



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

THÈSE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DOCTORAT
EN SCIENCES MEDICALES

Spécialité: PHARMACOGNOSIE

**Contribution à l'étude des principales plantes
médicinales hépatoprotectrices utilisées en médecine
traditionnelle dans la région du centre algérien**

Soutenue par MELIANI Samiha, Maître-assistant en Pharmacognosie

Le 26/02/2025

Jury :

Président :

Pr BOUKHALFA Djamel

Professeur en Pharmacognosie, Faculté de Médecine Blida.

Rapporteur :

Pr GHOUINI Ahmed

Professeur en Physiologie, Faculté de Médecine de Blida.

Membres :

Pr ACHOURI Mohamed

**Professeur en Biophysique pharmaceutique, Faculté de
Pharmacie d'Alger.**

Yacine

Pr LAZLI Nouzha

Professeur en Pharmacologie- Faculté de Pharmacie d'Alger

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dédicaces

A mes chers parents que Dieu les protège,

A mon mari et mes deux filles : Amira et Hana,

A mes sœurs et frères,

Je dédie ce modeste travail.

Remerciements

Mes sincères remerciements et ma profonde gratitude s'adressent à:

Mon Directeur de thèse, Monsieur le Professeur GHOUINI Ahmed pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses précieux conseils, qui m'ont beaucoup marquée.

Je le remercie d'avoir accepté d'encadrer et de corriger ce travail de thèse ; aussi, je lui exprime toute ma reconnaissance et ma gratitude.

Monsieur le Professeur BOUKHALFA Djamel qui a eu l'amabilité de présider le jury de cette thèse. C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté de présider les travaux de ce jury. Vos qualités humaines et intellectuelles imposent respect et reconnaissance.

Veillez recevoir ici, l'expression de ma sincère gratitude et de ma profonde considération.

Monsieur le Professeur ACHOURI Mohamed qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour sa présence au sein de ce jury. Votre aimable acceptation de juger ce travail témoigne de votre bienveillance et de votre engagement, et je vous en suis entièrement reconnaissante.

Madame le Professeur LAZLI Nouzha ; c'est un grand honneur que vous ayez accepté d'évaluer ce travail. Votre professionnalisme et votre simplicité ont toujours inspiré notre profond respect. Veuillez recevoir ici, l'expression de ma sincère gratitude et ma profonde considération.

Madame le Professeur BOUTEMAK Khalida, Doyenne de Faculté de Technologie de Blida 1, pour ses qualités scientifiques et humaines, sa rigueur et la qualité exceptionnelle de ses conseils.

Je tiens à témoigner mes sincères remerciements aux collègues suivants pour leur généreuse aide dans la réalisation de ce mémoire :

Mr. Mettai Mhammed, Maître-Assistant en Botanique de l'Université de Blida 1, pour son aide précieuse dans l'identification botanique des plantes ainsi que pour ses conseils.

Dr. Djellouli Salim, Maitre-Assistant en Pharmacologie - Département de Pharmacie Blida 1 qui a veillé à la bonne conduite de notre pratique sur les animaux de laboratoire.

Dr. Briki Amel, Maitre-Assistante en Pharmacologie - Département de Pharmacie Blida 1 pour son soutien et ses précieux conseils.

Dr. Meherhera Souhila, Maitre-Assistante en Biochimie médicale- Département de Pharmacie Blida 1 pour m'avoir accordé sa permission pour l'accès au laboratoire de biochimie afin de réaliser l'étude biochimique.

Dr Belkhedim Amel, Maitre assistante en Chimie Thérapeutique - Faculté de Pharmacie Alger pour son assistance bien appréciée et ses conseils.

Le Personnel de toutes les institutions qui m'ont aidée dans ce travail et en particulier Madame la Directrice de la Station Expérimentale - Faculté de Biologie Blida 1 ainsi que l'ensemble du personnel technique et scientifique de la station pour leur aide inconditionnelle.

Le Personnel technique et scientifique des Laboratoires du département de Génie de Procédés- Université Blida 1.

Le Personnel scientifique et technique du Laboratoire de Pharmacognosie Blida 1.

Tous mes amis, collègues et à tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Je les remercie tous du fond du cœur.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Face diaphragmatique et viscérale du foie.
- Figure 2 : Face postérieure du foie.
- Figure 3 : Anatomie microscopique du foie
- Figure 4 : Les fonctions métaboliques du foie.
- Figure 5 : Fonction de détoxification du foie.
- Figure 6 : Les étapes de détoxification hépatique.
- Figure 7 : Dessin de l'aspect morphologique de l'Alaterne *Rhamnus alaternus*L.
- Figure 8: Aspect général de l'alaterne *Rhamnus alaternus*L.
- Figure 9 : Dessin de la plante artichaut *Cynara scolymus* L.
- Figure 10 : Dessin de la plante Chardon marie *Silybum marianum* L.
- Figure 11 : Photos (gauche) et dessin (droite) de l'aspect général de Chicorée *Cichorium intybus*.
- Figure 12 : Aspect général de la plante *Berberis hispanica* Berberidaceae.
- Figure 13 : Photos (à gauche) et dessin (à droite) de l'aspect général de Fumeterre
Fumaria capreolata L. Papaveraceae.
- Figure 14 : Dessin de l'aspect général de Romarin *Rosmarinus officinalis* Lamiaceae.
- Figure 15 : Carte géographique des wilayas du nord algérien.
- Figure 16 : Rats en cage.
- Figure 17 : Rat sur balance.
- Figure 18 : Le mécanisme de réduction du radical DPPH.
- Figure 19 : Répartition des rats en 9 lots de 5 animaux.
- Figure 20 : Gavage gastrique des rats.
- Figure 21: Prélèvement retro-orbitaire.
- Figure 22 : Etapes de dissection des rats.
- Figure 23: Administration des doses.
- Figure 24 : Spectres des parties des plantes utilisées.
- Figure 25 : Spectre des modes de préparation des plantes médicinales utilisées.
- Figure 26 : Aspect général de la plante alaterne.
- Figure 27 : Aspect général des feuilles de l'alaterne.
- Figure 28 : Aspect général de la plante de l'artichaut.
- Figure 29 : Aspect général des feuilles de l'artichaut.
- Figure 30 : Aspect général de la plante de chardon-marie.
- Figure 31 : Aspect général des graines de chardon-marie.

Figure 32 : Aspect général des parties aériennes de chicorée.

Figure 33 : Aspect général de l'écorce de l'épine-vinette.

Figure 34 : Aspect général de fumeterre.

Figure 35: Aspect général des feuilles de romarin.

Figure 36 : Poils tecteurs unicellulaires à paroi plus ou moins échinulée G 10 X 40 (A).

Figure 37 : Tête pluricellulaire globuleuse G10 X 40 (B).

Figure 38 : Epiderme avec stomates de type anomocytique G10 X 40 (C).

Figure 39 : Macle d'oxalate de calcium G10 X 40 (D).

Figure 40 : Epiderme du limbe avec cellules sinueuses G 10 X40 (A).

Figure 41 : Longs poils tecteurs G 10 X 40 (B).

Figure 42 : Poil sécréteur bisérié vu de haut G 10 X 40 (C).

FIGURE 43 : Fragment d'épicarpe G10X40 (A).

Figure 44 : Groupes de petites cellules scléreuses G10X40 (B)

Figure 45 : Fragments de cellules parenchymateuses en chapelet G10X40 (C).

Figure 46 : Cellules parenchymateuses à paroi mince provenant des cotylédons G10X40 (D).

Figure 47 : Stigmate papillaire et partie de style G 10 x 40 (A).

Figure 48 : Epiderme de la région basale d'une bractée G 10 x 40 (B).

Figure 49 : Cellules contenant des pigments G10 x 40 (C).

Figure 50 : Région apicale du calice G10x40 (D).

Figure 51 : Groupe de scléréides G10x40 (E).

Figure 52 : Poil tecteur G 10 X 40 (F).

Figure 53 : Grain de pollen G 10 X 40 (G).

Figure 54 : Fragments de suber G 10 X 40 (A).

Figure 55 : Fibres libériennes, étroites et allongées, à parois épaissies G 10 X 40 (B).

Figure 56 : Nombreux prismes d'oxalate de calcium G 10 X 40 (C).

Figure 57 : Grains d'amidon G 10 X 40 (D).

Figure 58 : Epiderme supérieur de feuille avec microcristaux d'oxalate de calcium G10X40 (A).

Figure 59 : Fragments de l'épiderme des pétales (B) G10X40.

Figure 60 : Grain de pollen (C) G10X40.

Figure 61 : Des groupes des fibres lignifiées et des vaisseaux spiralés (D) G10X40.

Figure 62 : Des cellules scléreuses (E) G10X40.

Figure 63 : Des cellules marginales allongées en papilles émoussées (F) G10X40.

Figure 64 : Epiderme inférieur avec stomate accompagné de cellules annexes G10 X 40 (A).

Figure 65 : Poil tecteur pluricellulaire ramifié G 10 X 40 (B).

Figure 66 : Tête sécrétrice G 10 X 40 (C).

Figure 67 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux.

Figure 68 : Chromatogramme de l'extrait aqueux de l'alatene.

Figure 69 : Chromatogramme de l'extrait aqueux de chicorée.

Figure 70 : Chromatogramme de l'extrait aqueux de romarin.

Figure 71 : spectre infrarouge du résidu de l'extrait de l'alatene.

Figure 72 : Spectres infrarouge du résidu de l'extrait de l'artichaut.

Figure 73 : Spectres infrarouge du résidu de l'extrait de chardon-marie.

Figure 74 : Spectres infrarouge du résidu de l'extrait de chicorée.

Figure 75 : Spectres infrarouge du résidu de l'extrait de l'épine-vinette.

Figure 76 : Spectres infrarouge du résidu de l'extrait de fumeterre.

Figure 77 : Spectres infrarouge du résidu de l'extrait de romarin.

Figure 78 : spectre infrarouge des résidus des extraits des plantes.

Figure 79 : Cercle des corrélations entre les variables et les facteurs.

Figure 80 : La projection des échantillons sur le plan d'ACP.

Figure 81: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de l'acide ascorbique.

Figure 82 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de l'alatene.

Figure 83 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de l'artichaut.

Figure 84: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de chardon-marie.

Figure 85: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration d'extrait de chicorée.

Figure 86 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration d'extrait de l'épine-vinette.

Figure 87 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des concentrations de l'extrait aqueux de fumeterre.

Figure 88: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration d'extrait de romarin.

Figure 89: Aspect macroscopique vu à la loupe des nécroses hépatiques G x 25.

LISTE DES TABLEAUX

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

Tableau II : L'usage de Berberis dans les pays européens et asiatiques.

Tableau III : Caractéristiques socio-démographiques des praticiens de médecine traditionnels.

Tableau IV : Les plantes médicinales utilisées contre les maladies du foie recensées au niveau de la région du centre algérien.

Tableau V : Résultats du screening phytochimique des extraits des plantes étudiées.

Tableau VI : Résumé des résultats du screening phytochimique des extraits des plantes.

Tableau VII : Résultats d'absorbance des dilutions de l'acide gallique.

Tableau VIII : Résultats d'absorbance des extraits aqueux des plantes.

Tableau IX : Liste complète des substances identifiées dans l'extrait de l'alaterne par HPLC.

Tableau X : Liste complète des substances identifiées dans l'extrait de Chicorée par HPLC.

Tableau XI : Liste complète des substances identifiées dans l'extrait de romarin par HPLC.

Tableau XII : Variations des taux des enzymes hépatiques sous extrait de l'alaterne.

Tableau XIII : Variation des taux d'enzymes hépatiques sous extrait de l'artichaut.

Tableau XIV : Variations des taux d'enzymes hépatiques sous extrait de Chardon-marie.

Tableau XV : Variations des taux d'enzymes hépatiques sous extrait de Chicorée.

Tableau XVI: Variations des taux des enzymes hépatiques sous extraits de l'épine –vinette.

Tableau XVII : Variations des taux des enzymes hépatiques sous extraits de fumeterre.

Tableau XVIII : Variations des taux des enzymes hépatiques sous extraits de romarin.

Tableau XIX : Indices de nécrose hépatique.

Tableau XX: Nombre des rats morts pendant les 14j.

Tableau XXI: Les modifications observées sur les rats pendant l'expérimentation.

Tableau XXII: Le poids corporels moyens des rats et la prise moyenne de poids entre J14 et J0.

Tableau XXIII : Les poids moyens des viscères des rats tests et rats témoins.

Tableau XXIV : Valeurs moyennes des ALAT de groupe témoin et des groupes tests.

Tableau XXV : Valeurs moyennes des ASAT de groupe témoin et des groupes tests.

Tableau XXVI : Variations moyennes du taux plasmatique d'urée.

Tableau XXVII : Variations moyennes du taux plasmatique de créatinine.

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES ACRONYMES

°C : Degré Celcius
µg : Microgramme
A-A : Activité anti-radicalaire
AA: Alcool allylique
AS : Acide salicylique
AC: Acroléine
a g: Acides gras
ACP : Analyse en Composantes Principales
ADH : Alcool déshydrogénase
ADN: Acide Desoxyribonucléique
AFC : Fraction alcaloïde totale de *Fumaria capreolata* L.
AG: Acide Gallique
ALAT: Alanine Amino Transferase
AMPK: Adenosine Monophosphate activated Protein Kinase
APG: Angiosperm Phylogeny Group
ARN: Acide Ribonucléique
AS : Acide salicylique
ASAT : Aspartate aminotransferase
ATP: Adénosine Triphosphate
AZP: Azathioprine
C : Carbone
Ca²⁺ : Calcium ionisé
CAT : Catalase
CCL4 : Tétrachlorure de carbone
CH3: Méthyle
Cm: Centimètre
CNRC: Centre National du Registre du Commerce
Co: Cobalt
COOX : Cyclo-oxygénase
Cr : Chrome
Cstd : Concentration correspond du composé pour standard (ppm).
Cu: Cuivre
CYP 450: Cytochrome P 450
Ddl : Degré de liberté
D-GalN: D-galactosamine-induced acute liver injury
DPPH: Diphényl-β-picrylhydrazyl
Eq: Equivalent
FC ; Fréquence de citation
Fe : Fer
FeCl3 : Chlorure de fer
FPTase : Farnesyl Protein Transferase
FTIR : Fourier Transform infraRed ou spectroscopique Infrarouge

G : Grossissement
g/l : Gramme/litre
GAE/g : Equivalents d'acide gallique/gramme
GC-SM: Gas Chromatography-Mass Spectrometry (chromatographie gazeuse - spectrométrie de masse)
GGT: Gamma Glutamyl Transférase
GOT: Glutamo Oxaloacétate-Transférase
GPT: Glutamate-Pyruvate-Transaminase
GPx: Glutathion peroxydase
Gq: *Genista quadri flora* Munby
GSH, GSH-P: Glutathion
GSSG: Glutathion Disulfure
H: Heure
H₂SO₄ : Acide sulfurique
H₃PMo₁₂O₄₀ : Acide phosphomolybdique
H₃PW₁₂O₄₀ : Acide phosphotungstique
HDL: High Density Lipoprotein
HeLa : Adénocarcinome cervical humain
HepG2 : Hépatocarcinome humain
HIF-1 α : Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha
HPLC-SM : Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse
IC 50 : Concentration inhibitrice 50
IgA: Immunoglobulines A
IL : Interleukine
IR : Infrarouge
J : Jour
JC : Jesus-Christ
K : Potassium
KBr : Bromure de Potassium
Kg : Kilogramme
LDL : Low Density Lipoprotein
m : Mètre
MDA : Malondialdéhyde
MDH : Malate déshydrogénase
MDME : Enzymes microsomales de métabolisation des médicaments
Mg : Magnésium
min : Minéraux
mn : Minute
ml : Millilitre
mm : Millimètre
Mn : Manganèse
Mo (Mo₈O₂₃): Molybdène
Na₂CO₃: Carbonate de sodium

NAD: Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADP: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NADPH: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit
NASH: Stéatohépatite non alcoolique
Nc : Nombre de citations de la plante considérée
NF-κB: Nuclear Factor
NH₂: Radical amine
NH₃ : Ammoniac
NO : Oxyde Nitrique
Nt : Nombre total de citations de toutes les plantes
OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques
OE : Oligo-éléments
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OUA : Organisation de l'Unité Africaine
P21ras : Protein activator (21 kDaltons)
PAL : Phosphatases alcalines
PCB : Biphényles polychlorés
Pech : Prise d'essai d'échantillon (g)
pH : potentiel hydrogène
PHG : Phloroglucinol
Q 10: Coenzyme ubiquinone
ROS : Reactive oxygen species
Sech : Surface du pic correspond du composant pour l'échantillon.
SGOT : Serum-glutamyl-oxaloacétate-Transaminase
SGPT: Serum-glutamyl-pyruvate-Transaminase
SOD : Superoxyde dismutase
Sstd : Surface du pic correspond du composant pour standard.
TAC: Total Antioxdant Capacity
t-BHP : hydroperoxyde de butyle tertiaire
TG: Triglcérides
TGO: Transferase-Glutamyl-Oxaloacétate
TGP: Transferase Glutamyl-Pyruvate
TMG: Triméthylglcine
Tp: *Teucrium polium geyrii* Maire
U/L: Unité/litre
UA : Union Africaine
UI : Unités internationales
UV : Ultraviolets
W₈O₂₃ : Oxyde bleu de tungstène
WHO : World Health Organization
Zn: Zinc

Sommaire

Dédicaces	
Remerciements	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations et des acronymes	
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE	7
1.MEDECINE TRADITIONNELLE ET PHYTOTHERAPIE	7
1.1 Médecine traditionnelle	7
1.1.1 Définition	7
1.1.2 Pratique de la médecine traditionnelle	7
1.1.3 Principaux acteurs de la médecine traditionnelle	8
1.1.4 Intégration de la médecine traditionnelle dans les soins de santé en Afrique	8
1.2 Phytothérapie	9
1.2.1 Définition	9
1.2.2 Origine et repère historique	10
1.2.3 Promesses et limites de la phytothérapie	12
1.2.4 Place de la phytothérapie en Algérie.....	13
2.PLANTES MEDICINALES	14
2.1 Définition des plantes médicinales	14
2.2 Définition de drogue végétale	15
2.3 Préparations à base de plantes médicinales.....	15
2.3.1 Formes liquides.....	16
2.3.1.1 Tisanes	16
2.3.1.2 Huiles essentielles	16
2.3.1.3 Alcoolat.....	16
2.3.1.4 Teinture	17
2.3.1.5 Alcoolature	17
2.3.2 Formes solides	17
2.3.2.1 Comprimés	17
2.3.2.2 Gélules de poudre de plantes.....	17
2.3.2.3 Gélules à huile essentielle	17
2.3.3 Formes semi-solides	18

2.3.3.1 Pommade.....	18
2.3.3.2 Cataplasme	18
2.3.3.3 Liniment.....	18
2.4 Classification des composés actifs des plantes	18
2.4.1 Métabolites primaires	18
2.4.1.1 Glucides	18
2.4.1.2 Lipides.....	19
2.4.1.3 Acides aminés.....	19
2.4.2 Métabolites secondaires.....	19
2.4.2.1 Composés phénoliques	20
2.4.2.1.1 Phénols simples	20
2.4.2.1.2 Tanins.....	20
2.4.2.1.3 Flavonoïdes.....	20
2.4.2.1.4 Coumarines.....	21
2.4.2.1.5 Anthracénosides	21
2.4.2.2 Terpènes.....	21
2.4.2.2.1 Huiles essentielles.....	21
2.4.2.2.2 Saponines.....	22
2.4.2.3 Alcaloïdes.....	22
2.5 Contrôle de matière première d'origine végétale :.....	22
3.HEPATOTOXICITE	24
3.1 Généralités sur le foie.....	24
3.1.1 Anatomie du foie	24
3.1.1.1 Face supérieure	24
3.1.1.2 Face inférieure.....	25
3.1.1.3 Face postérieure.....	25
3.1.2 Histologie du foie	26
3.1.2.1 Lobule hépatique.....	26
3.1.2.2 Types de cellules hépatiques.....	27
3.1.2.2.1 Hépatocytes.....	27
3.1.2.2.2 Cellules sinusoidales endothéliales	27
3.1.2.2.3 Cellules épithéliales biliaires.....	27
3.1.2.2.4 Cellules d'Ito	27
3.1.2.2.5 Cellules de Kupffer.....	28
3.1.3 Physiologie du foie.....	28
3.1.3.1 Fonction métabolique	28

3.1.3.1.1 Métabolisme des glucides	28
3.1.3.1.2 Métabolisme des lipides	28
3.1.3.1.3 Métabolisme de protéines	28
3.1.3.2 Fonction biliaire	29
3.1.3.3 Fonction de détoxification.....	29
3.1.3.4 Marqueurs hépatiques	30
3.1.3.4.1 Transaminases (ASAT, ALAT)	30
3.1.3.4.2 Bilirubine	31
3.1.3.4.3 GGT	31
3.1.3.4.4 PAL	32
3.1.3.4.5 Albumine.....	32
3.2 Symptômes des atteintes hépatiques	33
3.2.1 Ictère	33
3.2.2 Hépatomégalie.....	33
3.2.3 Ascite.....	34
3.3 Physiopathologie du foie	34
3.3.1 Stéatose	34
3.3.2 Fibrose et cirrhose hépatique.....	34
3.3.3 Cancer du foie	34
3.3.4 Hépatites.....	35
3.3.4.1 Hépatites virales	35
3.3.4.2 Hépatites médicamenteuses.....	35
3.4 Systèmes de détoxification et protection hépatiques	36
3.4.1 Phase I ou transformation ou fonctionnalisation	37
3.4.1.1 Système de défense par des agents anti-oxydants	37
3.4.1.1.1 Système enzymatique endogène	38
3.4.1.1.2 Systèmes non enzymatiques	39
3.4.2 Phase II: conjugaison de la détoxification	39
4.SUBSTANCES BIOACTIVES A EFFET HEPATOPROTECTEUR	41
4.1 Mécanisme de l'effet hépatoprotecteur :	41
4.1.1 Mécanisme antioxydant	41
4.1.2 Mécanisme anti-inflammatoire	41
4.1.3 Mécanisme cholagogue et cholérétique	42
4.1.3.1 Plantes cholérétiques	42
4.1.3.2 Plantes cholagogues	42

4.2 Principales substances bioactives à effet hépatoprotecteur	43
4.2.1 Composés phénoliques hépto-protecteurs	43
4.2.1.1 Effet anti-oxydant des composés phénoliques.....	43
4.2.1.2 Exemples des composés phénoliques hépto-protecteurs	44
4.2.1.2.1 Silymarine	44
4.2.1.2.2 Cynarine.....	45
4.2.1.2.3 Acide Rosmarinique.....	45
4.2.1.2.4 Curcumine.....	46
4.2.2 Principaux alcaloïdes hépto-protecteurs.....	47
4.2.2.1 Boldine.....	47
4.2.2.2 Protopine	47
4.2.3 Principaux composés terpéniques hépatoprotecteurs	47
4.2.3.1 Acide glycyrrhizique.....	47
4.2.3.2 Acide ursolique	48
4.2.3.3 Huiles essentielles à action hépatoprotectrice	48
4.2.3.3.1 Huile essentielle du Citron jaune (<i>Citrus limonum</i>).....	48
4.2.3.3.2 Huile essentielle de Menthe poivrée, <i>Mentha X piperita</i>	48
4.2.3.3.3 Huile essentielle de Livèche, <i>Levisticum officinale</i>	49
4.2.3.3.4 Huile essentielle de Lédon du Groenland, <i>Rhododendron groenlandicum</i>	49
4.2.3.3.5 Huile essentielle du Romarin à verbénone.....	49
4.2.3.3.6 Huile essentielle de carotte	49
4.2.4 Glucosinolates hépatoprotecteurs	49
4.3 Phytothérapie et pathologies du foie	50
4.3.1 Risques liés à la phytothérapie	51
4.4 Méthode d'évaluation de l'activité hépatoprotectrice des plantes médicinales	52
4.4.1 HEPATOTOXICITE LIEE AUX AGENTS CHIMIQUES.....	52
4.4.1.1 Hépatotoxicité induite par l'alcool allylique	53
5.PRESENTATION ET DESCRIPTION DES PLANTES ETUDIEES	54
5.1 Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L. famille de Rhamnacées	55
5.1.1 Dénominations de l'alaterne	55
5.1.2 Position systématique de l'alaterne selon APG III	55
5.1.3 Famille des Rhamnacées.....	55
5.1.4 Description botanique de l'alaterne.....	56
5.1.5 Utilisations traditionnelles de l'Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L.	57
5.1.6 Travaux antérieurs faits sur l'alaterne.....	57

5.2 Artichaut <i>Cynara scolymus</i> L. famille des Astéracées.....	60
5.2.1 Dénominations.....	60
5.2.2 Position systématique de l'artichaut selon APG III	60
5.2.3 Généralités sur la famille des Astéracées	60
5.2.4 Description botanique	61
5.2.5 Utilisations traditionnelles de l'artichaut <i>Cynara scolymus</i> L. Astéracées.....	62
5.2.6 Travaux antérieurs faits sur l'artichaut.....	62
5.3 Chardon marie <i>Silybum marianum</i> L. Astéracées.....	63
5.3.1 Désignations vernaculaires :	63
5.3.2 Classification selon APG III	64
5.3.3 Habitat et description botanique	64
5.3.4 Utilisation traditionnelle de Chardon marie.....	65
5.3.5 Etudes antérieures faites sur chardon-marie.....	66
5.4 Chicorée <i>Cichorium intybus</i> L Astéracées	67
5.4.1 Dénominations.....	67
5.4.2 Classification selon APG III	68
5.4.3 Habitat et description botanique de la plante	68
5.4.4 Usages traditionnels	69
5.4.5 Etudes antérieures faites sur chicorée	70
5.5 Epine-vinette, <i>Berberis hispanica</i> Boiss. et Reut. Berberidaceae.....	71
5.5.1 Dénominations.....	71
5.5.2 Classification selon APGIII :.....	71
5.5.3 Généralités sur la famille de Berberidaceae.....	71
5.5.4 Description botanique	72
5.5.5 Utilisations en Phytothérapie	72
5.5.6 Etudes antérieures faites sur la plante	73
5.6 Fumeterre <i>Fumaria capreolata</i> L. Papaveracées	75
5.6.1 Dénominations.....	75
5.6.2 Classification APG III (2009) de " <i>Fumaria capreolata</i> L.	75
5.6.3 Généralités sur la famille des Papaveraceae	76
5.6.4 Caractères botaniques de l'espèce <i>Fumaria capreolata</i> L.	76
5.6.5 Utilisations traditionnelles.....	77

5.6.6 Etudes antérieures faites sur la plantes	78
5.7 Romarin <i>Rosmarinus officinalis</i> L. Lamiaceae	80
5.7.1 Dénominations.....	80
5.7.2 Classification botanique selon APGIII	80
5.7.3 Généralitéssur la famille des Lamiaceae	80
5.7.4 Habitat et description botanique	80
5.7.5 Utilisations traditionnelles.....	81
5.7.6 Etudes antérieures sur l'activité hépatoprotectrice de romarin.....	82
CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE.....	84
1.MATERIEL ET METHODES.....	84
1.1 Matériel et Méthodes Ethnobotaniques	84
1.1.1 Description de la zone d'étude	84
1.1.2 Enquête ethnobotanique.....	87
1.1.3 Collecte de données	87
1.1.4 Traitements de données.....	88
1.1.5 Critères expérimentaux	88
1.1.6 Niveau de connaissance des plantes médicinales	88
1.2 Matériel végétal	89
1.2.1 Choix, identification et récolte des espèces étudiées	89
1.3 Matériel animal	90
1.4 Méthodes Botaniques	90
1.5 Méthodes d'extraction des plantes	91
1.6 Méthodes du screening phytochimique	92
1.7 Méthodes de dosage des polyphénols totaux.....	94
1.7.1 Mode opératoire.....	94
1.8 Méthodes de l'analyse spectroscopique Infrarouge (FTIR).....	95
1.8.1 Procédure.....	95
1.9 Méthodes d'analyse par Chromatographie Liquide Haute performance des polyphénols et flavonoïdes des extraits de l'alaterne, romarin et chicorée	95
1.10Méthodes d'évaluation de l'activité anti-oxydante des extraits des plantes.....	97
1.10.1 Mode opératoire	98
1.10.2 Expression des résultats	99

1.11 Méthode d'évaluation de l'activité hépatoprotectrice	99
1.11.1 Protocole détaillé	100
1.12 Méthode d'étude de la toxicité aiguë	102
1.12.1 Préparation des animaux	103
1.12.2 Administration des doses	103
1.12.3 Observations.....	103
1.12.4 Prise de poids corporel.....	104
1.12.5 Sacrifice et prélèvement des rats.....	104
1.13 Méthodes de dosage des paramètres biologiques	104
1.13.1 Paramètres biochimiques du bilan hépatique	104
1.13.1.1 Principe de dosage d'ALAT.....	104
1.13.1.2 Principe de dosage d'ASAT.....	105
1.13.2 Paramètres biochimiques du bilan rénal	105
1.13.2.1 Principe de dosage de l'urée.....	105
1.13.2.2 Principe de dosage de la créatinine	106
1.14 Méthodes d'analyse statistique des résultats	106
1.14.1 Test de Student.....	106
1.14.2 Analyse en Composantes Principales (ACP)	107
2.RESULTATS	108
2.1 Résultats de l'enquête ethnobotanique :	108
2.1.1 Caractéristiques sociodémographiques des praticiens de la médecine traditionnelle enquêtés	108
2.1.2 Richesse floristique des plantes recensées	109
2.1.3 Parties de plantes utilisées, modes de préparation et d'utilisation.....	112
2.1.4 Niveau de connaissance des plantes médicinales	113
2.2 Résultats de l'étude botanique	113
2.2.1 Morphologie générale	113
2.2.1.1 Alaterne <i>Rhamnus alaternus</i> L. famille des Rhamanaceae	113
2.2.1.2 Artichaut <i>Cynara scolymus</i> L. Famille des Astéracées.....	113
2.2.1.3 Chardon-marie <i>Silybum marianum</i> L. famille des Astéracées	114
2.2.1.4 Chicorée <i>Cichorium intybus</i> L. famille des Astéracées	115
2.2.1.5 Epine-vinette <i>Berberis hispanica</i> Boiss. et Reut., famille de Berberidacées.....	115

2.2.1.6 Fumeterre <i>Fumaria capreolata</i> L. famille de Papaveraceae	116
2.2.1.7 Romarin <i>Rosmarinus officinalis</i> L. famille de Lamiaceae	116
2.2.2 Résultats de l'étude microscopique	117
2.2.2.1 Résultats de l'étude microscopique de la poudre des feuilles de l'alaterne	117
2.2.2.2 Résultats de l'étude microscopique de la poudre des feuilles de l'artichaut	118
2.2.2.3 Résultats de l'étude microscopique de la poudre des graines de chardon-marie	119
2.2.2.4 Résultats de l'étude microscopique de la poudre de la partie aérienne de Chicorée.....	120
2.2.2.5 Résultats de l'étude microscopique de la poudre de l'écorce d'épine-vinette	121
2.2.2.6 Résultats de l'étude microscopique de la poudre de la partie aérienne de fumeterre :	122
2.2.2.7 Etude microscopique de la poudre des feuilles de romarin	123
2.3 Résultats du screening phytochimique	123
2.4 Résultats du dosage des polyphénols totaux	127
2.4.1 Résultats de dosages des polyphénols totaux des extraits des plantes.....	128
2.5 Résultats de l'HPLC des polyphénols et flavonoides des extraits de l'alaterne, romarin et chicorée	129
2.5.1 Résultats de l'HPLC de l'extrait de l'alaterne.....	129
2.5.2 Résultats de l' HPLC de l'extrait de Chicorée	131
2.5.3 Résultats de l'HPLC de l'extrait de Romarin	132
2.6 Résultats des spectres Infrarouge des résidus des extraits des plantes étudiées	134
2.6.1 Spectres Infrarouge de l'extrait de l'alaterne	134
2.6.2 Spectres Infrarouge de l'extrait de l'artichaut.....	135
2.6.3 Spectres Infrarouge de l'extrait de Chardon-marie :	136
2.6.4 Spectres Infrarouge de l'extrait de Chicorée	137
2.6.5 Spectres Infrarouge de l'extrait de l'épine-vinette.....	138
2.6.6 Spectres Infrarouge de l'extrait de Fumeterre	139
2.6.7 Spectres Infrarouge du résidu de l'extrait de Romarin.....	140
2.6.8 Analyse de composantes principales des spectres infra- rouge des extraits aqueux des plantes	142
2.7 Résultats de l'activité antioxydante.....	144
2.7.1 Pourcentages d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration du standard (l'acide ascorbique)	144

2.7.2 Pourcentages d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de l'alaterne	145
2.7.3 Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de l'artichaut	146
2.7.4 Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de Chardon-marie	146
2.7.5 Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de Chicorée.....	147
2.7.6 Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration d'extrait de l'épine-vinette.....	148
2.7.7 Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des concentrations de l'extrait aqueux de fumeterre	148
2.7.8 Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des concentrations de l'extrait aqueux de romarin.....	149
2.8 Résultats de l'étude de l'activité hépatoprotectrice des extraits des plantes	149
2.8.1 Variations de taux des enzymes hépatiques	150
2.8.1.1 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de l'alaterne (tests)	150
2.8.1.2 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et Les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de l'artichaut (tests)	151
2.8.1.3 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et Les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de Chardon-marie (tests)	152
2.8.1.4 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et Les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de Chicorée (tests).....	153
2.8.1.5 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et Les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de l'épine-vinette (tests)	155
2.8.1.6 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et Les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de fumeterre (tests)	156
2.8.1.7 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de romarin (tests)	157

2.8.2 Variations des valeurs des indices de nécrose hépatique chez les rats tests (traités par les extraits des plantes) et les rats témoins positifs (traités seulement par l'alcool allylique).....	158
2.9 Résultats de l'étude de toxicité aigüe des extraits de l'alatene, romarin, chardon-marie et artichaut	161
2.9.1 Résultats de mortalité	161
2.9.2 Résultats des modifications observées sur les rats pendant l'expérimentation.....	161
2.9.3 Résultats de poids corporel	162
2.9.4 Résultats des poids des viscères.....	163
2.9.5 Résultats du bilan hépatique	164
2.9.6 Résultats de bilan rénal	165
CHAPITRE III: DISCUSSION	162
1.ANALYSE DES RESULTATS DE L'ENQUETE ETHNOBOTANIQUE.....	163
2.ANALYSE DES RESULTATS DE L'ETUDE BOTANIQUE	165
3.ANALYSE DES RESULTATS DE SCREENING CHIMIQUE.....	168
4.ANALYSE DES RESULTATS DE DOSAGE DES POLYPHENOLS TOTAUX.....	170
5.ANALYSE DES RESULTATS DE CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE DES POLYPHENOLS ET FLAVONOÏDES	171
5.1 Chromatographie Liquide Haute Performance des polyphénols et flavonoïdes de l'extrait aqueux de l'alatene	172
5.2 HPLC des polyphénols et flavonoïdes de l'extrait aqueux de la chicorée	173
5.3 HPLC des polyphénols et flavonoïdes de l'extrait aqueux de romarin	174
6. ANALYSE DES RESULTATS DES SPECTRE INFRAROUGE DES EXTRAITS DES PLANTES	175
7. ANALYSE DES RESULTATS DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE DES PLANTES.....	176
8.ACTIVITE HEPATOPROTECTRICE.....	178
9.ANALYSE DES RESULTATS DE LA TOXICITE AIGUË.....	182
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	185
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
ANNEXES	
RESUME	

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La fréquence et la sévérité des maladies hépatiques constituent un problème de santé publique à l'échelle mondiale. En effet, le vieillissement et le déséquilibre nutritionnel impactent les fonctions hépatiques homéostasiques en majorant le risque de lésions hépatiques, mettant en premier plan, l'intérêt d'une protection hépatique au cours des traitements médicamenteux au long cours et des traitements invasifs telle la chimiothérapie [1].

Beaucoup de plantes médicinales peuvent améliorer ou maintenir la fonction hépatique et montrent des effets thérapeutiques prometteurs dans les hépatopathies ; cependant, il existe également des plantes hépatotoxiques, à l'origine de lésions hépatiques aiguës et/ou chroniques, suite à leur ingestion. De plus, des interactions le plus souvent au niveau du foie ont été observées après l'association simultanée de plantes et de médicaments [2].

La phytothérapie est certes une médecine naturelle, mais n'est pas sans risque et nécessite une certaine sécurité et surveillance de la part du pharmacien; le choix de la plante médicinale à visée hépatoprotectrice avec une innocuité absolue, est primordial [3,4].

De toute évidence, la phytothérapie a un succès très important dans les pays occidentaux en particulier pour le sida ou les hépatites virales. La consommation des plantes a plus que triplé au cours des 8 dernières années [3].

Une recherche théorique sur les plantes qui ont un impact sur le foie a été faite par Decock C. en 2018 ; ce travail a rassemblé la plupart de plantes médicinales montrant une activité prometteuse dans les maladies et le bien-être du foie dont l'efficacité a été prouvée ou non avec des affirmations scientifiques; beaucoup de plantes, dont l'activité hépatique n'a pas été démontrée et qui sont encore utilisées par la médecine traditionnelle pour leur efficacité sur les pathologies hépatiques, ont été dévoilées [5].

De nombreux autres chercheurs étrangers se sont intéressés depuis longtemps à l'action hépatotrope de patrimoines des plantes médicinales de leurs pays ; les travaux de Thiombiano & al réalisés en 1987 [6] ont révélé un effet hépatoprotecteur des extraits aqueux de plantes contre des atteintes toxiques au tétrachlorure de carbone chez le rat; ceux de Lanhers & al [7] en 1986, ont respectivement mis en évidence l'activité hypercholérétique et l'activité hépato-protectrice de deux plantes médicinales yéménites contre les atteintes hépatiques au tétrachlorure de carbone et à l'alcool éthylique chez le rat et la souris. Deux

études réalisées par Keita & al. ont respectivement mis en évidence un effet antiviral des extraits aqueux de *Phyllanthu samarus* et de *Entada africana* sur le virus de l'hépatite A en culture [8] et une activité hypercholérétique des extraits aqueux de *Acacia seyal* chez le lapin [9].

Au Bénin, une étude ethnobotanique a été réalisée sur les plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel des hépatites virales B et C. Elle a été menée avec l'objectif général d'inventorier et d'apporter davantage d'informations sur quelques plantes médicinales utilisées par la médecine alternative. Au total, 54 plantes ont été recensées avec leurs modes d'utilisation. Les feuilles constituent la partie de la plante la plus utilisée au cours des traitements. *Aristolochia albida*, *Euphorbia hirta*, *Phyllanthus amarus* et *Opilia celtidifolia* sont largement employées par les tradipraticiens du Bénin dans le traitement des hépatites virales B et C [10].

Au Cambodge, une autre recherche faite par François Chassagne en 2017 a tenté de comprendre les stratégies de prise en charge des patients souffrant de maladies hépatiques par les médecins traditionnels, et mis en évidence la variété des remèdes utilisés ; dix espèces médicinales ont été évaluées, sélectionnées sur des critères bibliographiques et de terrain. Il a aussi tenté d'identifier les composants potentiellement responsables de l'activité antiproliférative observée sur lignées cellulaires d'hépatocarcinome humain (HepG2) ; parmi ces dix plantes, les extraits éthanoliques de quatre espèces ont présenté les activités antiprolifératives les plus élevées [11].

En Algérie, on constate aujourd'hui un réel engouement pour la médecine traditionnelle et un retour aux thérapies ancestrales; les malades présentant des signes généraux de pathologies hépatiques (ictères généralement) s'adressent souvent aux tradithérapeutes et aux herboristes afin de trouver ou compléter un traitement conventionnel. Ils se plaignent des effets indésirables des médicaments de synthèse et considèrent la phytothérapie comme une médecine douce qui a démontré une réelle efficacité sur les pathologies hépatiques, ne présentant aucun risque particulier [12].

Dans ce contexte, une analyse bibliographique de l'effet protecteur de deux plantes endémiques *Genista quadri flora* Munby (Gq) et *Teucrium polium geyrii* Maire (Tp) contre l'hépatotoxicité du paracétamol a été faite par Rakhoun M. & al en 2016 [13]. Aussi l'effet hépatoprotecteur de l'extrait éthanolique des bourgeons de *Populus nigra*, récoltés dans la

région de Bejaïa, sur un modèle animal intoxiqué par le paracétamol a été évalué, les résultats de cette étude suggèrent que l'extrait éthanolique de *Populus nigra* possède des propriétés hépato-protectrices et un potentiel thérapeutique pour le traitement des lésions du foie(14). Les résultats d'une autre étude du pouvoir antioxydant in vivo et de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait de feuilles de *Clematis flammula* récoltées dans la région de Bejaïa indiquent fortement l'action hépatoprotectrice de cette plante contre la toxicité hépatique. Cette étude suggère que cette activité puisse être due à la richesse de l'extrait en flavonoïdes. De plus, cette étude fournit un support pour l'utilisation de *Clematis flammula* dans traitement des désordres hépatique [15].

Une autre recherche faite par Amrani A.& al montre que l'extrait butanolique de *Rhantherium suaveolens* récoltée durant le mois d'avril en 2003 dans la région d'Ouargla du sud algérien contient des composés phénoliques antioxydants piègeurs de radicaux libres qui protègent les hépatocytes contre les espèces oxygénées activées du stress oxydant. L'effet de l'extrait butanolique de *Rhantherium suaveolens* semble dû au pouvoir antioxydant et hépatoprotecteur de ses constituants polyphénoliques [16]. Il a été conclu que les propriétés antivirales de ces plantes sont certainement induites par des composés chimiques qui devront être identifiés ultérieurement à travers les recherches phytochimiques.

L'effet hépatoprotecteur des plantes est le plus souvent basé sur une connaissance empirique et sur une tradition transmise de génération en génération. Néanmoins, pour certaines plantes, il existe une base scientifique expérimentale, en particulier, *Silybum marianum* (silymarine), *Ginkgo biloba*, la glycyrrhizine et les plantes chinoises du genre *Phyllanthus*. Des travaux cliniques préliminaires suggèrent une amélioration des tests hépatiques (silymarine), une diminution de la fibrose (*Ginkgo biloba*), un effet antiviral (glycyrrhizine ou *Phyllanthus*), mais dans aucun cas, il n'y a de preuves certaines d'efficacité reposant sur une méthodologie clinique indiscutable. L'effet hépatoprotecteur de ces plantes reste donc à confirmer [17].

Il est également important de rappeler que les matières végétales médicinales dérivées de la même espèce peuvent présenter d'importantes différences de qualité d'un site de culture à un autre du fait de l'influence du sol, du climat et d'autres facteurs. Ces différences peuvent porter sur l'aspect physique des plantes ou sur leurs constituants, dont la biosynthèse peut être affectée par des conditions environnementales extrinsèques,

notamment par des variables écologiques et géographiques, et doivent être prises en compte [18].

En considération de la riche biodiversité de notre pays, la région du centre algérien possède une flore très diversifiée et un riche répertoire de médecine traditionnelle, mais malgré ces atouts, aucune recherche approfondie n'a été menée sur les plantes ayant une activité hépatoprotectrice.

C'est sur cette base et afin de contribuer à la valorisation des ressources naturelles et d'approfondir la connaissance des plantes à propriétés hépatoprotectrices utilisées par la médecine traditionnelle dans la région centre de l'Algérie que notre étude a été conçue. La visée de notre travail est d'apporter des preuves scientifiques d'ordre expérimental concernant les effets hépatoprotecteurs de la série des plantes sélectionnées auprès de praticiens de la médecine traditionnelle; il s'agit des espèces les plus couramment utilisées par la population de la région centre de l'Algérie, qui font partie de la flore locale. Ces plantes sont : l'alaterne (*Rhamnus alaternus*L.), la chicorée sauvage (*Cichorium intybus*L.), la fumeterre (*Fumaria capreolata* L.), l'épine-vinette (*Berberis hispanica*Boiss. et Reut.), l'artichaut (*Cynara scolymus* L.), le romarin (*Rosmarinus officinalis* L.), et le chardon-marie (*Silybum marianum* L.).

Notre étude s'inscrit dans la perspective de mise au point du potentiel thérapeutique des bioressources locales pour la prise en charge des affections hépatiques et de valorisation pharmaceutique et industrielle des plantes médicinales.

Dans cette optique, nous avons réalisé une analyse botanique des principales plantes, une caractérisation de leur composition chimique, ainsi qu'une étude biologique de leurs extraits, avec les objectifs principaux suivants :

- Recenser les plantes utilisées pour leurs propriétés hépatoprotectrices par la réalisation d'une enquête ethnobotanique auprès des tradipraticiens de la région centre de l'Algérie.
- Fournir des preuves scientifiques du potentiel hépatoprotecteur de ces plantes médicinales par leur caractérisation sur les plans physico-chimique et biologique.

Sur ce plan, nous nous concentrerons sur la caractérisation botanique de ces plantes, suivie d'une analyse de leur composition chimique générale, en particulier des polyphénols. L'étude biologique de leur activité hépatoprotectrice sera un point central, ainsi nous essaierons de fournir des informations sur le mécanisme de leur action hépatoprotectrice. Les résultats obtenus seront évalués à l'aide d'outils statistiques appropriés, tels que le test de Student et l'analyse en composantes principales (ACP).

Ce travail a également pour objectifs secondaires d'analyser la composition chimique et l'activité anti-oxydante de chaque plante médicinale afin de mieux comprendre le mécanisme de leur action hépatoprotectrice. Il vise aussi à évaluer la sécurité de consommation des principales plantes utilisées à travers une analyse in vivo de leur éventuelle toxicité aiguë et à vérifier l'absence de modifications d'ordre toxicologique.

Ce manuscrit est structuré en trois parties principales.

La première partie présente une revue bibliographique sur les plantes médicinales, l'hépatotoxicité et l'hépatoprotection. Elle inclut des généralités sur la médecine traditionnelle et la phytothérapie, ainsi que des notions essentielles sur les plantes médicinales et leurs métabolites primaires et secondaires. Cette partie met également en lumière les mécanismes d'hépatotoxicité, le système de détoxification, les moyens de protection hépatique, ainsi que les substances bioactives ayant un effet hépatoprotecteur, nous terminerons cette section par une présentation et une description des plantes étudiées en pratique.

La deuxième partie couvre l'étude expérimentale, faisant état du matériel et la méthodologie utilisés pour les études ethnobotaniques, botaniques, chimiques, chromatographiques et spectroscopiques, ainsi que pour l'évaluation de l'activité antioxydante, de l'effet hépatoprotecteur et de la toxicité aiguë des plantes. Cette partie inclut également les résultats obtenus, regroupant les données ethnobotaniques, botaniques, phytochimiques et biologiques.

La troisième partie est consacrée à une discussion et interprétation des résultats obtenus. Enfin, notre travail est parachevé par une conclusion générale et des perspectives relatives à l'exploitation de certaines drogues.

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTERATURE

1. MEDECINE TRADITIONNELLE ET PHYTOTHERAPIE

1.1 Médecine traditionnelle

1.1.1 Définition

Selon l'OMS, le terme « médecine traditionnelle » décrit la somme totale des connaissances, des compétences et des pratiques que des cultures autochtones et différentes ont utilisées au fil du temps pour préserver la santé et prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies physiques et mentales. La médecine traditionnelle englobe des pratiques anciennes, comme l'acupuncture, la médecine ayurvédique et l'utilisation des mélanges à base de plantes [19].

La médecine traditionnelle repose, ainsi sur des théories, croyances et expériences propres à différentes cultures, qu'elles soient explicables ou non, et qui sont utilisées dans la préservation de la santé, ainsi que dans la prévention, le diagnostic, l'amélioration ou le traitement de maladies physiques ou mentales [20].

1.1.2 Pratique de la médecine traditionnelle

Pendant la dernière décennie, le recours à la médecine traditionnelle a connu un regain d'attention et d'intérêt dans le monde. La médecine traditionnelle est facilement accessible et son coût est abordable dans les pays à faible revenu pour traiter ou prévenir les maladies chroniques et pour améliorer la qualité de vie [20].

Quelques 40 % des produits pharmaceutiques autorisés utilisés aujourd'hui sont issus de substances naturelles. Par exemple, l'aspirine a été découverte grâce à des formules de médecine traditionnelle utilisant l'écorce de saule, la pilule contraceptive a été mise au point à partir des racines de l'igname sauvage et les traitements contre le cancer utilisent la pervenche de Madagascar. L'examen des anciens textes de médecine chinoise est à l'origine des recherches sur l'artémisinine pour la lutte contre le paludisme.

La médecine traditionnelle est un ensemble de savoirs et de savoir-faire, acquis par l'observation et l'expérience pratique, transmis de génération en génération par voie orale, rarement par écrit. En pratique, il faut considérer l'art traditionnel de soins, comme un ensemble de connaissances empiriques, acquises par l'une des voies suivantes: par la famille, par apprentissage de plusieurs années auprès de guérisseurs compétents, par l'achat d'une recette jugée efficace après le traitement d'une affection donnée. Certains tradipraticiens ont

acquis leur savoir au terme d'un long périple à la recherche d'un remède contre une affection dont ils ont souffert eux-mêmes pendant plusieurs années, par auto-apprentissage dans des livres et par des recherches personnelles verticales qui vont depuis l'ancêtre fondateur jusqu'aux descendance futures [21].

Ces dernières années, certains pays ont renforcé leur programme de formation afin de développer le savoir des tradipraticiens. En outre, dans certains pays, la médecine traditionnelle est comprise dans le cursus universitaire des étudiants en médecine et en pharmacie [1].

1.1.3 Principaux acteurs de la médecine traditionnelle

On cite principalement :

- Les phytothérapeutes : ils utilisent uniquement les vertus préventives et curatives des plantes pour soigner les maladies.
- Les herboristes : ils connaissent les usages des plantes et des substances médicinales d'origine essentiellement végétale et assurent leur vente à ceux qui en ont besoin.
- Les naturothérapeutes : il s'agit d'une catégorie de spécialistes disposant de méthodes basées sur l'hygiène, la nutrition, le régime alimentaire et le choix approprié des aliments en fonction de l'état de santé.
- Les spécialistes des thérapies manuelles : ce sont des spécialistes des massages et des manipulations du corps visant à guérir les parties malades tels les rebouteux.
- Les spiritualistes : dans ce groupe, on identifie des acteurs spéciaux des troubles humains; certains ont la faculté de poser le diagnostic métaphysique des affections; ils sont des ritualistes, des devins, des spiritistes, des voyants, des occultistes et des féticheurs. D'autres se distinguent de ce groupe en ce sens qu'ils ont recours uniquement à des prières pour le rétablissement de la santé du malade; on y trouve les religieux (prêtres, prophètes et marabouts) [19].

1.1.4 Intégration de la médecine traditionnelle dans les soins de santé en Afrique

En Afrique, la médecine traditionnelle a été longtemps utilisée par nos ancêtres jusqu'à nos jours. Ce n'est qu'en 1968 que l'Organisation de l'Unité Africaine (OUA) devenue Union Africaine (UA) a exprimé un réel attachement et un intérêt pour la promotion et la

valorisation de la médecine traditionnelle au cours d'un symposium sur les plantes médicinales et la pharmacopée africaine tenu à Dakar (Sénégal) [19].

En 2000, le Comité régional de l'OMS pour l'Afrique a adopté une stratégie en vue de promouvoir le rôle de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé. L'objectif principal était d'intégrer la médecine traditionnelle dans les soins de santé primaires nationaux au côté de la médecine moderne, par la promotion de la qualité, de l'innocuité et de la tolérance des préparations traditionnelles en définissant des normes. Elle avait également pour objectif de faciliter l'accès des soins de la médecine traditionnelle aux populations les plus pauvres. Ainsi, l'OMS a recommandé d'apporter aux pays africains, outre un appui technique, la formation des tradipraticiens et la mise en place de cadres conventionnels et juridiques adéquats pour une meilleure collaboration des deux formes de médecine [19].

Ainsi la stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023 a pour objectif d'aider à mettre à profit la contribution potentielle de la médecine traditionnelle à la santé, au bien-être et aux soins de santé centrés sur la personne, et, à favoriser un usage sûr et efficace de la médecine traditionnelle au moyen de la réglementation, de la recherche et de l'intégration des produits, pratiques et praticiens de médecine traditionnelle dans les systèmes de santé, le cas échéant [1].

1.2 Phytothérapie

1.2.1 Définition

Phytothérapie : est un mot d'origine grecque : « phyto » qui veut dire plante et « therapeuein » qui veut dire soigner. Autrement dit, au sens étymologique, c'est « la thérapeutique par les plantes ». La Phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir ou à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes, qu'elles soient consommées ou utilisées par voie externe [19].

On peut la distinguer en trois pratiques :

- Une pratique traditionnelle, parfois très ancienne basée sur l'utilisation des plantes, selon les vertus découvertes empiriquement. C'est le plus souvent une médecine non conventionnelle du fait de l'absence d'étude clinique.

-Une pratique basée sur les avancées et les preuves scientifiques qui recherchent des extraits actifs dans les plantes. Ces extraits identifiés sont standardisés. Cette pratique débouche suivant les cas sur la fabrication des médicaments pharmaceutiques ou des phytomédicaments.

-Une pratique de prophylaxie déjà utilisée dans l'antiquité. Nous sommes tous phytothérapeutes sans le savoir : c'est notamment le cas dans la cuisine, avec l'usage de la ciboulette *Allium schoenoprasum*, de l'ail *Allium sativum*, et du thym *Thymus vulgaris* [22].

1.2.2 Origine et repère historique

La phytothérapie compte parmi les premières et les plus anciennes méthodes curatives depuis l'aube de l'humanité. C'est ainsi que les êtres humains utilisent des plantes depuis des siècles voire des millénaires à des fins thérapeutiques sur l'ensemble de notre planète, ce qui a permis aux hommes de générer au cours des siècles un large savoir et une immense expérience dans leur utilisation, historiquement parlant, la médecine classique n'existerait pas sans la phytothérapie [23].

Des rouleaux de papyrus médicaux remontant à 2400 av JC, attestent que les égyptiens bénéficiaient déjà des soins de médecins spécialisés. Parmi ces papyrus, deux d'entre eux particulièrement volumineux méritent d'être mentionnés ici : le papyrus « Ebers » et le papyrus « Smith » qui remontent à 1600 av JC. [25]. Le Papyrus Ebers, est l'un des plus anciens traités médicaux, qui nous soit parvenu. Il représente le premier recueil, connu, consacré aux plantes médicinales. Il contient 877 paragraphes, qui décrivent de nombreuses maladies, dans plusieurs branches de la médecine (gastro-entérologie, gynécologie, ophtalmologie...) et il fait référence aux plus anciens documents, citant des dizaines de plantes, accompagnées de modes d'utilisation [22]; c'est le cas notamment du ricin prescrit comme laxatif, du pavot et de l'opium qui font office d'analgésiques et de narcotiques. Avec le déclin de la culture égyptienne, de nombreuses recettes et méthodes de traitement disparurent. En revanche, les plantes médicinales ont été transmises par les auteurs antiques et intégrées aux différents systèmes médicaux des Hébreux, des Arabes, des Perses et des Grecs [24].

En Chine, la médecine chinoise est constituée d'un ensemble de théories et de pratiques qui se sont développées sur une longue durée, puisque les sources les plus anciennes ont été

rédigées il y a plus de 2000 ans, et qui se sont diffusées, d'abord dans l'ensemble de l'Asie orientale, puis récemment en occident. D'après la légende, une pharmacopée chinoise est due à l'empereur ShenNong qui a vécu vers 200 av J.C. Ce dernier étudia l'emploi médical de plusieurs centaines d'herbes, qu'il testa en grande partie sur lui-même. Il rapporta ses découvertes dans un traité médical « Ben Cao Jing », qui présente trois cent soixante-cinq drogues, des indications sur leurs propriétés thérapeutiques, leur emploi et leur dosage. Il s'agit pour l'essentiel d'herbes, d'écorces et de racines que la médecine traditionnelle chinoise utilise encore aujourd'hui, notamment l'éphédra, la rhubarbe et le ginseng [24].

La Grèce antique s'est distinguée avec les premiers thérapeutes du monde occidental ; Hippocrate, symbole de la médecine fut le premier à mentionner des observations cliniques avec plus de 230 plantes médicinales et Théophraste « divin parleur » (qui fut certainement le botaniste le plus marquant de toute l'Antiquité, nomma plus de 500 espèces de plantes et se livra à des expérimentations sur certaines d'entre elles [25].

Plus tard Dioscoride, herboriste grec (100 ans avant J.C), écrivit un recueil de cinq livres consacrés à plus de 500 espèces de plantes médicinales regroupant déjà les Labiées, les Papilionacées, les Astéracées, les Apiacées, connues sous le nom de « *Materia Medica* », constitua à l'époque la référence principale en Europe [23].

De même que la thérapeutique grecque succède à la médecine égyptienne, les connaissances romaines sont issues des Grecs. De nombreuses personnalités influentes étaient grecques ou bien avaient suivi leur formation en Grèce, à titre d'exemple : Claude Galien (130-201 avant J.C), le plus grand médecin de l'antiquité après Hippocrate, développa des méthodes de mélanges, d'extractions et de raffinement des drogues permettant la fabrication des remèdes à caractère reproductible. D'ailleurs, on parle aujourd'hui de formules galéniques pour faire allusion à la préparation d'un médicament [24].

De son côté, l'épanouissement de la culture arabe (VII-XV siècles) fournissait d'excellentes médecine et pharmacie qui furent à l'origine de découvertes importantes [23]. Si les Arabes avaient leurs propres préparations et plantes d'origine perse, indienne et chinoise, ils héritèrent d'une grande partie de connaissances gréco-romaines. La culture arabe établit la distribution entre les professions de médecin et d'apothicaire. Les premières pharmacies privées firent leur apparition à Bagdad au VII siècle, ils développaient de nouvelles formes de remèdes tels que les sirops et les dragées, les apothicaires arabes

occupèrent également une situation monopole dans la distillation alcoolique et à la vapeur d'eau des huiles essentielles. Il est aussi important de citer l'œuvre Canon de la médecine d'Ibn Sina (Avicenne 980-1037) qui a servi de base à la pharmacopée européenne jusqu'au XVII^e siècle [2].

La phytothérapie a représenté ainsi le seul moyen de guérison, jusqu'à la fin du XIX^{ème} siècle et l'avènement de la chimie moderne. Le développement des sciences n'est pas resté sans conséquences pour la phytothérapie ; depuis le milieu du 20^{ème} siècle le développement des méthodes analytiques, pharmacologiques et cliniques a permis à la phytothérapie de faire ses preuves scientifiques [23].

1.2.3 Promesses et limites de la phytothérapie

La phytothérapie, qui propose des remèdes naturels et bien acceptés par l'organisme, est souvent associée aux traitements classiques. De plus, les effets secondaires induits par les médicaments chimiques inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme. Toutefois, malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. N'oublions pas que de tout temps, à l'exception de ces cents dernières années, les hommes n'ont eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agit de maladies bénignes, rhume ou toux, ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria. Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît. Les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments. C'est pourquoi, on utilise par exemple à nouveau l'absinthe chinoise *Artemisia annua* et surtout son principe actif pour soigner la malaria lorsque les protozoaires responsables de la maladie résistent aux médicaments [26].

Les plantes médicinales constituent un groupe numériquement vaste de plantes économiquement importantes. Elles contiennent des composants actifs utilisés dans le traitement de diverses maladies. Outre leur utilisation comme remèdes directs, on les emploie aussi dans les industries pharmaceutiques, alimentaires et cosmétiques [16]. Bien que l'efficacité de certaines plantes ait été prouvée par des études conventionnelles, l'efficacité d'autres plantes demeure indéterminée [27].

Notons que certains revendeurs présentent la phytothérapie comme méthode « naturelle ». Cet argument du naturel est souvent de type publicitaire ou d'effet de mode

jouant sur une ambiguïté : naturel égalerait « bénéfique » et « inoffensif » (alors que la nature n'est ni bonne ni mauvaise, la mort, la maladie, les venins ou les toxines étant naturels...) [22]. Les plantes médicinales et leurs extraits sont des mélanges de constituants pharmacologiques complexes, ce qui les rend vulnérables à des interactions cliniquement significatives quand elles sont utilisées d'une façon concomitante avec les médicaments [28].

Le risque des interactions entre les plantes médicinales et les médicaments conventionnels est bien reconnu. La majorité des interactions sont identifiées par des rapports de cas ce qui rend difficile de conclure définitivement si c'est la combinaison plante-médicament qui cause l'effet ou si d'autres facteurs de cause entrent en jeu. De ce fait, beaucoup d'interactions restent théoriques vu que les études qui se sont penchées sur le sujet d'interactions spécifiques sont rares. Le sujet des interactions plante-médicament reste donc mal identifié [28]. Les interactions plante-médicament peuvent être pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques. Autrement dit, elles peuvent parvenir à n'importe quel stade du devenir du médicament dans l'organisme, depuis sa résorption jusqu'à son élimination [28].

