

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 1

Faculté de médecine

Département de pharmacie



**CONTRIBUTION A L'ETUDE ETHNOBOTANIQUE ,
PHYTOCHIMIQUE ET TOXICOLOGIQUE DES PLANTES
MÉDICINALES
UTILISÉES DANS LA PANDÉMIE COVID 19**

Thèse de fin d'études Présentée en vue de l'obtention du
diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juillet 2021

Présenté par :

BOURASS Hadjira et DJOUAL Fatima zahra

Devant le jury :

Président : - Dr. MAAMRI Maître de conférences classe B en toxicologie

Promotrice : - Dr. ARAR Karima Maître assistante en pharmacognosie

Examineur : - Dr. METAI Maître assistant en botanique

REMECIEMENTS

Nous tenons à remercier tout d'abord DIEU, le tout puissant, qui nous a donné la force et le courage d'accomplir ce travail.

*Nous tenons à remercier sincèrement **Docteur ARAR K** notre promotrice pour son encadrement, ses conseils précieux, son aide et ainsi que pour la confiance que elle nous a apporté dans la réalisation de cette mémoire.*

*Nous tenons à remercier sincèrement **Docteur DJELLOULI** pour ces précieux conseils et son aide durant toute la période du travail.*

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury pour l'intérêt qu'ils ont porté en acceptant d'évaluer notre travail et de l'enrichir par leurs propositions. Nos remerciements vont également au corps professoral du Département de Pharmacie de l'Université de Blida, pour la qualité et la richesse de leur enseignement, ce qui nous a assuré une formation de qualité et actualisée.

Sans oublier nos parents et amis qui nous sont soutenus et qui nous ont aidées à surmonter à chaque obstacle.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



DÉDICACE

À mes parents **Mr :DJOUAL Ahmed** et **Mrs :MESSEKINE khaira** qui n'ont jamais cessé de me soutenir et de m'encourager par leurs prières et leurs sacrifices.
Que dieu vous accorde une longue vie....

À l'esprit pur de ma grand-mère, dont j'ai toujours puisé encouragements et soutien moral, et dont nous puisons notre force

A ma deuxième mère, ma grand-mère, je vous dédie cet humble travail, et je vous souhaite une longue vie en bonne santé

À mes deux frères :Bilal et Mohammed

À mes sœurs : Aicha, Omaïma, Hafsa dont la présence m'a toujours donné la force d'aller de l'avant.....

À mon fiancé :Abderrazakh que Dieu le protège et bénisse sa vie

À toutes la famille **DJOUAL** et **MESSEKINE**

À tous mes enseignants, depuis mes premières années d'études
A tous ceux qui me sont chères et que j'ai omis de citer ...

Fatima zahra



DÉDICACE

Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire et la patience d'aller jusqu'au bout du rêve...

À celle, qui m'a donné la vie, la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, , qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite , à ma mère «kheira » et ma deuxième mère « Fatiha »...

À mon père, école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années de mes études, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner de l'aide et à me protéger....

À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de Bonheur à toi mon marié...

À ma princesse , ma fille « Batoul ».....

À mes frères : « Fateh , Mohamed Alaa » et ma sœur « Chafia ».....

Une mention particulière va à ma belle-sœur « Fatouma" , tu as toujours été soucieuse de mon parcours. Merci infiniment pour ta sympathie et ton soutien constant

À toute ma famille et mes amis.....

Hadjira

Sommaire

REMERCIEMENTS	
DÉDICACE	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES ABRÉVIATIONS	
INTRODUCTION	02
PREMIÈRE PARTIE : Synthèse bibliographique	
Chapitre 1 : Généralités sur le Covid 19	
1.1. Historique	06
1.2. Définition de la pandémie covid 19	06
1.3. Structure de coronavirus SARS Cov 2	06
1.4. Epidémiologie et transmission	07
1.5. Physiopathologie	08
1.6. Diagnostic de l'infection covid 19	09
1.7. Clinique de Covid 19	13
1.8. Traitement et prévention	14
Chapitre 2 : Généralités sur la phytothérapie	
2.1. Définitions	19
2.2. Médecine traditionnelle en Algérie	20
2.3. Parties des plantes médicinales utilisées	21
2.4. Avantages de la phytothérapie	22
2.5. Risques liés à la phytothérapie	23
Chapitre 3 : Médecine traditionnelle et Covid19	
3.1. Médecine Traditionnelle et Covid 19	26
3.2. Médecine Traditionnelle Chinoise (MTC)	26
3.3. Médecine traditionnelle africaine (MTA)	29
3.4. Médecine traditionnelles marocaines face à la Covid19	31
3.5. Phytothérapie en Algérie dans la lutte contre le SARS-COV 2	31
3.6. Les plantes les plus utilisées pour la maladie de covid 19	32
3.7. Plantes à éviter durant l'épidémie du SARS COV2	33
Chapitre 04 : Toxicité des plantes médicinales	
4.1. Définitions	36
4.2. Intoxication végétale	36
4.3. Facteurs influençant la toxicité	36
4.4. Différents types d'intoxication	37
4.5. Circonstances d'intoxications par les plantes	37
4.6. Organes végétaux incriminés	40
4.7. Symptomatologie des intoxications	41
4.8. Différents types de toxicité	43
4.9. Prise en charge des intoxications	44
4.10. Étude toxicologique	47

DEUXIÈME PARTIE : partie pratique.

Introduction	52
1. Etude ethnobotanique	
1.1. Introduction	54
1.2. Matériel et méthodes (ou Patients et méthodes)	54
1.2.1. Type d'étude	54
1.2.2. Population et lieu	54
1.2.3. Instrument de collecte des données (questionnaire)	55
1.3. Résultats et discussion	55
1.3.1. Répartition des plantes selon la classification APG	55
1.3.2. Répartition des plantes selon la fréquence d'utilisation	57
1.4. Conclusion	59
2. Partie expérimentale	
2.1. Matériels et Méthodes :	61
2.1.1. Matériels	61
2.1.1.1. Matériels non biologiques	61
2.1.1.2. Matériels biologiques	62
2.1.2. Méthodes	64
2.1.2.1. Etude microscopique des poudres des feuilles des plantes étudiée	64
2.1.2.2. Préparation des extraits	64
2.1.2.3. Screening phytochimiques	67
2.1.2.4. Evaluation de la toxicité aiguë chez les rats	69
2.1.2.5. Etude de paramètres hématologiques	70
2.1.2.6. Protocole de dissection	71
2.2. Résultats et discussion	73
2.2.1. Etude microscopique des poudres des feuilles des plantes étudiées	73
2.2.2. Screening phytochimique	77
2.2.3. Evaluation de la toxicité aiguë par voie orale	83
2.2.4. Etude hématologique	86
2.2.5. Dissection	89
Conclusion	91
Références bibliographiques	93
Annexe : monographies des plantes médicinales	108
Resumé	116

Liste des tableaux

Tableau I: Importance de l'utilisation de La médecine traditionnelle et complémentaire Dans Le monde.

Tableau 2: Formules utilisées pour le traitement du covid 19.

Tableau 3 :Phytomédicaments utilisés en Afrique pour la lutte contre le covid 19.

Tableau 4: Nombre des cas d'intoxications par des plantes chez les enfants et les adultes reçus en 2007 par le CAP de Lille en fonction de la nature de l'intoxication.

Tableau 5 : Nombre de cas d'intoxications par des plantes reçus en 2015 par le CNT(Centre National de Toxicologie) d'algerie en fonction de l'année

Tableau 6: Classement des plantes médicinales selon leurs familles, leurs noms scientifique, vernaculaire, français et anglais.

Tableau7:Plantes médicinales le plus citées dans le traitement de covid 19.

Tableau 8 : Matériel de laboratoire (usuels, verrerie et gros matériel).

Tableau 9 : Produits chimiques de laboratoire.

Tableau10 : Plantes utilisés ,lieu et la date de leurs récolte.

Tableau11 : protocole d'évaluation de la toxicité aiguë chez les rats.

Tableau 12 : Observation de la poudre d'Eucalyptus globulus au microscope optique (G40×10).

Tableau 13 : Observation de la poudre de Thymus sp au microscope optique (G40× 10).

Tableau 14 : Observation de la poudre d'Artemisia herba alba au microscope optique (G40×10).

Tableau 15 : Observation de la poudre de Nerium Oleander au microscope optique (GR 10 × 40) .

Tableau 16 : Criblage phytochimique d'Eucalyptus globulus.

Tableau17 : Criblage phytochimique de Thymus sp.

Tableau 18 : Screening phytochimique d'Artemisia herba

alba.**Tableau 19 :** Screening phytochimique de Nerium oleander.

Tableau 20 : Résultats de l'observation des animaux durant les premières heures après l'administration orale des extraits.

Tableau 21:Résultats de l'observation des animaux après 24 h d'administration orale des extraits.

Tableau 22 : Résultats de mortalité des rats .

Tableau 23 : Résultats de bilan hématologique des rats après l'administration des extraits

Liste des figures

Figure1 : structure de coronavirus

Figure 2 : physiopathologie de covid 19.

Figure3 : Plages de verre dépoli bilatérales de topographie mixte (périphérique et centrale), par endroit nodulaire comme à gauche, avec condensation débutante sous-pleurale dans le segment postérieur du lobe supérieur droit.

Figure4 : TDM : images de condensation avec verre dépoli, bilatérales, prédominant en périphérie dans un contexte de Covid +.

Figure5 : Radiographie de thorax : pneumopathie avéolo-interstitielle bilatérale prédominant aux basses chez un covid + .

Figure6 : Echographie thoracique : image du rideau avec atténuation des lignes A avec larges lignes B.

Figure7 : Timbres postales montrant l'influence des plantes médicinales sur la vie quotidienne.

Figure8 : phytomédicament chinois « xuebing » .

Figure9 : Sirop Shuanghuanglian.

Figure 10 : Répartition des participants selon l'usage des plantes médicinales

Figure11: Répartition des participants selon leur connaissance des effets indésirables et contre-indications liées à l'usage des plantes médicinales.

Figure 12 : Arbre décisionnel à la prise en charge de l'intoxication par les plantes.

Figure13 : la wilaya de Tipaza .

Figure 14 : la wilaya de Djelfa

Figure15 : Fréquence des familles botaniques

Figure16 : Classement des plantes médicinales selon le nombre de citation et la fréquence d'utilisation de chaque plante (FRC).

Figure17 : Parties des plantes utilisées

Figure18 : Matériel utilisé dans la dissection (photos originales)

Figure19: Matières végétales sèches

Figure20: Rats femelles de souche wistar albinos, dans des cages en polypropylène (photos originales)

Figure21: Schémas montrant les étapes de l'extraction

Figure22 : Étapes de préparation d'extrait brut de *Thymus* sp. (photos originales)

Figure23:Filtration des extraits (photo originale)

Figure24 : Extraits préparés.(photo originale)

Figure25:Administration orale des extraits(photos originales).

Figure26 : Prélèvement rétro –orbitaire sanguine du rat .

Figure27 : Rat allongé sur son dos.

Figure28 : Ouverture de la cavité abdominale et fixation des couches musculaires subjacentes.

Figure29 :Aspect de poudre d'Eucalyptus globulus.

Figure30 :Stomate anomocytique et du parenchyme palissadique.

Figure31 : Cellule de parenchyme avec macle d'oxalate de calcium.

Figure32 : Vaisseaux de bois.

Figure33 : Poches sécrétrices schizogène accompagné de parenchyme palissadique.

Figure34 : Epiderme recouvert d'une cuticule épaisse.

Figure35 : Parenchyme palissadique accompagné de parenchyme lacuneux contenant des prismes et des macles d'oxalate de calcium.

Figure36 : Fibres.

Figure37 : Aspect du poudre de Thymus sp.

Figure38 : Poils tecteurs et fragment d'épiderme avec cicatrice de poils tecteurs.

Figure39 :Grain de pollen à 6 pores germinatifs.

Figure40 : Prismes d'oxalate de calcium de grande taille.

Figure41 : Poil tecteur de la corolle.

Figure42 : Débris de vaisseaux spiralés du bois.

Figure43 : poudre d'Artemisia herba alba.

Figure44 : Poils tecteurs en forme de T.

Figure45 : Fragments de tissu épidermique comportant des stomates de type anomocytique ,des poils tecteurs et des poils sécréteurs .

Figure46 : fragments des corolles des fleurs tubulées contiennent des macles d'oxalate decalcium

Figure47 : Des paillettes Composées d'une petite cellule formant un pédicelle et d'une très longue cellule terminale cylindrique

Figure48 : Grains de pollen sphériques, à 3 pores et à exine.

Figure49 : Des fragments de tissu vasculaire

Figure50 : Poudre de feuilles du laurier rose.

Figure51 : Des poils tecteurs caractéristiques incurvés

Figure52 : Débris de cryptes pilifères vues de face.

Figure53 : Oxalate de calcium en macles et en prismes, grains d'amidon et débris de parenchyme.

Figure54 : Débris d'épiderme avec stomate

Figure55 : Variations des érythrocytes du Nerium olender et Thymus sp par rapport aux témoins.

Figure56 : Variations de l'hémoglobine du Nerium olender et Thymus sp par rapport aux témoins.

Figure57 : Variations des plaquettes du Nerium olender et Thymus sp par rapport aux témoins.

Figure58 : Dissection du rat (photo originale).

Figure 59 : Monographie de thymus sp

Figure60 : Monographie des feuilles d'eucalyptus globulus

Figure 61 : Armoise blanche (Artemisia herba-alba)

Figure62 : Monographie de clou de girofle .

Liste des abréviations

ACE2 :Enzyme de Conversion de l'Angiotensine2

AChE : Acétylcholinestérase

ADN :Acide Désoxyribonucléique

AEM :Agence Européenne des Médicaments

AMMc : Autorisation Conditionnelle de Mise sur le Marché (AMMc)

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, et de l'Environnement

APG :Groupe Phylogénie Angiospermes

ARN :Acide Ribonucléique

BPL :Bonne Pratique de Laboratoire

CHU :Centre Hospitalo-Universitaire

CPK :CréatinePhosphokinase

CRP :C Réactif Protéine

DL50 :Dose Létal 50

DME :Dose Maximale sans Effet toxique

EDTA: Acide Ethylène-Diamine-Tétra-acétique

EUL :Emergency Use Listing

FDA :Food and Drugs Administration

FRC :Fréquence Relative de Citation

LDH :Lactate Déshydrogénase

MERS-Cov : Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

MT :MédecineTraditinelle

MTC :Médecine Traditionnelle Chinoise

NFS :Numération Formule Sanguine

OCDE :Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMS :Organisation Mondiale de Santé

ORL :Oto-Rhino-Laryngologie

PM :plante médicinale

RT-PCR :Reverse Transcription –Polymérase Chain Reaction

SARS-CoV-2 :Coronavirus 2 de Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SAU :Service d'Accueil des Urgences

SCGH :Système de Classification Globalement Harmonisé

SDRA :Syndrome de Detresse Respiratoire Aigu

SRAS :Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

TDM : Tomodensitométrie

TMPRSS2 :Transmembrane Serine Protease Type II

USA :United States of America

VIH :Virus d'Immunodéficience Humaine

VNI : Ventilation mécanique Non invasive

VI : Ventilation mécanique Invasive

(>):Supérieur, **(<)**: Inferieur

(-): Négatif ,**(+)**: Positif

% : Pourcentage

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Introduction générale :

Dans une situation d'urgence comme celle de la pandémie actuelle de Covid19, et en l'absence de traitement conventionnel, la mise au point de médicaments de synthèse efficaces ou d'éventuels vaccins est soumise à la temporalité propre aux protocoles de recherches et de validation par des essais cliniques. La phytothérapie apparaît d'autre part comme la réponse idéale aux maladies. Par son action en douceur et en profondeur, il n'est donc pas surprenant que les produits végétaux et leurs analogues aient été utilisés comme une première ligne de défense contre la Covid 19.

La phytothérapie connaît un engouement extraordinaire à travers le monde, son utilisation est en augmentation de façon incroyable, les gens font une confiance aveugle à cette médecine, il est impossible de ne voir là qu'un phénomène de mode. Bien sûr notre époque est profondément marquée par la recherche d'une vie plus saine, d'un retour à la nature, aux valeurs essentielles. Mais le succès de la Phytothérapie s'explique avant tout par le niveau de maîtrise technique et scientifique que l'on atteint désormais dans ce domaine, Une brillante progression est donc promise à la Phytothérapie, grâce aux techniques modernes de fabrication, d'analyse et avec la collaboration de toutes sortes de disciplines.

La phytothérapie est souvent présentée comme une médecine naturelle. Toutefois, il existe une certaine ambiguïté: le terme « naturel » équivaudrait aux termes « bénéfique » et « inoffensif » alors que la nature n'est ni bonne ni mauvaise, la mort, la maladie, les venins ou les toxines étant naturels. Des molécules très connues (l'atropine, la colchicine, l'opium, la digitaline) sont extraites de plantes et ne sont pas dénuées de toxicité [1], une plante peut à la fois être utile et toxique c'est une question de dose : "Potion et poison ont la même racine latine".

Dans notre travail, on s'intéressera à l'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale des extraits obtenus par macération des feuilles des plantes médicinales (*Eucalyptus globulus*, *Thymus sp.*, *Artimisia herba alba*) des plantes considérées comme les plus utilisées dans la lutte contre la pandémie de covid19 .

Notre étude sera scindée en deux parties :

Une partie théorique comprenant quatre chapitres, où le premier donnera un bref aperçu sur la pandémie de la covid 19, le second sera consacré à l'étude de la phytothérapie, le troisième présente la phytothérapie au cours de cette pandémie, tandis que le quatrième concernera la toxicité liée à l'utilisation des plantes.

Une partie expérimentale, quant à elle, comprendra :

-Enquête ethnobotanique à propos des plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel de coronavirus à Djelfa et Tipaza.

-Les méthodes utilisées pour la réalisation de ce travail à savoir l'étude botanique de la plante, l'analyse microscopique des poudres des feuilles des plantes, l'extraction et l'évaluation de la toxicité aiguë des différents extraits des plantes , ainsi qu'une présentation des différents résultats obtenus et leur discussion par rapport aux références issues d'une recherche bibliographique. Elle finira par une conclusion générale résumant les résultats obtenus et dégageant les principales perspectives.

Introduction générale

Objectif principal

-L'objectif principal de ce travail est de contribuer à l'amélioration de la prise en charge de la pandémie de la covid 19 loin de tous risque liés à l'intoxication liés à cette alternative naturelle, par l'étude de la toxicité des plantes majoritairement utilisés.

Objectifs secondaires

-Enquête ethnobotanique à propos des plantes médicinales utilisées dans le traitement Traditionnelle de la maladie de coronavirus.

-L'analyse microscopique des poudres des drogues.

-L'étude de la composition chimique des plantes.

-l'évaluation de la toxicité chez les rats femelles (étude in vivo).

-L'étude des paramètres hématologiques.

-La dissection des animaux et l'appréciation de l'état des organes.

PARTIE
THEORIQUE

CHAPITRE 1 :
GENERALITES SUR LE
COVID19

1.1 Historique:

-En 2003 le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) a éclaté en Chine faisant plus de 8000 cas et près de 800 morts (une mortalité de l'ordre de 10 %).L'épidémie a pu être endiguée par des mesures d'isolement et de quarantaine.

-En 2012, un nouveau virus respiratoire MERS-Cov (Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient) a fait son apparition en Arabie Saoudite. Ce syndrome Respiratoire du Moyen- Orient touche le tractus respiratoire et est responsable de fièvre et de toux, pouvant entraîner la mort dans environ 30% des cas. Le virus est alors détecté dans plusieurs pays du Moyen-Orient. Depuis, 1219 cas ont été diagnostiqués, provoquant 449 morts. L'épidémie est restée géographiquement très limitée. [2]

-En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables [3]. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus [4] il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans. [5]

1.2 Définition de la pandémie covid 19 :

La maladie de coronavirus est une maladie infectieuse due à un coronavirus qui a été découvert récemment. [6]

Les coronavirus sont des virus issus de la famille des coronaviridae, dont la particularité est de posséder un génome à ARN très long. Ces germes sont entourés d'une capsule de protéines en forme de couronne, d'où leur nom. [7]

Ce type de virus est facilement transmissible d'un individu à un autre par voie aérienne. au contact des sécrétions ou d'objets souillés. la période d'incubation précédant les symptômes dure entre 3 et 6 jours. [8]

La plupart des personnes infectées par le virus responsable de la covid19 présenteront une maladie respiratoire d'intensité légère à modérée et se rétabliront sans avoir besoin d'un traitement particulier. Les personnes âgées et celles qui ont d'autres problèmes de santé, tels qu'une maladie cardiovasculaire, un diabète, une maladie respiratoire chronique ou un cancer, ont plus de risques de présenter une forme grave. [6]

1.3 Structure de coronavirus SARS Cov 2 :

Le virus est constitué d'une capsid de structure hélicoïdale qui comprend l'ARN génomique associé à la protéine N. Elle est entourée d'une enveloppe constituée des protéines E et M, de projections de la glycoprotéine S (spicule) et d'une hémagglutinine-estérase (Figure ci-dessous). [9]

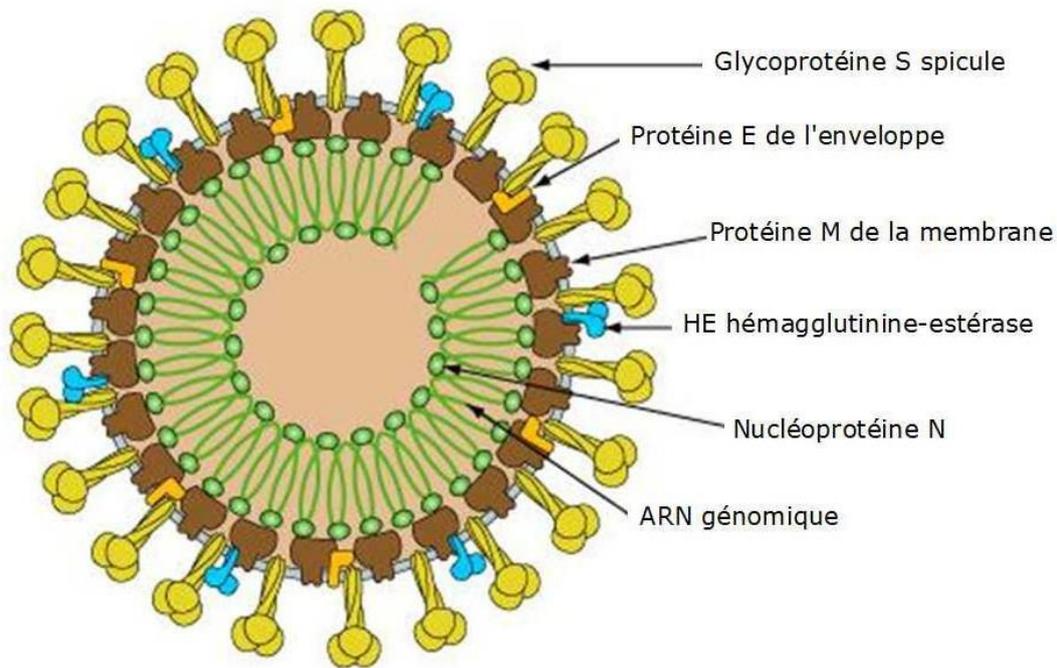


Figure 1 : Structure de coronavirus SARS Cov 2[9]

1.4 Epidémiologie et transmission :

La pandémie du nouveau coronavirus a fait 3.957.862 morts dans le monde depuis que le bureau de l'OMS en Chine a fait état de l'apparition de la maladie fin décembre 2019, selon un bilan établi à partir de sources officielles vendredi.

Plus de 182.551.180 cas d'infection ont été diagnostiqués depuis le début de l'épidémie. La grande majorité des malades guérissent, mais une part encore mal évaluée conserve des symptômes pendant des semaines, voire des mois.[10]

L'OMS estime même, en prenant en compte la surmortalité directement et indirectement liée au Covid-19, que le bilan de la pandémie pourrait être deux à trois fois plus élevé que celui officiellement recensé.[11]

Les Etats-Unis sont le pays le plus touché tant en nombre de morts que de cas, avec 605.019 décès pour 33.679.482 cas recensés, selon le comptage de l'université Johns Hopkins.

Après les Etats-Unis, les pays les plus touchés sont le Brésil avec 520.095 morts et 18.622.304 cas, l'Inde avec 400.302 morts (30.458.251 cas), le Mexique avec 233.248 morts (2.525.350 cas), et le Pérou avec 192.687 morts (2.057.554 cas).

Ce bilan a été réalisé à partir de données collectées par les médias auprès des autorités compétentes et des informations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).[10]

En Algérie, Le total des cas confirmés de Coronavirus s'élève ainsi à 141.007, celui des décès à 3.745 cas, alors que le nombre de patients guéris a atteint les 98.031cas, précise le communiqué. [12]

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aéro-solisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes. [13]

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles [14] n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés [15]. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit. [16]

1.5 Physiopathologie :

Les coronavirus sont des virus à ARN simple brin enveloppés. Ils infectent une grande variété d'espèces et sont divisés en quatre genres ; α , β , γ et δ en fonction de leur structure génomique. Les coronavirus humains tels que 229E et NL63 sont responsables d'affections respiratoires bénignes et appartiennent au coronavirus α . En revanche, le SARS-CoV, le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le SARS-CoV-2 responsable du COVID-19 sont classés parmi les coronavirus β , dit émergents. Les coronavirus ont quatre protéines structurales ; Spike (S), membrane (M), enveloppe (E) et nucléocapside (N). Le récepteur permettant l'entrée du virus dans les cellules qu'il infecte est une molécule présente à leur surface : l'enzyme ACE2. Néanmoins, l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules cibles se fait également grâce à l'intervention d'une enzyme cellulaire appelée TMPRSS2 (Type II transmembranaire serine protéase) [17] qui coopère avec ACE2 pour favoriser l'entrée du virus dans la cellule. On peut ainsi imaginer l'ACE2 comme une serrure et TMPRSS2 comme la clé avec laquelle le virus peut l'ouvrir pour rentrer. L'ACE2 est une protéine largement exprimée dans le cœur, les vaisseaux, les intestins, les poumons (en particulier dans les pneumocytes de type 2 et les macrophages), les reins, les testicules et le cerveau. Sa présence dans ces différents organes semble expliquer la variété des tableaux cliniques et des complications liées au Covid 19 [18], Son rôle physiologique est de dégrader l'angiotensine II, afin d'en limiter les effets négatifs (vasoconstriction, inflammation, thrombose) liés à la liaison aux récepteurs AT1. L'entrée du SARS-CoV2 dans la cellule régule à la baisse les récepteurs ACE2, qui perdent dès lors leur capacité de dégradation de l'angiotensine II. C'est cette perte d'expression et d'activité de l'ACE2 qui pourrait être à l'origine de l'inflammation pulmonaire importante et des phénomènes micro-thrombotiques observés [19]

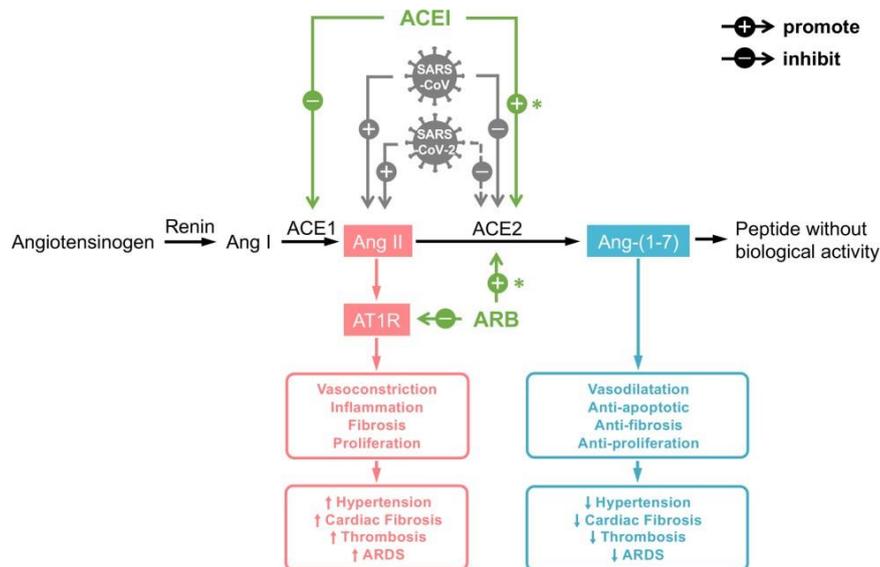


Figure 2 : Physiopathologie de covid 19.[20]

1.6 Diagnostic de l'infection covid 19 :

La présentation clinique, les marqueurs biologiques et l'imagerie contribuent au diagnostic du Covid, la confirmation de cette maladie virale est faite par l'identification de l'ARN du SARS- CoV-2 dans des échantillons biologiques. [21]

1.6.1 Présentations cliniques:

La symptomatologie est celle d'une infection respiratoire à type de pneumonie de gravité variable, Les symptômes sont de la fièvre (99 %), une asthénie (70 %), une toux sèche (59 %), une anorexie (40 %), des courbatures (35 %), une dyspnée (31 %), une expectoration (27 %) (Série de Wuhan).La diarrhée serait présente chez 30 % des patients, la fièvre serait inférieure à 38 °C chez 20 % des patients. La dyspnée peut apparaître secondairement entre le 5e et le 8e jour. Elle conduit le plus souvent à l'hospitalisation (médiane 7 jours), mais parfois ne s'accompagne ni de désaturation ni de tachypnée, La complication majeure est le SDRA se développant dans 20 % des malades dyspnéiques après un délai médian de 8 jours d'évolution.

La mortalité est évaluée à 2,3 %, exclusivement chez les formes graves. La mortalité en réanimation se situerait entre 20 et 40 %.

