

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**Contribution à l'étude phytochimique,  
botanique, et hépatoprotectrice de  
l'Alaterne *Rhamnus alaternus* famille  
de Rhamnaceae et formulation  
galénique**

Thèse d'exercice de fin d'étude

Présentée en vue de l'obtention du diplôme docteur en pharmacie

Session : Juillet 2021

Présentée par :

- FERRACHE Zineb
- BERRACHE Samiha

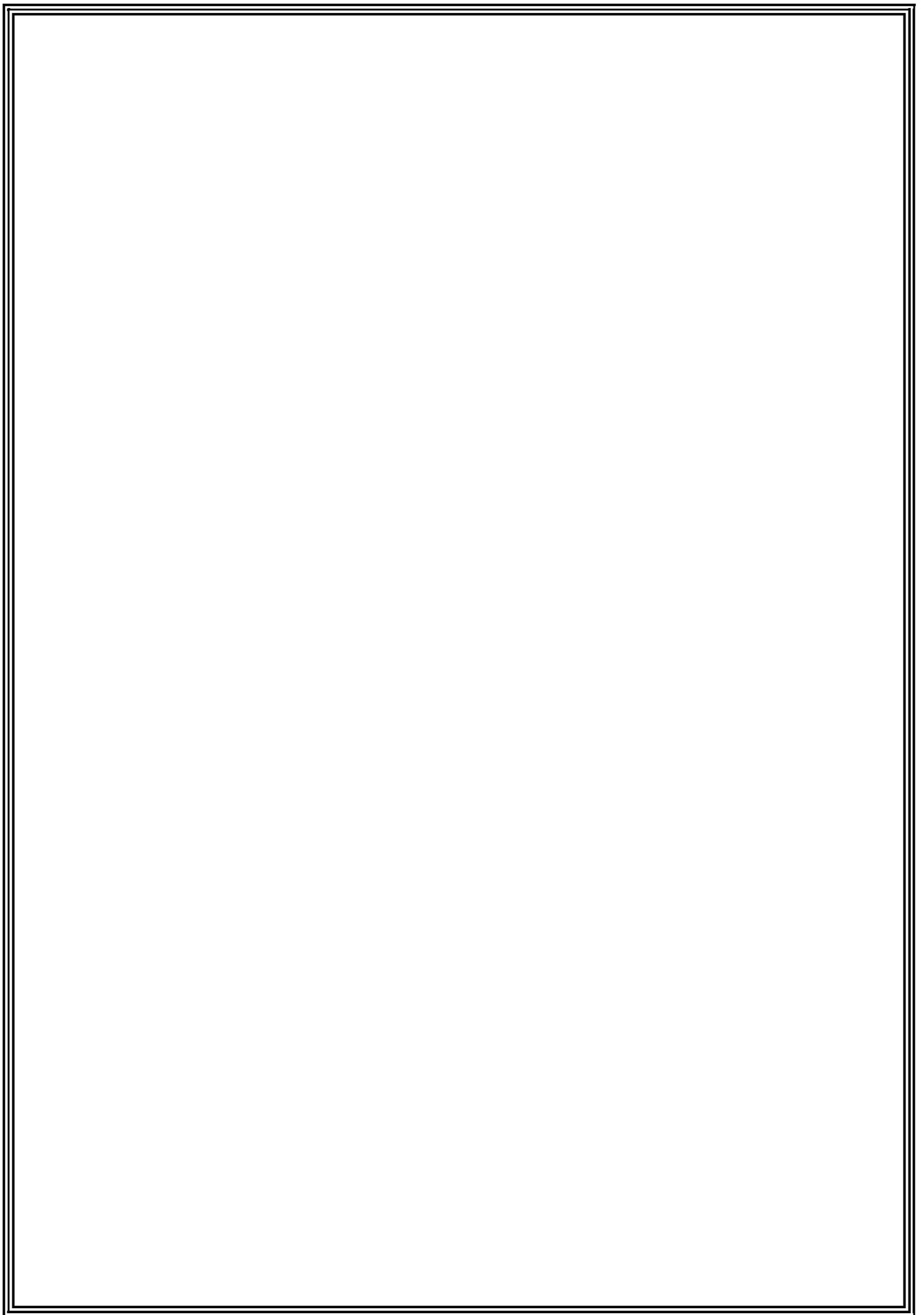
Encadrée par :

- Dr. MELIANI Samiha

Maitre assistante en  
pharmacognosie-Blida 01

Devant le jury

- Président : Pr. GHOUINI, professeur en physiologie – BLIDA
- Examinatrice : Pr. AYACHI, professeur en galénique – BLIDA 01
- Examineur : Dr. METTAI, enseignant botanique – BLIDA 01



## **Remerciements**

*Nous tenons tout d'abord à remercier le bon dieu maitre des cieux et des terres qui grâce à lui on a pu accomplir ce modeste travail*

*Ainsi nous tenons surtout à adresser nos plus vifs remerciements à notre promotrice docteur Meliani Maître de conférences qui nous a fait l'honneur de réaliser ce travail sous sa direction, pour sa grande patience, pour sa disponibilité et sa générosité d'une part par ses avis volontaires et pertinents d'autre part. Soyer assurer Docteur nos estime et nos profonds respects.*

*Nous assurons notre profonde gratitude à professeur Ghouini d'avoir accepté de présider les jurys.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements aux docteur Mettai et professeur Ayachi d'avoir accepter de juger notre recherche.*

*Nos remerciements très chaleureux vont à l'ingénieure de laboratoire pour son aide et ses conseils.*

*Egalement nous remercions nos collègues, nos parents, nos frères et sœurs et toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# **Dédicaces**

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie cette thèse à :*

## ***Takrati Fatiha***

*L'étoile qui éclaire mes chemins ténébreux : ma chère maman*

## ***Ferrache Laid***

*L'homme qui m'a appris que la volonté est mère de tous les exploits : mon cher papa*

*Que ce travail soit le fruit de vos prières et sacrifices, et qu'Allah tout puissant vous accorde le paradis et vous procure santé, bonheur et longue vie.*

## ***Mon super héros: mon frère Mohamed.***

*Merci pour votre sincère amour, et votre soutien inconditionnel. Que le Dieu vous protège de tout mal.*

## ***Ma sœurs et ma belle-sœur et Fatima Zahra et Hadjila***

*Qui m'ont toujours soutenu en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.*

## ***Ma sœur Meriem et son mari Zoubir***

*Qui m'ont toujours soutenu et m'ont donné la force de continuer mon chemin  
Merci infiniment pour vous, je dédie ce travail et je vous souhaite une vie heureuse pleine d'amour.*

## ***À ma chère cousine Boutheina***

*Merci d'être la, merci d'être toujours à mes côtés, merci à tout moment qui nous avons passé ensemble, merci pour tes mot ton encouragement et pour ma donné l'espoir dans les moments difficiles et ton amour merci d'être dans ma vie je t'aime et je dédie ce travail avec tout mes vœux de bonheur de santé et de réussite.*

## ***Mes neveux et nièces Merzak Amani sérine et Hadil***

*Je vous aime*

***Mes grands parents***

*Qui me sont illuminé le chemin par leurs prières merci pour ton amour je vous souhaite une longue vie.*

***A tout mes tantes, ancles et tous mes cousins et cousines***

*Je vous dis merci pour vous*

***A mon binôme Samiha***

*Qui partage avec moi les moments difficiles pour réaliser ce travail  
Je vous remercie pour ton amitié et pour tous les moments inoubliables qu'on a  
passés ensemble, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et  
de bonheur*

***A toute la famille Ferrache et Sans oublier mes amies ....***

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection  
et mes pensées. Merci pour tout ... pour votre amour, la confiance et l'énergie  
que vous m'aviez donné.*

***Zineb***

## **DEDICACES**

*Je dédie ce projet*

***A mes chers parents Massaoud Berrache et TriefFatima***

*Qui m'ont soutenu tout au long de ma vie, je les remercie pour l'amour et la patience dont ils ont fait preuve, pour leurs encouragements et leur soutien, je leur dois ainsi qu'à dieu toutes mes années d'études ; Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.*

***A mon frère Djalal***

*Merci d'être là. Pour tous ces moments passés ensemble, je t'aime et je te dédie ce travail, avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite. Merci pour ton amour.*

***A mes adorables sœurs SalwaManel et Bouchra***

*Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, votre amour pour donner du sens à notre vie de famille.*

*Merci énormément pour votre soutien plus que précieux, merci pour tout*

***A mes amis Amina et Hiba***

*Je vous remercie pour votre amitié et pour tous les moments inoubliables qu'on a passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite.*

***Mon fiancé Farouk***

*Que je ne remercierais jamais assez pour m'avoir soutenu, encouragé et crus en moi dans les bons moments comme les plus difficiles,*

***A mon binôme Zineb***

*Qui partage avec moi tous les moments dans la réalisation de ce travail .Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi une sœur sur qui je peux compter.*

*A toute la famille Berrache et à tous mes amies*

**SAMIHA**

# Sommaire

Résumé .....	D
Liste des Abreviations .....	E
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	H
Listes des Tableaux .....	K
Introduction générale .....	1
<b>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	3
Chapitre I : Caractérisation de la plante .....	4
I-1-Généralités sur la famille des Rhamnaceae .....	4
I-2- Généralités sur le genre Rhamnus : .....	5
I-3 - Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L. ....	6
I-3 -1-Nomenclature .....	6
I-3- 2-Origine et répartition.....	7
I-3 -3-Classification .....	9
III : Étude botanique de la plante .....	9
III-1-Aspect morphologique .....	9
Chapitre II : composition et propriétés biologiques.....	13
II-1-La drogue végétale.....	13
II-1-1-La composition chimique de la drogue .....	13
II-1-1-1-Composition et teneur en substance non actives : .....	13
II-2- Étude microscopique de la plante.....	15
II-2-1-Structure de la tige .....	15
II-2-2-Structure des feuilles .....	16
II-3- utilisation traditionnelle de l'Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L.:.....	16
II-4- Propriétés biologiques et domaines d'utilisation.....	17
II-5-L'Alaterne et les affections hépatiques .....	18
II-5-1-Foie et Hépatotoxicité.....	18
II-5-1-1- Morphologie et physiologie du foie .....	18
II-5-1-2-Hépatotoxicité : .....	19
II-5-1-3-Marqueurs biochimiques de la fonction hépatique .....	19



II-5-2-L'utilisation de l'Alaterne dans les affections hépatiques .....	23
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	25
<b>I-Matériel et Méthode</b> .....	26
<b>I-1-Matériel</b> .....	26
<b>I-2-Méthodes</b> .....	30
❖ <b>Etude botanique</b> .....	30
<b>A-Etude macroscopique de la plante :</b> .....	30
<b>B-Etude microscopique de la plante :</b> .....	30
➤ <b>Les coupes anatomiques</b> .....	30
• <b>Préparation de l'extrait aqueux</b> .....	32
<b>A-Dosages des polyphénols</b> .....	34
<b>B-Dosage des flavonoïdes</b> .....	35
<b>4-Étude de l'activité hépatoprotectrice de l'Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L.</b> .....	35
<b>A-Le protocole de l'expérience :</b> .....	36
<b>B-Étude de la nécrose hépatique</b> .....	39
<b>C-Évaluation</b> .....	39
<b>5-Préparation de sirop à base de l'extrait de l'Alaterne</b> .....	42
<b>A-Préparation du sirop de sucre ou sirop simple (A.Lehir pharmacie galénique 2007)</b> .....	42
<b>II-Résultats et discussion</b> .....	44
<b>II-1-Résultats</b> .....	44
1-Etude botanique de la plante .....	44
<b>A-Etude macroscopique de la plante</b> .....	44
<b>B-Etude microscopique de la plante</b> .....	45
2-Screening phytochimique.....	49
✓ Composées polyphénoliques .....	49
✓ Recherche des flavonoïdes .....	50
✓ Recherche des alcaloïdes .....	51
<b>3-Dosage des polyphénols et flavonoïdes</b> .....	52
<b>A-Dosage des polyphénols et flavonoïdes</b> .....	52
<b>4- Etude de l'activité hépatoprotectrice</b> .....	56
<b>Dosage des transaminases : ASAT et ALAT en UI/l</b> .....	56
<b>5-Préparation du Sirop de l'Alaterne</b> .....	62
Discussion.....	63
<b>Conclusion</b> .....	65





# Résumé

---

## Résumé

L'Alaterne *Rhamnus alaternus* L c'est une plante médicinale largement utilisée en médecine traditionnelle en Algérie pour traiter les affections hépatiques en générale et l'ictère en particulier. L'objectif de notre étude est de faire une analyse botanique de la plante, étude chimique qualitatives et quantitatives et une étude de l'activité hépatoprotectrice de cette plante. L'Alaterne a été récolté de la région de Larbaa wilaya de Blida de la période Mars 2021 présente les caractéristiques botanique et microscopique figurant dans la bibliographie. L'étude chimique a révélé une composition importante des polyphénols en générale et des flavonoïdes en particulier. L'étude de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait aqueux de la plante sur des cobayes après l'intoxication par l'allyl alcool a révélé une régression significative des paramètres biochimiques les transaminases ASAT et ALAT et de l'index de nécrose hépatique. L'extrait de l'Alaterne présente une activité hépatoprotectrice. Notre étude a été achevée par la préparation d'un sirop pour faciliter l'administration de l'Alaterne sous forme galénique simple et à un dosage bien précis.

**Mots clés :** Alaterne, polyphénols, flavonoïdes, activité hépatoprotectrice.

## Abstract

Alaterne *Rhamnus alaternus* is a medicinal plant widely used in traditional medicine in Algeria to treat liver diseases in general and jaundice in particular. The objective of our study is to make a botanical analysis of the plant, a qualitative and quantitative chemical study, and a study of the hepatoprotective activity of this plant. The Alaterne was collected from Larbaa wilaya of Blida in the period March 2021 and has the botanical and microscopic characteristics listed in the bibliography. The chemical study revealed an important composition of polyphenols in general and flavonoids in particular. The study of the hepatoprotective activity of the aqueous extract of the plant in guinea pigs after allyl alcohol poisoning revealed a significant regression of the biochemical parameters of the ASAT and ALAT transaminases and of the hepatic necrosis index. Our study was completed by the preparation of a syrup to facilitate the administration of Alaterne in a simple dosage form and at a specific dosage.

**Keywords:** Alaterne, polyphenols, flavonoids, hepatoprotective activity



### ملخص

مليس هو نبات طبي يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي في الجزائر لعلاج امراض الكبد بشكل عام واليرقان بشكل خاص. الهدف من دراستنا هو اجراء تحليل نباتي لمليس، دراسة كيميائية نوعية وكمية وأيضاً دراسة النشاط الكبدى لها. تم جمع مليلس من منطقة الأربعاء بولاية البلدية في مارس 2021 حيث تبين ان له خصائص نباتية ومجهرية تماماً كالمدرجة في الجزء النظرى. كشفت الدراسات الكيميائية عن تركيبته الغنية بمركبات البوليفينول بشكل عام و الفلافونويد بشكل خاص. كشفت دراسة النشاط الوقائى الكبدى للمستخلص المائى للنبات بتجارب على انثى فنران ويستار بعد تسميمهم بكحول الاليل عن تراجع كبير في المعايير البيو كيميائية لمؤشر ASAT وALAT وكذلك لمؤشر النخر الكبدى. مستخلص مليلس له وظيفة وقائية للكبد. أكملنا دراستنا من خلال تحضير شراب لتسهيل تناول لميليس في شكل جرعات بسيطة وجرعة محددة للغاية.

**الكلمات المفتاحية:** مليلس - نشاط الكبد - البوليفينول - الفلافونويد .

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviations	Significations
• ASAT	Aspartate Amino Transférase.
• ALAT	Alanine Amino Transférase.
• AlCl <sub>3</sub>	Chlorure d'aluminium.
• APG	AngiospermPhylogeny Group.
• C °	Degré Celsius.
• C	Concentration.
• g	Gramme.
• Ca	Calcium.
• CCl <sub>4</sub>	Tétrachlorure de carbone.
• Cm	Centimètre.
• Cu	Cuivre.
• Eqc	équivalent au catechine
• FeCl <sub>3</sub>	Chlorure de fer.
• Fe	Fer.
• g	gramme
• G	Grossissement.
• GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse-
Spectrométrie de masse.	
• H <sub>2</sub>	Hydrogène.
• HCl	Acide chlorhydrique.
• H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Acide sulfurique.
• K	Potassium.
• Mg	Magnésium.
• MgCl <sub>2</sub>	Chlorure de magnésium.
• Min	Minute
• ml	Millilitre
• ml/kg	Millilitre par kilogramme.
• Na	Sodium.
• Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> :	Carbonate de sodium.
• Nm	Nanomètre.
• P	Phosphore.
• <i>R. alaternus L</i>	<i>Rhamnus alaternus L.</i>
• <i>R. Lycioides L</i>	<i>Rhamnus lycioidesL.</i>
• <i>R. Frangula</i>	<i>Rhamnus frangula.</i>
• <i>R.cathartica L</i>	<i>Rhamnus catharticaL.</i>
• <i>R.alpina.</i>	<i>Rhamnus alpina.</i>
• µg EQ/mg	microgramme équivalent par milligramme.
• UI/l	unité internationale par litre
• Zn	zinc.



