الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
École Nationale Supérieure Vétérinaire

Domaine: Science de la santé
Filière: Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur
En
Médecine vétérinaire
THEME

Contribution à l'évaluation de la toxicité d'un extrait aqueux de Juniperus Oxycédrus sur des souris NMRI

Présenté par : NAILI Abdelkader & ADROUCHE Sohaib

Soutenue publiquement, le 06 /07/2023

Composition du jury :

Président :	Mme. HANI Fatma Amira	Maitre de conférences A (ENSV)
Promoteur :	Mr. ZAOUANI Mohamed	Maitre de conférences A (ENSV)
Examinateur :	Mme. ZENAD Ouahiba	Maitre de conférences B (ENSV)

Année universitaire 2022/2023

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Je soussigné NAILI Abdelkader déclare sur l'honneur que ce mémoire est un fruit du travail personnel et avoir pris connaissance des conséquences du plagiat considéré dans ce document comme une faute grave et m'engage à citer l'ensemble des sources utilisées .

Je soussigné ADROUCH Sohaib déclare sur l'honneur que ce mémoire est un fruit du travail personnel et avoir pris connaissance des conséquences du plagiat considéré dans ce document comme une faute grave et m'engage à citer l'ensemble des sources utilisées .

Remerciements

On remercie tout d'abord Dieu le tout puissant ,de nous avoir donné le courage, la Force et la patience d'achever ce modeste travail

En second lieu, on tient à remercier notre encadreur Mr :
Mohamed ZAOUANI
Pour ses précieux conseils et son aide durant toute la période du travail

Merci aux Membres du jury ***Mme Hani*** *et Mme* ***ZENAD*** *d'avoir examiné notre mémoire et évaluer notre travail. Pour leurs présences nécessaires et utiles au sein du jury.*

Nous remercions aussi tous nos collègues de la promotion 2023.

Sans oublier de remercier nos enseignants, pour leurs enseignements de qualité et leurs conseils qui nous ont permis de poursuivre notre itinéraire académique jusqu'à présent.

On remercie également toutes les personnes qui m'ont aidé, et qui ont participé De près ou de loin à la réalisation de ce

travail

Merci…

Dédicaces

Prière et bénédiction d'Allah sur le prophète Mohamed, paix et salut sur lui, le sceau des prophètes, ainsi que ses compagnons, pour nous avoir apporté une religion comme l'Islam

Je dédie ce modeste travail :

- *A la mémoire de ceux qui n'ont pas pu partager avec moi cet instant de bonheur et de joie que Dieu les bénissent.*
- *A mon très cher père et ma très chère mère.*
- *A mes chères frères et sœurs, et a toute ma famille : Hayet, Hamza, Houda, Rayen, vos précieux conseils m'ont toujours été d'un grand secours, je vous remercier, que la vie ne puisse jamais nous séparer.*
- *A mes chers oncles et mes chères tantes.*
- *A mes amis : Lotfi, Mohamed, Yanis, Oussama, Bilel, Abouta, Imad, Djihad, moaad, omar, hocine, moncef , Abdsslam, mehdi, farouk, jaafar, samir, nassim, riad, Fayçel, salah, adem, amine, sadek, rayen, nadir, hichem, abdou, ali, mosaab.*
- *A mon très cher frère **Fenouh Sofiane.***
- *A tous mes amis(es) sans exception.*
- *A toute la famille **ADROUCHE** et à toute la famille **FODIL CHRIF**.*

ADROUCHE Sohaib

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

- *A la mémoire de ceux qui n'ont pas pu partager avec moi cet instant de bonheur et de joie que Dieu les bénisse.*
- *A mon très cher père et ma très chère mère.*
- *A mes chères sœurs : ichrek , malek , lina, vos précieux conseils m'ont toujours été d'un grand secours, je vous remercier, que la vie ne puisse jamais nous séparer.*
- *A mes chers oncles et mes chères tantes.*
- *A mes amis :hocine,sidali, mehdi, farouk, oussama, mohamed, abdeslem*
- *A ma chère tante MELZI Imene.*
- *A mon très cher ami **HANNOU Lotfi.***
- *A toute la famille NAILI et à toute la famille MELZI.*
- *A tous mes amis(es) sans exception.*

NAILI Abdelkader

Résumé

La présente étude avait pour but d'évaluer la toxicité orale aigüe de l'extrait aqueux des feuilles de la plante juniperus oxycedrus sur des souris de souche NMRI. Ce regain d'intérêt est lié au besoin de rechercher une médication par une thérapie moins toxique et sans effets secondaires.

Matériel et méthode : L'étude de la toxicité orale aiguë de l'extrait aqueux de la drogue a été réalisée sur les souris NMRI suivant la ligne directrice 423 modifiée de l'Organisation pour la Coopération et le Développement Economique de 2008, à la dose 2000mg/kg; le lot 1 étant le control normal ayant reçu de l'eau distillée.

Résultat : L'administration de l'extrait aqueux à dose unique n'a entrainé aucun décès au sein dans lot traités. La DL50 est donc être supérieure à 2000 mg/kg. À l'analyse histologique des organes (reins, foie et rate), aucun signe de toxicité n'a été trouvé.

Conclusion : Chez les souris NMRI, la DL50 de l'extrait aqueux de la plante juniperus oxycedrus est supérieure à 2000 mg/kg de poids corporel et l'analyse histologique des organes (reins, foie et rate) ne montre aucun signe de toxicité.

Cette innocuité justifie l'utilisation de cette plante en médecine traditionnelle. Des études plus poussées sont nécessaires dans le but d'identifier les molécules actives, d'explorer leurs propriétés pharmacologiques et de formuler des phytomédicaments.

Mots clées : toxicité aigueé , juniperus oxcycedrus, souris ,dosage ,singes cliniques , groupes témoins , organes cibles

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the acute oral toxicity of the aqueous extract of Juniperus oxycedrus leaves on NMRI strain mice. This renewed interest is linked to the need to search for medication through a less toxic and side effect-free therapy.

Materials and Methods: The study of acute oral toxicity of the aqueous extract was conducted on NMRI mice following the modified Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) guideline 423 from 2008, at a dose of 2000 mg/kg; with the first group serving as the normal control and receiving distilled water.

Results: The administration of the aqueous extract at a single dose did not result in any deaths among the treated groups. Therefore, the LD50 is estimated to be greater

than 2000 mg/kg. Histological analysis of organs (kidneys, liver, and spleen) revealed no signs of toxicity.

Conclusion: In NMRI mice, the LD50 of the aqueous extract of Juniperus oxycedrus is greater than 2000 mg/kg of body weight, and histological analysis of organs (kidneys, liver, and spleen) showed no signs of toxicity. This safety justifies the use of this plant in traditional medicine. Further studies are needed to identify the active molecules, explore their pharmacological properties, and formulate phytomedicines.

Key words: Acute toxicity, juniperus oxycedrus, mouse, dosage, clinical signs, control groups, target organs

ملخـــص

كان الغرض من هذه الدراسة هو تقييم السمية الفموية الحادة للمستخلص المائي للأوراق بواسطة المستخلص المائي لنبات العرعر أوكسي سيدروس في الفئران .يرتبط هذا االهتمام المتجدد بالحاجة إلى البحث عن الدواء من خلال علاج أقل سمية بدون آثار جانبية

وفقً 423لمنظمة المعدات واألساليب .تم إجراء دراسة السمية الفموية الحادة للمستخلص المائي لألدوية في . ا للمبدأ التوجيهي المعدل التعاون االقتصادي والتنمية 2008بجرعة و 2000ملغ /كغ ؛ الدفعة 1هي NMRI الفئران التحكم الطبيعي بعد تلقي الماء المقطر .النتائج .لم ينتج عن إعطاء المستخلص المائي بجرعة واحدة أي وفيات في الدفعات أكبر من 2000مجم /كجم .في التحليل النسيجي لألعضاء) الكلى والكبد والطحال LDالمعالجة المختلفة .وبالتالي فإن 50 للمستخلص المائي من نبات العرعر LD(، لم يتم العثور على عالمات السمية .استنتاج .في فئران ويستار ، يكون 50 أوكسي سيدروس أكبر من 2000مجم /كجم من وزن الجسم والتحليل النسيجي لألعضاء)الحبوب ,ال يظهر الكبد والطحال (أي عالمات على السمية .تبرر هذه السالمة استخدام هذا النبات في الطب التقليدي .هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتحديد الجزيئات النشطة واستكشاف خصائصها الدوائية وصياغة أألدوية النباتي

الكلمات المفتاحية

السمية الحادة ، العرعر المؤكسد ، الفأر ، الجرعة ، العلامات السريرية ، مجموعات التحكم ، الأعضاء المستهدفة

Sommaire

Remerciements……...

Dédicaces……...

Résumé…….....

Table des matières……..…v

Liste des figures ……ix

Liste des tableaux……x

Introduction générale ……**1-2**

PARTIE 01: Synthèse bibliographique

Chapitre I : La phytothérapie 4-13

1. La phytothérapie 4
2. Histoire et popularité des phytothérapie 5
3. Utilisation des plantes en médecine traditionnelle 5
4. Préparation et formes galéniques en phytothérapie 6-9

4.1. préparation 6-7

4.1.1. L'infusion..... 6

4.1.2. La décoction..... 6

4.1.3. La macération 7

4.1.4. Le cataplasme 7

4.2. Formes galéniques 8-9

- *Les tisanes 8*
- *La teinture 8*
- *Sirops 8*
- *Les compresses 8*
- *Les formes sèches 9*
- *Les onguents ou pommades 9*
- *Les crèmes 9*

❖ *Les bains* *9*
❖ *Les inhalations* *9*
❖ *Gargarisme* *9*
5. Composés phyto-chimiques d'intérêt pharmacologique 10-11
5.1.Métabolites primaires *10*
5.2.Métabolites secondaires *10*
a. Les composés phénoliques *11*
b. Les alcaloïdes *11*
c. Les térepnoides *11*
6. Composition chimique des plantes 11-13
6.1.Huiles essentielles *11*
a. Définition *11-12*
b. Rôle des huiles essentielles chez les plantes *12*
c. Répartition *12*
d. Localisation *12*
e. Formes d'utilisation des huiles essentielles *12*
6.2.*Composés chimiques non volatiles* 13
7. Plantes aromatiques et médicinales en Algérie 13-14

Chapitre II : juniperus oxycedrus 15-19

1. Présentation de la plante: Juniperus oxycedrus 15
A. la famille *15*
B. classification et nomenclature de: juniperus oxycedrus *16*
C. description botanique de: juniperus oxycedrus *16*
D. Répartition géographique et habitat *17*
Répartition géographique *17*
habitat *17*
2. composition chimique 18
3. applications thérapeutiques et traditionnelles de: Juniperus oxycedrus 18
4. posologie et formes d'utilisation 18-19
5. la toxicité de juniperus oxycedrus 19

Chapitre III : Etude toxicologique 20-23

1. généralités sur la toxicité 20
2. les voies d'exposition aux produits toxiques 20-21

2.1.la voie respiratoire 20

2.2.La voie cutanée 20

2.3.La voie digestive 20

2.4.Les autres voies 21

3. Le cheminement d'un toxique dans l'organisme 21

3.1.L'absorption 21

3.2.La Distribution 21

3.3.La biotransformation 21

3.4.L'excrétion 21

4. Effet toxique 21

4.1.Notion d'effet toxique 22

4.2.Relation dose - effet et relation dose - réponse 22

5. Les déférentes formes de toxicité 22-*23*

5.1.Toxicité aigüe 22

5.2.Toxicité subaiguë 22-23

5.3.Toxicité chronique 23

PARTIE 02 : matériel et méthode

Chapitre I : Matériel 24-27

1. Matériel végétal 25-26

1.1.Identification 25

1.2.La récolte 25

1.3.Séchage et broyage 26

2. Matériel animal 26
3. Matériel de laboratoire 5

3.1.Matériel de chirurgie 27

3.2.Autres matériels 27

Chapitre II : Méthodes 28-34

1. Préparation de l'extrait aqueux 28-30
1.1.Techniques d'extraction..... 28
1.1.1. Préparation d'extrait méthanolique 28-29
1.1.2. La lyophilisation ou séchage à froid 29-30
2. Evaluation de la toxicité aigüe..... 30-31
2.1.Les observations 31
2.2.Sacrifice des animaux et prélèvement des organes 32
2.3. Examen histologique des muqueuses :..... 32-34

PARTIE 03 : résultats et discussion

Chapitre I: Résultats et discussion..... 36-41

1. Effets de l'extrait aqueux de juniperus oxycedrus sur le comportement 36
2. Effets de l'extrait aqueux de juniperus oxycedrus sur le comportement 36
3. Evolution du poids corporel..... 37
4. Poids des organes 38
5. Evaluation des paramètres biochimiques..... 38-39
6. Histologie du foie et des reins des souris 39-41

