

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEGNEMENT SUPERIEUR ET LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

Université Saad Dahleb Blida



Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'obtention

Du Diplôme de DOCTEUR EN PHARMACIE

THEME

Etude de l'effet hépatoprotecteurs des plantes médicinales

Promotrice

- **Dr. Meliani Samiha Maitre Assistante en Pharmacognosie [Blida]**

Réalise par

- **Meshoub Anfal**
- **Brahimi Sabrine**

Membre de Jury

- **Pr. Ghouini Ahmed Professeur en Physiologie Médicale [Blida]**
- **Dr. Yaha Nour Yakine Maitre Assistante en Pharmacognosie [Alger]**
- **Dr. Briki Amel Maitre Assistante en Pharmacologie [Blida]**

Promotion 2021-2022

Remerciements

On tient à remercier toutes les personnes qui ont contribués au succès de notre pratique et ceux qui nous ont aidés lors de la rédaction de ce mémoire.

On voudrait tout d'abord adresser notre reconnaissance a la Directrice de ce mémoire, **Docteur Meliani. S** Maitre-Assistante en Pharmacognosie, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses précieux conseils, qui ont contribués à illuminer notre réflexion.

On tient à témoigner nos sincères remerciements aux personnes suivants pour leur généreuse aide dans la réalisation de ce mémoire :

Dr. Djellouli. S, Maitre-Assistant en pharmacologie qui a participé la bonne conduite de notre pratique.

Mr. Mettai. M, Maitre-Assistant en Botanique, pour avoir partagé ses connaissances.

Dr. Meherhera. S, Maitre-Assistante en Biochimie Médicale, pour nous avoir accordée sa permission pour l'accès au laboratoire de biochimie.

Dr. Brahimi. S, Pharmacien Résident en Biochimie pour son assistance bien apprécié et ses conseils.

Dr. Lakhdari. A, pharmacien assistant en Biochimie pour son assistance et son aide.

Un grand merci également à notre Professeur et nos Maitres-Assistants, membres de jury, pour avoir pris du temps pour discuter ce mémoire et de l'évalué.

Dédicace

C'est à Allah, le tout puissant, miséricordieux, que je dois la réalisation et la réussite de cet humble travail qui vient décorer six ans de volonté, de passion, et d'effort incontestable.

Je dédie ce Mémoire à

*Mon idole, ma très chère Maman, **Bargui Messaouda** ; aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et ma gratitude pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour moi.*

*Mon chère Papa, **Meshoub Naceur**, qui m'a soutenue jusqu'au dernier jour de sa vie, et qui m'a mis sur le bon chemin ; un grand homme si intentionné si aimant qui nous a regrettamment quitté si tôt. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui prie toujours pour le salut de son âme.*

*Ma chère sœur, mon meilleur amie, **Dr. Meshoub Soumia**, le plus fidèle des compagnons tout le long de mon cursus jusqu'au jour de ma soutenance.*

*Mon chère oncle **Bargui Djilali**, un véritable deuxième père, Ma grand-mère **Titaouine Khadidja** une source d'amour inconditionné.*

*Mes chères sœurette d'amour, **Meshoub Sarah, Meshoub Lina, Djellouli Nour** et Mes frères **Mohamed el Hadj Aissa, Bargui Mahi, Bargui Mokhtar** ; pour leur soutien moral et encouragement.*

*Mes chères oncles **Bargui Kadi, Bargui Abd el Kader, Zdek Ahmed**.*

*Mon amie, **Dr. Moghraoui Nihal**, pour son influence positive.*

*Mon amie, **Brahimi Sabrine**, collègue, binôme et copine de chambre, merci d'avoir pris soin de moi toute ces années.*

Dédicace

A l'aide d'ALLAH tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie:

A ma mère BENALMOUMAZ MALIKA qui m'a apporté son appui durant toutes mes Années d'étude, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné Confiance, courage et sécurité.

A mon cher père ATTALLAH qui m'a appris le sens de la persévérance tout Au long de mes études, pour son sacrifice ses conseils et ses Encouragements.

A mes chers frère IBRAHIM et DJILLALI.

A mes chères sœurs AKILA et CHAIMAA

*A mes chères amies LAMIA, HOUDA, ANFAL, AHLAM,
IKRAM*

SABRINE

SOMMAIRE

RESUMÉ	10
LISTES DES ABREVIATIONS.....	11
LISTES DES TABLEAUX	13
LISTES DES FIGURES	14
INTRODUCTION.....	16
PARTIE THEORIQUE	18
1. GENERALITES SUR LES PLANTES MEDICINALES.....	19
1.1 PHYTOTHERAPIE	19
1.1.1 ORIGINE ET REPERE HISTORIQUE.....	19
1.1.2 DEFENITIONS.....	20
1.2 PLANTES MEDICINALES.....	21
1.2.1 DEFINITION.....	21
1.2.2 DROGUES VEGETALES	21
1.2.3 COMPOSES DES PLANTES	21
1.2.4 PRINCIPES ACTIFS	22
1.3 PREPARATIONS ET FORMES GALENIQUES.....	25
1.3.1 DEFINITIONS.....	25
1.3.2 FORMES TRADITIONNELLES	25
1.3.3 LES HUILES ESSETIELLES	27
1.3.4 LES FORMES GALENIQUES MODERNES	28
2. GENERALITE SUR LE FOIE ET L'HEPATOTOXICITE	28
2.1 RAPPELE ANATOMOPHYSIOLOGIQUE.....	28
2.1.1 ASPECT MACROSCOPIQUE DU FOIE	28
2.1.2 HISTOLOGIE DU FOIE.....	29
2.2 FONCTIONS HEPATIQUES.....	30

2.2.1	FONCTION METABOLIQUE.....	31
2.2.2	SYNTHESE DES PROTEINES SANGUIN.....	31
2.2.3	DETOXIFICATION	31
2.2.4	FONCTION BILLIERE	32
2.3	L'HEPATOTOXICITE	32
2.3.1	HEPATOTOXOCOTE MEDICAMENTEUSE	32
2.3.2	HEPATOTOXICITE DE CERTAINS PLANTES MEDICINALES	37
2.3.3	HEPATOTOXICITE LIE AUX AGENTS CHIMIQUES	39
3.	EFFET HEPATOPROTECTEUR DES PLANTES MEDICINALES	40
3.1	DEFINITION	40
3.2	PRINCIPES ACTIFS HEPATOPROTECTEURS	40
3.2.1	ALCALOIDES.....	40
3.2.2	COMPOSES PHENOLIQUES.....	42
3.2.3	GLUCOSINOLATES.....	45
3.2.4	HUILLES ESSENTIELLES.....	46
3.2.5	GLUCOSIDES.....	47
3.3	MECANISMES D'ACTION DES DIFFERENTS PRINCIPES ACTIFS A EFFETS HEPATOPROTECTEUR	47
3.3.1	BOLDINE.....	47
3.3.2	PROTOPINE.....	48
3.3.3	BERBERINE	48
3.3.4	ACIDE CHLOROGENIQUE	50
3.3.5	CYNARINE.....	50
3.3.6	ACIDE ROSMARINIQUE	51
3.3.7	GINGEROL ET SHAGOAL	52
3.3.8	CURCUMINE.....	52
3.3.9	SILYMARINE.....	52

3.3.10	SCHISANDRINE	53
3.3.11	TILIROSIDE.....	53
3.3.12	GLUCOSINOLATES.....	54
3.3.13	L'HUILLE A LIGUSTILIES (PHTALIDES) ET VERBENONE	54
3.3.14	L'HUILLE A LIMONENE	54
3.3.15	GENTIOPICROSIDE.....	54
4.	MONOGRAPHIE DE CERTAINNES PLANTES A EFFET HEPATOPROTECTEUR.....	55
4.1	EPINE-VINETTE, « <i>Berberis vulgaris</i> »	55
4.1.1	DENOMINATION.....	55
4.1.2	CLASSIFICATION	55
4.1.3	DESCRIPTION BOTANIQUE	55
4.1.4	DROGUE.....	56
4.1.5	MODE D'UTILISATION ET INDICATION	56
4.2	CHICOREE « <i>Cichorium intybus</i> »	57
4.2.1	DENOMINATION.....	57
4.2.2	CLASSIFICATION	57
4.2.3	DESCRIPTION BOTANIQUE	57
4.2.4	DROGUE	58
4.2.5	MODE D'UTILISATION ET INDICATION.....	58
4.3	CURCUMA « <i>Curcuma longa L</i> »	58
4.3.1	DENOMINATION.....	58
4.3.2	CLASSIFICATION	58
4.3.3	DESCRIPTION BOTANIQUE	59
4.3.4	MODE D'UTILISATION	59
4.4	GINGUMBRE « <i>Zingiber officinalis</i> »	59
4.4.1	DENOMINATION.....	59
4.4.2	CLASSIFICATION	60

4.4.3	DESCRIPTION BOTANIQUE	60
4.4.4	DROGUE.....	60
4.4.5	MODE D'UTILISATION	60
4.4.6	INDICATION	60
4.5	CAHRDON-MARIE « <i>Silybum marianum</i> ».....	61
4.5.1	DENOMINATION.....	61
4.5.2	CLASSIFICATION	61
4.5.3	DESCRIPTION BOTANIQUE	61
4.5.4	DROGUE.....	62
4.5.5	MODE D'UTILISATION	62
4.5.6	INDICATION	62
4.6	ARTICHAUT « <i>Cynara scolymus</i> ».....	62
4.6.1	DENOMINATION.....	62
4.6.2	CLASSIFICATION	63
4.6.3	DESCRIPTION BOTANIQUE	63
4.6.4	DROGUE.....	63
4.6.5	MODE D'UTILISATION	63
4.6.6	INDICATION	63
	PARTIE PRATIQUE	65
1.	Enquête ethnobotanique sur les plantes hépatoprotectrices des régions d'AFLOU, LAGHOUAT centre, BLIDA centre	66
	Introduction	66
1.1	Méthode	66
1.2	Résultats et interprétation	66
2.	Etude botanique de l'Epine-vinette et de la Chicorée	69
	Introduction	69
2.1	Etude macroscopique.....	69

2.1.1	Matériel et méthode.....	69
2.2	Etude microscopique de poudre.....	69
2.2.1	Matériel et méthode.....	69
2.3	Criblages phytochimique.....	71
	Objectif.....	71
2.3.1	Matériel et méthode.....	71
2.4	Chromatographie sur couche mince de l'épine-vinette.....	77
	Objectif.....	77
2.4.1	Matériel et méthode.....	77
2.5	Résultats et discussion.....	80
2.5.1	Etude macroscopique.....	80
2.5.2	Etude microscopique.....	81
2.5.3	Criblage phytochimique.....	82
2.5.4	Chromatographie sur couche mince.....	85
3.	Exploration de activité hépatoprotectrice de l'épine-vinette et de la chicorée.....	87
	Objectif.....	87
3.1	Matériel et méthode.....	87
3.2	Résultats et discussion.....	95
	CONCLUSION.....	101
	LA BIBLIOGRAPHIE.....	103
	ANNEXES.....	112

RESUMÉ

L'effet hépatoprotecteur des plantes médicinales peut être exprimé par différents mécanismes : **Action amphocholérétique** : qui est la capacité d'augmenter la sécrétion biliaire, ou la diminuer. Donc elle assure un fonctionnement harmonieux de la vésicule **Action cholérétique** : La stimulation de la sécrétion de bile par la vésicule biliaire (cholérèse). **Action cholagogue** : L'évacuation de la bile de la vésicule et des voies biliaires extra-hépatiques vers l'intestin. **Action hépatoprotectrice** : en augmentant la résistance des cellules du foie.

L'objectif de ce travail est d'inventorier les plantes médicinales les plus utilisées pour leur activité hépatoprotectrice dans les régions d'Aflou, Laghouat et Blida, et d'évaluer par la suite in vivo l'activité hépatoprotectrice de deux plantes médicinales résultats de l'enquête qui sont : Épine-vinette [*Berberis vulgaris*] Berberidaceae et Chicorée [*Cichorium intybus* L] Asteraceae.

Après l'identification botanique des deux espèces, Le screening a révélé la présence des polyphénols, des flavonoïdes, des alcaloïdes et des sucres réducteurs dans l'extrait de chicorée. L'extrait de l'écorce d'épine-vinette contient, des polyphénols, des terpénoïdes, des sucres réducteurs et des alcaloïdes.

In Vivo, Notre expérimentation a été réalisée sur 15 rats Wistar femelles; divisées en 3 lots, lot témoin intoxiqué par l'alcool allylique (0.4ml / 1.25%), lot traité par l'extrait de chicorée, lot traité par l'extrait d'épine-vinette. L'évaluation de l'activité hépatoprotectrice de deux plantes a été faite par dosage des paramètres biochimiques ASAT, ALAT et calcul de l'index de nécrose hépatique.

L'extrait aqueux d'épine-vinette (*Berberis vulgaris* L) a un effet hépatoprotecteur marqué, il diminue significativement les valeurs des enzymes hépatique ASAT et ALAT et celles de l'index de nécrose hépatique chez les rats test par rapport aux rats témoins.

L'extrait aqueux de chicorée (*Cichorium intybus* L) diminue aussi significativement les valeurs des enzymes hépatiques ASAT mais pas d'ALAT et diminue les valeurs de l'index de nécrose hépatique chez les rats tests par rapport aux rats témoins.

Mots clés : Enquête, Chicorée, Épine-vinette, activité hépatoprotectrice

LISTES DES ABREVIATION

ADP: Adénosine di-phosphate AP: Alcaloïdes pyrrolizidinique .

ATP: Adénosine tri-phosphate .

AFNOR: Association Française de Normalisation.

ALAT: Alanine amino transférase.

AMPK: Adénosine Monophosphate activated Protein Kinase.

ASAT: Aspartate amino transférase.

AZP: Azathioprine .

CAT: Enzymes antiperoxydatives catalases.

CCL₄: Tétrachlorure du Carbone .

IL₂ : Interleukine 2.

GPx: Glutathion peroxydase.

GABA: Acide gamma amino butyrique.

GGT :Gammaglutamyl-transférase.

GSH : Glutathion réduit .

GST: Glutathion-S-transférase.

LPS/BCG: Lipopolysaccharides /bilié calmette-guérin.

LDH: Lactate déshydrogénase.

LPO : Peroxydation lipidique.

mtor: Mammalian Target Of Rapamycin.

MDA: Malondialdéhyde (indicateur de la peroxydation lipidique).

PPAR- γ : Récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxisome .

SOD: Superoxyde dismutase.

TNF α : Interféron α .

TG: Triglyceride

PAL: Phosphatase alcaline.

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les causes d'hépatites aiguës graves.

Tableau 2 : Principales atteintes hépatiques et les principales molécules en cause.

Tableau 3 : Phytothérapie et hépatotoxicité : données cliniques, biologiques pour quelques exemples caractéristiques.

Tableau 4 : Quelques exemples de toxiques chimiques et les lésions hépatiques provoquées.

Tableau 5 : tableau représentatif des réponses de la population enquêtée en fonction de la région.

Tableau 6: résultats de screening phytochimique des extraits de chicorée et d'épine-vinette.

Tableau 7 : les moyennes des valeurs de [ASAT] des rats témoins et des rats traitées par épine-vinette.

Tableau 8: les moyennes des valeurs de [ALAT] des rats témoins et des rats traitées par épine-vinette.

Tableau 9: les moyennes des valeurs de [ASAT] des rats témoins et des rats traitées par chicorée.

Tableau 10 : les moyennes des valeurs de [ALAT] des rats témoins et des rats traitées par chicorée.

Tableau 11: les moyennes des valeurs de nécroses hépatique des rats témoins et des rats traitées par épine-vinette.

Tableau 12: les moyennes des valeurs de nécroses hépatiques des rats témoins et des rats traitées par chicorée .

LISTES DES FIGURES

Figure 1: Vue antérieure du foie

Figure 2: Coupe transversale d'un lobule hépatique

Figure 3: Les différentes phases de détoxification hépatique

Figure 4: Action sur berbérine sur les cellules cancéreuses.

Figure 5 : Poudre de chicorée.

Figure 6 : poudre d'épine-vinette.

Figure 7 : lames et lamelles.

Figure 8 : microscopes optiques.

Figure 9 : lames préparées pour l'étude de poudre.

Figure 10 : plaque chauffante et agitateur.

Figure 11 : réactifs utilisés pour screening phytochimique.

Figure 12 : capsules en porcelaine.

Figure 13 : Balance.

Figure 14 : mortier et poudre de plante.

Figure 15 : préparation de l'extrait de chicorée.

Figure 16 : préparation de l'extrait d'épine-vinette.

Figure 17 : matériels de dilution de l'alcool.

Figure 18 : matériels de préparation de la phase mobile.

Figure 19 : poudre d'épine-vinette.

Figure 20 : éthanol 60° utilisée.

Figure 21 : éthanol absolu+ eau distillé éprouvette.

Figure 22 : filtration de l'extrait d'épine-vinette pour CCM.

Figure 23 : matériels pour préparation de la phase mobile pour CCM D'Epine-vinette.

Figure 24 : dépôt de plusieurs bandes d'extrait sur plaque de CCM.

Figure 25 : plaque de CCM dans la cuve contenant la phase mobile et bien fermée.

Figure 26: bois de l'épine-vinette.

Figure 27 : fibre libérien a parois épaisse.

Figure 28 : fragments de subers.

Figure 29 : cellule scléreuse.

Figure 30 : prisme d'oxalate de calcium.

Figure 31 : les différentes bandes vues à la lumière UV de l'extrait d'épine-vinette séparées par CCM.

Figure 32 : rats en cage.

Figure 33 : rat sur la balance.

Figure 34 : cages des 3 lots de l'étude de l'activité hépatoprotectrices 5rats/lot.

Figure 35 : sérum et culots séparé par centrifugation + réactif pour dosage ASAT /ALAT.

Figure 36 : centrifugeuse réfrigérée.

Figure 37: automate pour dosage des paramètres biochimique /système ouvert.

Figure 38 : la loupe utilisée pour l'observation des nécroses hépatiques.

Figure 39 : seringues pour prélèvements intracardiaque.

Figure 40 : pied à coulisse pour mesurer les nécroses hépatique.

Figure 41 : matériels pour gavage.

Figure 42 : démonstration du gavage.

Figure 43 : démonstration de la dissection.

Figure 44 : foie dans le formol a 10%.

Figure 45 : foie fraîchement prélevée.

Figure 46 : nécroses hépatiques observées sous la loupe.

INTRODUCTION

Les pathologies hépatiques représentent un véritable problème de santé publique, à l'échelle mondiale, les affections hépatiques sont actuellement la cause de 1,16 million de décès et le cancer du foie de 788000 de décès, ce qui en fait, respectivement, les 11e et 16e causes de décès les plus courantes chaque année, ensemble, ils représentent 3,5 % de tous les décès mondial. Il s'agit d'une augmentation de 3% de mortalité liée au foie par rapport à 2000. Le pourcentage le plus élevé de décès régionaux attribuables à une maladie du foie a été observé en Amérique latine et dans les Caraïbes et au Moyen-Orient et à l'Afrique du Nord. (1)

La phytothérapie est une discipline à la fois très ancienne mais qui offre pourtant de nombreuses perspectives d'avenir, comme étant un traitement curatif ou préventif, seul ou en synergie avec d'autres molécules médicamenteuses. Parmi les maladies concernées par le traitement par les plantes médicinales "les affections hépatique "; cette démarche est motivée par le retour vers la source naturelle des médicaments, et le développement de la science qui a prouvé dans pas mal d'études l'efficacité et sécurité de la phytothérapie sur des bases et des données expérimentales.

L'activité hépatoprotectrices des extraits aqueux de deux plantes médicinales disponibles sur le marché des herboristes, considérées comme ayant des effets protecteurs sur le foie, ont été explorée par des essais in vivo.

Le foie étant un organe noble responsable d'une panoplie de mécanismes de régulations et de détoxifications dans notre organisme ; le souci de son bon fonctionnement et sa protection impose la recherche de nouveaux remèdes moins agressifs et sans effets secondaire.

L'objectif de ce travail est d'inventorier les plantes médicinales les plus utilisées pour leur activité hépatoprotectrice, dans les régions d'Aflou, Laghouat et Blida, et d'évaluer par la suite in vivo l'activité hépatoprotectrice de deux plantes médicinales résultats de l'enquête.

Afin de traiter le sujet, on a mené une enquête chez les herboristes les tradipraticiens et quelques pharmaciens d'officines, pour cerner les plantes médicinales les plus utilisées par la population dans le traitement ou la prévention des pathologies hépatiques. On a choisi les deux plantes les plus utilisées mais qui n'ont pas fait l'objet de plusieurs études prouvant leur action hépatoprotectrices. Nous avons également effectué des études botaniques phytochimique et des essais in vivo sur ces extraits. Notre recherche a enfin été complétée par une analyse épidémiologique évaluant la signification des activités présentées par ses plantes.

Nous voudrions vérifier si les drogues végétales couramment utilisées dans nos régions, préparé et administré selon les instructions suivies par la population présente vraiment des effets thérapeutiques protecteurs sur le foie. Nous verrons dans un premier temps qu'il est important d'inventorier les plantes médicinales prescrites par les herboristes, et de confirmée l'identité des espèces choisis. Nous devons également tenter d'évaluer leur activités sur des bases expérimentales avant de finalement interpréter statistiquement les résultats obtenus.

PARTIE THEORIQUE

1. GENERALITES SUR LES PLANTES MEDICINALES

1.1 PHYTOTHERAPIE

1.1.1 ORIGINE ET REPERE HISTORIQUE

La phytothérapie compte parmi les premières et les plus anciennes méthodes curatives depuis l'aube de l'humanité. C'est ainsi que les êtres humains utilisent des plantes depuis des siècles voire des millénaires à des fins thérapeutiques sur l'ensemble de notre planète, ce qui a permis aux hommes de générer au cours des siècles un large savoir et une immense expérience dans leur utilisation, historiquement parlant, la médecine classique n'existerait pas sans la phytothérapie.(1)

Les traces de l'utilisation des plantes médicinales dans des textes chinois datant de plus de 5000 ans avant J.C, papyrus d'Ebers, le premier recueil consacré aux plantes médicinales ; environ 1500 ans avant J.C ; proposant l'inventaire de 12 plantes accompagnées de leur mode d'utilisation. Les égyptiens qui possédaient déjà des notions de pharmacopée et plus de 200 plantes différentes. En Inde les « veda », livres sacrés contenant toute la sagesse divine, rédigés 1500 ans avant J.C. témoignent eux aussi de la connaissance des plantes médicinales.(2)

Plus tard la Grèce antique s'est distinguée avec les premiers thérapeutes du monde occidental ; HIPOCRATE symbole de la médecine fut le premier à mentionner des observations cliniques avec plus de 230 plantes médicinales, Théophraste « divin parleur » (qui fut certainement le botaniste le plus marquant de toute l'Antiquité. Il nomma plus de 500 espèces de plantes et se livra à des expérimentations sur certaines d'entre elles. (2)

Plus tard Dioscoride, herboriste grec (100 ans avant J.C), écrivit un recueil de cinq livres consacrés à plus de 500 espèces de plantes médicinales regroupant déjà les : Labiées, les Papilionacées, les Astéracées, les Apiacées, connu sous le nom de « *Materia Medica* », constitua à l'époque la référence principale en Europe. Sans oublier le père de la pharmacie, **Galien** (130-201 avant J.C), médecin personnel de l'empereur romain Marc Aurèle, qui écrivit seulement trois livres et se limita aux plantes qu'il appréciait personnellement. (1)

De son côté, l'épanouissement de la culture arabe (VII-XV siècles) fournissait d'excellente médecine et pharmacie qui furent à l'origine de découvertes importantes (Avicenne 980-1037). (2)

Par la suite, le développement des sciences n'est pas resté sans conséquences pour la phytothérapie, depuis le milieu du 20^{ème} siècle le développement des méthodes analytiques, pharmacologiques et cliniques a permis à la phytothérapie de faire ses preuves scientifiques.(1)

1.1.2 DÉFINITIONS

1.1.2.1 PHYTOTHERAPIE

Le mot "*phytothérapie*" se compose de deux racines grecques : *phuton* et *therapeia* et qui signifient "plante" et "traitement".

