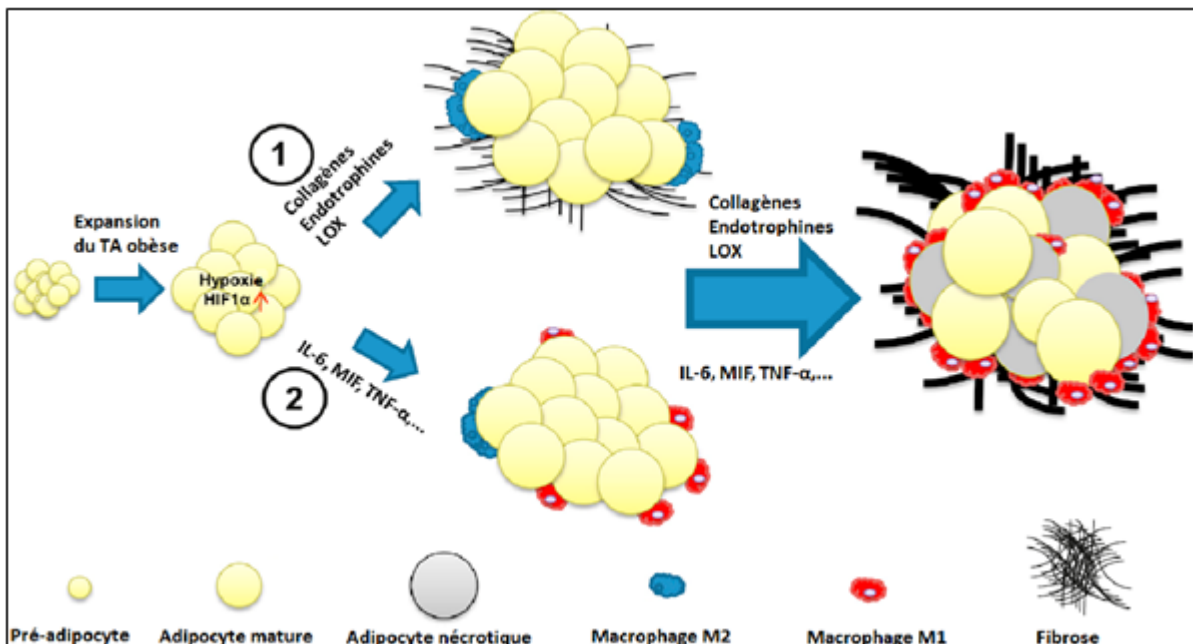


Figure 9 : Deux théories sur les étapes séquentielles menant à la fibrose du tissu adipeux obèse (Sun *et al.*, 2013).

Chapitre II : Inflammation

II.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est un ancien terme médical qui fait référence aux signes et symptômes classiques, y compris les œdèmes, les érythèmes (rougeurs), la chaleur, la douleur et la perte de fonction (**Punchard et al., 2004**). Actuellement, on reconnaît que l'inflammation est un ensemble de réactions changeantes aux lésions tissulaires causées principalement par des facteurs tels que les produits chimiques toxiques, les agents environnementaux, les traumatismes, la surutilisation ou l'infection. Certaines de ces réponses peuvent faciliter la cicatrisation des plaies et le contrôle des infections ou la pathologie, comme dans de nombreux états de maladies chroniques (**Chen et al., 2018**).

L'inflammation est une défense de deuxième ligne contre les agents infectieux. Les réponses provoquées par l'inflammation sont les symptômes de la pathologie. Les réponses humorales et cellulaires du système immunitaire sont essentielles à l'inflammation (**Sparks et Nichol, 2024**).

Selon (**Oronsky et al., 2022**) L'inflammation est la réponse du système immunitaire à des stimuli nuisibles, comme les agents pathogènes, les cellules endommagées, les composés toxiques ou l'irradiation, et agit en supprimant les stimuli nocifs et en amorçant le processus de guérison. L'inflammation est donc un mécanisme de défense essentiel à la santé. Habituellement, lors des réactions inflammatoires aiguës, les événements et interactions cellulaires et moléculaires réduisent efficacement les blessures imminentes ou l'infection (**Chen et al., 2018**). Ce processus d'atténuation contribue à la restauration de l'homéostasie tissulaire et à la résolution de l'inflammation aiguë. Cependant, une inflammation aiguë non contrôlée peut devenir chronique, contribuant à diverses maladies inflammatoires chroniques (**Zhou et al., 2016**).

Au niveau tissulaire, l'inflammation se caractérise par des rougeurs, un gonflement, une chaleur, des douleurs et une perte de fonction tissulaire qui résultent de réponses locales des cellules immunitaires, vasculaires et inflammatoires à l'infection ou à la blessure (**Chen et al., 2018**).

II.2. Types d'inflammation

II.2.1. L'inflammation aiguë

L'inflammation aiguë à un début rapide qui peut durer généralement en quelques jours à une durée plus longue qui peut aller à plusieurs années présente des signes et symptômes classiques et est infiltrée par des cellules principalement composées de neutrophiles **(Hannood et Nasuruddin, 2020)**. L'érythème observé dans l'inflammation aiguë résulte d'une augmentation du flux sanguin vers la zone touchée due à la vasodilatation. La vasodilatation est déclenchée par divers médiateurs, dont l'histamine qui agit sur le muscle lisse vasculaire. Ce processus affecte initialement les artérioles et ouvre de nouveaux lits capillaires dans la zone affectée **(Abdulkhaleq et al., 2018)**. Outre les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques sont actifs dans l'inflammation aiguë. Dans l'inflammation, le flux lymphatique est augmenté et aide à drainer le liquide de l'œdème qui s'accumule en raison de la perméabilité vasculaire accrue. Avec le liquide, les leucocytes, les débris cellulaires et les microbes peuvent également pénétrer dans la lymphe **(Schwager et Detmar, 2019)**. Comme les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques prolifèrent pendant les réactions inflammatoires pour gérer la charge accrue **(Zraggen et al., 2013)**.

L'inflammation aiguë se déroule en plusieurs phases distinctes qui permettent de contenir, de neutraliser l'agent pathogène ou de réparer les tissus endommagés.

A. Phase Vasculaire

La phase vasculaire est la première réponse à une agression. Elle est caractérisée par une vasodilatation locale des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une augmentation du flux sanguin vers la zone affectée. Cette vasodilatation est rapidement suivie d'une augmentation de la perméabilité des capillaires, permettant aux fluides, aux protéines plasmatiques, et aux cellules immunitaires de quitter la circulation sanguine et d'infiltrer les tissus endommagés. Les médiateurs chimiques tels que l'histamine, les prostaglandines et la bradykinine sont libérés par les cellules endothéliales et les mastocytes, jouant un rôle clé dans ce processus en provoquant l'élargissement des vaisseaux et l'augmentation de la perméabilité vasculaire **(Serhan et Levy, 2018)**.

B. Phase Cellulaire

Implique l'accumulation de leucocytes, principalement des neutrophiles, sur le site de l'inflammation. Ces cellules sont attirées par des signaux chimiotactiques, tels que les cytokines et les chimiokines, produites par les cellules endommagées et les cellules immunitaires résidentes. Les neutrophiles traversent la paroi des vaisseaux sanguins par diapédèse et se dirigent vers le site de l'infection ou de la lésion. Une fois sur place, ils phagocytent les agents pathogènes, les débris cellulaires et libèrent des enzymes lytiques pour détruire les agents nocifs (**Kolaczowska et Kubes, 2013**).

C. Phase de Résolution

Une fois que l'agent pathogène est éliminé ou que le tissu lésé est réparé, le processus inflammatoire commence à se résoudre. Les macrophages changent de phénotype pour devenir anti-inflammatoires, sécrétant des cytokines comme l'IL-10 et le TGF- β , qui favorisent la réparation des tissus et la suppression de la réponse inflammatoire (**Orecchioni et al., 2019**).

L'apoptose (mort cellulaire programmée) des cellules inflammatoires et la phagocytose de ces cellules apoptotiques par les macrophages aident à limiter l'inflammation. Les tissus commencent à se régénérer et à retourner à leur état normal, ou ils forment une cicatrice si la régénération complète n'est pas possible (**Oishi et Manabe, 2018**).

D. Phase de Réparation (Optionnelle)

Si les dommages tissulaires sont importants, une phase de réparation suit la résolution de l'inflammation. Les fibroblastes sont activés pour produire du collagène, qui comble les espaces créés par la destruction des tissus. Cela peut conduire à la formation de cicatrices. Cette phase est cruciale pour restaurer l'intégrité du tissu, bien que parfois cela se fasse au détriment de la fonction originale du tissu si la cicatrice est extensive (**Eming et al., 2017**).

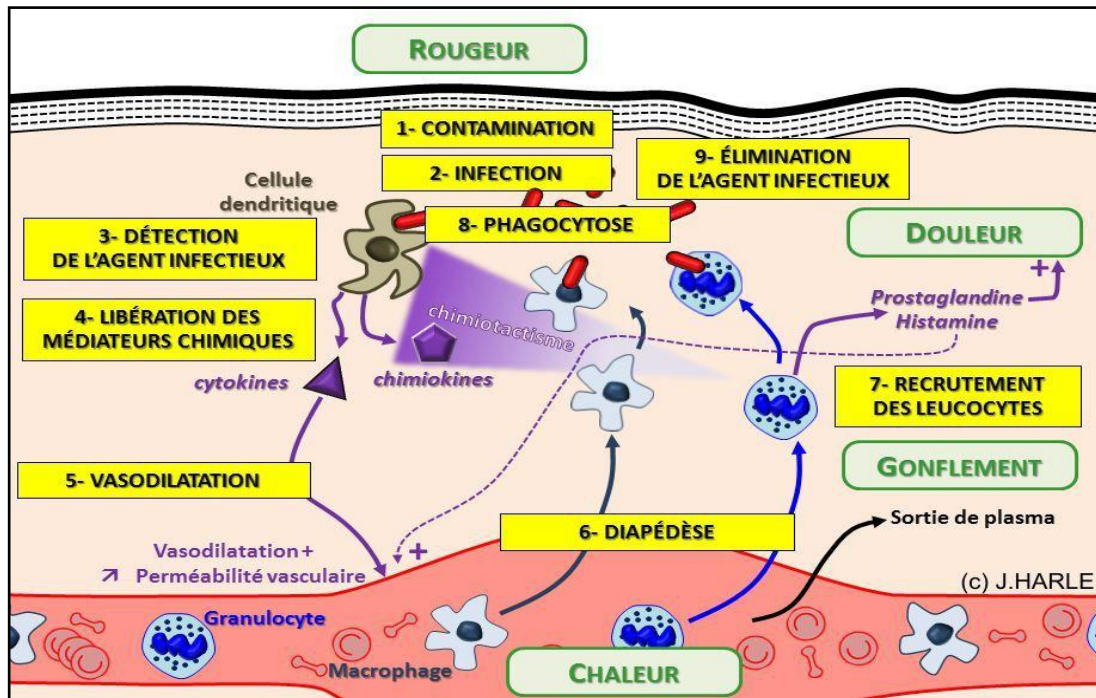


Figure 10 : Les phases de la réaction inflammatoire aiguë
(Site d'internet : <http://svt-oehmichen.over-blog>)

II.2.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique se développe lentement sur plusieurs jours, dure des années, présente des signes et symptômes classiques moins marqués, et se caractérise par un infiltrat cellulaire composé principalement de monocytes, macrophages et lymphocytes (**Pahwa et al., 2018**). L'inflammation chronique peut résulter d'infections persistantes causées par des micro-organismes difficiles à éliminer, comme les mycobactéries, les virus, les champignons et les parasites. Déclencher des réactions d'hypersensibilité de type retardé pouvant entraîner des réponses granulomateuses ou une inflammation aiguë non résolue évoluant vers un état chronique (**Furman et al., 2019**).

Une exposition prolongée à des agents toxiques, qu'ils soient exogènes, comme la silicose particulaire qui provoque la silicose, ou endogènes, comme l'excès de cholestérol et de lipides contribuant à l'athérosclérose, peut également induire une inflammation chronique (**Parke et Parke, 1996**). De plus, l'inflammation chronique survient dans des maladies qui ne sont pas généralement considérées comme des troubles inflammatoires, notamment les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, le syndrome métabolique, le diabète de type 2 et certains cancers, où les processus

inflammatoires favorisent le développement de tumeurs (Singh *et al.*, 2019 ; Allavena *et al.*, 2008).

II.3. Les cellules de l'inflammation

La réponse inflammatoire est orchestrée par différents types de cellules immunitaires, chacune jouant un rôle spécifique au cœur de ce processus.

II.3.1. Macrophages

Les macrophages sont des cellules immunitaires clés dans la réponse inflammatoire. Ils proviennent des monocytes circulants qui migrent vers les tissus, où ils se différencient en macrophages. Ces cellules jouent un rôle central dans la phagocytose des agents pathogènes et des débris cellulaires, et dans la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1 β , et l'IL-6 (Yousaf *et al.*, 2023). Les macrophages peuvent se polariser en différents phénotypes, notamment les macrophages M1 (pro-inflammatoires) et M2 (anti-inflammatoires), selon les signaux micro-environnementaux (Yunna *et al.*, 2020 ; Orecchioni *et al.*, 2019).

II.3.2. Neutrophiles

Les neutrophiles sont les premiers leucocytes recrutés sur le site d'une lésion ou d'une infection. Ils sont essentiels pour la défense contre les infections bactériennes par leur capacité à phagocyter les pathogènes, libérer des enzymes protéolytiques et générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Bien que cruciaux pour la défense immunitaire, une activation excessive des neutrophiles peut entraîner des dommages tissulaires collatéraux (Rodriguez Rosales, 2020 ; Magán-Fernández *et al.*, 2020).

II.3.3. Lymphocytes T

Les lymphocytes T sont des cellules immunitaires qui jouent un rôle central dans l'immunité adaptative et dans la régulation de l'inflammation (Dikiy et Rudensky, 2023). Les lymphocytes T CD4⁺ aident à coordonner la réponse immunitaire en activant d'autres cellules immunitaires, tandis que les lymphocytes T CD8⁺ ont la capacité de tuer les cellules infectées ou tumorales. Les lymphocytes T régulateurs sont cruciaux pour limiter l'inflammation excessive et maintenir la tolérance immunitaire (Krovi et Kuchroo, 2022; Sakaguchi *et al.*, 2020).

II.3.4. Mastocytes

Les mastocytes sont des cellules du système immunitaire inné résidant dans les tissus, particulièrement connues pour leur rôle dans les réactions allergiques. Lorsqu'ils sont activés, les mastocytes dégranulent, libérant de l'histamine, des cytokines, et des enzymes protéolytiques qui modulent la perméabilité vasculaire, recrutent d'autres cellules immunitaires, et participent à l'inflammation aiguë et chronique (**Banafea et al., 2022 ; Zhang et Kurashima, 2021**).

II.4. Médiateurs de l'inflammation

Une variété de médiateurs biochimiques contrôle et amplifient la réponse immunitaire aux stimuli néfastes. Ces médiateurs collaborent afin de déclencher, maintenir et résoudre la réponse inflammatoire, garantissant ainsi une protection efficace contre les agresseurs pathogènes et facilitant la guérison des tissus.

Tableau 5 : Les principaux médiateurs de l'inflammation

Médiateur	Origine Cellulaire	Effets	Références
Histamine	Mastocytes, basophiles	Vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, contraction des muscles lisses	(Moriguchi et Takai, 2020)
TNF-α (Tumor Necrosis Factor-alpha)	Macrophages, lymphocytes T	Activation des neutrophiles, augmentation de l'adhésion des cellules endothéliales	(Jang et al., 2021)
IL-1 (Interleukine-1)	Macrophages, cellules endothéliales, épithéliales	Fièvre, activation des lymphocytes, production d'IL-6, synthèse de protéines de phase aiguë	(Migliorini et al., 2020)
IL-6 (Interleukine-6)	Macrophages, cellules T	Fièvre, synthèse de protéines de phase aiguë par le foie, prolifération des cellules B	(Obeagu et al., 2022)
Prostaglandines (PGE2, PGD2)	Mastocytes, macrophages	Vasodilatation, sensibilisation à la douleur, fièvre	(Wautier et Wautier, 2023)
Leucotriènes (LTB4)	Mastocytes, macrophages	Chimiotaxie des neutrophiles, augmentation de la perméabilité vasculaire	(Meshram et al., 2020)
IL-10 (Interleukine-10)	Macrophages, lymphocytes T régulateurs	Effet anti-inflammatoire, inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires	(Nagata et Nishiyama, 2021)
Interférons (IFN-γ)	Lymphocytes T, cellules NK	Activation des macrophages, augmentation de la réponse anti-virale	(Ji et al., 2023)
Bradykinine	Plasma (précurseur dans le foie)	Vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, douleur	(Rex et al., 2022)

II.5. Mécanismes d'inflammation

L'inflammation est un processus complexe qui se déroule en plusieurs étapes, chacune jouant un rôle crucial dans la défense de l'organisme contre les agressions et la réparation des tissus endommagés.

L'inflammation commence par la reconnaissance des agents pathogènes ou des lésions cellulaires par les cellules immunitaires, comme les macrophages et les cellules dendritiques, à l'aide de récepteurs de reconnaissance des motifs (PRR) qui détectent les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) ou aux lésions (DAMPs) **(Zindel et Kubes, 2020)**. Une fois activées, ces cellules libèrent divers médiateurs de l'inflammation, tels que les cytokines (IL-1, TNF- α), les prostaglandines et les leucotriènes, qui amplifient la réponse en recrutant et en activant d'autres cellules immunitaires **(Soares et al., 2023)**. Les médiateurs provoquent une vasodilatation et augmentent la perméabilité des vaisseaux sanguins, facilitant ainsi le passage des protéines plasmatiques et des leucocytes vers le site d'inflammation **(Chopra et al., 2024)**. Les leucocytes, notamment les neutrophiles et les monocytes, migrent ensuite vers la zone enflammée sous l'influence des chimiokines et des molécules d'adhésion des cellules endothéliales **(Medrano-Bosch et al., 2023)**. Les macrophages et les neutrophiles phagocytent et éliminent les agents pathogènes et les débris cellulaires, un processus essentiel pour nettoyer la zone et limiter les dommages tissulaires **(Rizo-Téllez et Filep, 2024)**. Finalement, la réponse inflammatoire se résout lorsque les médiateurs pro-inflammatoires sont dégradés, les cellules inflammatoires éliminées, et la réparation tissulaire initiée, empêchant ainsi une inflammation chronique et favorisant la régénération des tissus **(Saini et al., 2024)**.

II.6. Implication pathologique de l'inflammation

L'inflammation chronique contribue de manière centrale à des maladies comme les troubles cardiovasculaires, le diabète de type 2, la stéatose hépatique non alcoolique et certains cancers. Ce processus aggrave le stress oxydatif, favorisant la dégénérescence cellulaire et accentuant les complications de ces pathologies.

Tableau 6 : Les implications pathologiques de l'inflammation dans diverses maladies.

Condition Pathologique	Mécanisme d'inflammation	Implications Pathologiques	Références
Arthrite rhumatoïde	Inflammation chronique des articulations, activation des lymphocytes T, production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6), destruction du cartilage et des os.	Douleurs articulaires, raideurs, déformations articulaires, perte de fonction articulaire.	(Maeda <i>et al.</i> , 2022)
Athérosclérose	Inflammation des parois des vaisseaux sanguins, accumulation de macrophages chargés de lipides (cellules spumeuses), formation de plaques d'athérome.	Risque accru d'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ischémie.	(Lee-Rueckert <i>et al.</i> , 2022)
Asthme	Inflammation des voies respiratoires, activation des mastocytes et éosinophiles, production de leucotriènes, contraction des muscles lisses bronchiques.	Dyspnée, sifflements respiratoires, obstruction bronchique, hyperréactivité bronchique.	(Javed <i>et al.</i> , 2024)
Maladie inflammatoire de l'intestin	Inflammation chronique du tractus gastro-intestinal, infiltration de neutrophiles, macrophages, et lymphocytes, altération de la barrière épithéliale.	Douleurs abdominales, diarrhée chronique, perte de poids, ulcérations, risque de cancer colorectal.	(Da Cunha, et Vaziri , 2023)
Maladie d'Alzheimer	Inflammation neurodégénérative, activation de la microglie, accumulation de plaques amyloïdes, libération de cytokines pro-inflammatoires.	Déclin cognitif, perte de mémoire, démence, altération des fonctions exécutives.	(Botella Lucena <i>et Heneka</i> , 2023)
Diabète de type 2	Inflammation systémique de bas grade, infiltration des macrophages dans le tissu adipeux, résistance à l'insuline, dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas.	Hyperglycémie, complications cardiovasculaires, néphropathie, neuropathie.	(Plowman <i>et al.</i> , 2023)
Cancer	Inflammation chronique associée à l'initiation et à la promotion tumorale, production de cytokines et de facteurs de croissance favorisant l'angiogenèse et l'invasion métastatique.	Prolifération tumorale, invasion des tissus adjacents, métastases, résistance aux traitements.	(Hibino <i>et al.</i> , 2021).

II.7. Thérapeutique de l'inflammation

La thérapie de l'inflammation vise à réduire ou à éliminer la réponse inflammatoire pour soulager les symptômes, prévenir les dommages tissulaires et traiter la cause sous-jacente.

II.7.1. Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) sont une classe de médicaments largement utilisée pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation. Ils agissent principalement en inhibant les enzymes cyclooxygénases (COX), qui sont cruciales dans la biosynthèse des prostaglandines, des médiateurs chimiques responsables de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre. Les AINS se divisent généralement en deux catégories : les inhibiteurs non sélectifs de COX et les inhibiteurs sélectifs de COX-2. Les inhibiteurs non sélectifs, tels que l'ibuprofène et le naproxène, bloquent à la fois les isoformes COX-1 et COX-2, tandis que les inhibiteurs sélectifs de COX-2, comme le célécoxib, ciblent spécifiquement l'isoforme COX-2, censée être responsable principalement des processus inflammatoires sans affecter la COX-1, qui protège la muqueuse gastrique **(Reilly et Elmofty, 2024)**.

L'utilisation des AINS est associée à plusieurs effets bénéfiques, mais aussi à des effets secondaires potentiellement graves. Les effets thérapeutiques incluent une réduction significative de la douleur et de l'inflammation dans diverses conditions telles que l'arthrite, les douleurs musculaires et les douleurs menstruelles. Cependant, les AINS non sélectifs sont également connus pour leurs effets indésirables, notamment des troubles gastro-intestinaux, tels que des ulcères et des saignements, en raison de l'inhibition de la COX-1, qui joue un rôle protecteur dans la muqueuse gastrique. D'autres effets secondaires incluent des risques accrus de maladies cardiovasculaires et rénales **(Bindu et al., 2020 ; Meretskyi et Meretska, 2023)**.

Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 ont été développés pour réduire ces effets secondaires gastro-intestinaux. Bien qu'ils soient plus sélectifs et, par conséquent, moins susceptibles de provoquer des troubles gastriques, des préoccupations subsistent quant à leur impact potentiel sur la santé cardiovasculaire. Des études ont montré que certains inhibiteurs de COX-2 peuvent augmenter le risque de troubles cardiovasculaires, tels que les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, surtout lorsqu'ils sont utilisés à long terme ou à des doses élevées **(Minhas et al., 2023)**.

En dépit des avantages thérapeutiques des AINS, la gestion de leur utilisation nécessite une attention particulière aux risques potentiels et une évaluation régulière des patients, notamment ceux ayant des antécédents de maladies gastro-intestinales ou cardiovasculaires. De nouvelles recherches sont en cours pour développer des médicaments qui maximisent les effets anti-inflammatoires tout en minimisant les risques d'effets secondaires graves (Nagaich et Chaudhary, 2023).

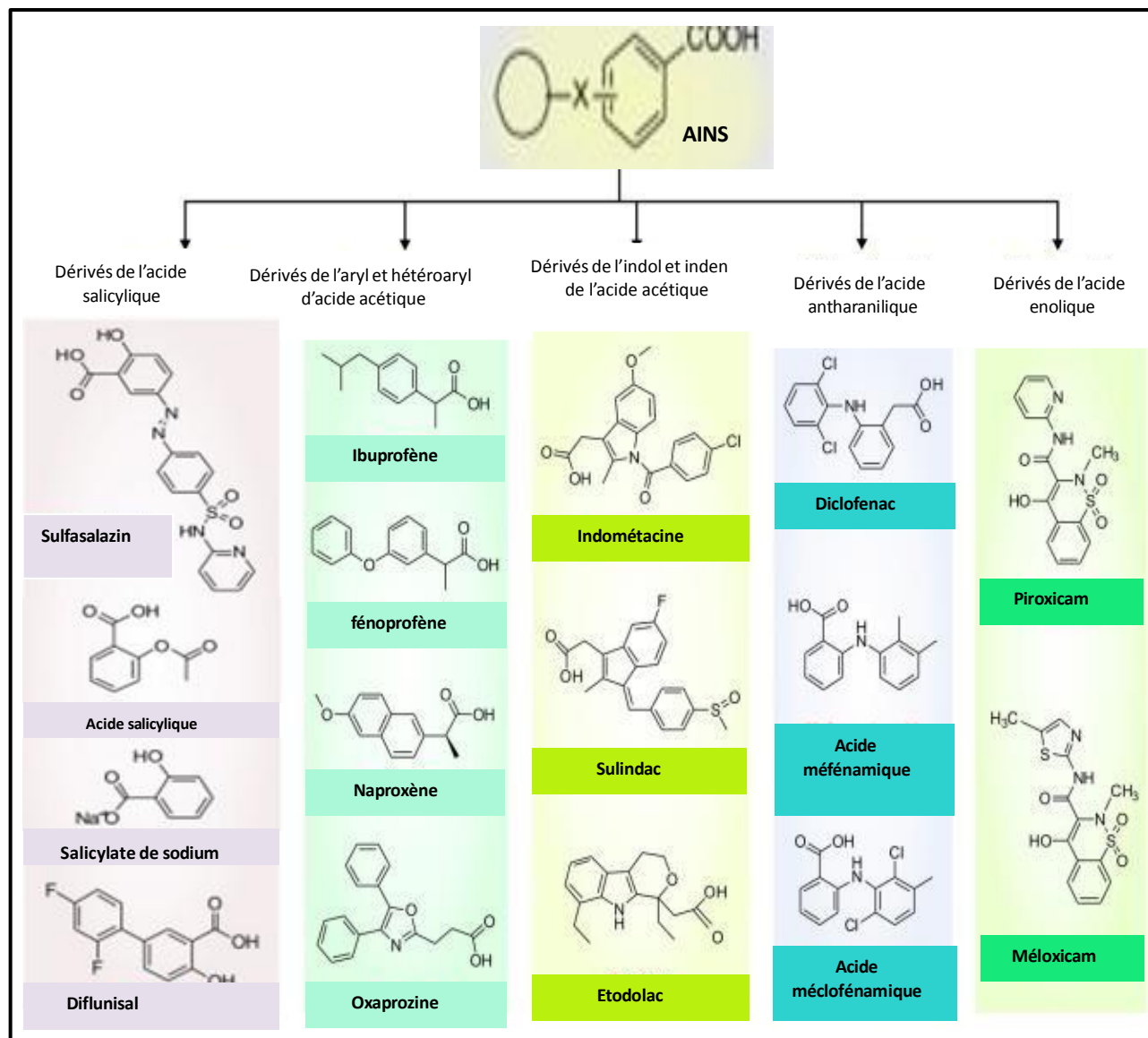


Figure 11 : Classification des AINS selon leur structure (Bindu *et al.*, 2020).

II.7.2. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), également connus sous le nom de corticoïdes, sont une classe de médicaments utilisés pour réduire l'inflammation et moduler les réponses immunitaires. Ils imitent les effets des hormones corticostéroïdes produites naturellement par les glandes surrénales. Les AIS sont couramment prescrits pour traiter une variété d'affections inflammatoires et auto-immunes, telles que l'asthme, l'arthrite, et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (**Reichardt et al., 2021**). Leur mécanisme d'action principal repose sur l'inhibition de la production de médiateurs inflammatoires, tels que les prostaglandines et les leucotriènes.

Les AIS agissent principalement en se liant aux récepteurs des corticostéroïdes présents dans le cytoplasme des cellules. Cette liaison entraîne la modulation de la transcription des gènes, ce qui aboutit à une réduction de la production de protéines pro-inflammatoires. En inhibant la phospholipase A2, les AIS diminuent la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, deux médiateurs clés de l'inflammation. De plus, ces médicaments modulent l'activité des cellules immunitaires, telles que les macrophages et les lymphocytes, réduisant ainsi leur activité inflammatoire (**Vandewalle et al., 2018**).

Bien que les AIS soient efficaces pour traiter les inflammations, leur utilisation prolongée peut entraîner une série d'effets secondaires indésirables. Parmi les effets courants, on trouve l'ostéoporose, l'hypertension artérielle, le diabète, et les troubles gastro-intestinaux. L'utilisation à long terme peut également entraîner des problèmes cutanés, des infections opportunistes, et des perturbations hormonales. La gestion des effets secondaires est un aspect crucial du traitement avec des AIS, nécessitant une surveillance régulière et des ajustements posologiques (**Fardet et al., 2017**).

Les AIS sont utilisés dans une variété d'applications cliniques en raison de leur capacité à contrôler l'inflammation et à moduler la réponse immunitaire. En pneumologie, ils sont prescrits pour le traitement de l'asthme et des maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC). En rhumatologie, ils sont employés dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et des lupus érythémateux disséminés. En gastro-entérologie, ils sont utilisés pour gérer les poussées de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, telles que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (**Quera et al., 2023**).

II.7.3. Anti-inflammatoires naturels

Les anti-inflammatoires naturels sont des substances d'origine végétale ou alimentaire qui peuvent aider à réduire l'inflammation dans le corps. Contrairement aux médicaments anti-inflammatoires synthétiques, ces composés proviennent directement de la nature et sont souvent utilisés dans le cadre de la médecine traditionnelle et complémentaire. De nombreuses études ont montré que les aliments riches en composés bioactifs, tels que les polyphénols et les flavonoïdes, peuvent moduler les réponses inflammatoires et contribuer au maintien de la santé globale **(Rodríguez-Yoldi, 2021)**.

Bien que les preuves varient en termes de robustesse, certaines recherches suggèrent que des substances comme le curcuma, le gingembre, et les acides gras oméga-3 peuvent avoir des effets bénéfiques sur l'inflammation **(Daily et al., 2015 ; calder, 2015 ; Panahi et al., 2016)**.

Tableau 7 : Exemples des plantes médicinales antiinflammatoires

Nom scientifique	Nom commun	Partie Utilisée	Utilisations	Références
<i>Zingiber officinale</i>	Gingembre	Rhizome	Arthrose, migraine, douleurs Rhumatismales	(Dissanayake et al., 2020)
<i>Urtica dioica</i>	Ortie	Feuilles Racines	Rhinite allergique, eczéma goutte, douleurs rhumatismales	(Dhouibi et al., 2020)
<i>Rubus sanctus</i>	Ronces	Racines	Douleurs rhumatismales, infections rénales, hémorroïde	(Gevrenova et al., 2024)
<i>Juglans regia</i> L.	Noyer Commun	Feuilles Fruits	Douleurs rhumatismales, fièvre,eczéma. Douleurs rhumatismales, malaria	(Bhardwaj et al., 2023)
<i>Oenothera biennis</i>	Onagre Bisannuelle	Graines	Douleurs rhumatismales, Syndrome de sjögren	(Patan et Aanandhi, 2020)
<i>Harpagophytum Procumbens</i>	Griffe Du Diable	Tubercule	Arthrose, lombalgie, neuvralgie, maux de tête, fièvre	(Menghini et al., 2019)

<i>Ocimum basilicum</i>	Basilic	Feuilles	Lombalgie, arthrose	(Dhama <i>et al.</i> , 2023)
<i>Nerium oleander</i> L.	Laurier Rose	Fleure	Douleurs, maux de tête	(Pandey <i>et al.</i> , 2024)
<i>Curcuma longa</i>	Curcuma	Rhizome	Douleurs rhumatismales, lupus systémique, psoriasis, infections rénales	(Iweala <i>et al.</i> , 2023)

Le traitement de l'inflammation implique une variété de stratégies thérapeutiques, allant des anti-inflammatoires classiques aux thérapies ciblées biologiques. Chaque traitement a un mécanisme spécifique d'action qui cible des aspects différents de la réponse inflammatoire, et le choix du traitement dépend de la nature et de la gravité de la maladie inflammatoire.

Chapitre III :
Généralités sur Eriobotrya
japonica

III.1. Historique et origine

Eriobotrya est un genre d'arbustes ou d'arbres persistants originaires d'Asie, composé de "erion" et "botrus", qui signifient respectivement laine et grappe. **(Huxley et al., 1992)**. Le botaniste suédois Thunberg a décrit pour la première fois et classé la nèfle dans le genre de *Mespilus* en 1784 après avoir considéré le Japon comme la région d'origine de la nèfle. Le botaniste anglais John Lindley a créé un nouveau genre, *Eriobotrya*, en 1822 en modifiant le genre *Mespilus*. **(Lin et al., 1999)**.

Néflier du Japon (*Eriobotrya japonica* Lindl.) fait partie de la famille des Rosaceae et de la sous-famille des Pomoideas, il est également appelé prunier japonais et prunier jaune. Le néflier du Japon est documenté pour la première fois dans des textes chinois anciens datant de la dynastie Tang (618-907 apr. J.-C.), où il est décrit comme une plante cultivée principalement pour ses fruits savoureux et ses usages médicaux. Les Chinois l'ont diffusé à travers l'Asie de l'Est, où il est devenu un fruit prisé. Sa culture s'est ensuite étendue au Japon, où il a été perfectionné et où des variétés locales ont été développées **(Zhang et al., 2020)**.

Le néflier a été introduit en Europe et en Amérique au cours du XIXe siècle, probablement par des explorateurs et botanistes européens fascinés par la diversité des plantes asiatiques. En 1784, le néflier fut rapporté en Angleterre, où il fut initialement cultivé comme plante ornementale dans les serres royales. Ce n'est qu'au début du XIXe siècle que la plante fut cultivée en extérieur, notamment dans les régions méditerranéennes **(Brown, 2018)**.

Aujourd'hui, il est cultivé dans plus de 30 pays à travers le monde, notamment en Asie (Japon, Madagascar, Inde, Pakistan et Corée du Sud), en Méditerranée (Algérie, Tunisie, Turquie, Espagne, Grèce, France, Italie) et en Amérique (Brésil, États-Unis, Chili et Argentine) **(Badenes et Martínez-Calvo, 2021 ; Zhang et al., 2020)**.