1.6.2 Examens biologiques:

Les Examens recommandés aux urgences sont : NFS, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, D-Dimères, LDH, CPK, CRP et hémocultures si fièvre. [22]

1.6.3 Imagerie :

Les cliniciens pourraient utiliser l'imagerie thoracique pour diagnostiquer les personnes qui présentent des symptômes de la COVID-19, en attendant les résultats d'un test RT-PCR ou lorsque les résultats d'un test RT-PCR sont négatifs et que la personne présente des symptômes de la COVID-19, pas d'indication à des fins de dépistage chez des patients sans signes de gravité et sans comorbidités.[23]

Les manifestations TDM et leurs caractéristiques les plus souvent retrouvées comprennent: opacités en verre dépoli (87 %), atteinte bilatérale des lésions (80 %), distribution périphérique (75 %), atteinte multilobaire (89 %), topographie postérieure des lésions (80 %) et condensations parenchymateuses (33 %)(**Figure3**) .[24,25]

La TDM sans injection en coupes fines est l'examen de référence : images en verre dépoli, bilatérales, prédominant en périphérie dans les lobes inférieurs avec possible pleurésie et lymphadénopathies , syndrome interstitiel(**Figure4**).

Radiographie de thorax : moins sensible effectuée par défaut et n'ayant de valeur que si elle montre des anomalies (**Figure5**).

L'échographie pulmonaire semble présenter un intérêt dans le screening des patients suspects au SAU : condensation pulmonaire sub-pleural en particulier dans la partie postéro-inférieure des poumons, des larges lignes B et parfois un épaissement pleural irrégulier (**Figure6**). [22]

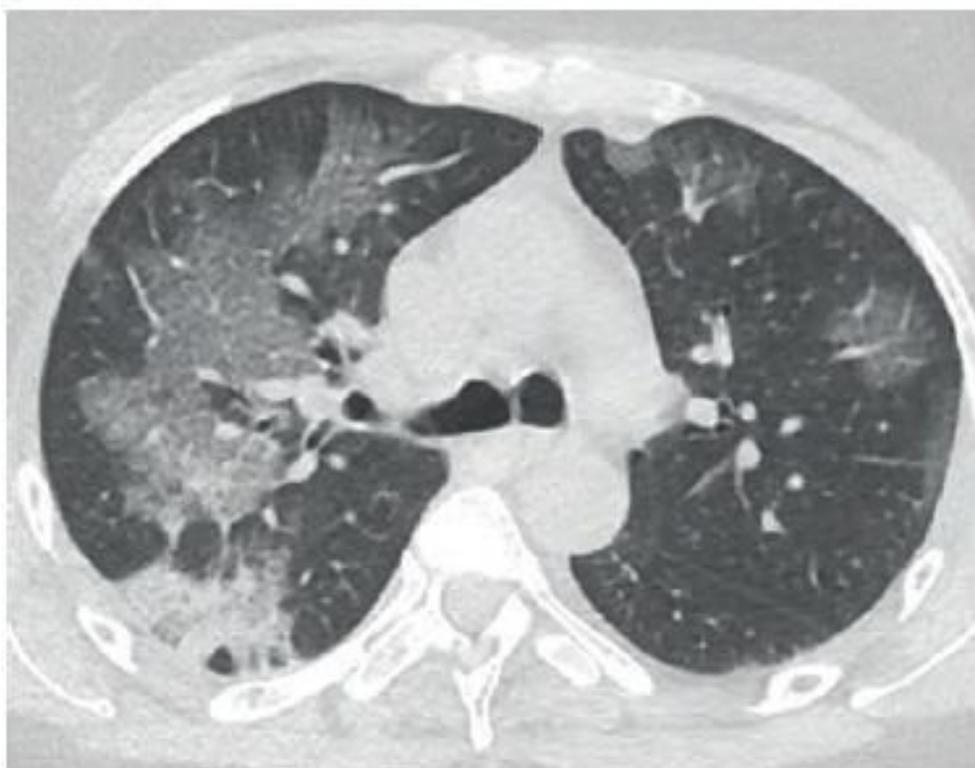


Figure3 : Plages de verre dépoli bilatérales de topographie mixte (périphérique et centrale), par endroit nodulaire comme à gauche, avec condensation débutante sous-pleurale dans le segment postérieur du lobe supérieur droit.[24 ,25]

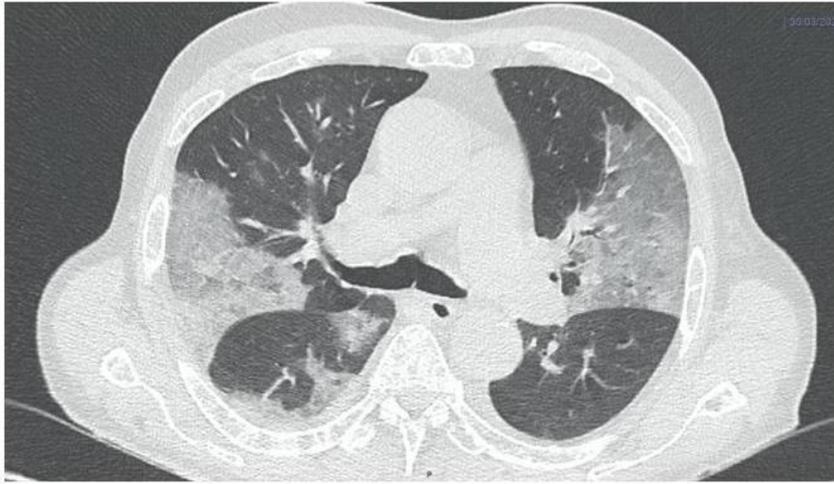


Figure4 : TDM : images de condensation avec verre dépoli, bilatérales, prédominant en périphérie dans un contexte de Covid +. [22]

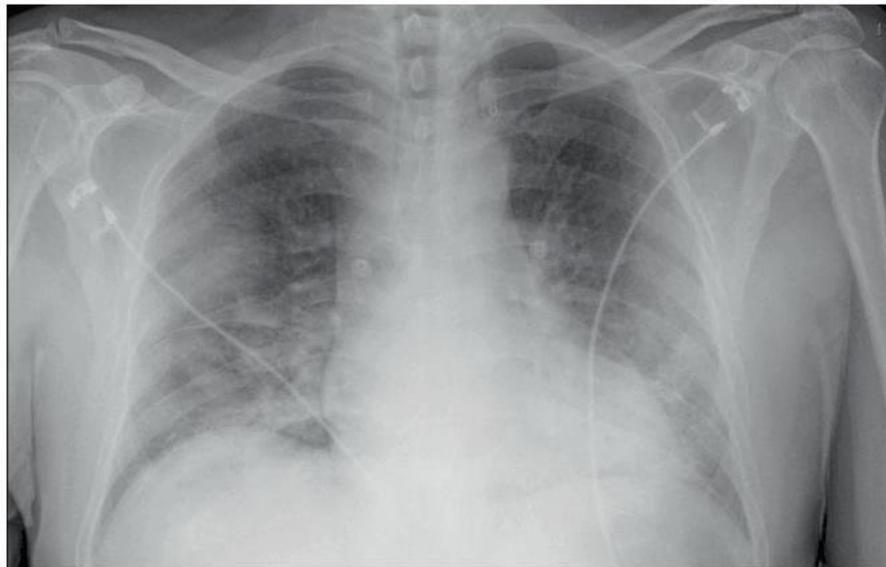


Figure5 : Radiographie de thorax : pneumopathie avéolointerstitielle bilatérale prédominant aux basse chez un covid + .[22]

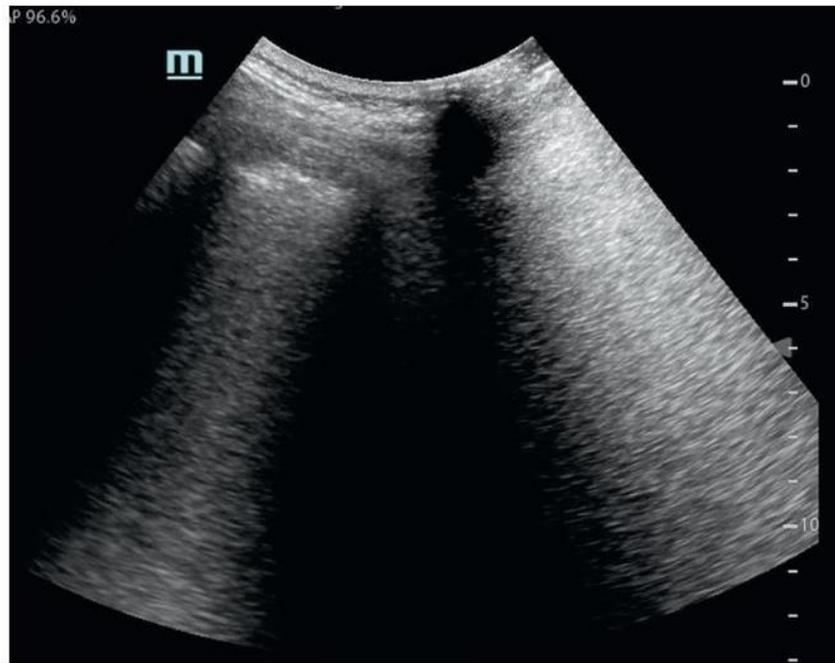


Figure6 : Echographie thoracique : image du rideau avec atténuation des lignes A avec larges lignes B.[22]

1.6.4 L'examen PCR (RT-qPCR) :

En plus des investigations (cliniques, biologiques, et radiologiques) l'analyse par RT-qPCR vient toutefois en complément d'autre. Bien que la spécificité de la RT-qPCR pour le diagnostic de la Covid soit élevée, sa sensibilité dépend largement du type d'échantillon, du moment du prélèvement, de la technique d'échantillonnage et de la qualité du test et de l'équipe de test. [21]

L'examen PCR est l'un des piliers du diagnostic de l'infection provoquée par SARS-CoV-2. Elle se fait concrètement en analysant la présence du virus au sein d'un écouvillon nasopharyngé prélevé chez un patient suspect. Au laboratoire, nous utilisons le «protocole de Berlin» qui a été développé et mis à disposition dans le monde entier à la mi-janvier 2020 par le professeur Christian Drosten, directeur de l'Institut de virologie de l'hôpital de la Charité à Berlin. Ce test cible le gène E et RdRp du SARS-CoV-2. [21]

Le test PCR est fiable mais nécessite que le prélèvement soit réalisé correctement, c'est-à-dire qu'il doit être fait assez profondément dans le nez. La charge virale (quantité de virus dans un prélèvement donné) varie dans le temps. Les tests PCR peuvent donner des faux négatifs quand la quantité de virus est trop faible pour être détectée, par exemple en tout début d'infection ou après 8 à 10 jours d'évolution car le virus n'est plus alors présent dans le nez.

D'autres tests virologiques, dits "antigéniques", sont désormais disponibles. Ils sont également réalisés à partir d'un prélèvement dans le nez. Ils recherchent certaines protéines du coronavirus. Ces tests sont moins sensibles que les tests PCR mais sont plus rapides à mettre en œuvre.[26]

Les tests sérologiques:

Les tests dits sérologiques sont destinés à identifier les personnes ayant développé une immunité contre le SARS-CoV-2. Réalisés à partir d'un prélèvement sanguin. Ils recherchent des anticorps témoins d'une infection passée. Ils ne sont donc pas adaptés au diagnostic de la Covid-19[26]

1.7 Clinique de Covid 19 :

Les formes cliniques de l'infection vont des formes asymptomatiques aux formes graves justifiant une prise en charge en réanimation. L'incubation dans la majorité des cas est de quatre à cinq jours, presque toujours comprise entre deux et onze jours, avec une durée maximale estimée à quatorze jours. [27]

1.7.1 Les manifestations classiques :

Allant d'une atteinte respiratoire haute bénigne à une pneumonie sévère. Les symptômes le plus fréquemment rapportés sont la toux (75 %), plutôt sèche, la fièvre (50 %) et la dyspnée (30 %). Des signes digestifs (diarrhées) et des céphalées peuvent les accompagner. La proportion exacte de chacune de ces manifestations dépend de la sévérité de la forme clinique. La pneumonie présente au scanner thoracique un aspect particulier en plages de verre dépoli périphériques (crazy paving). Enfin, un des signes les plus évocateurs est la survenue de troubles du goût (dysgueusie) et de l'odorat (anosmie, hyposmie), réversibles la plupart du temps dans les trente jours. Ils pourraient être en lien avec une atteinte du rhinencéphale.[28]

1.7.2 Les manifestations digestives :

Les atteintes digestives peuvent être présentes de manière isolée, notamment chez le sujet âgé ou le jeune enfant, ou associées à d'autres manifestations. Elles ne sont pas graves en soi, mais difficiles à repérer. De plus, elles complexifient la démarche diagnostique en augmentant de manière importante le nombre de cas suspects.[29]

1.7.3 Les manifestations neurologiques :

Le tropisme neurologique a été montré comme une caractéristique commune des coronavirus humains. Ces virus peuvent envahir le tronc cérébral à partir des poumons et des voies respiratoires par l'intermédiaire des voies articulées aux synapses. En ce qui concerne le SRAS-CoV-2, les signes précoces comme les symptômes olfactifs (voir ci-dessus) devraient être davantage envisagés comme signe d'une atteinte du système nerveux central. Des complications neurologiques tardives potentielles chez les patients traités pour Covid-19 sont observées. [30]

1.7.4 Les manifestations cardiaques :

Il existe de plus en plus de preuves d'effets directs et indirects du SRAS-CoV-2 sur le cœur, en particulier chez les patients atteints de maladies cardiaques préexistantes.[31]

Le SRAS-CoV-2 a le potentiel d'infecter les cardiomyocytes, les péricytes et les fibroblastes via la voie ACE2 conduisant à une lésion myocardique directe, mais cette séquence physiopathologique reste encore à démontrer. [32]

1.7.5 Les manifestations dermiques :

Des lésions cutanées violacées des extrémités des membres à type d'engelures ou des érythèmes faciaux ont été signalés, particulièrement chez des enfants, adolescents ou jeunes adultes dans des formes peu graves de la maladie. Des lésions urticariennes ont aussi été rapportées. [33]

1.7.6 Formes graves et complications de covid 19:

Dans les formes de la maladie de prise en charge hospitalière, les signes généraux et les signes respiratoires étaient parfois relativement dissociés. Certains patients hospitalisés en raison de leurs facteurs de risque ont eu de la fièvre pendant deux semaines, une fièvre souvent de recrudescence nocturne et bien tolérée cliniquement, indépendamment de tout besoin d'apports en oxygène. [34]

Les détresses respiratoires (SDRA) représentent certes la majorité des complications, mais celles-ci sont multiples. Les plus fréquentes sont constituées par les arythmies, les cardiomyopathies, des tableaux de sepsis indépendamment de toute infection bactérienne.

La maladie thromboembolique est aussi une complication particulièrement fréquente, Des thromboses veineuses profondes, et surtout des embolies pulmonaires ont été rapportées. En réanimation, les embolies pulmonaires se sont révélées plus fréquentes dans les SDRA de la Covid-19 que dans les SDRA d'autres étiologies.[35]

1.8 Traitement et prévention :

1.8.1 Traitement :

Il existe peu d'armes efficaces contre le coronavirus. Jusqu'à présent, seuls les vaccins ont fait leurs preuves pour contrer le SARS-CoV-2, le virus responsable du Covid-19. Une injection à faire en amont afin de pouvoir se défendre contre le virus au moment où l'organisme le rencontre. A côté de la recherche vaccinale, certains laboratoires se sont lancés sur la piste des médicaments antiviraux, des traitements à prendre après les premiers symptômes. [36]

1.8.1.1 Traitement anti virale :

Généralement, les antiviraux sont plus efficaces s'ils sont administrés peu de temps après l'infection d'une personne, soit dès l'apparition des symptômes. Cela leur permet de ralentir la réplication du virus alors qu'il est encore à de faibles niveaux. Mais dans le cas de l'actuelle pandémie, leur efficacité dans la population deviendra incertaine s'il devait s'avérer qu'un nombre indéterminé de gens contagieux n'ont pas de symptômes. [37]

Parmi les antiviraux soumis des études d'évaluation de leurs activités contre le coronavirus on trouve :

➤ *Le remdesivir :*

Une étude parue le 10 avril dans "The New England Journal of Médecine" rapporte une amélioration clinique chez les deux tiers des 53 patients hospitalisés qui ont reçu du remdesivir. [37]

le remdesivir (déjà utilisé dans le traitement contre le VIH) et initialement développé contre Ebola, avait obtenu ce 3 juillet une autorisation de "mise sur le marché conditionnelle" au sein de l'Union

Européenne. De même que l'Agence américaine du médicament (FDA) qui avait autorisé -dès le 1er mai- et "en urgence" le remdesivir dans le cadre de la lutte contre le coronavirus Sars-Cov-2 sur son territoire.

➤ ***Le favipiravir (antiviral Avigan) :***

Cet antiviral utilisé notamment avec succès pour lutter contre Ebola, a fait l'objet d'essais cliniques sur 200 patients chinois dans les hôpitaux de Wuhan et de Shenzhen. , il permettrait de réduire la durée de la maladie à 4 jours (contre 11 en général) et de réduire les symptômes de pneumonie. Mais l'Avigan est pour l'heure interdit en Europe et aux Etats-Unis, en raison d'effets secondaires importants, comme des déformations fœtales chez la femme enceinte.[38]

La raison pour laquelle il existe peu d'antiviraux efficaces à large spectre est que les virus sont beaucoup plus diversifiés que les bactéries, y compris dans la façon dont ils stockent leurs informations génétiques (certains sous forme d'ADN et d'autres sous forme d'ARN). Contrairement aux bactéries, les virus ont moins de leurs propres éléments constitutifs protéiques qui peuvent être ciblés avec des médicaments.[39]

➤ ***L'hydroxychloroquine :***

un traitement employé contre le paludisme, le lupus érythémateux et l'arthrite rhumatoïde, a fait l'objet d'études en tant que traitement possible contre la Covid-19. Les données actuelles montrent que ce médicament ne réduit pas le nombre de décès chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19, ni n'aide les personnes atteintes d'une forme modérée de la maladie. L'utilisation de l'hydroxychloroquine et de la chloroquine est acceptée comme généralement sans danger pour les patients atteints de paludisme et de maladies auto-immunes, mais son utilisation lorsqu'elle n'est pas indiquée et sans surveillance médicale peut causer des effets secondaires graves et doit être évitée.[40]

1.8.1.2 Traitement symptomatique:

➤ ***La dexaméthasone:***

est un corticostéroïde utilisé pour ses effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Pour certains patients atteints de la COVID-19 placés sous respirateur, Elle n'a permis aucune amélioration pour des patients présentant des symptômes modérés.[40]

➤ ***Les antalgiques:***

Pendant l'épidémie de Covid-19, si le recours aux médicaments s'avère nécessaire pour faire baisser la fièvre, il est recommandé d'utiliser en première intention le paracétamol, Ce médicament est un antalgique, et un antipyrétique. [41]

En cas de douleur intense ou résistante au paracétamol, et en l'absence de symptômes respiratoires, il n'y a pas de contre-indication en lien avec le COVID-19 aux antalgiques opioïdes. [42]

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont déconseillés car ils pourraient réduire la réaction de l'organisme contre les infections, et potentiellement avoir un effet aggravant dans certaines situations. Ils sont donc déconseillés en cas de fièvre pendant l'épidémie de COVID-19[41]

➤ ***L'oxygénothérapie:***

La prise en charge des cas graves a évolué avec un recours plus important à l'oxygénothérapie à haut débit (l'air est envoyé dans les poumons via une canule nasale). Lorsque cela ne suffit pas, une ventilation mécanique non invasive (VNI) est mise en place au moyen d'un masque insufflant de l'air enrichi en oxygène sous pression. Une ventilation mécanique invasive (VI) peut aussi être nécessaire : les patients sont alors sédatisés et placés sous respirateur artificiel (intubation de la trachée au moyen d'une sonde).[43]

1.8.1.3 Traitement immunologique :

➤ ***Les anticorps monoclonaux :***

Initialement réservé aux patients adultes à risque d'évolution vers une forme grave de la Covid-19 "en raison d'une immunodépression liée à une pathologie ou des traitements, d'un âge avancé ou de la présence de comorbidités", l'accès à ces bithérapies a été élargi à d'autres catégories de patients tels présentant une pathologie chronique ou ayant une infection par le VIH non contrôlée ou au stade sida.

Les médicaments concernés par ces autorisations temporaires d'utilisation sont :

-la bithérapie casirivimab/imdevimab du laboratoire Roch ;

-la bithérapie bamlanivimab/etesevimab du laboratoire Lilly France.

Ces anticorps monoclonaux sont conçus pour cibler spécifiquement la protéine S située à la surface du SARS-CoV-2, neutralisant ainsi la capacité du virus à se fixer et à pénétrer dans les cellules humaines. Ils doivent être administrés de façon précoce dans un délai maximal de 5 jours après le début des symptômes. Leur administration se fait par voie intraveineuse à l'hôpital (une perfusion unique).[43]

1.8.2 La prévention :

-La vaccination :

Les vaccins sauvent des millions de vies chaque année. Leur mode d'action consiste à entraîner et à préparer le système immunitaire (défenses naturelles de l'organisme) à reconnaître et à combattre les virus et les bactéries qu'ils ciblent. Ainsi, si l'organisme se trouve par la suite exposé à ces mêmes agents pathogènes, il est immédiatement prêt à les détruire, ce qui permet de prévenir la maladie. [44]

➤ ***Vaccin Sputnik v :***

Sputnik V est le premier vaccin enregistré au monde basé sur la plateforme de vecteurs d'adénovirus humains bien étudiée. Sputnik V est déjà enregistré dans plus d'une 65 de pays du monde. L'un des trois vaccins au monde avec une efficacité de plus de 90 %,

le 21 décembre 2020, le Directeur général du Fonds russe d'investissements directs, Kirill Dmitriev a déclaré que le vaccin russe s'est révélé efficace contre la nouvelle souche du coronavirus, apparue en Europe[45]

➤ ***Vaccin Moderna :***

Le 30 avril, l'OMS a inscrit le vaccin Moderna sur la liste des vaccins destinés à une utilisation d'urgence. Le protocole de l'OMS d'autorisation d'utilisation d'urgence (EUL) permet d'évaluer la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins contre la Covid 19.[46]

après avoir avancé en urgence la réunion pour la prise de décision l' Agence européenne du médicament a validé le vaccin Moderna le 6 janvier.

la société de biotechnologie américaine a annoncé que son vaccin était efficace à 94,5%, elle compte en fabriquer 20 millions de doses d'ici à la fin de l'année.[47]

➤ ***Vaccin Pfizer et BioNtech :***

Le vaccin COMIRNATY® (également connu sous le nom de BNT162b2) créé par les laboratoires Pfizer et BioNtech est autorisé par les autorités américaines depuis vendredi 11 décembre 2020.[48],il a une efficacité de 95 % contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2.[49]

Le vaccin Pfizer BioNTech est approuvé en Grande-Bretagne, au Canada, en Arabie Saoudite, USA, Mexique, Singapour. La Commission européenne a accordé une autorisation conditionnelle de mise sur le marché (AMMc) ce lundi 21 décembre 2020, suivant la recommandation de l'Agence européenne des médicaments (AEM).[47]

CHAPITRE 2 :

GENERALITES SUR LA PHYTOTHERAPIE

2.1 Définitions :

2.1.1 Médecine traditionnelle:

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la médecine traditionnelle comme pratiques, méthodes, savoirs et croyances en matière de santé qui impliquent l'usage à des fins médicales de plantes, de parties d'animaux et de minéraux, de thérapies spirituelles, de techniques et d'exercices manuels séparément ou en association pour soigner, diagnostiquer et prévenir les maladies ou préserver la santé. [50]

En réalité, la médecine traditionnelle est un concept qui déborde largement le champ de la santé pour se placer au plus vaste niveau socioculturel, religieux, politique et économique. [51]

Dans les pays développés où la médecine traditionnelle n'a pas été incorporée au système de santé national, la médecine traditionnelle est souvent appelée médecine « complémentaire »,

« Alternative » ou « non conventionnelle. [52]

Actuellement, selon les estimations de l'OMS, plus de 80 % de la population mondiale, surtout dans les pays sous-développés, ont recours aux traitements traditionnels pour satisfaire leurs besoins en matière de santé et de soins primaires (**Tableau 1**). [53]

Tableau 1: Importance De L'utilisation de la Médecine traditionnelle et complémentaire dans le monde. [54]

Pays	Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle
Afrique	Utilisée par 80 % de la population locale pour les soins primaires.
Australie	Utilisée par 49 % des adultes.
Chine	Complètement intégrée dans les systèmes de santé. 95 % des hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle.
Inde	Largement utilisée. 2860 hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle
Japon	72 % des médecins reconnaissent la médecine traditionnelle
Viêtnam	Complètement intégrée dans les systèmes de santé. 30 % de la population se soignent par la médecine traditionnelle.
Pays occidentaux	La médecine traditionnelle n'est pas intégrée dans les systèmes de soin moderne. * France : 75 % de la population ont recours à la médecine traditionnelle. * Etats-Unis : de 29 à 42 % de la population utilisent la médecine complémentaire.

2.1.2 Phytothérapie:

Le terme « Phytothérapie », provient du grec « phyton » qui signifie « plante » et « therapein » qui signifie « soigner ». [55]

La phytothérapie est l'art de guérir les maladies par les plantes médicinales (PM). Elle est dite « médecine douce », terme impropre pouvant piéger le consommateur: « douce » s'apparente à « sans danger ». Ce n'est pas le cas car la phytothérapie peut être dangereuse selon les plantes et les doses administrées. On parle plutôt de « médecine traditionnelle (MT) ». [56]

On peut la distinguer en trois (3) types de pratiques : [57]

-Une pratique traditionnelle, parfois très ancienne basée sur l'utilisation des plantes selon les vertus découvertes empiriquement.

-Une pratique basée sur les avancées et les preuves scientifiques, qui recherchent des principes actifs extraits des plantes.

-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 d'Ail, du Thym, du Gingembre ou simplement du Thé vert ... Une alimentation équilibrée et contenant certains éléments actifs étant une phytothérapie prophylactique.

2.1.3 Plante médicinale:

Il s'agit d'une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. [58]

Environ 35 000 espèces de plantes sont employées par le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne. [59]

2.2 Médecine traditionnelle en Algérie :

L'Algérie, pays connu par ces ressources naturelles, dispose d'une flore riche et variée. On compte environ 3000 espèces de plantes dont 15% endémiques et appartenant à plusieurs familles botaniques. [60]

Les premiers écrits sur les plantes médicinales ont été faits aux IX^{ème} siècles par Ishà-Ben-Amran et Abdallah-Ben-Lounès, mais la plus grande production de livres a été réalisée au XVII^{ème} et au XVIII^{ème} siècles. Même pendant le colonialisme français de 1830 à 1962, les botanistes ont réussi à cataloguer un grand nombre d'espèces médicinales. En 1942, Fourment et Roque ont publié un livre de 200 espèces végétales d'intérêt médicinales, la plupart d'entre elles sont du Nord d'Algérie et seulement 6 espèces sont localisées au Sahara [61] l'Algérie comprenait plus de 600 espèces de plantes médicinales et aromatiques. [62]

En effet, l'Algérie constitue aujourd'hui un importateur net de plantes aromatiques et médicinales, elle importe presque la totalité de ses besoins en plantes aromatiques, médicinales et huiles essentielles. Aussi, la matière brute de ces plantes est vendue à des prix dérisoires, par contre que le produit fini est importé à des prix exorbitants. C'est pour cela que l'Algérie devrait rendre le marché des plantes médicinales une filière à part entière profitant de son riche potentiel, à l'instar

des autres pays du Maghreb [63]. L'Algérie couvrent une surface de 2, 381,741Km² est c'est le deuxième plus grand pays d'Afrique après le soudan. Deux chaînes montagneuses importantes, l'Atlas Tellien au Nord et l'Atlas Saharien au Sud, séparent le pays en trois types de milieu qui se distinguent par leur relief et leur morphologie, donnant lieu à une importante diversité biologique.

Quand à la grande diversité des plantes médicinales en Algérie et leur usage, une synthèse regroupant toutes ces informations à l'échelle nationale devrait être rapidement entreprise. De tout temps, les plantes médicinales ont eu une grande influence et occupé une place importante dans la vie quotidienne en Algérie, on peut observer cette influence même sur les timbres postaux. [64].



Figure7 : Timbres postales montrant l'influence des plantes medicinales sur la vie quotidienne. [64]

2.3 Parties des plantes médicinales utilisées :

Les différentes parties de la même plante médicinale peuvent présenter des constituants chimiques très différents et qui n'ont pas la même action thérapeutique. Généralement, en médecine traditionnelle, la partie qui contient le plus de principes actifs est la plus employée.

Les différentes parties de plantes qui peuvent être employées chez la plupart des populations sont ceux qui ont été décrites par Gurib-Fakim :

-Racine:

Les racines peuvent être fibreuses, solide ou charnues

-Rhizome:

Le rhizome est une tige ligneuse ou allongée charnue qui pousse généralement horizontalement en dessous du sol, formant des feuilles au-dessus du sol et des racines dans le sol.

-Bulbe :

Un bulbe est une pousse souterraine verticale disposant de feuilles modifiées utilisées comme organe de stockage de nourriture par une plante à dormance. Les bulbes les plus populaires en médecine traditionnelle sont l'oignon et l'ail.

-Tubercule:

Un tubercule est une structure charnue gonflée, généralement souterraine, qui assure la survie des plantes pendant la saison d'hiver ou en période de sécheresse.

Ces organes peuvent être formés sur les racines ou se développent sur les parties aériennes de la plante. La pomme de terre africaine (*Hypoxis* sp. De la famille *Hypoxidaceae*) est un exemple bien connu.

-Écorce:

L'écorce est la couche protectrice externe d'un tronc d'arbre, elle est souvent riche en toxines (phénols) et principes amers (tanins) ce qui la rend plus protectrice. **Exemple :** (*Cinchona* sp., Rubiaceae) et (*Cinnamomum camphora* et *C. camphora*, les deux de la famille Lauraceae).

-Bois:

Le bois est la tige épaisse ou le bois lui-même. Exemple : *Santalum album* de la famille Santalaceae.

-Feuilles :

Les feuilles peuvent être utilisées seules ou mélangées avec leur pétiole. Exemple : *Ginkgo biloba* de la famille Ginkgoaceae

- Gommages :

Les gommages sont des composés solides constituent d'un mélange de polysaccharides. Ils sont solubles dans l'eau et partiellement digérés par les êtres humains.

Exemple (*Acacia Senegal*; *Terminalia bentzoe*).

-Huiles essentielles :

Exemple (*Mentha x piperita*; *Cananga odorata*).