Conclusion générale..... 42
Références bibliographiques..... 44-51

Liste des figures

Figure 01 : Infusion des feuilles……6
Figure 02 : Décoction des tiges et feuilles……6
Figure 03 : Préparation des macérât……7
Figure 04 : Le cataplasme……7
Figure 05 : La teinture……..8
Figure 06 : La teinture……..8
Figure 07 : *Juniperus* oxycedrus……..15
Figure 08 : *Juniperus oxycedrus* ……16
Figure 09 : Répartition géographique de Juniperus oxycedrus……17
Figure 10 : Cage en polyéthylène……26
Figure 11 : Pesée des souris…….....26
Figure 12 : 1ère étape de l'extraction……....28
Figure 13 : photo de la Filtration……29
Figure 14 : photos d'évaporation du liquide……29
Figure 15 : photo de lyophilisateur……..30
Figure 16 : Schéma général des différentes étapes de préparation de l'extrait aqueux pour l'évaluation de la toxicité aigue…….. 30
Figure 17 : Administration orale de l'EA…….. 31
Figure 18 : Coupe histologique HE Foie Témoin (x 20)……... 40
Figure 19 : Coupe histologique Témoin (x 10)…… 40
Figure 20 : Coupe histologique HE rein Témoin (x 20)…… 40
Figure 21 : Coupe histologique HE rein Témoin (x 10)…… 40
Figure 22 : Coupe histologique (foie) traité par J. OXYCEDRUS 2000mg/kg (× 10)……. 40
Figure 23 : Coupe histologique (foie) traité par J. OXYCEDRUS 2000mg/kg (× 40) ….....40
Figure 24 : Coupe histologique (rein) traité par J. OXYCEDRUS 2000mg/kg (× 10)…….. 41
Figure 25 : Coupe histologique (rein) traité par J. OXYCEDRUS 2000mg/kg (×20)…… 41

Liste des tableaux

Tableau 01 : Etat générale des animaux après administration de l'extrait aqueux de juniperus oxycedrus
.....*36*
Tableau 02: Evolution du poids des souris (g) en fonction du traitement (M±SEM) 37
Tableau 03 : poids des organes des souris NMRI traitées et non traitées par les extraits aqueux de la plante juniperus oxycedrus.....*38*
Tableau 04: paramètres biochimiques des souris NMRI traitées et non traitées par les extraits aqueux de la plante juniperus oxycedrus.....39

Introduction générale

Ces dernières années, l'utilisation de plantes médicinales ou de préparations à base de plantes a connu un succès croissant. Par conséquent, on estime que 80 % de la population mondiale dépend principalement de la médecine traditionnelle (OMS, 2012). Malgré son ancienneté, la recherche phytochimique est toujours très populaire. Ceci est principalement dû au fait que le règne végétal représente une source importante d'une grande variété de molécules biologiquement actives (Pandey & Rizvi, 2009). Les plantes peuvent être considérées comme de petites bibliothèques moléculaires de métabolites secondaires de composés organiques avec une immense diversité structurelle qui rendant les laboratoires de synthèse chimique incapable de les synthétiser (Kuma & Pandey, 2013).

Cette matière végétale contient un grand nombre de molécules, qui ont de nombreuses utilisations dans l'industrie, l'alimentation, la cosmétologie et la dermatologie. Parmi ces composés, on retrouve des polyphénols, des coumarines, des alcaloïdes, des tanins, des lignines, des terpènes et des flavonoïdes (Adénot, 2014).

La médecine traditionnelle ou phytothérapie peut être considérée comme partie intégrante des soins de santé primaire, pour améliorer l'accès aux soins. Ainsi, il faut évaluer l'efficacité clinique, assurer la sécurité des plantes médicinales, renforcer les connaissances et les performances des herboristes tradithérapeutes et garantir un suivi suffisant des patients. Un regain d'intérêt envers la phytothérapie durant ces dernières années a permis d'approfondir l'analyse de son efficacité thérapeutique et surtout de son aspect toxicologique Zeggwagh, 2013)

L'utilisation des plantes médicinales est principalement fondée sur l'idée que les plantes sont un moyen naturel de traitement dénué de tout risque. Les consommateurs croient souvent que naturel est le synonyme d'inoffensif. Or une plante peut à la fois être utile et toxique. C'est une question de dose : "Potion et poison ont la même racine latine".

Les genévriers (Juniperus oxycedrus) occupent une place importante dans le paysage nord-africain, essentiellement en raison de leur rusticité et de leur dynamisme ; ce sont en effet des espèces pionnières peu exigeantes du point de vue écologique et présentes depuis le bord de mer jusque sur les sommets des Atlas. Leur rusticité leur permet de résister tant bien que mal aux agressions humaines intenses dont ils sont l'objet car dans de nombreuses régions, ils représentent le seul élément arboré ou arbustif susceptible d'être exploité pour le bois ou le

feuillage, voire à des fins industrielles ou médicinales.

Le genévrier (ou genièvre) est connu pour ses propriétés diurétiques depuis l'Antiquité. Dioscoride, à l'Ier siècle, indique qu'il permet de traiter les problèmes urinaires et de lutter contre la toux. Il a des propriétés antirhumatismales, carminatives, antiseptiques, antifongiques et antioxydantes. Le genévrier riche en huile essentielle peut être dilué dans le bain. Ses baies sont très appréciées en cuisine. (Minker 2013)

L'inclinaison récente à travers le monde pour la consommation de composés naturels a extrêmement augmenté l'importance de la qualité persistante de matières végétales. Sachant que notre pays possède une biodiversité immense dont chaque plante se caractérise par un réservoir assez important de métabolites secondaires avec des caractéristiques thérapeutiques et pharmacologiques particulières qui demandent d'être exploitées par les recherches.

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de la valorisation de ressources végétales de l'Algérie, aussi bien que la vérification scientifique de leurs effets empiriques. Cette étude s'intéresse à évaluer la toxicité de l'extrait des feuilles de Juniperus oxycedrus chez des souris de souche NMRI.

Par conséquent, ce travail comprend deux partie chaque partie contient deux chapitres :

La première partie porte sur une synthèse bibliographique de l'ensemble de notre thématique. Cette section est consacrée à l'étude des généralités sur le, Juniperus oxycedrus, nous avons présenté les différentes connaissances bibliographiques sur la plante de, Juniperus oxycedrus et les métabolites secondaires.

Nous développerons dans la deuxième partie, le matériel et l'ensemble des techniques et méthodes utilisées pour l'extraction et le screening (des polyphénols, des flavonoïdes…) et l'étude de la toxicité.

Dans la troisième partie. Nous discuterons les résultats expérimentaux.

Une conclusion générale est donnée à la fin du présent travail à partir des principaux résultats obtenus. Ces derniers pourraient stimuler d'autres travaux de recherche dans le sens de servir et de valoriser le patrimoine national en plantes médicinales.

PARTIE 01 :

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Généralités sur La phytothérapie :

1. La phytothérapie :

Le mot phytothérapie vient du grec *phuton* qui signifie « plante » et *therapeia* qui signifie « traitement ». La phytothérapie est le traitement par les plantes **(Bruneton, 1999),** c'est une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de végétaux, de parties de végétaux ou de préparations à base de végétaux, qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe **(Wichtl et Anton, 2003).**

Il est important de ne pas confondre cette discipline avec la phytopharmacie qui, quant à elle, désigne l'ensemble des substances utilisées pour traiter les plantes, à savoir les pesticides, fongicides, herbicides, ou encore insecticides (**Chabrier, 2010**)**.** On distingue deux phytothérapies, mais qui sont en réalité le prolongement l'une de l'autre. L'une est dite phytothérapie classique, l'autre est dite phytothérapie moderne **(Barka, 2017**).

✓La phytothérapie classique (traditionnelle)

C'est une thérapie de substitution qui a pour but de traiter les symptômes d'une affection. Ses origines peuvent parfois être très anciennes et elle se base sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Elles concernent notamment les pathologies saisonnières depuis les troubles psychosomatiques légers jusqu'aux symptômes hépatobiliaires, en passant par les atteintes digestives ou dermatologiques **(Prescrire, 2007).**

Elle est considérée Selon l'OMS comme « *une médecine traditionnelle et encore massivement employée dans certains pays dont les pays émergeants. C'est une médecine parallèle du fait de l'absence d'étude clinique* ».

✓ La phytothérapie clinique (moderne)

C'est une approche globale du patient et de son environnement est nécessaire pour déterminer le traitement, ainsi qu'un examen clinique complet. Son mode d'action est basé sur un traitement à long terme agissant sur le système neuro-végétatif. Dans ce type les indications sont liées à une thérapeutique de complémentarité. Elles viennent compléter ou renforcer l'efficacité d'un traitement allopathique classique pour certaines pathologies **(Moreau, 2003)**

2. Histoire et popularité des phytothérapies :

Les soins par les plantes, également appelé phytothérapie, est une science millénaire très ancienne basée sur des connaissances empiriques qui s'est transmis et enrichi au cours d'innombrables génération. Il est très difficile de déterminer avec précision l'origine de la première utilisation des plantes par l'homme conne traitement car tous les cultures les ont utilisées à un moment de leur histoire conne source de traitement. L'effet de la phytothérapie sur l'organisme dépend de la composition des plantes, depuis XVIII siècle, avec l'avènement de la chimie analytique, il est devenu possible d'extraire et d'isoler les produits chimiques qu'elles employée contre les maladies paludisme.

La phytothérapie fait partie de la médecine traditionnelle aussi appelée médecine alternative. Elle connait de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, notamment dans le traitement des maladies chroniques. La phytothérapie à la différence de la médecine classique, recommande d'utiliser parfois la plante entière, appelée aussi "Totum" plutôt que des extraits obtenus en laboratoire. Une plante entière est plus puissante que la somme de ses parties, les plantes contiennent des centaines voire des milliers de produits chimiques actifs (Iserin et al., 2001). Aujourd'hui, les principes actifs des plantes sont des composants essentiels d'une grande partie de nos médicaments et produits de soins (Hans, 2007).

Selon OMS (organisation mondiale de la santé) plus de 80% de la population mondiale, surtout dans les pays sous développées, ont recours au traitement et de soins primaires (Farnsworth, 1994).

L'organisation prépare dalleurs actuellement une gigantesque base de données afin d'y consigner la totalité des principes phytochimiques découverts à ce jour. A chaque fois qu'elle le peut, l'industrie pharmaceutique s'efforce de synthétiser les principes de ces produits naturels**.**

3. Utilisation des plantes en médecine traditionnelle :

Les plantes utilisées en médecine traditionnelle se sont des plantes dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Leur action provient de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les différents composés présents **(**Sanago**,** 2006**).**

Les plantes médicinales sont utilisées pour leurs propriétés particulières bénéfiques pour la santé humaine (Dutertre, 2011). En effet, elles sont utilisées de différentes manières, décoction, macération et infusion. Une ou plusieurs de leurs parties peuvent être utilisées, racine, feuille, fleur (Dutertre, 2011).

4. Préparation et forme galéniques en phytothérapie :

4.1. Préparation :

4.1.1. L'infusion

Une infusion se fait généralement avec les fleurs et les feuilles des plantes, mais dans certains cas, il est possible de faire également infuser des racines et des écorces.

Le principe est simple versez de l'eau bouillante sur la plante (il faut compter une cuillerée à café de plante par tasse), et vous laissez infuser entre dix et vingt minutes. Une infusion peut se conserver au réfrigérateur pendant 48 heures maximum. En principe, il est préférable de ne pas sucrer les tisanes. **(Nogaret, 2003).**

Figure 01: Infusion des feuilles

4.1.2. La décoction

On obtient une décoction, en faisant bouillir de façon prolongée, et à feu doux, une plante (avec un couvercle sur la casserole). Il faut mettre la plante dans l'eau encore froide, puis la faire bouillir entre 2 à 15 minutes (sachant que les écorces et les racines doivent bouillir plus longtemps que les feuilles et les tiges). Passez ensuite la décoction, avant de l'utiliser (**Morigane, 2007**). Selon Iserin (2001), nous pouvons conserver la décoction dans un bocal fermé au réfrigérateur ou dans un endroit frais pendant 48h maximum.

Figure 02 : Décoction des tiges et feuilles

4.1.3. La macération

On obtient une macération, en laissant une plante dans un solvant (eau, vin, alcool ou huile) à froid pendant un temps assez long (de quelques heures à plusieurs jours, voire plusieurs semaines). La macération doit se faire dans un récipient à l'abri de l'air et de la lumière. Une fois le temps écoulé, il suffit de filtrer le mélange à travers un filtre papier, ou du coton hydrophile non tissé, et de stocker la macération obtenue dans un récipient bien bouché (**Morigane, 2007**).

Figure 03: Préparation des macérât

4.1.4. Le cataplasme

C'est le même principe que pour les compresses, à la différence que se sont ici les herbes qui sont directement utilisées, et non pas une infusion. Les plantes sont hachées grossièrement, puis mises à chauffer dans une casserole, recouvertes d'un peu d'eau, puis laissez frémir deux à trois minutes. **(Nogaret, 2003).**).

Pressez les herbes, puis placez-les sur l'endroit à soigner. Couvrez d'une bande ou d'un morceau de gaze. Un cataplasme se garde pendant trois ou quatre heures, en changeant les herbes toutes les heures. (**. (Nogaret, 2003).**

Figure 04: Le cataplasme

4.2.Formes galéniques :

❖ Les tisanes

Préparation aqueuse buvable, obtenue à partir d'une ou plusieurs drogues végétales. Les tisanes sont obtenues par macération, infusion ou décoction en utilisant de l'eau **(P.F, 2013)**

❖ La teinture

Le principe de la teinture consiste à capter les principes actifs de la plante en la faisant macérer, généralement dans de l'alcool. Vous pouvez utiliser de l'alcool éthylique vendu en pharmacie. Les plantes sont donc mises dans de l'alcool à 60 degrés ou dans un mélange d'alcool et d'eau, pendant plusieurs semaines (entre deux et cinq). Le produit obtenu est ce que l'on appelle la teinture-mère. Il vaut mieux mettre des plantes sèches à macérer, car certaines plantes fraîches peuvent être toxiques. (**. (Nogaret, 2003).**)

Figures 05-06 : La teinture.

❖ Sirops

Le miel et le sucre non raffiné sont des conservateurs efficaces qui peuvent être mélangés à des infusions et des décoctions pour donner des sirops. Ils ont en outre des propriétés adoucissantes qui en font d'excellents remèdes pour soulager les maux de gorge. La saveur sucrée des sirops permet de masquer le mauvais goût de certaines plantes, de manière à ce que les enfants les absorbent plus volontiers **(ISERIN et *AL*, 2001**).