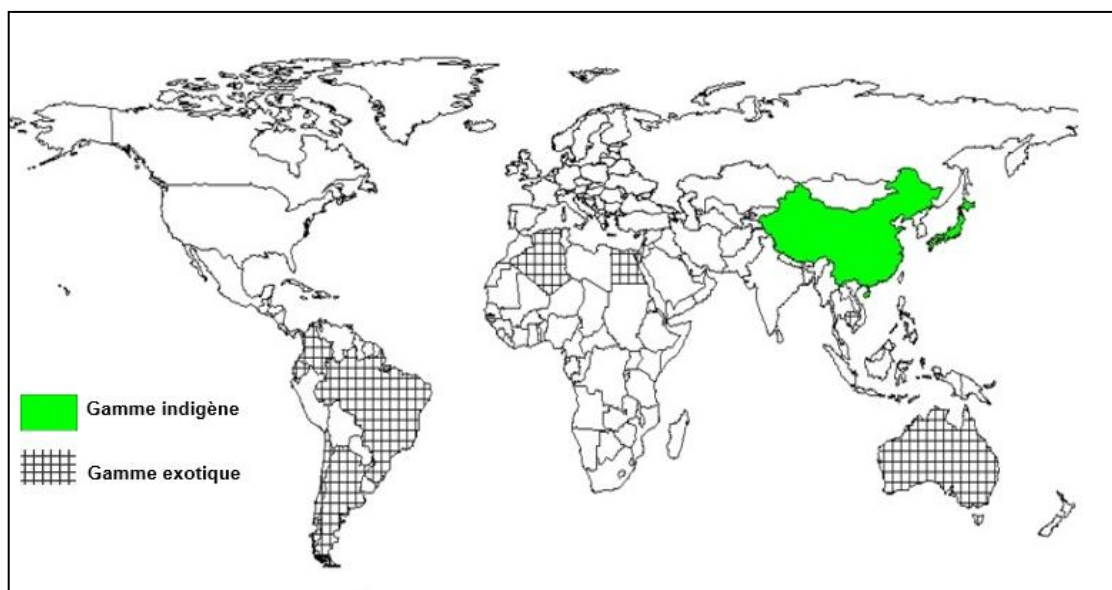


Figure 12 : Culture du Néflier du Japon dans le monde (Orwa *et al.*, 2009)

À l'arrivée des Français en Algérie, il était cultivé, mais seulement sous la forme de petits fruits de qualité médiocre. Les nouvelles variétés sont charnues et sans trop de pépins après les travaux (Benmahmoud *et al.*, 2021). Le nom officiel arabe du neflier est El Bachmalatetet, Ce terme est utilisé pour désigner l'Azerolier qui peut, par contre, être utilisé comme porte greffe du néflier du Japon (FAO, 1982). En Algérie a d'autres appellations en fonction de la région m'chim'cha à Alger, El-molléce à Béchar et Oran, Thouvrasth et Massebli à Kabylie, Zaarour à Constantine et bou-ââdima à Tlemcen (Zidane et Benhouhou, 2020).

III.2. Description botanique de la plante

III.2.1. Description physique

Les arbres nèfles mesurent plus de 7 mètres de hauteur. Ils portent des feuilles épaisses et rigides regroupées vers les extrémités des branches. Les feuilles elliptiques ont des marges grossièrement dentelées et mesurent 200 à 250 mm (8 à 10 pouces) de longueur. Les petites fleurs blanches parfumées sont disposées en grappes terminales denses et produisent des fruits ronds, obovoïdes ou en forme de poire de 25 à 75 mm (1 à 3 pouces) de longueur. De couleur jaune à bronze, les fruits ont une peau dure et contiennent trois ou quatre grosses graines incrustées dans une chair juteuse blanchâtre à orange (Britannica, 2024). La saveur est agréablement acidulée, évoquant celle de plusieurs autres fruits de la

même famille, comme les prunes et les cerises. Les fruits mûrissent en juillet et août et contiennent quatre à cinq grosses graines brun-noir d'une à un centimètre et demi de longueur (Nasution, 2021 ; Li *et al.*, 2016).



Figure 13 : L'arbre du néflier du Japon
(site d'internet : www.promessedefleurs.com)

III.2.2. Caractéristiques des différentes parties de la plante

Tableau 8 : Les principales caractéristiques de différentes parties du néflier (**Li et al., 2022 ; Ahmad Sheikh, 2021 ; Okatan et al., 2022**)

Organes	Caractéristiques
Fruits 	-Appellation : la nèfle. - Forme : ovale, arrondie ou piriforme. -Surface : lisse ou duveteuse. -Couleur : jaune orange. -Gout : acidulé, très juteuse. -Diamètre : 2-5 cm.
Feuilles 	-Description : Coriaces et brillantes -Alternes, persistantes -Couleur : vert foncé -Forme : Ovale du 25 cm de long et 9 cm de large
Fleurs 	- Couleur : Blanche -Contient généralement 5 pétales. -Floraison automnale et hivernale. -Parfum agréable
Graines 	-Couleur : Brune. -Taille : grosse. -Forme : allongée de 1à 2cm de long. - chaque fruit soutient 1 à 5 graines.

III. 2.3. Classification botanique

La branche de la botanique appelée systématique végétale vise à classer les plantes en classes ou systèmes en fonction de leurs caractéristiques morphologiques, cytologiques, biochimiques et biomoléculaires. L'*Eriobotrya japonica* Lindl appartient à la famille de Rosacée selon la classification suivante : **(Masats, 2024)**

Règne : Plantae

Sous-règne : Tracheobionta

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Rosidae

Ordre : Rosales

Famille : Rosaceae

Genre : Eriobotrya

Espèce : *Eriobotrya japonica* Lindl

Noms vernaculaires : M'chamlelet (arabe) Bibassier, bibacier ou, néflier du Japon (français), loquât (anglais), biwa (japonais), bibasyoupibasy (malagasy).

III.3. Valeur nutritive de la plante

III.3.1. Les fruits

Le néflier du Japon est considéré comme un fruit fonctionnel en raison de ses valeurs nutritionnelles exceptionnelles. Pour 100 grammes de fruit, il contient environ 0,4 g de protéines, 1 g de matières grasses, 7 g de glucides, 0,8 g de fibres alimentaires, 0,5 g de cendres, 22 mg de calcium, 32 mg de phosphore, 1,33 mg de caroténoïdes, et 3 mg de vitamine C **(Zhang et al., 2021a)**.

Les fruits frais du néflier du Japon sont une source abondante de caroténoïdes, flavonoïdes, vitamines, minéraux, composés phénoliques, acides organiques et sucres. Ils sont également utilisés dans la fabrication de divers produits, tels que des vins, des jus, des bonbons aux fruits, et des sirops **(Kumar et al., 2024)**.

III.3.2. Les feuilles

Selon **Khouya et al. (2022)**, les feuilles d'*Eriobotrya japonica* sont riches en glucides et en fibres, tandis que leur teneur totale en matières grasses est relativement faible. Les graisses totales présentes sont composées d'acides gras saturés, mono-insaturés et polyinsaturés. Par ailleurs, d'autre étude a trouvé que la teneur en sucre total et les protéines dans les feuilles sont faibles (**Infante-Rodríguez, et al., 2024**). Parmi les vitamines analysées, la vitamine B6 est plus abondante que les autres vitamines telles que A, B2, B12, D2 et D3. Les feuilles sont également une bonne source de calcium, potassium, magnésium, sodium et fer, avec des niveaux faibles de caféine.

En outre, les feuilles de néflier présentent diverses activités biologiques, dont des propriétés antioxydantes, antitumorales, antinociceptives, anti-inflammatoires, anti-arthritiques et antibactériennes (**Zhu et al., 2022 ; Yao et al., 2023**). Ces effets bénéfiques sont attribués à la présence de composés phénoliques, notamment des polyphénols (flavonoïdes et tanins), des triterpènes (acide ursolique, acide oleanolique et acide maslinique), et des sesquiterpènes (**Makaza et al., 2023 ; Mohammed, 2024**).

III.3.3. Les fleurs

Les fleurs du néflier du Japon sont reconnues pour leurs propriétés expectorantes et sont également une excellente source de miel (**Alwash, 2017**). Elles sont particulièrement précieuses en médecine traditionnelle pour traiter des affections telles que la toux, le rhume et les crachats (**Lui et al., 2020**). Des recherches récentes ont identifié des triterpénoides dans les extraits de fleurs d'*Eriobotrya japonica* à l'aide de méthodes chimiques et spectroscopiques (**Cheng et al., 2023**). De plus, des études ont révélé la présence d'acide oléanolique, d'acide ursolique et d'amygdaline dans les fleurs d'*Eriobotrya japonica* par quantification UPLC/MS MS (**chen et al., 2022**).

III.3.4. Les graines

Les graines du fruit de néflier du Japon constituent plus de la moitié du volume total des fruits, et elles sont souvent jetées après l'extraction de la pulpe. Cependant, ces graines sont riches en flavonoïdes, acides hydroxybenzoïques, et acides hydroxycinnamiques, ce qui leur confère un potentiel nutritionnel significatif (**Zhang et al., 2021b**). Une étude récente a révélé que les graines d'*Eriobotrya japonica* exercent un effet hypoglycémiant en améliorant la résistance à l'insuline (**Abdelrahman et al., 2023**).

III.4. La répartition de la nêfle du japon en Algérie

En Algérie, le néflier du Japon (*Eriobotrya japonica*) est principalement cultivé dans les régions méditerranéennes du pays, où le climat subtropical est favorable à sa croissance. Les principales wilayas impliquées dans la culture de cette espèce comprennent Alger, Tipaza, Blida, et Tizi Ouzou. À Alger, les vergers de néflier du Japon se trouvent principalement dans les zones périurbaines, où les sols bien drainés et le climat doux favorisent une bonne fructification (**Benkhaled et al., 2023**). Selon une étude menée par **Belkadi et al. (2022)**, la culture du néflier du Japon en Algérie a connu une expansion modeste en raison de l'intérêt croissant pour les fruits exotiques et les besoins diversifiés en produits agricoles. Les conditions climatiques spécifiques de ces régions côtières, caractérisées par des hivers doux et des étés chauds, favorisent une croissance vigoureuse de l'arbre et une bonne qualité des fruits. Cependant, des défis persistent, notamment en ce qui concerne la gestion des maladies et des parasites, qui affectent la production et la qualité des nêfles. D'après une recherche de **Bouzid et al. (2023)**, les pratiques culturelles modernes et l'introduction de variétés améliorées pourraient améliorer la production et la durabilité de la culture du néflier du Japon en Algérie. En outre, un rapport de **Hadj et al. (2024)** indique que les producteurs locaux commencent à exploiter le potentiel économique des nêfles du Japon, en mettant l'accent sur la transformation des fruits pour divers produits alimentaires et médicaux. Cette tendance pourrait stimuler une plus grande diffusion du néflier du Japon dans d'autres régions du pays, offrant de nouvelles opportunités pour les agriculteurs et les producteurs locaux.

III.5. Effets pharmacologiques des feuilles de l'*Eriobotrya Japonica*

III.5.1. Effet antioxydant

Les feuilles du néflier japonais (*Eriobotrya japonica*) sont une source précieuse de caroténoïdes, flavonoïdes, vitamines, minéraux, composés phénoliques, acides organiques et sucres. Ils sont souvent utilisés dans diverses préparations alimentaires à base de plantes. Les recherches ont montré que les extraits de fleurs et de feuilles de néflier, préparés avec du méthanol par méthode à froid, présentent des effets antioxydants plus élevés et une teneur totale en composés phénoliques plus importante que les extraits de fruits (**Ahumada et al., 2017**). En particulier, les extraits de fleurs possèdent une activité antioxydante supérieure à celle des feuilles, due à des niveaux élevés de dérivés de quercétine et d'acide

chlorogénique. Les fruits, en comparaison, contiennent moins de composés phénoliques et ont une fiable activité antioxydante (**Maher et al., 2015**).

L'utilisation de différents solvants a montré des variations dans l'activité antioxydante des extraits. Par exemple, l'extrait d'acétate d'éthyle et d'éthanol des feuilles de néflier présente un bon effet antioxydant, avec une activité importante observée dans la fraction dichlorométhane-méthanol (0 :1), qui est riche en composés phénoliques et flavonoïdes (**Mogole et al., 2020**). De plus, **Nawrot-Hadzika et al. (2017)** ont observé que les extraits de feuilles de néflier obtenus par bain à ultrasons à 30°C, particulièrement la fraction d'acétate d'éthyle, montrent une forte activité antioxydante en réduisant les ions métalliques, éliminant le radical DPPH, et empêchant l'oxydation de l'acide linoléique.

Des études supplémentaires ont révélé que le thé de néflier, fabriqué à partir de feuilles rôties, présente une activité antioxydante supérieure à celle des feuilles fraîches. Ce thé inhibe les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et élimine le radical DPPH, avec des composés phénoliques bioactifs étant responsables de ses effets antioxydants (**Zar et al., 2014**). **Seong et al. (2022)** ont également noté que les extraits de feuilles de néflier obtenus par reflux avec de l'éthanol montrent une bonne activité antioxydante, comme mesuré par les tests ABTS, DPPH, et le dosage de la superoxyde dismutase (SOD).

III.5.2. Effet antidiabétique

La principale cause du diabète de type 2 (DT2) est la résistance à l'insuline (IR), caractérisée par une faible sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques, tels que les muscles squelettiques et le tissu adipeux, ainsi que dans le foie, entraînant une hyperglycémie, une hyperinsulinémie et une dyslipidémie (**Ogbu et al., 2024 ; Zhao et al., 2023a**).

Des recherches récentes ont montré que les feuilles de néflier du Japon (*Eriobotrya japonica*) possèdent des effets hypoglycémiant significatifs et peuvent aider à atténuer la gravité du DT2. Leur mécanisme d'action est lié à la récupération des cellules β du pancréas et à la réduction de la résistance hormonale qui augmente la glycémie. Elles influencent également l'excrétion du glycogène et améliorent l'absorption du glucose dans les tissus et les organes (**Kumar et al., 2022 ; Wang et al., 2023a**). Les études récentes ont également révélé que les effets hypoglycémiques des feuilles d'*E. japonica* sont associés aux voies de signalisation de la protéine kinase activée par l'adénosine-5'-monophosphate

(AMPK) et de la protéine kinase B (Akt). Ces feuilles régulent la voie de signalisation de l'insuline en favorisant la phosphorylation des protéines clés, telles qu'IRS et Akt, dans la réponse insulínique. Elles peuvent également réduire la glycémie en inhibant la phosphénoilpyruvate carboxykinase (PEPCK) et en modérant la gluconéogenèse. L'AMPK, en tant que régulateur de l'énergie, ajuste l'équilibre du métabolisme lipidique, y compris la régulation des niveaux de glucose plasmatique, l'oxydation des acides gras et le métabolisme du glycogène (Lee *et al.*, 2023 ; Chen *et al.*, 2024).

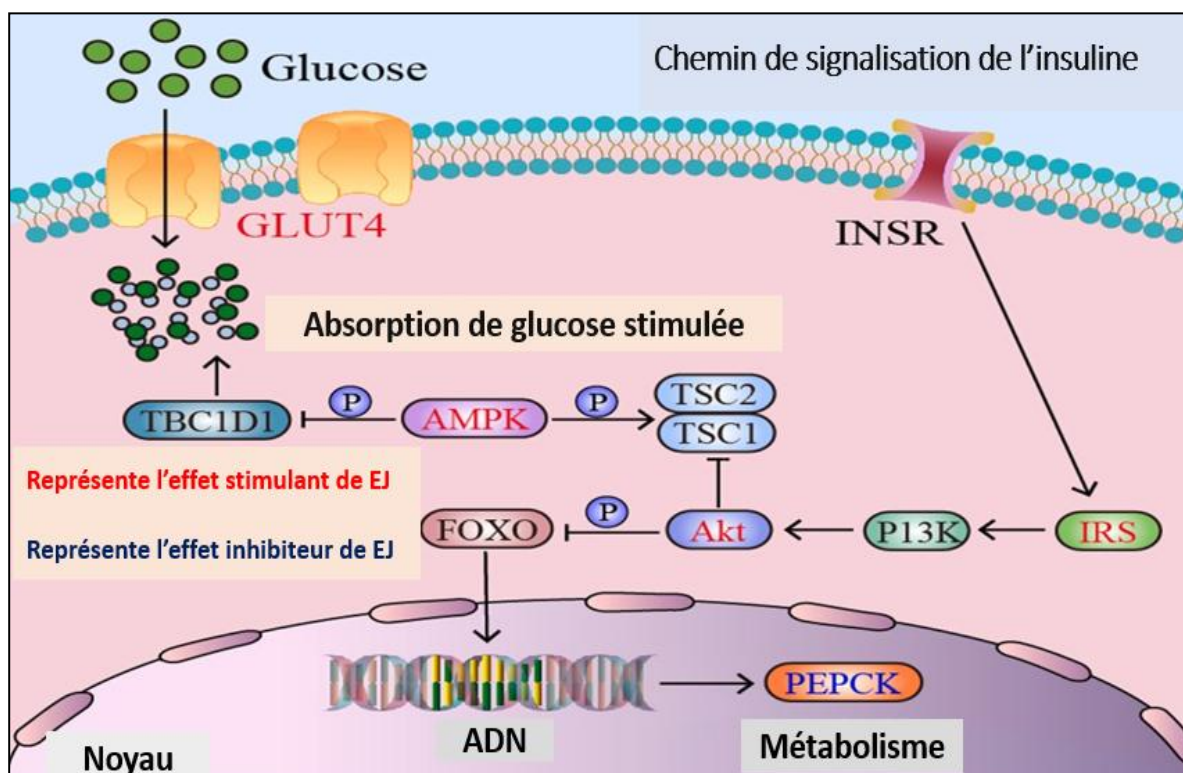


Figure 14 : Schéma de la voie de signalisation montrant le traitement de l'hyperglycémie par les feuilles d'*Eriobotrya japonica* (Yao *et al.*, 2023).

III.5.3. Effet anticancéreux

Les triterpènes présents dans les feuilles du néflier du Japon montrent des effets antiprolifératifs significatifs contre divers types de cancers, y compris le cancer gastrique, colorectal, du col de l'utérus, glioblastome, et cancer du côlon (Zhao *et al.*, 2018 ; Liu *et al.*, 2019 ; Wang *et al.*, 2020 ; Zhang *et al.*, 2021c). Ces composés induisent l'apoptose de manière dépendante de la dose et du temps, notamment à travers des mécanismes apoptotiques complexes. Par exemple, l'apoptose induite par l'acide colophane dans les cellules HL-60 implique principalement les voies des récepteurs de mort et mitochondriales. L'acide colophane active d'abord les caspases-8 et -9, avec l'activation de la caspase-8 déclenchant un dysfonctionnement mitochondrial par l'activation de Bax médiée par tBid (Li *et al.*, 2020 ; Wang *et al.*, 2022b). De plus, l'acide colophane triterpénoïde 3-O-(E)-p-coumarine a été démontré pour induire l'apoptose dans les cellules HL-60. Cette molécule réduit significativement les niveaux de procaspase-3 et de procaspase-9 tout en augmentant les niveaux de caspase-3 et de caspase-9 clivées. L'acide colophane 3-O-(E)-p-coumarine augmente également le rapport Bax/Bcl-2 et active la caspase-2 (Zhou *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2023b).

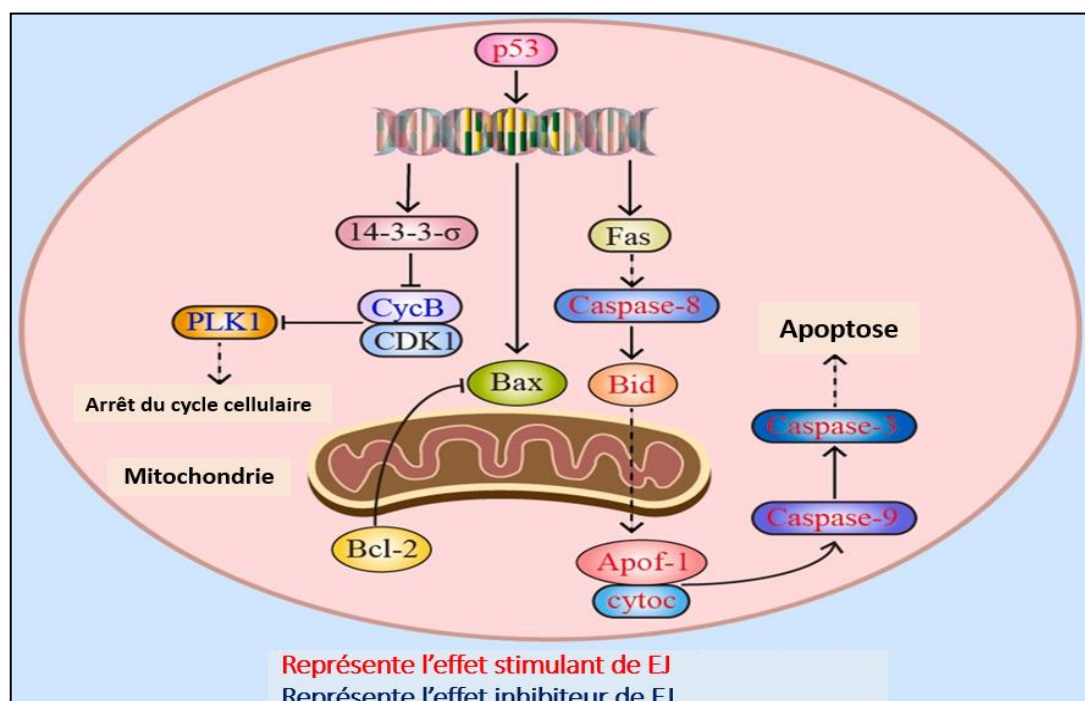


Figure 15 : Schéma de la voie de signalisation anticancéreuse médiée par les feuilles d'*Eriobotrya japonica* (Yao *et al.*, 2023)

III.5.4. Effet antifongique

Penicillium digitatum est un agent pathogène majeur qui affecte environ 90 % des cultures d'agrumes, entraînant des pertes considérables de récoltes (**Liu et al., 2020a**). La paroi cellulaire de ce champignon est principalement constituée de polysaccharides, et la β -1,3-glucanase joue un rôle crucial en hydrolysant les β -1,3-glucanes, qui sont les principaux composants de cette paroi (**Zhou et al., 2022**). L'adénosine triphosphate (ATP) est essentiel pour le stockage et l'utilisation de l'énergie dans les cellules ; ainsi, les variations dans les niveaux d'ATP, d'adénosine diphosphate (ADP) et d'adénosine monophosphate (AMP) peuvent influencer directement les fonctions physiologiques cellulaires (**Jiang et al., 2023**).

Des études récentes ont révélé que les mycéliums traités avec des extraits de feuilles d'*Eriobotrya japonica* (EJL) présentent une activité β -1,3-glucanase accrue et des niveaux de malondialdéhyde (MDA) plus élevés (**Li et al., 2022**). En outre, ces extraits modifient de manière significative les niveaux de composés énergétiques intracellulaires chez *Penicillium digitatum*, entraînant une diminution des niveaux d'ATP, d'ADP et d'AMP (**Wang et al., 2023 ; Zhang et al., 2023**). Par ailleurs, les feuilles du néflier augmentent les niveaux de substances responsables de la production d'énergie extracellulaire. Ces changements perturbent la synthèse d'ATP, réduisant considérablement les niveaux intracellulaires d'ATP, suivis de l'ADP et de l'AMP. Ces observations suggèrent que l'activité antifongique des feuilles d'EJL contre *P. digitatum* pourrait être due à une altération de la perméabilité de la membrane cellulaire et à un déséquilibre du métabolisme énergétique (**Wang et al., 2022b ; Yang et al., 2023**).

III.5.5. Effet hépatoprotecteur

Des recherches récentes ont montré que l'extrait méthanolique (80 %) des feuilles de nêfle du Japon, ainsi que ses fractions butanol, aqueuse et acétate d'éthyle, présentent des propriétés hépatoprotectrices significatives chez les rats exposés à une hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) (**Hassan, 2022**). Cet extrait a permis une réduction marquée des niveaux de paramètres biochimiques hépatiques, tels que l'aspartate transaminase (AST), la gamma-glutamyl transférase, l'alanine aminotransférase (ALT), la bilirubine et la phosphatase alcaline, sans altérer les profils lipidiques (**Shahat et al., 2018**).

Dans une étude de **Jian et al. (2018)** ont montré que l'exposition aux PM2.5 sur une période de 35 jours entraînait des perturbations importantes du métabolisme lipidique, des dommages hépatiques ainsi qu'un stress oxydatif. Ils ont également constaté que cette exposition inhibait la voie de signalisation IRs/Akt, contribuant à la résistance à l'insuline (IR), tout en augmentant l'expression de CYP2E1 et p-JNK, deux marqueurs liés au stress oxydatif. Ces processus sont impliqués dans la pathogenèse de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). Par ailleurs, l'administration de flavonoïdes totaux isolés des feuilles de néflier a permis de réduire l'accumulation de lipides dans le foie en augmentant l'expression des protéines p-IRs-1 et p-Akt, et a également atténué le stress oxydatif en réduisant les niveaux de CYP2E1 et p-JNK.

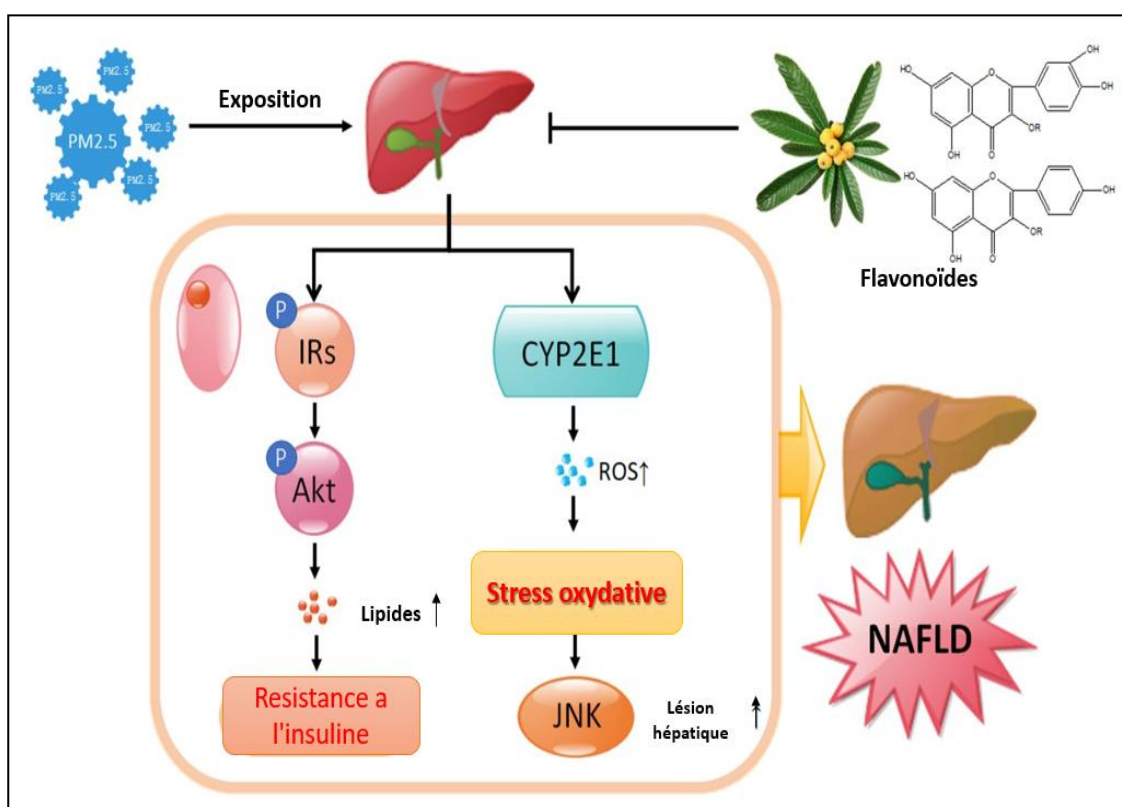


Figure 16 : Effet hépatoprotecteur des flavonoïdes de la feuille de néflier du Japon
(Jian et al., 2018)

III.5.6. Effet cardioprotecteur

L'apoptose et la fibrose myocardiques jouent un rôle crucial dans le développement de l'insuffisance cardiaque. Des recherches ont souligné l'importance de ces processus dans la pathologie de l'insuffisance cardiaque, mettant en évidence leur contribution au déclin de la fonction cardiaque (**Mascolo et al., 2022**). Des études récentes ont montré que les feuilles d'*Eriobotrya japonica* (EJL) pourraient protéger le cœur en exerçant des effets anti-apoptotiques et antifibrotiques (**Chiang et al., 2018**). Les extraits de feuilles d'EJL inhibent l'apoptose chez les rats hypertendus spontanés en réduisant l'expression du médiateur apoptotique, la caspase-3, ainsi que d'autres médiateurs de signalisation en amont de l'apoptose (**Pawlowska et al., 2023 ; Shahat et al., 2023 ; Hsieh et al., 2021**).

Une étude récente a montré que les feuilles d'*Eriobotrya japonica* améliorent efficacement la fonction cardiaque après une lésion ischémique/reperfusion (I/R) et réduisent la taille de l'infarctus. Elle atténue les dommages oxydatifs et les réponses inflammatoires associés à l'I/R, comme en témoigne la réduction des niveaux de malondialdéhyde (MDA), d'interleukine-6 (IL-6) et de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), ainsi que l'augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) et de la glutathion peroxydase (GSH-Px) (**Huang et al., 2022**). Ces effets sont attribués aux propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes des feuilles d'EJL.

III.5.6. Effet Immunomodulateur

Une étude récente a démontré que les feuilles d'*Eriobotrya japonica* (EJL) exercent des effets immunomodulateurs notables en induisant l'expression des cytokines IL-12, TNF- α et interféron- γ (**Matalka et al., 2023**). Une autre recherche a exploré les effets des feuilles d'EJL sur l'immunodéficiences induite par le virus de la leucémie murine LP-BM5 chez les souris (MuLV) et a révélé que la supplémentation alimentaire en feuilles d'EJL atténue les symptômes d'immunodéficiences, tels que la splénomégalie et la lymphadénopathie, tout en réduisant la prolifération des lymphocytes T et B et en rééquilibrant les cytokines Th1/Th2 (**Kim et al., 2016**). Cette étude a conclu que les feuilles d'EJL possèdent des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires significatives.

De plus, l'efficacité des feuilles d'EJL dans le traitement de la néphrite lupique, un syndrome d'immunodéficiences, a été examinée. Les cellules T auxiliaires productrices

d'IL-17 jouent un rôle crucial dans le développement des maladies médiées par les lymphocytes T (Gullstrand *et al.*, 2022 ; Danchenko *et al.*, 2020 ; Leffler *et al.*, 2018).

III.5.7. Effet dermatoprotecteur

Le psoriasis est une maladie cutanée inflammatoire chronique affectant plus de 125 millions de personnes à travers le monde (Elkhawaga *et al.*, 2023). Bien que sa pathogenèse reste partiellement comprise, il est généralement admis que l'interaction entre les systèmes immunitaire inné et adaptatif joue un rôle crucial dans le développement de la maladie (Chhabra *et al.*, 2022 ; Schakel *et al.*, 2019 ; Schön et Wilsmann- Theis, 2023). Les lymphocytes T, en particulier les lymphocytes T helper (Th)-17, qui sécrètent principalement les interleukines IL-17A, IL-17F et IL-22, sont identifiés comme des effecteurs majeurs dans le psoriasis (Benhadou *et al.*, 2019 ; Sharma *et al.*, 2022 ; Wu *et al.*, 2020). Ces cytokines agissent seules ou en synergie avec le TNF- α pour stimuler les kératinocytes à libérer diverses protéines associées au psoriasis (Ghoreschi *et al.*, 2021). Ces protéines entraînent l'hyperprolifération des kératinocytes épidermiques, ce qui conduit à la formation de plaques psoriasiques épaisses et squameuses (Boonpethkaew *et al.*, 2023).

Les feuilles d'EJ sont également utilisées en cosmétologie et en soins de la peau. Des études ont évalué les effets des triterpénoïdes extraits des feuilles d'EJ en tant qu'agents antimélanogènes, antiacnéiques, antiallergiques et anti-âge (Tan *et al.*, 2017). Les recherches ont suggéré que les effets anti-âges des feuilles d'EJL pourraient être liés à la stimulation de la production de collagène et d'acide hyaluronique, tandis que les propriétés anti-acnéiques sont associées à l'inhibition de *Propionibacterium acnes*. Cependant, les mécanismes exacts de ces effets nécessitent encore des investigations plus approfondies (Tian *et al.*, 2021).

III.5.8. Effet anti inflammatoire

L'inflammation constitue la première ligne de défense physiologique, entraînant la production de diverses substances pro-inflammatoires par les macrophages, notamment les prostaglandines (PGE2) (Cheng *et al.*, 2021), les cytokines, l'oxyde nitrique (NO), et des enzymes comme la phospholipase A2 sécrétée (Bastika *et al.*, 2021). La phospholipase A2 joue un rôle crucial dans l'hydrolyse des phospholipides membranaires, générant ainsi des lysophospholipides et de l'acide arachidonique libre. La phospholipase A2 du groupe IIA

sécrétée a été initialement identifiée dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et est impliquée dans les processus inflammatoires (**Murakami et al., 2023**). De nombreux inhibiteurs de la phospholipase A2 ont été développés pour traiter les troubles inflammatoires (**Santoso et al., 2020**).

Le modèle expérimental de l'inflammation induite par les lipopolysaccharides (LPS) est couramment utilisé pour évaluer les propriétés anti-inflammatoires. La fraction n-butanol des feuilles d'*Eriobotrya japonica* (EJL) a montré des propriétés anti-inflammatoires en inhibant l'expression de l'oxyde nitrique synthase et la production de NO. Cette fraction atténue également l'activation du facteur nucléaire κ B (NF- κ B) et régule négativement l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2) ainsi que la sécrétion de cytokines inflammatoires comme l'interleukine-6 (**Cha et al., 2011**).

De plus, l'extrait éthanolique de feuilles d'*Eriobotrya japonica*, préparé par reflux pendant 4 heures, a montré un effet anti-inflammatoire en réduisant la production de TNF- α et l'expression de NO dans les cellules macrophages RAW 264.7 stimulées par les LPS (**Seong et al., 2022**). Par ailleurs, l'extrait aqueux de feuilles de nêfle, préparé par ébullition pendant 15 minutes à 100 °C, a également exhibé des propriétés anti-inflammatoires en inhibant la production de PGE2 et l'expression de COX-2 dans les cellules RAW 264.7 induites par les LPS (**Zar et al., 2015**).