Un art thérapeutique quelque fois difficile à manier, c'est une discipline allopathique destinée à prévenir ou à traiter certaines maladies ou certaines troubles fonctionnelles, à l'aide de plantes, ou de parties de plantes, elle est aussi considérée comme agents de promotion de la santé, On l'appelle souvent « Herboristerie » en médecine occidentale. (2)(3)

A. HOMEOPATHIE

Est une de ces thérapies complémentaires, pour certains, elle signifie guérir le mal par le mal, pour d'autre, c'est une médecine utilisant des médicaments (substances doués d'effet thérapeutiques) d'origine naturelle à des doses minimales, en fait c'est une méthode thérapeutique qui met en applications clinique la loi de similitude et qui utilise des substances médicamenteuses à des doses faibles ou infinitésimales ce système a été développé par SAMUEL HAHNEMANN à Leipzig entre 1811-1820. (4)

B. AROMATHERAPIE

Aussi appelée « le traitement à l'huile essentielles » est définie comme « l'art et la science qui utilisent les extraits d'essences aromatiques de plantes fraîches pour équilibrer, harmoniser et promouvoir la santé du corps et de l'esprit » (Association pour l'aromathérapie holistique) (4)

L'aromathérapie est un système de guérison qui utilise des huiles essentielles, pour inhalations, pour massage, pour bains et même sous forme de parfums pour traiter les maladies et maintenir la santé. Le pouvoir curatif des substances aromatiques est connu depuis l'antiquité et les plantes médicinales aromatiques se trouvent dans toutes les cultures curatives du monde. (5)

1.1.2.2 MÉDECINE TRADITIONNELLE

La médecine traditionnelle est très ancienne. C'est la somme de toutes les connaissances, compétences et pratiques reposant sur les théories, croyances et expériences propres à différentes cultures, qu'elles soient explicables ou non, et qui sont utilisées dans la préservation de la santé, ainsi que dans la prévention, le diagnostic, l'amélioration ou le traitement de maladies physiques ou mentales.(6)

1.1.2.3 MEDECINE COMPLEMENTAIRE

Les termes « médecine complémentaire » ou « médecine alternative » font référence à un vaste ensemble de pratiques de santé qui ne font pas partie de la tradition ni de la médecine conventionnelle du pays et ne sont pas pleinement intégrées à son système de santé prédominant. Dans certains pays, ils sont utilisés de manière interchangeable avec le terme « médecine traditionnelle ». (6)

1.2 PLANTES MEDICINALES

1.2.1 DEFINITION

« Ce sont toutes les plantes qui contiennent une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles », Cette définition formulée par l'OMS affirme qu'une telle description permet de distinguer les plantes médicinales dont les propriétés thérapeutiques ont été prouvées et les composants ont été identifiées scientifiquement, de ceux qui n'ont pas fait l'objet d'une étude scientifique. (7)

Cette définition semble être incomplète, car on peut inclure dans les « plantes médicinales » :

- Plantes ou parties de plantes à propriétés thérapeutiques faisant l'objet d'une ou plusieurs Préparations galéniques, dite « magistrales ».
- Plantes utilisées dans l'extraction de substances pures soit pour l'usage médicinales direct ou pour l'hémisynthèse de produits médicinaux.
- Aliments, épices, plantes de parfumerie a usages médicinaux.
- Plantes fibreuses comme le coton, le lin, utilisée dans la fabrication des pansements chirurgicaux.(7)

1.2.2 DROGUE VEGETALES

Les drogues végétales sont essentiellement des plantes ou parties de plantes utilisées soit (le plus souvent) sous forme desséchée soit à l'état frais, obtenues à partir de plantes cultivées ou des plantes sauvages, autrement dit, c'est la partie « active » de la plante médicinale. Des conditions appropriées de collecte, de culture, de récolte, de séchage, de stockage et de conservation sont essentielles pour l'assurance de la qualité de cette drogue. (8)

1.2.3 COMPOSES DES PLANTES

1.2.3.1 DEFINITION

La plante procède une composition très complexe ; elle est constituée de milliers de substances. Telle une véritable usine, elle puise avec ses racines des éléments dans le sol (eau, minéraux, oligo-éléments). Et grâce à la photosynthèse réalisée dans les feuilles, élabore des molécules complexe appelées composés organiques, on distingue :

Métabolites primaires : Ce sont les matériaux nécessaires à la vie végétale, et qui présentent des activités pharmacologiques d'intérêt thérapeutique. (9)(8) Ce type de métabolite qui est directement impliqué dans la croissance, le développement et la reproduction normale d'un organisme ou d'une cellule, a une fonction physiologique dans cet organisme, c'est-à-dire une fonction intrinsèque. Ce composé est également désigné par métabolite central, cela signifie : métabolite présent dans tous les organismes ou cellules en croissance autonome. (9)

Métabolites secondaires : ce sont des composés plus spécifiques aux plantes, pas totalement différents des métabolites primaires. En effet, ils dérivent parfois des mêmes voies de biosynthèse et certains (10). Ce sont des substances plus complexes (parmi lesquelles on peut citer quelques grandes familles chimiques les flavonoïdes, les coumarines, les catéchols, les huiles essentielles, les vitamines). (8) Dans ce groupe de substances que l'on trouve les molécules les plus intéressantes en thérapeutiques. Elles ne sont pas dénuées d'intérêt non plus pour la plante. On sait que ces composés agissent comme agent de protections, et aussi comme des signaux d'échange avec son environnement. (8)(11)

1.2.4 PRINCIPES ACTIFS

1.2.4.1 DEFINITION

Les plantes médicinales possèdent dans leurs parties actives des substances (métabolites secondaires ou primaires) qui présentent des activités thérapeutiques, Ces substances sont appelées « des principes actifs ». (12)

1.2.4.2 CLASSIFICATION

Les métabolites secondaires/ primaires considérées comme ayant une importance thérapeutique sont classées en fonction de leur structures, les principales catégories étant les suivantes : (13)

A. LES TERPENES

Les terpènes sont le groupe le plus important et le plus diversifié des composés secondaires actifs, le nom de "terpène" est dérivé du mot "térébenthine", qui à son tour provient de l'ancien terme ter(e)binth français, qui signifie "résine". Ils sont tous dérivés chimiquement des unités d'isoprène 5-carbone assemblées de manière déférente. Les terpènes sont classés selon le nombre d'unités d'isoprène dans la molécule. (13)

- Divisé en : Monoterpènes, Sesquiterpènes, Diterpène, Triterpènes, Polyterpènes (11)

B. LES PHENOLES

Les acides phénoliques sont ubiquitaires dans les plantes ; bien que les phénols libres soient rares, l'acide gallique est relativement répandu et est le composé parent des gallotannins. Un groupe chimiquement hétérogène faisant une partie importante du système de défense des plantes. Les propriétés pharmacologiques de ce groupe sont mieux démontrées par l'activité antimicrobienne, le phénol lui-même a été le premier antiseptique utilisé en chirurgie. (13)

On trouve :

- *LES COUMARINES*

Les coumarines sont des phénols simples largement distribués dans les plantes jouant un rôle crucial dans le mécanisme de défense à l'égard des herbivores et le champignon. « Furane » est aussi un type de coumarines d'intérêt particulier dans sa phytotoxicité. (11)

- *LES LIGNINES*

Les Lignines est une branche très ramifiée de polymère de groupes phényl-propanoïdes, formé à partir de trois alcools différents à savoir, coniféryle, coumaryl et synapyl qui se sont oxydés en radicaux libres (ROS) par une enzyme peroxidase, réagit simultanément et aléatoirement pour former de la lignine. (11)

- *LES FLAVONOÏDES*

Flavonoïdes ont des fonctions très différentes, y compris la pigmentation et la défense. Les principaux groupes de flavonoïdes présents dans les fleurs sont Le « flavanones » et les « flavanols » qui protègent les cellules du rayonnement UV-B.

Les « isoflavanoïdes » sont des dérivés d'une flavanone intermédiaire, naringénine, présente dans les plantes, jouant un rôle critique dans le développement et la défense des végétaux. Il semble que la synthèse de ces flavonoïdes est une stratégie efficace contre les espèces réactives d'oxygène (ROS). (11)

- *LES TANNINS*

Les tanins sont des polyphénols qui ont la capacité de précipiter les protéines, ils sont considérés comme des toxines. Il existe deux grands types de tanins : « les tanins hydrolysables » et « les tanins condensés ». Parmi les tanins hydrolysables on distingue deux types : « les gallotannins » et « les ellagitannins » ; les ellagitannins sont trouvés dans des plantes d'intérêt médicinale. (13)

- *LES SAPONINES*

Les saponines sont des composés qui possèdent un groupement aglycone polycyclique avec un stéroïde (saponines stéroïdiennes) ou un triterpénoïde (saponines triterpénoïdiennes) attaché à une unité glucidique (chaîne mono saccharide ou oligosaccharide) ils ont la capacité de réduire la tension de surface et ils sont comme du savon. En formant une mousse dans des solutions aqueuses ils provoquent l'hémolyse des érythrocytes in vitro. (11)

C. LES HÉTÉROSIDES SOUFRES (GLUCOSINOLATES)

Comprennent GSH, GSL, Phytoalexines, Thionine et allinine qui ont été liés directement ou indirectement avec la défense des végétaux contre les agents pathogènes microbiens. GSH est l'une des principales formes de soufre organique dans la fraction soluble des plantes et joue un rôle important dans la croissance des plantes et comme antioxydants cellulaires en réponse au stress oxydant (11). Les glucosinolates, autrefois appelés hétérosides soufrés, ou « thioglucosides », sont des composés organiques rassemblant autour d'un atome de carbone un glucose via une liaison par un soufre, un groupe sulfate via l'atome d'azote du groupement oxime, et une génine variable, dérivant d'un acide aminé. Ce sont des métabolites secondaires présents dans 16 familles de plantes de l'ordre des Capparales, et en particulier de la famille

des Brassicaceae (les crucifères comme le chou ou le radis), qui agissent en tant que moyen de défense contre les ravageurs. Ils sont responsables de la saveur amère ou piquante de nombreux aliments communs comme la moutarde, les radis, le cresson, le chou-fleur etc.(14)

D. LES HÉTÉROSIDES CYANOGENIQUES

Ils comprennent les alcaloïdes, les cyanogènes, les glucosides et les acides aminés non protéiques. La plupart d'entre eux sont biosynthétisés à partir d'acides aminés communs. (11)

E. LES ALCALOÏDES

Les alcaloïdes sont des composés organiques contenant au moins un atome d'azote dans un hétérocyclique. Leur définition est problématique, car ils ne représentent pas un groupe homogène, on peut énumérer quelques types de base d'alcaloïdes : acridones, aromatiques, carbolines, éphédra, ergots, imidazoles, indoles, bisindoles, indolizidines, manzamines, oxindoles, quinolines, quinozolines, phenylisoquinolines, phenylethylamines, piperidines, purines, pyrrolidines, pyrrolizidines, pyrroloindoles, pyridines et tetrahydroisoquinolines. Les alcaloïdes présentent un éventail diversifié d'actions pharmacologiques, y compris l'analgésie, l'anesthésie locale, la stimulation cardiaque, la stimulation respiratoire et la relaxation, la vasoconstriction, la relaxation musculaire et la toxicité, et beaucoup d'autres actions. (13)

1.2.4.3 NOTION IMPORTANTES DE L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DES PLANTES SUR L'ORGANISME

▪ NOTION DE SYNERGIE

Il paraît impossible dans la plupart des plantes d'attribuer l'effet thérapeutique globale quelques principes actifs déterminés. Quand on considère un principe actif particulier, il faut avoir présent à l'esprit, deux notions essentielles : il est accompagné de ses précurseurs et de ses métabolites qui eux aussi peuvent être actifs et la plupart des constituants de la plante participent, à des degrés divers et d'une manière différente, à l'effet thérapeutique.

L'action thérapeutique globale d'une plante ne se résume pas à un constituant isolé, mais est la résultante de tous ses constituants, on parle de synergie entre les constituants.(12)

▪ « TOTUM » POUR UNE ACTION COMPLETE

Chaque principe actif ne possède souvent qu'une activité pharmacologique faible et limitée. C'est leur interaction que débouche sur une réelle activité pharmacologique. Il faut donc rechercher une présentation qui renferme le maximum de principes actifs différents pour avoir l'action thérapeutique globale de la plante. Il est donc préférable de prescrire des préparations qui contiennent la totalité des constituants actifs de la plante, c'est-à-dire qui contiennent le totum de la partie active de la plante. (12)

▪ NOTION DU TERRAIN

Définir le terrain est difficile, en effet c'est une notion qui apparaît dans les années 1950. La phytothérapie l'a reconnue en premier lieu dans les affections chroniques. Elle se fonde sur l'état d'un individu, qui est la résultante de son état physique, psychique, neurovégétatif et endocrinien. Cet état de base varie en fonction de l'état physique qui peut varier à travers le temps. Les éléments psychiques et neurovégétatifs sont relativement constants. L'état de base est aussi « personnel » et se retrouve aux différents âges de la vie, même si ses symptômes varient en fonction de l'âge, de l'activité et du mode de vie. (15)

1.3 PREPARATIONS ET FORMES GALENIQUES

1.3.1 DEFINITION

C'est la forme d'administration du principe actif, qui varie en fonction de la voie d'administration, des propriétés physico-chimiques de la matière active et parfois de la méthode d'extraction. Obtenues en soumettant les drogues à des différents types de traitements tel que : l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration, la fermentation... (1)

1.3.2 FORMES TRADITIONNELLES

Issue des méthodes traditionnelles usuelle de nos parents, se sont surtout des préparations liquides, obtenues par traitement de la plante ou la drogue végétale dans une solution à un ou plusieurs solvants (eau, alcool glycérol), ce sont toutes des extraits de plantes.(12)

1.3.2.1 LES TISANES

Consommé sous forme d'infusions ou décoctions, préparées à partir de différentes parties de plantes médicinales, c'est-à-dire herbes, fleurs, fruits, feuilles, graines, écorces et racines. Des préparations aqueuses (eau + drogue végétales). (16)

A. INFUSION « SOLVANT BOUILLANT »

Infusum, préparation obtenue en ajoutant de l'eau bouillante à la quantité requise de drogue végétale dans un récipient couvert pendant cinq à dix minutes avant qu'il ne soit filtré, vaguement appelé "thé".(5)

On utilise « l'infusion » quand la drogue est une partie fragile de la plante (feuilles, fleurs...).

B. DECOCTION « SOLVANT MAINTENU A L'EBULLITION »

Décoctum, une préparation obtenue en ajoutant de l'eau froide à la quantité requise de la drogue végétale, qui est ensuite chauffée à ébullition et laissée mijoter de cinq à dix minutes.

On utilise « la décoction » quand la drogue en question est une partie rigide et résistante.(5)

1.3.2.2 MACERATION « SOLVANT FROID »

Désigne la préparation faite en ajoutant de l'eau froide la quantité requise de drogue végétal, qui est lassée tremper à la température ambiante pour six à huit heures. (5)

1.3.2.3 LA DIGESTION « SOLVANT TIEDE »

Une préparation obtenue en ajoutant de l'eau tiède à la quantité requise de la drogue végétale.

1.3.2.4 LES EXTRAITS

A. LES EXTRAITS SECS

Il Englobe : extraits secs, extraits secs pulvérulents, nébulisât, lyophilisats. Présentation sous forme de gélules, plus rarement de comprimés, répondant à la demande des consommateurs de produits pratiques et transportables.

Le nébulisât ou extrait sec nébulisé se présente sous forme d'une fine poudre très hygroscopique.

Mode de préparation :

Phase 1 : extraction des principes actifs par macération ou lixiviation de la plante broyée dans l'eau (qui donnera un extrait sec aqueux) dans l'alcool à différents titres (qui donnera un extrait sec hydroalcoolique).

Phase 2 : filtration et concentration sous pression réduite et à basse température pour obtenir un extrait liquide.

Phase 3 : élimination du solvant liquide par séchage pour obtenir l'extrait sec proprement dit.

Élimination du solvant :

Par lyophilisation : elle consiste à dessécher un produit congelé par sublimation, ce qui permet de conserver l'arôme (rarement utilisé pour les plantes médicinales).

Par nébulisation : l'extrait liquide est projeté sous forme de brouillard et le solvant éliminé par évaporation ultra-rapide (d'une à quelques secondes) dans un courant d'air chaud, en enceinte close (procédé de fabrication du lait en poudre). (17)

B. LES EXTRAITS FLUIDES

L'extrait fluide classique (EF) est préparé en épuisant la drogue végétale réduite en poudre par lixiviations en plusieurs passages successifs dans l'alcool éthylique ou autre solvant. Selon le procédé le plus récent, on réalise l'opération sous pression réduite et à température ambiante, ce qui assure une bonne stabilité des composés végétaux sensibles à l'action de la chaleur. L'extrait fluide ainsi réalisé possède un rapport d'extraction de 1 :1 (1 gramme d'extrait fluide correspond à 1 gramme de drogue sèche). (18)

1.3.2.5 LES TIENTURES

Préparé par macération de la plante fraîche dans l'alcool (sauf pour les plantes exotiques), pendant 21 jours dans l'alcool à 95°, une quantité de plante variable selon sa teneur en eau pour obtenir un titre alcoolique final voisin de 70°, puis on décante, enfin on filtre en opérant une expression du résidu. La Teinture-mère est une souche de départ pour les dilutions homéopathiques, le rapport d'extraction final de la T.M. est de 1/10. L'utilisation de la plante fraîche vivante induit une efficacité supérieure mais la composition de la TM n'est pas superposable à celle de préparations de plantes séchées. (19)

1.3.2.6 ELIXIR

Préparation liquide qualifiée de « médicament » qui résulte du mélange de sirop de sucre ou de glycérine avec de l'alcool et renfermant des substances actifs ou aromatiques liquides, tels les élixirs parégoriques, de Garus, de terpine, et de l'élixir dentifrice. (20)

1.3.2.7 CATAPLASME

Cataplasme, aussi appelé plâtre hydrogel, est un nouveau plâtre pour usage externe. Le médicament est dissous ou mélangé avec une matrice de polymère soluble dans l'eau, puis épandre sur la surface des matériaux de support pour application cutanée(21)

1.3.3 LES HUILES ESSENTIELLES

1.3.3.1 DEFINITION

Les huiles essentielles sont des produits de composition généralement complexe, renfermant des métabolites secondaires volatils contenus dans les végétaux et plus ou moins modifiés au

cours de leur extraction. Biosynthétisées par les végétaux supérieurs en réponse à des conditions de stress et surtout pour combattre les agents infectieux ou parasitaires. (22)

Une huile essentielle est un extrait liquide et aromatique obtenu généralement par distillation à la vapeur d'eau à partir d'une plante, et qui en concentre les actifs volatils. Elle représente la quintessence de la plante, sous forme de concentré, riche d'une très grande variété de substances actives identifiées très précisément par analyse chromatographique.

L'AFNOR (Association Française de Normalisation) a donné une définition précise et officielle de l'huile essentielle, qui doit être « *obtenue à partir d'une matière première d'origine végétale, après séparation de la phase aqueuse par des procédés physiques : soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe des Citrus, soit par distillation sèche* ».

1.3.4 LES FORMES GALENIQUES MODERNES

1.3.4.1 DEFINITION

Ce sont des poudres de plantes, la forme pulvérulente des drogues végétales, dont la préparation implique le séchage préalable à une température précise, ou une cryodessiccation des drogues végétales divisées, certaines poudres doivent être tamisées, obtenant ainsi une classification granulométrique des poudres de plantes décrite à la pharmacopée européenne servant de matière première pour la préparation de formes pratique. (23)

2. GENERALITE SUR LE FOIE ET L'HEPATOTOXICITE

2.1 RAPPELE ANATOMOPHYSIOLOGIQUE

2.1.1 ASPECT MACROSCOPIQUE DU FOIE

Le foie est la glande la plus volumineuse du corps (28 cm sur 10 cm sur 8 cm). Elle pèse entre 1,6 et 2 kg. Elle est située sous le diaphragme, du côté droit et est de couleur brun-rouge. Elle est entourée par la capsule fibreuse du foie ou capsule de Glisson. La face supérieure est lisse ; la face inférieure concave présente le hile hépatique, par où passent les vaisseaux sanguins et les conduits biliaires (figure 2.1).(24)

Le foie comprend quatre lobes : deux gros lobes droit et gauche, et deux lobes plus petits, le lobe caudé et le lobe carré, situés sur la face postérieure, irrégulière du foie. Le foie est entouré par une capsule de tissu conjonctif ; il est partiellement recouvert par le péritoine.(25)

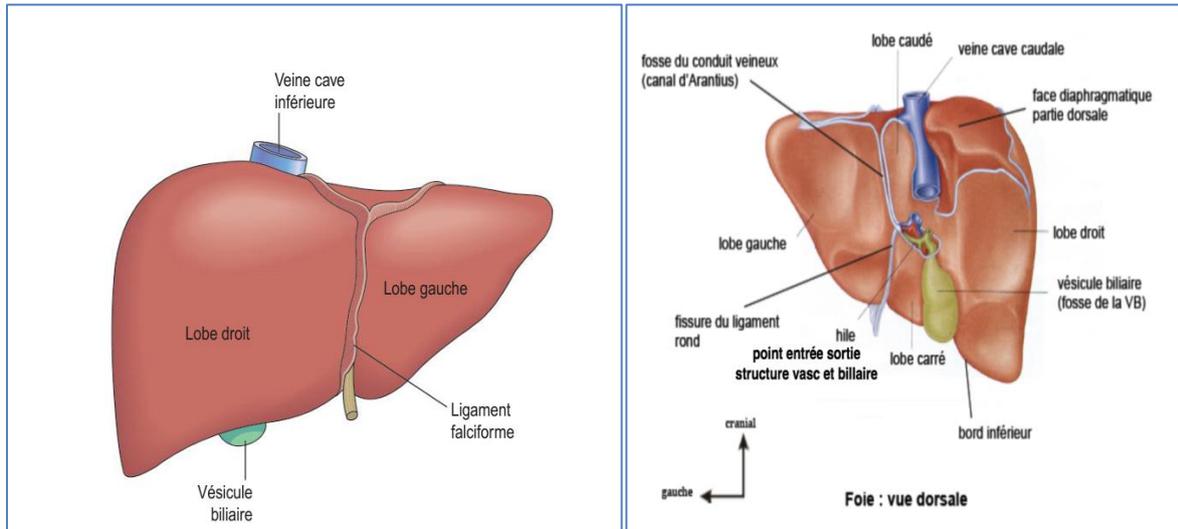


FIGURE 1 : VUE ANTERIEUR DU FOIE (IN : WAUGH A., GRANT A. ROSS ET WILSON ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE NORMALES ET PATHOLOGIQUES. PARIS : ELSEVIER-MASSON ; 2011).

2.1.2 HISTOLOGIE DU FOIE

2.1.2.1 ORGANISATION ET UNITE FONCTIONNELLE

Le parenchyme hépatique est constitué d'unités fonctionnelles microscopiques, les lobules hépatiques hexagonaux de Kieran, qui se caractérisent par trois types d'éléments, les capillaires radiés, ou sinusoides, qui sont entourés par un cylindre de cellules hépatiques formant les travées hépatocytaires de Remak et les canalicules biliaires.(24)

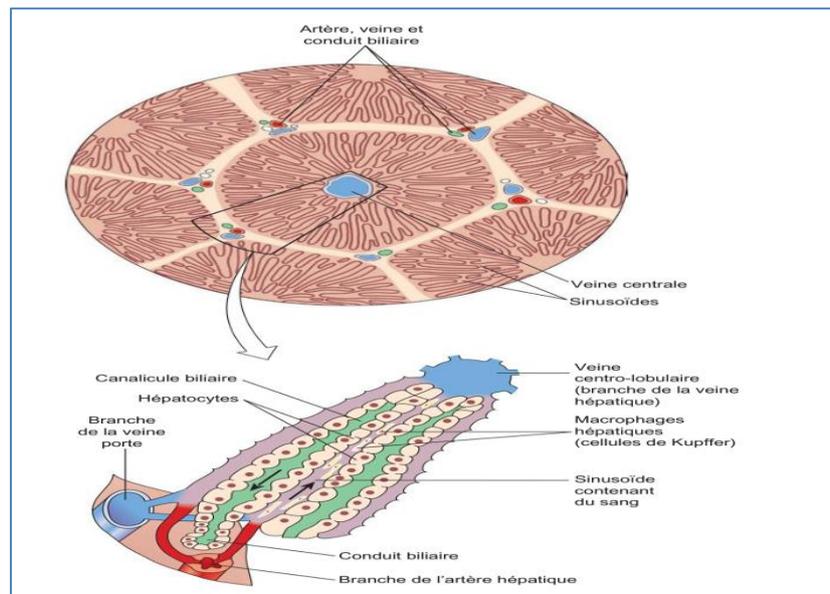


FIGURE 2 COUPE TRANSVERSALE D'UN LOBULE HEPATIQUE ;(IN : WAUGH A., GRANT A. ROSS ET WILSON ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE NORMALES ET PATHOLOGIQUES. PARIS : ELSEVIER-MASSON ; 2011).

2.1.2.2 VASCULARISATION DU FOIE

Il très richement vascularisé, recevant 25 à 30 % du débit cardiaque. Le flux sanguin parvient au foie par le hile hépatique pour les deux tiers par la veine porte qui contient du sang pauvre en O₂ et riche en nutriments, et pour un tiers par l'artère hépatique qui contient du sang riche en O₂. Le sang porte se mélange avec le sang artériel à l'entrée des sinusoides hépatiques, qui sont des capillaires en contact très étroit avec les cellules hépatiques. Ces sinusoides se drainent au centre des lobules par des veinules centro-lobulaires, qui vont former les trois veines sus-hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure.(24)

2.1.2.3 CELLULES COMPOSANT LE FOIE

A. *LES HEPATOCYTES, OU CELLULES PARENCHYMATEUSES*

Elles représentent 65 % des cellules hépatiques, présentent deux pôles fonctionnels : pôle sinusoidal ou vasculaire, en contact direct avec les cellules endothéliales des capillaires, ce qui facilite les échanges entre le sang et l'hépatocyte, et un pôle canaliculaire ou biliaire définissant le canalicule biliaire.(24)

B. *LES CELLULES ENDOTHELIALES*

Elles représentent 20 % des cellules hépatiques, possède des fenêtres larges, ce qui assure des échanges importants entre le sinusoides et l'hépatocyte.(24)

C. *LES CELLULES DE KÜPFER*

Elles sont situées à la surface luminale des cellules endothéliales et ont des fonctions de macrophages. Elles sont en particulier impliquées dans la phagocytose des hématies âgées et dans la dégradation de l'hémoglobine. (26)

D. *LES CELLULES DE ITO*

Elles sont impliquées dans de nombreux processus métaboliques tels que celui de la vitamine A, la sécrétion de médiateurs, elle sont spécialisées dans le stockage des graisses et représentent 5 % des cellules hépatiques.(26)

2.1.2.4 INNERVATION DU FOIE

L'innervation du foie est assurée par les fibres nerveuses sympathique et parasympathique. La particularité réside dans le fait qu'elles forment une espèce de plexus commun : il y en a deux (antérieur et postérieur) qui sont formés au niveau du hile : une en avant de la structure vasculaire et un en arrière. (27)

2.2 FONCTIONS HEPATIQUES

Le sang de la veine porte parvient au foie chargé de très nombreuses substances issues de la digestion ou de l'activité des organes du système digestif. Ces molécules sont absorbées par les cellules du foie qui sont dotées d'enzymes spécifiques et permettent leur transformation

chimique. Ces modifications effectuées par le foie sont vitales pour l'organisme ; elles ont pour objectifs principaux :

- Le stockage et la répartition des nutriments issus de la digestion
- La dégradation des substances toxiques
- La synthèse de la plupart des protéines du sang
- la production de la bile.(28)

2.2.1 FONCTION METABOLIQUE

A- Les glucides :

Les glucides (glucose, fructose, galactose) sont transformés en glycogènes et stockés au sein des hépatocytes. En fonction des besoins de l'organisme, le foie retransforme ensuite ce glycogène en glucose, et le libère dans la circulation sanguine. Si les réserves de glycogène sont épuisées, les cellules hépatiques peuvent aussi synthétiser du glucose à partir d'acides aminés notamment. On parle alors de néoglucogenèse.(29)

B- Les lipides :

Les lipides parvenant au foie sont transformés en triglycérides et stockés dans les cellules hépatiques. En réponse aux besoins énergétiques du corps, ces triglycérides peuvent être ensuite divisés en acides gras et utilisés.(29)

2.2.2 SYNTHÈSE DES PROTÉINES SANGUINES

A partir des protéines et acides aminés issus de la digestion, les cellules du foie synthétisent la majorité des protéines sanguines :

- L'albumine
- Toutes les globines (hémoglobine, globuline...)
- Et les facteurs de la coagulation.

