

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Vétérinaires

## Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master

en

Médecine Vétérinaire

THEME

Evaluation de la toxicité et de l'activité  
pharmacologique de l'extrait aqueux d'*Artemisia  
campestris*

Présenté par :

ZAIRI Hanane

LAMARA Hanine

Soutenu publiquement, le 04/07/ 2023 Devant les jury :

Mr. KHELLAF Djamel	Professeur	ENSV	Président
Mr. ZAOUANI Mohamed	MCA	ENSV	Promoteur
Mme. HANI Fatma Amira	MCA	ENSV	Examinatrice

## Déclaration sur l'honneur

Je soussignée **Mlle ZAIRI Hanane**, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toute les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, cursive letters, positioned below the word 'Signature'.

## Déclaration sur l'honneur

Je soussignée **Mlle LAMARA Hanine**, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toute les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'H' followed by a surname, all written in a cursive style.

# Remerciement

Avant toutes choses, je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donné la force et la patience.

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance envers notre promoteur, M. ZAOUANI

Mohamed, MCA à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire, pour son engagement, son expertise et son soutien tout au long de ce mémoire. Votre guidance précieuse, vos conseils avisés et votre disponibilité ont été d'une importance capitale dans l'élaboration de ce travail de recherche. Nous vous sommes sincèrement reconnaissants pour votre confiance et pour nous avoir offert cette opportunité d'apprentissage.

Nous adressons également nos sincères remerciements aux membres du jury, en particulier à

Mme HENNi Fatma Amira, MCA à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire, pour avoir accepté de présider le jury, et à Mme ZENAD Wahiba, MCD à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire, pour avoir examiné ce mémoire. Nous sommes extrêmement reconnaissants pour le précieux temps que vous nous avez accordé, ainsi que pour votre expertise et vos commentaires constructifs lors de l'évaluation de ce travail. Votre contribution a considérablement enrichi notre mémoire et nous a permis d'améliorer sa qualité. Votre expertise et votre intérêt pour notre recherche ont été d'une valeur inestimable.

Nous souhaitons également exprimer notre profonde gratitude envers Monsieur Rachid, responsable du laboratoire histologique, et Mme Ainouz, pour leur soutien technique et logistique indispensable. Leur disponibilité et leur expertise ont joué un rôle clé dans la réalisation des analyses et des études histologiques de ce mémoire. Nous tenons également à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce projet de recherche. Votre soutien, vos conseils et votre précieuse contribution ont été d'une aide inestimable.

## **Dédicaces**

Je dédie ce travail à mes chers parents, dont le soutien inconditionnel et les encouragements ont été la clé de ma réussite. Votre amour et votre dévouement ont été ma source d'inspiration tout au long de ce parcours académique.

Je souhaite également dédier ce mémoire à mon frère Hicham et ma sœur Dounia, qui ont toujours été là pour moi, me motivant et me rappelant l'importance de persévérer. Votre soutien constant et votre confiance en moi ont été essentiels pour surmonter les défis.

Merci à ma famille, qui a été mon roc et ma plus grande source de bonheur. Votre amour, vos encouragements et votre croyance en mes capacités ont fait de ce moment une réalité. Je vous suis profondément reconnaissante pour tout ce que vous avez fait.

**ZAIRI Hanane**

## Dédicaces

Je ressens une profonde gratitude envers toutes les personnes qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours, celles qui m'ont encouragé à viser toujours plus haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et une immense reconnaissance que je dédie humblement ce travail.

Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance envers mes chers parents qui ont toujours été là pour m'encourager, qui ont fait tant de sacrifices, qui m'ont soutenu et prodigué de précieux conseils tout au long de ma vie. Que Dieu vous bénisse et vous préserve en bonne santé. Votre amour et votre soutien inconditionnels sont une source d'inspiration constante pour moi.

À mon frère yacine et mes sœurs fatima et asma je leurs souhaite beaucoup de succès dans leur vie.

À ma grand-mère Que Dieu ait son âme

À mon binome hanane qui je ne pourrais pas réaliser ce travail sans elle.

À mon enseignante madame Elaihar saliha qu'elle maintient toujours le contact avec moi et à tous mes enseignants depuis le primaire, au lycée et à ceux de l'ENSV.

À tous mes amis randa, khadidja, fatna, safia, maria, bouchra, yosra, meriem, zineb et safa.

À tous ce que j'aime et à tous ceux qui ont été positifs à mon égard.

**LAMARA Hanine**

# Table des matières

Introduction Générale .....	1
1 Chapitre 01 : La plante <i>Artemisia campestris</i> .....	5
1.1 Introduction .....	5
1.2 Généralité .....	19
1.3 Description botanique .....	5
1.4 Systématique de la plante .....	6
1.5 Répartition géographique .....	7
1.6 Composition chimique .....	7
1.7 Utilisation traditionnelle d' <i>Artemisia campestris</i> .....	9
1.8 Etude pharmacologique.....	9
1.8.1 Activités biologiques .....	10
1.8.2 Activité antibactérienne .....	10
1.8.3 Etude Toxicologique.....	13
2 Chapitre 02 : Généralités du foie .....	18
2.1 Rappels sur l'anatomie, l'histologie et physiologique du foie .....	18
2.1.1 Anatomie du foie .....	18
2.2 Histologie du foie .....	19
2.2.1 Cellules du foie.....	19
2.3 Physiologie du foie .....	23
2.3.1 Synthèse et stockage .....	23
2.3.2 Fonction d'épuration et d'élimination .....	23
2.3.3 Fonction de détoxification.....	24
2.3.4 Fonction immunitaire.....	24
2.3.5 Fonction hématopoïétique.....	26
2.3.6 Formation et excrétion biliaire .....	26
2.3.7 Fonction métabolique.....	26
2.4 Atteintes hépatiques .....	27
2.4.1 Hépatite médicamenteuse.....	27
2.4.2 Hépatite cholestatique .....	28
2.4.3 Hépatite cytolytique .....	28
2.4.4 Hépatite mixte .....	28
2.4.5 Cancer du foie.....	28
2.4.6 Facteurs du risque .....	29

2.5	Toxicité de l'alloxane .....	29
2.6	Marqueurs hépatiques (marqueurs biochimiques).....	30
2.6.1	Transaminases .....	30
2.6.2	Phosphatase alcaline .....	31
2.6.3	Bilirubine.....	32
2.6.4	Gamma-glutamyl-Ttansférase (GGT).....	32
2.7	Stresse oxydative .....	33
2.8	Radical libre .....	33
2.9	Sources radicalaires .....	34
2.9.1	Source interne.....	34
2.9.2	Source externe .....	34
3	Chapitre 03 : Généralités sur les reins .....	37
3.1	Introduction .....	37
3.2	Anatomie des reins.....	37
3.2.1	Localisation et Structure externe .....	37
3.2.2	Structure interne des Reins.....	37
3.3	Système vasculaire rénal .....	39
3.4	Unité fonctionnelle .....	40
3.4.1	Néphron.....	40
3.4.2	Voies urinaires associées .....	41
3.5	Maladies et affections des Reins .....	42
3.5.1	Insuffisance rénale aiguë et chronique.....	42
3.5.2	Néphrite et glomérulonéphrite.....	42
3.5.3	Hypertension rénale .....	42
3.6	Diagnostic et traitement des Maladies Rénale.....	43
3.6.1	Examens médicaux pour évaluer la fonction rénale .....	43
3.6.2	Approches médicales pour traiter les maladies rénales .....	43
3.6.3	Dialyse rénale et transplantation rénale .....	43
3.7	Conclusion.....	43
4	Chapitre 04 : Matériel et méthodes.....	46
4.1	Problématique et Objectifs .....	46
4.2	Matériel d'étude.....	47
4.2.1	Matériel végétal .....	47
4.2.2	Matériel biologique.....	47
4.2.3	Matériel non biologique .....	48