-Les parties aériennes:

Toutes les parties de la plante qui se trouvent au dessus du sol. Elles sont récoltées, très souvent, lors de la floraison. Exemple : *Hypericum perforatum* de la famille Hypericaceae.

-Fleurs :

Les fleurs sont très utilisées dans la médecine traditionnelle.

-Fruits :

Exemple (*Punica granatum* ; *Citrus* sp).

-Graines :

Exemple (*Ricinus communis*; *Foeniculum vulgare*).[65]

2.4 Avantages de la phytothérapie :

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 et leur résistent de plus en plus. La phytothérapie qui repose sur des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme et, souvent associée aux traitements classiques.

Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques comme l'asthme ou l'arthrite. [66]

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 cent dernières années, les hommes n'ont eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse de maladies bénignes (toux...) ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria. [67]

Encore, Les plantes médicinales sont en mesure de soigner des maladies simples comme le rhume, ou d'en prévenir de plus importantes comme l'ulcère, la migraine, l'infarctus, certaines allergies ou affections. [68]

Par ailleurs, la phytothérapie est moins chère que la médecine orthodoxe. Le coût de cette dernière est augmenté par la technologie de santé moderne, qui dans beaucoup de cas est inappropriée, inapplicable aux besoins immédiats des habitants des pays en voie de développement.

D'autre part, elle est plus accessible à la majorité de la population du Tiers Monde ; ainsi qu'elle jouisse d'une large susceptibilité parmi ses habitants des pays en voie de développement, ce qui n'est pas le cas de la médecine moderne. [69]

Les huiles essentielles ont à toutes époques, occupées une place importante dans la vie quotidienne des hommes qui les utilisent autant pour se parfumer, aromatiser la nourriture ou même soigner. Beaucoup de travaux ont été réalisés dans ce sens, du fait de l'importance incontestable des huiles essentielles dans divers secteurs économiques, comme par exemple l'industrie de la parfumerie et de la cosmétique, l'industrie alimentaire, l'industrie pharmaceutique et plus particulièrement ; la branche de l'aromathérapie qui utilise leurs propriétés bactéricides et fongicides. [70]

L'adjonction d'un traitement phytothérapique renforce alors l'efficacité du remède chimique, ou diminue ses effets secondaires. Souvent, il est également possible d'adapter les posologies de ce remède chimique une fois associé au traitement à base des plantes. De même, la phytothérapie permet de remplacer les molécules de synthèse lorsque celles-ci ne sont plus tolérées ou acceptées par le patient. Citons par exemple le cas des anti-inflammatoires, des antidépresseurs, ou encore des anxiolytiques [71], on estime que 10 à 20% des hospitalisations sont dues aux effets secondaires des médicaments chimiques. [67]

La phytothérapie offre des possibilités très complètes que bien souvent la chimiothérapie conventionnelle ne peut pas égaler, puisque l'on peut aussi bien rétablir les grands équilibres physiologiques (neuroendocriniens, immunitaires) qu'agir sur les fonctions et donc intervenir appareil par appareil (locomoteur, cardio-vasculaire, etc.). Il est également possible d'avoir une action thérapeutique spécifique sur chacun des organes du corps, de façon précise et ciblée pour chaque plante utilisée. [71]

2.5 Risques liés à la phytothérapie :

La consommation de la plante à l'état brute, induit la consommation en plus des principes actifs, d'autres produits et ne permettant pas ainsi de connaître la dose exacte du principe actif ingéré, entraînant un risque de sous-dosage ou de surdosage. [72]

Depuis quelques temps beaucoup de conseils, de recettes de grandes mères, remèdes anciens à base de plantes..., font l'objet de beaucoup de publications connaissant un grand succès auprès du

public. Appelée aussi médecine douce, ce qui peut s'apparenter à une médecine sans danger, ceci n'est pas le cas. Pour des connaisseurs et ceux qui peuvent séparer le bon du mauvais, ces conseils peuvent être très précieux. En revanche, se soigner soi-même en se basant uniquement sur ces publications peut devenir une vraie source d'inconvénients non négligeables parfois même mortels. [73]

La phytothérapie peut s'avérer dangereuse, voire mortelle selon les plantes et les doses administrées car le principe actif n'est pas toujours connu, les plantes peuvent comporter plusieurs molécules qui peuvent interagir entre elles et avec d'autres substances. Parfois la composition chimique dans une même plante peut différer d'un organe à un autre et parfois d'une saison à une autre [74] ; Mais aussi avec la ressemblance des espèces, les erreurs botaniques ou des erreurs sur la partie de la plante à utiliser peuvent avoir lieu.

Les quantités administrées ne sont pas toujours contrôlées (risques = inefficacité, toxicité) et la reproductibilité des administrations n'est pas assurée (lieu du recueil, moment de la récolte, stockage...).

Les extraits sont souvent impurs et peuvent contenir d'autres principes éventuellement toxiques ou bénéfiques : la composition étant variée, la consommation d'une plante peut induire la consommation d'autres substances et d'autres composés autres que le principe actif sans connaître la dose ingérée, entraînant ainsi des surdosages ou des sous dosages.

Les interactions sont difficilement évaluables : des interactions d'ordre pharmacodynamiques (augmentation ou diminution de l'effet) ou pharmacocinétique (modification de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'élimination) avec d'autres médicaments ou avec d'autres composés peuvent avoir lieu.

La pharmacologie préclinique et clinique sont souvent pauvres (essais contrôlés difficiles à réaliser), les plantes étant de nature et de structure complexe rendant ainsi leur étude complexe malgré les progrès actuels de la science, le mystère des plantes et de tous leurs constituants restent non élucidés.

Le contrôle par un professionnel de santé n'est pas toujours garanti, une absence d'un système de phytovigilance ou de surveillance des effets indésirables et des interactions, l'absence du contrôle du conditionnement ou des conditions de stockage car un conditionnement inapproprié ou une contamination par un microorganisme lors du stockage peut altérer le produit végétal et provoquer la perte de ses qualités.

Certaines plantes sont inoffensives, mais d'autres, comme de nombreuses espèces (digitale, belladone, colchique, etc.), sont toxiques et ne sont utilisées que sous des formes bien contrôlées, exclusivement commercialisées en pharmacie. L'emploi inconsidéré de plantes cueillies dans la nature peut aboutir à des intoxications graves et mortelles.

La phytothérapie constitue donc une thérapeutique à "variables multiples", pouvant engendrer des effets indésirables et des intoxications, la présence d'interaction avec les médicaments chimiques ou même des contre-indications dangereuses parfois mortelles, mais aussi la complexité de la composition chimique de la plante, le type d'extrait utilisé qui sera constitué d'une catégorie de composants et dépourvu d'autres selon le solvant ou le produit d'extraction utilisé, la voie d'administration...etc., d'où la nécessité de définir et maîtriser rigoureusement la composition des produits et de contrôler avec soin leur fabrication mais aussi leur dispensation. [75]

CHAPITRE 3 :

MEDECINE TRADITIONNELLE DANS LA LUTTE CONTRE COVID 19

3.1 Médecine Traditionnelle et Covid 19 :

Avec la propagation rapide de l'infection à Coronavirus dans le monde entier, En effet, le processus qui conduit à la validation d'un médicament de synthèse est très long et, s'il peut s'avérer pertinent en temps normal, la prévention reste l'une des meilleures mesures à prendre. Le recours aux remèdes naturels peut également constituer une solution alternative pour renforcer l'immunité, lutter et prévenir cette maladie.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) accueille favorablement les innovations à travers dans le monde, y compris le recyclage des médicaments, des produits issus de la pharmacopée traditionnelle et la mise au point de nouvelles thérapies dans le cadre de la recherche de traitements potentiels de la maladie à coronavirus 2019.

L'OMS reconnaît que la médecine traditionnelle, complémentaire et alternative recèle de nombreux bienfaits. L'Afrique a d'ailleurs une longue histoire de médecine traditionnelle et de tradipraticiens de santé qui jouent un rôle important dans les soins aux populations. Des plantes médicinales telles que l'Artemisia annua sont considérées comme des traitements possibles de la Covid 19, mais des essais devraient être réalisés pour évaluer leur efficacité et déterminer leurs effets indésirables. Les Africains méritent d'utiliser des médicaments testés selon les normes qui s'appliquent aux médicaments fabriqués pour les populations du reste du monde. Même lorsque des traitements sont issus de la pratique traditionnelle et de la nature, il est primordial d'établir leur efficacité et leur innocuité grâce à des essais cliniques rigoureux.

L'OMS se réjouit de chaque occasion de collaborer avec les pays et les chercheurs pour développer de nouveaux traitements, et encourage une telle collaboration pour la mise au point de thérapies efficaces et sans risque pouvant être utilisées en Afrique et ailleurs dans le monde. [76]

3.2 Médecine Traditionnelle Chinoise (MTC) :

Depuis le début de la propagation du COVID-19 en Chine, la MTC est très présente dans le traitement des malades atteints par cette maladie, son approche holistique s'est révélée positive dans le renforcement de l'énergie vitale (le système de défense) de l'organisme, le soulagement des complications, l'évolution des cas modérés aux cas sévères, ainsi que le rétablissement des patients.

La MTC a été impliquée dans le traitement de, 92,5% du cas confirmés, selon les données officielles.

Par rapport à ceux qui ne sont traités que par la MTC ou la médecine occidentale, une équipe d'experts a confirmé que le traitement intégré de la MTC et de la médecine occidentale pouvait atténuer plus rapidement les symptômes tels que la fièvre, la toux et la fatigue, ainsi que réduire efficacement les risques de transformation de symptômes légers et réguliers en cas graves ou critiques, afin d'améliorer le taux de récupération et de réduire le taux de mortalité .[77]

Une revue de Cochrane a constaté que les herbes chinoises combinées avec la médecine orientale ont considérablement amélioré les symptômes du SARS, y compris la diminution de la fièvre, la toux et les difficultés respiratoires, améliorant l'absorption des infiltrats pulmonaires et la qualité de vie. [78]

3.2.1 Formules utilisées selon les stades de la pathologie :

3.2.1.1 La prévention :

Yupingfeng San est une ancienne plante médicinale de la MTC, elle contient trois herbes : *Astragalus*, *Fangfeng* et *Atractylodes*.

L'astragale améliore le système pulmonaire et réduire le flegme, le Fangfeng élimine l'humidité et soulage la douleur et les atractylodes tonifie la rate ,draine l'humidité .

Des études antérieures ont montré que Yupingfeng San pouvait réguler la fonction immunitaire de l'organisme. [78]

3.2.1.2 Traitement des infections modérés :

Deux types de prescriptions, appelés Sangju yin et Yinqiaosan, sont couramment utilisés dans les traitements cliniques. La fonction principale de ces deux prescriptions est d'évacuer la chaleur pulmonaire, d'expulser les mucosités, de soulager la toux, réguler les poumons du patient et rétablir une fonction pulmonaire normale. Sur le plan clinique, Yinqiaosan est utilisé pour les patients qui avaient une forte fièvre et Sangju yin pour les patients qui avaient une forte toux.

Certaines études ont montré que Yinqiaosan pourrait avoir des fonctions antibactériennes et antivirales, et peut être utilisé pour renforcer la fonction immunitaire des voies respiratoires supérieures. Ces deux prescriptions peuvent être utilisées pour traiter les patients atteints d'une infection légère par COVID-19 .[78]

3.2.1.3 Traitement des infections graves :

Selon la MTC, si les traitements précoces ne sont pas efficaces, le tang de Maxinshigan est principalement utilisé pour faire disparaître la chaleur pulmonaire et réduire les mucosités alors que le Baihegujintang peut revigorer les poumons. Les deux prescriptions sont mélangées lorsque l'infection est grave. [78]

Tableau 2: Formules utilisées pour le traitement du covid 19.[78]

	<u>Nom de la formule</u>	<u>Composition</u>	<u>Obtention</u>
Prévention	Yupingfeng San	Astragalus 20g, Fangfeng 15g et Atractylodes 15g.	Ces herbes médicinales doivent être mélangées et bouillies avec 1000 ml d'eau pure pour environ 15 minutes après l'ébullition pour obtenir environ 600 ml de tisane qui peut être subdivisée en trois doses et pris par voie orale 200ml une fois, trois fois par jour.
Les infections modérées	Sangju yin	Feuille de mûrier 15g, Chrysanthème 10g, Forsythia 10g, Amande 9g, Menthe 6g, Campanule chinoise 6g, Racine de roseau 15g et Réglisse 3g	
	Yinqiao san	Forsythia 15g, Campanule chinoise 6g, Chèvrefeuille 15g, Menthe 6g, Feuilles de bambou 6g, Réglisse 3g, Nepeta 6g, Light tempeh 5g et Bardane 6g.	
Les infections graves	Maxinshigan Tang	Éphédra 15 g ,ail 10 g , réglisse 9 g	
	Baihegujin Tang	Shudihuang 15g, Dihuang 15g, Angelica 15g, Pivoine blanche 6g, Xuanshen 10g, campanule chinoise 6g, ophiopogon 6g de lys 6g, Beimu 6g et Réglisse 3g	

Autres phytomédicaments :

Xuebijing (血必净注射液)



Figure8 : Phytomédicament chinois « xuebing » [79]

La Xuebing est une préparation développée et commercialisée lors de l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2003 et sa fonction principale est de détoxifier et d'éliminer la

stase sanguine. Elle est généralement utilisée pour traiter la septicémie. Elle est efficace pour faire disparaître le syndrome de réponse inflammatoire systémique induit par l'infection dans le traitement des patients sévères et gravement malades, ainsi que pour réparer la fonction organique altérée.

L'injection de XueBiJing (XBJ) était composée d'extraits de cinq plantes médicinales chinoises :

- Carthami Flos (Carthamustinctorius)
- Paeoniae Radix Rubra
- Chuanxiong Rhizoma
- Salvia emiltiorrhizae
- Angelicae Sinensis Radix

Des études pharmacologiques modernes indiquent que le XBJ pourrait protéger l'endothélium, améliorer la microcirculation, atténuer la coagulation et l'inflammation et réguler la réponse immunitaire.[80]

Shuanghuanglian :



Figure9 : Sirop chinois à base des plantes médicinales « Shuanghuanglian ». [81]

Shuanghuanglian est un sirop utilisé pour ses propriétés antivirales et antibactériennes, et pour renforcer le système immunitaire, à base de chèvrefeuille, de scutellaire chinoise et de forsythia a eu une grande popularité auprès de la population chinoise, et a été considérée comme la panacée contre le Covid-19. Un déchainement collectif a provoqué une rupture de stock de ce remède naturel, et a poussé les autorités chinoises à forcer les scientifiques et les médias à publier l'information selon laquelle ce remède ne pouvait ni guérir ni prévenir la covid-19. [82]

3.3 Médecine traditionnelle africaine (MTA) :

En Afrique, des chercheurs, des médecins, des tradipraticiens et même des religieux s'activent avec un enthousiasme particulier, chacun en ce qui le concerne de trouver des solutions préventives et curatives ou du moins des palliatifs à cette maladie. En Afrique, où la médecine traditionnelle reste prisee et respectée, la pandémie a fait fleurir les promesses de guérison les plus diverses.

L'Afrique essaie de tracer sa propre voie. Depuis l'annonce d'un traitement à base du Covid-

Organics par le Président de la République de Madagascar. Un tour d’horizon de quelques offres de phytothérapies présentées au Burkina-Faso, au Bénin, à Madagascar, au Gabon et au Cameroun, sera effectué.

Tableau 3: Phytomédicaments utilisés en Afrique pour la lutte contre le Covid 19.

Le pays	Phytomédicament	Définition
Bénin	Apivirine	l’Apivirine est un antiviral et antirétroviral sous forme de gélule, sous blister /Plaquette, qui baisse la charge virale et permet ainsi la restauration du système immunitaire2.[83]
Madagascar	Le Covid organic	<p>Le covid-organics est un remède traditionnel amélioré (RTA) présenté sous forme d’une tisane et composé d’Artemisia annua et de plantes médicinales malgaches serait un traitement « préventif et curatif » contre la maladie. [84]</p> <p>En effet, « La tisane n’a montré aucune preuve qu’elle possède de réelles propriétés curatives contre la Covid-19 », a déclaré jeudi 23 juillet 2020. [85]</p>
Gabon	Fagaricine	<p>Après l’Apivirine au Bénin, en passant par le CVO de Madagascar, la Fagaricine est un produit gabonais à base de plantes médicinales gabonaises depuis plus de 20 ans. [86]</p> <p>Fagaricine est une molécule qui renferme plus de 1600 principes actifs. Donc il y a un aspect purement immunostimulant, il y a un aspect antiviral, antifongique... etc.[87]</p>
Cameroun	Elixir Covid et Adsak covid	<p>Les deux soins sont faits à base de plantes médicinales. La composition principale de Elixir Covid est Trichiliaemetica et Adsak Covid à base d’une variété de l’Aloe Vera.[88]</p>

3.4 Médecine traditionnelles marocaines face à la Covid19 :

Les deux plantes médicinales utilisées au Maroc pour traiter les symptômes similaires des coronavirus, en particulier la fièvre et la grippe, sont : *Chenopodium ambrosioides* L. et *Marrubium vulgare* L. Ces deux plantes médicinales sont abondantes dans toutes les régions du Maroc en particulier : Rif, Moyen Atlas, Atlas Kabir du Maroc.

La plante *Chenopodium ambrosioides* L. est utilisée pour traiter la fièvre avec d'autres plantes (Citron, ail et oignon). Cette plante est utilisée sous forme de 2 méthodes : la première méthode consiste à écraser la plante dans de l'eau chaude et placer le tout sur la tête du patient, et la deuxième méthode est une boisson chaude (extraction par infusion) administrée au patient trois fois par jour.

D'autre part, la plante *Marrubium vulgare* L. est utilisée localement pour traiter la grippe, la méthode consiste à préparer une solution pour l'instillation nasale contenant une solution aqueuse chaude, l'extrait éthanolique ou le mélange des deux. La dose utilisée est de 3 gouttes dans chaque narine, 2 à 5 fois par jour. [89]

3.5 Phytothérapie en Algérie dans la lutte contre le SARS-COV 2 :

En Algérie, de plus en plus de personnes ont recours à la médecine traditionnelle et à l'heure où l'épidémie de Coronavirus s'étend dans notre pays avec l'absence d'un traitement spécifique, ce recours est multiplié.

selon une enquête déclarative par questionnaire comportant deux parties : la première concerne l'informateur et la deuxième concerne les plantes utilisées montre que 62% des participants déclarent avoir eu recours aux plantes médicinales dès le début de l'épidémie que ce soit pour assainir l'air ou pour soulager certains symptômes liés à l'infection respiratoire causée par le Coronavirus (**Figure 10**), l'enquête montre aussi que 60% des participants ne connaissent pas les effets indésirables et contre-indications liées à l'usage des plantes médicinales (**Figure 11**).

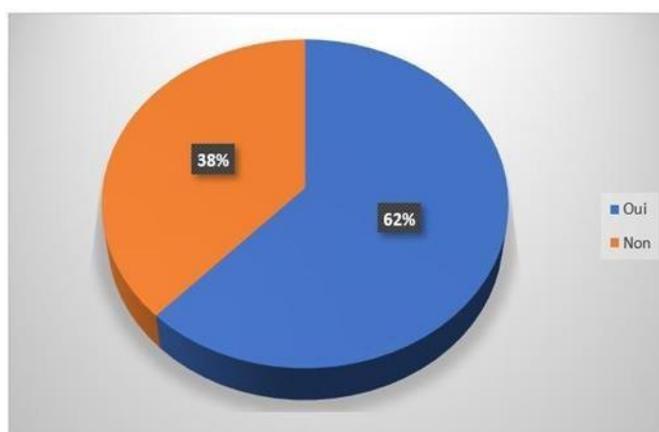


Figure 10: Répartition des participants selon l'usage des plantes médicinales

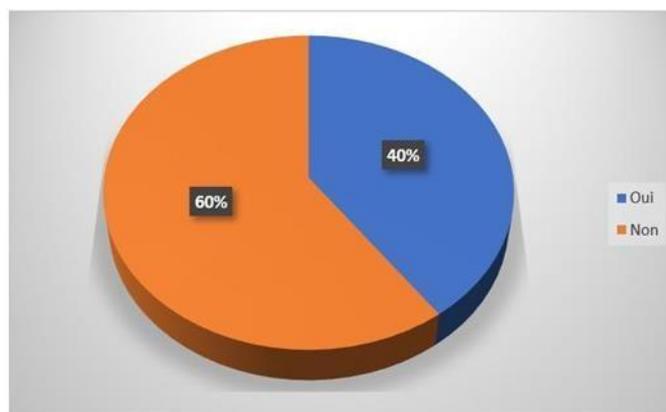


Figure 11: Répartition des participants selon leur connaissance des effets indésirables et contre-indications liées à l'usage des plantes médicinales.

Ainsi 24 plantes sont utilisées pour assainir l'air, Afin de montrer l'importance des connaissances traditionnelles, ils ont calculé un indice spécifique aux enquêtes ethnobotaniques qui est la fréquence relative de citation (FRC) de chaque plante les plus citées sont : L'Eucalyptus (RFC=0,65), l'Origan (RFC=0,34) et les clous de Girofle (RFC=0,25). En cas de fièvre, 14 plantes sont utilisées principalement : le Faux-ammi fluét (RFC=0,32), le Thym (RFC=0,25) et la Verveine (RFC=0,11). Pour soulager les maux de tête 25 plantes sont citées surtout la Menthe verte (RFC=0,2) et le Citron (RFC=0,12). Cette dernière fait partie des 27 espèces utilisées en cas de toux (RFC=0,13) accompagnée du Thym (RFC=0,4) et de l'Eucalyptus (RFC=0,2).[90]

3.6 Les plantes les plus utilisées pour la maladie de covid 19 :

-L'eucalyptus : Sur un plan médicinal, l'eucalyptus présente de nombreuses vertus. Expectorant, antiseptique et astringent, permet de lutter contre les inflammations des voies respiratoires et digestives. Ses feuilles constituent un bon remède contre le rhume, la rhinite, la sinusite, la bronchite ou encore l'état grippal. L'eucalyptus aide aussi à lutter contre l'asthme et peut être utilisé pour la désinfection de plaies.[91]

-L'armoise blanche (*Artemisia herba alba*) : L'armoise est une plante très ancienne, qui revient régulièrement sur le devant de la scène. Utilisée comme anti-paludisme, citée dans les recherches d'un traitement contre le Covid-19.[92]

- Thym (*Thymus vulgaris*) : soulage un large panel de pathologies respiratoires, calme les quintes de toux, notamment dans les affections de type coqueluche, bronchite, pleurésie, ainsi que d'autres de la sphère pulmonaire (emphysème par exemple) par son effet spasmolytique. On l'utilisera encore pour l'asthme ou le rhume des foins, il constitue ainsi un anti-infectieux à large spectre et un stimulant de l'immunité. [93]

-Clou de girofle ou giroflier (*Eugenia caryophyllata*) : le clou de girofle est un arbre d'origine de Madagascar. Son huile essentielle est reconnue par ces propriétés stimulante immunitaire, anti-infectieuse puissante à large spectre (antibactérienne, antivirale, antifongique et antiparasitaire), traditionnellement utilisés contre les infections bactériennes et virales ORL : bronchite, sinusite.[94]

-L'ail (*Allium sativum*) : L'OMS considère comme « traditionnel » l'usage de l'ail dans « le traitement des infections respiratoires, des vers intestinaux, des troubles digestifs et de l'arthrose ».[95]

-Le gingembre (*zingiber officinale*): La prescription de 300 µg/ml du gingembre frais stimulait les cellules respiratoires à sécréter une protéine antivirale appelée interféron *beta*. [96]

-L'échinacée : Encore appelée L'*Echinacea purpurea* , elle est très utilisée par les tribus indiennes pour ses propriétés anti-infectieuses et a confirmé scientifiquement ses propriétés empiriques. Elle est très employée pour renforcer le système immunitaire et est efficace en prévention ou en début d'infection respiratoire. Des essais cliniques ont confirmé l'efficacité et la sécurité de l'échinacée dans le traitement des infections respiratoires. [97]

-Le Ginseng (*Panax ginseng*) : L'échinacée est également très utilisée en association avec le ginseng connu et vénéré depuis 4 000 ans, réputé fortifiant, revitalisant et dynamisant, pour les réactions naturelles de défense. Elle est utilisée pour booster le système immunitaire contre les infections bactériennes, virales et les maladies auto-immunes. Ces propriétés ont été confirmées, en rapport avec la présence de substances comme les *ginsénosides* et les *polysaccharides*. [98]

-Costus indien (*Saussurea costus*): Le costus indien, aussi appelé costus marin, est un produit originaire d'Asie et du Moyen-Orient. Dans son état initial, le costus ressemble à un siwak, miswak mais de couleur marron. Sa senteur se rapproche de celle du gingembre, il est consommé en poudre et en huile de manière générale. [99]

-La menthe (*Mentha*) : est consommée partout à travers le monde et est très appréciée pour sa fraîcheur inégalable [100]. Il faut considérer d'une part l'action du menthol qui permet un relâchement des voies respiratoires lorsqu'elles sont contractées, d'autre part les propriétés anti-inflammatoires, mucolytiques, et rafraichissantes de la Menthe poivrée, et l'on obtient une huile essentielle remarquable pour soulager les affections ORL, en synergie avec d'autres huiles essentielles anti-infectieuses bien évidemment. [101]

3.7 Plantes à éviter durant l'épidémie du SARS COV2 :

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) met en garde contre l'usage d'une vingtaine de plantes en compléments alimentaires qui pourraient perturber les défenses naturelles de l'organisme et interférer avec les mécanismes de défense inflammatoires utiles pour contrer les infections comme celles du Covid-19.

Plusieurs plantes ont été identifiées par l'Anses comme présentant des effets contre-productifs dans la défense de l'organisme contre le coronavirus. Il s'agit des plantes contenant des dérivés de l'acide salicylique, analogues de l'aspirine, ou contenant d'autres anti-inflammatoires végétaux.

Plantes immuno modulatrices :

-les échinacées (*Echinacea purpurea*)

-la griffe du chat (*Uncaria tomentosa*) appelée aussi liane du Pérou.

Plantes anti-inflammatoires :

- la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L. et *Glycyrrhiza uralensis* Fisch)
- le saule (*Salix alba* L., *S. fragilis* L., *Salix purpurea* L., *Salix pentandra* L., et *Salix caprea* L)
- les polygalas : (*Polygala sibirica* L., *Polygala tenuifolia* Willd., *Polygala vulgaris* L.) mais aussi *Radix et Rhizoma Rhei* (racine de *Rheum officinale* Baill.), *Radix Polygonimultiflori* (racine de *Polygonum multiflorum* Thunb.) et *Caulis Polygonimultiflor.* Ces plantes font partie de la pharmacopée chinoise.
- le bouleau (*Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh et *Betula alleghaniensis* Britton, *B. lenta* L.)
- le peuplier (*Populus nigra* L., *P. tremula* L., *Populus tremuloides* Michx., *Populus alba* L., et *Populus balsamifera* L.)
- la reine des prés (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. *Filipendula vulgaris* Moench.)
- la verge d'or (*Solidago virgaurea* L.)
- l'harpagophytum (*Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. et *Harpagophytum zeyheri* Decne, Pedaliaceae)
- la scrofulaire chinoise (*Scrophularia ningpoensis* Helmsl.)
- le bouillon blanc (*Verbascum thapsus* L., *Verbascum densiflorum* Bertol., *Verbascum phlomoides* L.)
- les véroniques (*Veronica officinalis* L., *Veronica cecabunga* L., *Veronica anagallisa quatica* L., *Veronica chamaedrys* L.)
- les bugles (*Ajuga reptans* L., *A. Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb., *Ajugaiwa* (L.) Schreb.).
- les plantes des genres *Boswellia* connues pour leurs gommes-oléorésines appelées "encens" ou "oliban" (*Boswellia serrata*)
- les plantes des genres *Commiphora* connues pour leurs gommes-oléorésines appelées "myrrhes" (*Commiphora mukul*)

Selon l'Anses, ces plantes sont susceptibles de perturber les défenses naturelles de l'organisme et la réaction inflammatoire bénéfique développée par l'organisme au début des infections. Ces réactions naturelles pourraient être utiles pour lutter contre les infections et, en particulier, contre le Covid 19. Les experts de l'Agence rappellent qu'une inflammation ne doit être combattue que lorsqu'elle est excessive.[102]

CHAPITRE 4 :

TOXICITE DES PLANTES MEDICINALES

4.1 Définitions :

4.1.1 Intoxication :

On entend par intoxication (in=dans, toxicum = poison) toute maladie provoquée par la présence de toxique dans l'organisme.[103]

Selon l'OMS, une intoxication est une lésion cellulaire ou tissulaire, un trouble fonctionnel ou un décès causé par l'inhalation, l'ingestion, l'injection ou l'absorption d'une substance toxique. [104]

4.1.2 Toxique :

Un toxique (du grec toxikon = poison), est une substance étrangère à l'organisme avec lequel elle interfère dans le cadre d'une relation de dose-dépendance. Le tableau clinique engendré par un toxique est un « toxidrome », Ce sont des syndromes d'origine toxique évocateurs d'une action toxicodynamique.[105]

4.1.3 Plante toxique :

Une plante est considérée toxique lorsqu'elle contient une ou plusieurs substances nuisibles pour l'Homme ou pour les animaux et dont l'ingestion ou le simple contact, provoque des troubles variés plus ou moins graves, mortels parfois. [106]

Toutes les plantes toxiques ne sont pas forcément mortelles, nombre d'entre-elles provoquent simplement des irritations cutanées, des démangeaisons ou des troubles gastriques mineurs. D'autres, qu'il est nécessaire de connaître, risquent d'engendrer des problèmes plus sévères au niveau cardiaque, gastrique ou nerveux qui peuvent effectivement être fatals.[107]

4.2 Intoxication végétale :

L'intoxication est l'effet nocif qui intervient lorsque l'on avale ou inhale une substance toxique ou lorsque cette dernière entre en contact avec la peau, les yeux ou les muqueuses ,telles que la bouche ou le nez.[108]

La substance ingérée peut être directement toxique ou le devenir en fonction de la quantité présente dans l'organisme de la victime. Dans tous les cas, il faut rapidement porter secours à la victime, même en l'absence de symptômes. [109]

Les végétaux sont en cause dans 5 % des intoxications recensées par les centres antipoison. Parmi l'ensemble des plantes réputées toxiques, certaines présentent un danger réel en cas d'ingestion alors que d'autres ne provoquent que des troubles mineurs, principalement digestifs. [110]

4.3 Facteurs influençant la toxicité :

La toxicité des plantes dépend de plusieurs facteurs, facteurs liés aux plantes (la nature, la dose, Principe toxique, l'organe végétal en cause, la récolte et le stockage), d'autres liés aux sujets

(Homme, animal), Age, État de santé. Elle peut être influencée aussi par le type de contact Ingestion / cutanéomuqueux.