# LISTE DES ABREVIATIONS

---



# LISTE DES FIGURES

---

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Répartition de la famille Rhamnaceae dans le monde .....	4
<b>Figure 2</b> : Répartition de l'espèce <i>Rhamnus alaternus</i> L. en Algérie selon les secteurs.....	8
Phytogéographique	
<b>Figure 3</b> : Aspect morphologique de l'Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L.....	10
<b>Figure 4</b> : feuillages de l'alaterne.....	11
<b>Figure 5</b> : floraison de nerprun alaterne.....	11
<b>Figure 6</b> : Quelques structures chimiques des composés contenus dans l'Alaterne.....	14
<i>Rhamnus alaternus</i> L	
<b>Figure 7</b> : Courbe d'étalonnage de la catéchine .....	54
<b>Figure 8</b> : Courbe d'étalonnage de la routine.....	55
<b>Figure 9</b> : Graphique à barre montrant la variation en pourcentage d'ASAT chez les rats.....	57
<b>Figure 10</b> : Graphique à barre montrant la variation en pourcentage d'ALAT chez les rats.....	59
<b>Figure 11</b> : Représentation graphique des résultats de nécrose hépatique.....	61
pour le lot test et témoin	
<b>Figure 12</b> : les feuilles de l'Alaterne .....	26
<b>Figure 13</b> : Rats Wistar femelle blanche répartie en deux cages test et témoins.....	27
<b>Figure 14</b> : les Réactifs employés .....	28
<b>Figure 15</b> : les appareilles utilisées .....	29
<b>Figure 16</b> : Les étapes suivies pour la coloration des coupes.. .....	31
<b>Figure 17</b> : broyage des feuilles avec un mortier en porcelaine .....	31
<b>Figure 18</b> : les étapes suivies dans la préparation de l'extrait.....	32
<b>Figure 19</b> : La pesé des rats .....	36
<b>Figure 20</b> : Le gavage des rats avec l'extrait aqueux de l'Alaterne.....	37
<b>Figure 21</b> : Prélèvement rétro-orbitaire des rats : .....	37



## LISTE DES FIGURES

---

<b>Figure 22</b> : Les étapes de dissection et prélèvement de foie .....	<b>39</b>
<b>Figure 23</b> : Tubes de sang prélevé.....	<b>40</b>
<b>Figure 24</b> :La préparation de sirop.....	<b>43</b>
<b>Figure 25</b> : Aspect morphologique de l'Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L.....	<b>44</b>
<b>Figure 26</b> : Aspect morphologique des feuilles de l'Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L.....	<b>45</b>
<b>Figure 27</b> : Vue générale d'une coupe transversale au niveau d'une feuille (Gx40).....	<b>46</b>
<b>Figure 28</b> : Aspect général de la nervure médiane de la feuille de..... l'Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L. (Gx40)	<b>46</b>
<b>Figure 29</b> : Aspect général montrant le limbe de la feuille de l'Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L...	<b>47</b>
<b>Figure 30</b> :aspect macroscopique de la poudre de l'Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L.....	<b>47</b>
<b>Figure 31</b> : Aspect microscopique des poils tecteurs unicellulaires à paroi plus ou moins échinulée(Gx40).....	<b>48</b>
<b>Figure 32</b> : Aspect microscopique de la tête sécrétrice isolée (Gx40).....	<b>48</b>
<b>Figure 33</b> : Aspect microscopique d'un débris de parenchyme avec stomate anomytique 7 à 8 cellules (Gx40).....	<b>49</b>
<b>Figure 34</b> : Aspect microscopique du macle d'oxalate de calcium (Gx40).....	<b>49</b>
<b>Figure 35</b> : Caractérisation des polyphénols dans l'extrait aqueux.....	<b>50</b>
<b>Figure 36</b> : Caractérisation des flavonoïdes avec la réaction à la cyanidine.....	<b>50</b>
<b>Figure 37</b> : Caractérisation des alcaloïdes dans l'extrait aqueux.....	<b>51</b>
<b>Figure 38</b> : Caractérisation des saponines dans l'extrait aqueux de l'Alaterne..... et comparaison avec l'extrait de lierre	<b>51</b>
<b>Figure 39</b> : Caractérisation des terpenoïdes dans l'extrait aqueux de l'Alaterne.....	<b>52</b>
<b>Figure 40</b> : coloration de l'extrait aqueux de l'Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L par le réactif de Folin Ciocalteu.....	<b>53</b>
<b>Figure 41</b> : Coloration de l'extrait aqueux par le réactif de chlorure d'aluminium .....	<b>55</b>



## LISTE DES FIGURES

---

**Figure 42** : Aspect macroscopique vu à la loupe des nécroses hépatiques.....61

**Figure 43** : pesé de 60ml de sirop.....62



# LISTE DES FIGURES

---



# LISTE DES TABLEAUX

---

## *LISTE DES TABLEAUX*

<b>Tableau 1 :</b> les noms vernaculaires de <i>Rhamnus alaternus</i> L.....	7
<b>Tableau 2 :</b> Classification phylogénétique APG III de l'Alaterne.....	9
<b>Tableau 3:</b> Les valeurs de l'absorbance des polyphénols obtenues.....	53
par l'extrait aqueux par le spectrophotomètre	
<b>Tableau 4 :</b> Les valeurs d'absorbance des flavonoïdes obtenu par l'extrait aqueux par spectrophotomètre.....	55
<b>Tableau 5 :</b> Les résultats d'ASAT.....	56
<b>Tableau 6 :</b> les résultats d'ALAT.....	58
<b>Tableau 7 :</b> Les résultats de l'étude de l'index de nécrose hépatique.....	60
<b>Tableau 8 :</b> les poids des témoins intoxiqués et les quantités administré en alcool allylique.....	37
<b>Tableau 9 :</b> les poids des rats traitées et les quantités administrées en alcool allylique et l'extrait.....	38



# Introduction général

---

## Introduction générale

Les plantes médicinales sont considérées comme source de matière première essentielle pour la découverte des nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futur médicament (Maurice, 1997).

L'étude de la chimie des plantes est toujours d'une brûlante actualité malgré son ancienneté. Cela tient principalement au fait que le règne végétal représente une source importante d'une immense variété de molécules bioactives. Cette matière végétale contient un grand nombre de molécules qui ont des intérêts multiples mis à profit dans l'industrie alimentaire, en cosmétologie et en pharmacie. Parmi ces composés on retrouve, les coumarines, les alcaloïdes, les acides phénoliques, les tannins, les terpènes et les flavonoïdes (Bahorun et al. 1996).

Le genre *Rhamnus* (Rhamnaceae) inclut des espèces végétales médicinales bien connues possédant diverses propriétés biologiques (Mai et al. 2001).

L'alaterne *Rhamnus alaternus* est très fréquente et pousse presque dans toute la région de Blida, cette plante est traditionnellement utilisée dans nombreux pays de monde. En Algérie le fruit est utilisé comme purgatif, les feuilles sont employées également en gargarisme contre les maux de gorge. L'écorce permet de soulager la constipation. Les propriétés thérapeutiques de l'espèce *Rhamnus alaternus* L. ont été mises en évidence in vitro, elles sont dues à des composés actifs tels que les polyphénols (Ammar et al. 2008)

L'objectif de notre étude est d'estimer la teneur de cette espèce végétale en composés actifs essentiels, les polyphénols et les flavonoïdes qui sont obtenus de la partie aérienne de la plante et d'évaluer leur effet hépatoprotecteur.

Nous avons organisé notre travail en deux parties :

Une bibliographie présentant une caractérisation générale de l'espèce et ces propriétés thérapeutiques, leur relation avec les affections hépatiques et son mécanisme d'action hépatoprotecteur.

Et une partie expérimentale comprend : matériel et méthode, qui englobe les différentes matières utilisées et les différentes méthodes suivies pour: l'étude botanique, le screening

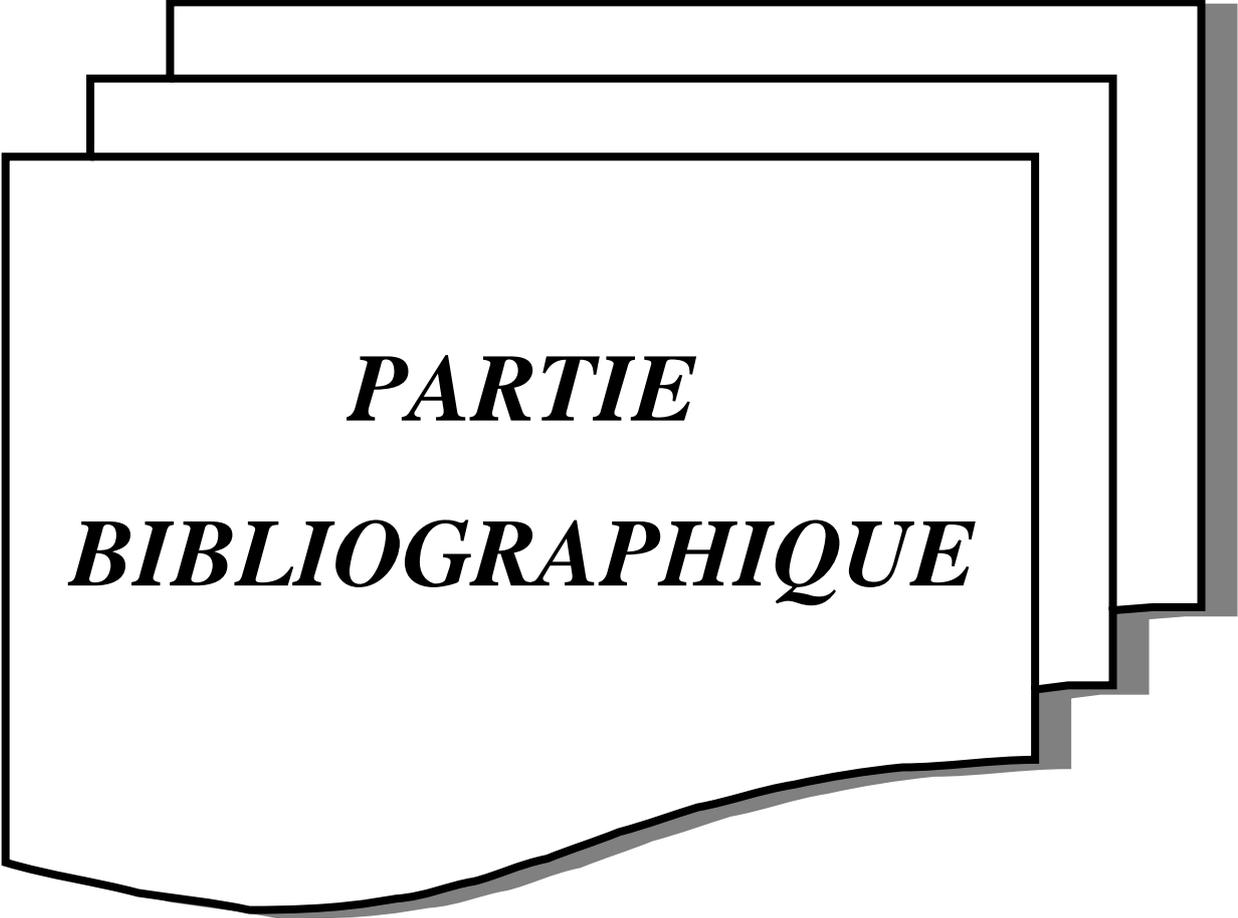
## Introduction général

---

phytochimique, le dosage des polyphénols et des flavonoïdes, l'évaluation de l'activité hépatoprotectrice, et une préparation galénique représentée par le sirop.

Les résultats obtenus ont été comparés avec des études similaires.

En fin une conclusion présentant une synthèse des principaux résultats obtenus .



***PARTIE***  
***BIBLIOGRAPHIQUE***

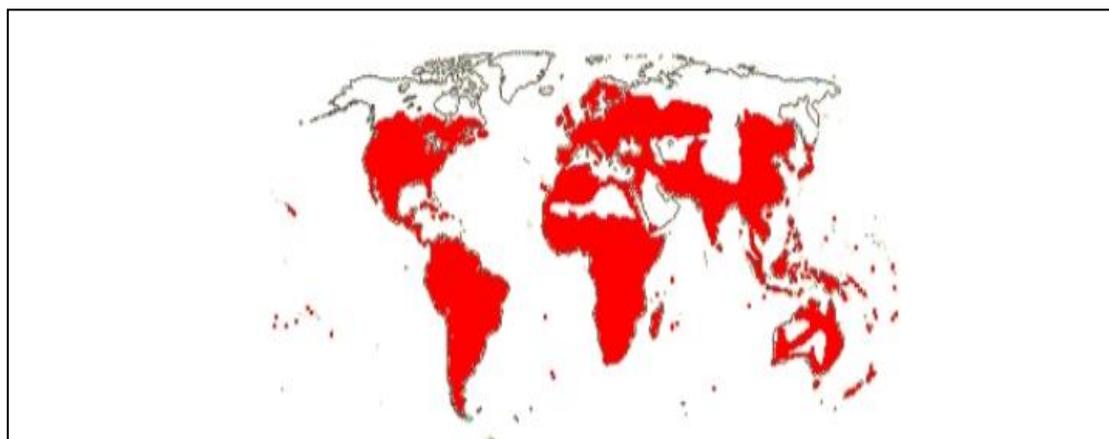
## Chapitre I : Caractérisation de la plante

### I-1-Généralités sur la famille des Rhamnaceae

La famille des Rhamnaceae est une famille endémique d'arbre, arbuste et herbacées qui est formée d'environ 900 espèces, réparties en 55 genres environ plus ou moins(1) c'est une famille largement répandue, très diversifiée dans les régions tropicales (2 ; 3) elle caractérise les sols calcaires (4). Les principaux genres sont Rhamnus, avec 150 espèces de l'hémisphère Nord, Phyllica, avec 150 espèces africaines dont 140 sont endémiques de la région du Cap, Zizyphus, avec 90 espèces presque exclusives des régions tropicales et chaudes, Gouania avec 60 espèces des régions tropicales et chaudes, Pomaderris, avec 55 espèces dont 50 sont endémiques d'Australie, Ceanothus, avec 50 espèces d'Amérique du Nord, Colubrina, avec 31 espèces des régions tropicales et chaudes d'Amérique(5).

Les plantes de cette famille sont connue comme des espèces médicinales possédant diverses propriétés biologiques (5 ; 6).

En Algérie ,9 espèces végétales appartenant à 3 genres répertoriées dans diverses régions et classées selon leurs caractéristiques morphologiques (7).



**Figure 1** : Répartition de la famille Rhamnaceae dans le monde (4).

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

Les Rhamnaceae ont été étudiées morphologiquement, moléculairement et biochimiquement, cependant, les différents types de caractères ont mené à constater les descriptions systématiques suivantes (1) :

- **Les feuilles** sont simples, c'est-à-dire que les limbes ne sont pas divisés en folioles plus petites. Les feuilles peuvent être soit alternes et en spirale, soit opposées. Des stipulations sont présentes. Ces feuilles sont modifiées en épines dans de nombreux genres.
- **L'inflorescence** : axillaire, cyme ou panicule souvent sessile.
- **Les fleurs** : petites, cyclique, hétérochlamyde, dialypétales, pentamères, actinomorphes, discifère, isostemone, péri-, hypo-ou épigynes, bisexués. Pétales valvaires souvent caducs et plus petits que les sépales hepanthium. Les étamines sont opposées aux pétales, anthère à déhiscence longitudinale avec le disque intra staminale.
- **L'ovaire** : est généralement pluri oculaire, style terminal, placentation axile, un ovule par loge, anatropé et bitégumenté.
- **Le fruit** : souvent drupe ou schyzocarpe caractérisé par des graines avec un grand embryon et peu d'albumen.
- **La tige** : dressée et rameuse ; les rameaux sont alternes, non épineux.

### I-2- Généralités sur le genre *Rhamnus* :

Le genre *Rhamnus* compte près de 125 espèces d'arbustes ou petits arbres. Il inclut aujourd'hui le genre *Frangula* (aux bourgeons nus sans écailles, aux fleurs à 4 sépales et bisexués) qui désignait notamment la Bourdaine (*Frangula alnus*) renommée *Rhamnus frangula*. Les bourgeons peuvent être nus (ancien genre *Frangula*) ou écailleux chez les *Rhamnus* au sens strict. On trouve aussi les noms vernaculaires de Nerprun purgatif, Nerprun alaterne ou tout simplement Alaterne, attribués aux autres principales espèces indigènes. Ces arbustes occupent les régions tempérées ou subtropicales de l'hémisphère nord, essentiellement de l'est de l'Asie, d'Amérique du Nord et de Chine. Les espèces cultivées chez nous appartiennent aux zones tempérées et méridionales d'Europe et d'Afrique du Nord aussi elles ont la réputation de tolérer la sécheresse et les embruns.

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

Le genre a donné le nom à la famille des Rhamnacées qui comprend les Céanothes et les Jujubiers notamment(8).

**Les principales espèces existent en Algérie :**

\***R. *alaternus***L.pousse dans les forêts, rocailles.

\***R. *Lycioides*** L.foret claire, rocailles.

\***R. *Frangula***. Foret humides.

\***R. *cathartica*** L. rochers calcaires des hautes montagnes.

\***R. *alpina***. Rochers calcaires des hautes montagnes(7).

**I-3 - Alaterne *Rhamnus alaternus* L.**

**I-3 -1-Nomenclature**

Le nom *Rhamnus* est un mot grec *Rhamnos*, l'ancien nom de latin de la plante est l'*alaternus*. Le terme français de nerprun est un dérivé du latin populaire *Niger prunus* (prunier noir) Plusieurs noms sont attribués :

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

**Tableau 1** : les noms vernaculaires de *Rhamnus alaternus* L.

	Noms (références)
Nom commun	Nerprun ; Bourg-épine de cerf (13).
Nom Targui	Ajroudj, khalis n'imide kH, amliles(14).
Nom kabyle	Mélilés (15 ; 16).
Nom Arabe	Mélilés, Quaced (14)Ouchbatsafar (17) oud el khir (14 ; 18; 19).
Nom français	Alaterne (14) ; Nerprun méditerranéen.
Nom anglais	Italian buckthorn, Mediterranean buckthorn (20).
Nom espagnol	Aladierna, CoscoUnia, Sanguino d'Andalusia.
Nom italien	Alaterno, LegnoPuzzo (21).
Nom allemand	Kreuzldorn.

### I-3- 2-Origine et répartition

La plante est très répandue dans les régions centrales de l'Europe, en Afrique du nord et en Asie .cet arbuste, fréquente sur les sols calcaires, est souvent confondue avec la bourdaine la drogue surtout importée de l'ex- URSS est récolté à l'état sauvage(22).

L'Alaterne *Rhamnus alaternus* L. est souvent cultivée dans les parcs comme plante ornementale, pour former des passifs ou des haies compactes .il a fait très joli effet, surtout lorsqu'il est chargé de ses fruits qui sont des baies globuleuses rouges(23).