4.3	Méthodes .....	50
4.3.1	Préparation de l'extrait aqueux.....	50
4.3.2	Préparation de lot des rats .....	51
4.3.3	Méthode d'administration des extraits aqueux de la plante (gavage).....	51
4.3.4	Méthode d'autopsie et de préparation des lames.....	52
5	Chapitre 05 : Résultats et discussion .....	61
5.1	Résultats et discussion de l'étude de la toxicité générale aiguë .....	61
5.1.1	Résultats .....	61
5.1.2	Discussion .....	61
5.2	Action de l'extrait sur l'évolution pondérale .....	61
5.3	Etude histologique .....	62
5.3.1	Foie .....	62
5.3.2	Reins .....	64
5.4	Discussion générale .....	67
	Conclusion générale .....	70

# Liste des Figures

<b>Figure 1.1:</b> La plante <i>Artemisia campestris</i> .....	6
<b>Figure 1.2:</b> Distribution géographique de l'espèce <i>A. campestris</i> . (A) Répartition géographique globale d' <i>A. campestris</i> . (B) Répartition géographique d' <i>A. campestris</i> dans la région euro-méditerranéenne(Dib, 2017) .....	7
<b>Figure 2.1:</b> Anatomie et composition du foie. (Peter Lamb, 2019) .....	18
<b>Figure 2.2:</b> Anatomie et vascularisation du foie.(Hamidouche, 2022) .....	19
<b>Figure 2.3:</b> Structure d'un hépatocyte.(Gissen& Arias, 2015) .....	20
<b>Figure 2.4:</b> Localisation des différents types cellulaires constituant le foie (Tso& McGill, 2003). .....	22
<b>Figure 2.5:</b> Organisation d'un lobule hépatique et d'une travée hépatocyte avec les principales cellules de la réaction immunitaire dans le foie. (Ballot et al., 2012) .....	25
<b>Figure 2.6:</b> Organisation générale simplifiée de système immunitaire. (Ballot et al., 2012) ..	25
<b>Figure 2.7:</b> Origines des espèces réactives. (Clémentine, 2013) .....	35
<b>Figure 3.1:</b> Anatomie et vascularisation rénale.....	40
<b>Figure 3.2 :</b> Le Néphron.(Catizone, 1999).....	41
<b>Figure 4.1:</b> Ratwistar utilisé dans l'expérience.....	48
<b>Figure 4.2:</b> Méthode de préparation de l'extrait aqueux d' <i>Artemisia campestris</i> .....	50
<b>Figure 4.3:</b> Administration de l'extrait d' <i>Artemisia campestris</i> par gavage (photo personnelle). .....	52
<b>Figure 4.4:</b> Dépouillement de l'animal (photo personnelle).....	53
<b>Figure 4.5:</b> Eviscération (photo personnelle).....	54
<b>Figure 4.6:</b> Emplacement dans des cassettes (photo personnelle).....	55
<b>Figure 4.7:</b> Déshydratation et éclaircissement. ....	56
<b>Figure 4.8:</b> Inclusion.....	56
<b>Figure 4.9:</b> Microtomie (photo personnelle).....	57
<b>Figure 4.10:</b> Coloration.....	58
<b>Figure 4.11:</b> Montage des lames (photo personnelle). ....	59
<b>Figure 4.12 :</b> Lames histologiques prêt à la lecture (photo personnelle).....	59
<b>Figure 5.1:</b> Evaluation de l'évolution pondérale.....	62
<b>Figure 5.2:</b> Coupes histologiques du foie avec GX 40.....	63
<b>Figure 5.3:</b> Coupes histologique des reins avec GX 40.....	65

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1.1:</b> Teneur en polyphénols, de la partie aérienne d' <i>Artemisia campestris</i> . (Djeridane et al., 2007) .....	8
<b>Tableau 1.2:</b> Principaux flavonoïdes rencontrés chez <i>Artemisia campestris</i> .....	9
<b>Tableau 4.1:</b> Composition du régime alimentaire des rats. ....	48
<b>Tableau 4.2:</b> Appareillages et équipements. ....	49
<b>Tableau 4.3:</b> Produits chimiques et réactifs. ....	49
<b>Tableau 4.4:</b> Consommable. ....	50
<b>Tableau 5.1:</b> Variation du poids des rats wistar pendant la période d'essai. ....	61

## Liste des abréviations

**AC** : Artemisia campestris

**CG** : Chromatographie en phase gazeuse.

**MS** : Spectrométrie de masse.

**EAG** : Equivalent d'acide gallique.

**EQ** : Equivalent de quercétine.

**EAC** : Equivalent en acide caféique.

**DPPH** : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl.

**ABTS** : Acide 2,2-azinobis-3-éthylbenzthiazoline-6-sulfonique.

**EAAC** : Extrait aqueux d'Artemisia campestris.

**DL50** : Dose latérale 50.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthane.

**CEF** : Cellules étoilées du foie.

**VEGF** : Facteur de croissance endothélial vasculaire.

**NK** : Natural Killer.

**CYP** : Enzymes cytochromes P450.

**UDP** : Uridine diphosphate.

**UGT** : UDP-glucuronyltransférases.

**SULT** : Sulfotransférases.

**GST** : Glutathion transférases.

**NTCP** : Na<sup>+</sup>-Taurocholate Co-transporting Polypeptide.

**OATP** : Organic Anion Transporting Polypeptide.

**MRP** : Multidrug Resistance associated Protein.

**NKT** : Natural-Killer T-cell

**T $\gamma$  $\delta$**  : Lymphocytes tueurs non conventionnels.

**ASAT** : Aspartate Amino Transférase.

**ALAT** : Alanine Amino Transferase.

**GPT** : Glutamate pyruvate transaminase.

**GOT** : Glutamate oxaloacétate transaminase.

**GGT** : Gamma-glutamyltransférase.

**BNC** : bilirubine non conjuguée.

**ER** : Espèces réactives.

**ERO** : Espèces réactives de l'oxygène.

**ERN** : Espèces réactives de l'azote.

**NADPH** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

**NADH** : Nicotinamide adénine dinucléotide.

**LDL** : Oxydation des lipoprotéines de basse densité.

**ROS** : Espèce réactive de l'oxygène.

**ONAB** : Office national de bétail.

**HE** : Hématéine-Eosine.

**OCDE** : Règlement de procédure de l'organisation.

# **Introduction**

## **Générale**

### Introduction Générale

Le foie joue un rôle central dans la santé et le bien-être des êtres humains et des animaux. Il est exposé à diverses agressions, telles que l'hépatite, la cholestase, la cirrhose, la fibrose et la stéatose, qui peuvent avoir de graves répercussions sur l'organisme. De même, le rein est une cible majeure de la toxicité induite par les xénobiotiques en raison de ses fonctions de filtration, de transport, de réabsorption et de métabolisme des substances chimiques. (Larrey, 2009)

L'hépatotoxicité des xénobiotiques, tels que l'alloxane, est une cause importante de maladies hépatiques, qui englobent une large gamme de pathologies du foie. Des concentrations élevées de radicaux libres entraînent un stress oxydant, qui résulte d'un déséquilibre entre les systèmes antioxydants et les molécules oxydantes, contribuant ainsi au développement de complications telles que les maladies cardiovasculaires et les cancers. Les plantes sont considérées comme une source importante d'antioxydants pour renforcer et améliorer les performances du système de défense antioxydant. (Bonfont-Rousselot, 2003)

Les plantes médicinales sont utilisées depuis des millénaires dans le traitement et la prévention de diverses affections, et leur popularité n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies. Les pratiques de médecine traditionnelle varient considérablement d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre.