❖ Les compresses

Pour faire une compresse, on utilise une infusion ou une décoction de plantes, dans laquelle on trempe un linge propre que l'on place ensuite sur l'endroit douloureux. Vous pouvez l'attacher à l'aide d'une serviette ou d'une bande**. (Nogaret, 2003).**

❖ Les formes sèches : gélules et comprimés secs à avaler

Les gélules et comprimés à base de poudre de plante constituent une forme d'utilisation pratique.

❖ Les onguents ou pommades

Les onguents sont très faciles à préparer : ils contiennent de l'huile végétale (huile d'amande douce, par exemple), de la cire d'abeille et des huiles essentielles. Les corps gras recouvrent la peau d'une fine couche protectrice **(Nogaret, 2003).**

❖ Les crèmes

Les crèmes fonctionnent comme les cataplasmes, leur préparation se fait en mélangeant la plante choisie avec la vaseline, les huiles de coco, d'olives ou d'amandes ou des graisses animales. On peut obtenir une crème en faisant chauffer par exemple 02 cuillérées à soupe d'herbes avec 200 g de vaseline pendant 02 à 03minutes. Ensuite il faut filtrer le tout à la passoire et laisser refroidir dans un récipient en verre nous obtenons ainsi une crème prête à être utilisée **(Delille, 2010).**

Selon **Iserin** (2001), les crèmes peuvent être conservées jusqu'à 03 mois au réfrigérateur dans des pots en verre teinté, stérilisé et hermétiques.

❖ Les bains

Les bains de plantes se préparent à partir d'huiles essentielles diluées ou d'infusions Les bains d'yeux sont recommandés en cas d'irritation ou d'inflammation de l'oeil (Iserin et *AL*, 2001). Il peut être aromatique, stimulant, fortifiant, relaxant, voire sédatif. Efficaces en cas de rhumatismes, les bains stimulent et rafraîchissent le corps (**Ali-Delille, 2013**).

❖ Les inhalations

De la vapeur d'infusions à base de plantes médicinales qui contiennent des huiles éthérées **(Kunkele et Lobmeyer, 2007).** Les inhalations sont efficaces contre la bronchite, la sinusite, le rhume des foins et l'asthme l'action conjuguée de la vapeur d'eau et des substances antiseptiques dégagent les sinus et les voies respiratoires (Iserin et *al*, 2001).

❖ Gargarisme

L'herbe est préparée par infusion ou décoction. Le liquide obtenu est introduit dans la bouche par une petite gorgée sans l'avaler après refroidissement. Ce dernier est recraché après, pour éliminer les toxines et germes **(Delille, 2007)**

5. Composés phytochimiques d'intérêt pharmacologique

Chaque plante est composée de milliers de substances actives, présentes en quantité variable.

Ces principes actifs isolés ne sont pas d'une grande efficacité, mais lorsqu'ils sont prélevés avec d'autres substances de la plante, ils révèlent leur aspect pharmacologique (Cleur et Carillon, 2012). On parle alors de synergie, car les médicaments phyto-thérapeutique utilisent l'ensemble des constituants de la plante (**Donald, 2000), (2016**). Ces végétaux auraient des effets curatifs et préventifs chez leurs utilisateurs (**Simon, 2001**).

5.1. Métabolites primaires:

Les premiers produits de la photosynthèse sont des substances à basse molécularité nommés métabolites primaires : les oses (sucres), les acides gras et les acides aminés. Par la suite sont produits les métabolites spécialisés (secondaires). Certains possèdent des vertus thérapeutiques **(Bruneton,1999).**

5.2. Métabolites secondaires :

Les Métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes **(Abderrazak Et Joël, 2007**). Ils sont produits en très faible quantité, Il existe plus de deux cent mille (200000) métabolites secondaires classés selon leur appartenance chimique **(Cuendet, 1999).**

Les métabolites secondaires jouent un rôle dans la défense contre les prédateurs et les maladies et ont un rôle multi-environnement **(Bahorun, 1997).** Ils contribuent ainsi à la survie de l'organisme dans son écosystème. Ils ont essentiellement pour rôle d'accroitre la compétitivité de l'organisme qui la biosynthèse en lui conférant un avantage sur d'autres organismes **(Coffi et al., 2012)**.

Les rôles de ces métabolites sont multiples :

Ils ont une action anti-herbivore. Ils interfèrent dans la structure des plantes les composés secondaires toxiques stockes dans les vésicules spécifiques ou dans la vacuole. Ces méthodes dites secondaires retrouvent dans toutes les parties des plantes, mais ils sont répartis différemment selon cette répartîtes, qui diffère d'un plant à l'autre **(Hadi, 2004).**

Les métabolites secondaires sont classés en trois grands groupes, chacune de ces classe renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activités en biologie humaine **(Mansour, 2009)**.

a. Les Composé Phénoliques

Les composés phénoliques ou les polyphénols sont des métabolites secondaires présents chez tous les plants végétaux et vasculaires **(Lebham, 2005).** Ils jouent un rôle dans la résistance aux organismes pathogènes, ils jouent également un rôle fondamental dans l'équilibre et l'adaptation des plants à l'intérieur et les aident à résister à diverses pressions environnementales **(Macheix et al., 2005).**

b. Les Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances organiques naturelles le plus souvent d'origine végétales, azotée et basique **(Schauenburg et Paris, 2005).** Ils sont des composés chimiques présents dans de nombreuse plantes : café, thé, tabac… **(Baba Aïssa, 2016).**

Ils possédant une structure complexe leur atome d'azote est inclus dans un système hétérocyclique et ils ont une activité pharmacologique significative, pour certains auteurs ils sont issus du+ seul règne végétale. Ils se retrouvent à l'état de sels et l'on peut ajouter qu'ils sont biosynthétiquement formés à partir d'un acide aminé **(Bruneton, 1999).**

c. Les térpenoides

Sont une grande famille de composés naturels près de 15000 de molécules différentes et de caractères généralement lipophiles, leur grande diversité du nombre de base qui forment la chaîne principale des formule$(C_5H_8)_n$ en fonction du changement du nombre n, y compris les composés monoterpenès, diterpénes, triterpènes… **(wichtl et Anton, 2009).** Ces molécules présentent sous forme des huiles essentielles, parfums et goût des plants, pigment (carotène), hormone (Acides abscissique), des stérols (cholestérol) **(Hopkins, 2003).** Les térpenoides sont responsables de la couleur et l'odeur des plantes et des épois (piments, curies) **(Langenheim, 1994).** Et ont des propriétés biologiques et pharmacologiques variées : antiviraux, antibactérienne, antifongiques **(Eder et al., 2008 ; Bruneton, 2009)**

6. Composition chimique des plantes :

6.1. Huiles essentielles

a. Définition :

Les huiles essentielles sont des mélanges très complexes de substances volatiles aromatiques obtenues à partir d'une matière première végétale *(Bouderba, 2016).*

Ils sont des produits huileux, volatil, odorant et incolores ou légèrement colorés, obtenus

par distillation à la vapeur d'eau, par expression, par incision ou par enfleurage du matériel végétal (Ouis N, 2015). Ils jouent un rôle de protection des plantes contre un excès de lumière et attirer les insectes pollinisateurs (Ouis N, 2015).

b. Rôle des huiles essentielles chez les plantes

Le rôle biologique huiles essentielles dans l'écologie est évident. Par leur odeur, elles interviennent dans la pollinisation. Ainsi, elles jouent un rôle attractif ou répulsif vis-à-vis des prédateurs (herbivores, insectes…)**.** Elles peuvent paralyser les muscles masticateurs des agresseurs par les propriétés toxiques Elles protègent en inhibant la multiplication des bactéries et des champignons. Elles protègent la plante contre la lumière soit par diminution ou concentration et empêchent la dessiccation de la plante (perte d'eau) par évaporation excessive **(Ouis, 2015).**

c. Répartition

Ces essences sont distribuées dans le règne végétal et n'existent que chez les végétaux supérieurs. En effet, elles se trouvent en quantités remarquables chez environ 2000 espèces répartie en 60 familles botaniques comme par exemples chez les Lamiacées (Lavande, Menthe…), les Myrtacées (Eucalyptus…), les Lauracées (Sassafras…), et les Apiacées (Coriandre, Cumin…) (Ouis, 2015).

d. Localisation

Les huiles essentielles se trouvent dans tous les organes de la plante : fleurs, feuilles, écores, bois… etc. elles se forment dans des cellules spécialisées, le plus souvent collectées en canaux ou en poches sécréteurs et elles sont ensuite transportées dans différentes portières de la plante, lors de la croissance de cette dernière (**Ouis, 2015).**

e. Formes d'utilisation des huiles essentielles

En raison de leurs propriétés, les huiles essentielles sont devenues une matière d'importance économique considérable avec un marché en constante croissance. En effet, elles sont commercialisées et présent un grand intérêt dans divers secteurs industriels comme en pharmacie par leurs pouvoirs antiseptique, analgésique, apéritif.

- **Aromathérapie**

L'aromathérapie est une forme de médecine alternative dans laquelle les huiles essentielles ont une grande importance car elles induisent de nombreux effets curatifs. Ainsi elles s'utilisent

de plus en plus divers spécialités médicales talles que : La podologie, L'ostéopathie, La rhumatologie ainsi que dans L'esthétique (**Ouis, 2015**).

- **Cosmétologie et parfumerie**

Les huiles essentielles recherchées dans l'industrie des parfums et des cosmétiques en raison de leurs propriétés odoriférantes. L'industrie de la parfumerie consomme d'importants tonnages d'essences (60%). Ils sont aussi consommés en cosmétologie pour parfumer les produits cosmétiques : Les crèmes solaires, Les rouge à lèvres, Les savon… etc.

Les produits d'hygiène, détergents et lessives par exemple, consomment eux aussi beaucoup d'huiles essentielles pour masquer les odeurs des produits purs**. (Ouis, 2015).**

- **Pharmacie**

Les essences issues des plantes sont utilisées en grande partie dans la préparation d'infusion (menthe, thym…) et sous la forme de préparations galéniques.

Plus de 40% de médicaments sont à base de composants actifs de plantes. De même, elles permettent par leurs propriétés aromatisants de masquer l'odeur désagréable de médicaments par vois oral. Aussi beaucoup de médicaments vendus en pharmacie sont à base d'huiles essentielles comme par exemples les collyres, les crèmes… (**Ouis, 2015**).

6.2. Composés chimiques non volatiles

Les composés chimiques non volatiles sont des substances ou des éléments qui ont une faible tendance à passer de l'état solide ou liquide à l'état gazeux. Contrairement aux composés volatiles, les composés non volatiles ne s'évaporent pas facilement et résistent aux changements d'état. Parmi ces composés on note : les sucres (saccharose, fructose, glucose…), les acides aminés (cystéine alanine, valine…), les flavonoïdes et les stéroïdes.

7. Plantes aromatiques et médicinales en Algérie

En Algérie, les plantes occupent une place importante dans la médecine traditionnelle, qui elle-même est largement employée dans divers domaines de la santé. Dans les dernières années, la phytothérapie est très répandue, des herboristeries sont partout et sans aucune formation spécialisée en connaissance scientifique sur la phytothérapie, ils prescrivent dans la plante et des mélanges pour toutes les maladies : diabète, rhumatisme, minceur et même les maladies incurables.

Des chiffres recueillis auprès du centre national du registre du commerce, montrent qu'à la fin 2009, l'Algérie comptait 1926 vendeurs spécialisés dans la vente d'herbes médicinales, dont 1393 sédentaires et 533 ambulants. La capitale en abritait, à elle seule, le plus grand nombre avec 199 magasins, suivie de la wilaya de Sétif (107), Béchar (100), et El Oued avec 60 magasins **(Mahmoudi, 1992).** Malgré les multiples indications possibles des produits phyto-thérapeutiques, la plupart des praticiens de la santé algérien restent fidèle à la médication conventionnelle, c'est-à-dire les molécules chimiques, les prescriptions restent peu nombreuses.

Les gammes nouvellement introduites en Algérie. Elle complète que la gamme le plus demandée concerne la pédiatrie (sommeil et détente du bébé) et la gamme minceur.

En Algérie, les produits phytopharmacie sont vendus exclusivement en pharmacie, selon les exigences des autorités compétentes, car il s'agit là d'une garantie de qualité et de traçabilité **(Zbalah et Belarbi, 2018)**

Chapitre II : Généralités sur la plante *Juniperus Oxycedrus*

1. Présentation de la plante :

Le genévrier cade est une plante de petite taille, dioïque, ce qui signifie que les fleurs mâles et femelles se trouvent sur des plantes séparées. Les fleurs mâles et femelles se développent sous la forme de petits cônes.

Les fruits du genévrier cade sont des cônes bacciformes, ayant une forme arrondie ou en poire, avec un diamètre de 6 à 15 mm, soit environ la taille d'un petit pois. Les cônes femelles évoluent progressivement pour ressembler à des baies, les écailles fusionnant les unes avec les autres. Après environ deux ans, ces cônes atteignent leur maturité et renferment généralement de 2 à 3 graines. Les baies résultantes sont brillantes, de couleur brun rougeâtre ou pourpre **(Quezel et Santa, 1962 ; Guerra et al., 1987).**

Figure 07: Juniperus oxycedrus.