III.5.9. Effet anti obésité

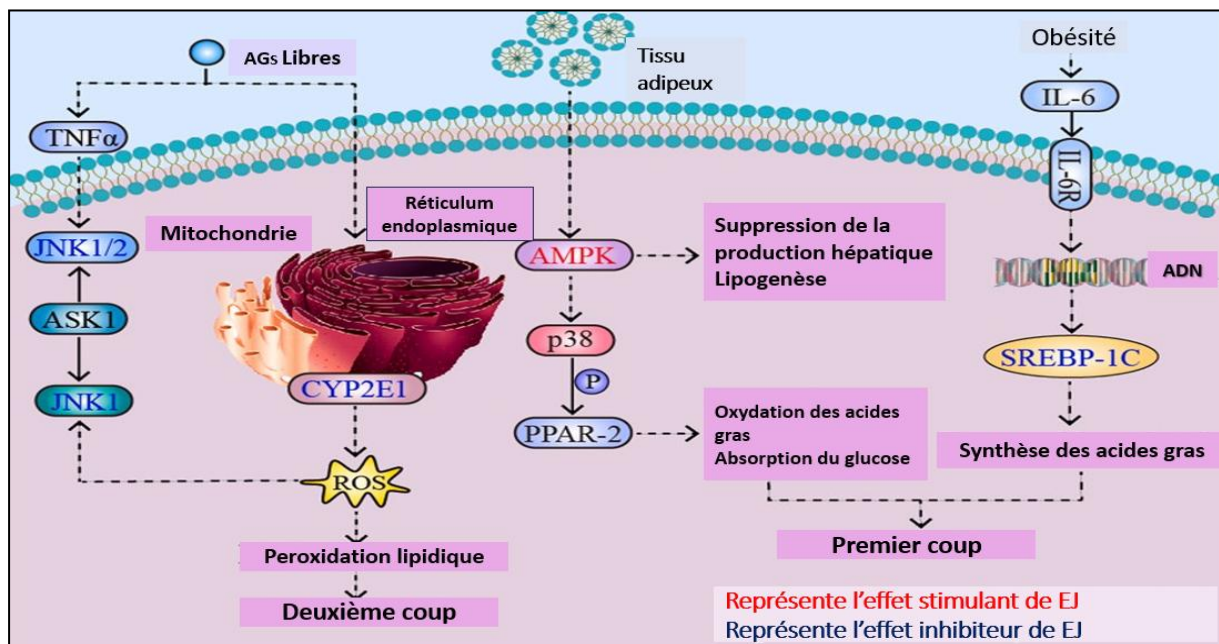
Des études ont montré que les extraits aqueux de feuilles d'*Eriobotrya japonica* (EJL) ont la capacité d'inhiber l'accumulation de lipides et la régulation de facteurs de transcription adipogènes dans les adipocytes 3T3-L1, y compris le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssomes (PPAR) et la protéine de liaison CCAAT/enhancer (C/EBP). Un traitement oral de 12 semaines avec un extrait éthanolique de 50 % d'EJL à des doses de 200 ou 400 mg/kg a significativement réduit le poids corporel et le taux plasmatique de triglycérides chez des souris ob/ob (**Oh et al., 2022**).

L'extrait de nêfle du Japon a également été montré pour réduire considérablement la masse de tissu adipeux chez les souris nourries avec un régime riche en graisses. Il est suggéré que le PPAR α joue un rôle central dans la minimisation du stockage des graisses dans les organes centraux en réponse à une alimentation excessive, tout en favorisant le tissu adipeux blanc. En raison de son implication dans l'homéostasie énergétique, il est

hypothéqué que la nêfle du Japon pourrait activer le PPAR α dans le foie, entraînant une réduction de la masse adipeuse, du gain de poids corporel et de l'hyperlipidémie chez les souris C57BL/6J nourries avec un régime riche en graisses (Shih *et al.*, 2021).

Pour prévenir l'obésité, la réduction de l'absorption des graisses alimentaires par l'intestin est une approche efficace. Les polysaccharides naturels de poids moléculaire élevé, trouvés dans les feuilles de nêfle, ont montré des capacités remarquables de liaison des graisses, du cholestérol et des acides biliaires, contribuant ainsi à leurs effets hypolipidémiants et hypocholestérolémiants. Les polysaccharides des feuilles de nêfler ont des capacités de liaison des graisses et des acides biliaires significativement plus élevées comparées à celles des β -glucanes de l'orge et de l'avoine, couramment utilisés pour réduire le risque d'obésité (Kim *et al.*, 2021 ; Cho *et al.*, 2022).

Figure 17 : Schéma de la réduction de l'accumulation de graisse par les feuilles d'*Eriobotrya japonica* (Yao *et al.*, 2023).



Partie II : Partie Expérimentale

I.1. Objectifs de l'étude

Le but de ce travail est de déterminer la composition phytochimique ainsi qu'à évaluer les effets biologiques de l'extrait aqueux (thé) des feuilles d'*Eriobotrya japonica* Lindl.

-Notre choix s'est porté sur une plante de la famille Rosacées en vue de valoriser la flore de l'ouest Algérien plus précisément la région de Tlemcen. Notre travail est basé sur :

- Une étude phytochimique détaillée de la plante basant notamment sur l'étude du pouvoir antioxydant de l'extrait aqueux et l'extrait organique par plusieurs méthodes.
- Tester in vivo (anti-obésité et anti-inflammation) : traitées au travers de quelques paramètres biochimiques et histologiques.
- Formuler à partir des résultats obtenus un aliment fonctionnel.

I.2. Collecte de matériel végétal

Les feuilles fraîches de néflier du japon ont été récoltées en mai 2022 à Tlemcen, la province la plus au nord-ouest de l'Algérie. Nous avons cueilli les feuilles fraîchement, puis, après avoir éliminé la poussière et les autres impuretés, elles ont été séchées à l'air libre, à l'obscurité, pendant 10 à 15 jours. Ensuite, les feuilles séchées ont été broyées à l'aide d'un broyeur électrique jusqu'à obtenir une poudre fine, comme illustré à la Figure 1. La poudre était conservée dans des bocaux en verre hermétiquement fermés à 4°C pour des analyses ultérieures.



Figure 18 : La poudre obtenue après séchage et broyage des feuilles de néflier du japon
(Originale)

I.3. Analyse physicochimique

I.3.1. Détermination du pourcentage d'humidité

La détermination du pourcentage d'humidité des feuilles de néflier du japon a été effectuée par la méthode d'étuvage, conformément à la norme **AOAC 950.01 (2016)**. Environ 2 g de feuilles sont séchés à l'étuve à 103 °C pendant 3 heures (jusqu'à obtention d'une masse constante), puis refroidis pendant une heure dans un dessiccateur. La perte de masse observée après étuvage est considérée comme la masse d'eau contenue dans l'échantillon. Le taux d'humidité est calculé comme la moyenne des résultats de trois essais, exprimée en grammes d'eau pour 100 grammes de feuilles. La formule utilisée pour le calcul du taux d'humidité est la suivante :

$$\% \text{ Taux d'humidité} = (P2-P3/P2-P1) \times 100$$

Où :

- $P1$: masse en grammes du vase de tare,
- $P2$: masse en grammes du vase de tare + échantillon avant séchage,
- $P3$: masse en grammes du vase de tare + échantillon après séchage.



Figure 19 : Détermination de la teneur en eau par l'étuve (Originale)

I.3.2. Détermination quantitative des métabolites primaires

I.3.2.1. Dosage des sucres totaux (Dubois *et al.*, 1956)

Pour quantifier les monosaccharides constitutifs des polysaccharides, il est nécessaire de rompre toutes les liaisons glycosidiques par hydrolyse acide à l'aide d'acide sulfurique.

L'analyse repose sur des méthodes colorimétriques basées sur la condensation par estérification d'un chromogène (phénol) avec les produits de déshydratation des pentoses, hexoses, et acides uroniques. En milieu acide fort et sous l'effet de la chaleur, ces sucres se déshydratent pour former respectivement des dérivés de furfural, 5-hydroxy-méthyl-furfural, et de l'acide 5-formylfuroïque. Les chromophores ainsi formés, de couleur jaune-orange, absorbent dans le domaine du visible de manière proportionnelle à la quantité de sucres présents **(Ruiz, 2005)**. La teneur en sucres est exprimée en $\mu\text{g/mL}$ (convertie en g/L) de D-glucose à partir d'une courbe d'étalonnage **(voir Annexe)**.

Mode opératoire : Ajouter 20 mL d'acide sulfurique (0,5 M) à 0,5 g d'échantillon. Placer le mélange dans une étuve à 105°C pendant 3 heures. Transvaser le contenu du bécher dans une fiole et ajuster le volume à 500 mL avec de l'eau distillée. Filtrer la solution obtenue et la conserver à 4°C . Réaliser des dilutions au tiers (1/3) à partir du filtrat pour 3 essais. Dans des tubes en pyrex ($\varnothing$ 2 cm), déposer délicatement 1 mL de chaque essai, 1 mL de phénol à 5%, et 5 mL d'acide sulfurique (H_2SO_4) à 96%. Après mélange au vortex, placer les tubes dans l'étuve pendant 5 minutes à 100°C , puis les laisser dans l'obscurité pendant 30 minutes. Mesurer la densité optique à une longueur d'onde de $\lambda = 490 \text{ nm}$.

Expression des résultats :

La teneur en sucres totaux est calculée à partir des densités optiques obtenues pour l'échantillon analysé, en se référant à la courbe d'étalonnage.

I.3.2.2. Détermination de la teneur en lipides totaux

L'extraction des lipides des feuilles de néflier du japon a été réalisée à l'aide d'un appareil Soxhlet en utilisant un solvant organique, le n-hexane. Après évaporation du solvant dans un évaporateur rotatif, l'extract obtenu correspond à la matière grasse présente dans l'échantillon analysé. La teneur en huile a été déterminée conformément à la méthode **ISO 659 (1988)**. Avant l'extraction, l'échantillon est séché dans une étuve à 40°C pendant 14 heures pour éliminer toute trace d'humidité.

Mode opératoire : Environ 2g d'échantillon à analyser (préalablement séché) ont été mis dans une cartouche tarée au préalable : m_e . La cartouche contenant l'échantillon est ensuite placée dans l'appareil de Soxhlet. La durée d'extraction est de trois heures seulement puisque les feuilles de néflier du Japon ne sont pas très riches en huile **(Lecoq, 1965)**.

Expression des résultats :

$$\text{Teneur en huile (\%)} = [(m_f - m_i) / m_e] \times 100$$

m_f : masse finale du ballon.

m_i : masse du ballon vide.

m_e : masse initiale de l'échantillon à analyser.



Figure 20 : Détermination teneur en lipide par le Soxhlet (Originale)

I.3.2.3. Détermination de la teneur en fibres brutes (AOAC, 1993)

La teneur en fibres brutes est déterminée selon la méthode de **Henneberg et Stohmann (1860)**, également appelée méthode Weende, en utilisant un extracteur de fibres brutes FIWE-VELP SCIENTIFICA.

Principe : L'hydroxyde de sodium est utilisé pour solubiliser les hémicelluloses, tandis que l'acide sulfurique hydrolyse la cellulose, laissant la lignine sous forme d'un résidu poudreux brun-noir. La procédure analytique appliquée est la suivante :

- Préparer des solutions d'acide sulfurique (H_2SO_4) à 1,25 % et d'hydroxyde de potassium (KOH) à 1,25 %.
- Environ 1 g de l'échantillon est broyé et pesé avec une précision de 1 mg (P_o).
- Les creusets contenant l'échantillon sont placés dans l'extracteur de fibres.
- Ajouter 150 mL d'acide sulfurique à 1,25 % dans la colonne, après préchauffage de cette solution pour réduire le temps d'ébullition.
- Ajouter 3 à 5 gouttes de n-octanol (agent anti-moussant) et laisser bouillir pendant 30 minutes à partir du début de l'ébullition.
- Évacuer l'acide sulfurique.

- Laver les creusets trois fois avec 30 mL d'eau distillée chaude, en utilisant de l'air comprimé pour mélanger le contenu après chaque lavage.
- Après le dernier lavage, ajouter 150 mL d'hydroxyde de potassium (KOH) à 1,25 % préchauffé et 3 à 5 gouttes d'agent anti-moussant (n-octanol), puis laisser bouillir pendant 30 minutes.
- Évacuer la solution de KOH et laver le résidu trois fois avec 30 mL d'eau distillée chaude, en utilisant de l'air comprimé pour mélanger le contenu après chaque lavage.
- Effectuer un dernier lavage à l'eau distillée froide pour refroidir les creusets, puis laver trois fois avec 25 mL d'acétone, en mélangeant chaque fois à l'aide d'air comprimé.
- Après avoir retiré les creusets, déterminer le poids sec après séchage dans un four à 105°C pendant une heure ou jusqu'à obtention d'un poids constant (P_1). Ce poids représente les fibres brutes plus la teneur en cendres par rapport au poids initial.
- Placer les creusets dans un four à moufle à 550°C pendant 3 heures, puis les peser après refroidissement dans un dessiccateur.
- Peser le résidu restant dans les creusets (P_2).
- La différence entre les poids obtenus représente la teneur en fibres brutes, sans les cendres, par rapport à l'étape précédente.

Expression des résultats

$$\text{Fibres brutes (\%)} = (P_1 - P_2) / P_0 \times 100$$

P_0 : poids de l'échantillon à analyser.

P_1 : poids des creusets + l'échantillon avant l'incinération.

P_2 : poids des creusets + l'échantillon après l'incinération.



Figure 21 : Détermination des fibres par (Fibre-test) (Originale)

1.3.2.4. Détermination de la teneur en cendres (Audigié *et al.*, 1980)

Principe : La teneur en cendres totales correspond au résidu de composés minéraux obtenu après incinération d'un échantillon contenant des substances organiques d'origine animale, végétale ou synthétique. Cette incinération est réalisée dans des creusets en porcelaine, placés dans un four à moufle à 500°C, jusqu'à ce que les résidus deviennent blancs après refroidissement.

Mode opératoire :

Les creusets en porcelaine sont préalablement chauffés à 300°C pendant 15 minutes.

Après refroidissement, les creusets vides sont pesés (P_1), puis à nouveau pesés avec environ 1 g d'échantillon (P_2).

Les creusets contenant l'échantillon sont placés dans un four à moufle réglé à 500°C, jusqu'à ce que le contenu devienne de couleur blanche grisâtre. Après refroidissement dans un dessiccateur, la couleur devient complètement blanche.

Une dernière pesée des creusets (P_3) est effectuée après refroidissement.

Expression des résultats :

Les résultats sont calculés à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Teneur en cendres \%} = (P_3 - P_1) / (P_2 - P_1) \times 100$$

(P_1) : la masse du creuset vide,

(P_2) la masse du creuset avec l'échantillon avant incinération,

(P_3) : la masse du creuset avec le résidu de cendres après incinération.



Figure 22 : Détermination de la teneur en cendres par le four à moufle (Originale)

I.4. Préparation des extraits

I.4.1. Préparation de l'extrait aqueux

Les extraits de feuilles d'EJL ont été préparés en dissolvant 1 g de la poudre obtenue dans 100 ml d'eau bouillie distillée. L'infusion obtenue a été soigneusement mélangée et centrifugée (4000 rpm pendant 20 min) pour éliminer les débris végétaux restants. Le surnageant a été prélevé pour une utilisation immédiate (**Ghanemi et al., 2017**).

I.4.2. Extraction des polyphénols totaux

L'extraction des polyphénols à partir des feuilles de néflier a été réalisée selon la méthode de (**Ghanemi et al., 2017**). Deux grammes de poudre ont été extraits deux fois (2 heures pour chaque extraction) avec 40 ml d'un mélange de méthanol, d'acétone et d'eau (14 :14 :12, v/v/v) à température ambiante (25 ± 2 °C) sous agitation constante. Les mélanges ont été centrifugés (20 minutes à 4000 g) et les surnageants ont été recueillis et soumis à une extraction avec un volume égal d'hexane pour éliminer les lipides. Après évaporation à sec, les extraits ont été récupérés dans de méthanol.

I.4.3. Extraction des tanins (Bruneton, 1999)

10g de matériel végétal broyé ont été mis en présence de 180 mL d'eau distillée et de 100 mL d'acétone. L'ensemble a été porté à une macération à froid (4°C) pendant 4 jours. Après avoir filtré et extrait la solution 2 fois avec 50 mL de dichlorométhane afin d'éliminer les pigments et les lipides, la phase aqueuse a été décantée et extraite 4 fois avec 50mL d'acétate d'éthyle (AcEto). La phase organique a été ensuite séchée avec du sulfate de magnésium $MgSO_4$ avant que le solvant ne soit éliminé par évaporation à sec par un rotavapeur. Le résidu sec ainsi obtenue a été récupéré avec 3mL de méthanol.

Expression des résultats Le rendement après extraction des tanins est exprimé selon la formule suivante :

$$Rdt (\%) = (P_1 - P_2) / m \times 100$$

Rdt : rendement (% MS).

P_1 : poids en g du ballon vide séché avant l'extraction.

P_2 : poids en g du ballon après séchage.

m : poids en g de la prise d'essai.

- **Extraction par l'éther diéthylique**

Cette phase utilise l'éther diéthylique pour extraire les aglycones (composés simples comme les acides phénoliques et les flavonoïdes) selon le protocole de **(Rihane et Benlahreche, 2013)** :

- Ajouter 50 mL de phase aqueuse à 1/3 du volume d'éther diéthylique.
- Agiter vigoureusement et laisser reposer pendant au moins 20 minutes jusqu'à formation de deux phases distinctes : une phase organique (éther diéthylique) en haut et une phase aqueuse en bas.
- Répéter cette procédure trois fois.
- Évaporer la phase organique obtenue ($T^\circ=35^\circ C$, $R=3$).

- **Extraction par l'acétate d'éthyle**

Cette phase est réalisée avec l'acétate d'éthyle, suivant le même protocole que précédemment. La phase aqueuse utilisée est celle obtenue après l'extraction par éther diéthylique. La phase organique obtenue est ensuite évaporée au rotavap ($T^{\circ}=50^{\circ}\text{C}$, $R=3$). Cette étape permet d'extraire les monoglycosides et partiellement les diglycosides.

- **Extraction par le n-butanol**

Cette extraction suit le même protocole que les précédentes. La phase aqueuse utilisée provient de l'extraction à l'acétate d'éthyle, et la phase organique est également évaporée au rotavap ($T^{\circ}=50^{\circ}\text{C}$, $R=3$). Cette étape permet d'extraire les diglycosides restants et les triglycosides.

I.4.4. Extraction des tannins condensés

200 mg de matériel végétal broyé ont été mélangés avec 10 ml de méthanol absolu dans un tube à essai. Le mélange a été agité au vortex pendant 20 minutes, puis centrifugé à 3000 g pendant 10 minutes. Le surnageant obtenu a été récupéré (**Butler et Brotherton, 1982**).

I.5. Le dosage des métabolites secondaires

1.5.1. Dosage des polyphénols totaux

La méthode de (**Folin-Ciocalteu, 1927**) est couramment utilisée en raison de sa simplicité et de sa sensibilité. Cette méthode consiste à mélanger un extrait de plante avec le réactif de Folin-Ciocalteu, un mélange d'acides phosphomolybdique et phosphotungstique. Les polyphénols présents dans l'extrait réagissent avec ce réactif, réduisant les complexes métalliques en un mélange de bleu de tungstène et de molybdène, dont l'intensité de la couleur bleue est proportionnelle à la concentration en polyphénols (**Brune et al., 1991 ; Dendougui, 2010**).

- **Préparation de l'échantillon** : Dissoudre un volume défini de l'extrait dans de l'eau distillée.
- **Réaction avec le réactif de Folin-Ciocalteu** : Ajouter un volume du réactif de Folin-Ciocalteu (généralement dilué au 1/10) à l'échantillon, et laisser reposer pendant 3 à 5 minutes.

- **Ajout de la solution de carbonate de sodium** : Ajouter ensuite une solution de carbonate de sodium (7,5-10% m/v) pour neutraliser l'acide et favoriser le développement de la couleur. Laisser la réaction se poursuivre pendant environ 30 à 60 minutes à température ambiante.
- **Mesure de l'absorbance** : La concentration des polyphénols est ensuite mesurée spectrophotométriquement à une longueur d'onde de 765 nm. Les résultats sont exprimés en équivalents d'acide gallique (GAE) par gramme de matière sèche (mg GAE/g MS).

I.5.2. Dosage colorimétrique des flavonoïdes

Principe : La quantification des flavonoïdes est effectuée par une méthode colorimétrique utilisant le trichlorure d'aluminium et la soude. Le trichlorure d'aluminium réagit avec les flavonoïdes pour former un complexe de couleur jaune, qui se transforme ensuite en un complexe rose en présence de soude, absorbant dans le visible à 510 nm (**Ardestani et Yazdanparast, 2007**).

Mode opératoire :

- Les flavonoïdes totaux sont dosés par colorimétrie de la manière suivante :
- Ajouter 700 µL d'extrait dans des tubes, puis 2 mL d'eau distillée et 150 µL de NaNO_2 à 15 %.
- Après deux intervalles de 6 minutes, ajouter successivement 150 µL de (AlCl_3 , $6\text{H}_2\text{O}$) à 10 % et 2000 µL de NaOH à 4 %.
- Incuber les tubes pendant 15 minutes à température ambiante.
- Mesurer l'absorbance des différentes concentrations par rapport à un blanc à 510 nm avec un spectrophotomètre UV-Vis (modèle Agilent Technologies Cary 60).

Établissement de la courbe d'étalonnage :

- Préparer une solution mère méthanolique de catéchine à 0,4 mg/mL.
- Réaliser les dilutions suivantes : 0,36 - 0,28 - 0,2 - 0,12 - 0,08 - 0,04 mg/mL.
- Traiter 700 µL de chaque dilution selon la procédure décrite ci-dessus.

Expression des résultats :

La concentration en polyphénols dans l'échantillon est déterminée à partir des valeurs d'absorbance obtenues, en utilisant l'équation suivante :

$$\text{Abs} = 3,9144 C + 0,0142$$

Où:

Abs: absorbance.

C: la concentration des flavonoïdes rapportée à la catéchine en mg/mL.

Les résultats sont exprimés en mg équivalent catéchine par gramme de la matière végétale sèche (mg CEQ/g).

I.5.3. Dosage des tannins (Mole et Waterman, 1987)

Principe : Cette méthode est basée sur une réaction avec le chlorure ferrique. En mélangeant l'extrait tannique avec le réactif de chlorure ferrique on obtient une coloration rouge violette du complexe, d'où la formation des ions (Fe^{3+}).

Mode opératoire :

3,5 mL du réactif (FeCl_3/HCl) sont ajoutés à 1mL de l'extrait de l'échantillon. L'absorbance est lue à 660 nm, 15 secondes après l'addition du réactif (FeCl_3/HCl).

Expression des résultats :

$$T (\%) = \text{DO} \times [(M \times V) / E \text{ mole} \times m]$$

Où :

DO : densité optique.

E mole : 2169 de l'acide gallique.

M : 300.

V : volume d'extrait utilisé.

m : masse de l'échantillon.

T% : pourcentage des tanins hydrolysables.

I.6.1. Méthode DPPH (2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle)

Principe : La méthode DPPH est utilisée pour évaluer l'activité antioxydante des substances en mesurant leur capacité à neutraliser le radical libre DPPH. Le DPPH est un radical stable qui présente une couleur pourpre intense en solution. Lorsqu'il est neutralisé par un antioxydant, sa couleur pourpre diminue, ce qui se traduit par une réduction de l'absorbance à 517 nm. La diminution de l'absorbance est proportionnelle à la capacité antioxydante de l'échantillon.

Le protocole expérimental : 50 μL de chaque solution méthanolique des différents extraits (extrait des polyphénols, extrait aqueux) à différentes concentrations, sont ajoutés à

1950 µL d'une solution méthanolique de DPPH à 0,004 g/100mL. Pour chaque solution, un blanc a été préparé suivant sa concentration. Pour le contrôle négatif, il a été préparé parallèlement en mélangeant 50 µL de méthanol avec 1950 µL de la solution de DPPH utilisée. Les tubes ont été incubés à l'obscurité pendant 30 minutes à température ambiante, la lecture des différentes concentrations, a été effectuée par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 515 nm.

Expression des résultats :

Les résultats sont exprimés selon la formule qui suit : **(Yen et Duh, 1994)**

$$\% \text{ du DPPH} = (\text{DO Contrôle (0)} - \text{DO Echantillon (t)}) / \text{DO Contrôle (0)} \times 100$$

% du DPPH : pourcentage de réduction ou d'inhibition du DPPH.

DO Contrôle (0) : densité optique du contrôle à t = 0 min.

DO Echantillon (t) : densité optique de l'antioxydant à t = 30 min.

A partir de la variation du pourcentage de réduction de DPPH, en fonction de la concentration de l'extrait phénolique, nous pourrions déterminer graphiquement l'EC50 qui est définie comme étant la concentration de l'antioxydant (l'extrait ou composé) nécessaire pour réduire ou inhiber 50% du DPPH.

I.6.2. Réduction du Fer : FRAP (Ferric reducing antioxidant power)

Principe : Principe : La méthode FRAP mesure le pouvoir réducteur des antioxydants en quantifiant la réduction du fer ferrique (Fe^{3+}) en fer ferreux (Fe^{2+}). L'absorbance du complexe ferreux est mesurée à 700 nm.

Le protocole expérimental : 1 mL de l'échantillon à différentes concentrations (concentrations initiales : 0,1mg/mL, 0,25mg/mL et 0,75mg/mL), est mélangé avec 2,5 mL d'une solution tampon phosphate 0,2 M (pH 6,6) et 2,5 mL d'une solution de ferricyanure de potassium $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ à 1%. Le tout est incubé à 50°C pendant 20 min, puis refroidi à la température ambiante. 2,5 mL d'acide trichloracétique à 10%, sont ajoutés pour stopper la réaction, puis les tubes sont centrifugés à 3000 rpm pendant 10 min. 2,5 mL du surnageant sont ajoutés à 2,5 mL d'eau distillée et 500 µL d'une solution de chlorure du fer ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) à 0,1% sont ajoutés au mélange. La lecture des absorbances se fait contre un blanc à 700 nm à l'aide d'un spectrophotomètre **(Karagözler et al., 2008)**.

L'acide ascorbique est utilisé comme contrôle positif dans cette expérience, aux mêmes concentrations choisies, et dans les mêmes conditions expérimentales.

Expression des résultats : Pour explorer les résultats obtenus, les graphes en fonction de l'absorbance des extraits, sont tracés en fonction des différentes concentrations utilisées. L'augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des fractions testées

I.6.3. Méthode ABTS (2,2'-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid))

Principe : La méthode ABTS mesure l'activité antioxydante en utilisant le radical cation $\text{ABTS}^{\bullet+}$. Les antioxydants présents dans l'échantillon réduisent ce radical, ce qui se traduit par une diminution de l'absorbance à 734 nm.

Le protocole expérimental : pour réaliser le test ABTS, commencer par préparer la solution de radical cation $\text{ABTS}^{\bullet+}$. Dissoudre 7 mM d'ABTS dans de l'eau distillée pour obtenir la solution mère. Ensuite, préparer une solution de peroxyde d'hydrogène à 2,45 mM ou utiliser un autre oxydant approprié. Mélanger la solution d'ABTS avec l'oxydant pour générer le radical cation $\text{ABTS}^{\bullet+}$ et incuber à température ambiante dans l'obscurité pendant 12 à 16 heures pour permettre la formation complète du radical. Pour préparer la solution de radical $\text{ABTS}^{\bullet+}$, diluer cette solution de radical cation avec du méthanol ou de l'éthanol jusqu'à obtenir une absorbance initiale d'environ 0,7 à 0,8 à 734 nm.

Lors de la réaction, ajouter un volume fixe de la solution de radical $\text{ABTS}^{\bullet+}$ à un volume fixe de l'échantillon à différentes concentrations dans des tubes ou des cuvettes, puis incuber le mélange à température ambiante pendant 6 minutes. Mesurer ensuite l'absorbance du mélange à 734 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

Expression des résultats

Pour exprimer les résultats, calculer le pourcentage d'inhibition du radical $\text{ABTS}^{\bullet+}$ en utilisant la formule suivante :

$$\text{Pourcentage d'inhibition} = (A_{\text{ABTS}} - A_{\text{échantillon}}) / A_{\text{ABTS}} \times 100$$

A_{ABTS} : l'absorbance de la solution de radical

$\text{ABTS}^{\bullet+}$ sans échantillon (contrôle négatif).

$A_{\text{échantillon}}$: l'absorbance du mélange après ajout de l'échantillon.

Pour déterminer l'EC₅₀, tracer un graphique du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de l'échantillon et identifier la concentration nécessaire pour inhiber 50% du radical ABTS^{•+}. (Morsy *et al.*, 2020).

I.7. Analyse par chromatographie liquide haute performance (RP-HPLC-PDA)

L'analyse des composés phénoliques dans l'extrait aqueux de feuilles d'EJL a été effectuée à l'aide d'un système HPLC Perkin Elmer, équipé d'une pompe binaire Flexar et d'une colonne C18 (150 mm 4,6 µm, 5 µm). La phase mobile était constituée de deux solvants : une solution à 2 % d'acide acétique comme solvant A et l'acétonitrile comme solvant B. Le protocole d'élution par gradient consistait en la séquence suivante d'étapes : un gradient de 90 % de solution A à un débit de 1 mL/min pendant 5 minutes, et 10 % de la solution A dans les 25 minutes suivantes. Cette opération a été suivie d'un gradient linéaire de 15 minutes, passant de 90 % à 100 % de la solution B, puis d'une période d'équilibrage de 20 minutes. Les chromatogrammes ont été observés à 280 nm (El Haci *et al.*, 2020). L'identification des composés et l'attribution des pics ont été effectuées à l'aide de temps de rétention, de spectres UV-Vis et de comparaison avec les normes établies.

I.8. Activité anti-obésité

L'étude a été menée sur des rats Wistar mâles adultes dans les laboratoires de biologie et de chimie de l'université de Tlemcen, en Algérie. Après une période d'acclimatation de deux semaines, ces animaux ont été nourris avec un régime riche en graisses (HFD) pendant 14 semaines jusqu'à ce qu'ils deviennent obèses. L'état d'obésité a été évalué indirectement en comparant le poids corporel des rats nourris avec du HFD à celui des rats nourris avec un régime normal (ND). Ces animaux ont également reçu de l'orlistat ou un extrait aqueux des feuilles d'*Erioborya japonica* pendant six semaines supplémentaires dans le cadre de leur traitement. Le poids corporel a été mesuré chaque semaine, à partir du jour 0. Tous les essais sur animaux devraient être conformes aux lignes directrices relatives à l'arrivée et devraient être effectués conformément à la loi britannique sur les animaux (procédures scientifiques). 1986 et les directives associées sont autorisées par le Comité d'éthique institutionnel pour la recherche animale (accord no 45/DGLPAG/DVA.SDA.15).

I.8.1. Composition du régime riche en gras

Le modèle HFD était basé sur un régime composé de 50 % d'aliments normaux, 28 % de graisses ovines, 12 % de caséine, 4 % de fructose et 6 % d'amidon de maïs. Après avoir

fait fondre la graisse à 100 °C, les autres constituants y ont été immergés pendant 15 minutes. Le HFD a été administré après le séchage à température ambiante, comme l'indique (**Smine et al., 2017**).

I.8.2. L'indice de Lee

Le statut d'obésité des rats a été déterminé à l'aide de l'indice de Lee selon la formule suivante (**Lee, 1929**) :

$$\text{Lee index \%} = (\text{poids corporel (g)}) / (\text{longueur nasale-anale (cm)}) \times 100$$

I.8.3. Conception expérimentale

Cette étude a été conçue selon la procédure de (**Al-Safo et Al-Duliamin, 2022**). Vingt-cinq rats, pesant entre 200 et 250 g, ont été sélectionnés et répartis en cinq groupes de cinq rats chacun, selon les régimes alimentaires qui leur étaient attribués. Le groupe 1 comprenait des rats qui ont été nourris avec un régime riche en graisses, représentant le groupe témoin obèse. Dans le groupe 2, qui a servi de témoin positif, les rats nourris au HFD ont également reçu 30 mg d'orlistat/kg de poids corporel. Dans le groupe 3, des rats nourris au HFD ont été traités avec 100 mg d'extrait aqueux de feuilles d'EJL par kilogramme de poids corporel. Les rats du groupe 4 ont été nourris avec un régime normal et ensuite traités avec de l'extrait aqueux de feuilles d'EJL (100 mg/kg de poids corporel). Le groupe 5 a servi de contrôle négatif avec des rats nourris d'un régime standard.

I.8.4. Collecte de sérum et les organes

Après un jeûne d'une nuit, le sang a été prélevé et centrifugé à 3000 rpm pendant 15 minutes. Le sérum isolé a ensuite été congelé dans des tubes Eppendorf de 1 mL à -20 °C pour d'autres examens biochimiques. Les organes ont été prélevés, pesés et conservés dans le formol pour d'autres tests.

I.8.5. Évaluation des paramètres biochimiques

Le cholestérol total, les triglycérides, la créatinine, l'urée, l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (AST) et la lipoprotéine de haute densité (HDL) ont tous été mesurés dans le sérum dans le cadre d'un essai biologique subséquent du profil lipidique. La lipoprotéine de très faible densité (VLDL) a été calculée indirectement à l'aide d'une formule classique (**Firedwald et coll., 1972**). Les analyses ont été réalisées à

l'aide de kits commerciaux Spinreact dans le laboratoire d'hématologie du centre hospitalier universitaire de Tlemcen.

I.8.6. Préparation des homogénéisats d'organes

Des homogénéisations ont été préparées à partir d'organes de rats selon la procédure décrite par **(Bode et al., 2011)**. Un gramme d'organe a été homogénéisé dans 9 mL de tampon phosphate PBS (pH 6,8, 100 mM) pour créer un homogénéat à 10 % p/v. Les homogénéisations obtenues ont été centrifugées pendant 10 minutes à 3000 rpm. Le surnageant a ensuite été versé avec précaution dans des flacons stériles et stocké à -4 °C pour une analyse biochimique ultérieure.

I.8.7. Méthode de Lowry pour la quantification des Protéines

Principe : La méthode de Lowry repose sur la réaction des protéines avec le réactif de Folin-Ciocalteu, qui est sensible aux groupes peptidiques des protéines. Après une première réaction avec le réactif de l'alkaline copper tartrate, la réduction du réactif de Folin-Ciocalteu par les groupes tyrosine et tryptophane dans les protéines génère un complexe coloré, dont l'absorbance est mesurée à 750 nm.

Préparation des réactifs :

- Le réactif de cuivre-tartrate (Réactif A) est constitué d'une solution de sulfate de cuivre (CuSO_4) mélangée à du tartrate de sodium-potassium dans une solution alcaline de hydroxyde de sodium (NaOH).
- Le réactif de Folin-Ciocalteu (Réactif B) peut être utilisé directement à 1N ou préparé selon les instructions du fabricant.

Ensuite, préparer une série de solutions standards de protéines, telles que des solutions de Bovine Serum Albumin (BSA), avec des concentrations connues. Les échantillons biologiques, comme ceux provenant de sang ou de tissus, doivent être dilués selon les besoins en utilisant des tampons appropriés.

Mode opératoire : Pour la réaction, ajouter un volume 1 mL de chaque échantillon ou solution standard dans des tubes séparés. Ajouter ensuite 1 mL du réactif de cuivre-tartrate à chaque tube et incubez à température ambiante pendant environ 10 minutes. Après cette incubation, ajoutez 0,5 mL du réactif de Folin-Ciocalteu à chaque tube, mélanger

douceMENT les tubes en les vortexant, et incubez à température ambiante dans l'obscurité pendant 30 minutes à 1 heure.

Enfin, mesurer l'absorbance des échantillons et des standards à 750 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. Tracer une courbe de calibration en utilisant les absorbances des solutions standards et leurs concentrations connues. Comparer les absorbances des échantillons avec cette courbe pour déterminer leur concentration en protéines.

I.8.8. Les paramètres du stress oxydatif

Le stress oxydatif a été évalué dans tous les tissus à l'aide des marqueurs suivants :

I.8.8.1. Méthode TBARS (Ohkawa *et al.*, 1979)

Principe : La peroxydation lipidique produit des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS), dont le principal produit est le malondialdéhyde (MDA).

Le MDA réagit avec l'acide thiobarbiturique pour former un complexe coloré mesurable à 532 nm.