1.2.4 Place de la phytothérapie en Algérie

En Algérie les plantes occupent une place importante dans la médecine traditionnelle, qui, elle-même est largement employée dans divers domaines de la santé (22). L'Algérie a bénéficié de différentes cultures berbère, gréco-romaine et islamique. Une importante connaissance de la matière médicale végétale et minérale, utilisée actuellement en médecine traditionnelle algérienne, trouve son origine dans l'héritage médical de la civilisation musulmane, transmise de générations en générations. Il existe une grande diversité de flore, liée à la grande taille et à la diversité climatique de l'Algérie entre le nord où le climat est méditerranéen, les montagnes de l'Atlas au milieu et le désert du Sahara au sud [29].

Dans les dernières années, la phytothérapie est très répandue, des herboristes sont partout et sans aucune formation spécialisée ou connaissance scientifique sur la phytothérapie ; ils prescrivent des plantes et des mélanges pour toutes les maladies: diabète, rhumatisme, minceur et même les maladies incurables [22]. Dans les grandes villes comme Alger, il existe des herboristeries, essentiellement au niveau des marchés, et leurs étals sont fréquentés par un large public qui va de l'adepte assidu, convaincu des bienfaits des médecines douces, au patient indigent en quête d'un traitement accessible. Souvent, la

clientèle est attirée par la personnalité du vendeur. En effet, certains herboristes s'expriment, parfaitement, dans les trois langues, arabe, berbère et français; ils ont l'assurance du thérapeute, n'hésitent pas à faire référence à des ouvrages internationaux (d'Europe, d'Amérique ou du Moyen-Orient) et font état d'exemples « probants », vécus par leur clientèle; ils délivrent, oralement, de véritables ordonnances, avec posologie, durée de traitement et voie d'administration, mettant en garde contre les effets indésirables, les risques d'interaction et de surdosage et ils posent, parfois, des questions pertinentes sur les périodes de grossesse et d'allaitement. En bref, les herboristes se médicalisent. La personnalité de ces vendeurs accroît le risque car le client est séduit par l'assurance du « prescripteur » et enclin à lui faire confiance [30].

Selon les statistiques du centre national du registre de commerce (15 avril 2013), le nombre de commerçants inscrits au registre du commerce au niveau national comme herboristes a atteint le nombre de 2.689 dont la majorité (2.679) sont des personnes physiques et seulement 10 sont des personnes morales (sociétés), précise le CNRC; sur le nombre global d'herboristes, 688 sont des marchands ambulants qui exercent au niveau des marchés communaux [22].

2. PLANTES MEDICINALES

2.1 Définition des plantes médicinales

Selon la définition de la Pharmacopée française (11^{ème} édition) : « Les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la Pharmacopée européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Ces plantes médicinales peuvent aussi avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques ». Il existe 546 plantes médicinales inscrites à la pharmacopée française 11^{ème} édition, dont 148 peuvent être vendues en dehors du monopole pharmaceutique. Le pharmacien a donc le monopole de la délivrance de 398 plantes médicinales [31].

Cependant les plantes médicinales peuvent être définies, également, comme :
« Toutes les plantes qui contiennent une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles », Cette définition formulée par l'OMS affirme qu'une telle description permet de distinguer les plantes médicinales dont les propriétés thérapeutiques ont été prouvées et les composants

ont été identifiés scientifiquement, de celles qui n'ont pas fait l'objet d'une étude scientifique [32].

On peut inclure dans les « plantes médicinales »:

- Plantes ou parties de plantes à propriétés thérapeutiques faisant l'objet d'une ou plusieurs préparations galéniques, dite « magistrales ».
- Plantes utilisées dans l'extraction de substances pures soit pour l'usage médicinal direct ou pour l'hémisynthèse de produits médicinaux.
- Aliments, épices, plantes de parfumerie à usages médicinaux.
- Plantes fibreuses comme le coton, le lin, utilisées dans la fabrication des pansements chirurgicaux [33].

2.2 Définition de drogue végétale

Les drogues végétales sont essentiellement des plantes ou parties de plantes utilisées soit sous forme desséchée soit à l'état frais, obtenues à partir de plantes cultivées ou des plantes sauvages, autrement dit, c'est la partie « active » de la plante médicinale. Des conditions appropriées de collecte, de culture, de récolte, de séchage, de stockage et de conservation sont essentielles pour l'assurance de la qualité de cette drogue [33].

2.3 Préparations à base de plantes médicinales

Les préparations à base de plantes médicinales se présentent en extraits, teintures, huiles grasses ou essentielles, fragments, poudres ou sucs exprimés par pression. Leur production met en œuvre des opérations de fractionnement, de purification ou de concentration. Cependant, les constituants isolés, chimiquement définis, ou leur mélange ne sont pas considérés comme des préparations à base de drogue(s) végétale(s). Des substances, telles que des solvants, des diluants, des conservateurs, peuvent entrer dans la composition des préparations à base de drogue(s) végétale(s); la présence de ces substances doit être indiquée [34].

Les préparations à base de plantes varient en fonction de la voie d'administration, des propriétés physico-chimiques de la matière active et parfois de la méthode d'extraction. Elles sont obtenues en soumettant les drogues à différents types de traitements tels que : l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration, la fermentation...[23].

2.3.1 Formes liquides

2.3.1.1 Tisanes

Consommées sous forme d'infusions ou décoctions, elles sont préparées à partir de différentes parties de plantes médicinales, c'est-à-dire herbes, fleurs, fruits, feuilles, graines, écorces et racines. Ce sont des préparations aqueuses (eau + drogues végétales) [35].

- L'infusion est une préparation obtenue en ajoutant de l'eau bouillante à la quantité requise de drogue végétale dans un récipient couvert pendant cinq à dix minutes avant qu'elle ne soit filtrée, une infusion se fait quand la drogue est une partie fragile de la plante généralement avec les fleurs et les feuilles des plantes. Une infusion peut se conserver au réfrigérateur pendant 48 heures maximum [33].

- La décoction s'applique essentiellement aux parties souterraines de la plante, comme les racines et aux écorces, qui libèrent difficilement leurs principes actifs lors d'une infusion. Cette méthode consiste à extraire les propriétés des plantes en les laissant « infuser » dans de l'eau portée à ébullition, ensuite le tout est gardé sur le feu pour mijoter pendant une vingtaine de minutes jusqu'à ce que le liquide soit réduit d'un tiers. Une fois retirée du feu, la préparation est laissée infuser (et refroidir) pendant une heure, avant d'être filtrée. Une décoction peut être conservée pendant trois jours au réfrigérateur [35].

- La macération consiste à faire tremper les plantes dans de l'eau froide pendant plusieurs heures. Les plantes peuvent également macérer dans l'alcool, dans la glycérine, ou dans un autre solvant [33].

2.3.1.2 Huiles essentielles

Une huile essentielle est un extrait liquide et aromatique obtenu généralement par distillation à la vapeur d'eau à partir d'une plante, et qui en concentre les actifs volatils. Elle représente la quintessence de la plante, sous forme de concentré, riche d'une très grande variété de substances actives identifiées très précisément par analyse chromatographique [35].

2.3.1.3 Alcoolat

D'après la Pharmacopée française, les alcoolats sont des médicaments obtenus par distillation d'une ou plusieurs substances médicamenteuses par de l'alcool éthylique. Dans notre cas les substances médicamenteuses sont des plantes fraîches ou sèches. Les alcoolats

sont toujours incolores. Ils ne contiennent donc que les principes volatils des plantes. Ils s'évaporent sans laisser de résidus. Suivant que la préparation est faite à partir d'une ou de plusieurs plantes on parle d'alcoolat simple, comme l'alcool de Menthe, ou d'alcoolat composé [36].

2.3.1.4 Teinture

La Pharmacopée française définit les teintures comme étant des préparations liquides généralement obtenues à partir de la macération d'une matière première végétale séchée dans l'alcool. L'alcool est un bon conservateur, il permet d'extraire le maximum de principes actifs solubles dans l'alcool [36].

2.3.1.5 Alcoolature

Les alcoolatures sont également des préparations liquides inscrites à la Pharmacopée. Elles résultent de l'action dissolvante de l'alcool sur les drogues végétales fraîches que la dessiccation priverait en partie ou en totalité de leur activité [36].

2.3.2 Formes solides

2.3.2.1 Comprimés

Les comprimés sont préparés à partir d'extraits secs ou de poudres de plantes, principalement en agglomérant par compression un volume constant de particules, sous forme de poudres ou de granules. Ceux-ci sont constitués d'un ou de plusieurs principes actifs, additionnés ou non de substances auxiliaires telles que : diluants, liants, lubrifiants, aromatisants, et colorants [37].

2.3.2.2 Gélules de poudre de plantes

Elles sont obtenues par pulvérisation de la drogue entière. L'intérêt obtenu par rapport aux autres formes existantes est de respecter tous les principes actifs de la plante pour les apporter, intacts, à l'organisme [37].

2.3.2.3 Gélules à huile essentielle

Les gélules à huile essentielle peuvent être réalisées soit à partir d'huile essentielle liquide ou d'huile essentielle micro-encapsulée.

- Les huiles essentielles liquides doivent être fixées sur un support inerte pulvérulent.
- Les huiles essentielles micro-encapsulées: ce sont des huiles essentielles tamponnées enrobées par de la gélatine ce qui limite leur action irritante [38].

2.3.3 Formes semi-solides

2.3.3.1 Pommade

Les pommades à base de plantes médicinales s'utilisent uniquement par voie externe. Elles sont à appliquer en massage léger sur une peau propre. L'action recherchée va ainsi rester locale [32].

2.3.3.2 Cataplasme

Les plantes sont d'abord macérées ou coupées en petits morceaux. Elles sont ensuite appliquées directement sur la zone touchée et recouverte d'un bandage chaud et humide. Le cataplasme calme les douleurs musculaires et les névralgies, soulage les entorses et les fractures et permet d'extraire le pus des plaies infectées [26].

2.3.3.3 Liniment

Un liniment est une préparation semi-solide pour application uniquement cutanée en friction, appartenant à la catégorie des crèmes lipophiles. Il est composé d'huile ou de graisse, ainsi que d'un ou plusieurs principes actifs comme des extraits de plantes ou des huiles essentielles. Le tout forme une substance onctueuse destinée à être frictionnée directement sur la zone à traiter. Le produit est frictionné directement sur l'endroit à traiter [32].

2.4 Classification des composés actifs des plantes

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

2.4.1 Métabolites primaires

Ce sont les matériaux nécessaires à la vie végétale, et qui présentent des activités pharmacologiques d'intérêt thérapeutique à savoir les glucides, les lipides et les dérivés des acides aminés [39].

2.4.1.1 Glucides

Sont des constituants universels des organismes vivants. On englobe dans le groupe des glucides leurs dérivés d'oxydation ou de réduction (acides uroniques, polyols), leurs esters et leurs éthers, leurs dérivés aminés (osamines). Chez les végétaux, on rencontre les glucides

comme éléments de soutien (cellulose), comme réserves énergétiques (amidon), et ils sont considérés comme précurseurs obligés de tous les autres métabolites [39].

On distingue les oses simples, les osides (résultant de la combinaison de plusieurs molécules d'oses (holosides) ou d'oses avec des composés non glucidiques : la génine ou aglycone (hétérosides) [39].

➤ Les oses simples sont caractérisés par leur diversité : pentoses, désoxy-pentoses, hexoses, désoxyhexoses, didésoxyhexoses, acides uroniques, polyols, esters, éthers. Certains sont universels, d'autres spécifiques d'un groupe végétal, certains existent à l'état libre, d'autres engagés dans des combinaisons hétérosidiques (très souvent inclus dans des polymères) [39].

➤ Les osides (oligosaccharides) résultent de la condensation de deux à dix molécules d'oses ; on cite les disaccharides (saccharoses) et les polysaccharides qui résultent de la condensation de plusieurs molécules d'oses [39].

2.4.1.2 Lipides

Ce sont des esters d'acides gras et d'un alcool. Ils sont des constituants des structures cellulaires comme les phospho et glycolipides membranaires, éléments de revêtement comme les cires ou les cutines, ils sont aussi des substances de réserve et des sources d'énergie cellulaire [39].

2.4.1.3 Acides aminés

Les acides aminés sont des métabolites indispensables comme éléments constitutifs des protéines structurales et enzymatiques; ils donnent également naissance à une large variété de métabolisme secondaire (glucosinolates, bétalaines, alcaloïdes) et après désamination tous les composés phénylpropaniques (composés phénoliques) [39].

2.4.2 Métabolites secondaires

Ce sont des substances plus complexes. Dans ce groupe de substances que l'on trouve les molécules les plus intéressantes en thérapeutiques. Elles ne sont pas dénuées d'intérêt non plus pour la plante. On sait que ces composés agissent comme agents de protection vis-à-vis des rayons solaires et des oxydations, et aussi comme des signaux d'échange avec son environnement [16, 28].

Ils sont considérés comme ayant une importance thérapeutique et ils sont classés en fonction de leur structure. On distingue trois grandes familles principales : Composés phénoliques, Terpènes, et Alcaloïdes [40].

2.4.2.1 Composés phénoliques

C'est un groupe chimiquement hétérogène faisant une partie importante du système de défense des plantes [30].

Parmi les polyphénols on distingue :

2.4.2.1.1 PHENOLS SIMPLES

Il existe une très grande variété de phénols, de composés simples comme l'acide salicylique, molécule donnant par synthèse l'aspirine, à des substances plus complexes comme composés phénoliques auxquels sont rattachés les glucosides. Les phénols sont des anti-inflammatoires et des antiseptiques ; exemples de plantes à phénols: la gaulthérie *Gaultheria procumbens* et le saule blanc *Salix alba* [39].

2.4.2.1.2 TANINS

Les tanins sont des composés polyphénoliques ayant la propriété de tanner la peau, c'est-à-dire de la rendre dure et imputrescible, en se fixant sur les protéines. Ce qui explique leur pouvoir tannant, par voie interne ; ils ont un effet anti-diarrhéique. En usage externe, ils imperméabilisent les couches les plus externes de la peau. Les écorces du chêne (*Quercus robur*) et de l'acacia (*Acacia catechu*) sont riches en tanins [39].

2.4.2.1.3 FLAVONOÏDES

On appelle flavonoïdes des composés polyphénoliques présents dans de nombreux organismes, que ce soit au niveau des feuilles, tiges, fleurs, fruits ou de pollens. Il s'agit de pigments colorés qui confèrent à ces organismes la large palette de couleurs qu'ils empruntent. Ils ont un important champ d'action et possèdent de nombreuses vertus médicinales : antioxydants et ils sont particulièrement actifs dans le maintien d'une bonne circulation sanguine.

Certains flavonoïdes ont aussi des propriétés anti-inflammatoires et antivirales, et des effets protecteurs sur le foie. Des flavonoïdes comme l'hespéridine et la rutine, présentes dans plusieurs plantes, dont le sarrasin *Fagopyrum esculentum* et le citronnier *Citrus limon*, renforcent les parois des capillaires et préviennent l'infiltration dans les tissus voisins. Les

isoflavones, que l'on trouve par exemple dans le trèfle rouge *Trifolium rubens*, à effets œstrogéniques, sont efficaces dans le traitement des troubles liés à la ménopause [39].

2.4.2.1.4 COUMARINES

Les coumarines, de différents types, se trouvent dans de nombreux organes végétatifs et possèdent des propriétés très diverses. Certaines coumarines contribuent à fluidifier le sang (mélilot *Melilotus officinalis*) alors que d'autres, soignent les affections cutanées (céleri *Apium graveolens*) [39].

2.4.2.1.5 ANTHRACENOSIDES

Les dérivés hydroxyanthracéniques ou les anthracénosides sont des composés phénoliques hétérosidiques dérivant de l'antracène à degré d'oxydation variable (anthrone, anthranol et anthraquinone) doués de propriétés laxatives à faible dose et purgatives à dose élevée. Exemple de plantes à anthracénosides : Le séné *Senna alexandrina* ; les feuilles et les fruits sont utilisés pour leurs propriétés laxatives dues aux anthracénosides [39].

2.4.2.2 Terpènes

Les terpènes sont le groupe le plus important et le plus diversifié des composés secondaires actifs, le nom de "terpène" est dérivé du mot "térébenthine", qui signifie "résine". Ils sont tous dérivés chimiquement des unités d'isoprène 5-carbone assemblées de manière déférente. Les terpènes sont classés selon le nombre d'unités d'isoprène dans la molécule [40]. Ils sont divisés en : monoterpènes, sesquiterpènes, diterpènes, triterpènes, polyterpènes [41].

Parmi les composés terpéniques on distingue :

2.4.2.2.1 HUILES ESSENTIELLES

Sont des produits de composition généralement assez complexe renfermant les principes volatils contenus dans les végétaux et plus ou moins modifiés au cours de la préparation. Pour extraire ces principes volatils, il existe divers procédés. Deux seulement sont utilisables pour la préparation des essences officinales: celui par distillation dans la vapeur d'eau de plantes à essence de certains de leurs organes, et celui par expression » [29]. Les huiles essentielles ont de multiples propriétés. L'arbre à thé *Melaleuca altemifolia*, par exemple, est fortement antiseptique. Une activité antifongique de l'huile essentielle de thym *Thymus vulgaris* L [39].

2.4.2.2.2 SAPONINES

Les saponines sont des composés qui possèdent un groupement aglycone polycyclique avec un stéroïde (saponines stéroïdiennes) ou un triterpénoïde (saponines triterpénoïdiennes) attaché à une unité glucidique (chaîne mono saccharide ou oligosaccharide) ; ils ont la capacité de réduire la tension de surface et ils sont comme du savon. En formant une mousse dans des solutions aqueuses, ils provoquent l'hémolyse des érythrocytes in vitro [41].

2.4.2.3 Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés organiques contenant au moins un atome d'azote dans un hétérocyclique, ils ne représentent pas un groupe homogène, on peut énumérer quelques types de base d'alcaloïdes : imidazoles, indoles, quinolines, quinozolines, phenylisoquinolines, phenylethylamines, piperidines, purines, pyrrolidines, pyrrolizidines, pyrroloindoles, pyridines et tetrahydroisoquinolines. Les alcaloïdes présentent un éventail diversifié d'actions pharmacologiques, y compris l'analgésie, l'anesthésie locale, la stimulation cardiaque, la stimulation respiratoire et la relaxation, la vasoconstriction, la relaxation musculaire et la toxicité, et beaucoup d'autres actions [40].

2.5 Contrôle de matière première d'origine végétale :

Les contrôles des drogues végétales sont nécessaires en raison d'une grande variabilité du métabolisme secondaire végétal (variabilités inter- et intra-spécifique et variabilité selon l'origine géographique et les conditions de séchage et de conservation de la drogue) et permettent également de détecter d'éventuelles falsifications ou substitutions par des drogues toxiques ou de moindre qualité [42] [43].

La publication de l'OMS (Genève, 1999) « WHO monographs on selected medicinal plants », comporte plusieurs monographies. Le but de ces monographies est de fournir des informations scientifiques sur l'innocuité, l'efficacité et le contrôle qualité et l'assurance de la qualité des plantes médicinales largement utilisées, afin de faciliter leur utilisation appropriée dans les États membres ; ainsi fournir des modèles pour aider les États membres à développer leurs propres monographies ou des formulaires pour ceux-ci ou d'autres médicaments à base de plantes [1].

Chaque monographie comporte deux parties :

- La première partie se compose de résumés des pharmacopées pour l'assurance qualité ; caractéristiques botaniques, de la distribution, des tests d'identité, les exigences de pureté, des analyses chimiques et les constituants chimiques actifs. Dans chaque pharmacopée, la section « Définition » fournit le nom latin binomial, le critère le plus important dans l'assurance de la qualité. Synonymes latins et les noms vernaculaires, répertoriés dans les sections synonymes et les noms vernaculaires sélectionnés, sont les noms utilisés dans le commerce ou par les consommateurs locaux. Une description botanique détaillée est destinée à l'assurance de la qualité aux stades de la production et de la collecte, tandis que la description détaillée de la substance médicamenteuse (sous le matériel végétal d'intérêt : Drogue végétale) est dans le même but au stade de la fabrication et de la commercialisation. Les tests généraux d'identité, les tests de pureté, et les dosages chimiques sont effectués. Lorsque les tests de pureté ne précisent pas les limites acceptées, ces limites devraient être fixées conformément aux exigences nationales par les autorités de l'État membre concerné [1].

- La deuxième partie résume les applications cliniques, la pharmacologie, les contre-indications, les mises en garde, les précautions, les effets indésirables potentiels et la posologie. Cette partie comprend une liste des formes posologiques et des utilisations médicinales classées comme des utilisations appuyées par des données cliniques, les utilisations décrites dans les pharmacopées et dans les systèmes traditionnels de la médecine, et les utilisations décrites dans la médecine populaire pas encore pris en charge par des données expérimentales ou cliniques [1].

Les dernières sections de chaque pharmacologie de la monographie (à la fois expérimentales et cliniques) précisent les contre-indications telles que la sensibilité ou une allergie, comportent des avertissements, les précautions d'emploi y compris la discussion des interactions médicamenteuses, la cancérogénicité, la tératogénicité et les groupes à risque tels que les enfants et les mères allaitantes, les effets indésirables et la posologie [1].

3. HEPATOTOXICITE

3.1 Généralités sur le foie

Le foie est le plus grand organe viscéral, la plus grande glande, et l'un des organes les plus vitaux ; lorsqu'il est sain, il constitue une véritable petite usine de transformation chimique, qui préserve le corps en le purifiant et protège le système immunitaire du risque de surcharge, comme il contrôle l'écoulement et la sécurité des substances absorbées par le système digestif avant leur distribution dans la circulation générale. Une perte totale de la fonction hépatique pourrait conduire à la mort en quelques minutes, démontrant ainsi la grande importance du foie dans notre corps [44].

3.1.1 Anatomie du foie

Le foie est l'organe le plus volumineux des viscères abdominaux : il pèse entre 1400 et 1600 g, soit environ 2 % du poids corporel, Ses dimensions moyennes chez l'adulte sont de : 28 cm de longueur, 15 cm dans le sens antéro-postérieur et 8cm d'épaisseur maximale à droite. Ses dimensions sont relativement plus élevées chez le nouveau-né et l'enfant que chez l'adulte. Il est logé dans l'hypocondre droit à droite de l'estomac. Sa forme est comparée à la moitié supérieure d'un ovoïde horizontal à grosse extrémité droite. Sa couleur est rouge brun, sa consistance est ferme, mais friable ; il est entouré d'une capsule fibreuse mince et résistante : la capsule de Glisson [23].

Le foie comprend quatre lobes : deux gros lobes droit et gauche et deux lobes plus petits, le lobe caudé et le lobe carré, situés sur la face postérieure, irrégulière du foie(49). Il présente une forme asymétrique qui se subdivise en trois faces : face supérieure ou diaphragmatique, face inférieure ou viscérale et une face postérieure [45].

3.1.1.1 Face supérieure

Cette face est convexe et lisse, elle est moulée sur le diaphragme (d'où l'appellation face diaphragmatique). Large dans sa partie droite, progressivement effilée vers la gauche, elle présente à l'union de ses deux tiers droit et gauche, l'insertion du ligament falciforme : repli péritonéal sagittal, pratiquement médian, tendu entre le foie et le diaphragme. Il sépare le foie en deux lobes : un lobe droit volumineux et un autre gauche plus petit (46).

3.1.1.2 Face inférieure

Irrégulièrement plane, inclinée en bas et en avant, cette face est parcourue par trois sillons, deux sillons antéro-postérieurs ou longitudinaux (gauche et droit) et un sillon transversal [47]. Ces trois sillons délimitent au niveau de la face inférieure quatre lobes ; le lobe droit marqué par la présence de trois empreintes (colique, duodénale, et rénal), le lobe gauche marqué par l'empreinte gastrique, le lobe carré, et enfin le lobe spiegel [48].

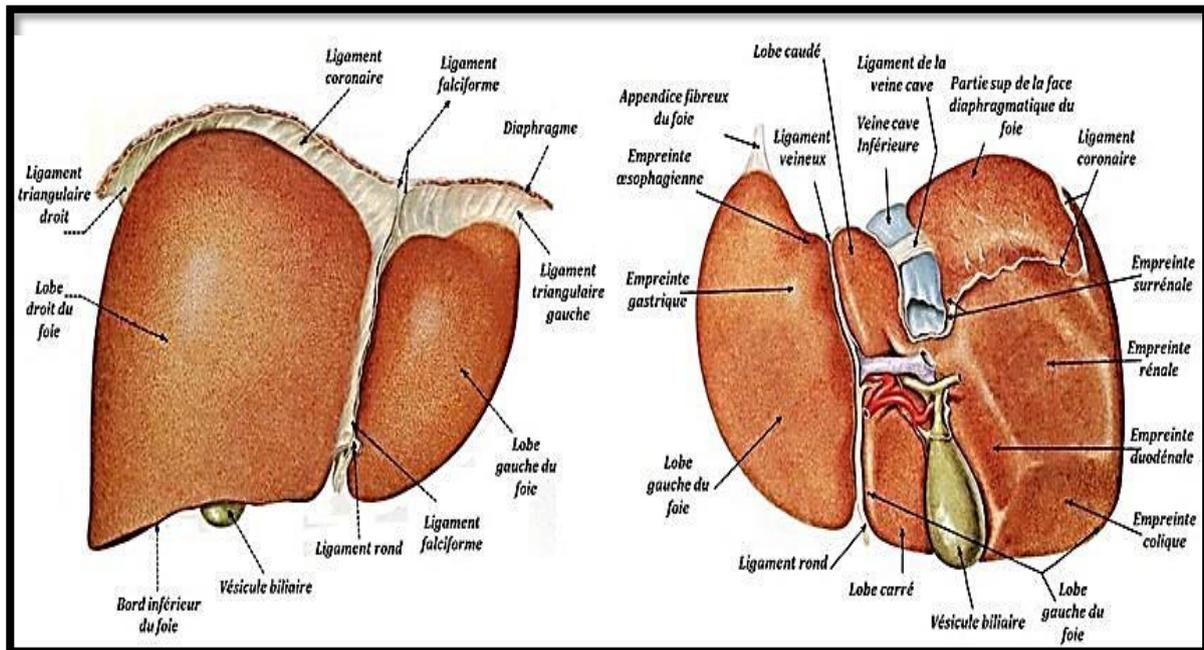


Figure 1 : Face diaphragmatique et viscérale du foie(49)

3.1.1.3 Face postérieure

Cette face est divisée en trois zones par deux sillons longitudinaux, celui de la vésicule biliaire et la fissure du ligament rond ; leurs extrémités supérieures sont réunies par un sillon transverse, le hile ou porte du foie [50].

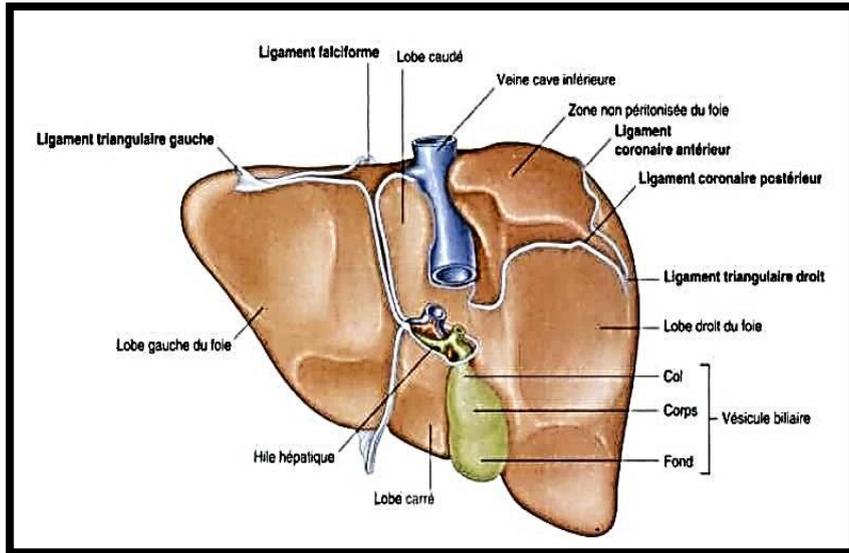


Figure 2 : face postérieure du foie [51]

3.1.2 Histologie du foie

3.1.2.1 Lobule hépatique

La description histologique classique du foie repose sur le concept d'un regroupement des hépatocytes au sein d'unités anatomiques que sont les lobules hépatiques. Un lobule hépatique représente une portion du parenchyme hépatique, dont la forme est celle d'un prisme polyédrique aux limites constituées par le tissu conjonctif, accompagnant les axes vasculaires et biliaires.

Chez l'homme, les lobules hépatiques ne forment pas des entités nettement individualisées comme ci-dessus décrites. Les lames parenchymateuses sont en continuité d'un lobule à l'autre et les limites entre les lobules n'apparaissent que dans des situations pathologiques telles que la cirrhose. On dit de ce fait que chez l'homme les lobules constituent des unités anatomiques virtuelles [52, 56].

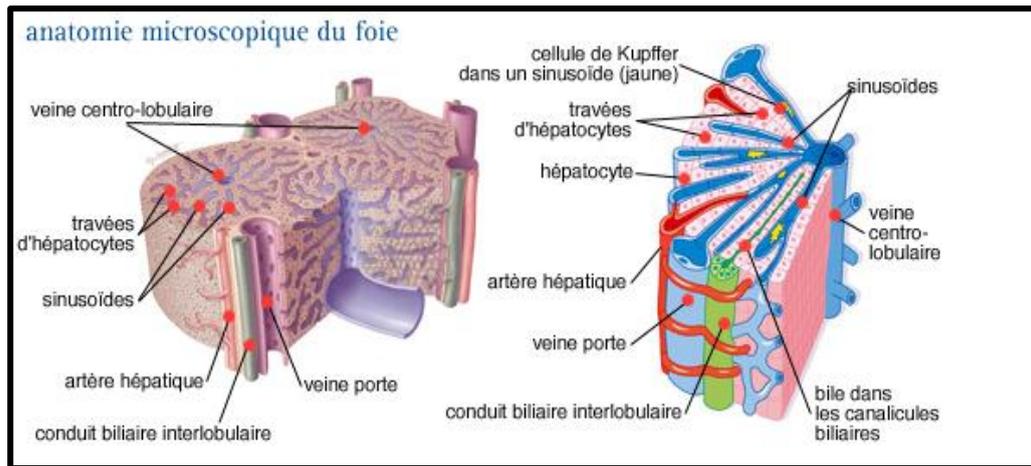


Figure 3 : Anatomie microscopique du foie [53]

3.1.2.2 Types de cellules hépatiques

3.1.2.2.1 HEPATOCYTES

Les hépatocytes sont des cellules polyédriques de 20 μm de long sur 30 μm de large environ. Ils représentent 60 % des cellules du foie humain. Environ 25 % des hépatocytes sont binuclées. Le noyau de ces cellules est rond ou ovalaire situé au centre de l'hépatocyte. Ces cellules ne se divisent que rarement dans le foie normal [54]. Les hépatocytes sont responsables de la formation de la bile et des différentes réactions métaboliques [55].

3.1.2.2.2 CELLULES SINUSOÏDALES ENDOTHELIALES

Les cellules sinusoiïdales endothéliales tapissent les parois des sinusoides hépatiques et permettent la diffusion des molécules de faible poids moléculaire (60). Avec leur structure lâche (pas de membrane basale) elles favorisent les échanges entre le sang et les hépatocytes, permettant ainsi une meilleure oxygénation des hépatocytes et une élimination plus efficace des xénobiotiques [56].

3.1.2.2.3 CELLULES EPITHELIALES BILIAIRES

Ces cellules bordent les canaux biliaires intra-hépatiques. Elles sont donc en contact direct avec les hépatocytes [57].

3.1.2.2.4 CELLULES D'ITO

Les cellules stellaires ou Ito constituent 5% des cellules hépatiques et se situent dans l'espace péri-sinusoiïdal entre la surface baso-latérale des hépatocytes et le côté anti-luminal des cellules endothéliales sinusoiïdales. Elles ont la fonction de stocker les graisses, et la

vitamine A. Ces cellules produisent des cytokines, des facteurs de croissance et des protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène et l'élastine [58].

3.1.2.2.5 CELLULES DE KUPFFER

Les cellules de Kupffer représentent 5 à 10 % des cellules hépatiques. Elles sont des macrophages hautement mobiles localisées à l'intérieur de la micro-vascularisation sinusoidale, attachées à la face luminale des cellules endothéliales de la sinusoidale [58].

3.1.3 Physiologie du foie

Le foie est un organe vital qui exerce plusieurs fonctions physiologiques essentielles au bon fonctionnement de l'organisme dont on peut citer :

3.1.3.1 Fonction métabolique

Le foie participe pratiquement à toutes les fonctions métaboliques de l'organisme, à la fois dans l'anabolisme et le catabolisme; Il représente de ce fait, une véritable usine métabolique dont la destruction totale du foie est incompatible avec la vie [48].

3.1.3.1.1 METABOLISME DES GLUCIDES

Les hépatocytes jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides en assurant le maintien d'une glycémie normale. Cependant, lorsque la concentration sanguine en glucose atteint un niveau trop élevé, celui-ci est converti en glycogène (glycogénèse) et stocké dans les hépatocytes ; quand, au contraire, cette concentration devient trop faible, les cellules hépatiques dégradent les réserves de glycogène (glycogénolyse). Les hépatocytes peuvent synthétiser le glycogène à partir des lipides ou des protides (néoglucogénèse) et convertir en glucose différentes substances non glucidiques telles que les acides aminés (gluconéogénèse) [49, 50].

3.1.3.1.2 METABOLISME DES LIPIDES

Les hépatocytes se montrent très actifs dans le métabolisme des lipides. Ils captent ainsi les acides gras et les estérifient en triglycérides qu'ils stockent [59]. Ils synthétisent également du cholestérol, des phospholipides et des lipoprotéines plasmatiques [51].

3.1.3.1.3 METABOLISME DE PROTEINES

Les hépatocytes ont un rôle essentiel dans la synthèse de protéines sanguines. En effet, le foie est capable de produire des protéines de la coagulation, des protéines plasmatiques de transport et de l'inflammation ou encore des protéines rentrant dans le métabolisme du fer.

Les hépatocytes assurent aussi le traitement des déchets toxiques du catabolisme des protéines, l'ammoniaque et le convertit en urée, qui va être éliminé par la suite dans les urines(60).

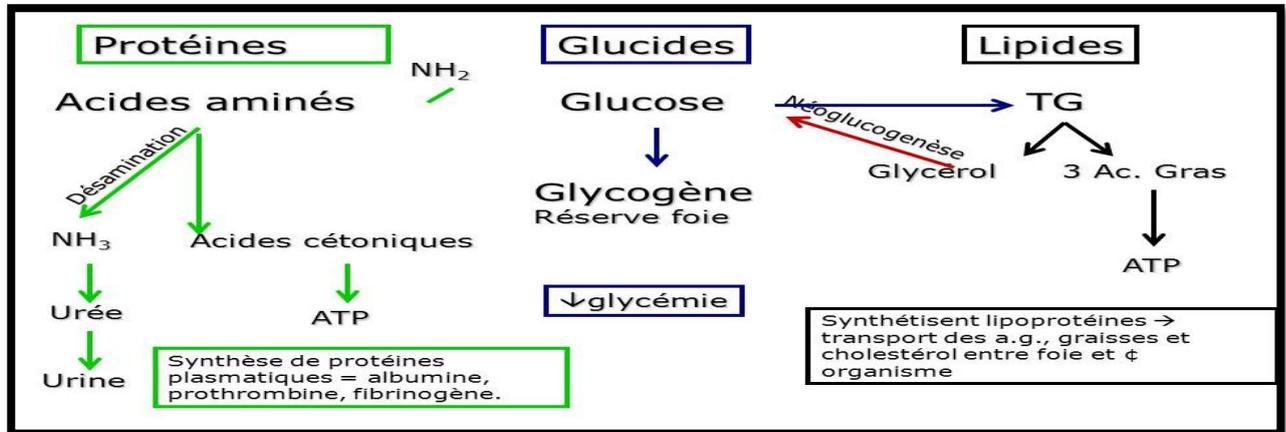


Figure 4 : Les fonctions métaboliques du foie(56)

3.1.3.2 Fonction biliaire

La bile est la sécrétion exocrine du foie, son principal rôle est de favoriser l'absorption des graisses grâce aux sels biliaires. Chez l'homme, les hépatocytes secrètent quotidiennement environ 1L de bile. La bile est un liquide jaune (bile hépatique) ou vert olive (bile vésiculaire). Son pH est basique entre 7.6 et 8.6. Elle est principalement formée d'eau (97 % pour la bile hépatique et 87 % pour la bile vésiculaire) et d'acides biliaires (1.5 à 3 % de la matière sèche de la bile), de phospholipides (appelés lécithines), de cholestérol (rendu soluble par les sels biliaires et la lécithine), de pigments biliaires (déchets provenant de la dégradation de l'hémoglobine et donnant sa couleur à la bile) et d'ions notamment de bicarbonates (57). La bile est sécrétée en continu par le foie, puis éventuellement stockée dans la vésicule biliaire qui la concentre ce qui explique une composition différente entre la bile hépatique et la bile vésiculaire (57).

3.1.3.3 Fonction de détoxification

Les hépatocytes jouent un rôle important dans le métabolisme des xénobiotiques, des médicaments, et des composés qui sont étrangers à l'organisme, par la modulation de leur efficacité et de leur toxicité. Les substances endogènes hydrosolubles sont habituellement excrétées sans modification dans les urines, tandis que le médicament qui est généralement liposoluble, subit dans le foie une double modification qui le transforme en un métabolite à réactif hydrosoluble, généralement moins efficaces et moins toxiques, qui sera plus

facilement éliminés par l'organisme. La phase 1 est une oxydation, la phase 2 est une conjugaison du métabolite oxydé, généralement à l'acide gluconique [59].

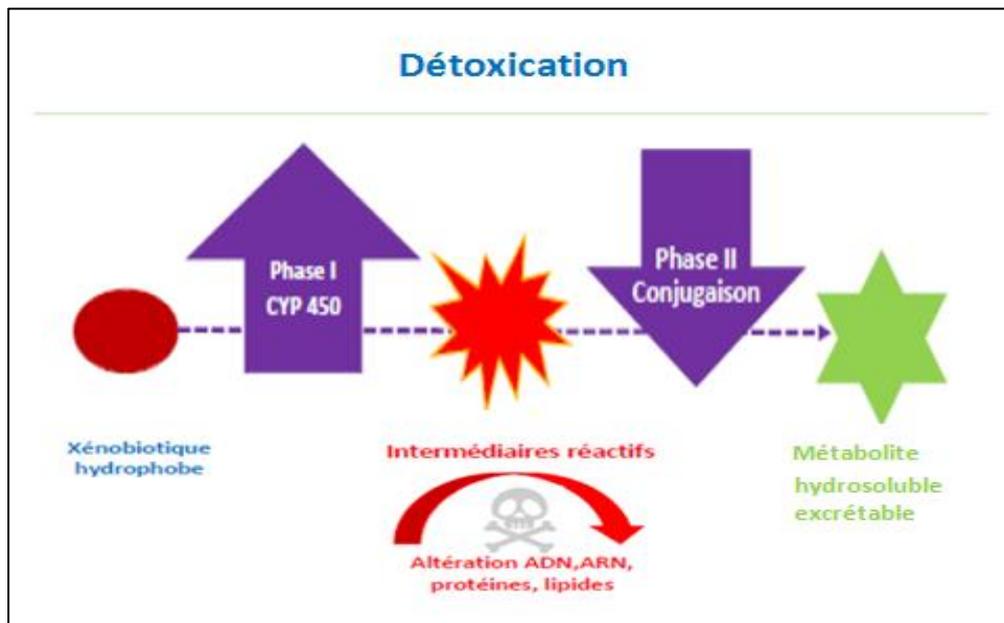


Figure 5: Fonction de détoxification du foie [61].

3.1.3.4 Marqueurs hépatiques

Le bilan hépatique sanguin est réalisé pour diagnostiquer certaines pathologies du foie. On peut doser plusieurs éléments dont les enzymes hépatiques : alanine Amino-transférase (ALAT), aspartate amino-transférase (ASAT), gamma-glutamyl transférase (GGT), phosphatase alcaline (PAL), la bilirubine et l'albumine. Le dosage de ces protéines permet d'évaluer les capacités de synthèse du foie [60].

Les ALAT et ASAT font partie des « transaminases » alors que les PAL et la GGT sont appelées enzymes cholestatiques [61].

Le bilan hépatique est prescrit lors d'un bilan sanguin complet, mais aussi dans certaines situations comme l'amaigrissement inexplicé, d'alcoolisme, dans le suivi de certains traitements médicamenteux, ou suite à certains symptômes comme l'ictère (jaunisse), les nausées et les vomissements [58].

3.1.3.4.1 TRANSAMINASES (ASAT, ALAT)

Les transaminases (ASAT et ALAT) sont des enzymes présentes à l'intérieur des cellules (enzymes intracellulaire). On distingue deux types de transaminases :

Les ASAT, anciennement désignées TGO, sont présentes surtout dans le foie, les muscles, le cœur, les reins, le cerveau et le pancréas.

Les ALAT, anciennement désignées TGP, sont relativement spécifiques du foie (60).

Ce sont des bons marqueurs des maladies du cœur et du foie. Les médecins demandent le dosage des transaminases en cas de symptômes généraux tels qu'une fatigue, une baisse de forme, des nausées, un ictère (jaunisse), et en cas de suspicion d'une atteinte hépatique [61][62].

L'augmentation d'ASAT et surtout d'ALAT dans le sang est due à leur libération d'une façon anormale par les cellules hépatiques endommagées par une inflammation à l'origine d'une lésion cellulaire (cytolysse hépatique) et, notamment, dans toutes les atteintes hépatiques (qu'elles soient virales, microbiennes, toxiques, médicamenteuses) et les cancers du foie; elle peut également être liée à un infarctus du myocarde, à des parasitoses, à des pancréatites, à des atteintes musculaires. La prise de certains médicaments et une consommation excessive d'alcool peuvent faire augmenter le taux de transaminases. La surcharge pondérale est également un facteur de hausse des transaminases(62).

Les normes conventionnelles sont : ASAT (TGO) : < 40 U/L ; ALAT (TGP) : < 41 U/L (62).

3.1.3.4.2 BILIRUBINE

La bilirubine est le produit de dégradation des hémoprotéines, dont le principal est l'hémoglobine. La bilirubine non conjuguée est hydrophobe et potentiellement neurotoxique à fortes concentrations plasmatiques. Elle circule dans le sang liée à l'albumine. C'est la fraction non conjuguée non liée à l'albumine de la bilirubine qui peut passer la barrière hémato-encéphalique et entraîner des lésions cérébrales à l'origine d'un ictère nucléaire. Dans l'hépatocyte, la bilirubine est conjuguée à l'acide glucuronique par la bilirubine uridine diphosphate glucuronosyltransférase. La bilirubine conjuguée peut être éliminée dans la bile, Bilirubine totale : < 21 $\mu\text{mol/L}$. Les causes d'ictère sont nombreuses. Elles peuvent entraîner une augmentation de la bilirubine non conjuguée ou de la bilirubine conjuguée [63 ,64].

3.1.3.4.3 GGT

Les gamma-GT sont des enzymes dont on les retrouve au niveau des membranes cellulaires des différents organes : reins, pancréas, intestin, rate, poumons, foie, cerveau, cœur et prostate. Ces enzymes participent au transfert des acides aminés entre les cellules. Un

taux élevé de gamma-GT peut être le signe d'une affection hépatobiliaire, hépatites chroniques et aiguës, virales, médicamenteuses, alcoolotoxiques, cirrhose alcoolique, métastases hépatiques, tumeurs primitives hépatiques, cholestases, stéatoses ; la valeur normale de GGT est <60 U/ [65].

3.1.3.4.4 PAL

Les phosphatases alcalines sont des isoenzymes membranaires dont le rôle reste mal connu. Elles existent dans la plupart des tissus. Le dosage sérique des phosphatases alcalines est surtout le reflet de l'activité des isoenzymes hépatique et osseuse. Les phosphatases alcalines s'ascensionnent de manière physiologique au cours du troisième trimestre de grossesse et lors de la croissance osseuse (période néonatale et adolescence). L'augmentation des phosphatases alcalines associée à une élévation des gamma-glutamyl-transpeptidases signe une atteinte hépatique. La plupart des maladies du foie (hépatite virale, auto-immune, cirrhose, cirrhose biliaire primitive, tumeur, granulomatose, etc.) et des voies biliaires entraînent une élévation des phosphatases alcalines. L'ascension isolée des phosphatases alcalines doit faire suspecter une atteinte osseuse. Il existe donc une élévation physiologique des phosphatases alcalines (croissance, grossesse notamment) et une ascension pathologique devant faire rechercher une maladie hépatique ou osseuse en premier lieu [66].

3.1.3.4.5 ALBUMINE

L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma. Synthétisée par le foie, cette protéine plasmatique d'un poids moléculaire de 66 kDa représente environ 50 % des protéines plasmatiques (concentration plasmatique de l'ordre de 35-50 g/l chez l'adulte) [67].

En clinique humaine, on n'observe pas d'augmentation du taux de l'albumine si ce n'est, de manière transitoire, dans les états d'hémoconcentration. La diminution du taux d'albumine s'observe dans les atteintes hépatiques (diminution de la synthèse), les états de dénutrition (apports insuffisants en protéines), dans les situations d'expansion des liquides biologiques (oedèmes, ascite) ainsi qu'au cours de pertes (syndrome néphrotique, brûlures étendues,..). Au cours de la grossesse, le taux d'albumine plasmatique diminue par effet d'hémodilution [68].

3.2 Symptômes des atteintes hépatiques

3.2.1 Ictère

L'ictère est une anomalie de la coloration (jaunâtre) de la peau et des muqueuses causée par une hyperbilirubinémie. L'ictère devient visible lorsque le taux de bilirubine est d'environ 2 à 3 mg/dL (34 à 51 micromoles/L).

L'hyperbilirubinémie peut concerner principalement la bilirubine non conjuguée ou conjuguée.

L'hyperbilirubinémie non conjuguée est le plus souvent provoquée par ≥ 1 des troubles suivants:

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

L'hyperbilirubinémie conjuguée est le plus souvent provoquée par ≥ 1 des troubles suivants:

- Dysfonctionnement des hépatocytes (dysfonctionnement hépatocellulaire).
- Ralentissement de l'évacuation de la bile par le foie (cholestase intrahépatique).
- Obstruction du flux biliaire extrahépatique (cholestase extra-hépatique) [69].

3.2.2 Hépatomégalie

L'hépatomégalie est une hypertrophie du foie, palpable sous le rebord costal droit. Il peut s'agir d'une augmentation de volume de l'organe en entier, d'un lobe en particulier ou d'un secteur plus circonscrit. Dans la majorité des cas, l'hépatomégalie est asymptomatique [70].

Il s'agit d'un signe médical non spécifique dont les causes peuvent être multiples. Parmi ces causes, on peut citer :

- La consommation excessive d'alcool et les maladies qui y sont associées, comme l'accumulation de gras dans le foie (stéatose), la cirrhose.
- L'hémochromatose (excès en fer) et les hépatites virales (hépatites A, B, C, D et E).
- Le diabète, l'obésité ou de mauvaises habitudes alimentaires.

- L'accumulation des substances toxiques, tels que les produits chimiques industriels (La tétrachlorure de carbone et le chloroforme), certains médicaments tels que l'acétaminophène et l'amoxicilline [70].

3.2.3 Ascite

L'ascite est définie comme la présence d'un liquide non sanglant dans la cavité abdominale pouvant entraîner un inconfort abdominal et des difficultés respiratoires. Une des principales causes de l'ascite est la cirrhose hépatique [71].

3.3 Physiopathologie du foie

Les affections pouvant nuire au bon fonctionnement du foie sont multiples. On distingue :

3.3.1 Stéatose

La stéatose hépatique, aussi nommée « le foie gras », est un trouble lié à l'accumulation de lipides dans le foie, formant des dépôts. C'est un stade de maladie réversible, qui peut cependant évoluer vers la fibrose voire la cirrhose si aucune mesure n'est prise [71].

3.3.2 Fibrose et cirrhose hépatique

Chez un patient atteint d'une maladie du foie, un tissu cicatriciel remplace les cellules hépatiques endommagées : c'est la fibrose hépatique. Selon l'ampleur des dommages subis par le foie, la fibrose peut-être plus ou moins importante, et l'on distingue plusieurs stades. Le stade 1 désigne une fibrose légère, le stade 3, une fibrose sévère. Cette fibrose hépatique évolue progressivement vers une cirrhose à partir du stade 4, lorsqu'il existe dans tout le foie une quantité exagérée du tissu cicatriciel [51].

La cirrhose est la conséquence de toute maladie hépatique chronique : hépatite virale, hépatite alcoolique, hépatite auto-immune...etc , ou plus rarement un excès en graisses ou en fer, agissent comme autant d'agressions sur les cellules. Lorsque l'agression est répétée, les cellules sont endommagées et détruites [5].

3.3.3 Cancer du foie

Le cancer du foie se manifeste lorsque des cellules anormales se forment de façon incontrôlée dans ses tissus. Il s'agit le plus souvent d'un carcinome hépatocellulaire c'est le cancer primitif qui prend naissance dans les cellules du foie (appelées hépatocytes). Le cancer

secondaire ou métastatique provient d'un cancer qui s'est d'abord formé ailleurs dans l'organisme avant de se propager dans le foie par voie sanguine [12].

Dans la plupart des cas, ce cancer résulte de la complication d'une maladie chronique du foie (cirrhose ou hépatite B ou C), elle-même due à une consommation excessive d'alcool, à l'infection par un virus ou à d'autres causes plus rares. De manière rare, le cancer se développe sur un foie sain, sans cirrhose et sans hépatite [12].

3.3.4 Hépatites

L'hépatite est une inflammation du foie qui peut causer une myriade de problèmes de santé et être mortelle [72].

3.3.4.1 Hépatites virales

Il existe cinq souches principales du virus de l'hépatite, appelées types A, B, C, D et E. Bien qu'elles causent tous des maladies du foie, ces souches présentent des caractéristiques très différentes, notamment en ce qui concerne les modes de transmission, la gravité de la maladie, la répartition géographique et les méthodes de prévention. En particulier, les types B et C entraînent des maladies chroniques chez des centaines de millions de personnes et, ensemble, sont la cause la plus fréquente de cirrhose du foie, de cancer et de décès liés à l'hépatite virale [72].

3.3.4.2 Hépatites médicamenteuses

Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme des médicaments, en effet il est le lieu de passage de la plupart d'entre eux et il est le seul à pouvoir les détoxifier afin qu'ils puissent être éliminés par le rein. Le foie en détoxifiant les médicaments peut subir des toxicités qui seront responsables de lésion du foie. Les mécanismes de toxicité sont souvent liés à des activités enzymatiques inhabituelles, telles que celles produites par le paracétamol à doses élevées [73].

La plupart des médicaments peuvent induire une hépatite, il est donc important de réaliser un interrogatoire afin d'étudier les prises médicamenteuses, ainsi que la prise d'alcool ou des risques liés à certains virus [73].

3.4 Systèmes de détoxification et protection hépatiques

Certaines substances qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme : le rôle du foie est de dégrader ces substances en produits non-toxiques. Les produits liposolubles sont ensuite reversés dans la bile, puis dans l'intestin, et éliminés dans les selles. Les produits hydro-solubles sont reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins où ils sont éliminés par les urines. Ainsi, l'ammoniaque, qui est naturellement produite par le côlon lors de la décomposition du contenu digestif, possède une forte toxicité neurologique. Menée au foie par la veine porte, celle-ci est dégradée par les cellules hépatiques en urée, puis éliminée dans les urines [74].

Le foie joue aussi un rôle essentiel dans le cycle de décomposition de l'hémoglobine. Les globules rouges ont une durée de vie d'environ 120 j. À l'issue de cette période, ils sont détruits dans la rate, où la dégradation de l'hémoglobine produit de la bilirubine libre. La bilirubine libre est toxique et peut être nocive; elle possède une couleur jaune caractéristique. Elle parvient au foie par voie sanguine et y est transformée en bilirubine conjuguée, non toxique. Celle-ci est ensuite déversée dans la bile, dont elle est un des composants majeurs : c'est elle qui est responsable de la couleur jaunâtre de la bile et, lors de son évacuation par l'intestin, donne la couleur jaune/marron des selles [74].

L'alcool (éthanol) ingéré parvient aussi jusqu'au foie. Absorbé par les cellules hépatiques, il est transformé en acétaldéhyde puis en acétate. Ces substances sont reversées dans le sang et éliminées par voie rénale. Mais l'éthanol et l'acétaldéhyde ont un effet toxique sur les cellules hépatiques : elles possèdent des propriétés chimiques qui perturbent gravement leur fonctionnement, et entraînent la stéatose hépatique [75].

Les médicaments pris par voie orale parviennent de la même façon au foie : celui-ci absorbe et élimine une partie des substances actives du médicament. Les dosages des médicaments prennent en compte cette intervention du foie, qu'on appelle « effet de premier passage » [74].

Un certain nombre de substances dites endobiotiques (produits du métabolisme cellulaire endogène) ou xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme, apportées par l'alimentation, les médicaments...), sont à considérer comme des déchets organiques. Ces substances, quelle qu'en soit l'origine, peuvent être potentiellement toxiques pour l'organisme.

Cependant, notre organisme possède tous les mécanismes nécessaires pour en assurer leur élimination. Les substances hydrosolubles sont éliminées directement dans les urines. Pour d'autres substances (de plus en plus nombreuses dans notre environnement et qui sont liposolubles), elles doivent être modifiées pour permettre leur élimination. Le foie partage avec les intestins la prise en charge des endobiotiques et des xénobiotiques grâce à une activité enzymatique qui se déroule en deux phases [76].

3.4.1 Phase I ou transformation ou fonctionnalisation

La phase I de détoxification est dite « inductible » car elle augmente avec une exposition accrue aux toxiques. Cette phase I prépare l'élimination. C'est un processus de « nettoyage » au cours duquel des substances liposolubles (médicaments, café, histamine, hormones exogènes ou endogènes, acide arachidonique, benzopyrènes, insecticides, alcool...) sont neutralisées et d'autres transformées en métabolites intermédiaires beaucoup plus hydrophiles que les molécules d'origine, par des réactions enzymatiques de type « oxydatif » [76].

Les enzymes de phase I, majoritairement actives, sont des enzymes ubiquitaires à cytochrome P (CYP) et notamment les CYP450. De plusieurs classes (CYP1, CYP2, CYP3), chez l'homme, le CYP3A4 est quantitativement le plus important : il représente jusqu'à 50 % du contenu hépatique en CYP 450. Sensibles à de nombreux facteurs environnementaux (radicaux libres, acidité, métaux lourds...), l'activité de ces enzymes est soumise à des variations et peuvent soit augmenter avec certains médicaments (anti-infectieux par exemple), quelques plantes (dont le millepertuis), le tabac et l'alcool, ce qui peut entraîner la réduction de l'efficacité de certains principes actifs, soit diminuer avec certains médicaments (antifongiques azotés par exemple), ou le pamplemousse (jus ou fruit), ce qui peut entraîner l'augmentation de l'efficacité de certains principes actifs [76].

Au cours de ces réactions (essentiellement de type oxydatif), une grande quantité de radicaux libres instables oxygénés sont générés. Pour compenser ce stress oxydant, il existe un système de défense par des agents antioxydants [76].

3.4.1.1 Système de défense par des agents anti-oxydants

Un certain nombre de mécanismes de protection endogène (enzymatique et non enzymatique) et exogène ayant pour but d'atténuer ou d'empêcher les effets nocifs des espèces réactives oxygénées et des radicaux libres [76].

3.4.1.1.1 SYSTEME ENZYMATIQUE ENDOGENE

Il est représenté essentiellement par les enzymes suivants :

- **Superoxyde dismutase (SOD)** : Les superoxydes dismutases sont des métalloprotéines responsables de la dismutation spontanée du radical superoxyde en peroxyde d'hydrogène [76].

- **Catalase** : La catalase est une enzyme héminique capable de transformer le peroxyde d'hydrogène (généralement produit par les SOD) en eau et oxygène moléculaire. Elle est essentiellement présente dans les peroxyosomes, mais aussi dans les mitochondries et le cytoplasme [77].

- **Glutathion peroxydase (GPx)** :

Les GPx jouent le même rôle catalytique que la catalase, à savoir la détoxification du peroxyde d'hydrogène et des peroxydes lipidiques en couplant leur réduction à l'oxydation d'un substrat réducteur, le glutathion. Les différentes isoenzymes (5 isoformes, GPx1-4 et GPx6) contiennent dans leurs sous-unités (une ou quatre selon l'isoforme) un atome sélénium sous forme de sélénocystéine. Elles fonctionnent toutes selon un même schéma catalytique [78].

- **Glutathion-S-transférase (GSH)** : le GSH est impliqué dans de nombreux processus métaboliques, parmi lesquels la prévention de l'oxydation des groupements thiols grâce à son pouvoir réducteur. Il piège les espèces réactives de l'oxygène car il réagit notamment avec le radical hydroxyle. Il est intéressant de noter que le GSH peut chélater les ions Cu^{+2} et ainsi limiter leur participation à la génération de radicaux libres. Le GSH est aussi un substrat des glutathions peroxydases séléno-dépendantes (GPx). Cette enzyme antioxydante utilise le GSH comme source principale d'hydrogène. La réaction nécessite deux molécules de GSH et produit une molécule de GSSG. Le GSSG formé est soit expulsé soit régénéré dans les conditions physiologiques par le système glutathion réductase/Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit (NADPH) [78].

Le ratio GSH/GSSG est hautement régulé par le système glutathion réductase. Cependant, si le niveau de stress excède la capacité de la cellule de réduire le GSSG, ou d'autres facteurs limitant la réaction de réduction de GSSG, GSSG peut s'accumuler. Par conséquent, le rapport de GSH/GSSG est un indicateur dynamique du stress oxydant [78].

3.4.1.1.2 SYSTEMES NON ENZYMATIQUES

L'organisme se protège par un ensemble de systèmes antioxydants. Certains composés antioxydants comme les vitamines E, C, l'ubiquinone ou les caroténoïdes apportés par les aliments agissent en piégeant les radicaux et en captant l'électron célibataire, les transformant en molécules ou ions stables. Des composés endogènes jouent le même rôle, dont le glutathion réduit qui protège non seulement contre les radicaux libres, mais aussi contre les peroxydes. D'autres composés antioxydants ont été identifiés, notamment les métallothionéines [79].

L'indice TAC (Total Antioxydant Capacity) varie beaucoup en fonction des vitamines (C et E), du coenzyme Q10, du curcuma, des omega 3 ou du glutathion... Les produits de cette transformation (métabolites intermédiaires) de la Phase I sont toujours instables et souvent plus toxiques que les substances d'origine. Afin de réduire leur instabilité et favoriser leur élimination, elles doivent être associées (conjuguées) avec une ou plusieurs molécules. C'est la phase 2 dite de conjugaison de la détoxification [76].

3.4.2 Phase II: conjugaison de la détoxification

Les réactions de conjugaison de la phase 2 préparent les xénobiotiques pour l'excrétion. Lors de cette phase, les métabolites intermédiaires de la phase 1 sont conjugués avec des molécules grâce à l'action d'enzymes de phase 2 (les transférases), qui sont activées grâce aux vitamines B et C en particulier ainsi que de minéraux cofacteurs enzymatiques tels que le zinc, le sélénium, le magnésium, le manganèse, le cuivre...[74].

Les molécules conjuguantes (acide glucuronique, radical acétyle et méthyle, acides aminés : taurine, glycocholate, acide glutamique, cystéine, arginine, ornithine, glutathion, groupesulfate) assurent la transformation des métabolites intermédiaires en molécules complètement hydrophiles (solubles dans l'eau), qui seront éliminées en phase aqueuse dans la bile via les intestins et par les reins [80].

Il existe 6 mécanismes principaux de conjugaisons [80] :

- la glucuronidation : la plus fréquente, elle couple les toxines avec le glucuronate (la plupart des médicaments et des œstrogènes). En cas de dysbiose, la bêta-glucuronidase produite par les bactéries de l'intestin peut décomposer les glucuronides conjugués et favoriser la réabsorption des toxines, des hormones...

- la conjugaison au glutathion : indispensable dans la prise en charge de certains xénobiotiques (médicaments et alcool) et cancérogènes ; le glutathion est important dans la contribution à réduire la présence des métaux lourds par ses remarquables propriétés antioxydantes.
- la sulfation: est une voie de détoxication des substances contenant du soufre (médicaments, additifs, toxines des bactéries intestinales et environnementales). Elle constitue une voie métabolique principale des hormones thyroïdiennes, stéroïdiennes et des neurotransmetteurs.
- l'acétylation : elle assure le métabolisme des sulfamides et de l'histamine.
- la méthylation : est une voie de métabolisme des œstrogènes et biotransformation de l'homocystéine en méthionine, en présence de cofacteurs tels B6, B9, B12 et choline.
- la conjugaison des acides aminés : assure la glycination et conjugaison de la taurine.

La phase III d'élimination (réalisée par les intestins et les reins), elle est physiologique et dépend du bon fonctionnement des émonctoires [80].