Dans notre étude, nous nous concentrons sur la plante *Artemisia campestris*, largement répandue dans de nombreuses régions du monde et présentant un intérêt croissant en raison de ses propriétés pharmacologiques potentielles. Cependant, il est essentiel de mener des études approfondies sur la toxicité de cette plante afin d'assurer son utilisation en toute sécurité. (Singh et al., 2012)

Ainsi, notre travail vise à exploiter ces ressources naturelles afin d'obtenir de nouvelles molécules bioactives présentant peu ou pas d'effets secondaires, et leur adoption en tant qu'alternative thérapeutique constitue un objectif majeur de la recherche scientifique.

Le présent projet a été entrepris dans le but d'évaluer l'effet hépatoprotecteur de l'extrait aqueux de la partie aérienne de l'*Artemisia campestris*. Pour cela, nous diviserons notre travail en deux parties :

La première partie sera consacrée à une synthèse bibliographique comprenant trois chapitres. Le premier chapitre présentera la plante médicinale étudiée, *Artemisia campestris*. Le

## Introduction Générale

deuxième chapitre abordera le foie, les marqueurs hépatiques et les pathologies associées, tandis que le dernier chapitre traitera du rein, de son unité fonctionnelle et des différentes pathologies rénales, ainsi que de leurs diagnostics et traitements.

La deuxième partie sera dédiée à la partie expérimentale, où nous décrirons le matériel et les méthodes utilisés pour évaluer l'activité hépatoprotectrice *in vivo*, ainsi que la toxicité aiguë chez des souris traitées à la fois avec l'alloxane et l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris*. Enfin, nous discuterons des résultats obtenus, puis conclurons en abordant les perspectives futures de cette étude.

**Première Partie**

**Bibliographique**

# Chapitre 01

## La plante *Artemisia* *campestris*

## 1 Chapitre 01 : La plante *Artemisia campestris*

### 1.1 Introduction

L'étude des plantes médicinales ne se limite pas seulement à leurs propriétés curatives, mais englobe également des aspects tels que la pharmacologie et la toxicologie. L'*Artemisia campestris*, une plante médicinale largement reconnue, suscite un intérêt particulier en raison de sa pharmacologie potentielle et de son activité hépatoprotective.

La pharmacologie de l'*Artemisia campestris* repose sur la compréhension des interactions entre les composés actifs présents dans la plante et le système biologique.

Cependant, il est essentiel de comprendre également les aspects de la toxicologie associés à l'utilisation de l'*Artemisia campestris*. La toxicologie étudie les effets néfastes potentiels des substances sur l'organisme. Bien que les plantes médicinales soient généralement considérées comme sûres, il est important de prendre en compte les doses, les interactions médicamenteuses et les réactions individuelles lors de leur utilisation. Des études toxicologiques peuvent fournir des informations précieuses sur les effets indésirables potentiels de l'*Artemisia campestris* et aider à définir des lignes directrices d'utilisation appropriées.

### 1.2 Description botanique

*Artemisia campestris* est un arbuste aromatique aux tiges robustes, de 30 à 80 cm de hauteur. La plante a de très petits capitules étroits (1 à 1,5 mm) ovales ou coniques, à involucre scarieux, ne contient que 3 à 8 fleurs de couleur jaunâtre bordées de rouge, et à pédoncule muni de poils blanchâtres à brunâtre. Les feuilles d'*Artemisia campestris* sont vert foncé glabre, les inférieures bipennatiséquées, les supérieures pennatiséquées, les basales pétiolées et auriculées, les tiges sont ligneuses à la base striée. (David Hervé, 2003)

## Chapitre 01 : La plante *Artemisia campestris*



**Figure 1.1:** La plante *Artemisia campestris*

### 1.3 Systématique de la plante

La classification de l'*Artemisia campestris* dans la systématique est la suivante :

**Règne :** Plantae

**Sous règne :** Tracheobionta

**Embranchement :** Spermatophyta

**Sous embranchement :** Magnoliophyta

**Classe :** Magnoliopsida

**Sous classe :** Asteridae

**Ordre :** Asterales

**Famille :** Asteraceae

**Sous famille :** Asteroideae

**Tribu :** Anthemideae

**Sous Tribu :** Artemisiinae

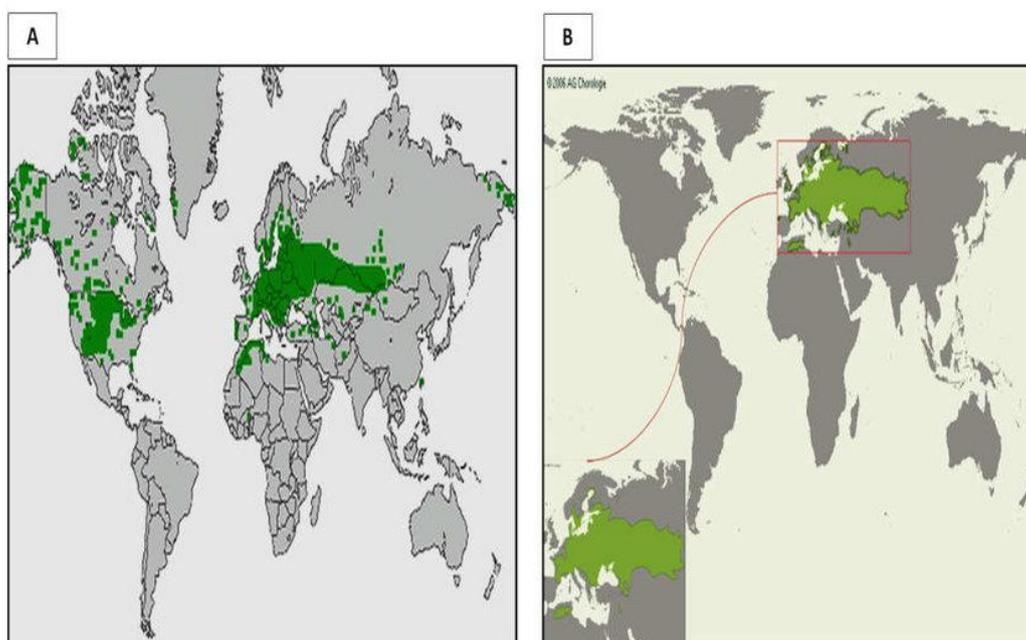
**Genre :** *Artemisia*

**Espèce :** *Artemisia campestris*

## Chapitre 01 : La plante *Artemisia campestris*

### 1.4 Répartition géographique

Les plantes d'*Artemisia* sont distribuées dans le monde entier, mais principalement en Régions arides et semi-arides de l'hémisphère Nord, y compris l'Amérique du Nord, l'Ac Surtout dans les deux tiers occidentaux du Kansas (Alenazi et Sundberg, 2019) et dans l'hémisphère sud, en particulier dans les pays méditerranéens (semi-arides) d'Afrique du Nord particulièrement en Algérie, Tunisie et Maroc, deux sous-espèces en Algérie Principalement *A. campestris. subsp.eu-campestris* et *A. campestris. subsp. glutinosa* Batt (Dib et Elalaouifaris, 2019). Également distribué en Asie centrale, en Asie du Nord et L'Europe centrale et méridionale se trouve dans des sols alcalins. (Dib, 2017)