En cas de dysfonctionnement hépatique, on observe donc un déficit de ces protéines dans le sang. Le manque d'albumine entraîne notamment l'ascite. Les troubles de la coagulation donnent lieu à des hémorragies.(28)

2.2.3 DETOXIFICATION

Certaines substances qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme : le rôle du foie est de dégrader ces substances en produits non-toxiques. Les produits liposolubles sont ensuite reversés dans la bile, puis dans l'intestin, et éliminés dans les selles. Les produits hydrosolubles sont reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins : ils sont éliminés par les urines.

Ainsi, l'ammoniaque, qui est naturellement produite par le colon lors de la décomposition du contenu digestif, possède une forte toxicité neurologique. Menée au foie par la veine porte, celle-ci est dégradée par les cellules hépatiques en urée, puis éliminée dans les urines.

Le foie joue aussi un rôle essentiel dans le cycle de décomposition de l'hémoglobine produit de la bilirubine libre qui est toxique et peut être nocive ; elle possède une couleur jaune caractéristique. Transformée en bilirubine conjuguée, non toxique par le foie. Celle-ci est ensuite déversée dans la bile, dont elle est un des composants majeurs.

L'alcool (éthanol) ingéré parvient aussi pour l'essentiel jusqu'au foie. Absorbé par les cellules hépatiques, il est transformé en acétaldéhyde puis en acétate. Ces substances sont reversées dans le sang et éliminées par voie rénale. Mais l'éthanol et l'acétaldéhyde ont un effet toxique et entraînent la stéatose hépatique.

Les médicaments pris par voie orale parviennent de la même façon au foie : celui-ci absorbe et élimine une partie des substances actives du médicament. Les dosages des médicaments prennent en compte cette intervention du foie, qu'on appelle « effet de premier passage ». (28)

2.2.4 FONCTION BILLIERE

La bile est élaborée et sécrétée par les hépatocytes, le flux dépendant de la sécrétion des acides biliaires, puis modifiée par les cellules épithéliales des canaux biliaires. L'excrétion de la bile est nulle en période inter-digestive. En période postprandiale, c'est l'arrivée des lipides et des acides aminés dans le duodénum qui déclenche la libération par les cellules endocrines duodénales de la cholécystokinine. Cette dernière se fixe sur des récepteurs spécifiques exprimés sur les fibres musculaires lisses de la vésicule et entraîne la contraction de la vésicule biliaire qui se vide, l'apparition d'ondes péristaltiques le long du conduit cholédoque et l'ouverture du sphincter d'Oddi. Cette action de la cholécystokinine est complémentaire de son action stimulante de la sécrétion enzymatique du pancréas et inhibitrice de la vidange gastrique. (24)

2.3 L'HEPATOTOXICITE

2.3.1 HEPATOTOXOCOTE MEDICAMENTEUSE

2.3.1.1 GENERALITE

L'hépatotoxicité des xénobiotiques est un problème de santé publique et constitue un véritable challenge pour les médecins, l'industrie pharmaceutique et les agences de santé. Pour l'industrie pharmaceutique, les challenges sont la relative fréquence de l'hépatotoxicité des nouvelles molécules pouvant aboutir à un retrait rapide du marché et sa détection au stade le plus précoce possible pour éviter des années de développement inutiles, la fréquence des

hépatites médicamenteuses n'a pas diminué au cours des dernières années et constitue la principale cause de mortalité liée aux médicaments et de retrait du marché.(29)

2.3.1.2 ASPECT EPIDEMIOLOGIQUE

L'épidémiologie de l'hépatotoxicité des médicaments reste encore mal documentée. Elle repose essentiellement sur des données rétrospectives recueillies à partir des bases de données des centres de pharmacovigilance, des cohortes recueillies dans des services spécialisés et les données collectées par l'industrie pharmaceutique. Les médicaments ayant une forte prévalence de toxicité (> 1 %), sont généralement retirés avant même la mise sur le marché. La fréquence maximale des médicaments commercialisés est aux alentours de 1 %. Ainsi, les premiers cas d'hépatotoxicité sont habituellement rapportés au cours des deux premières années de mise sur le marché D'autres études prospectives, américaines, ont été récemment publiées. L'une d'elle était centrée sur les hépatites aiguës graves à partir d'un réseau mis en place depuis 1998 (US Acute Liver Failure Group). Entre 1998 et 2007, la principale cause était le paracétamol, suivi par les médicaments pris aux doses recommandées, au même niveau que les hépatites virales (Tableau 1). (29) (30)

Tableau 1	
Causes d'hépatites aiguës graves.(31)	
Étude prospective de 1998 à 2007 (US Acute Liver failure group) : 1147 malades	%
Intoxication au paracétamol	46
Autres médicaments	11
Hépatites virales A + B	10
Hépatites auto-immunes	5
Hépatite ischémique	4
Maladie de Wilson	2
Autres causes	7
Causes inconnues	14

2.3.1.3 PATHOGENESE ET MECANISME DE TOXICITE

Les métabolites des médicaments subissent et engendrent une foule de réactions biochimiques, selon le polymorphisme génétique propre à chaque patient. De nombreux mécanismes sont impliqués, comme la déplétion en ATP ou en glutathion, les liaisons covalentes avec des protéines, lipides ou acides nucléiques. Dans les études in vivo, les deux mécanismes initiaux de l'atteinte hépatique médicamenteuse seraient l'apoptose cellulaire activée par les TNF- α et/ou l'inhibition de la fonction mitochondriale, produisant un excès de radicaux libres entraînant une peroxydation lipidique, des lésions de la membrane cellulaire, puis la mort cellulaire. Dans les atteintes hépatiques d'origine immun, l'événement

initiateur est la formation d'un métabolite réactif, qui, lié au cytochrome produit un néo-antigène. Celui-ci, lorsqu'il est présenté au système immunitaire, déclenche la synthèse d'anticorps dirigés soit contre le cytochrome, soit contre le néo-antigène.(30)

2.3.1.4 TYPAGE D'HEPATITE EN FONCTION DU MECANISME D'INSTALLATION

A. *HEPATITES TOXIQUES PAR SURDOSAGE*

Dans ce cas, l'hépatite est prévisible, très précoce, sans signe d'hypersensibilité et son évolution est souvent fatale sans transplantation hépatique. Le prototype est l'intoxication au paracétamol lors d'une tentative de suicide. Ce surdosage peut être aussi involontaire et facilité par un cofacteur comme la consommation régulière et excessive d'alcool. Les autres exemples sont très rares ou historiques : amineptine et aspirine.(29)

B. *HEPATITES IDIOSYCRASIQUES*

Elles surviennent à doses thérapeutiques, ne sont pas prévisibles et n'atteignent qu'une petite proportion des sujets traités, en général 1/100 à 1/100 000. On en distingue plusieurs types suivant l'existence ou non de facteurs immunologiques.(29)

C. *HEPATITES IDIOSYCRASIQUES METABOLIQUES*

Elles ne s'accompagnent pas de signes d'hypersensibilité et sont habituellement de type cytolytique. Pour un même malade, l'atteinte hépatique peut être reproduite avec le même délai en cas de réexposition au médicament responsable dans les mêmes circonstances qu'au cours du premier épisode. Il s'agit de l'isoniazide, la pyranizamide, la tacrine, la troglitazone et le ximelagatran.(29)

D. *HEPATITES IDIOSYCRASIQUES IMMUNOALLERGIQUES*

Elles sont fréquemment liées à une réaction dirigée contre un néoantigène résultant de la fixation covalente des métabolites réactifs sur des constituants de l'hépatocyte présents sur la membrane plasmique. Associée à des manifestations d'hypersensibilité.(29)

E. *HEPATITES IDIOSYCRASIQUES AUTO-IMMUNITAIRES*

A cause de la formation d'auto-anticorps sériques. Certains (anticorps anti muscle lisse, anticorps anti noyau) ne sont pas spécifiques (nitrofurantoïne, fénofibrate), d'autres sont

spécifiques pour un médicament donné. L'aspect clinique est celui des hépatites immunoallergiques avec présence d'un auto-anticorps sérique.(29)

2.3.1.5 PRINCIPAUX MEDICAMENTS HEPATOTOXIQUES

Plus de 1200 molécules sont répertoriées. Les hépatites aiguës qui représentent 90 % des événements sont classées en hépatites cytolytiques, cholestatiques ou mixtes. Les principaux médicaments sont présentés dans le tableau. Certains médicaments peuvent entraîner une hépatopathie chronique ou une cirrhose. Les principaux sont l'amiodarone, le méthotrexate dont le rôle a été néanmoins surestimé, l'isoniazide, la nitrofurantoïne, l'iproniazide, le tamoxifène, l'acide valproïque, l'halothane, l'iproniazide et la vitamine A . Certains médicaments entraînent une stéatose micro- ou macro vacuolaire ou une stéatohépatite, en particulier, les corticostéroïdes, le méthotrexate, certains anti-inflammatoires, les cyclines, l'aspirine, la didanosine.(29)

Atteintes hépatiques	Molécules responsables	Doses supposées toxiques
Hépatites (cytolytiques ou immunoallergiques)	Aspirine Paracétamol Halothane Isoniazide Diclofénac	De 1800 à 3200 mg/J 4g/J (prise chronique) Lors d'anesthésies répétées Posologie usuelle : 4 à 5 mg/kg/J 75 à 150 mg/kg/J (prise chronique)
Hépatites fulminantes	Paracétamol Pyrazinamide Carbamazépine	>7,5g en une seule prise (surdosage) Forte dose (max 2g/J) > 2mois et majorée par l'association à la Rifampicine Posologie usuelle : 10 à 15 mg/kg/J
Cholestases	Amitriptyline Contraceptifs oraux (oestroprogestatifs) Chlorpromazine Carbamazépine Amoxicilline/Acide-clavulanique	Posologie usuelle : 25 à 150 mg/J Posologie usuelle Jusqu'à 600mg/J (prise chronique) Posologie usuelle : 10 à 15mg/kg/J (immunoallergique) Posologie usuelle : 1g maximum 4x/J (immunoallergique)
Stéatoses	Corticoïdes Méthotrexate Amiodarone Certaines chimiothérapie anticancéreuses (5-fluorouracile, irinotécan, cisplatine) Acide valproïque	Traitement chronique et dose supra thérapeutique Dose élevée en IM ou traitement au long court par VO soit max. 25mg/sem 200 à 300 mg/J, à long terme Aux doses usuelles Doses usuelles : 20 à 30mg/kg/J au long court
Maladies vasculaires	Contraceptifs oraux (oestroprogestatifs) Azathioprine Méthotrexate	Posologie usuelle Traitement à long terme aux doses usuelles Dose élevée en IM ou traitement au long court par VO soit max. 25mg/sem

Tableau 2 : Principales atteintes hépatiques et les principales molécules en cause(32)

2.3.2 HEPATOTOXICITE DE CERTAINS PLANTES MEDICINALES

2.3.2.1 CERTAINS PRINCIPES ACTIFS A EFFET HEPATOTOXIQUE

A- Les kavalactones (*Piper methysticum*)

Les kavalactones sont le principe actif de la plante et sont responsables de l'effet sédatif des extraits de kava, peut-être par blocage des récepteurs GABA (acide gamma amino butyrique). Les spécialités de phytothérapie à base de kava commercialisées en Europe de l'Ouest et aux États-Unis (60 % d'alcool ou d'acétone au minimum) contiennent 30 fois plus de kavalactones que les extraits aqueux traditionnels de cette plante. En cas d'ingestion d'un extrait alcoolique ou d'acétone de kava, les mécanismes de détoxification de l'organisme seraient saturés et cette accumulation de kavalactones serait alors responsable des lésions hépatiques.(33)

B- Le thé vert (*Camellia sinensis*)

Les mécanismes impliqués dans l'hépatotoxicité du thé vert ne sont pour l'instant pas connus. Lorsque les premiers cas d'hépatotoxicité liée à la prise d'Exolise®, la contamination d'un lot par un agent extérieur avait été évoquée devant l'absence de molécule connue pour être hépatotoxique entrant dans la composition de ce produit de phytothérapie.(33)

C- Jin Bu Huan (*Lycopodium serratum*)

Jin Bu Huan fait partie de nombreuses plantes médicinales chinoises disponibles à travers le monde et qui a été utilisée depuis plus de 1 000 ans pour ses propriétés sédatives et analgésiques. Depuis la commercialisation de cette plante en Amérique du Nord il y a presque 20 ans sous forme de comprimés vendus notamment dans les drugstores, au moins 10 observations d'hépatotoxicité ont été notifiées aux États-Unis. Les mécanismes de l'hépatotoxicité du Jin Bu Huan pourraient inclure une toxicité directe ou un mécanisme immuno-allergique (réaction d'hypersensibilité ou réaction idiosyncratique).(33)

D- *Teucrium chamaedrys* (germandrée petit-chêne)

La germandrée petit-chêne contient des flavonoïdes, des triterpènes mais aussi des diterpènes lactoniques lipophiles à noyau furanique. Ces diterpènes sont responsables de la toxicité hépatique après activation par le cytochrome P450 : déplétion en glutathion et en thioprotéines, entraînant un accroissement du calcium intracellulaire et par suite apoptose des cellules et donc nécrose hépatique.(34)

E- Alcaloïdes de la pyrrolizidin

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques (AP) sont des toxines naturellement produites par certaines espèces de plantes cultivées et parfois par des espèces récoltées en même temps que la plante cultivée. Le foie est le principal organe cible des effets indésirables induits par l'AP.(35)

Il a été montré que l'hépatotoxicité des alcaloïdes de la pyrrolizidine était dose-dépendante et reproductible chez l'animal. L'analyse quantitative de la présence d'alcaloïdes de la pyrrolizidine insaturés par spectrométrie a permis de déterminer qu'une dose cumulée de 18

mg/kg d'alcaloïdes de la pyrrolizidine était nécessaire avant d'observer les premiers signes cliniques d'hépatotoxicité, des lésions hépatiques étant présentes histologiquement dès 15 mg/kg.(33)

F- Le chardon à glu (Atractylis gummifera L) et Impila (Callilepis laureola)

L'hépatotoxicité de ces 2 plantes serait liée à la présence d'un glucoside, l'atractylate de potassium. La présence de l'atractylate de potassium dans le chardon à glu et Callilepis laureola expliquerait des tableaux cliniques très proches : nécroses hépatique et rénale, délai de 24 heures avant apparition des symptômes. Ce composé inhiberait de façon compétitive le transport d'ADP et d'ATP, entraînant donc un blocage de la phosphorylation oxydative mitochondriale. L'atractylate de potassium pourrait également induire une apoptose hépatocytaire en augmentant la perméabilité de la membrane mitochondriale par création de pores de transport. (33)

2.3.2.2 LA CLINIQUE

Elle est Représentée dans le tableau suivant :

Plante	Délai avant apparition des symptômes	Symptômes	Biologie
Chardon à glu	24 heures	Douleurs abdominales, vomissements	Hépatite cytolytique (évoluant vers une insuffisance hépatique),insuffisance rénale
Impila	24 heures	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée	Insuffisances hépatique et rénale
Alcaloïds pyrrolizidine	19 à 45 jours	Douleurs abdominales, ascite, hépatomégalie	Hépatite cytolytique
Germandrée petit-chêne	9 semaines	Douleurs abdominales, nausées et vomissements, asthénie, fièvre	Hépatite cytolytique (ou mixte)
Jin Bu Huan	20 semaines	Asthénie (100%), hépatomégalie (71 %),fièvre (57 %), nausées(57 %), douleurs abdominales (43 %), ictère(43 %), vomissements(28 %), prurit (28 %)	Hépatite cytolytique ou mixte ; hyperéosinophilie (30 %)
Extraits hydro-alcooliques de thé vert	9 jours à 5 mois	Douleurs abdominales, nausées, ictère, asthénie, céphalées	Hépatite mixte
Kava	3 à 6 semaines	Troubles de la coordination motrice, ataxie, blépharospasme, sédation, mouvements anormaux, diminution des performances visuelles	Hépatite cholestatique

Tableau 3: Phytothérapie et hépatotoxicité : données cliniques, biologiques pour quelques exemples caractéristiques (33)

2.3.3 HEPATOTOXICITE LIE AUX AGENTS CHIMIQUES

L'exposition à des produits chimiques est un problème croissant dans les sociétés industrielles. Le risque est plus difficile à apprécier que pour les médicaments car il n'existe pas de réseaux spécifiques qui recueillent les effets secondaires. De plus, les effets à long terme à des expositions intermittentes à doses variables, susceptibles de produire des maladies chroniques du foie et des cancers, restent peu connus.

Les mécanismes de toxicité des agents industriels sont similaires à ceux des médicaments classiques avec la formation de métabolites réactifs, de radicaux libres entraînant différentes lésions cellulaires. (29)

- Les principaux agents chimiques hépatotoxiques :

L'agent chimique	Lésion hépatique
Tétrachlorure de carbone	Cirrhose, cancer du foie
Chloroforme	Stéatose , nécrose hépatique
Trichloréthylène	cytolyses hépatiques le plus souvent infra-cliniques et transitoires ainsi que des cas graves, isolés, d'hépatite fulminante suite à l'inhalation de fortes concentrations.
Tétrachloroéthylène	Nécrose hépatique
PCB	Les PCB sont des inducteurs des enzymes hépatiques hépatomégalie, élévation de la γ -glutamyl transeptidase (γ -GT) et des aminotransférases ASAT et ALAT) cancérogènes
Trinitrotoluène	Nécrose, stéatose
Chlorure de méthylène	Nécrose hépatique, stéatose

Tableau4 :quelques exemples de toxiques chimiques et les lésions hépatiques provoquées (36) (37)

3. EFFET HEPATOPROTECTEUR DES PLANTES MEDICINALES

3.1 DEFINITION

L'effet hépatoprotecteur peut s'exprimer par des différents mécanismes :

- *Action amphocholérétique :*

C'est la capacité d'augmenter la sécrétion biliaire, ou la diminuer. Donc elle assure un fonctionnement harmonieux de la vésicule agissant aussi bien sur la formation de la bile que son évacuation. Une vésicule qui fonctionne bien est un gage de bonne digestion et permet d'éviter la formation de calculs biliaires.(38)

- *Action cholérétique :*

La stimulation de la sécrétion de bile par la vésicule biliaire (cholère). La bile stimule les hépatocytes (cellules du foie) et facilite la digestion des graisses.(39)

- *Action cholagogue :*

L'évacuation de la bile de la vésicule et des voies biliaires extra-hépatiques vers l'intestin.(40)

- *Action hépatoprotectrice :*

C'est le fait d'augmenter la résistance des cellules du foie en cas d'inflammation d'origine toxique ou infectieuse, notamment suite à un traitement médicamenteux ou à une chimiothérapie.(41)

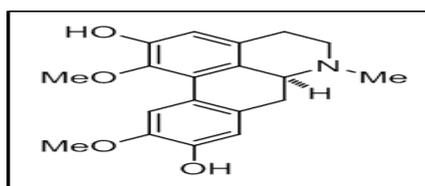
3.2 PRINCIPES ACTIFS HEPATOPROTECTEURS

3.2.1 ALCALOIDES

PRINCIPEAUX ALCALOIDES HEPATOPROTECTEURS

A- Boldine

Structure :



Source végétale : Boldo [*Peumus boldus* Molina, Monimiaceae] feuilles.(42)

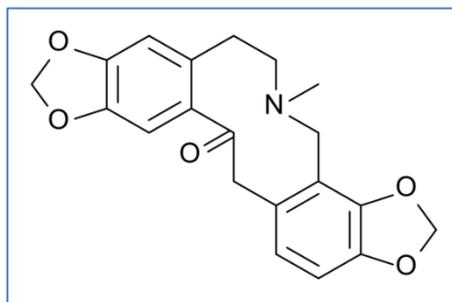
Cible moléculaire et Propriétés pharmacologiques :

- Cholérétique. (42)

- Hépatoprotecteur, protège de la toxicité du cisplatine,(43) des dommages hépatiques produits par l'hydroperoxyde de tert-butyle.(44)
- stimule l'activité de la glutathion S-transférase (détoxification). (45)

B- Protopine

Structure :



Famille moléculaire : Alcaloïde isoquinoléique. (46)

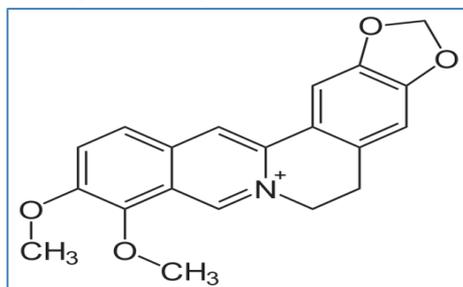
Source végétale : Fumeterre [*Fumaria officinalis* L. *Fumariaceae*] sommités fleuries, argémone [*Argemone mexicana* L. *Papaveraceae*], et la famille des *Papaveraceae*. (46)

Propriétés pharmacologiques :

- Amphocholérétique : régularisation de la production de la bile. (46)

C- Berberine

Structure : Alcaloïdes isoquinonoléiques. (47)



Source végétale :

- *Berberis aristata* : Inde himalayenne, Népal et zones humides du Sri Lanka.
- *Berberis vulgaris* L (épine vinette) écorce de racine.
- *Hydrastis canadensis* L (hydraste du Canada).
- *Berberis aquifolium* (mahonia à feuille de houx).
- *Coptis japonica*.
- *Thalictrum flavum* L. (pigamon jaune).
- *Papaver dubium* (pavot douteux). (48)

Propriétés pharmacologiques :

- Hépatoprotectrice en cas d'inflammation d'origine infectieuse. (49)
- Accompagnement des traitements des cancers. (49)
- Cholagogue. (49)

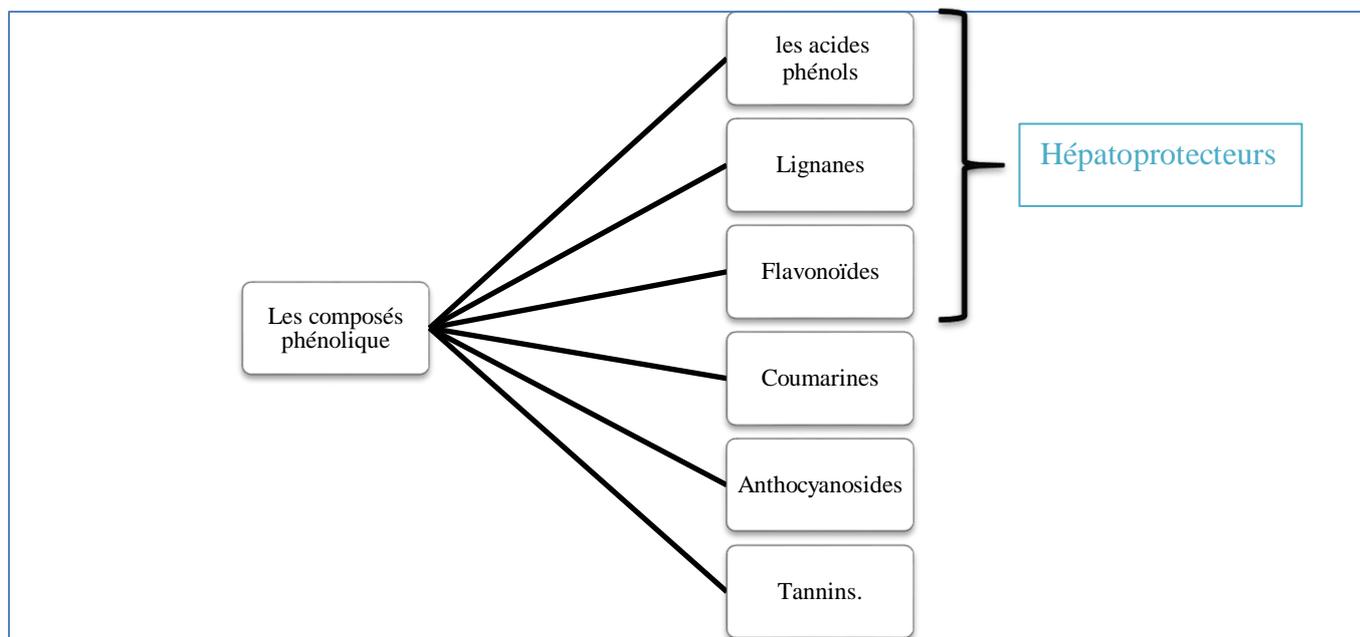
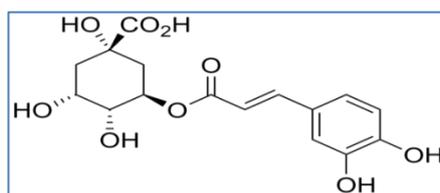
3.2.2 COMPOSES PHENOLIQUES

Figure3 : les différentes classes des composées phénoliques

3.2.2.1 PRINCIPAUX COMPOSES PHENOLIQUES HEPATOPROTECTEURS**A. ACIDES PHENOLS**

- *L'acide chlorogénique :*

Structure : (ester de l'acide caféique et de l'acide-quinique)



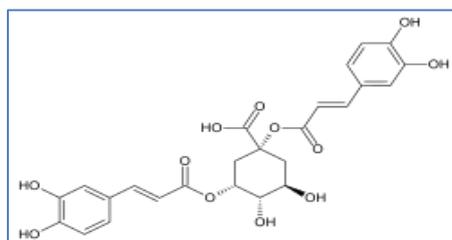
Trans-5-O-caféoyl-D-quinat

Source végétale : Fraises [*Fragaria vesca* L. Rosaceae], ananas [*Ananas comosus* L. Bromeliaceae], café boisson, artichaut [*Cynara cardunculus* var *scolymus* L. Asteraceae], romarin [*Salvia rosmarinus* spenn. Lamiaceae]. (50)

Cible moléculaire :

- Les facteurs de stress oxydant. (50)

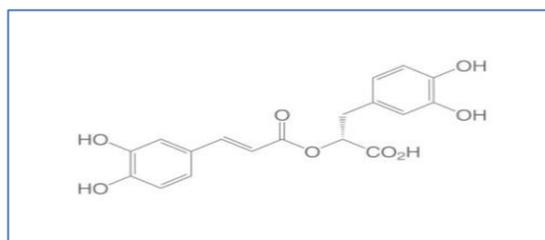
- Cynarine :

-Structure :Acide dicaféylquinique₂

-Source végétale : L'artichaut [*Cynara cardunculus* var *scolymus* L. Asteraceae] feuilles.