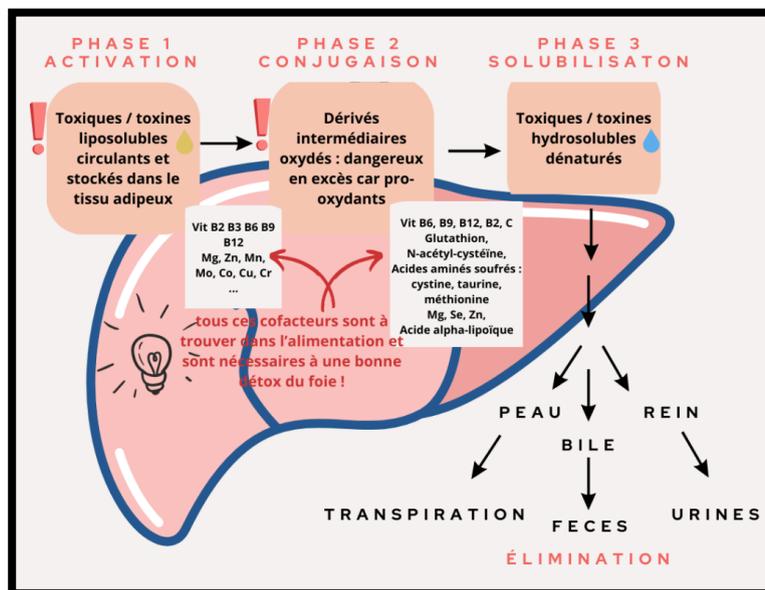


Figure 6 : Les étapes de détoxication hépatique [80]

4. Substances bioactives à effet hépatoprotecteur

4.1 Mécanisme de l'effet hépatoprotecteur :

Le mécanisme d'hépatoprotection par les composants des plantes exerce généralement de multiples effets. Bien qu'ils montrent une hépatoprotection due à un effet antioxydant. Il existe d'autres effets anti-inflammatoires, ainsi cholagogue et cholérétique [81].

4.1.1 Mécanisme antioxydant

Les cellules hépatique possèdent des mécanisme de défense endogène enzymatique et non enzymatique , qui de manière générale ,suffisent à renverser le stress oxydant ,résultant du métabolisme aérobie, appelé antioxydant. Un antioxydant peut être défini comme toute substance qui est capable à la concentration relativement faible, de réduire les radicaux libres, un déséquilibre entre le système de défense antioxydant et la production de radicaux libres entraine des lésions biochimiques au niveau des cellules hépatique du fait de leurs conséquences sur le plan moléculaire, telles que les altérations au niveaux des protéines et , l'apparition de cassures au niveaux de la Nicotinamide Adénine Dinucléotide (ADN), ou des atteintes de l'intégrité de la membrane cellulaire par l'induction de la peroxydation lipidiques [82].

4.1.2 Mécanisme anti-inflammatoire

Une inflammation par définition est une réaction de défense immunitaire contre les agressions ,qui se manifeste par une rougeur ,un gonflement, une sensation de chaleur, une douleur qui semble pulser, au cours du processus inflammatoire une production d'une grande quantité d'oxyde nitrique (NO) pour maintenir la dilatation des vaisseaux sanguins ,mais des fortes concentration peuvent conduire aux dommages oxydatifs ,car le NO peut agir avec l'anion superoxyde conduisant à la formation de peroxyde nitrite qui provoque l'endommagement des macromolécules cellulaires . Une production en excès de NO durant une inflammation chronique résulte au développement de la cirrhose hépatique. Le nombre de composés phytochimiques, trouvé dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti-inflammatoires, beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclo-oxygénase et la lipoxygénase ainsi que par autre mécanisme. Parmi les composés qui possèdent l'activité anti-inflammatoire : les flavonoïdes ,les flavones, et

les flavonols sous forme glycolysées ou libres comme la quercétine,myrecétine ont une activité inhibitrice de la cyclo-oxygénase (COOX) [81].

4.1.3 Mécanisme cholagogue et cholérétique

La dyspepsie est définie par des troubles de la digestion qui ne sont pas associés à aucune lésion organique ni aucun désordre hormonal. Certain de ces troubles sont dus à la mauvaise digestion des lipides de l'alimentation ,engendrés par un défaut de sécrétion de la bile d'origine hépatobiliaire ,la bile permet la formation de micelles nécessaire à la digestion des lipides par la lipase pancréatique . Ceci se produit en général après la prise d'un repas riche en graisses ou d'une manière plus fréquente chez les patients souffrant d'une paresse de la motricité vésiculaire . On peut aider l'organisme par une cure à base des plantes qui visera à augmenter la production et l'excrétion de la bile c'est effet cholérétique, ainsi que la contraction de la vésicule biliaire ; c'est effet cholagogue [82].

4.1.3.1 Plantes cholérétiques

Elles augmentent la production de la bile et facilitent ainsi son élimination par augmentation de volume produit et stocké dans la vésicule biliaire , la consommation de ces extraits de plantes est contre indiquée chez les patients présentant des calculs biliaires ou une obstruction quelconque du voie biliaires. L'artichaut parmi les plantes meilleures connues pour son effet cholérétique, la cynarine est le composé chimique extrait des feuilles de la plante d'artichaut fait partie de la famille de composés des polyphénols . La cynarine est alors conjuguées aux molécules d'acide glycuronique,et le dérivé ainsi constitué est entraîné dans les voies biliaires pour être évacué. Cette augmentation du flux biliaires est l'effet cholérétique. Les feuilles de romarin contiennent trois espèces chimiques lui confèrent des activités pharmacologiques différentes parmi lesquelles l'acide rosmarinique qui appartient à la famille des polyphénols ,il est conjugué au niveau hépatique puis dégradés en acide caféique, composé connu pour provoquer la vidange de la vésicule biliaire et également présent dans l'artichaut [83].

4.1.3.2 Plantes cholagogues

Elles ont pour propriété la contraction de la vésicule biliaire, ce qui en facilite la vidange. Tout comme les plantes cholérétiques, la consommation de ces extraits de plantes est également contre indiquée chez les patients présentant des calculs biliaires ou une

obstruction des voies biliaires. Les feuilles de la plante boldo contiennent plusieurs composés pharmacologiquement actifs, des alcaloïdes dont le plus connu est la boldine, les huiles essentielles riches en 1-8 cinéole, l'ascaridole et des polyphénols qui confèrent aux feuilles des propriétés antioxydantes. Ceux-ci réagissent en synergie avec les alcaloïdes et les composants de l'huile essentielle afin d'augmenter la contraction de la vésicule [84].

4.2 Principales substances bioactives à effet hépatoprotecteur

4.2.1 Composés phénoliques hépto-protecteurs

L'effet protecteur des polyphénols a été attribué à leurs propriétés antioxydantes, susceptibles de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires induisant diverses pathologies. Si leur pouvoir antioxydant peut s'exercer au niveau du tube digestif, où ils sont largement majoritaires lors de la digestion, leurs effets antioxydants directs au niveau plasmatique sont peu probables *in vivo* en raison de leur faible absorption intestinale et de leur métabolisation intense par l'organisme conduisant à leur élimination plus facile [85].

En revanche, de nombreux travaux suggèrent que les polyphénols ont la capacité de réguler une diversité de processus cellulaires et moléculaires par interaction avec des cibles protéiques, leur conférant des propriétés anti-athérogéniques, anti-inflammatoires, anti-thrombotiques, anti-carcinogéniques et neuro-protectrices. Les polyphénols sont aussi capables de diminuer d'autres facteurs de risque des maladies cardiovasculaires impliqués dans le syndrome métabolique (hyperglycémie, taux de lipides élevé, insulino-résistance, obésité abdominale et hypertension artérielle) [85].

4.2.1.1 Effet anti-oxydant des composés phénoliques

Les composés phénoliques sont capables d'agir comme des antioxydants, grâce à leurs structures. Ils peuvent neutraliser les radicaux libres en donnant un électron ou un atome d'hydrogène. Les groupes hydroxyle des polyphénols sont bien des donneurs d'atomes d'hydrogènes. Ils peuvent réagir avec les espèces réactives de l'oxygène et les espèces réactives de l'azote, enfin de réaction, le cycle de génération de nouveaux radicaux est interrompu. Suite à l'interaction avec les espèces réactives initiales, la forme radicalaire de l'antioxydant est produite, ayant une plus grande stabilité chimique que le radical initial. L'interaction des groupes hydroxyle de composés phénoliques avec les électrons du noyau benzénique donne aux molécules des propriétés particulières, le plus notamment la capacité à générer des

radicaux libres, où le radical est stabilisé par la délocalisation. Le pouvoir antioxydant des composés phénoliques est également attribué à leur capacité à chélater les métaux ioniques impliqués dans la production de radicaux libres [86].

4.2.1.2 Exemples des composés phénoliques hépato-protecteurs

4.2.1.2.1 SILYMARINE

Le terme de silymarine ne désigne pas une molécule isolée, mais plutôt un complexe d'actifs constitué principalement de plusieurs flavonolignanes notamment les silybines A et B qui sont les plus abondantes et les plus actives sur le plan physiologique [87].

La silymarine présente une action protectrice bien établie sur le foie. L'effet hépatoprotecteur a été confirmé dans plusieurs études cliniques. Ses effets bénéfiques sont multiples, notamment la réduction des enzymes d'origine hépatique, marqueurs de dommages, tels que les transaminases et la phosphatase alcaline. Elle agit favorablement sur la sécrétion de la bilirubine, limite le stress oxydatif en réduisant la peroxydation lipidique, et augmente l'activité des enzymes antioxydantes qui jouent un rôle protecteur pour les hépatocytes. De plus, elle joue un rôle crucial dans la protection des lésions hépatiques provoquées par divers agents toxiques tels que l'alcool, certains xénobiotiques ou encore les toxines fongiques [87].

L'efficacité de la silymarine dans la protection hépatique est largement reliée à son effet antioxydant. Cette activité antioxydante comprend l'inhibition et la capture des espèces réactives de l'oxygène (radicaux libres), et l'activation d'enzymes anti-oxydantes endogènes intracellulaires telles que le glutathion ou la superoxyde dismutase (SOD) [92].

La silymarine augmente aussi de plus de 35 % les niveaux de glutathion. Le glutathion est responsable de la détoxification d'un large éventail d'hormones, de médicaments et de produits chimiques. Des niveaux élevés de glutathion dans le foie augmentent sa capacité de détoxification. La silymarine augmente également, en cultures cellulaires, les niveaux d'une importante enzyme antioxydante, la SOD.

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

La silymarine présente dans le chardon-marie aide à prévenir l'épuisement du glutathion (GSH), qui peut résulter d'un excès de consommation d'alcool ou de toute autre exposition aux toxines [88, 89].

Les effets antitoxiques de la silymarine sont probablement liés aux propriétés antioxydantes et de capture des radicaux libres, que nous venons d'évoquer.

Les flavonolignanes de la silymarine exerceraient également une action régulatrice sur la perméabilité des membranes cellulaires et mitochondriales, en les protégeant des lésions causées par les xénobiotiques. La silymarine serait également en mesure d'empêcher l'absorption de toxines dans les hépatocytes en occupant les sites récepteurs spécifiques [39].

4.2.1.2.2 CYNARINE

La cynarine est un composé chimique que l'on trouve principalement dans les feuilles, les tiges et les racines de l'artichaut (*Cynara scolymus*) [90]. Elle offre plusieurs bienfaits pour la santé. La cynarine est conjuguée aux molécules d'acide glycuronique, et le dérivé ainsi constitué est entraîné dans les voies biliaires pour être évacué. Cette augmentation du flux biliaires est l'effet cholérétique observé après la prise de composés phénolique issus de l'artichaut. En stimulant la production de bile, la cynarine peut aider à protéger le foie en éliminant les substances toxiques et en soutenant la détoxification du corps [91].

La cynarine est particulièrement utile dans le cas de congestion ou d'insuffisance hépatique (foie paresseux), de jaunisse et de mauvaise digestion des corps gras. En stimulant la sécrétion biliaire. Elle stimule également la régénération des cellules du foie lorsqu'elles sont exposées à diverses toxines [90].

4.2.1.2.3 ACIDE ROSMARINIQUE

L'acide rosmarinique est un polyphénol, dérivé de l'acide hydroxycinnamique, un des principaux composés actifs du romarin. Il produit une augmentation significative de l'activité des enzymes antioxydantes : la SOD, de la catalase (CAT) et de la GSH-P avec une diminution de la malondialdéhyde (MDA), un indicateur de la peroxydation lipidique [92].

Cas de toxicité induite par Azathioprine :

L'azathioprine (AZP), une purine, est un immunosuppresseur commun. Son injection intrapéritonéale entraîne non seulement la suppression des lymphocytes, mais aussi une incidence élevée de réactions graves indésirables telles que myélo-suppression,

hépatotoxicité, pancréatite et des troubles gastro-intestinaux. Cette hépatotoxicité induite par AZP est associée à des dommages oxydatifs.

La protection par l'acide rosmarinique a été évaluée en surveillant la fonction hépatique (taux sériques d'ALAT et d'ASAT), des antioxydants endogènes. En règle générale, l'administration de l'AZP induit un stress oxydatif par épuisement des activités des antioxydants et élévation du niveau de MDA dans le foie. Ceci intensifie les niveaux d'ALAT et d'ASAT dans le sérum. Les animaux prétraités par un extrait riche en acide rosmarinique ne montrent pas de nécrose du foie après l'administration d'AZP, la plupart des foies étaient histologiquement normaux. L'acide rosmarinique restaure les niveaux d'ASAT et ALAT à la normale et améliorent la GSH et la peroxydation des lipides, elles peuvent donc être considérées comme de bons agents de protection vis à vis de la toxicité d'AZP [93].

4.2.1.2.4 CURCUMINE

La curcumine, principe actif de curcuma, a démontré des effets protecteurs sur différents modèles murins d'hépatotoxicité (intoxication hépatique induite par l'acétaminophène, l'aflatoxine B1, l'éthanol et le tétrachlorure de carbone). L'effet hépatoprotecteur de la curcumine est dû à l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires et à l'activité antioxydante [94].

Il a été prouvé que la curcumine contribue à réduire le stress oxydatif, par son action antioxydante en agissant de façon spécifique dans la mitochondrie et diminue la production de radicaux libres, luttant ainsi contre les dysfonctionnements mitochondriaux. Elle agit comme un agent d'élimination des radicaux libres d'oxygène. La curcumine abaisse également la production de ROS (Reactive Oxygen species), ses dérivés la déméthoxy-curcumine et la bis-déméthoxycurcumine ont également un effet antioxydant [95].

Il a été démontré que la curcumine stimule la synthèse du glutathion, lui conférant ainsi son pouvoir antioxydant, qui peut augmenter l'activité sérique des antioxydants tels que la SOD.

Par ailleurs, la curcumine inhibe le développement et la progression du cancer, en agissant sur plusieurs stades de la carcinogénèse (initiation, progression et promotion) [96].

4.2.2 Principaux alcaloïdes hépato-protecteurs

4.2.2.1 Boldine

La boldine est le principal alcaloïde du Boldo (*Peumus boldus* Molina) il possède des propriétés hépatoprotectrice et cholagogue [97].

La boldine, puissant anti-oxydant, est en partie responsable de l'activité hépatoprotectrice de la plante. Sa capacité à protéger in vitro les systèmes biologiques contre l'action peroxydante des radicaux libres a été confirmée sur différents modèles expérimentaux [97].

4.2.2.2 Protopine

La protopine alcaloïde principal de la fumeterre a des propriétés cholérétiques, elle permet d'augmenter le flux biliaire et d'ainsi soulager les symptômes de l'indigestion. Des études ont indiqué que la protopine présente des effets hépatoprotecteurs. Lorsqu'administrée à des rats soumis à une hépatotoxicité induite par le paracétamol et le tétrachlorure de carbone, la protopine (à une dose de 11 mg/kg) semble protéger le foie en inhibant les enzymes microsomales de métabolisation des médicaments (MDME), ce qui se traduit par une diminution significative des taux sériques d'ASAT et d'ALAT. De plus, l'alcaloïde protopine démontre une activité hépatoprotectrice similaire à celle de la silymarine, en réduisant les niveaux élevés d'activités enzymatiques associés à la toxicité hépatique [98].

4.2.3 Principaux composés terpéniques hépatoprotecteurs

4.2.3.1 Acide glycyrrhizique

L'acide glycyrrhizique (aussi appelé glycyrrhizine) présent dans la racine de réglisse est responsable de l'activité pharmacologique. Ses propriétés hépatoprotectrices ont été montrées sur modèles murins en présence de tétrachlorure de carbone, d'acétaminophène, et de D-galactosamine. De plus, la glycyrrhizine a montré une activité anti-virale in vitro contre le virus de l'hépatite A, le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C. Cependant, des effets secondaires ont été observés à cause de l'activité minéralocorticoïde de la plante [99].

4.2.3.2 Acide ursolique

L'acide ursolique est largement distribué dans le règne végétal. Il est présent dans de nombreuses familles de plantes : Sapotacées, Ericacées, Oléacées, Labiées et Caprifoliacées, Rosacées, Euphorbiacées.

L'injection chez le rat de paracétamol modifie les paramètres biochimiques hépatiques, en induisant la cholestase et une réduction de la viabilité des hépatocytes ; l'administration d'acide ursolique antagonise ces effets de manière dose dépendante, traduisant alors une action anti-cholestatique et hépatoprotectrice. L'acide ursolique a un potentiel hépatoprotecteur contre le paracétamol, mais aussi contre le tétrachlorure de carbone, l'acétaminophène et le chlorure de cadmium [3].

4.2.3.3 Huiles essentielles à action hépatoprotectrice

4.2.3.3.1 HUILE ESSENTIELLE DU CITRON JAUNE (*CITRUS LIMONUM*).

En aromathérapie, lorsque l'on ingère des huiles essentielles à phénol par exemple, il est recommandé de consommer en même temps une huile essentielle hépato-protectrice, telle que l'essence de Citron, afin d'éviter une toxicité potentielle envers le foie. Cette propriété hépato-protectrice a été démontrée dans quelques études et seraient liée principalement au limonène, qui est le composé principal de l'essence de citron, à plus de 90%. Les propriétés anti oxydantes et anti inflammatoires du limonène permet de limiter la toxicité lorsqu'il y a une absorption de composés chimiques hautement toxiques.

Une augmentation également de l'excrétion des acides biliaires consécutive à une consommation régulière de doses élevées de limonène a été constatée [100].

4.2.3.3.2 HUILE ESSENTIELLE DE MENTHE POIVREE, *MENTHA X PIPERITA*

L'huile essentielle de Menthe Poivrée fait partie des incontournables pour lutter contre les troubles digestifs. Riche en menthone, la Menthe Poivrée facilite la digestion en favorisant la sécrétion de bile et l'élimination de certaines toxines. Sa richesse en menthol, quant à elle, lui confère des propriétés à la fois antispasmodiques, anesthésiantes, analgésiantes et anti-inflammatoires idéales pour soulager ballonnements, flatulences, brûlures d'estomac ou encore les crampes abdominales. Elle pourra s'utiliser seule ou en synergie, par voie orale ou cutanée pour favoriser la digestion. L'huile essentielle est cholagogue et cholérétique, elle stimule la production et l'évacuation de la bile, ce qui favorise la digestion des repas riches et copieux [101, 102].

4.2.3.3.3 HUILE ESSENTIELLE DE LIVECHE, *LEVISTICUM OFFICINALE*

Sa racine donne une huile essentielle aux propriétés antitoxiques et drainantes remarquables. Elle neutralise et facilite l'élimination des toxines d'origine alimentaire ou médicamenteuse. Prise par voie orale, elle peut soulager des symptômes d'intoxications grâce aux propriétés antitoxiques de la livèche et à sa capacité à stimuler les voies biliaires et hépatiques, on l'utilise pour résoudre des problèmes de digestion difficile, d'intoxication et d'affections biliaires et hépatiques diverses : surcharge hépatique, hépatite virale, cirrhose, jaunisse, intoxication hépatique [102].

4.2.3.3.4 HUILE ESSENTIELLE DE LEDON DU GROENLAND, *Rhododendron groenlandicum*

Appelé aussi Thé du Labrador, le Lédon du Groenland est un petit arbuste d'Amérique du Nord, dont l'huile essentielle favorise le drainage du foie et la régénéscence des cellules hépatiques. Elle est indiquée dans les intoxications lourdes, les cirrhoses et séquelles d'hépatites virales [102].

4.2.3.3.5 HUILE ESSENTIELLE DU ROMARIN A VERBENONE

Le romarin est une plante médicinale douée d'un pouvoir antioxydant, son huile essentielle est connue pour ses vertus hépatoprotectrices et détoxifiantes. Elle est idéale pour aider en cas de foie fatigué ou d'excès alimentaires [103, 104].

4.2.3.3.6 HUILE ESSENTIELLE DE CAROTTE

L'huile essentielle des graines de carotte *Daucus carota var. sativa*, Elle a un effet antioxydant, stimulante et régénérant hépatique; grâce à ses alcools, l'huile essentielle de carotte contribue à stimuler le foie et les voies biliaires en régénérant les cellules hépatiques [105].

4.2.4 Glucosinolates hépatoprotecteurs

La saveur piquante du radis noir découle des composés qu'il contient. Parmi ceux-ci, on trouve les glucosinolates, que l'on appelait hétérosides soufrés. Ils sont en particulier présents dans les légumes crucifères. Le potentiel hépatoprotecteur, c'est-à-dire de protecteur du foie, du radis a fait l'objet de nombreuses études. Ce sont notamment les glucosinolates qui expliqueraient ces propriétés [106].

Les glucosinolates stimulent le glutathion, l'antioxydant le plus important dans le foie, neutralisent les radicaux libres et les éliminent [107].

Les glucosinolates agissent comme des antiprolifératifs au niveau des cellules cancéreuses. En cas d'un hépatome qui est une tumeur primitive du foie qui peut être bénigne ou maligne. Elle se développe à la place des cellules du parenchyme, des études montrent l'activité antigénotoxique des glucosinolates sur des cellules [hepG2] d'hépatome [107].

4.3 Phytothérapie et pathologies du foie

De nombreux systèmes de soins traditionnels prennent en charge les maladies du foie, et notamment la médecine traditionnelle chinoise, la médecine ayurvédique, la médecine traditionnelle japonaise (médecine Kampo), et les médecines traditionnelles africaines (108).

Dans un grand nombre de systèmes médicaux, les maladies du foie sont principalement identifiées par la coloration jaune des muqueuses, de la peau et des conjonctives. D'un point de vue médical, l'ictère est dû à une augmentation de la bilirubinémie, qui peut se manifester dans des pathologies liées directement au foie (ex. : hépatites virales, cirrhose, cholangiocarcinome, calcul biliaire), mais aussi au cours d'autres pathologies dans lesquelles le foie n'est pas directement impliqué (ex. : anémie hémolytique, tumeur du pancréas, paludisme) [109].

Un des premiers objectifs de l'ethnopharmacologue sera donc, dans un système médical donné, de comprendre la nosologie des maladies du foie et les principes thérapeutiques associés.

Les systèmes de médecine classique tels que l'Ayurveda, le Siddha, l'Unani et l'Homéopathie utilisent plus de 1500 plantes qui sont efficaces dans le traitement de diverses affections. De nombreuses plantes médicinales et leur formulation exclusive ont été utilisées dans le traitement des maladies du foie. Près de 150 phytoconstituants provenant de 101 plantes ont affirmé posséder une activité de protection du foie. En Inde, plus de 90 extraits de plantes médicinales sont utilisés dans différentes combinaisons dans la préparation de 45 formules à base de plantes pour la protection du foie. Une enquête détaillée sur les plantes traditionnelles comme *Luffa acutangula* et *Citrullus colocynthis* pour évaluer leur activité anti-hépatotoxique a révélé leur efficacité contre certaines toxines, à savoir le tétrachlorure de

carbone et le paracétamol. Ces toxines sont largement utilisées dans les études expérimentales pour évaluer les substances hépatoprotectrices potentielles [110].

En parallèle, les risques, rares mais possibles, d'hépatotoxicité consécutive à l'usage des plantes médicinales, doivent donc conduire à une certaine prudence quant à leur utilisation et à une évaluation sérieuse du rapport bénéfice/risque [3].

4.3.1 Risques liés à la phytothérapie

Divers facteurs favorisent la popularité des plantes médicinales, en particulier l'idée que ce qui est naturel ne peut être que bénéfique ; la notion que les plantes médicinales, à défaut d'être très efficaces, sont au moins complètement inoffensives à l'inverse des médicaments; les 15 dernières années ont montré que la phytothérapie n'est pas sans risque. Les atteintes toxiques concernent la plupart des organes ; nous citons parmi les risques spécifiques liés à la phytothérapie :

- Le risque d'erreur d'identification de la plante, la sélection d'une mauvaise partie végétale. En effet, les principes actifs ne sont pas uniformément répartis (feuille, tige, racine...) et varient au cours du cycle de la plante.
- Un stockage inadapté qui entraîne une dégradation du produit, lequel devient toxique.
- La contamination de la plante par des agents chimiques, métaux lourds, micro-organismes.
- Les altérations dues aux manipulations : conditionnement / répartition / reconditionnement successifs.

Par ailleurs, les plantes sont capables de reproduire toutes les maladies du foie et principalement l'hépatite aigüe. Parmi ces plantes, les plantes riches en alcaloïdes de la pyrrolizidine ; ces alcaloïdes sont présents dans plus de 8.000 espèces végétales, dont le seneçon, la consoude, Ils atteignent les canaux vasculaires du foie et entraînent, soit une hépatite aigüe (parfois fatale), soit de façon plus insidieuse une cirrhose. En cas de grossesse, l'intoxication est transmise au bébé, pouvant causer la mort du nouveau-né [4].

L'interaction plantes-médicaments est également un réel problème résultant de l'automédication par phytothérapie. Parmi les nombreuses plantes concernées (ginkgo, ginseng, papaye, réglisse...), le Millepertuis accélère le métabolisme hépatique, donc diminue la concentration des médicaments et amoindrit leur efficacité. On l'a notamment

constaté avec les immunosuppresseurs Cyclosporine et Tacrolimus. A l'inverse, le jus d'ananas, inhibiteur du métabolisme hépatique, entraîne dans l'organisme un surdosage des médicaments classiques [5].

4.4 Méthode d'évaluation de l'activité hépatoprotectrice des plantes médicinales

La diversité des affections hépatiques, de leurs causes et de leurs symptômes rend difficile la recherche d'un modèle d'étude « parfait » pour évaluer l'activité biologique des pharmacopées utilisées dans le traitement des maladies du foie. Cependant, plusieurs tests sont classiquement utilisés pour évaluer les plantes à visée hépatique. Ces tests peuvent être classés en deux grands groupes :

- Les tests in vitro:

Ils présentent l'avantage d'être peu coûteux, faciles à mettre en œuvre, et ils permettent de cibler une activité spécifique. Leurs inconvénients majeurs résident dans le fait qu'ils ne rendent pas compte de l'absorption et de la métabolisation des molécules dans le corps humain et qu'ils se restreignent à l'étude d'une composante d'un système complexe [12].

- Les tests in vivo:

Ils permettent d'évaluer l'effet physiopathologique de la matière étudiée, et offrent donc une vision globale de l'activité. Par contre, ils sont plus coûteux, plus compliqués à mettre en place et posent des problèmes éthiques [12].

D'après la littérature scientifique, les tests in vivo d'hépatoprotection et les tests in vitro d'activité antiproliférative sont les plus couramment utilisés. Les premiers utilisent des modèles murins, sur lesquels une hépatotoxicité est provoquée par diverses substances (le tétrachlorure de carbone est le plus employé) et l'effet protecteur de l'extrait végétal est évalué. Les deuxièmes utilisent des modèles cellulaires d'hépatocarcinome humain sur lesquels on évalue l'activité antiproliférative des extraits. D'autres méthodes complémentaires peuvent être employées afin de déterminer les mécanismes d'action du produit testé [12].

4.4.1 HEPATOTOXICITE LIEE AUX AGENTS CHIMIQUES

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

produire des maladies chroniques du foie et des cancers, restent peu connus. Les mécanismes de toxicité des agents industriels sont similaires à ceux des médicaments classiques avec la formation de métabolites réactifs, de radicaux libres entraînant différentes lésions cellulaires [3].

Tableau I : Quelques exemples de toxiques chimiques et les lésions hépatiques provoquées [111,112]

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

4.4.1.1 Hépatotoxicité induite par l'alcool allylique

L'alcool allylique (AA) est fréquemment utilisé dans l'industrie chimique comme intermédiaire dans la synthèse de divers produits. Il cause la nécrose hépatique péri-portale chez les rats. Il existe trois voies métaboliques possibles pour les alcools dans le foie. L'enzyme principale impliquée dans le métabolisme de l'alcool allylique est l'alcool déshydrogénase (ADH). L'AA est transformé en acroléine par l'ADH, localisée principalement dans le cytosol des hépatocytes péri-portaux :

- L'acroléine (AC) est une substance très réactive, qui peut réagir instantanément avec le GSH, sous l'action de la glutathion-S-transférase pour former un thio-éther.
- L'acroléine peut aussi être métabolisée en acide acrylique, par oxydation en présence -du système Nicotinamide Adénine Dinucléotide oxydé (NAD⁺) ou Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate oxydé (NADP⁺) et de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). L'acide acrylique peut se lier avec le GSH et devenir ensuite le précurseur d'un métabolite urinaire, l'acide S-carboxyéthyl mercapturique.
- L'acroléine peut également être oxydée, par le système des oxydases à fonction mixte de cytochrome P-450, en glycidaldéhyde puis en glycéraldéhyde. Ces deux derniers sont des substrats pour la GSH-S-transférase.

L'alcool allylique est connu comme agent hépatotoxique qui provoque des nécroses au niveau des régions périportales des lobules du foie, cette nécrose est le résultat de l'alkylation des macromolécules cibles par le métabolite réactif de l'alcool allylique : l'acroléine.

La nécrose dans les régions périportales des lobules du foie est précédée par une rapide et très marquée déplétion du glutathion. La déplétion du glutathion ainsi que la diminution rapide d'autres protéines-SH et du cytochrome P-450, sont associées au dommage cellulaire. Il a été suggéré que la peroxydation des lipides peut aussi être responsable de la toxicité de l'alcool allylique. L'exposition du foie ou des hépatocytes isolés à l'alcool allylique conduit à la formation de lipides peroxydés (malondialdéhyde) [113].

5. PRESENTATION ET DESCRIPTION DES PLANTES ETUDIEES

Cette étude bibliographique se poursuit par une présentation générale de la famille botanique de la plante étudiée, suivie d'une description morphologique qui permet une première identification de l'espèce. Nous aborderons ensuite la répartition géographique et les parties de la plante utilisées. La section sur les usages traditionnels fournira des informations essentielles sur le rôle de la plante en médecine traditionnelle. Enfin, nous examinerons les différentes recherches réalisées sur la plante, notamment les études botaniques, physico-chimiques et biologiques, en mettant l'accent sur l'activité hépatoprotectrice.

5.1 Alaterne *Rhamnus alaternus* L. famille de Rhamnacées

5.1.1 Dénominations de l'alaterne

- Les noms français : Alaterne, Nerprun
- Les noms vernaculaires arabes : Quaced, Aouid elkheir, Mlilés [114]
- Le nom de genre *Rhamnus* vient du grec *rabdos* qui signifie baguette, en référence à la flexibilité des rameaux. Le nom vernaculaire Nerprun correspond au latin populaire *niger prunus* qui veut dire prunier noir, évoquant la couleur des baies [114].

5.1.2 Position systématique de l'alaterne selon APG III [115]

Règne : Plantae

Sous-règne : Tracheobionta

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Ordre : Rhamnales

Famille : Rhamnaceae

Genre: *Rhamnus*

Espèce : *Rhamnus alaternus* L.

5.1.3 Famille des Rhamnacées

La famille des Rhamnacées renferme 950 espèces, réparties en 45 genres dont nous citerons les principaux : *Rhamnus* (150 espèces), *Phytolacca* (150 espèces), *Zizyphus* (100 espèces), *Gouania* (60 espèces), *Pomaderris* (55) espèces dont 50 sont endémiques d'Australie et *Ceanothus* (50 espèces).

En Algérie, 9 espèces végétales appartenant à 3 genres sont répertoriées dans diverses régions et classées selon leurs caractéristiques morphologiques ; quasi cosmopolites, cette famille est particulièrement diversifiée dans les régions tropicales, y compris quelques espèces dans les régions arides caractéristiques des sols calcaires. Les Rhamnacées sont des arbres, arbustes, souvent épineux ou non, ou des lianes à vrilles, volubiles, ou étayée par les branches axillaires, parfois à nodules symbiotiques abritant des bactéries fixatrices d'azote du genre *Frankia*. Les feuilles simples possèdent des stipules, parfois épineuses. Ces feuilles sont alternes ou plus rarement opposées ou palmées, à réseau tertiaire souvent grillagé et en relief. Les inflorescences sont axillaires cymeuses, les fleurs sont petites, verdâtres tétramères ou pentamères, dioïques ou polygames, l'ovaire est à 2-3 carpelles, le fruit sec ou

drupacé(116).Les principales espèces du genre *Rhamnus* existant en Algérie sont *R.alaternus*, *R .Lycioides*,*R. Frangula*, *R. cathartica* et *R. alpina* [116].

5.1.4 Description botanique de l'alaterne

Le nerprun alaterne, *Rhamnus alaternus* L. est un arbrisseau de 1 à 5 m ou sous-arbrisseau peu élevé, à rameaux alternes, non épineux, glabres.

Les feuilles sont persistantes, coriaces, alternes, ovales ou lancéolées, à bords cartilagineux lâchement dentés, munies de chaque côté de la nervure médiane de 4-6 nervures peu saillantes sur leur face inférieure. Les fleurs situées à l'aisselle des feuilles apétales dioïques, jaunâtres, en petites grappes multiflores bractéolées Le calice à 5 lobes lancéolés, réfléchis dans les fleurs mâles, dressés dans les fleurs femelles. Les fruits apparaissent en octobre - novembre .Ce sont de petites baies d'abord rouges puis noirs, à 4 noyaux groupés en bouquets compacts [115, 116, 117, 118].

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 est récoltée à l'état sauvage [119]. L'espèce se trouve en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et au sud de l'Europe. En Algérie, elle pousse dans les garrigues et les coteaux calcaires bien ensoleillés [114].

Selon Quézel et Santa (1963) l'espèce *Rhamnus alaternus* est omniprésente et largement répandue dans tous les secteurs du nord algérien alors qu'elle n'existe quasiment pas dans les secteurs du sud algérien [116].

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 [120].



Figure 7 : Dessin de l'aspect morphologique [121].



Figure 8 : Aspect général de l'alaterne [121].

5.1.5 Utilisations traditionnelles de l'Alaterne *Rhamnus alaternus* L.

Rhamnus alaternus a été largement utilisé en médecine traditionnelle algérienne et dans de nombreux autres pays d'Afrique du Nord. Cette plante a été utilisée empiriquement comme laxatif, purgatif, diurétique, antihypertenseur et dépuratif. Dans les pays d'Afrique du Nord, la décoction des parties aériennes de l'alaterne est utilisée contre certaines maladies dermatologiques et hépatiques. Cette plante est également utilisée pour le traitement du diabète [122].

Traditionnellement utilisé comme médicament populaire en Asie de l'Est, en Amérique du Nord et du Sud et dans les régions subtropicales d'Afrique. Le genre est traditionnellement utilisé pour traiter des maladies telles que le cancer, les plaies, la jaunisse, l'hépatite, la gonorrhée, l'hypertension, le paludisme, les maux d'estomac, les morsures de serpent et la diarrhée [123].

En Algérie, le fruit était utilisé comme purgatif. Les feuilles sont employées également en gargarisme contre les maux de gorge. L'écorce permet de combattre la constipation [114].

5.1.6 Travaux antérieurs faits sur l'alaterne

Une étude faite par Boussahel & al (2018) faite à fin d'évaluer la composition phytochimique par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse

(HPLC-SM) et chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-SM) et d'étudier les activités biologiques d'extraits (méthanolique, aqueux et traditionnel) préparés à partir de différentes parties de la plante. Les résultats de l'étude des flavonoïdes ont montré que la composition de la plante est dominée par la présence de dérivés de flavonols (dérivés de quercétine, de kaempférol et de rhamnétine). Les extraits de cette plante ont montré une bonne activité antioxydante piègeuse de radicaux libres [124].

Une autre étude faite sur l'extrait éthanolique délipidé des feuilles de *Rhamnus Alaternus* d'Algérie a montré qu'il est riche en polyphénols ($150 \pm 9,7$ mg EqAG/g d'extrait sec) principalement des flavonoïdes (92 ± 14 mg EqQ/g d'extrait sec) [136], et présente une importante activité antioxydante. Les extraits de *Rhamnus alaternus* présente un effet inhibiteur de l'absorption intestinale des lipides et des carbohydrates par inhibition de la lipase (IC50 est de 100 μ g/ml) et de l' α -glucosidase (IC50 est de 75 μ g) [125].

Les flavonoïdes sont les constituants les plus actifs de *Rhamnus alaternus*, des flavonols dont la quercétine, le kaempférol, l'isorhamnétine, la rhamnétine, la rhamnazine ont été extraits par macération, à partir d'extraits méthanoliques et aqueux d'écorces de *Rhamnus alaternus* d'Algérie. De plus, des flavonols tels que le kaempférol 3-O- β -isorhamninoside, la rhamnocitrine 3-O- β -isorhamninoside et la rhamnétine-3-O-isorhamninoside ont également été isolés des feuilles de *Rhamnus alaternus* par la méthode d'extraction Soxhlet. De plus, d'autres composés bioactifs précieux ont été isolés des feuilles de *Rhamnus alaternus*, tels que le kaempférol 3-O acétyl-rhamnoside et le quercétine-3-rhamnoside [122].

Selon l'étude de Longo L. & al (2005), les extraits de baies de *Rhamnus alaternus* sont constitué de divers constituants d'anthocyanes et d'anthocyanidines, tels que le delphinidine 3-rutinoside, le delphinidine 3-glucoside, la delphinidine, la cyanidine 3-rutinoside, la cyanidine 3-glucoside, la cyanidine, la pélargonidine 3-rutinoside, la pélargonidine 3-glucoside, la pélargonidine, la pétunidine, la péonidine et la malvidine [126].

L'activité antihyperlipidémique de *Rhamnus alaternus* a été étudiée pour la première fois par Tacherfiout et al., (2018) selon ces auteurs, l'extrait de feuilles contient des flavonoïdes qui possèdent la capacité de réduire la concentration de lipides intracellulaires et d'augmenter l'oxydation des acides gras dans les cellules HepG2. De même, les flavonoïdes et les dérivés de flavonoïdes des feuilles ont montré un impact positif similaire sur le modèle

cellulaire de préadipocytes murins 3T3-L1, à la fois in vivo et dans un modèle cellulaire d'hépatocytes [127].

Selon Ben Ammar & al (2008), un effet antiprolifératif prononcé sur les cellules leucémiques humaines K562 a été démontré avec des extraits enrichis en flavonoïdes de racines et de feuilles de *Rhamnus alaternus* d'origine tunisienne, avec, respectivement, des valeurs de IC50 de 165 et 210,73 µg/ml [128].

En Algérie, les recherches sur l'activité hépatoprotectrice de *Rhamnus alaternus* (alaterne) sont relativement limitées, malgré son usage traditionnel pour cette propriété médicinale. De plus, il semble qu'aucune étude spécifique n'ait été menée sur l'alaterne récolté dans la région de Blida. Voici les études disponibles dans ce contexte :

Une étude faite par Benchiha & al, en 2015, a montré que les effets anti-hépatotoxiques de deux extraits aqueux lyophilisés (décoctés et macérés) de *Rhamnus alaternus* L.; tous administrés à des lots différents de rats initialement rendus ictérique par injection de l'hépatotoxique (CCL4). Le produit anti-hépatotoxique de référence utilisé est la silymarine (100 mg/kg). Les deux extraits (250 mg/kg) ont montré une action anti-hépatotoxique significative ($p < 0,05$) exprimée par un pourcentage de réduction des marqueurs biochimiques enzymatiques, notamment des transaminases (ASAT/SGOT ; ALAT/SGPT) [129].

L'objectif de l'étude faite par Berroukche & al en 2015 était de comparer les activités hépatoprotectrices de la décoction et des extraits macérés aqueux des feuilles de *Rhamnus Alaternus*L. collectées du Nord-Ouest algérien sur des rats initialement exposés au tétrachlorure de carbone CCl4 (1 ml/kg). Les feuilles macérées (250 mg/kg de poids corporel) ont montré une activité hépatoprotectrice hautement significative ($p < 0,01$) exprimée par une diminution significative des marqueurs biochimiques enzymatiques tels les transaminases (GOT et GPT). Ces résultats illustrent la prédominance de l'activité pharmacologique hépatoprotectrice des feuilles macérées de R. alaternus L [130].

L'étude de Benzaidi & al (2021) démontre que l'extrait aqueux de *Rhamnus alaternus* récolté de la ville de la ville de Tigzirt (ville de Tizi-Ouzou, nord-est de l'Algérie) améliore la capacité de défense redox du système et protège les hépatocytes contre la toxicité du chlorure d'aluminium chez les rats grâce à sa richesse en polyphénols [131].

5.2 Artichaut *Cynara scolymus* L. famille des Astéracées

5.2.1 Dénominations

Nom Français : artichaut

Nom Anglais : artichoke

Nom Arabe : marocain al quq, algérien qarnoun, tunisien guennariya

Famille : Astéracées [132]

5.2.2 Position systématique de l'artichaut selon APG III [133]

Règne : Plantae

Sous-règne : Tracheobionta

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Ordre : Asterales

Famille : Asteraceae

Genre: *Cynara*

Espèce : *Cynara scolymus* L.

5.2.3 Généralités sur la famille des Astéracées

La famille des Astéracées aussi appelée « famille de l'Aster » ou « Composées », a pour nom scientifique ASTERACEAE ou encore COMPOSITAE. C'est la plus large famille de Spermatophytes mais également l'une des plus évoluées. Elle contient 1 530 genres et plus de 23 000 espèces. Les plantes de la famille des Asteraceae se rencontrent sur toute la surface de la terre, c'est une famille cosmopolite avec une diversification plus importante au niveau des régions sèches, comme par exemple, dans le bassin méditerranéen, le sud de l'Afrique, le Mexique et l'Amérique du Sud ainsi qu'au sud-ouest des Etats-Unis. En Algérie c'est une famille de loin la plus importante de notre territoire puisqu'elle renferme 408 espèces réparties en 109 genres. Les deux caractéristiques essentielles de la famille sont:

- Les 5 étamines qui sont unies-cohérentes par leurs anthères pour constituer un tube à travers lequel passe le style.
- Le mode d'inflorescence: les fleurs sont groupées en capitules simulent à merveille une simple fleur [134].

5.2.4 Description botanique

L'artichaut est une plante herbacée vivace, inconnu à l'état spontané, c'est une forme culturale de *Cynara cardunculus* originaire du bassin méditerranéen. La partie souterraine est un gros rhizome fusiforme et volumineux pourvu d'un puissant système racinaire. La tige est dressée, cannelée, ramifiée, et mesure de 1 m à 1,50 m. La première année apparaît une rosette de grandes feuilles, larges, vert grisâtre, profondément découpées, à nervures très saillantes, non épineuses, blanchâtres et tomenteuses sur la face inférieure. La tige qui apparaît généralement la deuxième année, porte dans sa partie supérieure des feuilles presque entières, plus petites et sessiles. Les feuilles peuvent atteindre près de 1 m. Les fleurs bleues violacées, tubulées, sont disposées en gros capitules solitaires verts ou violacés. Elles sont hermaphrodites et apparaissent généralement la deuxième année. Ces capitules terminaux, très gros, dont la taille peut dépasser 10 cm de diamètre, sont constitués d'un réceptacle charnu, hérissé de soies, entourés par un involucre de bractées ovales, charnues à la base et pointues au sommet. La formule florale est : $5 S + 5 P + 5 E + 1 C$. Chaque fleur est nommée "fleuron". Les fruits sont des akènes ovoïdes, généralement brun foncé, couronnés d'une aigrette blanche [26, 39, 132].

Originaire du bassin méditerranéen, l'artichaut pousse sur le terreau et sous des climats chauds et tempérés. On cueille les feuilles et les capitules fermés au début de l'été [26].

L'artichaut est largement cultivé pour ses grandes inflorescences immatures appelées capitules ou têtes, qui est formée par un pédoncule très long (jusqu'à 180 cm), un réceptacle où les fleurs sont insérées, et les bractées externes. Les têtes sont récoltées au début de leur développement être présentent de 30 à 40 % des poids frais d'artichaut. Seule la partie centrale du capitule est consommée [83].

Parties utilisées : Capitules, feuilles et racine. On cueille les feuilles et les capitules fermés au début de l'été [26].

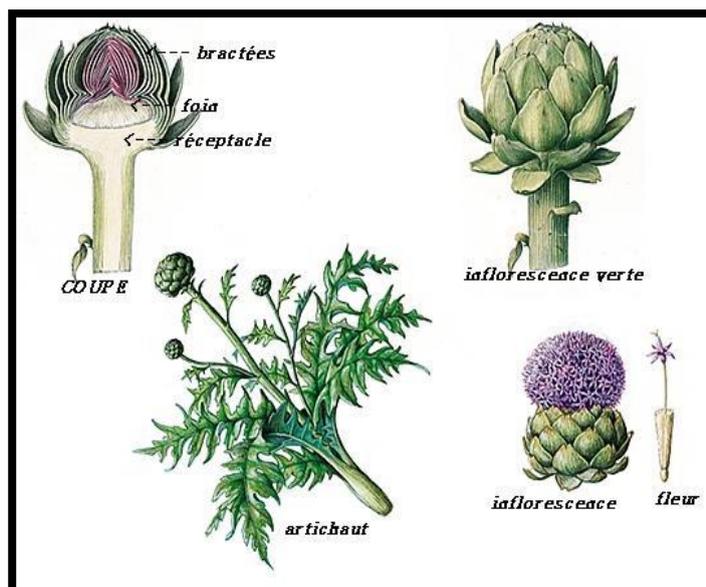


Figure 9: Dessin de la plante artichaut *Cynara scolymus* L. (135)

5.2.5 Utilisations traditionnelles de l'artichaut *Cynara scolymus* L. Astéracées

Durant l'Antiquité, les Grecs et les Romains attachaient une grande valeur à l'artichaut.

Au 1^{er} siècle apr. J.-C., Dioscoride recommandait l'application d'une pâte à base de racine d'artichaut broyée sur les aisselles et sur toute autre partie du corps pour dissiper les mauvaises odeurs [26].

Les indications traditionnelles les plus importantes sont :

- Insuffisance hépatique chronique, affections hépatorénales.
- Intoxications alimentaires et médicamenteuses.
- Hypercholestérolémie et triglycérides.
- Constipation.
- Prévention des lithiases biliaires, dyskinésie biliaire.
- Affections hépatorénales.
- Athérosclérose [136].

5.2.6 Travaux antérieurs faits sur l'artichaut

Les propriétés nutritionnelles et pharmaceutiques des têtes et des feuilles d'artichaut sont liées à leur composition chimique particulière, qui comprend des niveaux élevés de composés polyphénoliques et d'inuline. Les dérivés de l'acide caféique sont les principaux composés phénoliques des têtes et des feuilles d'artichaut, avec une large gamme de dérivés de l'acide caféoyl quinique, l'acide chlorogénique

(acide 5-O-caféoyl quinique) étant le plus important de ces dérivés. D'autres composés phénoliques tels que les flavonoïdes apigénine et lutéoline (tous deux présents sous forme de glucosides et de rutinosides) ainsi que différents dérivés de caféoyl glucoside cyanidine ont été identifiés dans les tissus de l'artichaut [137].

Nous avons remarqué que les études sur les effets hépatoprotecteurs de la tête d'artichaut sont limitées par rapport à celles sur les feuilles. Toutefois, certaines recherches indiquent que les composés présents dans les têtes, notamment les antioxydants, pourraient contribuer à protéger le foie en soutenant sa fonction et en réduisant le stress oxydatif [137].

L'une des utilisations les plus importantes des extraits d'artichaut est le traitement des troubles digestifs. Les extraits sont traditionnellement utilisés comme remède à base de plantes pour la dyspepsie (indigestion), et les recherches suggèrent qu'ils peuvent améliorer la digestion en stimulant la production de bile et en améliorant la fonction hépatique(138).

Selon Gebhardt R. (2017), les extraits aqueux des feuilles d'artichaut réduisent la peroxydation lipidique (mesurée par la production de malondialdéhyde) et la cytotoxicité (mesurée par la fuite de lactate déshydrogénase) dans les cultures d'hépatocytes primaires de rat exposés à l'hydroperoxyde de tert-butyle (t-BHP). De plus, les extraits d'artichaut ont empêché la perte correspondante de glutathion intracellulaire provoquée par le t-BHP, qui à son tour induit la peroxydation lipidique. Ces résultats démontrent que les extraits des feuilles d'artichaut ont un potentiel antioxydant et protecteur marqué [139].

L'utilisation d'extraits de feuilles d'artichaut également a des effets bénéfiques tels que la diminution des taux sériques de lipoprotéines de basse densité (LDL), de cholestérol total et de triglycérides, sans augmenter les taux de lipoprotéines de haute densité (HDL), contribuant ainsi à traiter la maladie [139].

5.3 Chardon marie *Silybum marianum* L. Astéracées

5.3.1 Désignations vernaculaires :

Chardon-marie, lait de Notre-Dame, chardon argenté, chardon marbré, Silybe de Marie, artichaut sauvage, épine blanche

Désignation anglaise Milk thistle

Désignation arabe شوك الجمل [140]

5.3.2 Classification selon APG III [140]

Règne : Plantae

Sous-règne : Tracheobionta

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Ordre : Asterales

Famille : Asteraceae

Genre: *Silybum*

Espèce : *Silybum marianum* L.

5.3.3 Habitat et description botanique

Cette plante herbacée bisannuelle peut mesurer jusqu'à 1,5 m de haut. Ses grandes feuilles vert foncé glabres, luisantes, lobées, à bords ondulés et sans stipules sont munies d'épines acérées très piquantes et caractérisées par des marbrures ou taches blanches parsemées surtout le long des nervures. Ses fleurs rose pourpre forment un petit capitule (6 cm environ) au-dessus d'un involucre muni de bractées épineuses bien saillantes. Les fruits sont des akènes noirs marbrés de jaune surmontés d'une aigrette poilue (pappus blanc). Elle aime les sols pauvres, acides mais bien drainés, les terrains secs et incultes, chauds et ensoleillés. Cette plante est commune dans les lieux incultes de l'Europe méridionale, de l'Afrique septentrionale et de l'ouest de l'Asie et ainsi le pourtour méditerranéen, on la trouve également en Amérique du nord, Australie [39, 140].

La drogue est constituée par les akènes, noirs, rugueux, surmontés d'un reste de couronne florale sous la forme d'une écaille cylindrique jaune clair [39].

Pour la récolte des graines, certains préconisent de récolter les fleurs qui sèchent au fur et à mesure [26].



Figure 10 : Dessin de la plante Chardon marie *Silybum marianum* L. [141]

5.3.4 Utilisation traditionnelle de Chardon marie

L'Agence européenne du médicament considère comme « traditionnellement établi » l'usage de préparations à base de chardon-marie pour « soulager les troubles digestifs d'origine hépatique après élimination d'une maladie grave par un médecin ». Elle recommande une durée maximale de traitement de deux semaines et déconseille le chardon-marie aux personnes âgées de moins de 18 ans [142].

Les indications traditionnelles les plus citées sont les suivantes :

- Etats congestifs chroniques du foie.
- Hépatites virales ou médicamenteuses, dommages hépatotoxiques (causés par des toxines naturelles ou synthétiques).
- Ictère, cirrhose, stéatoses alcooliques.
- Calculs biliaires.
- Constipation.
- Accompagnement des traitements par chimiothérapie (pour limiter les effets secondaires).
- Troubles digestifs : ballonnements, éructations acides (surtout après abus de graisses).
- Hémorroïdes, insuffisance veineuse, varices.
- Saignement de nez, règles abondantes.
- Asthme, rhume des foins [39].

5.3.5 Etudes antérieures faites sur chardon-marie

D'un point de vue scientifique, plus de 200 recherches ont été effectuées sur le Chardon-Marie. Elles ont permis d'identifier dans le fruit de cette plante trois substances (silybine, silychristine, silydianine), formant un complexe hépato-protecteur connu sous le nom de silymarine. En cas de lésions provoquées par l'alcool (cirrhoses hépatiques), la silymarine permet de reconstruire les cellules endommagées et d'en restaurer la capacité métabolique. A long terme, la prise quotidienne de silymarine ralentit la progression de la cirrhose. Elle est également utilisée pour venir à bout des hépatites virales et enrayer celles qui présentent un caractère chronique. Elle stimule d'autre part l'écoulement de la vésicule biliaire et, à ce titre, est active en cas d'insuffisance hépatique [143].

De multiples travaux expérimentaux tendent à démontrer l'activité anti-hépatotoxique de la silymarine et de ses constituants: prévention des effets toxiques du tétrachlorure de carbone, de la galactosamine et d'autres toxiques au niveau du parenchyme hépatique; protection contre les effets nocifs de la phalloïdine administrée par voie parentérale (mais l'effet n'est que partiel si les flavonolignanes sont administrés après la phalloïdine). La silymarine, inhibitrice de la peroxydation des lipides membranaires et antiradicalaire, inhibe à faible dose la formation du leucotriène B₄. Elle aurait un effet stabilisateur de membrane et, dans le cas de la toxine des amanites, elle interagirait de façon compétitive avec les sites impliqués dans le captage de cette toxine. Par ailleurs, elle stimule l'ARN-polymérase : la stimulation de la synthèse protéique augmenterait la capacité de régénération du tissu hépatique [39].

Nous avons remarqué qu'il existe une lacune significative dans la recherche concernant le chardon-Marie d'origine algérienne, notamment celui de la région du centre algérien, en ce qui concerne ses propriétés hépatoprotectrices. Peu d'études ont été réalisées pour évaluer spécifiquement l'effet hépatoprotecteur de cette plante dans cette région. Les recherches disponibles se concentrent généralement sur le chardon-Marie cultivé ailleurs ou sur ses propriétés antioxydantes de manière générale, sans tenir compte des variations régionales. Il est donc essentiel de mener des études ciblées pour obtenir des données précises sur les effets hépatoprotecteurs du chardon-Marie de la région du centre algérien, afin de mieux comprendre et valoriser ses potentiels médicaux locaux. Voici les études algériennes disponibles qui explorent cet aspect :

-Une étude faite Kecherid Z. & al en (2018) sur l'effet protecteur de la silymarine extraite des graines de *Silybum marianum* récoltées dans le nord-est de l'Algérie (province de Guelma) au cours de l'été sur l'hépatotoxicité induite par le nickel chez les rats Wistar albinos, le traitement à la silymarine a considérablement réduit le niveau de peroxydation lipidique et amélioré le statut antioxydant, et a entraîné une réduction des dommages nécrotiques causés par le nickel et a ainsi restauré les paramètres biochimiques antérieurs. Les résultats de cette étude ont montré que le nickel induisait une hépatotoxicité en raison de la génération excessive de radicaux libres et de l'altération des défenses antioxydantes, mais l'utilisation d'extrait de silymarine a contrecarré les effets indésirables du nickel dans une large mesure, suggérant leur pouvoir antioxydant et immunitaire [144].

-Une autre étude faite par Talbi A. & al (2020) sur les graines de chardon marie collectées de la région de Ain Berda Annaba a montré que la consommation d'éthanol a perturbé la plupart des paramètres liés aux fonctions hépatiques et rénales. En revanche, la co-administration de la solution infusée de chardon-marie avec de l'éthanol a réussi à maintenir les niveaux de la majorité des paramètres biochimique à des niveaux normaux [145].

- Ainsi une autre étude dont l'objectif est l'extraction durable en une seule étape de composés de silymarine à partir de graines de chardon-Marie sauvage d'Algérie (*Silybum marianum*) à l'aide de liquides expansés au gaz faite par Abderrezag & al en 2022, les résultats ont montré que les extraits obtenus avaient des activités antioxydantes et anti-inflammatoires significatives (avec la meilleure valeur IC50 de 8,80 µg/mL et 28,52 µg/mL, respectivement) mais une activité anti-cholinestérase modérée (avec la meilleure valeur IC50 de 125,09 µg/mL) [146].

5.4 Chicorée *Cichorium intybus* L Astéracées

5.4.1 Dénominations

Nom commun : chicorée sauvage.

Synonyme(s) du nom commun : chicorée amère, chicorée intybe, barbe de capucin.

Nom en anglais : Chicory

Nom Arabe : الهندباء البري

5.4.2 Classification selon APG III

Règne : Plantae

Sous-règne : Tracheobionta

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Ordre : Asterales

Famille : Asteraceae

Genre: Cichorium

Espèce : *Cichorium intybus* L [147]

5.4.3 Habitat et description botanique de la plante

Cette Asteraceae, fréquente au bord des routes et dans les lieux incultes, est facilement identifiée par ses capitules terminaux et axillaires de fleurs bleues toutes ligulées(39).La plante est velue ou glabrescente, dressée, à rameaux raides. Les feuilles sont hispides sur la nervure principale en dessous. Elles sont presque toutes radicales et roncinées; les caulinaires sessiles, auriculées et dentées à la base. Les capitules sont homogames, à fleurs ligulées et hermaphrodites. L'involucre à bractées est disposé sur deux rangs, inégales, herbacées, les extérieures (au nombre de 5) un peu étalées; les intérieures (au nombre de 8). Le réceptacle est plan, nu ou un peu fibrilleux. Les fleurs bleues (rarement rosées ou blanches). Les capitules sont disposés en glomérules axillaires subsessiles ou solitaires sur de gros pédoncules fistuleux partant de la base des glomérules. Les akènes sont persistants, anguleux, tronqués au sommet et couronnés par 1-2 séries de paillettes obtuses [116].

La drogue est représentée par la partie aérienne, fleurs graines et racines [39].



Figure 11 : Photos (à gauche) et dessin (à droite) de l'aspect général de Chicorée *Cichorium intybus* L [148]

5.4.4 Usages traditionnels

Historiquement, la chicorée était cultivée par les anciens Égyptiens comme plante médicinale et elle a une longue histoire d'utilisation thérapeutique à la fois dans les régions où elle est indigène et dans les régions où elle a été introduite [149].

Différentes préparations de cette plante sont utilisées pour traiter divers symptômes et affections. Le jus est considéré comme un remède populaire contre le cancer de l'utérus et les tumeurs [150].

La racine de chicorée est particulièrement riche en inuline (50-60 % de la drogue sèche). Elle doit son amertume à des lactones sesquiterpéniques. Elle est traditionnellement utilisée par voie orale comme cholérétique et cholagogue; ainsi pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive; et pour favoriser l'élimination rénale de l'eau; aussi comme adjuvant des régimes amaigrissants; et dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que : ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructation et flatulence [39].

En Afrique du Sud, bien qu'elle soit considérée comme une mauvaise herbe répandue, les feuilles, les tiges et les racines sont transformées en thé contre la jaunisse et le sirop de chicorée est utilisé comme tonique et médicament purifiant pour les nourrissons [15].

Les décoctions de chicorée sont traditionnellement préparées à partir de parties individuelles de la plante et/ou de la plante entière. Avant les guerres en Afghanistan, des rapports folkloriques décrivaient l'utilisation d'extraits aqueux de racines comme remède

végétal sensible à la lumière contre le paludisme. Ce savoir indigène a depuis été confirmé et les composés antipaludiques des racines de la chicorée ont été identifiés comme étant les lactones sesquiterpéniques sensibles à la lumière lactucine et lactucopicrine [152].

5.4.5 Etudes antérieures faites sur chicorée

Selon une revue faite sur la phytochimie et la pharmacologie de chicorée, il existe des études sur les propriétés antioxydantes, antimicrobiennes, antihépatotoxiques, antidiabétiques, anti-inflammatoires, prébiotiques, cardioprotectrices, antihyperlipidémiques, et immunostimulantes [153].

Selon une étude faite par Li G. & al en (2014) ,l'extrait éthanolique de chicorée administré par voie orale à des doses de 6, 18 et 54 mg/kg de poids corporel par jour a montré un effet hépatoprotecteur significatif en réduisant les enzymes hépatiques (aspartate transaminase et alanine transaminase). Les résultats ont été très significatifs à la dose de 54 mg/kg de poids corporel par jour [154].

Dans un essai clinique randomisé en double aveugle mené sur des patients cirrhotiques, le médicament Liv-52® dont l'un de ces composants est la chicorée a réduit les taux sériques d'enzymes hépatiques, à savoir l'alanine aminotransférase et l'aspartate aminotransférase [155].

Un étude faite par El-Sayed & al, en 2015, a montré la capacité de l'extrait de racine de *Cichorium intybus* (extrait de chicorée) à protéger contre le stress oxydatif et l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) a été évaluée chez des rats mâles [156].

Il semble que les recherches spécifiques sur l'extrait de chicorée d'origine algérienne soient limitées dans la littérature scientifique disponible. Seules les deux études suivantes ont été trouvées :

- Une étude faite par Djebablah F. & al en 2019 sur les parties aériennes de chicorée récoltées de la wilaya de Mila en 2019 montre une forte présence pour les flavonoïdes et les tanins et une absence pour les anthraquinones, une activité antioxydante prometteuse et antimicrobienne importante ainsi l'extrait aqueux a bien contré l'effet négatif d'un agent hématotoxique qui est le fluorure de sodium et l'administration de l'extrait a provoqué une augmentation dans le taux d'hémoglobine [157].