Préparation des Réactifs :

- **Solution de TBA (Acide thiobarbiturique)** : Préparer une solution de TBA à 0,8 % en dissolvant 0,8 g de TBA dans 100 mL d'eau distillée.
- **Solution de TCA (Sulfate de trichloroacétique)** : Préparer une solution de TCA à 10% en dissolvant 10 g de TCA dans 100 mL d'eau distillée.
- **Solution de Phosphate** : Préparer une solution de phosphate à 0,1 M.

Réaction : Ajouter 1 mL de l'échantillon homogénéisé ou du surnageant supernatant à 2 mL de la solution de TCA (10%). Mélanger soigneusement et incubé à 4°C pendant 15 minutes pour précipiter les protéines. Centrifuger à 3000 rpm pendant 10 minutes pour obtenir un surnageant clair. Ajouter 1 mL du surnageant à 1 mL de la solution de TBA (0,8%). Incuber le mélange à 95°C pendant 60 minutes pour permettre la réaction entre le MDA et le TBA. Refroidir les tubes à température ambiante et mesurer l'absorbance du complexe coloré formé à 532 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

Expression des Résultats :

$$[\text{TBARS}] \text{ (mmol / mg de protéine)} = \frac{[(\text{Absorbance} / 1.56 \times 10^5) \times \text{facteur de dilution}] \times 10^3}{[\text{protéine}]}$$

I.8.8.2. Méthode de Mesure de l'Activité de la Catalase (Aebi, 1974)

Principe : La catalase décompose le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène. La réaction peut être suivie en mesurant la diminution de l'absorbance du peroxyde d'hydrogène à une longueur d'onde spécifique, généralement 240 nm.

Préparation des Réactifs :

- Préparer une solution de peroxyde d'hydrogène à une concentration spécifique (par exemple, 0,1 M) dans le tampon phosphate (pH 7,0).
- Préparer le tampon phosphate (0,01 M, pH 7,4) pour diluer les échantillons et les réactifs.

Réaction : Le mélange réactionnel comprenait 1,0 ml de tampon phosphate (0,01 M, pH 7,0), 0,1 ml de l'échantillon et 0,4 ml de H₂ O₂ (2 M). La réaction a été arrêtée par l'ajout de 2,0 ml d'acide dichromate acétique, préparé en mélangeant 5 % de dichromate de potassium et de l'acide acétique glacé dans un rapport de 1:3 (V/V). L'absorbance a ensuite été mesurée à 620 nm.

Calcul de l'Activité de la Catalase :

La formule pour calculer l'activité de la catalase est :

Activité catalase (mmol / mg de protéine) = [(Absorbance / (0.036) × facteur de dilution) / [protéine]

I.8.8.3. Méthode de Détermination de la Concentration de Glutathion Réduit (GSH) (Jollow *et al.*, 1974)

Principe : Le GSH réagit avec le DTNB pour former un complexe jaune, le 5-thio-2-nitrobenzoïque (TNB), qui peut être mesuré colorimétriquement à 412 nm. La concentration de GSH est déterminée en comparant l'absorbance du produit de réaction avec une courbe de calibration.

Préparation des Réactifs :

- Préparer une solution de DTNB (5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoïque)) dans un tampon phosphate (pH 7,4) à une concentration de 0,01 M. Le DTNB est le réactif qui réagit avec le GSH.

Réaction : Ajouter 20 µl de la solution de DTNB à 1 ml d'échantillon contenant du glutathion réduit. La concentration de DTNB utilisée est généralement suffisante pour réagir complètement avec le GSH présent dans l'échantillon. Incuber le mélange à température ambiante pendant environ 5 minutes pour permettre la réaction complète entre le DTNB et le GSH. Cette réaction produit un complexe jaune, le TNB. Mesurer l'absorbance du mélange réactionnel à 412 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. Le TNB formé est absorbant à cette longueur d'onde.

Calcul de la Concentration de GSH :

$$[\text{GSH}] \text{ mmol / mg de proteine} = [(\text{Absorbance} / 13600) \times \text{facteur de dilution} \times 10^3] / [\text{protéine}]$$

I.8.8.4. Méthode de Mesure de l'Activité de la Superoxyde Dismutase (SOD) (Marklund, 1974)

Principe : La SOD catalyse la dismutation du radical superoxyde ($\text{O}_2 \cdot^-$) en oxygène (O_2) et en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). La méthode de Marklund utilise le pyrogallol, qui est oxydé par le radical superoxyde, et mesure l'inhibition de cette oxydation en présence de SOD.

Préparation des Réactifs :

- Préparer une solution de pyrogallol (3,4,5-trihydroxybenzoïque) à une concentration spécifique (généralement 2,5 mM) dans de l'eau déionisée.
- Préparer tris(hydroxyméthyl) aminométhane (pH 8,2) pour diluer les échantillons et réactifs
- Préparer EDTA 10 Mm et Hcl 10 Mm.

Réaction : Ajouter 20 µl d'échantillon à des tubes contenant 985 µl de mixture (Tris/EDTA/Hcl). Ajouter 50 µl de la solution de pyrogallol à chaque tube. La réaction produira un changement d'absorbance en raison de l'oxydation du pyrogallol. La SOD inhibe cette oxydation en dismutant le radical superoxyde. L'absorbance a été mesurée à 420 nm après chaque minute dans un intervalle de temps de 5 min.

Calcul de l'Activité de la SOD :

$$\% \text{ inhibition} = 1 - (\Delta \text{ Absorbance}_{\text{échantillon}} / \text{Absorbance}_{\text{contrôle}})$$

$$[\text{SOD mmol/mg protéine}] = \% \text{ inhibition} / 50) \times (\text{Facteur de dilution} / [\text{protéine}]) \times (\text{volume finale} / \text{volume échantillon})$$

I.8.9. Analyse histopathologique

Après le sacrifice des rats expérimentaux, des échantillons de tissus ont été prélevés sur chacun d'eux et conservés dans du formaldéhyde à 10 %. Une analyse histopathologique a été réalisée au laboratoire d'histologie de la Faculté de médecine de Tlemcen à l'aide de cette méthode (Slaoui et Laurence, 2011).

- Préparation des échantillons :

Déshydratation : Les échantillons fixés sont déshydratés en les passant à travers des solutions croissantes d'éthanol, Acétone et toluène.

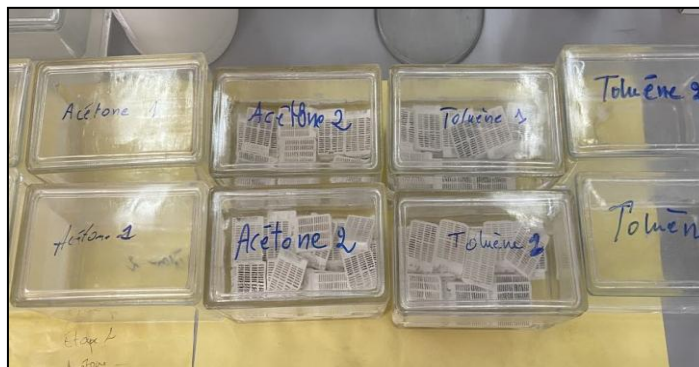


Figure 23 : Déshydratation des échantillons (Originale)

Inclusion : Les tissus déshydratés sont inclus dans de la paraffine fondue. Une fois la paraffine durcie, elle forme un bloc solide autour des échantillons.



Figure 24 : Inclusion des échantillons et préparation des blocs (Originale)

- Coupe des Tissus :

Les blocs de paraffine contenant les tissus sont coupés en sections fines (5 à 10 micromètres d'épaisseur) à l'aide d'un microtome. Ces sections sont ensuite montées sur des lames de verre.



l'aide d'un microtome. Ces montées sur des lames de

Figure 25 : Coupe des tissus par le microtome (Originale)

- Déparaffinage et Réhydratation :

Déparaffinage : Les sections de tissu sont déparaffinées en les traitant avec des solvants comme le xylène pour enlever la paraffine.

Réhydratation : Les sections sont ensuite réhydratées en les passant à travers des solutions d'éthanol de concentrations décroissantes, allant de 100% à 70%, xylène et l'eau.



- **Coloration** :

La coloration la plus courante est l'hématoxyline-éosine (H&E), qui permet de visualiser les structures cellulaires et tissulaires de base. L'hématoxyline colore les noyaux en bleu, tandis que l'éosine colore le cytoplasme et les fibres en rose.

Figure 26 : Réhydratation et coloration des lames (**Originale**)

- **Examen Microscopique** :

Les sections colorées sont examinées au microscope optique pour évaluer les changements pathologiques. L'observation peut inclure l'analyse de l'inflammation, la dégénérescence cellulaire, la nécrose, ou des altérations spécifiques liées à une maladie ou à un traitement.

I.9. Activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait de feuille d'EJ a été évaluée à l'aide du modèle d'œdème de la patte induit par la carraghénane, selon la procédure établie par **(Fayez *et al.*, 2023)** avec des ajustements mineurs. Douze rats adultes de l'espèce Wistar, de l'un ou l'autre sexe, pesant entre 200 et 220 g ont été inclus dans cette étude. Un œdème aigu a été induit par l'injection d'une suspension de 0,1 mL de 1 % de carraghénane dans du sérum salin dans l'aponévrose plantaire de la patte droite du rat. L'épaisseur de la patte a été mesurée à l'aide d'un pied à coulisse numérique avant l'injection de carraghénane (temps 0 h) et ensuite à intervalles réguliers de 1, 2, 3, 4, 5 et 6 h après l'injection.



I.9.1. Conception

Les animaux testés groupes de 4 rats chacun, qu'ils ont reçu une heure carraghénane :

expérimentale

ont été divisés en 3 selon le traitement oral avant l'injection de

Groupe 1 : eau physiologique (le groupe témoin).

Groupe 2 : 50 mg/kg de poids corporel diclofénac (produit de référence).

Groupe 3 : 100 mg/kg de poids corporel d'extrait de feuilles d'EJL.

Figure 27 : Mesure de l'œdème de la patte par pied à coulisse numérique (Originale)

I.9.2. Échantillonnage et analyse biochimique

Les rats ont été sacrifiés. Le sang prélevé a été centrifugé à 3000 rpm pendant dix minutes. Le surnageant a été utilisé pour déterminer la concentration de protéine C réactive (CRP) et la numération globulaire complète (CBC). Les hémolysats préparés à partir de granulés de sang ont été analysés pour l'analyse du stress oxydatif (les niveaux de TBARS, de catalase, de GSH et de SOD).

I.10. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Graph Pad Prism 5.0. Toutes les données ont été exprimées en SEM moyen $\pm$. L'analyse statistique utilisée pour cette étude a consisté à utiliser une analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA) suivie du test de comparaison multiple de la Turquie Différence significative entre les groupes, avec un seuil de $p < 0,05$.

Résultats et discussion

II.1. Les métabolites primaires et secondaires

La composition phyto-chimique des feuilles d'*Eriobotrya japonica* est présentée dans le tableau ci-dessus :

Tableau 9 : Composition phyto-chimique des feuilles d'*Eriobotrya japonica*

Composition en métabolites primaires	Pourcentages
Teneur en eau	7.01 %
Matières grasses	2.02 %
Cendres	3.89 %
Sucres	13.80 %
Fibres brutes	2.91 %
Composition en métabolites secondaires	mg/g
Polyphénols en équivalent acide gallique	7.48 mg/g
Flavonoïdes en équivalent catéchines (phase acétate d'éthyle)	2.91 mg/g
Flavonoïdes en équivalent catéchines (phase Éther)	2.21 mg/g
Flavonoïdes en équivalent catéchines (phase n-buthanol)	2.50 mg/g
Tanins condensés en équivalent catéchine	15.65 mg/g

II.2. Activité Antioxydante

L'activité antioxydante consiste à neutraliser les radicaux libres, des molécules instables qui endommagent les cellules, en leur fournissant un électron stabilisateur.

Tableau 10 : Valeurs d'EC50 de la capacité antioxydante des extraits aqueux et organiques de feuilles d'EJ comparées aux standards.

	DPPH	FRAP	ABTS
	EC 50 (mg/L)	EC 50 (mg/L)	EC 50 (mg/L)
Extrait aqueux	0.103± 0.00	6.86 ± 0.3	0.043 ± 0.00
Extrait organique	0.183± 0.00	0.27 ± 0.01	0.0097 ± 0.00
Gallic acid	0.049	0.004	0.0012
Ascorbic acid	0.117	7.21	0.008

Le **Tableau 10** présente la capacité antioxydante des feuilles de néflier du Japon, mesurée par les méthodes DPPH, FRAP et ABTS, et exprimée en EC50. Les extraits

aqueux et organiques ont montré des niveaux significatifs d'activité avec des valeurs d'EC50 mesurées par le test DPPH de 0,103 mg/L et 0,183 mg/L, respectivement. Cependant, ces valeurs sont plus élevées que l'EC50 de l'acide gallique, qui est de 0,049 mg/L.

II.3. Analyse HPLC

L'analyse HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) est une technique analytique utilisée pour séparer, identifier et quantifier les composants d'un mélange. Elle repose sur le passage d'un échantillon dissous dans une phase mobile à travers une colonne remplie d'une phase stationnaire.

En effet, l'analyse HPLC de l'extrait aqueux des feuilles d'EJ a révélé la présence de sept acides phénoliques, à savoir l'acide gallique, l'acide chlorogénique, l'acide caféique, l'acide p-coumarique, la rutine, la naringénine et la quercétine (**Figure 28**).

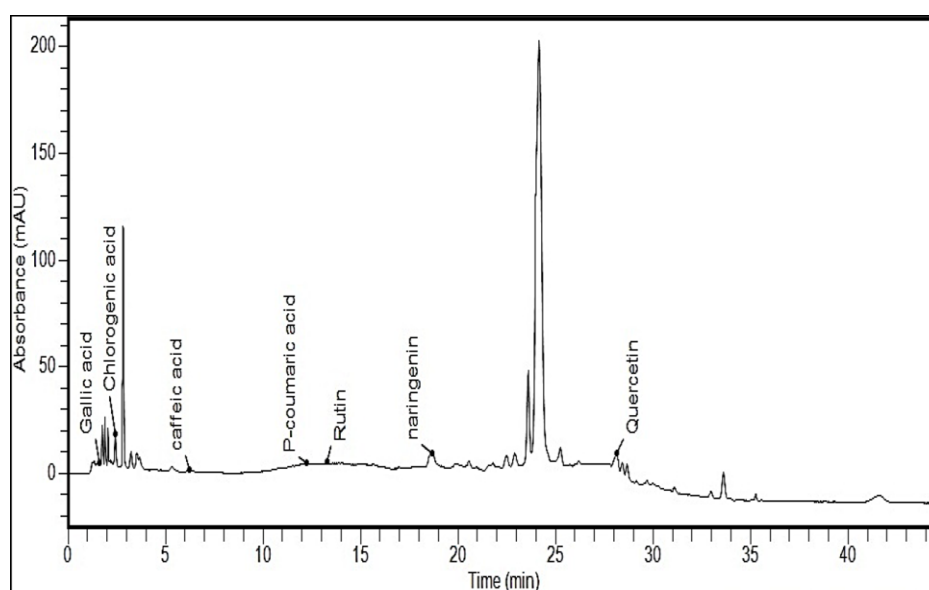


Figure 28 : Profil HPLC des polyphénols détectés dans l'extrait aqueux de feuilles d'*Eriobotrya japonica*.

II.4. Effet Anti-obésité

II.4.1. Indice de Lee et le poids corporel

En général, les plantes naturelles servent de sources principales pour les médicaments traditionnels, largement considérés comme des alternatives plus sûres aux médicaments synthétiques. Cette étude vise donc à comparer l'effet de l'extrait aqueux d'EJ et du

médicament orlistat sur l'indice de Lee et la réduction du poids. Les résultats obtenus sont illustrés dans les Figures 29 et 30.

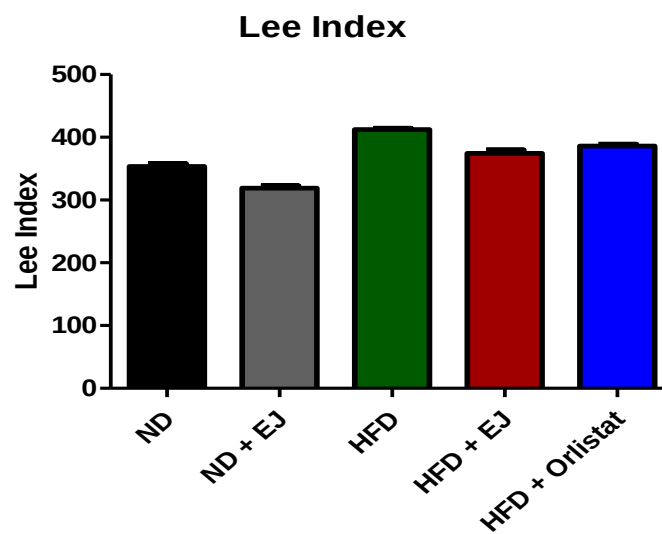


Figure 29 : Indice de Lee des rats.

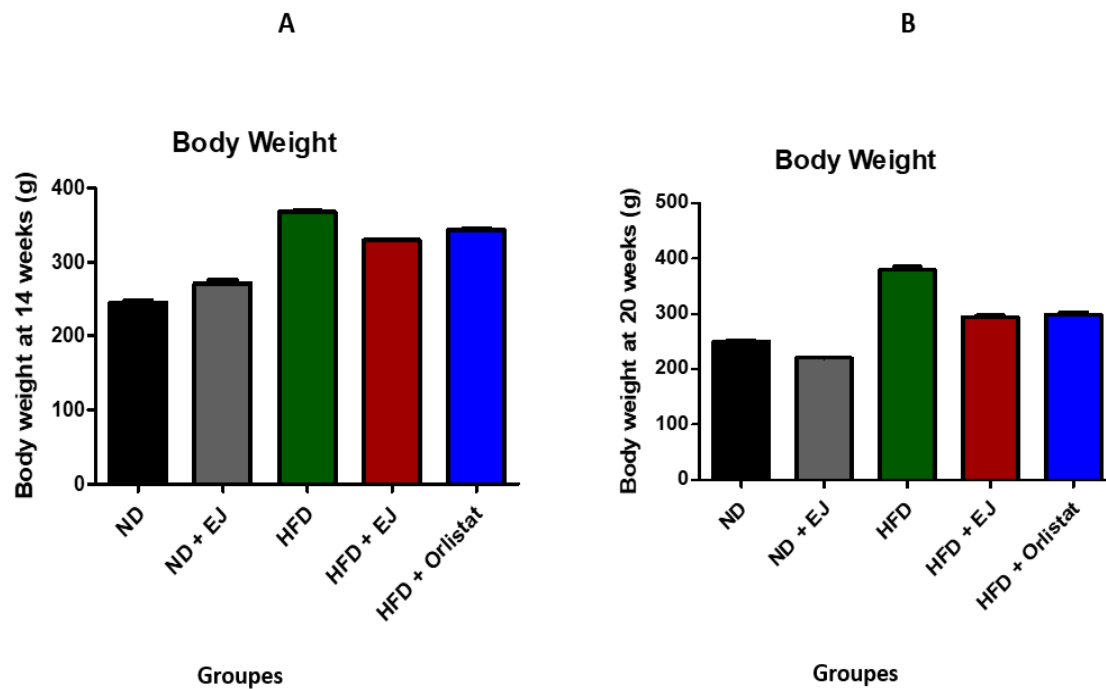


Figure 30 : (A) Poids corporel initial [g/rat] de la 1^{ère} semaine à la 14^{ème} semaine d'induction des graisses. **(B)** Poids corporel après six semaines supplémentaires de traitement.

II.4.2. Poids des Organes

L'évaluation de l'obésité chez les rats par la mesure du poids des organes permet d'analyser les effets de l'obésité sur les organes internes. En général, une augmentation significative du poids des organes tels que le foie (hépatomégalie), les reins, le cœur et les tissus adipeux est observée chez les rats obèses, indiquant une surcharge métabolique et des dysfonctionnements.

Tableau 11 : Poids relatifs des organes dans les groupes contrôle et traitement.

Organes / Groupes	ND	ND + EJ	HFD	HFD + EJ	HFD + orlistat
Cœur (g)	0.78 ± 0.03	0.75 ± 0.04 [#]	1.11 ± 0.05 ***	1.09 ± 0.03 *	0.96 ± 0.03 ***
Foie (g)	6.11 ± 0.38	7.38 ± 0.53 @	10.13 ± 0.50 ***	8.71 ± 0.40 **, #	7.95 ± 0.41 **
Reins (g)	1.50 ± 0.08	1.64 ± 0.13 [#]	2.17 ± 0.13 **	2.15 ± 0.09 **	1.92 ± 0.09 **
Tissu adipeux (g)	1.79 ± 0.07	1.33 ± 0.35 @	4.37 ± 0.80 **	3.48 ± 0.49 *	3.11 ± 0.25 **
Testicules (g)	4.04 ± 0.06	4.05 ± 0.18 @	4.96 ± 0.14 ***	4.60 ± 0.09 @	4.24 ± 0.14 *

Toutes les valeurs sont exprimées en Moyenne ± SEM (n = 5) ; ***p < 0,01 vs groupe normal ; **p < 0,05 vs groupe normal ; #p < 0,01 vs groupe HFD ; @p < 0,05 vs groupe HFD.

Les résultats obtenus montrent que les poids du cœur, du foie, des reins, du tissu adipeux et des testicules sont significativement plus élevés dans le groupe HFD par rapport au groupe contrôle normal (**Tableau 11**).

II.4.3. Profil lipidique

L'étude du profil lipidique chez les rats obèses et ceux traités par l'extrait aqueux de néflier du Japon permet de comparer l'impact de l'obésité et du traitement sur les paramètres lipidiques. Chez les rats obèses, on observe généralement une augmentation des niveaux de lipides sanguins, notamment le cholestérol total, les triglycérides, les LDL (lipoprotéines de basse densité) et une diminution des HDL (lipoprotéines de haute densité) (**Lavie et Milani, 2003**). Ce déséquilibre lipidique est un signe de dyslipidémie, souvent associé à des risques accrus de maladies cardiovasculaires. **Le Tableau 12** montre l'effet du traitement avec l'extrait de feuilles d'EJ ou d'orlistat sur le profil lipidique des rats obèses induits par HFD.

Tableau 12 : Profil lipidique sérique des rats dans les groupes contrôle et traitement.

Groups	ND	ND + EJ	HFD	HFD + EJ	HFD + orlistat
CT (mg/dl)	47.60 ± 1.72	51.80 ± 2.87 @	92.80 ± 2.08 ***	62.40 ± 0.58 **, @	64.00 ± 0.88 **, @
TGs (mg/dl)	48.00 ± 1.46	36.00 ± 2.91 @	78.00 ± 3.12 ***	40.00 ± 0.86 @	56.00 ± 5.39 **, @
Urée (mg/dl)	5.76 ± 0.21	6.14 ± 0.24 @	6.66 ± 0.05 ***	6.22 ± 0.19 @	8.05 ± 0.03 **, @
CREA (mg/L)	27.80 ± 1.46	26.80 ± 1.32 #	52.40 ± 0.93 ***	26.40 ± 1.86 @	36.40 ± 1.12 ***, @
HDL (mg/dl)	40.60 ± 1.07	27.20 ± 1.85 *	34.40 ± 1.91	30.40 ± 1.33 *	37.60 ± 1.72
VLDL (mg/dl)	72.00 ± 1.15	90.66 ± 0.33 ***, @	124.00 ± 1.15 ***	81.00 ± 0.58 ***, @	91.66 ± 0.88 ***, @
AST (u/L)	36.66 ± 0.88	41.00 ± 0.58 *	92.00 ± 1.15 ***	46.33 ± 0.88 ***, @	49.00 ± 0.58 ***, @
ALT (u/L)	47.60 ± 1.72	51.80 ± 2.87 @	92.80 ± 2.08 ***	62.40 ± 0.58 **, @	64.00 ± 0.88 **, @

Toutes les valeurs sont exprimées en Moyenne ± SEM (n = 5) ; ***p < 0,01 vs groupe normal ; **p < 0,05 vs groupe normal ; #p < 0,01 vs groupe HFD ; @p < 0,05 vs groupe HFD.

II.4.3. Stress Oxydatif

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre la production de radicaux libres et la capacité de l'organisme à les neutraliser par des antioxydants, entraînant des dommages cellulaires.

Les Tableaux 13 et 14 montrent l'effet du traitement avec l'extrait de feuilles d'EJ ou d'orlistat sur les niveaux de TBARS, de catalase, de GSH et de SOD dans le sang et le foie des rats Wistar obèses induits par HFD.

Tableau 13 : Effet de l'extrait aqueux de feuilles d'*Eriobotrya japonica* et de l'orlistat sur les niveaux de TBARS, de catalase, de GSH et de SOD dans le sang des rats Wistar.

Groupes	TBARS (mmol/mg protéine)	Catalase (nmol/mg protéine)	SOD (IU/mg protéine)	GSH (mmol/mg protéine)
ND	1.33 ± 0.20	0.97 ± 0.20	12.83 ± 0.41	9.91 ± 0.57
ND + EJ	1.70 ± 0.24 #	1.01 ± 0.07	14.35 ± 0.55	9.18 ± 0.55 @
HFD	2.39 ± 1.19 **	1.03 ± 0.04 ***	9.80 ± 0.49 **	4.88 ± 0.28 ***
HFD + EJ	1.48 ± 0.08 @	0.16 ± 0.02 @	15.95 ± 0.90 #	10.33 ± 1.92 @
HFD + Orlistat	1.39 ± 0.09 @	1.03 ± 0.06	16.64 ± 2.45 @	7.58 ± 0.48 #

Toutes les valeurs sont exprimées en Moyenne $\pm$ SEM (n = 5) ; ***p < 0,01 vs groupe normal ; **p < 0,05 vs groupe normal ; #p < 0,01 vs groupe HFD ; @p < 0,05 vs groupe HFD.

Tableau 14 : Effet de l'extrait aqueux de feuilles d'*Eriobotrya japonica* et de l'orlistat sur les niveaux de TBARS, de catalase, de GSH et de SOD dans le foie des rats Wistar.

Groupes	TBARS (mmol/mg protéine)	Catalase (nmol/mg protéine)	SOD (IU/mg protéine)	GSH (U/g tissu)
ND	2.48 $\pm$ 0.58	0.90 $\pm$ 0.22	0.17 $\pm$ 0.06	12.62 $\pm$ 3.41
ND + EJ	1.76 $\pm$ 0.39 *** , @	0.86 $\pm$ 0.20 #	0.09 $\pm$ 0.03 *	19.23 $\pm$ 1.81 *** , @
HFD	2.96 $\pm$ 0.73 ***	1.73 $\pm$ 0.41 ***	0.22 $\pm$ 0.04	14.23 $\pm$ 3.24 **
HFD + EJ	0.70 $\pm$ 0.17 *** , @	0.74 $\pm$ 0.16 ** , @	0.09 $\pm$ 0.03 ** , @	16.00 $\pm$ 3.62 *** , @
HFD + Orlistat	0.67 $\pm$ 0.14 *** , @	0.90 $\pm$ 0.24 @	0.07 $\pm$ 0.02 ** , @	20.80 $\pm$ 4.83 *** , @

Toutes les valeurs sont exprimées en Moyenne $\pm$ SEM (n = 5) ; ***p < 0,01 vs groupe normal ; **p < 0,05 vs groupe normal ; #p < 0,01 vs groupe HFD ; @p < 0,05 vs groupe HFD.

II.4.4. Sections Histopathologiques

Les sections histopathologiques du tissu adipeux et du foie chez les rats consiste à prélever des échantillons de ces tissus, à les fixer, puis à les couper en fines tranches pour une observation microscopique après coloration. Cela permet d'évaluer la structure des cellules adipeuses (adipocytes) et des cellules hépatiques (hépatocytes), ainsi que d'identifier des changements pathologiques tels que l'hypertrophie des adipocytes, l'infiltration inflammatoire dans le tissu adipeux, ou la stéatose hépatique (accumulation de graisses) dans le foie.

II.4.4.1. Du Tissu Adipeux

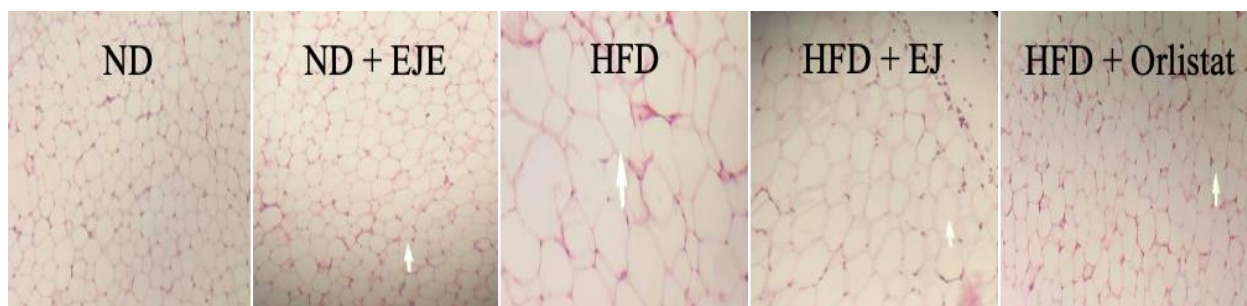


Figure 30 : Sections histopathologiques de la morphologie du tissu adipeux épididymaire (grossissement $\times 40$).

II.4.4.2. Du Foie

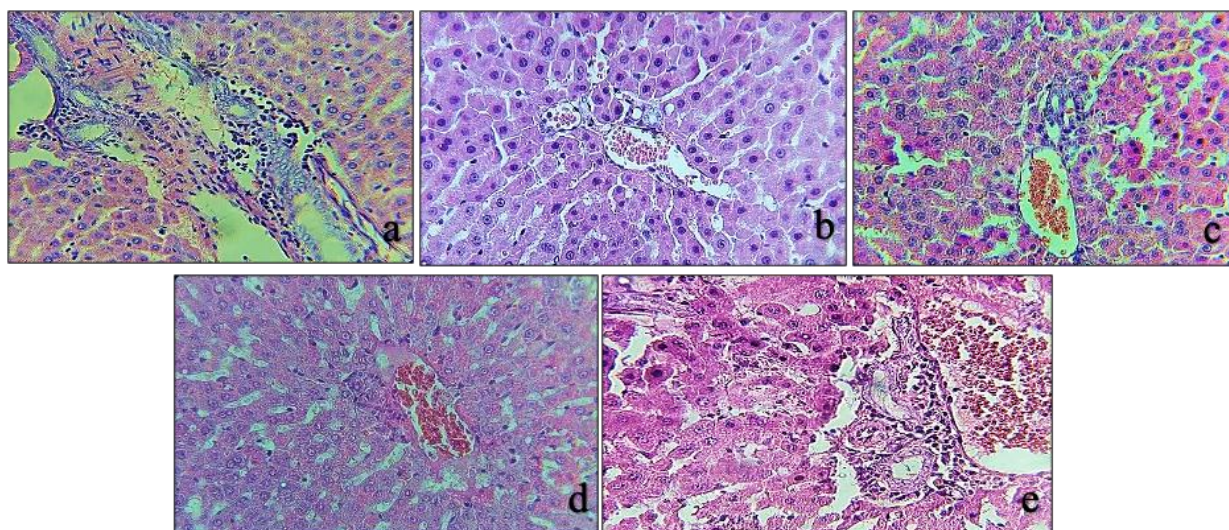


Figure 31 : Effet de l'extrait aqueux de feuilles d'*Eriobotrya japonica* et de l'orlistat sur la stéatose hépatique induite par HFD après 6 semaines de traitement.

La coloration hématoxyline-éosine pour l'histopathologie microscopique du foie (grossissement : $\times 40$) montrant : (a) le groupe HFD sans traitement, (b) le groupe HFD + EJ, (c) le groupe HFD + orlistat, (d) le groupe normal (ND) et (e) le groupe ND + EJ.

II.5. Effet Anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire de la carragénine est souvent étudiée en tant qu'agent induisant l'inflammation dans des modèles animaux, permettant d'évaluer l'efficacité de traitements anti-inflammatoires. Elle provoque une inflammation localisée, caractérisée par l'infiltration de cellules inflammatoires et la libération de cytokines pro-inflammatoires.

Cette approche permet de tester divers agents, comme des extraits de plantes ou des médicaments, pour leur potentiel à réduire l'inflammation.

II.5.1. L'évolution de l'épaisseur de l'œdème de la patte chez les rats

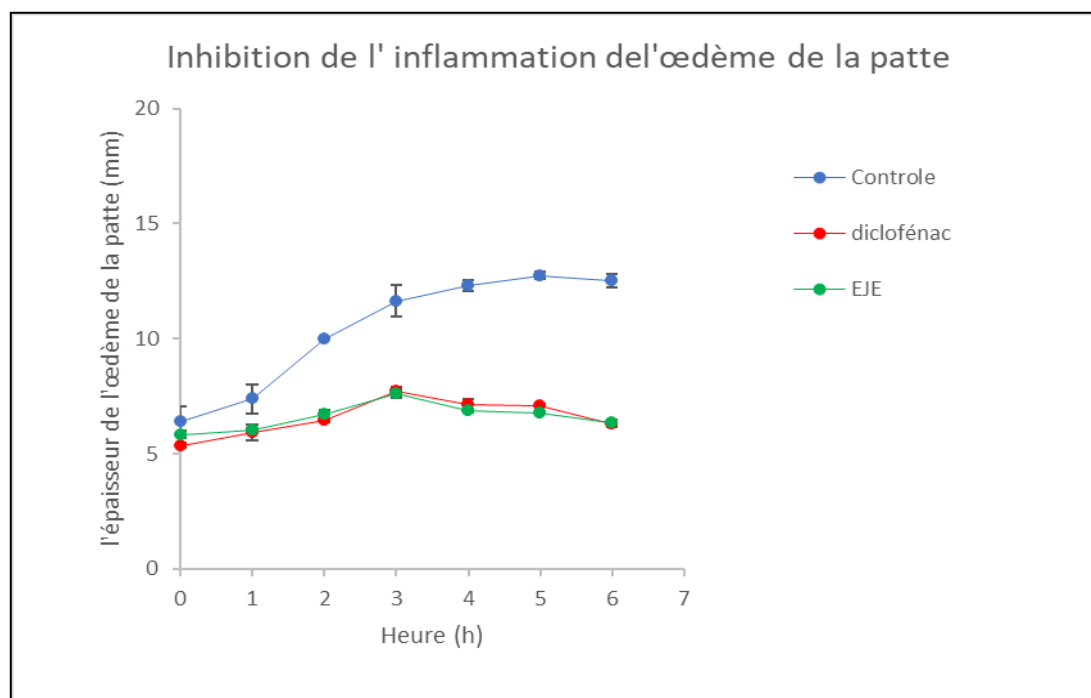


Figure 32 : Courbe de progression de l'épaisseur de l'œdème de la patte droite (mm)

La présence de prétraitement oral une heure avant l'injection de carraghénane, dans trois groupes de rats : groupe contrôle négatif (eau physiologique) ; groupe médicament (50 mg/kg diclofénac) ; groupe traité avec EJ (100 mg/kg).

II.5.2. Les paramètres hématologiques

La mesure de la CRP et l'analyse des lymphocytes sont des paramètres hématologiques essentiels pour évaluer l'activité anti-inflammatoire et la réponse immunitaire d'un organisme.