A. La famille :

La famille botanique à laquelle appartient Juniperus oxycedrus est celle des Cupressaceae, également connue sous le nom de famille des cyprès. Les Cupressaceae sont une famille de plantes à graines, comprenant de nombreux genres et espèces répartis à travers le monde. Parmi les membres célèbres de cette famille, on trouve des arbres tels que les cyprès, les genévriers et les thuyas. Les Cupressaceae sont caractérisées par leurs feuilles persistantes, souvent en forme d'écailles ou d'aiguilles, et par la production de cônes comme organes de reproduction. Elles sont largement répandues dans les régions tempérées et subtropicales, et certaines espèces sont adaptées aux climats arides ou montagneux. Juniperus oxycedrus est l'une des espèces de genévrier de cette famille et possède ses propres caractéristiques distinctives.

B. Classification et Nomenclature de : Juniperus oxycedrus

❖ Voici la classification scientifique de Juniperus oxycedrus : (**Klimko et al., 2007**)

Règne: plantes

Embranchement : spermaphytes

Sous embranchement : gymnospermes

Classe : coniferes

Ordre: coniférales

Famille : cupressacées

Genre : *Juniperus*

Espèce : *Juniperus oxycedrus*

Juniperus oxycedrus appartient à la famille des Cupressacées et au genre Juniperus. C'est une plante à graines nues de la division Pinophyta.

❖ **Nomenclature :**

- En arabe : taga, Aar'Ar

-En français : cadier, cade genévrier oxycédre, petite cèdre.

C. Description botanique de : Juniperus oxycedrus

Le nom scientifique "oxycedrus" trouve son origine dans les mots grecs "oxys" et "cedros", signifiant respectivement "pointu" et "cèdre". Ainsi, il se réfère à l'arbuste sous le nom d'"épine de cèdre" (**Garnier et al., 1961**). Cette plante est un arbuste ou un petit arbre qui peut atteindre de 1 à 8 mètres de hauteur. Elle possède des bourgeons écailleux et des feuilles triangulaires obtuses, largement étalées et disposées en verticilles. Les feuilles sont effilées aux extrémités et toutes linéaires. Les branches sont fines et épineuses, séparées par deux lignes blanches. Au-dessus, il y a une nervure médiane avec une quille émoussée, et en dessous, il n'y a pas de lignes sous les fleurs dioïques. Les fruits de cette plante sont rouges, brillants et assez gros à maturité (Chaouche, 2013). On la trouve dans les forêts de la côte méditerranéenne, s'étendant du Maroc à l'Iran, et elle préfère les endroits rocheux (Klimko et al., 2007 ; Mansouri et al., 2010).

Figure 08: Juniperus oxycedrus.

D. Répartition géographique et habitat de l'espèce Juniperus oxycedrus

❖ Répartition géographique

- Côte méditerranéenne : Juniperus oxycedrus est particulièrement répandu le long de la côte méditerranéenne, couvrant des pays tels que l'Espagne, la France, l'Italie, la Grèce, la Turquie, le Maroc, l'Algérie et la Tunisie.

- Europe du Sud : On trouve également des populations isolées de Juniperus oxycedrus dans certaines régions d'Europe du Sud, notamment en Espagne, en France, en Italie, en Grèce et en Croatie.

- **Afrique du Nord** : Juniperus oxycedrus est présent dans plusieurs pays d'Afrique du Nord, tels que le Maroc, l'Algérie, la Tunisie et la Libye.

- **Iran** : Cette espèce est également signalée en Iran, dans certaines régions du sud et du centre du pays **(Farjon, 2005) in (Brus et al, 2011).**

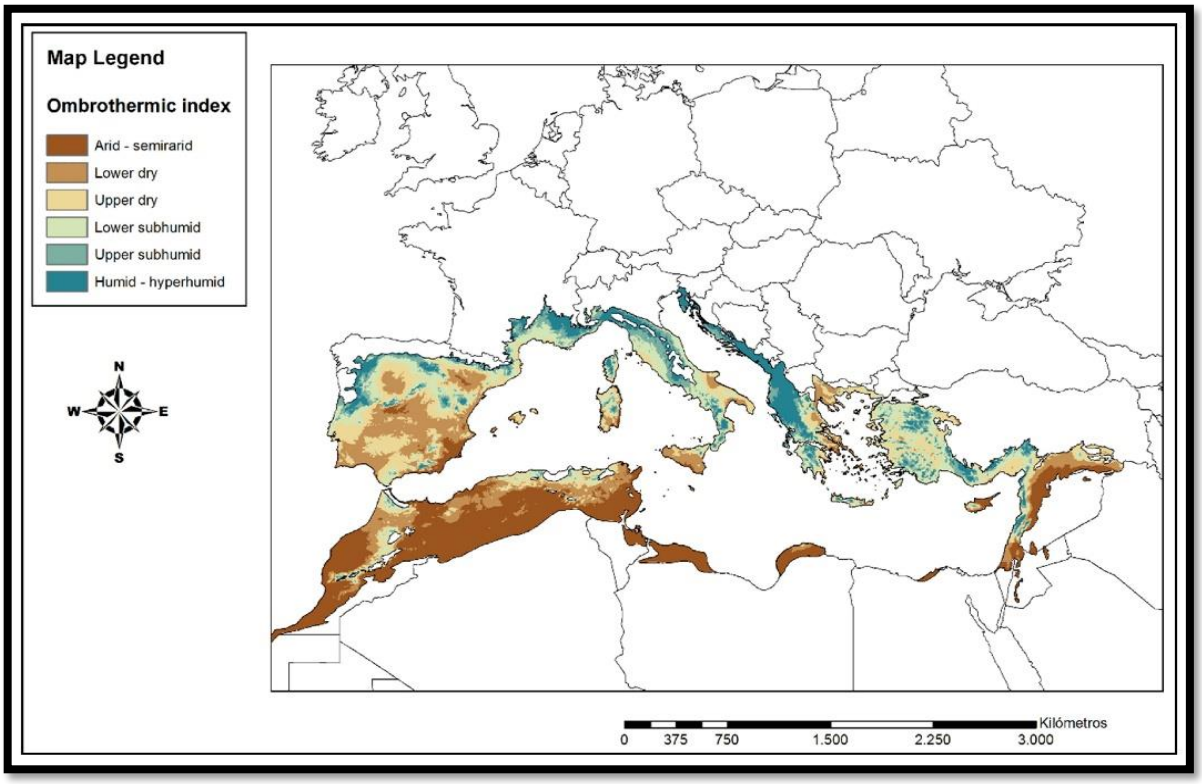

Figure 09: répartition géographique de Juniperus oxycedrus.

❖ Habitat :

Juniperus oxycedrus est souvent associé à des habitats méditerranéens caractérisés par des climats chauds et secs. Il préfère les endroits rocheux et les sols bien drainés. On le trouve fréquemment dans les maquis méditerranéens, les garrigues, les collines côtières et les zones montagneuses jusqu'à une altitude de 1 500 mètres. Cet arbuste est bien adapté à des conditions de sécheresse et peut résister à des étés chauds et des hivers doux

2. Composition Chimique

Les plantes du genre Juniperus présentent une composition chimique variée, comprenant notamment des composés phénoliques tels que les polyphénols, les flavonoïdes et les tanins (Innocenti et al., 2007 ; Miceli et al., 2009 ; Taviano et al., 2013).

Elles contiennent également des terpénoïdes tels que les huiles essentielles, les sesquiterpénoïdes, les diterpénoïdes et d'autres terpènes (Loizzo et al., 2007 ; Seca et al., 2008; Orav et al., 2010 ; Marija et al., 2011).

3. Applications thérapeutiques et traditionnelles de Juniperus oxycedrus

Cette plante est traditionnellement utilisée en médecine pour traiter diverses affections, notamment l'hyperglycémie, l'obésité, la tuberculose, la bronchite et la pneumonie **(Swanston-Flatt et al., 1990 ; Sancher et al., 1994)**. Elle est également utilisée sous forme de décoction pour soulager les troubles gastro-intestinaux et comme analgésique **buccal (Fernandez et al., 1996).** Dans le passé, ce genre de plante était considéré comme une panacée et ses fumigations étaient réputées pour leurs propriétés désinfectantes, utilisées notamment dans les rues pour lutter contre les épidémies de peste et de choléra. Le "vin de genièvre" était réputé pour ses vertus diurétiques. L'huile essentielle de cette plante est utilisée en dermatologie humaine comme antiseptique et parasiticide, notamment dans le traitement de l'eczéma chronique et de certaines affections cutanées telles que la gale. De nos jours, cette huile essentielle est également recommandée pour le traitement des affections du cuir chevelu chez les animaux domestiques et comme vermifuge **(Bouhlal et al., 1988 ; Tavares et al., 2012 ; Becker et al., 1982).**

4. Posologie et formes d'utilisation

L'huile de cade est extraite de la pyrogénation du bois et des feuilles du Juniperus oxycedrus L., un arbre de la famille des Cupressacées, originaire de la région méditerranéenne. Cette huile est très colorée et a une odeur empyreumatique.

La composition de l'huile de cade comprend des sesquiterpènes tels que le δ-cadinène, le cadalène, le calacorène, ainsi que des phénols tels que le guaiacol et le crésol. Historiquement, elle était utilisée pour ses propriétés cicatrisantes, parasiticides, désinfectantes, antiseptiques. Elle s'est révélée très efficace pour repousser les rongeurs et comme répulsif contre les insectes. Elle a été utilisée sous forme de pommades pour traiter diverses affections cutanées telles que les kératoses, les eczémas et les névrodermites. **(Loizzo et al,. 2007),** Elle a été utilisée également localement pour le traitement du psoriasis et des dermatites séborrhéiques.

Frédéric Mistral en parle dans le Trésor du Félibrige en évoquant une huile âpre utilisée par les bergers contre la gale (Bruneton, 1999). L'huile de cade est encore utilisée en médecine vétérinaire et dans divers produits d'hygiène tels que les shampooings pour le traitement des dermatites séborrhéiques du cuir chevelu. Cependant, son utilisation doit être de courte durée en raison des risques cancérogènes.

L'huile de cade était également utilisée dans le Gers pour empêcher les canards de s'attaquer mutuellement en en mettant quelques gouttes sur leur croupion. **(Lebreton et al.,1991)** Les fumées de l'huile de cade sont connues pour assainir et désodoriser la maison, ainsi que pour repousser les insectes. Elles apportent une note parfumée et boisée d'inspiration méditerranéenne à l'intérieur des espaces. L'huile de cade peut être mélangée avec d'autres essences précieuses sélectionnées pour leurs propriétés, et son parfum peut être diffusé à l'aide d'un brûle-parfum.

5. La toxicité de Juniperus oxycedrus

La toxicité de Juniperus oxycedrus peut varier en fonction de différentes parties de la plante et de la quantité consommée. Voici quelques informations sur la toxicité potentielle de cette plante:

Les baies de Juniperus oxycedrus peuvent être toxiques en grande quantité, en particulier pour les animaux domestiques. Elles peuvent causer des troubles gastro-intestinaux tels que des nausées, des vomissements et des diarrhées.

L'huile de cade, dérivée de Juniperus oxycedrus, contient des composés tels que le guaiacol et le crésol, qui peuvent être irritants pour la peau, les yeux et les voies respiratoires. Il est important de l'utiliser avec prudence et de suivre les instructions d'utilisation recommandées

Certaines personnes peuvent présenter une sensibilité ou une allergie aux composés présents dans Juniperus oxycedrus, ce qui peut entraîner des réactions cutanées telles que des éruptions cutanées, des démangeaisons ou une dermatite de contact.

Il est important de souligner que la toxicité de Juniperus oxycedrus peut varier et que des réactions indésirables peuvent survenir même avec une exposition normale ou modérée à la plante. Par conséquent, il est fortement recommandé de consulter un professionnel de la santé ou un spécialiste des plantes avant d'utiliser Juniperus oxycedrus à des fins médicinales ou en cas d'ingestion accidentelle. Ces experts seront en mesure de fournir des conseils appropriés et de prendre en compte les éventuelles précautions ou contre-indications liées à l'utilisation de cette plante.