**Figure 1.2:** Distribution géographique de l'espèce *A. campestris*. (A) Répartition géographique globale d'*A. campestris*. (B) Répartition géographique d'*A. campestris* dans la région euro-méditerranéenne. (Dib, 2017)

### 1.5 Composition chimique

Utilisation de solvants de polarité différente, suivie d'une distillation fractionnée et En utilisant différentes techniques chromatographiques, il est possible d'extraire, de séparer et Identifier les différents composés présents dans les extraits de plantes. De nombreuses études chimiques ont montré que les parties aériennes d'*Artemisia campestris* sont Riche en polyphénols, flavonoïdes, acide tannique et autres métabolites secondaires, Huiles essentielles (Juteau et al., 2002). La composition chimique des huiles essentielles varie selon le type chimique considéré (Bruneton, 1999), elle dépend aussi des conditions géographiques et

## Chapitre 01 : La plante *Artemisia campestris*

climatiques (température, altitude, précipitations, altitude, direction du vent, durée d'ensoleillement, etc.), et dépend de Développement des plantes(Jerkovic et al., 2003).

Plusieurs études(Akrouit et al., 2001; Juteau et al., 2002) rapportent que l'Huile essentielle de fleur d'*Artemisia campestris*, huile essentielle analysée Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-MS),(Juteau et al., 2002) ont identifié 51 composés et Caractérisés, les plus abondants sont : gamma-terpinène, capillène, 1-phényl-2,4-pentadiyne, spathuléol, méthyleugénol, p-cymène et bêta-pinène. Selon Akrouit et al (2001), le composant le plus abondant d'une espèce de Tunisie sont : le bêta-pinène (24,2-27,9 %), le p-cymène (17,4-22,3 %) et l'alpha-pinène (4,1-11,0 %), sa composition représente plus de 45% de l'huile totale. Le contenu phénolique total, flavonoïdes, dérivés de l'acide hydroxycinnamique, dérivés Acide benzoïque hydroxylé d'extrait éthanolique (80%) de parties aériennes d'*Artemisia campestris* ont été déterminés par spectrophotométrie.

Les flavonoïdes identifiés chez *Artemisia campestris* sont : flavone (apéginie), flavonol (kaempférol 7-méthyle), flavanone (naringénine), dihydroflavonols (taxifoline-7-méthyle). (Valant et al., 2003)

Les feuilles d'*Artemisia campestris* contiennent aussi des alcaloïdes, des saponines.(Naili et al., 2010)

**Tableau 1.1:** Teneur en polyphénols, de la partie aérienne d'*Artemisia campestris*. (Djeridane et al., 2007)

Plante	Phénols totaux (mg EAG/g ps)	Flavonoïdes (EQ(m/m))	Dérivés hydrox cinnamiques (EAC (m/m))	Dérivés hydrox benzoïques (EAG (m/m))
<b>Artemisia capmestris</b>	103,4	5	95	0

## Chapitre 01 : La plante *Artemisia campestris*

**Tableau 1.2:** Principaux flavonoïdes rencontrés chez *Artemisia campestris*

Flavonoïdes	Références
Flavanone: 5, 8, 4'-trihydroxyflavanone	(Rauter et al., 1989)
Acétophénone: 3-acetyl-4-hydroxyacétophénone	(Hurabielle et al., 1982)
Flavones: 5, 7-dihydroxy-3, 4'-diméthoxyflavone	(Ferchichi et al., 2006)
Flavonol: Kaempférol-7méthyl	(Valant-V et al., 2003)
Dihydroflavonol: 7-methyl aromadendrin	(Hurabielle et al., 1982)

### 1.6 Utilisation traditionnelle d'*Artemisia campestris*

*Artemisia campestris* est une plante utilisée depuis longtemps en médecine traditionnelle. Elle traite diverses maladies :

Utilisation locale d'*Artemisia campestris* pour les troubles digestifs, les ulcères et les douleurs menstruelles (Dob et al., 2005). Il est également utilisé pour traiter le diabète (Sefi et al., 2010). La partie aérienne est utilisée pour traiter les brûlures, la diarrhée, les piqûres d'insectes (Serpent, piqûre de scorpion, eczéma, gastro-entérite, dysenterie, rhumatisme). Il est également utilisé pour traiter les infections des voies urinaires, la fièvre et la toux (Sassi et al., 2007). La consommation quotidienne de la tige et des feuilles d'*Artemisia campestris* peut soulager les symptômes digestifs. (Saoudi et al., 2010)

### 1.7 Etude pharmacologique

La pharmacologie de l'*Artemisia campestris* repose sur la compréhension des interactions entre les composés actifs présents dans la plante et le système biologique. Cette plante contient diverses classes de composés, tels que les flavonoïdes, les terpènes et les composés phénoliques, qui sont responsables de ses effets pharmacologiques. Des études scientifiques ont mis en évidence des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antimicrobiennes et antiparasitaires de l'*Artemisia campestris*, suggérant son potentiel thérapeutique dans le traitement de diverses affections.

## Chapitre 01 : La plante *Artemisia campestris*

### 1.7.1 Activités biologiques

En plus de leurs utilisations traditionnelles, *Artemisia campestris* a de nombreuses propriétés biologiques, dont les plus importantes sont :

#### 1.7.1.1 Activité antioxydante

Les parties aériennes d'*Artemisia campestris* ont une activité antioxydante importante. En effet, cette plante est riche en composés à activité antioxydante, tels que : Flavonoïdes, polyphénols et tanins, ces différents constituants exercent ses actions antioxydantes en inhibant la production de l'anion superoxyde, l'hydroxyle, comme ils inhibent la peroxydation lipidique au niveau des microsomes. (Bruneton, 1999)

L'activité antioxydante de l'extrait aqueux d'*Artemisia* a été détectée par la méthode DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl), Les résultats obtenus ont indiqué que l'extrait aqueux a une activité antioxydante élevée. (Aniya et al., 2000)

Par ailleurs, les experts ont examiné l'activité antioxydante de trois extraits de la partie aérienne de l'*Artemisia campestris* (huile essentielle, extrait aqueux et extrait éthanolique à 50%) en utilisant trois méthodes différentes : la méthode du DPPH, la technique de décoloration du  $\beta$ -carotène et la méthode de l'ABTS (acide 2,2-azinobis-3-éthylbenzthiazoline-6-sulfonique). Leurs résultats ont révélé que l'huile d'*Artemisia campestris* présente une activité antioxydante faible, tandis que les extraits aqueux et organiques démontrent une activité antioxydante significativement plus élevée que celle de l'huile essentielle. (Akrouf et al., 2011)

#### 1.7.2 Activité antibactérienne

L'*Artemisia campestris* est une plante médicinale largement utilisée dans le traitement de diverses infections, notamment les infections urinaires. Naili et al. (2010) ont étudié l'activité antibactérienne de l'extrait méthanolique des feuilles d'*Artemisia campestris*. Leurs résultats ont montré que cet extrait était plus efficace contre les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) que contre les bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*).