-Cible moléculaire : Les facteurs de stress oxydant. (51)

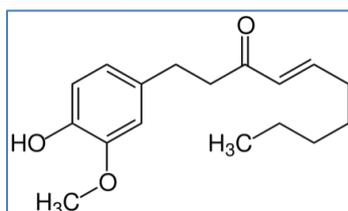
- Acide Rosmarinique :

Structure :

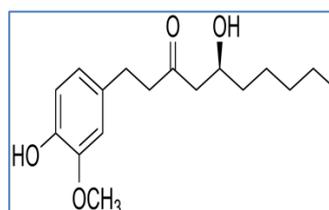
Source végétale : romarin [*Salvia rosmarinus* spenn. Lamiaceae] feuilles, sauge [*Salvia sp* L. Lamiaceae] feuilles, thym [*Thymus sp* L. Lamiaceae] feuilles. (52)

Cible moléculaire : Les transaminases (ALAT, ASAT) et LDH (hépatoprotecteur), Stress oxydant (Antioxydant).(53)

- Gingérol et Shagaol :

Structure :

Shagaol



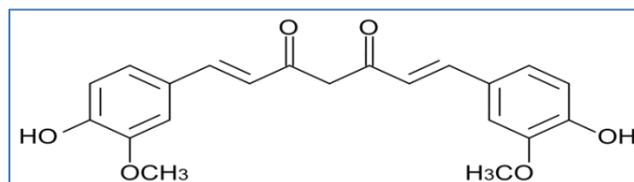
gingérol

Source végétale : gingembre [*Zingiber officinale* Roscoe. Zingiberaceae] rhizome. (54)

Cible moléculaire : cytokine pro-inflammatoire.(54)

- Curcumanoïdes (la curcumine)

Structure :



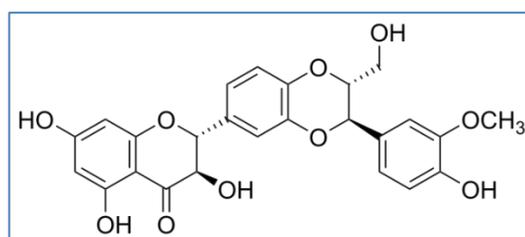
Source végétale : curcuma. (55)

Cible moléculaire : La glycoprotéine-P, Le glutathion (GSH).(56)

B. LES LIGNANES :

- Silymarines (silybine) :

Structure : Flavolignanes.

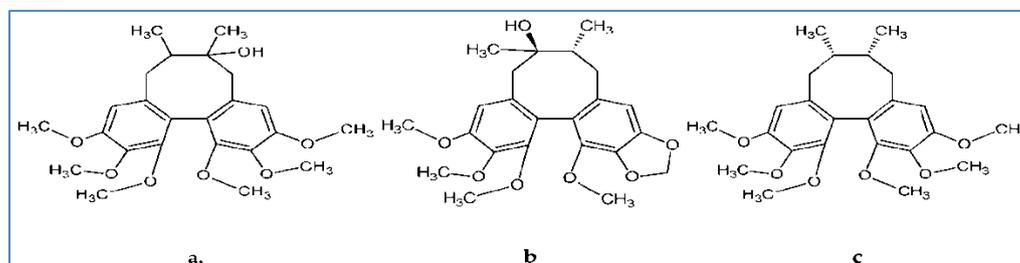


Source végétale : chardon marie [*Silybum marianum* L. Asteraceae] graines, boutons floraux, et feuilles.

Cible moléculaire : La peroxydation des lipides membranaires et anti radicalaire (inhibition), les cytokines pro-inflammatoires (inhibition), les sites impliqués dans la capture de la toxine des amanites (compétition), l'ARN-polymérase (stimulation), les cellules tumorales (inhibiteur de la sécrétion de facteurs proangiogéniques). (57)

- Schisandrine :

Structure : A, B, C



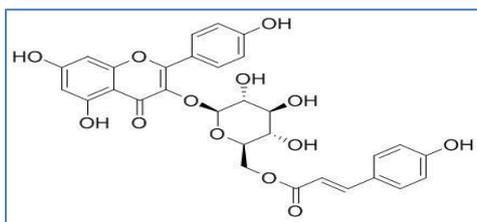
Source végétale : [*Schisandra chinensis*(Turcz)Bail.Schisandraceae]. Graines

Cible moléculaire : Glutathion. (58)

C. LES FLAVONOÏDES

▪ Tiliroside :

Structure :



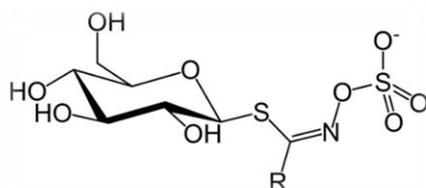
Source végétale : Églantier [*Rosa canina L.* Rosaceae] fruits, tilleul [*Tilia sp L.* Malvaceae] les fleurs. (59)

Cible moléculaire : TNF-a., ASAT et ALAT. (60)

3.2.3 GLUCOSINOLATES

3.2.3.1 Glucosinolates hépatoprotecteurs

Structure :



Source végétale : la famille des Brassicaceae : moutardes [*Sinapis sp*], cresson [*Nasturtium officinale*], raifort [*Cochlearia armoracia*], chou [*Brassica sp*], radis noir [*Raphanus sativus niger*], diplotaxe [*Diplotaxis tenuifolia*].

Propriétés pharmacologiques et cible moléculaires :

- Induction des enzymes de détoxification et chimio-prévention.
- Chimio-protecteurs vis-à-vis du cancer.

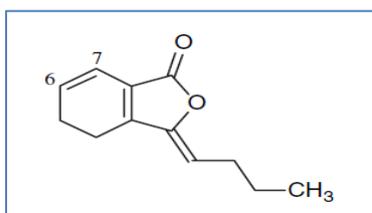
(14)

3.2.4 HUILLES ESSENTIELLES

3.2.4.1 PRINCIPAUX HUILLES ESSENTIELLES A EFFET HEPATOPROTECTEURS

A- Huile à ligustilide (Phthalides) :

Structure :



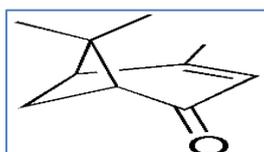
Structure chimique de l'huile à ligustalide

Source végétale : livèche [*Levisticum officinalis*] (61) , Angélique chinoise.

Propriétés pharmacologique et cible moléculaire : Neutralise et facilite l'élimination des toxines d'origine alimentaire ou médicamenteuse, stimuler les voies biliaires et hépatiques et les enzymes de détoxification. .(62)(63)

B- Huile à Verbénone :

Structure : (cétone)



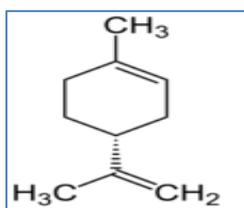
Structure chimique de l'huile à verbénone

Source végétale : [*Rosmarinus verbenoniferum*].(64)

Propriétés pharmacologiques : Les enzymes de détoxification (stimulation). (44)

C- Huile à Limonène :

Structure :



Structure chimique de l'huile à limonène

Source végétale : Citron jaune (*Citrus limonum*).

Propriétés pharmacologiques : Effet protecteur contre la toxicité de l'aspirine. (65)

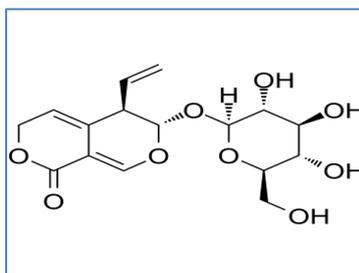
3.2.5 GLUCOSIDES

Un glucoside est un hétéroside dérivé du glucose. Ils sont communs chez les plantes, mais rares chez les animaux. Ils produisent du glucose lorsqu'ils sont hydrolysés, décomposés par fermentation ou par l'action de certaines enzymes.

3.2.5.1 PRINCIPAUX GLUCOSIDES HEPATOPROTECTEURS

A- Gentiopicroside :

Structure :



Structure chimique de gentiopicroside

Source végétale : la gentiane [*Gentiana lutea* L. Gentianaceae].

Propriétés pharmacologique et cible moléculaire : Cholérétique, réduit le stress oxydant. (66)

3.3 MECANISMES D'ACTION DES DIFFERENTS PRINCIPES ACTIFS A EFFETS HEPATOPROTECTEUR

3.3.1 BOLDINE

3.3.1.1 Action sur le stress oxydant :

L'un des plus puissants antioxydants naturels. Lanhers et coll montrent qu'un extrait hydroalcoolique de boldo (correspondant à 0,5 et 1mg/ml de boldine) ainsi que la boldine (33 µg/ml) présente un effet hépatoprotecteur vis-à-vis de l'hépatotoxicité induite par l'hydroperoxyde de tert-butyle. Cette molécule inhibe de 50% la peroxydation microsomale lipidique hépatique du rat à la concentration de 1,5 µM. La boldine inhibe les dommages cellulaires (observés par le bleu tryptan et l'activité de la lactate déshydrogénase (LDH) induits par l'hydroperoxyde de tert-butyle de façon concentration dépendante chez des hépatocytes de rat isolés. La préincubation par de la boldine ou l'ajout simultané de boldine (200 µM) et de d'hydroperoxyde de tert-butyle (0,87 mM) protègent totalement la viabilité des cellules. Elle prévient la peroxydation catalysée par l'ATP ferrique sur les microsomes

hépatiques humain et l'inactivation du cytochrome p450E1. Ces résultats cités ne représentent qu'une partie des études ayant permis de confirmer les propriétés antioxydantes de la boldine.(67)

3.3.1.2 Stimule l'activité de glutathion S-transférase :

Les glutathion S-transférases représentent une famille d'enzymes qui jouent un rôle important dans la détoxification cellulaire de composés toxiques d'origine exogène ou endogène.(68)

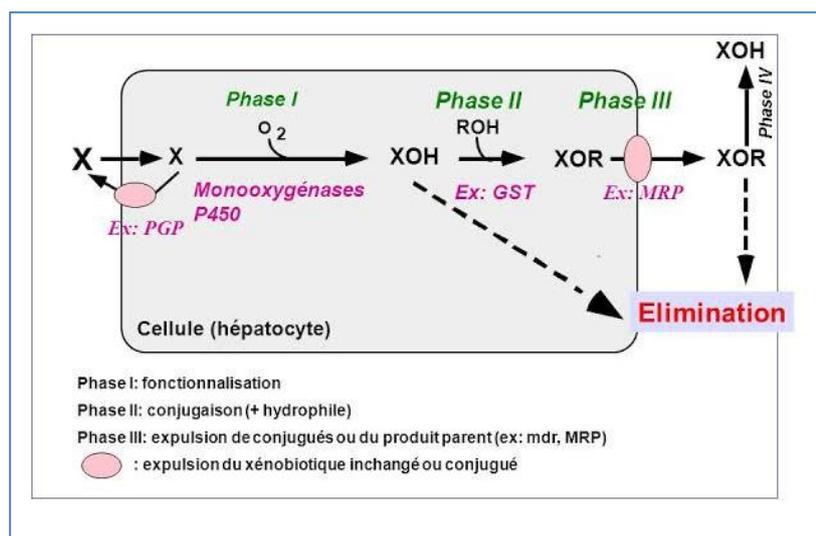


Figure 3: Les différentes phases de détoxification hépatique

3.3.2 PROTOPINE

3.3.2.1 Amphocholérétique :

Une substance capable d'augmenter la sécrétion biliaire, ou la diminuer. Donc elle assure un fonctionnement harmonieux de la vésicule agissant aussi bien sur la formation de la bile que son évacuation.(46)

3.3.3 BERBERINE

3.3.3.1 Activation de l'AMP cyclique :

L'AMPK (Adenosine Monophosphate activated Protein Kinase) est une enzyme ubiquitaire fondamentale, qui joue un rôle dans l'homéostasie énergétique cellulaire.

L'activation de l'AMPK a principalement pour effets de : Stimuler l'oxydation des acides gras hépatiques et la cétogenèse, Inhiber la synthèse du cholestérol, la lipogenèse (formation de graisses) et la synthèse des triglycérides et stimuler l'oxydation des acides gras dans les muscles squelettiques et l'absorption du glucose par les muscles et de moduler la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. (49)

L'AMPK est exprimée dans un certain nombre de tissus, y compris le foie, le cerveau et les muscles squelettiques, où elle agit comme un senseur métabolique qui régule plusieurs systèmes intracellulaires, y compris l'absorption cellulaire du glucose, la bêta-oxydation des

acides gras, et la biogenèse mitochondriale. La baisse de l'AMPK joue ainsi un rôle clef dans certaines pathologies métaboliques comme le diabète, l'insulino-résistance, l'obésité ou les complications liées au diabète. Le mécanisme d'action de la berbérine se situe essentiellement au niveau de l'activation de l'AMPK. (49)

Les bénéfices de l'apport de la berbérine sont décrits dans l'hépatite B et l'hépatite C chronique de patients diabétiques de type 2. Chez ces sujets, la fonction hépatique est significativement améliorée comme en témoigne la réduction des taux d'enzymes hépatiques, marqueurs de la souffrance hépatique. Indépendamment du surpoids ou du syndrome métabolique, l'insulino-résistance peut être à l'origine d'une stéatose. Les conséquences de la stéatose hépatique peuvent être atténuées par la berbérine, en relation avec l'inhibition de la synthèse des acides gras à travers la stimulation de l'AMPK. En augmentant l'activation de l'AMPK, des facteurs de dérèglements métaboliques, présents dans le cancer et le vieillissement peuvent être réduits. (49)

3.3.3.2 Inhibition de mTOR (mammalian Target of Rapamycin):

Un mécanisme potentiellement important dans la genèse des cancers est l'activation du mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), une voie de signalisation moléculaire connue pour réguler la synthèse protéique. La voie PI3K/AKT/mTOR est une voie de signalisation intracellulaire composée de différentes kinases activées en cascade, de nombreuses mutations des protéines constituant cette voie sont décrites dans les cancers, entraînant une dérégulation de la croissance, la prolifération et la survie cellulaire mais aussi de l'angiogenèse. L'inhibition de cette voie par la berbérine provoque expérimentalement une réduction de la prolifération des cellules cancéreuses. (49)

Donc l'action de la berbérine sur les cellules cancéreuses se résume ainsi : inhibition du complexe I mitochondrial. Activation de la glycolyse et de l'AMPK d'où inhibition de la mTOR et donc de la prolifération cellulaire. En fonction du type cellulaire, on observe de plus une autophagie, une apoptose et un arrêt du cycle cellulaire. (49)

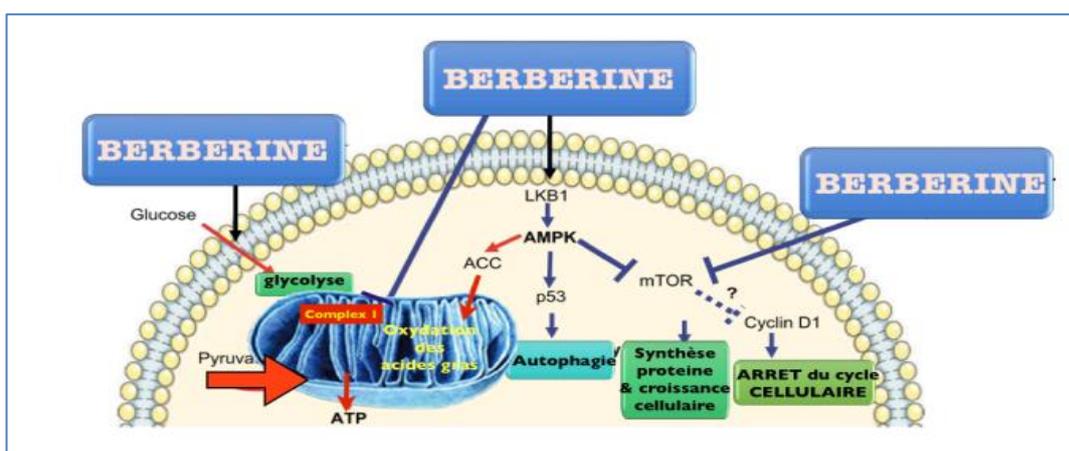


FIGURE 4 ACTION DE LA BERBERINE SUR LES CELLULES CANCEREUSES

3.3.3.3 Synergique avec les traitements anti cancéreux :

Elle a été démontrée dans les expériences de laboratoire pour sensibiliser de nombreux types de cellules cancéreuses aux effets du médicament de chimiothérapie conventionnel la Doxorubicine. Son activité est bénéfique dans les cancers du cerveau (glioblastome multiforme), le cancer du sein, du col de l'utérus, du colon, du foie, des lymphomes, cancer buccal, de la colonne vertébrale et de la thyroïde. Le tissu cancéreux métabolise dix fois plus de glucose qu'un tissu sain, ce qui pourrait expliquer les bénéfices des traitements par la berbérine dans la prévention des cancers. Les mécanismes cellulaires potentiels anti-oncologiques de la metformine comprennent la stimulation de l'AMP-kinase qui une fois activée réduit les voies anaboliques consommatrices d'ATP dans la cellule cancéreuses. (31)(49)

3.3.4 ACIDE CHLOROGENIQUE

3.3.4.1 Action sur le stress oxydant :

L'acide chlorogénique 5-ACQ, comme tous les polyphénols, possède des groupes hydroxyles phénoliques -OH, capables de prévenir ou ralentir l'oxydation des lipides. Dans une étude comparative avec l'acide caféique, l'effet de ces deux acides sur l'autoxydation du triacylglycérol a été étudié par Marinova et al. Il a été montré qu'à la concentration de $2,8 \times 10^{-4}$ M, ces deux acides avaient pratiquement la même activité mais qu'à des concentrations plus élevées, l'acide caféique était plus efficace. (69)

Une étude in vitro a aussi montré que l'acide chlorogénique protégeait contre l'oxydation du LDL, une première étape dans la formation de la plaque d'athérome. (69)

L'activité antioxydante de l'acide chlorogénique est bien établie par plusieurs études in vitro mais l'effet in vivo reste plus incertain car il est métabolisé en produits parfois moins actifs. C'est le cas de l'acide hippurique, son métabolite le plus important, dépourvu d'activité antioxydante car il n'a pas de groupe hydroxyle. (69)

3.3.5 CYNARINE

3.3.5.1 Action cholérétique :

La cynarine est particulièrement utile dans le cas de congestion ou d'insuffisance hépatique (foie paresseux), de jaunisse et de mauvaise digestion des corps gras. En stimulant la sécrétion biliaire. (70)

3.3.5.2 La régénération des cellules hépatiques :

Elle stimule la régénération des cellules du foie lorsqu'elles sont exposées à diverses toxines. Si cet effet est confirmé par des études cliniques contrôlées, la plante pourrait être utilisée comme hépato protecteur chez les cirrhotiques. (70)

3.3.6 ACIDE ROSMARINIQUE

3.3.6.1 Action antioxydante :

Les composés phénoliques (y compris l'acide rosmarinique et l'acide caféique) peuvent protéger les tissus contre les dommages induits par O₂ et donc réduire le risque de maladies chroniques humaines. Les effets de l'acide rosmarinique sur les enzymes antioxydantes hépatiques et rénales et l'ultrastructure des tissus chez des souris vieillissantes ont été évalués. Il produit une augmentation significative de l'activité de la SOD, de la CAT et de la GSH-P avec une diminution de la MDA (malondialdéhyde) (indicateur de la peroxydation lipidique) à 200 mg/kg par rapport au contrôle. L'étude histopathologique a montré que l'acide rosmarinique peut induire des changements structurels importants dans les tissus du foie (modifications dégénératives) et des reins (augmentation des activités enzymatiques antioxydantes) à 200 mg/kg. L'acide rosmarinique a le potentiel pour la promotion de l'activité enzymatique antioxydante in vivo.(71)

3.3.6.2 Action hépatoprotectrice :

A. CAS DE TOXICITE INDUITE PAR AZATHIOPRINE

L'AZP (azathioprine), une purine, est un immunosuppresseur commun. Son injection intrapéritonéale entraîne non seulement la suppression des lymphocytes, mais aussi une incidence élevée de réactions graves indésirables telles que myélosuppression, hépatotoxicité, pancréatite et des troubles gastro-intestinaux. Cette hépatotoxicité induite par AZP est associée à des dommages oxydatifs. La protection par l'acide rosmarinique a été évaluée en surveillant la fonction hépatique (taux sériques d'ALT et d'AST), des antioxydants endogènes [les activités enzymatiques du GSH réduit hépatique, de la SOD, de la CAT) et la peroxydation des lipides (MDA hépatique)]. En règle générale, l'administration de l'AZP induit un stress oxydatif par épuisement des activités des antioxydants et élévation du niveau de MDA dans le foie. Ceci intensifie les niveaux d'ALT et d'AST dans le sérum. Les animaux prétraités ne montrent pas de nécrose du foie après l'administration d'AZP, la plupart des foies étaient histologiquement normaux. L'acide rosmarinique restaure les niveaux d'AST et ALT à la normale et améliorent la GSH et la peroxydation des lipides, elles peuvent donc être considérées comme de bons agents de protection vis à vis de la toxicité d'AZP.(72)

B. CAS DE TOXICITE INDUITE PAR LA CREOSOTE DE GOUDRON DE HOUILLE

L'administration de la créosote de goudron de houille cause significativement une élévation de la peroxydation lipidique et la réduction des activités de la GSH-P, la GSH réductase, la SOD, la CAT, et de la GST (glutathion S-transférase). Une diminution significative du contenu de GSH réduit a été également observée. Les aminotransférases du foie, ASAT et ALAT, et la PAL ont été significativement diminués, tandis que la LDH a été augmentée. Le prétraitement au Romarin (l'acide rosmarinique) à des rats traités par la créosote de goudron de houille a diminué le niveau de peroxydation lipidique et normalisé les activités de GSH-P, GSH réductase, SOD, CAT et GST, alors que le contenu GSH a été augmenté. En outre, AST, ALT, PAL et LDH du foie ont été maintenues près de la normale en raison du traitement au Romarin.(73)

3.3.7 GINGEROL ET SHAGOAL

3.3.7.1 Action sur les cytokines proinflammatoires

L'administration du gingembre (15% de 6-gingérol) protège le foie dans le cas d'hépatotoxicité induit par CCL4 par la diminution de cytokines proinflammatoires NF- κ B ; B/I κ B ; B et TGF- β 1/Smad3. (74)

3.3.7.2 Action sur les enzymes de détoxification

Il provoque la diminution de TG, cholestérol, par contre il restaure les niveaux d'activités du glutathion-S-transférase (GST), le glutathion glutathion (GSH) et le superoxyde dismutase (SOD). (74)

3.3.7.3 Action sur les transaminases

En cas d'hépatotoxicité induit par le paracétamol, l'extrait éthanolique du gingembre diminue les concentrations des enzymes marqueurs [ASAT – ALAT – PAL]. (74)

3.3.8 CURCUMINE

3.3.8.1 Action sur le fibrinogène hépatique

La fibrogenèse hépatique est un processus de cicatrisation dû aux lésions chroniques du foie. La fibrose hépatique conduit en dernier lieu à la cirrhose si elle n'est pas traitée efficacement. Lors des lésions hépatiques, les cellules étoilées quiescentes deviennent actives et proliférantes. Le stress oxydatif est un facteur majeur et critique pour l'activation des cellules étoilées. L'activation du PPAR- γ inhibe la prolifération de ces cellules. Le taux de PPAR- γ est diminué lors de l'activation des cellules étoilées. (75)

La curcumine inhibe la prolifération des cellules étoilées activées et induit l'apoptose in vitro. Il a été démontré que la curcumine induit l'expression du gène PPAR- γ et active le PPAR- γ dans les cellules étoilées activées. (75)

Le traitement par la curcumine a prévenu les changements pathologiques (gros foie, nécrose, inflammation) et biochimiques (activation de NF- κ B, induction de cytokines, chimiokines, COX-2, iNOS) induits par l'alcool. (75)

3.3.9 SILYMARINE

3.3.9.1 Action sur les enzymes de détoxification

La silymarine neutralise les radicaux libres qui peuvent endommager les cellules exposées aux toxines. Elle a une activité antioxydante. Chez des sujets en bonne santé, la silymarine augmente de plus de 35 % les niveaux de glutathion. Le glutathion est responsable de la détoxification d'un large éventail d'hormones, de médicaments et de produits chimiques. Des niveaux élevés de glutathion dans le foie augmentent sa capacité de détoxification. La silymarine augmente également, en cultures cellulaires, les niveaux d'une importante enzyme antioxydante, la superoxyde dismutase.