4.4 Différents types d'intoxication

4.4.1 Intoxication accidentelle :

- Ingestion de baies ou de fragments végétaux chez l'enfant en bas âge conduisant à une intoxication généralement peu grave étant donné la faible quantité ingérée.
- Confusion alimentaire entraînant une intoxication dont le pronostic peut s'avérer beaucoup plus réservé étant donné la quantité potentiellement importante de végétaux consommés (confusion entre Aconit et Navet, entre Véatré et Gentiane...).
- Liée à la projection de sève ou de suc au niveau oculaire (Caoutchouc...).
- Induite par un contact cutanéomuqueux (latex de la Chélidoine).

4.4.2 Intoxication volontaire :

- Intoxication aiguë par empoisonnement ou suicide dont les conséquences, potentiellement très graves, varient selon la nature et la quantité de toxique ingérée.
- Intoxication chronique par abus ou mésusage répétitif d'une plante plus ou moins toxique.[111]

4.5 Circonstances d'intoxications par les plantes :

Les intoxications sont surtout de nature accidentelle, notamment chez les enfants lorsqu'ils sont petits, ont tendance à attraper tout ce qui se trouve à leur portée et à le mettre à la bouche. (Tableau 4)

Chez l'adulte, le côté accidentel sera plus lié à une confusion entre une plante qui s'avère toxique et une plante qu'il croyait alimentaire (Tableau 4).

Un faible pourcentage concerne une intoxication volontaire qui, chez l'adulte, s'effectue dans un but suicidaire (Tableau 4). [112]

Tableau 4: Nombre de cas d'intoxications par des plantes chez les enfants et chez les adultes reçus en 2007 par le CAP de Lille en fonction de la nature de l'intoxication.[112]

	Accidentelle	Volontaire	Total
Enfant	269	9	278
Adulte	40	10	50
Total	309	19	328
%	94%	6%	100%

4.5.1 Circonstances chez l'enfant :

Les intoxications par les plantes concernent les enfants pour la grande majorité des cas : entre 85% et 92% selon les études (**Tableau 4**). [112]

Avant l'âge de 1 an, l'enfant va avoir tendance à découvrir son nouvel environnement en mettant à sa bouche tout ce qui se trouve à sa hauteur comme par exemple les plantes d'appartement facilement accessibles.

Lorsque l'enfant grandit, il va commencer à marcher et à découvrir l'environnement extérieur avec le jardin et toutes les tentations associées comme les baies rouges qui ressemblent à des bonbons.

Plus tard, il va jouer par exemple à la dinette et préparer « des repas » à l'aide des fruits trouvés sur les plantes environnantes et pouvant ressembler à des aliments. [113]

On peut diviser théoriquement les circonstances des intoxications en fonction des âges. [114]

- **Jusqu'à 3 ans** : les intoxications sont dues principalement aux plantes d'intérieur, par mâchonnement ou ingestion.
- **Jusqu'à 12 ans** : on retrouve des intoxications dues à l'aspect appétissant des différentes baies ou graines retrouvées dans les jardins, parcs, lors d'une balade en nature, voire rapportée à la maison.
- **Après 12 ans** : on retrouve des intoxications proches de celles des adultes.

4.5.2 Circonstances chez l'adulte :

L'intoxication peut être accidentelle ou volontaire :

4.5.3 Accidentelle :

➤ *Utilisation alimentaire* :

- Par curiosité.
- Par confusion de plantes comestibles avec d'autres toxiques **ex** : confusion de graines de Tournesol avec le Ricin.
- Par contamination, **ex** : lors de la récolte mécanique (la farine de blé noir ou sarrasin contaminée par des graines de Datura).
- Par ressemblance de dénomination, **ex** : le Laurier rose et le Laurier sauce.

➤ *Utilisation thérapeutique* :

- Les erreurs sur l'identité de la plante médicinale, **ex** : confusion de feuilles d'Eucalyptus avec celles du Laurier rose.
- L'ignorance du danger : dans ce cas particulier, l'utilisateur identifie correctement la plante et connaît les propriétés qui lui sont attribuées, il ignore par contre que cette utilisation est dangereuse.

- Par ressemblance de dénomination : car un nom vernaculaire peut varier selon les régions et les habitudes ou, au contraire, s'appliquer à des plantes différentes **ex** : Chardon à glu et Chardon-marie.

- Les faux savoirs traditionnels importés par des « guérisseurs », du Maroc, du Sahara... [115]

4.5.4 Volontaire :

-Par Ingestion en tentative de suicide ou dans un but criminel : les suicides ou les crimes (même si certains sont célèbres : Grande cigüe et Socrate *) par les plantes restent rarissimes. [116]

C'est une cause non négligeable face à des ethnies qui savent utiliser les plantes pour donner la mort. Plusieurs décès demeurent inexpliqués d'un point de vue médical et l'intoxication par les plantes se présente alors comme une cause très probable. [117]

-Dans un but addictif : les toxicomanies sont en progression : Marijuana (*Cannabis sativa* L.), Cocaïne (*Erythroxylum coca* L.), Pavot (*Papaver somniferum* L)... Ces plantes sont utilisées soit pour leurs propriétés sédatives ou au contraire stimulantes soit pour leurs effets hallucinatoires.[116]

-En tentative d'avortement : les graines du Harmel (*Peganum harmala* L) sont utilisées comme abortives par les femmes marocaines. [118]

-la Rue fétide a également des propriétés abortives. [119]

4.5.5 Répartition mensuelle des intoxications aux plantes :

Plus d'un tiers des intoxications par les plantes sont survenues surtout au printemps avec une proportion de 27.9% dont le pic est au mois de mai

La moyenne mensuelle des appels pour intoxications aux plantes est de 23 cas

Tableau 5 : Nombre de cas d'intoxications par des plantes reçus en 2015 par le CNT(Centre National de Toxicologie) d'Algérie en fonction de l'année [120]

Mois d'appel	Effectif	%
janvier	25	11.1
Février	20	8
Mars	22	9.8
Avril	17	7.5
Mai	24	10.6
Juin	20	8
Juillet	21	9.3
Aout	19	8.4
Septembre	18	7.1
Octobre	18	7.1
Novembre	15	6.6
Décembre	14	6.2

4.6 Organes végétaux incriminés :

Une plante est rarement toxique dans sa totalité. Ainsi, un organe d'un végétal peut être toxique tandis qu'un autre organe de la même plante peut être comestible. Les intoxications sont donc également dépendantes de l'organe végétal en cause. [121]

Quelques végétaux peuvent être dangereux à l'état jeune ou inoffensif ensuite ; cependant, le plus souvent, la toxicité augmente avec l'âge de la plante et se rencontre dans les racines, les tiges, les bulbes, les fruits ou les graines. [122]

4.6.1 Fruits :

On rencontre deux modalités d'intoxications impliquant des baies : [123]

-Par confusion avec des baies comestibles.

-Ingestion par des enfants au cours de dînettes improvisées ou de promenades.

Le degré de gravité de l'intoxication est fonction de la toxicité des baies, qui dépend elle-même de divers facteurs comme le degré de maturation, les conditions météorologiques, la zone géographique ou encore la nature du sol. De plus, il est souvent difficile de déterminer précisément la quantité de baies consommées. [123]

La toxicité varie selon la plante incriminée :

4.6.2 Baies très toxiques :

If, Laurier-cerise, Belladone, Morelle noire, Pommier d'amour, Douce-amère, Muguet, Gui... Ces baies peuvent en cas de consommation importante entraîner des troubles respiratoires, cardiovasculaires, une altération de la conscience pouvant évoluer vers le coma, voire la mort.

4.6.3 Baies toxiques :

Entraînant des symptômes équivalents mais généralement atténués : Arum Chèvrefeuille, Nerprun, Bourdaine, Fusain... [123]

4.6.4 Baies peu toxiques :

À troubles plus mineurs, essentiellement digestifs mais nécessitant néanmoins une surveillance pour éviter toute complication potentielle comme une déshydratation, une hypotension, des troubles du rythme ou encore une atteinte rénale : Lierre, Tamier Marronnier d'Inde, Vigne vierge. [123]

4.6.5 Racines, Bulbes et Rhizomes :

Ces intoxications sont pratiquement toujours liées à une confusion avec une plante Comestible : Gentiane et Vétrate, Carotte sauvage et Ciguë, Alliées comestibles (Oignon, Ail, Échalote) et bulbes d'Amoryllidacées (Narcisse, Jonquille) ...

En fonction de la quantité consommée, potentiellement importante, l'intoxication peut être sévère et toucher en outre toute une famille. [123]

4.6.6 Feuilles et tiges :

Les feuilles sont généralement à l'origine d'intoxications chez les enfants qui les mâchonnent mais elles peuvent également être la cause d'une confusion alimentaire (préparation de soupe à partir de feuilles de Datura). [123]

4.6.7 Fleurs :

Les fleurs entraînent souvent des confusions alimentaires, comme entre l'Acacia (utilisées dans la confection de confitures) et le Cytise. [123]

4.6.8 Graines :

Elles induisent des intoxications lors de la consommation par des enfants mais également par confusion avec des graines comestibles ou encore par contamination accidentelle d'une récolte par des graines toxiques (récolte du sarrasin contaminée par des graines de Datura). [123]

4.7 Symptomatologie des intoxications :

En présence d'une intoxication par ingestion d'un végétal, il faut garder à l'esprit le réel contraste entre la toxicité théorique du végétal et la bénignité habituelle constatée des intoxications par les végétaux. [116]

4.7.1 Survenue précoce :

Les plantes toxiques peuvent entraîner plusieurs syndromes souvent associés, mais un appareil peut prédominer. [116]

4.7.1.1 Les troubles digestifs :

Ce sont les plus fréquents, très variés, non spécifiques, très souvent précoces dans l'heure qui suit l'ingestion.

Ils peuvent être mineurs et prennent forme de nausées, de vomissements et de diarrhées ou graves, car certaines plantes occasionnent des atteintes digestives pouvant nécessiter une hospitalisation. C'est le cas par exemple du Colchique qui est à l'origine de vomissements très importants, de diarrhées profuses rapidement responsables d'une déshydratation.

4.7.1.2 Les manifestations buccales :

Les symptômes par effet caustique (sève, latex) sont quasi-immédiats, soit une simple irritation compliquée ou non par un œdème pharyngé (Dieffenbachia, Oreille d'éléphant) soit plus grave comme le cas de la *Daphné* qui contient une substance à l'origine d'ulcérations bucco-pharyngées.

Des troubles de la sécrétion salivaire sont notés, soit une hypo-sialorrhée (*Datura Jusquiame*) ou, à l'inverse une hyper-sialorrhée (*Vérâtre*)

4.7.1.3 Les troubles cardiovasculaires :

Apparaissent sous forme de : [116]

- malaise avec hypotension, sueurs et pâleurs avec l'If et le Gui ;
- bradycardie avec la Digitale et la Vérâtre
- tachycardie avec le Laurier rose et la Morelle noire ; Les troubles du rythme (extrasystoles ventriculaire ESV, tachycardie ventriculaire TV, fibrillation ventriculaire FV) ou de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire BAV) sont les principales causes de décès (*Amande amères*, Digitale, Laurier rose).

4.7.1.4 Les troubles neuropsychiques :

Il s'agit de : [111]

- mydriase (*Belladone* et *Datura*) ;
- céphalées avec les solanacées à solanines (*Morelle noire*, *Douce-amère*) ;
- convulsions avec les végétaux cyanogénétiques (*Laurier-cerise*) ;
- coma avec les plantes à lectines (*Ricin*) ;
- paralysies musculaires ascendantes (*Grande cigüe*, *Redoul*) ;
- délire (*Belladone* et *Datura*) ;
- hallucinations (*Harmel*).

4.7.1.5 Les troubles respiratoires :

Des dyspnées avec les plantes cyanogénétiques et les Solanacées parasympholytiques.

4.7.2 Manifestations plus tardives :**- Les troubles rénaux :**

Par un mécanisme essentiellement irritatif avec le Chardon à glu ou encore une néphrite interstitielle fibreuse et carcinome urothélial.

- Les troubles hépatiques :

Des lésions hépatiques avec le Colchique et le Chardon à glu qui sont fortement hépatotoxiques. [116].

- Les troubles hématologiques :

Elles peuvent se signaler par un purpura ou des hémorragies (Chardon à glu) .

4.7.3 Autres manifestations :**- Les atteintes cellulaires :**

Elles sont rencontrées lors d'ingestion d'amandes amères, contenues dans les noyaux de divers prunus : abricotier, amandes, prunier, laurier cerise. Quand on mâche une amande amère, il y a libération d'acide cyanhydrique qui produit un blocage de la respiration cellulaire [116].

4.8 Différents types de toxicité :

L'homme est constamment exposé à une toxicité soit aiguë soit subaiguë ou encore chronique. [124]

4.8.1 Toxicité par administration unique : la toxicité aiguë

Elle se manifeste rapidement, voire immédiatement, après une prise unique ou à court terme après plusieurs prises rapprochées.

C'est l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament.

Cette étude décrit les symptômes observés, y compris les phénomènes locaux et fournit pour autant que cela est possible, l'indication de la DL50 avec ses limites de confiance (95%). L'étude sur l'animal de laboratoire doit être effectuée sur un nombre égal d'animaux mâles et femelles. La durée de l'observation des animaux est précisée par l'expérimentateur.

En général elle n'est pas inférieure à une semaine. [125]

Le terme toxicité orale aiguë est plus souvent utilisé en liaison avec les déterminations de la létalité et de la DL50.

- Dose létale 50 " DL50" :

La DL50 est définie comme la dose déterminée statistiquement qui, lorsqu'elle est administrée dans un test de toxicité aiguë, est susceptible de causer la mort de 50% des animaux traités sur une période donnée. [121]

4.8.2 Toxicité par administration répétée : toxicité subaiguë et chronique:

Ces épreuves ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active examinée et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie. Les expérimentations se font sur deux espèces de mammifères dont une non-rongeur. Une des deux épreuves durera 2 à 4 semaines, l'autre 3 à 6 mois. Le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de la voie pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations ne sont pas codifiés strictement mais doivent être clairement indiqués ainsi que la durée des essais. Il est utile de choisir la dose la plus élevée de façon à faire apparaître des effets nocifs, les doses inférieures permettent alors de situer la marge de tolérance du nouveau produit chez l'animal. L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles particulièrement celles qui se rapportent aux organes extérieurs ainsi que la base des comptes rendus nécropsiques, accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent. [125]

4.9 Prise en charge des intoxications :

Souvent le médecin est consulté lors de l'apparition de symptômes. L'appel du centre antipoison est donc indispensable. Il faut pouvoir répondre à cinq questions :

4.9.1 Interrogatoire :

- Qui ? Enfant (âge, poids, dentition). Adulte (âge, suicide, toxicomanie).
- Quoi ? : si la plante est identifiée, il faut rapidement connaître sa toxicité et la communiquer au médecin. Le plus souvent, la plante est mal connue par l'entourage de la victime, et sous une dénomination commune non répertoriée (se méfier de l'identification qui fournit parfois des informations fausses).
- La plante est non identifiée, les débris végétaux devront être présentés à un botaniste, un pharmacien, un horticulteur, ou un centre antipoison. Souvent l'identification exacte du végétal est remise à plus tard alors que des mesures thérapeutiques doivent être mises en route sans tarder.
- Combien ? Difficile, mais il faut des indices tels que la surface de la feuille ingérée, nombre de graines restant.
- Quand ? L'heure de l'ingestion, le délai depuis le dernier repas, et le délai d'apparition des symptômes.
- Quels sont les symptômes ? Pour permettre une meilleure orientation

4.9.2 Prise en charge à domicile :

Il est nécessaire de respecter certaines règles :

- Garder son calme, analyser la situation et agir en conséquence.
- Ne gérez pas seule la situation.
- Enlever immédiatement les résidus de plante de la bouche des enfants.
- Faire boire de l'eau, ne jamais donner du lait car il favorise l'absorption du poison (la tradition veut que c'est une boisson qui neutralise tous les poisons), ni d'eau salée car elle déshydrate.
- Ne pas faire vomir en mettant le doigt dans la gorge de l'intoxiqué.
- Si l'intoxiqué a perdu connaissance, l'étendre sur le côté sans le faire boire.
- Garder les vomissures et les restes de plante dans un sac en plastique et les remettre au médecin.
- Le ramener immédiatement aux urgences et donner le maximum d'informations sur :
 - Le nom de la plante ingérée, si possible.
 - La quantité absorbée (au moins approximativement).
 - L'heure de l'ingestion.
 - L'âge et poids de la personne empoisonnée

4.9.3 Prise en charge en milieu hospitalier :

4.9.3.1 Traitement symptomatique :

C'est le plus fréquemment mis en oeuvre, il comporte diverses mesures :

- Le pansement gastrique pour limiter l'irritation et l'absorption ;
- Le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique, l'oxygénothérapie, les anticonvulsivants (Diazépan), l'assistance respiratoire, l'administration d'antipyrétiques éventuels, de l'atropine en cas de bradycardie et, pour des cas sévères, le transfert dans des services de réanimation [126]

4.9.3.2 Traitement évacuateur :

En cas d'ingestion, on nettoie la bouche des enfants avec un mouchoir mouillé, ce qui permet en plus de vérifier la réalité de la prise ; on propose un rinçage de bouche à l'adulte.

L'évacuation digestive est moins souvent pratiquée aujourd'hui.

Toutefois, pour les toxiques potentiellement dangereux, elle reste préconisée. Il faut respecter trois conditions :

- Réaliser cette évacuation dans l'heure qui suit l'ingestion ;
- N'intervenir que sur un sujet conscient et âgé de plus de 6 mois ;

-Ne pas évacuer un matériau très irritant ou vésicant. [126]

L'évacuation est provoquée par une des méthodes habituellement décrites, dont chacune a son intérêt et ses limites : la stimulation mécanique du pharynx, l'administration de sirop d'ipéca par le médecin tendent à être remplacée par le lavage gastrique, qui est sans doute la méthode la plus efficace. [127]

4.9.3.4 Adsorption du toxique par du charbon activé officinal :

Actuellement disponible sous le nom de Carbomix®, il adsorbe plus ou moins les substances organiques telles que les alcaloïdes, les hétérosides cardiotoxiques.

On administre 1 g/kg de poids, soit en une fois, soit par petites gorgées successives lorsque l'on souhaite bloquer le cycle entérohépatique du toxique.

Le produit étant légèrement émétisant, il ne faut le proposer qu'aux personnes dont on pense qu'elles resteront conscientes durant la période de traitement, ou dont les voies aériennes sont protégées par une intubation. On peut augmenter ou renouveler ces doses. [126]

4.9.5 Traitements spécifiques :

Les traitements antidotiques sont peu nombreux en cas d'intoxication par les plantes :

➤ *Les fragments Fab d'anticorps antidigitaliques (DIGIDOT ®) :*

Indiqué dans les intoxication par les digitaliques (ex : Laurier rose), avec insuffisance circulatoire associée ou non à des troubles du rythme ou de la conduction sévères [123], se lie à la fraction génine du cardiotonique, formant ainsi un complexe inactif. [116]

➤ *L'hydroxocobalamine (CYANOKIT ®) :*

C'est un précurseur physiologique de la vitamine B12 naturellement présent dans l'organisme à des taux infimes [116], C'est le traitement de choix de l'intoxication cyanhydrique par les végétaux cyanogènes (ex : Amandes amères) [123]. Elle forme avec les ions cyanures un complexe inactif et irréversible d'élimination urinaire, elle est à la fois efficace, rapide et bien tolérée. [116]

➤ *Néostigmine :*

Inhibiteur des cholinestérases et parasymphomimétique, peut être bénéfique dans le cas de Syndromes anticholinergiques graves, notamment en cas d'ingestion de dérivés atropiniques (Solanacées). [128]

➤ *Atropine :*

Antidote spécifique des intoxications aiguës par certaines substances parasymphomimétiques ou cholinomimétiques. [128]

En conclusion, dans la plupart des cas, lorsque des mesures s'avèrent nécessaires, une désintoxication primaire et une thérapeutique symptomatique doivent suffire en cas d'intoxication par les plantes. [128]

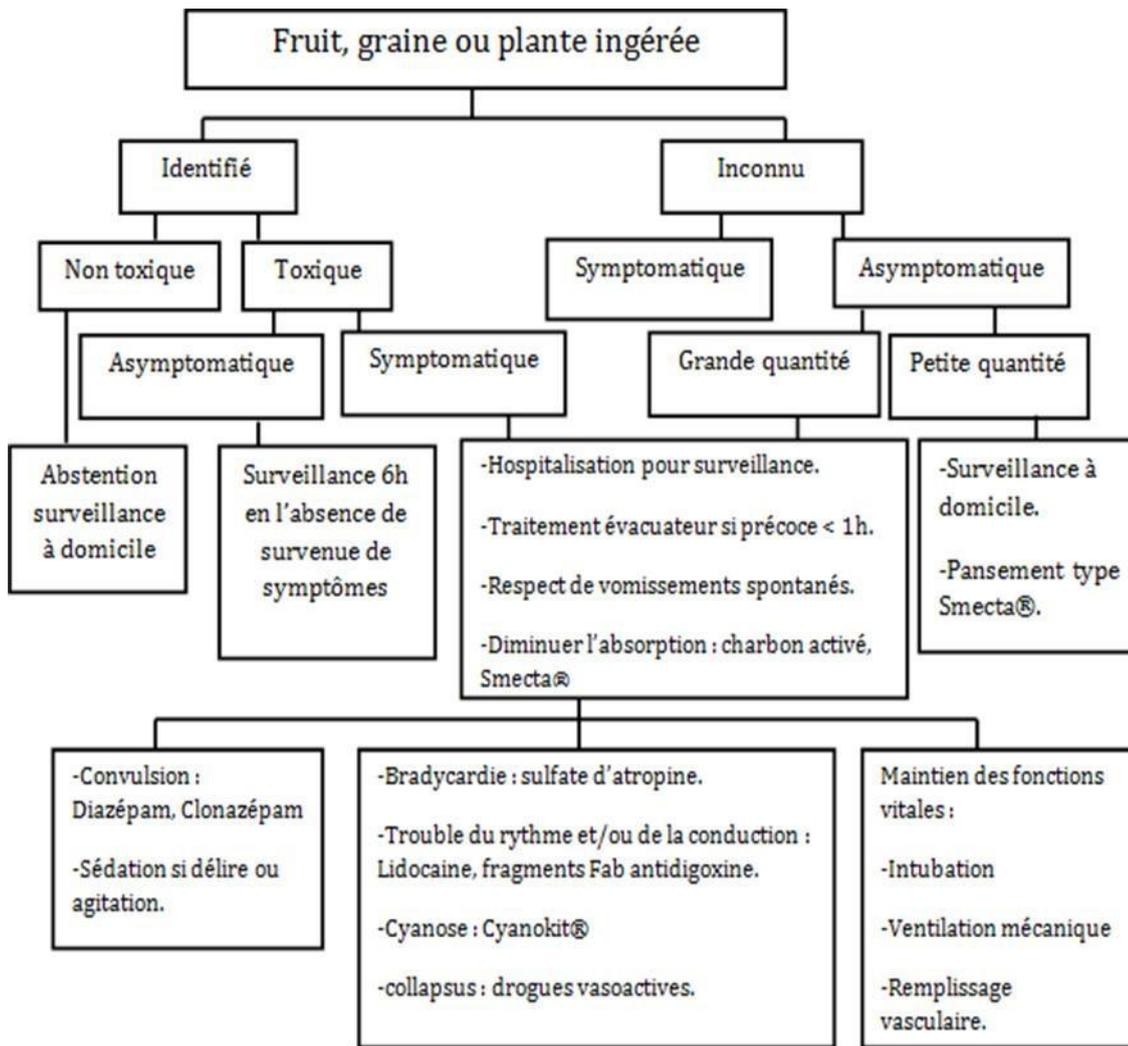


Figure 12 : Arbre décisionnel à la prise en charge de l'intoxication par les plante. [116]

4.10 Étude toxicologique :

L'efficacité d'une substance en pharmacologie n'est pas suffisante pour justifier son éventuelle introduction en thérapeutique. En effet, en plus de l'efficacité, il ne doit pas se produire pour la dose active des effets toxiques et néfastes pour l'organisme. Il faut donc définir le rapport bénéfice risque dans l'indication thérapeutique de chaque substance. Ceci ne peut être réalisé que par l'intermédiaire de deux types d'étude, d'une part l'efficacité chez l'animal (pharmacologie expérimentale) et chez l'homme (effets bénéfique), d'autre part une étude de sécurité chez l'animal (toxicologie) et chez l'homme (effets indésirables). [129]

4.10.1 Etude de la toxicité aiguë selon la ligne directrice Européenne de l'OCDE code 423 :

La méthode par classe de toxicité aiguë décrite dans la Ligne directrice Européenne code 423 est un processus utilisant des animaux d'un seul sexe par étape. Suivant la mortalité et/ou l'état moribond des animaux, deux à quatre étapes sont nécessaires en moyenne pour évaluer la toxicité aiguë de la substance d'essai. Cette méthode est reproductible, utilise très peu d'animaux comparée aux autres méthodes de toxicité aiguë (Lignes directrices 420 et 425) ; elle permet de classer des

substances par ordre de toxicité de façon similaire. La méthode utilise des doses prédéterminées et donne des résultats qui permettent le classement des substances dans le Système de Classification Globalement Harmonisé (SCGH) de substances entraînant de la toxicité aiguë. Cette méthode ne vise pas le calcul d'une valeur précise de la DL50. Comme la mort d'un nombre d'animaux reste le principal effet observé, la méthode permet de déterminer dans quelle gamme de doses la substance doit être considérée létale. Toutes les informations disponibles sur la substance d'essai doivent être rassemblées avant de procéder à l'essai. Ces informations contiendront l'identité et la structure chimique de la substance, ses propriétés physico-chimiques et les résultats obtenus dans tout autre essai de toxicité in vitro et in vivo; elles seront utiles dans le choix de la dose initiale appropriée. Une dose déterminée de la substance est administrée par voie orale à un groupe d'animaux. La substance est testée dans un processus séquentiel dans lequel trois animaux d'un seul sexe (des femelles) sont utilisés à chaque étape [130]. L'absence ou la manifestation de mortalité liée à la substance dans un groupe ayant reçu une dose à une étape donnée détermine l'étape suivante, c'est-à-dire :

-Arrêt de l'essai,

-Administration de la même dose à trois animaux supplémentaires,

-Administration de la dose immédiatement supérieure ou inférieure à trois animaux supplémentaires.

4.10.2 Nombre d'animaux et niveaux des doses :

Chaque étape nécessite trois animaux. Pour la dose initiale on choisit un niveau parmi les quatre suivants : 5, 50, 300 et 2000 mg/kg.

Le niveau choisi est celui pour lequel on peut s'attendre à observer de la mortalité parmi quelques-uns des animaux traités.

Lorsque des informations disponibles suggèrent une mortalité peu probable au niveau de dose initial le plus élevé (2000 mg/kg de poids corporel), il faut procéder à un essai limite.

En l'absence de telles informations sur la substance d'essai, la dose initiale qui est recommandée pour des raisons liées au bien-être des animaux est de 300 mg/kg.

L'intervalle de temps entre l'administration de chaque niveau de dose est dicté par le moment du début, la durée et la sévérité des effets toxiques observés. L'administration de la dose suivante doit être retardée jusqu'à ce qu'on ait obtenu la certitude que les animaux précédemment soumis au traitement ont survécu.

Exceptionnellement, et lorsque cela est justifié pour répondre à une exigence découlant d'un besoin spécial d'une réglementation, on peut prendre en considération d'utiliser une dose prédéterminée maximale supplémentaire de 5000 mg/kg.

L'essai de substances en catégorie 5 du SCGH (2000-5000 mg/kg) doit être découragé pour des raisons de protection des animaux. Un tel essai est seulement envisageable lorsqu'il y a une forte probabilité que les résultats seront des éléments importants pour la protection de la santé des hommes et des animaux ou de l'environnement.

4.10.3 Essai limite :

L'essai limite est un essai séquentiel réalisé sur cinq animaux au maximum. Une dose expérimentale de 2 000 mg/kg, voire dans des cas exceptionnels de 5 000 mg/kg, peut être appliquée. Les modes opératoires sont légèrement différents dans les deux cas. Le choix d'un plan d'essai séquentiel augmente la puissance statistique et vise aussi à faire pencher volontairement le mode opératoire vers le rejet de l'essai limite pour les substances ayant une DL50 proche de la dose limite, autrement dit à pêcher par excès de sécurité. À l'instar de ce qui se produit avec n'importe quel essai limite, la probabilité de classer correctement une substance diminue à mesure que la DL50 réelle se rapproche de la dose limite [131]

➤ *Essai limite à 2 000 mg/kg :*

La dose expérimentale est administrée à un animal. S'il meurt, on réalise l'essai principal afin de déterminer la DL50. Si l'animal survit, on traite quatre animaux supplémentaires suivant une séquence, de telle sorte qu'un total de cinq animaux soit testé. Cependant, si trois animaux meurent, l'essai limite s'achève et on entame l'essai principal. La DL50 est supérieure à 2 000 mg/kg si au moins trois animaux survivent. Si un animal meurt de façon inattendue à un moment tardif de l'étude, et si d'autres survivent, il convient d'arrêter le traitement et d'observer tous les animaux afin de voir si d'autres animaux vont également mourir au cours d'une période d'observation similaire. Les morts tardives sont comptabilisées de la même façon que les autres morts. Les résultats sont notés comme suit : O = survie ; X = mort).

La DL50 est inférieure à la dose d'essai (2 000 mg/kg) si au moins trois animaux meurent.

O XO XX / O OX XX / O XX OX / O XX X.

Si un troisième animal meurt, conduire l'essai principal.

Mettre cinq animaux à l'essai. La DL50 est supérieure à la dose d'essai (2 000 mg/kg) si au moins trois animaux survivent.