C'est un petit arbrisseau charmant, très cherché pour la décoration des jardins et des bosquets; il fleurit à la fin de printemps (24).

Cet arbrisseau est caractéristique de la zone littorale et uni aux lentisques, à l'arbousier, au myrte et à d'autres plantes à feuilles persistantes. Il joue un rôle important dans la

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

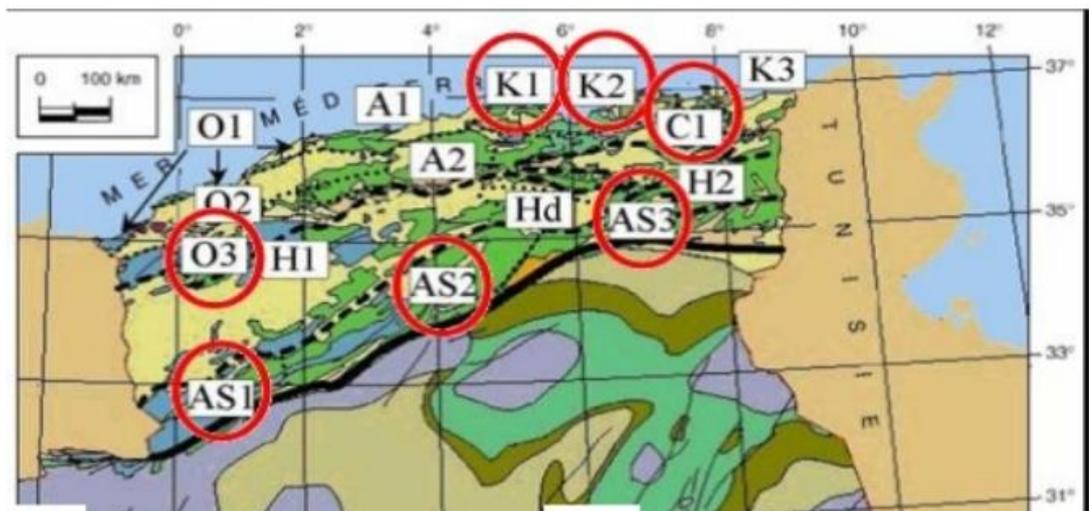
composition des maquis qui couvrent une bonne partie du littoral et des îles de la Méditerranée(8).

### En Algérie :

De récents travaux réalisés sur la diversité floristique des subéraies du parc national de Tlemcen et ceci de l'année 2004 à 2008 ont permis de caractériser le type biologique, l'abondance et la répartition géographique des différents taxons présent dans cette zone d'étude. Parmi ces taxons notre espèce (*Rhamnus alaternus* L.)(25).

Les résultats apportés par ces travaux montrent que notre espèce est considérée comme hémicryptophyte (type biologique) commune de l'ensemble territoire Algérien (abondance globale)et elle est présente au niveau des 15 secteurs phytogéographiques de l'Algérie du Nord; tandis qu'elle est quasiment absente au Sud de l'Algérie. Les secteurs où prospère *Rhamnus alaternus* L. sont représentés par le découpage établi qui se répartit comme suit (7) :

**K1 : la grande Kabylie K2 : la petite Kabylie C1 : Tell Constantinois AS1 : l'Atlas Saharien Oranais AS2 : l'Atlas Saharien Algérois AS3 : l'Atlas Saharien Constantinois O3 : l'Atlas Tellien Oranais.**



**Figure 2 :** Répartition de l'espèce *Rhamnus alaternus* en Algérie selon les secteurs phytogéographiques(7).

# PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

## I-3 -3-Classification

Selon la classification APG III, les Rhamnaceae sont des Eudicotylédones (Dicotylédones vraies) appartenant aux Eudicotylédones supérieures, au clade des Rosideae, sous-clade des Fabideae et à l'ordre des Rhamnale(2009).

**Tableau 2** : Classification phylogénétique APG III de l'Alatern(26).

<b>Taxon</b>	<b>Nom</b>
Domaine	Eucaryote
Règne	Végétal
Sous règne	Plante vertes
Classe	Magnoliopsida
Sous classe	Rosaceae
Ordre	Rosale
Sous ordre	Rhamnale
Famille	Rhamnaceae
Genre	Rhamnus
Espèce	Alaternus

## III : Étude botanique de la plante

### III-1-Aspect morphologique

C'est un arbrisseau de 1 à 5 mètres ou sous arbrisseau peu élevé. Ses rameaux, de couleur brun foncé, portent, au bout de courts pétioles rougeâtres, des petites feuilles alternes persistantes longues de 2 à 5 cm, entières, de forme et de taille très variable (arrondies à étroitement lancéolées mesurant ordinairement entre 2 et 5 cm), coriaces, souvent dentées et cartilagineuses en bordure bordées d'une marge cartilagineuse étroite, translucide et lâchement dentées plus au moins piquantes, les feuilles sont entières; à 4à6 nervures peu saillantes. Le limbe est luisant sur le dessus, d'un vert foncé, le revers est plus clair (27).

La floraison a lieu de Mars à Mai, selon le climat, sous forme de minuscules fleurs jaunâtres à verdâtres, dépourvues de pétales, regroupées en petites grappes à l'aisselle des

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

feuilles. Les fleurs dioïques, jaunâtre, en petites grappes multiflores bractéolées avec un calice à 5lobes lancéolées. Le style bi-trifide et les graines à sillon dorsal ouvert(27).

Elles sont peu visibles mais agréablement odorantes, attirant de nombreux insectes butineurs. Seuls les pieds femelles, en présence des pieds mâles, produisent ces petites jolies baies rouges, mises en valeur par le feuillage foncé. Cette plante préfère les climats chauds et secs en été, et les sols caillouteux, bien drainés, à tendance calcaire(8).



**Figure 3 :** Aspect morphologique de l'Alaterne *Rhamnus alaternus*L(28).

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

- **Feuillage** : cette figure présente les feuilles de l'Alaterne



**Figure 4** : feuillages de l'Alaterne(29).

- Persistant.
- Feuillage de couleur vert foncé, lustré.

- **Floraison** : cette figure présente les fleurs de l'Alaterne



**Figure 5** : floraison de nerprun alaterne (29).

- Fleur de couleur jaune-verdâtre.

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

- Période de floraison de Mars à Avril.
- Inflorescence Cyme.
- Fleur de 0.5 cm.
- Parfum : Légèrement parfumée, miel.
- Plante mellifère.

## Chapitre II : composition et propriétés biologiques

### II-1-La drogue végétale

La drogue est représentée principalement par les feuilles, l'écorce, et les drupes qui sont riches en dérivés anthracéniques et en flavonoïdes, glucosides, les alcaloïdes et les tanins (30).

#### II-1-1-La composition chimique de la drogue

##### II-1-1-1-Composition et teneur en substance non actives :

La pulpe Alaterne *Rhamnus alaternus*L est composée principalement d'eau (68%), de minéraux(Fe , Zn , K , Na , Ca , Mg , P , Cu ) dont le plus abondant est le K(12,90) , de lipides , protéines et de fibres (Cellulose, hémicellulose et lignine). Les fruits relativement volumineux de *Rhamnus alaternus*L. contiennent plus d'eau et de phosphore, les fruits de taille intermédiaire contiennent plus de lipides, magnésium et de calcium et les fruits plus petits contiennent plus de protéines, potassium et zinc (32).

##### II-1-1-2-Composition et teneur de substance actives

*Rhamnus alaternus*L. est constitué principalement de composés phénoliques qui sont largement distribués dans toutes les parties supérieures (tige, racine, fleur, pollen, fruits, graines, et bois) (33). Les polyphénols sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques comme la croissance cellulaire, la rhizogenèse, la germination des graines, ou la maturation des fruits (34).

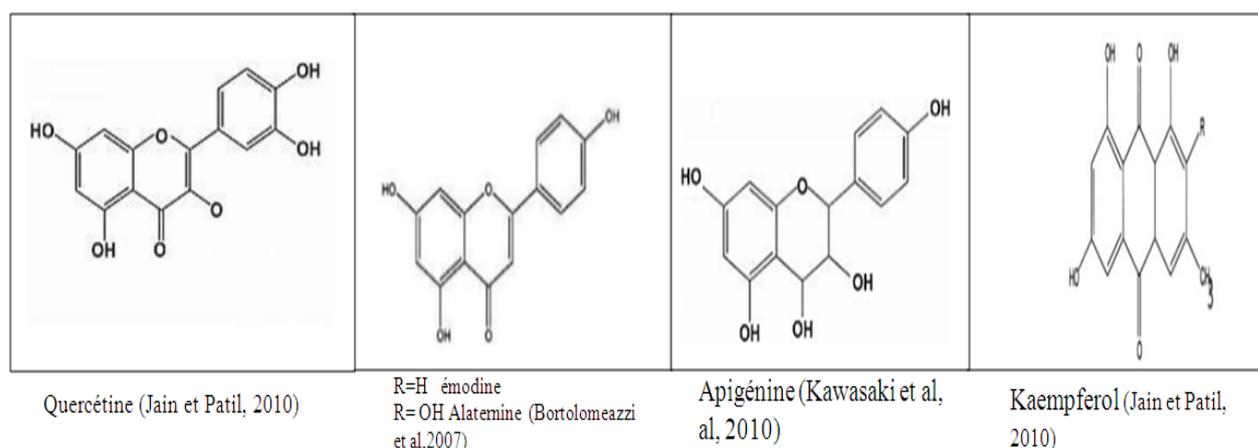
L'étude phytochimique sur les extraits de la partie aérienne et les racines de *Rhamnus alaternus* L. a révélé la présence de diverses quantités d'anthraquinones, des coumarines, de tannins et en particulier des flavonoïdes (18).

Trois flavonoïdes tri-glycosidiques ont été isolés à partir des feuilles de *Rhamnus alaternus*L le kaempferol 3-O-B-isorhamnoside, rhamnocitrin 3-O-B-isorhamnoside, et rhamnetin-3-O-B-isorhamnoside, en revanche, trois flavonoïdes aglycones ont été identifiés : l'apigénine, le kaempferol et la quercétine(19).

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Dans une autre étude quatre anthraquinones aglycones ont été isolées à partir de la partie aérienne de la plante : l'émodyne était l'aglycone le plus abondant, il a été trouvé dans toutes les parties examinées de la plante, en même temps, c'est le seul aglycone détecté dans les graines et dans le péricarpe mur, le chrysophanol existe abondamment dans les parties les plus jeunes de la plante mais totalement absent dans les feuilles entièrement mures. Alaternin atteint sa concentration maximale dans l'écorce. La quatrième anthraquinone, le physcion a été trouvé dans toutes les parties de la plante à l'exception des graines et du péricarpe mur (35).

Les chercheurs (6) apportent dans leur étude sur la composition chimique de l'extrait des feuilles de *Rhamnus alaternus* L. que ce dernier contient une teneur importante des flavonoïdes glycosylés. Les feuilles de l'alaterne émettent des petites quantités de l'isoprène (2-méthyle-1-3-butadiène) (36).



**Figure 6 :** Quelques structures chimiques des composés contenus dans l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L. (78)

### ▪ Les anthraquinones

*Rhamnus alaternus* L. contient des anthraquinones tels que l'émodyne ou chrysophanol, Alaternin et physcion qui sont les quatre anthraquinones aglycones isolés à partir des parties aériennes de *Rhamnus alaternus* L. D'autres études ont révélé par l'analyse par la GC-MS la présence d'anthraquinones glycosides dans l'extrait des racines de *Rhamnus alaternus* L. (35 ; 32).

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

Les anthraquinones sont insolubles dans l'eau et doivent être dissoutes dans l'éthanol ou d'autres solvants (37). Leur noyau est polycyclique, comportant deux cycles benzéniques condensés avec des groupes carbonyle dans les positions 9 et 10 (38).

### ▪ Les tanins

*Rhamnus alaternus* L. contient des tanins à un degré plus ou moins élevé ceux-ci donnent un goût amer à l'écorce ou aux feuilles et les rendent impropres à la consommation ; ce sont des substances constituées par mélange de glucosides et d'acide gallique, on les rencontre, en petite quantité dans de très nombreuses plantes (38).

Les feuilles renferment divers glucosides dans la rhamnose, l'écorce des racines ou des tiges est riche en dérivés anthracénique (23).

Les fruits de *Rhamnus alaternus* L renferment un principe actif de Rh-amine, d'une saveur âpre qui leur donne des vertus purgatives elle constitue un purgatif très énergétique.

Mais les doses doivent être déterminées avec prudence 2g de fruit écrasé dans un 1/4 verre d'eau en décoction à prendre le matin à jeun (31).

Les racines de la plante ont révélé la présence des flavonoïdes, d'anthraquinones, de coumarine et de tanin (18).

## II-2- Étude microscopique de la plante

### II-2-1-Structure de la tige

La tige de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L est une tige de dicotylédone. Ainsi, elle peut présenter des structures secondaires.

Les coupes transversales ont montré les différents tissus qui la constituent. Ainsi de l'extérieure vers l'intérieure, nous observons :

- La cuticule striée imprégnant vers l'extérieure les cellules épidermiques.
- L'épiderme est suivi du collenchyme, qui est un tissu de soutien vivant. Les membranes des cellules présentent des épaisissements de natures cellulodiques.
- Les tissus secondaires sont abondants et sous forme d'un anneau continu. On observe la production de bois qui est un tissu conducteur secondaire. Il conduit la sève brute .La sève

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

élaborée est conduite par le liber qui aussi tissu conducteur secondaire. Ces structures secondaires sont le fonctionnement d'une année de l'assise génératrice libéro-ligneuse ou cambium.

-Le bois est constitué de vaisseaux, de fibres et du parenchyme: il est donc hétéroxylé.

- parenchyme médullaire, on l'observe au centre de l'organe végétal.

Certaines cellules de l'épiderme se prolongent vers l'extérieure pour donner des poils épidermiques, il s'agit des poils tecteurs(39).

### II-2-2-Structure des feuilles

La coupe transversale montre que la feuille se compose des tissus suivants :

-la cuticule qui enveloppe vers l'extérieure les cellules épidermiques son rôle est de protéger ce tissu.

-l'épiderme supérieure constitué par une assise de cellules.

-un début de parenchyme lacuneux.

-une nervure principale qui renferme les éléments conducteurs secondaire :- le liber

-le bois

-dans la feuille, nous observons aussi des cristaux. On les appelle aussi macles, ils présentent une forme (d'oursin). Ils sont le résultat d'une cristallisation de l'acide oxalique et du calcium(39).

### II-3- utilisation traditionnelle de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L.:

L'Alaterne *Rhamnus alaternus*L est une plante utilisée depuis longtemps pour le traitement de diverses maladies.

La littérature ethnopharmacologique recherchée a révélé que l'Alaterne *Rhamnus alaternus*L a été principalement utilisé en usage interne; la décoction de sa partie aérienne a été utilisée par la population locale en Navarre- l'Espagne en tant qu'agent antihypertenseurs, elle était largement utilisée aussi pour abaisser l'hypertension artérielle,

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

traiter l'hypercholestérolémie. De plus, une prise de la décoction à jeun de partie aérienne et les racines de l'Alaternea été utilisée comme remède dépuratif (20). De plus la décoction préparée de la branche de cette plante a été prise par voie orale sur un vide estomac pour le traitement des troubles musculo-squelettique (40). Les troubles gastro-intestinaux ont également été traités par les feuilles de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L (41). Des enquêtes ont démontré et souligné l'utilisation externe de *Rhamnus alaternus* (42) ils ont montré que le cataplasme préparé à partir de feuilles de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L. étaient largement utilisées par la population locale dans le centre de Maroc pour traiter les infections cutanées Au nord-Est d'Algérie ils ont également confirmé l'utilisation des feuilles et des fruits de cette espèce pour soigner les maladies de la peau, en plus de l'amygdalite (43)

Les baies de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* ont une action purgative (21)

Les feuilles en infusion constituent des gargarismes astringents (44)

L'Alaterne *Rhamnus alaternus* L est l'une des plantes les plus utilisées en médecine traditionnelle pour ses bienfaits notamment dans les complications hépatiques contre la jaunisse et contre certaines affections dermatologiques (23 ;15) et elle a été employée aussi en tant que laxatif (les baies) en médecine vétérinaire (21).

Cette plante a été empiriquement utilisée comme laxatif, purgatif, diurétique, antihypertenseur et dépuratif. Dans les pays d'Afrique du nord, la décoction des parties aériennes de *Rhamnus alaternus* L. comme l'écorce est utilisée contre certaines maladies dermatologiques et hépatiques (21).

### II-4- Propriétés biologiques et domaines d'utilisation

**Médicinal** : En médecine traditionnelle *R. alaternus* a été employé en tant que digestif, diurétique, laxatif, astringent, hypotensif et pour le traitement des complications hépatiques et dermatologiques (15), ainsi que les problèmes cardiovasculaires (40).

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

Des études antérieures ont montré que l'extrait brut de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L est un puissant antioxydant, antimutagène, antigénotoxique (45 ; 46 ; 18 ; 6), antimicrobien(47).

**Contre la jaunisse et l'anémie :** On prépare à cet effet 10g d'écorce de racine ou du tronc dans un demi-litre d'eau, laisser bouillir 10min, filtrer, prendre 2 tasses par jour (14).

**Hypocholestérolémiante :** Une infusion de la partie aérienne à boire pour diminuer le taux du cholestérol (40).

**Amaigrissante :** Les chercheurs (48) ont démontré que l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L. est une plante qui présente donc un fort potentiel comme source de principes actifs non toxiques à effet amaigrissant et qui peut avoir une application potentielle pour le traitement des pathologies liées à l'obésité.

**Ebénisterie et menuiserie :** Son bois blanc, d'un grain fin et compact, à une odeur désagréable mais on peut servir à des travaux de menuiserie et ébénisterie (49).