- Une autre étude faite par Nouasri A. & al en 2022 sur chicorée d'origine algérien a montré une activité antimicrobienne modérée vis-à-vis les bactéries Gram + et Gram -, ainsi certains acides phénoliques et flavonoïdes ont été identifiés comme l'acide férulique, la quercétine et la naringénine [158].

5.5 Epine-vinette, *Berberis hispanica* Boiss. et Reut. Berberidaceae

5.5.1 Dénominations

Synonyme(s) : berberis commun ou vinetier ou vinettier

Nom anglais : European barberry ou barberry

Nom vernaculaire arabe : aoud gheris [159]

5.5.2 Classification selon APGIII :

Règne : Plantae.

Phylum : Trachéophyte.

Classe : Magnoliophyta (angiospermes)

Ordre : Ranunculales

Famille : Berberidaceae

Genre : *Berberis*

Espèce : *Berberis hispanica* Boiss. et Reut [159]

5.5.3 Généralités sur la famille de Berberidaceae

La famille de Berberidaceae est caractérisée par des fleurs hermaphrodites à 6-9 sépales et 4-6 pétales; considérés parfois comme des nectaires. 4-6 étamines, à anthères s'ouvrant par des valvules et le fruit est un akène à une loge [127].

Le genre *Berberis* regroupe près de 500 espèces dont 200 originaires de Chine. Beaucoup de travaux sur les espèces du genre *Berberis* sont effectués à cause de leur distribution large dans le monde et leur ressemblance dans la nature. On trouve : *Berberis integerrima* cultivée dans le sud de Khorasan (Iran), *Berberis cretica* Horvat de Croatie, (rapportée comme syn. *Berberis vulgaris* ssp. *cretica*), *Berberis soulieana* Schneider (très répandue en Asie himalayenne) et utilisée dans la pharmacopée chinoise [160].

Selon Quezal et Santa, la seule espèce disponible en Algérie est *Berberis hispanica* Boiss. et Reut [116].

5.5.4 Description botanique

C'est un arbrisseau de 1,5-3 m à inflorescence sur des rameaux latéraux très courts. Les feuilles sont entières dentées plus ou moins spinulées. Le fruit est une baie de couleur bleu noir. Les fleurs ont 6 sépales pétaloïdes et caducs et 6 pétales ainsi 6 étamines sur 2 rangs et avec 2 glandes à la base et 6 étamines [116].

L'épine-vinette est un hôte intermédiaire d'un champignon pathogène des céréales, la rouille noire du blé, *Puccinia graminis* Pers. ; de ce fait, il a été procédé à certaines époques et dans certains pays à une destruction systématique de l'épine-vinette à proximité des cultures céréalières ; l'importation et le transport de plants d'épine-vinette et d'autres *Berberis* sont sévèrement réglementés. L'épine-vinette est présente dans la méditerranée, l'Europe centrale et l'Asie centrale, introduit en Amérique du Nord.

En Algérie, elle se trouve dans les rocailles des hautes montagnes, au dessus de 1500 m dans les régions Djurdjura-Babors, Atlas de Blida, Aurès, montagnes du Hodna, Atlas saharien [116, 161, 162].



Figure12 : Aspect général de la plante *Berberis hispanica* Berberidaceae [162]

5.5.5 Utilisations en Phytothérapie

La plante est employé dans les médecines traditionnelles chinoises et ayurvédiques dans des indications variées sous différentes formes, principalement pour traiter des troubles hépatiques et rénaux (lithiases vésiculaire et rénale, dyskinésie biliaire...) [161].

- En Algérie, la population algérienne utilise Berberis contre le cancer. Son utilisation est conservée dans toutes les wilayas. Les herboristes recommandent son utilisation dans un mélange basé sur l'écorce de racine séchée combinée au rhizome d'*Aristolochia longa* appelée Beroztom mélangée au miel. A travers l'analyse d'Ibn Hamadouche Al-DJazairi, celui-ci a mentionné l'utilisation des fruits de Berberis mélangés à la cannelle et au miel contre les douleurs gastriques [163].

Imanshahidi et Mohsenzada (2008) synthétisent l'usage de Berberis dans les pays européens et asiatiques comme dans le tableau II ci-dessous [164]:

Tableau II : L'usage de Berberis dans les pays européens et asiatiques [164]

System	Effet	Partie de la plante	Préparation	Pays
Cardiovasculaire	Anti Œdème	Feuilles sèches	Infusion	Iran
	Antihypertenseur Dans les veines Variqueuses	Écorce de la tige	Décoction	France
Endocrinien	Hépatite	Écorce de racine	Décoction	Iran
	Ulcère intestinal	Racine	Décoction	Inde
	Trouble hépatique et biliaire	Racine sèche	décoction	Bulgarie
Immunitaire	Anti Inflammatoire	Racine sèche	-	Bulgarie
	Arthrites rhumatoïde	Écorce de racine Écorce de tige	Décoction	Iran
System nerveux central	Boisson pour fièvre	Fruits sec	Extrait aqueux	Iran
	Antipyrétique	Cortex de racine	Décoction	Iran
Respiratoire (Trouble pulmonaire)	Symptômes du rhume	Racine		Inde
	Vomissements de sang	Racine	-	Inde
Peau	Irriguer les plaies (Patients scorbutiques)	Feuille sèche	Infusion	Iran
	Désinfectant	Feuille	-	Iran
Rénal	Diurétique	Racine séché	Décoction	Iran
	Inflammation rénale	Racine	-	Bulgarie
	Néphrite	Racine séché	Décoction	Iran

5.5.6 Etudes antérieures faites sur la plante

Les espèces de Berberis (épine-vinette) contiennent une quantité importante d'alcaloïdes et sont couramment utilisées en médecine traditionnelle [165].

Selon une revue faite par Mohammad Zadeh & al en 2017, plusieurs études sur la berbérine ont montré des effets anti-inflammatoires, antioxydants, anticonvulsivants, antidépresseurs, anti-Alzheimer, anticancéreux, anti-arythmiques, antiviraux, antibactériens et antidiabétiques dans des expériences in vitro et in vivo. En ce qui concerne les nombreux rapports sur les effets protecteurs de la berbérine sur les toxines naturelles et chimiques ; Il a été mentionné que la berbérine pourrait améliorer la toxicité des toxines chimiques dans le cerveau, le cœur, les reins, le foie et les poumons en partie grâce à des voies de signalisation antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-apoptotiques, de modulation de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) et du facteur nucléaire-κB (NF-κB) [165].

Wu et al. (1998) suggèrent que l'effet cytotoxique de la Berberine contre les cellules cancéreuses peut être dû à son rôle de blocage partiel des canaux voltage Ca^{2+} et K^{+} dépendants [166].

Yount et al., (2004) ont montré que le traitement avec une dose non toxique de la berbérine rend des cellules de glioblastome multiforme plus sensible que les cellules traitées par un véhicule de contrôle aux rayons X et suggèrent que la berbérine pourrait être intégrée à une radiothérapie post-opératoire pour promouvoir la mort sélective des cellules tumorales de glioblastome polymorphe [167].

Une étude ethnopharmacologique sur les produits naturels utilisés dans la cancérothérapie traditionnelle en Algérie faite par Taibi & al en 2020, a cité l'épine-vinette comme une plante utilisée en premier lieu pour le traitement de cancer en Algérie [168].

L'étude de Boudjelida & al en 2019 a démontré l'effet antiprolifératif de l'extrait algérien d'alcaloïdes de *Berberis hispanica* sur les cellules cancéreuses Hep-2 et sa capacité à induire la mort cellulaire par la génération de ROS conduisant à des modifications morphologiques et moléculaires, à l'arrêt du cycle cellulaire et à l'induction de l'apoptose. Les résultats obtenus ouvrent des perspectives pour une éventuelle combinaison de ce composé avec des médicaments anticancéreux déjà existants [169].

Une étude également faite par Lemoui & al, en 2018 sur *Berberis hispanica* d'origine algérien a isolé trois composés phénoliques (tamarixétine, acide caféique et rutine) de cette plante ainsi les extraits de *Berberis hispanica* ont été évalués contre six souches bactériennes et ont montré la plus forte activité contre *Klebsiella pneumonia* (15 mm à 100 mg/mL). Les composés isolés ont été évalués pour leurs effets antiprolifératifs sur la lignée cellulaire

d'adénocarcinome cervical humain (HeLa) par analyse cellulaire en temps réel et la tamarixétine a montré un effet remarquable ($IC_{50} < 50 \mu\text{g/mL}$) sur les cellules HeLa [170].

Nous avons remarqué que *Berberis vulgaris* a fait l'objet de nombreuses études concernant ses propriétés hépatoprotectrices, contrairement à *Berberis hispanica* :

Selon l'étude de Laamech J. & al (2015) l'extrait aqueux de *Berberis vulgaris* exerce des effets hépatoprotecteurs significatifs contre le stress oxydatif et le dysfonctionnement hépatique induits par le plomb. L'effet de l'extrait peut être expliqué par l'amélioration de l'action antioxydante, des capacités de chélation du plomb et de la neutralisation des radicaux libres [171].

Selon Taheri S. & al en 2012 qui ont fait une étude sur les propriétés antioxydantes de l'extrait de racine de *Berbersi vulgaris* et ses effets sur la réduction de l'activité des enzymes hépatiques, ils ont constaté que l'extrait de cette plante peut être un bon choix pour améliorer la fonction du foie [172].

5.6 Fumeterre *Fumaria capreolata* L. Papaveracées

5.6.1 Dénominations

La fumeterre est communément appelée « fumée de terre » ou « fumitory », « earth smoke » en anglais. La population algérienne locale l'appelle communément « hechichate el siban » ou « zalamit » en kabyle [173].

On l'appelle communément « Ka-farit elhimar » par les résidents de la ville de Skikda. Elle est aussi connue sous le nom de "Baklat elmolk" par les résidents d'Annaba, de Souk Ahras et de Guelma, et ainsi de suite. Il s'agit de noms vernaculaires provenant de l'arabe et de la langue locale maghrébine [174].

5.6.2 Classification APG III (2009) de "*Fumaria capreolata* L. [175]

Règne : Plantae.

Phylum : Trachéophyte.

Classe : Magnoliophyta

Ordre : Ranunculales

Famille : Papaveraceae

Genre : *Fumaria*

Espèce : *Fumaria capreolata* L.

5.6.3 Généralités sur la famille des Papaveraceae

Les Papaveraceae constituent une famille de plantes herbacées annuelles ou vivaces et de quelques arbustes. Les espèces de cette famille possèdent des feuilles alternes au moins à la base de la tige, elles sont généralement découpées et dépourvus de stipules ; les inflorescences sont composés des fleurs solitaires ou plus rarement cyme, racème ou panicule. Les fleurs sont hermaphrodites, actinomorphes à zygomorphes et le fruit est une capsule s'ouvrant par des pores apicaux ou des valves, et parfois une silique [175].

Cette famille comprend 40 genres et 770 espèces, largement répandues dans les régions de type tempéré ; surtout diversifiées dans l'hémisphère nord, mais aussi en Afrique du sud et dans l'est de l'Australie [191].

Les espèces du genre *Fumaria* disponibles en Algérie sont : *F. flabellata* Gasp., *F. Mairei* Pugsley, *F. capreolata* L., *F. macrosepala* Boiss. , *F. agraria* Lag. , *F. Munbyi* Boiss. et Reut. , *F. bicolor* Sommier, *F. Bastardi* Boreau, *F. parviflora* Lamk, *F. Vaillanti* Lois., *F. officinalis* L., *F. densiflora* DC [116].

5.6.4 Caractères botaniques de l'espèce *Fumaria capreolata* L.

C'est une espèce largement répartie dans le bassin méditerranéen et le sud de l'Europe de l'ouest et en expansion rapide vers le nord. Elle semble rare en Libye et en Égypte, tandis qu'elle a été dispersée à travers le monde (Amérique, Afrique, Australie, etc.). Cette plante est largement répandue au niveau des forêts et broussailles dans toute l'Algérie [116].

Fumaria capreolata L. est une plante herbacée annuelle et peut atteindre de 0.20 à 1 m de hauteur, elle est variable, souvent verte mais parfois glauque. Elle a des tiges molles et angulaires glabres, simples ou faiblement ramifiées ; grimpantes ou couchées de couleur verte ou glauque. Les feuilles sont alternes et pétiolées ; le limbe est de couleur bleu-vert pâle. Il est profondément découpé en un ou deux lobes [176, 177]. Les inflorescences sont assez denses, en grappes pédonculées à l'aisselle des fleurs. Cette espèce se caractérise essentiellement par ses grandes fleurs de 10 à 13 mm, blanches à l'épanouissement puis virant souvent au rose ou au pourpre, par ses grands sépales de 4–6 × 2,5–3,5 mm et par ses pédicelles recourbés vers le bas à maturité. La corolle est de 1 cm de long à peine dilatée, non largement ailée, forme un tube étroit blanc-rosé à extrémité pourprée, et comportent quatre pétales soudées à la base, les pétales externes sont aigus, L'androcée porte six étamines à

filets soudés par trois [116, 177, 178]. Ses fruits mûrs sont lisses ou à peine rugueux (tubercules peu marqués et arrondis) [116].



Figure12 : Photos (à gauche) et dessin (à droite) de l'aspect général de Fumeterre *Fumaria capreolata* L. Papaveraceae [179].

5.6.5 Utilisations traditionnelles

Les espèces de *Fumaria* ont été utilisées traditionnellement contre les maladies hépatobiliaires dans les médecines populaires de différents pays. Dans la médecine populaire, la fumeterre est utilisée comme purificateur du sang et comme antiallergique. Les plantes du genre *Fumaria* ont été utilisées dans la médecine traditionnelle en tant qu'antihypertenseurs, diurétiques et anti-inflammatoires, hépatoprotecteurs et laxatifs, ainsi que dans le traitement de certaines maladies de la peau [180].

Il a été rapporté que la plante a une réputation locale au Pakistan et en Inde comme anti-helminthique, anti-dyspeptique, purificateur de sang, cholagogue, diurétique, laxatif, sédatif, tonique, et est également considérée comme utile pour le traitement des crampes abdominales, de la fièvre, de la diarrhée, de la syphilis, et de la lèpre [181].

La Fumeterre grimpante (*Fumaria capreolata*L.) est couramment utilisée dans la médecine traditionnelle algérienne pour remédier aux dysfonctionnements hépatobiliaires et aux affections cutanées [182].

Des résultats d'une enquête menée par Sofiane I.& al en (2018) concernant cette espèce dans la médecine traditionnelle de 5 villes du nord-est de l'Algérie montrent que cette plante est largement utilisée dans le traitement des maladies du système digestif, plus

particulièrement dans le traitement des troubles hépatiques et de la jaunisse. Dans ce cas, elle est appliquée sous forme d'infusion ou de décoction des parties aériennes pendant moins de 15 j. Les femmes de la ville d'El Tarf utilisent la fumeterre dans le traitement de certaines maladies de la peau, telles que l'eczéma, les brûlures et le psoriasis. Elles utilisent les feuilles de cette plante sous forme de compresses [174].

5.6.6 Etudes antérieures faites sur la plantes

Les espèces de *Fumaria* sont actuellement soumises à un examen critique en ce qui concerne leur utilisation en médecine traditionnelle pour des applications telles que la protection hépatique, les activités antidiabétiques, anti-diarrhéiques, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antispasmodiques et gastro-protectrices. De plus, les extraits bruts et les composés issus de ces espèces ont démontré une gamme variée d'activités pharmacologiques [183].

L'analyse phytochimique de l'espèce « *Fumaria capreolata* L » met en évidence la présence de plusieurs composés chimiques possédant des activités biologiques intéressantes. Il s'agit de :

- Substances polyphénoliques (tanins, coumarines et flavonoïdes). La teneur en composés phénoliques de l'extrait éthanolique de l'espèce *F. capreolata* est (18.56 mg GAE/g.p.s.), les valeurs ont été exprimées en équivalents d'acide gallique (mg GAE/g de matière végétale sèche.)
- Alcaloïdes dont la teneur totale est de 426 ± 23 (mg/100g de poids sec), à savoir que la protopine est l'alcaloïde principal (50.6 %).
- Stéroïdes ; terpènes, mucilages et des saponosides [183].

La pharmacologie d'un de ces principaux alcaloïdes « la protopine » a été étudiée en détail. Cet alcaloïde s'est avéré protéger les cellules contre la mort induite par le stress oxydatif et a démontré des activités anti-thrombotiques, anti-inflammatoires et hépatoprotectrices in vivo [181].

Une étude réalisée par Păltinean R. & al, en (2017) vise à étudier la composition chimique, les propriétés antioxydantes de plusieurs espèces de *Fumaria*. L'analyse HPLC/SM a révélé que les espèces de *Fumaria* contiennent des acides phénoliques et de grandes quantités de flavonoïdes avec la rutine et l'isoquercétine comme principaux composés. En ce qui concerne la capacité antioxydante, les résultats les plus significatifs ont été obtenus pour *F. capreolata*

et *F. vailantii*. Les deux espèces ont montré une bonne corrélation entre la capacité antioxydante et une quantité élevée de flavonoïdes [184].

En Algérie, les études sur *Fumaria capreolata* et ses effets hépatoprotecteurs sont encore limitées, mais il y a quelques recherches pertinentes dans le contexte de l'action antioxydante et anti-inflammatoire de cette espèce, on cite les suivantes :

-L'étude de Benabdessalam & al, effectuée en 2007 décrit une procédure rapide et efficace pour séparer et identifier les alcaloïdes isoquinoléiques de l'extrait méthalonique de deux espèces algériennes de *Fumaria* (Fumariaceae) (*Fumaria capreolata* L. et *Fumaria bastardi* L.) utilisées en médecine traditionnelle dans les cas de dysfonctionnement hépatobiliaire et de diarrhée. Les teneurs totales en alcaloïdes quinolizidines étaient de 426 mg/100 g (pour *F. capreolata*) et de 521 mg/100 g (pour *F. bastardi*). Les alcaloïdes isoquinoléiques, stylopine, protopine, fumaritine, fumaricine, fumarophycine, fumariline et fumarofine ont été déterminés par chromatographie gazeuse - spectrométrie de masse (GC-MS) dans les parties aériennes de *Fumaria capreolata* et de *Fumaria bastardi*. Les activités antioxydantes des extraits d'alcaloïdes de *Fumaria capreolata* (L.) et de *Fumaria bastardi* L. ont été déterminées en mesurant leur pouvoir réducteur, leur capacité à inhiber la peroxydation de l'acide linoléique et leurs activités de piégeage des radicaux 2,2-diphényl-β-picrylhydrazyl (DPPH). Les deux extraits de plantes ont montré une forte activité antioxydante totale [183].

- L'étude de Brihi & al (2020) évalue le potentiel immuno-modulateur de la fraction alcaloïde totale de *Fumaria capreolata* L. dans les macrophages primaires et l'effet anti-inflammatoire intestinal dans une colite induite par le sulfate de sodium de dextrane chez la souris. L'AFC a inhibé le programme d'expression génique des macrophages dérivés de la moelle osseuse de manière dose-dépendante. In vivo, l'AFC a considérablement réduit les signes macroscopiques et microscopiques d'inflammation intestinale. En outre, il a restauré l'expression colique des médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, ainsi amélioré l'expression des marqueurs de la barrière intestinale. Ces résultats démontrent le potentiel de l'extrait d'AFC comme outil thérapeutique pour la gestion des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [180].

5.7 Romarin *Rosmarinus officinalis* L. Lamiaceae

5.7.1 Dénominations

Désignations vernaculaires Romarin, Rosée de la mer, encensier, herbe aux couronnes

Désignation anglaise : Rosemary

Désignation arabe : الكليل الجبل

5.7.2 Classification botanique selon APGIII

Règne : Plantae

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Ordre : Lamiales

Famille : Lamiaceae

Genre : *Rosmarinus*

Espèce : *Rosmarinus officinalis* L. [185]

5.7.3 Généralité sur la famille des Lamiaceae

Cette famille, très homogène, comprend environ 7000 espèces. C'est une famille dont l'aire de répartition est vaste avec une prépondérance dans les régions méditerranéennes. Thym, Lavande, Romarin sont des Lamiaceae caractéristiques de la flore des garrigues. Les Lamiaceae sont rares dans les montagnes et les régions arctiques. Elles sont utilisées en herboristerie, en pharmacie et parfumerie ; dans l'alimentation en tant qu'aromates [186].

5.7.4 Habitat et description botanique

Originaire des régions méditerranéennes, le romarin pousse spontanément dans le sud de l'Europe. On le cultive dans le monde entier à partir de semis ou de boutures au printemps. Il apprécie les climats chauds, modérément secs. Et il préfère les sols secs, pierreux des plateaux calcaires [26].

Le romarin est un arbrisseau qui peut atteindre jusqu'à 1,50 m de hauteur, voire jusqu'à 2 m en culture mais il pousse essentiellement à l'état sauvage sur le pourtour méditerranéen. Il est reconnaissable en toute saison à ses feuilles persistantes sans pétiole, coriaces, beaucoup plus longues que larges, aux bords légèrement enroulés, vert sombre luisant sur le dessus, blanchâtres en-dessous. La couleur des fleurs, qui se présentent en grappes assez semblables à des épis, varie du bleu pâle au violet. Leur calice est velu, à dents bordées de blanc. Elles portent deux étamines ayant une petite dent vers leur base. La lèvre inférieure de la corolle est profondément divisée, faisant penser au labelle de certaines orchidées. Comme pour la plupart des Lamiaceae, le fruit est un tétrakène [186].

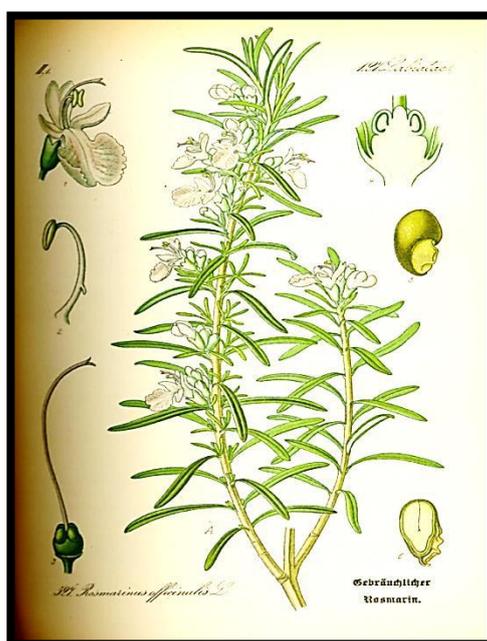


Figure 14 : Dessin de l'aspect général de Romarin *Rosmarinus officinalis* L [187]

5.7.5 Utilisations traditionnelles

Plante très connue, le romarin est originaire du bassin méditerranéen. Depuis l'Antiquité, il est employé pour améliorer et stimuler la mémoire. Encore aujourd'hui, en Grèce, les étudiants en font brûler dans leurs chambres en période d'examen. Le romarin est en effet considéré comme une plante tonique, stimulante : autant de vertus que reflète sa saveur aromatique bien particulière (26).

En infusion, le romarin est proposé lors d'insuffisance biliaire, de digestion difficile, de maux de ventre, de fatigue (par exemple après une maladie) ou d'infections des voies respiratoires. Des cures de romarin ont longtemps été populaires au printemps

pour détoxifier l'organisme. En application locale, le romarin est proposé pour aider à la cicatrisation des plaies et soulager les douleurs des muscles et des articulations [188]

Les indications traditionnelles les plus citées dans la littérature sont :

- Troubles digestifs : ballonnements, éructations, atonie digestive, dyspepsie, fermentations intestinales,
- Insuffisance hépatobiliaire, spasmes biliaires, ictères,
- Œdèmes, migraines, vertiges, infections des voies respiratoires,
- Faiblesse physique, convalescence, anémie, troubles de la mémoire,
- Hypotension orthostatique,
- Douleurs rhumatismales (voie externe) [188]

5.7.6 Etudes antérieures sur l'activité hépatoprotectrice de romarin

Le romarin contient de nombreuses substances actives : des flavonoïdes (genkwanine, diosmétine, etc.), des diterpènes (picrosalvine, rosmanol, carnosol, etc.), des acides phénoliques (acide chlorogénique, acide rosmarinique, etc.), des phytoestrogènes (substances ayant des effets similaires aux hormones féminines), et des essences dont le camphre, le cinéole, la verbénone ou les pinènes. Les effets du romarin sur les maux de ventre et les digestions difficiles seraient dus aux flavonoïdes et aux essences. Son action anti-inflammatoire et antiseptique pourrait être liée à la présence d'acides phénoliques [39].

Un grand nombre d'articles publiés se sont concentrés sur l'intérêt pour l'utilisation de romarin dans la prévention et le traitement des maladies. Une étude a été faite par Rašković & al, en 2007, pour évaluer l'effet protecteur de l'huile essentielle de romarin sur les lésions hépatiques induites par le tétrachlorure de carbone chez le rat et d'explorer si son mécanisme d'action est associé à la modulation de l'état oxydatif hépatique. Les résultats obtenus démontrent que l'huile essentielle de romarin, en plus de présenter une activité anti-radicalaire déterminée par le test DPPH, exerce également ses effets hépatoprotecteurs par l'activation de mécanismes de défense physiologiques [189].

Une autre étude faite par Ielcieu & al, en 2021 sur la teinture obtenue à partir de jeunes pousses fraîches de romarin, les composés évalués pour cette activité sont les polyphénols et les terpénoïdes, Les résultats de l'expérience in vivo ont montré que l'activité hépatoprotectrice testée in vivo repose sur un mécanisme antioxydant. L'extrait hydroalcoolique des feuilles de *Rosmarinus officinalis* a été évalué pour leur hépatoprotection dans le modèle de lésions hépatiques induites par l'acétaminophène. Les résultats obtenus de la présente étude suggèrent que l'extrait hydroalcoolique peut prévenir les lésions hépatiques induites par l'acétaminophène [190].

Il semble que les études spécifiques sur l'effet hépatoprotecteur du romarin (*Rosmarinus officinalis*) en Algérie soient limitées. Cependant, une seule étude notable faite par Aouad et al (2021) a examiné l'effet protecteur de l'extrait éthanolique de romarin sur les modifications hépatiques induites par l'alcool chez les rats mâles. Les résultats ont révélé que cet extrait pouvait restaurer les perturbations fonctionnelles du foie, améliorer le statut antioxydant et réduire les lésions structurelles causées par l'éthanol, soulignant ainsi son potentiel thérapeutique pour la protection hépatique [191].

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

1. Materiel et Méthodes

1.1 Matériel et Méthodes Ethnobotaniques

L'enquête ethnobotanique constitue un trait d'union entre les deux médecines traditionnelle et conventionnelle, c'est un travail de terrain qui consiste à aller à la rencontre des praticiens traditionnels pour s'enquérir de leurs méthodes de traitement des maladies. Cette enquête est indispensable dans la mesure où elle nous permet de nous orienter afin de cibler certaines plantes médicinales et tests biologiques [192].

Les connaissances endogènes sur les plantes et recettes de plantes utilisées en médecine traditionnelle algérienne pour traiter les maladies hépatiques sont peu documentées. C'est dans ce contexte que la présente étude a été entreprise pour en répertorier ces savoirs et savoirs faire sur les plantes hépato-protectrices utilisées dans la région de centre algérien.

Ainsi l'objectif général de ce travail est de contribuer à l'amélioration de la prise en charge des atteintes hépatiques ; plus spécifiquement, il s'agira de recenser les plantes médicinales recommandées par les tradipraticiens pour traiter et prévenir les différentes affections hépatiques dans la région du centre algérien.

1.1.1 Description de la zone d'étude

La zone d'étude couvre les principales wilayas du centre de l'Algérie, à savoir Alger, Ain Defla, Blida, Boumerdès, Médéa et Tipaza.

- WILAYA D'ALGER :

La wilaya d'Alger est située au nord du pays. Elle est délimitée par la mer méditerranée au nord, la wilaya de Blida au sud, la wilaya de Tipaza à l'ouest et la wilaya de Boumerdes à l'est. Le climat d'Alger est méditerranéen, avec des hivers doux et pluvieux et des étés chauds et ensoleillés. En été, il fait généralement chaud et ensoleillé, avec la brise qui souffle de la mer. Tout au long de l'année, la température peut connaître des augmentations soudaines lorsque le vent souffle du désert. Les précipitations totalisent 600 mm par an ; le régime est typiquement méditerranéen, en fait, la période la plus pluvieuse va de novembre à janvier, tandis qu'en été il pleut très rarement. En 2015, la population de la wilaya d'Alger était de 3 154 792 habitants [193].

- WILAYA D'AIN DEFLA :

La wilaya d'Aïn Defla est située au centre de l'Algérie dans une zone reliant l'est et l'ouest du pays, elle est délimitée au nord, par la wilaya de Tipaza. Au nord-est, par la wilaya de Blida. À l'est, par la wilaya de Médéa. Au sud, par la wilaya de Tissemsilt. Et à l'ouest, par la wilaya de Chlef. La saison très chaude dure 2,8 mois, du 16 juin au 11 septembre, avec une température quotidienne moyenne maximale supérieure à 31 °C. La saison fraîche dure 4 mois, du 17 novembre au 17 mars, avec une température quotidienne moyenne maximale inférieure à 19 °C. Le mois le plus froid de l'année à Aïn Defla est janvier, avec une température moyenne minimale de 6 °C et maximale de 15 °C.

En 2008, la population de la wilaya d'Aïn Defla était de 766 013 habitants ; 8 communes dépassaient alors la barre des 30 000 habitants [194].

- WILAYA DE BLIDA :

La wilaya de Blida est une collectivité publique territoriale algérienne située au nord du pays. Elle est délimitée au nord, par les wilayas d'Alger et de Tipaza. À l'est, par les wilayas de Boumerdes et de Bouira. Au sud, par la wilaya de Médéa et d'Aïn Defla. Le climat de Blida est chaud et tempéré. La température moyenne annuelle est de 17.1 °C à Blida. Chaque année, les précipitations sont en moyenne de 641 mm. Selon le recensement de 2008 la population de la wilaya est de 1 002 937 habitants, 7 communes dépassaient alors la barre des 50 000 habitants. [195]

- WILAYA DE BOUMERDES :

La wilaya de Boumerdes est une wilaya côtière du centre du pays; elle s'étend sur une superficie de 1456,16 Km² et sa façade maritime est longue de 100 Km. La wilaya de Boumerdes est limitée au nord, par la mer méditerranée, au sud, par la wilaya de Bouira, à l'ouest, par les wilayas d'Alger et Bouira et à l'est, par la wilaya de Tizi Ouzou. La wilaya de Boumerdes est caractérisée par un climat méditerranéen dont les hivers sont froids et humides et les étés chauds et secs. La pluviométrie est irrégulière et varie entre 500 et 1 300 mm/an. La région de Dellys est plus arrosée que le reste de la wilaya avec une pluviométrie moyenne égale à 900 mm/an. Les amplitudes thermiques annuelles sont en général faibles. La température moyenne est de 18°C près de la côte et de 25°C à l'intérieur du territoire de la wilaya. La population de Boumerdes est de 801 068 habitants en 2018. La répartition de la

population est homogène, néanmoins une nette concentration au niveau des agglomérations des chefs-lieux des communes est relevée [196].

- WILAYA DE MEDEA :

La wilaya de Médéa est située dans le centre du pays au cœur de l'Atlas tellien, elle consiste une zone de transit et un trait d'union entre le tell et le sahara, et entre les hauts plateaux de l'Est et ceux de l'ouest. Elle est délimitée au nord, par la wilaya de Blida. À l'ouest, par les wilayas d'Aïn Defla et Tissemsilt. Au sud, par la wilaya de Djelfa. Et à l'est, par les wilayas de M'Sila et Bouira. La saison très chaude dure 2,8 mois, du 17 juin au 11 septembre, avec une température quotidienne moyenne maximale supérieure à 28 °C. Le mois le plus chaud de l'année à Médéa est août, avec une température moyenne maximale de 32 °C et minimale de 17 °C. La saison fraîche dure 4,1 mois, du 17 novembre au 20 mars, avec une température quotidienne moyenne maximale inférieure à 16 °C. Le mois le plus froid de l'année à Médéa est janvier, avec une température moyenne minimale de 1 °C et maximale de 11 °C. Selon le recensement de 2008, la population de la wilaya de Médéa est de 819 932 habitants [197].

- WILAYA DE TIPAZA :

La wilaya de Tipaza se situe au nord du tell central. Elle est limitée géographiquement par la mer méditerranée au nord, la wilaya d'Alger à l'est, la wilaya de Blida au sud-est, la wilaya d'Aïn Defla au sud, et la wilaya de Chlef à l'ouest. La wilaya de Tipaza se situe dans un seul étage bioclimatique subdivisé en deux variantes: L'étage sub-humide caractérisé par un hiver doux dans la partie nord; L'étage sub-humide caractérisé par un hiver chaud dans la partie sud. Les précipitations moyennes font ressortir une pluviométrie moyenne annuelle de 615 mm. Les températures varient entre 33°C pour les mois chauds de l'été [juillet, août] à 5,7°C pour les mois les plus froids [décembre à février]. Selon le recensement de 2008, la population de la wilaya de Tipaza est de 591 010 habitants [198].



Figure 15 : Carte géographique des wilayas du nord algérien [199]

1.1.2 Enquête ethnobotanique

La présente étude a été réalisée à partir d'une série d'entretiens personnels réalisés sur le terrain à partir d'un questionnaire pré-élaboré.

Les renseignements recherchés ont porté sur les plantes employées pour traiter les atteintes hépatiques, y compris les noms locaux vernaculaires, les parties de plante utilisées, les lieux de récolte, les méthodes de préparation et les posologies et modes d'administration. Préalablement, des données sur les personnes enquêtées, notamment les tradipraticiens et herboristes, ont été collectées, incluant leur âge, leur sexe et leur niveau d'instruction (voir le questionnaire en annexe).

À la fin de l'enquête, des échantillons de plantes recensées sont conservés. Les plantes ont été formellement identifiées en se basant sur la flore de Quezal et Santa afin de garantir une détermination précise des espèces. Le système de classification phylogénique APG III a été utilisé pour actualiser les noms et les familles des espèces végétales obtenues.

1.1.3 Collecte de données

Cette étude s'est déroulée dans la période de septembre 2021 à juillet 2022. Les tradipraticiens et les herboristes ont été choisis sur la base de la confiance qui leur est accordée et surtout, parce qu'ils sont reconnus comme des personnes ressources incontournables dans le traitement de plusieurs pathologies en Algérie.

1.1.4 Traitements de données

Les données collectées ont été saisies et traitées à l'aide du logiciel Excel, les différents figures et tableaux ont été réalisés à l'aide de ce logiciel.

1.1.5 Critères expérimentaux

- Critères d'inclusion :
 - Les plantes recommandées lors des affections hépatiques : ictère principalement.
 - Les principales plantes médicinales qui poussent dans la région du centre algérien et qui sont recommandées par plus de cinq herboristes et/ou tradipraticiens.
- Critères de non inclusion : les plantes non utilisées dans la région du centre de l'Algérie.
- Critères d'exclusion:
 - Selon les résultats de l'enquête ethnobotanique, les plantes médicinales qui sont recommandées par moins de cinq herboristes et/ou tradipraticiens sont exclues de l'étude.
 - Les plantes importées et qui ne poussent pas dans la région du centre algérien sont exclues de l'étude.

1.1.6 Niveau de connaissance des plantes médicinales

Le niveau de connaissance des plantes médicinales, entrant dans le traitement des pathologies du foie, est un bon indice pour évaluer la crédibilité des informations reçues et le niveau de connaissance des plantes au sein d'une population [200]. Il a été évalué par la Fréquence de Citation [FC] déterminée par la formule suivante :

$$FC [\%] = \frac{NC}{NT} \times 100$$

Nc : nombre de citations de la plante considérée ;

Nt : nombre total de citations de toutes les plantes [200].

1.2 Matériel végétal

1.2.1 Choix, identification et récolte des espèces étudiées

En se basant sur les résultats de notre enquête ethnobotanique nous avons choisi les sept premières plantes suivantes : alaterne, romarin, chardon-marie, artichaut, chicorée, épine-vinette, fumeterre, qui prennent une importance croissante pour traiter les affections hépatiques.

- Les feuilles de l'alaterne *Rhamnus alaternus* L. ont été 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.

- Les feuilles et Les bractées de la tête de l'artichaut *Cynara scolymus* L. ont été récoltées à la fin du mois d'avril 2021 dans la région de Boudouaou wilaya de Boumerdès. Elles sont ensuite lavées puis séchées et conservées.

- Les graines de chardon-marie *Silybum marianum* L. ont été récoltées au début du mois de juin 2021 dans la région de Larba wilaya de Blida. L'échantillon est ensuite nettoyé et débarrassé des épines, les graines qui se trouvent dans les capitules de la plante ont été récupérées.

- Les parties aériennes de Chicorée (*Cichorium intybus*L.) ont été récoltées à la fin de mois de mai 2021 dans la région d'Ouled Yaich Blida, puis sont ensuite lavées séchées et conservées.

- Les feuilles de Romarin *Rosmarinus officinalis* L. ont été récoltées dans la ville de Blida au mois de mars 2022, elles sont ensuite séchées à l'air libre et conservées.

- Les parties aériennes de Fumeterre *Fumaria capréolata*L. ont été récoltées de la région de Ouled Yaich Blida au début de mois de mars 2021.

- Les écorces de racines de l'Épine-vinette (*Berberis hispanica* Boiss. et Reut.) ont été procurées directement de chez les herboristes (vu la rareté de la plante), selon eux la récolte a été faite au niveau de rocailles des hautes montagnes de l'Atlas de Blida en automne 2021.

L'identification botanique de ces espèces a été faite sur site, et des échantillons de référence sont conservés au niveau de laboratoire.

1.3 Matériel animal

Des rats femelles de la souche Wistar provenant de l'institut de pasteur Alger. Les femelles sont nullipares et chaque animal est âgé de 8 à 12 semaines et son poids est compris entre (130-150 g).

Les rats sont logés dans des cages en polycarbonate standard avec une litière de copeaux de bois, qui sont nettoyées et changées chaque 24 heures. Ils ont été acclimatés à l'environnement de l'animalerie, maintenus à une température de $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Ils sont mis en outre à des conditions de veille /sommeil (12 h de veille et 12 h de sommeil). La température du local expérimental est maintenue à $22^\circ\text{C} (\pm 3^\circ\text{C})$. Leur nourriture était sous forme de bâtonnets commercialisés fournis selon le protocole de l'expérimentation, tandis que l'eau était disponible dans des biberons adaptés aux cages.



Figure 16 : Rats en cage



Figure 17: Rat sur la balance

1.4 Méthodes Botaniques

- Examen macroscopique :

Les organes ont été observés à l'œil nu, ou à l'aide d'une loupe biloculaire et ainsi les éléments morphologiques caractéristiques ont été définis.

- Examen microscopique de la poudre :

Selon les recommandations de la pharmacopée européenne, les organes végétaux sont d'abord séchés puis finement pulvérisés dans un mortier en porcelaine. Nous montons entre lame et lamelle de fines quantités de poudre d'organe de ces plantes

auxquelles nous ajoutons une goutte du réactif de Gazet Duchatelier. La poudre est ensuite observée au microscope photonique de marque DM500, LEICA®, aux différents grossissements (G 10 x 10, G 10 x 40).

1.5 Méthodes d'extraction des plantes

Nous avons préparé les extraits de plantes en suivant les recommandations des herboristes interrogés, en y apportant certaines modifications en fonctions des besoins spécifiques. L'objectif principal était d'obtenir un extrait à la fois limpide et homogène à fin de garantir qu'il puisse être administré et testé de manière simple, efficace et uniforme sur les rats, ce qui est crucial pour la fiabilité des résultats lors des tests biologiques. Pour ce faire, nous avons introduit :

- Une agitation magnétique qui permet de mélanger de manière efficace les composants de l'extrait, garantissant ainsi une bonne homogénéité.
- Une centrifugation des extraits qui permet d'éliminer les résidus solides tels que les poudres de matériel végétal dans l'extrait après filtration.
- Une filtration sous vide afin d'accélérer le processus de séparation. Cette méthode, qui repose sur l'application d'une pression réduite, permet de garantir une filtration plus efficace.
- **Extrait de l'alatérne:** L'extrait aqueux a été obtenu par décoction de 50 g de la poudre des feuilles de la plante dans 200 ml d'eau distillée pendant 15 min sous agitation magnétique. Le décocté est d'abord filtré puis centrifugé pendant 5 min à 2000 tours à fin d'éliminer complètement la poudre, le surnageant est récupéré et conservé dans un erlenmeyer fermé au réfrigérateur à 4°C.
- **Extrait des feuilles et bractées de la tête de l'artichaut :**
L'extrait aqueux a été obtenu par décoction de 150 g des feuilles et bractées de la tête de l'artichaut a été mélangé avec 750 ml de l'eau distillée. Le mélange a été chauffé pendant 30min sous agitation magnétique, ensuite filtré sous vide à l'aide d'un papier filtre, le filtrat est récupéré et conservé dans un erlenmeyer fermé au réfrigérateur à 4°C.
- **Extrait des graines du chardon-marie:** 3,5 g de la poudre des graines ont été mélangés avec 150 ml d'eau distillée, le mélange est porté à ébullition et chauffé pendant 30 min sous agitation magnétique, le décocté obtenu a été filtré sous vide

et le filtrat obtenu est récupéré et conservé dans un erlenmeyer fermé au réfrigérateur à 4°C.

- **Extrait de la chicorée** : 30 g de poudre de la partie aérienne de la chicorée a été mélangé avec 500 ml d'eau distillée, Le mélange est porté à ébullition et chauffé pendant 5 minutes, tout en agitant continuellement à l'aide d'un agitateur magnétique. Laisser refroidir à la température ambiante ; ensuite filtrer sous vide, le filtrat obtenu est récupéré et conservé dans un erlenmeyer fermé au réfrigérateur à 4°C.

- **Extrait d'épine-vinette** : 25 g de poudre ont été mélangés avec 250 ml d'eau distillée, le mélange est porté à ébullition sur une plaque chauffante, et maintenu ainsi pendant 3h tout en agitant continuellement à l'aide d'un agitateur magnétique. Après, nous avons laissé le mélange macérer pendant 24h à température ambiante. Par la suite, nous avons effectué une filtration sous vide et le filtrat obtenu est récupéré et conservé dans un erlenmeyer fermé au réfrigérateur à 4°C.

- **Extrait de Fumeterre** :

2 cuillères à café de la plante séchée pour 150 ml d'eau bouillante ; nous avons laissé le tout infuser pendant 10 min sous agitation magnétique puis nous avons filtré le mélange par une filtration sous vide ,le filtrat obtenu est récupéré et conservé dans un erlenmeyer fermé au réfrigérateur à 4°C.

- **Extrait de Romarin:**

2 g de poudre de romarin ont été pesés et mélangé avec 150 ml d'eau bouillante, le mélange est laissé infuser pendant 20 min sous agitation magnétique puis filtré à l'aide d'une filtration sous vide jusqu'à obtention d'un liquide limpide de couleur verdâtre. Le filtrat obtenu est récupéré et conservé dans un erlenmeyer fermé au réfrigérateur à 4°C.

1.6 Méthodes du screening phytochimique

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

- Mise en évidence des Polyphénols :

Nous ajoutons à 2 ml de l'extrait quelques gouttes de FeCl_3 , la présence de polyphénols est indiquée par l'apparition d'une coloration vert brunâtre [202].

- Mise en évidence des Flavonoïdes :

Nous introduisons dans un tube à essai 5 ml de l'extrait végétal, puis nous le portons à 65 C° au bain-marie pendant 15 min. Nous filtrons à chaud sur papier filtre plissé dans un tube auquel nous ajoutons par la suite : 1 ml d'eau distillée, 1 ml d'acide chlorhydrique et quelques rognures de magnésium.

Afin d'éviter l'augmentation de la température, nous plongeons le tube dans un bécher contenant de l'eau froide. L'apparition d'une coloration rouge, orange ou jaune indique la présence des flavonoïdes [39].

- Mise en évidence des Coumarines : Nous mettons 2 ml de chaque extrait dans un tube puis nous ajoutons de l'ammoniaque à 10 %. Les tubes sont alors exposés à la lumière UV. L'apparition d'une intense fluorescence bleue ou verte à la lampe UV 365 nm indique la présence des coumarines [39].

La lampe UV utilisée est de la marque VL-6-LC ; numéro de série : 11100798.

- Mise en évidence des Alcaloïdes :

La caractérisation de la présence des alcaloïdes peut se faire par précipitation. Pour chaque extrait nous réalisons la procédure suivante : introduire dans un tube à essai 5ml de l'extrait végétal avec quelques gouttes de H_2SO_4 , nous ajoutons aussi quelques gouttes du réactif de Bouchardât [Iodure de potassium ioduré]. Une réaction positive se traduit par l'apparition d'un précipité orange [39].

- Mise en évidence des stérols et terpènes :

À 5ml de chaque extrait nous ajoutons 2 ml de chloroforme et 3 ml d'acide sulfurique, la formation de deux phases et une couleur marron à l'interphase indique la présence de stérols et terpènes [39, 202].

- Mise en évidence des saponines :

Nous introduisons dans un tube 5 ml de l'extrait avec 10 ml d'eau distillée, nous faisons agiter la solution pendant 15 s puis laisser la pendant 15 min. La persistance d'une mousse de 1 cm de hauteur indique la présence de saponosides [202].

1.7 Méthodes de dosage des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux par le réactif de Folin-Ciocalteu a été décrit dès 1965 [Singleton et Rossi]. Depuis, son utilisation s'est largement répandue pour caractériser les extraits végétaux d'origines les plus diverses [203].

Le dosage des polyphénols totaux se fait par le réactif de Folin-Ciocalteu. Le réactif est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et d'acide phosphomolybdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$). Il est réduit, lors de l'oxydation des phénols, en un mélange d'oxydes bleu de tungstène (W_8O_{23}) et de molybdène (Mo_8O_{23}). La coloration produite, dont l'absorption est comprise entre 725 et 750 nm est proportionnelle à la quantité des polyphénols présents dans les extraits végétaux [203, 204].

Préparation des solutions :

- Solution de Folin-ciocalteu (réactif de la marque Biochem, Chemopharma, France) dilué 10 fois : 5 ml de folin dans 45 ml d'eau distillée.
- Solution de Na_2CO_3 à 7.5 % : 7.5 g dans 100 ml d'eau distillée.

1.7.1 Mode opératoire

Un volume de 200 μ l de chaque extrait végétal aqueux dilué à $1/50^{\text{ème}}$ est introduit dans des tubes à essai, et mélangé avec 1ml du réactif de Folin-Ciocalteu. Après une incubation de 4 min un volume de 0.8 ml de carbonate de sodium est additionné.

Les tubes sont incubés 2 heures à l'obscurité, et l'absorbance est mesurée à 765 nm contre un blanc échantillon à l'aide d'un spectrophotomètre de marque « UV 199I, SHIMADZU».

Le blanc contient : 200 μ l du solvant (eau distillée), 1ml de Folin-Ciocalteu, et 0.8 ml de carbonate de sodium.

Les concentrations des polyphénols totaux sont déduites à partir d'une gamme d'étalonnage établie avec l'acide gallique dont nous avons préparé des dilutions de 0 à 100 μ g/ml dans les mêmes conditions et les mêmes étapes de dosage des extraits végétaux [203].

1.8 Méthodes de l'analyse spectroscopique Infrarouge [FTIR]

L'analyse par infrarouge est une méthode d'analyse structurale qui révèle la nature des liaisons entre atomes dans une molécule. Les composés organiques ont en effet la particularité de posséder des liaisons inter-atomiques qui entrent en vibration sous l'action d'un rayonnement infrarouge à des longueurs d'onde caractéristiques. Ce phénomène s'accompagne d'une consommation d'énergie lumineuse à la longueur d'onde considérée. Le FTIR permet de mesurer les absorbances d'énergie des liaisons chimiques (fonctions alcool, acides, méthyles, méthylène...) de tous les composants présents dans les produits analysés et de les corrélés à leurs concentrations, puisque l'intensité de l'absorption est directement proportionnelle à la concentration de la molécule considérée. La longueur d'onde d'absorption va dépendre de la liaison elle-même (C-H, C-O, C-C,...) mais aussi de l'environnement moléculaire dans lequel elle se trouve. Ainsi, une molécule donnée va présenter plusieurs longueurs d'onde d'absorption caractéristiques dans le spectre infrarouge [205].

1.8.1 Procédure

Les extraits aqueux des plantes ont été évaporés à siccité pendant 24 h dans une étuve à température 105°C.

Les pastilles destinées à l'IR sont faites d'un mélange de résidus de l'échantillon (de 0,1 à 1 %) sous forme de poudre mélangée à du Bromure de Potassium (KBr), (0,09g) qui est transparent aux rayonnements IR dans la zone 4000 cm⁻¹ à 500 cm⁻¹, le tout finement broyé.

Le mélange est pressé sous une pression de 60 bars dans une pastilleuse pendant 2 minutes. L'acquisition des spectres est assurée par un ordinateur incorporé au spectromètre infrarouge de marque « FTIR-8900, SHIMADZU ».

1.9 Méthodes d'analyse par HPLC des polyphénols et flavonoïdes des extraits de l'alaterne, romarin et chicorée

Nous avons opté pour une analyse qualitative et quantitative des extraits des deux plantes les plus mentionnées et utilisées par la population du centre algérien à savoir : Alaterne, romarin, ainsi une analyse de l'extrait de la partie aérienne de chicorée vu que la composition en polyphénols de ce dernier n'a pas fait l'objet d'étude approfondie.

La détermination des composés phénoliques, et des composés de flavonoïdes dans les extraits aqueux de l'alatene, romarin et chicorée a été faite par la chromatographie en phase liquide (HPLC).

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification. Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide [éluant]. Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme [206].

-Méthode d'essai suivie : Agilent MO.PH.06-10

-Conditions chromatographiques

-État de l'instrument : Agilent 1260 infinity HPLC Series (Agilent, États-Unis), équipé d'une pompe quaternaire, une colonne C18 15 cm*4,6 mm*1.8 µ ou équivalent.

La séparation est réalisée en utilisant un gradient d'élution linéaire d'acide acétique 1 % / méthanol (95 / 5).

Le volume injecté était de 50 µL. La détection a été faite par détecteur VWD1 A réglé à 270 nm, avec un débit de: 0,5 ml /min.

-Condition de l'objet d'essai: -35 ° C.

-Préparation de l'échantillon

Nous diluons l'extrait de plante dans 2 ml de méthanol ainsi filtrons avec seringue 0,45 µm.

-Préparation du standard

Nous injectons des standards de polyphénols et flavonoïdes.

-Calcul

Les teneurs des acides organiques sont calculées par la formule suivante :

$$\text{Teneurs en acide organique} = \frac{\text{Sech} \times \text{Cstd}}{\text{Sstd} \times \text{Pech}}$$

Sech : Surface du pic correspond du composant pour l'échantillon.

Sstd : Surface du pic correspond du composant pour standard.

Cstd : Concentration correspond du composé pour standard (ppm).

Pech : Prise d'essai d'échantillon (g).

1.10 Méthodes d'évaluation de l'activité anti-oxydante des extraits des plantes

L'activité anti radicalaire est réalisée par la méthode du radical DPPH [réactif de la marque Sigma Aldrich, Germany] qui est une méthode fréquemment utilisée pour sa simplicité. Cette méthode est basée sur la réduction d'une solution alcoolique de DPPH en présence d'un antioxydant qui donne un hydrogène ou un électron, la forme non radicalaire DPPH-H est formée [207].

Le pouvoir anti-radicalaire sur le radical 2,2-diphényl 1picrylhydrazyl (DPPH) est une méthode qui est initialement utilisée pour déterminer les donneurs de protons dans les composés phénoliques. Le DPPH est un radical libre stable violet en solution, il présente une absorbance caractéristique dans un intervalle compris entre 512 et 517 nm, cette couleur disparaît rapidement lorsque le DPPH est réduit en diphényle picryl hydrazine par un composé à propriété anti radicalaire, entraînant ainsi l'apparition d'une coloration jaune pâle. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la capacité des antioxydants présents dans le milieu à donner des protons [207].

AH représente un composé capable de céder un hydrogène au radical DPPH (violet) pour le transformer en diphényle picryl hydrazine (jaune). La figure suivante montre le mécanisme de réduction du radical DPPH :

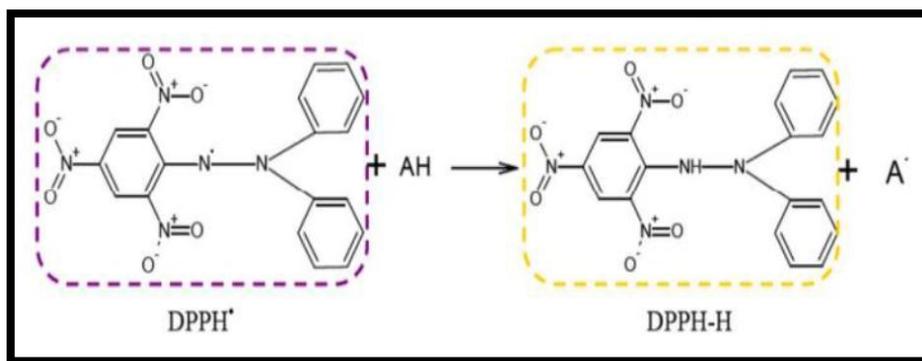


FIGURE 18 : Le mécanisme de réduction du radical DPPH [207].

L'activité antioxydante des extraits est exprimée en IC50, ce paramètre a été employé par plusieurs groupes de chercheurs pour présenter leurs résultats, il définit la concentration efficace du substrat qui cause la perte de 50 % de l'activité du radical DPPH. Ces IC50 sont déterminées à partir des graphes dont l'abscisse représente la concentration de l'extrait brut et l'ordonnée l'activité antioxydante en pourcentage [207].

1.10.1 Mode opératoire

-Préparation de la solution de DPPH

La solution de DPPH est préparée par dissolution de 1,25 mg de DPPH dans 50 ml de méthanol.

-Préparation des dilutions des extraits aqueux des plantes étudiées, et celle de l'acide ascorbique

Pour chaque plante nous préparons 3 solutions à différentes concentrations : 200 µg/ml, 50 µg/ml, et 25 µg/ml.

De la même façon nous préparons des solutions d'acide ascorbique à différentes concentrations (dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la préparation des extraits des plantes) : 200 µg/ml, 50 µg/ml, 25 µg/ml.

Les solutions tests sont préparées comme suit 100 µl de chaque solution aqueuse des extraits des plantes et celle de l'acide ascorbique [témoin positif] ajoutés à 2,9 ml de la solution méthanolique du DPPH (0.025 g/l). En parallèle, un témoin négatif est préparé en mélangeant 100 µl d'eau distillée avec 2,9 ml de la solution méthanolique de DPPH [163]. La lecture de l'absorbance est faite à 517 nm après 30

min d'incubation à l'obscurité et à température ambiante avec spectrophotomètre UV-visible 7305 de marque Jenway®.

1.10.2 Expression des résultats

La capacité de piégeage des radicaux libres par les antioxydants est mesurée de deux manières différentes :

- Par la concentration inhibitrice 50 (IC50) qui indique la concentration d'antioxydant nécessaire pour neutraliser 50 % de la concentration initiale de DPPH. Plus l'IC50 est petite, plus le pouvoir antioxydant sera élevé.
- Par le pourcentage d'inhibition de l'activité anti-radicalaire du DPPH à un temps donné noté A.A.% (l'activité anti-radicalaire)

L'activité anti-radicalaire est estimée selon l'équation suivante :

$$\text{A.A.\%} = \frac{\text{Abs [témoin négatif]} - \text{Abs [échantillon]}}{\text{Abs [témoin négatif]}} \times 100$$

A.A.% : l'Activité anti-radicalaire %

Abs [contrôle] : l'absorbance de témoin négatif.

Abs [échantillon] : l'absorbance de l'échantillon.

1.11 Méthode d'évaluation de l'activité hépatoprotectrice contre les nécroses hépatiques induites par l'alcool allylique chez les rats

Le protocole consiste à administrer aux rats, l'alcool allylique [de la marque ACROS, France] qui est un toxique hépatique redoutable [provoque une perturbation du bilan hépatique et des lésions nécrotiques au niveau du foie], après un traitement par des extraits aqueux des plantes étudiées [208].

Nous avons suivi le protocole détaillé dans la référence « Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / H. Gerhard Vogel [éd.], 2^{ème} éd. » [208].

Nous répartissons les rats en neuf lots de cinq rats comme suit :

- 1 lot témoins négatif qui reste sain au cours de toute l'expérience, reçoit uniquement de l'eau distillée.
- 1 lot témoins positif reçoit uniquement l'alcool allylique.

- les autres lots tests reçoivent respectivement un traitement par les extraits aqueux préparés comme décrit précédemment des plantes suivantes : alaterne, artichaut, chardon-marie, chicorée, epine-vinette, fumeterre et romarin, ensuite une heure plus tard les rats tests reçoivent l'alcool allylique ; le deuxième jour, l'administration des extraits des plantes a été répétée [208].

Les doses expérimentales utilisées sont obtenues par extrapolation des posologies thérapeutiques traditionnelles conseillées par les praticiens de la médecine traditionnelle. Elles sont exprimées en ml d'extrait de plante par kg de poids corporel de rats. La dose administrée ne peut en aucun cas dépasser le volume maximal. Le volume maximal de liquide administrable en une fois dépend de la taille de l'animal d'expérience. Chez les rongeurs, le volume ne dépasse pas pour les solutions aqueuses 2 ml/100 g de poids corporel.



Figure 19 : Répartition des rats en neuf [9] lots de 5 animaux.

1.11.1 Protocole détaillé

- Le premier jour À 8 h 00, la nourriture était retirée et l'eau est ad libitum.
- À 15 h, les lots des rats tests reçoivent les extraits aqueux des plantes par gavage oral à l'aide d'une sonde rigide, selon un protocole rigoureux. Cette technique implique de maintenir fermement le rat pour éviter tout mouvement pendant l'administration, puis d'introduire délicatement la sonde dans sa gorge. Une fois que le bout de la sonde atteint l'estomac, l'extrait est injecté lentement.
- À 1 h plus tard, les lots des rats tests et le lot des rats témoins positifs reçoivent par voie orale 0.4ml/kg d'une solution à 1.25 % d'alcool allylique dans l'eau.

-À 8 h 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 3^{ème} jour.

- À 8 h du troisième jour, sous anesthésie générale nous effectuons un prélèvement sanguin rétro-orbitaire ainsi une dissection des animaux et prélèvement du foie.

Pour mettre en évidence l'activité hépatoprotectrice des extraits des plantes, le sérum obtenu à partir de rats de différents lots a été utilisé pour évaluer l'activité enzymatique des paramètres biochimiques spécifiques, connus pour être modifiés par des hépatotoxines (ALAT et ASAT).

Les foies sont ainsi examinés [lobe gauche, moyen, droit et lobus caudatus] à l'aide d'une loupe binoculaire de marque WILD HEERBRUGG avec un grossissement de x 25 à la recherche des zones de nécroses hépatiques.

La nécrose hépatique est observée sous forme de zones hémorragiques blanc-vert ou jaunâtres clairement séparées du tissu non affecté. Le diamètre des zones nécrotiques est déterminé à l'aide d'un micromètre oculaire. Ces valeurs sont additionnées pour chaque animal pour obtenir un indice de nécrose.

Les moyennes des valeurs des paramètres hépatiques (ALAT, ASAT) ainsi que celles de l'indice de nécrose sont calculées pour les contrôles et pour le groupe de traitement, et comparées à l'aide du test « t » de Student.

L'effet protecteur est exprimé par la diminution des valeurs des paramètres hépatiques et des valeurs de l'indice de nécrose hépatique chez les rats tests par rapport aux rats témoins [208].



Figure 20 : Gavage gastrique des rats.



Figure 21: Prélèvement retro-orbitaire



Figure 22: Etapes de dissection des rats.

1.12 Méthode d'étude de la toxicité aiguë

Nous avons effectué une évaluation de la toxicité aiguë des extraits de plantes les plus conseillées par les herboristes à savoir : alaterne, romarin, chardon-marie et l'artichaut.

Cette étude est faite en suivant l'essai n° 425: Toxicité aiguë par voie orale: méthode de l'ajustement des doses de L'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) : appelée communément méthode OCDE 425 [201].

1.12.1 Préparation des animaux

Les rats sont choisis au hasard, marqués individuellement avec un dessin d'identification et gardés dans leurs cages au moins cinq jours avant l'administration de la substance, afin qu'ils s'acclimatent aux conditions du laboratoire [201].

Les animaux ont été réparties en cinq lots de cinq rats : un lot témoin et quatre lots tests qui ont reçu respectivement les extraits aqueux des plantes alaterne, artichaut, chardon-marie et romarin.

1.12.2 Administration des doses

Nous avons effectué l'essai de la dose limite 2000 mg/kg recommandée par l'OCDE 425.

Nous avons administré les extraits végétaux par gavage en une seule dose à l'aide d'une sonde gastrique et les doses sont préparées peu de temps avant l'administration.