Le **tableau 15** présente les indices hématologiques obtenus après traitement avec l'extrait aqueux de feuilles d'Eriobotrya japonica ou le diclofénac sur un modèle d'œdème de la patte induit par la carraghénane chez les rats Wistar.

Tableau 15 : Effet de l'extrait aqueux de feuilles d'*Eriobotrya japonica* sur certains indices hématologiques de l'œdème de la patte induit par le carraghénane chez les rats Wistar.

Groupes	WBC 109/l	LYM %	CRP (mg/L)
Control négative (1 % Carraghénane)	16.35 ± 0.87	7.05 ± 0.02	1.32 ± 0.04
Diclofénac (50 mg/kg)	19.72 ± 0.64**	8.75 ± 0.14 ***	0.82 ± 0.07 **
EJ (100 mg/kg)	16.14 ± 0.32	9.375 ± 0.24 ***	0.94 ± 0.10 *

Toutes les valeurs sont exprimées en Moyenne ± SEM (n = 4) ; **p < 0,01 par rapport au groupe négatif ; ***p < 0,01 par rapport au groupe négatif ; *p < 0,05 par rapport au groupe négatif

II.5.3. Paramètres du stress oxydatif

La mesure des paramètres du stress oxydatif pour évaluer l'activité anti-inflammatoire repose sur l'analyse de biomarqueurs d'oxydation. Ces analyses permettent d'établir des corrélations entre le stress oxydatif et l'inflammation, aidant à évaluer l'efficacité des traitements anti-inflammatoires. Le **tableau 16** montre l'effet de l'extrait aqueux du néflier du Japon et diclofénac sur niveaux de TBARS, de catalase, de GSH et de SOD.

Tableau 16 : Effet de l'extrait aqueux de feuilles d'*Eriobotrya japonica* et du diclofénac sur les niveaux de TBARS, de catalase, de GSH et de SOD dans le sang des rats Wistar

Groupes	TBARS (mmol/mg protéine)	Catalase (nmol/mg protéine)	SOD (IU/mg protéine)	GSH (U/mg protéine)
Contrôle Négative	7.19 ± 0.63	8.00 ± 0.19	2.25 ± 0.20	22.87 ± 0.62
Diclofénac (30 mg/kg)	5.14 ± 0.29 *	16.79 ± 0.55 ***	3.29 ± 0.03 **	25.39 ± 0.24
EJ (100 mg/kg)	4.75 ± 0.30 *	14.97 ± 0.29 ***	3.11 ± 0.17 *	23.26 ± 0.91

Toutes les valeurs sont exprimées en Moyenne ± SEM (n = 4) ; **p < 0,01 par rapport au groupe négatif ; ***p < 0,01 par rapport au groupe négatif ; *p < 0,05 par rapport au groupe négatif.

Discussion Générale

Les feuilles d'*Eriobotrya japonica* contiennent une variété de métabolites primaires essentiels qui participent à divers processus physiologiques et offrent de nombreux avantages nutritionnels et thérapeutiques. L'humidité des feuilles séchées de néflier varie généralement entre 5% et 10%, selon les conditions de séchage et de stockage. **Zhao et al. (2020)** ont montré que les feuilles séchées à l'air libre avaient environ 8% d'humidité, tandis que celles séchées à 40°C avaient une humidité réduite à environ 5%, ce qui est important pour éviter la dégradation des composés bioactifs. Les feuilles présentent également une teneur en cendres d'environ 4% du poids sec, indiquant une richesse en minéraux essentiels tels que le potassium, le calcium, le magnésium et le fer, bénéfiques pour la fonction osseuse et la régulation des fluides corporels (**Yang et al., 2021**). Les feuilles d'*Eriobotrya japonica* contiennent moins de 5% de fibres totales en poids sec, ce qui est inférieur à d'autres plantes médicinales ou comestibles. Cette faible teneur en fibres, évaluée à environ 3,8% selon **Zhang et al. (2022b)**, pourrait être due à leur richesse en composés phénoliques plutôt qu'en fibres insolubles. Malgré cela, elles contiennent des fibres solubles, comme les pectines, qui favorisent la digestion et peuvent réduire le cholestérol (**Li et al., 2023**). Leur faible teneur en fibres les rend également plus facilement digestibles. En outre, les feuilles ont une faible teneur en matières grasses, généralement inférieure à 5% du poids sec, avec des acides gras principalement insaturés (acide linoléique et oléique), ce qui est bénéfique pour la santé cardiovasculaire (**Kim et al., 2022**). Les sucres présents, tels que le glucose, le fructose et les polysaccharides comme la pectine et la cellulose, représentent environ 3-5% du poids sec et contribuent à l'activité antioxydante des feuilles (**Zhao et al., 2023b**).

Les résultats montrent que les extraits aqueux sont particulièrement efficaces pour extraire les polyphénols totaux et les tanins, tandis que les extraits par solvants organiques sont meilleurs pour extraire les flavonoïdes. Les méthodes d'extraction influencent donc significativement la concentration des différents types de polyphénols dans les extraits des feuilles d'*Eriobotrya japonica*. Pour optimiser les extraits en fonction des composés ciblés (phénols totaux, flavonoïdes, tanins), il est important de choisir la méthode d'extraction appropriée, en tenant compte des propriétés solubles des composés d'intérêt (**Zhao et Zheng, 2009**).

Dans cette étude sur les extraits de feuilles d'*Eriobotrya japonica*, les résultats révèlent une activité antioxydante significative, conforme aux observations de **Mogole et al. (2020)** et **Seon et al. (2020)**. Par exemple, ces études ont mesuré des valeurs d'IC50

allant de 30 à 45 µg/mL pour le test DPPH, démontrant une bonne capacité de piégeage des radicaux libres. La variation observée dans l'activité antioxydante selon les méthodes d'extraction a également été soulignée par **Ahumada et al. (2017)**, qui ont montré que les extraits éthanoliques présentaient des valeurs d'IC₅₀ de 25 µg/mL pour le test ABTS, tandis que les extraits aqueux avaient des valeurs d'IC₅₀ de 55 µg/mL à la même concentration.

L'activité réductrice du fer (FRAP) a montré une variation marquée avec l'utilisation de solvants différents, l'activité FRAP atteignait 300 µmol d'équivalents Fe²⁺/g d'extrait à une concentration d'éthanol de 100 % (**Choi et al., 2003**).

L'analyse des tests antioxydants révèle également que l'activité mesurée par le test ABTS dans cette étude était plus élevée que celle obtenue par le test DPPH, ce qui est en accord avec les travaux de **Lee et al. (2016b)** et **Kyeoung-Cheol et Ju-Sung (2018)**, où les valeurs d'IC₅₀ atteignaient respectivement 20 µg/mL pour ABTS et 60 µg/mL pour DPPH à des concentrations similaires. Ces différences pourraient être attribuées à la meilleure réactivité des composés phénoliques et flavonoïdes avec le radical ABTS⁺, comme confirmé par quelques recherches qui ont tous démontré que les composés phénoliques présents dans les feuilles d'*Eriobotrya japonica* ont des valeurs d'IC₅₀ variant de 25 à 35 µg/mL pour l'activité antioxydante (**Maher et al., 2015** ; **Septiani et Yuliana, 2018** ; **Zhang et al., 2021a**).

De plus, les travaux récents de **Chen et al. (2022)** et **Wang et al. (2023b)** ont apporté des preuves supplémentaires que les flavonoïdes, acides phénoliques, et d'autres métabolites secondaires présents dans les feuilles d'*E. japonica* ont une capacité supérieure de piégeage des radicaux libres et une meilleure réduction du fer par rapport à d'autres extraits végétaux similaires. Ils ont montré que l'utilisation d'un solvant mixte (eau-éthanol) augmentait l'extraction des composés antioxydants totaux, atteignant des valeurs d'IC₅₀ de 20 µg/mL, ce qui pourrait expliquer les différences observées avec d'autres études utilisant uniquement des solvants non polaires ou éthanoliques purs (**Kim et al., 2024**). Enfin, **Liu et al. (2024b)** ont confirmé que les extraits de feuilles d'*E. japonica* présentent un potentiel élevé pour des applications thérapeutiques et alimentaires, car ils offrent une protection significative contre le stress oxydatif, ce qui les rend utiles pour lutter contre les effets néfastes sur la santé humaine, notamment les maladies liées au vieillissement et les maladies cardiovasculaires.

L'identification des composés bioactifs dans les feuilles d'*Eriobotrya japonica* (EJ) a révélé une large gamme de polyphénols et d'autres molécules aux propriétés bénéfiques. Les résultats de notre analyse confirment ceux de **Ahumada et al. (2017)** et **Seong et al. (2019)**, qui ont mis en évidence la présence de divers acides phénoliques tels que l'acide chlorogénique, l'acide gallique, l'acide ellagique, l'acide caféique, et l'acide p-coumarique dans les extraits aqueux de feuilles d'EJ. Ces composés sont largement reconnus pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, et antimicrobiennes, contribuant à une large gamme d'effets thérapeutiques bénéfiques. En plus des acides phénoliques, des flavonoïdes comme la quercétine, la catéchine et l'épicatéchine ont été détectés, confirmant leur présence dans les feuilles d'EJ. Ces flavonoïdes sont connus pour leur capacité à piéger les radicaux libres et à moduler les processus inflammatoires, ce qui pourrait expliquer les propriétés antioxydantes élevées des extraits de feuilles de néflier du Japon. Une étude plus récente de **Khouya et al. (2022)** a également utilisé la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) couplée à un détecteur à diodes (DAD) pour identifier ces mêmes polyphénols, tout en détectant également l'épicatéchine et le kaempférol. L'épicatéchine, en particulier, est un flavonoïde connu pour ses propriétés cardioprotectrices, tandis que le kaempférol est reconnu pour ses effets anti-inflammatoires et anticancéreux. L'utilisation de la HPLC-DAD comme méthode d'identification a prouvé son efficacité et sa sensibilité dans la détection de ces composés bioactifs, permettant une analyse précise de la composition phénolique des feuilles d'*Eriobotrya japonica*. D'autres études récentes, telles que celles de **(Zhao et al., 2023c ; Wang et al., 2024)**, ont également utilisé des techniques avancées de chromatographie et de spectrométrie de masse pour approfondir l'analyse des métabolites secondaires des feuilles de néflier, confirmant la présence de ces composés et identifiant de nouveaux dérivés phénoliques et flavonoïdes qui pourraient encore élargir les applications thérapeutiques potentielles de cet extrait. Il est également intéressant de noter que la méthode d'extraction joue un rôle crucial dans l'efficacité de l'identification des composés bioactifs. Par exemple, une extraction à l'eau chaude favorise la libération de flavonoïdes et de composés phénoliques liés, tandis que d'autres solvants, comme les alcools ou les mélanges d'eau et d'acétone, peuvent extraire différents profils de ces composés **(Azwanida, 2015)**. Des études récentes de **Chen et al. (2023)** suggèrent que l'optimisation des conditions d'extraction, y compris la température, le pH et la durée, peut améliorer le rendement et la diversité des composés bioactifs isolés.

Les résultats de cette étude mettent en évidence des observations significatives concernant l'induction de l'obésité et les effets potentiels d'un extrait aqueux d'*Eriobotrya japonica* (EJ) sur la gestion du poids chez des rats soumis à un régime riche en graisses (HFD). Les rats du groupe HFD ont présenté une augmentation significative de l'indice de Lee, qui est un indicateur reconnu de l'obésité chez les rongeurs. Les valeurs de l'indice de Lee pour les rats obèses ont montré une élévation de 12,5 % par rapport aux rats témoins nourris avec une alimentation normale, confirmant ainsi l'induction de l'obésité par le régime HFD. Ces résultats sont en accord avec les conclusions de **Lee et al. (2016a)**, qui ont utilisé cet indice comme méthode rapide pour évaluer l'obésité chez les rongeurs, où les rats obèses avaient des valeurs d'indice de Lee dépassant 350.

Des études antérieures, telles que (**Derouiche et al., 2017 ;Ramírez et al.,2017 ; Caroline et al., 2021**), soutiennent également l'utilisation du régime HFD pour induire l'obésité. Par exemple, **Ramírez et al. (2017)** ont rapporté une prise de poids de 23,5 g chez les rats après quatre semaines sur un régime HFD, illustrant ainsi l'importance de ce modèle animal pour l'étude de l'obésité.

L'administration de l'extrait aqueux d'*Eriobotrya japonica* a montré une efficacité comparable à celle de l'orlistat, un médicament anti-obésité bien connu. Après six semaines de traitement, l'extrait d'EJ a conduit à une réduction du poids corporel des rats de 10,73 %, ce qui correspond à une perte moyenne de 35,33 g (passant d'un poids moyen de 329,33 g à 294 g), tandis que l'orlistat a permis une réduction plus marquée de 15,42 %, soit une perte moyenne de 51,33 g (de 333 g à 281,66 g). Cela suggère que l'extrait d'EJ pourrait constituer une alternative prometteuse pour la gestion du poids. **Weber et al. (1996)** ont démontré que l'orlistat agit principalement en inhibant l'absorption des graisses au niveau intestinal, entraînant une diminution de la disponibilité calorique provenant des graisses alimentaires.

De plus, une étude menée par **Sharma et al. (2015)** a montré que l'extrait d'*Eriobotrya japonica*, en combinaison avec *Nelumbonucifera* (fleur de lotus), induisait une perte de poids significative chez les souris obèses soumises à un régime HFD. Leurs résultats ont révélé une réduction du poids corporel de 12,5 %, équivalant à une perte moyenne de 9 g sur une période de quatre semaines, soulignant l'effet synergique potentiel des composés présents dans ces plantes. Cela indique que l'extrait d'EJ pourrait non seulement avoir des effets bénéfiques lorsqu'il est utilisé seul, mais aussi en association

avec d'autres extraits naturels, augmentant ainsi l'efficacité globale pour la gestion de l'obésité.

Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation d'un régime HFD induit une obésité significative chez les rats, confirmée par des indicateurs comme l'indice de Lee. L'extrait aqueux d'*E. japonica* a démontré un potentiel prometteur dans la gestion du poids, comparable à l'orlistat, suggérant qu'il pourrait représenter une approche alternative efficace pour le traitement de l'obésité, notamment lorsqu'il est combiné avec d'autres extraits naturels.

De plus, les fruits d'*Eriobotrya japonica* contiennent divers composés bioactifs, tels que des flavonoïdes et des acides phénoliques, qui pourraient contribuer à la réduction du poids corporel par plusieurs mécanismes, notamment l'inhibition de l'adipogenèse et la promotion de la lipolyse. **Costa et al. (2022)** ont confirmé que ces composés sont efficaces pour réduire l'accumulation de graisses et améliorer le métabolisme lipidique, suggérant ainsi que l'utilisation d'extraits d'*Eriobotrya japonica* pourrait être bénéfique pour les personnes souffrant d'obésité.

Les effets bénéfiques de l'extrait d'EJ ne se limitent pas à la réduction du poids corporel. **Feng et al. (2020)** ont montré que l'administration de 200 mg/kg d'extrait de feuilles de néflier du Japon aux rats HFD réduisait non seulement le gain de poids mais aussi le poids relatif du foie, indiquant une réduction de l'obésité centrale et de la stéatose hépatique. Cette réduction est probablement due à une diminution de la taille des adipocytes et de l'accumulation de graisse dans les tissus adipeux (**Sharma et al., 2015**). Par ailleurs, des études comme celles de **Fouda et al. (2020)** et **Hasani-Ranjbar et al. (2009)** ont montré que de nombreux extraits de plantes exercent un effet protecteur contre les complications métaboliques de l'obésité, principalement en réduisant l'accumulation de graisses et en améliorant la sensibilité à l'insuline.

L'efficacité de l'extrait aqueux d'EJ pourrait être améliorée par une combinaison avec l'orlistat, offrant ainsi une double approche contre l'obésité, en réduisant l'absorption des graisses et en favorisant leur mobilisation à partir des réserves adipeuses. Cela pourrait potentiellement réduire davantage le poids corporel et les complications associées à l'obésité, telles que la stéatose hépatique, la résistance à l'insuline. Ces résultats suggèrent que l'extrait d'*Eriobotrya japonica* pourrait être utilisé en tant que complément naturel dans la gestion de l'obésité, avec des effets comparables ou même supérieurs à ceux des

traitements conventionnels, tout en minimisant les effets secondaires indésirables souvent associés aux médicaments anti-obésité.

Comme prévu, les résultats indiquent une augmentation notable des niveaux de triglycérides (TG) dans le groupe non traité HFD, où les niveaux de TG ont atteint en moyenne 180 mg/dL après six semaines de traitement. En revanche, les groupes normaux et HFD traités avec l'extrait d'*Eriobotrya japonica* ont montré de faibles niveaux de TG, respectivement 110 mg/dL et 130 mg/dL. Ces résultats concordent avec ceux de **Tanaka et al. (2014)**, qui ont trouvé que le thé préparé à partir de feuilles vertes d'EJ et de *Camellia sinensis* inhibait la lipase pancréatique chez les rats, entraînant des niveaux de triglycérides réduits à 95 mg/dL dans le groupe traité, et présentant ainsi des propriétés hypotriacylglycérolémiques.

Les résultats TG de notre étude ont également indiqué aucune différence significative entre le groupe HFD et le groupe normal traités à l'extrait d'EJ, ce qui pourrait suggérer que l'extrait est efficace pour maintenir des niveaux de TG relativement bas par rapport au groupe non traité. Cependant, l'administration d'orlistat a montré une réduction significative des niveaux de triglycérides et de cholestérol total dans le groupe obèse, où les niveaux de TG ont été réduits à 100 mg/dL et ceux de cholestérol total à 160 mg/dL, par rapport aux niveaux initiaux de 180 mg/dL et 220 mg/dL respectivement (**Bélanger et al., 2012**).

Le profil lipidique amélioré dans les groupes traités peut être attribué à la capacité de l'extrait d'EJ à réduire la taille des adipocytes et à moduler les enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique. **Clemente et al. (2015)** ont également rapporté une diminution significative des niveaux de cholestérol total et de triglycérides dans les groupes traités avec des extraits de plantes de la famille rosacées, avec des niveaux de cholestérol total atteignant 140 mg/dL et des triglycérides à 90 mg/dL dans leurs études, soulignant ainsi l'efficacité potentielle de ces extraits pour améliorer les profils lipidiques chez les animaux de laboratoire.

Des niveaux élevés d'urée et de créatinine indiquent une possible altération de la fonction rénale, ce qui peut être un signe de maladie rénale chronique (**Kovesdy et al., 2017**). L'administration du médicament Orlistat a été observée comme entraînant des niveaux élevés d'urée et de créatinine, qui ont été associés à la survenue d'une lésion rénale

aiguë (AKI). Cependant, en raison du risque d'altération rénale significative, **(Coutinho et Glancey, 2013)** recommandent que l'orlistat soit vendu uniquement sur ordonnance.

En ce qui concerne les enzymes hépatiques, il y a eu une augmentation notable des niveaux d'AST et d'ALT dans le groupe HFD (régime riche en graisses) par rapport au groupe témoin de rats. Les groupes ayant reçu l'extrait de EJ et le médicament orlistat ont montré des niveaux réduits d'AST et d'ALT. Les niveaux élevés de ces enzymes observés dans le groupe soumis à un régime riche en graisses suggèrent des changements dans la fonction métabolique du foie. **(Abdlrahman et al., 2022)** ont montré que l'extrait éthanolique d'*Eriobotrya japonica* présentait des effets inhibiteurs sur l'élévation des niveaux d'enzymes hépatiques. Cette découverte est cohérente avec l'étude menée par **(Momoh et al., 2022)**, qui suggère que l'extrait des feuilles d'*Allium Cepa L.* a le potentiel de réduire les niveaux d'AST et d'ALT pendant la durée du traitement.

Les enzymes antioxydantes endogènes, telles que les TBARS, la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase et le glutathion réduit (GSH), jouent un rôle crucial dans l'atténuation des dommages causés par les radicaux libres aux cellules des tissus. En effet, un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et le système de défense antioxydant de l'organisme conduit à un état de stress oxydatif **(Tuluze et Celik 2006)**. Dans le groupe nourri avec un régime riche en graisses (HFD), une augmentation significative des niveaux de peroxydes lipidiques (TBARS) a été observée par rapport aux rats normaux et en bonne santé du groupe témoin. Les animaux obèses induits par le HFD ont également montré des réductions notables de la concentration en GSH et des activités de la SOD et de la CAT, comparativement au groupe témoin. En revanche, l'administration de 100 mg/kg de poids corporel d'extrait aqueux d'EJ, ainsi que le médicament orlistat, a entraîné une augmentation significative des niveaux de SOD, de CAT et de GSH, comme indiqué dans le **Tableau 13**. L'élévation observée des paramètres antioxydants enzymatiques et non enzymatiques pourrait être attribuée à la présence de composés bioactifs dans l'extrait d'EJ **(Silva et al., 2020)**.

De plus, des niveaux élevés de stress oxydatif dans les tissus hépatiques sont caractérisés par une réduction de la fonction des enzymes antioxydantes et des niveaux de glutathion. Cela s'accompagne d'une augmentation des niveaux de TBARS dans divers tissus **(Kolsi et al., 2017)**.

D'après les résultats présentés dans le **Tableau 14**, il est évident que le groupe induit par HFD montre des réductions notables des activités de la catalase, de la SOD et du GSH comparativement au groupe témoin. L'administration de 100 mg/kg d'extrait aqueux d'*Eriobotrya japonica* a entraîné une augmentation marquée du GSH, atteignant environ 10,33 mmol/g de protéines. Cependant, aucune différence significative n'a été observée dans les activités de la SOD et de la CAT, qui sont restées à 15.96 IU/ mg protéine et 0.16 nmol /mg protéine respectivement, même après traitement avec l'extrait ou l'orlistat. Ces résultats sont comparables aux études récentes, telles que celle de **Zhang et al. (2021b)**, où l'extrait de *Camellia sinensis* a également montré une augmentation du GSH de 12 % (soit 12 µmol/g de protéines) sans amélioration notable des activités de la SOD et de la CAT. De plus, **Liu et al. (2020b)** ont observé une augmentation similaire de GSH avec un extrait d'hibiscus à environ 27 µmol/g. L'impact de l'orlistat sur le stress oxydatif résultant d'un déséquilibre entre une production accrue de ROS et une capacité antioxydante diminuée a été bien documenté (**Zakaria et al., 2021**).

Comme le montre **la Figure 32**, les groupes HFD (régime riche en graisses) ont présenté une hypertrophie marquée des adipocytes et une augmentation des dépôts graisseux, en comparaison au groupe témoin. Cette observation est cohérente avec plusieurs études récentes sur les effets du régime HFD sur le tissu adipeux. L'administration de 100 mg/kg de poids corporel d'extrait aqueux d'*Eriobotrya japonica* (EJ), ainsi que l'orlistat, a induit une réduction significative de la taille des adipocytes, ce qui suggère une amélioration de la gestion des lipides. Ces résultats sont corroborés par une étude antérieure de **Sharma et al. (2015)**, qui a démontré que l'association de l'extrait de feuilles d'*Eriobotrya japonica* et de *Nelumbo nucifera* entraînait une réduction du poids corporel chez les animaux obèses, notamment en augmentant le catabolisme lipidique dans le tissu adipeux.

En accord avec ces résultats, une étude de **Kim et al. (2018)** a montré que l'extrait d'*E. japonica* administré à des rats HFD pendant 12 semaines réduisait significativement le diamètre des adipocytes (de 125 µm à environ 80 µm) et les niveaux de triglycérides dans le foie, indiquant que cet extrait a des effets anti-obésité comparables à ceux de l'orlistat. En outre, **Zhu et al. (2020)** ont observé que les rats traités avec 100 mg/kg de l'extrait aqueux de feuilles de *Moringa oleifera* montraient également une réduction similaire du diamètre des adipocytes et une amélioration des marqueurs du métabolisme lipidique,

comme une diminution des niveaux plasmatiques de cholestérol total de 15 %, ainsi qu'une baisse des taux de triglycérides dans le foie.

En ce qui concerne les effets sur le foie, **Giannelli et al. (2003)** ont déjà souligné que la stéatose hépatique se développe rapidement chez les sujets soumis à des régimes riches en graisses en raison de l'accumulation excessive de triglycérides. Dans cette étude, la consommation d'herbe riche en graisses saturées dans le régime HFD a contribué à une accumulation lipidique excessive dans le foie, provoquant une stéatose et une inflammation lobulaire modérée. Les rats traités avec l'extrait d'EJ ont montré une réduction notable de cette inflammation, soutenant ainsi l'effet anti-inflammatoire de l'extrait sur le foie, un résultat en adéquation avec ceux obtenus par **Li et al. (2019)**, qui ont observé une diminution de l'inflammation hépatique et une amélioration de la fonction hépatique après traitement avec l'extrait d'EJ chez des rats obèses, avec une réduction des niveaux de transaminases hépatiques (ALT, AST) de plus de 20 %.

De plus, les résultats observés dans cette étude pour les rats obèses traités à l'orlistat sont similaires à ceux rapportés par **Buettner et al. (2006)**, qui ont constaté que l'orlistat inhibe efficacement l'absorption des graisses et conduit à une diminution de l'accumulation de lipides dans les tissus adipeux et hépatiques. Ils ont également montré une réduction des niveaux de triglycérides plasmatiques et une amélioration de la sensibilité à l'insuline, ce qui explique les améliorations métaboliques observées dans cette étude.

Bien que les feuilles fraîches de néflier aient été rapportées pour leurs activités biologiques telles que les activités antioxydante et anti-inflammatoire (**Zhu et al., 2022**), il n'existe pas de rapports sur les activités biologiques du thé de néflier, connu sous le nom de Biwa Cha au Japon et utilisé comme boisson de santé là-bas. **La Figure 33** montre l'évolution de l'épaisseur de l'œdème de la patte chez les rats traités et non traités. Les résultats indiquent une réduction notable de la taille de la patte dans les deux groupes traités avec EJ ou diclofénac après une période de six heures, comparée au groupe contrôle négatif. La courbe du temps a révélé que l'inhibition la plus significative de l'œdème de la patte se produisait entre 4 et 6 heures après l'injection de carraghénane dans la patte. **Kuraoka-Oliveira et al. (2020)** ont rapporté que l'extrait de feuilles d'EJ soulageait l'œdème de la patte et l'hyperalgésie, et réduisait le nombre de leucocytes dans la cavité articulaire dans un modèle animal d'inflammation articulaire. Dans un modèle d'inflammation chronique, cet extrait a diminué l'œdème de la patte le jour 6 après 11 jours

d'hyperalgésie mécanique et froide. Ainsi, la réduction notable de l'épaisseur de l'œdème observée chez les rats prétraités avec l'extrait d'EJ ou le diclofénac suggère que ce dernier contient des composés anti-inflammatoires. Ces composés inhiberaient probablement la synthèse des prostaglandines en bloquant les enzymes COX (**Patil et Patil 2010**). L'étude a démontré que l'efficacité de l'extrait de feuilles d'EJ était comparable à celle du diclofénac (**Figure 33**), suggérant le potentiel de cet extrait comme option viable pour le traitement anti-inflammatoire.

Les paramètres hématologiques sont essentiels pour évaluer l'ampleur des effets néfastes des xénobiotiques sur le sang. Contrairement au groupe contrôle, les paramètres hématologiques, y compris le nombre de globules blancs (WBC), le nombre de microglobules lymphocytaires (LYM) et les biomarqueurs sériques (CRP), ont montré une augmentation statistiquement significative après exposition au carraghénane (**Tableau 15**). Après prétraitement avec l'extrait aqueux d'*Eriobotrya japonica* (EJ) ou le diclofénac, il a été constaté que les niveaux de protéine C-réactive (CRP) revenaient à des valeurs normales, indiquant une réduction significative de l'inflammation. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par **Chira et al. (2022)**, qui ont observé que l'administration d'extrait d'*Urtica dioica* réduisait les niveaux de CRP et améliorait divers paramètres hématologiques, tels que l'hématocrite (HCT), le nombre de plaquettes (PCT), et le nombre de globules blancs (WBC). **Yao et al. (2019)** ont également confirmé le rôle clé de la CRP en tant que biomarqueur d'inflammation aiguë et de son rôle dans la régulation des processus inflammatoires. Dans la présente étude, la diminution des niveaux de CRP observée dans le groupe traité avec 100 mg/kg d'extrait d'EJ, comme le montre le **Tableau 15**, suggère que cet extrait a un effet inhibiteur significatif sur l'inflammation aiguë.

En outre, **Kim et al. (2020)** ont rapporté une réduction similaire des niveaux de CRP chez des rats présentant une inflammation induite, après traitement avec un extrait de *Camellia sinensis*, avec une réduction de CRP de près de 50 %, comparable à la réduction de 40 % observée dans cette étude pour le groupe EJ. Une autre étude réalisée par **Zheng et al. (2018)** a également démontré que l'extrait de *Curcuma longa* réduisait les niveaux de CRP dans un modèle de rat soumis à une inflammation aiguë, passant de 10 mg/L à environ 4 mg/L après traitement. Ces résultats confirment l'effet anti-inflammatoire des extraits végétaux sur la modulation des niveaux de CRP.

De plus, les effets de l'extrait d'EJ sur les paramètres hématologiques s'alignent avec les observations de **Sharma et al. (2017)**, qui ont montré que l'administration d'extraits d'herbes réduisait les niveaux de CRP et améliorait les paramètres sanguins chez des rats soumis à une inflammation aiguë. Les niveaux de HCT, PCT et WBC dans cette étude ont également montré des améliorations similaires après traitement, suggérant que l'extrait d'EJ pourrait influencer favorablement les paramètres hématologiques tout en réduisant l'inflammation. Ces résultats renforcent l'idée que les extraits à base de plantes, y compris EJ, possèdent un potentiel anti-inflammatoire comparable aux traitements conventionnels comme le diclofénac, en modulant à la fois les biomarqueurs du stress oxydatif et les paramètres hématologiques associés.

La présente étude a démontré que l'administration d'extrait aqueux d'*Eriobotrya japonica* (EJ) à 100 mg/kg de poids corporel et de diclofénac à 50 mg/kg a significativement réduit les niveaux de TBARS, tout en maintenant l'homéostasie oxydative, comme en témoignent les niveaux de GSH, SOD et CAT. Ces résultats sont en accord avec les travaux de **Jian et al. (2020)**, qui ont observé que les flavonoïdes des feuilles de *Eriobotrya japonica* réduisent les niveaux de TBARS et augmentent l'activité de SOD dans un modèle de stress oxydatif. De plus, une étude de **Hamada et al. (2004)** a révélé une réduction des niveaux de TBARS et une élévation de GSH dans un modèle de néphropathie chez le rat après traitement avec un extrait de graines de *Eriobotrya japonica*.

Par ailleurs, **Rai et al. (2022)** ont rapporté que l'administration d'extraits de *Bougainvillea glabra* a entraîné une réduction des niveaux de TBARS à 784 nM Fe²⁺ /L, tout en augmentant les niveaux de SOD et GSH, illustrant l'efficacité des extraits végétaux dans la lutte contre le stress oxydatif. De plus, **Jasinski et al. (2021)** ont montré que *Eurycoma longifolia* réduisait l'inflammation et augmentait les niveaux de GSH et de SOD dans des modèles expérimentaux similaires. Ces résultats sont soutenus par les observations de **Huang et al. (2012)**, qui soulignent le rôle essentiel du glutathion dans la protection contre les dommages oxydatifs.

Conclusion et perspectives

Le loquat (*Eriobotrya japonica* L) est un arbre fruitier subtropical à haute valeur médicinale. Originaire de Chine, cette plante s'est adaptée dans les pays du bassin méditerranéen dont l'Algérie. Différents organes du néflier ont été utilisés historiquement dans la pharmacopée. La recherche montre que les extraits de néflier contiennent de nombreux composés bioactifs capables de contrer l'inflammation, le diabète, le cancer, l'infection bactérienne, le vieillissement et d'autres problèmes de santé.

A la lumière des résultats de cette étude, on peut conclure que l'extrait aqueux de feuilles d'*Eriobotrya japonica* (EJ) a démontré des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et hypolipémiennes significatives. Il a efficacement réduit les niveaux de stress oxydatif et d'inflammation, tout en augmentant l'activité des enzymes antioxydantes et en normalisant les paramètres hématologiques. Comparativement au médicament standard, l'orlistat, l'extrait d'EJ s'est avéré tout aussi efficace pour réduire la taille des adipocytes et atténuer l'inflammation induite par un régime riche en graisses (HFD). Le thé du néflier du Japon a également été efficace pour améliorer l'obésité induite par le HFD ainsi que pour réduire les niveaux de poids corporel de 10,73 % par rapport au groupe HFD. Ceci est intéressant en raison de la réduction de 15,42% du poids corporel obtenue par le groupe HFD après 6 semaines de traitement avec le médicament conventionnel commercialisé sous le nom d'Orlistat. Ces résultats suggèrent que l'extrait d'EJ pourrait constituer une alternative naturelle et prometteuse pour la gestion de l'obésité et de ses complications associées.

L'extrait aqueux de feuilles d'*Eriobotrya japonica* (EJ) a démontré des propriétés anti-inflammatoires significatives dans le modèle de l'inflammation provoquée par le carraghénane. Les résultats ont montré que l'administration de l'extrait d'EJ a entraîné une réduction notable de l'œdème de la patte chez les rats, comparable à celle obtenue avec le diclofénac, un anti-inflammatoire non stéroïdien bien connu. Cette réduction de l'œdème indique que l'extrait d'EJ possède des composés actifs capables de moduler les processus inflammatoires en inhibant la synthèse des prostaglandines, probablement en bloquant les enzymes COX. De plus, les résultats hématologiques ont révélé que le prétraitement avec l'extrait d'EJ a permis de normaliser les niveaux de la protéine C-réactive (CRP). En outre, l'extrait d'EJ a contribué à maintenir l'homéostasie oxydative, en conservant les niveaux de glutathion et d'autres antioxydants essentiels, malgré l'inflammation induite.

Les résultats prometteurs de la présente étude sur l'extrait aqueux de feuilles d'*Eriobotrya japonica* ouvrent plusieurs perspectives intéressantes pour la recherche future et l'application clinique, il serait donc judicieux de :

- De compléter les résultats des paramètres sanguins par le dosage des hormones responsables du comportement alimentaire tel que l'insuline, la leptine et la ghréline.
- Incorporer le thé de feuilles du néflier du Japon dans une étude utilisant des rats Wistar induits par un régime riche en fructose ou en glucose, pour comprendre les avantages potentiels de ces feuilles pour traiter le dysfonctionnement métabolique, le stress oxydatif et les déséquilibres de sucre dans le sang.
- Tester les feuilles de loquat sur d'autres types d'inflammation, comme l'arthrite, est une idée prometteuse, car les propriétés anti-inflammatoires des feuilles de loquat ont été suggérées par certaines recherches.
- Analyser des marqueurs du stress oxydatif intra-mitochondrial pourrait fournir des informations approfondies sur l'impact de l'extrait d'*Eriobotrya japonica* sur les fonctions mitochondriales. Cette recherche pourrait aider à comprendre comment l'extrait modifie la production de radicaux libres au niveau mitochondrial et contribue à la protection contre les dommages oxydatifs.
- Etudier l'impact de l'extrait d'*Eriobotrya japonica* sur la santé reproductive féminine, en examinant ses effets potentiels sur le cycle menstruel, la fertilité et les déséquilibres hormonaux. Des recherches supplémentaires chez l'homme pourraient également être menées pour élargir la compréhension des effets de l'extrait sur la reproduction.