### II-5-L'Alaterne et les affections hépatiques

#### II-5-1-Foie et Hépatotoxicité

##### II-5-1-1- Morphologie et physiologie du foie

Le foie est un organe abdominal unique et asymétrique situé dans l'hypocondre droite est constitué de cellules hépatiques (hépatocytes) dont l'unité fonctionnelle est le lobule hépatique, il est divisé en secteurs, eux-mêmes subdivisés en segments et c'est le plus volumineux des viscères humains (2 % du poids corporel avec une moyenne de 1500 g chez l'homme) (50) c'est l'organe effectuant le plus grand nombre de transformations chimiques ; ses échanges avec le reste du corps se font pour la plupart à travers sa double irrigation sanguine (artère hépatique) qui se termine par une multitude des capillaires jusqu'à l'intérieur du foie. Environ 80 % des cellules hépatiques sont des hépatocytes mais il existe d'autres types cellulaires (cellules des canaux biliaires, cellules endothéliales, cellules de macrophages)(51).Le foie est classiquement considéré comme un organe en parallèle, chaque unité étant constituée par les lobules sécrétoires (52).Cet organe a une couleur rouge marron, ses cellules sécrètent une substance qui est la bile ((53).

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

Le foie est un organe très richement vascularisé qui joue un rôle important dans différents métabolismes (glucidique, lipidique et protéiques). Il joue aussi un rôle clé dans l'élimination des déchets endogènes ainsi que l'élimination des médicaments, xénobiotiques et toxines(54).

### **II-5-1-2–Hépatotoxicité :**

Le foie est l'un des cinq organes cibles les plus communs de toxicité, à la fois aiguë et chronique pendant des doses répétées(55).

Le foie est aussi responsable de l'entretien des fonctions métaboliques ainsi que la détoxification des défis exogènes et endogènes. L'implication du foie dans la toxicité induite par des molécules administrées par l'organisme dépend de sa localisation anatomique, physiologique et biochimique, ces molécules à des surdoses ou même à doses thérapeutiques peuvent provoquer des lésions hépatiques chez les personnes sensibles. Ces molécules produisent des lésions hépatocellulaires qui peuvent se manifester par certaines pathologies, y compris l'hépatite, la cirrhose, l'inflammation, la phospholipidose, Cholestase et la stéatose ...etc. ses dernières sont les causes les plus fréquentes de dysfonction hépatique(56).

Lorsque le foie est endommagé par atteinte virale ou toxique, les fonctions citées ci-dessus peuvent être compromises. L'insuffisance chronique est due à un facteur précipitant compliquant une maladie préexistante. Les insuffisances aiguës peuvent être d'origine toxique ou virale, accompagnées d'une perte massive d'hépatocytes chez des individus préalablement sains. La forme la plus sévère est l'insuffisance hépatique fulminante (57).

La toxicité hépatique humaine n'a été estimée qu'à 50% et pourrait être utilisée qu'à l'aide des modèles animaux, c'est une pathologie provoquée par l'exposition du foie à un médicament ou un autre agent qui endommage la fonction du foie ou la mort cellulaire. L'hépatotoxicité expérimentale sur les animaux entiers est essentielle pour démontrer que le médicament, la substance ou l'extrait en étude induit un effet négatif sur le foie (58). Le résultat des lésions induites par la substance toxique dépend de l'interaction entre le processus de lésion du foie et de la prolifération cellulaire et la régénération tissulaire compensatoire, nommée la réparation du foie (59).

### **II-5-1-3-Marqueurs biochimiques de la fonction hépatique**

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

Habituellement, le bilan hépatique « BH » comprend des dosages de substances sanguines qui apportent simplement une orientation sur l'existence, l'ampleur et le type d'une lésion hépatique. Une demande de BH consiste à doser la bilirubine, les transaminases et la phosphatase alcaline **(60)**.

### ❖ La Bilirubine

La bilirubine est le principal produit résultant de la dégradation des vieilles globules rouges. Les globules rouges libèrent de l'hémoglobine, la portion « hème » est par la suite décomposée en bilirubine**(61)**. On distingue la bilirubine libre non conjuguée qui est insoluble dans l'eau est donc prise en charge par le transporteur non spécifique du plasma, le Osérum albumine. Cette dernière est captée par les cellules hépatiques pour conjuguer pour former des mono et des di glucoronides qui sont beaucoup plus solubles dans l'eau que la bilirubine libre non conjuguée. La bilirubine conjuguée est éliminée dans la bile **(60)**.

Lorsque la fonction hépatique est endommagée, comme dans le cas d'une hépatite aiguë ou de la phase finale d'une maladie du foie, la bilirubine s'accumule dans le sang et entraîne le jaunissement de la peau et des yeux, cette condition s'appelle la jaunisse. La bilirubine est souvent indiquée comme totale, indirecte (la quantité de bilirubine non conjuguée) et directe (la quantité de bilirubine conjuguée qui est ensuite excrétée des cellules du foie.) La quantité totale normale de bilirubine est de 0,1 à 1,2 mg/dl. **(61)**.

### ❖ Transaminases

Ces enzymes se trouvent normalement dans le sérum en faible quantité et à des taux bien déterminés. Dès qu'un organe ou un tissu est endommagé, il libère dans la circulation générale des enzymes qui lui sont propres. Par exemple, pour déterminer l'organe lésé, au lieu de faire une biopsie d'organe, il est beaucoup plus facile et confortable pour le patient une prise de sang **(62)**.

L'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) est plus spécifique du foie que l'aspartate aminotransférase (ASAT), son taux plasmatique augmente jusqu'à 20 fois de son taux normal lorsque les hépatocytes sont endommagés ou détruits à un rythme plus élevé

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

qu'à la normale, qui est souvent causé par l'hépatite, un surdosage de médicament, un choc, une hypoxie sévère ou une insuffisance cardiaque aigue...etc.

L'aspartate aminotransférase (ASAT) est une enzyme similaire à l'ALAT. Le niveau normal de ces enzymes varie de 0 à 37 UI/L **(60)**.

### **II-5-1-4- Pathologies hépatiques**

#### ▪ **L'ictère**

L'ictère est une anomalie de la coloration (jaunâtre) de la peau et des muqueuses causée par une hyper bilirubinémie. L'ictère devient visible lorsque le taux de bilirubine est d'environ 2 à 3mg/dl (34 à 51 micromole/l) **(63)**.

#### ✓ **Physiopathologie de l'ictère**

La plus grande partie de la bilirubine est produite lors de la décomposition de l'hémoglobine en bilirubine non conjuguée (et autres substances). La bilirubine non conjuguée se lie à l'albumine dans le sang avant d'être transportée vers le foie où elle est captée par les hépatocytes et conjuguée à l'acide glucuronique ce qui la rend soluble dans l'eau. La bilirubine conjuguée est excrétée dans la bile au niveau du duodénum. Dans l'intestin, les bactéries métabolisent la bilirubine pour former l'urobilinogène. Une partie de l'urobilinogène est éliminée dans les fèces, et un autre est réabsorbée, captée par les hépatocytes, remétabolisée, et ré excrétée dans la bile (cycle entérohépatique)**(63)**.

#### ✓ **Mécanismes de l'hyper bilirubinémie**

L'hyper bilirubinémie peut concerner principalement la bilirubine non conjuguée ou conjuguée**(63)**.

\***L'hyper bilirubinémie non conjuguée** : est le plus souvent provoquée par des troubles suivants:

- Augmentation de la production
- Diminution de la captation hépatique
- Diminution de la conjugaison

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

\*L'**hyper bilirubinémie conjuguée** est le plus souvent provoquée par des troubles suivants:

- Dysfonctionnement des hépatocytes (dysfonctionnement hépatocellulaire).
- Ralentissement de l'évacuation de la bile par le foie (choléstase intrahépatique).
- Obstruction du flux biliaire extra- hépatique (choléstase extra-hépatique).

### ✓ **Conséquences**

Les conséquences sont principalement déterminées par la cause de l'ictère et la présence et la sévérité de l'insuffisance hépatique. Un dysfonctionnement hépatique peut provoquer une coagulopathie, une encéphalopathie et une hypertension portale (qui peut provoquer des hémorragies gastro-intestinales) **(63)**.

### ✓ **Etiologie**

Les causes sont multiples. Elles peuvent être, vasculaire, toxique, virales, bactériennes, médicamenteuses, auto-immune c'est-à-dire la cellule hépatique (l'hépatocyte) est détruite par les anticorps de l'organisme lui-même **(39)**.

#### - **Les hépatites virales**

Ce sont des infections de l'organisme, par les virus qui ont la particularité de toucher plus particulièrement le foie et détruisant les hépatocytes .Nous décrivons le plus souvent les hépatites A, B ; C, D, E et G. ces hépatites sont plus au moins aiguës et graves, celles posant statistiquement le plus des problèmes étant les hépatites b et c. la plus connue est celle de A, elle passe le plus souvent inaperçue, ce virus se trouve essentiellement dans les aliments souillés. Plus l'alimentation est « stérilisée », moins cette affection est constatée**(39)**.

#### - **Les hépatites bactériennes**

Pratiquement toutes les affections bactériennes peuvent donner des hépatites (tuberculose, syphilis, brucellose, légionellose, staphylococcies, affection à clostridium ...).

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

Ces hépatites font rarement le pronostic (grave ou bénin) de la maladie, hormis pour la leptospirose. (39)

### - Les hépatites vasculaires

Elles correspondent soit à des infarctus du foie, soit à des stases veineuses, c'est – à-dire des blocages de la circulation en aval du foie. Cela peut engendrer à une insuffisance cardiaque, une thrombose portale (obstruction par un caillot de la veine qui va du foie au cœur) ou une compression de cette veine avec blocage du flux sanguin dans le foie (39).

### - Les hépatites toxiques

Elles peuvent être liées à des empoisonnements .le plus connu est celui par l'amanite phalloïde. La plus fréquente est l'intoxication alcoolique. Les solvants sont aussi en cause (tétrachlorure d'éthylène, tétrachlorure de carbone, chloroforme). Le phosphore et le chlorure de vinyle sont également dangereux (39)

### - Les hépatites médicamenteuses

Elles s'apparentent aux hépatites toxiques, beaucoup de médicaments peuvent induire des hépatites en cas de surdosage, c'est le cas du paracétamol. Les chimiothérapies anticancéreuses induisent régulièrement des hépatites passagères et réversibles (64).

### II-5-2-L'utilisation de l'Alaterne dans les affections hépatiques

Les propriétés thérapeutiques de l'espèce *Rhamnus alaternus* L., ont été mises en évidence in vitro, elles sont dues à des composés actifs tels que les polyphénols(46). En médecine du sud- ouest algérien; la décoction des feuilles de *Rhamnusalaternus*L. est considérée comme un bon médicament pris par voie orale pour le traitement de l'hépatite (65 ; 66)ils ont remarqué que l'utilisation de la décoction de feuilles de l'Alaterne*Rhamnusalaternus* L est efficace contre les maladies hépatiques en général (67, 68)

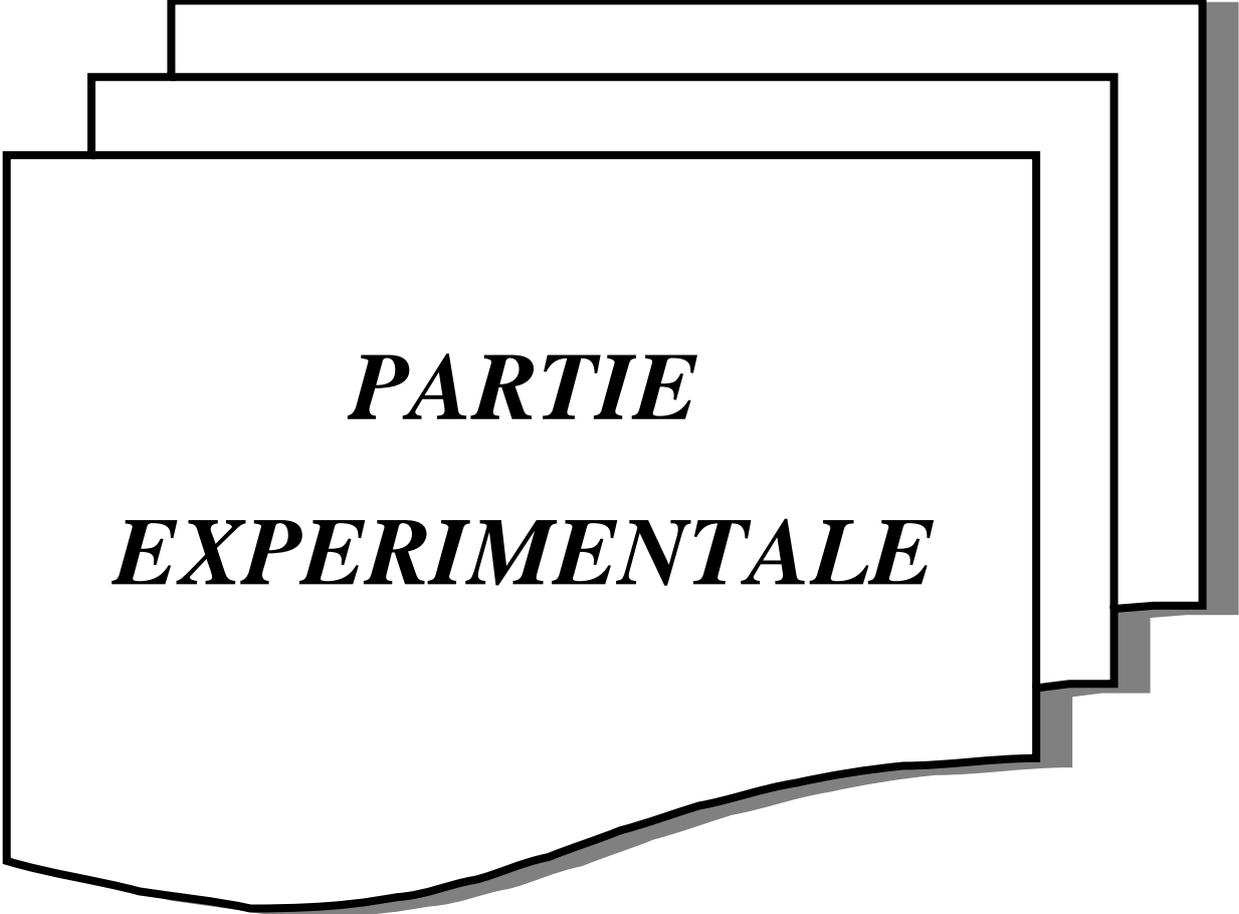
## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

---

Certains auteurs ont entrepris des études limitées sur cette plante : trois types de flavonoïdes ont été isolés à partir des feuilles en évaluant l'activité antioxydante, l'activité génotoxique et antigénotoxique.

En ce qui concerne les propriétés antimicrobiennes de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L.

Le mécanisme de l'effet anti ictère peut également être dû à certains phytoconstituants tels que les sucres et les glycosides présents. Ces composés sont des dérivés des polysaccharides que certains d'entre eux ont été bien documentés dans la littérature au sujet de leur propriété anti hépatotoxiques (69,70).



***PARTIE***  
***EXPERIMENTALE***

## I-Matériel et Méthode

### I-1-Matériel

#### ➤ Matériel végétal

Les feuilles sont récoltées de la région de Larbaa wilaya de Blida au mois de Mars 2021.

Les feuilles ont été séchées à l'air libre, puis broyées à l'aide d'un mortier en porcelaine.

L'identification botanique de l'espèce a été réalisée au niveau du laboratoire de botanique de département de pharmacie, Université Saad Dahleb- Blida.



**Figure 12:** les feuilles de l'alaterne *rhamnus alaternus*

### ➤ Matériel animal

Le matériel biologique est constitué de Rats souche Wistar, femelle, blanche, pesant entre 120 et 150g provenant de l'animalerie de l'institut Pasteur , les sont mis à une période d'adaptation de 21 jours avant les essais pharmacologiques proprement dits allant de la période 25 mars 2021 jusqu'à 15 Avril au niveau de laboratoire de Pharmacognosie département de Pharmacie Blida. Ils sont nourris aux granulés (aliment pour bétail), le changement de l'eau et le nettoyage des cages est effectués chaque jour .ils sont mis en outre à des conditions de veille /sommeil (12h de veille et 12 h de sommeil).Les animaux sont sélectionnés puis répartis en deux lots de 5 rats pour chaque (lot test reçoit l'extrait de l'Alaterne après une intoxication hépatique provoqués par l'alyle alcool et lot témoin reçoit seulement l'alyle alcool pour provoquer une intoxication hépatique),les rats sont repesés peu avant le début des essais pharmacologiques.



**Figure 13:rats wistars femelles blanches distribuée dans deux cages**

## ➤ Les réactifs

L'eau distillée, glycérol, saccharose, Folin-Ciocalteu Carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) Chlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ), produit kit transaminase de la marque Matri. Réactif de bouchardât, Liqueur de Fehling, Chlorure ferrique ( $\text{FeCl}_3$  2%), Acide sulfurique ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Alcool iso amylique, Chloroforme, Rognures de magnésium, acide acétique, rouge Congo, l'eau de javel, l'eau distillée ;vert d'iode.



**Figure14 : les réactifs employés**

## ➤ Les appareils

Spectrophotomètre, micropipette, les verreries, plaque chauffante, centrifugeuse, microscope optique, la loupe, Mortier en porcelaine, balance électrique, seringue, règle gradué, agitateur magnétique.



**Figure15 : les appareilles utilisées**

## I-2-Méthodes

### ❖ Etude botanique

L'étude botanique est une étape essentielle pour l'identification de n'importe quelle espèce végétale ; elle comporte une analyse macroscopique de l'aspect général de la plante et des éléments organoleptique des drogues végétales et une étude microscopique et recherche des éléments caractéristiques de l'espèce.

#### **A-Etude macroscopique de la plante :**

Une analyse macroscopique de la plante a été faite à l'œil nue et à l'aide d'une loupe.

#### **B-Etude microscopique de la plante :**

##### ➤ Les coupes anatomiques

Sur les feuilles fraîchement coupées, des coupes transversales fines sont réalisées à la main à l'aide d'une lame de rasoir et elles sont ensuite colorées par la méthode de double coloration.