La silymarine stimule la synthèse des protéines dans le foie, pour résultat une augmentation de la production de nouvelles cellules hépatiques pour remplacer celles qui ont été endommagées.

La silymarine présente dans le chardon marie aide à prévenir l'épuisement du glutathion (GSH), qui peut résulter d'un excès de consommation d'alcool ou de toute autre exposition aux toxines. (76,77).

3.3.9.2 Action sur lipoxygénase

Le foie peut également subir des dommages de la présence de composés appelés leucotriènes. Ceux-ci sont produits quand une molécule d'oxygène est transférée à un acide gras polyinsaturé. Pour que cette réaction se produise, une enzyme appelée lipoxygénase doit être présente. La silymarine dans le chardon marie inhibe l'action de cette enzyme, qui se traduit par une diminution de la formation de ces leucotriènes. (78)

3.3.9.3 Action sur les graisses du foie

Souvent, lorsque les tissus du foie subissent les dommages des radicaux libres, des acides gras sont libérés. La présence de ces acides gras peut causer une inflammation et intensifier la production de leucotriènes dommageables. Cette infiltration graisseuse du foie peut être provoquée par l'alcool ou d'autres produits chimiques. Le chardon marie et la silymarine aide à neutraliser cette réaction par l'inhibition de la décomposition des lipides, ce qui diminue la présence d'acides gras. (79,80)

3.3.10 SCHISANDRINE

3.3.10.1 Action sur GSH

L'expérimentation animale a aussi montré que l'extrait alcoolique de l'amande de la graine était anti-hépatotoxique. La schisandrine, le composant actif de la classe des lignanes, le plus abondant dans les graines aux cinq saveurs, procure une protection des tissus contre des dommages oxydatifs en renforçant le statut antioxydant du glutathion. Plusieurs études de la Hong Kong Université ont montré qu'un traitement à la schisandrine B pouvait protéger contre les dégâts provoqués par les radicaux libres sur la peau, le cerveau, le cœur, les reins et le foie. (81)

3.3.11 TILIROSIDE

3.3.11.1 Action sur ASAT ET ALAT

En cas d'hépatotoxicité induit par d-GaIN/LPS chez des rats, l'administration d'un extrait éthanolique contient de tiliroside. Les résultats trouvés montrent la diminution des valeurs des transaminases [ASAT-ALAT] qui ont été élevées par l'hépatotoxicité. (60)

3.3.11.2 Action sur TNF α

L'hépatotoxicité induit par d-GaIN/LPS provoquent l'augmentation de la sensibilité des hépatocytes aux cytokines proinflammatoire [TNF α]. L'administration de tiliroside diminue cette sensibilité et freine l'évolution de la cytotoxicité. (60)

3.3.12 GLUCOSINOLATES

3.3.12.1 Action sur les enzymes de détoxification

Les glucosinolates stimulent l'un de ces enzymes qui est le glutathion, l'antioxydant le plus important dans le foie, neutralisent les radicaux libres et les éliminés. (82)

3.3.12.2 Action sur les cellules cancéreuses du foie

Les glucosinolates agissent comme des antiprolifératifs au niveau des cellules cancéreuses. En cas d'un hépatome qui est une tumeur primitive du foie qui peut être bénigne ou maligne. Elle se développe à la place des cellules du parenchyme, des études montrent l'activité antigénotoxique des glucosinolates sur des cellules [hepG2] d'hépatome.(82)

3.3.13 L'HUILLE A LIGUSTILIES (PHTALIDES) ET VERBENONE

3.3.13.1 Action antipoison

Elle est réputée détoxifiante pour le foie, les reins, la peau (elle nettoie le filtre hépatorénale), est antitoxique (intoxication alimentaire, chimique ou médicamenteuse). C'est un contrepoison et stimule les voies biliaires et hépatiques. Elle stimule aussi l'enzyme de phase 2 de détoxification du foie qui le glutathion.(63)

3.3.14 L'HUILLE A LIMONENE

3.3.14.1 Action chimio préventive

Action potentielle dans la chimioprévention et la chimiothérapie des cancers, détoxification des carcinogènes par induction des enzymes de phase I et de phase II, inhibe la promotion et la progression tumorale par action sur les protéines p21ras, activité de différenciation tissulaire. Limonène provoque aussi la réduction de la chimio-induction des carcinomes hépatocellulaires par inhibition de l'activité de la FPTase, inhibition de l'expression du P21ras). En cas d'inflammation. Elle inhibe les cytokines proinflammatoires ce qui ralentit l'évolution de l'inflammation.(83)

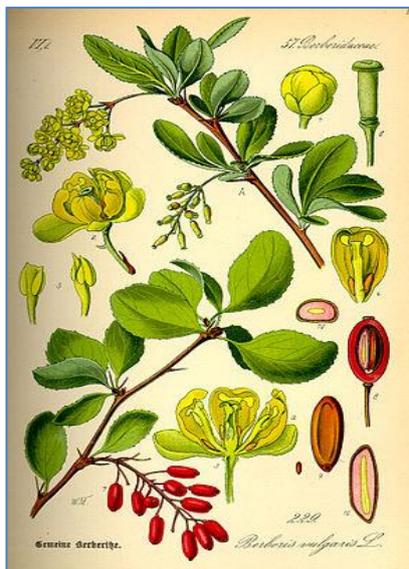
3.3.15 GENTIOPIICOSIDE

3.3.15.1 Hépatoprotecteur en cas d'intoxication par CCL4 et LPS\BCG

L'administration de GPS pendant 5 jours avant l'induction d'une toxicité par CCL4 et LPS\BCG chez des rats. Les résultats montre la suppression de la toxicité de façon significative a une dose de 30-60mg /kg /jr. Le mécanisme hepatoprotecteur de GPS reste mal connu mais une possibilité est posée qui : GPS inhibe le métabolisme d'activation de CCL4 et la peroxydation des lipides. Pour les hépatites fulminantes activent infiltration des monocytes, les macrophages dans le foie et aussi les cytokines inflammatoires [IL-2, TNF α] et qui sont significativement produit après l'injection de LPS\BCG ce qui augmente les transaminases. Après l'administration de GPS les résultats montrent la diminution des enzymes marqueurs [ASAT- ALAT]. Donc GPS est hepatoprotecteur en cas d'hépatotoxicité chimiquement et immunologiquement induite.(84)

4. MONOGRAPHIE DE CERTAINNES PLANTES A EFFET HEPATOPROTECTEUR

4.1 Epine-vinette, « *Berberis vulgaris* »



(85)

(86)

4.1.1 Dénomination internationale

- Français : Berbérís commun, Épine-vinette
- Anglais : Common barberry, Berbérís vulgaire
- Aarab : Barbarees el bariya
- Nom vernaculaire : aoud gheris (87)

4.1.2 Classification :

- Règne : Plantae.
- Phylum : Trachéophyte.
- Classe : Magnoliophyta (angiospermes)
- Ordre : Ranunculales
- Famille : Berberidaceae
- Genre : Berberis
- Espèce : Berberis vulgaris (85)

4.1.3 Description botanique

Arbustes à feuilles caduques jusqu'à 3 m de haut. Tiges longues, avec des branches courtes portant des épines. Écorce des tiges de deuxième année lisse et gris de couleur. Les écailles tombent tôt. Feuilles simples, généralement obovales avec une nervure médiane et avec des pétioles courts, marges plates avec des dents peu profondes bout avec de petites épines. Fleurs

dans un racème disposées à partir de courtes pousses de 10 à 20 fleurs chacune; les filaments d'anthère manquent de dents incurvées. Les baies sont rouges à pourpres, rondes, juteuses et solides. Principalement en culture. Présent dans tout le Caucase, l'Europe centrale, la Méditerranée, les Balkans, la Russie et l'Asie centrale. Introduit en Amérique du Nord. Fleurs et fruits de mai à juin. (88)

4.1.4 Drogue :

Racine, fruit, écorce de racine

4.1.5 Mode d'utilisation et indication :

Le *B. vulgaris* aurait été utilisé par les Amérindiens en cas de débilité générale et pour améliorer l'appétit, ils ont employé la racine comme tonique amer, et l'ont également utilisé dans le traitement des ulcères, des brûlures d'estomac et des problèmes d'estomac à petites doses; lorsqu'il est donné à de grandes doses. Dans la médecine Unani, il (tempérament, froid 2° et sec 3°) est considéré comme analgésique, et est bénéfique dans le traitement des maladies biliaires, telles que la fièvre bilieuse, vomissements bilieux, diarrhée biliaire, et cirrhose du foie. Ibn al-Baitar le décrit comme tonique de l'estomac et du foie, bénéfique pour les inflammations chaudes, et en référence à Rhazes mentionné comme un antidiarrhéique étanche la soif, purge la bile et favorise les inflammations du foie et de l'estomac. En petites doses, c'est un tonique, et en grandes doses, un purgatif, et largement utilisé pour soulager la chaleur, la soif et la nausée ; particulièrement utile dans la fièvre écarlate et l'affection cérébrale. En Chine, le médicament, connu sous le nom de Sankezhen ou Cinhuanglian, est la racine de *Berberis soulieana*, *B. wilsonae*, *B. poiretii* ou *B. verna*. Cependant, la racine de *B. vulgaris* est également utilisée comme Sankezhen dans certains endroits. Dans la médecine populaire bulgare, les extraits de racines ont été utilisés dans les rhumatismes et autres troubles inflammatoires chroniques, et en Russie pour traiter la cholécystite chronique. Dans la médecine traditionnelle iranienne, les fruits (l'épine-vinette) sont crédités de propriétés antiarythmiques et sédatives. Une étude ethnomédicale des guérisseurs traditionnels de Shiraz (Iran) a montré que la décoction des fruits était utilisée par plus de la moitié pour traiter l'hypertension. En médecine traditionnelle marocaine, il est utilisé pour traiter les troubles du foie. (89)

4.2 CHICOREE « *Cichorium intybus* »



(89)

4.2.1 Dénomination :

- Synonyms : *Cichorium intybus* var. *foliosum* Hegi, *Cichorium intybus* var. *sativum*.
- Arab : shikoryah, hidaba, hindaba bariah.
- Anglais : Belgium endive, chicory, coffee chicory, French endive, succor, witloof.
- Français : chicon, chicorée, chicorée à café, chicorée de Bruxelles, chicorée sauvage.

4.2.2 Classification :

- Règne : Plantae.
- Embranchement : Tracheobionta.
- Division : Magnoliophytes.
- Classe : Magnoliopsida.
- Sous-classe : Asteridae.
- Ordre : Asterales.
- Famille : Asteraceae Compositae.
- Genre : *Cichorium* L.
- Espèce : *Cichorium intybus*.

4.2.3 Description botanique :

Herbes vivaces, avec une racine pivotante forte. Tige généralement solitaire, dressée, branches subglabre. Feuilles basales rosulées, obovales à oblancéolées, atténuées en une partie basale pétiole, pennatipartite, peu couvertes de longs poils multicellulaires, base atténuée, marge dentée ; lobes latéraux 3-6 paires, triangulaire ; lobe terminal nettement plus grand que les lobes latéraux apex arrondi à aigu. Feuilles de tige semblables aux feuilles basales, mais plus petites et moins divisées, Capitule axillaire et terminal, solitaire ou en grappes de quelques-uns, sessile ou sur plusieurs cm de long. Pédoncule épais et apical légèrement gonflé, avec habituellement 15-20 fleurs. Fleurons bleu ou exceptionnellement rose ou blanc bleuâtre. Brun akène, sous-cylindrique à obovoïde, 2-3 mm, stout. (90)

4.2.4 Drogue :

Partie aérienne, fleurs, graines et racines.

4.2.5 Mode d'utilisation et indication :

les racines séchées et grillées sont utilisées comme substituts de café et additifs, La plante a été utilisée traditionnellement pour le traitement de la diarrhée, pour renforcer la prostate et d'autres organes reproducteurs, pour le traitement des maladies pulmonaires et la toux, le cancer, la gueule de bois, pour la purification de voies biliaires, troubles hépatiques, comme spasmolytique, au soulagement des symptômes liés à des troubles digestifs légers (tels que sensation de plénitude abdominale, flatulence et digestion lente) et perte temporaire d'appétit. Il a également été utilisé dans les maux de gorge, les hémorroïdes, tuberculose, crampes abdominales, mélancolie, surdité, éruptions cutanées et comme laxatif pour les enfants. (90)

4.3 CURCUMA « *Curcuma longa* L »



(91)

4.3.1 Dénomination :

- Arab : Aurukesafur, Auruqussabba-ghin, Kumkum.
- Anglais: Common Turmeric, Curcuma, Indian Saffron, Long Rooted Curcuma, Yellow Ginger.
- Français : Curcuma, Curcuma Longue, Rhizome De Curcuma, Safran Des Indes.

4.3.2 Classification :

- Regne : Plantae
- Division : Magnoliophyta
- Classe : Liliopsida
- Ordre : Zingiberales

- Famille : Zingiberaceae
- Genre : Curcuma
- Espèce : Curcuma longa

4.3.3 Description botanique :

Plantes d'environ 1 m de hauteur. Rhizomes nombreux ramifiés, orange ou jaune vif, cylindriques, aromatiques ; racines tubéreuses à la pointe. Limbe des feuilles vert, oblong ou elliptique, glabre, base atténuée, apex peu acuminé. Inflorescences terminales sur pseudotiges ; pédoncule épi cylindrique, bractées fertiles vert pâle, ovées ou oblongues, bractées étalées, blanches et vertes, parfois teintées de pourpre rougeâtre, apex pointu. Calice blanc, pubère, apex inégalement à 3 dents. Corolle jaune pâle, lobes deltoïdes, de centre plus grand. Staminodes latéraux, Anthère dentelée à la base. (92)

4.3.4 Mode d'utilisation et indication :

Cette plante a été traditionnellement utilisée pour les maladies arthritiques et musculaires, tandis qu'en Chine, il a été utilisé comme un analgésique topique et pour le traitement de la flatulence, coliques, et teigne à l'hépatite et la douleur à la poitrine. (92)

Ce rhizome aromatique est : Anti-inflammatoire, cholagogue, hépatoprotecteur, antiseptique, purificateur de sang, antioxydant, détoxifiant et régénérateur du tissu hépatique, antiasthmatique, antitumorale, anti cutanée, antiprotozoaire, antihelminthiques, diurétique, expectorants, stomachique, stomachique, carminatif. Hypocholestérolémiant. Anti-antiplaquettaires protecteur du cœur et vaisseaux. Protège également contre les dommages à l'ADN dans les lymphocytes. (93)

4.4 GINGUMBRE « Zingiber officinalis »



(94)

4.4.1 Dénomination internationale

- Français : gingembre.
- Allemand : Ingwer (wurzelstock).
- Anglais : Ginger root.

- Arabe : Zanjabil, Rasafil.

4.4.2 Classification

- Règne : Végétal.
- Embranchement : Spermatophyte.
- Sous-embranchement : Angiospermes (Magnoliophyta).
- Classe : Monocotylédones (Liliopsida).
- Sous-classe : Zingiberidae.
- Ordre : Zingibérales.
- Famille : Zingiberaceae.
- Genre : Zingiber.
- Espèce : Zingiber officinalis

4.4.3 Description botanique

Le gingembre est une plante vivace tropicale herbacée, à port de roseau, son rhizome est noueux et parfumé, peau beige pâle, chair jaune pâle juteuse et parfumée. Il devient de plus en plus fibreux avec l'âge, couvert de feuilles écailleuses et pourvu dans sa partie inférieure de racines cylindriques. Ses feuilles sont persistantes bisériées, longues, étroites, lancéolées, pointues et longues. Elle possède deux sortes de tiges : tiges hautes stériles servant à l'assimilation chlorophyllienne et des tiges plus courtes portant des fleurs irrégulières en épi. L'inflorescence : courts épis axillaires très serrés, fleurs parfumées blanc jaune. Tige couverte d'écailles, entourée de spadice dense : grosses bractées vert jaune cireuses, superposées. La floraison a lieu entre les mois d'août et novembre (**formule florale : 3S+3P+IE+3C**). Ses fruits sont des capsules trivalves contenant des graines noires.(74)

4.4.4 Drogue

L'aspect de la drogue varie selon son mode de préparation. On distingue alors :

- Le préparation gingembre gris (coated) au rhizome séché à l'air et tronçonné
- Le gingembre lisse (uncoated), il a subi un grattage des couches externes.
- Le gingembre préparé (preserved) : gingembre confit, poudre.
- Le gingembre frais.

4.4.5 Mode d'utilisation :

On utilise la racine séché, poudre micronisée, l'extrait sec, la teinture et la teinture mère, l'extrait fluide et l'huile essentielle.

4.4.6 Indication thérapeutique :

- Pathologie digestive : Nausées, vomissements en gastro-entérologie, pathologie du transport et chimiothérapie, Gastrite et pré-ulcère gastrique, Insuffisance digestive par

atonie, achlorhydrie, manque de salive, troubles entérocoliques avec spasmes, Insuffisance hépatobiliaire hépatopathie (hépatite, cirrhose, choléstase...).

- Pathologie générale : Anorexie, asthénie.
- Pathologie inflammatoire : congestion pelvienne, rhumatologie (usage externe).
- Pathologie cardiovasculaire : hyperlipémie, athérosclérose.

4.5 CAHRDON-MARIE « *Silybum marianum* »



(95)



(96)

4.5.1 Dénomination :

- Français : chardon-marie
- Anglais : Milk thistle
- Arab : chaoukat el djamal

4.5.2 Classification :

- Règne : Plantae.
- Division : Magnoliophyta.
- Classe : Magnoliopsida.
- Ordre : Astérales.
- Famille : Astéraceae.
- Genre : *Silybum*.
- Espèce : *Silybum marianum* L. (97)

4.5.3 Description botanique :

Plante bisannuelle poussant jusqu'à 1,50 m de hauteur, Feuilles au limbe marbré de blanc le long des nervures, dont les dents sont terminées par des pointes jaunes très acérées, Grands capitules violet-mauve de 3 à 8 cm, à bractées épineuses, Lieux incultes de l'Europe méridionale, de l'Afrique septentrionale, de l'Asie de l'Ouest.(98)

4.5.4 Drogue :

Fruit : akène noir rugueux, avec un reste de couronne florale sous la forme d'une écaille cylindrique jaune clair.

4.5.5 Mode d'utilisation :

- Teinture-mère de *Carduus marianus* fruit.
- Extrait fluide/sec
- Légalon® (*Silybum marianum* fruit, correspondant à silymarine 70 mg).

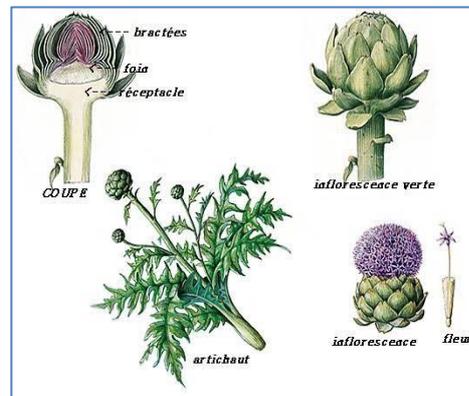
4.5.6 Indication :

Graines protectrices du foie, protectrices de la vésicule biliaire, antioxydantes. Utilisé dans la jaunisse et d'autres affections biliaires, fièvres intermittentes, troubles utérins, également comme galactagogue. Extrait alcoolique utilisé pour les hémorroïdes et comme substitut général de l'adrénaline. Les graines sont utilisées pour contrôler les hémorragies. Feuilles - sudorifiques et apéritives. Comme ingrédient de formulations pour les lésions hépatiques toxiques; maladie inflammatoire chronique du foie et cirrhose hépatique provoquée par l'alcool, les drogues ou les toxines.(99)

4.6 ARTICHAUT « *Cynara scolymus* »



(100)



4.6.1 Dénomination :

- Français : Artichaut.
- Anglais : Artichoke.
- Allemand : Artischocke.
- Arabe : al quq, qarnoun, guennariya.

4.6.2 Classification :

- Règne Plantae.
- Division : Magnoliophyta.
- Classe : Magnoliopsida.
- Ordre : Asterales.
- Famille : Asteraceae.
- Genre : Cynara.
- Espèce : Scolymus.

4.6.3 Description botanique :

Plante herbacée vivace inconnue à l'état spontané, c'est une forme culturale de *Cynara cardunculus* originaire du bassin méditerranéen. La partie souterraine est un gros rhizome pourvu d'un puissant système racinaire. La tige est dressée, cannelée, ramifiée. La première année apparaît une rosette de grandes feuilles, larges, vert grisâtre, profondément découpées, à nervures très saillantes, non épineuses, blanchâtres et tomenteuses sur la face inférieure. La tige qui apparaît généralement la deuxième année, porte dans sa partie supérieure des feuilles presque entières, plus petites et sessiles. Les feuilles peuvent atteindre près de 1 m.

Les fleurs bleu violacé, tubulées, sont disposées en gros capitules solitaires verts ou violacés. Elles sont hermaphrodites et apparaissent généralement la deuxième année. Ces capitules terminaux, très gros, sont constitués d'un réceptacle charnu, hérissé de soies, entouré par un involucre de bractées ovales, charnues à la base et pointues au sommet. La formule florale est : **5 S + 5 P + 5 E + 1 C**. Les fruits sont des akènes ovoïdes, généralement brun foncé, couronnés d'une aigrette blanche. (101)

4.6.4 Drogue :

Ce sont les feuilles de grande taille au bas de la tige de l'artichaut et non pas de la bractée comestible qui est consommée. (102)

4.6.5 Mode d'utilisation :

- Feuille séchée pour tisane,
- suspension intégrale de plante fraîche.
- Extrait hydroglycérine.
- Extrait sec : dose à 5- 5.5 % de dérivés catéchiques totaux exprimés en % de cynarine.
- Teinture mère, teinture.

4.6.6 Indication :

- Foie et vésicule biliaire : Insuffisance fonctionnelle biliaire et hépatique. Dyskinésie biliaire, insuffisance biliaire sur lithiase biliaire (sans obstruction), prévention de la lithiase biliaire.
- Digestif : Complément thérapeutique dans les insuffisances digestives par insuffisances biliopancréatique.
- Appareille vasculaire : Terrain athéromateux avec hyperlipémie.
- Appareille urinaire : Complément à la diurèse.
- Métabolisme : Complément dans les régimes pour hyperlipémie légère et obésité.(102)

PARTIE PRATIQUE

1. Enquête ethnobotanique sur les plantes hépatoprotectrices des régions d'AFLOU, LAGHOUAT centre, BLIDA centre

Introduction

En Algérie il y a un réel recours à la phytothérapie en général et à l'utilisation des plantes médicinales ayant des effets hépatoprotecteurs en particulier, ceci peut être expliqué par la richesse de notre patrimoine culturelle et à la diversité de la flore algérienne.

L'objectif de cette partie de notre travail est d'inventorier les plantes médicinales les plus utilisées pour leur activité hépatoprotectrices dans les régions d'Aflou, Laghouat et Blida, et de choisir par la suite deux plantes médicinales pour étudier cette activité sur des rats.

1.1 Méthodes

Une enquête ethnobotanique a été réalisée auprès de 91 participants, dont 58 herboristes, 20 tradipraticiens, 13 pharmaciens; elle a pris lieu dans les régions d'Aflou, Laghouat centre et Blida centre dans la période allant du mois de janvier jusqu'à mois de mars.

La procédure suivie consiste à une interview directe et semi-directe (par téléphone) après avoir présenté l'objectif de recherche.

- Critères d'inclusion et d'exclusion :
 - Les plantes résultats de l'enquête, mentionnées par trois (3) ou moins personnes interrogés ne sont pas pris en considération.
 - Les plantes conseillées par quatre (4) ou plus participants à l'enquête ont été considérées comme les plus utilisées dans les régions en question.

1.2 Résultats et interprétation

- Résultats de la contribution à l'enquête :

Tableau 7 représentatif des réponses de la population enquêtée en fonction de la région

	HERBORISTES		TRADIPRATICIENS		PHARMACIENS	
	Réponse	Pas de réponse	Réponse	Pas de réponse	Réponse	Pas de réponse
BLIDA	2	4	0	0	0	0
LAGHOUAT	19	8	4	3	0	3
AFLOU	15	10	11	4	3	7

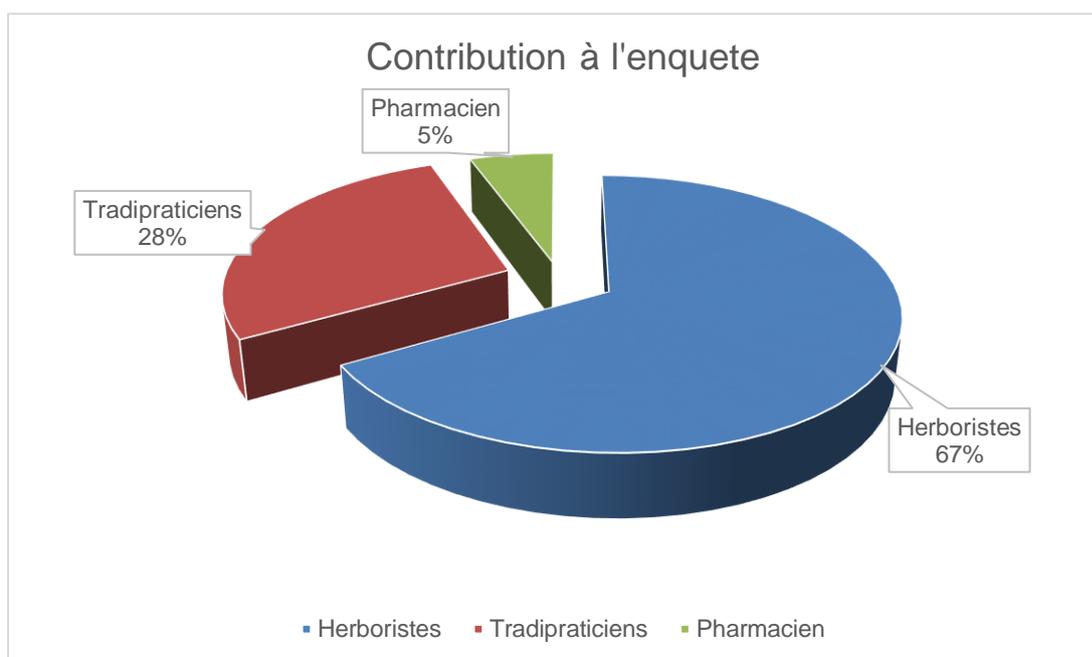
Le nombre de personnes interrogées (herboriste, pharmacien, tradipraticiens) est de 91 dont :

- Parmi 58 herboristes enquêtés, 62% (36 personnes) ont donné des informations et 38% (22 personnes) n'avaient pas d'information.
- Parmi 22 tradipraticiens enquêtés 65% (15 personnes) ont proposé quelques plantes et 35% (7 personnes) n'avaient pas d'informations.
- Parmi les 13 pharmaciens enquêtés 23% (3 personnes) ont répondu et 77% (10 personnes) n'avaient pas d'informations.
 - Cela signifie que :

La population qui a contribué réellement à l'enquête (ceux qui ont donné des informations) est de 54 personnes avec un pourcentage de 59.34%.