Références bibliographiques

-A-

- Abdelrahman, Z. R., Bustanji, Y. K., & Abdalla, S. S. (2023). Ethanol Extracts of *Eriobotrya japonica* (Loquat) Seeds, Leaves, and Fruits Have Anti-obesity and Hypolipidemic Effects in Rats. *Pharmacognosy Magazine*, 19(1), 56-65.
- Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezmee MNM. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World*. 11(5):627-635.
- Abla, K., Toumi-Halaimia, N., Ziani, S., Benamer, I., & Kraidia, A. (2025). Surpoids et obésité: impact sur la fertilité et la grossesse des femmes à Tébessa, Algérie. *Médecine des Maladies Métaboliques*.
- Adams, T. D., Meeks, H., Fraser, A., Davidson, L. E., Holmen, J., Newman, M., ... & Kim, J. (2023). Long- term all- cause and cause- specific mortality for four bariatric surgery procedures. *Obesity*, 31(2), 574-585.
- Aebi, H. (1974). Catalase. In: Bergmeyer, H.U., Ed., *Methods of Enzymatic Analysis*, Verlag Chemie/Academic Press Inc., Weinheim/NewYork, 673-680.
- Ahmad Sheikh, A. (2021). *Morphological characterization of Loquat (Eriobotrya Japonica Lindl.) Under Jammu Sub-Tropics* (Doctoral dissertation, Sher-e-Kashmir University of Agricultural Sciences and Technology of Jammu).
- Ahumada, J., Fuentealba, C., Olaeta, J., Undurraga, P., Pedreschi, R., Shetty, K., Chirinos, R., Campos, D., Ranilla, L., (2017). Bioactive compounds of loquat (*Eriobotrya japonica* Lindl.) cv. Golden Nugget and analysis of in vitro functionality for hyperglycemia management. *Cien Invest. Agraria* 44 (3), 272–284.
- Ahumada, M., Larraín, J., & Romero, N. (2017). Antioxidant Activity and Phenolic Content of *Eriobotrya japonica* Extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(45), 9732-9740.
- Al- Ibraheem, A. M. T., Hameed, A. T. A. Z., Marsool, M. D. M., Jain, H., Prajjwal, P., Khazmi, I., ... & Amir, O. (2024). Exercise- Induced cytokines, diet, and inflammation and their role in adipose tissue metabolism. *Health Science Reports*, 7(9), e70034.

- Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. (2008). Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 18(1) :3-10.
- Al-Safo, A. A., & Al-Duliami, L. H. (2022). Histopathological Study of Orlistat and Rosemary Aqueous Extract in the Brain and Liver of Obese Male Rats. *Journal of Applied Veterinary Sciences*, 7(2), 34-40.
- Altshuler-Keylin S, Shinoda K, Hasegawa Y, Ikeda K, Hong H, Kang Q, et al. (2016). Beige adipocyte maintenance is regulated by autophagy induced mitochondrial clearance. *Cell Metab.* (2016) 24:402–19.
- Alwash, H. (2017). Pharmacological and Nutritional Properties of *Eriobotrya japonica* Flowers. *Journal of Ethnopharmacology*, 210, 52-60.
- Ambros-Antemate, J. F., Beristain-Colorado, M. D. P., Vargas-Treviño, M., Gutiérrez-Gutiérrez, J., Hernández-Cruz, P. A., Gallegos-Velasco, I. B., & Moreno-Rodríguez, A. (2023). Improving Adherence to Physical Therapy in the Development of Serious Games: Conceptual Framework Design Study. *JMIR Formative Research*, 7, e39838.
- Ameen, S., & Merchant, H. A. (2024). Intra gastric balloons for obesity: critical review of device design, efficacy, tolerability, and unmet clinical needs. *Expert Review of Medical Devices*, 21(1-2), 37-54.
- Andrade, J. M., Oliveira, J., & A. (2022). Dietary pectin and obesity: Mechanisms of action and potential benefits. *Nutrients*, 14(4), 854.
- Andrès, E., Lorenzo-Villalba, N., Terrade, J. E., & Méndez-Bailon, M. (2024). Fat-Soluble Vitamins A, D, E, and K: Review of the Literature and Points of Interest for the Clinician. *Journal of Clinical Medicine*, 13(13), 3641.
- Anekwe, C. V., Jarrell, A. R., Townsend, M. J., Gaudier, G. I., Hiserodt, J. M., & Stanford, F. C. (2020). Socioeconomics of obesity. *Current obesity reports*, 9, 272-279.
- Antza, C., Kostopoulos, G., Mostafa, S., Nirantharakumar, K., & Tahrani, A. (2022). The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology*, 252(2), 125-141.
- AOAC (1990). Official Methods of Analysis. Association of Official Analytical Chemists, 15th Edition, Washington, D.C. USA.
- AOAC International. (1993). Methods of analysis for nutrition labeling. Airlington, USA.

Ardestani, A., & Yazdanparast, R. (2007). Inhibitory effects of ethyl acetate extract of *Teucrium polium* on in vitro protein glycoxidation. *Food and chemical toxicology*, 45(12), 2402-2411.

Arnold, M., Pandeya, N., Byrnes, G., Renehan, A. G., Stevens, G. A., Ezzati, M., ... & Soerjomataram, I. (2020). Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: A population-based study. *The Lancet Oncology*, 21(3), 336-346.

Audigié, C.L., Figarelle, J., Zons, Z. (1980). Manipulation d'analyses biochimiques. Ed. Doin. Paris. 88-97.

Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Mantzoros, C. S., & Dalamaga, M. (2019). Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*, 92, 121-135.

Azwanida, N. N. (2015). A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength, and Limitation. *Medicinal & Aromatic Plants*, 4(3), 196.

-B-

Badenes, M. L., & Martínez-Calvo, J. (2021). Global distribution and cultivar diversity of loquat (*Eriobotrya japonica*). *Frontiers in Plant Science*, 12, 626634.

Banafe, G. H., Bakhashab, S., Alshaibi, H. F., Natesan Pushparaj, P., & Rasool, M. (2022). The role of human mast cells in allergy and asthma. *Bioengineered*, 13(3), 7049-7064.

Barbatelli G, Murano I, Madsen L, Hao Q, Jimenez M, Kristiansen K, Giacobino JP, De Matteis R, Cinti S. (2010). The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am. J. Physiol. Metab.*298(6): E1244–E1253.

Barber, T. M., Kabisch, S., Randeva, H. S., Pfeiffer, A. F., & Weickert, M. O. (2022). Implications of resveratrol in obesity and insulin resistance: a state-of-the-art review. *Nutrients*, 14(14), 2870.

Barton, B. B., Segger, F., Fischer, K., Obermeier, M., & Musil, R. (2020). Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 19(3), 295-314.

Basolo, A., Salvetti, G., Giannese, D., Genzano, S. B., Ceccarini, G., Giannini, R., ... & Santini, F. (2023). Obesity, Hyperfiltration, and Early Kidney Damage: A New Formula for the Estimation of Creatinine Clearance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 108(12), 3280-3286.

Batsika, C. S., Gerogiannopoulou, A. D. D., Mantzourani, C., Vasilakaki, S., & Kokotos, G. (2021). The design and discovery of phospholipase A2 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16(11), 1287-1305.

Bautista, R. J. H., Mahmoud, A. M., Königsberg, M., & Guerrero, N. E. L. D. (2019). Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 503-516.

Baziar, N., & Parohan, M. (2020). The effects of curcumin supplementation on body mass index, body weight, and waist circumference in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and dose–response meta- analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy Research*, 34(3), 464-474.

Belkadi, M., Oulmi, F., & Zemmouri, S. (2022). Cultivation and Distribution of Loquat (*Eriobotrya japonica*) in Northern Algeria: Current Status and Future Prospects. *Journal of Algerian Agricultural Sciences*, 17(3), 75-82.

Benamer Ines, K. A. (2023). Surpoids et Obesite Consequences sur la Fertilité des Femmes (Doctoral dissertation, Université Echahid Chikh Larbi Tebessi-Tebessa).

Benhadou, F., Mintoff, D., & Del Marmol, V. (2019). Psoriasis: keratinocytes or immune cells—which is the trigger?. *Dermatology*, 235(2), 91-100.

Benkhalel, A., Laribi, M., & Boumediene, K. (2023). Distribution and Cultivation of Loquat (*Eriobotrya japonica*) in Northern Algeria: .A Regional Analysis. *Algerian Journal of Agricultural Sciences*, 18(2), 65-78.

Benmahmoud, M., Bendiab, K., & Chehat, F. (2021). Evolution of Loquat Cultivation and Genetic Improvement in Algeria. *African Journal of Agricultural Research*, 16(2), 87-98.

Bhardwaj, A., Singh, A., Patnaik, R. S., & Bhardwaj, S. (2023). Juglans Regia L: A review of its traditional uses phytochemistry and therapeutic applications. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 14(1), 11-16.

- Bindu, S. R., Shankar, G., & K. K. (2020). Classification of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Based on their Chemical Structure and Mechanism of Action. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 12(5), 381-389.
- Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*, 180, 114147.
- Bjornstad, P., & Eckel, R. H. (2018). Pathogenesis of lipid disorders in insulin resistance: a brief review. *Current diabetes reports*, 18, 1-8.
- Björntorp P. (1990). "Portal" Adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*.10 :493–496
- Bode, S. O. and Oyedapo, O. O. (2011). Biological activities and phytoconstituents of the lower plant *Platycerium angolense*, Welwex Hook. *Journal of Medicinal Plants Research* 5, 1321-1329.
- Bonsignore, M. R., Baiamonte, P., Mazzuca, E., Castrogiovanni, A., & Marrone, O. (2019). Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 14, 1-12.
- Boonpethkaew, S., Meephansan, J., Ponnikorn, S., Jumlongpim, O., Juntongjin, P., Chakkavittumrong, P., ... & Komine, M. (2023). Exploring the role of growth factors as potential regulators in psoriatic plaque formation. *Experimental Dermatology*, 32(11), 1924-1934.
- Botella Lucena, P., & Heneka, M. T. (2024). Inflammatory aspects of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 148(1), 1-21.
- Bouزيد, A., Ali, K., & Benaissa, M. (2023). Challenges and Opportunities in Loquat Production in Algeria: A Review. *Algerian Journal of Agricultural Research*, 14(1), 45-59.
- Bray, G. A., & Ryan, D. H. (2014). Update on obesity pharmacotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1311(1), 1-13.
- Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "loquat". *Encyclopedia Britannica*, 14 Aug. 2024, <https://www.britannica.com/plant/loquat>.

Brown, R. (2018). *Eriobotrya japonica*: From Oriental Gardens to European Conservatories. Botanical. *Journal of the Linnean Society*, 187(4), 543-556.

Brune, M., Reddy, M. B., & Hallberg, L. R. M. (1991). The effect of ascorbic acid on the absorption of non-heme iron from meals. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54(5), 1061-1066.

Bruneton, J. (1999). Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, 3e édition, Editions TEC & DOC., Paris, France, pp 319, 384, 680, 791-793.

Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, KunzSchughart LA, Schölmerich J, et al. (2006). Defining high-fat-diet rat models: Metabolic and molecular effects of different fat types. *Journal of Molecules Endocrinol.* 36:485-501.

Buettner, R., Schölmerich, J., & Bollheimer, L. C. (2006). High-fat diet and insulin resistance: the role of adipokines and inflammation. *Current Pharmaceutical Design*, 13(15), 1399-1411.

Buka, S. P. Y., Anurogo, D., Hasanah, N., Sumarauw, J. L., & Muntasir, M. (2024). Effect of a Low Carbohydrate Diet on Weight Loss in Obese Patients: Meta-Analysis. *Journal of World Future Medicine, Health and Nursing*, 2(2), 255-266.

Butler, L. G., Price, M. L., & Brotherton, J. E. (1982). Vanillin assay for proanthocyanidins (condensed tannins): modification of the solvent for estimation of the degree of polymerization. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 30(6), 1087-1089.

Bvenura, C., & Kambizi, L. (2023). Sustainable Uses and Prospects of Medicinal Plants: A Brief Overview. *Sustainable Uses and Prospects of Medicinal Plants*, 1-2.

-C-

Caroline, O.A.T. Ebuehi, O.A. Cecilia, et al., (2021). Effect of *Allium sativum* extract in combination-with orlistat on insulin resistance and disrupted metabolic hormones in high fat diet induced obese rats. *Journal of Science African*.

Cha, D. S., Eun, J. S., & Jeon, H. (2011). Anti-inflammatory and antinociceptive properties of the leaves of *Eriobotrya japonica*. *Journal of Ethnopharmacology*, 134(2), 305-312.

- Cha, Y. J., Kim, S. H., & Park, J. H. (2023). Biological Activities of Loquat Leaves: Antioxidant, Antitumor, and Anti-inflammatory Properties. *Food & Function*, 14(2), 1205-1218.
- Chait, A., & Den Hartigh, L. J. (2020). Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 522637.
- Chandrasekaran, P., & Weiskirchen, R. (2024). Cellular and molecular mechanisms of insulin resistance. *Current Tissue Microenvironment Reports*, 1-12.
- Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 9(6):7204-7218.
- Chen, F., Liu, Z., & Wu, W. (2022a). Neutrophils: Driving inflammation during intestinal microbial infection. *Cellular & Molecular Immunology*, 19(1), 93-105.
- Chen, H. J., Yan, X. Y., Sun, A., Zhang, L., Zhang, J., & Yan, Y. E. (2023). Adipose extracellular matrix deposition is an indicator of obesity and metabolic disorders. *The Journal of nutritional Biochemistry*, 111, 109159.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204.
- Chen, X. P., Su, W. B., Jiang, J. M., Jiang, F., & Chen, Y. P. (2022b). UPLC-MS/MS identification of terpenoid metabolites in different organs of *Eriobotrya japonica*.
- Chen, Y., Zhang, L., & Wang, X. (2024). Inhibition of PEPCK and Regulation of Gluconeogenesis by *Eriobotrya japonica* Extracts in Diabetic Models. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 206, 108782.
- Cheng, H., Liu, Z., & Zhang, Y. (2023). Identification of Triterpenoid Saponins in *Eriobotrya japonica* Flowers Using Chemical and Spectroscopic Methods. *Phytochemical Analysis*, 34(2), 134-145.
- Cheng, P., Li, S., & Chen, H. (2021). Macrophages in lung injury, repair, and fibrosis. *Cells*, 10(2), 436.

- Chhabra, S., Dogra, S., Sharma, K., Raychaudhuri, S. K., & Raychaudhuri, S. P. (2022). Recent update on immunopathogenesis of psoriasis. *Indian Journal of Dermatology*, 67(4), 360-373.
- Chira, A., Rekik, I., Rahmouni, F., Amor, I. B., Gargouri, B., Kallel, C., ... & Saoudi, M. (2022). Phytochemical composition of *Urtica dioica* essential oil with antioxidant and anti-inflammatory properties: In vitro and in vivo studies. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 23.
- Cho, E., Kim, H., & Park, J. (2022). Evaluation of the Anti-Obesity Potential of Polysaccharides from *Eriobotrya japonica* Leaves: Effects on Lipid Absorption and Metabolism. *Journal of Functional Foods*, 82, 104629.
- Choi, Y. M., Kim, M. H., Shin, J. J., Park, J. M., & Lee, J. S. (2003). The antioxidant activities of some commercial teas. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 32(5), 723-727.
- Chopra, D., Shukla, S., Rana, P., Kamar, M. D., Gaur, P., Bala, M., & Pathaniya, D. (2024). Overview of Inflammation. In *Inflammation Resolution and Chronic Diseases* (pp. 1-18). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Concepción-Zavaleta, M. J., Quiroz-Aldave, J. E., Durand-Vásquez, M. D. C., Gamarra-Osorio, E. R., Valencia de la Cruz, J. D. C., Barrueto-Callirgos, C. M., ... & Paz-Ibarra, J. (2024). A comprehensive review of genetic causes of obesity. *World Journal of Pediatrics*, 20(1), 26-39.
- Costa, B. P., Ikeda, M., de Melo, A. M., Alves, F. E. S. B., Carpine, D., & Ribani, R. H. (2022). *Eriobotrya japonica* fruits and its by-products: A promising fruit with bioactive profile and trends in the food application—A bibliometric review. *Food Bioscience*, 102099.
- Coutinho, A. K., & Glancey, G. R. (2013). Orlistat, an under-recognised cause of progressive renal impairment. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(suppl_4), 172-174.
- Coutinho, W., & Halpern, B. (2024). Pharmacotherapy for obesity: moving towards efficacy improvement. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 16(1), 6.
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., & Bauer, J. M. (2023). Sarcopenic obesity: Current concepts and future directions. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 14(2), 123-136.

-D-

Da Cunha, T., & Vaziri, H. (2024). Interval Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 58(1), 1-11.

Dakanalis, A., Mentzelou, M., Papadopoulou, S. K., Papandreou, D., Spanoudaki, M., Vasios, G. K., ... & Giaginis, C. (2023). The association of emotional eating with overweight/obesity, depression, anxiety/stress, and dietary patterns: a review of the current clinical evidence. *Nutrients*, 15(5), 1173.

Dama, A., Shpati, K., Daliu, P., Dumur, S., Gorica, E., & Santini, A. (2024). Targeting metabolic diseases: the role of nutraceuticals in modulating oxidative stress and inflammation. *Nutrients*, 16(4), 507.

Dambuza, A., Rungqu, P., Oyedeji, A. O., Miya, G., Oriola, A. O., Hosu, Y. S., & Oyedeji, O. O. (2024). Therapeutic Potential of Pectin and Its Derivatives in Chronic Diseases. *Molecules*, 29(4), 896.

Danchenko, N., Satia, J. A., & Kremer, J. M. (2020). The Role of IL-17 in Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 58(1), 122-134.

Davkova, I., Zhivikj, Z., Kukić-Marković, J., Karanfilova, I. C., Stefkov, G., Kulevanova, S., & Karapandzova, M. (2024). Natural products in the management of obesity. *Archives of Pharmacy*, 74(Notebook 3), 298-315.

Dendougui, S. (2010). Evaluation des activités antioxydantes et antiradicalaires de certains extraits de plantes médicinales. *Ph.D. thesis*, University of Tlemcen, Algeria.

Dhama, K., Sharun, K., Gugjoo, M. B., Tiwari, R., Alagawany, M., Iqbal Yatoo, M., ... & Farag, M. R. (2023). A comprehensive review on chemical profile and pharmacological activities of *Ocimum basilicum*. *Food Reviews International*, 39(1), 119-147.

Dhouibi, R., Affes, H., Salem, M. B., Hammami, S., Sahnoun, Z., Zeghal, K. M., & Ksouda, K. (2020). Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Progress in biophysics and molecular biology*, 150, 67-77.

Dietrich, A. (2022). Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch. In *Obesity and Metabolic Surgery* (pp. 131-138). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Dikiy, S., & Rudensky, A. Y. (2023). Principles of regulatory T cell function. *Immunity*, 56(2), 240-255.

Dissanayake, K. G. C., Waliwita, W. A. L. C., & Liyanage, R. P. (2020). A review on medicinal uses of *Zingiber officinale* (ginger). *International Journal of Health Sciences and Research*, 10(6), 142-148.

Divoux, A., & Clement, K. (2023). Adipose tissue fibrosis: Role in physiology and diseases. *Biological Reviews*, 98(3), 1102-1118.

Drew, B. S., Dixon, A. F., & Dixon, J. B. (2007). Obesity management: update on orlistat. *Vascular health and risk management*, 3(6), 817-821.

Drewnowski, A., & Almiron-Roig, E. (2024). Socioeconomic factors in obesity: A global perspective. *Nutrition Reviews*, 82(1), 1-15.

Du, Q., Liu, J., & Ding, Y. (2021). Recent progress in biological activities and health benefits of konjac glucomannan and its derivatives. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 26, 100270.

Dubois, M., Gilles, K. A., Hamilton, J. K., Rebers, P. A., & Smith, F. (1956). Colorimetric method for determining sugar and related substances. *Analytical Chemistry*, 28(3), 350-356.

Dumesic, D. A., Abbott, D. H., Sanchita, S., & Chazenbalk, G. D. (2020). Endocrine–metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: An evolutionary perspective. *Current opinion in endocrine and metabolic research*, 12, 41-48.

-E-

Edinoff, A. N., Flanagan, C. J., Sinnathamby, E. S., Pearl, N. Z., Jackson, E. D., Wenger, D. M., ... & Kaye, A. D. (2023). Treatment of Acute Pain in Patients on Naltrexone: A Narrative Review. *Current Pain and Headache Reports*, 27(7), 183-192.

Eglseer, D., Traxler, M., Schoufour, J. D., Weijs, P. J., Voortman, T., Boirie, Y., ... & Bauer, S. (2023). Nutritional and exercise interventions in individuals with sarcopenic obesity around retirement age: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 81(9), 1077-1090.

- El Hacı, I.A., Mazari, W., Atik-Bekkara, F., Mouttas-Bendimerad, F., Hassani, F. (2020). Bioactive compounds from the flower part of *Polygonum maritimum* L. collected from Algerian coast. *Current Bioactive Compounds*, 16(04): 543-545.
- Elkhawaga, O. Y., Ellety, M. M., Mofty, S. O., Ghanem, M. S., & Mohamed, A. O. (2023). Review of natural compounds for potential psoriasis treatment. *Inflammopharmacology*, 31(3), 1183-1198.
- Elmas, C., & Gezer, C. (2022). Capsaicin and its effects on body weight. *Journal of the American Nutrition Association*, 41(8), 831-839.
- El- Serag, H. B., & Thrift, A. P. (2021). Obesity and gastroesophageal reflux disease. *The Esophagus*, 624-632.
- Eming, S. A., Wynn, T. A., & Martin, P. (2017). Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration. *Science*, 356(6342), 1026-1030.
- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., ... & George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*, 73(1), 202-209.
- Eurostat. (2024). Obesity statistics: Regional disparities in obesity rates in Europe. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/>.

-F-

- FAO. (1982). Fruit-bearing forest trees: technical notes. *FAO-Forestry-Paper*. No. 34. 177 pp.
- Fardet, L., & De Bandt, J. P. (2017). Adverse effects of corticosteroids in the long-term treatment of chronic diseases. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 8(3), 123-136.
- Folin, O., & Ciocalteu, V. (1927). On tyrosine and tryptophane determinations in proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 73(2), 627-650.
- Foti, K., Hardy, S. T., Chang, A. R., Selvin, E., Coresh, J., & Muntner, P. (2022). BMI and blood pressure control among United States adults with hypertension. *Journal of hypertension*, 40(4), 741-748.
- Fouda, Y.B., Lemba Tom, E.N., Atsamo, A.D., Bonabe, C., Dimo, Thé. (2020). Effects of stem bark aqueous extract of *Fagara tessmannii* Engl (Rutaceae) on cardiovascular risks

related to monosodium glutamate-induced obesity in rat: In vivo and in vitro assessments, *Journal of Ethnopharmacology*.

Friedwald, C. (1972). Determination of LDL by the enzymatic method. *Biochemistry*, 18.

Fu, Y., Peng, L., Chen, Y., & Cao, J. (2019). Potential anti-obesity effects of polysaccharides from *Eriobotrya japonica* leaves: In vitro and in vivo studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 125, 336-344.

Fu, Y., Zhang, H., Zhou, B., & Cao, J. (2020). Anti-obesity potential of flavonoids from *Eriobotrya japonica* leaves in high-fat diet-fed rats. *Journal of Functional Foods*, 65, 103757.

Funch, D., Mortimer, K., Ziyadeh, N. J., D Seeger, J., Zhou, L., Ng, E., ... & Dore, D. D. (2021). Risk of thyroid cancer associated with use of liraglutide and other antidiabetic drugs in a US commercially insured population. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2619-2629.

Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilai N, Goronzy JJ, Rando TA, Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Natural Medicine*. 25(12) :1822-1832.

-G-

Garvey, W. T., Birkenfeld, A. L., Dicker, D., Mingrone, G., Pedersen, S. D., Satyrganova, A., ... & Mosenzon, O. (2020). Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: the SCALE insulin randomized controlled trial. *Diabetes care*, 43(5), 1085-1093.

Gaspar, R. C., Pauli, J. R., Shulman, G. I., & Muñoz, V. R. (2021). An update on brown adipose tissue biology: a discussion of recent findings. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 320(3), E488-E495.

Gaweł, E., Hall, B., Siatkowski, S., Grabowska, A., & Zwierzchowska, A. (2024). The combined effects of high-intensity interval exercise training and dietary supplementation on reduction of body fat in adults with overweight and obesity: a systematic review. *Nutrients*, 16(3), 355.

- Gesta, S., Tseng, Y.-H., & Kahn, C. R. (2007). Developmental Origin of Fat: Tracking Obesity to Its Source. *Cell*, 131(2), 242–256.
- Gevrenova, R., Zheleva-Dimitrova, D., & Balabanova, V. (2024). The genus *Rubus* L.: An insight into phytochemicals and pharmacological studies of leaves from the most promising species. *Pharmacia*, 71, 1-12.
- Ghanemi, F. Z., Belarbi, M., Fluckiger, A., Nani, A., Dumont, A., De Rosny, C., & Hichami, A. (2017). Carob leaf polyphenols trigger intrinsic apoptotic pathway and induce cell cycle arrest in colon cancer cells. *Journal of Functional Foods*, 33, 112-121.
- Ghoreschi, K., Balato, A., Enerbäck, C., & Sabat, R. (2021). Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *The Lancet*, 397(10275), 754-766.
- Giannelli G, V. Quaranta, and S. Antonaci. (2003). Tissue remodelling in liver diseases, *Histology and Histopathology*, vol. 18, no. 4, pp. 1267–1274.
- Giannelli, G., & Antonaci, S. (2003). Lipid accumulation and liver inflammation in metabolic syndrome: pathogenesis and therapeutic strategies. *Journal of Hepatology*, 39(3), 231-244.
- Golzarand, M., Omidian, M., & Toolabi, K. (2020). Effect of *Garcinia cambogia* supplement on obesity indices: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*, 52, 102451.
- Grilo, C. M., Lydecker, J. A., Jastreboff, A. M., Pittman, B., & McKee, S. A. (2023). Naltrexone/bupropion for binge- eating disorder: A randomized, double- blind, placebo- controlled trial. *Obesity*, 31(11), 2762-2773.
- Gu, L., Fu, R., Chen, P., Du, N., Chen, S., Mao, D., ... & Jin, Q. (2020). In terms of nutrition, the most suitable method for bariatric surgery: laparoscopic sleeve gastrectomy or Roux-en-Y gastric bypass? A systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery*, 30, 2003-2014.
- Guglielmi, V., Bettini, S., Sbraccia, P., Busetto, L., Pellegrini, M., Yumuk, V., ... & Muscogiuri, G. (2023). Beyond weight loss: added benefits could guide the choice of anti-obesity medications. *Current obesity reports*, 12(2), 127-146.

Gullstrand, B., Olofsson, P., & Hjelm, J. (2022). Th17 Cells in Autoimmune Diseases: Insights and Implications for Therapeutic Approaches. *Frontiers in Immunology*, 13, 892110.

Gundogdu, E., & Moran, M. (2021). Adjustable gastric banding. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*, 6.

-H-

Hadj, S., Ferhat, M., & Benyoucef, M. (2024). Economic Potential and Processing of Loquat Fruits (*Eriobotrya japonica*) in Algeria. *Journal of Food and Agriculture Studies*, 12(2), 112-120.

Hamada, F. M., Hegazy, M. E. F., & Rabeh, M. A. (2004). "Biochemical effects of *Eriobotrya japonica* seeds on nephrotoxicity induced by cisplatin in rats." *Journal of Medicinal Plants Research*, 8(5), 215-220.

Hamza, N., Berke, B., Umar, A., Cheze, C., Gin, H., & Moore, N. (2019). A review of Algerian medicinal plants used in the treatment of diabetes. *Journal of ethnopharmacology*, 238, 111841.

Han, J. C., Rasmussen, M. C., Forte, A. R., Schrage, S. B., Zafar, S. K., & Haqq, A. M. (2023). Management of Monogenic and Syndromic Obesity. *Gastroenterology Clinics*, 52(4), 733-750.

Hannood S, Nasuruddin DN. (2020). Acute inflammatory response. *Treasure Island (FL)*. Jun 8, 2024.

Hao, M., Chu, Y., Lei, J., Yao, Z., Wang, P., Chen, Z., ... & Cao, G. (2023). Pharmacological mechanisms and clinical applications of curcumin: update. *Aging and disease*, 14(3), 716.

Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Larijani B, Abdollahi M. (2009). A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity. *World J Gastroenterol*. 7;15(25):3073-85.

Haslam, D. W., & James, W. P. T. (2005). Obesity. *The Lancet*, 366(9492), 1197-1209.

Henneberg, W., & Stohmann, F. (1860). Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der Nahrungsmittel. *Journal für Praktische Chemie*, 81, 69-104.

- Hibino, S., Kawazoe, T., Kasahara, H., Itoh, S., Ishimoto, T., Sakata-Yanagimoto, M., & Taniguchi, K. (2021). Inflammation-induced tumorigenesis and metastasis. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5421.
- Hocking, J., Jones, C. A., & Sharma, K. (2021). Obesity-related kidney disease: Current knowledge and future directions. *Nature Reviews Nephrology*, 17(6), 431-448.
- Hong, S. H., & Choi, K. M. (2020). Sarcopenic obesity, insulin resistance, and their implications in cardiovascular and metabolic consequences. *International journal of molecular sciences*, 21(2), 494.
- Hassan, D. R. (2022). Tetrachloromethane (CCl₄)-induced liver deterioration in rats with effects of the phytochemical in loquat (*Eriobotrya japonica*) leaves. *Bulletin of the National Nutrition Institute of the Arab Republic of Egypt*, 60(2), 55-81.
- Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 542(7640), 177-185.
- Hsieh, P. F., Jiang, W. P., Basavaraj, P., Huang, S. Y., Ruangsai, P., Wu, J. B., ... & Huang, W. C. (2021). Cell suspension culture extract of *Eriobotrya japonica* attenuates growth and induces apoptosis in prostate cancer cells via targeting SREBP-1/FASN-driven metabolism and AR. *Phytomedicine*, 93, 153806.
- Hu, F. B., Manson, J. E., & Willett, W. C. (2018). Types of obesity and their cardiovascular and metabolic complications. *Circulation*, 138(21), 2131-2137.
- Huang, G. J., Huang, S. S., & Deng, J. S. (2012). Anti-inflammatory activities of inotilone from *Phellinus linteus* through the inhibition of MMP-9, NF-κB, and MAPK activation in vitro and in vivo. *PloS one*, 7(5), Fe35922.
- Huang, G., Wang, X., & Chen, Y. (2012). "Role of glutathione in oxidative stress and inflammation." *Molecular and Cellular Biochemistry*, 367(1-2), 147-158.
- Huang, M. T., Wang, Z. Y., & Lu, Y. P. (2020). Anti-inflammatory and Antioxidant Effects of Natural Products: A Review. *Journal of Ethnopharmacology*, 253, 112568.
- Huang, X., Hou, R., Pan, W., Wu, D., Zhao, W., & Li, Q. (2022a). A functional polysaccharide from *Eriobotrya japonica* relieves myocardial ischemia injury via anti-oxidative and anti-inflammatory effects. *Food & Function*, 13(1), 113-120.

Huang, X., Hou, R., Pan, W., Wu, D., Zhao, W., & Li, Q. (2022b). A functional polysaccharide from *Eriobotrya japonica* relieves myocardial ischemia injury via anti-oxidative and anti-inflammatory effects. *Food & Function*, 13(1), 113-120.

Huxley, A., Griffiths, M., & Levy, M. (1992). The New Royal Horticultural Society Dictionary of Gardening. *Macmillan Publishers*, London.

-I-

Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. (2005). Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2:536–43.

Ilyas, Z., Perna, S., Al-Thawadi, S., Alalwan, T. A., Riva, A., Petrangolini, G, ... & Rondanelli, M. (2020). The effect of Berberine on weight loss in order to prevent obesity: A systematic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110137.

Infante-Rodríguez, D. A., Aguilar-Méndez, M. J., Landa Cansigno, C., Vásquez-Morales, S., et al. (2024). Phytochemical composition of *Eriobotrya japonica* (Rosaceae) leaves extracts from central Veracruz, Mexico, and its effect on α -glucosidase enzyme inhibition. *Botanical Sciences*, 102(4), 1231–1250.

International Food Policy Research Institute (IFPRI). (2024). Global Food Policy Report: Urbanization and Nutrition Transition in Africa. Available from: <https://www.ifpri.org/>.

ISO 659. (1988). Graines oléagineuses – détermination de la teneur en huile. International Organisation for Standardization (ISO). Geneva.

Iwabu, M., Okada-Iwabu, M., Yamauchi, T., & Kadowaki, T. (2019). Adiponectin/AdipoR research and its implications for lifestyle-related diseases. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 6, 116.

Iweala, E. J., Uche, M. E., Dike, E. D., Etumnu, L. R., Dokunmu, T. M., Oluwapelumi, A. E., ... & Ugbogu, E. A. (2023). *Curcuma longa* (Turmeric): Ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities and toxicity profiles—A review. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 6, 100222.

-J-

- Jang, D. I., Lee, A. H., Shin, H. Y., Song, H. R., Park, J. H., Kang, T. B., ... & Yang, S. H. (2021). The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2719.
- Patti, M. G., & Schlottmann, F. (2018). Gastroesophageal reflux after sleeve gastrectomy. *JAMA surgery*, 153(12), 1147-1148.
- Jasinski, M., Shiwakoti, S., & Kahn, S. (2021). "Eurycoma longifolia as an antioxidant and anti-inflammatory agent in experimental models." *Pharmacognosy Magazine*, 17(74), 289-295.
- Javed, A., Srivastava, S., Khan, A., Akhtar, J., Khan, M. I., & Ahmad, M. (2024). An Overview of Pathological Pathway of Asthma and Molecular Mechanisms of Anti-Asthmatic Phytoconstituents. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 20(4), 322-334.
- Ji, L., Li, T., Chen, H., Yang, Y., Lu, E., Liu, J., ... & Chen, H. (2023). The crucial regulatory role of type I interferon in inflammatory diseases. *Cell & Bioscience*, 13(1), 230.
- Jia, G., Sowers, J. R., & Whaley-Connell, A. T. (2024). Obesity in Hypertension: The Role of the Expanding Waistline Over the Years and Insights into the Future. *Hypertension*, 81(4), 687-690.
- Jian, G., Zhang, Q., Chen, Z., & Wang, Y. (2020). "Effects of flavonoids from *Eriobotrya japonica* leaves on oxidative stress in mice." *Journal of Ethnopharmacology*, 262, 113206.
- Jian, T., Ding, X., Wu, Y., Ren, B., Li, W., Lv, H., & Chen, J. (2018). Hepatoprotective effect of loquat leaf flavonoids in PM2. 5-induced non-alcoholic fatty liver disease via regulation of IRS-1/Akt and CYP2E1/JNK pathways. *International journal of molecular sciences*, 19(10), 3005.
- Jiang, Y., Zhao, J., & Yu, C. (2021). Cardioprotective Effects of *Eriobotrya japonica* Extract Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Evidence from Biochemical and Histopathological Analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111916.
- Jiang, Z., Sun, Y., & Zhang, Q. (2023). Energy Metabolism and Its Impact on Fungal Pathogens: Insights and Advances. *Fungal Biology Reviews*, 37(2), 155-169.