Les coupes ainsi préparées sont mises dans une boîte de pétri contenant de l'eau puis elles sont immergées successivement dans :

- L'eau de javel pendant 15 min, pour éliminer le contenu cellulaire.
- L'eau pendant 20 min pour le rinçage.
- L'acide acétique à 5% pendant 1 min, pour éliminer totalement l'eau de javel.
- L'eau distillée pendant 20 min, pour le rinçage.
- Le vert d'iode pendant 10 min, pour la coloration des parois lignifiées.
- L'eau distillée pendant 20 min.
- Le rouge Congo pendant 10 min, pour la coloration des parois pectocellulosique.
- L'eau pour un dernier rinçage des coupes



a : l'eau de javel ,b : l'eau distillé ,c : acide acétique, d : vert d'iode, e : l'eau distillée, f : rouge Congo, g : l'eau distillée

**Figure 16: les étapes suivies pour la coloration des coupes**

Les coupes sont ensuite mises entre lame et lamelle pour l'observation au microscope photonique aux différents grossissements.

➤ **Étude de Poudre des feuilles :**

La partie aérienne de l'alatane *Rhamnus alaternus* L constituée de (rameaux et feuilles) , a été nettoyée des impuretés, puis séchée à température ambiante et à l'ombre pendant quelques jours, ensuite broyée à l'aide d'un mortier puis dans un robot électrique pour avoir une poudre qui est stockées dans des boites fermées et placées dans un endroit à l'abri de la lumière et de la chaleur jusqu'à son utilisation.

Pour étude microscopique de la poudre une petite quantité de la poudre est montée entre lame et lamelle avec l'eau distillée. La poudre est ensuite observée au microscope photonique aux différents grossissements (10x ou 40x)



**Figure 17: broyage des feuilles avec un mortier en porcelaine**

## 2-Screening phytochimique

Dans le but de caractériser les différents groupes chimiques contenus dans la plante étudiée des analyses qualitatives (marqué positive + ou négative -). Le criblage phytochimique est basé sur la formation de complexes colorés en utilisant des réactions de coloration (conjugaison ou insaturation dans une molécule) ou sur la formation de complexes insolubles en utilisant des réactions de précipitation.

- **Préparation de l'extrait aqueux**

L'extrait aqueux de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L a été obtenu par décoction de 500g de broyat des feuilles de la plante dans 2000 ml d'eau distillée pendant 15 min sous agitation magnétique.

Le décocté est d'abord filtré sur une gaze puis centrifugé pendant 5 min à 2000 tour, le surnageant est récupéré et doit être conservé au réfrigérateur.



A : chauffage



B : filtration



C : extrait préparé

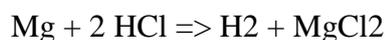
**Figure 18: les étapes suivies dans la préparation de l'extrait**

✓ **Recherche des composés poly phénoliques :**

A 2 ml de l'extrait végétal, on ajoute 2-3 gouttes de solution alcoolique de chlorure ferrique à 2%. Une réaction positive se traduit par l'apparition d'une coloration bleu marine

## ✓ Recherche des flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont identifiés par une réaction spécifique dite « de la cyanidine », qui est basée sur l'obtention de couleurs caractéristiques du noyau soumis à une réduction par l'hydrogène naissant, celui-ci est issu de la réaction du métal en milieu acide.



-Introduire dans un tube à essai 5 ml de l'extrait végétal, puis le porter au bain marie à 65°C pendant 15 min. On ajoute par la suite : 1ml d'eau distillée, 1ml d'acide sulfurique concentré et quelques rognures de magnésium.

-Afin d'éviter l'augmentation de la température, on plonge le tube dans bûcher contenant de l'eau froide.

-La coloration se développe lentement, et on peut ajouter quelques gouttes d'alcool iso amylique pour accélérer son développement.

La coloration est développée et pour une réaction positive on observe la formation d'un anneau rose.

## ✓ Recherche des alcaloïdes

Pour la recherche des alcaloïdes dans une plante donnée, on doit acidifier le milieu afin d'assurer une solubilité maximale des alcaloïdes.

Les alcaloïdes possèdent la propriété de se précipiter avec les métaux lourds en milieu acide, de ce fait, ces composés se caractérisent par des réactions générales de précipitation avec différents réactifs tels que : les réactifs de Mayer, de Bouchardât, de Dragendorff (iodobismuthite de K).

- Introduire dans un tube à essai : 5ml de l'extrait végétal avec quelques gouttes de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré, on ajoute quelques gouttes du réactif du Bouchardât au mélange, une réaction positive se traduit par l'apparition d'un précipité verdâtre.

## ✓ Recherche des saponines

-Introduire dans un tube à essai 5 ml d'eau distillée et 5 ml d'extrait. Puis la solution est fortement agitée. Ensuite le mélange est laissé pendant 20 minutes et la teneur en saponines est évaluée

-Pas de mousse =test négatif

-Mousse moins de 1 cm =test faiblement positif

-Mousse de 1-2 cm =test positif

-Mousse plus de 2 cm =test très positif

- la solution obtenue est comparé à une solution de Lierre pour confirmer les résultats.

## ✓ Recherche des terpenoides

-Introduire dans un tube à essai 5 ml d'extrait végétal et on ajoute 2 ml de chloroforme et par la suite 3 ml d'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

-Une réaction positive se traduit par l'apparition d'une coloration brun rougeâtre.

## 3- Analyses quantitatives des polyphénols et flavonoïdes

### A-Dosages des polyphénols

- Dosage des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux se fait par le réactif de Folin-Ciocalteu. (**Singleton et Rossi, 1999**).Le réactif est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique (H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>) et d'acide phosphomolybdique (H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>). Il est réduit, lors de l'oxydation des phénols, en un mélange d'oxydes bleue de tungstène et de molybdène (**RibéreauGayon 1968**). La coloration produite, dont l'absorption maximum est comprise entre 725 et 750 nm est proportionnelle à la quantité des polyphénols présents dans les extraits végétaux. (**Boizot et Charpentier., 2006**).

- Préparation des solutions

- Solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 7.5% : 7.5g dans 100ml d'eau distillée

- Mode opératoire

Un volume de 200 µl de chaque extrait végétale aqueux dilué 1/50 est introduit dans des tubes à essai, est mélangé avec 1ml du réactif de Folin Ciocalteu dilué 10 fois. Après une incubation pendant 4 minutes un volume du 0,8 ml de carbonate de sodium à 7.5% est additionné. Les tubes sont incubés 2 heures à l'obscurité. L'absorbance est mesurée à 765 nm contre un blanc à l'aide d'un spectrophotomètre. Le blanc du test contient 200 µl de solvant, 1 ml de Folin Ciocalteu et 800 µl de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

La concentration totale des polyphénols est déduite à partir d'une gamme d'étalonnage avec la catéchine (0-100 $\mu$ g/ml). Les concentrations en polyphénols totaux sont calculées à partir de l'équation de linéaire  $Y=ax-b$  établi de la courbe d'étalonnage de catéchine (0-100 $\mu$ g /ml).

Les résultats sont exprimés en microgramme d'équivalent de catéchine par milligramme d'extrait ( $\mu$ g EC/mg).

Les résultats sont exprimés en microgramme d'équivalent de catéchine par milligramme d'extrait **(Gabriel Agbor et al).**

## **B-Dosage des flavonoïdes**

- Principe

Les méthodes de dosage des flavonoïdes sont le plus souvent colorimétriques.

Le principe est basé sur l'interaction de groupement hydroxyle des flavonoïdes avec le chlorure d'aluminium, qui se traduit par un complexe jaunâtre dont l'intensité optique est mesurée à 430 nm. **(Djeridane et al. 2006).**

- Mise en œuvre pratique

### **a) préparation des solutions**

-chlorure d'aluminium à 2% :2g dans 100ml de solvant.

### **b) mode opératoire**

1 ml de l'extrait aqueux de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L avec dilutions convenables 1/20 est ajoutés à 1 ml d' $AlCl_3$  à 2 %.Après 10 min d'incubation à l'obscurité, l'absorbance est lue à 430 nm. Le blanc du test contient 1ml d'extrait et 1ml de solvant, le test est réalisé en 2 fois.

Les concentrations des flavonoïdes sont déduites à partir des gammes d'étalonnage établies avec la rutine (0- 40 $\mu$ g/ml). Les résultats sont exprimés en microgramme d'équivalent de quercétine par milligramme d'extrait ( $\mu$ g EQ/mg).

## **4-Étude de l'activité hépatoprotectrice de l'Alaterne *Rhamnus alaternus***

**L.**

En Algérie, l'alaterne est très utilisée contre les diverses affections hépatiques, elle constitue un traitement traditionnel dont l'efficacité est bien connue.

L'objectif de cette partie est d'étudier sur des cobayes l'effet préventif de l'extrait aqueux de l'Alaterne sur les nécroses hépatiques induites par l'alcool allylique ; le dosage des transaminases et les calculs de l'index de nécroses hépatiques sont ainsi faits.

### **A-Le protocole de l'expérience :**

On a suivi à la lettre le protocole mentionné dans la référence « **Drug Discovery and evaluation : pharmacological assays / H. Gerhard Vogel (ed.)-- 2nd ed.** »

- À 8h00 du premier jour, les rats du lot test et témoin sont mis à jeun (ils sont privés de la nourriture mais pas de l'eau).
  - À 15h00 l'extrait aqueux de l'alaterne *Rhamnus alaternus* est administré par voie orale aux rats du lot test.
  - Une heure plus tard, les animaux des deux lots reçoivent par voie orale 0.4ml/kg d'une solution à 1.25% d'alcool allylique dans l'eau.
  - À 8h de deuxième jour, le traitement avec l'extrait aqueux est répété pour le lot des rats tests. les rats sont mis à jeun (ils sont privés de la nourriture mais pas de l'eau). jusqu'au 3ème jour.
- À 8h du troisième jour, sous anesthésie générale les prélèvements intracardiaques et intraoculaires sont effectués sur tous les rats puis les animaux sont sacrifiés selon les étapes de dissection suivantes :
- L'animale est fixé sur un plan de dissection.
  - Réalisation de l'incision afin d'accéder aux différents organes en étirant la peau.
  - Prélèvement de foie.
  - Ensuite les fois seront examinées.



**Figure 19 : La pesé des rats**



**Figure 20 : Le gavage des rats avec l'extrait aqueux de l'Alaterne**



**Figure 21: prélèvement rétro-orbitaire des rats**

**Tableau 8 : les poids des témoins intoxiqués et les quantités administrées en alcool allylique**

Rats	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5
poids en gramme	138	122	130	121	111
Quantités administrés	2.76	2.44	2.6	2.4	2.22
D'alcool allylique en ml					

**Tableau 9** : les poids des rats traités et les quantités administrées en alcool allylique et l'extrait

Rats	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5
Poids en g	140	140	145	140	137
Quantités administrées En extrait en ml	1.5	1.5	1.55	1.5	
Quantités administrées En alcool allylique en ml	2.8	2.8	2.9	2.8	2.74



**A:** rat allongé sur son dos



**B:** Ouverture de la cavité abdominale et fixation des couches musculaires subjacentes



C: foie prélevé

**Figure 22: les étapes de dissection et prélèvement de foie**

## **B-Étude de la nécrose hépatique**

Après dissection et le prélèvement de foies, les lobes du foie (lobe gauche, moyen et droit et lobus cauda tus) sont vérifiés à l'aide d'un stéréo microscope avec un grossissement 25 fois. Lanécrose focale est observée sous forme des zones hémorragique blanc-vert ou jaunâtre clairement séparées des tissus non affectés. Le diamètre des zones nécrotiques est déterminé à l'aide d'un micromètre oculaire. Ces valeurs sont ajoutées pour chaque animale afin d'obtenir un index de nécrose.

## **C-Évaluation**

- **L'indice de nécrose hépatique :**

En utilisant 5 animaux pour les contrôles et pour le groupe de traitement, la moyenne de l'indice de nécrose est calculée pour le lot test et témoin et les deux sont comparés par le test de student.

L'effet protecteur est exprimé en pourcentage de diminution de l'indice de nécrose par rapport aux témoins.

- **Le dosage des transaminases dans le plasma :**

Les prélèvements obtenus sont centrifugés, le dosage des transaminases est effectué manuellement par un Kit de la marque BIOLABORATOIRE ; les moyennes des valeurs des transaminases ASAT-ALAT du lot test et témoin sont comparées à l'aide d'un test de student

L'effet protecteur de foie est exprimé en pourcentage de diminution des valeurs par rapport aux témoins intoxiqués.



**Figure 23:** tubes de sang prélevé

On utilise dans notre étude le test de Student pour comparer entre deux moyennes dans le cas de petits échantillons ( $N_1 < 30$  ou  $N_2 < 30$ )

Conditions: distributions normales et de même variance

- On estime la variance commune:

$$S^2 = \frac{(N_1 \times \sigma_1^2) + (N_2 \times \sigma_2^2)}{(N_1 + N_2) - 2}$$

- on calcule le rapport:

$$t = \frac{|\text{moyenne}_1 - \text{moyenne}_2|}{S \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}$$

- Comparer le t calculé au t de la table de Student avec un degré de liberté :  
ddl=  $N_1 + N_2 - 2$  et  $p = 0,05$  (intervalle de confiance IC= 95%), si le t calculé ou expérimental est plus élevé que t de la table de Student, la différence entre les moyennes des deux échantillons est significative.
- La valeur de « t » nous donne le degré de signification « p » lu sur la table de Student.  
La différence entre deux moyennes est :

Peu significative :  $P < 0.05$  (\*) ;

Significative :  $P < 0.01$  (\*\*) ;

Très significative :  $P < 0.001$  (\*\*\*) ;

Hautement significative :  $P < 0.0001$  (\*\*\*\*).

### 5-Préparation de sirop à base de l'extrait de l'Alaterne

- Les sirops sont des préparations aqueuses de saveur sucrée et de consistance visqueuse ; les principes actifs administrés sous cette forme sont mieux tolérés en raison de leur dilution et de leur action rapide.
- L'objectif de cette partie est de formuler un sirop à base de l'alaterne afin de mettre à la disposition des patients une formule galénique préparée simple et facile à administrer.

#### A-Préparation du sirop de sucre ou sirop simple (A.Lehir pharmacie galénique 2007)

Le sucre se dissout à chaud ou à froid, quel que soit le procédé de dissolution utilisé, le sirop obtenu doit être incolore et avoir une densité de 1.32 à 20°C ou 1.26 à 105°C.

#### ➤ Dissolution à chaud :

Dans cette méthode 180g de sucre sont ajoutés à 100ml de l'extrait aqueux de l'Alaterne, l'ensemble est chauffé à ébullition 105°C jusqu'à dissolution complète du sucre. Le sirop est ensuite filtré à chaud.

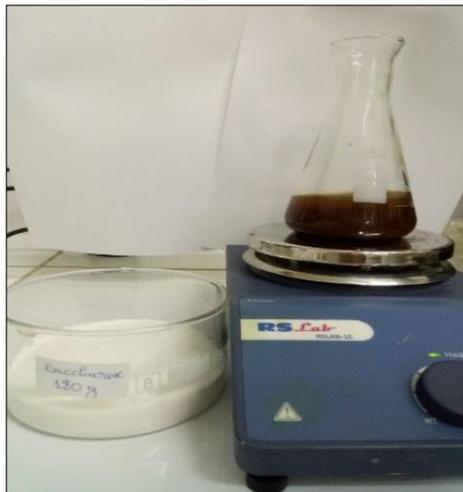
La dissolution à chaud du saccharose est facile et rapide.

**Remarque :** Il est possible d'ajuster la densité d'un sirop trop dilué ou au contraire trop concentré.

- Si le sirop est trop concentré (trop cuit), le saccharose se cristallise---on ajoute de l'eau
- Si le sirop est trop dilué (insuffisamment cuit), il se produit une prolifération de microorganismes (levure et moisissure) ---on chauffe jusqu'à ébullition.

## RESULTATS ET DISCUSSION

---



**Figure 24: la préparation de sirop**

-Après refroidissement de sirop 2ml de glycérol a été ajouté.

## II-Résultats et discussion

### II-1-Résultats

#### 1-Etude botanique de la plante

##### A-Etude macroscopique de la plante

➤ Morphologie générale :

L'Alaterne est un arbrisseau est de 1 à 5 mètre de hauteur, La tige : dressée et rameuse ; les rameaux sont alternes, non épineux.



**Figure 25: Aspect morphologique de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L.**

➤ Caractère macroscopique des feuilles :

Les feuilles sont alternes de limbe simple à une longueur de 2 à 5 cm de couleur vert foncé.