O OO OO / O OO XO / O OO OX / O OO XX / O XO XO / O XO OO / X / O OX XO /

O OX OO / X / O XX OO

➤ *Essai limite à 5 000 mg/kg :*

Exceptionnellement, et seulement si cela se justifie par des exigences réglementaires particulières, l'utilisation d'une dose de 5 000 mg/kg peut être envisagée.

Administrer la dose d'essai à un animal. S'il meurt, mener l'essai principal afin de déterminer la DL50. Si l'animal survit, traiter deux animaux supplémentaires. Si les deux animaux survivent, la DL50 est supérieure à la dose limite et l'essai est terminé (à l'issue d'une période d'observation de 14 jours au cours de laquelle aucune dose supplémentaire n'a été administrée).

Si un ou deux animaux meurent, traiter deux autres animaux, un à la fois. Si un animal meurt de façon inattendue à un moment tardif de l'étude, et si d'autres survivent, il convient d'arrêter le traitement et d'observer tous les animaux afin de voir si d'autres animaux vont également mourir au

cours d'une période d'observation similaire. Les morts tardives sont comptabilisées de la même façon que les autres morts. Les résultats sont notés comme suit : O = survie, X = mort et I = inutile).

La DL50 est inférieure à la dose d'essai (5 000 mg/kg) si au moins trois animaux meurent.

O XO XX / O OX XX / O XX OX / O XX X

La DL50 est supérieure à la dose d'essai (5 000 mg/kg) si au moins trois animaux survivent.

O OO / O XO XO / O XO O / O OX XO / O OX O / O XX OO.[131]

4.10.4 Observation des manifestations de la toxicité aiguë :

Elle est nécessaire au cours de l'étude de la toxicité aiguë d'une substance, de déterminer la DL50 qui permet de la situer sur l'échelle comparative de toxicité de substances chimiques de HODGE et STERNER [132]. Dans tous les cas, la détermination de la DL50 se fait pour tout médicament nouveau, elle permet de caractériser le médicament par son degré de toxicité et d'évaluer les précautions à prendre lors de l'utilisation du médicament en thérapeutique. La DL50 permet de classer les différentes molécules chimiques en 5 catégories:

- $DL50 \leq 1$ mg/kg : sont considérées comme très hautement toxiques ;
- $1 \text{ mg} \leq DL50 \leq 50$ mg/kg : hautement toxiques ;
- $50 \text{ mg} \leq DL50 \leq 500$ mg : moyennement toxiques ;
- $500 \text{ mg} \leq DL50 \leq 1000$ mg : faiblement toxiques ;
- $1000 \text{ mg} \leq DL50 \leq 5000$ mg : très faiblement toxiques.

Les troubles de toxicité se manifestent souvent après une longue imprégnation de l'organisme. Des essais de toxicité par administration répétée chez l'animal sont toujours effectués lorsqu'une molécule présente un éventuel intérêt thérapeutique.

PARTIE PRATIQUE

Introduction :

Notre travail a été réalisé au niveau de laboratoire mixte de pharmacognosie et pharmacologie de la faculté de médecine- département de pharmacie-université Saad Dahleb – Blida, précédée par une enquête ethnobotanique à Djelfa et Tipaza.

Les objectifs de cette expérience sont :

- Etude ethnobotanique sur les plantes le plus utilisées pour le traitement et la prévention de coronavirus.
- Etude microscopique des échantillons suivants : *Eucalyptus globulus*, *Thymus sp*, *Artemisia herba alba*, *Nerium oleander*.
- Extraction des plantes utilisées.
- Screening phytochimique des plantes à étudiées.
- Evaluation de la toxicité aiguë des extraits *in vivo* sur des animaux de laboratoire.
- Etude hématologique.
- La dissection.

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ont été respectées lors de la manipulation, Toutes les mesures de sécurité ont été prises en vue de minimiser tout risque probable : le port des blouses, les gants, des masques et lunettes de protection.

**1-ENQUETE
ETHNOBOTANIQUE**

1.1 Introduction :

Avec la propagation rapide de l'infection à Coronavirus et en l'absence de solution de traitement proposable pour les patients affectés par le Covid19, le recours à la médecine traditionnelle peut également constituer une solution alternative pour renforcer l'immunité, lutter et prévenir cette maladie.

1.2 Matériel et méthodes (ou Patients et méthodes) :

1.2.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une enquête déclarative par un questionnaire direct réalisée sur une période de trois mois.

1.2.2 Population et lieu :

L'enquête a concerné trente (30) herboristes exerçant à Djelfa et Tipaza.

Wilaya de Tipaza :

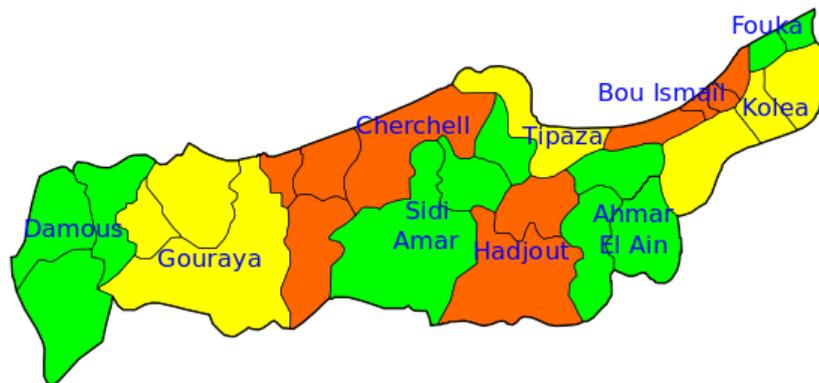


Figure13 : la wilaya de Tipaza[133]

La Wilaya de Tipaza est une wilaya d'Algérie en Afrique du Nord. Elle compte 591 009 habitants sur une superficie de 479 km². La densité de population de la Wilaya de Tipaza est donc de 1 233,7 habitants par km².

Koléa, Fouka et Hadjout sont les plus grandes villes de la Wilaya de Tipaza parmi les 28 villes qui la compose. Le Climat méditerranéen avec été chaud est le climat principal de la Wilaya de Tipaza.

La Wilaya de Tipaza est divisée en 10 daïras : le daïra d'Ahmar El Ain, le daïra de Bou Ismaïl, le daïra de Cherchell, le daïra de Damous, le daïra de Fouka, le daïra de Gouraya, le daïra de Hadjout, le daïra de Koléa, le daïra de Sidi Amar et le daïra de Tipaza.. [134]

Wilaya de Djelfa :

La Wilaya de Djelfa est située dans la partie centrale de l'Algérie du Nord au-delà des piémonts Sud de l'Atlas Tellien en venant du Nord, dont le chef-lieu de Wilaya est à 300 kilomètres au Sud de la capitale. Elle est comprise entre 2 ° et 5 ° de longitude Est et entre 33 ° et 35 ° de latitude Nord.

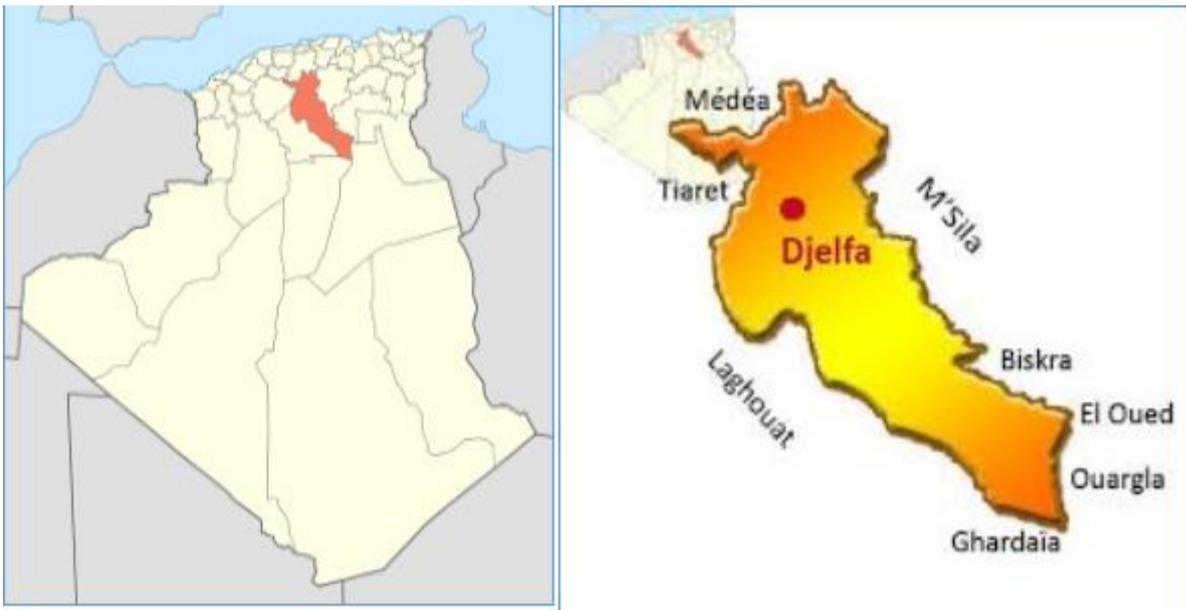


Figure 14 : la wilaya de Djelfa[135]

1.2.3 Instrument de collecte des données (questionnaire):

Le formulaire du questionnaire permettant de récolter des informations, sur les plantes utilisées dans la lutte contre le coronavirus par cette population, il comprend : Nom des plantes (nom vernaculaire), Parties utilisées (tiges, racines, feuilles, grains, partie aérienne, ...), Mode de préparation (décoction, macération, infusion, poudre, cru...)

Au début, une liste des noms vernaculaires des plantes médicinales utilisées par cette population a été créée. L'identification taxonomique des plantes et la détermination définitive de leurs noms botaniques, leurs noms en français et en anglais ont été effectués en se référant à des documents.

Les noms de familles des plantes ont été classés par ordre alphabétique sur la base de système APGIII (Groupe Phylogénie angiospermes) [APG III, 2009] (la classification botanique la plus importante aujourd'hui). [136]

Afin de montrer le classement des plantes médicinales, nous avons calculé un indice spécifique aux enquêtes ethnobotaniques qui est **la fréquence relative de citation (FRC)** de chaque plante et qui est égal au nombre de citations de la plante considérée divisé par le nombre total des citations de toutes les plantes.[137]

1.3 Résultats et discussion :

1.3.1 Répartition des plantes selon la classification APG :

Le tableau (5) regroupe par ordre alphabétique les familles, les noms scientifiques, vernaculaires, en français et en anglais des plantes médicinales recensées sur la base du système APGIII (Groupe Phylogénie angiospermes) [APG III, 2009].

Tableau 6: Classement des plantes médicinales selon leurs familles, leurs noms scientifique, vernaculaire, français et arabe.

FamilleAPG III	Nom scientifique	Nom français	Nom anglais	Nom arabe
Amaryllidaceae	Allium sativum	ail	Garlic	الثوم
	Allium cepa L	oignon	onion	البصل
Asteraceae	Artemisia herba alba	Armoise blanche	White mugwort	الشيح
	Saussurea costus	costus	Saussurea costus	القسط الهندي
Fabaceae	Trigonella foenum-graecum	fenugrec	Fenugreek	الحلبة
Lamiaceae	Menthe	menthe	mint	النعناع
	Thymus sp	thym	thyme	الزعتر
Lauraceae	Cinnamomum verum	cannelle	Cinnamon	القرفة
Myrtaceae	Syzygium aromaticum	Clou de girofle	carnation	القرنفل
	Eucalyptus globulus	eucalyptus	Eucalyptus	الكاليتوس
Renonculaceae	Nigella sativa	Comun noir/nigelle	Black cumin, Black seed	حبة السوداء
Solanaceae	Capsicum annuum	Poivre noir	Chili paper	الفلفل الاسود
Zingiberaceae	Zingiber officinale	gingembre	ginger	الزنجبيل

Les données collectées ont permis de recenser treize (13) espèces de plantes appartenant à dix (10) familles botaniques dont les plus représentées sont les lamiaceae, les myrtaceae ,amaryllidaceae et les astéraceae (**Figure15**).

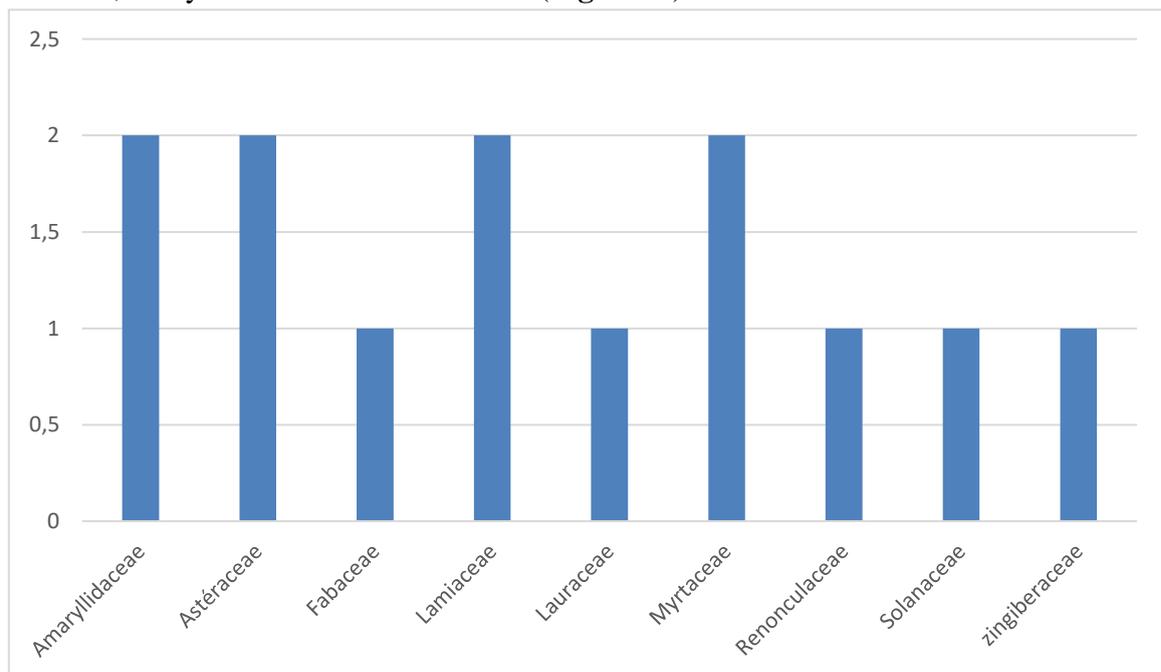


Figure15 : Fréquence des familles botaniques

1.3.2 Répartition des plantes selon la fréquence d'utilisation :

Le tableau (7) présente des informations sur l'utilisation de ces plantes (parties utilisées, , modes de préparation), classées selon le nombre de citation et la fréquence d'utilisation de chaque plante.

Tableau 7:Plantes le plus citées dans le traitement de Covid 19.

Nom commun	Nom vernaculaire	Partie utilisée	Mode de préparation	Fréquence relative de citation (RFC)
Ail	Thoum	Bulbe	crus	3(2.9%)
Armoise	Chih	Feuilles/tiges	Décoction/infusion	16(15.68%)
Costus	Kist al hindi	Racines	Inhalation nasal	6(5.9%)
Fenugrec	Hilba	grains	Décoctin/macération poudre	3(2.9%)
Menthe	Naana	Tiges/feuilles	Infusion/décoction/huile	5(4.9%)
Thym	Zitra	feuilles	Décotion/infusion	24(23.5%)
Oignon	El basla	bulbe	Crus	3(2.9%)
Cannelle	Quarfa	écorce	décoction	1(0.9%)
Clou de girofle	Qronfol	Les boutons floraux	Infusion/huile	14(13,72%)
Eucalyptus	Kalitouss	feuilles	Décoction/infusion	17(16.7%)
Cumin noir	Hebba souda	grains	Décoction/poudre	2(1.9%)
Poivre	Foufoul har	fruits	Poudre/décoction	2(1.9%)
Gingembre	Zandjabil	racines	Poudre/infusion	6(5.9%)

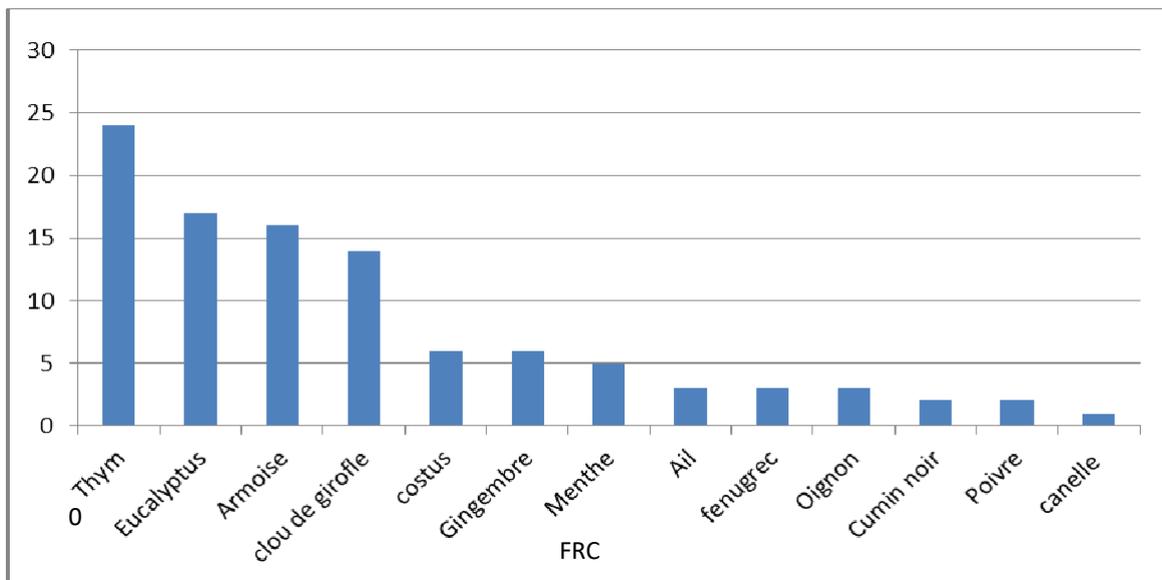


Figure16 : Classement des plantes médicinales selon le nombre de citation et la fréquence d'utilisation de chaque plante (FRC).

Les espèces les plus vendues par les herboristes étaient essentiellement représentés sont : Thym (23.5%), Eucalyptus (16.7%), Armoise (15.68%) et clou de girofle (13,72%).

1.3.3- Parties des plantes utilisées pour le traitement de covid 19 :

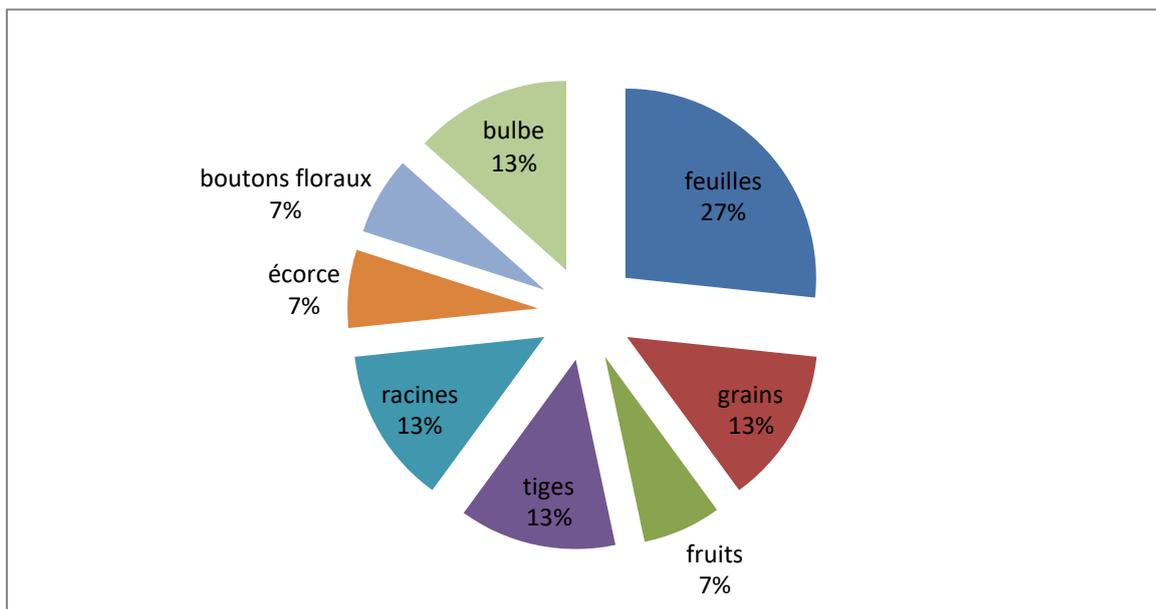


Figure17: Parties des plantes utilisées

Les parties des plantes les plus utilisées sont les feuilles, grains, tiges. Les recettes sont préparées essentiellement par décoction et sont administrées exclusivement par inhalation ou par voie orale.

1.4 Conclusion :

Cette étude nous a permis de citer les plantes médicinales, parties des plantes utilisées et leur mode de préparation par la population de wilaya Djelfa et Blida dans la prévention et la lutte contre l'infection à Coronavirus, ce qui pourrait constituer une source d'informations pour notre recherche scientifique.

2-PARTIE
EXPERIMENTALE

2.1 Matériels et Méthodes :**2.1.1 Matériels :****2.1.1.1 Matériels non biologiques :****➤ Matériels de laboratoire :**

Le matériel utilisé dans le laboratoire est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Matériel de laboratoire (usuels, verrerie et gros matériel)

Verrerie et gros matériels	Verrerie et autres équipements
<ul style="list-style-type: none"> - Balances analytique - Étuve - Ampoule à décanter - Microscope optique - Lame - Cage souris - Appareil photo - Bain marie 	<ul style="list-style-type: none"> - Ballons - Béchers de 250ml - Tige en verre - Burettes - Entonnoirs - Fiole jaugée - Erlenmeyer rodé de 500ml - Tubes à essais - Pipettes Pasteur - Pipettes graduées - Eprovettes graduées de 500ml - Spatule - Flacon en verre - Mortier - Tige d'agitation - Papiers filtres

➤ Réactifs chimiques et solvants :**Tableau 9 : Produits chimiques de laboratoire.**

Réactifs chimiques	Solvants
<ul style="list-style-type: none"> - Réactif Trichlorure de fer 2% - Réactif du Gazet - Drogen Droff - Iode - Acétate de plomb - Fragments de magnesium - Ether de methyl 	<ul style="list-style-type: none"> - Eau distillée - Solution d'acide sulfurique concentré - Acide chlorhydrique

➤ *Matériel de dissection :*

Le matériel utilisé dans la dissection est le suivant :

-Une blouse ; ciseau ; cuve à dissection ; sac plastique ; paire de gants; papier à main ;coton ; trousse de dissection : un scalpel, une sonde cannelée, plusieurs pinces, deux paires de ciseaux, des aiguilles de fixation ,chloroforme .



Figure 18 : Matériel utilisé dans la dissection (photos originales)

2.1.1.2 Matériels biologiques :

➤ *Matériel végétale :*

Pour notre expérimentation nous avons utilisé les feuilles des espèces des plantes qui sont : Eucalyptus globulus ; Thymus sp, Artemisia herba alba, Nerium oleander.

Tableau 10 : Plantes utilisés, lieu et la date de leurs récoltes.

la plante	Lieu de récolte	la date de récolte
Eucalyptus globulus	Boufarik.Blida	mars 2021
Thymus sp	Idressya,Djelfa	mars 2021
Artemisia herba alba	Idressya,Djelfa	mars 2021
<i>Nerium oleander</i> (témoin positif)	Cheraga,Alger	mars 2021



Thymus sp



Nerium oleander



Artemisia herba alba.



Eucalyptus globulus

Figure 19 : Matières végétales sèches. (photos originales)

➤ **Matériel animal :**

L'étude est réalisée sur vingt rats blancs femelles de souche (albinos Wistar) pesant 140-160 g et provenant de l'institut Pasteur d'Alger. Elles sont installées dans des cages en plastique transparent d'une longueur de 55 cm, d'une largeur de 33 cm et d'une hauteur de 19 cm ; les rats utilisés sont exempts d'organismes pathogènes spécifiques.

Les animaux ont disposé d'eau du robinet et de nourriture standard (LNC) la litière est renouvelée tous les jours de la semaine.

Les animaux sont choisis au hasard, marqués pour permettre une identification individuelle et gardés dans leurs cages pour les acclimater aux conditions de laboratoire mixte de pharmacognosie et pharmacologie département de Blida pendant douze jours avant l'expérience.



Figure20: Rats femelles de souche wistar albinos, dans des cages en polypropylène (photos originales)

2.1.2 Méthodes :

2.1.2.1 Etude microscopique des poudres des feuilles des plantes étudiée :

Une fine couche de la poudre a été déposée sur une lame, à laquelle est ajoutée une goutte du réactif de GAZET et a été recouverte d'une lamelle. La lame a été ensuite observée au microscope optique.

Tous les éléments de la poudre végétale, sous l'action du réactif de Gazet Le Chatelier, deviennent transparents ou prennent une coloration particulière :

- Les éléments lignifiés (vaisseaux du bois, fibres, cellules scléreuses et certains poils) se colorent en jaune-vert très clair ;
- Les éléments subérifiés sont colorés en rouge brun (Soudan III) ;
- Les lipides, huiles essentielles, résines et latex sont colorés en rouge orangé (Soudan III) ;
- L'amidon se colore en bleu foncé à noir sous l'influence de l'iode

2.1.2.2 Préparation des extraits :

➤ *Séchage de la plante :*

Après la récolte, les feuilles sont séparées de la plante, lavées puis laissées séchées à l'ombre et à température ambiante pendant 20 jours. De temps en temps, l'échantillon est pesé jusqu'à la stabilisation du poids.

➤ Broyage et tamisage des feuilles :

Après le séchage, la plante est réduite en poudre grâce à un mortier puis tamisée pour éliminer toutes les grandes particules (cette étape a pour but d'obtenir une taille homogène des particules des échantillons broyés). Le broyat de la plante constitue le matériel végétal final, prêt à être utilisé pour la préparation des extraits. Ce broyat est séché aussi dans une étuve (0° humidité) après est stocké dans un flacon en verre, hermétiquement fermés et couvert par papier aluminium, qui porte le nom de l'espèce, la date et le lieu de récolte et conservés à sec (température ambiante) à l'abri de l'humidité en attendant l'analyse. Le broyage de la plante permet d'augmenter la surface de contact solvant-échantillon, une meilleure filtration du solvant au sein du matériel végétal, ce qui a pour conséquence une augmentation de l'extraction (solide-liquide).

➤ Extraction par macération dans l'éthanol aqueux (extraction solide/liquide) :

L'extraction par macération sous agitation permet d'accélérer le processus d'extraction et de minimiser le temps de contact d'eau avec l'extrait tout en préservant la bioactivité de ses constituants. De même, le déroulement de cette extraction à température ambiante ainsi que l'épuisement d'extrait à pression réduite permet d'obtenir le maximum des composés et de prévenir leur dénaturation ou modification probable dues aux températures élevées utilisées dans d'autres méthodes d'extraction.

La macération (extraction solide-liquide) est une opération qui consiste à laisser séjourner la matière végétale (broyat) dans l'éthanol aqueux pour extraire les principes actifs (composés phénoliques et flavonoïdes). Cette méthode d'extraction a été effectuée selon le protocole décrit par Hamia et al.[138]

Le protocole de la macération de cette plante est le suivant :

- Peser 100 grammes de la matière végétale.
- Chauffer 600ml d'éthanol aqueux (70%,30%) dans un bécher de 500 ml jusqu'à 40°C.
- Mettre la matière végétale (100 g) sur l'éthanol aqueux Chauffer (v : 70:30), laisser ensuite macérer sous agitation continue jusqu'à parfaite refroidissement.
- Laisser macérer pendant 24 h, ensuite filtrer sur un papier filtre, pour éliminer la matière insoluble.
- Récupérer le filtrat dans un flacon.
- Répéter la procédure trois fois pour le filtrat (fraction retenue par le filtre) dans 200 ml d'éthanol aqueux chaud (le 2ème jour et 3ème jour).
- Les macéras hydroalcoolique de 3 jours sont mélangés, et placés dans un seul récipient.

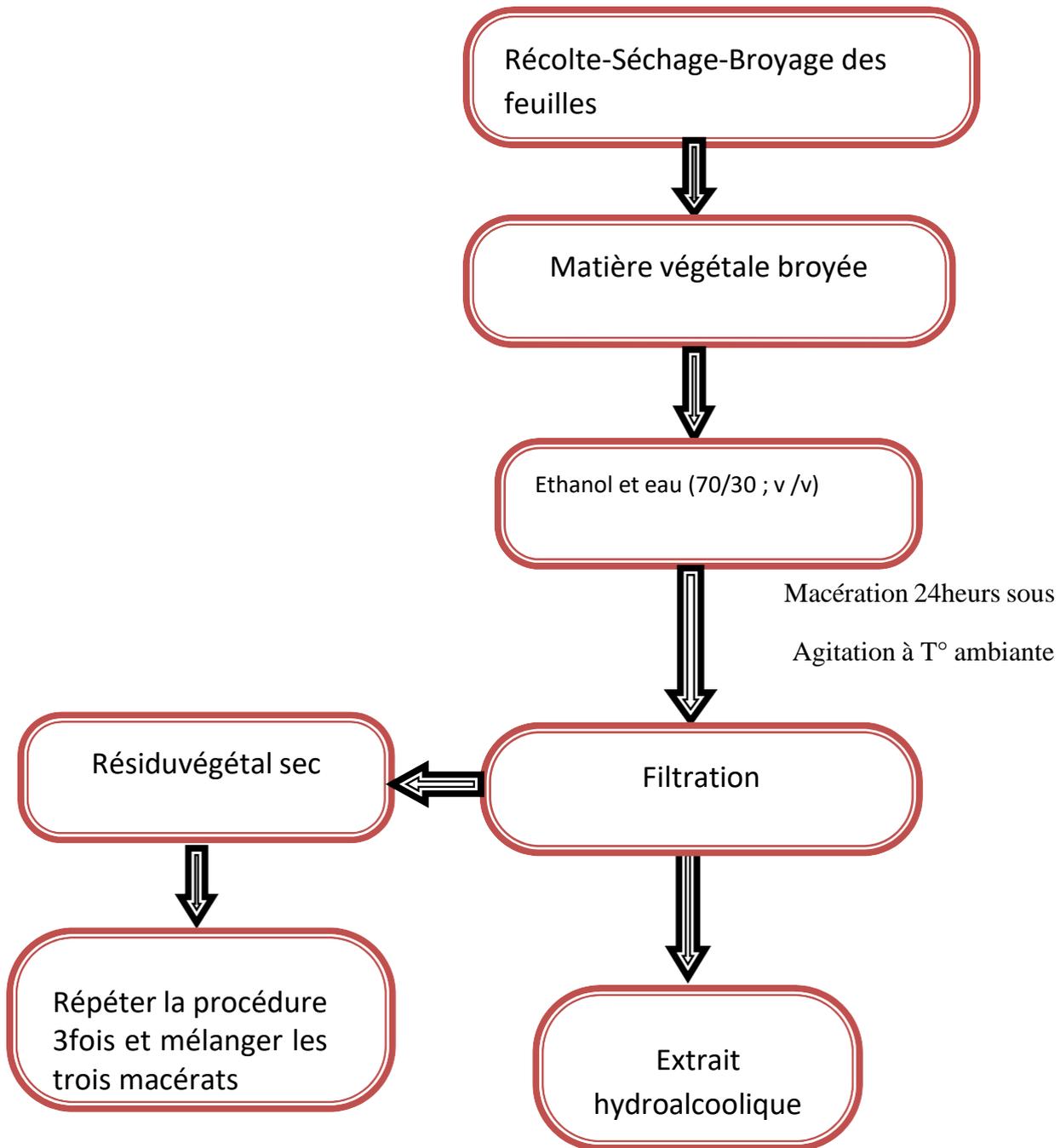


Figure21: Schéma montrant les étapes de l'extraction.