Les animaux doivent être à jeun avant l'administration de la substance : on supprime la nourriture, mais pas l'eau, à partir de la veille du jour de l'administration. Après cette période de jeûne, les animaux sont pesés, puis la substance leur est administrée [201].



Figure 23 : Administration des doses

1.12.3 Observations

Les animaux sont observés individuellement, au moins une fois au cours des 30 premières minutes suivant l'administration du produit et régulièrement durant les premières 24 H (avec une attention particulière pendant les 4 premières heures), puis quotidiennement par la suite, la période d'observation totalisant 14 j. Toutes les

observations sont systématiquement enregistrées, de manière individuelle pour chaque animal [201].

1.12.4 Prise de poids corporel

Le poids de chaque animal doit être déterminé peu de temps avant l'administration de la substance d'essai et ensuite au moins une fois par semaine. Les changements de poids doivent être calculés et enregistrés. À la fin de l'essai, les animaux survivants sont pesés, puis sacrifiés [201].

1.12.5 Sacrifice et prélèvement des rats

Après 14 j, suite à la collection de sang, les rats sont sacrifiés, nous avons procédé à l'autopsie de la cavité abdominale, le foie, les reins et le cœur ont été isolés et pesés.

La balance utilisée pour la prise de poids corporels et les poids des organes est de marque OHAUS, Modèle CS 200.

1.13 Méthodes de dosage des paramètres biologiques

Les dosages des différents paramètres biologiques ont été réalisés de manière manuelle en utilisant un spectrophotomètre UV modèle 199I de la marque SHIMADZU, ainsi des kits de réactifs pour les tests biologiques (ALAT, ASAT, Urée, Créatinine) fournis par la marque BIOLABO®.

Pour garantir la validation des résultats et réduire les erreurs possibles, chaque échantillon a été mesuré trois fois. Pour chaque mesure, l'absorbance a été enregistrée et la moyenne des trois valeurs obtenues a été calculée.

1.13.1 Paramètres biochimiques du bilan hépatique

1.13.1.1 Principe de dosage d'ALAT

L'enzyme Alanine Amino-transférases (ALAT), également connue sous le nom de glutamate-pyruvate transaminase (GPT), est une enzyme spécifique du foie. Il est particulièrement précieux pour un bilan hépatique, pour détecter une maladie du foie ou pour suivre l'évolution d'une maladie du foie. Son évaluation est réalisée en utilisant la méthode colorimétrique définie par la Fédération internationale de chimie clinique. Le dosage de l'ALAT repose en effet sur le transfert du groupement

amine de l'alanine au 2-oxoglutarate par l'ALAT, ce qui entraîne la formation du pyruvate et du glutamate. Le pyruvate est réduit au lactate par la lactate-déshydrogénase (LDH) et le NADH, selon les réactions suivantes :



Le taux de diminution de la concentration en $\text{NADH} + \text{H}^+$, mesuré par photométrie, est proportionnel à l'activité catalytique de l'alanine amino-transférase dans le sérum de nos animaux [209].

1.13.1.2 Principe de dosage d'ASAT

La glutamate oxalo-acétate transaminase (GOT), également connue sous le nom d'ASAT, est une enzyme qui permet de générer de l'acide glutamique à partir du 2-oxoglutarate grâce à un transfert du groupement amine. Dans le foie et le muscle cardiaque, elle est très présente, mais elle est également présente dans les muscles squelettiques, les reins et le pancréas. L'aspartate amino-transférase est dosée à l'aide d'une méthode colorimétrique définie par la Fédération internationale de chimie clinique. Elle repose sur le transfert du groupement amine de l'aspartate au 2-oxoglutarate par l'ASAT, ce qui donne naissance à l'oxaloacétate et au glutamate. L'oxalo-acétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le $\text{NADH} + \text{H}^+$, selon les réactions suivantes :



Le taux de la diminution de la concentration en $\text{NADH} + \text{H}^+$, mesuré par photométrie, est proportionnel à l'activité catalytique de l'aspartate amino-transférase dans le sérum de nos animaux [209].

1.13.2 Paramètres biochimiques du bilan rénal

1.13.2.1 Principe de dosage de l'urée

La présence d'urée dans le sang et les urines est due à la dégradation des protéines et à la désamination des acides aminés synthétisés dans le foie. La principale voie

d'élimination du nitrogène est son élimination par l'urine. Le fonctionnement des reins est en partie évalué par la mesure de l'urée sanguine, mais cette mesure est moins précise que celle de la créatinine [209].

La méthode de dosage est une méthode enzymatique et colorimétrique basée sur l'action spécifique de l'uréase qui hydrolyse l'urée en ions ammonium et carbonates, les ions ammonium forment avec le chlore et salicylate un complexe coloré en bleu-vert, l'intensité de la coloration est mesurée à 600 nm (570-610 nm) [210].

1.13.2.2 Principe de dosage de la créatinine

Le produit final du catabolisme de la créatine [ou phosphocréatine] est la créatinine. La créatinine produite quotidiennement est proportionnelle à la masse musculaire. Le glomérule la filtre de manière indépendante [209].

La méthode de dosage de la créatinine est une méthode colorimétrique de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin dont la cinétique de développement est mesurée à 490 nm (490-510 nm) [211].

1.14 Méthodes d'analyse statistique des résultats

Le logiciel utilisé pour effectuer les analyses de données, notamment le test de Student et l'Analyse en Composantes Principales (ACP), est STATISTICA 10, développé par StatSoft.

1.14.1 Test de Student

Le test t , également appelé test de Student ou distribution t , est un test statistique populaire servant à mesurer les différences entre les moyennes de deux groupes ou d'un groupe par rapport à une valeur standard. Il est basé sur une loi de probabilité appelée loi de Student. L'exécution de ce test sert à comprendre si les différences sont statistiquement significatives, c'est-à-dire si elles ne sont pas le fruit du hasard.

En utilisant le test T , un analyste va être en mesure de savoir s'il existe des facteurs qui influencent les différences entre les résultats de plusieurs échantillons observés [212].

Le test de Student est utilisé pour comparer deux moyennes dans le cas de petits échantillons ($N_1 < 30$ ou $N_2 < 30$). Dans notre étude, il a été appliqué aux données des paramètres biologiques [résultats de l'activité hépatoprotectrice et l'étude de la toxicité aiguë] ainsi qu'aux diamètres des nécroses hépatiques.

Avant d'effectuer ce test, nous avons vérifié ses conditions d'application :

- Normalité des échantillons : L'échantillon étant supposé aléatoire, la normalité des données a été testée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Avec un effectif inférieur à 30 ($n < 30$) et une valeur de $P > 0,05$, l'hypothèse nulle de normalité a été retenue.
- Égalité des variances : Cette hypothèse a été évaluée à l'aide du test de Fisher. Les résultats ont permis de confirmer l'égalité des variances entre les échantillons.

Ainsi, les conditions d'application du test de Student étant remplies, nous avons pu procéder à la comparaison des moyennes avec un degré de liberté : $ddl = N_1 + N_2 - 2$, si le $p \leq 0,05$ (intervalle de confiance $IC \geq 95\%$), la différence entre les moyennes des deux échantillons est significative [212].

1.14.2 Analyse en Composantes Principales

C'est une méthode d'analyse de données. Elle cherche à synthétiser l'information contenue dans un tableau croisant des individus et des variables quantitatives. Elle consiste en un calcul de combinaisons linéaires des variables de départ, et elle est particulièrement adaptée à l'étude exploratoire des données spectrales, même si elle peut être appliquée à tout type de données.

Elle permet de remplacer les variables d'origine (absorbances, ou autre), fortement redondantes, par des variables synthétiques [facteurs ou variables latentes], à l'aide de l'ACP, il est souvent possible de condenser la collection spectrale dans des proportions très importantes : 20 composantes sont en général largement suffisantes (même souvent trop) pour résumer l'information utile, et la taille de la matrice des données peut être réduite par un facteur de 10 à 100 ou plus [213].

Chaque composante principale se caractérise donc par trois ensembles de caractéristiques complémentaires : la variance qui y est associée, les contributions factorielles (ou "loadings") décrivant les contributions des variables initiales à cette composante, et les coordonnées factorielles (ou "scores ") décrivant la position ou les coordonnées des échantillons sur cette composante principale [213].

2. Résultats

2.1 Résultats de l'enquête ethnobotanique :

Au total, 94 praticiens de la médecine traditionnelle dont 74 herboristes, 20 tradipraticiens se sont rendus disponibles et ont accepté de répondre aux questions. Les questions ont été posées en langue locale arabe.

2.1.1 Caractéristiques sociodémographiques des praticiens de la médecine traditionnelle enquêtés

Tableau III : Caractéristiques socio-démographiques des praticiens de médecine traditionnelle.

	Nombre	Pourcentage [%]
Selon le sexe		
Sexe masculin	88	93.61 %
Sexe féminin	06	6,38 %
Selon l'âge		
Moins de 30 ans	14	15%
Entre 30 et 50 ans	54	57%
Plus de 50 ans	26	28%
Selon le niveau d'étude		
Non scolarisé	31	33%
Secondaire	52	56%
Universitaire	11	11%

Au cours de cette étude, 94 praticiens de la médecine traditionnelle dont 74 herboristes et 20 tradipraticiens, répartis entre 88 hommes (93.61 %) et 6 femmes

(6,38 %), ont été rencontrés. Parmi eux 14 (15%) moins de 30 ans et 54 (57 %) dont l'âge est compris entre 30-49 et 26 (28 %) sont âgés de 50 à 75 ans. Concernant le niveau d'étude, la majorité des praticiens de la médecine traditionnelle avait une scolarisation secondaire avec un pourcentage de 56 %, les non scolarisés et les universitaires présentent respectivement un taux de 33 % et 11%.

2.1.2 Richesse floristique des plantes recensées

L'étude a permis d'inventorier 13 espèces végétales utilisées dans le traitement des atteintes hépatiques à savoir : l'alaterne, le romarin, le chardon-marie, l'artichaut, la chicorée, l'épine-vinette, la fumeterre, la coloquinte, le pissenlit, le fenugrec, l'éphédra, la réglisse et l'absinthe.

Elles se répartissent en 13 genres appartenant à 8 familles botaniques. Les familles les plus représentées sont les Astéracées (5 espèces) puis les Fabacées avec 2 espèces.

Les plantes médicinales utilisées contre les maladies du foie recensées au niveau de la zone d'étude sont représentées dans le tableau IV ci-dessous.

Tableau IV: Les plantes médicinales utilisées contre les maladies du foie recensées au niveau de la région du centre algérien

Espèces végétale	NOM Vernaculaire Arabe	NOM Scientifique	FAMILLE	Parties utilisées	Mode de préparation/ Posologie	Lieu de récolte	Nombre de citations	Fréquence de citations FC [%]
Alaterne	مليلس	<i>Rhamnus alaternus</i> L.	Rhammacées	Les feuilles séchées	Décoction de 0.5-2 g dans 150 ml d'eau bouillante pendant 20 min Une tasse 2-3 fois/j	Forêts, rocailles Wilayas du centre algérien	94	18.35
Romarin	اكليل الجبل	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Lamiaceae	Les feuilles et sommités fleuries	Infusion de 2-4 g dans 150 ml d'eau bouillante pendant 20 min Une tasse 3 fois/j	Partout dans les Wilayas du centre algérien.	85	16.60
Chardon-marie	شوك الحمير	<i>Silybum marianum</i> L.	Asteraceae	Les graines	Décoction de 3.5 g dans 150 ml d'eau pendant 2 min Une tasse 3 fois/j	Champs, fossés, lieux incultes, décombres Wilayas du centre algérien	79	15.42
Artichaut	القرنون	<i>Cynara scolymus</i> L.	Astéracées	Feuilles et bractées	Décoction de 5g dans 250ml d'eau bouillante pendant 20 min Une tasse 3 fois/jour	Toute la zone cultivable Wilaya du centre algérien	77	15.03
chicorée	الهندباء	<i>Cichorium intybus</i> L.	Asteraceae	La partie aérienne : tige, feuilles, fleurs et fruit	Décoction de 2-4 g dans 150 ml d'eau bouillante pendant 10 min Une tasse 2 fois/j	Champs incultes, pâturages Wilayas du centre algérien	54	10.54
Epine-vinette	عود غريس	<i>Berberis hispanica</i> Boiss. et Reut.	Berberidacées	Ecorce de racine	Décoction de 5 g d'écorce dans 250 ml d'eau, bouillir pendant 5 min. Une tasse 2 fois/j	Rocailles des hautes montagnes. Atlas de Blida, Atlas saharien	36	7.03

fumeterre	حشيشة السيان بقلة الملك	<i>Fumaria sp.</i>	Papaveracées	Partie aérienne	1 cuillère à café de la plante séchée pour 150 ml d'eau bouillante, on laisse infuser pendant 10 min. Une tasse 2 fois/j	Forêts, broussailles Du centre algérien	23	4.49
Coloquinte	الحنضل	<i>Citrullus colocynthis</i> L.	Cucurbitacées	Fruit	Infusion de 4 à 10 g dans 150 ml pendant 10 min Une tasse 1 fois/j	Décombe dans toute l'Algérie	15	2.92
Pissenlit	غليو/مرارة	<i>Taraxacum sp</i>	Astéracées	Partie aérienne	Infusion de 4 à 10 g dans 150 ml pendant 10 min Une tasse 1 fois/j	Foret pâturage Atlas de Blida	12	2.34
Fenugrec	الحلبة	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Fabacées	Les graines	Décoction de 10 g dans 250 ml d'eauPlusieurs tasses par j	Forets et pâturage de Sahel algérien	12	2.34
Ephedra	العنددة	<i>Ephedra sp.</i>	Ephedracées	Partie aérienne	Décoction de 10 g, plusieurs tasses par jour	Rochers, broussailles des montagnes, littoral ou Atlas saharien	11	2.14
Réglisse	عرق السوس	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Fabacées	Rhizome	Décoction d'un bâtonnet dans 250 ml d'eau.Plusieurs tasses par j	Champs argileux de Mitidja	7	1.36
Absinthe	شبية الشيخ	<i>Artemesia arborescens</i> L.	Astéracées	Feuilles et sommités fleuries	Infusion de 1 g de dans 250 ml d'eau pendant 10 min.Une tasse 2 fois/j	Rocailles et broussailles du littoral	7	1.36

2.1.3 Parties de plantes utilisées, modes de préparation et d'utilisation

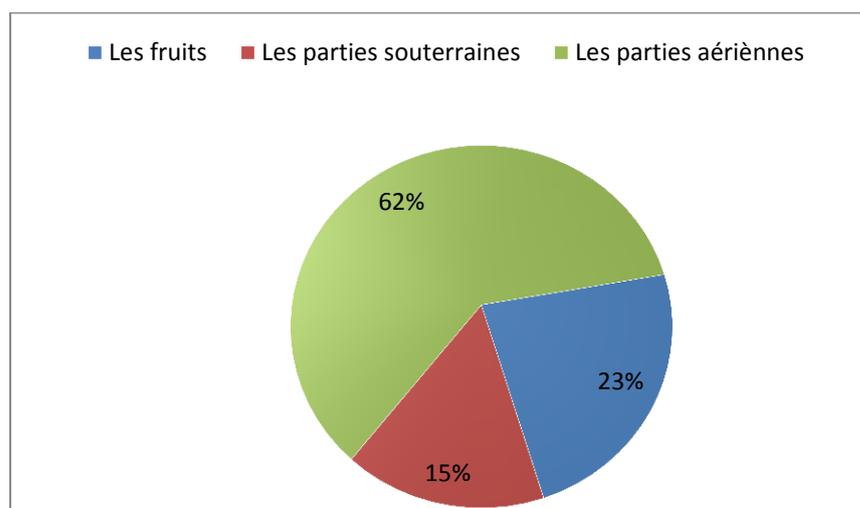


Figure 24 : Spectres des parties des plantes utilisées

L'étude a montré que les parties aériennes principalement les feuilles sont, de loin, les plus utilisées contre les maladies du foie $n=8$ soit 61.53%. Elles sont suivies de fruits $n=3$ soit 23.07 % et des racines $n=2$ soit 15.38%.

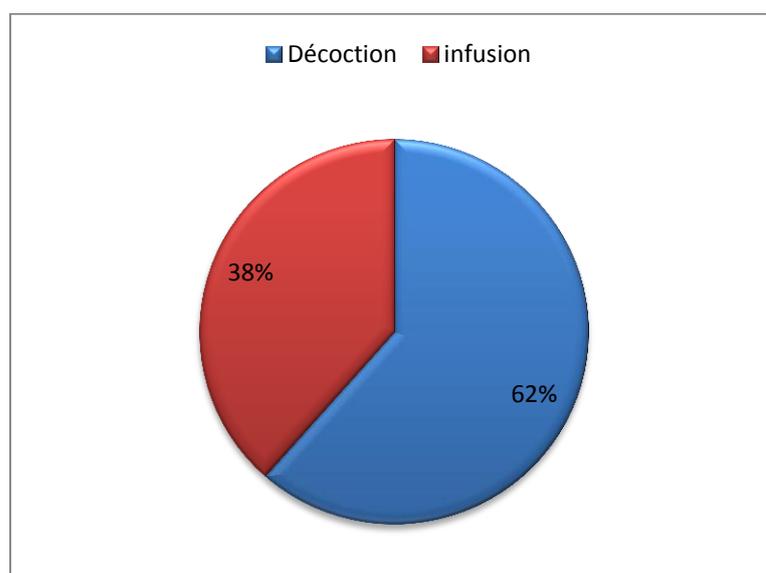


Figure 25 : Spectre de modes de préparation des plantes médicinales utilisées

La voie orale est la seule voie utilisée, ainsi la décoction reste le mode de préparation le plus indiqué $n=8$ soit 61.53 %, suivi d'infusion $n=5$ soit 38.46 %.

2.1.4 Niveau de connaissance des plantes médicinales

L'étude du niveau de connaissance des plantes utilisées contre les affections du foie a montré que les fréquences de citation pour les différentes espèces sont élevées et varient de 1.36 % à 18.35 % . , l'alaterne et le romarin, avec des FC= 18.35 % et 16.60 % respectivement, restent les plantes les plus connues pour traiter ces affections au niveau de la zone d'étude.

2.2 Résultats de l'étude botanique

2.2.1 Morphologie générale

L'analyse morphologique des plantes étudiées a révélé les éléments caractéristiques décrits ci-dessous :

2.2.1.1 Alaterne *Rhamnus alaternus* L. famille des Rhamanaceae

La plante de l'alaterne est un sous-arbrisseau de 1 à 5 m de hauteur, La tige est dressée et rameuse ; les rameaux sont alternes, non épineux. Les feuilles sont alternes de limbe simple à une longueur de 2 à 5 cm de couleur vert foncé. Elles présentent 2-3 paires de nervures latérales saillantes sur leur face inférieure.

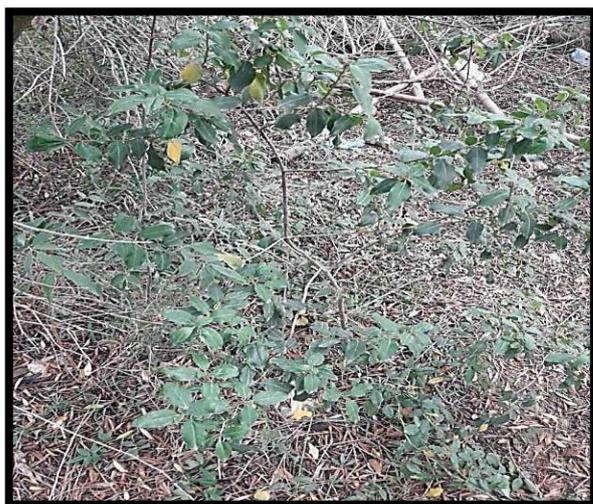


FIGURE 26: Aspect général de la plante alaterne



Figure 27 : Aspect général des feuilles de l'alaterne

2.2.1.2 Artichaut *Cynara scolymus* L. Famille des Astéracées

La plante est herbacée à très courte tige, à grandes feuilles et à grands capitules, ces capitules sont constitués d'un réceptacle charnu, hérissé de soies, entouré par un involucre de bractées ovales, charnues à la base et pointues au sommet. Les feuilles sont très grandes dépourvues d'épines, la face supérieure vert

pâle, face inférieure blanchâtre, nervures très saillantes ; limbe subdivisé en segments lobés, étroits et découpés en dents irrégulières, volumineuses ou aiguës.



Figure 28 : Aspect général de la plante de l'artichaut



Figure 29: Aspect général des feuilles de l'artichaut

2.2.1.3 Chardon-marie *Silybum marianum* L. famille des Astéracées

C'est une plante herbacée avec des grandes feuilles vert foncé glabres, luisantes, lobées, à bords ondulés et munies d'épines acérées très piquantes et caractérisées par des marbrures ou taches blanches parsemées surtout le long des nervures. Les fleurs rose pourpre forment un petit capitule au-dessus d'un involucre muni de bractées épineuses bien saillantes.

L'akène est obovale allongé, il mesure environ 6-8 mm de longueur, 3 mm de largeur et 1.5 mm d'épaisseur ; la surface externe est lisse et luisante, à fond gris ou brun pâle plus ou moins striée de bande longitudinales brun foncé, le fruit est surmonté à l'apex d'une extension jaune pâle d'environ 1 mm de hauteur.



Figure 30 : Aspect général de la plante de chardon-marie



Figure 31 : Aspect général des graines de chardon-marie

2.2.1.4 Chicorée *Cichorium intybus* L. famille des Astéracées

Les parties aériennes de cette plante se présentent sous forme d'un mélange de feuilles, fleurs et de branches. Les feuilles varient entre simples et découpées, ayant un bord irrégulièrement denté et un sommet pointu. Les feuilles sont presque toutes radicales et runcinées; les caulinaires sessiles, auriculées et dentées à la base, hispides sur la nervure principale en dessous. Les capitules homogames sont disposés en glomérules axillaires sessiles ou solitaires, à fleurs ligulées et hermaphrodites de couleur bleu, l'involucre des bractées sont disposés sur deux rangs, inégales, herbacées, les extérieures (au nombre de 5) un peu étalées; les intérieures (au nombre de 8).



[A] : les parties aériennes ; [B] : les feuilles et la tige ; [C] ; [D] : capitules des fleurs

Figure 32 : Aspect général des parties aériennes de chicorée

2.2.1.5 Epine-vinette *Berberis hispanica* Boiss. et Reut., famille de Berberidacées

L'écorce de racine de l'épine-vinette se présente sous forme de morceaux de taille variable pouvant atteindre de 1 à 2 cm jusqu'à 15 cm de long et de 1 mm jusqu'à 1 cm d'épaisseur.

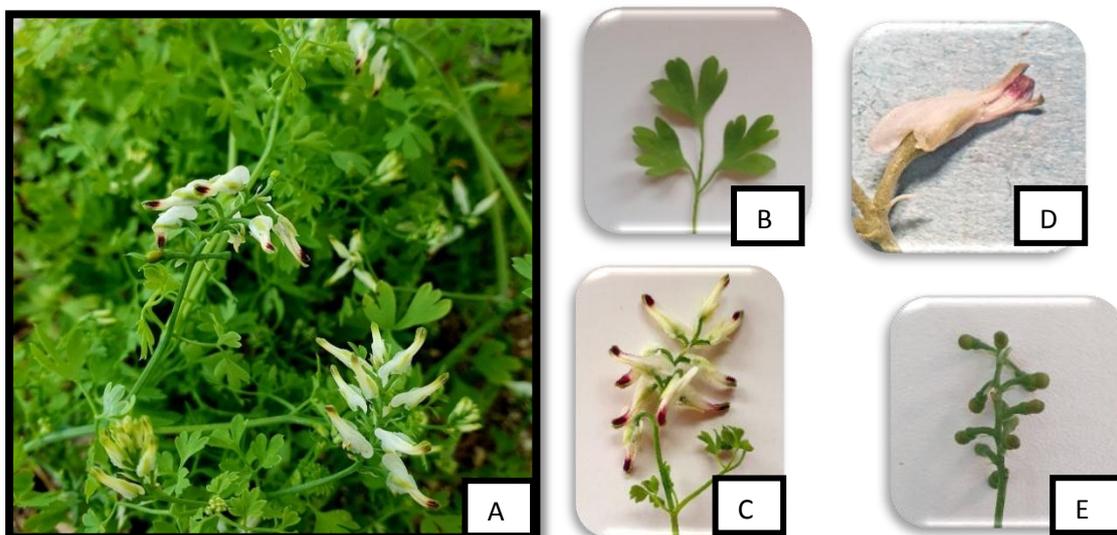
La face externe brun-gris, lisse, ridée ou parfois crevassée, à assises externes s'exfoliant facilement. La face interne jaune foncé, striée longitudinalement. La cassure est fibreuse, marquée de stries concentriques.



Figure 33 : Aspect général de l'écorce de l'épine-vinette

2.2.1.6 Fumeterre *Fumaria capreolata* L. famille de Papaveraceae

La tige est creuse anguleuse, les feuilles alternes et bipennatiséquées à 2 ou 3 segments foliaires et à lobe ultime lancéolées ou obovales. Les feuilles sont bleu vert et glabres sur les deux faces. Les fleurs sont petites et disposées en grappes lâches, chacune possède un court pédicelle, elles sont de couleur blanchâtre à la base marquées de pourpre foncé au sommet. La corolle est tubulaire et formée de quatre pétales de couleur blanc-rosé à extrémité pourprée, le pétale supérieur aigu et muni d'un court éperon. Les fruits indéhiscent brun vert globuleux.



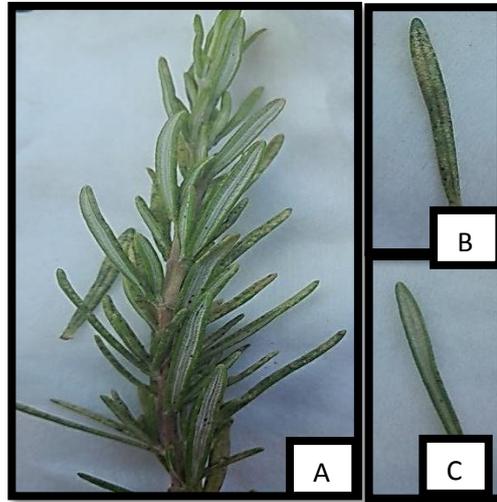
[A] : parties aériennes ; [B] : feuilles ; [C] : inflorescence ; [D] : fleur ; [E] : fruits.

Figure 34 : Aspect general de la fumeterre.

2.2.1.7 Romarin *Rosmarinus officinalis* L. famille de Lamiaceae

Le romarin est un arbrisseau, les feuilles, persistantes, opposées, linéaires, sessiles sont coriaces, enroulées sur les bords; la face supérieure de la feuille est glabre et

chagrinée, de teinte vert sombre; la face inférieure, blanche, tomenteuse, est parcourue par une nervure médiane saillante. La couleur des fleurs, qui se présentent en grappes assez semblables à des épis, varie du bleu pâle au violet.



[A] disposition des feuilles sur la tige ; [B] face supérieure ; [C] face inférieure.
Figure 35: Aspect général des feuilles de romarin.

2.2.2 Résultats de l'étude microscopique

2.2.2.1 Résultats de l'étude microscopique de la poudre des feuilles de l'alaterne

L'examen microscopique a révélé les éléments caractéristiques suivants :

- Poils tecteurs unicellulaires à paroi plus ou moins échinulée **[A]**
- Poils sécréteurs courts à pied unicellulaire et à tête pluricellulaire globuleuse **[B]**
- Épiderme recouvert d'une cuticule striée, composé de cellules polyédriques, de stomates de type anomocytique entourés de 7 à 8 cellules annexes **[C]**
- Des macles d'oxalate de calcium **[D]**



Figure 36 : Poils tecteurs unicellulaires à paroi plus ou moins échinulée G 10X40

[A]



Figure 37 : Tête pluricellulaire globuleuse G10X40 (B)

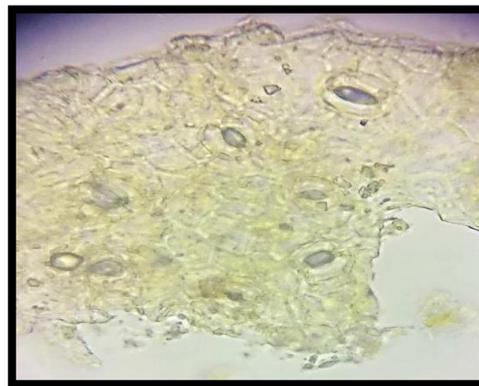


Figure 38 : épiderme avec stomates de type anomocytique G10X40 (C)



Figure 39 : macle d'oxalate de calcium G10X40 (D)

2.2.2.2 Résultats de l'étude microscopique de la poudre des feuilles de l'artichaut

La poudre des feuilles d'artichaut se caractérise par :

- Un fragment d'épiderme du limbe formé de cellules à parois sinueuses **[A]**
- Nombreux stomates anomocytiques **[B]**
- Longs poils tecteurs, unisériés et pluricellulaires, comprenant un court pédicelle de plusieurs cellules rigides à parois légèrement épaissies et une cellule terminale flagellée contournée sur elle-même **[C]**
- Poils sécréteurs sessiles et bisériés, de type Asteraceae **[D]**

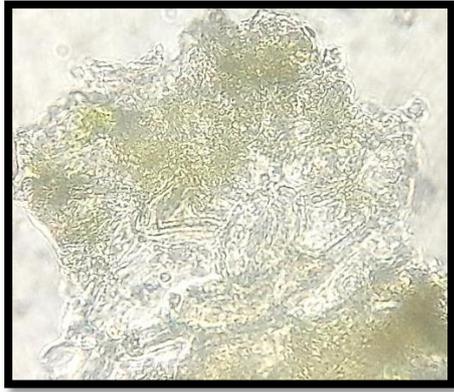


Figure 40 : Epiderme du limbe avec cellules sinueuses G10x40 [A]

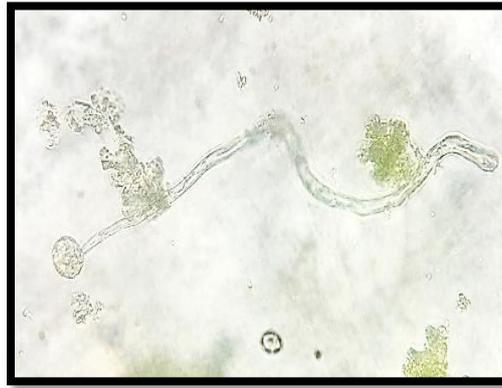


Figure 41 : long poils tecteur G10x40 (B)



Figure 42 : poil sécréteur bisérié vu de haut G10x40 (C)

2.2.2.3 Résultats de l'étude microscopique de la poudre des graines de chardon-marie

Les éléments microscopiques caractéristiques trouvés sont les suivants :

- Fragment d'épicarpe formé de cellule incolores de forme polygonale en vue de dessus à lumen apparaissant selon l'orientation assez grand ou petit et en fente, avec des stomates [A]
- De très nombreux groupes de petites cellules scléreuses du tégument à paroi ponctuée jaune vif et lumen étroit [B]
- Quelques fragments de parenchyme constitué de petites cellules à parois ponctuées et épaisse en chapelet dont certaines contiennent une matière colorante [C]
- De nombreuses cellules parenchymateuses à paroi mince provenant des cotylédons, contenant des globules huileux et des macles d'oxalate de calcium [D].



Figure 43: Fragment d'épicarpe G10X40 (A)

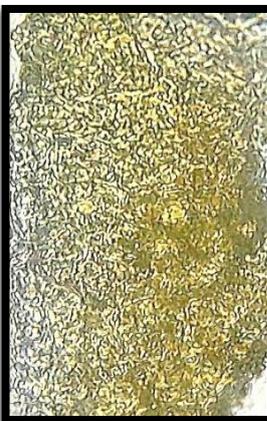


Figure 44 : Groupes de petites cellules scléreuses G10X40 (B)



Figure 45 : Fragments de cellules parenchymateuses en chapelet G10X40 (C)

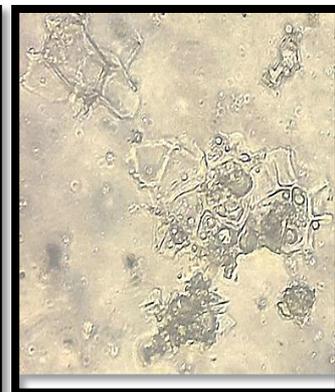


Figure 46 : Cellules parenchymateuses à paroi mince provenant des cotylédons G10X40 (D)

2.2.2.4 Résultats de l'étude microscopique de la poudre de la partie aérienne de Chicorée

L'étude microscopique a révélé les éléments suivants :

- Stigmate papillaire et partie de style en vue de surface [A]
- Epiderme de la région basale d'une bractée, vue de la surface montrant les stomates [B]
- Partie de la paroi de l'ovaire en vue de surface montrant des cellules contenant des pigments [C]
- Région apicale du calice en vue de surface montrant des cristaux d'oxalate de calcium dans les cellules [D]
- Groupe de scléréides, provenant de la base du calice ou de l'ovaire [E]
- Poil tecteur à pied unicellulaire et tête en navette [F]
- Grain de pollen tri-aperturé à paroi échinulée [G].



Figure 47 : Stigmate papillaire et partie de style G10x40 [A]

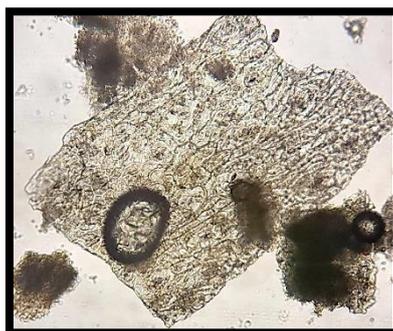


Figure 48 : Epiderme de la région basale d'une bractée G10x40 (B)

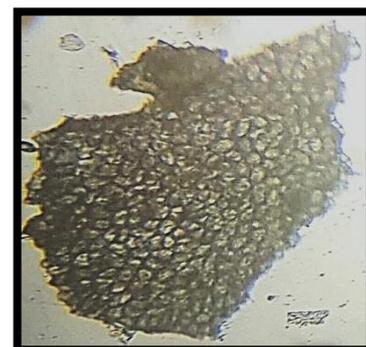


Figure 49 : Cellules contenant des pigments. G10 x 40 (C)



Figure 50 : Fragment de la région apicale du calice G10 X 40 [D]

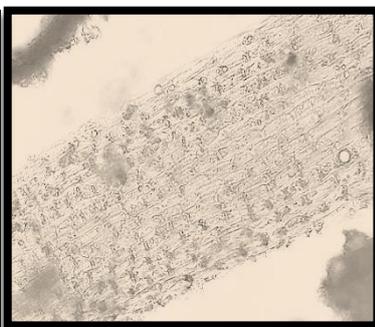


Figure 51: groupe de scléréides G10 X 40 [E]



Figure 52: poil tecteur G10 X 40 [F]

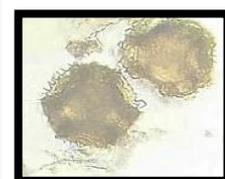


Figure 53 : grains de pollen G10 X 40 (G)

2.2.2.5 Résultats de l'étude microscopique de la poudre de l'écorce d'épine-vinette

Nous avons trouvé les éléments caractéristiques suivants :

- Nombreux fragments de suber [A]
- Fibres libériennes, étroites et allongées, à parois épaissies [B]
- Nombreux prismes d'oxalate de calcium [C]
- Grains d'amidon, arrondis, d'environ 2 à 7 μm de diamètre [D].

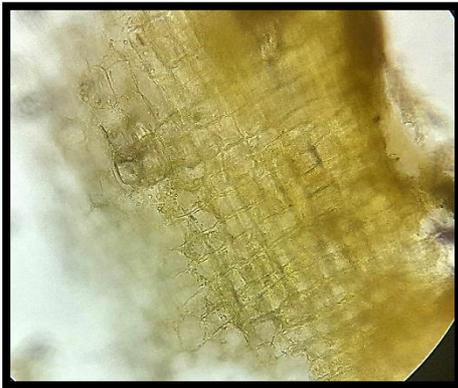


Figure 54 : Fragments de suber [A] G 10 X40



Figure 55 : Fibres libériennes, étroites et allongées, à parois épaissies (B) G 10 X 40

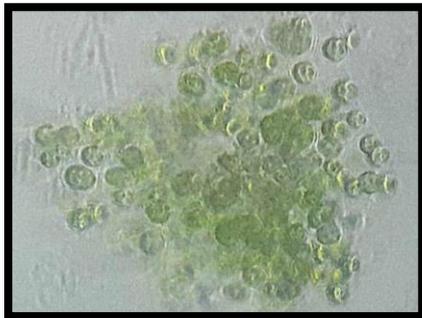


Figure 57 : Grains d'amidon [D] G 10 X 40

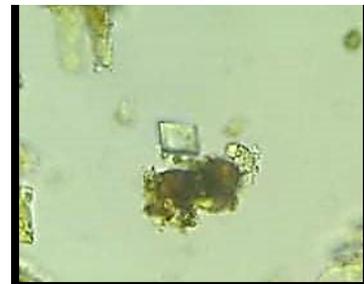


Figure 56 : Nombreux prismes d'oxalate de calcium (C) G10 X 40

2.2.2.6 Résultats de l'étude microscopique de la poudre de la partie aérienne de fumeterre :

La poudre présente les éléments microscopique suivants :

- Epiderme supérieur de la feuille composé de cellules polygonales contenant des microcristaux d'oxalate de calcium [A].
- Fragments de l'épiderme des pétales composés de cellules polygonales à parois anticlinales sinueuses ou ondulées [B].
- Graine de pollen sphérique possédant 6 larges pores [C].
- Des groupes des fibres lignifiées et des vaisseaux spiralés [D].
- Des cellules scléreuses sinueuses à parois épaisses, canaliculées de l'endocarpe [E].
- Des cellules marginales allongées en papilles émoussées [F].

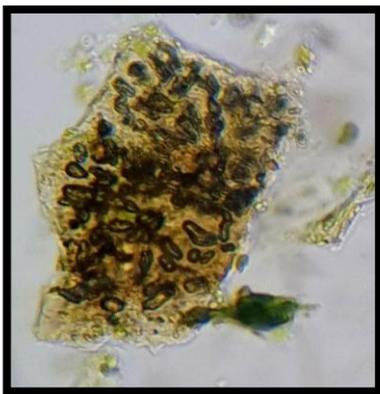


Figure58 : Epiderme supérieur de la feuille avec des microcristaux d'oxalate de calcium G10X40 (A)

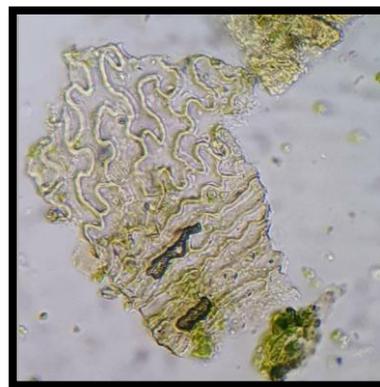


Figure 59 : Fragments de l'épiderme des pétales (B) G10X40



Figure 60
Graine de pollen (C)
G10X40

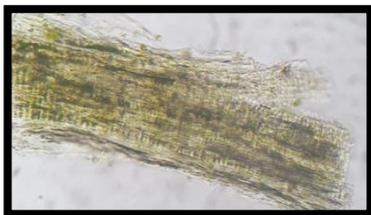


Figure 61 : Des groupes des fibres lignifiées et des vaisseaux spiralés (D) G10X40

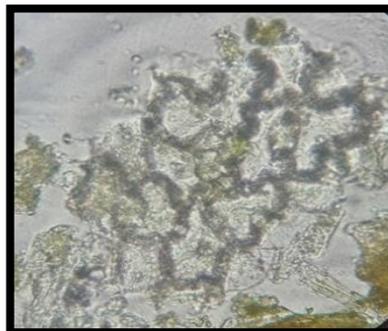


Figure 62 :Des cellules scléreuses (E) G10X40



Figure63 : Des cellules marginales allongées en papilles émoussées (F) G10X40

2.2.2.7 Etude microscopique de la poudre des feuilles de romarin

L'étude microscopique a révélé les éléments suivants :

- Epiderme inférieur à cellules sinueuses est caractérisé par la présence de stomates, toujours accompagnés de deux cellules annexes [A].
- Poils tecteurs pluricellulaires, ramifiés [B].
- Poils glanduleux octo-cellulaires [C].



Figure 64 Epiderme inférieur avec stomate accompagné de deux cellules annexes G10 X40 (A)



Figure 65 : Poil tecteur pluricellulaire ramifié G10 X40 (B)

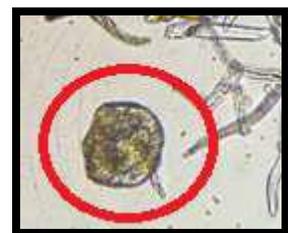
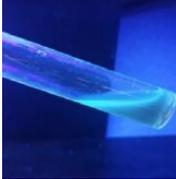


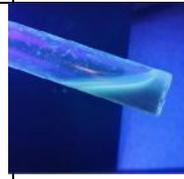
Figure 66 : Tête sécrétrice G10X40 (C)

2.3 Résultats du screening phytochimique

Les résultats du dépistage sont résumés dans le tableau V ci-dessous. La notation suivante est utilisée : Le signe **[+]** indique la présence de la molécule, **[-]** indique l'absence de la molécule.

Tableau V: Résultats du screening phytochimique des extraits des plantes étudiées.

	Tubes témoins	Polyphénols [Tube test]	Flavonoïdes [Tube test]	Tanins [Tube test]	Coumarines [Tube test]	Stérols et terpènes [Tube test]	Saponosides [Tube test]	Alcaloïdes [Tube test]
Extrait Alaterne	 Témoin négatif	 Coloration bleu-noirâtre [+]	 Coloration orange [+]	 Gros flocons [+]	 Fluorescence verte [+]	 2 phases séparées par un anneau rouge brunâtre [+]	 Mousse persistante de plus de 1cm [+]	 précipité orange [+]
Extrait Artichaut	 Témoin négatif	 Coloration bleu-noirâtre [+]	 Rouge cerise [+]	 présence de gros flocons [+]	 Fluorescence bleue [+]	 2 phases séparées par un anneau rouge brunâtre [+]	 Présence de mousse persistante de plus de 1cm [+]	 Présence de précipité orange [+]
Extrait Chardon-marie	 Témoin négatif	 Coloration bleu-noirâtre [+]	 Rouge cerise [+]	 Présence de gros flocons [+]	 Fluorescence bleue-verte [+]	 2 phases séparées par anneau rouge brunâtre [+]	 Absence de mousse persistante de plus de 1cm [-]	 précipité orange [+]

Extrait végétal	Polyphénols [Tube test]	Flavonoïdes [Tube test]	Tanins [Tube test]	Coumarines [Tube test]	Stérols et terpènes [Tube test]	Saponosides [Tube test]	Alcaloïdes [Tube test]	
Extrait Chicorée	 Témoin négatif	 Coloration bleu-noirâtre [+]	 Couleur rouge cerise [+]	 Présence de flocons [+]	 Fluorescence bleue [+]	 2 phases séparées par anneau rouge brunâtre [+]	 Absence de mousse persistante de plus de 1cm [-]	 Précipité orange [+]
Extrait Epine-vinette	 Témoin négatif	 Coloration bleu-noirâtre [+]	 Réaction négative [-]	 Présence de gros flocons [+]	 Fluorescence verte [+]	 2 phases séparées par un anneau rouge brunâtre [+]	 Absence de mousse persistante de plus de 1cm [-]	 Précipité orange [+]

Extrait végétal	Polyphénols [Tube test]	Flavonoïdes [Tube test]	Tanins [Tube test]	Coumarines [Tube test]	Stérols et terpènes [Tube test]	Saponosides [Tube test]	Alcaloïdes [Tube test]	
Extrait Fumeterre	 Témoin négatif	 Précipité vert-noirâtre [+]	 Coloration orange [+]	 Précipité de gros flocons [+]	 Absence de fluorescence [-]	 2 phases séparées par un anneau rouge brunâtre [+]	 Absence de mousse persistante de plus de 1 cm [-]	 Précipité orange [+]
Extrait Romarin	 Témoin négatif	 Coloration vert-noirâtre [+]	 Couleur rouge cerise [+]	 Précipité de gros flocons [+]	 Fluorescence bleue [+]	 2 phases séparées par anneau rouge brunâtre [+]	 Mousse persistante de plus de 1 cm [+]	 Absence de précipité orange [-]

Les résultats du screening phytochimique révèlent les composés actifs présents dans divers extraits végétaux comme suit :

L'extrait de l'alterne contient des polyphénols, flavonoïdes, tanins, coumarines, saponosides, stérols, terpènes et alcaloïdes.

L'extrait aqueux d'artichaut est riche en polyphénols, flavonoïdes, coumarines, saponosides, stérols, terpènes et alcaloïdes.

Pour l'extrait de chicorée, les composés détectés incluent les alcaloïdes, polyphénols, flavonoïdes, tanins, coumarines, stérols et terpènes, avec une absence de saponosides.

L'extrait de chardon-marie présente des polyphénols, flavonoïdes, coumarines, alcaloïdes, tanins, stérols et terpènes, avec l'absence de saponosides.

L'extrait aqueux d'épine-vinette contient des polyphénols, coumarines, alcaloïdes, stérols, terpènes et tanins, mais il est dépourvu de flavonoïdes et saponosides.

L'extrait aqueux de fumeterre montre la présence de polyphénols, flavonoïdes, alcaloïdes, stérols, terpènes et tanins, tandis que les saponosides et coumarines sont absents. Enfin, l'extrait de romarin révèle la présence de polyphénols, flavonoïdes, tanins, coumarines, saponosides, stérols et terpènes, avec une absence d'alcaloïdes.

Tableau VI : Résumé des résultats du screening phytochimique des extraits des plantes

[+] indique présence, [-] indique absence

	Alaterne	Artichaut	Chardon- marie	Chicorée	Épine- vinette	Fumeterre	Romarin
Polyphénols	+	+	+	+	+	+	+
Flavonoïdes	+	+	+	+	-	+	+
Coumarines	+	+	+	+	+	-	+
Alcaloïdes	+	+	+	+	+	+	-
Stérols et terpènes	+	+	+	+	+	+	+
Tanins	+	+	+	+	+	+	+
Saponosides	+	+	-	-	-	-	+

2.4 Résultats du dosage des polyphénols totaux

Tableau VII: Résultats d'absorbance des dilutions de l'acide gallique

Concentration µg/ml	100	80	60	40	20	10
Absorbance nm	0.883	0.701	0.604	0.435	0.413	0.293

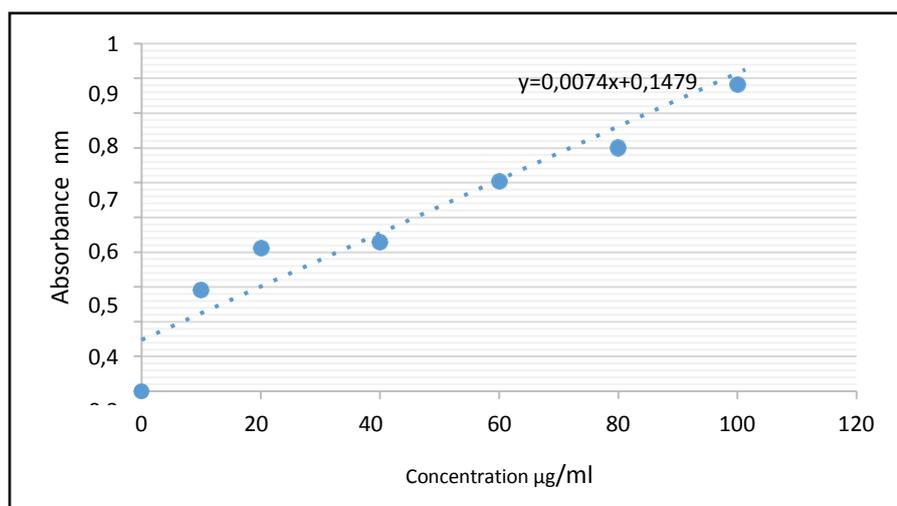


Figure 67 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux

La courbe de dilutions de l'acide gallique a montré une linéarité de l'absorbance en fonction des concentrations de type : $y = 0.0074x + 0,1479$ sachant que $R^2 = 0,9148$ [Fig. 67].

La détermination de la teneur en polyphénols totaux des différents extraits a été réalisée selon la méthode utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu. Après l'addition de la solution de monohydrate de carbonate de sodium Na_2CO_3 et le réactif de Folin-Ciocalteu aux dilutions de l'acide gallique et l'extrait végétal, une couleur bleue apparaît. L'intensité de la coloration est mesurée par le spectrophotomètre à une longueur d'onde de 750 nm.

2.4.1 Résultats de dosages des polyphénols totaux des extraits des plantes

Les quantités des polyphénols correspondantes de chaque extrait ont été exprimés en mg équivalent d'acide gallique par gramme de matière végétale sèche (mg GAE/g) selon l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique : $y = 0.0074x + 0,1479$.

Tableau VIII : Résultats d'absorbance des extraits aqueux des plantes

Extrait	Alatern e	Artichaut	Chardon- marie	Épine- vinette	Fumeterre	Chicorée	Romarin
Absorbance nm	1.325	0.362	0.323	0.542	0.412	0.235	1.202

Par extrapolation des valeurs moyennes obtenues de l'absorbance des extraits aqueux sur la courbe d'étalonnage de l'acide gallique, les concentrations des extraits des plantes en acide gallique sont comme suit :

- **Alaterne** : 31.81 mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche.
- **Artichaut** : 7.23 mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche.
- **Chardon-marie** : 51.43 mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche.
- **Chicorée** : 9.81 mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche.
- **Épine-vinette** : 26.63 mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche.
- **Fumeterre** : 8.92 mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche.
- **Romarin** : 534.17 mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche.

2.5 Résultats de l'HPLC des polyphénols et flavonoides des extraits de l'alaterne, romarin et chicorée

2.5.1 Résultats de l'HPLC de l'extrait de l'alaterne

L'extrait aqueux de feuilles de l'alaterne a été soumis à une analyse par HPLC pour identifier ces différents composants phénoliques. 17 substances ont été identifiées dont les données sont présentées par nom de composé, temps de rétention, surface, concentration en ppm dont les principaux sont l'acide 3,5 dihydroxybenzoïque, l'acide alpha resorcylique, 4-ethylguaiacol.

La liste complète des substances identifiées dans l'extrait de l'alaterne est présentée dans le tableau IX et la figure 68 :

Tableau IX : La liste complète des substances identifiées dans l'extrait de l'alaterne par HPLC.

Compound_Name	Peak_RetentionTime	Peak_TailFactor	Peak_Area	Compound_Amount	Compound_AmountUnit
3,5 Dihydroxybenzoic acide	2.84	2.45	38458.17	379.32	ppm
Catechol	10.71	1.19	80.82	1.45	ppm
4-Hydroxybenzoic acide	12.58	1.29	479.20	5.12	ppm
Homovanillic acide	15.94	0.57	46.39	2.34	ppm
3-Hydroxybenzoic acide	18.25	0.76	2.81	0.04	ppm
Pyrogallol	20.79	1.41	418.36	2.53	ppm
Phenol	22.86	1.07	262.84	0.97	ppm
2,3Dihydroxybenzoic acide	24.39	1.30	177.09	2.16	ppm
Acetylphloroglucinol	26.08	0.55	2.81	0.04	ppm
Syringic acide	26.13	9.36	14.20	0.28	ppm
Hydroferulic acide	31.81	5.85	3.83	0.25	ppm
4-Methylcatechol	32.21	13.16	6.08	0.11	ppm
3,4,5-Trimethoxycinnamic acide	34.45	0.51	68.43	1.33	ppm
Caffeic acide dimethyl ether	34.93	19.67	29.10	0.70	ppm
4-Ethylguaiaicol	37.62	0.89	144.50	57.20	ppm
Esculin	45.52	0.54	4.30	0.33	ppm
Trans-Pterostilbene	47.28	7.12	12.14	0.10	ppm

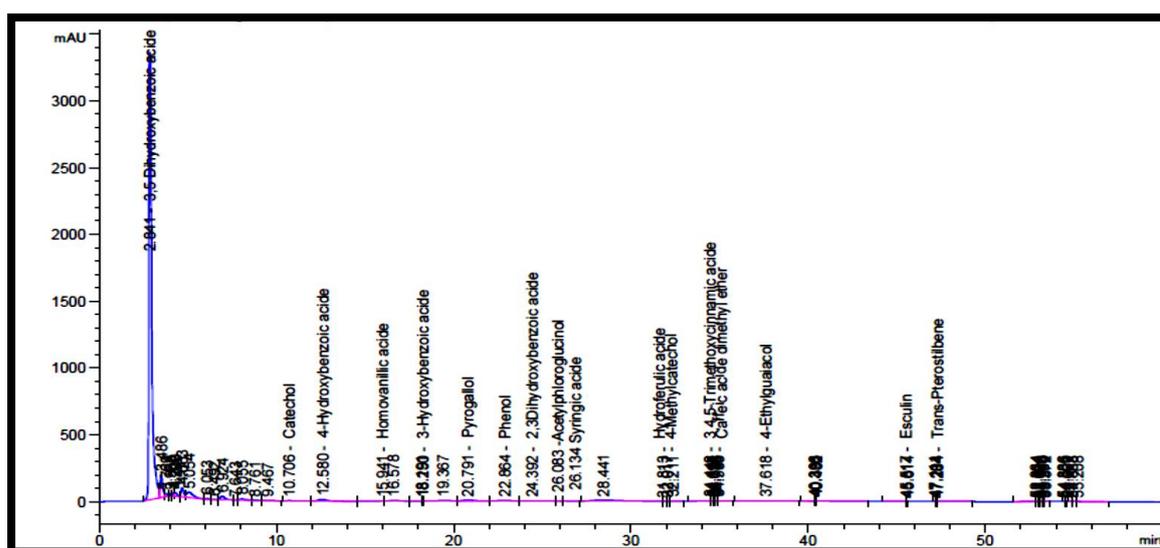


Figure 68 : Chromatogramme de l'extrait aqueux de l'alaterne.

2.5.2 Résultats de l' HPLC de l'extrait de Chicorée

L'extrait aqueux des parties aériennes de Chicorée a été soumis à une analyse par HPLC pour identifier ces différents composants phénoliques. 19 substances ont été identifiées dont les données sont présentées par nom de composé, temps de rétention, surface, concentration en ppm dont les principaux sont l'acide salicylique, 4-éthyl guaiacol, esculine, et le 4-acétocatechol.

La liste complète des substances identifiées dans l'extrait de Chicorée est présentée dans le tableau X et la figure 69.

Tableau X: Liste complète des substances identifiées dans l'extrait de Chicorée par HPLC

Compound_Name	Peak_RetentionTime	Peak_TailFactor	Peak_Area	Compound_Amount	Compound_AmountUnit
3,5 Dihydroxybenzoic acide	2.84	1.36	839.75	8.28	ppm
2,3,4-Trihydroxybenzoic acide	3.07	2.53	144.69	15.35	ppm
2,4-Dihydroxybenzoic acide	10.37	0.75	74.91	0.70	ppm
Catechol	10.65	3.25	62.93	1.13	ppm
4-Hydroxybenzoic acide	12.60	1.06	568.24	6.07	ppm
Homovanillic acide	16.10	1.20	66.17	3.34	ppm
4-Acetocatechol	17.39	1.02	805.91	39.32	ppm
Resorcinol	18.33	2.33	174.88	3.20	ppm
Phenol	23.01	0.96	219.48	0.81	ppm
p-Coumaric acide	27.29	0.53	16.36	0.17	ppm
Coniferyl alcohol	27.39	1.90	2.83	0.01	ppm
Chlorogenic acide	31.50	0.67	0.18	0.01	ppm
Salicylic acide	33.40	1.00	677.19	90.79	ppm
4-Ethylguaiacol	37.50	36.28	227.98	90.24	ppm
Lawson	41.26	17.04	64.40	1.46	ppm
4-Propylphenol	42.66	0.77	0.30	0.02	ppm
Esculin	45.43	1.71	1093.07	83.05	ppm
Trans-cinnamic acide	58.31	0.47	0.47	0.02	ppm
Tert-Butylhydroquinone	58.53	0.42	0.19	0.003	ppm

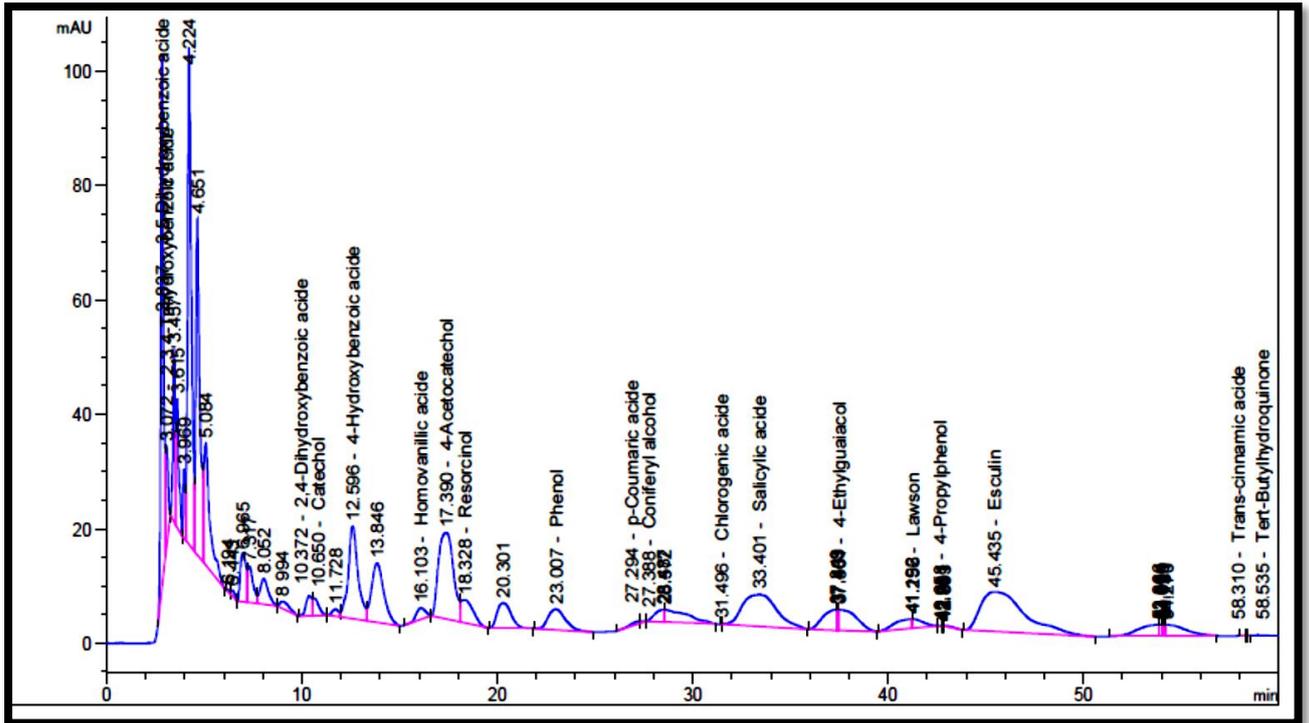


Figure 69 : Chromatogramme de l'extrait aqueux de chicorée

2.5.3 Résultats de l'HPLC de l'extrait de Romarin

L'extrait aqueux de feuilles de romarin a été soumis à une analyse par HPLC pour identifier ces différents composants phénoliques. 19 substances ont été identifiées dont les données sont présentées par nom de composé, temps de rétention, surface, concentration en ppm dont les principaux sont : l'acide 2, 3,4- trihydroxybenzoïque, acide ferrulique, 4-acide hydroxybenzoïque, phloroglucinol et L'ester phénéthylque de l'acide caféique.

La liste complète des substances identifiées dans l'extrait de romarin est présentée dans le tableau XI et la figure 70.