**Figure 26 : Aspect morphologique des feuilles de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L**

### **B-Etude microscopique de la plante**

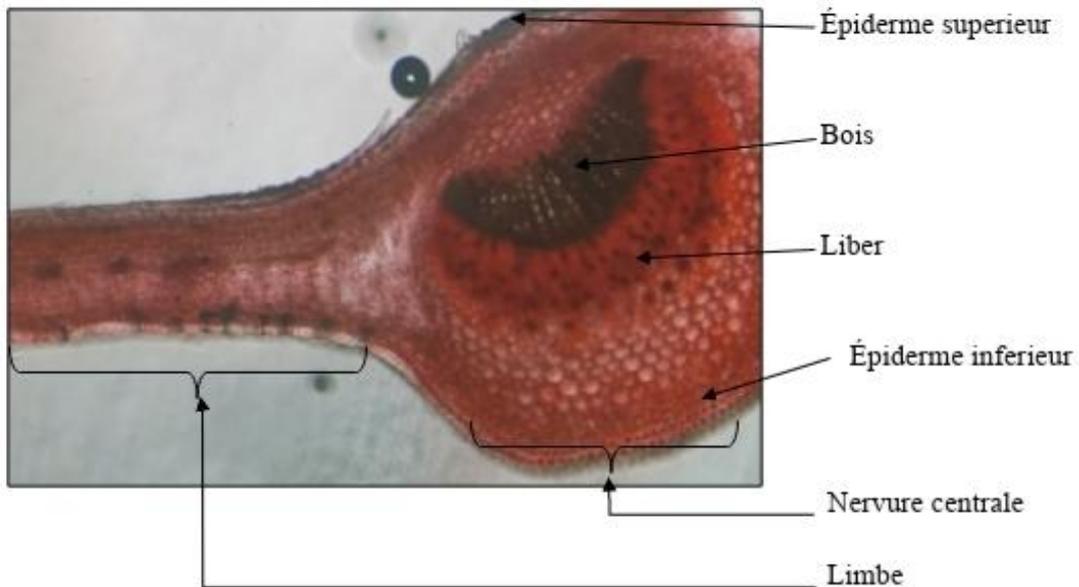
#### ➤ **Les coupes anatomiques :**

La coupe transversale montre que la feuille se compose des tissus suivants :

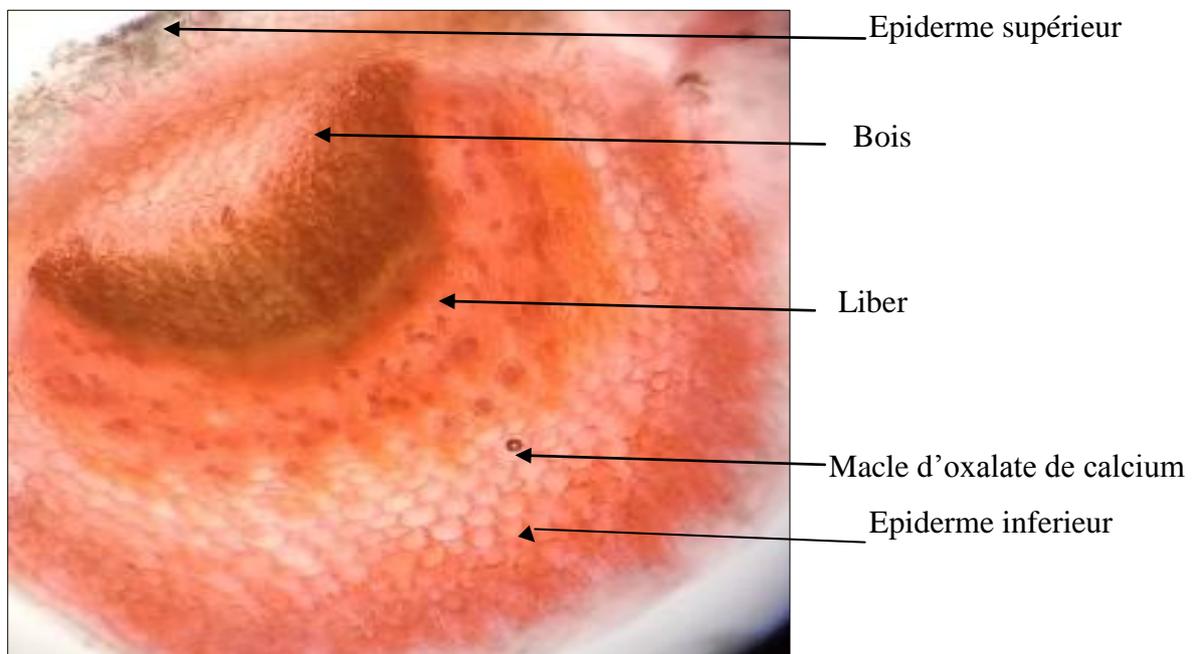
- La cuticule qui enveloppe vers l'extérieure les cellules épidermiques son rôle est de protéger ce tissu.
- L'épidermesupérieur constitué par une assise de cellules.
- Une nervure principale qui renferme les éléments conducteurs secondaire:
  - Le bois
  - Le liber
- Dans la feuille, nous observons aussi des cristaux. On les appelle aussi macles, ils présentent une forme (d'oursin). Ils sont le résultat d'une cristallisation de l'acide oxalique et du calcium.

- La limbe est de même structure que la nervure principale mais avec un parenchyme chlorophyllien plus abondant caractérisé aussi par un nombre important des grains d'amidons ainsi que des grains perifasciculaire.

## RESULTATS ET DISCUSSION



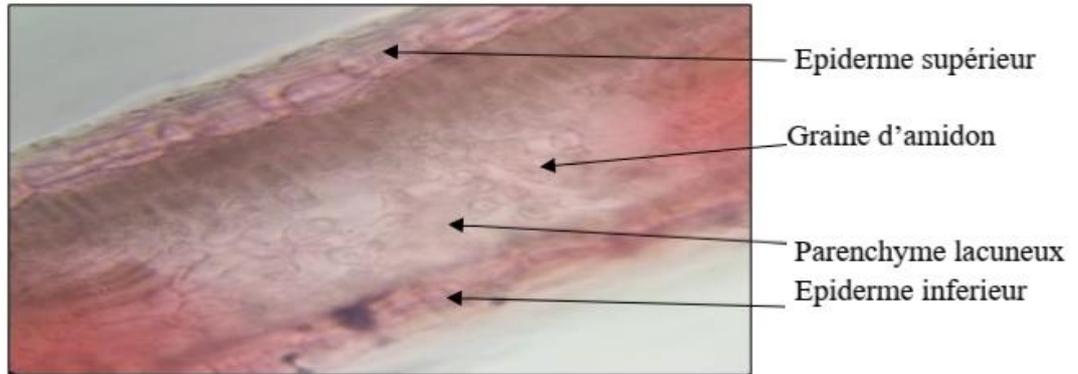
**Figure 27 : vue générale d'une coupe transversale au niveau d'une feuille (GX40)**



**Figure 28: aspect général de la nervure médiane de la feuille de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L. (Gx40)**

## RESULTATS ET DISCUSSION

---



**Figure 29: Aspect général montrant le limbe de la feuille de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L (Gx40)**

➤ **Étude botanique de la poudre :**

Aspect macroscopique :



**Figure 30 : Aspect macroscopique de la poudre de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L**

## RESULTATS ET DISCUSSION

---

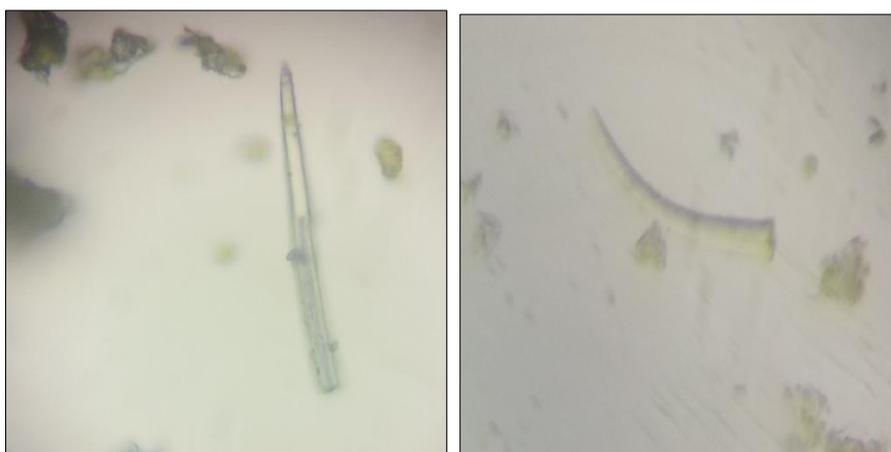
**-Aspect macroscopique** : la poudre est de couleur vert et d'odeur aromatique (parfum de miel) et de saveur amère

**-Aspect microscopique** :

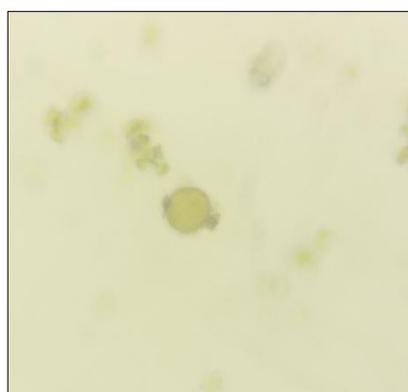
La poudre se caractérise par la présence de :

- Poils tecteurs unicellulaires à paroi plus ou moins échinulée.
- Poils sécréteurs courts à pied unicellulaire et à tête pluricellulaire globuleuse.
- Épiderme recouvert d'une cuticule striée, composé de cellules polyédriques, de stomates de type anomocytique entourés de 7 à 8 cellules annexes.

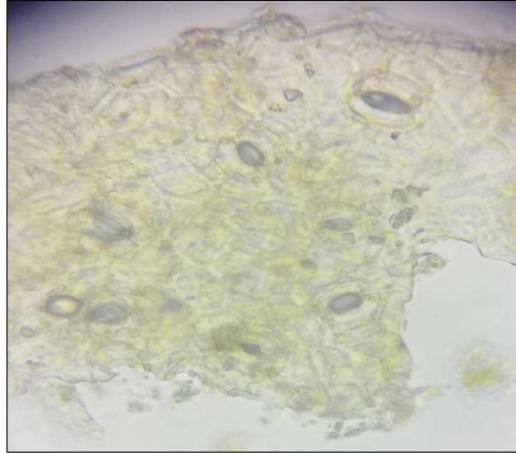
En plus des éléments caractéristiques, on observe aussi des macles, des fragments de parenchyme et des débris de vaisseaux de bois spiralé.



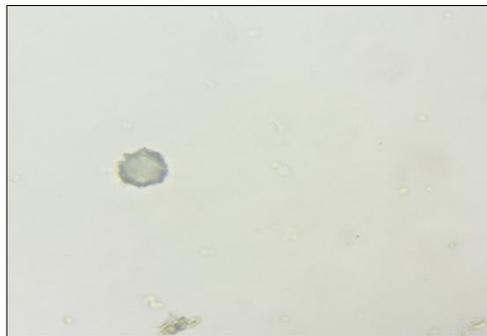
**Figure 31:Aspect microscopique des Poils tecteurs unicellulaires à paroi plus ou moins échinulée(Gx40)**



**Figure 32 :Aspect microscopique de la tête sécrétrice isolée (Gx40)**



**Figure 33: Aspect microscopique d'un débris de parenchyme avec stomate anomocytique 7à8 cellules(Gx40)**



**Figure 34 : Aspect microscopique du macle d'oxalate de calcium (Gx40)**

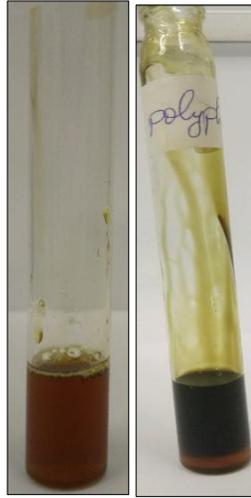
### 2-Screening phytochimique

#### ✓ Composées polyphénoliques

La recherche des polyphénols qui se fait par le trichlorure de fer  $FeCl_3$  donne une coloration bleu marine qui témoigne la présence des polyphénols

## RESULTATS ET DISCUSSION

---

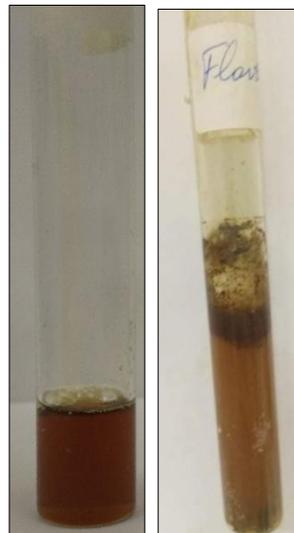


**Tube témoin    Tube test**

**Figure 35: Caractérisation des polyphénols dans l'extrait aqueux.**

✓ Recherche des flavonoïdes

La recherche des flavonoïdes par la réaction à la cyanidine donne une réaction positive (+) par la formation d'un anneau rose, indiquant la présence des flavonoïdes



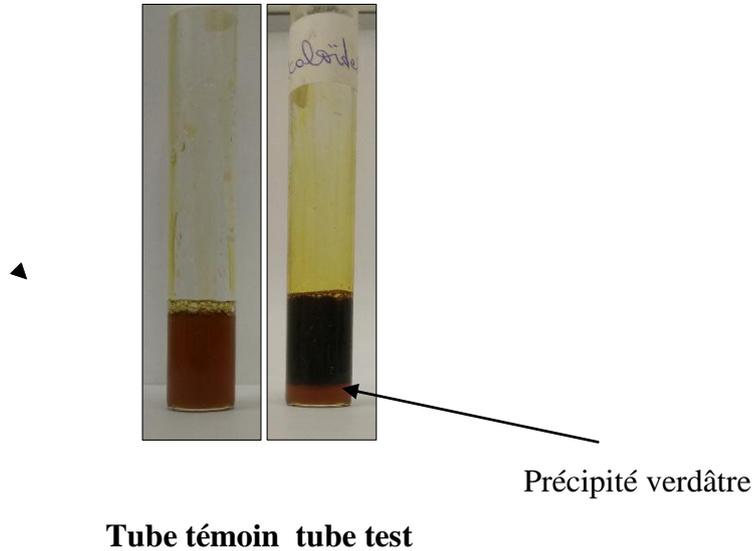
**Tube témoin    Tube test**

**Figure 36: Caractérisation des flavonoïdes avec la réaction à la cyanidine**

## RESULTATS ET DISCUSSION

### ✓ Recherche des alcaloïdes

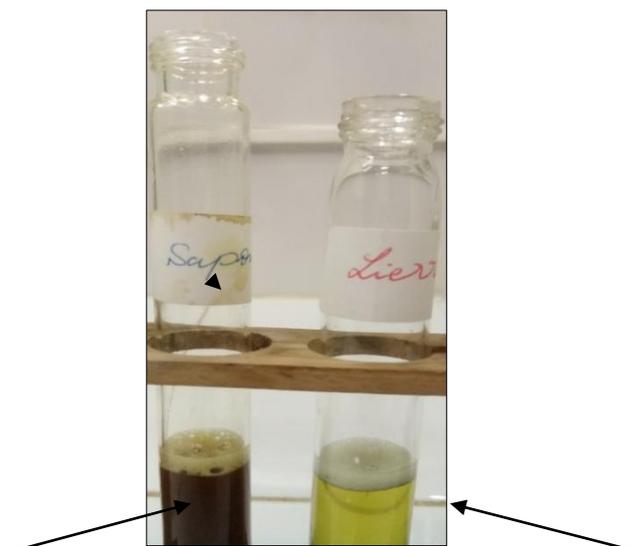
Une réaction positive avec le réactif de bouchardât en milieu acide se traduit par l'apparition de couleur verdâtre et un précipité verdâtre témoigne la présence des alcaloïdes.



**Figure 37: Caractérisation des alcaloïdes dans l'extrait aqueux.**

### ✓ Recherche des saponines

Après agitation on observe la formation d'une mousse persistante de 1 cm comparable à une mousse de lierre qui témoigne la présence des saponines mais à faible quantités.



Extrait de l'alaterne

extrait de lierre

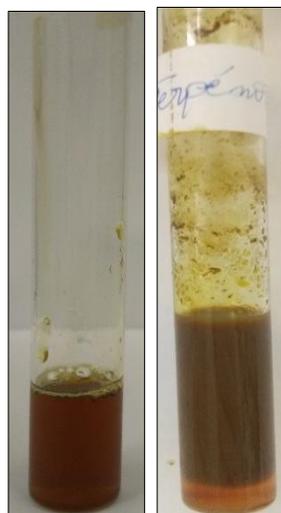
**Figure 38 : Caractérisation des saponines dans l'extrait aqueux de l'Alaterne et comparaison avec l'extrait de Lierre**

## RESULTATS ET DISCUSSION

---

### ✓ Recherche des Terpenoides

La réaction avec le chloroforme dans un milieu acide se traduit par l'apparition d'une couleur brun rougeâtre donc donne une réaction positive .



**Tube témoin    tube test**

**Figure 39: Caractérisation des terpenoides dans l'extrait aqueux de l'Alaterne.**

### 3-Dosage des polyphénols et flavonoïdes

#### A-Dosage des polyphénols et flavonoïdes

##### ➤ Les polyphénols totaux

Après l'addition de la solution de monohydrate de carbonate de sodium et le réactif de Folin-Ciocalteu à l'extrait de *Rhamnus alaternus*, une couleur bleue apparait.