Poudre sèche Broyage Tamisage Poudre de Thymus Agitation Filtration

Figure22 : Etapes de préparation d'extrait brut de Thymus sp. (Photos originales)



Figure23 : Filtration des extraits (photo originale)

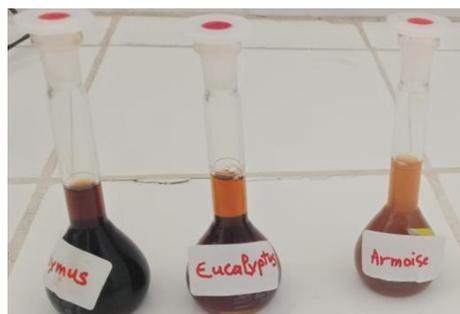


Figure24 : Extraits préparés. (Photo originale)

2.1.2.3 Screening phytochimiques :

Les tests phytochimiques (screening) sont des tests qualitatifs qui ont été réalisés sur les extraits préparés de la plante en milieu hydroalcoolique (décoction, infusion et macération), ils permettent de caractériser les différents groupes chimiques contenus dans un organe végétal par les réactions phytochimiques en tubes, les résultats sont classés en :

(+): Test faiblement positif.

(++): Test positif.

(+++): Test fortement positif.

(-): Test négatif.

➤ *Caractérisation des Flavonoïdes, réaction dite de la cyanidine.*

La détection de la présence des flavonoïdes dans les extraits aqueux et organiques est faite par la réaction à la cyanidine. [139]

Cette réaction permet de mettre en évidence spécifiquement ; les flavonoïdes. Elle est basée sur l'obtention de couleurs caractéristiques du noyau, soumis à une réduction par l'hydrogène naissant (métal en milieu acide), une réaction positive se traduit par :

-Une coloration rouge cerise avec les flavonols

- Une coloration orange : flavone
- Coloration Rouge violacé : flavanones
- Avec les chalcone : la réaction est négative

Dans les tubes à essais où se trouvent les extraits organiques et aqueux, on ajoute 1ml d'eau distillée et 1ml d'acide chlorhydrique concentré et quelques fragments de magnésium.

Précaution à prendre :

-Il faut tenir le tube avec une pince en bois et le plonger dans un bûcher (250ml) rempli d'eau froide afin d'éviter l'élévation de la température.

La coloration qui se développe lentement est caractéristique des flavonoïdes majoritaires.

➤ **Recherche des glucosides :**

On rajoute quelques gouttes de H₂SO₄ à 2 g de poudre végétale. La formation d'une coloration rouge brique ensuite violette indique la présence des glucosides.[140]

➤ **Recherche des anthocyanes :**

On rajoute quelques gouttes de HCl à 5 ml de macérat ; la réaction positive donne une coloration rouge en présence des anthocyanes.[141]

➤ **Recherche des tanins :**

à 2 ml de la solution à tester, 2 à 3gouttes de la solution de FeCl₃ à 2 % sont ajoutés. Un test positif est révélé par l'apparition d'une coloration bleu-noire et un précipité (laissé reposer quelques minutes).

➤ **Recherche des irridoides :**

2 ml de macérat + quelques gouttes de HCl. Puis chauffer le mélange, un test positif est révélé par l'apparition d'une coloration bleue.

➤ **Recherche des saponosides :**

2 ml de macérat+ quelques gouttes d'acétate de plomb. la réaction positive donne un précipité blanc.

➤ **Recherche des proanthocyanidols :**

2 ml de macérat + 2 ml de HCl. Laissé 5 min au bain marie., un test positif est révélé par l'apparition d'une coloration rouge.

➤ **Recherche des alcaloïdes :**

➤ 5ml de macérat + quelques gouttes de dragen Droff.la réaction positive donne une coloration rouge ou précipitation rouge orangée.

➤ *Recherche d'amidon :*

2 g de poudre + quelques gouttes d'iode., un test positif est révélé par l'apparition d'une coloration bleu violette. [142 ;143]

2.1.2.4 Evaluation de la toxicité aiguë chez les rats :

Dans cette expérimentation les tests sont réalisés sur vingt rats pesant entre 140 g et 160g. Ces rats sont repartis sur cinq lots : trois lots traités par trois plantes différentes, un groupe témoin positif traité par une plante toxique et un groupe témoin négatif traité par l'eau distillé/éthanol.

Pour la détermination de la toxicité aiguë par la voie orale, les rats sont pesés et mis à jeun 18 h avant le test, c'est le poids qu'on retient pour le calcul de la quantité d'extrait à administrer. La concentration est fonction du poids des animaux, du volume à injecter et de la dose.

Les extraits sont administrés à l'aide d'une sonde gastrique en une seule dose de 2000 mg /kg pour *Nerium oleander* à raison de 0.3g/2ml et de 5000mg/kg à raison de 0,75g/2ml pour les autres substances lesquelles :(*Eucalyptus globulus*,*Thymus sp*, *Artemisia herba alba*) .

Les essais de la toxicité aiguë permettent d'évaluer les effets toxiques qui apparaissent dans un temps court (de 1 à 15 jours).

Tableau11 : Protocole d'évaluation de la toxicité aiguë chez les rats.

Lot n:	Nombre des rats	L'extrait administrer	La dose
1	3	<i>Eucalyptus globulus</i>	0,75g/2 ml
2	4	<i>Thymus sp</i>	0,75g/2 ml
3	3	<i>Artemisia herba alba</i>	0,75g/2 ml
4:Témoin positif(T+)	5	<i>Nerium oleander</i>	0,3g/2 ml
5:Témoin négatif (T-)	3	l'eau distillée /éthanol	2 ml



Figure25 : Administration orale des extraits (photos originales).

Les animaux sont observés individuellement et quotidiennement pendant 14 jours après l'administration des extraits.

Les principaux effets recherchés sont :

- Les signes cliniques.
- Les modifications pathologiques visibles à l'œil nu.
- Le taux de létalité (mortalité).
- L'effet sur les paramètres hématologiques.
- Modification pathologiques sur les organes internes (dissection).
- Après dissection, les organes (rein, rate et foie, pommont, cœur) sont observés macroscopiquement *in situ*.

2.1.2.5 Étude de paramètres hématologiques :

➤ *Prélèvement sanguin :*

Le prélèvement du sang est effectué à l'aide d'un tube capillaire contient quelques gouttes d'anticoagulant (Lovenox) à travers le sinus rétro-orbitale au niveau de la veine orbitale des rats anesthésiés au départ par éther de méthyl ; Le recueil de sang a été effectué sur tube EDTA (pour la FNS).

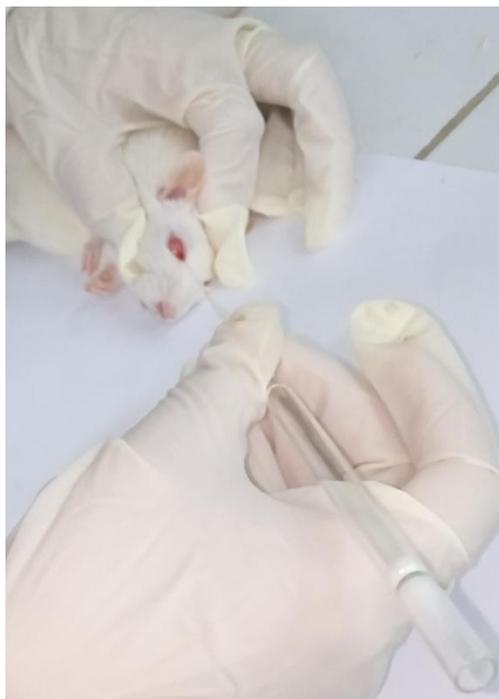


Figure 26 : Prélèvement rétro-orbitaire sanguin du rat.

➤ *Dosage de quelques paramètres hématologiques*

Les dosages hématologiques sont effectués au laboratoire central du CHU frantz fanon de Blida.

L'analyse des paramètres hématologiques (GR, GB, HB, Ht, VGM, TCMH, CCMH, Plaquettes, eosoniphiles, basophiles) a été effectuée à l'aide d'un Beckman coulter Médonic.

2.1.2.6 Protocole de dissection :

Prendre un rat avec délicatesse, le mettre sous la cloche où est placé un bout de coton imbibé de chloroforme. Après avoir anesthésié le rat, il est placé sur le dos.

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



Figure27 : rat allongé sur son dos.(photo originale)

Etape 2 : La boutonnière

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

Pour réaliser la boutonnière, il vous faut :

- une pince
- un ciseau

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

Etape 3 : Utilisation de la sonde cannelée pour le découpage de la peau

Pour cette étape délicate, le matériel nécessaire est :

- une pince
- une sonde cannelée

-un ciseau

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

Découper alors la peau le long de la cannelure de la sonde. Utiliser des ciseaux ayant grande finesse possible pour obtenir une découpe nette et précise.

Etape 4 : Découpage de la peau au niveau des pattes.

Pour les pattes postérieures, découper la peau à partir de la boutonnière, pour chacune des pattes comme pour dessiner un Y à l'envers. Pour les pattes antérieures, procéder de la même façon en partant du thorax.

Etape 5 : Finalisation de l'ouverture du rat.

A l'aide d'une pince et du scalpel avec une grande délicatesse, dégager la peau de la paroi musculaire en retirant les adhérences.

Pour éviter d'endommager les organes, garder la lame du scalpel vers la peau et non pas vers l'intérieur de l'animal.

Une fois les adhérences complètement retirées, accroché la peau au bac de dissection à l'aide des aiguilles.

Etape 6 : Mise en place de l'ouverture de la paroi musculaire.

Comme pour l'étape 2, faire une boutonnière dans la paroi musculaire en faisant attention aux organes sous-jacents. Une fois la boutonnière en place, insérer la sonde cannelée en la gardant toujours orientée vers le haut.

Etape 7 : Découpage de la paroi musculaire.

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

Pour finir, accrocher les parois musculaires au bac de dissection avec les mêmes instructions que précédemment.

Etape 8 : Découpage du plastron thoracique

Pour observer les organes situés dans la région antérieure de l'organisme, il est nécessaire de retirer la cage thoracique. Pour ce faire à l'aide des ciseaux, découper les côtes de l'animal sur les côtés. On peut voir un tissu se situant sous le cœur et au-dessus de l'appareil digestif: c'est le diaphragme. Il s'agit d'une cloison musculo-tendineuse séparant la cavité abdominale de la cavité thoracique des mammifères.

Découper le diaphragme tout en faisant attention aux adhérences pour garder l'animal propre (à cause du sang risquant de couler si des vaisseaux sont sectionnés). Par la suite, découper la partie supérieure du plastron.

Etape 9 : Dissection de l'appareil digestif.

Pour observer le trajet des aliments à partir de l'estomac, dérouler les intestins (intestin grêle et gros intestin). Pour cela découper avec précaution les replis du mésentère, ce sont les tissus blancs servant de liens entre les différentes parties du tube digestif.[144]



Figure28 : Ouverture de la cavité abdominale et fixation des couches musculaires subjacentes. (photo originale).

2.2 Résultats et discussion :

2.2.1 Etude microscopique des poudres des feuilles des plantes étudiées :

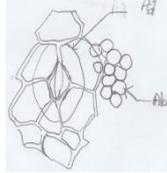
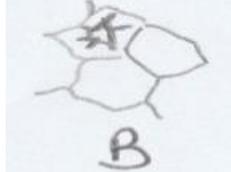
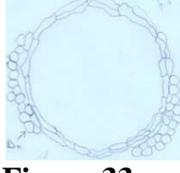
Eucalyptus :



Figure29 : Aspect de poudre d'Eucalyptus globulus (photo originale)

Aspect : La poudre est verte-grise. La poudre présente les éléments caractéristiques suivants :

Tableau 12 : Observation de la poudre d'Eucalyptus globulus au microscope optique (G40× 10)

Les éléments observés	Observation sur le microscope
- stomate anomocytiques (Aa) et du parenchyme palissadique (Ab).(Figure 30)	 <p>Figure 30</p>
- Cellule de parenchyme avec macle d'oxalate de calcium. (Figure 31)	 <p>Figure 31</p>
C-Vaisseaux de bois. (Figure 32)	 <p>Figure 32</p>
D-Poches sécrétrices schizogène accompagné de parenchyme palissadique (Da).(Figure 33)	 <p>Figure 33</p>
E- Epiderme recouvert d'une cuticule épaisse(Ea). (Figure 34)	 <p>Figure 34</p>
F- Parenchyme palissadique (Fa) accompagné de parenchyme lacuneux (Fb) contenant des prismes et des macles d'oxalate de calcium. (Figure 35)	 <p>Figure 35</p>
G-Fibres. (Figure 36)	 <p>Figure 36</p>

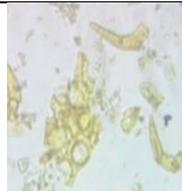
Thymus sp :**Figure 37 : Aspect de la poudre de Thymus sp(photo originale)**

Aspect : la poudre est verte-grise ou brune-verte.

L'observation au microscope optique G 10X40 d'un échantillon de poudre des feuilles de

Thymus sp présente les éléments caractéristiques suivants :

Tableau 13: Observation de la poudre de Thymus sp au microscope optique (G40× 10)

Les éléments observés	Résultats d'observation par microscope
-Poils tecteurs et fragment d'épiderme avec cicatrice de poils tecteurs. (Figure 38)	 Figure 38
-grain de pollen à 6 pores germinatifs. (Figure 39)	 Figure 39
-Prismes d'oxalate de calcium de grande taille. (Figure 40)	 Figure 40
-Poil tecteur de la corolle. (Figure 41)	 Figure 41
-Débris de vaisseaux spiralés du bois. (Figure 42)	 Figure 42

Artemisia Herba alba :**Figure 43: Poudre d'Artemisia herba alba(photo originale)**

Aspect: La poudre est verte-grise .

L'observation au microscope optique G 10X40 d'un échantillon de poudre des feuilles délayée dans une goutte du réactif de Gazet Le Chatelier révèle la présence des éléments suivants :

Tableau 14: Observation de la poudre d'Artemisia herba alba au microscope optique (G40× 10)

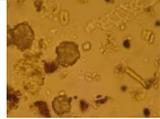
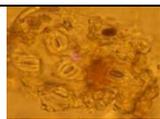
Les éléments observés	Résultats d'observation par microscope
-Poils tecteurs en forme de T. (Figure 44)	 Figure 44
-Fragments de tissu épidermique comportant des stomates de type anomocytique (Ba3), des poils tecteurs (Bb3) et des poils sécréteurs contenant de l'huile essentielle (Bc3) (Figure 45)	 Figure 45
-fragments des corolles des fleurs tubulées contiennent des macles d'oxalate de calcium. (Figure 46)	 Figure 46
-Des paillettes Composées d'une petite cellule formant un pédicelle et d'une très longue cellule terminale cylindrique. (Figure 47)	 Figure 47
-Grains de pollen sphériques, a 3 poreseta exine. (Figure 48)	 Figure 48
- Des fragments de tissu vasculaire. (Figure 49)	 Figure 49

Nerium oleander L :**Figure 50: Poudre de feuilles du laurier rose(photo originale)**

Aspect : Poudre de couleur verte de saveur très amère avec odeur vireuse mais qui n'est pas caractéristique.

L'observation au microscope optique G 10X40 d'un échantillon de poudre des feuilles délayée dans une goutte du réactif de Gazet Le Chatelier révèle la présence des éléments suivants:

Tableau 15 : Observation de la poudre de Nerium Oleander au microscope optique (G10 × 40) .

Les éléments observés	Résultats d'observation par microscope
-Des poils tecteurs caractéristiques incurvés.(Figure 51)	 Figure 51
- Débris de cryptes pilifères vues de face. (Figure 52)	 Figure 52
- Oxalate de calcium en macles et en prismes, gains d'amidon et débris de parenchyme. (Figure53)	 Figure 53
- Débris d'épiderme avec stomate. (Figure 54)	 Figure 54

2.2.2 Screening phyto chimique:

La mise en évidence de différentes classes des métabolite secondaires constituant les plantes nous une bonne idée sur ses activités pharmacologiques. Nous avons réalisés des tests

phytochimiques sur les extraits suivants : *Eucalyptus globulus*, *Thymus sp*, *Artemisia herba alba*, *Nerium oleander* ; Ces tests sont en relation avec l'intensité du précipité, et la coloration qui sont proportionnelle à la quantité de la substance recherchée.

2.2.2.1. Screening phytochimique d'*Eucalyptus globulus* :

Les résultats de screening phytochimique d'*Eucalyptus globulus* sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 16: Criblage phytochimique d'*Eucalyptus globulus*.

Tests		Observation
Flavonoïdes	++	
Glucosides	+++	
Anthocyanes	-	
Tanins	+++	
Iridoïdes	-	
Alcaloïdes	+	
Saponosides	-	
Amidon	-	
Proanthocyanidols	+	

(+): Test faiblement positif.

(++): Test positif.

(+++): Test fortement positif .

(-): Test négatif

L'étude phytochimique de l'extrait d'Eucalyptus globulus montre la présence des flavonoïdes, glucosides, tanins, proanthocyanidols, alcaloïdes et l'absence des anthocyanes ,irridoides, saponosides et de l'amidon .

L'étude de **RABIAI Mohammed(2014)[145]** sur l'extrait d'eucalyptus globulus montre la présence des tanins, composé sreduceurs ,flavonoïdes et l'absence de l'amidon ,ceci en accord

avec notre étude .

Dixitet al., 2012 ont montré la présence des tanins, des flavonoïdes, des alcaloïdes et des paranoïdes dans les feuilles, le tronc et les racines de Eucalyptus globulus.[146]

Tableau17 : Criblage phytochimique de Thymus sp.

Tests	Observation	
Flavonoïdes	+	
Glucosides	+++	
Anthocyanes	++	
Tanins	++	

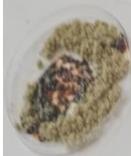
Iridoïdes	-		
Alcaloïdes	++		
Saponosides	+		
Amidon	-		
Proanthocyanidols	-		

L'étude phytochimique des feuilles de la thymus sp montre la présence des tanins, flavonoïdes ,glucosides, des alcaloïdes ,anthocyanes et l'absence d'amidon et des irridoïdes .

D'après l'étude de (ABBAS Nessrine- GUERRICHE Fatma2016)[147]les résultats obtenus du test phytochimique réalisé sur la poudre de feuilles de *Thymus vulgaris* montrent une richesse en flavonoïdes, en tanins, en mucilages, en Saponosides et en glucosides. Cependant, cette espèce est moyennement riche en coumarines, en alcaloïdes, en anthocyanes, et renferme des quinones en faible teneur. Enfin, les feuilles du thym sont dépourvues d'amidon, d'irridoïdes et de leucocyanes.

2.2.2.2 Screening phytochimique d'Artemisia herba alba:

Tableau18: Screening phytochimique d'Artemisia herba alba.

Tests	Observation	
Flavonoïdes	++	
Glucosides	+++	
Anthocyanes	-	
Tanins	++	
Iridoïdes	-	
Alcaloïdes	-	
Saponosides	-	
Amidon	-	
Proanthocyanidols	-	

Les résultats de la screening phytochimique de l'armoise blanche montre que l'armoise contient les flavonoïdes, glucosides, les tanins, et dépourvue des les alcaloïdes anthocyanes, irridoidoïdes, *proanthocyanidols*, saponosides et l'amidon.

Les travaux de **kahlouch et al.,2015,sellami et al.,2010** [148 ,149] ont montrés qu' *Artemisia herba alba* contient des flavonoïdes, sucres réducteurs, des tanins et dépourvue des alcaloïdes, ceci concorde en partie avec les résultats obtenus dans notre travail.

2.2.2.3 Screening phytochimique de *Nerium oleander* :

Tableau 19: Screening phytochimique de *Nerium oleander* .

Tests	Observation	
Flavonoïdes	+++	
Glucosides	+	
Anthocyanes	-	
Tanins	+++	
Irridoïdes	-	
Alcaloïdes	.	
Saponosides	-	
Amidon	-	
Proanthocyanidols	-	

L'évaluation préliminaire de la composition phytochimique de Nerium oleander à révéler la présence des flavonoides, tanins, glucosides, et l'absence des irridoides ,alcaloides et les anthocyanes.

Nos résultats ont été mis en parallèle en partie avec ceux rapportés dans la littérature dans les travaux de **Garima et al.,(2010)et phani et al., (2013),** [150,151]qui ont confirmé la présence des tanins, flavonoïdes, tripinoïdes ,composés réducteurs, et ont soulignés l'absence des anthraquinones et les saponines.

2.2.3 Evaluation de la toxicité aiguë par voie orale:

Observation du comportement et tableau clinique des animaux :

Après l'administration des extraits, les animaux sont observés individuellement chaque heure pendant le premier jour et chaque jour pendant 14 jours. Le comportement et les symptômes cliniques des animaux sont notés pendant toute la durée de l'expérience.

➤ **Dés le début du gavage :**

On a constaté chez les animaux les signes cliniques suivants :

Tableau 20 : Résultats de l'observation des animaux durant les premières heures après l'administration orale des extraits.

	Lot1	Lot2	Lot3	Lot4(témoin positif)	Lot5(témoin négatif)
Malaise généralisé	-	+	+	+	-
Agitation	-	-	-	-	-
Convulsion	-	+	+	+	-
Troubles cardiaques	-	-	-	+	-
Diarrhée	-			+	
Tremblement	-	+	-	+	-
Mortalité	-	-	-	-	-

(+) : présence.

(-) : absence

➤ **24 Heures après le gavage :**

Tableau 21: Résultats de l'observation des animaux après 24 h d'administration orale des extraits.

	Lot 1	Lot 2	Lot3	Lot 4(T+)	Lot 5(T-)
Malaise générale (faiblesse)	-	+	-	+	-
Constipation	-	+	-	-	-
Diarrhée	+	-	-	+	-
Polyurie	-	-	-	+	-
Saignement nasal	+	-	-	-	-
Mortalité	-	+	-	+	-

La mort survient après 24 heures de l'essai : un rat du lot 2 et trois rats du lot4

➤ **Du 5ème ou 14ème jour :** Amélioration progressive d'état des rats survivants.

Clinique de lot 1 traité par Eucalyptus globulus :

La symptomatologie observée après l'administration de l'Eucalyptus globulus est représentée par une diarrhée transitoire et un saignement nasal dû probablement à l'eucalyptol qui favorise l'évacuation des sécrétions bronchiques et le péristaltisme intestinal. [152]

L'évaluation de la toxicité aiguë de cet extrait ne montre aucune sévérité, aucune mortalité, on a enregistré que des troubles transitoires mineurs avant le retournement à l'état normal.

Clinique de lot 2 traité par Thymus sp :

Dès le début du traitement par Thymus sp on a constaté chez les animaux un tableau clinique caractérisée par des fortes convulsions ensuite l'activité des animaux se réduit, leur démarche devient lente.

-Après 24 heures de l'essai on a constaté la mort d'un rat ; les animaux survivants restent faibles et ont une constipation.

Les signes cliniques observés (malaise généralisé, convulsion, constipation), peut être à l'origine de thymol qui renferme selon la pharmacopée européenne 36 à 55% des composés probablement dues l'exacerbation de l'effet inhibitrice du thymol et du carvacrol sur l'enzyme acétylcholinestérase (AChE), les études de[153] confirme cette effet .

Clinique de lot 3 traité par *Artemisia herba alba* :

Les signes cliniques observés chez les rats traités par l'extrait de l'armoise blanche, se sont caractérisés par une (faiblesse, manque de vivacité, vertige) dues probablement à l'alpha-thuyone qui constitue la substance toxique et bioactive dans l'armoise et la forme la plus toxique et ses effets convulsivantes, l'étude de (154) confirme ces effets.

L'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale de l'armoise blanche montre que les effets toxiques à la dose étudiée sont mineurs, et on n'observe aucune gravité ou mortalité.

Clinique de lot 4 traité par *Nerium oleander*(témoins positif) :

Les signes cliniques observés chez les rats traités par l'extrait de *Nerium oleander* caractérisés par un trouble cardiaque due probablement à l'oléandrine qui est le principale hétéroside cardiotonique provoque un effet inotrope positif Avec l'inhibition de la pompe NaK-ATPase, on observe à dose toxique une augmentation très importante du Ca⁺⁺ intracellulaire. Il en résulte une augmentation de l'automatisme, de l'excitabilité et du potentiel de repos, et des potentiels oscillants vont provoquer des dépolarisations prématurées au niveau cardiaque et extracardiaque. Le K⁺ extracellulaire est également très augmenté [155].

A dose toxique, on observe une augmentation du tonus sympathique général, mais aussi au niveau cardiaque, ce qui augmente l'automatisme des foyers ectopiques. [156]

Tous ces effets provoquent, entre autres, l'association de dysrythmies ventriculaires et de troubles de conduction ainsi que de nombreux signes généraux. [155]

Les troubles neurologiques dues la grande capacité de l'oléandrine de passer la barrière hématoencéphalique, à l'inverse des autres digitaliques. [157,158], le mécanisme des troubles est mal connu. Elles ne sont pas la conséquence d'un collapsus ou de désordres hydro-électrolytiques. [159]

Les troubles digestives probablement dues à une augmentation du péristaltisme intestinal jusqu'à l'apparition de spasmes. Les diarrhées et vomissements en sont les conséquences par effets direct, à l'inverse les vomissements provoqués par les centres bulbaires sont des effets indirects. [160], [161]

La polyurie due probablement à l'effet diurétique indirect, Les animaux meurent généralement par arrêt cardiaque, alors que les animaux survivants retrouvent une apparence normale, ceci est dû probablement à la grande capacité des rats de métaboliser (éliminer) les digitaliques.

La symptomatologie observée (troubles cardiaques, diarrhées, troubles neurologiques) chez les rats traitées par les feuilles de *Nerium oleander*. est similaire à celle observée par Mustapha MOULSMA A propos d'hospitalisation d'un cas d'intoxication volontaire au Laurier rose (*Nerium oleander* L.y Apocynaceae).[162]

Estimation de la DL50 :

Tableau 22 : Résultats de mortalité des rats.

Plantes	Dose(mg/kg)	Nombre des rats	Pourcentage de mortalité(%)
Eucalyptus globulus	5000	3	0
Thymus sp	5000	4	25
Artemisia herba alba	5000	3	0
Nerium Oleander(témoin positif)	2000	5	60

Selon l'essai limite de l'OCDE 425: [131]

-La DL50 est inférieure à la dose d'essai (2 000 mg/kg) si au moins trois animaux meurent.

- La DL50 est supérieure à la dose d'essai (5 000 mg/kg) si au moins trois animaux survivent.

Donc :

-La DL 50 de Nerium oleander est inférieur à 2 000 mg/kg de poids corporel et supérieur à 5000 mg/kg de poids corporel pour les autres plantes.

2.2.4 Etude hématologique :

Tableau 23 : Résultats de bilan hématologique des rats après l'administration des extraits.

Paramètres hématologiques	GR 10 ³ /mm ³	Ht %	Hb g/dl	VGM fL	TCMH %	CCMH %	Pqtes 10 ³ /m ³	GB 10 ³ /mm ³	LYM 10 ³ /m ³	Eosi% %
Lot témoin	7.33 *	41.9	15.3 *	57.2	20.9	36.5	920 *	11.3	75.4	1
Lot1	7.77	42.2	15.1	54.3	19.4	35.8	942	11.6	84.7	2.6
Lot2	3.9 *	21.6	8.7	55.3	22.3	40.27	616 *	12.1	/	2.1
Lot3	8.45	44.4	15.8	52.5	18.7	35.6	890	11.10	72.9	1.4
Lot4 (T+)	4.5 *	23.8	9.3	52.7	21.7	39.07	714 *	8.07	/	0.7

(*):Significativement différent par rapport aux témoins.

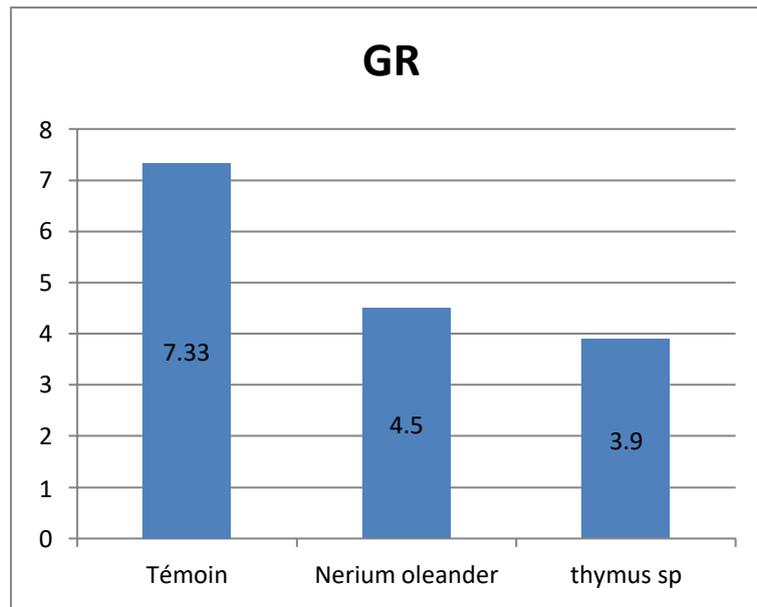


Figure55 : Variations des érythrocytes du Nerium olender et Thymus sp par rapport aux témoins.