Dont :

- 67% herboristes
- 28% tradipraticiens
- 5% pharmaciens



- Interprétation des résultats :

Tableau suivant mentionne les plantes les plus conseillées classées par le nombre de personnes qui ont suggérées

<i>plantes</i>	<i>Nombre de suggestion</i>
Curcuma	15 fois
Epine-vinette	11 fois
chicorée	8 fois
mélisse	6 fois
citrouille	5 fois
Romarin	5 fois
Ephédra	5 fois

- Discussions

en comparant les résultats de le Thèse pour diplôme d'état de docteur en pharmacie soutenue publiquement le 28 Novembre 2018 Par Mme DECOCK Camille au niveau de l'Université de Lille/ département de pharmacie Lille (103); les plantes les plus fréquemment mentionnées dans nôtres enquête , figurent parmi les plantes hépato protectrices

Dont l'activité est scientifiquement prouvée, comme pour le curcuma, ou bien parmi ceux dont l'activité reste à démontrer, comme pour la chicorée.

Par contre l'épine-vinette est une plante très suggérée par la population enquêtée et ne figure pas parmi les plantes résultats de cette thèse.

2. Etude botanique de l'Épine-vinette et de la Chicorée

Introduction

Selon les résultats de l'enquête les plantes les plus mentionnées sont : curcuma, épine-vinette et chicorée. Le curcuma a fait l'objet de plusieurs études et son activité a été bien prouvée ; pour cela ; les plantes choisies pour notre étude et pour l'exploration de l'activité hépatoprotectrice sont :

- Épine-vinette [*Berberis vulgaris*] Berberidaceae.
- Chicorée [*Cichorium intybus* L] Asteraceae.

2.1 Etude macroscopique

2.1.1 Matériels et méthodes

- Matériel :
 - Feuilles et fleurs séchées de Chicorée (*Cichorium intybus*).
 - Ecorce de la racine de l'Épine-vinette (*Berberis vulgaris*).
- Méthode :

Il s'agit de la recherche des éléments morphologiques caractéristiques des plantes étudiées.

2.2 Etude microscopique de poudres

Il s'agit de la recherche des différents éléments caractéristiques de poudre de plantes à étudier tout en se référant à la bibliographie.

2.2.1 Matériels et méthodes

- Matériel
 - *Matériel végétal*
 - Poudre de l'écorce de racine de l'épine-vinette (*Berberis vulgaris*)
 - Poudre de la partie aérienne de la chicorée (*Cichorium intybus*)
 - *Matériel technique*

- Mortier en porcelaine
- Microscope optique
- Lames et lamelles
- Eau distillée



FIGURE 4 POUDRE DE CHICOREE



FIGURE 5 POUDRE D'EPINE-VINETTE



FIGURE 6 LAMES ET LAMELLES



FIGURE 7 MICROSCOPE OPTIQUE

- Méthode

Les feuilles et fleurs de chicorée ainsi que l'écorce du bois d'épine-vinette sont pulvérisés en poudre fine à l'aide d'un mortier en porcelaine. Ensuite, la poudre de chaque échantillon est montée sur une lame avec une goutte d'eau. L'observation s'est réalisée à l'aide d'un microscope optique à l'objectif (x10) puis à (x40).



FIGURE 8 LAMES PREPAREE POUR L' ETUDE DE POUVRE

2.3 Criblages phytochimique

Objectif

Afin de mettre en évidence la présence ou l'absence de certains composés appartenant aux familles chimiques des métabolites secondaires, nous avons réalisé des tests phytochimiques spécifiques fondés sur des réactions de coloration, de turbidité ou de précipitations, en utilisant les méthodes décrites dans la littérature.

2.3.1 Matériel et méthodes

- Matériel
 - *Matériel techniques*
 - Tubes
 - Mortiers
 - Balance de précision
 - Entonnoirs
 - La gaze
 - Eau distillée

- Chronomètre
 - Pipettes 5ml
 - Plaque chauffante.
 - Centrifugeuse
 - Agitateurs magnétiques
 - Capsules en porcelaine.
 - Cuillères.
 - Lunette protectrice.
 - Masque
 - Gants
 - Ballon à fond plat, fioles, beshher, et autre verries de laboratoire
- *Matériel végétal*
- Ecorce d'épinette-vinette broyée (*Berberis vulgaris*)
 - Feuilles, fleurs de chicorée pulvérisée (*Cichorium intybus*)
- *Matériel chimique*
- Acide sulfurique H_2SO_4
 - Réactif de Bouchardat
 - Tétrachlorures de fer $FeCl_3$
 - L'eau distillée.
 - La cyanidine.
 - Magnésium
 - Alcool isoamilique.
 - La liqueur de fehling.
 - Chloroforme.



FIGURE 9 PLAQUE CHAUFFANTE ET AGITATEUR



FIGURE 10 REACTIFS UTILISES POUR SCREENING PHYTOCHIMIQUE



FIGURE 11 CAPSULES EN PORCELAIN

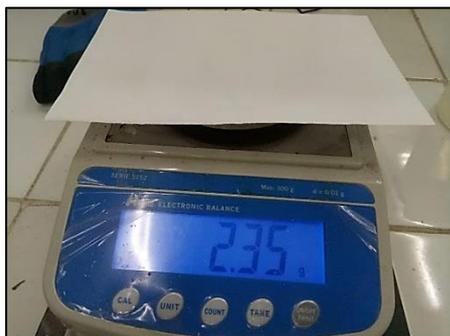


FIGURE 12 BALANCE



FIGURE 13 MORTIER ET POUVRE DE PLANTE

- Méthode

- *PREPARATION DE L'EXTRAIT*

- Chicorée (*cichorium intybus L*) :

On a pèse 30 g de poudre à l'aide d'une balance, ensuite on l'a bien homogénéisé dans un ballon à fond plat de 1 litre avec 500 ml d'eau distillée.

le mélange est porté à ébullition sur une plaque chauffante et y est maintenu ainsi pendant 5 minutes, tout en agitant continuellement à l'aide d'un agitateur magnétique.

Laisser refroidir à la température ambiante, filtrer sous vide sur la gaze, le filtrat ainsi obtenu est centrifugé à 3 000 tours /minute pendant 15 minutes.

Le surnageant de notre préparation est recueilli à l'aide d'une pipette.



FIGURE14 : préparation de l'extrait de chicorée

- Epine-vinette (*Berberis vulgaris L*) :

On a Pesé 25g de poudre, on l'a bien homogénéisé dans un ballon à fond plat de 1 litre avec 250 ml d'eau distillée,

Le mélange est porté à ébullition sur une plaque chauffante, et maintenu ainsi pendant 3h tout en agitant continuellement à l'aide d'un agitateur magnétique.

Après, on a laissé le mélange se macérer pour une 24h à la température ambiante. Par la suite, on a effectué une filtration sous vide sur la gaze.

Le filtrat ainsi obtenue a été centrifugé à 3 000 tours / minute pendant 15 minutes.

Le surnageant est alors récupère à l'aide d'une pipette.



FIGURE 15 : PREPARATION DE L'EXTRAIT D'EPINE-VINETTE

- Protocole

Les extraits ont été soumis à divers tests phytochimiques en vue de mettre en évidence les grands groupes chimiques contenus dans ces extraits, en utilisant la méthode standard basée sur des réactions de coloration et de précipitation. À cet effet, plusieurs types de réactifs ont été utilisés.

○ *Mise en évidence des alcaloïdes :*

Les alcaloïdes ont la propriété de former des sels. La caractérisation de la présence d'alcaloïde peut se faire par précipitation. Pour chaque extrait on réalise la procédure suivante : on ajoute 0.5 ml d'H₂SO₄ et 0.5 ml de réactif de bouchardât à 1ml d'extrait, La formation d'un précipité brun révèle la présence des alcaloïdes.(104)

○ *Mise en évidence des polyphénols :*

A 1 ml de l'infusion ci-dessus est ajouté 200 µl de FeCl₃ (1%). En présence de tanins, il se développe une coloration verdâtre ou bleue – noir.(105)

○ *Mise en évidence des saponosides*

À 5ml de chaque extrait on ajoute 10 ml de l'eau distillée, le tout est agité avec énergie en position horizontale pendant 15 secondes. Puis, le mélange est laissé au repos pendant 15 min. La persistance de la mousse d'au moins 1 cm pendant 15 min indique la présence des saponosides.(106)

○ *Mise en évidence des flavonoïdes*

A 1 ml de l'infusion obtenue ci-dessus nous avons ajouté 1 ml cyanidine, 1 ml d'H₂SO₄ et 1ml d'alcool isoamylique puis quelques copeaux de magnésium. L'apparition d'un anneau de coloration rose.(105)

○ *Mise en évidence de sucres réducteurs*

1 ml d'extrait à analyser +1ml de réactif de Fehling. Le mélange obtenu est chauffé au bain-marie à 90 °C jusqu'à l'apparition d'un précipité rouge brique qui indique la présence de composés réducteurs. (105)

○ *Mise en évidence des terpénoïdes*

À 5 ml de chaque extrait on ajoute 2 ml de chloroforme et 3 ml d'acide sulfurique concentré, la formation de deux phases et un couleur marron à l'interphase indique la présence de terpénoïdes.(107)

2.4 Chromatographie sur couche mince de l'épine-vinette

Objectif

La drogue végétale faisant partie de notre étude « épine-vinette » (*Berberis vulgaris*), dont le nom vernaculaire selon les herboristes est « oud gheriss » ; ce même nom vernaculaire peut être attribué à une autre plante appelée (*Aquilaria malaccensis*).

Pour pallier à toute probabilité de confusion avec cette plante et afin de confirmer l'espèce on a procédé à une étude de CCM.

La chromatographie sur couche mince (CMM) est une technique de séparation de composés basée sur la différence d'affinité existant entre ces composés, la phase mobile, qui entraîne les composés, et la phase stationnaire.(108) La phase mobile est entraînée par capillarité vers le haut de la plaque. Cette technique est très largement utilisée.

2.4.1 Matériel et méthode

- Matériel
 - *Matériel végétale*
 - Poudre de l'écorce de l'épine-vinette (*Berberis vulgaris*)
 - *Matériel technique*
 - Cuve et couvercle
 - Vaselines en filme
 - Plaque chauffante
 - Ballon à fond plat, entonnoir, éprouvettes,
 - Papier filtre
 - Balance
 - Pipette a 20 µl
 - Plaque de CCM
 - Lumière UV
 - Appareil soxhlet
 - *Matériel chimique*
 - Alcool 60°
 - Acide formique
 - Eau distille
 - Acétate d'éthyle



FIGURE 16 MATERIELS DE DILUTION DE L'ALCOOL

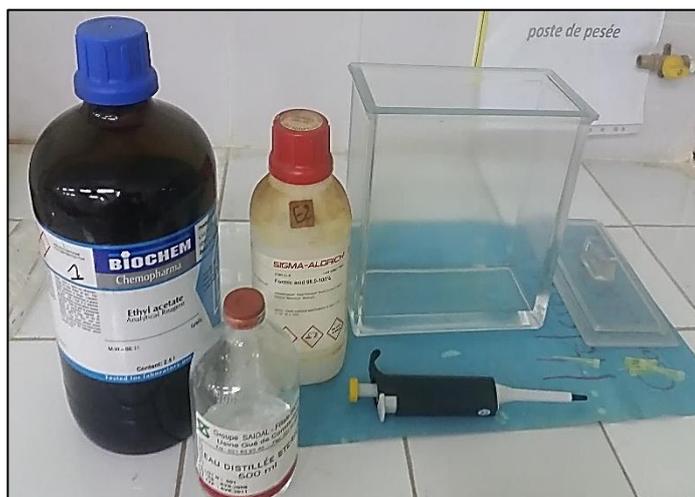


FIGURE 17 MATERIELS DE PREPARATION DE LA PHASE MOBILE



FIGURE 18 POUDRE D'EPINE-VINETTE

- Méthode

- Protocole

Pour la CCM de poudre d'épine-vinette on a pris comme référence La pharmacopée française 2009(109). La plaque utilisée est en gel de silice pour CCM.

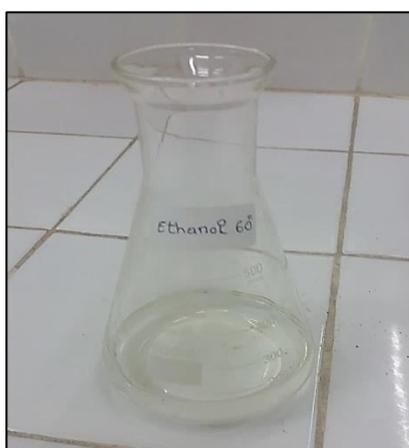


FIGURE 19 ETHANOL 60° UTILISEE

FIGURE 20 ETHANOL ABSOLUE+ EAU DISTILLEE
EPROUVETTE

Préparation de l'extrait d'épine-vinette

Suivant le protocole de la pharmacopée française 2009(109), la solution à examiner est préparé à partir de 3,0 g de drogue pulvérisée et 30 ml d'éthanol à 60%, Chauffer à reflux au bain marie à 60 °C pendant 15 min. Laisser refroidir puis Filtrer



FIGURE 19 : FILTRATION DE L'EXTRAIT D'EPINE-VINETTE POUR CCM

- *Préparation de la phase mobile*

pour la phase mobile, elle est composée d'acide formique anhydre, eau et acétate d'éthyle (10:10:80 V/V/V) ; pour le dépôt : 20 µl en bandes.(109)

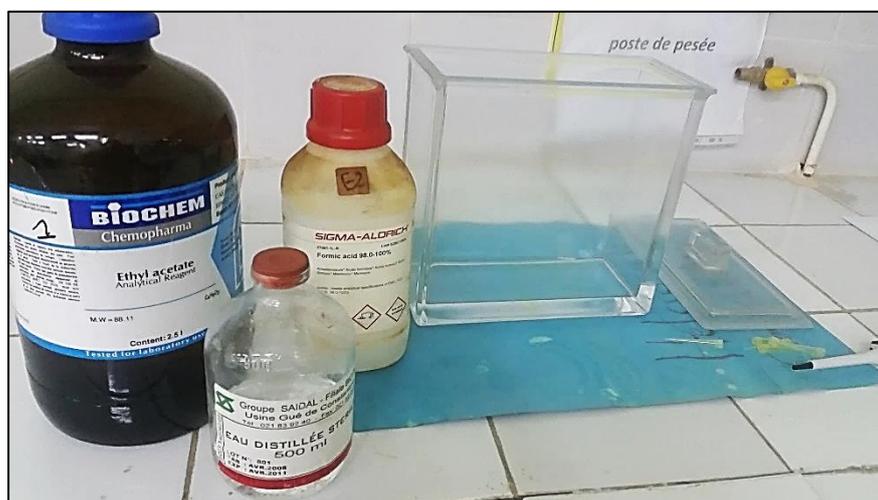


FIGURE 20: MATÉRIELS POUR PRÉPARATION DE LA PHASE MOBILE POUR CCM D'EPINE-VINETTE

○ *Chromatographie proprement dite*

On a laissé développer sur un parcours de 10 cm, puis on a récupéré notre plaque, on la séchée à l'air libre puis, utilisée la lumière UV pour la lecture.

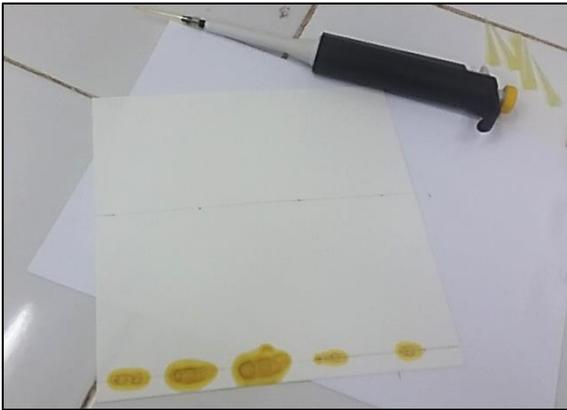


FIGURE 21 DEPOT DE PLUSIEURS BANDES D'EXTRAIT SUR PLAQUE DE CCM

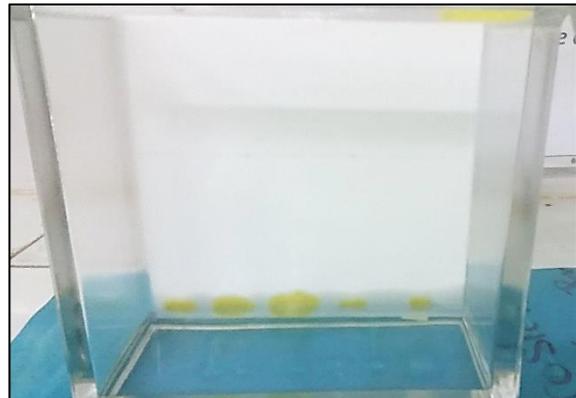


FIGURE 22: PLAQUE DE CCM DANS LA CUVE CONTENANT LA PHASE MOBILE ET BIEN FERMEE

2.5 Résultats et discussion

2.5.1 Etude macroscopique



FIGURE 23 BOIS DE L'EPINE-VINETTE ET FEUILLES ET FLEURS ET RACINE DE CHICOREE

Selon Pharmacopée Française, l'épine-vinette se présente sous forme de morceaux de taille variable pouvant atteindre de 1 à 2 cm jusqu'à 15 cm de long et de 1 mm jusqu'à 1 cm d'épaisseur. Face externe brun-gris, lisse, ridée ou parfois crevassée, à assises externes s'exfoliant facilement. Face interne jaune foncé, striée longitudinalement. Cassure fibreuse, marquée de stries concentriques. Restes de bois, jaune vif, adhérent parfois à l'écorce. (109)

Chicorée est un mélange de feuilles, fleurs et de branches. Les feuilles variées entre simples et découpées, ayant un bord irrégulièrement denté et un sommet pointu. Les fleurs bleues, regroupées en capitule solitaires à l'extrémité d'un rameau.

Dans la bibliographie on trouve que chicorée présente des feuilles basales profondément découpées, des feuilles intermédiaires entières lancéolées, embrassant la tige, et des feuilles supérieures réduites à des bractées. Les inflorescences sont des fleurs ligulées, bleues et groupées en capitules. Les feuilles apparaissent à l'automne et dessèchent à floraison en juillet/aout. Les fruits (akenes), surmontés d'une couronne de poils (pappus). (110) (111)

Ces observations sont confirmées par le livre « Ethnobotany of the Mountain Regions of Central Asia and Altai » et ce qui est mentionnée dans l'article de Syntheèse Publier le 02 juillet 2008 (Aperçu ethnobotanique et phytopharmacologique sur *Cichorium intybus* L) du livre phytothérapie.

L'identification botanique montre que les échantillons procurés sont : l'épine-vinette (*Berberis vulgaris*) Berberidaceae et la chicorée (*Cichorium intybus* L) Asteraceae.

2.5.2 Etude microscopique

- Epine-vinette

La présence de nombreux fragments de subers, quelques cellules scléreuses, des fibres libériens étroits allongés à parois épaisses quelque fois cassées, quelque prismes d'oxalate de calcium, et des vaisseaux de bois réticulés.

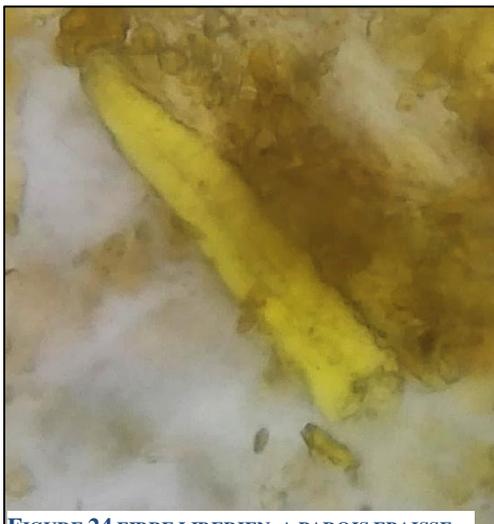


FIGURE 24 FIBRE LIBERIEN A PAROIS EPAISSE

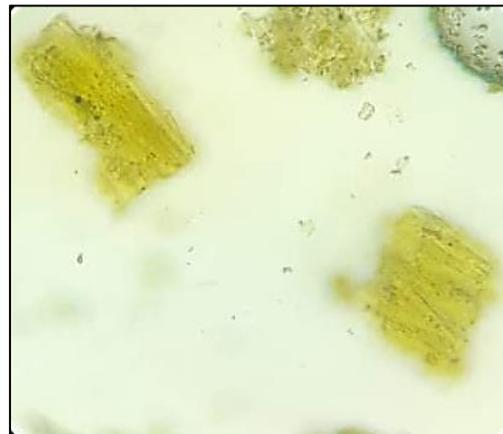


FIGURE 25 FRAGMENTS DE SUBERS



FIGURE 26 CELLULE SCLEREUSE



FIGURE 27 PRISME D'OXALATE DE CALCIUM

Selon la pharmacopée française les éléments caractéristiques de poudres de 'épine-vinette sous microscope sont les suivants : nombreux fragments de suber brun ; cellules scléreuses libres ou en amas ; fibres libériennes, étroites et allongées, à parois épaissies ; nombreux prismes d'oxalate de calcium ; rares vaisseaux de bois réticulés ou ponctués.(112)

2.5.3 Criblage phytochimique

- Résultats

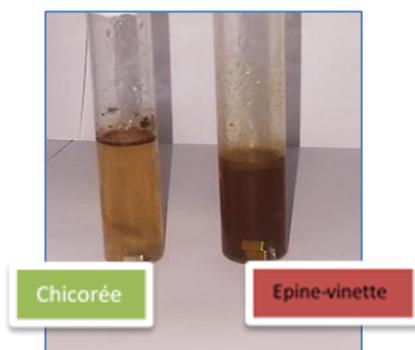
- *Recherche des alcaloïdes*

Une réaction positive avec le réactif de Bouchardât en milieu acide se traduit par l'apparition d'un précipité brun, témoigne la présence des alcaloïdes dans les deux extraits



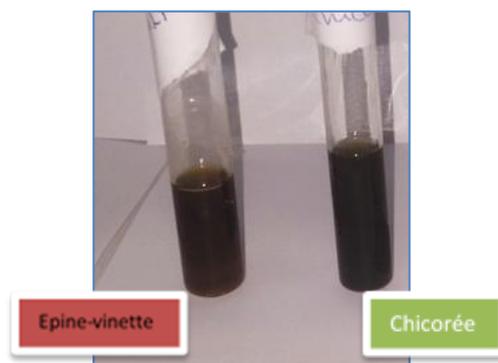
- *Recherche des flavonoïdes*

La réaction spécifique à la cyanidine donne un anneau de coloration rose dans le tube contenant l'extrait de chicorée indiquant la présence des flavonoïdes. La réaction était négative pour l'extrait d'épine-vinette.



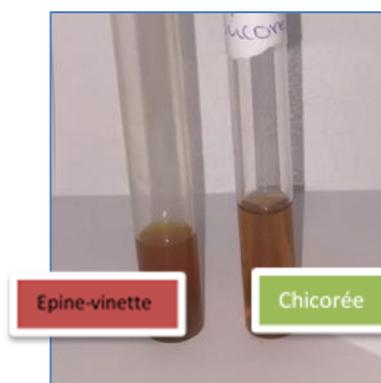
○ *Recherche des polyphénols*

La recherche des polyphénols par le trichlorure ferrique donne une coloration vert noirâtre pour les deux extraits.



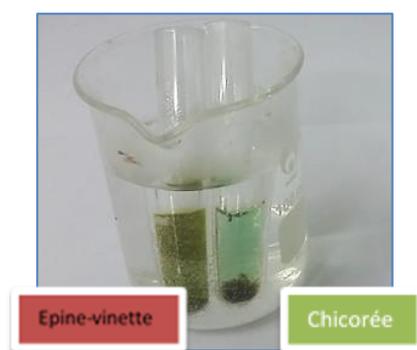
○ *Recherche des saponosides*

La recherche des saponosides par agitation ne donne pas une mousse persistante dans les deux tubes. Indiquant l'absence de saponosides dans les deux extraits



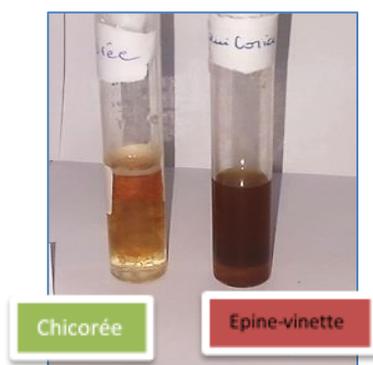
○ *Recherche des sucres réducteurs*

L'apparition d'une coloration rouge brique indique la présence des sucres dans les deux extraits.