Par ailleurs, Sassi et al. (2007) ont étudié l'activité antibactérienne de quatre extraits organiques (méthanol, acétate d'éthyle, acétone, chloroforme) de 23 plantes médicinales, dont l'*Artemisia campestris*, contre 14 bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Leurs résultats ont révélé

## Chapitre 01 : La plante *Artemisia campestris*

que seul l'extrait d'acétone présentait une activité inhibitrice contre trois types de bactéries : *S. epidermidis*, *S. saprophiticus* et *S. aureus*.

De plus, l'*Artemisia campestris* possède des propriétés antifongiques. Kyeong et ses collègues (2007) ont étudié l'effet antifongique de l'extrait aqueux des racines d'*Artemisia campestris* sur des champignons mycorhiziens. Les résultats obtenus ont démontré le potentiel antifongique de l'extrait aqueux.

Les plantes du genre *Artemisia* contiennent un sesquiterpène lactone appelé Artemisinine, qui est considéré comme le métabolite secondaire le plus important de toutes les espèces d'*Artemisia*. L'Artemisinine est une drogue antipaludique très efficace contre le parasite responsable du paludisme, le *Plasmodium falciparum* (Dondorp & Day, 2007). En outre, l'Artemisinine présente plusieurs activités et s'est révélée efficace contre des maladies infectieuses telles que l'hépatite B. (Romero et al., 2005)

### 1.7.2.1 Activité antifongique

L'huile essentielle extraite de la partie aérienne de la plante aromatique *Artemisia campestris*, par le biais de l'hydrodistillation, présente une forte activité antifongique contre de nombreux champignons phytopathogènes, en particulier le *Fusarium graminearum*, qui se révèle être particulièrement sensible à cette huile essentielle (Houicher et al., 2016). Cette activité peut être attribuée à la concentration élevée d'alpha-pinène, l'un des composés terpéniques les plus importants responsables de cette propriété. (Gherib, 2014)

Par ailleurs, l'extrait aqueux de l'*Artemisia campestris* présente des propriétés antifongiques qui permettent d'éliminer les champignons mycorhiziens et d'empêcher leur colonisation des racines des plantes hôtes. (Yun et al., 2007)

### 1.7.2.2 Activité antipoison

Les extraits d'acétate d'éthyle, d'éthanol, de méthanol et de dichlorométhane issus des feuilles de l'*Artemisia campestris* ont été testés pour leur capacité à neutraliser le venin de scorpion et de vipère. Les résultats obtenus ont démontré que l'extrait éthanolique inhibe l'activité de dégradation des globules rouges causée par le venin du scorpion *Androctonus australis garzonii*. De manière similaire, l'extrait de dichlorométhane a montré une neutralisation efficace du venin de la vipère *Macrovipera lebetina*. (Memmi et al., 2007)

## Chapitre 01 : La plante *Artemisia campestris*

### 1.7.2.3 Activité anti-hypertensive

Dans une expérience menée sur un groupe de rats, l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* (EAAC) a démontré son efficacité pour réduire les niveaux de tension artérielle chez les souris présentant une pression artérielle normale, avec une diminution de 41,1% sans affecter la fréquence cardiaque. De plus, il a également abaissé la tension artérielle chez les rats souffrant d'hypertension, et son effet était similaire à celui des médicaments spécifiques de référence. (Dib, 2017)

D'autre part, l'extrait de feuilles d'*Artemisia campestris* bouilli dans l'eau a été testé sur la variation de la pression artérielle chez deux groupes de volontaires, fumeurs et non-fumeurs. Les résultats ont montré que l'extrait réduisait la pression artérielle diastolique et la fréquence cardiaque dans les deux groupes, mais aucune diminution significative de la pression artérielle systolique n'a été observée chez les fumeurs. (Dib, 2017)

### 1.7.2.4 Activité hépatoprotective

Une caractéristique intéressante de l'*Artemisia campestris* est son activité hépatoprotective. Le foie est un organe essentiel pour la détoxification et le métabolisme des substances. L'activité hépatoprotective de cette plante se réfère à sa capacité à protéger le foie contre les dommages toxiques ou les maladies du foie. Des études préliminaires suggèrent que certains composés actifs de l'*Artemisia campestris* peuvent favoriser la régénération des cellules hépatiques, réduire l'inflammation et protéger le foie contre les lésions.

Les maladies du foie constituent l'un des problèmes de santé publique les plus complexes, en raison de son rôle essentiel dans de nombreuses fonctions vitales telles que le métabolisme et la détoxification de divers organes. Les principales maladies hépatiques comprennent la maladie hépatique alcoolique, la stéatose hépatique non alcoolique, le cancer du foie et l'hépatite. L'expression génique joue également un rôle majeur dans la plupart des maladies hépatiques courantes. (Chassaing et al., 2014)

Les huiles essentielles d'*Artemisia campestris* sont capables de protéger les hépatocytes contre le stress oxydatif induit par la Deltaméthrine en éliminant les radicaux libres responsables de ce stress (Saoudi et al., 2017). De plus, la poudre d'*Artemisia campestris* présente également la capacité de protéger les hépatocytes en réduisant les dommages cellulaires dans le foie de souris après une exposition au fenthion. (Sefi et al., 2010)

## Chapitre 01 : La plante *Artemisia campestris*

### 1.7.3 Etude Toxicologique

#### 1.7.3.1 Introduction de la toxicologie

La toxicologie est une discipline qui étudie les substances toxiques, en identifiant et en évaluant quantitativement les conséquences néfastes liées à l'exposition à des agents physiques, chimiques ou autres (Silbergeld, 2000). Elle fait appel à divers domaines tels que les sciences biologiques fondamentales, les disciplines médicales, l'épidémiologie, ainsi que la chimie et la physique. La toxicologie englobe la recherche fondamentale sur le mécanisme d'action des agents toxiques, ainsi que le développement et l'interprétation de tests normalisés permettant de caractériser les propriétés toxiques de ces agents. (Lapointe et al., 2005).

Dans le domaine des médicaments, il est nécessaire que les substances ayant des effets pharmacologiques présentent une toxicité négligeable à des doses efficaces. C'est pourquoi les essais de toxicité sont menés lors de la sélection de nouvelles molécules. L'absorption de certaines substances peut perturber le métabolisme des organismes vivants, entraînant des troubles physiologiques pouvant aller jusqu'à la mort, que ce soit sous forme d'une toxicité aiguë, subaiguë ou à long terme. (Bismuth C., 1987)

Les plantes contiennent des mélanges complexes de composés chimiques tels que les terpènes, les alcaloïdes et les saponines. Cela accroît le risque de réactions indésirables en raison des effets additifs ou synergiques de ces interactions chimiques. (Trevoux, 2000)

Traditionnellement, lorsqu'une substance inconnue est présente, la première étape de la recherche d'une activité pharmacologique consiste à étudier sa toxicité, notamment en évaluant la dose létale 50 (DL50) (Rolland, 1988). Cette technique fournit des informations de qualité, notamment en déterminant la toxicité de la substance et la marge thérapeutique, c'est-à-dire le rapport entre la dose active et la dose toxique pour l'espèce animale testée. Cette étape est indispensable à l'utilisation de toute substance à des fins thérapeutiques. L'observation des premiers symptômes de toxicité dans les organes cibles est également un critère important pour orienter la recherche d'une activité pharmacologique. (Rolland, 1988).