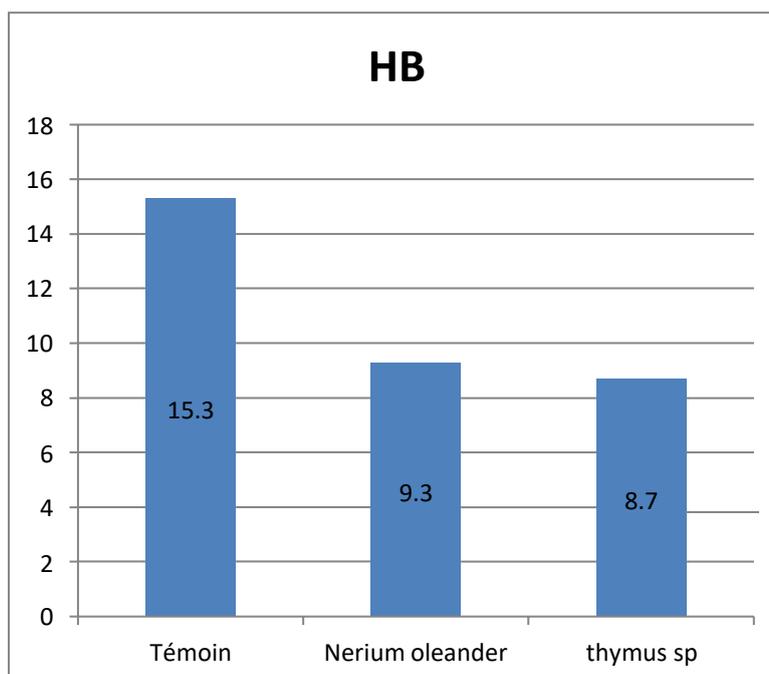


Figure56 : Variations de l'hémoglobine du Nerium olender et Thymus sp par rapport aux témoins.

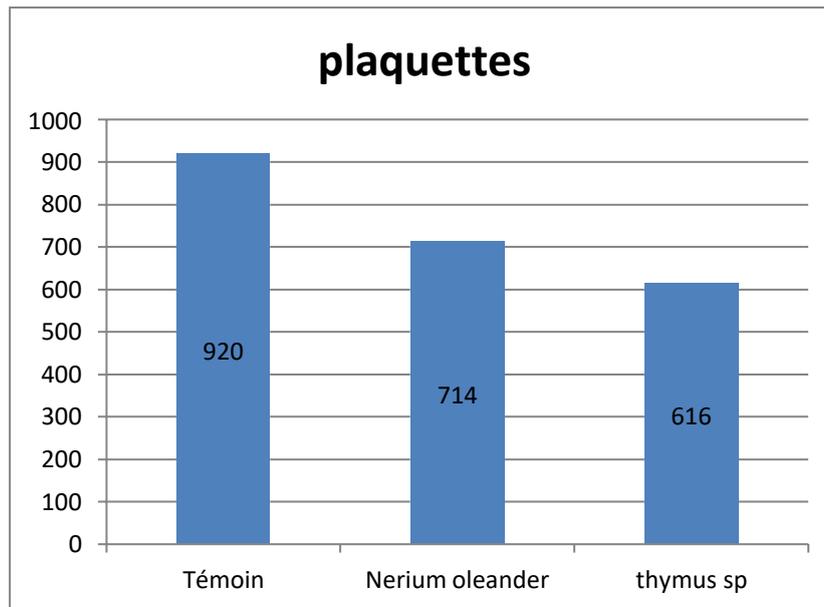


Figure 57: Variations des plaquettes du Nerium olender et Thymus sp par rapport aux témoin.

Les résultats obtenus illustrés dans le tableau ci-dessus, révèlent une anémie par diminution significative du nombre des érythrocytes, hémoglobine et thrombopénie par abaissement du taux des plaquettes chez les rats de lot 2 et lot 4.

Cependant, le bilan hématologique de lot 1 et 3 est normal.

L'examen hématologique indique une diminution significative des érythrocytes. Ces changements pourraient être dus à des effets sur l'érythropoïèse ou à des effets hémolytiques directs de laurier rose sur les hématies, l'étude de (BOUREK2013) confirme cet effet.[163]

La thrombopénie peut être attribuable à l'effet cytotoxique de l'oléandrine.

Le bilan hématologique montre une diminution des lignes sanguines dues probablement à l'effet cytotoxique et génotoxique de thymol et carvacrol sur la moelle osseuse.

Le carvacrol et le thymol ont montré des effets génotoxiques et cytotoxiques dans les cellules de la moelle osseuse de rat.

Selon les études [164] *in vivo*, le carvacrol et le thymol ont montré un effet génotoxique élevé. Ils ont montré des effets clastogènes importants, c'est-à-dire qu'ils ont causé des cassures de chromosomes. Ils ont également des effets aneugéniques (anomalies dans le nombre de chromosomes), cependant l'effet est plus faible que l'effet clastogène. Ils ont aussi un effet cytotoxique, ils diminuent l'index mitotique (nombre de divisions cellulaires) à toutes les concentrations et à tous les temps de traitement par rapport au contrôle. Le test de Ames, qui est un test biologique permettant de définir le caractère mutagène d'un composé chimique en évaluant les dommages causés à l'ADN, est négatif.

2.2.5 Dissection :

Après dissection, les organes (rein, rate et foie, piment, coeur) sont observés macroscopiquement *in situ*.

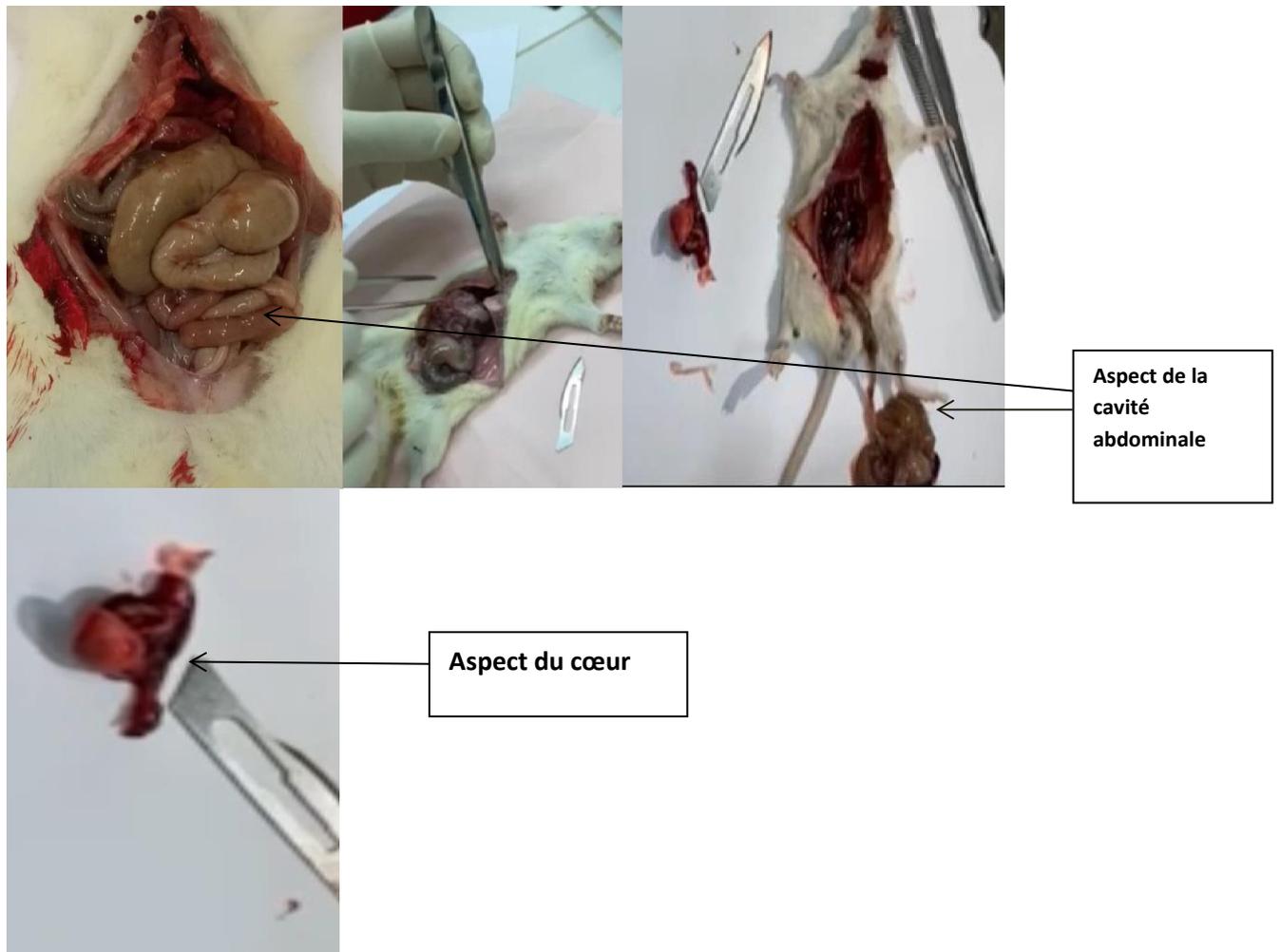


Figure58: Dissection du rat (photo originale).

Les résultats de dissection montrent l'aspect normal des organes internes pour tous les lots.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Conclusion :

Le présent travail a été consacré à l'étude des plantes médicinales le plus citées dans l'enquête ethnobotanique pour la prévention de coronavirus, il précède par une extraction hydroalcoolique et une analyse microscopique des échantillons étudiées, il a fait aussi l'objet de la détermination de la composition chimique majoritaire des extraits afin de contribuer à la valorisation de leurs toxicité dans le dessein d'une meilleure exploitation.

D'après le test d'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale chez les rats traités par les différentes substances et à la lumière des résultats obtenus, nous avons conclu que :

-L'évaluation de la toxicité aiguë par voie orale de l'Eucalyptus globulus et Artemisia herba alba montre que les effets toxiques à la dose étudié sont mineurs, et on n'observe aucune gravité ou mortalité.

-Les données de la toxicité aiguë chez les rats traités par le Thymus sp ont montrés des effets toxiques due aux phénols majoritaires qui sont le thymol et le carvacrol avec un état de mal des rats et un taux de mortalité de 25% à la dose de 5000mg /kg.

-Le Thymus sp perturbe quelques paramètres hématologiques principalement les érythrocytes, hémoglobine et les plaquettes, cette variation due probablement à l'effet cytotoxique et génotoxique de thymol et corvacrol sur la moelle osseuse.

-Ce travail reste préliminaire et ne constitue qu'une première étape dans la recherche de la toxicité, il est intéressant d'approfondie cette étude par :

-Etude de la cytoxicité et génotoxicité de thymus sp sur la moelle osseuse (étude in vitro).

-La réalisation d'une étude phytochimique approfondie qui consiste à la purification, l'identification, caractérisation des composés.

-Aussi, il serait intéressant de faire des campagnes d'information et de sensibilisation de la population sur la meilleure façon d'utiliser les plantes et leur préparation. Car elles peuvent être nocifs par toutes les voies, il faut les utilisés, avec grandes précautions.

Enfin, La dose létale 50 des trois plantes est supérieure à 5000 mg/kg de poids corporel donc selon l'échelle comparative de toxicité de substances chimiques, ces plantes sont très faiblement toxiques.

REFERENCES ET BIBLIOGRAPHIE

Références et bibliographiques :

- 1- **Abayomi S**, plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique : Panorama historique de la médecine traditionnelle. 1ere ed. Ibadan : John Wiley & Sons, 1982. p 27-28.
- 2- Historique de coronavirus responsables d'épidémies graves sur le site :<https://afpa.org/coronavirus/>
- 3- **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727–33.
- 4- **Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al.** SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020;395(10228):949–50.
- 5- **Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF.** MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe* 2015;18(4):398–401.
- 6- Coronavirus ,OMS organisation mondial de la santé sur :https://www.who.int/fr/health-topics/coronavirus/coronavirus#tab=tab_1
- 7- **Valentine Poignon** ; doctissimo Publié le 31 janvier 2020 selon le site :<https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-definition>
- 8- **Charline D** ,coronavirus publié le 7 Avril 2020 sur <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-virales/coronavirus/>
- 9- **Jean claude** ,babelio ;28 mars 2020 <https://www.dev.scienceenlivre.org/covid-19/>
- 10- **Hijri Hijri**, Algeriepress service Publié Le : Vendredi, 02 Juillet 2021 14:58 sur :<https://www.aps.dz/sante-science-technologie/124392-covid-19-la-pandemie-a-fait-pres-de-4-millions-de-morts-dans-le-monde>
- 11- **Hijri** ; Algeriepress service Publié Le : Vendredi, 02 Juillet 2021 14:58 selon le site :<https://www.aps.dz/sante-science-technologie/124392-covid-19-la-pandemie-a-fait-pres-de-4-millions-de-morts-dans-le-monde>
- 12- **Hijri** Algeriepress service publié le : Vendredi, 11 Juin 2021 18:50 sur le site :<https://www.aps.dz/sante-science-technologie/123460-covid-19-au-moins-3-775-362-morts-dans-le-monde>
- 13- **Hijri** ,Algeriepress service publié le : Samedi, 03 Juillet 2021 18:32 Dimanche 4 Juillet 2021-24 Dhou Al Qi`Da 1442 sur le site <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/124426-coronavirus-457-nouveaux-cas-330-guerisons-et-10-deces>
- 14- **Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al.** Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

- 15- **Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al.** Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020:e204621, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.
- 16- **Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al.** Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020:m1443.
- 17- **Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al.** SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*.
- 18- **Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al.** Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418.
- 19- **Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z.** Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020. Mar 12;1-8. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0
- 20- **Junji Guo, MD, Zheng Huang; Coronavirus, Disease 2019** ,Jaha journal of the American heart association Originally published 1 April 2020 journal of the American Heart Association sur le site :<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.016219>
- 21- **Jean-Luc Gala, Omar Nyabi, Jean-François Durant, Nawfal Chibani, Mostafa Bentahir** ; médical Revue de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire de l'université catholique de Louvain Publié dans la revue de : Mai 2020 louvaine selon le site :<https://www.louvainmedical.be/fr/article/methodes-diagnostiques-du-covid-19>
- 22- **Monique R 9 04 2020, Eisevier.** COVID-19 Diagnostic et Prise en charge thérapeutique Le nouveau chapitre du Méga-guide pratique des urgences sur le site :<https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/covid-19-diagnostic-therapeutique-urgences>
- 23- **Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh J-P, Kazi S,** quelle est la précision de l'imagerie thoracique dans le diagnostic de la covid 19 , publié le 16 mars 2021 sur le site :https://www.cochrane.org/fr/CD013639/INFECTN_quelle-est-la-precision-de-limagerie-thoracique-dans-le-diagnostic-de-la-covid-19
- 24- **Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *EurRadiol*. 2020;1-13. doi:10.1007/s00330-020-06863-0.
- 25- **Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B.** Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *EurRadiol*. 2020 Mar 19:1-9. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0. Epub ahead of print. PMID: 32193638; PMCID: PMC7088323.

- 26- Vidal :le diagnostic de l'infection covid 19 mis à jour le lundi 03 mai 2021 selon le site : <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/diagnostic.html#:~:text=Actuellement%2C%20le%20d%C3%A9pistage%20de%20l,profond%C3%A9ment%20dans%20les%20fosses%20nasales.>
- 27- **Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q.** The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577–582.
- 28- **Pascarella G., Strumia A., Piliago C.** COVID-19 diagnosis and management:a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020 10.1111/joim.13091.
- 29- **Bridwell R, Long B, Gottlieb M.** Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;38(7):1549.e3–1549.e7.
- 30- **Baig AM.** Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* Publié le 7 avril 2020 sur le site : <https://pubmed.gov/32266761>. Full- text: <https://doi.org/10.1111/cns.13372>
- 31- **Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW.** Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed sur le site : <https://pubmed.gov/32219362>. Full- text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>.
- 32- **Nicholas S Hendren et al** ,Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation* ;publié le 16 Avril 2020 sur le site : <https://pubmed.gov/32297796>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
- 33- **Recalcati S.** Cutaneous manifestations in covid-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Mar 26. doi: 10.1111/jdv.16387.
- 34- **Ye Q., Wang B., Mao J.** The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607–613.
- 35- <https://site.geht.org/app/uploads/2020/04/COVID-19-GIHP-GFHT-3-avril-final.pdf> ; consulté le 19/07/2020
- 36- **Coralie Lemke** ; Sciences et avenir : Covid-19 : espoir autour de l'antiviral Molnupiravir, qui montre de bons résultats le publiée le 28.04.2021 à 17h15 sur le site : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/covid-19-le-medicament-anti-viral-molnupiravir-montre-de-bons-resultats_153888
- 37- **Atherine Crépeau** ; Agence Science Presse Les antiviraux contre le coronavirus publié le 28 avril 2020 , sur <http://www.scientifique-en-chef.gouv.qc.ca/impacts/ddr-les-antiviraux-contre-le-coronavirus-4-choses-a-savoir/>

- 38- **Anne Xaillé**, Le Top santé : Traitement du coronavirus (Covid-19) : quelles sont les pistes ? publiée le 28 déc 2020 à 15h33 mis à jour 25 fév 2021 à 21h50 sur le site : <https://www.topsante.com/medecine/maladies-infectieuses/zoonoses/recherche-traitement-covid-ou-en-est-on-636010>
- 39- BBC news pourquoi traiter le Covid-19 avec des médicaments est plus difficile que vous ne le pensez 7 mai sur le site : <https://www.bbc.com/afrique/monde-56998394>
- 40- OMS, Nouveau coronavirus (2019-nCoV) : conseils au grand public - En finir avec les idées reçues Mis à jour le 23 novembre 2020 sur le site : https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/mythbusters?gclid=EAIaIQobChMIuKKokKy98QIVDJ7tCh2i4AULEAAYASAAEgLoAfD_BwE#medicines
- 41- Santé magazine : <https://www.santemagazine.fr/traitement/medicaments/antalgiques-antidouleurs/quels-medicaments-peut-on-encore-prendre-pendant-lepidemie-de-covid-19-433436>
- 42- OFMA – News letter Spéciale Bon usage des antalgiques et Covid-19 sur le site : http://www.ofma.fr/?mailpoet_router&endpoint=view_in_browser&action=view&data=WzQsIjcyNzY2ZjQ1ZmYxOCIsNDZLCjMjYUwNDEiLDQsMF0
- 43- Santé magazine Single & Double Girder Cranes Lifting Capacity: 1-500 ton. European FEM Standard Crane. Welcome Visit Our Factory, selon le site : <https://www.santemagazine.fr/traitement/medicaments/ou-en-est-la-recherche-de-traitements-contre-la-covid-19-879025>
- 44- OMS : <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
- 45- Sputnikv informations générales ,sur : <https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>
- 46- OMS : conformément aux recommandations provisoires actualisées publié le 26 janvier 2021 Mis à jour le 25 juin 2021 sur le site : https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know?gclid=EAIaIQobChMIqcmHoaHK8QIVQojVCh1Z4AZmEAAYASAAEgKz2PD_BwE
- 47- Doctissimo : <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-vaccins-covid-19-pfizer-moderna-astrazeneca-sanofi-russie-chine>
- 48- Doctissimo : <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/pfizer-biontech-vaccin-coronavirus-covid>
- 49- OMS : https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19-vaccine?gclid=EAIaIQobChMIjfhz6jK8QIVBp3VCh1pQgV6EAAYASAAEgK56_D_BwE

- 50- **C. Palayer**, Médecines non conventionnelles: législation et pratiques professionnelles, (2004),
- 51- SHS/EGC/IBC, Rapport du CIB sur les systèmes de la médecine traditionnelle et leurs implications éthiques, Paris, (février 2013),
- 52- OMS, Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023, (2013),
- 53- **Farnsworth Norman R, AkereleOlayiwola, et al** ; Medicinal plants in therapy, Bulletin of the world health organization, 63 (1985),
- 54- WHO, World Health Organization, Geneva, (2002),
- 55- **S. Vacheron**, la phyto-aromathérapie à l'officine, Paris (2010),
- 56- **Fauron R. et Roux D.** La phytothérapie en officine: de la vitrine au conseil. Paris: Ed. du Porphyre, 1989, 314p.)
- 57- R.-P. Clément, Aux racines de la phytothérapie: entre tradition et modernité (1re partie), Phytothérapie, 3 (2005)
- 58- **N.R. Farnsworth, O. Akerele, A.S. Bingel, D.D. Soejarto, Z. Guo**, Place des plantes médicinales dans la thérapeutique, Bulletin of the World Health Organization, 64 (1986),
- 59- **M. Elqaj, A. Ahami, D. Belghyti**, La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires, Journée scientifique "ressources naturelles et antibiotiques". Maroc, (2007),
- 60- **Savona G., Piozzi F., Rodriguez, B., Servettaz, O. (1982)**. Galangustin, a new flavone from *Galeopsis angustifolia*. Heterocycles 19(9). 1581-4
- 61- **Benhouhou S.**, A brief overview on the historical use of medicinal aromatic plants in Algeria. Université Mohamed khider-Biskra Faculté des Sciences de la Nature et de la vie. Exactes et de la vie. Département des sciences Agronomique, Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région médicinale des Aurès (2015).
- 62- **Mokkadem A.** Cause de dégradation des plantes médicinales aromatiques d'Algérie. Revue vie et Nature n°7, 24, 26. Le travail le plus récent publié sur les plantes médicinales Algériennes est reporté dans les ouvrages de Beloued (1998) et Baba Aissa (1999)
- 63- A.P.S (Algérie Press Service).. plantes aromatiques et médicinales en Algérie : une marche potentielle non structurée. Université Mohamed khider-Biskra Faculté des Sciences de la Nature et de la vie. Exactes et de la vie. Département des sciences Agronomique, Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région médicinale des Aurès (2015).
- 64- **Benayache Samir** ; Constantine Faculté des Sciences Exactes Département De chimie «INVESTIGATION PHYTOCHIMIQUE DE L'EXTRAIT CHLOROFORME DE CENTAUREA PARVIFLORA DESF. » p11 22 :00 sur <http://www.philagerie.com>. Université Mentouri

Références et Bibliographiques

- 65- **Gurib-Fakim A. (2006)** Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*.**27**: 1-93).
- 66- **N.NAHAL BOUDERBA**, 2016, étude, ethnobotanique, écologique et activités biologiques de la coloquinte (*Citrulluscolocynthis .L*) et du contenu floristique de la région de Béchar, thèse, université Mustapha Stamboli –MASCARA p : 7
- 67- **Iserin, P.** Larousse encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation, soins. 2 London : Larousse , 2001 (335p).
- 68- **M. Bahaz, H. Rachdi**, Quantification des principes actifs (Les composés phénoliques) de *RhettinolepisLonadooidesCoss*, (2010),
- 69- **E. Adjanohoun** et al, Contribution aux études ethnobotanique et floristique en république populaire du Bénin, Médecine traditionnelle et Pharmacopée, ACCT (2006),
- 70- **Afnor., 2000.** Recueil de normes : les huiles essentielles. Tome 1 . Échantillonnage et méthodes d'analyses. Afnor, Paris (438p)
- 71- **Chabrier J,Y., 2010.** Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Pharmacie :Université Henri Poincaré - Nancy 1 : Nancy (183p). De plus, les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme.
- 72- **M.D. Alalaoui**, Contribution à l'étude phytochimique et l'évaluation de l'effet hémolytique d'extrait brut hydroalcoolique des graines de *Nigella sativa*, (2015),
- 73- **Ute Kunkele ,Till R Lobmeyer.** Plantes médicinales : identification, récolte, propriétés et emplois. 2007. Edition Parragon.
- 74- **Sophia Jorite.** La phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel. (Thèse). Fort de France. Université de Bordeaux 2. 2015.
- 75- Les grands principes de l'homéopathie sur le site :<http://www.doctissimo.fr/sante/homeopathie/principes-homeopathie/principes-de-l-homeopathie>
- 76- L'OMS soutient une médecine traditionnelle reposant sur des éléments scientifiques probants..mai 2020 sur <https://www.afro.who.int/fr/news/loms-soutient-une-medecine-traditionnelle-reposant-sur-des-elements-scientifiques-probants>
- 77- **Smail A** ; Plantes et COVID 19 Le recueil des données .P :24
- 78- **Liu X, Zhang M, He L, Li Y.** Chinese herbs combined with Western medicine for severe acute respiratory syndrome (SARS). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD004882
- 79- Figure phytomédicament xuebing sur <http://xs3.op.xywy.com/api.iu1.xywy.com/wksc/20160805/0a17af5220b68c05343dedaf3764569d84103.jpg>
- 80- **Zhang P, Cao SH, Cui KL, Wang JD.** The Influences of Xuebijing on the expression of human leukocyte antigen — DR on monocytes in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *China J Integr Tradit West Med in Intensive and Crit Care (Chin)* 2002; 9: 21-23
- 81- Figure sirop Shuanghuanglian ,<https://heidi-17455.kxcdn.com/photos/34f1a0fa-6cd7-4f0c-a28d->

Références et Bibliographiques

- c3497df49600/large
- 82- Coronavirus: La médecine traditionnelle chinoise peut-elle aider? Le vent de la Chine, publié le 16 mars 2020. <https://lepetitjournal.com/hong-kong/coronavirus-la-medecine-chinoise-peut-elle-aider-276096>)
- 83- **NABALOUM Abdel Aziz**. Burkina et Bénin : Trois médicaments contre le Covid-19 à l'essai. Santé. Science et Développement. Consulté le 15 juin 2020 sur <https://www.scidev.net/afrique-sub-saharienne/coronavirus/actualites/covid-19-essais-cliniques-burkina-benin-06042020.html>
- 84- **MEYER-VACHERAND Etienne**. Le Covid-Organics, le traitement malgache qui pose question. Le Temps. Consulté le 15 juin 2020 sur <https://www.letemps.ch/sciences/covidorganics-traitement-malgache-pose-question>.
- 85- **NGOMA Ndinga John**. Covid-organics : désillusion africaine ? Africanews.com. Consulté le 25 juillet 2020 sur <https://fr.africanews.com/2020/07/25/covid-organics-desillusion-africaine/>)
- 86- **MAYOMBO Antoine**. Le gouvernement gabonais fini par se pencher sur la fagaricine pour faire face au covid-19. Gabonactu.com. Consulté le 26 juin 2020 sur <https://gabonactu.com/le-gouvernement-gabonais-fini-par-sepencher-sur-la-fagaricine-pour-faire-face-au-covid-19>
- 87- La Fagaricine médicament contre le coronavirus présenté au Gabon 12 mai 2020 Sur : <https://www.temoignages.re/politique/sante/la-fagaricine-medicament-contre-le-coronavirus-presente-au-gabon,98041>
- 88- Covid-19 – Pascal Ango'o; Monseigneur Samuel Kleda, archevêque de Douala, a baptisé son remède 6 Juin 2020 <https://actucameroun.com/2020/06/06/covid-19-monseigneur-samuel-kleda-archeveque-de-douala-a-baptise-son-remede/>
- 89- **AINANE T**. Moroccan traditional treatment for fever and influenza, similar to symptoms of coronavirus COVID-19 disease: Mini Review. Journal of Analytical Sciences and Applied Biotechnolgy.2020; 2(1):1-3
- 90- **Amal HELALIA, chaima MOKHTARIA, meriem GHOULA mohammed said BELHADEF** a laboratoire de pharmacognosie-département de pharmacie/CHU TLEMENEN prévenir l'infection par le covid-19 : quelle place pour les plantes
- 91- Doctissimo: <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/eucalyptus.htm>
- 92- Femme actuelle sur : <https://www.femmeactuelle.fr/sante/medecine-douce/armoisse-artemisia-quels-sont-ses-bienfaits-et-comment-lutiliser-2098829>.
- 93- Thym : propriétés, bienfaits, utilisations ; Mis à jour le 06 novembre 2020; <https://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/thym.htm>
- 94- L'Huile essentielle de Clous de Girofle; <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-girofle-clous-bio-aroma-zone?page=library#:~:text=En%20sant%C3%A9%20l'huile%20essentielle,Caut%C3%A9risante%20cutan%C3%A9e%20et%20pulpaire>
- 95- Phytothérapie : Ail, publié le vendredi 22 décembre 2017 sur le site : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ail-allium-sativum.html>

Références et Bibliographiques

96- **Chang JS., Wang KC., Yeh CF., Shieh DE., Chiang LC.** Freshginger (*Zingiberofficinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell line. *Journal of Ethnopharmacology* 2012; 145(1): 146-151.

97- Assessment report on *Echinacea purpurea* (L.) Moench., herba recens ; le 24 November 2014;

98- **Riaz M., Rahman NU., UI-Haq MZ., Jaffar HZE, Manea R.** Ginseng: A dietary supplement as immune modulator in various diseases. *Trends in Food Science and Technology* 2019; 83: 12-30.

99- Costus En Poudre 200gr Hemani; sur : <https://www.almastour.com/fr/medecine-prophetique/1533-costus-en-oudre-hemani.html>.

100- https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=menthe_nu;

101- Huile essentielle de menthe poivrée sur <https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/HuilesEssentielles/Fiche.aspx?doc=huile-essentielle-menthe-poivree>

102- **Fevzi Sat, D.E.** biologiste-microbiologiste, phytothérapeute et D.E. Sécurité et Veille sanitaire, Herboristerie Gailleton, à Lyon, *LE JOURNAL DES FEMMES* Rubrique santé

103- **SANOUE, F.** Incidence des intoxications aiguës dans le service des urgences chirurgicales du centre hospitalier universitaire Gabriel Toure, Université de Bamako, 2008

104- OMS : page consultée le : 02 février 2014. Disponibilité et accès <http://www.who.int/fr/>.