Tableau XI: La liste complète des substances identifiées dans l'extrait de romarin par HPLC

Compound_Name	Peak_RetentionTime	Peak_TailFactor	Peak_Area	Compound_Amount	Compound_AmountUnit
3,4-Dihydroxybenzoic acide	0.47	6.43	1.43	0.002	ppm
Phloroglucinol	2.92	0.55	79.03	2.940	ppm
2,3,4-Trihydroxybenzoic acide	3.10	1.60	74.48	7.900	ppm
Catechol	10.97	0.90	26.97	0.480	ppm
4-Hydroxybenzoic acide	12.75	1.13	286.33	3.060	ppm
Homovanillic acide	16.10	1.36	0.59	0.030	ppm
4-Acetocatechol	17.59	16.45	3.67	0.180	ppm
Pyrogallol	20.53	1.25	45.69	0.280	ppm
Phenol	23.15	1.28	73.92	0.270	ppm
Ferulic acide	29.30	66.62	543.82	8.160	ppm
3,4,5-Trimethoxycinnamic acide	34.24	0.69	0.25	0.010	ppm
Caffeic acide dimethyl ether	35.05	6.75	7.02	0.170	ppm
alpha-Methyl-cinnamic acide	41.86	1.21	263.23	0.880	ppm
Caffeic acide phenethyl ester	46.08	0.52	21.00	2.590	ppm
Folic acide	46.26	0.76	3.16	0.220	ppm
Beta-carotene	46.41	46.89	29.90	0.440	ppm
Maleic acide	49.50	0.99	0.32	0.030	ppm
Naringénine	49.66	1.83	0.56	0.050	ppm
3,5-Dimethoxyphenol	51.48	0.99	0.25	0.110	ppm

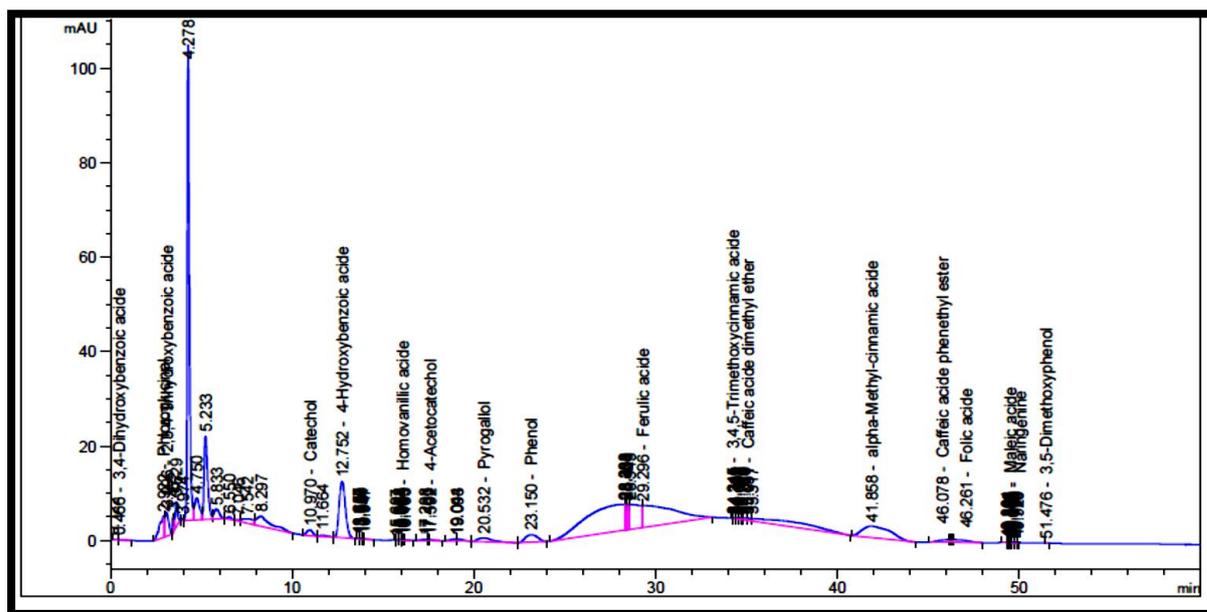


Figure 70: Chromatogramme de l'extrait aqueux de romarin

2.6 Résultats des spectres Infrarouge des résidus des extraits des plantes étudiées

2.6.1 Spectres Infrarouge de l'extrait de l'alaterne

Les spectres obtenus sont reproduits dans la figure ci-dessous :

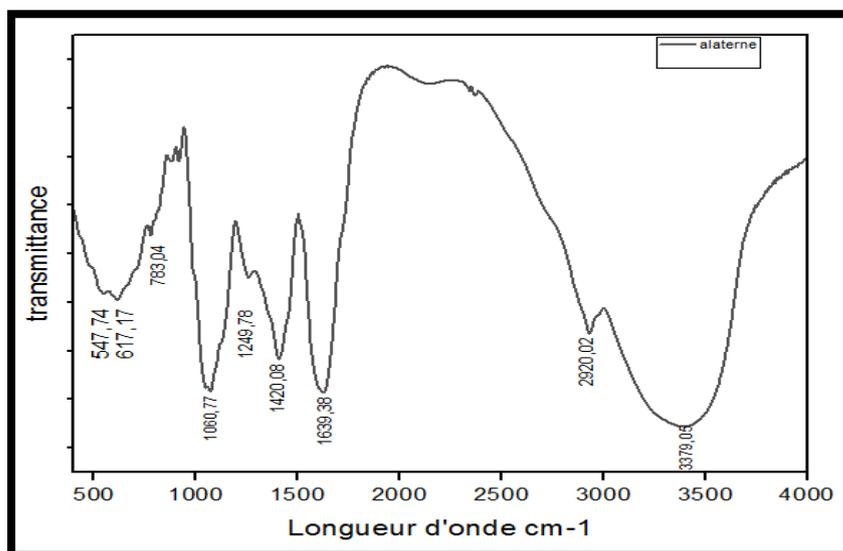


Figure 71 : Les spectrs infrarouge de l'extrait de l'alaterne

Dans la région de 810-750 cm⁻¹, nous détectons une vibration de type =C-H déformée, caractéristique du benzène 1,3-disubstitué, confirmée par un pic supplémentaire entre 725 et 680 cm⁻¹.

Un pic observé dans la région de 1290-1050 cm⁻¹ indique une vibration de valence -C-O-, suggérant la présence d'un éther ou d'un alcool.

Les groupes alcool et phénol sont identifiés par un pic à 1420 cm⁻¹ associé à une vibration déformée -O-H-, ainsi qu'une bande large entre 3500 et 3300 cm⁻¹, attribuée à une liaison valence -O-H, typique des alcools, phénols. De plus, un pic dans la région de 1580-1650 cm⁻¹ correspond à une vibration déformée -N-H-, pouvant indiquer la présence d'une amine primaire ou secondaire.

2.6.2 Spectres Infrarouge de l'extrait de l'artichaut

Les spectres obtenus sont reproduits dans la figure ci-dessous :

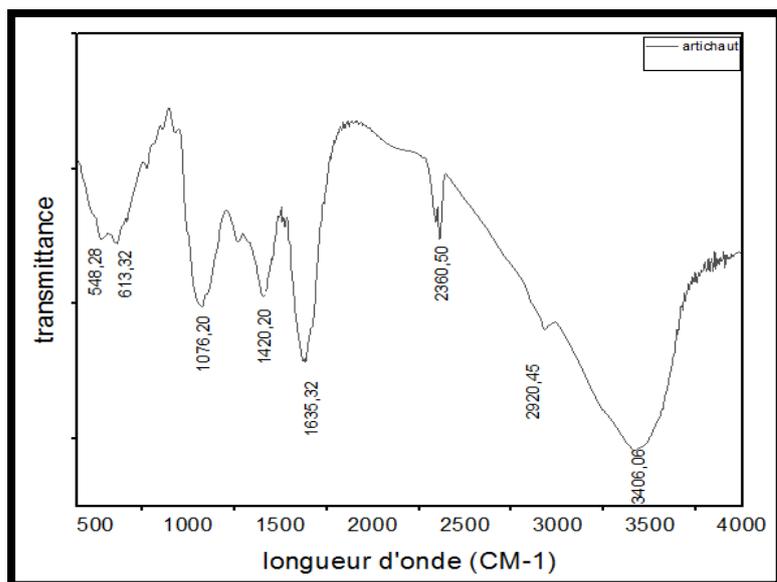


Figure 72 : Spectres infrarouge de l'extrait de l'artichaut

L'analyse d'extrait aqueux de l'artichaut a permis d'obtenir des spectres IR très intéressants de point de vue qualitatif : La région de 1290-1050 cm⁻¹ indique une vibration de valence –C-O-, caractéristique des éthers ou des alcools. Un pic à 1420 cm⁻¹ représente une vibration déformée –O-H-, typique des alcools, phénols ou acides, tandis qu'une large bande entre 3500 et 3300 cm⁻¹ est associée à une liaison valence –O-H-, présente dans les alcools et phénols. De plus, un pic dans la région de 1580-1650 cm⁻¹ correspond à une vibration déformée –N-H-, suggérant une amine primaire ou secondaire. Enfin, le pic à 2920 cm⁻¹ est lié à la vibration de valence –CH₃, caractéristique des éthers méthyliques.

2.6.3 Spectres Infrarouge de l'extrait de Chardon-marie :

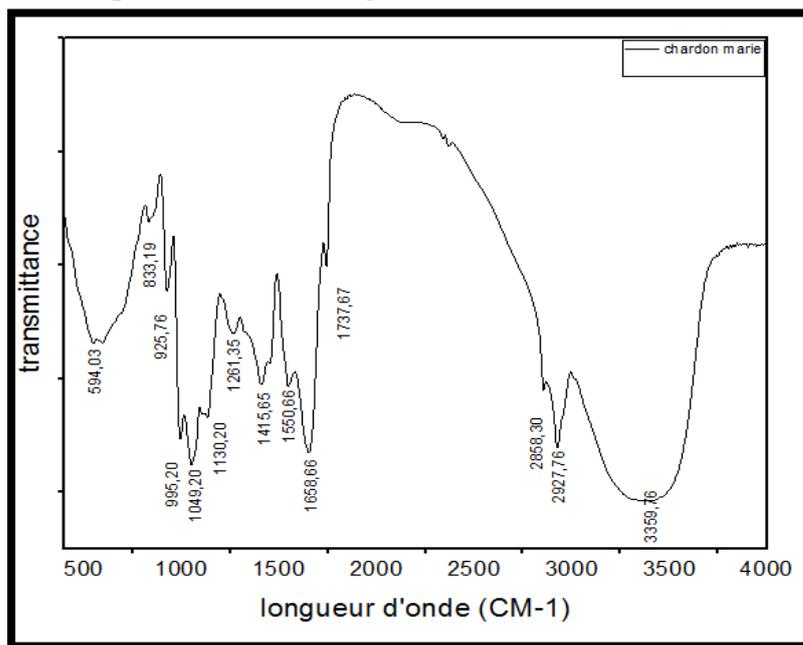


Figure 73 : Spectres infrarouge de l'extrait de chardon-marie

Le spectre infrarouge du résidu de l'extrait aqueux de graines de chardon-marie révèle plusieurs caractéristiques distinctives. Dans la région 2926-2853 cm^{-1} , un pic indique une vibration de valence $-\text{CH}_2-$, typique des groupements alcanes.

Une large bande observée entre 3500 et 3300 cm^{-1} est associée à une liaison valence $-\text{O}-\text{H}-$, présente dans les alcools et les phénols. De plus, un pic à 1420 cm^{-1} représente une vibration déformée $-\text{O}-\text{H}-$, ce qui est caractéristique des alcools, des phénols ou des acides. La présence des fonctions alcool est également confirmée par un pic dans la région 1040-1060 cm^{-1} , correspondant aux alcools primaires, et un pic vers 1100 cm^{-1} , typique des alcools secondaires.

Le pic à 2920 cm^{-1} est lié à la vibration de valence $-\text{CH}_3-$, caractéristique des éthers méthyliques. Dans la région 1750-1730 cm^{-1} , un pic pour $-\text{C}=\text{O}-$ indique la présence d'esters allyliques des acides saturés. Un pic dans la région 1580-1650 cm^{-1} correspond à une vibration déformée $-\text{N}-\text{H}-$, suggérant la présence d'amines primaires ou secondaires. Les pics observés dans la région 1250-1300 cm^{-1} sont caractéristiques des acides carboxyliques. De plus, les pics dans les régions 900-860 cm^{-1} et 810-750 cm^{-1} correspondent à des déformations $=\text{C}-\text{H}-$, typiques des structures de benzène 1,2-disubstitué.

2.6.4 Spectres Infrarouge de l'extrait de Chicorée

Les spectres obtenus sont reproduits dans la figure ci-dessous

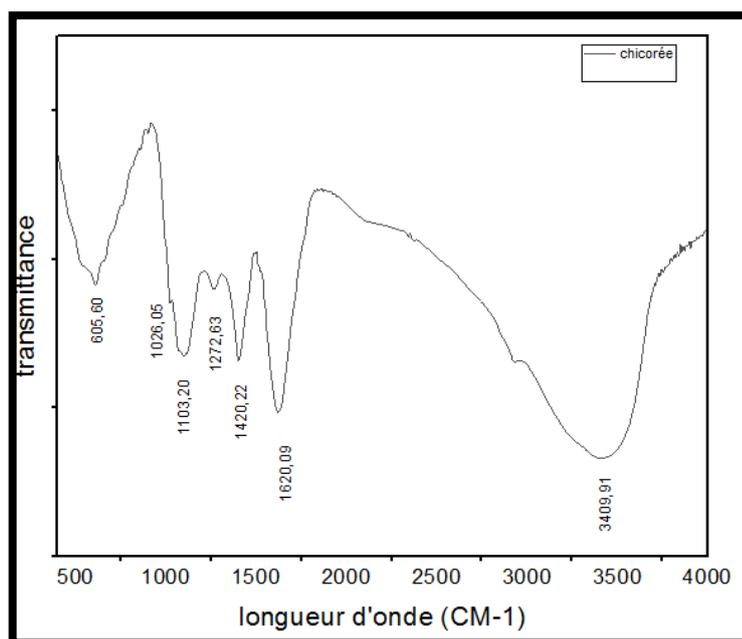


Figure 74 : Spectres infrarouge du residu de l'extrait de chicorée.

L'analyse d'extrait aqueux de chicorée a permis d'obtenir des spectres IR très intéressants de point de vue qualitatif : l'analyse du spectre infrarouge [IR] de l'extrait aqueux de chicorée révèle plusieurs caractéristiques importantes qui permettent d'identifier les groupes fonctionnels présents. Une large bande observée entre 3 500 et 3 300 cm^{-1} est associée à la liaison de valence -O-H- , une caractéristique typique des alcools et des phénols. Cette bande large est due aux interactions de liaison hydrogène, courantes dans ces types de composés. De plus, un pic distinct à 1 420 cm^{-1} représente une vibration déformée -O-H- , ce qui est également caractéristique des alcools, des phénols ou des acides carboxyliques, renforçant la présence de ces groupes fonctionnels dans l'extrait. La présence d'alcools est confirmée par un pic dans la région de 1040–1 060 cm^{-1} , qui est typique des alcools primaires, ainsi qu'un pic autour de 1 100 cm^{-1} , associé aux alcools secondaires.

En outre, des pics dans la région de 1250–1 300 cm^{-1} sont caractéristiques des acides carboxyliques, indiquant la présence de ces fonctions acides dans l'extrait.

Ces observations soulignent la richesse de l'extrait en alcools, phénols et acides carboxyliques, fournissant des informations essentielles pour la compréhension de sa composition chimique et ses propriétés potentielles.

2.6.5 Spectres Infrarouge de l'extrait de l'épine-vinette

Les spectres obtenus sont reproduits dans la figure ci-dessous :

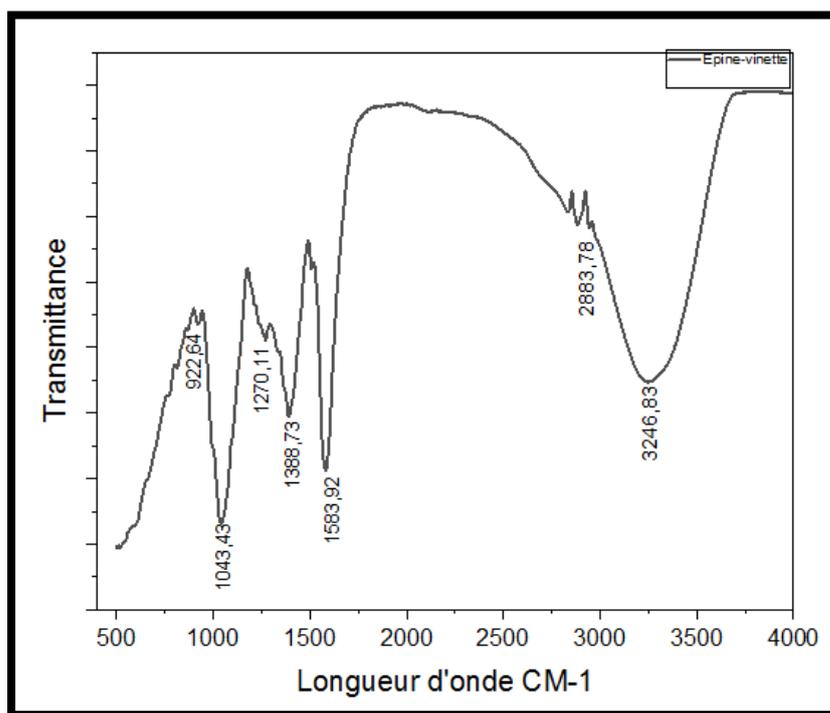


Figure 75 : Spectres infrarouge de l'extrait de l'épine-vinette

Le spectre FTIR de l'extrait aqueux de l'épine-vinette montre plusieurs pics d'absorption caractéristiques à différentes longueurs d'onde [cm^{-1}], qui peuvent être interprétés de la manière suivante :

Le spectre FTIR de l'extrait aqueux de l'épine-vinette montre plusieurs pics d'absorption caractéristiques. À 1043,43 cm^{-1} , un pic est observé, associé aux vibrations d'extension des liaisons C-O ou C-N, indiquant la présence de groupes hydroxyles ou amines. Le signal à 1270,11 cm^{-1} correspond généralement aux vibrations de déformation des liaisons C-O, typiques des alcools ou des éthers, et ce signal est confirmé par le pic fort à 3246,83 cm^{-1} , qui est probablement dû aux vibrations d'extension des liaisons O-H, également indicatif de la présence de groupes hydroxyles, communs aux composés aqueux et aux alcools.

Une bande à $1388,73\text{ cm}^{-1}$ est probablement liée aux vibrations d'extension symétrique des groupes méthyle ($-\text{CH}_3$) ou méthylène ($-\text{CH}_2$), fréquemment rencontrés dans les composés organiques. Un autre pic à $1581,92\text{ cm}^{-1}$ pourrait indiquer la présence de doubles liaisons $\text{C}=\text{C}$ ou de vibrations asymétriques du groupe carboxylate (COO^-).

À $2883,78\text{ cm}^{-1}$, la bande est attribuée aux vibrations d'extension des liaisons C-H , caractéristiques des chaînes d'alcanes, ainsi que des groupes méthyle et méthylène. Enfin, un pic à $922,61\text{ cm}^{-1}$ est observé, pouvant être associé aux vibrations hors plan des liaisons C-H , typiques des cycles aromatiques.

2.6.6 Spectres Infrarouge de l'extrait de Fumeterre

Les spectres obtenus sont reproduits dans la figure ci-dessous

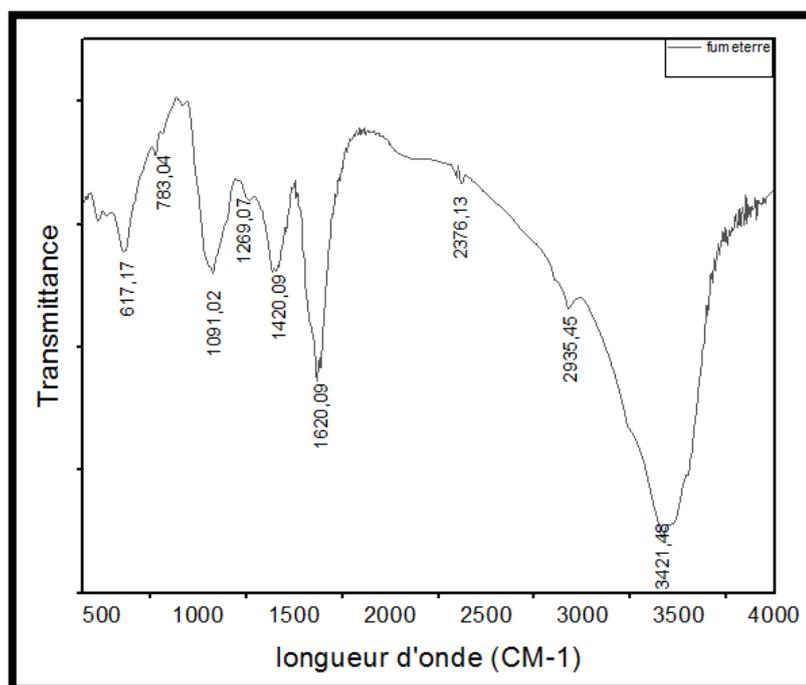


Figure 76: Spectres infrarouge de l'extrait de fumeterre

L'analyse du spectre infrarouge (IR) de l'extrait aqueux de fumeterre révèle plusieurs caractéristiques structurales importantes qui fournissent un aperçu détaillé de sa composition chimique.

Un pic observé dans la région de $1050\text{--}1290\text{ cm}^{-1}$ est indicatif des groupes $-\text{C}-\text{O}-$, typiques des éthers ou des alcools. Plus précisément, un pic vers 1100 cm^{-1} est associé aux

alcools secondaires, suggérant leur présence dans l'extrait. De plus, un pic distinct à $1\,420\text{ cm}^{-1}$, et une bande large dans la région de $3\,300\text{--}3\,500\text{ cm}^{-1}$, confirme la présence de groupes hydroxyles (--O--H--), typiques des alcools, phénols ou acides carboxyliques. Cette bande large est due aux interactions de liaison hydrogène.

En outre, un pic dans la région de $1\,650\text{--}1\,580\text{ cm}^{-1}$, correspondant aux vibrations de déformation des groupes --N--H-- , suggère la présence d'amines primaires ou secondaires, et indique ainsi la présence d'alcaloïdes dans l'extrait.

Enfin, un pic situé entre 810 et 750 cm^{-1} est caractéristique des benzènes 1,3-disubstitués, mettant en évidence la présence de structures aromatiques spécifiques. Ces résultats mettent en lumière une richesse en composés phénoliques, alcaloïdes et structures aromatiques dans l'extrait de fumeterre, fournissant des informations précieuses pour la compréhension de ses propriétés chimiques et biologiques.

2.6.7 Spectres Infrarouge du résidu de l'extrait de Romarin

Les spectres obtenus sont reproduits dans la figure ci-dessous

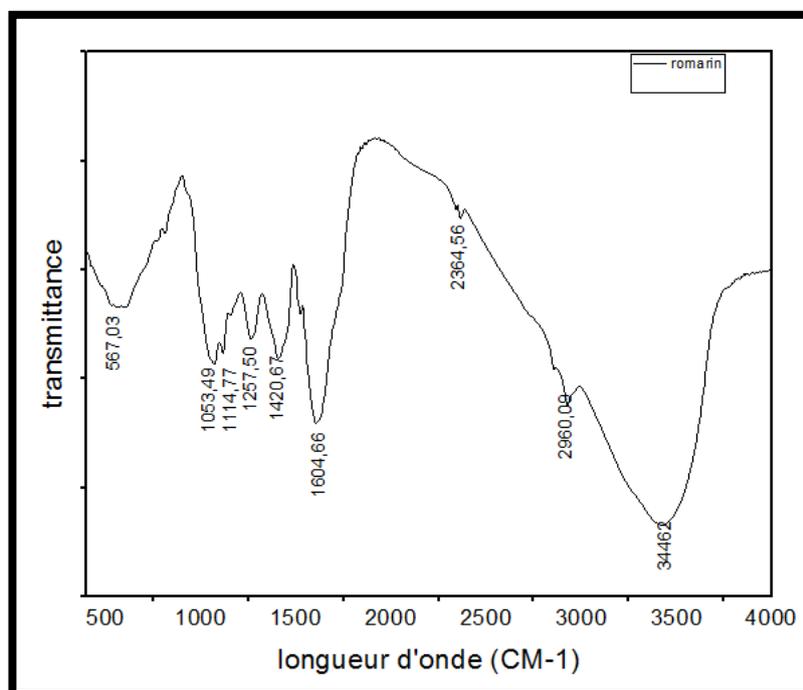


Figure 77 : Spectres infrarouge du résidu de l'extrait de romarin

L'analyse du spectre infrarouge de l'extrait aqueux de romarin révèle plusieurs groupes fonctionnels distincts, offrant une compréhension approfondie de sa composition chimique : un pic dans la région de $1\ 040\text{--}1\ 060\ \text{cm}^{-1}$ est observé, typiquement associé aux vibrations de déformation des groupes hydroxyles primaires (--OH) dans les alcools primaires. De plus, un autre pic dans la région de $1\ 150\text{--}1\ 200\ \text{cm}^{-1}$ suggère la présence d'alcools tertiaires, mais peut également être lié aux groupes phénoliques, ce qui indique la présence possible de ces deux types de groupes fonctionnels. Une bande large et intense entre $3\ 300$ et $3\ 500\ \text{cm}^{-1}$, caractéristique des groupes hydroxyles, confirme la présence d'alcools, de phénols ou d'acides carboxyliques, avec la largeur de la bande reflétant les interactions de liaison hydrogène typiques des groupes hydroxyles. Par ailleurs, un pic distinct à $1\ 420\ \text{cm}^{-1}$ confirme la présence de groupes hydroxyles (--O--H--).

Enfin, un pic net à $2\ 960\ \text{cm}^{-1}$ confirme la présence des groupes méthyles, correspondant aux vibrations d'étirement caractéristiques.

Ces observations permettent de dresser un profil fonctionnel détaillé de l'extrait de romarin, soulignant la présence d'alcools primaires et tertiaires, de phénols, ainsi que de groupes méthyles, et fournissent des indications précieuses sur ses propriétés chimiques et biologiques potentielles.

2.6.8 Analyse de composantes principales des spectres infra- rouge des extraits aqueux des plantes

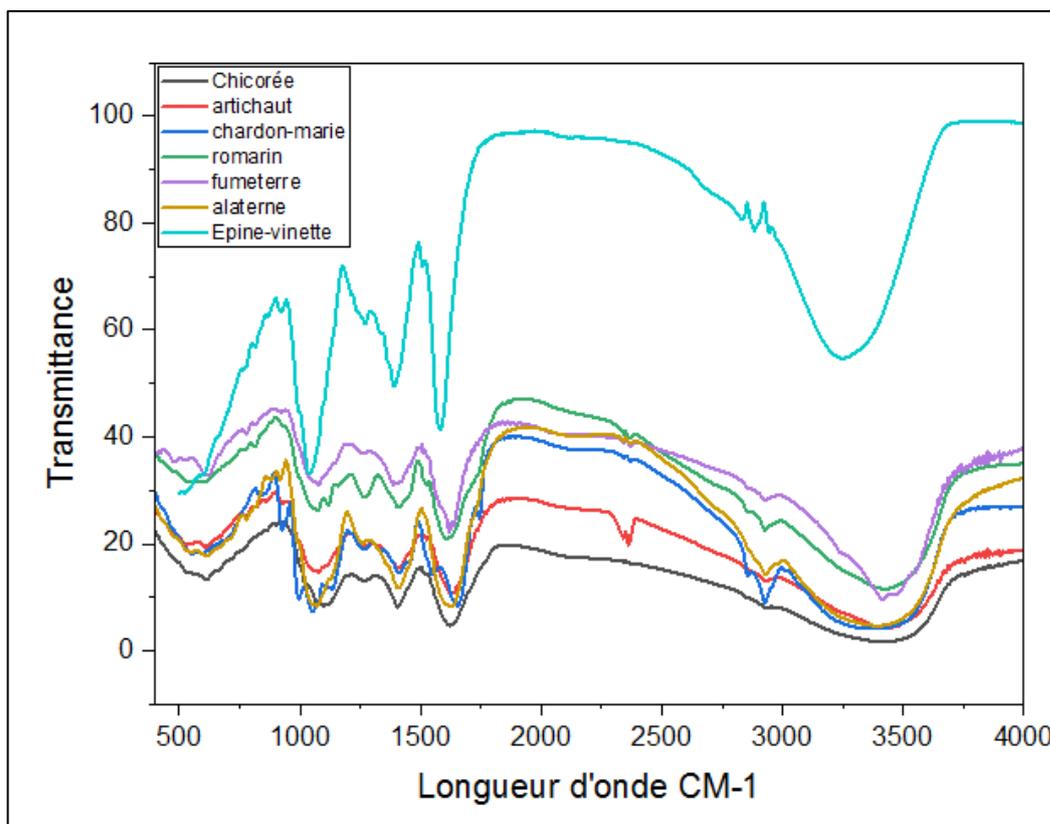


Figure 78 : Spectres IR des résidus des extraits des plantes

En analysant les spectres IR des différents extraits aqueux des plantes (figure ci-dessus), Nous remarquons que les spectres des plantes ont la même allure avec des intensités variantes, la transmittance de l'extrait de l'épine-vinette est la plus élevée, suivie de celle du romarin et fumeterre puis de l'alaterne et chardon-marie, d'autre part les transmittances les plus basses sont celles de chicorée et en dernier lieu de l'artichaut.

Nous avons effectué une analyse en Composantes Principales, afin d'analyser les corrélations entre les variables présentées par les transmittances des spectres IR des extraits aqueux des différentes plantes.

Résultats préliminaires : l'analyse de la matrice de corrélation a montré que les spectres IR 3413.76 et 3417.62 sont fortement corrélés avec un coefficient de corrélation $r=0.999999$

Résultats sur les variables : Nous avons remarqué que les deux premiers facteurs associés expliquent 99.27 % de la variance totale : le premier axe permet d'expliquer 86.35 % de la variance totale, alors que le deuxième axe retient 12.92 % de la variance totale. Le cercle des corrélations schématisé dans la figure 79 donne la représentation des corrélations entre les variables et les facteurs. On observe que le premier facteur est fortement corrélé avec les variables.

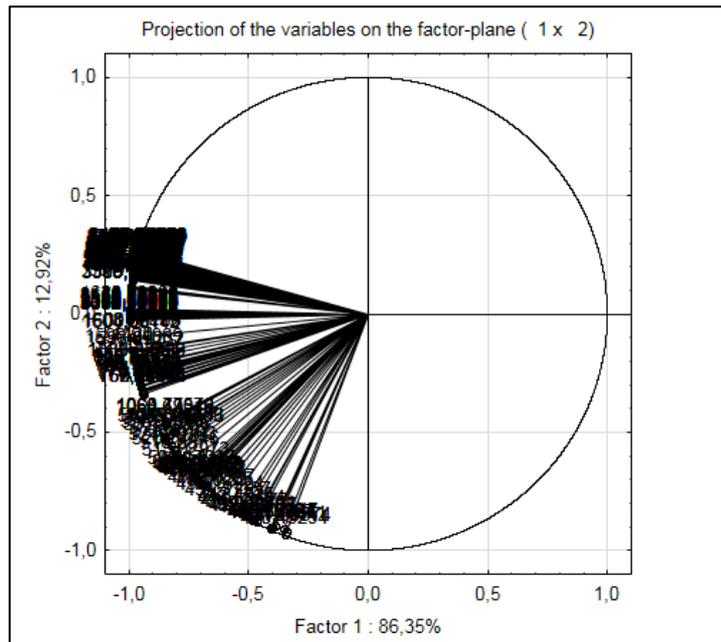


Figure 79 : Cercle des corrélations entre les variables et les facteurs.

Résultats sur les échantillons :

La représentation graphique schématisée dans la figure 80, montre la projection des échantillons sur le plan d'ACP défini par les composantes principales 1 et 2 qui décrivent respectivement (X : 86.35 % et Y : 12.92%) de la variance totale, suggère l'existence des trois groupes qui se distinguent : **Groupe de romarin et fumeterre; Groupe de l'alaterne, artichaut, chardon-marie; et chicorée et Groupe de l'épine-vinette.**

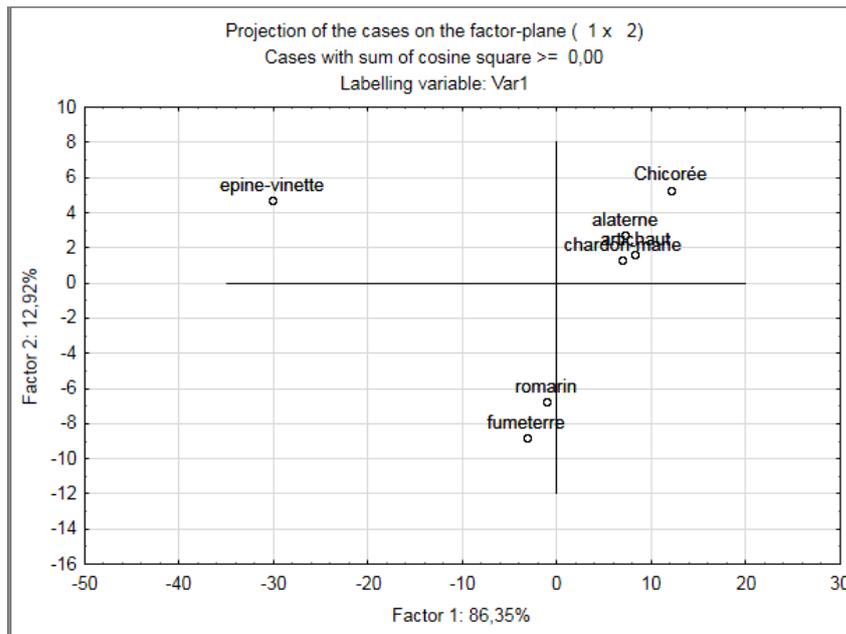


Figure 80 : La projection des échantillons sur le plan d'ACP

2.7 Résultats de l'activité antioxydante

Nous avons procédé à la régression linéaire des pourcentages d'inhibitions calculés [selon la formule mentionnée précédemment] en fonction de différentes concentrations d'extraits préparés afin de déterminer la concentration de l'échantillon requise pour inhiber 50% du DPPH radicalaire.

2.7.1 Pourcentages d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration du standard (l'acide ascorbique)

Pour l'extrait de l'acide ascorbique utilisé, les valeurs obtenues montrent que l'acide ascorbique possède une forte activité antioxydante, à la concentration 200 µg/ml, l'acide ascorbique a montré un pourcentage d'inhibition élevé de l'ordre de 92,17 %.

- La concentration inhibitrice 50 de l'acide ascorbique est estimée à : **IC50 [acide ascorbique] = 0.09 mg/ml**

Les pourcentages d'inhibition du radical libre en fonction de la concentration du standard [l'acide ascorbique] sont représentés dans le graphe suivant.

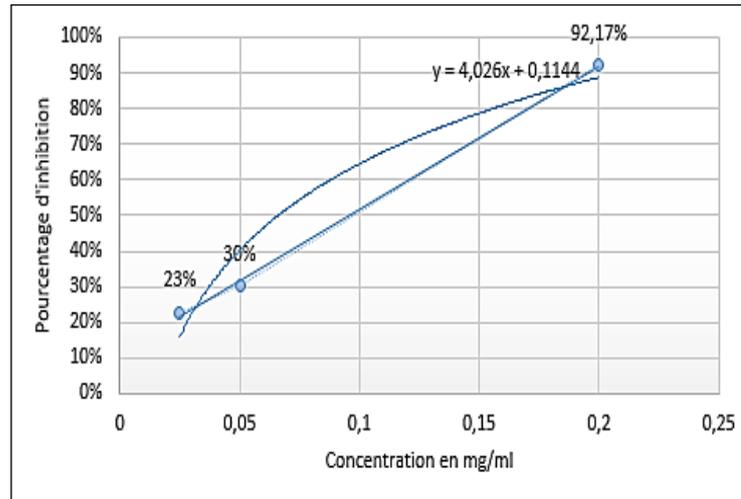


Figure 81 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de la solution de l'acide ascorbique

2.7.2 Pourcentages d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de l'alaterne

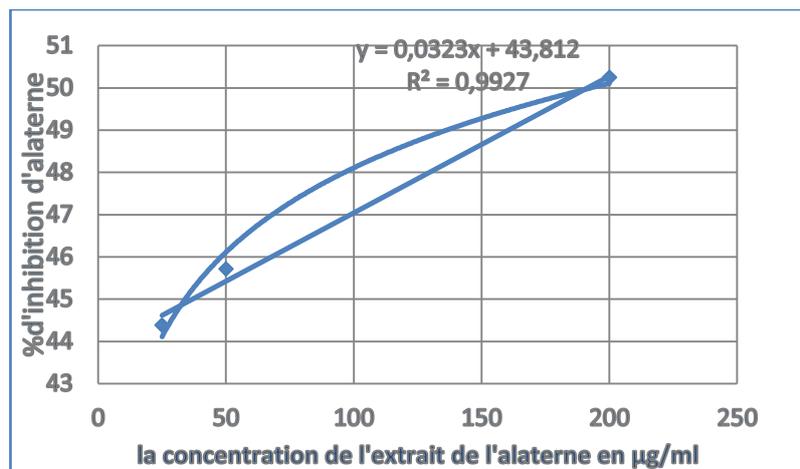


Figure 82 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de l'alaterne

Nous constatons que l'activité anti-radicalaire augmente avec la concentration de l'extrait. Les résultats du graphe montrent que l'extrait de l'alaterne a manifesté une activité de piégeage appréciable. À la concentration 200 µg/ml, l'alaterne a montré un pourcentage d'inhibition de l'ordre de 50.27 %. Les résultats obtenus montrent que l'extrait de *R. alaternus* présente une activité antioxydante avec un **IC50 [alaterne] = 0.19 mg/ml**.

2.7.3 Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de l'artichaut

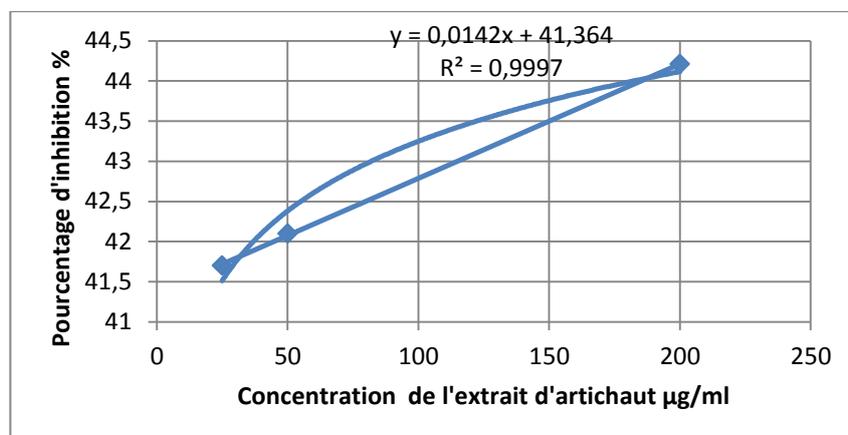


Figure 83 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de l'artichaut

Nous observons également que l'activité anti-radicalaire augmente avec la concentration de l'extrait. Les résultats montrent que l'extrait d'artichaut présente une activité de piégeage considérable, avec un pourcentage d'inhibition de 44,2 % à une concentration de 200 µg/ml. La concentration inhibitrice 50 pour l'extrait d'artichaut est **IC50 [artichaut] = 0,55 mg/ml**.

2.7.4 Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de Chardon-marie

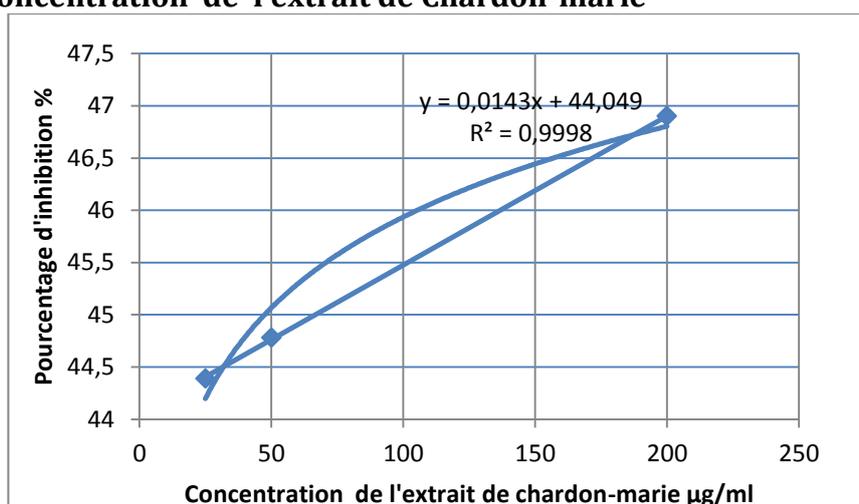


Figure 84 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de chardon-marie

Nous observons également que l'activité anti-radicalaire croît avec la concentration de l'extrait. Les résultats montrent que l'extrait de chardon-marie

présente une activité de piégeage significative, avec un pourcentage d'inhibition de 46,8 % à une concentration de 200 µg/ml. La concentration inhibitrice 50 de l'extrait de chardon-marie est : **IC50 [chardon-marie] = 0.380 mg/ml.**

2.7.5 Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration de l'extrait de Chicorée

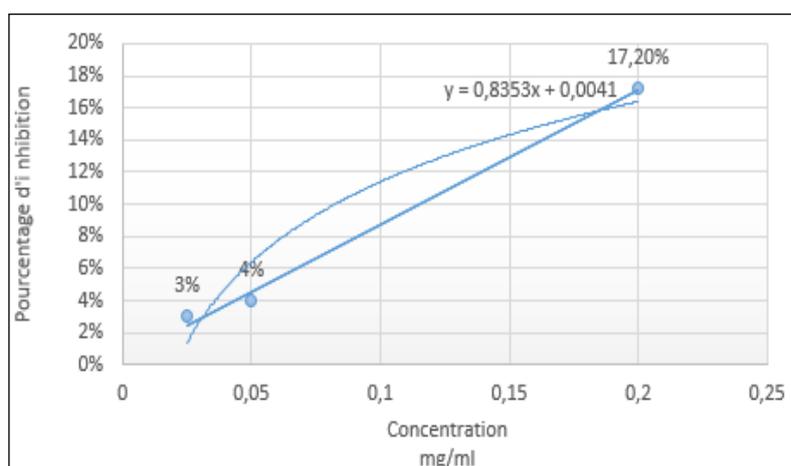


Figure 85 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration d'extrait de chicorée

Nous constatons aussi que l'activité anti-radicalaire augmente avec la concentration de l'extrait de chicorée. Les résultats du graphe montrent que l'extrait de chicorée a manifesté une activité de piégeage importante, à la concentration 200 µg/ml, l'extrait de chicorée a montré un pourcentage d'inhibition de l'ordre de 17.2%. La concentration inhibitrice 50 de l'extrait de chicorée est : **IC50 [chicorée] = 0,59 mg/ml.**

2.7.6 Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration d'extrait de l'épine-vinette

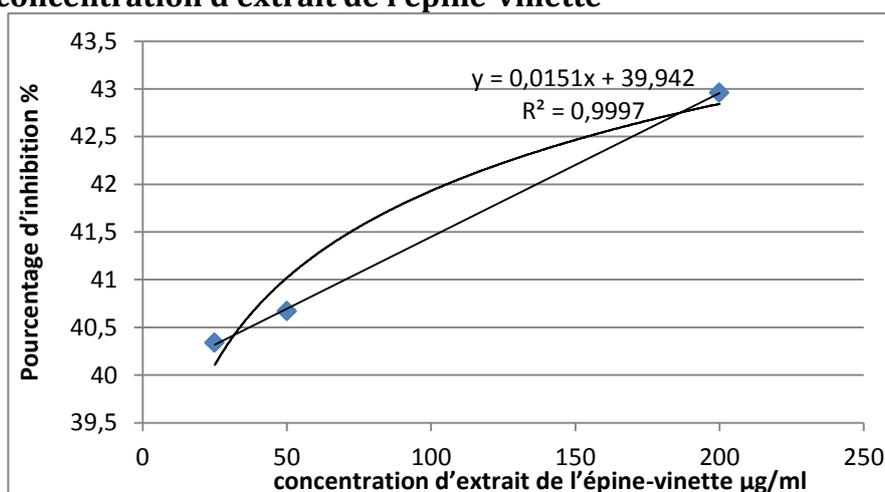


Figure 86 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration d'extrait de l'épine-vinette

Nous constatons aussi que l'activité anti-radicalaire augmente avec la concentration de l'extrait. Les résultats du graphe montrent que l'extrait de l'épine-vinette a manifesté une activité de piégeage importante, à la concentration 200 µg/ml, l'extrait de l'épine-vinette a montré un pourcentage d'inhibition de l'ordre de 43%. La concentration inhibitrice 50 de l'extrait de l'épine-vinette est : **IC50 [épine-vinette] = 0.66mg/ml.**

2.7.7 Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des concentrations de l'extrait aqueux de fumeterre

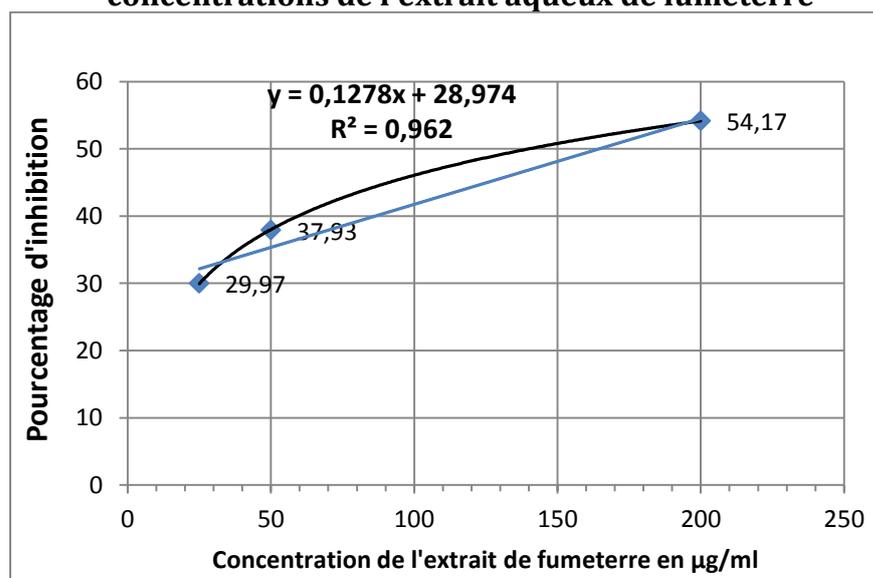


Figure 87 : Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des concentrations de l'extrait aqueux de fumeterre

D'après les résultats obtenus, on remarque une augmentation de l'activité anti-radicalaire proportionnelle à l'augmentation de la concentration de l'échantillon testé. L'extrait de la partie aérienne de « *Fumaria caprelata L* » a montré une forte activité anti-radicalaire avec un pourcentage de réduction du DPPH de 68,67%. Et une IC_{50} [fumeterre] = 0,136 mg/ml.

2.7.8 Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des concentrations de l'extrait aqueux de romarin

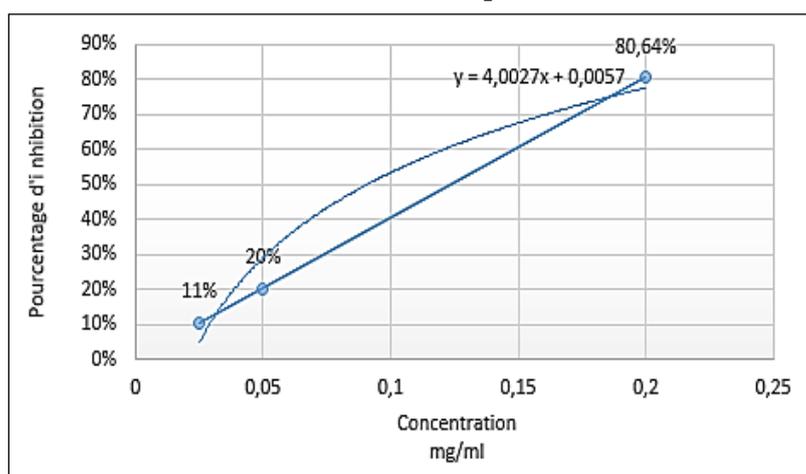


Figure 88: Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction de la concentration d'extrait de romarin.

D'après les résultats obtenus, on remarque une augmentation de l'activité anti-radicalaire proportionnelle à l'augmentation de la concentration de l'échantillon testé. L'extrait de romarin a montré une forte activité anti-radicalaire, à la concentration 200 µg/ml, l'extrait a montré un pourcentage d'inhibition de l'ordre de 80.64%. L' IC_{50} obtenue pour l'extrait du romarin IC_{50} [Romarin] est de 0.12 mg/ml

2.8 Résultats de l'étude de l'activité hépatoprotectrice des extraits des plantes

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique des extraits de plantes contre la toxicité induite par l'alcool allylique a été réalisée en analysant les résultats des indicateurs biochimiques hépatiques ainsi que l'indice de nécrose hépatique des groupes de rats tests et témoins.

2.8.1 Variations de taux des enzymes hépatiques

Les valeurs des indicateurs biochimiques (ALAT/ASAT) des groupes traités ont été comparées aux valeurs moyennes d'un groupe témoin traité par l'alcool allylique et analysées à l'aide de méthodes statistiques (le test de Student).

2.8.1.1 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de l'alaterne (tests)

Tableau XII : Variations des taux des enzymes hépatiques sous l'extrait de l'alaterne

	Valeurs ALAT des rats témoins (UI/L)	Valeurs ALAT des rats tests traités par l'extrait de l'alaterne (UI/L)	Valeurs ASAT Rats témoins (UI/L)	Valeurs ASAT des rats tests traités par l'extrait de l'alaterne (UI/L)
Rat 1	147	103,014	237	73, 33
Rat 2	157	107,67	282	51,50
Rat 3	123	70,420	117,15	110,87
Rat 4	137	54,126	398	53,47
Rat 5	203	128,7	144	110,58

- Les taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de l'alaterne (tests):

Les variations du taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de l'alaterne (tests) sont indiquées dans le tableau ci-dessous ; Nous avons comparé les moyennes des deux groupes [témoins et tests] en utilisant le test de Student. Le degré de liberté a été calculé comme suit :ddl= (5+5-2)=8

Le test a donné une valeur de $p = 0,007$, ce qui est inférieur au seuil de signification habituel (0,05). Par conséquent, l'hypothèse nulle a été rejetée, indiquant une diminution significative du taux d'ALAT chez les rats du groupe test traités avec l'extrait d'alaterne par rapport aux rats témoins.

- Les Taux (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de l'alaterne (tests):

Les variations du taux (ASAT/TGO) chez les rats témoins et ceux traités avec l'extrait de l'alaterne sont présentées dans le tableau ci-dessous. La comparaison des moyennes [témoins et tests] a été effectuée en utilisant le test de Student pour un degré de liberté de 8, le p obtenu ($p = 0,004$) est inférieur au seuil de signification habituel (0,05), ce qui permet de rejeter l'hypothèse nulle. Il y a donc une diminution significative du taux d'ASAT chez les rats traités avec l'extrait de l'alaterne par rapport aux rats témoins.

2.8.1.2 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et Les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de l'artichaut (tests)

Tableau XIII: Variation des taux d'enzymes hépatiques sous extrait de l'artichaut

	Valeurs ALAT Des rats tests traités par l'extrait de l'artichaut (UI/L)	Valeurs ALAT des Rats témoins (UI/L)	Valeurs ASAT des rats tests traités par l'extrait de l'artichaut (UI/L)	Valeurs ASAT des rats témoins (UI/L)
Rat 1	71.5	147	112	237
Rat 2	148	157	46	282
Rat 3	79.6	123	79	117,15
Rat 4	110	137	98	398
Rat 5	75	203	87	144

-Les taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait d'artichaut (tests):

Les variations du taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et ceux traités avec l'extrait d'artichaut sont présentées dans le tableau ci-dessous. La comparaison des deux moyennes (tests et témoins) a été effectuée en utilisant le test de Student

pour un degré de liberté de 8 , le seuil de p obtenu ($p= 0,01$) est inférieur au seuil de signification habituel (0,05) ,par conséquent l’hypothèse nulle est rejetée. Il y a donc une diminution significative du taux d’ALAT chez les rats traités avec l'extrait d'artichaut par rapport aux rats témoins.

-Les taux (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l’extrait de l’artichaut (tests):

Les variations des taux (ASAT/TGO) chez les rats témoins et ceux traités avec l'extrait de l’artichaut sont présentées dans le tableau ci-dessous. La comparaison des deux moyennes a été faite à l’aide de test de Student pour un degré de liberté de 8 , le seuil obtenu ($p = 0,01$) est inférieur au seuil de signification habituel (0,05), ce qui permet de rejeter l’hypothèse nulle. Il y a donc une diminution significative du taux d’ASAT chez les rats traités avec l'extrait de l’artichaut par rapport aux rats témoins.

2.8.1.3 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et Les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l’extrait de Chardon-marie (tests)

Tableau XIV : Variations des taux d’enzymes hépatiques sous extrait de Chardon-marie

	Valeurs ALATdes rats tests traités par l’extrait de chardon-marie (UI/L)	Valeurs ALAT des rats temoins (UI/L)	Valeurs ASAT des rats tests traités par l’extrait de chardon-marie (UI/L)	Valeurs ASAT des rats temoins (UI/L)
RAT 1	66,34	147	127,45	237
RAT 2	124	157	97,77	282
RAT 3	118	137	143,17	117,15
RAT 4	80,31	203	110	398
RAT 5	95 ,62	123	80	144

- Les taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de chardon-marie (tests):

Les variations du taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de chardon-marie (tests) sont indiquées dans le tableau ci-dessous. La comparaison des deux moyennes a été faite à l'aide de test de Student pour un degré de liberté de 8, le seuil obtenu ($p = 0,03$) est inférieur au seuil de signification habituel (0,05), l'hypothèse nulle est rejetée; il y a par conséquent une diminution significative de taux de l'ALAT chez les rats tests traité par l'extrait de chardon-marie en comparaison avec les rats témoins.

- Les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de chardon-marie (tests):

Les variations du taux (ASAT/TGO) chez les rats témoins et ceux traités avec l'extrait de chardon-marie sont présentées dans le tableau ci-dessous. La comparaison des deux moyennes a été faite à l'aide de test de Student pour un degré de liberté de 8, le seuil obtenu ($p = 0.022$) est inférieur au seuil de signification habituel (0,05), par conséquent l'hypothèse nulle est rejetée. Il y a donc une diminution significative du taux d'ASAT chez les rats traités avec l'extrait de chardon-marie par rapport aux rats témoins.

2.8.1.4 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et Les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de Chicorée (tests)

Tableau XV : Variations des taux d'enzymes sous extrait de Chicorée

	Valeurs ALAT des rats tests traités par Chicorée (UI/L)	Valeurs ALAT Rats témoins (UI/L)	Valeurs ASAT des rats tests traités par Chicorée (UI/L)	Valeurs ASAT des rats témoins (UI/L)
RAT 01	87,3	147	90.8	237
RAT 02	110,2	157	142.37	282
RAT 03	121,04	123	108.25	117,15
RAT 04	31 ,42	137	123.17	398
RAT 05	54,12	203	92.53	144

-Les taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de chicorée (tests):

Les variations du taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et ceux traités avec l'extrait de chicorée sont présentées dans le tableau ci-dessous. La comparaison des deux moyennes a été faite à l'aide de test de Student pour un degré de liberté de 8 , le seuil obtenu ($p=0.002$) est inférieur au seuil de signification habituel (0,05), ce qui permet de rejeter l'hypothèse nulle. Il y a donc une diminution significative du taux d'ALAT chez les rats traités avec l'extrait de chicorée par rapport aux rats témoins.

- Les taux des (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de chicorée (tests) : Les variations du taux des (ASAT/TGO) chez les rats témoins et ceux traités avec l'extrait de chicorée sont présentées dans le tableau ci-dessous. La comparaison des deux moyennes a été faite à l'aide de test de Student pour un degré de liberté de 8 , le seuil obtenu ($p=0.021$) est inférieur au seuil de signification habituel (0,05); ce qui permet de rejeter l'hypothèse nulle. Il y a donc une diminution significative du taux d'ASAT chez les rats traités avec l'extrait de

chicorée par rapport aux rats témoins.

2.8.1.5 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et Les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de l'épine-vinette (tests)

Tableau XVI: Variations des taux des enzymes hépatiques sous extraits de l'épine – vinette

	Valeurs ALAT des rats tests traités par l'épine- vinette (UI/L)	Valeurs ALAT Rats témoins (UI/L)	Valeurs ASAT des rats tests traités par l'épine-vinette (UI/L)	Valeurs ASAT des rats témoins (UI/L)
RAT 1	109	147	108	237
RAT 2	110	157	125	282
RAT 3	99	123	99	117,15
RAT 4	86	137	135	398
RAT 5	130	203	87	144

- **Les taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de l'épine-vinette (tests):** Les variations du taux de l'alanine amino-transférase (ALAT/TGP) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de l'épine-vinette (tests) sont indiquées dans le tableau ci-dessous ; La comparaison des deux moyennes a été faite à l'aide de test de Student pour un degré de liberté de 8 , le seuil obtenu ($p = 0.008$) est inférieur au seuil de signification habituel (0,05) , par conséquent l'hypothèse nulle est rejetée ; il y a une diminution significative de taux de l'ALAT chez les rats tests traité par l'extrait de l'épine-vinette en comparaison avec les rats témoins.

- **Les taux des (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de l'épine-vinette (tests):** Les variations du taux d'aspartate amino-transférase (ASAT/TGO) chez les rats témoins et ceux traités avec l'extrait de l'épine-vinette sont présentées dans le tableau ci-dessous. La comparaison des deux moyennes a été

faite à l'aide de test de Student pour un degré de liberté de 8 , le seuil obtenu ($p=0.02$) est inférieur au seuil de signification habituel (0,05) ; ce qui permet de rejeter l'hypothèse nulle. Il y a donc une diminution significative du taux d'ASAT chez les rats traités avec l'extrait de l'épine-vinette par rapport aux rats témoins

2.8.1.6 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et Les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de fumeterre (tests)

Tableau XVII : Variations des taux des enzymes hépatiques sous extraits de fumeterre

	Valeurs ALAT des rats tests traités par fumeterre (UI/L)	Valeurs ALAT Rats témoins (UI/L)	Valeurs ASAT des rats tests traités par fumeterre (UI/L)	Valeurs ASAT des rats témoins (UI/L)
RAT 1	17.46	147	73.33	237
RAT 2	45.396	157	127.45	282
RAT 3	50.634	123	122.22	117,15
RAT 4	79.61	137	127.45	398
RAT 5	85.554	203	88.46	144

- Les taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de fumeterre (tests):

Les variations du taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et ceux traités avec l'extrait de fumeterre sont présentées dans le tableau ci-dessous. La comparaison des deux moyennes a été faite à l'aide de test de Student pour un degré de liberté de 8 , le seuil obtenu ($p =0.001$) est inférieur au seuil de signification habituel (0,05) ; ce qui permet de rejeter l'hypothèse nulle. Il y a donc une diminution significative du taux d'ALAT chez les rats traités avec l'extrait de fumeterre par rapport aux rats témoins.

- Les taux des (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de fumeterre (tests):

Les variations du taux d'aspartate amino-transférase (ASAT/TGO) chez les rats témoins et ceux traités avec l'extrait de fumeterre sont présentées dans le tableau ci-dessous. La comparaison des deux moyennes a été faite à l'aide de test de Student pour un degré de liberté de 8 , le seuil obtenu ($p=0.019$) est inférieur au seuil de signification habituel (0,05) ; ce qui permet de rejeter l'hypothèse nulle. Il y a donc une diminution significative du taux d'ASAT chez les rats traités avec l'extrait de fumeterre par rapport aux rats témoins.

2.8.1.7 Variations de taux des enzymes (ALAT/TGP) et les taux de (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de romarin (tests)

Tableau XVIII : Variations des taux des enzymes hépatiques sous extraits de Romarin

	Valeurs ALAT Des rats tests traités par l'extrait de romarin (UI/L)	Valeurs ALAT Des rats témoins (UI/L)	Valeurs ASAT des rats tests traités par l'extrait de romarin (UI/L)	Valeurs ASAT Rats témoins (UI/L)
Rat 1	101,27	147	130	237
Rat 2	103,01	157	115,23	282
Rat 3	104,76	123	124,54	117,15
Rat 4	71 ,58	137	141,42	398
Rat 5	116,99	203	121,80	144

- Les taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de romarin (tests): Les variations du taux des (ALAT/TGP) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de romarin (tests) sont indiquées dans le tableau ci-dessous ; la comparaison des deux moyennes a été faite à l'aide de test de Student pour un degré de liberté de 8 , le seuil obtenu ($p=0.02$) est inférieur au seuil de signification

habituel (0,05) ; l'hypothèse nulle est rejetée ; il y a une diminution significative de taux de l'ALAT chez les rats tests traité par l'extrait de l'épine-vinette en comparaison avec les rats témoins.

- **Les taux des (ASAT/TGO) chez les rats témoins et les rats traités par l'extrait de romarin (tests):** Les variations du taux des (ASAT/TGO) chez les rats témoins et ceux traités avec l'extrait de romarin sont présentées dans le tableau ci-dessous. La comparaison des deux moyennes a été faite à l'aide de test de Student pour un degré de liberté de 8 , le seuil obtenu ($p=0.022$) est inférieur au seuil de signification habituel (0,05) ; ce qui permet de rejeter l'hypothèse nulle. Il y a donc une diminution significative du taux d'ASAT chez les rats traités avec l'extrait de romarin par rapport aux rats témoins.

2.8.2 Variations des valeurs des indices de nécrose hépatique chez les rats tests [traités par les extraits des plantes] et les rats témoins positifs [traités seulement par l'alcool allylique]

Les valeurs moyennes des indices de nécrose hépatique des groupes traités par les extraits des plantes ont été comparées aux valeurs moyennes d'un groupe témoin traité par l'alcool allylique et analysées à l'aide de méthodes statistiques (le test de Student).