Chapitre III : ETUDE TOXICOLOGIQUE :

1. Généralités sur la toxicité

La toxicologie étudie les effets nocifs des substances chimiques sur les organismes vivants. Elle fait appel à une multitude de connaissances scientifiques et s'intéresse à plusieurs secteurs de l'activité humaine : l'agriculture, l'alimentation, l'industrie pharmaceutique, l'environnement, etc. **(Gilles, 2004).**

2. Les voies d'exposition aux produits toxiques

2.1. La voie respiratoire

Les substances étrangères, qu'elles soient sous forme de gaz, de vapeurs ou de fines particules solides ou liquides, ont tendance à pénétrer préférentiellement par le système respiratoire. Le poumon est la principale voie d'absorption, en raison du volume important d'air auquel un adulte est exposé quotidiennement (environ 10 000 à 20 000 litres), de la vaste surface de la région alvéolaire (environ 80 mètres carrés) et de l'épaisseur très mince de la paroi alvéolaire (environ 1 micron) (**Viau et Tardif, 2003**)

2.2. La voie cutanée

La peau ne constitue pas une barrière totalement étanche en raison de ses imperfections, telles que la base des poils et les pores. L'absorption à travers la peau est influencée par de nombreux facteurs, à la fois physico-chimiques (par exemple, la pureté, la taille de la molécule, la solubilité) et individuels (par exemple, l'hydratation de la peau, la présence de lésions cutanées), ainsi que par des facteurs anatomiques (par exemple, la zone du corps en contact avec la substance toxique) (**Gilles, 2004)**

2.3. La voie digestive

L'estomac et l'intestin (y compris le duodénum et l'intestin grêle) sont les principaux sites d'absorption au niveau du système digestif. Dans l'estomac, les acides faibles ont une facilité de diffusion contrairement aux bases faibles. Dans l'intestin, ce sont les bases faibles qui sont le plus facilement absorbées. De plus, au niveau de l'intestin, certains toxiques peuvent être absorbés grâce à des mécanismes de transport actif (comme le thallium et le plomb) **(Tron et al., 2002)**

2.4. Les autres voies

Il existe d'autres voies d'entrée appelées parentérales, d'une importance généralement moindre: les injections intraveineuses (IV), sous-cutanées (SC), intra-péritonéales (IP) et intramusculaires (IM). **(Holmberg et al., 2000).**

3. Le cheminement d'un toxique dans l'organisme

3.1. L'absorption

L'absorption se réfère au processus de pénétration d'une substance dans l'organisme. C'est une étape essentielle car tant qu'une substance n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, elle ne peut pas provoquer d'effet toxique systémique. L'absorption peut se produire principalement à trois endroits : le tube digestif, principalement dans l'estomac et l'intestin ; les poumons, au niveau des alvéoles pulmonaires ; et la peau, au niveau de l'épiderme et du derme **(Tron et al., 2002).**

3.2. Distribution

Pendant leur transport dans le sang, les substances toxiques peuvent se lier aux globules rouges, aux composants du plasma ou se trouver sous forme libre, non liées, dans le sang **(Holmberg et al., 2000 ; Lauwerys, 2003)**

3.3. La biotransformation

La biotransformation fait référence à l'ensemble des réactions qui modifient la structure chimique d'une substance toxique (qui est généralement liposoluble) pour la rendre plus polaire (ionisable), facilitant ainsi sa dissolution dans l'eau et son élimination via l'urine. Le foie est l'organe principal impliqué dans la biotransformation des substances toxiques **(Viau et Tardif ; 2003).**

3.4. L'excrétion

Ce processus implique l'élimination du produit non altéré ou de ses métabolites hors de l'organisme. L'excrétion peut se produire par le biais des voies rénales (urine), gastro-intestinales (selles), pulmonaires (expiration de l'air), cutanées (transpiration) ou lactées (lait) **(Gilles, 2004)**

4. Effet toxique

4.1. Notion d'effet toxique

L'effet toxique se réfère à la capacité intrinsèque d'une substance chimique à causer des effets nocifs chez un organisme vivant, ce qui en fait une substance dangereuse. Par conséquent, l'effet néfaste dépend de la dose, de la voie d'absorption, du type et de la gravité des lésions, ainsi que du temps nécessaire pour que les lésions se manifestent (**Gilles, 2004)**

4.2. Relations dose-effet et relation dose-réponse

La relation "dose-effet" représente la corrélation entre la quantité de substance administrée et l'effet observé à l'échelle individuelle. Une augmentation de la dose peut entraîner une intensification ou une aggravation de l'effet. Une courbe dose-effet peut être tracée pour l'ensemble de l'organisme, la cellule ou la cible moléculaire. Certains effets toxiques, tels que la mort ou le développement d'un cancer, présentent un caractère binaire : ils se produisent ou ne se produisent pas **(Holmberg et al., 2000).**

La relation "dose-réponse" se réfère à la corrélation entre la dose administrée et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique. À mesure que la dose augmente, un plus grand nombre d'individus dans la population exposée sont affectés **(Holmberg et al., 2000**).

5. Les déférentes formes de toxicité

Les êtres humains sont constamment exposés à différents niveaux de toxicité, que ce soit de manière aiguë, subaiguë ou chronique **(Bismuth et al., 1987).**

5.1. Toxicité aigue

La toxicité aiguë se manifeste rapidement, voire immédiatement, après une administration unique ou à court terme de la substance. Elle concerne l'étude qualitative et quantitative des effets toxiques qui peuvent survenir après l'administration d'un médicament contenant une ou plusieurs substances actives **(Ruckebusch, 1981).**

Le terme "toxicité orale aiguë" est souvent utilisé en relation avec les déterminations de la létalité et de la DL50. La DL50 est définie comme la dose statistiquement déterminée qui, lorsqu'elle est administrée lors d'un test de toxicité aiguë, est susceptible de provoquer la mort de 50% des animaux traités pendant une période donnée **(Oliver, 1986)**

5.2. Toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë se réfère aux effets nocifs résultant de l'administration répétée de doses qui ne provoquent pas d'effets toxiques immédiats. Des effets retardés peuvent se produire en

raison de l'accumulation du produit dans les tissus ou d'autres mécanismes **(OCDE, 1979).**

Dans le cadre des tests de toxicité subaiguë, la substance à évaluer est administrée quotidiennement à différents niveaux de dose à plusieurs groupes d'animaux. En général, au moins trois groupes d'essai et un groupe témoin doivent être utilisés **(OCDE, 2008)**

5.3. Toxicité chronique

L'objectif d'une étude de toxicité chronique est de déterminer les effets d'une substance testée, chez une espèce de mammifère spécifique, après une exposition prolongée et répétée (OCDE, 1979).

La substance testée est administrée quotidiennement à plusieurs groupes d'animaux d'expérimentation à des doses croissantes, généralement pendant une période de 12 mois. Cette durée est suffisamment longue pour permettre l'observation des effets cumulatifs de la toxicité, tout en évitant les perturbations liées au vieillissement (**OCDE, 2009**).

PARTIE 02 :

MATERIEL ET METHODES

Chapitre I : Matériel

Notre travail a porté sur la préparation d'extrait aqueux des feuilles de *Juniperus oxycedrus* et l'évaluation de la toxicité aigüe. L'étude de la toxicologie a été réalisée a été réalisée au niveau du laboratoire de recherche d'Hygiène Alimentaire et Système Assurance Qualité à l'ENSV d'avril à juillet 2021.

1. Matériel végétal

1.1. Identification

L'identification de la variété de Juniperus oxycedrus a été basée sur les différents caractères morphologiques : le genre botanique des genévriers, également appelé poivre du pauvre, nom scientifique Juniperus, famille des Cupressacées, comporte un grand nombre d'espèces, des variétés « rigides » aux aiguilles piquantes et des variétés « souples » au feuillage en écailles. Le même auteur signale que le genre Juniperus est caractérisé par des cônes très particuliers, appelés « galbules », comportant des écailles plus ou moins complètement soudées entre elles. Beaucoup d'espèces sont dioïques, au printemps, les pieds mâles portent des petits cônes à l'aisselle des feuilles de l'année précédente. Les trois ovules, à l'aisselle des écailles supérieures du rameau, émettent une goutte micropylaire captant le pollen **(Belkacem, 2015**). Le même auteur signale que les fleurs se présentent sous la forme de très petits chatons à l'aisselle de feuilles vers le milieu de jeunes rameaux. L'écorce est filandreuse grise brunâtre. Les branches partent dès le pied du tronc. Les genévriers produisent des baies vertes « galbules » qui virent au bleu, au brun ou au noir à maturité. **Quezel et al. (1962),** montre que les genévriers en région méditerranéenne peuvent se répartir du point de vue écologique en plusieurs ensembles : 1. Les genévriers thermophile au thermo méditerranéen ; Juniperus phoenicea, Juniperus turbinata, Juniperus microcarpa, Juniperus navicularis. 2. Les genévriers, sont à peu près intégralement liés à des structures forestières ; Juniperus oxycedrus dans l'ambiance de la chênaie sclérophylle, Juniperus communis surtout au supra méditerranéen. 3. Le genre genévrier comprend de nombreuses espèces distribuées dans les régions froides, tempérées et chaudes de l'hémisphère Nord.

1.2. La récolte

Les parties aériennes de *Juniperus oxycedrus* ont été récoltées en mois d'avril 2021 dans

la région de la grande Kabylie (située au nord de l'Algérie).

1.3. Séchage et broyage

Les feuilles ont été séchées dans une étuve à 25°C pendant 48 heures au niveau de laboratoire de l'ENSV Alger. Le matériel séché a été broyé avec un broyeur électrique (de marque CIATRONIC) jusqu'à l'obtention d'une poudre fine, et conservé à sec dans des boites en verre, à température ambiante et à l'abri de la lumière.

2. Matériel animal

L'étude *in vivo*, a été réalisée sur 30 souris mâles de laboratoire de type NMRI de poids moyen : 20 ± 2 g.

Ces animaux ont été fournis par l'Institut Pasteur d'Alger. Les souris ont été acclimatées aux conditions du laboratoire dont la température était de 25 ±2°C, pendant une semaine avant l'expérimentation. Ils ont été hébergés dans des cages en polyéthylènes ayant un couvercle en acier inoxydable, munies de biberons. Une épaisse couche de sciure est déposée au fond des cages et renouvelée tous les 3 jours. Les cages portent des étiquettes où sont mentionnés le nom et le numéro du lot, le traitement subi et les dates des expérimentations **(Fig.2.4)**, les animaux ont été abreuvés et nourris *ad libitum* avec des granulés « spécial rongeurs » provenant de l'ONAB Bejaia.

L'identification individuelle des souris pendant l'expérimentation, s'est faite au niveau de la queue par des marques colorées.

Figure 10 : Cage en polyéthylène.

Figure 11: Pesée des souris.

3. Matériel de laboratoire :

3.1. Matériel de chirurgie :

Ce matériel était composé de :

-boite de contention.

- une pince à dents de souris,

-des écarteurs

-une sonde cannelée

- un manche et lames de bistouri,

-une paire de ciseaux courbe et droits,

- une pince anatomique courbe,

3.2. Autres matériels :

-agitateur magnétique

-loupe

-béchers

-seringues (2,5 cc)

-lames portes objets

- lamelles.

-gants

-sonde de gavage

-balance de type Sertorius

-eau distillée

-sondes bucco-pharyngiennes,

-boites de pétries

Chapitre II : Méthodes

1. Préparation de l'extrait aqueux (EA)

L'extraction solide-liquide ou, l'extraction par solvant, est l'opération fondamentale qui a pour but d'extraire, de séparer ou de dissoudre soit par immersion soit par percolation dans un liquide, un ou plusieurs composants (solide ou liquide) mélangé à un solide.

1.1. Technique d'extraction

1.1.1. Préparation d'extrait méthanoïque

Peser 50g de poudre végétale.

Mettre la poudre dans un Erlen Mayer. Puis ajouter 500ml d'eau distillé à l'aide d'une éprouvette, après mettre un barreau magnétique dans l'Erlen. Ensuite boucher l'Erlen avec du para film et le couvrir avec du papier aluminium. Enfin, mettre dans un agitateur pendant 72heures.

*Les figures ci-dessous illustrent ces étapes.

Figures 12*:* 1ére étape de l'extraction

Après 72heures, la solution est filtrée par papier filtre, le liquide obtenu sera conservé dans une bouteille propre et sèche au réfrigérateur

Figure 13*:* photo de la Filtration

*On met le liquide dans le ballon et on le laisse évaporer puis passer le ballon dans l'étuve à 40°c pendant une nuit, ainsi on obtiendra l'extrait recherché.

Figure 14*:* photos d'évaporation du liquide

*L'extrait va subir la lyophilisation qui est un procédé de conservation, consistant à retirer l'eau contenue dans un aliment ou un produit.

1.1.2. La lyophilisation ou séchage à froid

Ce processus permet d'en sublimer l'eau alors que les ions et les molécules non volatiles resteront sous forme de poudre. Celle-ci pourra être entreposée sous forme solide pour de longues périodes ou resolubilisée dans un volume beaucoup plus petit. Ce même type d'approche permet aussi de déshydrater du matériel biologique (tissu animal, bactéries, plantes, etc.) par séchage à froid, ce qui permet de l'entreposer à long terme.

Figure 15: photo de lyophilisateur

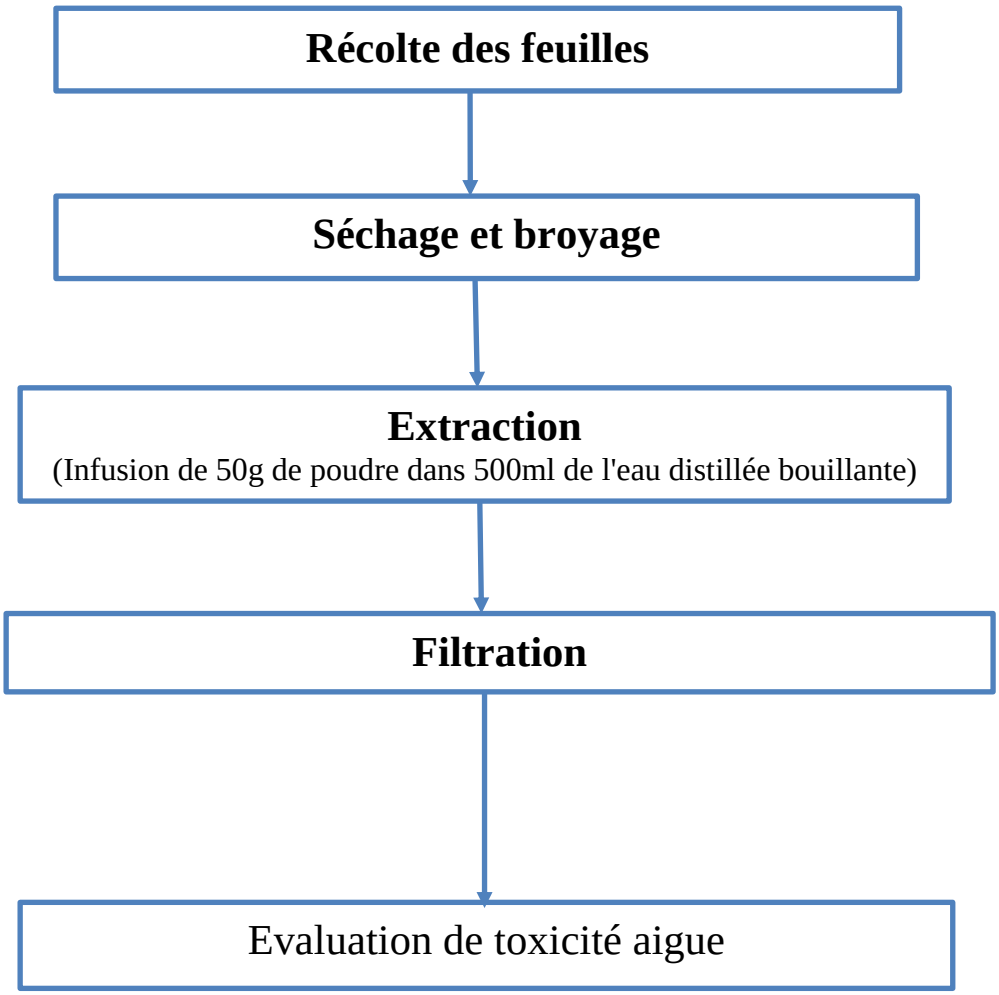

Figure 16 : Schéma général des différentes étapes de préparation de l'extrait aqueux pour l'évaluation de la toxicité aigue

2. Evaluation de la toxicité aigüe :

L'expérimentation a été conduite suivant le protocole OCDE 423. Une dose de 2000 mg / Kg (essai limite) a été administré . Au total, 2 lots de 6 souris femelles ont servi à l'expérimentation.