○ *Recherche des terpénoïdes*

L'apparition de coloration brun rougeâtre dans le tube contenant l'extrait d'épine-vinette indiquant la présence des terpénoïdes. La réaction était négative pour l'extrait de chicorée.



Les résultats deux extraits de chicorée et d'épine-vinette par screening chimique sont repris dans le tableau suivant :

	Epine-vinette	Chicorée
Les Alcaloïdes	++	++
Les Polyphénols	++	++
Les Saponosides	--	--
Les flavonoïdes	--	++
Les sucres	++	++
Les terpénoïdes	++	--

Tableau 6: résultats de screening phytochimique des extraits de chicorée et d'épine-vinette

- Discussion

L'extrait des feuilles et fleurs de chicorée (*Cichorium intybus*) contient aussi bien des polyphénols, des flavonoïdes, des alcaloïdes et des sucres réducteurs. Les feuilles et les fleurs sont pauvres en saponosides et terpénoïdes.

La composition de l'extrait de chicorée est confirmée dans un article de revue intitulé [Phytochemical and Antibacterial Studies of Chicory (*Cichorium intybus* L.) - A Multipurpose Medicinal Plant] (113)

Cela est bien complété par la phytochimie de chicorée démontrée par l'article de synthèse ethnopharmacologique (phytothérapie-springer 2008) : « La racine de *Cichorium intybus* contient plus de 40 % d'inuline, des tannins, des pectines. La fleur contient la cichoriine »(111)

L'extrait de l'écorce d'épine-vinette contient, des polyphénols, des terpénoïdes, des sucres réducteurs et des alcaloïdes. Aussi l'écorce d'épine-vinette est pauvre en flavonoïdes et saponosides. La présence des alcaloïdes est confirmé dans pas mal des études sur le *berberis vulgaris* par exemple le livre « Ethnobotany of the Mountain Regions of Central Asia and Altai » qui affirme la présence des alcaloïdes dans l'extrait d'épine-vinette parmi d'autre composes (88).

Parmi plusieurs revues [Medicinal species of the Genus *Berberis*: A review of their traditional and Ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacology] sur l'épine-vinette ont démontrés et prouvées que le principale alcaloïde contenu dans l'épine-vinette est le fameux BERBERINE

2.5.4 Chromatographie sur couche mince

La lecture sous lampe UV de la plaque de CCM après que la migration a parcouru 10 cm de distance, a révélé les bandes suivantes respectivement de haut de la plaque au bas :

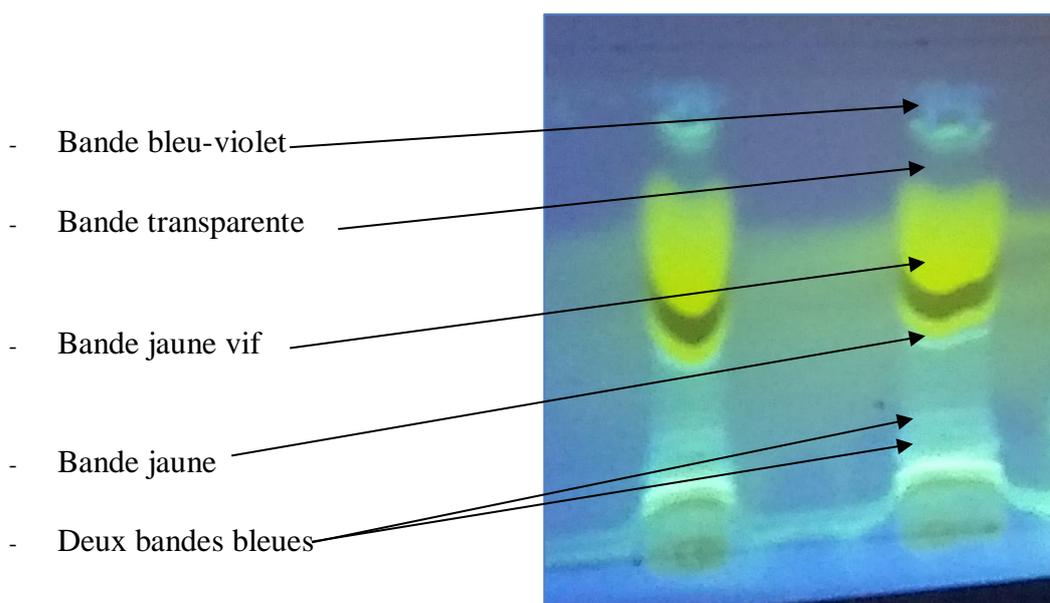


FIGURE 28 LES DIFFERENTES BANDES VUES A LA LUMIERE UV DE L'EXTRAIT D'EPINE-VINETTE SEPARÉES PAR CCM

○ Les Rapport Frontales des compose séparés par la CCM de l'extrait d'épine-vinette:
Les RF sont toujours <1

- la bande jaune vif : $RF = 6.9/10 = 0.69$

$\left\{ \begin{array}{l} \text{La distance de migration : 10cm} \\ \text{La distance parcourue: 6.9 cm} \end{array} \right.$

- La bande jaune : $RF = 10/5.5 = 0.55$

$\left\{ \begin{array}{l} \text{La distance de migration = 10 cm} \\ \text{La distance parcourue = 5.5 cm} \end{array} \right.$

✓ La bande jaune vif correspond à :

" La Berbérine " caractéristique de l'épine-vinette' avec un $[RF = 0.71 \pm 0.02]$

cette valeur RF était la référence pour l'identification de la berbérine dans le processus de développement d'une nouvelle méthode de séparation sur couche mince plus sensible plus rapide et plus performante (Développement of a new, rapid, and sensitive validated high-performance thin-layer chromatographic method for the estimation of berberine in *Tinospora cordifolia*)

✓ La bande jaune :

Selon les recherche publier dans " Journal of planer chromatographie" intitule de " HPTLC Method for the Determination of Sanguinarine in Argemone and in Argemone-Adulterated Edible Oils" ; le Rf de la sanginarine = 0.59 +/- (0.1~0.6)

Cela correspond au Rf calculé [0.55€ {0.53~0,59}] et confirme les résultats obtenue et, est en accord avec les résultats décrits dans la pharmacopée française 2009, dans la CCM de l'extrait de l'épine-vinette. Réalisé par : K. Sita Devi and G. S. R. Sastry

On se référant toujours à la pharmacopée française 2009 on trouve typiquement les même résultats exprimé dans le tableau suivant (109) :

Haut de la plaque	
--- --- --- Berbérine(chlorure de) : une intense bande jaune Sanguinarine (nitrate de) : une bande orangé --- --- ---	Une bande violet --- --- --- Une intense bande jaune (berbérine) Une bande jaune --- --- --- Deux bandes bleus
Solution témoin	Solution à examinée

Les résultats obtenus et les informations mentionnées dans le tableau sont compatibles .

3. Exploration de activité hépatoprotectrice de l'épine-vinette et de la chicorée

Objectif

L'objectif général de l'expérimentation est d'évaluer l'activité hépatoprotectrice des extraits des feuilles et des fleurs de chicorée (*Cichorium intybus*) et d'écorce d'épine-vinette (*Berberis vulgaris*) sur des rats.

3.1 Matériel et méthodes

- Matériel
 - *Matériel animal*



FIGURE 29 RAT EN CAGE



FIGURE 30 RAT SUR LA BALANCE

Des rats wistar (femelles adultes) achetées de IPA, qui ont subi une période d'adaptation de 21 jours au niveau de laboratoire de pharmacognosie du 23 mars 2021 dont le poids varié de (120g 147 g).

Les rats sont ensuite répartis sur trois lots homogènes (cinq rats par lot) : lot témoin, lot traitée par l'extrait chicorée et lot traité par l'extrait d'épine-vinette.



FIGURE 31 CAGES DES 3 LOTS DE L'ETUDES DE L'ACTIVITE HEPATOPROTECTRICES 5RATS/LOT

Matériel végétal

- L'extrait de l'écorce de racine d'épine-vinette (*Berberis vulgaris L*)
- L'extrait des feuilles et fleurs de chicorée (*Cichorium intybus L*)

○ *Réactifs et produits chimiques*

- Alcool allylique
- Eau distillée
- Réactif GTP-ALAT : R1 solution tampon : alanine /R2 substrat : NADH, LDH, Oxoglutarate.
- Réactif GOT-ASAT : R1 solution tampon :L-aspartate/ R2 substrat : NADH ,LDH ,MDH , Oxoglutarate
- Diéthyle éther

○ *Matériel technique*

- Canules de gavages
- Tubes héparinés
- Tubes secs.
- Centrifugeuse réfrigérée ROTOFIX 32A
- Automate pour dosage des paramètres biochimiques
- Gants Micropipettes
- Des seringues 2ml
- Matériel de dissection (ciseaux fins, scalpel, sonde cannelée, pince, aiguilles)
- Des pots de prélèvement stériles
- Gaze et boites en plastique transparente
- Pied à coulisse
- La loupe



FIGURE 32 SERUM ET CULOTS SEPARÉ PAR CENTRIFUGATION + RECTIF POUR DOSAGE ASAT /ALAT



FIGURE 33 CENTRIFUGEUSE REFRIGERER



FIGURE 34 AUTOMATE POUR DOSAGE DES PARAMETRES BIOCHIMIQUE /SYSTEME OUVERT



FIGURE 35: LA LOUPE UTILISEE POUR L'OBSERVATION DES NECROSE HEPATIQUE



FIGURE 36 SERINGUES POUR PRELEVEMENTS INTRACARDIAQUE



FIGURE 37 PIED A COULISSE POUR MESURER LES NECROSES HEPATIQUE

▪ Méthode

Le protocole consiste à administrer aux rats, l'alcool allylique qui est un toxique hépatique redoutable (provoque une perturbation du bilan hépatique et des lésions nécrotiques au niveau du foie). Après un traitement par des extraits aqueux des plantes étudiées seront administrés selon le protocole obtenu (114)

Les rats wistar sont privés à 8 :00 du matin de la nourriture et pas de l'eau.

- À 15h :00 : L'administration orale de l'extrait de la plante étudiée.
- Après une heure, l'administration orale d'une dose de 0.4ml/kg 1.25% d'alcool allylique.
- 2ème jour : et à 8 :00 du matin l'administration orale de l'extrait de la plante est répétée, et les animaux sont privés de la nourriture et pas de l'eau jusqu'au troisième jour.

- 3^{ème} jours : prélèvement sanguin et sacrifice des rats et prélèvements des foies.

Le foie soigneusement prélevés, rincés avec l'eau physiologique, pour observation des nécroses sous la loupe. Les 3 lobes de chaque foie sont observés où Les nécroses sont de coloration blanc-vert ou bien jaune aussi des nécroses hémorragique. A l'aide d'un pied de coulisse on mesure les diamètres des nécroses, les valeurs sont ajoutées pour chaque rat pour obtenir l'indice de nécrose. (114)

- *Individualisation des doses à administrées*

Les doses expérimentales utilisées sont obtenues par extrapolation des prises thérapeutiques traditionnelles. Elles sont exprimées en ml d'extrait de chicorée par Kg de poids corporel de rats. Selon les herboristes : il conseille de prendre pour un adulte :

Pour chicorée : 250ml deux fois par jour l'équivalent de deux tasses par jour.

Pour épine-vinette : 250ml une fois par jour l'équivalent d'un tasse par jour.

Ainsi, les doses pour un rat seront calculées comme suit :

- Pour l'extrait de Chicorée : la dose (ml) = $(X_{kg} \times 500ml) / 70kg$ X_{kg} : poids du rat
- Pour l'extrait d'épine-vinette : la dose (ml) = $(X_{kg} \times 250ml) / 70kg$ $70kg$: poids optimal
D'un adulte

- *Traitement des rats*

L'administration des différents extraits de plantes et le toxique est faite par gavage à l'aide d'une seringue munie d'une canule de gavage. L'animal saisi par la peau du dos est maintenu dans une position verticale. On insère la canule dans sa bouche et on laisse descendre jusqu'à l'œsophage. Tout doucement, on pousse sur le piston de la seringue de manière à envoyer directement la quantité d'extraits voulue dans l'estomac.

On a administré l'extrait de plante et le toxique dont la quantité était calculée pour chaque rat selon son poids corporel.



FIGURE 38 DEMONSTRATION DU GAVAGE



FIGURE 39 MATÉRIELS POUR GAVAGE

- Exploration biochimique de la fonction hépatique

- *Prélèvement*

Au terme des deux jours de traitement, les animaux ont été soumis à un jeûne pendant 12h et le sang a été effectué par des prélèvements intracardiaques. C'est une méthode de routine qui nécessite une anesthésie, pour cela nous avons utilisé le diéthyl éther. L'animal anesthésié est placé en décubitus dorsal, une identification précise de l'endroit où les battements cardiaques sont les plus perceptibles à la palpation est faite. L'aiguille a été introduite dans la paroi thoracique au niveau du cœur pour le prélèvement sanguin. Le sang recueilli est conservé dans des tubes héparinés préalablement étiquetés pour le dosage des transaminases (ASAT et ALAT).

- *Dosage*

Le dosage est fait au niveau du CHU Frantz Fanon, laboratoire central, unité de biochimie sous la direction de Dr. Meherhera pharmacienne et maître assistante en biochimie et Dr. Brahimi résident en biochimie, le principe et la méthode de dosage dépend du coffret des réactifs employé.

Il s'agit bien d'une méthode spectrale dont le principe réside dans l'estimation de la diminution de la concentration en NADH qui est directement proportionnelle à l'activité explorée. (à 340nm) [Selon le prospectus des réactifs de biomaghreb].

- Sacrifice et étude macroscopique des nécroses hépatique

- La dissection

À l'aide des aiguilles, accrocher le rat au bac de dissection au niveau des pattes. Cette étape facilite le déroulement de la dissection.

La boutonnière est un orifice que l'on fait au-dessus de l'appareil uro-génital afin d'y introduire la sonde cannelée.

Pour faire la boutonnière, il vous faut:

- 1 pince
- 1 ciseau

Il est important de ne pincer que la peau afin de ne pas endommager les organes situés en dessous.

Insérer précautionneusement la sonde cannelée dans la boutonnière, remonter le long de l'abdomen tout en gardant la sonde inclinée vers le haut.

Découper alors la peau le long de la cannelure de la sonde. Utiliser un ciseau le plus fin possible pour obtenir une découpe nette et précise.

Pour éviter d'endommager les organes, garder la lame du scalpel vers la peau et non vers l'intérieur de l'animal. Une fois les adhérences complètement retirées,

Accrocher la peau au bac de dissection à l'aide des aiguilles. Pour un meilleur accrochage, il faut planter les aiguilles de façon oblique.

Comme pour l'étape 2, faire une boutonnière dans la paroi musculaire en étant attentif aux organes sous-jacents.

Une fois la boutonnière en place, insérer la sonde cannelée en la gardant toujours orientée vers le haut.

A l'aide du ciseau le plus fin possible, découper la paroi en suivant la cannelure de la sonde.

Pour observer les organes situés dans la région antérieure de l'organisme, il est nécessaire de retirer la cage thoracique. Pour ce faire à l'aide de votre ciseau, découper les côtes de l'animal sur les côtés. On peut voir un tissu se situant sous le cœur et au-dessus de l'appareil digestif: c'est le diaphragme. Il s'agit d'une cloison musculo-tendineuse séparant la cavité abdominale de la cavité thoracique des mammifères. Découper le diaphragme tout en faisant attention aux adhérences pour garder l'animal propre (à cause du sang risquant de couler si des vaisseaux sont sectionnés). Par la suite, découper la partie supérieure du plastron.(115)



FIGURE 40 DEMONSTRATION DE LA DISSECTION



FIGURE 42 FOIE DANS LE FORMOL A 10%.

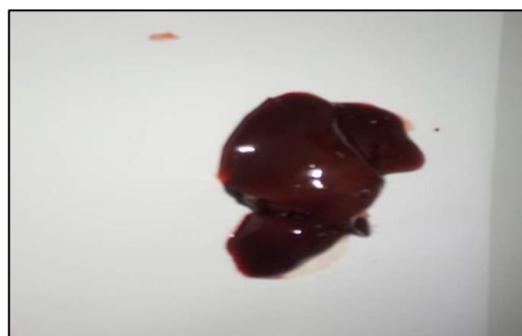


FIGURE 41 FOIE FRAICHEMENT PRELEVEE.

- Analyse statistique

a été réalisée à l'aide du test de student qui est un test statistique permettant de comparer les moyennes de deux groupes d'échantillons. Il s'agit donc de savoir si les moyennes des deux groupes sont significativement différentes au point de vue statistique. (114)

3.2 Résultats et discussion

- Exploration biochimique de la fonction hépatique

- l'extrait de l'épine-vinette :

ASAT

	ASAT	
	Témoins intoxiqués	Lot(1) traité par épine-vinette
LA MOYENNE (m)	229.63UI/L	240.6UI/L

Tableau 7 : les moyennes des valeurs de [ASAT] des rats témoins et des rats traitées par épine-vinette.

La différence entre les deux moyennes a été étudiée par test de student dont le t calculé est :

$$t = 7.22$$

Comparer le t calculé au t de la table de student avec un degré de liberté : $ddl = N_1 + N_2 - 2 = 8$ et $p = 0.05$ (intervalle de confiance IC=95%)

t de la table de student est : 2.306

t obtenue est supérieur au t de la table de student, l'hypothèse nulle est rejetée. Donc il existe une différence significative entre les deux moyennes.

ALAT

	ALAT	
	témoins intoxiqués	lot (1) traité par épine-vinette
LA MOYENNE (m)	149.4UI/L	110UI/L

Tableau 8: les moyennes des valeurs de [ALAT] des rats témoins et des rats traitées par épine-vinette

La différence entre les deux moyennes a été étudiée par test de student dont le t calculé est :

$$t = 10.38$$

Comparer le t calculé au t de la table de student avec un degré de liberté : $ddl = N_1 + N_2 - 2 = 8$ et $p = 0.05$ (intervalle de confiance IC=95%)

t de la table de student est : 2.306

t obtenue est supérieur au t de la table de student, l'hypothèse nulle est rejetée. Donc il existe une différence significative entre les deux moyennes.

➤ L'extrait de chicorée

ASAT

	ASAT	
	Témoins intoxiqués	Lot (2) traité par chicorée
la MOYENNE (m)	229.63UI /L	233.4UI / L

Tableau 9: les moyennes des valeurs de [ASAT] des rats témoins et des rats traitées par chicorée

La différence entre les deux moyennes a été étudiée par test de student dont le t calculé est :

$$t = 0.56$$

Comparer le t calculé au t de la table de student avec un degré de liberté : $ddl = N_1 + N_2 - 2 = 8$ et $p = 0.05$ (intervalle de confiance IC=95%)

t de la table de student est : 2.306

t obtenue est inférieur au t de la table de student, l'hypothèse nulle n'est pas rejetée. Donc il n'existe pas une différence significative entre les deux moyennes.

ALAT

	ALAT	
	témoins intoxiqués	lot (1) traité par chicorée
LA MOYENNE (m)	149.4UI/L	110.2UI/L

Tableau10: les moyennes des valeurs de [ALAT] des rats témoins et des rats traitées par chicorée

La différence entre les deux moyennes a été étudiée par test de student dont le t calculé est :

$$t = 10.54$$

Comparer le t calculé au t de la table de student avec un degré de liberté : $ddl = N_1 + N_2 - 2 = 8$ et $p = 0.05$ (intervalle de confiance IC=95%)

t de la table de student est : 2.306

t obtenue est supérieur au t de la table de student, l'hypothèse nulle est rejetée. Donc il existe une différence significative entre les deux moyennes.

- *L'étude macroscopique des nécroses hépatique*
- L'observation

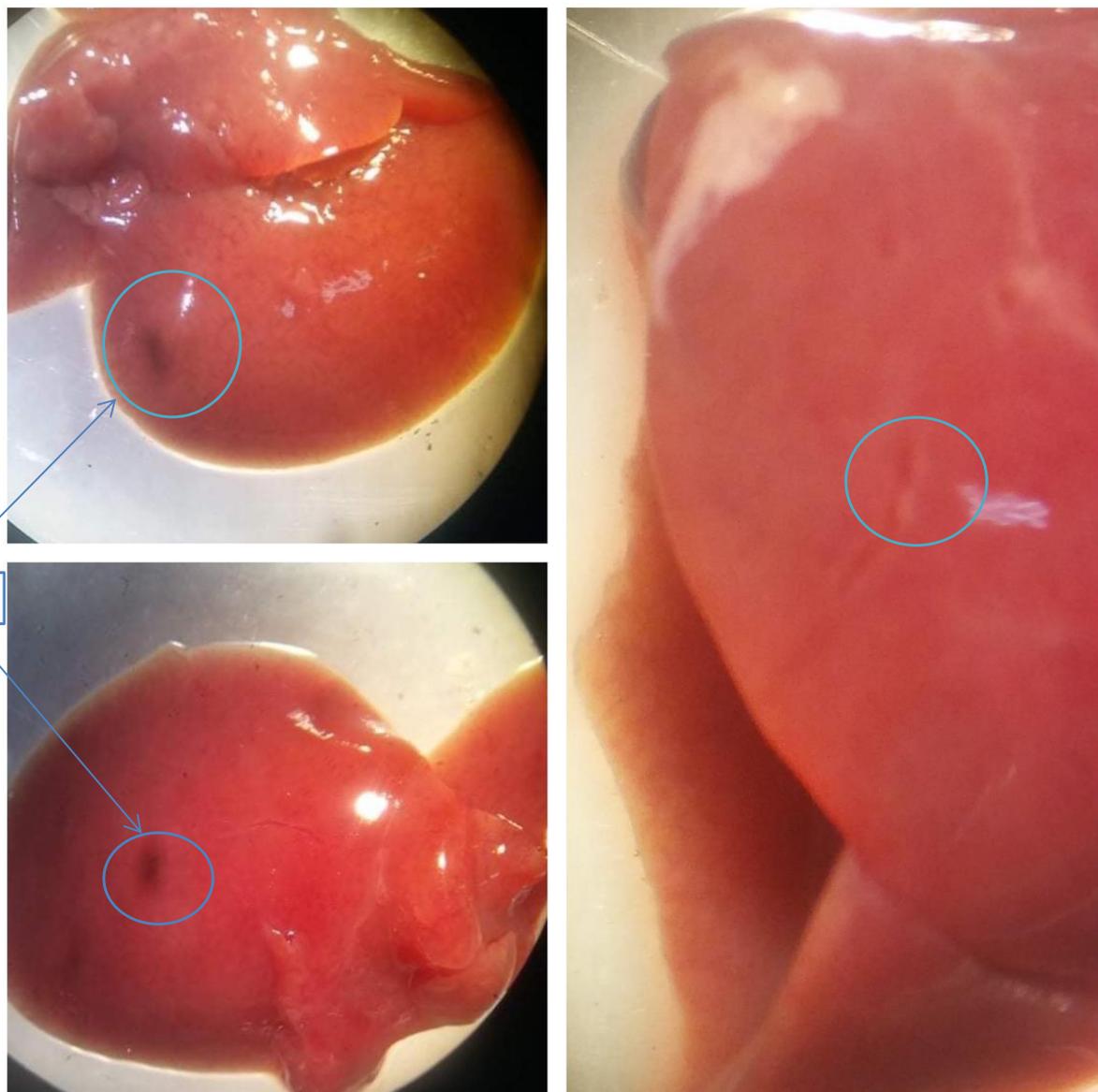


FIGURE 43 NECROSES HEPATIQUES OBSERVES SOUS LA LOUPE

- *L'indice de nécrose*
- Extrait d'épine-vinette

	Témoins intoxiqués	Lot (2) traité par épine-vinette
la MOYENNE (m)	33.1mm	5.1mm

Tableau 11: les moyennes des valeurs de nécroses hépatique des rats témoins et des rats traitées par épine-vinette

La différence entre les deux moyennes a été étudiée par test de student dont le t calculé est :

$$t=20.11$$

Comparer le t calculé au t de la table de student avec un degré de liberté : $ddl=N1+ N2 - 2 = 8$ et $p=0.05$ (intervalle de confiance IC=95%)

t de la table de student est : 2.306

t obtenue est supérieur au t de la table de student, l'hypothèse nulle est rejetée. Donc il existe une différence significative entre les deux moyennes.

- Extrait de chicorée

	Témoins intoxiqués	Lot (2) traité par chicorée
la MOYENNE (m)	33.1mm	18.6mm

Tableau 12 : les moyennes des valeurs de nécroses hépatiques des rats témoins et des rats traitées par chicorée

La différence entre les deux moyennes a été étudiée par test de student dont le t calculé est :

$$t= 9.58$$

En comparant le t calculé avec le t de la table de student prenant en considération un degré de liberté : $ddl=N1+ N2 - 2 = 8$ et $p=0.05$ (intervalle de confiance IC=95%) :

t de la table de student est : 2.306

Le t obtenue est supérieur à t de la table de student, alors l'hypothèse nulle est rejetée. Donc il existe une différence significative entre les deux moyennes.

○ Discussion

✓ Les effets de l'extrait d'épine-vinette (*Berberis vulgaris* L)

1- Effet Sur les transaminases [ASAT] [ALAT] :

D'après les résultats obtenues par le test de student, l'extrait aqueux d'épine-vinette (*Berberis vulgaris* L) modifie significativement les valeurs des enzymes hépatique ASAT et ALAT chez les rats test par rapport aux rats témoins.

L'activité hépatoprotectrice de l'épine-vinette a été évaluée dans une étude en 2012 qui est [Hepatoprotective Effects of *Berberis vulgaris* L. Extract/ β Cyclodextrin on Carbon Tetrachloride-Induced Acute Toxicity in Mice] où l'extrait d'épine-vinette provoque une normalisation des transaminases [ASAT] et [ALAT] en cas de souffrance hépatique .