Figure 89 : Aspect macroscopique vu a la loupe des nécroses hépatiques G X 25

Tableau XIX : Indices de nécrose hépatique

Valeurs des indices de nécrose hépatique chez rats tests et témoins [cm]								
	Lot temoins positifs	Lot Alaterne	Lot Artichaut	Lot Chardon Marie	Lot Chicorée	Lot Epine- vinette	Lot Fumeterre	Lot Romarin
RAT 01	4.4	2.8	2.1	0,7	1,4	0.5	2.6	2,8
RAT 02	3.1	1.3	1.2	0,3	1,4	0.9	2.5	1,4
RAT 03	2.9	2.0	1.2	0,2	1,2	0.8	1.0	0,9
RAT 04	3.3	2.4	1.5	0,7	1,5	0.6	2.2	0,5
RAT 05	2.8	0.9	2.1	0,3	0,9	1.0	2.9	0,4

- Variations des valeurs des indices de nécrose hépatique chez les rats tests traités par l'extrait de l'alaterne en comparaison avec les rats témoins :

Le t Student obtenu égal à 3.1, en effet il est supérieur au t de la table de Student, t observé et égal à 2,306 avec un degré de liberté $dd l = 5+5-2 = 8$ et niveau de signification $< 0,05$ $p=0.007$. Ainsi l'extrait de l'alaterne diminue significativement le diamètre des nécroses hépatiques par rapport le groupe témoin.

- Variations des valeurs des indices de nécrose hépatique chez les rats tests traités par l'extrait de l'artichaut en comparaison avec les rats témoins :

Le t-Student obtenu est de 4,8 dépassant le t de la table qui est de 2,306 pour 8 degré de liberté avec un niveau de significativité de $p=0.001$. Ainsi, l'extrait d'artichaut réduit de manière significative le diamètre des nécroses hépatiques par rapport au groupe témoin.

- Variations des valeurs des indices de nécrose hépatique chez les rats tests traités par l'extrait de chardon-marie en comparaison avec les rats témoins :

Le t Student obtenu est égal à 9.3, en effet il est supérieur au t de la table de Student t observé et égal à 2,306 avec un degré de liberté $ddl = 5+5-2 = 8$ et un niveau de signification de l'ordre de $p=0,001$. Donc l'extrait de chardon-marie diminue significativement le diamètre des nécroses hépatique par rapport le groupe témoin.

- Variations des valeurs des indices de nécrose hépatique chez les rats tests traités par l'extrait de chicorée en comparaison avec les rats témoins :

Le t Student obtenu est égal à 6.6, en effet il est supérieur au t de la table de Student , t observé et égal à 2,306 avec un degré de liberté $ddl = 5+5-2 = 8$ et $p=0,001$.

Par conséquent l'extrait de chicorée diminue significativement le diamètre des nécroses hépatiques en comparaison avec les résultats du groupe témoin.

- Variations des valeurs des indices de nécrose hépatique chez les rats tests traités par l'extrait de l'épine-vinette en comparaison avec les rats témoins :

Le t-student observé est de 8,4, ce qui dépasse le t de la table qui est de 2,306 pour $ddl=8$ et un niveau de significativité de $p = 0,001$. Cela indique que l'extrait de l'épine-vinette modifie de manière significative le diamètre des nécroses hépatiques, montrant une réduction significative par rapport au groupe témoin.

- Variations des valeurs des indices de nécrose hépatique chez les rats tests traités par l'extrait de fumeterre en comparaison avec les rats témoins :

Le t student calculé est égal à 2.4, en effet il est supérieur au t de la table de student , t observé et égal à 2,306 avec un degré de liberté $ddl = 5+5-2 = 8$ et $p=0,021$. Ainsi l'extrait de fumeterre diminue significativement le diamètre des nécroses hépatiques par rapport le groupe témoin.

- Variations des valeurs des indices de nécrose hépatique chez les rats tests traités par l'extrait de romarin:

Le t student obtenu est égal à 4, en effet il est supérieur au t de la table de student qui est égal à 2,306 avec un degré de liberté $ddl = 5+5-2 = 8$ et un niveau de signification est égal à 0,002. Donc l'extrait de romarin diminue significativement le diamètre des nécroses hépatiques par rapport le groupe témoin.

2.9 Résultats de l'étude de toxicité aiguë des extraits de l'alaterne, romarin, chardon-marie et artichaut

Après 14 j d'observation les résultats ont été les suivants :

2.9.1 Résultats de mortalité

Le taux de mortalité était nul pendant 14 j pour tous les rats traités avec les différents extraits de plantes, comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau XX : Le nombre des rats morts pendant les 14 j

Les extraits aqueux	Alaterne	Artichaut	Chardon-marie	Romarin
Nombre des rats de l'expérience	5	5	5	5
Nombre des rats morts	0	0	0	0

2.9.2 Résultats des modifications observées sur les rats pendant l'expérimentation

Durant les 14 j de l'étude, le comportement des rats est resté généralement stable. Toutefois, cinq rats du groupe test au romarin ont présenté une légère diarrhée le troisième, quatrième et cinquième jour. De plus, les rats du groupe test à l'artichaut ont montré une soif accrue tout au long de la période d'expérimentation.

Tableau XXI : Les modifications observées sur les rats pendant l'expérimentation
[-] : signifie l'absence de modification

Modifications observées	Lot Alaterne	Lot Artichaut	Lot Chardon-marie	Lot Romarin
Peau et fourrure	-	-	-	-
Yeux	-	-	-	-
Muqueuses	-	-	-	-
Systèmes respiratoire	-	-	-	-
Systèmes circulatoire	-	-	-	-

Motricité	-	-	-	-
Comportement	-	-	-	-
Tremblements et convulsions	-	-	-	-
Salivation	-	-	-	-
Diarrhée	-	-	-	Trois rats parmi les cinq présentaient une légère diarrhée
Sommeil et coma	-	-	-	-
Soif	-	Les cinq rats consomment l'eau plus que les autres groupes	-	-

2.9.3 Résultats de poids corporel

Une augmentation de poids moyens des rats de chaque lot témoins et tests a été observée; ainsi nous calculons la prise moyenne de poids des lots des rats tests et témoins entre J14 et J0 par la formule suivante :

Prise moyenen de poids entre J14 et J0 = Poids moyen J14 –Poids moyen J0

La comparaison entre les moyennes de la prise de poids entre J14 et J0 a été faite par le test t student.

Selon les résultats du test de Student pour tous les lots des rats, l'hypothèse nulle n'est pas rejetée : pas de différence significative entre les moyennes de la prise de poids entre J14 et J0 des groupes tests et le groupe témoin $T_{test} < T_{table}$, avec un niveau de signification est égal à $p= 0,05$. Par conséquent l'augmentation du poids corporel observée à la fin de l'expérimentation n'est pas significative de tous les groupes des rats tests comparés au groupe rats témoins.

Tableau XXII : Le poids corporels moyens des rats et la prise moyenne de poids entre J14 et J0

Les lots	J0	J14	Prise moyenne de poids entre J14-J0
Lot Témoin	147.6 g	174.5 g	26.9 g
Lot Chardon-marie	146 g	197.2 g	51.2 g
Lot Alaterne	145.7 g	182.6 g	36.9 g
Lot Artichaut	146.6 g	170.66 g	24.06 g
Lot Romarin	145.2 g	186 g	40.8 g

2.9.4 Résultats des poids des viscères

La comparaison entre les poids moyens des viscères [cœur, foie et reins] des groupes tests et le groupe témoin a été faite par le test t student.

Nous constatons une augmentation non significative des poids moyens des viscères des rats traités par les extraits aqueux d'alaterne, Chardon-marie, Romarin et une diminution non significative des poids moyens des viscères des rats traités par l'artichaut par rapport au groupe témoin.

T test < T table avec un niveau de signification p est égal à 0,05.

Les moyennes des poids des viscères (cœur, foie et reins) des rats tests et rats témoins sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXIII : Les poids moyens des viscères des rats tests et rats témoins

Lots	Témoin	Alaterne	Artichaut	Romarin	Chardon- marie
Moyennes des poids de viscères [g]	10.5	10.7	10	11.5	12

2.9.5 Résultats du bilan hépatique

Les moyennes des transaminases (ALAT et ASAT) des rats tests et rats témoins sont reportés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau XXIV : les valeurs moyennes des ALAT de groupe témoin et des groupes tests

Lots	Témoin	Alaterne	Artichaut	Romarin	Chardon- marie
Moyennes des ALAT (UI/l)	138.8	139.66	70.42	71.58	181.68

Tableau XXV: les valeurs moyennes des ASAT de groupe témoin et des groupes tests

Lots	Témoin	Alaterne	Artichaut	Romarin	Chardon- marie
Moyennes des ASAT (UI/l)	65.74	147.53	67.12	116.98	125.49

Les résultats de notre expérimentation indiquent que l'administration des extraits d'alaterne et de chardon-marie entraîne une augmentation non significative des niveaux d'ALAT, tandis que les extraits de romarin et d'artichaut provoquent une diminution non significative d'ALAT par rapport au groupe témoin, T test < Ttable avec un niveau de signification de p égal à 0,05.

De plus, l'administration des différents extraits aux rats entraîne une augmentation non significative des niveaux d'ASAT $T_{test} < T_{table}$ avec un niveau de signification de p égal à 0,05.

Par conséquent, il n'y a pas de différence significative entre les transaminases des groupes testés et celles du groupe témoin, avec un niveau de signification de p égal à 0,05.

2.9.6 Résultats de bilan rénal

Les moyennes des valeurs du bilan rénal [urée et créatinine] des rats tests et rats témoins sont reportés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau XXVI: Variations moyennes du taux plasmatique d'urée

Lots	Témoins	Alaterne	Artichaut	Romarin	Chardon-marie
Moyennes de l'urée (mg/dl)	60.34	54.2	54.69	53.84	50.8

Tableau XXVII : Variations moyennes du taux plasmatique de créatinine

Lots	Témoins	Alaterne	Artichaut	Romarin	Chardon-marie
Moyennes de créatinine (mg/l)	5	5.4	6.66	6.66	10.33

Les résultats obtenus montrent l'existence d'une augmentation non significative dans le taux de l'urée et une augmentation non significative dans le taux de créatinine chez tous les groupes traités comparés aux témoins ; $T_{test} < T_{table}$ avec un niveau de signification de p égal à 0,05.

CHAPITRE III : DISCUSSION

Chapitre III: DISCUSSION

Notre étude expérimentale s'inscrit dans le cadre de la recherche des effets hépatoprotecteurs des plantes médicinales.

De toute évidence, l'Algérie possède un fort potentiel en matière de bioressources naturelles en raison d'une flore diversifiée pouvant être exploitée bénéfiquement par l'industrie pharmaceutique.

Ainsi, nous avons entrepris cette étude pour recueillir un certain nombre de données d'ordre expérimental sur l'action hépatoprotectrice des principales plantes utilisées dans la région du centre algérien, à des fins phytothérapeutiques.

- Rappel des principaux résultats obtenus

L'identité botanique de 13 plantes sélectionnée a été confirmée. Le screening phytochimique a objectivé la présence de nombreux métabolites secondaires à activité antioxydante avec une teneur appréciable en polyphénols. L'HPLC a permis de déceler plusieurs substances actives et l'analyse du spectre infrarouge des extraits des plantes a montré l'existence des trois groupes avec des propriétés phytochimiques en commun. L'activité anti-radicalaire observée par la méthode du radical DPPH a montré une activité antioxydante de ces extraits, assez intéressante, en particulier pour le romarin, la fumeterre, et l'alaterne.

L'évaluation de l'activité hépatoprotectrice contre les nécroses hépatiques induites chez les rats a révélé une diminution des enzymes hépatiques. En outre, l'évaluation de la toxicité aiguë des extraits de plantes les plus recherchées par la population a prouvé l'absence de toxicité à des doses supraphysiologiques.

- Pertinence de l'étude et son impact scientifique

Devant la rareté des travaux, à l'échelle nationale, sur les vertus thérapeutiques des espèces végétales, notamment, leur effet hépatoprotecteur alors que la demande de la population est concrètement avérée, nous avons mené un travail, dédié spécifiquement à l'identification botanique et chimique des espèces végétales les plus utilisées dans la région du centre algérien, et à l'appréciation de leur action biologique hépatoprotectrice associée aux critères de phytovigilance.

- Identification des limites méthodologiques et perspectives d'amélioration

Les biais et les limites de notre étude concernent les mécanismes d'action sous-jacents des plantes étudiées qui n'ont pas été abordées ; ces données sont nécessaires pour valider les données obtenues relatives aux effets biologiques des plantes.

En termes de phytovigilance, l'étude de la toxicité chronique des plantes est nécessaire, afin de valider la sécurité d'emploi des plantes utilisées à long terme dans la pratique médicale traditionnelle. Ainsi certaines espèces présentent des similitudes morphologiques et sont souvent difficiles à distinguer pour la population locale. Il est pertinent d'évaluer chaque espèce de manière indépendante dans divers modèles animaux pour déterminer son potentiel hépatoprotecteur.

Afin de valoriser les plantes les plus prometteuses pour une utilisation optimale en hépatologie, nous abordons l'analyse de nos résultats en les confrontant aux données de la littérature. Toutefois, il est important de noter que la comparaison avec les données de la littérature s'avère complexe, en raison de la multitude de facteurs susceptibles d'influencer la détection des différents composés phytochimiques comme la nature de la plante, la saison, le climat, la variété, le procédé d'extraction, le solvant utilisé, etc.

1. Analyse des résultats de l'enquête ethnobotanique

Les résultats de l'enquête ethnobotanique menée dans la région du centre algérien ont montré que les praticiens de la médecine traditionnelle enquêtés sont essentiellement des hommes étant donné que cette pratique est une activité commerciale généralement réservée à la gent masculine; il s'agit essentiellement de sujets adultes âgés entre 30 et 50 ans avec un niveau d'étude secondaire leur permettant de gérer cette occupation. Le même résultat a été observé dans l'étude de Boutlelis et al, en 2003, qui ont mené des entretiens dans le sud-est de l'Algérie, où la majorité des participants étaient des hommes âgés de 50 ans ou plus [214]. Selon Benlamdini et al., l'âge avancé des guérisseurs est le fait de nombreuses années d'expérience et de l'acquisition progressive des connaissances sur les plantes et leurs usages [215].

L'étude a également montré que diverses parties des plantes sont utilisées pour la préparation des remèdes. Parmi elles, les feuilles sont régulièrement employées dans ces préparations. Plusieurs études ethno-médicinales sont déjà parvenues à un tel résultat. La prédominance des feuilles s'explique par leur accessibilité et leur facile manipulation [216].

La décoction est le principal mode de préparation des remèdes ; le même résultat a été retrouvé par Boutlelis & al en 2003. Cette méthode pourrait s'expliquer d'une part, par le fait que l'eau reste un solvant disponible, à moindre coût et, d'autre part, par le fait que le procédé de la décoction peut atténuer, voire éliminer les effets toxiques de beaucoup de recettes [216].

Au total, 13 espèces végétales d'origine algérienne réparties en 13 genres et 8 familles, ont été recensées, à savoir : l'alaterne, le romarin, le chardon-marie, l'artichaut, la chicorée, l'épine-vinette, la fumeterre, la coloquinte, le pissenlit, le fenugrec, l'éphédra, la réglisse et l'absinthe.

La famille la plus représentée est celle des Astéracées suivie des Fabacées. En comparant nos résultats avec ceux obtenus par Decock C.& al en 2018, certaines plantes mentionnées dans notre enquête montrent une activité prometteuse dans les maladies et le bien-être du foie à savoir : artichaut, chardon-marie, fumeterre, pissenlit, romarin ; elles sont ainsi traditionnellement utilisées dans les troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique et biliaire [5].

L'artichaut est recommandé contre les douleurs digestives et les troubles hépatobiliaires ainsi que pour traiter la dyspepsie. Le chardon-marie est traditionnellement utilisé comme traitement des hépatites provoquées par des substances chimiques et pour le traitement des troubles digestifs et des calculs biliaires. La fumeterre est traditionnellement utilisée comme cholérétique et cholagogue et en cas de constipation et de spasmes biliaires douloureux. Le pissenlit est cholagogue, cholérétique, eupeptique et diurétique ; il agit en augmentant l'écoulement biliaire et en stimulant le foie. Le romarin est traditionnellement utilisé comme cholagogue et cholérétique et également dans les troubles digestifs et les spasmes légers des voies biliaires [5].

La chicorée et la réglisse sont des plantes hépatotropes dont l'action thérapeutique n'est pas scientifiquement prouvée [5].

Par contre l'alaterne et l'épine-vinette sont des plantes très suggérées par la population enquêtée mais ne figurent pas parmi les plantes hépatotropes objectivées dans l'étude de Decock C.& al en 2018 [5].

Une autre étude faite par Ouchtati S. en 2019 révèle que les fruits de la coloquinte sont largement répandus dans la médecine traditionnelle, car ils possèdent diverses propriétés thérapeutiques, entre autres, le traitement de l'ictère [117].

Nous avons constaté que ce ne sont pas toutes les plantes mentionnées dans les résultats de l'enquête qui ont un effet hépato-protecteur. Certaines plantes ont un effet bénéfique pour la santé, telle la réglisse utilisée dans le traitement des troubles digestifs comme les ballonnements épigastriques, la lenteur à la digestion, les éructations et les flatulences ; le fenugrec est aussi employé comme hypoglycémiant [217].

En revanche, l'éphédra, une plante recommandée par les herboristes pourrait causer une hépatotoxicité chez des consommateurs, laquelle pourrait être liée à la présence de l'éphédrine, un alcaloïde dérivé de la phénéthylamine dont la structure chimique est proche de l'amphétamine et de l'adrénaline [5].

2. Analyse des résultats de l'étude botanique

L'analyse botanique a révélé des résultats qui sont identiques aux données de la bibliographie :

- Les feuilles d'artichaut, les grains de chardon-marie, l'écorce de la racine de l'épine-vinette et les feuilles de romarin sont inscrites dans la pharmacopée française 8^{ème} édition.

- Les parties aériennes de l'alaterne, de la fumeterre et de la chicorée sont décrites dans « la nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales » rédigée par Quezal & Santa [116].

L'analyse microscopique des drogues a révélé les éléments caractéristiques suivants :

- Résultats de l'étude microscopique de la poudre des feuilles de l'alaterne :

La poudre des feuilles de l'alaterne est caractérisée par des poils tecteurs unicellulaires à paroi plus ou moins échinulée, des poils sécréteurs courts à pied unicellulaire et à tête pluricellulaire globuleuse, un épiderme recouvert d'une cuticule striée, composé de cellules polyédriques, de stomates de type anomocytique entourés de 7 à 8 cellules annexes et des macles d'oxalate de calcium.

L'observation microscopique réalisée par Ouchtati et al. sur une coupe transversale de la feuille de *Rhamnus alaternus* L., récoltée dans la région de Seraidi, au nord-est de l'Algérie, a révélé des éléments similaires à ceux observés dans notre étude, à l'exception de l'absence de poils sécréteurs et de macles d'oxalate de calcium. Ces différences peuvent être attribuées à l'origine géographique des deux espèces [117].

-Résultats de l'étude microscopique de la poudre des feuilles de l'artichaut:

La poudre des feuilles d'artichaut se distingue par plusieurs éléments caractéristiques : un fragment d'épiderme du limbe constitué de cellules à parois sinueuses, de nombreux stomates anomocytiques, de longs poils tecteurs unisériés et pluricellulaires composés d'un court pédicelle formé de plusieurs cellules rigides aux parois légèrement épaissies, ainsi que d'une cellule terminale flagellée enroulée sur elle-même. On y trouve également des poils sécréteurs sessiles et bisériés, caractéristiques de la famille des Asteraceae. Ces éléments sont conformes aux données de la monographie de l'artichaut de la pharmacopée française de 2008 [218].

-Résultats de l'étude microscopique de la poudre des graines de chardon-marie :

Les éléments microscopiques caractéristiques trouvés sont : un fragment d'épicarpe formé de cellules incolores de forme polygonale à lumen apparaissant selon l'orientation assez grand ou petit et en fente, avec des stomates, de très nombreux groupes de cellules scléreuses du tégument à paroi ponctuée jaune vif et lumen étroit, quelques fragments de parenchyme constitués de petites cellules à parois ponctuées et épaisses en chapelet dont certaines contiennent une matière colorante, de nombreuses cellules parenchymateuses à paroi mince provenant des cotylédons, contenant des globules huileux et des macles d'oxalate de calcium ; ces

éléments sont similaires à la monographie de chardon-marie de la 11^{ème} édition de la pharmacopée européenne [219].

-Résultats de l'étude microscopique de la poudre de la partie aérienne de Chicorée

L'étude microscopique a révélé les éléments suivants : un stigmate papillaire et une partie du style, l'épiderme de la région basale d'une bractée, vu en surface, montrant des stomates, une portion de la paroi de l'ovaire avec des cellules pigmentées, la région apicale du calice avec des cristaux d'oxalate de calcium dans les cellules, un groupe de sclérides provenant de la base du calice ou de l'ovaire, un poil tecteur avec un pied unicellulaire et une tête en forme de navette, ainsi qu'un grain de pollen tri-aperturé à paroi échinulée. Ces données sont caractéristiques des poudres des plantes appartenant à la famille des Astéracées [220].

-Résultats de l'étude microscopique de la poudre de l'écorce de racine d'épine-vinette :

Nous avons identifié les éléments caractéristiques suivants : des fragments de suber, des fibres libériennes étroites et allongées aux parois épaissies, de nombreux prismes d'oxalate de calcium, ainsi que des grains d'amidon arrondis. Ces caractéristiques sont répertoriées dans les monographies du genre *Berberis* de la pharmacopée française de 2008 [221].

-Résultats de l'étude microscopique de la poudre de la partie aérienne de fumeterre :

La poudre présente les éléments microscopique suivants :

Un épiderme supérieur de la feuille composé de cellules polygonales contenant des microcristaux d'oxalate de calcium, des fragments de l'épiderme des pétales composés de cellules polygonales à paroi anticlinales sinueuses ou ondulées, des graines de pollen sphériques possédant 6 larges pores, des groupes des fibres lignifiées et des vaisseaux spiralés, des cellules scléreuses sinueuses à parois épaisses, canaliculées de l'endocarpe, et des cellules marginales allongées en papilles émoussées. Les constituants évoqués retrouvés dans les monographies du genre *Fumaria* de la pharmacopée européenne 11^{ème} édition [219].

-Résultats de l'étude microscopique de la poudre des feuilles de romarin :

L'étude microscopique a révélé les éléments suivants : un épiderme inférieur composé de cellules sinueuses, caractérisé par la présence de stomates accompagnés de deux cellules annexes, ainsi que des poils tecteurs pluricellulaires ramifiés et des poils glanduleux octocellulaires. Nos constatations sont conformes aux données de la monographie du romarin de la pharmacopée française de 2008 [222].

3. Analyse des résultats de screening chimique

Le screening chimique réalisé sur les feuilles de *Rhamnus alaternus* L. nous a montré que cette espèce renferme divers principes actifs : polyphénols, flavonoïdes, tanins, coumarines, saponosides, stérols, terpènes et alcaloïdes. Nos résultats sont similaires aux résultats de Ouchtati & al ,2019 qui ont effectué une analyse qualitative sur l'infusé aqueux de l'alaterne récoltée en pleine floraison en 2015 dans la péninsule de l'Edough région de Seraidi nord- est algérien et qui a montré la présence des mêmes composés actifs [117].

Pour ce qui concerne l'artichaut, notre extrait aqueux d'artichaut est riche en polyphénols, flavonoïdes, coumarines, saponosides, tanins, stérols et terpènes et alcaloïdes.à partir des différentes recherches dans ce sens, les résultats obtenus ont confirmé la présence de polyphénols, flavonoïdes, tanins dans l'extrait du cœur d'artichaut, ainsi des saponines et des alcaloïdes [160]. En outre, les différentes études ont montré que les bractées et le réceptacle présentent une teneur en tanins variant, dans l'ordre, entre 2,337 et 2,231 mg équivalent en catéchine/g plante sèche [223].

Par ailleurs, la caractérisation chimique de l'extrait de chardon-Marie, a montré la présence des polyphénols, des flavonoïdes, des tanins, des terpènes et des stérols, des coumarines et des alcaloïdes, avec l'absence de saponosides. Les résultats précédents étaient similaires aux résultats d'une autre étude d'Atraqchi et al, 2014 faite sur l'extrait éthanolique des grains de chardon-marie d'origine d'Iraq où l'analyse phytochimique a révélé la présence des flavonoïdes, des phénols,des tanins et des terpènes [224].

Notre étude sur les composés phytochimiques de l'extrait de chicorée *Cichorium intybus* a révélé la présence de substances chimiques essentielles telles que les alcaloïdes, les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins, les coumarines, les stérols et les terpènes, et l'absence des saponosides. D'ailleurs, les phytoconstituants rapportés selon une revue consacrée à la chicorée sont similaires à notre analyse ; cependant, d'autres composés ont été retrouvés à savoir : le saccharose, la cellulose, les protéines, les dérivés de l'acide caféique, les caroténoïdes, les anthocyanes, les lactones sesquiterpéniques, les acides gras, la pectine, les cholines, les benzoisochromènes, les vitamines, les acides aminés et les minéraux [225].

S'agissant de l'épine-vinette, l'analyse phytochimique de diverses espèces de genre *Berberis* a révélé la présence d'alcaloïdes, de tanins, de composés phénoliques, de stérols et de triterpènes [226]. Les résultats de notre étude confirment la présence de ces composés et aussi l'absence des saponosides et des flavonoïdes a été révélée. Les principaux composés retrouvés dans les différentes espèces de *Berberis* sont la berbérine et la berbamine [226].

Le screening chimique de l'extrait aqueux de fumeterre renferme polyphénols, flavonoïdes, alcaloïdes, stérols, terpènes et tanins, tandis que les saponosides et coumarines sont absents. Sur ce plan, les tests phytochimiques réalisés par Sofiane I en 2018, ont montré que les organes de l'espèce « *Fumaria capreolata* L » renferment plusieurs groupes chimiques : des alcaloïdes, des stérols, des tanins catéchiques et des saponosides, dans tous les organes de la plante, tandis que les coumarines n'ont pu être détectés que dans les fleurs [227].

Quant au Romarin, notre étude a montré la présence des polyphénols, des flavonoïdes, des tanins, des coumarines, des saponosides des stérols et des terpènes avec l'absence d'alcaloïdes. Les travaux menés sur l'extrait aqueux et méthanolique du romarin du haut Atlas du Maroc dont l'objectif est d'étudier les teneurs en polyphénols et d'évaluer leur activité ont confirmé la présence des flavonoïdes, des tanins, des stérols et triterpènes, des saponosides, avec l'absence des alcaloïdes [228].

4. Analyse des résultats de dosage des polyphénols totaux

Pour ce qui est de l'alterne, l'extrait aqueux a une teneur importante en polyphénols de l'ordre de 31. 81 mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche ; il apparaît clairement que l'eau chaude permet d'avoir un rendement en polyphénols totaux élevé, ce qui peut être expliqué par la lyse des cellules dans l'eau chaude et la libération d'un maximum de molécules polyphénoliques. L'extrait aqueux est également un bon extrait de solvant pour l'obtention de composés polyphénoliques et est sans danger pour la consommation humaine. Aussi, les résultats obtenus par Harrar & al qui ont analysé l'extrait aqueux des feuilles et tige de l'alterne collectées au mois d'octobre 2010 dans la région de Bougaa située au nord de la wilaya de Sétif sont aussi de l'ordre de 36 mg E acide caféique/g de matière fraîche [207]. Ainsi, les résultats de Ouchtati & al de 2019 confirment, également, la richesse de l'alterne en polyphénols ; l'extrait éthanolique montre une teneur de 51.4 ± 1.3 mg eq acide gallique/100g d'extrait [117].

La concentration en acide gallique dans l'artichaut obtenue au cours de notre travail est égale à 7.23 mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche, elle est presque similaire à celle retrouvée par Mahmoudi S. & al en 2012, qui a rapporté une teneur qui varie de $8,859 \pm 0,754$ mg éq AG/g PS dans l'extrait aqueux obtenu par décoction des bractées et du réceptacle floral, à $14,492 \pm 1,509$ mg éq AG/g PS dans l'extrait aqueux des tiges [223].

Par extrapolation des valeurs moyennes obtenues de l'absorbance de l'extrait aqueux de chardon-marie sur la courbe d'étalonnage de l'acide gallique, la concentration de l'extrait en acide gallique est importante, elle est égale à 51.43 mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche ; selon l'étude de Bouhalit & al effectuée en 2018 réalisée sur l'extrait méthanolique des graines de chardon-marie récoltées de la région de Guelma ; les résultats du dosage des polyphénols totaux révèlent que l'extrait méthanolique est aussi riche en composés phénoliques de l'ordre de 37.6 ± 4.10 mg EAG/g d'extrait [229].

La concentration de l'extrait de chicorée en acide gallique est de 9.81mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche. Selon l'étude faite par Epure & al, en 2021, la quantité phénolique totale de l'extrait méthanolique de la partie aérienne

de Chicorée est de 23.94 ± 0.42 mg eq acide gallique/g de matière sèche [230], ce qui est nettement supérieur à notre résultat. Cette différence peut être expliquée par la nature du solvant d'extraction ; généralement, les extraits alcooliques sont plus riches en composés phénoliques que les extraits aqueux [231].

La concentration de l'extrait de l'épine-vinette est de 26.63 mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche. L'étude faite par Lonut & al en 2024 confirme aussi la richesse de l'épine-vinette en polyphénols soit $17,678 \pm 3,9320$ mg Eq acide tannique/100 g d'extrait [232]. Ainsi, trois composés phénoliques [tamarixétine, acide caféique et rutine] ont été isolés de l'épine-vinette *Berberis hispanica* par Lemoui & al en 2008 [170].

La concentration de l'extrait de fumeterre est de 8.92 mg EQ d'acide gallique/g de matière végétale sèche. Sofiane I. et ses collaborateurs ont déterminé que la concentration en composés phénoliques dans l'extrait éthanolique de l'espèce « *F. capreolata L* » récoltée dans la région de l'Edough à Seraidi, wilaya d'Annaba est de $14,27 \pm 1,65$ mg d'équivalent d'acide gallique par g (mg GAE/g) [233]. Tandis que l'extrait éthanolique de la « *F. capreolata L* » roumaine contient la plus grande quantité de composés phénoliques totaux (18,56 mg GAE/g p.c.) [234]. Ces valeurs sont considérablement supérieures à celles de notre étude portant sur l'espèce « *Fumaria capreolata L* » récoltée dans la région de Blida.

La concentration de l'extrait de romarin récolté de la région de Blida est de 534,17 mg équivalent d'acide gallique (EQ) par g de matière végétale sèche. L'étude réalisée par Boumedjan et al. en 2018 sur l'extrait méthanolique de romarin provenant de la région de Constantine a montré une teneur en polyphénols totaux de $248,55 \pm 26,71$ mg EAG/g, ce qui est nettement inférieur à notre résultat, Ces différences peuvent être attribuées à l'origine géographique des deux espèces [235].

5. Analyse des résultats de Chromatographie Liquide Haute Performance des polyphénols et flavonoïdes

Une analyse qualitative et quantitative par HPLC des extraits aqueux de l'alaterne, la chicorée et le romarin a été faite.

5.1 Chromatographie Liquide Haute Performance des polyphénols et flavonoïdes de l'extrait aqueux de l'alaterne

L'identification des polyphénols et flavonoïdes des extraits d'alaterne par HPLC a permis de détecter 17 substances, dont l'acide 3,5-dihydroxybenzoïque, l'acide alpha-résorcylique et le 4-éthylgäicol. Les résultats de l'étude menée par Ouchtati et al. sur l'extrait méthanolique de feuilles de *R. alaternus* L. récoltées dans la région de Annaba ont révélé l'identification de 16 substances, et ils ont identifié d'autres acides phénoliques tels que l'acide cinnamique, l'acide benzoïque, et l'acide ellagique, ainsi qu'un flavonoïde, la rutine [117].

Les acides phénoliques ont la capacité d'empêcher l'oxydation des lipides, cette propriété est liée à leurs caractéristiques structurales, en particulier les groupes hydroxyles qui sont considérés parmi les substituants ayant un caractère de don d'électrons très élevé dans les composés phénoliques. Outre le nombre, la position sur les cycles phénoliques ainsi que la liaison hydrogène intramoléculaire jouent un rôle important dans leur performance antioxydante. Les activités anti-oxydantes plus élevées des composés semblaient être dues à la présence de plus d'un groupe hydroxyle ainsi qu'à l'hydroxylation en positions méta (3 ou 5) avec l'activité la plus élevée observée dans les acides 3,5-dihydroxybenzoïques dont les positions 3 et 5 sont substituées par des groupes hydroxyle ; ainsi, l'acide 3,5-dihydroxybenzoïque a de puissante activité anti-oxydante [236]. Selon l'étude de Moazzen & al l'ordre d'activité antioxydante des acides phénols est le suivant : acide 3,5-dihydroxy benzoïque > acide gentisique > acide 3,4-dihydroxybenzoïque > acide gallique > acide syringique > acide vanillique [237].

L'effet anti-oxydant de l'acide α -résorcylique par un mécanisme de piégeage des radicaux DPPH est aussi fort [236].

Le 4-éthylgäicol est aussi un puissant anti-oxydant, il soulage rapidement et efficacement l'augmentation des ROS ; il améliore également considérablement les altérations induites par le stress oxydatif et il est même plus efficace que le Trolox (un analogue hydrophile soluble dans l'eau de la vitamine E) [238].

5.2 HPLC des polyphénols et flavonoïdes de l'extrait aqueux de la chicorée

L'analyse par HPLC de l'extrait de chicorée a permis d'identifier 19 substances, dont les principaux composés sont l'acide salicylique, le 4-éthylgàïacol, l'esculine et le 4-acétocatechol. Par ailleurs, une étude menée par Nouasri et al. en 2022 sur *Cichorium intybus* L. récoltée en Algérie a révélé la présence d'acides phénoliques et de flavonoïdes tels que l'acide férulique, la quercétine et la naringénine. Ces deux études sont complémentaires, car elles mettent en lumière une gamme étendue de composés bioactifs présents dans la chicorée, enrichissant ainsi notre compréhension de cette plante [158].

Notre étude a révélé la présence de plusieurs composés phénoliques. Ces métabolites secondaires, en présence d'autres composés présents dans l'extrait, peuvent améliorer les fonctions et l'état du parenchyme hépatique. L'acide salicylique [AS] a été repositionné contre différentes maladies inflammatoires. Cependant, lors d'une utilisation à long terme, l'AS est signalé comme provoquant une hépatotoxicité en compromettant le statut antioxydant [239]. Les polyphénols et les différents acides phénols contenus dans l'extrait de chicorée sont connus pour leur action antioxydante et anti-inflammatoire. En conséquence, on peut s'attendre à ce que l'utilisation concomitante améliore les effets anti-inflammatoires de l'AS tout en minimisant son hépatotoxicité [85]

Une étude a été conçue pour évaluer l'effet protecteur de l'AS dans l'hépatotoxicité induite par la gentamicine chez les lapins. A la fin de l'expertise, une réduction significative du poids élevé du foie, des taux plasmatiques d'ASAT, d'ALAT, de bilirubine et de MDA tissulaire et une augmentation significative du poids corporel, ce qui confirme le rôle protecteur de l'acide salicylique dans l'hépatotoxicité induite par la gentamicine [240].

Aussi, dans divers modèles inflammatoires, l'esculétine et l'esculine peuvent réduire les niveaux d'expression de divers facteurs pro-inflammatoires tels que le facteur de nécrose tumorale α , l'interleukine (IL) 1β et l'IL 6, inhibant ainsi le développement de l'inflammation. En résumé, l'esculétine et l'esculine peuvent être

des candidats prometteurs pour le traitement de nombreuses maladies associées à l'inflammation et au stress oxydant, telles que les lésions hépatiques [241].

5.3 HPLC des polyphénols et flavonoïdes de l'extrait aqueux de romarin

L'analyse par chromatographie en phase liquide de l'extrait de romarin a déterminé 19 substances, dont les principaux sont : l'acide 2, 3, 4-trihydroxybenzoïque, acide ferulique, 4-acide hydroxybenzoïque, phloroglucinol et l'ester phénéthylique de l'acide caféique.

L'acide ferulique est un piègeur efficace de radicaux libres et il a été approuvé dans certains pays comme additif alimentaire pour prévenir la peroxydation lipidique. Il piège efficacement les radicaux anions superoxydes et inhibe la peroxydation lipidique. Il possède une propriété antioxydante en vertu de son groupe hydroxyle phénolique dans sa structure. L'acide ferulique protège contre la toxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) dans un modèle animal expérimental, ce qui lui a valu de détenir un potentiel antioxydant [242].

L'acide 2, 3,4- trihydroxybenzoïque, a également une forte activité antioxydante et l'acide 4-hydroxybenzoïque est un antidiabétique potentiel, un anticancéreux, un antioxydant, un antifongique, un cardio-protecteur, etc. L'acide 4- hydroxy benzoïque mérite d'être récupéré car il a des applications prometteuses dans les industries pharmaceutiques, cosmétiques et plastiques [243].

Le phloroglucinol (PHG) est un composé nouveau et prometteur dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique, il réduit la stéatose hépatique et abaisse les marqueurs inflammatoires, tels que NF- κ B ou HIF-1 α et aussi il inhibe l'apoptose cellulaire. De plus, le phloroglucinol a un effet antioxydant, plus complet que d'autres antioxydants couramment utilisés : la N-acétylcystéine et l'acide α -lipoïque [244].

L'ester phénéthylique de l'acide caféique aurait un certain nombre de propriétés biologiques et pharmacologiques, exerçant des effets antioxydants, anti-inflammatoires, anti-cancérigènes, antibactériens et immuno-modulateurs. Il a été rapporté que l'ester phénéthylique de l'acide caféique avait des propriétés anti-inflammatoires impliquant l'inhibition de certaines activités enzymatiques, telles que

la xanthine oxydase, la cyclo-oxygénase et l'activation du facteur nucléaire- κ B (NF- κ B) [245].

6. Analyse des résultats des spectres infrarouge des extraits des plantes étudiées

En superposant les spectres IR des différents extraits aqueux des plantes, on remarque que tous les spectres ont les mêmes allures avec des intensités variantes, la transmittance la plus élevée est celle de l'épine-vinette. L'analyse de la matrice de corrélation a montré que les spectres IR 3413.76 et 3417.62 sont fortement corrélés avec un coefficient de corrélation $r=0.999999$

Lorsque le spectre infrarouge des extraits de plantes sont fortement corrélés, cela signifie que les extraits partagent des groupes fonctionnels similaires : les pics IR communs (dans les régions des bandes larges autour de 3300 cm^{-1} pour les --O--H , ou les pics à 1420 cm^{-1} pour les vibrations déformées --O--H) indiquent que les extraits contiennent des groupes fonctionnels semblables. Tous les extraits des plantes montrent des groupes fonctionnels tels que : alcools, phénols, amines, éthers. Les groupes hydroxyles (--O--H) et les vibrations de déformation --O--H sont fréquemment présents, indiquant une richesse en alcools et phénols. Ces observations confirment les résultats de screening phytochimique et ainsi le dosage de polyphénols totaux.

Une forte corrélation indique non seulement des groupes fonctionnels similaires mais aussi potentiellement des structures chimiques ou des métabolites similaires présents dans les plantes.

La représentation graphique schématisée montre la projection des échantillons sur le plan d'ACP défini par les composantes principales 1 et 2 qui décrivent respectivement X : 86.35 % et Y : 12.92%, de la variance totale, suggère l'existence des trois groupes qui se distinguent : **Groupe de romarin et fumeterre; Groupe de l'alatene, artichaut, chardon-marie; et chicorée et Groupe de l'épine-vinette.** Cela indique que les plantes de chaque groupe partagent des propriétés chimiques, ou phytochimiques communes qui les différencient des autres échantillons.

7. Analyse des résultats de l'activité antioxydante des extraits des plantes

Pour l'acide ascorbique, les valeurs obtenues montrent qu'il possède une forte activité antioxydante. A la concentration 200 µg/ml, l'acide ascorbique a montré un pourcentage d'inhibition élevé de l'ordre de 92,17 %. La concentration inhibitrice 50 de l'acide ascorbique est estimée à : IC50 [acide ascorbique] = 0.09mg/ml

- A la concentration 200 µg/ml, l'alaterne a montré un pourcentage d'inhibition de l'ordre de 50.27 %. Les résultats obtenus montrent que l'extrait de *R.alaternus* présente une activité anti-oxydante avec un **IC50 [alaterne] = 0.19 mg/ml**. Selon l'étude faite par Harrar & al, en 2012 l'extrait aqueux des tiges et feuilles de l'alaterne récoltées de la région de Sétif présente aussi une activité anti-oxydante avec un IC50 [alaterne] = 0.066 mg/ml [207] ; ce résultat montre une activité antioxydante nettement supérieure à celle retrouvée au cours de nos investigations.

- Les résultats montrent que l'extrait d'artichaut présente une activité antioxydante, avec un pourcentage d'inhibition de 44,2 % à une concentration de 200 µg/ml. La concentration inhibitrice 50 [IC50] pour l'extrait d'artichaut est **IC50 [artichaut] = 0,55 mg/ml**. Dans une autre étude le test du DPPH, affirme aussi que l'extrait de l'artichaut présente une grande capacité de piéger ce radical DPPH avec des concentrations inhibitrices de 67,83%, et une capacité antioxydante totale de [916,63ppm] ; ainsi, il existe une relation entre les composés phénoliques et le potentiel de l'artichaut en tant qu'antioxydant. Ces résultats ont révélé que les composés phénoliques sont un facteur clé de l'activité antioxydante de l'extrait d'artichaut [246].

- Nous avons constaté aussi que l'activité anti-radicalaire augmente avec la concentration de l'extrait du chardon-marie qui a manifesté une activité de piégeage importante, à la concentration 200 µg/ml ; l'extrait de l'artichaut a montré un pourcentage d'inhibition de l'ordre de 46.8 % et la concentration inhibitrice 50 de l'extrait de chardon-marie est : **IC50 [chardon-marie] = 0.380 mg/ml** alors que celle de l'acide ascorbique IC50 [acide ascorbique] = 0.09 mg/ml

Selon une étude faite sur chardon-marie récoltée de la région de Khenchela [sur toute la partie aérienne de la plante] la valeur de l'IC50 de l'extrait éthanolique est de $576,82 \pm 3,43 \mu\text{g/ml}$ ce qui confirme le potentiel antioxydant de la plante en général et des graines en particulier [247].

Plusieurs études montrent que les extraits organiques de *Silybum marianum* ont montré des quantités significatives de composés phénoliques. L'activité antioxydante observée pourrait se justifier par la présence de ces composés [247].

- Nous constatons aussi que l'activité anti-radicalaire augmente avec la concentration de l'extrait de la chicorée. Nos résultats montrent que l'extrait de chicorée a manifesté une activité anti-oxydante, à la concentration de $200 \mu\text{g/ml}$; il a montré un pourcentage d'inhibition de l'ordre de 17.2 %. En fait, la concentration inhibitrice 50 de l'extrait de chicorée est : **IC50 [chicorée] = 0.59 mg/ml** par rapport à l'acide ascorbique IC50 [acide ascorbique] = 0.09 mg/ml. Selon les résultats de l'étude de Baadache & al, effectuée en 2019, l'espèce *Cichorium intybus* présente une activité antioxydante élevée avec la valeur de 80,55 %, cela pourrait être dû à la richesse de la tige et feuilles en flavonoïdes et acides phénoliques qui possèdent un rôle important comme antioxydants [248]. En outre, selon plusieurs autres études, l'activité anti-oxydante de l'extrait de chicorée est corrélée significativement avec la teneur en polyphénols totaux [225].

- Nous avons observé également que l'activité anti-radicalaire augmente avec la concentration de l'extrait de l'épine-vinette. Les résultats du graphe montrent que l'extrait de l'épine-vinette a manifesté une activité anti-oxydante, à la concentration de $200 \mu\text{g/ml}$; l'extrait de l'épine-vinette a montré un pourcentage d'inhibition de l'ordre de 43%. La concentration inhibitrice 50 de l'extrait de l'épine-vinette est : **IC50 [épine-vinette] = 0. 66mg/ml**. Une autre étude réalisée par Ivan IM &al, en 2024 a confirmé aussi le potentiel antioxydant de l'écorce de l'épine-vinette avec IC50 DPPH = 0,2610 mg/mL par rapport à l'acide ascorbique (IC50 = 0,0165 mg/mL) [232]. Ce résultat est supérieur à nos observations.

- D'après les résultats obtenus sur la fumeterre, nous avons remarqué également une augmentation de l'activité anti-radicalaire proportionnelle à l'augmentation de

la concentration de l'échantillon testé. L'extrait de la partie aérienne de « *Fumaria caprolata L* » a montré une forte activité anti-radicalaire avec un pourcentage de réduction du DPPH de 68,67 % et, une **IC50 [Extrait] = 0,136 mg/ml** par rapport à l'acide ascorbique IC50 [acide ascorbique] = 0.09 mg/ml. Il est à noter que plusieurs études ont décrit l'activité antioxydante de la fumeterre en utilisant la méthode de piégeage du radical libre DPPH. De plus, de nombreux essais ont été menés spécifiquement sur l'espèce « *F. caprolata L* » ; toutes ces études convergent pour confirmer que cette activité antioxydante augmente proportionnellement à la concentration de l'extrait testé.

L'étude menée par Sofiane I. en 2021 rapporte que l'évaluation de l'activité antioxydante de l'extrait éthanolique de « *F. caprolata L* » par la méthode DPPH a démontré une activité antioxydante significative, caractérisée par un fort pouvoir de piégeage du radical DPPH ($72,35 \pm 0,27$ %) à la concentration de 0,5 mg/ml, avec une IC50 de 0,27 mg/ml ; ce résultat est inférieur à celui que nous avons obtenu dans notre étude [233].

- Selon les données de notre étude, il a été également observé que le taux d'inhibition du radical libre augmente avec l'augmentation de la concentration de l'extrait de romarin. Il ressort des résultats du test DPPH qu'à une concentration de 200 µg/ml, l'extrait de romarin inhibe ce radical libre à 80.64 %. L'IC50 obtenue pour l'extrait du romarin **IC50 [Romarin] est de 0.12 mg/ml** par rapport à l'acide ascorbique IC50 [acide ascorbique] = 0.09 mg/ml

Les mêmes valeurs ont été rapportées par Fadili K. & al, en 2015, sur l'extrait de romarin récolté au Maroc; les concentrations inhibitrices à 50 % ont été déterminées graphiquement. Elles sont égales à 103,86 µg/ml contre 52,5 µg/ml pour l'acide ascorbique utilisé comme référence [228].

8. Activité hépatoprotectrice

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique des extraits des plantes face à la toxicité induite par l'alcool allylique sur les indicateurs biochimiques hépatiques et l'indice de nécrose hépatique a apporté certaines données qu'il importe d'examiner.

L'alcool allylique est connu comme agent hépatotoxique qui provoque des nécroses au niveau des régions périportales des lobules du foie, il entraîne une augmentation significative des activités de l'aspartate aminotransférase et de l'alanine aminotransférase, et de nécrose hépatique. De plus, il induit un effet pro-oxydant hépatique conduisant à une augmentation des teneurs en MDA et en protéines carbonylées, à l'épuisement de la teneur en GSH et à une diminution des activités enzymatiques antioxydantes de la SOD, ainsi que du cytochrome P-450 [113].

Les extraits de plante ont montré un effet anti-radicalaire et une activité antioxydante élevés ; la supplémentation en extraits de plantes avec un traitement à l'alcool allylique diminue considérablement les niveaux des paramètres hépatiques notamment les transaminases, et probablement restaure les activités des enzymes antioxydantes. Ces résultats sont confirmés par l'amélioration de la restauration du tissu hépatique.

- Selon nos résultats, il y a une diminution significative des taux des transaminases chez les rats tests traités par l'extrait des feuilles de l'alaterne en comparaison avec les rats témoins. Ainsi l'extrait de l'alaterne diminue significativement le diamètre des nécroses hépatiques par rapport au groupe témoin. Ces résultats illustrent l'action pharmacologique anti-hépatotoxique de l'extrait de l'alaterne. Le même résultat a été retrouvé dans l'étude faite par Benchiha & al en 2015 qui projette de comparer les effets anti-hépatotoxiques de deux extraits de l'alaterne notamment deux extraits aqueux lyophilisés (décocté et macéré) ; tous administrés à différents lots de rats rendus initialement ictériques par injection de l'agent hépatotoxique. Les deux extraits ont témoigné une action anti-hépatotoxique significative ($p < 0,05$) exprimée par un pourcentage de réduction des marqueurs biochimiques enzymatiques notamment les transaminases [129].

Selon nos constatations, il y a une diminution significative des taux des transaminases chez les rats tests traités par l'extrait des feuilles et bractées de l'artichaut en comparaison avec les rats témoins. Ainsi l'extrait de l'artichaut diminue significativement le diamètre des nécroses hépatiques par rapport le groupe témoin. Selon l'étude faite par Elmosallamy& al 2020, le traitement à l'artichaut (réceptacle et bractées) réduit de manière significative l'élévation des enzymes hépatiques et le stress oxydatif [249]. L'extrait de feuille d'artichaut également empêche significativement les dommages

oxydatifs aux membranes des hépatocytes exposées à l'hydroperoxyde de butyle tertiaire [t-BHP] et, l'acide chlorogénique et la cynarine sont les principaux contributeurs à ce puissant effet antioxydant. Les principales actions de la pharmacologie de l'artichaut sont : la stimulation du foie et de la vésicule biliaire, l'hépatoprotection [protecteur du foie], l'anti-hépatotoxicité [détoxifiant du foie] et l'hypocholestérolémiant [diminution du cholestérol] [250].

Selon Adzet & al, l'activité hépatoprotectrice de la cynarine contre la toxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) dans des hépatocytes de rats isolés a été comparée à celle d'autres composés phénoliques. Seule la cynarine et, dans une moindre mesure, l'acide caféique ont montré un effet cytoprotecteur [252].

Les extraits de feuilles de *Cynara scolymus* [artichaut] sont utilisés depuis longtemps en médecine traditionnelle pour leurs propriétés cholérétiques (favorisant la sécrétion de bile) et hépatoprotectrices (protection du foie), souvent attribuées à leur teneur en cynarine. D'après nos résultats, les bractées de l'artichaut, lorsqu'elles sont mélangées aux feuilles, possèdent également une activité hépatoprotectrice. Cela suggère que la consommation seule des bractées et du réceptacle pourrait également avoir un effet bénéfique sur la santé du foie, confirmant ainsi l'étude d'Elmosallamy et al. [2020] portant sur l'effet de ces parties de la plante.

Selon nos observations, il y a une diminution significative de taux des ALAT /ASAT chez les rats tests traités par l'extrait des graines de chardon-marie en comparaison avec les rats témoins. Ainsi l'extrait de graines de chardon-marie diminue significativement le diamètre des nécroses hépatiques par rapport le groupe témoin. De même, Shima & al en 2011 ont prouvé l'effet protecteur de l'extrait éthanolique de chardon marie sur les cellules hépatiques. L'effet protecteur de cet extrait peut être attribué à la présence de composés flavonoïdes et à leur effet antioxydant [253]. L'activité hépatoprotectrice de chardon-marie est unique et agit de différentes manières, notamment par des activités antioxydantes et anti-inflammatoires, une régulation de la perméabilité cellulaire, une stabilisation de membrane, une stimulation de la régénération hépatique [254].

L'extrait de chicorée modifie significativement les valeurs des paramètres hépatique (ASAT/ ALAT) chez les rats tests par rapport aux rats témoins. Ainsi

l'extrait de chicorée diminue significativement le diamètre des nécroses hépatiques par rapport le groupe témoin. Selon une autre étude faite par Sadeghi & al 2008 dont l'objectif était d'évaluer l'activité hépatoprotectrice de l'extrait hydroalcoolique de *Cichorium intybus* [Cichorium intybus] sur des lésions hépatiques induites par le CCl4 chez le rat, l'extrait de chicorée a réduit de manière significative principalement l'augmentation des marqueurs de l'état fonctionnel du foie notamment les transaminases [255]. L'extrait de chicorée augmente le taux de protéines hépatiques totales et stimule les enzymes hépatiques SOD, CAT, GSH. Ceux-ci expliquent l'effet hépatoprotecteur de la plante [256].

D'après les résultats obtenus par le test de student, l'extrait aqueux d'épine-vinette modifie significativement les valeurs des enzymes hépatiques ASAT et ALAT chez les rats tests par rapport aux rats témoins ainsi une diminution des valeurs des diamètres de nécrose hépatiques des rats tests en les comparant aux rats témoins a été constaté ; par conséquent l'extrait exerce des effets hépatoprotecteurs significatifs contre le dysfonctionnement hépatique .L'activité hépatoprotectrice est attribué à la richesse de l'extrait en substances anti-oxydantes et notamment la présence de berbérine qui est le principal alcaloïde contenu dans l'écorce de racine d'épine-vinette [257]. En parlant du mécanisme d'action de berbérine ; il s'agit de l'activation de l'enzyme AMPK (Adenosine Monophosphate activated Protein Kinase), qui régule plusieurs systèmes intracellulaires dans de nombreux tissus, y compris le foie [258].

D'après nos investigations, il y a une diminution significative de taux des transaminases (ALAT /ASAT)chez les rats tests traités par l'extrait aqueux des parties aériennes de fumeterre en comparaison avec les rats témoins. Ainsi l'extrait de fumeterre diminue significativement le diamètre des nécroses hépatiques par rapport au groupe témoin.L'effet protecteur contre les maladies hépatiques a été établi pour certaines espèces de *Fumaria* dans plusieurs études antérieures, et ce résultat semble également s'appliquer à « *Fumaria capreolata L* ». Cette observation est associée à la composition chimique spécifique des extraits examinés. Cependant, cette efficacité peut résulter soit des composants principaux, soit d'autres composés minoritaires, voire d'une synergie entre eux.Une revue réalisée par Ali Esmail Al-

Snafi [2020] a rapporté également qu'une activité hépatoprotectrice de l'extrait éthanolique de fumeterre a été observée chez des rats ayant subi des lésions hépatiques provoquées par le CCl₄. L'extrait éthanolique à une dose de 200 et 500 mg/kg par voie orale a induit un effet hépatoprotecteur significatif [$p < 0,001$] en réduisant les enzymes marqueurs sériques tels que TGP, TGO [259].

L'administration d'extrait aqueux de romarin chez les rats entraîne une diminution significative de marqueurs hépatiques ainsi qu'une réduction notable de l'index de nécrose hépatique. Ces observations suggèrent un effet hépatoprotecteur de l'extrait de romarin contre l'hépatotoxicité induite par l'alcool allylique, probablement grâce à la présence de composés antioxydants dans la plante. Une autre étude sur le romarin a prouvé également cette activité hépatoprotectrice lors d'une intoxication par l'azathioprine qui a induit un stress oxydatif par épuisement des activités des antioxydants, ce qui intensifie les niveaux d'ALAT et d'ASAT dans le sérum; le traitement par l'extrait de romarin restaure les niveaux d'ASAT et ALAT à la normale [260].

9. Analyse des résultats de la toxicité aigüe

Durant les 14 jours de l'étude, le comportement des rats est resté généralement stable. Toutefois, cinq rats du groupe test au romarin ont présenté des diarrhées légères le troisième, quatrième et cinquième jour. De plus, les rats du groupe test à l'artichaut ont montré une soif accrue tout au long de la période d'expérimentation. L'augmentation du poids corporel observée à la fin de l'expérimentation n'est pas significative de tous les groupes des rats tests comparés au groupe rats témoins. Nous constatons également des modifications non significatives des poids moyens des viscères des rats traités par les extraits aqueux des plantes par rapport au groupe témoin. Les résultats de notre expérimentation indiquent aussi que l'administration des extraits des plantes entraîne une modification non significative des niveaux des transaminases et une augmentation non significative dans le taux de l'urée et de la créatinine chez tous les groupes traités comparés aux témoins.

Par conséquent et selon l'OCDE 425, la DL50 des quatre plantes étudiées (Alaterne, artichaut, romarin et chardon-marie) est supérieure à la dose d'essai (2000 mg/kg) ; à partir de ce résultat et selon également la classification de Diezi [1989], nous concluons que les extraits des plantes étudiées sont considérés comme non toxiques [201, 261].

Le même résultat a été retrouvé lors de l'étude de toxicité orale aiguë de l'extrait méthanolique d'écorce de *Rhamnus alaternus*, il s'est avéré légèrement toxique avec DL50 égal à 2488,86 mg/kg [262].

Aussi, selon les études de suivi qui analysent la fréquence et la nature des effets indésirables provoqués par la silymarine, la silymarine ne présente pas de risque particulier. On peut occasionnellement noter des troubles gastro-intestinaux légers [effet laxatif] et quelques cas d'allergie [224].

Également, une étude qui a été menée pour évaluer les effets tératogènes potentiels de l'extrait sec des feuilles de *Cynara scolymus* chez les rats Wistar confirme l'absence de toxicité. Les résultats ont montré aussi une augmentation significative de la consommation d'eau chez les femelles traitées, Ceux-ci est en conformité avec notre constatation, suggérant une hypocholestérolémie probable et une carence en acides gras essentiels [263].

CONCLUSION

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

À l'issue de ce travail, il en ressort que la phytothérapie demeure une pratique encore largement utilisée dans la région du centre algérien pour le traitement des affections hépatiques, malgré le développement socioéconomique et la prise en charge médicale des malades.

Les tradipraticiens sont principalement des adultes de sexe masculin de niveau d'instruction moyen, familiarisés avec cette pratique commerciale.

Les feuilles sont régulièrement employées dans les préparations en raison de leur accessibilité et leur facile manipulation ; la décoction constitue le principal procédé de préparation des remèdes du fait que l'eau reste un solvant disponible, peu onéreux.

Les treize espèces de plantes recensées et présumées posséder des propriétés hépatoprotectrices sont : l'alaterne, le romarin, le chardon-marie, l'artichaut, la chicorée, l'épine-vinette, la fumeterre, la coloquinte, le pissenlit, le fenugrec, l'éphédra, la réglisse et l'absinthe. Elles se répartissent en 13 genres appartenant à 8 familles botaniques. Les familles les plus représentées sont les Astéracées (5 espèces) puis les Fabacées avec 2 espèces.

Par ailleurs, toutes les plantes mentionnées dans les résultats de l'enquête ont un effet hépato-protecteur ; en revanche, certaines plantes recommandées telles que l'éphédra, pourraient causer une hépatotoxicité chez des consommateurs. Par conséquent et malgré les résultats prometteurs de notre enquête, ce constat soulève des questions quant à la formation des praticiens de médecine traditionnelle en Algérie.

Les sept principales espèces les plus recommandées dans la région du centre algérien, à savoir : l'alaterne, le romarin, le chardon-marie, l'artichaut, la chicorée, l'épine-vinette et la fumeterre, jouent un rôle important dans le traitement des affections hépatiques ; elles présentent des éléments caractéristiques conformes à la bibliographie, en dehors de quelques particularités qui distinguent les origines géographiques de la plante considérée.

Le screening phytochimique et l'HPLC ont révélé la présence de nombreux métabolites secondaires et une teneur élevée en polyphénols indiquant que les plantes étudiées constituent une source prometteuse en flavonoïdes et composés phénoliques.

L'analyse des résultats des spectres infrarouge des extraits des plantes étudiées montre la une richesse en alcools et phénols. Ces observations confirment les résultats de screening phytochimique et du dosage de polyphénols totaux.

Tous les extraits de plantes sélectionnées présentent une activité antioxydante significative contre le radical DPPH.

Les extraits des plantes étudiées présentent des propriétés hépatoprotectrices notables, manifestées par une diminution des concentrations des marqueurs enzymatiques ASAT et ALAT ainsi qu'une réduction de l'indice de nécrose hépatique. Ces effets pharmacologiques pourraient être attribués à l'activité antioxydante des extraits et à leurs richesses en polyphénols.

Ces résultats confirment, d'une part, l'usage traditionnel de ces plantes pour le traitement des affections hépatiques et de l'ictère dans la région du centre algérien et l'intérêt scientifique d'autre part, de la connaissance des mécanismes de la lutte contre le stress oxydant.

Ces plantes médicinales pourraient constituer un moyen complémentaire dans le traitement des affections hépatiques et être introduites dans le système de soin conventionnel. En effet, elles sont caractérisées par leur teneur en plusieurs composés actifs doués de modes d'action différents. Leur effet hépatoprotecteur serait le résultat d'action additive ou synergique. La validation de l'usage de ces drogues végétales comme remède traditionnel devrait passer par l'évaluation de leur efficacité clinique, de leur innocuité et la standardisation de leur emploi avec des implications pour la recherche pharmaceutique et l'industrie.

Les résultats de l'évaluation de la toxicité aiguë des plantes les plus utilisées par la population du centre algérien à savoir : l'alaterne, romarin, artichaut et chardon-marie ont démontré l'absence de toxicité à des doses élevées des extraits aqueux de ces plantes, ce qui suppose une marge thérapeutique appréciable et une sécurité d'emploi avérée en hépatologie.

Au terme de notre étude, nous pouvons conclure que les usages traditionnels des plantes étudiées : alaterne, artichaut, chardon-marie, chicorée, épine-vinette,

fumeterre et romarin par la population du centre algérien sont scientifiquement justifiés.