L'essai limite est utilisé principalement lorsque des informations indiquant que la substance d'essai n'est probablement pas toxique sont disponibles, c.à.d. que la toxicité se situe au-dessus de la dose limite réglementaire. Des informations concernant la toxicité de la substance d'essai peuvent être recueillies à partir de connaissances de substances, produits ou mélanges similaires déjà soumis à essai, prenant en compte l'identité et le pourcentage des composants connus pour avoir une importance du point de vue toxicologique. Quand on ne dispose d'aucune ou de peu d'informations concernant la toxicité, ou lorsqu'on s'attend à une substance toxique, il faut exécuter l'essai principal. 26. En utilisant la marche normale à suivre, une étude d'orientation avec une dose initiale de 2000 mg/kg (exceptionnellement 5000 mg/kg)

La substance d'essai est administrée en une seule dose en utilisant une sonde. Les animaux sont mis à jeun la veille de l'administration de la substance ; on supprime la nourriture, mais pas l'eau, pendant la nuit et pour les souris on supprime la nourriture, mais pas l'eau, pendant 3 à 4 heures. Après la période de jeune, les animaux doivent être pesés et puis la substance d'essai leur est administrée.

Figure 17: Administration orale de l'EA

Les animaux sont observés individuellement une fois pendant les premières 30 minutes et régulièrement pendant les premières 24 heures après le traitement. Une attention particulière s'impose pendant les premières 4 heures et quotidiennement pendant 14 jours après l'administration de la substance.

2.1- Les observations doivent porter sur les modifications de la peau, des poils, des yeux et des muqueuses, ainsi que de l'appareil respiratoire, du système circulatoire, des systèmes nerveux autonome et central, de l'activité somato-motrice et du comportement. L'attention portera en particulier sur l'observation des diverses manifestations de tremblement, convulsion, salivation, diarrhée, léthargie, sommeil et coma. Le poids individuel de chaque animal doit être déterminé peu de temps avant l'administration de la substance d'essai et ensuite au moins une fois par semaine. Les changements de poids doivent être calculés et enregistrés.

2.2- Sacrifice des animaux et prélèvement des organes

- Prélèvement de sang Les souris ont été mis à jeun 24h avant d'être sacrifiés le 14è jour de l'administration de l'extrait aqueux des feuilles de Juniperus Oxycedrus. Le sang de chaque souris a été recueilli immédiatement dans deux sortes de tube de prélèvement :

- Le tube sec a servi à recueillir le sang afin d'obtenir le sérum après centrifugation. Le sérum ainsi obtenu a été conservé à -20°C pour le dosage des paramètres biochimiques

Ces tubes remplis de sang, ont été transportés dans une glacière au laboratoire pour la numération de la formule sanguine.

Prélèvement des organes Juste après le prélèvement du sang, les organes ont été immédiatement prélevés, lavés avec de l'eau physiologique NaCl 0,9% ensuite pesés. Il s'agit du foie et des reins. Ces organes ont été conservés dans du formaldéhyde 10% pour les coupes histologiques

A la fin de l'expérimentation tous les animaux d'essai doivent être soumis à une autopsie à l'échelle macroscopique. Pour chaque animal, toutes les altérations pathologiques macroscopiques doivent être enregistrées

L'examen microscopique des organes (foie, rein) été effectuer, car cet examen peut fournir des renseignements utiles.

2.3- Examen histologique des muqueuses :

La préparation des coupes de tissus comporte plusieurs étapes :

- Prélèvement des portions de I cm de longueur à partir des estomacs des rats, qui seront

Préservées dans des cassettes,

- Fixation au formol à 10%
- Déshydratation qui comprend 6 bains :
- Deux bains d'alcool à 70 % : pendant 1 heure pour chaque bain.
- Deux bains d'alcool à 90 % : pendant I heure pour chaque bain.
- Deux bains d'alcool absolu à 100 % : pendant I heure pour chaque bain
- Eclaircissement par un solvant hydrocarbure, destiné à éliminer les traces d'alcool qui est toluène et comprend 2 bains pendant 1 heure pour chaque bain.
- Imprégnation : les prélèvements sont plongés dans un bain de paraffine liquide chauffé à 56°C pendant 12heurs.
- Disposition en bloc où chaque portion de tissu est placée au milieu d'un moule et recouverte d'une cassette à inclusion, ensuite la paraffine liquide est versée à une température de 56°C et après refroidissement complet le bloc de paraffine est démoulé.
- Section au microtome rotatif qui permet la confection des coupes histologiques réglée a une épaisseur de 5um.
- Etalement des coupes histologiques effectué dans un bain marie. Puis montage des lames qui seront déposés sur une plaque chauffante réglée à 55° pendant environ 10 min.
- La coloration des lames comprend plusieurs étapes :
- Deux bains de Toluène de 7 minutes chacun.

- Trois bains d'alcool de 100% pendant 2 minute et ,90% puis 70% pendant minute chacun.
- Rinçage à l'eau du robinet pendant 3 min.
- Coloration à l 'hematoxyline de harris pendant Imin.
- Rinçage à l'eau du robinet pendant 3 min.
- Coloration à l'éosine pendant 4 min
- Quatre bains d'alcool le 1er à 70%, le 2 -ème à 90% et le 3 -ème à 100% pendant 30 secondes chacun, puis le 4 à 100% pendant 1 min.
- Trois bains de Toluène de 5 min chacun.
- La préservation consistant à déposer la lamelle sur la préparation avec une goutte de milieu de montage.
- Observation des coupes au microscope photonique.
- Les lames sont photographiées par un microscope muni d'un procédé de capture d'figure (MOTIC CO, LTD).
- Les coupes histologiques ainsi que leur lecture ont été réalisées à l’école nationale supérieure Vétérinaire d'EL Alia au sein du laboratoire d'Anatomie-pathologique

PARTIE 03 :

RESULTATS ET DISCUSSION

Chapitre I : Résultats et discussion

1. Effets de l'extrait aqueux de juniperus oxycedrus sur le comportement ;

Aucune mortalité ni signe de toxicité n'a été observé pendant une période de 14 jours d'observation à la suite de l'administration d'une dose unique de 2g/kg par voie orale de la poudre de l'extrait aqueux de juniperus oxycedrus chez la souris NMRI, et la dose létale 50% (DL50) est supérieure à 2g/kg de poids corporel obtenue par l'essai limite selon le protocole 425 de l'OCDE (OCDE, 2006). Les résultats de cette étude ont permis d'estimer la DL50 de cet extrait à une concentration supérieure à 2 g/kg. Cette valeur le place dans la catégorie IV selon la classification de la toxicité aiguë de l'OMS, qui comporte quatre catégories (allant de hautement toxique : catégorie I, à non toxique : catégorie IV) et permet par conséquent de le qualifier notre extrait comme étant non dangereux.

2. Effets de l'extrait aqueux de juniperus oxycedrus sur le comportement ;

L'administration orale des extraits aqueux de la plante juniperus oxycedrus à la dose de 2000 mg /kg n'a pas entrainé la mort des souris NMRI ; les observations n'ont révélé aucun signe de toxicité (asthénie ; de somnolence : diarrhée ou réduction de la mobilité)

Tableau 01 : *Etat générale des animaux après administration de l'extrait aqueux de juniperus oxycedrus*

Paramètres	Lot témoin	Lot traité à 2000 mg/kg
Nombre d'animaux	6	6
Mobilité	Normal	Normal
Vomissement	Absence	Absence
Diarhée	Absence	Absence
Nombre de morts	Aucune	Aucune

3. *Evolution du poids corporel*

Les résultats de l'évolution pondérale exprimés en gramme, de tous les groupes d'animaux aux 7 ème et 14 ème jours du traitement sont présentés dans le **Tableau 01**

Tableau 02: Evolution du poids des souris (g) en fonction du traitement (M±SEM).

Groupes	**Jours**		
	J 0	**J 7**	**J 14**
Groupe I	*22*±0,44 (A ; a)	25,25±0,28 (B ; a)	28,72±0,23 (C ; a)
Groupe II	22,27±0,54 (AB ; a)	25,32±0,52 (A ; b)	29,17±0,54 (B ; b)

- *Le changement des lettres en majuscule indique une différence significative entre les colonnes au seuil de 0,05.*
- *Le changement des lettres en minuscule indique une différence significative entre les lignes au seuil de 0,05.*

Le début de l'expérimentation (j0), a été marqué par un poids homogène (22±2g) pour tous les groupes, durant la 1ère semaine (j7), nous avons enregistré un gain pondéral régulier chez tous les groupes de souris (10,28%, 5,02%, 2,06%, 4, 62% et 11,02% respectivement pour chaque groupe), cette augmentation a continué durant la 2ème semaine d'expérimentation (j14).

Le changement du poids corporel est utilisé comme un indicateur des effets indésirables des composés chimiques. La perte du poids est corrélée à l'état physiologique de l'animal. La réduction du poids peut être expliquée par une réduction de la consommation des aliments, mais aussi par les possibilités d'interactions dose/absorption et par la diminution de la quantité de nourriture absorbée. (Hilaly et al., 2004).

L'augmentation du poids corporel au cours des 14 jours après le traitement à dose unique de 2000mg/kg par voie orale de l'extrait aqeux de juniperus oxycedrus n'a pas des effets sur le ralentissement de la croissance des souris NMRI.

4. Poids des organes

Les résultats de L'examen macroscopique des différents organes après 2 semaines du traitement sont présentés dans le Tableau...

Tableau 03 : *poids des organes des souris NMRI traitées et non traitées par les extraits aqueux de la plante juniperus oxycedrus*

Organes	Poids des organes (g)	
	Lot témoin	Lot traité (2000 mg/kg)
Foie	5,55 ± 0,07	5,5 ± 0,06
Rein	0,47 ± 0,01	0,47 ± 0,02

Après l'examen macroscopique des différents organes prélevés, on a observé que leurs tailles et leurs formes sont normales ; et les valeurs de la masse relative des reins, du foie ont montré aucune variation des reins et du foie, chez les souris traitées par rapport aux témoins. Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux de la plante juniperus oxycedrus n'a pas d'effets sur les organes mesurés. Généralement, le changement du poids des organes internes est un indice de toxicité après l'exposition à une substance toxique **(Raza et al., 2002).**

5. Evaluation des paramètres biochimiques :

L'hépatotoxicité, ou lésions hépatiques généralement causée par des hépatotoxines, qui peuvent être des médicaments, compléments alimentaires, plantes et des produits chimiques. Les lésions hépatiques sont un problème croissant dans le monde entier. (**Thompson et al., 2017**). Le foie est la première cible de la toxicité et le premier organe exposé à tout ce qui est absorbé dans l'intestin grêle ; il métabolise les substances étrangères à des composés qui peuvent être hépatotoxiques. **(Rhiouani et al. 2008).** Le foie travaille en association avec les reins pour éliminer les substances toxiques du sang. **(Tulsawani, 2010).**

Une étude de la fonction rénale et hépatique peut donc s'avérer utile pour évaluer les effets toxiques des plantes médicinales. Ces tests comprennent principalement la détermination de l'ASAT ou GOT, ALAT ou GPT, CRE, UREE et autres **(Tilkian, 1979)** et toute nécrose des cellules hépatiques conduit à une hausse significative des enzymes ASAT, ALAT dans le sérum sanguin. **(Adeneye et al. 2006)**

Après une durée d'expérimentation de 14 jours durant laquelle les souris des lots traités ayant

reçu une dose journalière correspondante à 2g/kg de l'extrait l'extrait aqueux de la plante juniperus oxycedrus, un prélèvement sanguin à jeun a été réalisé sur chaque souris, et les résultats du dosage des différents paramètres biochimiques sont présentés dans les tableaux suivants :

Paramètres	Témoin	Traité à la Dose (2000mg/kg)
ASAT(UI/L)	72.04±2.45	64.12±1.45
ALAT(UI/L)	86.12±3.24	54.43±4.24
Urée(mg/L)	0.45±0.02	0.44±0.04
Créatinine(mg/L)	7.05±0.10	7.25±0.13

Tableau 04: paramètres biochimiques des souris NMRI traitées et non traitées par les extraits aqueux de la plante *juniperus oxycedrus*

Les résultats obtenus après dosage des paramètres des biomarqueurs rénales : urée et créatinine n'ont montré aucune différence statistiquement significative de leurs valeurs après comparaison entre le lot témoin et le lot expérimental, $p>0,05$ De même, comme le révèlent les dosages des paramètres hépatiques n'ont pas perturbé le métabolisme hépatique. Les résultats obtenus après dosage des paramètres : GOT (ASAT) et GPT (ALAT) révèlent une différence significative représentée par une diminution chez les souris traitées par rapport à ceux du lot témoin. Ces résultats peuvent être une indication des propriétés hépatoprotectrices de juniperus oxycedrus.