#### 1.7.3.2 Détermination de la dose létale DL50

La DL50 est dans sa forme la plus simple : la dose d'un composé qui provoque 50 % de mortalité dans une population d'animaux testés. C'est-à-dire, reçu une seule dose du produit dans des conditions expérimentales bien définies. Cette décision est basée sur l'évaluation de

## Chapitre 01 : La plante *Artemisia campestris*

la réponse tout ou rien : mort ou survie de l'animal. Le protocole expérimental consiste à réaliser des expériences sur 5 à 6 lots de 10 à 20 animaux auxquels on administre des doses croissantes de la substance à tester de manière à ce que le pourcentage de mortalité varie entre 0 et 100 %. C'est parce qu'il est impossible d'obtenir 50% de morts d'un seul groupe instantanément. La construction d'une courbe traçant le pourcentage de mortalité en fonction du logarithme de la dose conduit à la détermination de la dose, c'est-à-dire de la DL50. (Wallace Hayes, 2008) Cette dose est souvent utilisée comme point de départ pour les études de toxicité car elle fournit le moins de connaissances. (Bolkent et al., 2004)

### 1.7.3.3 Différentes méthodes de détermination de la DL50

On peut déterminer la DL50 par deux méthodes de calcul, la Méthode de Dragstedt et Lang (1957) et la méthode de Karber et Bahrens (1935). Ainsi qu'on peut la déterminer par deux méthodes graphiques qui sont la méthode de Miller et Tainter, (1944) et la méthode de Litchfiels et wilcoxon, (1949)

### 1.7.3.4 Manifestation de la toxicité

L'effet d'un toxique sur un organisme dépend essentiellement de la quantité de toxique ou des substances réactives qu'elle produit (métabolites réactifs, radicaux libres), qui se lient au site d'action (enzymes, récepteurs cytoplasmiques, ADN). Cet effet dépend non seulement de la quantité de toxicité active atteignant le site d'action mais également de son affinité pour ce site. (Law Willis, 2003)

Les quatre principaux facteurs biologiques influençant la concentration du toxique actif au niveau des récepteurs sont :

#### a) Absorption (entrée)

Le processus par lequel un produit pénètre dans l'organisme s'appelle l'absorption. Il s'agit d'une étape importante car le produit ne provoque pas d'effets toxiques systémiques tant qu'il n'a pas pénétré dans la circulation sanguine, c'est-à-dire loin du point d'exposition initiale. Plusieurs facteurs affectent le processus d'absorption d'un produit : la nature du produit, sa solubilité, la perméabilité du tissu biologique au point de contact, la durée et la fréquence de contact. (Lapointe et al., 2005) Les voies d'absorption cutanée et pulmonaire, et les molécules absorbées par le tube digestif doivent généralement passer par le foie avant d'être diluées dans la circulation systémique. Il n'est donc pas surprenant que le foie soit souvent un organe cible

## Chapitre 01 : La plante *Artemisia campestris*

des toxines ingérées, notamment lors d'intoxications aiguës, puisqu'il se situe sur la voie de transport nécessaire des toxines. Le degré d'absorption d'une substance étrangère par le tractus gastro-intestinal est lui-même soumis à diverses influences. (Diamond et al., 1970)

### **b) Distribution (Répartition)**

Après avoir atteint la circulation sanguine, le produit peut se transporter à travers tout l'organisme, phénomène appelé la distribution. Pendant cette période entre l'absorption et l'excrétion, la substance peut se répartir dans différents tissus de l'organisme et subir des transformations métaboliques. Certains tissus peuvent préférentiellement stocker certaines substances, même si ces tissus ne sont pas nécessairement le site principal d'action toxique. (Lauwerys, 2007)

En plus de transporter l'oxygène, les éléments nutritifs essentiels et les déchets, le sang peut également transporter des substances toxiques. Ces toxiques peuvent entrer en contact avec les cellules et se fixer dans certains tissus. Par exemple, les pesticides organochlorés comme le DDT se concentrent dans les tissus adipeux, où ils peuvent rester stockés pendant une période plus ou moins longue sans causer d'effets toxiques. Cependant, ils peuvent provoquer des effets toxiques dans d'autres tissus ou organes où ils sont présents en quantités plus faibles. (Lapointe et al., 2005)

La nature, l'intensité et la localisation de ces perturbations dans l'organisme varient selon les produits chimiques et dépendent souvent de la dose administrée. (Lapointe et al., 2005)

### **c) Biotransformation (Métabolisme)**

Après son transport dans le sang, le toxique peut entrer en contact avec différentes cellules de l'organisme, qui ont la capacité de le transformer. Ce processus de transformation est appelé biotransformation, et les produits résultants de cette transformation sont appelés métabolites. La biotransformation peut conduire à la formation de produits moins toxiques (détoxification) ou plus toxiques (activation), ainsi qu'à l'accumulation ou à l'élimination du toxique et de ses métabolites. (Lapointe et al., 2005).

Le foie est l'organe principal responsable de la biotransformation des toxiques. Il agit comme un véritable laboratoire chimique de l'organisme et contient de nombreuses enzymes, qui sont des protéines spécialisées dans la catalyse de réactions chimiques. Le foie enrichit le sang en éléments nutritifs et le purifie en concentrant et en éliminant de nombreuses substances.

## Chapitre 01 : La plante *Artemisia campestris*

D'autres organes tels que les poumons et les reins peuvent également participer à la biotransformation des toxiques. (Lapointe et al., 2005)

### d) Excrétion

L'excrétion est le processus par lequel le toxique ou ses métabolites sont éliminés de l'organisme. Elle peut se faire par différentes voies, notamment rénale (urine), gastro-intestinale (selles), pulmonaire (air expiré), cutanée (sueur) ou lactée (lait). Cependant, les voies urinaires et biliaires sont les principales voies d'excrétion des substances étrangères.

La proportion relative de ces deux voies d'élimination dépend des transformations métaboliques subies par le toxique dans l'organisme, et différents facteurs endogènes peuvent modifier les vitesses d'excrétion et donc la concentration du toxique au niveau de son site d'action. (Reidenberg, 1974).