## RESULTATS ET DISCUSSION

---



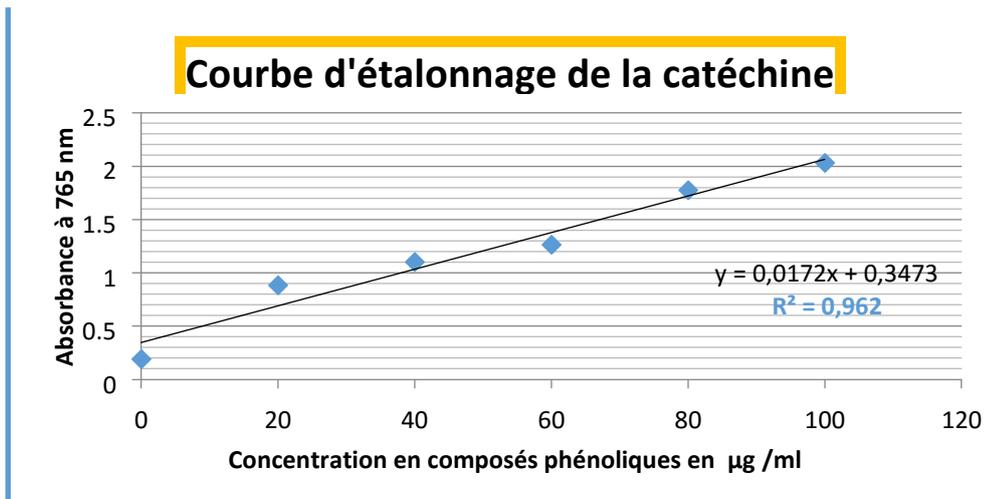
**Figure 40: coloration de l'extrait aqueux de l'Alaternes *Rhamnus alaternus* L par le réactif de Folin-Ciocalteu**

**Tableau 3:** Les valeurs de l'absorbance des polyphénols obtenues par l'extrait aqueux par le spectrophotomètre

Extrait	Valeur de l'absorbance DO
Extrait1	1.252
Extrait2	1.399
Moyenne	1.325

DO : la longueur d'onde spécifique

## RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 7: Courbe d'étalonnage de la catéchine**

Par extrapolation des valeurs moyennes obtenues de l'absorbance de l'extrait aqueux de l'Alatere sur la courbe d'étalonnage de catéchine, la concentration de l'extrait en catéchine est :

$$C=62(\mu\text{g EQ/mg}).$$

On a fait une dilution de 1/50 dont on multiplie la concentration à l'inverse de degré de dilution

$$C=3100(\mu\text{g EQ catéchine/mg}).$$

➤ Les flavonoïdes

Lors de dosage des flavonoïdes, après l'addition d' $\text{AlCl}_3$  et après incubation une couleur jaune apparaitre

## RESULTATS ET DISCUSSION

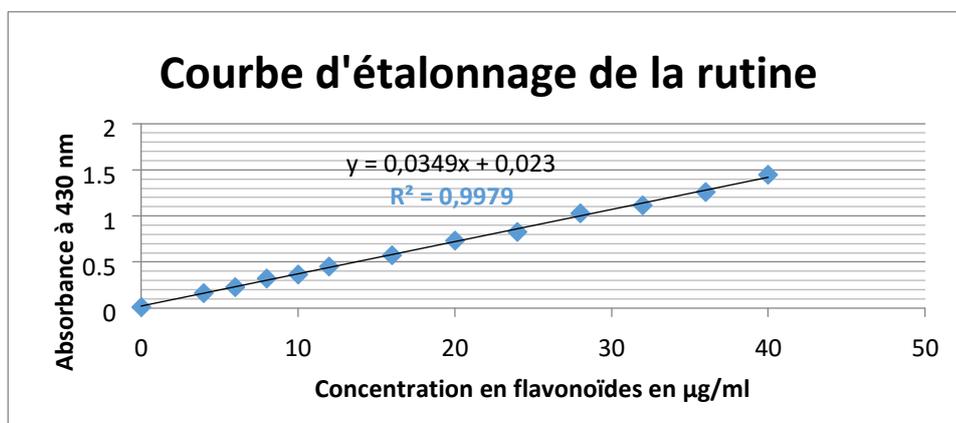


**Figure 41 : Coloration de l'extrait aqueux par le réactif de chlorure d'aluminium**

**Tableau 4 :** Les valeurs d'absorbance des flavonoïdes obtenu par l'extrait aqueux par spectrophotomètre

Les extraits	Valeur d'absorbance DO
Extrait 1	1.418
Extrait 2	1.366
Moyenne	1.392

DO : la longueur d'onde spécifique



**Figure 8: Courbe d'étalonnage de la rutine**

## RESULTATS ET DISCUSSION

Par extrapolation des valeurs moyennes obtenues de l'absorbance de l'extrait aqueux de l'Alatene sur la courbe d'étalonnage de rutine, la concentration de l'extrait en rutine est :

$$C=40 (\mu\text{g EQ/mg}).$$

On a fait une dilution de 1/20 de l'extrait aqueux donc la concentration doit être multiplié à l'inverse de degré de dilution

$$C=40 \times 20 = 600 (\mu\text{g EQ rutine/mg}).$$

### 4- Etude de l'activité hépato protectrice

**Dosage des transaminases : ASAT et ALAT en UI/l**

**ASAT :**

**Tableau 5 :** Les résultats d'ASAT en UI/l

	Rats traité (groupe1)	Rats intoxiqué (groupe 2)
Rat 1	73,332	237
Rat 2	51,507	282
Rat 3	110,871	117,15
Rat 4	53,47	398
Rat 5	110,58	144
Moyenne	79,952	235,63
$\Sigma (x_i - m)^2$	3448,2344	10189,9276
Ecart-type ( $\sigma$ )	29,36	50,472

Le tableau présente les différentes valeurs d'ASAT chez les rats traités et les rats témoins et le calcul de son moyen et l'écart type pour l'obtention de valeur t (test student).

Le t obtenue :

## RESULTATS ET DISCUSSION

$$t = 5,33$$

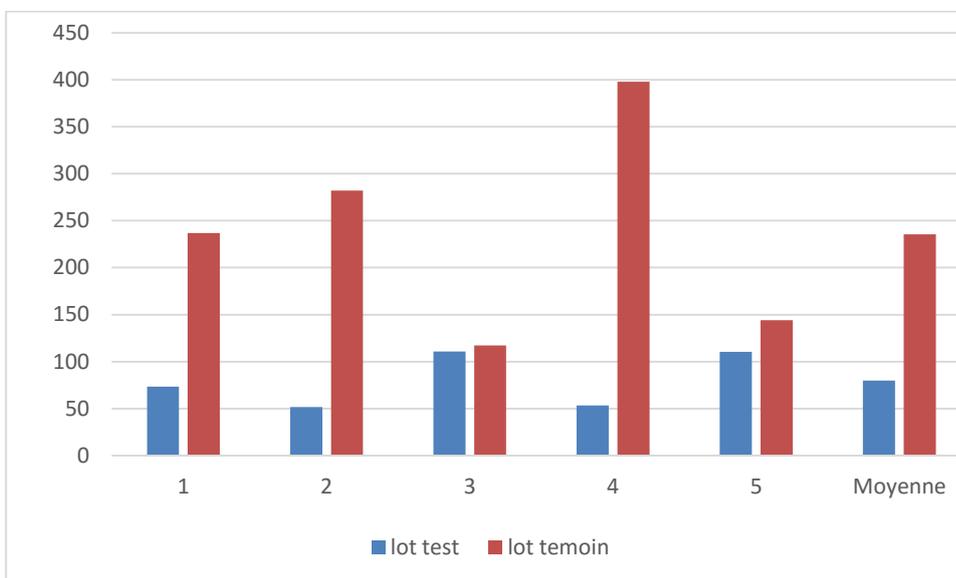
Comparer le t calculé au t de la table de Student avec un degré de liberté :

$$ddl = N1+N2-2=8$$

$$p = 0,001$$

t obtenue par la table de student = 5,041

Le t obtenu est supérieur au t de la table, l'hypothèse nulle est rejetée, donc il existe une différence significative entre les deux moyennes (du test et du témoin)



**Figure 9: Graphique à barres montrant la variation en pourcentage d'ASAT chez les rats**

Le graphique à barres présente la différence des valeurs d'ASAT entre les rats de lot témoins qui sont faibles par rapport au valeurs d'ASAT chez les rats de lot test qui sont plus élevé.

## RESULTATS ET DISCUSSION

**ALAT :**

**Tableau 6 :** Les résultats d'ALAT en UI/l

	Rats témoin (groupe1)	Rats test (groupe 2)
Rat 1	147	103,014
Rat 2	157	107,67
Rat 3	123	70,420
Rat 4	137	54,126
Rat 5	203	128,7
Moyenne	153,4	92,786
$\Sigma (xi-m)^2$	3707,2	3610,7937
Ecart-type ( $\sigma$ )	$\sigma_1=30,44$	$\sigma_2 = 30,0449$

Le tableau présente les différentes valeurs d'ALAT chez les rats traités et les rats témoins et le calcul de son moyen et l'écart type pour l'obtention de valeur t (test student).

Le t obtenue :

$$t = 2,83$$

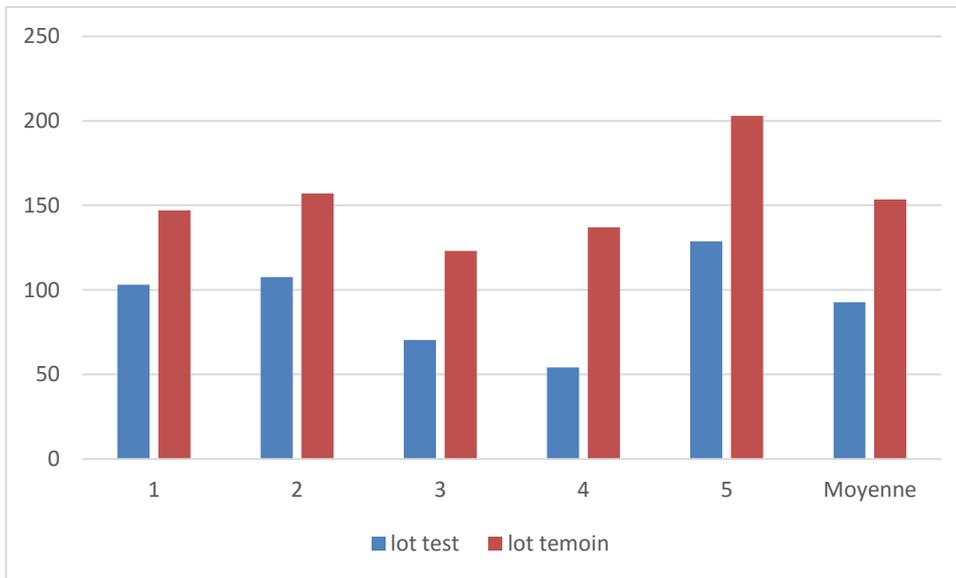
Comparer le t calculé au t de la table de Student avec un degré de liberté :

$$ddl = N_1 + N_2 - 2 = 8 \text{ et } p = 0,1$$

Le t de la table student : 1,860

Le t obtenu est supérieur au t de la table, l'hypothèse nulle est rejetée, donc il existe une différence significative entre les deux moyennes (du test et du témoin)

## RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 10 : Graphique à barre montrant la variation en pourcentage d'ALAT chez les rats**

Le graphique à barres présente la différence des valeurs d'ALAT entre les rats de lot témoin qui sont faibles par rapport au valeurs d'ALAT chez les rats de lot test qui sont plus élevés.

### Analyse statistique des résultats par test Student

#### La nécrose hépatique

## RESULTATS ET DISCUSSION

**Tableau 7 :** Les résultats de l'étude de l'index de nécrose hépatique :

	Rats témoin (groupe 1)	Rats test (groupe 2)
Rat 1	44	28
Rat 2	31	13
Rat 3	29	20
Rat 4	33	24
Rat 5	28	9
Moyenne	33	19,8
$\Sigma (xi-m)^2$	166	246,8
Ecart-type ( $\sigma$ )	$\sigma_1 = 6,442$	$\sigma_2 = 7,836$

Le tableau présente les différentes valeurs de la nécrose hépatique chez les rats témoins et test et le calcul de son moyen et écart type pour l'obtention de valeur t (test student)

-le t obtenue :  $t = 2,602$

Comparer le t calculé au t de la table de Student avec un degré de liberté :

Calcul le degré de liberté :

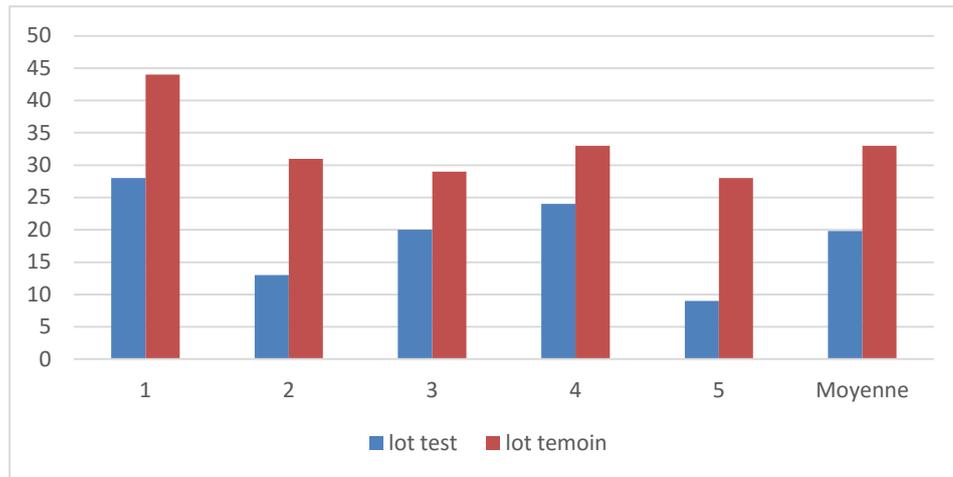
$$ddl = N_1 + N_2 = 8$$

$$p = 0,05$$

$$t \text{ de la table Student} = 2,306$$

Le t obtenue est supérieur au t de la table, l'hypothèse nulle est rejetée, donc il existe une différence significative entre les deux moyennes (du test et du témoin)

## RESULTATS ET DISCUSSION



**Figure 11: Représentation graphique des résultats de nécrose hépatique pour le lot test et témoin.**

Le graphique à barres présente la différence entre les valeurs de nécrose hépatique chez les rats de lot témoins qui sont plus élevés par rapport aux valeurs chez les rats de lot test qui sont faibles.



**Figure 42 : Aspect macroscopique vu à la loupe des nécroses hépatiques g x10**

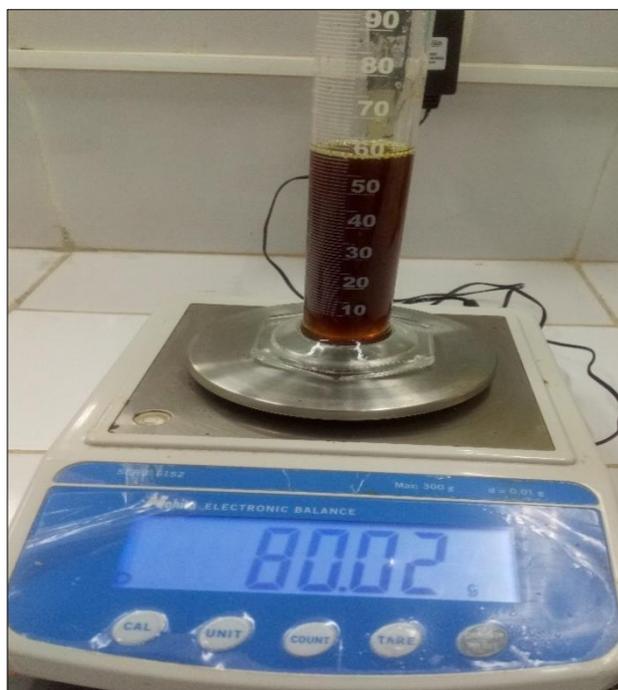
## RESULTATS ET DISCUSSION

---

### 5-Préparation du Sirop de l'Alaterne

Le sirop obtenu a les caractéristiques suivantes :

- Aspect limpide
- De consistance visqueuse
- De saveurs sucrées (gout agréable) du au saccharose
- De densité  $D=m/v=80/60$  donc  $D=1.33$  à chaud
- De couleur marron claire



**Figure 43 : pesé de 60ml de sirop**

Donc le sirop répond aux normes de pharmacopée.

#### **-Information sur le sirop**

Excipient : le saccharose et glycérine.

Indication : le sirop à un effet hépatoprotecteur il renforce l'action de foie.

### Discussion

L'étude macroscopique et microscopique de l'Alaterne a permis de confirmer son identité botanique en comparant ses caractéristiques avec la bibliographie.

La plante étudiée se présente sous forme d'un arbrisseau avec des feuilles alternes coriaces, des rameaux alternes de couleur vert foncé.

L'étude microscopique de la feuille a révélé la présence des éléments caractéristiques de l'espèce à savoir : poils tecteurs à parois échinulées, une tête sécrétrice, le débris de parenchymes avec stomates anomocytique et des macles d'oxalates de calcium.

Le screening photochimiques a dévoilé une richesse importante de l'extrait aqueux de l'Alaterne *Rhamnus Alaternus* L en métabolites secondaires à savoir les polyphénols, les flavonoides, les alcaloïdes, les saponosides et ainsi les terpenoides.

Le dosage des polyphénols et des flavonoides contenus dans l'extrait aqueux a rapporté la présence de ces derniers avec des valeurs très importantes qui sont respectivement 3100 µg Eq/mg et 600 µg Eq/mg.

Les résultats de notre étude sont en concordance avec plusieurs études qui ont été réalisées par des chercheurs qui ont constaté la richesse de l'Alaterne en métabolites secondaires essentiellement les flavonoides.

**Selon Ben Ammar et Al 2009** les flavonoïdes connus contenus dans l'Alaterne sont : l'apigénine, le kaempferol et la quercétine.

Pour les rats témoins l'administration de l'allyl alcool provoque une montée significative des marqueurs biochimiques en particulier les transaminases ASAT et ALAT, de même on observe une augmentation significative de l'index de nécrose hépatique.

L'administration de l'extrait aqueux chez les rats traités entraîne une baisse significative des marqueurs biochimiques et une réduction aussi significative de l'index de nécrose hépatique.

La régression de ces paramètres chez les rats traités est renseignée sur les propriétés thérapeutiques de l'extrait de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L à réduire l'hépatotoxicité provoquée par l'allyl alcool.

L'extrait aqueux de l'Alaterne *Rhamnus Alaternus* L modifie significativement les valeurs des ASAT et ALAT chez les rats tests par rapport les rats témoins.

## RESULTATS ET DISCUSSION

---

Les résultats montrent une diminution significative dans les valeurs des transaminases ASAT et ALAT des rats traités par rapport au rat test.

L'extrait aqueux de l'alaterne a une action hépatoprotectrice.

L'extrait aqueux de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L modifie significativement l'index de nécrose hépatique.

Les résultats montrent une diminution de l'index de nécrose hépatique de groupe rat traité par rapport aux témoins intoxiqués par l'allyl alcool.

-l'extrait aqueux a un effet hépatoprotecteur.

Le mécanisme de l'effet hépatoprotecteur peut être dû aussi à certains phytoconstituants tels que les sucres, les glycosides présents et les dérivés des polysaccharides. **Chiu et al (1992) et Ye et al,(2001).**

# Conclusion

---

## Conclusion

L'Alaterne *Rhamnus alaternus* L récoltée de la région de Larbaa Blida présente une source fiable des principes actifs connus pour leurs propriétés thérapeutiques.

Le criblage photochimique préliminaire effectué sur l'extrait de la plante a révélé la présence des composés poly phénoliques, des flavonoïdes, des alcaloïdes, des saponines, des terpénoïdes.

L'analyse quantitative de l'extrait aqueux des feuilles de *Rhamnus alaternus* L des flavonoïdes et des polyphénols nous a permis de constater qu'il y a des fortes teneurs, ces résultats indiquent que notre espèce est une source prometteuse en flavonoïdes et composés phénoliques.