Aussi cette étude montrent que l'activité hépatoprotectrice et due à la présence de BERBERINE qui est le principale alcaloïde contenu dans l'écorce de racine d'épine-vinette

En parlant du mécanisme d'action de BERBERINE qui est l'activation de l'enzyme AMPK (Adenosine Monophosphate activated Protein Kinase), qui régule plusieurs systèmes intracellulaires dans de nombreux tissus, y compris le foie. Cela est mentionné dans la lettre de l'Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie intitulée {LA BERBÉRINE Une alternative aux traitements pharmacologiques }

2- Effet sur l'indice nécrose hépatique :

L'extrait d'écorce d'épine-vinette modifie significativement l'indice de nécroses hépatiques ce qui confirme les résultats de l'exploration biochimique (le dosage [ASAT] [ALAT]) précédente.

Donc l'épine-vinette présente une activité hépatoprotectrice.

✓ Les effets de l'extrait de chicorée (*Cichorium intybus* L)

1- Effet sur les transaminases [ASAT] [ALAT] :

L'extrait de chicorée ne modifie pas significativement les valeurs de l'un des paramètres hépatique qui est [ASAT] chez les rats tests par rapport aux rats témoins .ceux-ci en le comparant avec les résultats de [ALAT] qui sont modifiés significativement. On peut expliquer les résultats d'ASAT par :

- Erreurs de manipulation au cours de prélèvement sanguine cela exige à refaire l'étude pour obtenir des résultats plus fiables.

2- Effet sur l'indice de nécrose hépatique

Contrairement aux résultats de l'exploration biochimique qui étaient douteuses, l'analyse statistique de l'indice de nécrose des rats tests affirme que l'extrait de chicorée a modifié significativement l'indice de nécrose des rats tests par rapport aux rats témoins, donc il présente un effet hépatoprotecteur.

L'extrait de chicorée augmente le taux de protéines hépatiques totales et stimule les enzymes hépatiques SOD, CAT, GSH. Cela est mentionné dans une étude qui explique l'activité antioxydante de chicorée [Antioxidant activity and hepatoprotective effect of *Cichorium intybus* (Kasni) seed extract against carbon tetrachloride-induced liver toxicity in rats] (116)

CONCLUSION

Les plantes médicinales ; les plus conseillées par les herboristes, tradipraticiens et quelques pharmaciens d'officine de AFLOU, LAGHOUAT centre, BLIDA centre, dans les maladies du foie, dans un but préventif comme pour un but thérapeutique sont : Curcuma « *Curcuma longa* L », Epine-vinette « *Berberis vulgaris* L », chicoré « *Cichorium intybus* L », mélisse « *Melissa officinalis* L », citrouille « *Cucurbita maxima* L », romarin « *Rosmarinus officinalis* L », éphédra « *Ephedra sinica* L ».

L'étude botanique et chimique des deux plantes épine-vinette « *Berberis vulgaris* L », chicoré « *Cichorium intybus* L » a permis de confirmer l'identité de ces dernières.

L'étude de l'extrait aqueux des deux plantes Epine-vinette « *Berberis vulgaris* L », chicoré « *Cichorium intybus* L » et l'interprétation statistique des résultats de l'étude biochimique (le dosage des ASAT et ALAT, des sérums des rats traités par les extraits et les rats intoxiqués) et de l'index de nécrose hépatique (lésions nécrotiques et hémorragiques induite par l'alcool sur les foies des rats sacrifiés dans cette expérimentation) a confirmé la présence d'une activité hépatoprotectrice, de l'extrait aqueux de la poudre d'écorce de la racine de l'épine-vinette et de l'extrait aqueux de la poudre de la partie aérienne de la chicorée.

Une étude anatomopathologique comparative, sur les foies des rats sacrifiés (lot intoxiqué et les lots traités par les extraits de plantes étudiées) peut apporter plus de confirmations sur l'action protectrice du foie.

Ainsi qu'une séparation par méthode d'HPLC des constituants de chaque extrait, peut fournir plus de clarté et plus de détails sur l'identité des molécules responsables de cette activité.

LA BIBLIOGRAPHIE

1. M.Witchtel,R.Anton. Plantes therapeutiques, traditions, pratique officinale, science et therapeutique. 3éme. paris: TEC&DOC / edition médicale internationales; 2003.
2. Clément R-P. Aux racines de la phytothérapie: entre tradition et modernité (1re partie). *Phytotherapie*. 1 août 2005;3(4):171-5.
3. Antonio GD, Tesser CD, Moretti-Pires RO. Phytotherapy in primary health care. *Rev Saude Publica*. 2014;48:541-53.
4. Beer A-M. [Homeopathic remedies as an alternative to synthetic medicines?]. *MMW Fortschr Med*. avr 2018;160(6):60-2.
5. Wyk B-E van, Wink M. *Medicinal Plants of the World*. CABI; 2018. 521 p.
6. mondiale de la Santé O. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. Organisation mondiale de la Santé; 2013.
7. Chabrier J-Y. Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie [PhD Thesis]. UHP-Université Henri Poincaré; 2010.
8. Rombi M. plantes médicinales. In: *Phytothérapie Conseils et Prescriptions*. ROMART. EDITION ROMART; 1994. p. 281.
9. Métabolite primaire. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9tabolite_primaire&oldid=155683617
10. Métabolite secondaire. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9tabolite_secondaire&oldid=179904095
11. Bhatia M. Secondary Metabolites of Plants and their Role Overview. 1 juill 2015;
12. Rombi M. Les formes galéniques. In: *phytothérapie, conseils et prescriptions*. /. EDITION ROMART; 1994. p. 281.
13. Builders P. *Herbal Medicine*. BoD – Books on Demand; 2019. 316 p.
14. Glucosinolate. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Glucosinolate&oldid=161705142>
15. Goetz P, Ghedira K. Introduction à la phytothérapie anti-infectieuse. In: Goetz P, Ghedira K, éditeurs. *Phytothérapie anti-infectieuse* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2012. p. 3-14. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0058-5_1
16. Pohl P, Dzimitrowicz A, Jedryczko D, Szymczycha-Madeja A, Welna M, Jamroz P. The determination of elements in herbal teas and medicinal plant formulations and their tisanes. *J Pharm Biomed Anal*. 2016;130:326-35.
17. Extraits secs — WikiPhyto [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: http://www.wikiphyto.org/wiki/Extraits_secs
18. Extrait fluide — WikiPhyto [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: http://www.wikiphyto.org/wiki/Extrait_fluide

19. Teinture-mère — WikiPhyto [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.wikiphyto.org/wiki/Teinture-m%C3%A8re>
20. Larousse É. Définitions : élixir - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/%C3%A9lixir/28432>
21. Tian YG, Qin SM, Ding L. Thin-Layer chromatography identification for rhubarb and phellodendri amurensis cortex in Shuang-Bai cataplasm and study of skin irritation assay. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29:479-84.
22. Goetz P, Ghedira K. Mécanisme d'action antibactérienne des huiles essentielles. In: phytothérapie anti-infectieuse. France: Springer; 2012. p. 382. (phytothérapie pratique).
23. M.Witchtel, R.Anton. Des drogues aux préparations végétales : formes galéniques et pharmaceutiques. In: plantes thérapeutiques, Tradition pratique officinales science et thérapeutique. 2^{ème}. Paris: TEC&DOC / édition médicale internationales; 2003.
24. Bernard Lacour, Jean-Paul Belon. Physiologie humaine. 2016^e éd. Elsevier Masson;
25. Brooker C. Le corps humain: Étude, structure et fonction. De Boeck Supérieur; 2000. 596 p.
26. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 28 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/foie.html>
27. Partie 6 : Le foie [Internet]. [cité 28 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.cours-medecine.info/medecine/physiologie/foie.html>
28. Les Fonctions du Foie [Internet]. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. 2014 [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/fonctions-h%C3%A9patiques.html>
29. Larrey D. Foie, médicaments et agents chimiques. *Gastroentérologie Clin Biol*. déc 2009;33(12):1136-46.
30. Netgen. Hépatotoxicité médicamenteuse due aux antibiotiques [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-271/Hepatotoxicite-medicamenteuse-due-aux-antibiotiques>
31. Ichai P, Samuel D. Epidemiology of liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. oct 2011;35(10):610-7.
32. Buffet Catherine. Guide pratique des maladies du foie, du pancréas et des voies biliaires.
33. Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit-Laurent F, Ancel D, Watelet J, Chone L, et al. Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroentérologie Clin Biol*. juin 2004;28(6-7):540-50.
34. Teucrium chamaedrys L. [Internet]. Toxiplante. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.toxiplante.fr//monographies/germandree.html>

35. Trop d'alcaloïdes toxiques dans les épices et herbes séchées (ainsi que tisanes et thés) [Internet]. Psychomédia. [cité 27 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2019-05-24/epices-herbes-alcaloides-pyrrolizidiniques>
36. Brautbar N, Williams J. Industrial solvents and liver toxicity: Risk assessment, risk factors and mechanisms. *Int J Hyg Environ Health*. janv 2002;205(6):479-91.
37. Santé et sécurité au travail - INRS [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/>
38. Fumeterre - Quelle action ? [Internet]. Figaro Santé. [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/fumeterre/quelle-action>
39. Les plantes de la digestion - Penser Santé [Internet]. Les plantes de la digestion - Penser Santé | Penser Santé. [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.pensersante.fr/les-plantes-de-la-digestion-penser-sante>
40. Doctissimo. Cholagogue - Définition du mot Cholagogue [Internet]. Doctissimo. [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/cholagogue>
41. Doctissimo. Desmodium (*Desmodium adscendens*) : propriétés, bienfaits de cette plante en phytothérapie [Internet]. Doctissimo. [cité 13 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/desmodium.htm>
42. Boldine. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Boldine&oldid=179320023>
43. Fernández J, Lagos P, Rivera P, Zamorano-Ponce E. Effect of boldo (*Peumus boldus* Molina) infusion on lipoperoxidation induced by cisplatin in mice liver. *Phytother Res PTR*. juill 2009;23(7):1024-7.
44. Bannach R, Valenzuela A, Cassels BK, Nunez-Vergara LJ, Speisky H. Cytoprotective and antioxidant effects of boldine on tert-butyl hydroperoxide-induced damage to isolated hepatocytes. *Cell Biol Toxicol*. avr 1996;12(2):89-100.
45. Kubínová R, Machala M, Minksová K, Neca J, Suchý V. Chemoprotective activity of boldine: modulation of drug-metabolizing enzymes. *Pharm*. mars 2001;56(3):242-3.
46. Doctissimo. Fumeterre (*Fumaria officinalis*) : propriétés, bienfaits de cette plante en phytothérapie [Internet]. Doctissimo. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/fumeterre.htm>
47. *Berberis vulgaris* (*Berberis vulgaris*) | Creapharma [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/heilpflanzen/epine-vinette/>
48. Berbérine. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Berb%C3%A9rine&oldid=181902845>
49. Lettre-IEPP-n32-berberine.pdf [Internet]. [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: <https://iepp-eu.com/wp-content/uploads/2013/04/Lettre-IEPP-n32-berberine.pdf>
50. Oboh G, Agunloye OM, Adefegha SA, Akinyemi AJ, Ademiluyi AO. Caffeic and chlorogenic acids inhibit key enzymes linked to type 2 diabetes (in vitro): a comparative

- study. J Basic Clin Physiol Pharmacol [Internet]. 1 janv 2015 [cité 17 févr 2021];26(2). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jbcpp.2015.26.issue-2/jbcpp-2013-0141/jbcpp-2013-0141.xml>
51. Doctissimo. Artichaut (*Cynara scolymus*) : propriétés, bienfaits de cette plante en phytothérapie [Internet]. Doctissimo. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/artichaut.htm>
 52. L'acide rosmarinique, molécule déglycante | Glycation [Internet]. AGE BREAKER. 2019 [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <http://insideagebreaker.org/acide-rosmarinique-la-nouvelle-molecule-star/>
 53. Le Romarin, *Rosmarinus officinalis* L., une Lamiacée médicinale de la garrigue provençale [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01550355/document>
 54. Mbaveng AT, Kuete V. Zingiber officinale. In: Medicinal Spices and Vegetables from Africa [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 17 févr 2021]. p. 627-39. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128092866000303>
 55. Le curcuma et ses étonnantes propriétés - Altermedica [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <http://altermedica.fr/content/21-curcuma>
 56. Hombourger C. Le curcuma, De l'épice au médicament. :223.
 57. Brunton J. pharmacognosie .phytochimie.plantes médicinales. 5e édition. Lavoisier;
 58. *Schisandra chinensis*. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Schisandra_chinensis&oldid=177817595
 59. Grochowski DM, Locatelli M, Granica S, Cacciagrano F, Tomczyk M. A Review on the Dietary Flavonoid Tiliroside: Dietary flavonoid tiliroside.... Compr Rev Food Sci Food Saf. sept 2018;17(5):1395-421.
 60. Matsuda H, Ninomiya K, Shimoda H, Yoshikawa M. Hepatoprotective principles from the flowers of *Tilia argentea* (Linden): structure requirements of tiliroside and mechanisms of action. Bioorg Med Chem. mars 2002;10(3):707-12.
 61. Doctissimo. Livèche (*Levisticum officinalis*) : propriétés, bienfaits de cette plante en phytothérapie [Internet]. Doctissimo. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/liveche.htm>
 62. Soulager et soutenir son foie avec les huiles essentielles - Aude Maillard - Aromathérapie [Internet]. 2019 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.aude-maillard.fr/soulager-et-soutenir-le-foie-avec-les-huiles-essentielles/>
 63. Huile essentielle de livèche [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2015 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/HuilesEssentielles/Fiche.aspx?doc=huile-essentielle-liveche>
 64. Verbénone. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Verb%C3%A9none&oldid=167931478>

65. Doctissimo. Huile essentielle de citron : utilisation et bienfaits [Internet]. Doctissimo. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/sante/aromatherapie/guide-huiles-essentielles/huile-essentielle-de-citron>
66. Doctissimo. Gentiane (*Gentiana lutea*) : propriétés, bienfaits de cette plante en phytothérapie [Internet]. Doctissimo. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/gentiane.htm>
67. O'Brien P., Carrasco-Pozo C. & Speisky H. Boldine and its antioxidant or healthpromoting properties. 2006;
68. Lau YS, Ling WC, Murugan D, Mustafa MR. Boldine Ameliorates Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction: Therapeutic Implication for Hypertension and Diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol.* juin 2015;65(6):522-31.
69. Oboh G, Agunloye OM, Adefegha SA, Akinyemi AJ, Ademiluyi AO. Caffeic and chlorogenic acids inhibit key enzymes linked to type 2 diabetes (in vitro): a comparative study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* [Internet]. 1 janv 2015 [cité 17 févr 2021];26(2). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jbcpp.2015.26.issue-2/jbcpp-2013-0141/jbcpp-2013-0141.xml>
70. Doctissimo. Artichaut (*Cynara scolymus*) : propriétés, bienfaits de cette plante en phytothérapie [Internet]. Doctissimo. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/artichaut.htm>
71. Aherne S.A., Kerry J.P. and O'Brien N.M. Effects of plant extracts on antioxidant status and oxidant-induced stress in Caco-2 cells. *British Journal of Nutrition*, 2007 ; 97 ; 321-8.
72. Amin A., Hamza A.A. Hepatoprotective effects of Hibiscus, Rosmarinus and Salvia on azathioprine-induced toxicity in rats. *Life Sciences*, 2005.
73. El-Demerdash F.M., Abbady E.A., Baghdadi H.H. Oxidative stress modulation by Rosmarinus officinalis in creosote-induced hepatotoxicity. *Environmental Toxicology*, 2016.
74. Mbaveng AT, Kuete V. Zingiber officinale. In: *Medicinal Spices and Vegetables from Africa* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 17 févr 2021]. p. 627-39. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128092866000303>
75. Hombourger C. Le curcuma, De l'épice au médicament. :223.
76. Valenzuela A. Selectivity of silymarin on the increase of glutathione content in different tissues of rats, *Planta Medica*, 55:420-422. 1989;
77. Muriel,P, Mourelle, M. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute CCL4 liver damage. *J. Appl. Tox.*, 10,275-279. 2006;
78. Saller ,PR, Brignoli ,R, Meier R. The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases. *Drugs*, 61, 2035–2063. 2001;
79. Flora, K., Hahn, M, Rosen, H, Benner, K. Milk Thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 93, 139-143. 1998;

80. Parés, A, Planas, R, Torres, M, Caballería, J, Viver, J.M, Acero, D, et al. Effects of silymarin on alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J. Hepatol.*, 28, 615-621. 1998;
81. *Schisandra chinensis*. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Schisandra_chinensis&oldid=177817595
82. Bell L, Wagstaff C. Glucosinolates, myrosinase hydrolysis products, and flavonols found in rocket (*Eruca sativa* and *Diplotaxis tenuifolia*). *J Agric Food Chem.* 21 mai 2014;62(20):4481-92.
83. Souza MC, Siani AC, Ramos MFS, Menezes-de-Lima OJ, Henriques MGMO. Evaluation of anti-inflammatory activity of essential oils from two Asteraceae species. *Pharm.* août 2003;58(8):582-6.
84. yoshikazu K, Fumihide tokano, Hiroshi H. suppression of chemically and immunologically induced hépatic injuries by gentiopicroside in mice. 1994;
85. Épine-vinette. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89pine-vinette&oldid=183925055>
86. *Berberis vulgaris* 200819FL | Berberitze oder Sauerdorn, die ... | Flickr [Internet]. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.flickr.com/photos/24796525@N07/50243675768>
87. Akbar S. *Berberis vulgaris* L. (Berberidaceae). In: Akbar S, éditeur. *Handbook of 200 Medicinal Plants: A Comprehensive Review of Their Traditional Medical Uses and Scientific Justifications* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 29 juin 2021]. p. 429-37. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_44
88. Bussmann RW, Batsatsashvili K, Kikvidze Z. *Berberis jamesiana* Forrest & W.W. Sm. *Berberis vulgaris* L. Berberidaceae. In: Batsatsashvili K, Kikvidze Z, Bussmann RW, éditeurs. *Ethnobotany of the Mountain Regions of Central Asia and Altai* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 27 juin 2021]. p. 149-55. (Ethnobotany of Mountain Regions). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-28947-8_26
89. *Cichorium intybus* – Wild Flowers Provence [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.wildflowersprovence.fr/plant/cichorium-intybus/>
90. Al-Snafi DAE. Medical importance of *Cichorium intybus* – A review. :16.
91. LE CURCUMA (*Curcuma longa* L.) Propriétés Bienfaits et Indications [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://blog.soin-et-nature.com/fr/le-curcuma-curcuma-longa-l/?fbclid=IwAR0vT5SOJTfsY37seB8N5VHCCCwImMJxxmQVK4TPgJRSjp0eFcMsMwV-g7l>
92. Devkota HP, Adhikari-Devkota A, Belwal T, Logesh R, Das N, Poudel P, et al. *Curcuma aromatica* Salisb. *Curcuma longa* L. *Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe Zingiberaceae. In: Kunwar RM, Sher H, Bussmann RW, éditeurs. *Ethnobotany of the Himalayas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 2 juin 2021]. p. 1-12. (Ethnobotany of Mountain Regions). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-45597-2_70-2

93. Khare CP. *Curcuma longa* Linn. In: Khare CP, éditeur. *Indian Medicinal Plants: An Illustrated Dictionary* [Internet]. New York, NY: Springer; 2007 [cité 3 juin 2021]. p. 1-1. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-0-387-70638-2_436
94. Gingembre. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Gingembre&oldid=184334311>
95. Gélules de Chardon Marie poudre totale 200mg [Internet]. Herboristerie Ormenis. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ormenis.com/gelules/110-chardon-marie-gelules-de-poudre-200mg.html>
96. Garrigue Gourmande - Chardon-Marie [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: http://garrigue-gourmande.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=1024&Itemid=101&fbclid=IwAR1UGUqplScgRfmXeUUaYxHONn7INXEKs1H-duoKUHr5RBySFg-YTMeAs5U
97. Chardon-Marie. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chardon-Marie&oldid=177665314>
98. Le Chardon Marie - Bienfaits, Préparation, Propriétés, Posologie [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2011 [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=chardon_marie_ps
99. Khare CP. *Silybum marianum* (L.) Gaertn. In: Khare CP, éditeur. *Indian Medicinal Plants: An Illustrated Dictionary* [Internet]. New York, NY: Springer; 2007 [cité 3 juin 2021]. p. 1-1. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-0-387-70638-2_1500
100. Mestre L. Artichauts à la sauce déco [Internet]. 2014 [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.decoatouslesetages.fr/2014/09/26/artichauts-a-la-sauce-deco/>
101. Goetz P, Le Jeune R. Artichaut, *Cynara scolymus*. *Phytothérapie*. 1 oct 2007;5(4):219-22.
102. Artichaut, *Cynara scolymus* | SpringerLink [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10298-007-0256-0>
103. e8c7347c-12fb-4bc3-b900-1f7cba8e1072.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/e8c7347c-12fb-4bc3-b900-1f7cba8e1072>
104. Alcaloïde. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 25 juin 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Alcalo%C3%AFde&oldid=180580776>
105. Nsemi FM. Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. :296.
106. N'Guessan K, Kadja B, Zirihi G, Traoré D, Aké-Assi L. Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire). *Sci Nat* [Internet]. 2009 [cité 26 juin 2021];6(1). Disponible sur: <https://www.ajol.info/index.php/scinat/article/view/48575>
107. Edeoga HO, Okwu DE, Mbaebie BO. Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *Afr J Biotechnol*. 19 août 2005;4(7):685-8.

108. Fiche sur la technique de la chromatographie sur couche mince [Internet]. CultureSciences-Chimie. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-analytique/chromatographie/fiche-sur-la-technique-de-la-chromatographie-sur>
109. 8a442853f49eae4ba2647d6f726da87f.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8a442853f49eae4ba2647d6f726da87f.pdf
110. Bussmann RW, Batsatsashvili K, Kikvidze Z. *Cichorium intybus* L. Asteraceae. In: Batsatsashvili K, Kikvidze Z, Bussmann RW, éditeurs. *Ethnobotany of the Mountain Regions of Central Asia and Altai* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 27 juin 2021]. p. 221-6. (Ethnobotany of Mountain Regions). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-28947-8_39
111. Rammal H, Younos C, Bouayed J, Chakou A, Bedouhene S, Soulimani R. Aperçu ethnobotanique et phytopharmacologique sur *Cichorium intybus* L. *Phytothérapie*. 1 juin 2008;6(3):184-6.
112. 8a442853f49eae4ba2647d6f726da87f.pdf [Internet]. [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8a442853f49eae4ba2647d6f726da87f.pdf
113. Nandagopal S, Kumari BDR. Phytochemical and Antibacterial Studies of Chicory (*Cichorium intybus* L.) - A Multipurpose Medicinal Plant. 2007;6.
114. Vogel HG, Vogel WH. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Springer Science & Business Media; 2013. 790 p.
115. - Dissection du Rat - [Internet]. [cité 25 juin 2021]. Disponible sur: <http://thomas1988.free.fr/classnet/dissection/rat.php>
116. Khalid A, Shahid S, Khan SA, Kanwal S, Yaqoob A, Rasool ZG, et al. Antioxidant activity and hepatoprotective effect of *Cichorium intybus* (Kasni) seed extract against carbon tetrachloride-induced liver toxicity in rats. *Trop J Pharm Res*. 5 oct 2018;17(8):1531-8.

ANNEXES

Listes des annexes

Annexe 1 : resultats détaillés de l'enquête sur les plantes médicinales 114
Annexe 2 : graphique représentatifs des plantes inventoriées chez les spécialistes..... 115

ANNEXE 1 : RESULTATS DETAILLES DE L'ENQUETE SUR LES PLANTES MEDICINALES

Plantes	Drogue végétale	Forme galénique	Herboristes	Tradipraticiens	Pharmaciens
Mais	Cheveux de maïs	Infusion	1	1	0
Gomme arabe	Gomme	Poudre dispersée dans le lait	2	0	0
Orge	graines	décoction	1	0	0
Pistachier de l'atlas	Feuilles	Infusion	1	0	0
Camomille romaine	Fleurs	Infusion	1	1	0
Mélicite	Partie aérienne	décoction	3	1	2
Verveine citronnelle	Feuilles et fleurs	Infusion	1	0	0
Graines de carotte	Graine	décoction	1	0	0
Curcuma	Rhizome	Poudre dans l'eau	8	5	2
Stigmate de safran	Stigmates	Stigmates dans le lait	4	3	1
Anis vert	Feuilles	Infusion	1	0	0
Graine de chia	Graines	Dans les salades ou avec l'eau	1	0	0
Citronnier	Feuilles et fruits	Infusion	1	0	0
Olivier	Huile d'olive vierge	Seul ou ajoute sur les salades	2	1	0
Epine-vinette	Ecorce de la racine	Décoction / poudre dans le miel	6	4	1
Grain de pollen	/	Dans le miel	1	0	0
Rhubarbe	Feuilles	Infusion	1	0	0
Nigelle	Graine	Avec l'eau froide	1	1	0
Thym	Feuilles	Infusion	2	1	0
Origan marjolaine	Feuilles	Infusion	1	0	0
Abricotier	Fruits séchée	décoction	1	0	0
Chicorée	Parties aérienne	Infusion	6	2	0
Ephédra sp	Partie aérienne	/	5	0	0
Citrouille (curcubita sp)	Feuilles	Infusion	4	1	0
Romarin	Partie aérienne	décoction	2	3	0
Tapisia ladryis	Partie aérienne	/	0	0	1
Neflier du japon	Feuilles	/	0	0	1
Costus indien	/	Poudre dans l'eau froide	1	0	0

ANNEXE 2 GRAPHIQUE REPRESENTATIFS DES PLANTES INVENTORIEES CHEZ LES SPECIALISTES