PERSPECTIVES

Malgré les résultats prometteurs de notre enquête, il est crucial de souligner la nécessité d'une sensibilisation accrue et d'une formation adéquate des praticiens traditionnels sur l'utilisation sûre et efficace des plantes médicinales. Si certaines plantes à risque sont recommandées sans précautions appropriées, cela peut indiquer des lacunes dans la formation des praticiens de la médecine traditionnelle. Une formation approfondie, basée sur des connaissances scientifiques solides et des études toxicologiques, est nécessaire. Une réglementation rigoureuse de l'utilisation des plantes médicinales, ainsi qu'une sensibilisation accrue des praticiens et des consommateurs, est cruciale. Il faut établir des directives claires pour l'usage des plantes en Algérie afin de minimiser les risques pour la santé.

Nous suggérons également des études supplémentaires pour approfondir la compréhension des mécanismes d'action sous-jacents des plantes étudiées et consolider les données obtenues et ainsi déterminer la durée optimale du traitement.

Des recherches supplémentaires, notamment sur la toxicité chronique des plantes sont nécessaires pour valider la sécurité d'emploi des plantes étudiées à long terme pour et pour assurer une utilisation sûre et efficace de ces plantes dans la pratique médicale traditionnelle.

Nous avons remarqué que les espèces de *Fumaria* présentent des similitudes morphologiques et sont souvent difficiles à distinguer pour la population locale. Il est pertinent de souligner la nécessité d'évaluer chaque espèce de *Fumaria* de manière indépendante dans divers modèles animaux pour déterminer son potentiel hépatoprotecteur.

En somme et vu les résultats obtenus, l'intérêt de poursuivre d'autres études complémentaires est nécessaire pour promouvoir une approche intégrative de la médecine, alliant tradition et science, dans le but d'améliorer la santé et le bien-être de la population.

Enfin, notre étude offre une contribution additionnelle à la connaissance des plantes hépatoprotectrices utilisées dans la région du centre algérien et souligne ainsi l'importance de poursuivre et élargir les recherches dans ce domaine dans d'autres régions du pays, et, l'importance de renforcer l'enseignement de la pharmacognosie et des substances naturelles, domaine stratégique pour la recherche et l'innovation thérapeutique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. World Health Organization.** WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization. 1999.
- 2. Russmann S., Lauterburg B.** Lésions hépatiques toxiques médicamenteuses. Forum Méd Suisse. 2002.
- 3. Ouattara Y. & al.** Évaluation de l'activité hépatoprotectrice des extraits aqueux de plantes médicinales face à une hépatotoxicité létale induite chez la souris. Annales de l'Université de Ouagadougou - Série C, Vol. 01. 2003.
- 4. Meliani K., Larrey D.** Guide pratique des médicaments hépatotoxiques. Actualisation. EMC, Hépatologie, 7-015-M-51, 15 p. 2002.
- 5. Decock C.** Le foie et la phytothérapie. Diplôme d'état de Docteur en pharmacie: Faculté de Pharmacie de Lille, p 130. 2018.
- 6. Thiombiano A., Pousset J.L., Bassene E., & Afoutou J.M.** Plantes médicinales africaines XXI : Contribution à l'étude hépato-protectrice de *Cochlo spermum tinctorium* A. Rich [Cochlos permaceae]. Pharmacien d'Afrique, 32, pp. 94-107. 1987.
- 7. Lanhers MC., Bertrand I., Fleurentin J., Lehr PR., Pelt JM.** Influence of Anisotes trisulcus and Crepis rueppellii extracts on sites of bile formation in the rat. *Arzneim-Forsch/ DrugRes*, pp. 826-829. 1986.
- 8. Keita A., Renaudet J., Giroud S., Grance J.M., & Deloigne R.** Effet antiviral de deux plantes de la pharmacopée malienne sur la multiplication du virus de l'hépatite A in vitro: *Phyllanthus amarus* et *Entada africana*. *Revue Méd. Pharm. Afr.*, pp. 3-5. 1994.
- 9. Keita A., Djimbe A., Doumbia O., Diallo D., & Coulibaly K.** Activités de l'extrait aqueux de racines sèches de *Acacia seyal* Del. [Mimosaceae] sur la cholérèse chez le lapin: à propos d'un aspect de traitement traditionnel du syndrome ictérique. *Revue Méd. Pharm. Afr.*, pp. 7-15. 1994.
- 10. Félix Guinnin F. D, Isabelle Sacrament T., Sezan A. et Ategbó J-M.** Etude Ethnobotanique des plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel des hépatites virales B et C dans quelques départements du Bénin. *International Journal of Biological and Chemical Sciences / Vol. 9 No. 3.* 2015.
- 11. Chassagne F.** Cancer du foie au Cambodge : état des lieux épidémiologiques, description des médecines traditionnelles utilisées et évaluation d'espèces médicinales sélectionnées. Université Toulouse 3 Paul Sabatier [UT3 Paul Sabatier]. 2017.
- 12. Rao E. S. et al.** Evaluation of hepatoprotective activity of *Gynandropsis gynandra*. *Journal of Pharmacy Research.* 2016.
- 13. Rakhoum M., Bouatrous M., Bouhabila H.** Effet protecteur de quelque plantes médicinales contre l'hépatotoxicité du paracétamol. Mémoire de Master de

Toxicologie et Sante, Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. 2006.

14. Bekkari D., Lounes S., Cheraft N. Effet Hépatoprotecteur De L'extrait Brut Des Bourgeons De Populus Nigra Chez Des Souris Intoxiquées Par Le Paracétamol [Évaluation De L'activité Superoxyde Dismutase]. Mémoire de Master de biologie et science de la nature et vie, Université Abderrahmane Mira, Bejaia. 2015.

15. Bedjeglal F. & al., Etude du pouvoir antioxydant in vivo de l'extrait de feuilles de Clematis flammula .Diplôme de Master : Génétique Appliquée. Université de Béjaia, 71. 2015.

16. Amrani A., Benaissa O., Boubekri N., Zama D., Biod K., Beroal N., Benayache, S. Benayache F. & Bettuzzi S. Effet hépatoprotecteur et antiradicalaire d'un extrait butanolique de Rhantherium suaveolens. Phytothérapie 12, 386–392. 2014.

17. Larrey D. 2001. Plantes médicinales : intérêt thérapeutique et risque d'hépatotoxicité. Le traité EMC Hépatologie édition Masson E. EM-Consult P15.

18. Organisation mondiale de la Santé. Directives OMS sur les bonnes pratiques agricoles et les bonnes pratiques de récolte [BPAR] relatives aux plantes médicinales. Genève, p 84. 2003.

19. Organisation mondiale de la santé. Médecine traditionnelle Rapport du Secrétariat. CINQUANTE-SIXIEME ASSEMBLEE MONDIALE DE LA SANTE, A56/18. 2003.

20. Organisation mondiale de la Santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. Bibliothèque de l'OMS. 2013.

21. World Health Organization. WHO establishes the Global Centre for Traditional Medicine in India. Bibliothèque de l'OMS. 2022.

22. Drihem S., Labdi K. La phytothérapie entre la confiance et la méfiance. Institut Supérieur Parmédical Biskra, p 69. 2013.

23. Wichtl M., Anton R. Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique, 2ème édition, Ed. TEC & DOC, 2003.

24. Grünwald J.. Guide de la Phytothérapie. Edition Marabout, p 416. 2006.

25. Clément R.P. Aux racines de la phytothérapie: entre tradition et modernité [1re partie]. Phytotherapie;3:171-5. 2005.

26. Encyclopédie des plantes médicinales 2^{ème} édition.2001.larousse-Bordas, P335.

27. Basch E., Bent S., Collins J., Dacey C., Hammerness P., Harrison M., et al. Flax and flaxseed oil [Linum usitatissimum]: a review by the Natural Standard Research Collaboration. J Soc Integr Oncol.; 5 [3]:92-105. 2007.

28. Moussally K. L'utilisation des plantes médicinales en grossesse : prévalence, déterminants et risque de prématurité. Thèse Faculté de Pharmacie Université de Montréal, 248 p. 2009.

- 29. Belhouala k. , Benarba B.** Medicinal Plants Used by Traditional Healers in Algeria: A Multiregional Ethnobotanical Study. *Front. Pharmacol, Sec. Ethnopharmacology* Volume 12. 2021.
- 31. Hammiche V., Merad R., Azzouz M.** Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen. Edition Springer, 123 p. 2013.
- 31. Limonier AS.** La phytothérapie de demain: les plantes médicinales au cœur de la pharmacie. Mémoire de Doctorat Pharmacie Aix-Marseille Université - Faculté de pharmacie, 100 p. 2018.
- 32. Chabrier JY.** Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie [PhD Thesis]. UHP-Université Henri Poincaré. 2010.
- 33. Rombi M.** 1994. Phytothérapie: Conseils et prescriptions. Edition Romart Nice.
- 34. Vercauteren J.** Cours de Pharmacognosie. Université Montpellier I Laboratoire de Pharmacognosie. 2009.
- 35. Nogaret Ehrhart A .S.** La phytothérapie. Se soigner par les plantes. Collections Eyrolles pratiques, 191 p. 2003
- 36.** 11^{ème} Édition de la Pharmacopée Européenne [Ph. Eur.]. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - EDQM. 2022.
- 37. Herbal Health Publishers.** L'ABC des plantes guide pratique de phytothérapie. édition Romart Ltd, 64 p. 1997.
- 38. Duval L.** Les huiles essentielles à l'officine..Thèse de docteur en Pharmacie, UFR de Medecine et Pharmacie de Rouen, 155 p. 2012
- 39. Bruneton J.** Pharmacognie-phytochimie-plantes-médicinales-4e-ed. Maison d'édition : Tec & Doc. 2009.
- 40. Builders P.** Herbal Medicine. édition Intechopen; 316 p. 2019.
- 41. Bhatia M.** Secondary Metabolites of Plants and their Role Overview. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy* Vol. 9 [3]. 2015.
- 42. Lehmann H.** Le médicament à base de plantes en Europe: statut, enregistrement, contrôles. Thèse docteur pharmacie Université de Strasbourg – Faculté de Pharmacie, 372 p. 2013.
- 43. Galanopoulos P.** Monographie d'une plante : aspects botaniques, historiques, chimiques, thérapeutiques et toxicologiques. Bibliothèque Interuniversitaire de Santé, Paris, p 23. 2012.
- 44. Ozougwu J. et al.** Physiology of the liver. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences* Volume 4. 2017.
- 45. Brooker C.** Le corps humain: Étude, structure et fonction. De Boeck Supérieur; Bruxelles 596 p. 2001.
- 46. Adam R., Azoulay D., Castaing D.** Chirurgie du foie et de l'hypertension portale. elsevier masson. p 230. 2006.

- 47. Rouvière H., Delmas A.** Anatomie humaine : descriptive, topographique et fonctionnelle. Masson, 784 p. 2002.
- 48. Mallal A.** Application pratique de l'anatomie humaine. Pulibook p. 174-81. 2010.
- 49. Boukhatmi L..** Anatomie du foie. Cours de médecine, Faculté de médecine Oran. 2022.
- 50. Gosling JA., Harris PF., Willan PLT., Whitmore I.** Anatomie humaine: Atlas en couleurs. De Boeck Supérieur; 400 p. 2003.
- 51. Cherad M., Retiel R., Yousfi S.** Cirrhose et complications. Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine CHU de Tlemcen Service d'hépatogastro-entérologie. 2018.
- 52. Martin E.** Histopathologie du foie et des voies biliaires de l'adulte et de l'enfant. édition Masson. 357 p. 1983.
- 53. Arcagy-Glneco DBP.** Infocancer. Le foie anatomie et fonctions. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancers-du-foie/maladie/anatomie-physiologie.html/> date de consultation Aout 2023
- 54. Malarkey DE., Johnson K., Ryan L., Boorman G., Maronpot RR.** New insights into functional aspects of liver morphology. Toxicol Pathol; 33 [1]:27-34. 2005.
- 55. Pastor CM., Suter PM.** Hepatic hemodynamics and cell functions in human and experimental sepsis. Anesth Analg ; 89 [2] :344-52. 1999.
- 56. Dooley JS., Lok ASF., Burroughs AK.** Heathcote EJ. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System,. Clinical Medicine Volume 11, Issue 5, p 506. 2011.
- 57. Rosenbaum J., Mavier P., Dhumeaux D.** Interactions cellulaires dans le foie. Article Researchgates 7 [2] :110. 2013.
- 58. Edward L. et al.** Organotypic liver culture models: Meeting current challenges in toxicity testing. Critical Reviews in Toxicology Volume 42 - Issue 6. 2012.
- 59. Vors C., Nazare JA., Michalski MC., Laville M.** Intérêt de la phase postprandiale pour la santé de l'Homme. Obésité. Volume 9, pages 31-41. 2014.
- 60.** Les fonctions de mon foie – Société Française d'hépatologie AFEF. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/les-fonctions-de-mon-foie.html/> date de consultation Aout 2023
- 61. Bejat M.** Bulletin de la SNAMO N°24. 2016.
- 62. GT Laboratoire.** Le bilan biologique hépatique en médecine générale Version 2.0, P6. 2019.
- 63. F. Petit F., Labrune P.** Physiologie de la bilirubine. Hépatologie Clinicalkey Now - EMC & Outils cliniques, 7-005-P-05. 2020.
- 64. Murray NA., Roberts IA.** Haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed; 92: F83-8. 2007.

- 65. Hanigan MH.** Gamma-Glutamyl Transpeptidase: Redox Regulation and Drug Resistance. *Adv Cancer Res.* ; 122: 103-41. 2014.
- 66. Housset P.** Phosphatases alcalines. AKOS [TRAITÉ DE MÉDECINE] Clinicalkey Now - EMC & Outils cliniques. [1-1400]. 2012.
- 67. Mira J.-P.** L'albumine endogène : un pouvoir anti-oxydant majeur. Elsevier Masson SAS, Vol. 17 - N° 6S1 - p. 7-8 - Vol. 17 - N° 6S1 - p. 7-8 - 2008.
- 68. Gadisseur R.** Albumine [Sang]. Corelab - Chimie/Hormonologie automatisée et analyses délocalisées. 2021.
- 69. Tholey D.** Ictère. le manuel MSD version pour professionnels de la santé. 2023 ; disponible sur <https://www.msdmanuals.com/>, visité août 2023.
- 70. Thiébaux A.** Comment soigner une hépatomégalie .le journal des femmes. 2023 ; Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/>, visité août 2023
- 71.** Centre hépato-biliaire Paul Brousse. Symptômes des Maladies Hépatiques. 2015 <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/signes-symptomes.html> .
Date de consultation Aout 2023
- 72.** Organisation mondiale de Santé. Hépatite. Disponible sur: <https://www.who.int/> consulté août 2023
- 73. Pelletier G.** Centre hepato-biliaire paul brousse. Les Hépatites Médicamenteuses. 2016. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/hepatite-medicamenteuse.html>, consulté aout 2023
- 74. Guiliani J-P. et Blin R.** La Détoxification Hépatique. Revue professionnelle de naturopathie P 56-61. 2019.
- 75. Nordmann R.** Métabolisme de l'alcool. Endocrinologie-Nutrition Clinicalkey Now – EMC & Outils cliniques [10-384-A-10]. 1997.
- 76. Reichl F.X.et al.** Guide pratique de toxicologie. 2ème édition De Boeck Supérieur. 2010.
- 77. Lindau-Shepard BA., Shaffer JB.** Expression of human catalase in acatalasemic murine SV-B2 cells confers protection from oxidative damage. *Free Radic Biol Med*; 15 [6]: 581-8. 1993.
- 78. Lenoir L.** Effet protecteur des polyphénols de la verveine odorante dans un modèle d'inflammation colique chez le rat.thèse de Doctorat École doctorale des sciences de la vie, santé, agronomie, environnement [Clermont-Ferrand] France, p 291. 2011.
- 79. Chan AC., Tran K., Raynor T., Ganz PR., Chow CK.** Regeneration of vitamin E in human platelets. *J Biol Chem* ; 266 [26]:17290-5. 1991.
- 80. Ondet E .**Comment savoir si mon foie a besoin d'une détox ? Disponible sur: <https://www.naturopathe-emilie-ondet.fr/>. Date de consultation Septembre 2023.

- 81. Pelt J-M.** La médecine par les plantes. Librairie Arthème Fayard, 978-2-213-65375-4. 1981.
- 82. Valnet J .** Phytothérapie [6^{ème} Édition] Edition Vigot 712 p. 2001.
- 83. Kraft K.** 1. Artichoke leaf extract - Recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.*; 4 [4]: 369-78. 1997.
- 84. Delso Jimeno J.** Choleric and cholagogues : pharmacological study of boldo leaf. Thèse de Doctorat pharmacie - Faculté de Pharmacie de Grenoble, 109 p. 1956.
- 85. Amiot J. , Riollet C. ,Landrier J.F.** Polyphénols et syndrome métabolique. Médecine des maladies métaboliques Diabète - Lipides - Obésité - Risques cardio-métaboliques – Nutrition EMC. .2009.
- 86. Tsao R.** Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients*; 2 [12] :1231-46. 2010.
- 87. Capasso R., Aviello G., Capasso F., Savino F., Izzo Angelo A., Borrelli F.** Silymarin BIO-C, an extract from *Silybum marianum* fruits, induces hyperprolactinemia in intact female rats *Phytomedicine*; 16 [9]: 839-44. 2009.
- 88. Saller PR., Brignoli R., Meier R.** The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases. *Drugs*, 61, 2035–2063. 2001.
- 89. Flora K., Hahn M., Rosen H., Benner K.** Milk Thistle [*Silybum marianum*] for the therapy of liver disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 93, 139-143. 1998.
- 90. Gezer C.** Potential health effects of the popular compound of artichoke: Cynarin. *Progress in Nutrition*; Vol. 19, Supplément 1: 5-9. 2017.
- 91. Minker C .** 200 plantes qui vous veulent du bien. Editions Larousse 448 p. 2013.
- 92. Aherne S.A., Kerry J.P. and O'Brien N.M.** Effects of plant extracts on antioxidant status and oxidant-induced stress in Caco-2 cells. *British Journal of Nutrition* 97 ; 321-8. 2007.
- 93. Amin A., Hamza A.A.** Hepatoprotective effects of Hibiscus, Rosmarinus and Salvia on azathioprine-induced toxicity in rats. *Life Sciences*. 2005.
- 94. Susan J., Douglas S.** Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods.*; 6 [10]: 92. 2017.
- 95. Boufekker S., Aggoune DZ.** Isolement et Caractérisation Structurale de Curcuminoides d'Origine Naturelle. Mémoire master Biochimie de la nutrition Université des Frères Mentouri Constantine p 113. 2018.
- 96. Hatcher H., Planalp R., Cho J., Torti FM., Torti SV.** Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci CMLS*; 65 [11]:1631-52. . 2008.
- 97. Rakotonanahary M.** *Peumus boldus* M. De la botanique à la thérapeutique : État des connaissances. THÈSE doctorat Pharmacie- Faculté de Pharmacie de Grenoble. 2012.

- 98. Dey A., Mukherjee A.** Chapter 6 - Plant-Derived Alkaloids: A Promising Window for Neuroprotective Drug Discovery. Natural Product Drug Discovery Pages 237-320. 2018.
- 99. Bouriquat M.** La réglisse: principales propriétés et utilisations. Mémoire Diplôme Pharmacie Université Clermont Auvergne UFR de Pharmacie, 95 p. 2020.
- 100. Tsagadirts R.** Extraction de l'huile essentielle de Citron Citrus Limon de la région de Mitidja et l'évaluation des activités anti-oxydante et anti-bactérienne pour l'utilisation dans une crème hydratant. Mémoire Master de Biotechnologie Université de Blida, p 81. 2020.
- 101. Thiophane T.** Se soigner par les huiles essentielles. Pourquoi et comment ça marche ?. Editions du Rocher, p 526. 2019.
- 102. Maillard A.** Soulager et soutenir son foie avec les huiles essentielles - Aude Maillard - Aromathérapie .Disponible sur: <https://www.aude-maillard.fr/huile-essentielle-foie/2023>. Date de consultation Septembre 2023
- 103. Boussadia N., Bouzerdoum Y., Rezzagui A.** Effet antioxydant et hépatoprotecteur de Rosmarinus officinalis [Revue systématique] . Mémoire Master. Université de Mohammed Seddik BenYahia – Jijel. 2020.
- 104. Bureau L.** Aromatherapy, from empiricism to science. Volume 22, issue 2, p 67. 2024.
- 105. Pillipe M.** Mon guide des huiles essentielles. édition Lanor, p 255. 2013.
- 106. Montaut S., Rollin P., De Nicola G R., Lori R. & Tatibouët A.** Composés bioactifs des Crucifères : un apport bénéfique dans notre quotidien. Phytothérapie Volume 10, pages 342–349. 2012.
- 107. Bell L., Wagstaff C.** Glucosinolates, myrosinase hydrolysis products, and flavonols found in rocket [Eruca sativa and Diplotaxis tenuifolia]. J Agric Food Chem; 62 [20]: 4481-92. 2014.
- 108. Seeff L.B., Lindsay K.L., Bacon B.R., Kresina T.F, Hoofnagle J, HSeeff L.B., Lindsay K.L, Bacon B.R, Kresina T.F, Hoofnagle J.H.** Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. Hepatology. 2001.
- 109. Beers M.H., Porter R.S., Jones T.V, Kaplan J.L., Berkwits M.** Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique,. 4e édition. ed. Edition d'Après. Paris. France; 2008.
- 110. Larrey D.** Plantes médicinales : intérêt thérapeutique et risque d'hépatotoxicité. EMC Hépatologie. 7- 015-P-1. 2001.
- 111. Brautbar N., Williams J.** Industrial solvents and liver toxicity: Risk assessment, risk factors and mechanisms. Int J Hyg Environ Health Volume 205, Issue 6, Pages 417-512. 2002.
- 112. INRS.** Risques chimiques. Ce qu'il faut retenir - Risques – INRS Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html/> Date de consultation Octobre 2023

- 113. Karas M.**1996. Influence de la caféine sur les effets hépatotoxiques de l'alcool allylique utilisant les hépatocytes isolés de rats. Université de Montréal; 1996.
- 114.** Livre illustré de la flore algérienne. Les presses de l'Imprimerie Moderne de l'Est, avenue des Ternes, Paris, p 51. 2012.
- 115.** eFlore. Monographie Alaterne. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/> Date de consultation Janvier 2024.
- 116. Quezel P.** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales .Centre National de la Recherche Scientifique 75-Paris fre, Santa S, Schotter O. - v. 1-2. 1962.
- 117. Ouchtati S.** Contribution à l'étude des activités biologiques de deux plantes médicinales algériennes à effet antidiabétique. Thèse en vue de l'obtention du diplôme de doctorat, Spécialité : Biologie Végétale et Environnement Université Annaba, P162. 2019.
- 118. Chancerel L.** Flore forestière du Globe. Edition Gauthier Villars, p 758. 1920.
- 119. Ait Youssef M.** Les plantes médicinales de Kabylie. Edition Ibis press, p 278-279. 2006.
- 120. Beloued A.** Plantes médicinales de l'Algérie. Edition OPU, p 296. 2014.
- 121.** Planche botanique Rhamnus alaternus. Disponible sur: <https://www.genialvegetal.net/-Alaterne-html/> date de consultation Février 2024.
- 122. Nekkaa A., Benaissa A., Mutelet F., Canabady-Rochelle L.** Rhamnus alaternus Plant: Extraction of Bioactive Fractions and Evaluation of Their Pharmacological and Phytochemical Properties. Antioxidants; 10 [2]: 300. 2021.
- 123. Zhang L., Schuppan D.** Traditional Chinese Medicine [TCM] for fibrotic liver disease: Hope and hype. J. Hepatol. 2014.
- 124. Boussahel S.** Study of the phytochemical composition and biological activities of rhamnus alaternus and retama sphaerocarpa .Thèse de Doctorat Université Ferhat Abbas Sétif, p 113. 2018.
- 125. Khettal B., Zaidi A., Tacherfiout M., Sobhi W.** Effet des extraits de feuilles de Rhamnus Altarnus à activités antioxydant et antilipasique sur la masse corporelle et le métabolisme des lipides des souris nourries avec un régime enrichie en carbohydrates. Nutr Clin Métabolisme. P 156; 28: S149-50. 2014.
- 126. Longo L., Vasapollo G., Rescio L.** Identification of Anthocyanins in Rhamnus alaternus L. Berries. J Agric Food Chem; 53 [5]:1723-7. 2005.
- 127. Tacherfiout M., Petrov PD., Mattonai M., Ribechini E., Ribot J., Bonet ML., et al.** Antihyperlipidemic effect of a Rhamnus alaternus leaf extract in Triton-induced hyperlipidemic rats and human HepG2 cells. Biomed Pharmacother; 101: 501-9. 2018.
- 128. Ben Ammar R., Kilani S., Bouhlel I., Ezzi L., Skandrani I., Boubaker J., et al.** Antiproliferative, Antioxidant, and Antimutagenic Activities of Flavonoid-Enriched.

Extracts from [Tunisian] *Rhamnus alaternus* L.: Combination with the Phytochemical Composition. *Drug Chem Toxicol.*; 31 [1]: 61-80. 2008.

129. Benchiha W., Mahroug S., Aouad L., Bouterfas K. Antihepatotoxic activity of *Rhamnus alaternus* L. [Rhamnaceae] leaves extracts. *Phytothérapie*; 15:1-6. 2015

130. Berroukche A., Kahloula K., Slimani M., Denai I., Ammour K. Hepatoprotective effects of the decoction and macerated leaves of *Rhamnus alaternus* L. on rats exposed to carbon tetrachloride. *J Pharmacogn Phytother*; 7 [10]: 253-62. 2015.

131. Benzaid C., Tichati L., Trea F., Rouabhia M., Ouali K. *Rhamnus alaternus* aqueous extract enhances the capacity of system redox defence and protects hepatocytes against aluminum chloride toxicity in rats. *Clin Phytoscience*; 7 [1]: 67. 2021.

132. Goetz P. Le Jeune R. Artichaut cynara scolymus. *Phytothérapie* 5 :219-222. 2007.

133. eFlore. Monographie de l'artichaut. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/artichaut.html/> Date de consultation Février 2024.

134. Vicki A., Funk Alfonso S., Tod F., Stuessy Randall J. Systematics, Evolution, and Biogeography of Compositae. International Association for Plant Taxonomy, Vienna, p 1001. . 2009.

135. Myrtea-formations . Monographie de l'artichaut. 15 p. 2005.

136. Lattanzio V., Kroon P., Linsalata V., Cardinali A. Globe artichoke: A functional food and source of nutraceutical ingredients. *J Funct Foods*; 1. 2009.

137. Guemghar M., Remini H., Bouaoudia-Madi N., Mouhoubi K., Madani K., Boulekbache-Makhlouf L. Phenolic compounds from artichoke [*Cynara scolymus* L.] byproducts: optimization of microwave assisted extraction and enrichment of table oil. *Ann Univ Dunarea Jos Galati Fascicle VI - Food Technol*; 44 [1]: 193-211. 2020.

138. Gebhardt R. Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke [*Cynara scolymus* L.] against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* ; 144 [2]: 279-86. 1997.

139. Santos HO., Bueno AA., Mota JF. The effect of artichoke on lipid profile: A review of possible mechanisms of action. *Pharmacol Res* ; 137: 170-8. 2018.

140. Angiosperm Phylogeny Group " An update of the Angiosperm Phylogeny Group for the orders and families of flowering plants: APG III", *Botanic Journal of the Linnean Society*, Wiley- Blackwell, Linnean Society of London et OUP, vol. 161, n°2, p. 105-121, 2009.

141. Planche botanique Chardon-marie .Disponible sur: <http://jardinoscope.canalblog.com/archives/html/> Date de consultation Mars 2024.

142. Chardon-Marie - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/chardon-marie-silybum-marianum.html/> Date de consultation Mars 2024.

- 143.** Chardon Marie : informations et actualités. Disponible sur:
<https://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/chardon-marie/quelle-action>
- 144. Bouhalit S. and Kechrid Z.** Protective-effect-of-silymarin-extracted-from-silybum-marianum-seeds-upon-nickel-induced-hepatotoxicity-in-albino-wistar-rats-Annals of Microbiology and Immunology Volume 1, Issue 1 , Article 1005, 5 p. 2018.
- 145. Talbi A., Khelili K., Ferial R., Abdennour C.** Silybum marianum seeds protected biochemical and oxidative stress markers in ethanol-induced toxicity of Wistar rat. International Journal of Minor Fruits, Medicinal and Aromatic Plants. Vol. 6 [2] : 80-87. 2020.
- 146. Abderrezag N., Montenegro ZJS., Louaer O., Meniai AH., Cifuentes A., Ibáñez E., et al.** One-step sustainable extraction of Silymarin compounds of wild Algerian milk thistle [Silybum marianum] seeds using Gas Expanded Liquids. J Chromatogr A.; 1675: 463147. 2022
- 147.** Chicorée sauvage, Chicorée amère, Barbe-de-capucin. Disponible sur:
<https://inpn.mnhn.fr/html/> Date de consultation février 2024.
- 148.** Cichorium intybus , Disponible sur:
<https://www.wildflowersprovence.fr/plant/cichorium-intybus/html/> Date de consultation Février 2024.
- 149. Street R., Sidana J., Prinsloo G.** Cichorium intybus: Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. Evid-Based Complement Altern Med ECAM : 579319. 2013.
- 150. Judzentiene A., Budiene J.** Volatile constituents from aerial parts and roots of Cichorium intybus L. [chicory] grown in Lithuania. chemija. vol. 19. No. 2. p 25–28. 2008.
- 151. Van Wyk B.E., Oudtshoorn B.V., Gericke N.** Medicinal Plants of South Africa [Hardcover] . edition Briza Pubns, 336 p. 2011.
- 152. Bischoff TA., Kelley CJ., Karchesy Y., Laurantos M., Nguyen-Dinh P., Arefi AG.** Antimalarial activity of lactucin and lactucopicrin: sesquiterpene lactones isolated from Cichorium intybus L. J Ethnopharmacol ; 95 [2-3] : 455-7. 2004
- 153. Singh R., Chahal K.** Correspondence R, . Cichorium intybus L: A review on phytochemistry and pharmacology. International Journal of Chemical Studies; 6 [3]: 1272-1280. 2018.
- 154. Li GY., Gao HY., Huang J., Lu J., Gu JK., Wang JH.** Hepatoprotective effect of Cichorium intybus L., a traditional Uighur medicine, against carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats. World J Gastroenterol WJG; 20 [16]: 4753-60. 2014.
- 155. Huseini HF., Alavian SM., Heshmat R., Heydari MR., Abolmaali K.** The efficacy of Liv-52 on liver cirrhotic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled first approach. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm ; 12 [9]: 619-24. 2005.

- 156. El-Sayed YS., Lebda MA., Hassinin M., Neoman SA.** Chicory [Cichorium intybus L.] Root Extract Regulates the Oxidative Status and Antioxidant Gene Transcripts in CCl4-Induced Hepatotoxicity. PLOS ONE; 10 [3]: e0121549. 2015.
- 157. Djebablah F., Henni N.** Contribution à l'étude phytochimique et biologique de deux espèces des genres Bunium et Cichorium. Mémoire Master Biochimie appliquée Université des Frères Mentouri Constantine1, p 121. 2018.
- 158. Nouasri A., Ksouri A., Merah S., Metidji H., Krimat S.** Phytochemical study and antimicrobial activity of Cichorium intybus L. Aqueous extracts. . Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie Tom. XXIX, Issue: 2, pp. 215-220. 2022.
- 159. Akbar S.** Berberis vulgaris L. [Berberidaceae]. Handbook of 200 Medicinal Plants: A Comprehensive Review of Their Traditional Medical Uses and Scientific Justifications p. 429-37. 2020.
- 160. Kariche S, Akrib F, Benkhalifa A, Toumi M, Abidli N.** Distribution de Berberis sp. et son utilisation en phytothérapie en Algérie. P6. Disponible dans: <https://www.researchgate.net/publication/html/2024>. Date de consultation Mars 2024.
- 161. Bussmann RW., Batsatsashvili K., Kikvidze Z. Berberis jamesiana Forrest & al.** Ethnobotany of the Mountain Regions of Central Asia and Altai [Internet]. Cham: Springer International Publishing; p 149-55. 2020.
- 162.** Berberis hispanica Disponible sur: <https://www.florandalucia.es/berberis-hispanica/html/> date de consultation Février 2024.
- 163.** Epine-vinette. Dictionnaire de l'académie nationale de pharmacie. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/html2010>. Date de consultation Mars 2024.
- 164. Imanshahidi M., Hosseinzadeh H.** Pharmacological and therapeutic effects of Berberis vulgaris and its active constituent, berberine. Phytother Res PTR 22 [8]: 999-1012. 2008.
- 165. Mohammadzadeh N., Mehri S., Hosseinzadeh H.** Berberis vulgaris and its constituent berberine as antidotes and protective agents against natural or chemical toxicities. Iran J Basic Med Sci. ; 20 [5]: 538-51. 2017.
- 166. Wu SN., Yu HS., Jan CR., Li HF., Yu CL.** Inhibitory effects of berberine on voltage- and calcium-activated potassium currents in human myeloma cells. Life Sci ; 62 [25] : 2283-94. 1998.
- 167. Yount G., Qian Y., Moore D., Basila D., West J., Aldape K., et al.** Berberine sensitizes human glioma cells, but not normal glial cells, to ionizing radiation in vitro. J Exp Ther Oncol; 4 [2]: 137-43. 2004.
- 168. Taïbi K., Abderrahim LA., Ferhat K., Betta S., Taïbi F., Bouraada F., et al.** Ethnopharmacological study of natural products used for traditional cancer therapy in Algeria. Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc. ; 28 [11]: 1451-65. 2020.

- 169. Boudjlida A., Kaci S., Karaki S., Benayad T., Rocchi P., Smati D., et al.** Berberis hispanica alkaloids extract induced cell death and apoptosis in human laryngeal cancer cells Hep-2. *South Afr J Bot* ; 125: 134-41. 2019.
- 170. Lemoui R., Benyahia S., Noman L., Bencherchar I., Oke-Altuntas F., Rebbas K., et al.** Isolation of phytoconstituents and evaluation of biological potentials of Berberis hispanica from Algeria. *Bangladesh J Pharmacol* ; 13 [2]: 179-86. 2018.
- 171. Laamech J., El-Hilaly J., Fetoui H., Chtourou Y., Gouitaa H., Tahraoui A., et al.** Berberis vulgaris L. effects on oxidative stress and liver injury in lead-intoxicated mice. *J Complement Integr Med.* ; 14 [1]. 2017.
- 172. Taheri S., Zarei A., Changizi Ashtiyani S., Rezaei A., Zaheiri S.** Evaluation of the effects of hydroalcoholic extract of Berberis vulgaris root on the activity of liver enzymes in male hypercholesterolemic rats. *Avicenna J Phytomedicine*; 2 [3]: 153-61. 2012.
- 173. Zhang R., Guo Q., Kennelly EJ., Long C., Chai X.** Diverse alkaloids and biological activities of Fumaria [Papaveraceae]: An ethnomedicinal group. *Fitoterapia*; 146: 104697. 2020.
- 174. Sofiane I., Seridi R.** Ethnomedicine exploration of medicinal plants: L. and Vahl in Numidia [north-eastern Algeria]. *Biodivers Res Conserv*; 70 [1]:19-32. 2023.
- 175. Spichiger R. E. & al . A.** Botanique systématique des plantes à fleurs : une approche phylogénétique nouvelle des angiospermes des régions tempérées et tropicales. Presses polytechniques et universitaires romandes. Lausanne; 1 volume XIV- 413 p. 2004.
- 176. Cunningham G., Mulham W., Milthorpe P., Leigh J.** Plants of Western New South Wales. CSIRO PUBLISHING 739 p. 2011.
- 177.** Livre Encyclopédie visuelle des plantes sauvages. Editions Artemis 383 p. 2007.
- 178. Beniston NT.** Fleurs d'Algérie. Entreprise Nationale de l'Algérie, 354 p. 1983.
- 179.** Fumaria capreolata - Fumeterre grimpante Disponible sur: <https://www.genialvegetal.net/-Fumeterre-grimpante-html/> date de consultation Avril 2024.
- 180. Bribi N., Rodríguez-Nogales A., Vezza T., Algieri F., Rodríguez-Cabezas ME., Garrido-Mesa J., et al.** Intestinal anti-inflammatory activity of the total alkaloid fraction from Fumaria capreolata in the DSS model of colitis in mice. *Bioorg Med Chem Lett*; 30 [18]: 127414. 2020.
- 181. Gilani AH., Bashir S., Janbaz KH., Khan A.** Pharmacological basis for the use of Fumaria indica in constipation and diarrhea. *J Ethnopharmacol* ; 96 [3]: 585-9. 2005.
- 182. Maiza-Benabdesselam F., Khentache S., Bougoffa K., Chibane M., Adach S., Chapeleur Y., et al.** Antioxidant activities of alkaloid extracts of two Algerian species of Fumaria : Fumaria capreolata and Fumaria bastardii. *Rec Nat Prod.* 2007.

- 183. Maiza-Benabdesselam F., Chibane M., Madani K0, Max H., Adach S.** Determination of isoquinoline alkaloids contents in two Algerian species of Fumaria [Fumaria capreolata and Fumaria bastardi]. Afr J Biotechnol 58108. 2007.
- 184. Sofiane I., Seridi R.** Phytochemical profile, total phenolic content and antioxidant activity of ethanolic extract of fumitory [Fumaria capreolata L.] from Algeria. Eur J Biol Res ; 11 [4]: 404-16. 2021.
- 185.** Myrtea formation. Monographie Rosmarinus officinalis . p 15. 2005 Disponible sur: <https://www.myrtea-formations.com>.
- 186. Botineau M.** Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Lavoisier; 1403 p. 2010.
- 187.** Planche botanique Romarin Disponible sur: <https://jardindelacitadelle.com/le-romarin/html/> . Date de consultation Avril 2024.
- 188.** Romarin - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/html/>. Date de consultation Avril 2024.
- 189. Rašković A., Milanović I., Pavlović N., Čebović T., Vukmirović S., Mikov M.** Antioxidant activity of rosemary [Rosmarinus officinalis L.] essential oil and its hepatoprotective potential. BMC Complement Altern Med; 14 [1]: 225. 2014.
- 190. Lelciu I., Sevastre B., Olah NK., Turdean A., Chișe E., Marica R., et al.** Evaluation of Hepatoprotective Activity and Oxidative Stress Reduction of Rosmarinus officinalis L. Shoots Tincture in Rats with Experimentally Induced Hepatotoxicity. Mol Basel Switz; 26 [6]: 1737. 2021.
- 191. Aouad R., Boufadi M., Adli D., Moulai-hacène F., Kahloula K., Slimani M.** Chemical Composition and Protective Effect of Rosmarinus officinalis on Alcohol-Induced Serum Hepatic Changes and Liver Injury in Male Rats. Pharmacogn J. 13 [5]: 1205-15. 2021.
- 192. Badiaga M.** Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de Nauclea latifolia Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali. Thèse Doctorat Chime organique Mali, p 184. 2011
- 193.** Climat Alger: température, pluie, quand partir - Climats et Voyages. Disponible sur: <https://www.climatsetvoyages.com/climat/algerie/alger> .Date de consultation Mai 2023.
- 194.** Climat, météo par mois, température moyenne pour Aïn Defla [Algérie] - Weather Spark. Disponible sur: <https://fr.weatherspark.com/html/> Date de consultation Mai 2023.
- 195.** Climat Blida: Pluviométrie et Température moyenne Blida, diagramme ombrothermique pour Blida. Disponible sur: <https://fr.climate-data.org/html>. Date de consultation Mai 2023.
- 196.** Monographie wilaya de Boumerdes. Disponible sur : <https://wilaya-boumerdes.dz/> Date de consultation Mai 2023.

- 197.** Monographie de la wilaya: Médéa. Disponible sur: <https://interieur.gov.dz/Monographie/html/> Date de consultation Mai 2023.
- 198.** Cadre physique de la wilaya de Tipaza Disponible sur: <https://interieur.gov.dz/html/> Date de consultation Mai 2023.
- 199.** Universalis E. Encyclopædia Universalis. Algérie - Atlas & cartes. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/atlas/afrique/algerie/html/> Date de consultation Mai 2023.
- 200. Tardío J., Pardo-de-Santayana M.** Cultural Importance Indices: A Comparative Analysis Based on the Useful Wild Plants of Southern Cantabria [Northern Spain]1. *Econ Bot*; 62 [1]: 24-39. 2008.
- 201.** OECD Guideline for testing of chemicals. OECD. Essai n° 425: Toxicité aiguë par voie orale: méthode de l'ajustement des doses. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development. 2001.
- 202. Harbome J. B.** Phytochemical Methods A guide to modern techniques of plant analysis. édition Chapman & Hall , p 265. 1998.
- 203. Singleton VL., Rossi JA.** Colorimetry of Total Phenolics with Phosphomolybdic-Phosphotungstic Acid Reagents. *Am J Enol Vitic* ; 16 [3] :144-58. 1965.
- 204. Boizot N., Charpentier J-P.** Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier, *Le Cahier des Techniques de l'Inra Numéro spécial, Méthodes et outils pour l'observation et l'évaluation des milieux forestiers, prairiaux et aquatiques*, p 5. 2006.
- 205. Teissier T., Madet N.** TP FTIR. Université de Créteil-Paris XII, p 10. 2004.
- 206. F. Colomb.** HPLC Principe et appareillage. Séries ST2S, STL biotechnologies. Académie de Normandie. 2010.
- 207. Blois, M. S. .** "Antioxidant determinations by the use of a stable free radical.*Nature*, 181 [4617], 1199–1200.1958.
- 208. Vogel HG., Vogel WH.** Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Springer Science & Business Media; 790 p. 2013.
- 209. Audigié C., Dupont G., Zonszain F.** Principes des méthodes d'analyse biochimique. Doin: Paris, p 190. 1982.
- 210.** Biolabo. Urée Méthode colorimétrique. Disponible sur : www.biolabo.fr
- 211.** Biolabo. Créatinine. Méthode colorimétrique. disponible sur; www.biolabo.fr
- 212. Bouyer J.** Méthode statistiques. Médecine Biologie.édition Estem, p 350. 1996.
- 213. Benabid H.** Caractérisation de l'huile d'olive algérienne Apports des méthodes chimométriques.mémoire master Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira , p 61. 2009.

- 214. Boutlelis DA., Sabrina C., Mounia B., Salah B., Ibtissam L., Chaima B.** Therapeutic Potential of Traditional Medicinal Plants from Algeria for Treatment of Liver Diseases. *Jordan J Pharm Sci.* ; 16 [3]: 529-40. 2023.
- 215. Benlamdini N., Elhafian M., Rochdi A. & Zidane L.** Étude floristique et ethnobotanique de la flore médicinale du Haut Atlas oriental [Haute Moulouya]. *Journal of Applied Biosciences* 78: 6771 – 6787. 2014
- 216. Siallou A., Prisca A.** Étude ethnomédicinale des plantes utilisées dans le traitement de quelques maladies du foie dans la sous-préfecture de Bengassou [Centre-Est de la Côte d'Ivoire]. Vol 30 [2024]: ESI Preprints. 2024.
- 217. Ghedira, K., Goetz, P. & al . R.** *Glycyrrhiza glabra* L. [Fabaceae] Réglisse. *Phytothérapie* 8, 185–190. 2010.
- 218.** Pharmacopée française. Monographie *Cynara Scolymus* pour préparations homéopathiques. 2008
- 219.** Pharmacopée Européenne 9.0. ISBN: 9287181330
- 220. Jackson B., Snowdon DW.** 1990. Atlas of Microscopy of Medicinal Plants Culinary Herbs and Spices. CBS Publishers & Distributors
- 221.** Pharmacopée Française. Monographie Épine-vinette pour préparations homéopathiques. 2008.
- 222.** Pharmacopée française. Monographie ROMARIN POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES. 2008.
- 223. Mahmoudi S.** contribution à l'étude des activités techno-biologiques des proteases et des polyphénols de la fleur d'artichaut [*Cynara scolymus* L.] mémoire de magister en sciences agronomiques blida1, p 173. 2012.
- 224. Atrqchi N., Hamed W.** Preliminary phytochemical screening and in-vitro evaluation of antioxidant activity of iraqi species of *silybum marianum* seeds. *Int Res J Pharm*; 5: 378-83. 2014.
- 225. SINGH R.** *Cichorium intybus* L: A review on phytochemistry and pharmacology. *International Journal of Chemical Studies*; 6 [3]: 1272-1280. 2018.
- 226. Mokhber-Dezfuli N., Saeidnia S., Gohari AR., Kurepaz-Mahmoodabadi M.** Phytochemistry and Pharmacology of *Berberis* Species. *Pharmacogn Rev.* ; 8 [15]: 8-15. 2014.
- 227. Sofiane I.** Propriétés Phytochimiques Et Pharmacologiques De Deux Plantes Médicinales Du Nord-est D'algérie : *Calendula Suffruticosa* Subsp *Suffruticosa* Vhal. Et *Fumaria Capreolata* L. Thèse de Doctorat Biologie Annaba, p 218. 2017.
- 228. Fadili K., Amalich S., N'dedianhoua S., Bouachrine M., Mahjoubi M., Hilali F., et al.** Teneurs en polyphénols et évaluation de l'activité antioxydante des extraits de deux espèces du Haut Atlas du Maroc: *Rosmarinus Officinalis* et *Thymus Satureioides* ; *International Journal of Innovation and Scientific Research* ISSN 2351-8014 Vol. 17 N° 1. 2015.

- 229. Bouhalit S.** Etude des effets de la silymarine et des acides aminés soufrés sur la toxicité du nickel. Thèse de Doctorat Biochimie appliquée UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA, p 186. 2017.
- 230. Epure A., Pârvu AE., Vlase L., Benedec D., Hanganu D., Gheldiu AM., et al.** Phytochemical Profile, Antioxidant, Cardioprotective and Nephroprotective Activity of Romanian Chicory Extract. *Plants.*; 10 [1]: 64. 2020.
- 231. Falleh H., Hafsi C., Mohsni I., Ksouri R.** Évaluation de différents procédés d'extraction des composés phénoliques d'une plante médicinale : *Verbena officinalis*. *Biol Aujourd'hui*; 215 [3-4]: 133-42. 2021.
- 232. Ivan IM., Olaru OT., Popovici V., Chițescu CL., Popescu L., Luță EA., et al.** Antioxidant and Cytotoxic Properties of *Berberis vulgaris* [L.] Stem Bark Dry Extract. *Molecules* ; 29 [9]: 2053. 2024.
- 233. Sofiane I., Seridi R.** -View of Phytochemical profile, total phenolic content and antioxidant activity of ethanolic extract of fumitory [*Fumaria capreolata* L.] from Algeria. *European Journal of Biological research* ISSN 2449-8955. 2021.
- 234. Păltinean R., Mocan A., Vlase L., Gheldiu AM., Crișan G., Ielciu I., et al.** Evaluation of Polyphenolic Content, Antioxidant and Diuretic Activities of Six *Fumaria* Species. *Molecules*; 22 [4]: 639. 2017.
- 235. Boumadjen R.** Etude phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante de Romarin [*Rosmarinus officinalis*]. Master Biochimie Appliquée Université des Frères Mentouri Constantine, p 85. 2018.
- 236. Mardani-Ghahfarokhi A., Farhoosh R.** Antioxidant activity and mechanism of inhibitory action of gentisic and α -resorcylic acids. *Sci Rep.*; 10 [1]:1-11. 2020.
- 237. Moazzen A., Öztinen N., Ak-Sakalli E., Koşar M.** Structure-antiradical activity relationships of 25 natural antioxidant phenolic compounds from different classes. *Heliyon* ; 8 [9]: e10467. 2022.
- 238. Zhao D., Sun J., Sun B., Zhao M., Zheng F., Huang M., et al.** Intracellular antioxidant effect of vanillin, 4-methylguaiaicol and 4-ethylguaiaicol: three components in Chinese Baijiu. *RSC Adv.*; 7 [73]:46395-405. 2017.
- 239. Mohapatra TK., Nayak RR., Subudhi BB.** Exploration of anti-inflammatory and hepatoprotective effect of curcumin on co-administration with acetylsalicylic acid. *J Pharm Pharmacogn Res.* ; 7 [1]: 310-22. 2019.
- 240. Zaidi F. & al.** Salicylic acid protects gentamicin-induced hepatotoxicity: Study in rabbits. *Pak J Pharm Sci.* ; 36 [3]: 873-8. 2023.
- 241. Ju S., Tan Y., Wang Q., Zhou L., Wang K., Wen C., et al.** Antioxidant and anti-inflammatory effects of esculin and esculetin [Review]. *Exp Ther Med.* ;27 [6]:1-14. 2024.
- 242. Srinivasan M., Sudheer AR., Menon VP.** Ferulic Acid: Therapeutic Potential Through Its Antioxidant Property. *J Clin Biochem Nutr.* ;40 [2]: 92-100. 2007.

- 243. Joshi A.** Extractive separation of 4- hydroxybenzoic acid from aqueous solution using nontoxic and conventional solvents. *Chem Data Collect.*; 36: 100782. 2021.
- 244. Drygalski K., Siewko K., Chomentowski A., Odrzygóźdź C., Zalewska A., Krętowski A., et al.** Phloroglucinol Strengthens the Antioxidant Barrier and Reduces Oxidative/Nitrosative Stress in Nonalcoholic Fatty Liver Disease [NAFLD]. *Oxid Med Cell Longev Research Article*.2021.
- 245. Armutcu F., Akyol S., Ustunsoy S., Turan FF.** Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects [Review]. *Exp Ther Med.* ; 9 [5]: 1582-8. 2015.
- 246. Chaouch Y. & al .** Propriétés antioxydantes d'extraits phénoliques de coeur d'artichaut. Master science alimentaire Université Abdelhamid Ibn Badis- Mostaganem Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, p 90.2020.
- 247. Bousbaa R. , Lanani R.** Etude du potentiel antioxydant et analyse quantitative des composés phénoliques des extraits de *Silybum marianum*. Master en Biochimie Université des Frères Mentouri Constantine P77.2021.
- 248. Baadache I. , Merrouche K .** Contribution à L'étude Phytochimique de deux Espèces de La Famille des Apiacées et Asteraceae. Mémoire master Biologie et Physiologie Végétale p 84. 2018.
- 249 Elmosallamy & al ,** Identification of Polyphenolic Compounds and Hepatoprotective Activity of Artichoke [*Cynara Scolymus L.*] Edible Part Extracts in Rats. *Egypt.J.Chem.* Vol. 63, No. 6. pp. 2273 – 2285. 2020
- 250.Aksu B. et al** - Hepatoprotective effects of artichoke *Cilt 1, Sayı 2, 2013 / Vol. 1, Issue 2.*2013.
- 251. Moglia A, Lanteri S, Comino C, Acquadro A, de Vos R, Beekwilder J.** Stress-induced biosynthesis of dicaffeoylquinic acids in globe artichoke. *J Agric Food Chem.*; 56 [18]: 8641-9. 2008.
- 252.Adzet T.**Hepatoprotective Activity of Polyphenolic Compounds from *Cynara scolymus* Against CCl₄ Toxicity in Isolated Rat Hepatocytes . *Journal of Natural Products* Vol 50/Issue 4. 1987.
- 253.Emam S., Shalaby M., Afifi N., El Banna H.** Hepatoprotective and Antioxidant Effects of *Silybum marianum* Plant in Rats. *IJAVMS*; 5: 541-7. 2011.
- 254. Bahmani M., Shirzad H., Rafieian S., Rafieian-Kopaei M.** *Silybum marianum*: Beyond Hepatoprotection. *J Evid-Based Complement Altern Med.* ; 20 [4]: 292-301.2015.
- 255.Sadeghi H., Reza N., Izadpanah G., Sohaila S.** Hepatoprotective effect of *Cichorium intybus* on CCl₄-induced liver damage in rats. *Afr J Biochem Res.* ; 2: 141-4.2008.
- 256. Khalid A., Shahid S., Khan SA., Kanwal S., Yaqoob A., Rasool ZG., et al.** Antioxidant activity and hepatoprotective effect of *Cichorium intybus* [Kasni] seed

extract against carbon tetrachloride-induced liver toxicity in rats. Trop J Pharm Res. ;17 [8] : 1531-8. 2018.

257. Hermenean A., Popescu C., Ardelean A., Stan M., Hadaruga N., Mihali CV., et al. Hepatoprotective effects of *Berberis vulgaris* L. extract/ β cyclodextrin on carbon tetrachloride-induced acute toxicity in mice. Int J Mol Sci. ; 13 [7]: 9014-34. 2012.

258. Lacroix B. Altérations métaboliques [dysglycémies et dyslipidémies] : La Berbérine « Une alternative aux traitements pharmacologiques » . l'Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie lettre N 32.2013.

259. Al-Snafi A. Constituents and pharmacology of *Fumaria officinalis*- A review. IOSR Journal Of Pharmacy; 10: 17-25. 2020.

260. Amin A., Hamza AA. Hepatoprotective effects of *Hibiscus*, *Rosmarinus* and *Salvia* on azathioprine-induced toxicity in rats. Life Sci;77 [3]: 266-78. 2005.

261. Diezi J. Toxicologie: principes de base et répercussions cliniques. In Pharmacologie. Des Concepts Fondamentaux aux Applications Thérapeutiques. Slatkine: Genève, Suisse. 1989.

262. Boussahel S. Study of the phytochemical composition and biological activities of *Rhamnus alaternus* and *Retama sphaerocarpa*. thèse de Doctorat Faculty of Nature and Life Sciences. Ferhat Abbas University, Setif 1, p 113.2016.

263. Gotardo AT., Mattos MI., Hueza IM., Górnaiak SL. The effect of *Cynara scolymus* [artichoke] on maternal reproductive outcomes and fetal development in rats. Regul Toxicol Pharmacol.; 102:74-8. 2019.

جامعة سعد دحطب البلدية

كلية الطب قسم الصيدلة

مخبر علم العقاقير

دراسة ميدانية حول النباتات الطبية المستعملة في العلاج التقليدي لأمراض الكبد

رجاء وضع علامة [*] على الاجابة الملائمة

رجاء الإجابة بطريقة واضحة وصادقة

• العمر : $30 \leq$ $30 - 50$ $50 \leq$

• الجنس : ذكر أنثى

• المستوى الدراسي : غير متمدرس متوسط ثانوي

• يرجى إعطائنا النباتات المستعملة في علاج و الحماية من امراض الكبد في الجدول التالي:

النباتات	الجزء المستعمل	طريقة التحضير	طريقة الاستعمال	مكان قطف النبتة

Résumé

Les hépatopathies constituent un problème de santé publique majeur et le recours à la phytothérapie s'avère propice. Cette étude met en lumière l'usage de la phytothérapie pour le traitement des affections hépatiques en Algérie. Dès lors, nous avons mené une étude, sur les plantes utilisées en médecine traditionnelle dans la région du centre algérien de septembre 2021 à juillet 2022 avec la participation de 94 praticiens de la médecine traditionnelle. Treize plantes utilisées traditionnellement pour leurs propriétés hépatoprotectrices ont été recensées, Nous avons choisi sept plantes [alaterne, romarin, chardon-marie, artichaut, chicorée, épine-vinette, fumeterre] pour mener notre expérimentation. La récolte de ces plantes a été faite dans la région du centre algérien.

L'identité botanique des ces plantes a été confirmée par des examens macro et microscopiques. L'analyse phytochimique a confirmé la présence de nombreux métabolites secondaires dans les extraits des plantes, tels que les polyphénols, flavonoïdes, tanins, et alcaloïdes, contribuant à l'activité antioxydante et hépatoprotectrice des plantes. Les extraits de plantes révèlent une teneur importante voire satisfaisante en polyphénols. L'identification des polyphénols par HPLC a permis de détecter plusieurs substances actives et l'analyse des spectres infrarouge des extraits des plantes révèle l'existence des trois groupes avec des propriétés phytochimiques en commun : Groupe de romarin et fumeterre; Groupe de l'alaterne, artichaut, chardon-marie; et chicorée et Groupe de l'épine-vinette. L'activité anti-radicalaire réalisée par la méthode du radical 2,2-diphényl-1 picrylhydrazyle a montré une activité antioxydante significative de ces extraits, en particulier pour le romarin, la fumeterre, et l'alaterne.

L'évaluation de l'activité hépatoprotectrice contre les nécroses hépatiques induites par l'alcool allylique chez les rats a révélé une diminution des marqueurs biochimiques hépatiques, confirmant ainsi l'usage traditionnel de ces plantes pour traiter les affections hépatiques. De plus, l'évaluation de la toxicité aiguë des extraits de plantes les plus utilisées par la population du centre algérien ont démontré l'absence de toxicité à des doses élevées, ce qui offre une marge thérapeutique appréciable et une sécurité d'emploi franche en hépatologie.

Mots clés : Hépatopathie - Plantes médicinales- – HPLC- Spectroscopie infrarouge— Marqueurs biologiques – Toxicité

ملخص

أمراض الكبد تشكل مشكلة صحية عامة كبيرة، واللجوء إلى العلاج النباتي يبدو مناسباً. تسلط هذه الدراسة الضوء على استخدام العلاج النباتي لعلاج أمراض الكبد في الجزائر. لهذا الغرض، أجرينا دراسة حول النباتات المستخدمة في الطب التقليدي في منطقة وسط الجزائر من سبتمبر 2021 إلى يوليو 2022 بمشاركة 94 من ممارسي الطب التقليدي. تم تسجيل ثلاثة عشر نباتاً تُستخدم تقليدياً لخصائصها الواقية للكبد، واخترنا سبعة نباتات لإجراء تجربتنا. تم جمع هذه النباتات في منطقة وسط الجزائر. تم تأكيد الهوية النباتية لهذه النباتات من خلال الفحوصات المايكروسكوبية والميكروسكوبية. أكدت التحاليل الكيميائية النباتية وجود العديد من المستقلبات الثانوية في مستخلصات النباتات، مثل البوليفينولات، الفلافونويدات، التانينات، والقلويدات، التي تساهم في النشاط المضاد للأكسدة والوقائي للكبد. تكشف مستخلصات النباتات عن محتوى كبير ومرضى من البوليفينولات. سمحت تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء لتحديد

بالكشف عن العديد من المواد النشطة، وكشفت تحاليل الأطياف بالأشعة تحت الحمراء لمستخلصات النباتات عن وجود ثلاث مجموعات بخصائص كيميائية نباتية مشتركة. أظهر النشاط المضاد للجذور الحرة، الذي أُجري باستخدام طريقة الجذر 2,2-ثنائي الفينيل-1 بيكريل هيدرازيل، نشاطاً مضاداً للأكسدة مهماً لهذه المستخلصات، خصوصاً لإكليل الجبل و بقلة الملك و المليس. أظهر تقييم النشاط الوقائي للكبد ضد نخر الكبد المستحث بالكحول الأليلي في الفئران انخفاضاً في مؤشرات الكبد البيوكيميائية، مما يؤكد الاستخدام التقليدي لهذه النباتات لعلاج أمراض الكبد. بالإضافة إلى ذلك، أظهر تقييم سمية المستخلصات الأكثر استخداماً من قبل سكان وسط الجزائر عدم وجود سمية بجرعات عالية، مما يوفر هامشاً علاجياً مقبولاً وأماناً واضحاً في علاج أمراض الكبد.

الكلمات المفتاحية: التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء - المؤشرات البيولوجية - HPLC - أمراض الكبد - النباتات الطبية السمية

Summary

Hepatopathies are a major public health problem, and the use of phytotherapy proves to be beneficial. This study highlights the use of phytotherapy for the treatment of liver diseases in Algeria. We conducted a study on plants used in traditional medicine in the central Algerian region from September 2021 to July 2022, with the participation of 94 traditional medicine practitioners. Thirteen plants traditionally used for their hepatoprotective properties were identified, and seven plants [buckthorn, rosemary, milk thistle, artichoke, chicory, barberry, fumitory] were selected for experimentation. These plants were collected from the central Algerian region.

The botanical identity of these plants was confirmed through macro- and microscopic examinations. Phytochemical analysis confirmed the presence of numerous secondary metabolites in plant extracts, such as polyphenols, flavonoids, tannins, and alkaloids, contributing to the plants' antioxidant and hepatoprotective activity. The plant extracts showed a significant and satisfactory polyphenol content. Polyphenol identification by HPLC allowed the detection of several active substances, and the infrared spectrum analysis of the plant extracts revealed the existence of three groups with common phytochemical properties. The anti-radical activity, carried out using the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical method, showed significant antioxidant activity in these extracts, particularly in rosemary, fumitory, and alatern.

The evaluation of the hepatoprotective activity against allyl alcohol-induced liver necrosis in rats revealed a decrease in hepatic biochemical markers, confirming the traditional use of these plants to treat liver diseases. Furthermore, the evaluation of the acute toxicity of the most commonly used plant extracts by the population of central Algeria demonstrated the absence of toxicity at high doses, providing a considerable therapeutic margin and clear safety in hepatology.

Keywords: Hepatopathy - Medicinal plants - HPLC - Infrared spectroscopy - Biological markers – Toxicity.