105- **GÉNESTAL, Michèle et al.** Principales intoxication aiguës, CHU Purpan Toulouse, 2009.

106- **FLESCHE, F.** Plantes toxiques : les dangers du retour à la nature, SRLF et Springer-Verlag, DOI 10.1007/s13546-012-0494-5, 2012

107- Saint Florent, les plantes toxiques sur https://www.aujardin.info/fiches/les_toxiques.php

108- Gerald F. O'Malley, Rika O'Malley, Présentation de l'intoxication, dernière révision totale juil. 2020 sur <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/1%C3%A9sions-et-intoxications/intoxication/pr%C3%A9sentation-de-l-intoxication>.

109- Santé sur le net : votre santé décryptée : [https://www.sante-sur-le-net.com/sante-quotidien/accidents-vie-courante/intoxications/#:~:text=Une%20intoxication%20est%20souvent%20due,pesticides%2C%20etc.\)%2C%20de](https://www.sante-sur-le-net.com/sante-quotidien/accidents-vie-courante/intoxications/#:~:text=Une%20intoxication%20est%20souvent%20due,pesticides%2C%20etc.)%2C%20de)

Références et Bibliographiques

- 110- **F. Flesch** ; Intoxications par les végétaux sur : <https://www.em-consulte.com/article/57802/intoxications-par-les-vegetaux>
- 111- **Pr R.Mecheri**, les plantes toxiques sur <https://facscm.univ-annaba.dz/wp-content/uploads/2020/05/Plantes-toxiques.pdf>
- 112- le magazine [Internet]. ; 11 oct 2018. Disponible sur: <http://cap.chru-lille.fr/CAPBD/BAIES/detail/ca5mag.html>
- 113- **Bruneton J.** Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. 3e éd. Paris : Lavoisier; 2005. 618 p.
- 114- **RODALLEC**, Stéphane. Risque d'intoxication par les plantes et pratique officinale, université de NANTES, Faculté de Pharmacie, 2013
- 115- **BRUNETON**, Jean. Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux. 3ème édition. Lavoisier, 2007. p.10-25, 96-526
- 116- **NISSE**, Patrick. Intoxication par les végétaux : plantes et baies. Encycl Méd Chir Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, 4-125-A20, 2003, 14 P
- 117- **DORANGEON, E et MORETTI, C.** Enquêtes sur les intoxications par les plantes en Guyane française, aspects ethnobotaniques et médicaux, Centre IRD Guyane, BP 165323 Cayenne (Guyane française), 2004
- 118- **ACHOUR, S et al.** Intoxication au Peganum harmala L. et grossesse : deux observations marocaines. Med Sante Trop 2012 ; 22 : 84-86. Doi : 10.1684/mst, 2012-
- 119- **MIAS**, Lucien. Les effets des plantes toxiques, la rue fétide, 2004.).
- 120- **centre national des intoxications** rubrique 6 : intoxications aux plantes 2015
- 121- **ZAKARIA, I et al.** Intoxications par les plantes, Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, l'Officiel N° 90, 2012. P43
- 122- **DocStoc**. QuickBooks. Plantes toxiques. [page consultée le : 20 avril 2014]. Disponibilité et accès <http://www.docstoc.com/docs/123457746/plantes-toxiques>
- 123- **BOURGOIS, Marc. Floranet** : identification des plantes médicinales et toxiques. Notions essentielles. [page consultée le : 18 février 2014]. Disponibilité et accès sur <http://floranet.pagesperso-orange.fr/index.htm>
- 124- **Bismuth, C., et al.** (1987). Toxicologie clinique. Paris : Flammarion Médecine Sciences. 956p -

Références et Bibliographiques

- 125- **Ruckebusch Yves** (1981). Physiologie, pharmacologie, thérapeutique animales, 2ème Edit Maloine S.A. Paris.
- 126- **BOUSTIÉ, J et al.** Intoxications d'origine végétale : généralités, EncyclMéd-Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), 16-065-A-20, 2002.
- 127- **DAUVIN, Estelle.** Intoxication par les plantes : Site internet d'aide à la reconnaissance de la plante et à la prise en charge de l'intoxiqué, Université HENRI POINCARE NANCY, 2009.
- 128- **FROHNE, Dietrich et al.** Plantes à risque. 1ère édition française par Robert Anton, Strasbourg avec la collaboration de Martine Bernard. Lavoisier, 2009. P. XV, XX, XXVI, XXVII, 23, 215, 359.
- 129- **Dupont C.** (1987). Le cout des études toxicologiques d'un nouveau médicament. Lett.Pharma.; 1: 1. ;
- 130- **Roll R.,et al.** (1986). «New Perspectives in Acute Toxicity Testing of Chemicals t»; Toxicol.Lett; Suppl. 31; p: 86.
- 131- Lignes directrices de l'ocde pour les essais de produits chimiques,3 octobre 2008
- 132- **Claude JR.** (1985). Investigations toxicologiques pour un nouveau médicament. Sem. Hop. Paris ;
- 133- https://fr.wikipedia.org/wiki/Da%C3%AFras_de_la_wilaya_de_Tipaza
- 134- (<https://fr.db-city.com/Alg%C3%A9rie--Tipaza>)
- 135- <http://www.aniref.dz/index.php/extensions/jevents?layout=edit&id=112>
- 136- **Haston E.,et al.** The Linear Angiosperm Phylogeny Group (LAPG) III: a linear sequence of the families in APG III. Botanical Journal of the Linnean Society 2009;(161):128-131
- 137- **Tardío J, et al.** Cultural Importance Indices: A Comparative Analysis Based on the Useful Wild Plants of Southern Cantabria (Northern Spain). Economic Botany. 2008;62:24- 39.).
- 138- **Hamia C., et al.** (2014) Influence des solvants sur le contenu en composés phénoliques et l'activité antioxydante des extraits du rhanteriumadpressium. Annales des sciences et technologie. Vol 6. N° 1), avec quelques modifications.
- 139- **Ciulel I.** (1982). Methodology for analysis of vedetabledrugs. Edition I.P.A.C. Romania. p 67).
- 140- **(Paris et al., 1969).** PARIS, R ; et MOYSE, H. 1969- Précis de matière médicinale. Paris : Masson
- 141- **DEBRAY, M., Het al, 1971.** Contribution à l'inventaire des plantes médicinales de Madagascar. Travaux et Documents de l'ORSTOM, 8 : 1-150.
- 142- **Tona et al.,1998; T.** Antiamoebic and phytochemical screening of some Congolese medicinal plants. J. Ethnopharm. 61: 57-65.
- 143- **Longaga et al.,2000 et al., 2000.** Contribution to the ethnobotanical, phytochemical and pharmacological studies of traditionally used medicinal plants in the treatment of dysentery and diarrhoea in Lomola area, Democratic Republic of Congo (RDC). J. Ethnopharmacol. 71: 411-

423.

144- Dissection d'un animal de laboratoire : le rat blanc sur

<https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2019/TP%20Dissection%20du%20rat%20blanc%20L3%20immunologie.dox#:~:text=Prendre%20un%20rat%20m%C3%A2le%20ou,est%20plac%C3%A9%20sur%20le%20dos.&text=La%20boutonni%C3%A8re%20est%20un%20orifice,y%20introduire%20la%20sonde%20cannel%C3%A9>

145-RABIAI Mohammed(2014) MEMOIRE Présenté pour l'obtention du diplôme de MASTER Étude physicochimique et évaluation de l'activité biologique d'une huile essentielle et l'extrait aqueux d'Eucalyptus globulus de la région M'SILAUNIVERSITE DE M'SILAFACULTE DES SCIENCESDEPARTEMENT DE CHIMIE.

146-DIXIT A, ROHILLA A, SINGH V, 2012, Eucalyptus globulus a new perspective in therapeutics, International Journal of Pharmaceutical Chemical sciences vol 1, 6 pages.

147-ABBAS Nesslerine- GUERRICHE Fatma2016 MEMOIRE DE FIN D'ETUDE. Etude phytochimique du thym *Thymus vulgaris* L.(Lamiaceae) et évaluation insecticide de son extrait éthanolique brut vis-à-vis de deux insectes, nuisible *Aphis fabae* et utile *Apis mellifera*.université de boumerdes (algerie).

148-Kahlouche-Riachi F., et al, (2015). Chemical Characterization and Anti bacterial Activity of Phases Obtained from Extracts of *Artemisia herba Alba*, *Marrubiumvulgare* and *Pinuspinaster*, International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research 2015; 7(2); 270-274.

149-Sellami S., Mezrket A. et T. Dahmane. (2010).activitenematicide de quelques huiles essentielles contre *meloidogyneincognita*Nematol. Medit, 38: 195-201 195.

150-Garima Z and Amla B.(2010)a review on chemistry and pharmacological activity of *nerium oleander* L.journal of chemical and pharmaceutical research ;2(6);351-358.

151-phaniD BharadwajS., et al r.(2013).phytochimic aevaluation of *Nyctanthesarbortristis.nerium oleander and catharathnusrosus*.Indien journal of research in pharmacy and biotechnology;1(3):333-338.

152-DEY, Baishakhi et MITRA, Analava. Chemo-profiling of eucalyptus and study of its hypoglycemic potential.World Journal of Diabetes.15 octobre 2013. Vol. 4,n° 5, pp. 170-176. PMID: 24147201PMCID: PMC3797882

153-Askin H, Yildiz M, Ayar A. Effects of Thymol and Carvacrol on Acetylcholinesterase from *Drosophila melanogaster*. Acta Phys Pol A. sept 2017;132(3):720 2.

154-AOUADHI S., 2010,Atlas des risques de la phytothérapie traditionnelle. étude de 57 plantes *Arabidopsis glucose signaling and abscisicacidbiosynthesis and functions. The Plant Cell Artemisia campestris ssp. caudataonMycorrhizal Fungi Colonization and Growth of Sand Artemisia*.RevElev. Med. Vet. Pays. Trop.; 27(2): 203-6.

Références et Bibliographiques

155-**DANEL V., MÉGARBANE B.** Urgences toxicologiques de l'adulte: guide pratique à l'usage des services d'urgence et de réanimation. Rueil-Malmaison : Arnette, 2008. ISBN : 9782718411934 2718411937.

156-**CHAFIQ F.,et al.** « Intoxication par la digoxine ». Espérance Médicale. 2004. Vol. 11, n°109, p. 465–468.

157-**DIGITALIS INVESTIGATION GROUP.**«The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure ».N. Engl. J. Med. [En ligne]. février 1997. Vol. 336, n°8, p. 525 533. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199702203360801> > (consulté le 27 novembre 2014)

158- **GHEORGHIADÉ M.,et al.** « Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders ». Circulation [En ligne]. 30 mai 2006. Vol. 113, n°21, p. 2556 2564. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.560110> >

159-**BISMUTH C., BAUD F., CONSO F.** Toxicologie clinique. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000. ISBN : 2257143809 9782257143808.

160-**A. Bensakhria**, « Toxicité des digitaliques », AnalyticalToxicology, 2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.analyticaltoxicology.com/toxicite-desdigitaliques/?pdf=191>. [Consulté le: 17-janv-2019].

161-**V. Bandara, S. A.et al**, « A review of the natural history, toxinology, diagnosis and clinical management of Nerium oleander (common oleander) and Thevetiaperuviana (yellow oleander) poisoning », Toxicon Off. J. Int. Soc. Toxinology, vol. 56, no 3, p. 273-281, sept. 2010.

162-Annales de Toxicologie Analytique, vol. XII, n° 2, 2000 .A propos d'un cas d'intoxication volontaire au Laurier rose (Nerium oleander L.y Apocynaceae) Auteur à qui adresser la correspondance : Mustapha MOULSMA, Laboratoire de Pharmacotoxicologie et Analyse de 2000 ; accepté le 8 mars 2000)

<https://www.ata-journal.org/articles/ata/pdf/2000/02/ata20002p122.pdf>

163-**BOUREK2013**contribution à l'étude phytochimique et effet hémolytique de trois plantes antidiétitiques:citrilluscolocynthis,ammiodeverticiliata.memoire de master en biochimi.département biologie ,faculté SNV-STU.universitélemcen .(algerie) :34

164- the in vivo genotoxic effects of carvacrol and thymol in rat bone marrow cells. – PubMed -NCBI [Internet]. [cite 14 février 2019]. Disponible sur

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18361405>.

165-https://www.google.com/search?q=photo+de+thymus+sp&sxsrf=AOaemvK_

166-**Goetz P, Guedira K.** Phytothérapie anti-infectieuse. Paris: Springer, 2012.

167-**Mebarki N.** Extraction de l'huile essentielle de *Thymus fantanesii*et application à la formulation d'une forme médicamenteuse antimicrobienne. [Memoire]. Boumerdes : Université mhamedBougara, 2010.].

Références et Bibliographiques

- 168- Wikipidia. Encyclopédie en ligne. Disponible sur www.wikipidia.fr.
- 169-**Zeghib A.** Étude phytochimique et activité antioxydante, antiproliférative, antibactérienne et antivirale d'extraits et d'huile essentielle de quatre espèces endémiques du genre *Thymus*. [Thèse]. Constantine : Université Constantine 1, 2013
- 170-**J.A.Martins**, M.C. Cramez, M.J. Oliveira and R.J. Crawford, *Journal of Macromolecular Science Part B-Physics*, 45, 945, 2003
- 171-**A. Jiménez-Arellanes A**, R. Martinez R, R. Garcia, R. León-Díaz, J. Aluna-Herrera, G. Molina –Salinas, S. Said-Fernández, *Thymus vulgaris* a potential source of v Anti tuberculosis compounds, *Pharmacology online*, 3, 569-574, 2006
- 172-**M.Cowan**, Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 12, 564-570, 1999
- 173-**Grunwald J**, Janicke C. Guide de la PHYTOTHERAPIE. 2^{ème} édition. Edition MARABOUT. Italie : 2006.
- 174-**Wichtl M**, Anton R. PLANTES THERAPEUTIQUES : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 2^{ème} édition. Edition TEC et DOC. 2003.
- 175- <https://wikimemoires.net/2021/01/plantes-medicinales-eucalyptus-et-eucalyptus-globulus/>
- 176- *Eucalyptus globulus* subsp. *globulus* .*Euclid*. cité le 27 octobre 2019 sur http://keyserver.lucidcentral.org:8080/euclid/data/02050e02-0108-490e-8900-0e0601070d00/media/Html/Eucalyptus_globulus_subsp._globulus.htm.
- 177- **Bruneton. J (1999)** : Pharmacognosie phytochimie plantes médicinales. Edition Lavoisier Technique & Documentation, Paris
- 178-**Tesche. S, Metternich. F (2008)**: The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial. *Arch. Otorhinolaryngo*.
- 179-**Morigane**, (2007). Grimoire des plantes. Édition Histoire Ebook. P. 71- 115.
- 180-**Paul, Iserin., 2007**. La rousse de plantes médicinales: Identification, préparation, soins (Français) relié.
- 181-**Song A., Wang Y., Liu Y.** (2009). Study on the chemical constituents of the essential oil of the leaves of *Eucalyptus globulus* Labill from China. *Asian Journal of traditional medicines*.
- 182- MN Boukhatem, MA Ferhat et al. *Eucalyptus globulus* (Labill) : un arbre à essence Aux mille vertus ; phytothérapie 16(S1), S 203-S214 ,2018.
- 183- *Eucalyptus* sur <https://www.santemagazine.fr/medecines-alternatives/approches-naturelles/phytotherapie/eucalyptus-177141#:~:text=Les%20effets%20ind%C3%A9sirables%20de%20l,cutan%C3%A9%20chez%20les%20personnes%20sensibles.>
- 184- Mouchem FZ., Hellal B., Ayad Nadira et Ayache Abbassia., 2015. ‘The antibacterial effect of the sagebrush essential oil (*Artemisia herba-alba* Asso.) of Western Algeria‘. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* , Vol 7. Issue 5
- 185-**Quenzel P., Santa S.** Nouvelles flores d'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tome II. Ed. CNRS Paris, 1963 ;1170

Références et Bibliographiques

- 186- **Mounir et al., (2015).** Mounir Tilaoui, Hassan Ait Mouse, Abdeslam Jaafari, and Abdelmajid Zyad, (2015). Comparative Phytochemical Analysis of Essential Oils from Different Biological Parts of *Artemisia herba Alba* and Their Cytotoxic Effect on Cancer Cells. PLoS One. 2015; 10(7): e0131799
- 187- **Ayad N., B Hellal., T Hellal., A Rahmani & Z Bensmira.** Qualités nutritionnelles de l'armoise blanche des parcours steppiques du sud de la préfecture de Tlemcen. *Ecologie- Environnement*. 2014 ; 10: 71-74..
- 188- **Segal S., Nash H., Johansson ED., Talwar GP., Vasquez J., Coutinho E., Luukkainen T., Sundaram K.** Observations on the antigenicity and clinical effects of a candidate antipregnancy vaccine: beta-subunit of human chorionic gonadotropin linked to tetanustoxoid. 1980.
- 189- **Marrif H I., Ali B., Hassan K M.** Some pharmacological studies on *Artemisia herba alba* (Asso) in rabbits and mice. *Journal of ethnopharmacology*. 1995, 49, 51-55.
- 190- **Feuerstein L., Muller D., Hobert K., Danin A., Segal R.** The constituents of essential oils from *Artemisia herba alba* population of Israel and Sinai. *Phytochemistry*. 1986; 25, 2343-2347.
- 191- Daniepoiret MR plantes et plantes médicinales 08/12/2014
- 192- https://www.google.com/search?q=le+clou+de+girofle&tbm=isch&chips=q:le+clou+de+girofle,online_chips:syzygium+aromaticum:Urd9VJcv4N0%3D&hl=ar&sa=X&ved=2ahUKEwig9tyemb3zAhXDgM4BHQXaCNcQ4lYoBXoECAEQGw&biw=1349&bih=613#imgrc=5zWAb_udFqLTM1
- 193- **BARBELET S.** LE GIROFLIER : HISTORIQUE, DESCRIPTION ET UTILISATIONS DE LA PLANTE ET DE SON HUILE ESSENTIELLE. (Mémoire de fin d'étude Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie) UNIVERSITE DE LORRAINE, 2015
- 194- **Eric Penot et al.** Le giroflier à Madagascar : une « success story »... à l'avenir incertain, *Bois et Forêts des Tropiques*, p 35, 2014.
- 195- Le girofle : quels sont ses bienfaits sur la santé. <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/dents-girofle-sont-bienfaits-sante-11480/>
- 196- Passeport Santé - D'après le travail initial réalisé par : huile du clou girofle Stéphanie Monatte Lassus, aromathologue Joëlle Le Guehenec, présidente de l'école française d'aromathérapie (EFAI) en Décembre 2017.)
- 197- **Peter Marius Veth, Sue O'Connor et Matthew Spriggs,** The Archaeology of the Aru Islands, Eastern Indonesia, *Terra Australis*, Vol. 22, février 2007. **198-R. Mahboub.** Structural conformational study of eugenol derivatives using semiempirical method's. *Advances in chemistry*. 2014, 1-5. c) M.R. Charan Raja. Versatile and synergistic potential of eugenol. *Pharmaceutica analytica*. 2015, 6(5).
- 199- **DUPONT F, GUIGNARD JL.** Botanique : les familles des plantes. 15e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2012. p. 16.
- 200- **WERNER M, VON BRAUNSCHWEIG R.** L'aromathérapie : principes, indications, utilisations. Paris : Ed. Vigot ; 2008. 334 p.]

ANNEXE
MONOGRAPHIES
DES PLANTES
MEDICINALES

Tymus sp

Figure 59 : Monographie de thymus sp [165]

- **Nom vernaculaire français :**Thym
- **Nom vernaculaire arabe :** الزعتر
- **Famille :**Lamiaceae

- **Description botanique :**

Les thyms (*Thymus* sp) sont des sous arbrisseaux ligneux, pouvant atteindre 40cm de hauteur. Ils possèdent de petites feuilles recourbées sur les bords de couleur verte foncé, et qui sont recouvertes de poils tecteurs et sécréteurs (appelés trichomes). Les calices et les jeunes tiges sont aussi couverts de ces structures qui libèrent l'essence par simple contact, bien qu'en plus faible densité sur les tiges. Ses petites fleurs zygomorphes sont regroupées en glomérules et leur couleur varie du blanc au violet en passant par le rose [166],[167].

- **Habitat et culture :**

Le thym est très résistant, il pousse bien sur des collines arides et rocailleuses des régions méditerranéennes.[168]

- **Parties utilisées :** les parties aériennes.

- **Principales compositions chimiques:**

- *Flavonoïdes*

- Flavones : Lutéoline, thymonine et thymusine

- Flavanones : hespéridine
- Flavanols et dihydroflavanol : Quercétine
 - *Acides phénoliques* :
- Acide caféïque
- Acide rosmarinique (principale polyphénol antioxydant).[169]
- **Propriétés thérapeutiques de thym :**
 - Désinfectant dermique, Antiseptique et un spasmolytique bronchique
 - Propriétés vermicide et vermifuges. [170]
 - Propriétés antifongiques, antivirales, anti inflammatoires, et antibactériennes. [171]

Propriétés antioxydantes.[172]

- **Effets indésirables et Contre indications :**

Les bains de thym sont contre indiqués en cas de blessures cutanées, de dermatoses, de fièvre, d'insuffisance cardiaque [173]. L'usage du thymol par voie interne est contre indiqué en cas d'entérocolites, d'insuffisance cardiaque et durant la grossesse. [174]

Eucalyptus globulus

Figure60 :monographie des feuilles d'eucalyptus globulus [175]

- **Nom vernaculairefrançais :**Eucalyptus
- **Nom vernaculairearabe :**الكاليتوس
- **Famille :** Myrtaceae

▪ **Description botanique :**

Arbre sempervirent à croissance rapide et pouvant atteindre entre 30 et 60 mètres de hauteur; Les feuilles sont ovales, larges, sessiles, opposées et couvertes d'une pruine .Les fleurs sont solitaires, mellifères et relativement grandes.[176]

▪ **Habitat et culture :**

L'Eucalyptus est originaire de Tasmanie en Australie.[177]

▪ **Parties utilisées :**les feuilles.

▪ **Principales propriétés thérapeutiques**

- Activité anti bactérienne et antifongique.
- Activité anti oxydante.
- Activité anti parasitaire.

-Activité insecticide.

-Antivirale.

-Antidouleur. [178][179][180]

▪ **Principaux compositions chimiques :**

1,8-eucalyptol: 72,71 %, α -pinene: 9,22 %, α - terpineol: 2,54 %, globulol: 2,77 %, α -terpineolacetate: 3, 11 %, et alloaromadendrene: 2, 47 %.[181]

▪ **Effets indésirables et Contre-indication:**

l'Eucalyptus peut provoquer des nausées, vomissements ou diarrhées. [182]

Il est contre indiqué :

-les personnes souffrant d'inflammation rénale, gastro-intestinale et/ou des voies urinaires et des voies biliaires ainsi que de troubles hépatiques sévères ;

-les femmes enceintes ou allaitantes ;

-les enfants et adolescents de moins de 18 ans par inhalation ou voie orale [183]

Artemisia herba-alba

Figure 61 : Armoise blanche (*Artemisia herba-alba*) [184]

- Nom vernaculaire français : Armoise
- Nom vernaculaire arabe : الشبيح
- Famille : Astéraceae

▪ **Description botanique :**

Sous arbrisseau tomenteux blanchâtre, vivace, de couleur verdâtre-argenté, de 30 à 50cm de hauteur avec des tiges ramifiées, rigides et dressées. Les feuilles sont petites, ses siles, pubescentes, et à aspect argenté [185]

• **Habitat et culture :**

Espagne, Afrique du Nord et Asie occidentale

▪ **Parties utilisées :** les parties aériennes.

▪ **Principales compositions chimiques:**

Thuyones, les dérivés du 1,8-cinéole et du chrysanthényle [186], le calcium (0.5%) et le phosphore (0.07%). Elle est assez riche en cellulose (26,73%) [187], flavonoïdes (l'hispiduline, la cirsimaritrine. Des flavones glycosidiques) [188]

▪ Principales propriétés thérapeutiques :

- Anti diabétique, antiictérique [189]
- antimicrobiens, antifongique, anti diarrhéique, antispasmodique [190]

▪ Effets indésirables et contre indications :

La thuyone peut provoquer des convulsions, une dégradation musculaire (rhabdomyolyse), une insuffisance rénale, une agitation, des troubles du sommeil, des vomissements, des crampes d'estomac, des étourdissements, des tremblements, une grande soif, les femmes en pleine grossesse ou allaitements ne doivent pas consommer ces produits [191]

Syzygium aromaticum

Figure62 : Monographie de clou de girofle[192]

- **Nom vernaculairefrançais :** Giroflier.
- **Nom vernaculairearabe :** القرنفل
- **Famille :** Myrtaceae

▪ **Description botanique :**

C'est un grand arbre fruitier, élancé, de forme conique, d'une hauteur moyenne de 10 à 12 mètres, qui peut atteindre jusqu'à 20 mètres de haut, à port pyramidal et au tronc grisclairridé.[193]

▪ **Habitat et culture :**

Originaire d'Indonésie, dans la partie sud des Philippines et les îles de Moluques, d'Afrique et D'Amérique du sud, principalement dans des pays tropicaux. [194]

▪ **Parties utilisées :** les boutons floraux, les fruits de l'arbre.[195]

▪ **Principaux compositions chimiques :**

Phénols 70 à 85% (Eugénol). Autres composés chimiques : Esters 15 à 20% (Benzoate d'eugényl), Sesquiterpènes 5 à 15% (Caryophyllène), traces de : Monoterpènes,

Monoterpénols, Oxydes, Cétones, Sesquiterpénols et Aldéhydes. [196]

▪ **Principales propriétés thérapeutiques :**

- Antibactérien, antiseptique et antifongique [197].
- Anti-oxydantes et anti-inflammatoire, conservateur et anesthésique. [198]

▪ **Effets indésirables et Contre-indication:**

-Un surdosage de l'huile essentielle de *Syzygium aromaticum* peut entraîner des troubles gastro-intestinaux légers, tels que des vomissements, des nausées ou des diarrhées. [199]

- Un surdosage de l'huile essentielle de *Syzygium aromaticum* peut entraîner des troubles gastro-intestinaux légers, tels que des vomissements, des nausées ou des diarrhées. [199]

- L'huile essentielle de Clou de Girofle est en effet dermocaustique et irritante pour les voies respiratoires, elle ne peut être utilisée avec des médicaments anticoagulants. Les personnes hypertendues doivent l'utiliser avec la plus grande prudence car elle peut augmenter la tension artérielle.[200]

Résumé :

Le Thym, l'eucalyptus, l'armoise blanche sont des plantes utilisées depuis l'antiquité en médecine traditionnelle pour ses vertus thérapeutiques et préventives, le but de ce travail est d'évaluer la toxicité aiguë par voie orale de ces plantes qui sont citées à la suite d'une enquête ethnobotanique et considérées comme les plantes les plus utilisées durant la pandémie Covid 19. Cette évaluation est précédée par une analyse microscopique des poudres des plantes étudiées, une extraction hydroalcoolique, une étude phytochimique basée sur des tests phytochimiques des flavonoïdes, glucosides, anthocyanes, tanins, irridoides, alcaloïdes, saponosides et amidon pour la mise en évidence de différentes classes des métabolites secondaires constituant les plantes et permet d'avoir une bonne idée sur ses activités pharmacologiques.

L'évaluation de la toxicité aiguë se fait par l'administration orale d'une dose unique de 5000 mg /kg de poids corporel; dont les principaux effets recherchés sont les signes cliniques, la létalité, l'effet sur les paramètres hématologiques et les modifications pathologiques sur les organes internes.

La dose létale 50 est supérieure à 5000 mg/kg de poids corporel donc les plantes sont très faiblement toxiques.

Mots clés : Covid 19, Phytothérapie, Plantes médicinales, Toxicité.

Summary:

Thym, Eucalyptus, white mugwort are plants used since antiquity in traditional medicine for their therapeutic and preventive virtues, the aim of this work is to assess the acute oral toxicity of these plants which are cited following an ethnobotanical survey and considered to be the most used plants During the covid 19 pandemic. This evaluation is preceded by a microscopic analysis of the powders of the plants studied, a hydroalcoholic extraction, a phytochemical study based on phytochemical tests of flavonoids , glucosides, anthocyanins, tannins, irridoids, alkaloids, Saponosides and starch to highlight the different classes of secondary metabolites constituting plants and give a good idea of their pharmacological activities.

Acute toxicity is assessed by oral administration of a single dose of 5000 mg / kg body weight; The main effects sought are clinical signs, lethality, effect on hematological parameters and pathological changes in internal organs.

The lethal dose 50 is greater than 5000 mg / kg of body weight therefore the plants are of very low toxicity.

Keywords: Covid 19, Herbal medicine, Medicinal plants, Toxicity.

ملخص :

الزعرور والكاليثوس والشيح هي نباتات مستخدمة منذ العصور القديمة في الطب التقليدي لفضائلها العلاجية والوقائية ، والهدف من هذا العمل هو تقييم السمية الفموية الحادة لهذه النباتات التي تم الاستشهاد بها وتعتبر النباتات الأكثر استخداما في جائحة كوفيد 19 و يسبق هذا التقييم تحليل مجهري لمساحيق النباتات واستخلاص مائي كحولي ، ودراسة كيميائية نباتية تعتمد على الاختبارات الكيميائية النباتية للفالفونويدات ، والجلوكوزيدات ، والأنتوسيانين ، والعفص ، والإيريديويد ، والفلويدات ، والسابونوزيدات ، والنشا لتسليط الضوء على العناصر الأساسية المشكلة لها وإعطاء فكرة جيدة عن أنشطتها الدوائية. يتم تقييم السمية الحادة عن طريق الفم بجرعة وحيدة مقدارها 5000 مغ / كغ من وزن الجسم ؛ الآثار الرئيسية المنشودة هي العلامات السريرية ، والفتك ، والتأثير على معايير الدم والتغيرات المرضية في الأعضاء الداخلية.

الجرعة المميتة 50 أكبر من 5000 مغ / كغ من وزن الجسم وبالتالي فإن سمية النباتات منخفضة للغاية.

الكلمات المفتاحية: كوفيد 19 ، طب عشبي ، نباتات طبية ، سمية.