La rutine, la lutéoline et l'apigénine sont connus pour avoir des effets hépatoprotecteurs **(Calil Brondani et al., 2017).** Leurs présences dans les extraits de Jujibier identifiées par HPLC peut expliquer l'effet non hépatotoxique de ces extraits. Les espèces suivants : J. phoenicea (Abdel-kader et al., 2017), J. communis (Manvi et Garg, 2010; Ved et al., 2017; Amresh Gupta et al., 2017) ont été précédemment signalé pour avoir des effets hépato protecteurs et peuvent être utilisés comme des agents thérapeutiques.

6. *Histologie du foie et des reins des souris*

Le poids des organes (foie, reins) chez les rats traités ne diffèrent pas significativement de ceux du groupe témoin. Par conséquent, un examen de sections du foie et du rein prélevés est nécessaire afin de détecter d'éventuels changements microscopiques. Les coupes histologiques (Figure 22,23, 24, 25) des souris traitées avec l'extrait aqueux de la plante juniperus oxycedrus n'ont présenté aucune particularité et l'aspect physiologique des tissus a été maintenu.

L'examen histologique affirme l'hypothèse de la faible toxicité des extraits et la possibilité d'utilisation de la plante juniperus oxycedrus à des fins thérapeutiques.

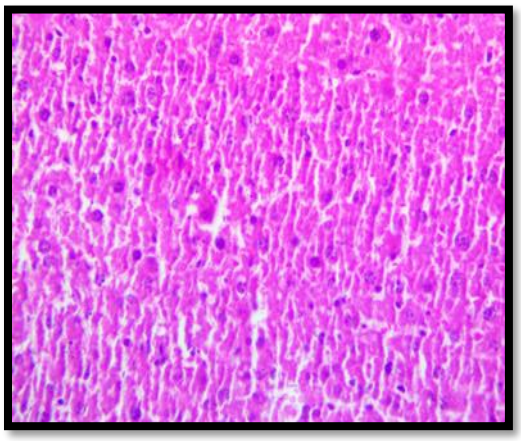

Figure 18 : Coupe histologique HE Foie Témoin (x 20)

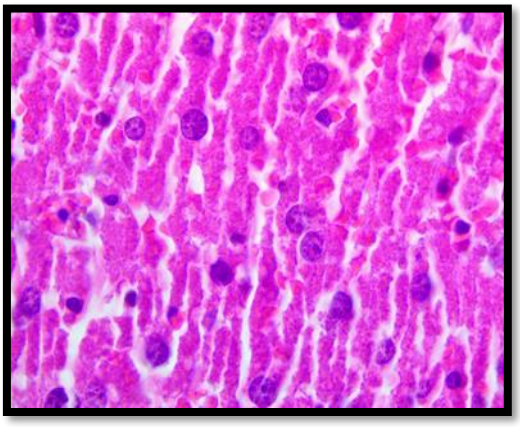

Figure 19 : Coupe histologique HE foie Témoin (x 10)

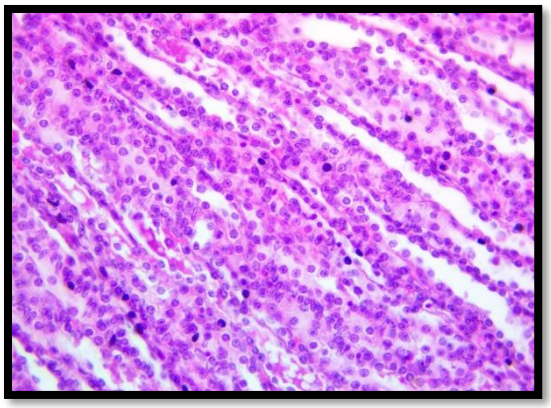

Figure 20 : Coupe histologique HE rein Témoin (x 20)

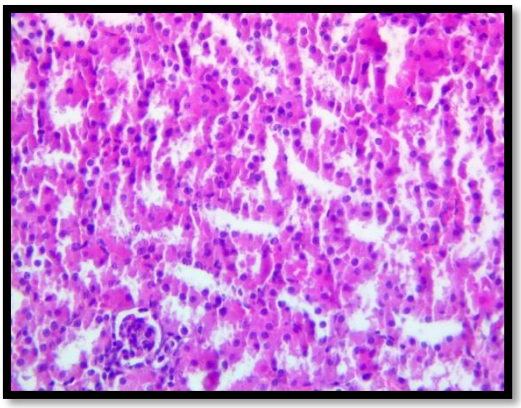

Figure 21 : Coupe histologique HE rein Témoin (x 10)

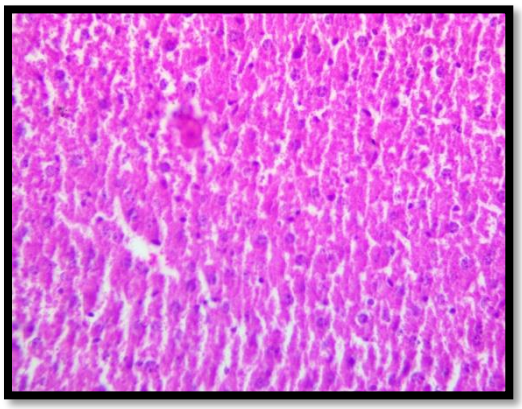

Figure 22 :Coupe histologique (foie) traité par J. OXYCEDRUS 2000mg/kg (× 10)

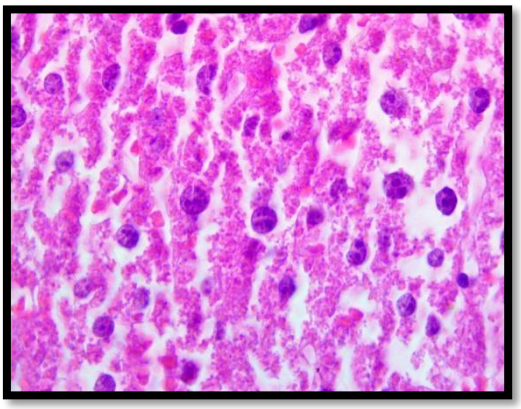

Figure 23 : Coupe histologique (foie) traité par J. OXYCEDRUS 2000mg/kg (× 40)

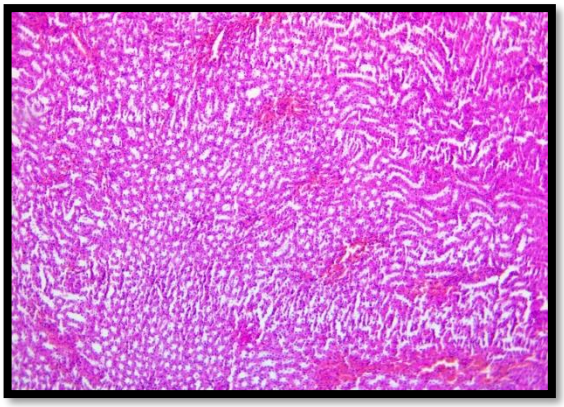

Figure 24 : Coupe histologique (rein) traité par J. OXYCEDRUS 2000mg/kg (× 10)

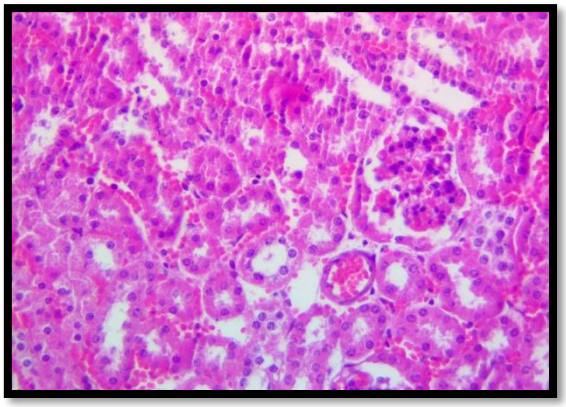

Figure 25: Coupe histologique (rein) traité par J. OXYCEDRUS 2000mg/kg (× 20)

Figures 18-19-20-21-22-23-24-25 : Coupes histologiques des reins et des foies des souris témoins et traitées avec l'extrait aqueux de juniperus oxycedrus

Conclusion générale

Les plantes médicinales représentent un champ d'expérimentation prometteur pour de nouvelles solutions. Pour cela, notre travail rentre dans le cadre de la valorisation des ressources naturelles en Algérie vu que notre pays a une biodiversité très riche. Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail était la vérification de la sécurité de l'usage traditionnel de *l'extrait aqueux de juniperus oxycedrus* comme plante médicinale, pour cela nous nous sommes intéressés à l'étude de la toxicité aigüe afin d'élucider la présence des effets toxiques conduisant à la mortalité et à l'apparition des signes de toxicité chez des souris de souche NMRI.

L'étude menée a été de contribuer à l'évaluation de la toxicité aiguë l'extrait aqueux de juniperus oxycedrus, sur des souris femelles albinos pour la détermination de la DL50 et les observations faites sur la morphologie de l'animal. L'étude expérimentale, nous a permis de noter un pourcentage de mortalité nul, et tous les paramètres étudiés ont montré que l'extrait de plante est bien toléré par les souris.

A la lumière de ces résultats, on peut considérer, sous réserve, que l'espèce J. oxycedrus pourrait être une plante non toxique à la dose de 2g/kg. Un premier résultat qui ouvre d'autres pistes de recherches concernant cette espèce. Les résultats obtenus dans ce travail ne constituent qu'une première étape dans l'évaluation de la toxicité des extraits du genévrier oxycèdre et il est souhaitable de réaliser des tests de toxicité chroniques (test de longues durées), sur d'autres animaux de laboratoires comme les rats ou les hamsters et à plusieurs doses pour déterminer la dose létale des extraits. Donc études plus approfondies in vivo sur la toxicité des extraits de Juniperus oxycedrus seraient nécessaires, à réaliser dans les années à venir, pour mieux comprendre le mécanisme d'action des molécules bioactives de cette plante sur l'organisme, et de déceler est- ce l'oxycèdre est réellement une plante toxique ou non.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

(A)

1) **Abdel-Kader, M.S., Alanazi, M.T., Bin Saeedan, A.S., Al-Saikhan, F.I., Hamad, A.M. (2017)** Hepatoprotective and nephroprotective activities of Juniperus sabina L. aerial parts. J P P Res. 5(1): 29-39.
2) **Abderrazak, M., & Joël, R. (2007).** La botanique de A à Z. *Dunod. Paris, p177*
3) **dénot I, (2014).** Le pharmacien et les plantes, le cahier de l'ordre des pharmaciens. Éditorial d'Isabelle Adenot, 2-3.
4) **ALI-DELLILE L., 2013.** Les plantes médicinales d'Algerie. Berti Edition Alger 6_11.
5) **Amresh Gupta, A.V., Singh Rawat A. K. (2017)** Antioxidant and hepatoprotective potential of phenol-rich fraction of Juniperus communis Linn. leaves. Pharmacogn Mag. 13(49): 108- 113.
6) **Anne-Sophie Nogaret-Ehrhart, (2003).** La Phytothérapie Se Soigner Par Les Plantes Groupe Eyrolles, 2003, ISBN 2-7081-3531-7. Suisse. P : 25-30

(B)

7) **Baba aissa F. (2018).** *Guide de botanique médicale de la flore méditerranéenne et nord-africaine.* Alger: Hibr éditions.19-228p
8) **Bahorun, T. (1997).** Substances naturelles actives: la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle.AMAS.Food and agricultural rsearch council.*Reduit. Mauritius*
9) **Barka I (2017).** Mémoire sur l'inventaire des plantes médicinales de la réserve de Chasse de Moutas à Tlemcen. Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master. Université Abou Bakr Belkaid. Tlemcen.
10) **Becker M., Picard J.-F., Tim bal J. (1982).** Larousse des arbres et arbustes. Librairie
11) **BELKACEM Zeyneb,** Thèse doctorale du Contribution à l'étude du cortège floristique de l'espèce Juniperus Oxycedrus (Cupréssacées) dans la région de Tlemcen, Université BIJAIA, 2015, p10 – p17.
12) **Bismuth, C., Baud, F., Fréjaville, P.P., Garnier, R. (1987).** Toxicologie clinique. Paris : Flammarion Médecine Sciences. 956p
13) **Bouderba, N. (2016).** *Etude ethnobotanique,écologique et activés biologiques de la coloquinte(Citrullus colocynthis,L)et du contenu floristique de la région de Béchar.Thés en vue de l'obtention du diplome de doctorat.* Mascara: Université Mustapha

Stambouli.132p.

14) **Bouhlal K, Meynadier JM, Peyron JL, Peyron L, Marion JP, Bonetti G, Meynadier J.**

15) **BRUNETON J., 1999 _** Pharmacognosie - Phytochimie, Plantes médicinales, Editions Tec & Doc, Editions médicales internationnales, 1120 p. (ISBN 2- 7430-0315-4).

16) **Bruneton, J. (1999).** Pharmacognosie. Phytochimie - plantes médicinales. 3èmeEdit. Paris.

17) **Bruneton, J. (2009).** Pharmacognosie, photochimie, plantes médicinales (4e éd.). *Tec & Doc/Lavoisier, Paris*, 279-281p.

18) **Brus, R., Coppi, A., Gutierrez, E., Haywood, V., & Moreno, J. (2011).** The Red List of Italian Vascular Flora. Informatore Botanico Italiano, 43(2), 203-250.