Par exemple, les reins jouent un rôle essentiel dans l'élimination des produits du métabolisme. Ils filtrent le sang, contribuant ainsi au maintien de l'équilibre des éléments sanguins, et assurent l'élimination de nombreux produits toxiques. (Lapointe et al., 2005)

# **Chapitre 2**

## **Généralités du foie**

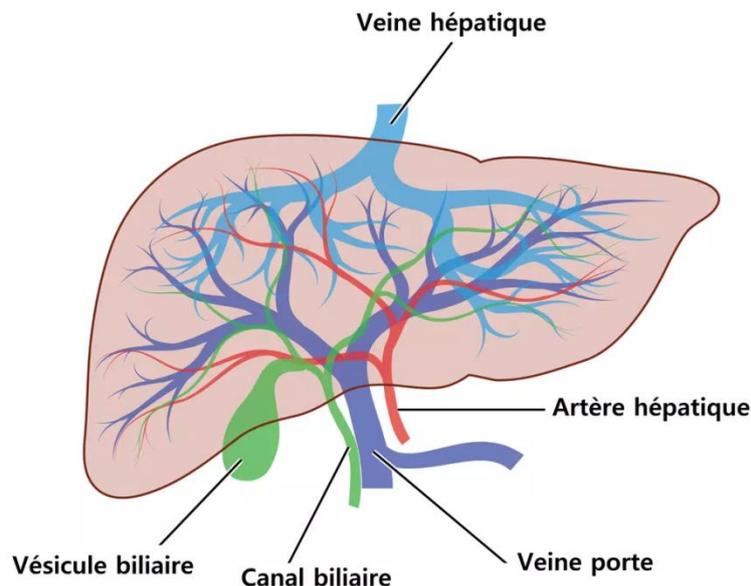
### 2 Chapitre 02 : Généralités du foie

#### 2.1 Rappels sur l'anatomie, l'histologie et physiologique du foie

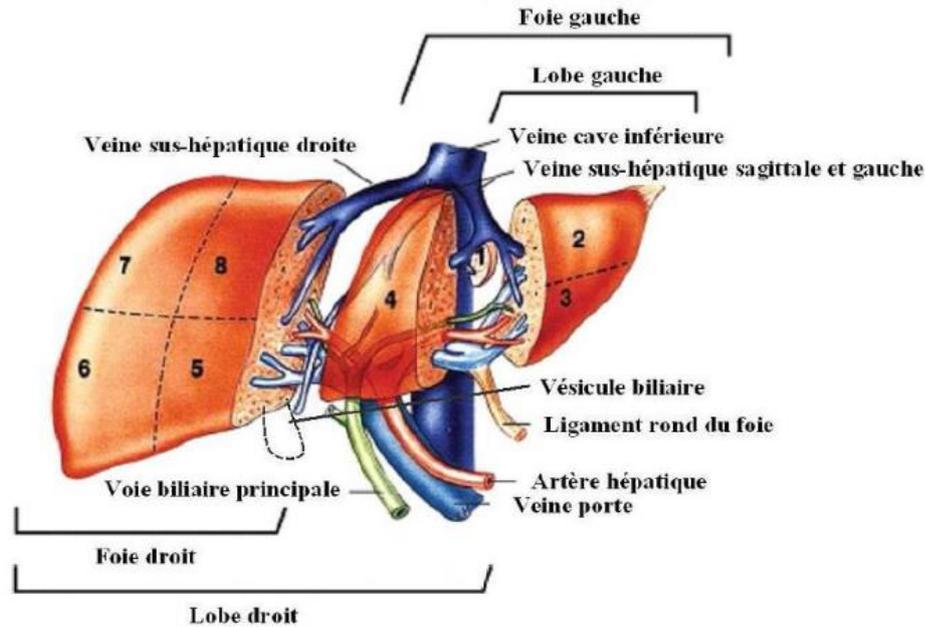
##### 2.1.1 Anatomie du foie

Le foie est un organe vital qui remplit près de 500 fonctions essentielles à la vie. Il est le centre énergétique du métabolisme, agissant comme une usine chimique pour l'approvisionnement et l'élimination des substances. Il est situé dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale, entouré d'une capsule fibreuse et relié à la circulation porte et à la circulation cave.

Le foie possède une anatomie microscopique basée sur l'acinus hépatique, où chaque espace porte contient des vaisseaux sanguins et des canaux biliaires. Sa fonction principale est de réguler les métabolismes des glucides, des lipides et des protéines, ainsi que de synthétiser des substances vitales telles que l'hème et les lipoprotéines. La structure complexe du foie lui permet d'accomplir ces nombreuses fonctions cruciales pour le bon fonctionnement de l'organisme. (Castaing & Veilhan, 2008)



**Figure 2.1:** Anatomie et composition du foie. (Peter Lamb, 2019)



**Figure 2.2:** Anatomie et vascularisation du foie.(Hamidouche, 2022)

### 2.2 Histologie du foie

### 2.3 Généralité

L'Artemisia appartient à la famille des Astéracées : c'est l'une des plantes les plus communes La plus répandue et la mieux étudiée de cette famille, elle contient un nombre variable d'espèces Il en existe jusqu'à 400 espèces (Mucciarelli and Maffei, 2002). Il a été rapporté que les plantes d'Artemisia sont riches en métabolites secondaires tels que Flavonoïdes, acide cafféoylquinic, coumarines, huiles essentielles, stérols et Acétylène (Kundan S., 2010). Les espèces appartenant au genre Artemisia ont des propriétés curatives, Ils ne sont pas seulement utilisés en médecine traditionnelle, mais aussi dans les industries alimentaires et pharmaceutiques. (Mirjalili et al., 2007)

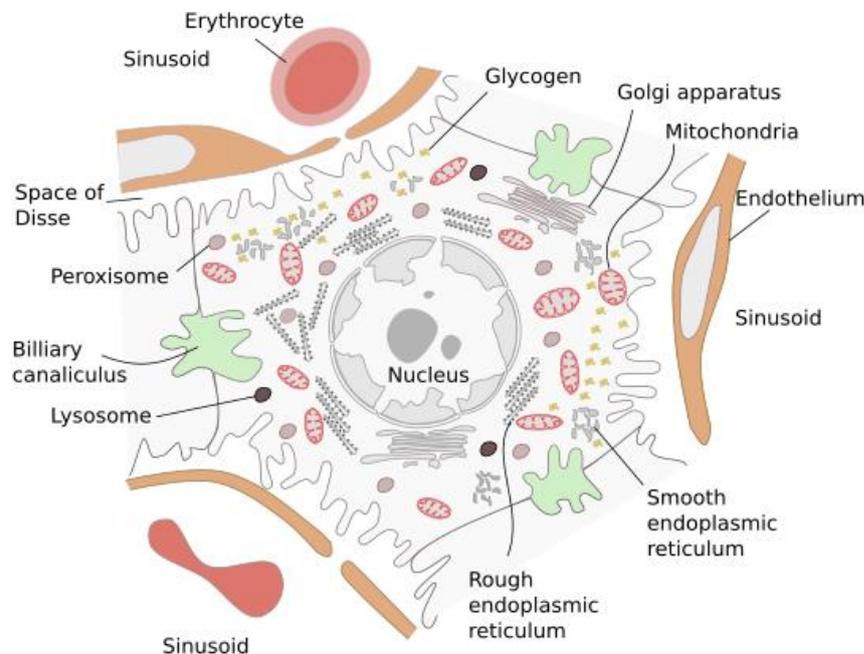
#### 2.3.1 Cellules du foie

Le foie est un organe hétérogène composé de différents types cellulaires : hépatocytes (60 à 65 % des cellules hépatiques), cellules endothéliales sinusoidales (15 à 20%) ; cellules de Kupffer (8à 12%), cellules étoilées de foie ou cellules stellaires ou cellules Ito (3 à 8%), cholangiocytes (cellules épithéliales constituant le canal biliaire, 3 à 5%) et cellules dendritiques hépatique (moins de 1%). (Nakai H, 2011)

Ces cellules ont une fonction définie, certaines interviennent dans l'anatomie de l'organe, et toutes sont situées à un endroit bien précis pour cet engagement. (MaheulPloton, 2018)

### 2.3.1.1 Hépatocytes

Les hépatocytes sont des cellules spécialisées présentes dans le foie, caractérisées par leur taille et leur structure. Ils possèdent un noyau central et un cytoplasme contenant différents organites. (Sauer et al., 2012) Les hépatocytes sont responsables de nombreuses fonctions métaboliques du foie et sont polarisés, avec des membranes plasmiques ayant des fonctions distinctes selon leur position. Ils sont disposés en cordons cellulaires avec des sinusoides entre eux, permettant les échanges entre le foie et le sang. L'espace de Disse, situé entre les cellules endothéliales sinusoidales et les hépatocytes, est l'endroit où ces échanges se produisent. Les hépatocytes jouent un rôle essentiel dans les processus métaboliques et la fonction hépatique globale.