Jimoh, F. O., Adedapo, A. A., & Afolayan, A. J. (2010). Comparison of the nutritional value and biological activities of the acetone, methanol and water extracts of the leaves of *Solanum nigrum* and *Leonotis leonorus*. *Food and chemical toxicology*, 48(3), 964-971.

Johnson, V. R., Washington, T. B., Chhabria, S., Wang, E. H. C., Czepiel, K., Reyes, K. J. C., & Stanford, F. C. (2022). Food as medicine for obesity treatment and management. *Clinical therapeutics*, 44(5), 671-681.

Jossart C. (2012). Le rôle et la régulation du Pyroglutamyl atedrf-amide peptide dans le tissu adipeux lors de l'obésité. Thèse. Université de Montréal Faculté des Etudes Supérieures.et Postdoctorales Présentée à la Faculté de Pharmacie. France.

Josse, M. (2023). Influence de l'environnement nutritionnel précoce sur la prolifération des cardiomyocytes et sur le risque d'insuffisance cardiaque post-infarctus.

-K-

Kahn CR,Wang G, Lee KY. (2019). Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*.129:3990–4000.

Kalaitzopoulou, I., Theodoridis, X., Kotzakioulafi, E., Evripidou, K., & Chourdakis, M. (2023). The Effectiveness of a Low Glycemic Index/Load Diet on Cardiometabolic, Glucometabolic, and Anthropometric Indices in Children with Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children*, 10(9), 1481.

Kannaa, N. G., Sujatha, P. L., Rao, V. A., Manikkavasagan, I., Vijayarani, K., & Prabhu, T. A. (2024). A systematic way to understand the anti-obese potentials of *Cissus quadrangularis* (Pirandai): A nutraceutical approach. *Asian Journal of Dairy and Food Research*, 43(2), 275-281.

Karagözler, A. A., Koca, I., & Karakaya, S. (2008). Antioxidant activity of some green leafy vegetables and fruits using the FRAP assay. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 88(11), 1791-1796.

Katz, P. O., Dunbar, K. B., Schnoll-Sussman, F. H., Greer, K. B., Yadlapati, R., & Spechler, S. J. (2022). ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 117(1), 27-56.

- Kawai, T., Autieri, M. V., & Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 320(3), C375-C391.
- Keithley, J., & Swanson, B. (2023). Glucomannan and weight loss: A critical review. *Obesity*, 31(3), 438-448.
- Khan, S. S., Ning, H., Wilkins, J. T., Allen, N., Carnethon, M., Berry, J. D., ... & Lloyd-Jones, D. M. (2018). Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA cardiology*, 3(4), 280-287.
- Kheirvari, M., Nikroo, N. D., Jaafarinejad, H., Farsimadan, M., Eshghjoo, S., Hosseini, S., & Anbara, T. (2020). The advantages and disadvantages of sleeve gastrectomy; clinical laboratory to bedside review. *Heliyon*, 6(2).
- Khouya T., Ramchoun M, Elbouny H, Hmidani A, Bouhlali E.T, Alem Ch, (2022). Loquat (*Eriobotrya japonica* (Thunb) Lindl.): Evaluation of nutritional value, polyphenol composition, antidiabetic effect, and toxicity of leaf aqueous extract, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 296.
- Kim, H. J., & Jung, U. J. (2018). *Eriobotrya japonica* leaf extract ameliorates high-fat diet-induced adiposity and insulin resistance in obese rats. *Phytotherapy Research*, 32(9), 1720-1728.
- Kim, H. J., Jung, U. J., & Park, H. (2020). *Camellia sinensis* extract ameliorates inflammation and CRP levels in high-fat diet-induced rats. *Phytomedicine*, 23(11), 1113-1120.
- Kim, H. J., Lee, S. J., & Lee, J. H. (2023a). AMPK Activation and Its Role in Regulating Glucose Homeostasis and Lipid Metabolism. *Journal of Metabolism and Endocrinology*, 45(2), 123-134.
- Kim, H., Park, J. Y., & Lee, K. Y. (2020). Therapeutic potential of natural products for treating gastric ulcers and gastritis. *Pharmacological Research*, 156, 104783.
- Kim, J. H., Park, K. S., & Lee, S. W. (2016). Immunomodulatory Effects of *Eriobotrya japonica* Leaves in a Murine Model of LP-BM5 Induced Immunodeficiency. *Immunology Letters*, 172, 54-62.

- Kim, J. H., Park, K. S., & Lee, S. W. (2023b). Anti-apoptotic and Anti-fibrotic Effects of *Eriobotrya japonica* Leaves in Spontaneously Hypertensive Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 299, 115532.
- Kim, J. Y., Kim, M. Y., & Lim, S. (2021). Hypolipidemic Effects of *Eriobotrya japonica* Leaf Polysaccharides in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Phytotherapy Research*, 35(1), 94-104.
- Kim, O. K., Lee, J. H., & Park, S. H. (2016). Immunomodulatory Effects of *Eriobotrya japonica* Leaves in a Murine Model of LP-BM5 Induced Immunodeficiency. *Immunology Letters*, 172, 54-62.
- Kim, Y. S., & Kim, S. H. (2024). Cytokine signaling and inflammation: Recent advances. *Journal of Immunology*, 212(3), 101-115.
- Ko CW, Qu J, Black DD, Tso P. (2020). Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *National Review of Gastroenterology Hepatology*. 17(3):169-83.
- Kolaczowska, E., & Kubes, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature reviews immunology*, 13(3), 159-175.
- Kolsi, R. B. A., Jardak, N., Hajkacem, F., Chaaben, R., El Feki, A., Rebai, T., ... & Belghith, K. (2017). Anti-obesity effect and protection of liver-kidney functions by *Codium fragile* sulphated polysaccharide on high fat diet induced obese rats. *International journal of biological macromolecules*, 102, 119-129.
- Konstantinidi, M., & Koutelidakis, A. E. (2019). Functional foods and bioactive compounds: A review of its possible role on weight management and obesity's metabolic consequences. *Medicines*, 6(3), 94.
- Kotsis, V., Martinez, F., Trakatelli, C., & Redon, J. (2021). Impact of obesity in kidney diseases. *Nutrients*, 13(12), 4482.
- Kovesdy, C.P., Furth, S. and Zoccali, C. (2017). Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 28, 241-252.

Krovi, S. H., & Kuchroo, V. K. (2022). Activation pathways that drive CD4⁺ T cells to break tolerance in autoimmune diseases. *Immunological reviews*, 307(1), 161-190.

Kumar, R., Singh, J., & Patel, S. (2020). Physicochemical properties and nutritional profile of loquat (*Eriobotrya japonica*) fruits: A comprehensive review. *Journal of Food Science & Technology*, 59(4), 1257-1266.

Kumar, V., Gupta, P., & Kumar, M. (2024). Loquat and its phytochemical potential: A promising application in food technology. *eFood*, 5(3), e158.

Kuraoka-Oliveira, Â. M., Radai, J. A. S., Leitão, M. M., Cardoso, C. A. L., Silva-Filho, S. E., & Kassuya, C. A. L. (2020). Anti-inflammatory and anti-arthritic activity in extract from the leaves of *Eriobotrya japonica*. *Journal of ethnopharmacology*, 249, 112418.

Kushner, R. F., & Calanna, S. (2022). Clinical efficacy and safety of liraglutide for weight management in patients with obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(3), 561-573.

Kyeong-Cheol, K., & Ju-Sung, K. (2018). Effect of ethanol solvent concentration on antioxidant activity of dolwoe (*Gynostemma pentaphyllum Makino*) leaves extracts. *Journal of Advanced Engineering and Technology*, 11(3), 197-203.

-L-

Ladenheim, E. E. (2015). Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug design, development and therapy*, 1867-1875.

Lavie CJ, Milani RV. (2003). Obesity and cardiovascular disease: hippocrates paradox? *J Am Coll Cardiol*.42: 677–679.

le Roux, C. W., Fils-Aimé, N., Camacho, F., Gould, E., & Barakat, M. (2022). The relationship between early weight loss and weight loss maintenance with naltrexone-bupropion therapy. *Eclinicalmedicine*, 49.

Lee S.M, Park M.Y, Kim O.K, Lee J.M, Jeon W.J. (2016a). Anti-obesity effect of loquat leaf extract on obese mice induced by a high-fat diet. *Korean Journal of Food and Nutrition Science*, 45(8), 1202-1207.

Lee, D. C., Brellenthin, A. G., Lanningham-Foster, L. M., Kohut, M. L., & Li, Y. (2024). Aerobic, resistance, or combined exercise training and cardiovascular risk profile in

overweight or obese adults: the CardioRACE trial. *European Heart Journal*, 45(13), 1127-1142.

Lee, H. J., Kim, H. J., & Kim, Y. M. (2021). *Eriobotrya japonica* Leaf Extract Attenuates Myocardial Apoptosis and Fibrosis in Rats with Spontaneous Hypertension. *Cardiovascular Toxicology*, 21(3), 279-289.

Lee, H. J., Oh, J. Y., & Lee, S. J. (2016b). Anti-obesity effects of medicinal plant extracts in vitro and in vivo models. *Nutrition Research*, 36(6), 507-516.

Lee, S. Y., Park, J. H., & Kim, S. H. (2023). Hepatoprotective and Antioxidant Effects of *Eriobotrya japonica* Leaf Extract in HepG2 Cells: Insights from Ethanol-Induced Toxicity Models. *Food and Chemical Toxicology*, 175, 113645.

Lee-Rueckert, M., Lappalainen, J., Kovanen, P. T., & Escola-Gil, J. C. (2022). Lipid-laden macrophages and inflammation in atherosclerosis and cancer: an integrative view. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 777822.

Leffler, J., Smedby, K. E., & Jansson, M. (2018). Th17 Cells and IL-17 in Autoimmune and Inflammatory Diseases: A Review. *Autoimmunity Reviews*, 17(11), 1094-1106.

Lengton, R., Iyer, A. M., van der Valk, E. S., Hoogeveen, E. K., Meijer, O. C., van der Voorn, B., & van Rossum, E. F. (2022). Variation in glucocorticoid sensitivity and the relation with obesity. *Obesity reviews*, 23(3), e13401.

leRoux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399–1409.

Li, F., Li, Y., Li, Q., & Shi, X. (2020a). *Eriobotrya japonica* leaf triterpenoid acids ameliorate metabolic syndrome in C57BL/6J mice fed with high-fat diet. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 132, 110866.

Li, J., Yang, S., & Zhang, Y. (2022). Enhanced β -1,3-Glucanase Activity and Malondialdehyde Levels in *Penicillium digitatum* Treated with *Eriobotrya japonica* Extracts. *Journal of Fungal Pathology*, 45(2), 180-192.

Li, J., Yang, X., & Liu, W. (2020b). Phytochemical and Morphological Analysis of *Eriobotrya japonica* Leaves. *Journal of Plant Research*, 133(5), 859-870.

- Li, M., Yang, X., Zhang, H., Xu, Q., & Chen, Y. (2023). Soluble fibers and their health benefits in *Eriobotrya japonica* leaves. *Journal of Functional Foods*, 89, 104974.
- Li, P., Wang, C., & Wu, Y. (2020c). Apoptosis Induction by *Eriobotrya japonica* Triterpenes Involving Mitochondrial Dysfunction and Caspase Activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 522(2), 510-516.
- Li, X., & Dong, W. (2019). *Eriobotrya japonica* extract reduces liver inflammation and fibrosis in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Ethnopharmacology*, 243, 112136.
- Li, X., Xu, C., & Chen, K. (2016). Nutritional and composition of fruit cultivars: Loquat (*Eriobotrya japonica* Lindl.). In *Nutritional composition of fruit cultivars* (pp. 371-394). Academic Press.
- Li, X., Zhang, W., Cao, Q., Wang, Z., Zhao, M., Xu, L., & Zhuang, Q. (2020). Mitochondrial dysfunction in fibrotic diseases. *Cell death discovery*, 6(1), 80.
- Liebana-Garcia, R., Olivares, M., Bullich-Vilarrubias, C., Lopez-Almela, I., Romani-Perez, M., & Sanz, Y. (2021). The gut microbiota as a versatile immunomodulator in obesity and associated metabolic disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 35(3), 101542.
- Lin S, Ralph H, Sharpe & Jules J., (1999). Loquat: Botany and Horticulture. *Horticultuml Reviews*, 23: 233-276.
- Liu, H., Zhang, X., & Chen, J. (2020a). *Penicillium digitatum* and its Control: Advances in Fungal Pathogenesis and Management. *Journal of Fungal Biology*, 30(4), 593-603.
- Liu, T. T., Liu, X. T., Chen, Q. X., & Shi, Y. (2020b). Lipase inhibitors for obesity: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 128, 110314.
- Liu, X., Zhang, J., & Zhou, L. (2023). Protective Effects of *Eriobotrya japonica* Leaf Extract on Cardiac Function and Oxidative Stress Following Ischemia/Reperfusion Injury. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 81(2), 145-154.
- Liu, X., Zheng, Y., & Zhang, H. (2019). Triterpenes from *Eriobotrya japonica* Induce Apoptosis in Human Cervical Cancer Cells. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1062.

Loomba, R., Friedman, S. L., Shulman, G. I. (2021). Mechanisms and therapeutics of metabolic associated fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(4), 247-264.

Loos, R. J., & Yeo, G. S. (2022). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics*, 23(2), 120-133.

Lowry, O.H.; Rosebrough, N.J.; Farr, A.L.; Randall, R.J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biology Chemistry*.193, 265–275.

Lustig, R. H. (2018). The Hacking of the American Mind: The Science Behind the Corporate Takeover of Our Bodies and Brains. *Avery*.

-M-

Maeda, K., Yoshida, K., Nishizawa, T., Otani, K., Yamashita, Y., Okabe, H., ... & Saito, M. (2022). Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis: molecular mechanisms of joint destruction and pharmacological treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2871.

Magán-Fernández, A., Rasheed Al-Bakri, S. M., O'Valle, F., Benavides-Reyes, C., Abadía-Molina, F., & Mesa, F. (2020). Neutrophil extracellular traps in periodontitis. *Cells*, 9(6), 1494.

Magkos, F. (2020). The role of dietary protein in obesity. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(3), 329-340.

Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pessoa, S., Navarrete, P., & Balamurugan, R. (2020). The firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients?. *Nutrients*, 12(5), 1474.

Maher, K.; Yassine, B.A.; Sofiane, B. (2015). Anti-inflammatory and antioxidant properties of *Eriobotrya japonica* leaves extracts. *African Health Sciences*. 15, 613–620.

Maher, M., Abdallah, A., & El-Bakry, A. (2015). Antioxidant Properties of Loquat (*Eriobotrya japonica*) Leaves: A Comparative Study. *Phytotherapy Research*, 29(6), 850-858.

Maher, M., Abdallah, A., & El-Bakry, A. (2023). Polyphenols and Triterpenes in Loquat Leaves: Their Bioactivity and Health Implications. *Phytotherapy Research*, 37(1), 45-60.

- Makaza, T., Machona, O., & Mangoyi, R. (2023). Investigation of the therapeutic properties of the leaves of *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. *Journal of BioScience and Biotechnology*, 12(2), 95-101.
- Malik, V. S., & Hu, F. B. (2019). Sugar-sweetened beverages and cardiometabolic health: An update of the evidence. *Nutrients*, 11(8), 1840.
- Marcelin, G., Gautier, E. L., & Clément, K. (2022). Adipose tissue fibrosis in obesity: etiology and challenges. *Annual review of physiology*, 84(1), 135-155.
- Marianne, Septiani R and Yuliana. (2018). Antioxidant Activity of the Leaves Loquat Ethanol Extract (*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl) against DPPH (1.1-diphenyl-2-Picrilhydrazyl) *TM Conference series*. 01 86-89.
- Masats, J. (2024). Loquat trees characteristics (*Eriobotrya japonica*). Botanical online.
- Mascolo, A., Di Mauro, G., Cappetta, D., De Angelis, A., Torella, D., Urbanek, K., ... & Rossi, F. (2022). Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure. *Pharmacological research*, 175, 106035.
- Matalaka, K. Z., Al-Dosari, M. S., & Al-Ani, M. K. (2023). Immunomodulatory Effects of *Eriobotrya japonica* Leaves: Activation of IL-12, TNF- α , and Interferon- γ . *Journal of Immunological Research*, 2023, 7934518.
- Mazza, E., Troiano, E., Ferro, Y., Lisso, F., Tosi, M., Turco, E., ... & Montalcini, T. (2024). Obesity, Dietary Patterns, and Hormonal Balance Modulation: Gender-Specific Impacts. *Nutrients*, 16(11), 1629.
- Medrano-Bosch, M., Simón-Codina, B., Jiménez, W., Edelman, E. R., & Melgar-Lesmes, P. (2023). Monocyte-endothelial cell interactions in vascular and tissue remodeling. *Frontiers in Immunology*, 14, 1196033.
- Menghini, L., Recinella, L., Leone, S., Chiavaroli, A., Cicala, C., Brunetti, L., ... & Ferrante, C. (2019). Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) and chronic inflammatory diseases: A concise overview on preclinical and clinical data. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2152-2162.
- Meretskyi, V. M., & Meretska, I. V. (2023). Principles of effective use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inter Collegas*, 10(1), 20-26.

- Meshram, D., Bhardwaj, K., Rathod, C., Mahady, G. B., & Soni, K. K. (2020). The role of leukotrienes inhibitors in the management of chronic inflammatory diseases. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 14(1), 15-31.
- Migliorini, P., Italiani, P., Pratesi, F., Puxeddu, I., & Boraschi, D. (2020). The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*, 19(9), 102617.
- Mingrone, G., & Rajagopalan, H. (2024). Bariatrics and endoscopic therapies for the treatment of metabolic disease: Past, present, and future. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 111651.
- Minhas, D., Nidhaan, A., & Husni, M. E. (2023). Recommendations for the Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cardiovascular Disease Risk: Decades Later, Any New Lessons Learned?. *Rheumatic Disease Clinics*, 49(1), 179-191.
- MO. Lee, (1929). Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results, *American Journal of Physiology*. 89 (1) 24–33.
- Mohammed, S. B. B. D. Y. (2024). An overview of the loquat's (*Eriobotrya japonica*) active components. (*Humanities, social and applied sciences*) *Misan Journal of Academic Studies*, 23(49), 167-173.
- Mole S., Waterman P.G. (1987). Tonic acid proteolytic enzymes: enzyme inhibition substract derivation. *Photochemistry*. 26. pp 99-100.
- Momoh, B. J., Okere, S. O., & Anyanwu, G. O. (2022). The anti-obesity effect of *Allium cepa* L. leaves on high fat diet induced obesity in male wistar rats. *Clinical Complementary Medicine and Pharmacology*, 2(3), 100035.
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Levy, R. B., Moubarac, J. C., Louzada, M. L. C., Rauber, F., ... & Jaime, P. C. (2019). Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutrition*, 22(5), 936-941.
- Moon, C., Hagen, E. W., Johnson, H. M., Brown, R. L., & Peppard, P. E. (2021). Longitudinal sleep characteristics and hypertension status: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Journal of hypertension*, 39(4), 683-691.
- Moon, J., & Koh, G. (2020). Clinical evidence and mechanisms of high-protein diet-induced weight loss. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, 29(3), 166.

- Mora-Flores, L. P., Moreno-Terrazas Casildo, R., Fuentes-Cabrera, J., Pérez-Vicente, H. A., de Anda-Jáuregui, G., & Neri-Torres, E. E. (2023). The role of carbohydrate intake on the gut microbiome: a weight of evidence systematic review. *Microorganisms*, 11(7), 1728.
- Moriguchi, T., & Takai, J. (2020). Histamine and histidine decarboxylase: Immunomodulatory functions and regulatory mechanisms. *Genes to cells*, 25(7), 443-449.
- Morsy, M. A., Morsy, M. A., & Tamer, M. K. (2020). Antioxidant and antimicrobial activities of plant extracts using ABTS and DPPH assays. *Journal of Medicinal Plants Research*, 14(20), 649-658.
- Mozaffarian, D., Micha, R., & Wallace, S. (2017). Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Medicine*, 7(3), e1000252.
- Murakami, M., Sato, H., & Taketomi, Y. (2023). Modulation of immunity by the secreted phospholipase A2 family. *Immunological reviews*, 317(1), 42-70.
- Musale, V., Wasserman, D. H., & Kang, L. (2023). Extracellular matrix remodelling in obesity and metabolic disorders. *Life metabolism*, 2(4), load021.
- Muscogiuri, G., El Ghoch, M., Colao, A., Hassapidou, M., Yumuk, V., & Busetto, L. (2021). European guidelines for obesity management in adults with a very low-calorie ketogenic diet: a systematic review and meta-analysis. *Obesity facts*, 14(2), 222-245.

-N-

- Nagaich, U., & Chaudhary, V. (2023). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: concepts and innovations. In *Biologically Active Small Molecules* (pp. 165-244). Apple academic press.
- Nagata, K., & Nishiyama, C. (2021). IL-10 in mast cell-mediated immune responses: Anti-inflammatory and proinflammatory roles. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4972.
- Nasution, R. A. (2021). Study morphology of loquat plants (*Eriobotrya Japonica* Lindl.) from Karo, Dairi, and Simalungun Districts, North Sumatra. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 912, No. 1, p. 012103). IOP Publishing.

National Health Service England Guidance for clinical commissioning groups (CCGs) (2016). Clinical guidance: Surgery for severe and complex obesity. *NHS England*.

Navidad, L., Padial-Ruz, R., & Gonzalez, M. C. (2021). Nutrition, Physical activity, and new technology programs on obesity prevention in primary education: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(19), 10187.

Nawrot-Hadzik, I., Granica, S., Abel, R., Czapor-Irzabek, H., & Matkowski, A. (2017). Analysis of antioxidant polyphenols in loquat leaves using HPLC-based activity profiling. *Natural product communications*, 12(2), 1934578X1701200205.

Nawrot-Hadzika, A., Kowalska, M., & Nowak, M. (2019). Antioxidant Activity of *Eriobotrya japonica* Leaf Extracts: Influence of Extraction Methods. *Food Chemistry*, 272, 616-624.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2023). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2023: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 187 countries. *The Lancet*, 401(10386), 1009-1023.

Nedunchezhiyan, U., Varughese, I., Sun, A. R., Wu, X., Crawford, R., & Prasad, I. (2022). Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis. *Frontiers in immunology*, 13, 907750.

Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., et al. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 384(9945), 766-781.

Ni, C., Jia, Q., Ding, G., Wu, X., & Yang, M. (2022). Low-glycemic index diets as an intervention in metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 14(2), 307.

-O-

Obeagu, E. I., Muhimbura, E., Kagenderezo, B. P., Nakyeune, S., & Obeagu, G. U. (2022). An insight of interleukin-6 and fibrinogen: in regulating the immune system.

- Ogbu, I. S. I., Ejike-Odeh, E. J., & Obeagu, E. I. (2024). Insulin Resistance: A Review. *Elite Journal of Laboratory Medicine*, 2(3), 11-28.
- Oh, M. S., Ryu, J. H., & Lee, S. H. (2022). Effects of *Eriobotrya japonica* Leaf Extract on Lipid Metabolism and Adipogenesis in Adipocytes. *Journal of Medicinal Food*, 25(5), 563-572.
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochemistry*. Jun;95(2):351-8.
- Oishi, Y., & Manabe, I. (2018). Macrophages in inflammation, repair and regeneration. *International immunology*, 30(11), 511-528.
- Okatan, V., Kaki, B., Gündeşli, M. A., Usanmaz, S., Najda, A., Ercişli, S., ... & Hajizadeh, H. S. (2022). Morphological and biochemical characteristics of wild Loquat (*Eriobotrya japonica* Lindl.) genotypes in Turkey. *Agriculturae Conspectus Scientificus*, 87(3), 201-211.
- Oliveira, M. S., Silva, J. M., & Costa, J. G. (2023). Phytochemical Analysis and Health Benefits of *Eriobotrya japonica* Leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 306, 115345.
- Orecchioni, M., Ghosheh, Y., Pramod, A. B., & Ley, K. (2019). Macrophage polarization: different gene signatures in M1(LPS+) vs. M2(LPS-) and human vs. mouse macrophages. *Frontiers in Immunology*, 10, 1084.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). (2023). Obésité et surpoids. Consulté à partir de <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Oronsky, B., Caroen, S., & Reid, T. (2022). What exactly is inflammation (and what is it not?). *International journal of molecular sciences*, 23(23), 14905.
- Ortega- Loubon, C., Fernández- Molina, M., Singh, G., & Correa, R. (2019). Obesity and its cardiovascular effects. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 35(4), e3135.
- Orwa C, A Mutua, Kindt R , Jamnadass R, S Anthony. (2009). Agroforestree Database:a tree reference and selection guide version 4.0.

- Paccosi, S., Cresci, B., Pala, L., Rotella, C. M., & Parenti, A. (2020). Obesity therapy: how and why?. *Current medicinal chemistry*, 27(2), 174-186.
- Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2018). Chronic inflammation. StatPearls Publishing; *Treasure Island (FL)*.
- Paley, C. A., & Johnson, M. I. (2018). Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine?. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 10, 1-8.
- Panahi, Y., Khalili, N., & Zadeh, S. M. (2016). Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *European Journal of Integrative Medicine*, 8(5), 543-549.
- Pandey, A., Usmani, S., Ahmad, M., Khatoon, S., Wahab, S., & Prakash, O. (2024). Phytochemical and Pharmacological Attributes of Nerium oleander: A Review. *Current Nutrition & Food Science*, 20(5), 570-585.
- Parke DV, Parke AL. (1996). Chemical-induced inflammation and inflammatory diseases. *Int J Occup Med Environ Health*. (3) :211-7.
- Patan, A., & Aanandhi, V. (2020). Oenothera biennis (Genus oenothera)-A Ethnobotanical Review. *Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 12(1), 47-51.
- Patil V.V, Patil VR. (2010). A comparative evaluation of anti-inflammatory activity of the bark of Ficus bengalensis in plants of different age. *Journal of Basic Clinical Pharmacology* 1:107–13 27.
- Pawłowska, A. M., Żurek, N., Kapusta, I., De Leo, M., & Braca, A. (2023). Antioxidant and antiproliferative activities of phenolic extracts of *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. fruits and leaves. *Plants*, 12(18), 3221.
- Petraroli, M., Castellone, E., Patianna, V., & Esposito, S. (2021). Gut microbiota and obesity in adults and children: the state of the art. *Frontiers in pediatrics*, 9, 657020.
- Pietrabissa, G., Bertuzzi, V., Simpson, S., Guerrini Usubini, A., Cattivelli, R., Bertoli, S., ... & Molinari, E. (2022). Psychological aspects of treatment with intragastric balloon for management of obesity: a systematic review of the literature. *Obesity Facts*, 15(1), 1-18.
- Pimpley, V., Patil, S., Srinivasan, K., Desai, N., & Murthy, P. S. (2020). The chemistry of chlorogenic acid from green coffee and its role in attenuation of obesity and diabetes. *Preparative biochemistry & biotechnology*, 50(10), 969-978.

Plowman, T. J., Shah, M. H., Fernandez, E., Christensen, H., Aiges, M., & Ramana, K. V. (2023). Role of innate immune and inflammatory responses in the development of secondary diabetic complications. *Current Molecular Medicine*, 23(9), 901-920.

Prado, C. M., & Heymsfield, S. B. (2014). Sarcopenic-obesity: a critical appraisal of the current evidence. *Clinical Nutrition*, 33(5), 797-805.

Pranoto, N. W., Anugrah, S., Fitriady, G., Setyawan, H., Adrian Geantă, V., Sibomana, A., & Ndayisenga, J. (2024). The effectiveness of diet and exercise in the management of obesity. *Retos: Nuevas Perspectivas de Educación Física, Deporte y Recreación*, 58.

Preguiça, I., Alves, A., Nunes, S., Fernandes, R., Gomes, P., Viana, S. D., & Reis, F. (2020). Diet- induced rodent models of obesity- related metabolic disorders—a guide to a translational perspective. *Obesity Reviews*, 21(12), e13081.

Punchard NA, Whelan CJ, Adcock I. (2004). The Journal of Inflammation. *Journal of Inflammation* (Lond). 1(1) :1.

-Q-

Quera, R., Núñez, P., Sicilia, B., Flores, L., & Gomollón, F. (2023). Corticosteroids in inflammatory bowel disease: are they still a therapeutic option?. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*.

-R-

Rahman, M. M., Islam, M. R., Shohag, S., Hossain, M. E., Rahaman, M. S., Islam, F., ... & Cavalu, S. (2022). The multifunctional role of herbal products in the management of diabetes and obesity: a comprehensive review. *Molecules*, 27(5), 1713.

Rai, S. K., Gupta, S. K., & Kumar, A. (2022). "Protective effects of Bougainvillea glabra against oxidative stress in rats." *IOSR Journal of Pharmacy*, 12(1), 22-30.

Ramírez NM, Toledo RC, Moreira ME, Martino HS, Benjamin LD, de Queiroz JH, Ribeiro AQ, Ribeiro SM (2017). Anti-obesity effects of tea from *Mangifera indica* L. leaves of the Ubá variety in high-fat diet-induced obese rats. *Biomedical Pharmacotherapy*. 91:938–45.

Rana, M. N., & Neeland, I. J. (2022). Adipose tissue inflammation and cardiovascular disease: an update. *Current diabetes reports*, 22(1), 27-37.

Reddy P, Lent-Schochet D, Ramakrishnan N, McLaughlin M, Jialal I. (2019). Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: a conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clinical Chemistry Acta*. 496:35–44.

Reeves-Daniel, A. M., & Levine, B. A. (2021). The impact of obesity on kidney disease: Emerging evidence and mechanisms. *Current Hypertension Reports*, 23(6), 42-49.

Références

Reichardt, S. D., Amouret, A., Muzzi, C., Vettorazzi, S., Tuckermann, J. P., Lühder, F., & Reichardt, H. M. (2021). The role of glucocorticoids in inflammatory diseases. *Cells*, 10(11), 2921.

Reichenberger, J., Schnepfer, R., Arend, A. K., & Blechert, J. (2020). Emotional eating in healthy individuals and patients with an eating disorder: evidence from psychometric, experimental and naturalistic studies. *Proceedings of the Nutrition Society*, 79(3), 290-299.

Reilly, A., & Elmofty, D. (2024). NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS). *Basic Anesthesia Review*, 390.

Ren, Y., Zhao, H., Yin, C., Lan, X., Wu, L., Du, X., ... & Gao, D. (2022). Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation. *Frontiers in endocrinology*, 13, 873699.

Rex, D. A. B., Deepak, K., Vaid, N., Dagamajalu, S., Kandasamy, R. K., Flo, T. H., & Keshava Prasad, T. S. (2022). A modular map of Bradykinin-mediated inflammatory signaling network. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 16(2), 301-310.

Richard, A. J., White, U., Elks, C. M., & Stephens, J. M. (2020). Adipose tissue: physiology to metabolic dysfunction. Endotext [Internet].

Rihane, N., & Benlahreche, M. (2013). Extraction and characterization of flavonoids from medicinal plants. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(18), 1187-1192.

Rizo-Téllez, S. A., & Filep, J. G. (2024). Beyond host defense and tissue injury: the emerging role of neutrophils in tissue repair. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 326(3), C661-C683.

Roden, M., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2024). Insulin resistance in type 2 diabetes. *Textbook of diabetes*, 238-249.

Rodriguez Rosales, Y. A. (2021). Neutrophil diversity in immunity and inflammation (Doctoral dissertation).

Ross, R., Neeland, I. J., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., ... & Després, J. P. (2020). Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(3), 177-189.

Rucker, D., Padwal, R., Li, S. K., Curioni, C., & Lau, D. C. W. (2021). Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight: Updated meta-analysis. *BMJ*, 374, e068683.

Ruiz G., Extraction, Détermination Structurale et Valorisation Chimique de Phycocolloïdes d'Algues Rouges. 2005. Thèse de doctorat. Université de Limoges.

Rutledge, J. C., Hyson, D. A., Garduno, D., Cort, D. A., Paumer, L., & Kappagoda, C. T. (1999). Lifestyle modification program in management of patients with coronary artery disease: the clinical experience in a tertiary care hospital. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 19(4), 226-234.

-S-

Saini, S., Kakati, P., & Singh, K. (2024). Role of Inflammation in Tissue Regeneration and Repair. In *Inflammation Resolution and Chronic Diseases* (pp. 103-127). Singapore: Springer Nature Singapore.

Shahat, A. A., Ullah, R., Alqahtani, A. S., Alsaid, M. S., Hussein, H. A., & Al Meanazel, O. T. (2018). Hepatoprotective effect of *Eriobotrya japonica* leaf extract and its various fractions against carbon tetra chloride induced hepatotoxicity in rats. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018(1), 3782768.

Sakaguchi, S., Mikami, N., Wing, J. B., Tanaka, A., Ichiyama, K., & Ohkura, N. (2020). Regulatory T cells and human disease. *Annual review of immunology*, 38(1), 541-566.

Salman, L. A., Shulman, R., & Cohen, J. B. (2020). Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management. *Current Cardiology Reports*, 22, 1-9.

Samir, D.; Kaouther, A.; Manal, D. (2017). Polysaccharides and ascorbic acid content and the effect of aqueous extract of *Portulaca oleracea* in highfat diet-induced obesity, dyslipidemia and liver damage in albino wistar rats. *Alger. J. Arid Environ.* 7, 16–26.

- Sampath, S. J. P., Venkatesan, V., Ghosh, S., & Kotikalapudi, N. (2023). Obesity, Metabolic Syndrome, and Osteoarthritis—An Updated Review. *Current Obesity Reports*, 12(3), 308-331.
- Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2020). Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell*, 180(2), 256-267.
- Sanchez-Niño, M. D., Benito-Martin, A., Ortiz, A. (2020). Obesity and kidney disease: Latest research findings and clinical implications. *Journal of Nephrology*, 33(6), 1057-1065.
- Santoso, A., Heriansyah, T., & Rohman, M. S. (2020). Phospholipase A2 is an inflammatory predictor in cardiovascular diseases: is there any spacious room to prove the causation?. *Current Cardiology Reviews*, 16(1), 3-10.
- Schakel, K., Vanderhoeven, J. S., & Keane, J. D. (2019). The Role of IL-17 in Psoriasis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1604.
- Schön, M. P., & Wilsmann- Theis, D. (2023). Current developments and perspectives in psoriasis. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 21(4), 363-372.
- Schwager S, Detmar M. (2019). Inflammation and Lymphatic Function. *Front Immunology*. 10:308.
- Seon, H. Y., Sun, S., & Yim, S. H. (2020). Correlation of the free radical and antioxidant activities of *Eriobotrya Japonica Lindl.* with phenolic and flavonoid contents. *Food Science and Technology*, 41, 1025-1032.
- Seong, H. S., Lee, K. J., & Kim, J. H. (2021). Activation of PPAR α by *Eriobotrya japonica* Extracts and Its Role in Fat Metabolism. *Nutrition Research Reviews*, 34(1), 107-117.
- Seong, H. S., Oh, H. Y., & Lee, S. H. (2022). Ethanol Extract of *Eriobotrya japonica* Leaves Attenuates Inflammation in Macrophages. *Journal of Medicinal Food*, 25(4), 378-385.
- Seong, N. W., Oh, W. J., Kim, I. S., Kim, S. J., Seo, J. E., Park, C. E., ... & Kim, J. C. (2019). Efficacy and local irritation evaluation of *Eriobotrya japonica* leaf ethanol extract. *Laboratory Animal Research*, 35(1), 1-10.