(C)

19) **Chabrier J-Y (2010).** Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Sciences pharmaceutiques. P.22.

20) **CIEUR CHRISTINE., 2012 _** Dr. Alain Carillon. La plante médicinale – notion de totum – implication en phytothérapie clinique intégrative. Ph., Société internationale de médecine endobiogénique et de physiologie intégrative. (Mars 2012)

21) **Coffi, A., Philippe, R., Zannou Boukari, E. T., & Glitho, I. (2012).** Efficacité des composés métabolites secondaires extraits des folioles du palmier à huile contre les larves de la mineuse des feuilles, Coelaenomenodera lameensis (Coleoptera: Chrysomelidae). *Numéro spécial Productions Végétales et Animales et Economie et Sociologie Rurale*, 56-65p

22) **Cuendet, M. (1999).** *Recherche de nouveaux composés capteur de radicaux libres et antioxydants à partir d'une plante d'Indonésie: Fragraea blumei (Loganiaceae) et de trois plantes d'altitude: Bartsia alpina (Scrophulariaceae), Loiseleuria procumbens (Ericaeae) et Campanula* (Doctoral dissertation, Université de Lausanne, Faculté des sciences).

23) (D)

24) **Delille (2010**). Les plantes médicinales d'Algérie. Ed.Berti. Alger

25) **DELILLE L., 2007** - Les plantes médicinales d'Algérie. Éd.BERTI, Alger,122 P.

26) **DONALD P., 2000 _** Medicinal plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health. Briskin. American Society of Plant Physiologists

27) **Dutertre, J. (2011).***Enquete propesctive au sein de la population consultant dans les*

cabinets de médecine générale sur l'ile de réunion: à propos des plantes médicinales . France: Univ.Bordeaux 2-victor segalen U.F.R des sciences médicales(thèse doctorat).33p.

(E)

28) **Eder B, Wahir SG,Lidlhon H, Caroline T, Fernanda RG. (2008).** *Bioactive pentacyclic Triterpenes from the stems of combretum laxum.Molecules.*2717-2728p.

(F)

29) **Farjon, A. (2005).** Monograph of Cupressaceae and Sciadopitys. Royal Botanic Gardens, Kew.

30) **Farnsworth, N. (1994).***Ethnopharmacology and drug development in ethnobotany and the search for new drugs.* Wiley chichester: ciba foundation symposium.42-59p **Fernândez A., Ortuilo I., Martos A., Fernândez C. (1996).** Saber y utilizacién de plantas en la provincia de Jaén. Campafia de 1993. Boletmn de!Instituto de Estudios Giennenses, 161, 199-318. Fiavonoids in Health and Disease, 10 : 253-276.

(G)

31) **Gilles, G. (2004). Notions de Toxicologie. Québec** : Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail du Québec. 67 p.

32) **Guerra, H. E., Carmen, L. M., & Garcia, V. R. (1987).**Determination by gas chromatography of terpenes in the berries of the species Juniperus oxycedrus L. and J. Sabina L. Journal of Chromatography, 396, 416–420.

(H)

33) **Hadi, M. (2004).** La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère pro-oxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. *Thèsede doctorat à l'université Louis Pasteur*.

34) **Hans, W. K. (2007).** 1000 plantes aromatiques et médicinales. *Terre édition*, 6-7p.

35) **Hilaly, J.E., Israili, Z.H., Lyouss, B., 2004**. Acute and chronic toxicological studies of Ajuva Iva in experimental animals. Journal of Ethnopharmacology, 91: 43–50.

36) **Holmberg, B., Högberg, J., Johanson, G. (2000).** La Toxicologie. Définitions et Concepts. In Encyclopédie de Sécurité et de Santé au Travail. Organisation Internationale du Travail, Genève

37) **Hopkins W.G. (2003).** *Physiologie végétale.*Paris: Ed.Boeck et Lancier SA.514p

(I)

38) **Innocenti, M., Gallori, S., Giaccherini, C., Ieri, F., & Vincieri, F. F. (2007).** Evaluation of the phenolic content in the aerial parts of different Juniperus species.

Fitoterapia, 78(2), 253-255.

39) **Iserin, P., Masson, M., Restellini, J. P., Ybert, E., De Laage de Meux, A., Moulard, F., ... & Botrel, A. (2001).** Larousse des plantes médicinales identification, préparation, soins. *Editions Larousse, Paris*, p15

(K)

40) **Klimko, M., Kallio, H. P., & Laakso, I. (2007).** Essential oils as sources of wood preservatives. Holzforschung, 61(3), 216-222.

41) **Kumar, S., Pandey, A.K., (2013).** Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. The Scientific World Journal, 2013, e162750. https://doi.org/10.1155/2013/162750

42) **KUNKELE U et LOBMEYER T.R., 2007 _** Plantes médicinales, Identification, Récolte, Propriétés et emplois. Edition parragon Books L tol :33 _ 318**.**

(L)

43) **Langenheim, J. H. (1994)**. Higher plant térpenoides: a phytocentric overview of their ecological roles. *Journal of chemical ecology*, *20*(6), 1223-1280p

44) **Larousse,** 151-152 et 194-195.

45) **Lauwerys, R.R. (2003).** Toxicologie industrielle et intoxication professionnelles, Paris : Masson. 12p

46) **Lebham,T.(2005).** *Mémoire du labrtoire d'ecophsiiologie et de biotechenologie des halophytes et des Algier au sein d l'institut universitaire Europeén de la Mes(IUEM).* université de Bretagne Occidentale (UBO).

47) **Lebreton, P., Bayet, C. &Muracciole, M. (1991).** Le statut systématique du Genévrier

48) **Loizzo, M. R., Saab, A. M., Tundis, R., Statti, G. A., Menichini, F., Lampronti, I., ... & Cinatl, J. (2008).** Phytochemical analysis and in vitro antiviral activities of the essential oils of seven Lebanon species. Chemistry & biodiversity, 5(3), 461-470.

49) **Loizzo, M. R., Tundis, R., Conforti, F., Saab, A. M., Statti, G. A. and Menichini, F. (2007).** Comparative chemical composition, antioxidant and hypoglycaemic activities of Juniperus oxycedrus ssp. Oxycedrus L. berry and wood oils from Lebanon. Food Chem. 105: 572-578

(M)

50) **Macheix, J., Fleuriet, A., & Jay-Allemend, C. (2005).** *Les composés phénoliques des végétaux un exemple de métabolites secondaire d'importance économique.presses polytechnologiques et universitaires romandes.* p4-5.

51) Mahmoudi, X. (1992). *La thérapeutique par les plantes* . Blida: ed polais du livre**.**

52) Mansour, A. (2009). *Investigation phytochimqe de l'extrait n-batanol de l'expece centaurea africana.Mémoire de majister.Univ costantine.* 8p.

53) Mansouri, H., Asri, Y., & El Mousadik, A. (2010). Juniperus oxycedrus L. in Morocco: Ethnobotanical survey, chemical composition of essential oil and genetic diversity. Genetic Resources and Crop Evolution, 57(5), 699-708.

54) Manvi, Garg GP. (2010) Screening and evaluation of pharmacognostic, phytochemical and hepatoprotective activity of Juniperus communis linn. stems. Int J Pharma Bio Sci. 1(3).

55) Marija, K., Dule, N., Dragica, R., Ljiljana, D., & Milos, P. (2011). Composition of essential oil of Juniperus communis L. grown in Serbia. Journal of essential oil research, 23(1), 42-46.

56) Miceli, N., Taviano, M. F., Giuffrida, D., Trovato, A., & Tzakou, O. (2009). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from wild and cultivated Ruta chalepensis L. Fitoterapia, 80(7), 437-441.

57) MOREAU B., 2003 _ maître de conférences de pharmacognosie à la faculté de Pharmacie de Nancy. Travaux dirigés et travaux pratiques de pharmacognosie de 3ème année de doctorat de pharmacie.

58) Morigane (2007). Grimier des plantes. P. 6-7**.**

(O)

59) OCDE. (1979). Résumé des considérations du rapport des groupes d'experts de l'OCDE sur la toxicologie à court et à long terme. In : Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Paris: OCDE.P. 1-15.

60) OCDE. (2008). Étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. In : Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Paris : OCDE. P. 1-14.

61) OCDE. (2009). Études de toxicité chronique. In : Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. Paris : OCDE.P.1-16.

62) Ogbera A.O., Dada O., Adeyeye F. And Jewo P.I. (2010). Complementary and Alternative medicine use in diabetes mellitus. *West African* Journal *of Medicine*. **29**:158–162.

63) Oliver J. A. (1986). Opportunities for using fewer animals in acute toxicity studies. In Chemicals Testing and Animal Welfare (The National Chemicals Inspectorate). Sweden : Solna.P. 119-142.

64) OMS. Le diabète. WHO. (2012). Diabetes, World Health Organization, Geneva, Suisse.

65) Orav, A., Stulova, I., Kailas, T., & Müürisepp, M. (2010). Effect of storage on the essential oil composition of Myrtus communis L. berries. Journal of agricultural and food chemistry, 58(23), 12320-12323.

66) Ouis,N. (2015). *Etude chimique et biologique des huiles essentielles de Coriandre, de Fenouil et de Persil.* Thèse doctorat, Faculté des sciences exactes et appliquées de chimie.5-19p oxycèdre Juniperus oxycedrus L. (Cupressacées): Une contribution d'ordre biochimique et biométrique. Lazaroa 12: 21-42

(P).F (Pharmacopée Française)., 2013 - Tisanes.

67) Pandey, K.B., Rizvi, S.I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. Oxid. Med. Cell. Longev. 2, 270–278.

68) PRESCRIRE., 2007 _ Bien utiliser les plantes en situations de soins, numéro spécial été, T. 27, n° 286

(Q)

69) Quezel,P. et Santa, S. (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Ed Centre National de la recherche scientifique. 34-36 p

(R)

70) Raza, M., Al-Shabanah, O.A., El-Hadiyah, T.M., Al-Majed, A.A. (2002). Effect of prolonged vigabatrin treatment on hematological and biochemical parameters in plasma, liver and kidney of Swiss albino mice. Scientia Pharmaceutica ,70 :135–145.

71) Ruckebusch,Y.(1981). Physiologie, pharmacologie, thérapeutique animales. Paris : Maloine.380p.

(S)

72) Sanago, R. (2006).*Le role des plantes médicinales en médecine traditionnelle* . Faculté de médecine de pharmacie et d'odonstomatologie université de Bamako.

73) Sanchez de Medina F., Gamez M. J., Jimenez I., Jimenez J.,Osuna J. I., Zarzuelo A. (1994). Hypoglycemic activity ofjuniper bernes. Planta Medica, 60 :197-200

74) Schauenburg, P., & Paris, F. (2005). *Guide des plantes médicinales: analyse, description et utilisation de 400 plantes*. Del chaux et Nestlé.396p.

75) Seca, A. M., Grigore, A., Pinto, D. C., Silva, A. M., Kijjoa, A., & Neto, C. P. (2008). Chemical composition and trypanocidal activity of Juniperus brevifolia (Seub.) Antoine. Phytomedicine, 15(2-3), 188-191.

76) SIMON Y., 2001 _ Mills, Evidence for the clinician - a pragmatic framework for

phytotherapy, The European Phytojournal - ESCOP, Issue 2.

77) **Swanston-Flatt S. K., Day C., Bailey C. J., Flatt P. R. (1990).** Traditional plant treatments for diabets. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. Diabetologia, 33 :462-464

(T)

78) **Tavares L, Gordon J, Fortalezasa S, Stewart D, Ricardo BF, Cláudia N. (2012).**The neuroprotective potential of phenolic-enriched fractions from four Juniperuse species found in Portugal. Food Chemistry, 135 (2): 562-570

79) **Taviano, M. F., Miceli, N., Giuffrida, D., Trovato, A., & De Pasquale, R. (2013).** Juniperus oxycedrus L. subsp. Oxycedrus from Sicily: essential oil composition and in vitro biological activity. Natural product research, 27(21), 1991-1995.

80) **Thompson, M., Jaiswal, Y., Wang, I., Williams, L., 2017**. Hepatotoxicity: Treatment, causes and applications of medicinal plants as therapeutic agents 8.

81) Toxicologie analytique et clinique 31 (2) 129-133 2019

82) **Tron, I., Piquet, O., Baert, A., Mouton, C. (2002)**. Toxon Manuel de Toxicologie. Guide technique. ADEME: Angers. 128p.

(V)

83) **Ved, A., Gupta, A., Rawat, AK. (2017)** Antioxidant and Hepatoprotective Potential of Phenol-Rich Fraction of Juniperus communis Linn. Leaves. Pharmacogn Mag. 13(49): 108- 113.

84) **Viau, C.and Tardif,R.(2003). Toxicologie. In** : Environnement et santé publique – fondements et pratiques. Paris.119-143.

(W)

85) **WICHTL M., ANTON R., 2003 _** Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique, 2ème édition, Ed. TEC & DOC, 2003.

(Z)

86) **Zbalah, H., & Belarbi, Y. (2018).***effet de sechage des plantes médicinales de la famille des lamiacées(romarin) sur l'activité antibactérienne.* mostaganeme: mémoire présent pour l'obtention de diplome de master en biologie. université abdelhamide ibn badis .p6

87) **Zeggwagh AA, Lahlou Y, Bousliman Y, 2013**. Enquete sur les aspects toxicologiques de la phytotherapie utilisee par un herboriste à Fes, Maroc [Survey of toxicological aspects of herbal medicine used by a herbalist in Fes, Morocco]. Pan Afr Med J. 2013

Mar 30;14:125. French. doi: 10.11604/pamj.2013.14.125.1746. PMID: 23734270; PMCID: PMC3670180.