Le résultat obtenu sur les cobayes permet d'affirmer que l'extrait de la plante étudiée présente des activités hépatoprotectrices importantes. Une diminution des concentrations des marqueurs enzymatiques les transaminases ASAT et ALAT et une réduction de l'index de nécrose hépatique.

L'utilisation traditionnelle de l'Alaterne pour traiter les affections hépatiques et l'ictère est confirmée par cette étude et doit être encore validée par d'autre expertise sur la sécurité d'emploi et durant une période de traitement plus prolongée.

### *Référence bibliographique*

- 1-Spichiger.(2004). Preface. I-pn: Aeschimann, D., Lauber, K., Moser, DM.andtheurillat, J. Flora alpina. Atlas des 4500 plantes vasculaires des alpes. 1 : 7-8. Belin, Paris
- 2-Botineau M. Botanique systématique et appliqué des plantes à fleurs, Editions Tec & Doc-Lavoisier (2010).
- 3-Watson L. etDallwitz, M. J. The families of flowering plants: descriptions, illustrations, identification, and information retrieval Version (2012).
- 4-Judd, WS, Campbell, C.S., Kellogg, E.A., Stevens, P.E. and DonoghueM.J (2002). Pant systematics: aphylogenetic approach. Sinauer, Sunderland, Massachusetts, USA.576p
- 5-Bas J.M., Gomez C. & Pons P. (2005). Fruit production and predispersal seed fall and predation in *Rhamnusalaternus* (Rhamnaceae). Journal of ActaOecol 27,115-123.
- 6-Bhourri, W., Ben Sghaier, M., Kilani, S., Bouhlel, I., Dijoux-Franca, M-G., Ghedira, K., ChekirGhedira, L. (2011). Evaluation of antioxidant and antigenotoxic activity of two flavonoids from *Rhamnusalaternus* L. (Rhamnaceae): Kaempferol 3-O- $\beta$ -isorhamninoside and rhamnocitrin 3-O- $\beta$  isorhamninoside. Food and Chemical Toxicology, 49: 1167–1173
- 7-Quezel P., et Santa S(1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des Régions Désertiques Méridionale. Tome II.Edition: CNRS, Paris.Fance.605p
- 8-Eva, Alaterne*Rhamnusalaternus*. (Article), Octobre 2018,(<https://www.promessedefleurs.com/conseil-plantes-jardin/fichefamille/bourdaïne-nerprun-alaterne-rhamnus-planter-tailler-entretenir> , Mars 2021.
- 9-Kawasaki, I., Jeong, M.H., Oh, B.K. and Shim, Y. H. (2010). Apigenin inhibits larval growth of *Caenorhabditis elegans* through DAF-16 activation. FEBS Letters, 584: 3587-359.
- 10-Jain, S., and Patil, U. K. (2010). Phytochemical and pharmacological profile of *Cassia tora* Linn. - An Overview. Indian J. Nat. Prod. Resour. 1: 430-437

## Référence bibliographique

---

- 11-** Bortolomeazzi, R., Sebastianutto, N., Toniolo, R. and Pizzariello, A. (2007). Comparative evaluation of the antioxidant capacity of smoke flavouring phenols by crocin bleaching inhibition, DPPH radical scavenging and oxidation potential. *Food Chem.* 100: 1481-1489.
- 12-** Gabriel A Agbor, Joe A Vinson, Patrick E Donnelly *International Journal of Food Science, Nutrition and Dietetics (IJFS)* 3 (8), 147-156, 2014
- 13-** Bardin 2004, *Dictionnaire illustré des plantes médicinales*. Ed. Lodi, France.
- 14-** Beloued 2001, *Les plantes médicinales d'Algérie*. Ben Aknoun, Alger: Ed. OPU
- 15-** (Bhouri ,W ., Boubaker,J ., Kiliiani, S. ,Ghedira,K . ,et Chekir-Ghedira, L.(2012).Evaluation of antioxidant and antigenotoxicactivity of twoflavonoidsfrom rhamnus alaternus L.(Rhamnaceae) : Kampeferol 3 O- -isorhamninoside and rhamnocitrin 3-O-B-isorhamninoside. *S. Afr.J. Boot.* 80 :57-62
- 16-** Debeaux J.O.(1984).*Flore de la Kabylie du Djurdjura, ou, catalogue méthodique et raisonné de toute la plante vasculaire et spontanéesobservées jusqu'à ce jour dans cette contrée* .Ed.P.klincksieck, Paris 81-82p
- 17-** Saïd et al 2002,*Ethnopharmacological Survey of medicinal herbes in Israël, the Golan Heights and the WestBankregion*. *Journal of Ethnopharmacology* 83,251-265.
- 18-** Ben Ammar et al 2008, *Anti proliferative, Antioxidant, and Antimutagenic Activities of Flavonoid-Enriched Extracts from (Tunisian) Rhamnusalaternus L: Combination with the Phytochemical Composition*. *Drug, Journal of Chemical and Toxicology* 31, 61-80.
- 19-** Ammar et al 2009, *Antioxidant and free radical-scavenging properties of three flavonoids isolated from the leaves of Rhamnusalaternus L. (Rhamnaceae): a structure-activity relationship study*. *Journal of Food Chemical* 116, 258–264.
- 20-** Akerreta 2009,*Etnobotánica farmacéuticaen Navarra: del usotradicional de las plantasmédicinales a suevidenciaciéntífica(Ph.D.thesis)*.Faculty of Science, University of Navarra, p. 831, Pamplona, Spain.
- 21-** Gubb AS. *La flore algérienne, naturelle et acquise*. Ed. A. Jourdan, Alger : 1913, p. 16-17

## Référence bibliographique

---

- 22-**Lapraz JC., carillion a.2017.plante médicinales phytothérapie clinique intégrativeetmédcineendobiogénique .2.01.4267, Lavoisier tec&Doc,Paris,688@UHu
- 23-**Ait Youssef M. (2006). Les plantes médicinales de Kabylie. Edition Ibis press, P 278- 279.
- 24-**Bergeret JP, Bergeret E and Bergeret G. Flore des Basses-Pyrénées. Ed. Imprimerie-stéréotype Garet, Pau, 1909, p. 230-231.
- 25-**Leutrech-Belarouci, A, .Medjahdi, B. Leutrech-Belarouci, N., et Benabdeli, K. (2009).Diversité floristique des suberaies du parc nationale de TELEMCENE(ALGERIE), ActaBotanicaMalacitana, 34.77-89
- 26-** Mobile référence 1988. The illustratedEncyclopedia of Trees and Shrubs : An Essential Guide To Trees And Shrubs of the World. Ed. Mobile Reference, p. 5205
- 27-**battandier JA, Debray FG, Flagey C, Petit P and Trabut L. Flore de l'Algerie. Ed. A. Jourdan, Alger, 1888, p. 189-190
- 28-**Le nerprun Rhamnus alaternus, italien. Gravure sur cuivre colorisée à crépi de Jussieu's "Dictionary of Natural Science", Florence, Italie, 1837. Gravée par Stanghi, dessiné par Pierre Jean François Turpin, et publié par Batelli e Figli. Turpin (1775-1840) est considéré comme l'un des plus grands illustrateurs botaniques français du 19e siècle
- 29-**(<https://jardin-secrets.com/nerprun-alaterne.html>)
- 30-**beloued A .Plante médicinale de l'algérie pp 28-216-2005
- 31-**Kireddine Hamida. Comprimés de poudre de dattes comme support universel des principes actifs de quelques plantes. Mémoire de magister en technologie Alimentaire, université M'hamedbougara (Boumerdes). , p.4-6 & p.13-15.2013
- 32-**Izhaki et al, 2002Within population variation and interrelationships between morphology, nutritional content, and secondary compounds of Rhamnusalaternus fruits. Journal of New Phytologist, 156, 217-223.
- 33-**Lugasi A, Hovari J, Sagi k, v et Biro L.(2003). The role of antioxidant phytonutriments in the prevention of diseases. ActaBiologiaeSzegediensis 47:119125.

## Référence bibliographique

---

- 34-**Han X., Shen T., Lou H (2007) .Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. 2eme edition pp: 54.
- 35-**Wei B. L., Lin C. N. and Won S. J. (1992). Nakahalene and Cytotoxic principles of formosanRhamnus Species. J. Nat. Prod; 55: 967-969
- 36-**Abou-chaar, C. I. and Shamlan, S. N. (1980). A Chromatographic Study of the Anthraquinones of Rhamnusalaternus L. I. Extraction, Isolation and Identification of the Aglycones, Pharm. Biol, 18: 49-55
- 37-**Piro.B.M.C. Pham, E.A. Bazzaoui, M. Hedayatullah, J.C. Lacroix, P.C. Lacaze et al. (1998). A new conducting poly (aminoquinone) film with perspective for energy storage Journal de Chimie Physique, p.1522
- 38-**Fieser.L.F; M. Fieser. (1935). Selected: J. Am. Chem. Soc., 57; p. 1679. Flammarion Médecine- Sciences. 3ème édition. pp.326- 327.
- 39-**Benchiha w Laboratoire de biodiversité vegetal:Conservation et Valorization .Faculté des science de la Nature de la vie,Université Djillali-Liabes. Bp 89,Hai Larbi Ben M'hidi,sidi Bel Abbes,22000,Algérie.
- 40-**Cavero et Clavo.2014Medicinal plants used for cardiovascular diseases in Navarra and their validation from Official sources. Journal of Ethnopharmacology 157, 268- 273
- 41-**MDjidel. H Bousnoubra-Kherici and ImedEddineNezli European Journal of Scientific ResearchISSN 1450-216X Vol.45 No.4 (2010), pp.540-551© EuroJournals Publishing, Inc. 2010
- 42-**Zeouk, A. E. Oualilalami, and K. Bekhti, “*In vitro* antibacterial activity of medicinal plants in the central north of Morocco: a possible source of alternative drugs against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*,” *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, vol. 12, no. 3, pp. 285–292, 2019.
- 43-**Chermat, S &Gharzouli, R. 2015. Ethnobotanical Study of Medicinal Flora in the North East of Algeria - An Empirical Knowledge in DjebelZdimm (Setif). J. Mat. Sci. Eng. A5 (1-2): 50-59.

## Référence bibliographique

---

- 44-**Chancerel L. Flore forestière du globe. Ed. Gauthier-Villars, Paris: 1920, p. 561-562.
- 45-** Ben Ammar, R., Kilani, S., Abdelwahed, A., Hayder, N., Mahmoud, A., Chibani, J., Chekir-Ghedira, L. and Ghedira, K. (2005). In vitro mutagenicity, antimutagenicity and free radical scavenging activities of *Rhamnus alaternus* L. (Rhamnaceae) extracts, *Pak. J. Biol. Sci*, 8 (3): 439–445. \*Ben Ammar R., Kilani S., Bouhlel I., Skandrani I., Naffeti A., Boubaker J., Ben Sghaier M., Bhourri W., Mahmoud A., Chekir-Ghedira L. and Ghedira K. (2007). Antibacterial and cytotoxic activities of extracts from (Tunisian) *Rhamnus alaternus* (Rhamnaceae). *Ann. Microbiol.* 57: 453-460.
- 46-**Ben Ammar R., Kilani S., Bouhlel I., Skandrani I., Naffeti A., Boubaker J., Ben Sghaier M., Bhourri W., Mahmoud A., Chekir-Ghedira L. and Ghedira K. (2007). Antibacterial and cytotoxic activities of extracts from (Tunisian) *Rhamnus alaternus* (Rhamnaceae). *Ann. Microbiol.* 57: 453-460.
- 47-**Kosalec et al. 2013. Anthraquinone profile, antioxidant and antimicrobial activity of bark Extracts of *Rhamnus alaternus*, *R. fallax*, *R. intermedia* and *R. pumila*. *Journal of Food Chemistry* 136, 335–341
- 48-**Khettal, B., Zaidi, A., Tacherfiout, M., et Sobhi, W. (2011). Effet des extraits de feuilles de *Rhamnus alaternus* à activités antioxydant et antilipasique sur la masse corporelle et le métabolisme des lipides des souris nourries avec un régime enrichie en carbohydrates. *Nutrition clinique et metabolism*, 28: S 149-150.
- 49-**Penzig, O. (1902). Flore colorée de poche du littoral méditerranéen. Paris: P. Klincksieck. 27-28.
- 50-** Couinaud. C (1957). Le foie. Études anatomiques et chirurgicales, Masson et Cie, édit, Paris d'anesthésie de réanimation et d'urgences). ISBN 2225835144, 9782225835148.
- 51-**Kutcher. G.J, T.S. Lawrence. (1995). Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31 pp. 883–891
- 52-**Jean E Jackson, *American Ethnologist* 22 (1), 3-27, 1995.

## Référence bibliographique

---

- 53-**Ramé. A et Théron .S . (2007).Anatomie et physiologie. Edition Elsevier Masson, pp 201-254.
- 54-**Viala A. et Botta A. (2007) : Toxicologie, 2ème Edition TEC et DOC. Cedex, pp : 19-22.
- 55-**Joost van Delft, Karen Mathijs, Jan Polman, Maarten Coonen, EwaSzalowska, Geert R.Verheyen, Freddy van Goethem, MarjaDriessen, Leovan de Ven, SreenivasaRamaiahgari, Leo, Leo S. Price. (2014) .Toxicogenomics-Based Cellular Models, Pages 193-212
- 56-**Deepa K. Ingawale, Satish K. Mandlik, Suresh R. Naik. (2014). Environmental Toxicology and Pharmacology, Vol 37, Issue 1, January 2014, Pages 118-13.
- 57-**Holt .A.W (1999). Acute liver failure Crit Care Resusc, 1 pp. 25–38.
- 58-**Zimmerman HJ. (1999).The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver, 2<sup>nd</sup>eds Lippincott Williams et Wilkins eds; 9:23-125.
- 59-**Mehendale. María Noelia Lardizábal, Ramiro Esteban Rodríguez, Ana LíaNocito, Stella Maris Daniele, Javier Fernando Palatnik, (2005). Environmental Toxicology and Pharmacology. Issue 1, Vol 37, January.p.354-364.
- 60-**Gaw A, Murphy M.J, Cowan R.A, O'Reilly D.St.J, Stewart M.J, Shepherd J (2004).Biochimie Clinique, Edition Elsevier, pp: 52-57
- 61-**Tim Teeter et Alan Franciscus. (2005). Tubulaires rénales. Néphrologie & Thérapeutique 5,68—83.
- 62-** P Valdiguié, J De Graeve, J-X Corberand, P Fernet Annales de Biologie Clinique 58 (6), 659-61, 2000
- 63-**Danielle Tholey, MD, ThomasJeffersonuniversiyhospital : la jaunisse chez l'adulte, disponible par <https://www.msmanuals.com/fr/acceuil/trouble-de-foie-et-de-la-v%3%a9sicule-biliaire/manifestations-cliniques-des-maladies-du-foie/la-jaunisse-chez-l-adulte>) dernière révision total janvier 2020,

## Référence bibliographique

---

- 64-**Toukara, A(2006) .Etude de l'activité hépatoprotectrice de deux plantes médicinales de Mali .Thèse de doctorat, Faculté de médecine, Pharmacie ET Dondoto-Stomatologie.Mali p188.
- 65-** Boizot N., and Charpentier .J.P. (2006). Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre foustier. Le cahier des techniques de l'Inra. pp 79-82. (Cited in DjemaiZoueglache S, 2008)
- 66-**Víctor López, Silvia Akerreta, Esther Casanova, Jose María García-Mina, Rita Yolanda Cavero, María Isabel Calvo *Plant foods for human nutrition* 62 (4), 151-155, 2007
- 67-** Benarba B, Belabid L, Righi K, Bekkar A, Elouissi M, Khaldi A, et al. Ethnobotanical study of medicinal plants used by traditional healers in Mascara (North t of Algeria). *Journal of Ethnopharmacology*. 2015;<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.030>
- 68-**Amel Boudjelal, CherifaHenchiri, Madani Sari, DjamelSarri, NouiHendel, AbderrahimBenkhaled, Giuseppe Ruberto *Journal of Ethnopharmacology* 148 (2), 395-402, 2013
- 69-**Chiu et Al 1992 Pharmacological and studies on hepatic protective crude drugs from Taiwan (V): the effects of *Bombaxmalabarica* and *Scutellariarivularis*. *Am J Chin Med* 20:257-64
- 70-**Ye et Al 2001 Protective effect of polysaccharides-enriched fraction from *Angelica sinensis* on hepatic injury. *Life Sci*69:637-46
- 71-**Yudav et Al 2003, Hepatoprotective activity of leavers of *Kalanchoepinnata* pers. *J Ethnopharmacol*86:197-202
- 72-** Boizot N., and Charpentier .J.P. (2006). Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre foustier. Le cahier des techniques de l'Inra. Pp 79-82. (cited in DjemaiZoueglache S, 2008)
- 73-**Singleton et Rossi, 1999Orthofer R. and Lamuela-Raventos R. M. Analysis of Total Phenols and OtherOxidation Substrates and Antioxidants by Means of Folin-Ciocalteu Reagent. *Methods Enzymol*. 1999;152-177.

## Référence bibliographique

---

- 74-**Ribéreau Gayon 1968, Les composés phénoliques des végétaux. Ed. Dunod, paris 254p.
- 75-**Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P. and Vidal, N. (2006). Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. Food Chem. 97: 654–660.
- 76-**Maurice,N.,1997.L'herboresterie d'antan à la phytothérapie moléculaire du XXIe siecle.Ed.Lavoisier,Paris,pp. 12-14.
- 77-**Mai,L.P , Gu-Nritte, F.I, Dumontet, V., Tri, M,V ,Hill, B., Thoison, O., Gu-Nnard, D. and S-Nvenet T 2001 ,Cytotoxicity of rhamnosylanthraquinones and rhamnosylanthrone from from *rhamnus nepalensis* .J .Nat.Prod. 64 : pp.1162-1168
- 78-** Hamiani Abdelkader :l'étude chimique et pharmacologique de quelques familles des plantes médicinales Algérienne ,Pdf .Université Ahmed ben bella Oran,2018