- Seong, S. H., Lee, H. S., & Kim, S. Y. (2022). Evaluation of Antioxidant Activity in *Eriobotrya japonica* Leaf Extracts Using ABTS, DPPH, and SOD Assays. *Journal of Medicinal Food*, 25(4), 431-438.
- Seravalle, G., & Grassi, G. (2024). Obesity and hypertension. *Obesity: Clinical, Surgical and Practical Guide*, 65-79.
- Serhan, C. N., & Levy, B. D. (2018). Resolvins in inflammation: Emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *Journal of Clinical Investigation*, 128(7), 2657-2669.
- Serhan, C. N., & Savill, J. (2005). Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nature Immunology*, 6 (12), 1191-1197.
- Shafiee, A., Nakhaee, Z., Bahri, R. A., Amini, M. J., Salehi, A., Jafarabady, K., ... & Alirezaei, A. (2024). Global prevalence of obesity and overweight among medical students: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 24(1), 1673.
- Shah, H. M. S., Khan, A. S., Singh, Z., & Ayyub, S. (2023). Postharvest biology and technology of loquat (*Eriobotrya japonica* Lindl.). *Foods*, 12(6), 1329.
- Shahat, A. A., Ullah, R., Alqahtani, A. S., & Fantoukh, O. I. (2023). Cardioprotective study of *Eriobotrya japonica* leaf extracts against carbon tetrachloride induced toxicity in rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(12), 101869.
- Shahat, A. A., Ullah, R., Alqahtani, A. S., Alsaid, M. S., Hussein, H. A., & Al Meanazel, O. T. (2018). Hepatoprotective effect of *Eriobotrya japonica* leaf extract and its various fractions against carbon tetra chloride induced hepatotoxicity in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 8.
- Sharma B. Jin Oh, H. Kim, Y.J. Kim, K.S. Jeong and D.Y Rhyu. (2015). Anti-Obesity Effects of the Mixture of *Eriobotrya japonica* and *Nelumbo nucifera* in Adipocytes and High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *The American Journal of Chinese Medicine*, Vol. 43, No. 4, 681–694.
- Sharma, A., Upadhyay, D. K., Gupta, G. D., Narang, R. K., & Rai, V. K. (2022). IL-23/Th17 axis: a potential therapeutic target of psoriasis. *Current Drug Research Reviews Formerly: Current Drug Abuse Reviews*, 14(1), 24-36.

- Sharma, P., & Singh, V. (2015). Effect of combined extract of *Eriobotrya japonica* and *Nelumbo nucifera* on lipid metabolism in high-fat diet induced obesity. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(4), 383-390.
- Sharma, P., Dubey, M., & Singh, V. (2017). Impact of herbal extracts on inflammatory markers and hematological parameters in a rat model of acute inflammation. *Journal of Medicinal Plants Research*, 11(8), 121-129.
- Sharma, R., Gupta, S., & Saini, R. (2024). Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus and the Role of Insulin Resistance. *Journal of Diabetes Research*, 2024, 935872.
- Shih, Y. H., Hsu, M. Y., & Cheng, Y. W. (2021). Reduction of Adipose Tissue Mass and Hyperlipidemia by *Eriobotrya japonica* in High-Fat Diet-Induced Obesity Models. *Journal of Ethnopharmacology*, 274, 114101.
- Silva, V. D., Macedo, M. C. C., Dos Santos, A. N., Silva, M. R., Augusti, R., Lacerda, I. C. A., ... & Fante, C. A. (2020). Bioactive activities and chemical profile characterization using paper spray mass spectrometry of extracts of *Eriobotrya japonica* Lindl. leaves. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 34(19), e8883.
- Singh AK, Singh R. (2020). Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 13(1):53–64.
- Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. (2019). Inflammation and cancer. *Annual African Medecine*.18(3) :121-126.
- Sitar-Tăut, A. V., Cozma, A., Fodor, A., Coste, S. C., Orasan, O. H., Negrean, V., ... & Sitar-Tăut, D. A. (2021). New insights on the relationship between leptin, ghrelin, and leptin/ghrelin ratio enforced by body mass index in obesity and diabetes. *Biomedicines*, 9(11), 1657.
- Sinning, C., Westermann, D., & Clemmensen, P. (2017). Oxidative stress in ischemia and reperfusion: current concepts, novel ideas and future perspectives. *Biomarkers in Medicine*, 11(11), 11031-1040.
- Smine, S., Obry, A., Kadri, S., Hardouin, J., Fréret, M., Amri, M., Jouenne, T., Limam, F., Cosette, P., Aouani, E. (2017). Brain proteomic modifications associated to protective effect of grape extract in a murine model of obesity. *Biochimistry. Biophysiology. Acta. Proteins proteomics* 1865, 578–588.

- Smith, J., Brown, L., & Thompson, R. (2023). Visceral obesity and its association with metabolic syndrome. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 32(1), 45-58.
- Soares, C. L. R., Wilairatana, P., Silva, L. R., Moreira, P. S., Barbosa, N. M. M. V., da Silva, P. R., ... & Felipe, C. F. B. (2023). Biochemical aspects of the inflammatory process: A narrative review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 168, 115764.
- Solinas, G., & Becattini, B. (2017). JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Molecular metabolism*, 6(2), 174-184.
- Sparks, R., & Nichol, A. (2024). Inflammation, immunity and allergy. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*.
- Sposito, A. C., Bonilha, I., Luchiari, B., Benchimol, A., Hohl, A., Moura, F., ... & Carvalho, L. S. F. (2021). Cardiovascular safety of naltrexone and bupropion therapy: Systematic review and meta- analyses. *Obesity Reviews*, 22(6), e13224.
- Stephoe, A., & Frank, P. (2023). Obesity and psychological distress. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 378(1888), 20220225.
- Sun, K., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2023). Adipose tissue remodeling and obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 133(4), e158764.
- Sun, K., Tordjman, J., Clément, K., and Scherer, P.E. (2013). Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metabolisme*. 18, 470–477.
- Syeda, U. A., Battillo, D., Visaria, A., & Malin, S. K. (2023). The importance of exercise for glycemic control in type 2 diabetes. *American Journal of Medicine Open*, 9, 100031.
- World Health Organization (WHO). (2024). Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Szasz T, Webb RC. (2012). Perivascular adipose tissue: more than just structural support. *Clinical Science*. 122:1–12

-T-

Tan, H., Sonam, T., & Shimizu, K. (2017). The potential of triterpenoids from loquat leaves (*Eriobotrya japonica*) for prevention and treatment of skin disorder. *International journal of molecular sciences*, 18(5), 1030.

- Tan, H., Wu, Z., & Liang, Y. (2022). Triterpenoids from *Eriobotrya japonica* Leaves as Potential Agents for Skin Health: Anti-Melanogenic, Anti-Acne, Anti-Allergic, and Anti-Aging Effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 283, 114626.
- Tanaka, K.; Tamaru, S.; Nishizono, S.; Miyata, Y.; Tamaya, K.; Matsui, T.; Tanaka, T.; Echizen, Y.; Ikeda, I. (2014). Hypotriacylglycerolemic and Antiobesity Properties of a New Fermented Tea Product Obtained by Tea-Rolling Processing of Third-Crop Green Tea (*Camellia Sinensis*) Leaves and Loquat (*Eriobotrya Japonica*) Leaves. *Bioscience Biotechnology Biochemistry*. 74(8), 1606–1612.
- Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., ... & Yildiz, B. O. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 33(9), 1602-1618.
- Tian, Xuyan, Lipeng Tang, Fengjiao Wei, Huanpeng Chen, Longxiang Sheng, Yuying Yang, Xiaoqing Zhou et al. "Pentacyclic triterpene compounds from loquat leaves reduce skin inflammation and epidermal hyperplasia in psoriasis via inhibiting the Th17 cells." *Molecular Immunology* 132 (2021): 30-40.
- Tomiyaama, A. J. (2019). Stress and obesity. *Annual Review of Psychology*, 70(1), 703-718.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. (2004). XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* .27:155–61.
- Treki amina S., Merghem R., Dehimat L. (2008) Etude phytochimique et évaluation de l'activité antibactérienne d'une labiée : *Thymus hirtus*. *Sciences& Technologie*. 29, pp: 25-29.
- Tuluca, Y., & Celik, I. (2006). Influence of subacute and subchronic treatment of abscisic acid and gibberellic acid on serum marker enzymes and erythrocyte and tissue antioxidant defense systems and lipid peroxidation in rats. *Pesticide biochemistry and physiology*, 86(2), 85-92.

Vandewalle, J., Luypaert, A., De Bosscher, K., & Libert, C. (2018). Therapeutic mechanisms of glucocorticoids. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(1), 42-54.

Verde, L., Frias-Toral, E., & Cardenas, D. (2023). Environmental factors implicated in obesity. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1171507.

Vijaimohan, K., Jainu, M., Sabitha, K. E., Subramaniam, S., Anandhan, C., & Devi, C. S. (2006). Beneficial effects of alpha linolenic acid rich flaxseed oil on growth performance and hepatic cholesterol metabolism in high fat diet fed rats. *Life sciences*, 79(5), 448-454.

Vincent, H. K., Johnson, A. J., Sibille, K. T., Vincent, K. R., & Cruz-Almeida, Y. (2023). Weight-cycling over 6 years is associated with pain, physical function and depression in the Osteoarthritis Initiative cohort. *Scientific reports*, 13(1), 17045.

-W-

Wang, Q., Li, X., & Zhang, Y. (2022a). Antifungal Activity of *Eriobotrya japonica* Extracts: Mechanisms and Applications. *Plant Pathology Journal*, 38(3), 343-355.

Wang, Q., Liu, H., & Chen, X. (2023a). Impact of *Eriobotrya japonica* Leaf Extracts on Intracellular Energy Metabolism in *Penicillium digitatum*. *Fungal Biology Reviews*, 37(1), 67-79.

Wang, S., Du, Q., Meng, X., & Zhang, Y. (2022b). Natural polyphenols: a potential prevention and treatment strategy for metabolic syndrome. *Food & Function*, 13(19), 9734-9753.

Wang, S., Li, Q., & Wang, Z. (2020). Mechanisms of Antiproliferative Activity of *Eriobotrya japonica* Triterpenes Against Glioblastoma. *Molecules*, 25(21), 5127.

Wang, Y., Liu, Y., & Zhang, W. (2022b). Triterpene-Induced Apoptosis in Leukemia Cells: Involvement of Mitochondrial Dysfunction and Caspase Pathways. *Cancer Letters*, 530, 75-85.

Wautier, J. L., & Wautier, M. P. (2023). Pro-and anti-inflammatory prostaglandins and cytokines in humans: a mini review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9647.

Weber C. Y.K. Tam, G. Schmidtke-Schrezenmeier, J.H. Jonkmann, P. van Brummelen. (1996). Effect of the lipase inhibitor orlistat on the pharmacokinetics of four different

antihypertensive drugs in healthy volunteers. *European journal Clinical Pharmacology*. 51 (1), 87–90.

Weinstein, A. M., & Weinstein, J. N. (2019). Clinical applications of corticosteroids: Current uses and future prospects. *Current Opinion in Rheumatology*, 31(3), 203-210.

Wiebe, N., Lloyd, A., Crumley, E. T., & Tonelli, M. (2023). Associations between body mass index and all- cause mortality: A systematic review and meta- analysis. *Obesity Reviews*, 24(10), e13588.

World Obesity Federation. (2023). Global Obesity Observatory: World Map of Obesity. Available from: <https://www.worldobesity.org/>.

Wronka, M., Krzemińska, J., Młynarska, E., Rysz, J., & Franczyk, B. (2023). New Insights into the Use of Liraglutide—Impact on Cardiovascular Risk and Microvascular Outcomes. *Biomedicines*, 11(4), 1159.

Wronska, A. and Z. Kmiec (2012). Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiology (Oxf)* 205(2): 194-208.

Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang A-H, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G, Huang K, Tu H, van Marken Lichtenbelt WD, Hoeks J, Enerbäck S, Schrauwen P, Spiegelman BM. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 150(2):366–376.

Wu, Y. H., Wu, Y. R., Li, B., & Yan, Z. Y. (2020). Cryptotanshinone: A review of its pharmacology activities and molecular mechanisms. *Fitoterapia*, 145, 104633.

Xu, X. Y., Zhao, C. N., Li, B. Y., Tang, G. Y., Shang, A., Gan, R. Y., ... & Li, H. B. (2023). Effects and mechanisms of tea on obesity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(19), 3716-3733.

-Y-

Yang, H., Zhang, X., Liu, Z., Wu, Y., & Zhou, W. (2021). Mineral composition of *Eriobotrya japonica* leaves and its health benefits. *Nutritional Science & Vitaminology*, 67(2), 89-97.

Yang, M., Xu, L., & Huang, J. (2023). Effects of Plant Extracts on Fungal Energy Metabolism and Antifungal Activity. *Journal of Applied Microbiology*, 135(5), 999-1012.

- Yanovski, S. Z., & Yanovski, J. A. (2014). Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *Jama*, 311(1), 74-86.
- Yao, Z., Huang, C., & Zhang, M. (2023). Recent advances in phytochemistry and pharmacology of *Eriobotrya japonica* Lindl. *Journal of Ethnopharmacology*, 302, 115812.
- Yao, Z., Zhang, Y., & Wu, H. (2019). Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflammation Research*, 68, 815-823.
- Yen, G. C., & Duh, P. D. (1994). Scavenging effect of methanolic extracts of some foodstuffs on free radical and the relationship to the phenolic content. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 66(3), 276-281.
- Ylli, D., Sidhu, S., Parikh, T., & Burman, K. D. (2022). Endocrine changes in obesity. *Endotext [Internet]*.
- Young P, Arch JRS, Ashwell M.(1984). Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. *FEBS Letters*. 167(1):10–14.
- Yousaf, H., Khan, M. I. U., Ali, I., Munir, M. U., & Lee, K. Y. (2023). Emerging role of macrophages in non-infectious diseases: An update. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 161, 114426.
- Yunna, C., Mengru, H., Lei, W., & Weidong, C. (2020). Macrophage M1/M2 polarization. *European journal of pharmacology*, 877, 173090.

-Z-

- Zakaria, Z., Othman, Z. A., Bagi Suleiman, J., Jalil, N. A. C., Ghazali, W. S. W., & Mohamed, M. (2021). Protective and therapeutic effects of orlistat on metabolic syndrome and oxidative stress in high-fat diet-induced metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in rats: Role on Nrf2 activation. *Veterinary sciences*, 8(11), 274.
- Zambrano, A. K., Paz-Cruz, E., Ruiz-Pozo, V. A., Cadena-Ullauri, S., Tamayo-Trujillo, R., Guevara-Ramírez, P., ... & Simancas-Racines, D. (2024). Microbiota dynamics preceding bariatric surgery as obesity treatment: a comprehensive review. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1393182.
- Zar, P. P. K., Morishita, A., Hashimoto, F., Sakao, K., Fujii, M., Wada, K., & Hou, D. X. (2014). Anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of loquat (*Eriobotrya japonica*) tea. *Journal of Functional Foods*, 6, 523-533.

- Zar, T., Gao, L., & Chen, Z. (2020). Antioxidant Effects of Loquat Tea Made from Roasted Leaves: Inhibition of ROS and DPPH Radical Scavenging. *Journal of Functional Foods*, 64, 103678.
- Zeridouh, W., Nani, A., Belarbi, M., Dumont, A., de Rosny, C., Aboura, I., ... Thomas, C. (2017). Correction: Phenolic extract from oleaster (*Olea europaea* var. *Sylvestris*) leaves reduces colon cancer growth and induces caspase-dependent apoptosis in colon cancer cells via the mitochondrial apoptotic pathway. *PloS One*, 12(4), e0176574.
- Zraggen S, Ochsenbein AM, Detmar M. (2013). An important role of blood and lymphatic vessels in inflammation and allergy. *Journal of Allergy* (Cairo). 2013:672381.
- Zhang, H., Li, X., & Wang, Z. (2020). Current status and development trends of loquat production in major cultivation regions worldwide. *Horticultural Plant Journal*, 6(3), 172-184.
- Zhang, L., Li, H., Wang, S., Liu, J., & Chen, Y. (2022). Fiber content in medicinal plants: A case study on *Eriobotrya japonica*. *Plant Food for Human Nutrition*, 77(1), 45-52.
- Zhang, L., Saber, F. R., Rocchetti, G., Zengin, G., Hashem, M. M., & Lucini, L. (2021). UHPLC-QTOF-MS based metabolomics and biological activities of different parts of *Eriobotrya japonica*. *Food Research International*, 143, 110242.
- Zhang, L., Saber, F.R., Rocchetti, G., Zengin, G., Hashem, M.M., Lucini, L., (2021). UHPLC-QTOF-MS based metabolomics and biological activities of different parts of *Eriobotrya japonica*. *Food Res. Int.* 143, 110242.
- Zhang, L., Sun, Y., & Li, M. (2023). Modulation of Energy Metabolism and Cellular Stress Response in *Penicillium digitatum* by *Eriobotrya japonica* Extracts. *Mycology Research*, 127(4), 475-487.
- Zhang, M., Huang, X., & Liu, Y. (2021a). Morphological characteristics and growth patterns of *Eriobotrya japonica* in subtropical climates. *Journal of Horticultural Science*, 56(4), 789-798.
- Zhang, Q., Li, J., & Gao, X. (2020). Historical Significance and Development of *Eriobotrya japonica* in Ancient Chinese Agriculture. *Agricultural History Review*, 68(2), 145-158.

Zhang, X., Chen, J., & Yang, F. (2024). Recent Advances in the Role of AMPK in Diabetes and Obesity. *Journal of Diabetes Research*, 2024, 5308652.

Zhang, Y., Zhou, Q., Rather, L. J., & Li, Q. (2021b). Agricultural waste of *Eriobotrya japonica* L.(Loquat) seeds and flora leaves as source of natural dye and bio-mordant for coloration and bio-functional finishing of wool textile. *Industrial Crops and Products*, 169, 113633.

Zhang, Z., & Kurashima, Y. (2021c). Two sides of the coin: Mast cells as a key regulator of allergy and acute/chronic inflammation. *Cells*, 10(7), 1615.

Zhao, H., & Zheng, X. (2009). Optimization of Extraction of Polyphenols from *Eriobotrya japonica* Leaves and Their Antioxidant Activity. *Journal of Food Science*, 74(7), C631-C637.

Zhao, H., Sun, J., & Zhang, Y. (2018). Anticancer Effects of Triterpenes from *Eriobotrya japonica* on Gastric and Colorectal Cancer Cells. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14(5), 1407-1415.

Zhao, H., Zhang, L., & X. (2023a). Resveratrol and its role in metabolic disorders: A review. *Metabolism*, 136, 155314.

Zhao, X., An, X., Yang, C., Sun, W., Ji, H., & Lian, F. (2023b). The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1149239.

Zhao, X., Liu, Y., Wang, L., Zhang, Q., & Li, J. (2020). Moisture content and drying effects on *Eriobotrya japonica* leaves. *Journal of Herbal Medicine*, 22, 100345.

Zhao, X., Zhang, H., & Li, Y. (2022). Role of Malondialdehyde as a Biomarker for Hepatic Injury Induced by CCl₄: A Review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 84, 103647.

Zhao, Y., Wang, L., Xu, H., Chen, X., & Liu, M. (2023c). Sugar content and antioxidant activity of *Eriobotrya japonica* leaves. *Antioxidants*, 12(1), 210.

- Zheng, W., Song, M., & Yan, Q. (2018). Effects of *Curcuma longa* on inflammation and CRP levels in rat models of acute inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*, 218, 55-61.
- Zhou Y, Hong Y, Huang H. (2016). Triptolide Attenuates Inflammatory Response in Membranous Glomerulo Nephritis Rat via Downregulation of NF- κ B Signaling Pathway. *Kidney and Blood Pressure Research*. 41:901–910.
- Zhou, L., Wang, M., & Liu, X. (2022a). Role of β -1,3-Glucanase in Fungal Cell Wall Degradation: A Review. *Mycological Research*, 126(1), 17-30.
- Zhou, X., Zhang, M., & Xu, Y. (2019). *Eriobotrya japonica* Triterpenes Modulate Apoptotic Pathways in Leukemia Cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 245, 112236.
- Zhou, X., Zhang, Y., & Wang, Y. (2022b). Phytochemical Analysis and Antioxidant Activity of *Eriobotrya japonica* Extracts. *Journal of Food Science*, 87(2), 764-773.
- Zhu, L., & Chen, X. (2020). *Moringa oleifera* leaf extract improves lipid metabolism and reduces obesity-related inflammation in high-fat diet-fed rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, 14(6), 275-281.
- Zhu, X., Wang, L., Zhao, T., & Jiang, Q. (2022). Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicity of *Eriobotrya japonica* leaves: A summary. *Journal of ethnopharmacology*, 298, 115566.
- Zidane, H., & Benhouhou, S. (2020). Ethnobotanical study of medicinal plants in the region of Tlemcen (North-West Algeria). *Journal of Medicinal Plants Research*, 14(2), 63-75.
- Zindel, J., & Kubes, P. (2020). DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 15(1), 493-518.

Annexes

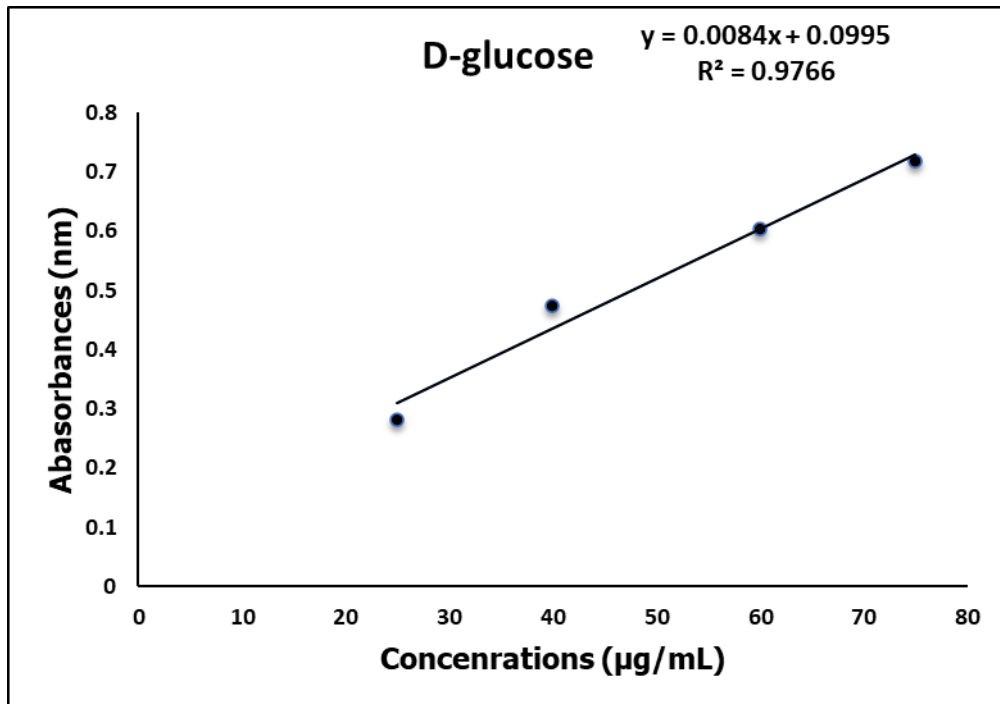


Figure 1A : Courbe d'étalonnage de D-glucose pour le dosage des sucres.

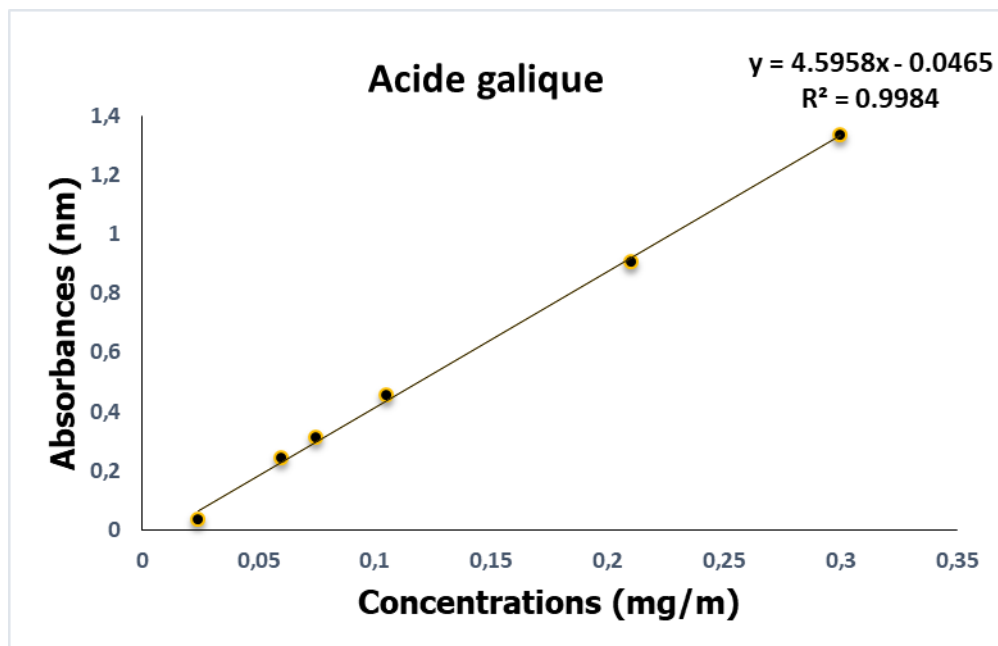


Figure 1B: Courbe d'étalonnage d'acide gallique pour le dosage des polyphénols.

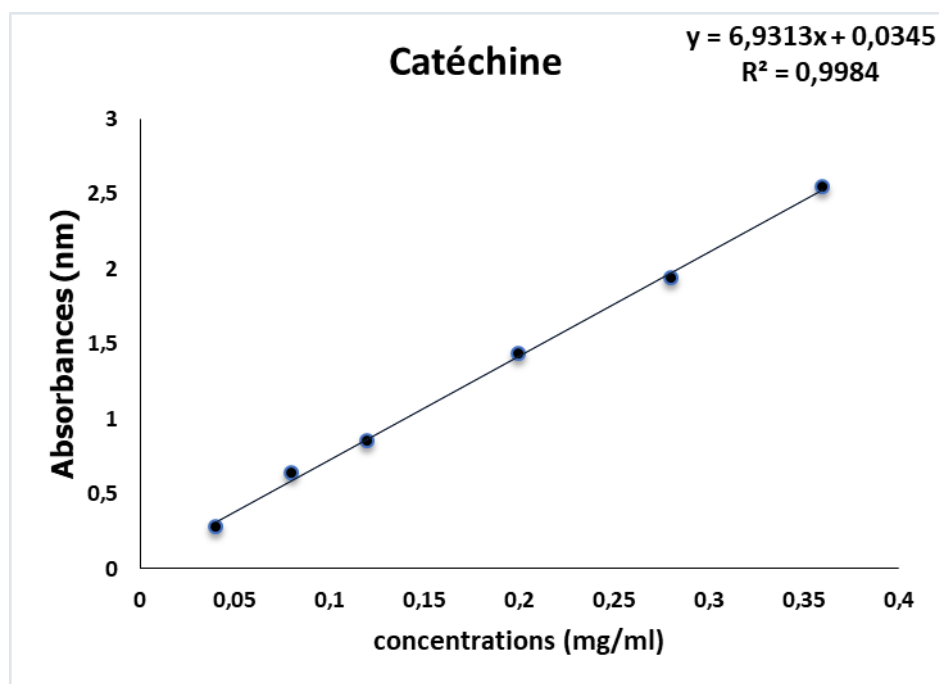


Figure 1 C : Courbe d'étalonnage des catéchines pour le dosage des flavonoïdes.

Résumé

Eriobotrya japonica Lind L. (EJ), également connu sous le nom de Loquat, est une plante médicinale de la famille des Rosacées, largement utilisée dans la médecine traditionnelle asiatique. Le but de cette étude était la teneur en polyphénols de l'extrait aqueux des feuilles de cette plante et d'évaluer les activités antioxydantes, anti-obésité et anti-inflammatoires de cet extrait. Les résultats obtenus ont montré que l'extrait de feuille d'EJ renferme une teneur en polyphénols de 7.48 mg/g eq AG et présentait une importante capacité antioxydante selon différents essais (DPPH, FRAP et ABTS) avec un $IC_{50} = 0.103 \pm 0.00$ mg/L par le test de piégeage du radical libre du DPPH. Le loquat a également été efficace pour améliorer l'anti-obésité induite par le High-fat diet (HFD) ainsi que pour réduire les niveaux de poids corporel de 10,73 % par rapport au groupe HFD. Ceci est intéressant en raison de la réduction de 15,42% du poids corporel obtenue par le groupe HFD après 6 semaines de traitement avec le médicament conventionnel commercialisé sous le nom d'Orlistat. Une augmentation des taux de HDL et une diminution du cholestérol total, des triglycérides et des lipoprotéines de très faible densité ont également été observés dans le groupe HFD par rapport au groupe témoin normal après traitement. De plus, le régime riche en graisses a perturbé l'état antioxydant en réduisant les activités des enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase, catalase et glutathion réduit) et en augmentant par la suite le niveau d'acide thiobarbiturique réactif dans le foie des rats obèses. Les résultats histopathologiques (foie et tissu adipeux) ont confirmé ceux des tests biochimiques. Ils ont montré que le traitement avec EJ et orlistat réduisait la taille des cellules graisseuses dans le groupe HFD L'administration orale d'extrait d'EJ s'est également avérée efficace pour réduire (avec un taux de 84,41%) le gonflement de l'œdème de la patte chez les rats atteints d'une inflammation induite par la carraghénane. Ces résultats suggèrent donc que l'extrait aqueux d'EJ peut améliorer l'efficacité antioxydante et anti-inflammatoire dans le traitement de certaines maladies.

Mots-clés : feuilles d'*Eriobotrya japonica*, antioxydant, anti-obésité, anti-inflammatoire, régime riche en gras, rats wistar, orlistat, coupes histologiques, paramètres sanguins, stress oxydatif.

ABSTRACT

Eriobotrya japonica Lind L. (EJ), also known as Loquat, is a medicinal plant from the Rosaceae family, widely used in traditional Asian medicine. The aim of this study was to determine the polyphenol content of the aqueous extract from the leaves of this plant and to evaluate its antioxidant, anti-obesity, and anti-inflammatory activities. The results showed that the EJ leaf extract contains a polyphenol content of 7.48 mg/g GAE and exhibited significant antioxidant capacity based on various assays (DPPH, FRAP, and ABTS), with an $IC_{50} = 0.103 \pm 0.00$ mg/L in the DPPH free radical scavenging assay.

Loquat was also effective in alleviating high-fat diet (HFD)-induced obesity, with a 10.73% reduction in body weight compared to the HFD group. This is noteworthy when compared to the 15.42% body weight reduction observed in the HFD group after 6 weeks of treatment with the commercially available drug Orlistat. An increase in HDL levels and a decrease in total cholesterol, triglycerides, and very-low-density lipoproteins (VLDL) were also observed in the HFD group after treatment, compared to the normal control group. Moreover, the high-fat diet disrupted the antioxidant state by reducing the activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, and reduced glutathione) and subsequently increasing thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) levels in the liver of obese rats. Histopathological results (liver and adipose tissue) confirmed the biochemical findings, showing that treatment with EJ and Orlistat reduced adipocyte (fat cell) size in the HFD group. Oral administration of EJ extract was also found to be effective in reducing paw edema swelling by 84.41% in rats with carrageenan-induced inflammation. These results suggest that the aqueous extract of EJ can enhance antioxidant and anti-inflammatory efficacy in the treatment of certain diseases.

Keywords: *Eriobotrya japonica* leaves, antioxidant, anti-obesity, anti-inflammatory, fat-rich diet, wistar rats, orlistat, histological sections, blood parameters, oxidative stress.

المخلص

Eriobotrya japonica Lind L. (EJ)، والمعروفة أيضًا باسم البشملة أو الأسكيدنيا، هي نبتة طبية تنتمي إلى فصيلة الوردية (Rosaceae)، وتستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي الآسيوي. كان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد محتوى البوليفينولات في المستخلص المائي لأوراق هذه النبتة، وتقييم نشاطها المضاد للأكسدة، والمضاد للسمنة، والمضاد للالتهاب. أظهرت النتائج أن مستخلص أوراق EJ يحتوي على 7.48 ملغ/غ مكافئ حمض الغاليك (GAE) من البوليفينولات، وأظهر قدرة قوية على مضادات الأكسدة وفقًا لعدة اختبارات (DPPH، FRAP، ABTS)، مع قيمة $IC_{50} = 0.103 \pm 0.00$ ملغ/لتر في اختبار DPPH لاصطياد الجذور الحرة. كما أثبتت البشملة فعاليتها في التخفيف من السمنة الناتجة عن النظام الغذائي عالي الدهون (HFD)، حيث سجلت انخفاضًا بنسبة 10.73% في وزن الجسم مقارنة بمجموعة HFD. وتُعد هذه النتيجة جديرة بالاهتمام مقارنة بنسبة 15.42% من انخفاض الوزن التي تحققت بعد 6 أسابيع من العلاج باستخدام الدواء التجاري المعروف باسم أورليستات. لوحظ أيضًا ارتفاع في مستويات الكوليسترول الجيد (HDL)، وانخفاض في الكوليسترول الكلي، والدهون الثلاثية، والليبيدات البروتينية منخفضة الكثافة جدًا (VLDL) لدى مجموعة HFD بعد العلاج، مقارنة بالمجموعة السليمة. كما أدى النظام الغذائي عالي الدهون إلى اضطراب في الحالة المضادة للأكسدة عن طريق تقليل نشاط إنزيمات مضادات الأكسدة (السوبر أوكسيد ديسموتاز، والكاتالاز، والجلوتاثيون المختزل) وزيادة مستويات الحمض الثيobarbituric التفاعلي (TBARS) في كبد الجرذان المصابة بالسمنة. أكدت النتائج النسيجية (في الكبد والأنسجة الدهنية) نتائج التحاليل البيوكيميائية، حيث أظهرت أن العلاج باستخدام EJ و Orlistat ساهم في تقليص حجم الخلايا الدهنية في مجموعة HFD. كما تبين أن الإعطاء الفموي لمستخلص EJ فعال في تقليل تورم وذمة القدم بنسبة 84.41% لدى الجرذان المصابة بالتهاب ناتج عن الكاراجينان. تشير هذه النتائج إلى أن المستخلص المائي لنبت EJ قد يعزز الفعالية المضادة للأكسدة والمضادة للالتهاب في علاج بعض الأمراض.

الكلمات المفتاحية: أوراق *Eriobotrya japonica*، مضادات الأكسدة، مضادات السمنة، مضادات الالتهابات، النظام الغذائي العالي بالدهون، فئران ويستار، أورليستات، المقاطع النسيجية، تحاليل الدم، الإجهاد التأكسدي.