**Figure 2.3:** Structure d'un hépatocyte. (Gissen& Arias, 2015)

### 2.3.1.2 Cellules biliaires (cholangiocytes)

Les cellules biliaires, également appelées cholangiocytes, sont des cellules épithéliales spécialisées qui tapissent les voies biliaires. Elles ont une forme cubique dans les petites voies biliaires interlobulaires, mais deviennent colonnaires et sécrètent du mucus dans les voies biliaires plus larges près de la porte hépatique et des voies extra-hépatiques. Les cholangiocytes sont responsables de modifications importantes de la bile sécrétée par les hépatocytes (cellules du foie) et contribuent à la survie des hépatocytes en transportant les acides biliaires. Les acides biliaires sont drainés par des canalicules vers les canaux biliaires,

qui sont formés par les cholangiocytes. Par la suite, les canaux biliaires se regroupent pour former les canaux hépatiques droit et gauche.

### 2.3.1.3 Cellules sinusoidales endothéliales

#### A. Cellules de Kupffer Cellules étoilées du foie (CEF)

Les cellules stellaires, également connues sous le nom de cellules du Ito, sont présentes dans le parenchyme hépatique, en particulier dans l'espace de Disse. Elles établissent des contacts étroits avec les hépatocytes et les cellules endothéliales. Ces cellules possèdent des prolongements cytoplasmiques qui peuvent entourer les capillaires voisins ou s'étendre entre les hépatocytes. Elles sont caractérisées par un cytosquelette développé et contiennent des inclusions lipidiques impliquées dans le métabolisme du rétinol. Les cellules stellaires jouent un rôle clé dans la production de médiateurs et la synthèse de composants de la matrice extracellulaire, et leur activation est associée à la progression de la fibrose hépatique (cirrhose). (DADOUNE Jean-Pierre, 2000)

#### B. Cellules de Kupffer

Les cellules de Kupffer sont des macrophages présents dans les capillaires sinusoidaux du foie, adhérant partiellement aux cellules endothéliales. Elles jouent un rôle crucial dans le métabolisme, l'immunité et les réponses inflammatoires. Leur capacité de phagocytose accrue leur permet de capturer les substances étrangères provenant de l'intestin avant qu'elles n'atteignent la circulation générale. En collaboration avec les cellules endothéliales, les cellules de Kupffer agissent comme une première barrière en piégeant les toxines de la veine porte. Elles contribuent également à l'homéostasie hépatique en produisant des facteurs de croissance, des cytokines inflammatoires et des espèces réactives de l'oxygène lorsqu'elles sont activées. (Robert et al., 2016)

#### C. Cellules endothéliales hépatiques

Les cellules endothéliales qui tapissent les sinusoides présentent de larges pores, avec un diamètre de 0,1 à 0,3  $\mu\text{m}$ , qui permettent le passage des molécules entre le sang et les hépatocytes (Cogger et al., 2010). Ces cellules sont dépourvues de lame basale, ce qui facilite les échanges. Cependant, la taille et la densité des pores varient le long des sinusoides hépatiques, avec des diamètres plus importants mais moins de pores dans la région centrolobulaire. Les cellules endothéliales sont hautement actives en termes de pinocytose et d'endocytose, ce qui leur permet de contribuer à l'élimination des déchets présents dans le

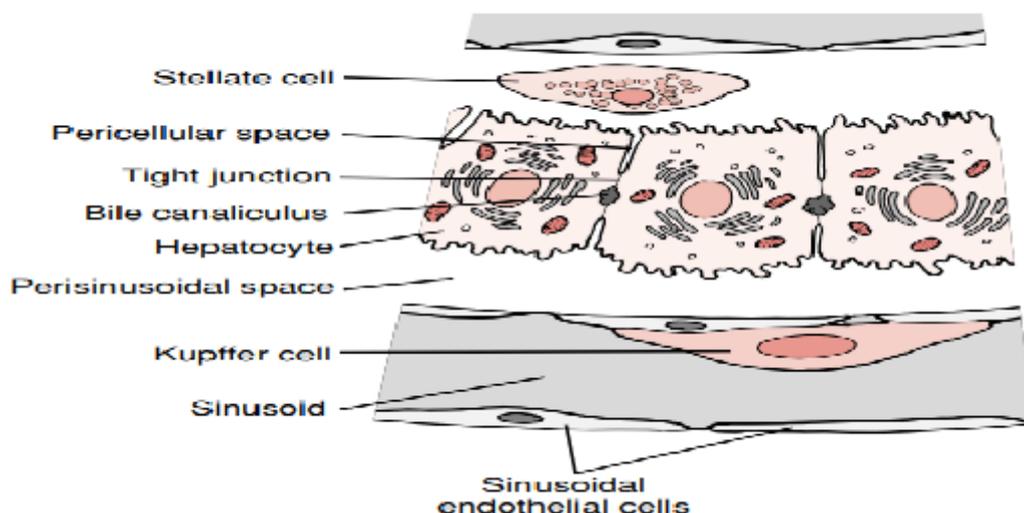
sang (Sørensen et al., 2012). Le facteur principal impliqué dans le maintien de la différenciation et de la fonction des cellules endothéliales est le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), principalement produit par les hépatocytes et les cellules étoilées. (DeLeve et al., 2004)

### D. Pit celles (Natural killer)

Les cellules Natural Killer (NK) sont des cellules tueuses naturelles spécifiques au foie, appartenant au groupe des cellules sinusoidales. Elles sont des lymphocytes granulaires de grande taille, dérivées probablement de la moelle osseuse. Les cellules NK résident en périphérie du foie, se différenciant en cellules avec des noyaux denses et plus de granules de petite taille. Elles dépendent des cellules de Kupffer et peuvent se multiplier localement en réponse à différents stimuli. Les cellules NK présentent une cytotoxicité naturelle élevée contre diverses lignées cellulaires tumorales, jouant un rôle important dans la destruction des cellules cibles tumorales. (Wisse et al., 1997)

### E. Cellules souches (ovalcells) et régénération hépatique

Le foie adulte contient des cellules souches bipotentes dans les petites branches de l'arbre biliaire intra-hépatique, provenant du canal de Hering. Ces cellules peuvent se différencier en hépatocytes ou en cellules épithéliales biliaires en fonction du microenvironnement. En cas de lésions hépatiques, ces cellules prolifèrent et jouent un rôle essentiel dans la régénération du foie lorsque les hépatocytes fonctionnels sont absents. (Libbrecht&Roskams, 2002)



**Figure 2.4:** Localisation des différents types cellulaires constituant le foie (Tso& McGill, 2003).

### 2.4 Physiologie du foie

Le foie, en tant qu'organe clé de la circulation porte, joue un rôle vital dans le métabolisme et la distribution des nutriments absorbés de l'intestin. Il remplit des fonctions multiples en tant qu'usine chimique, système excréteur, glande exocrine et endocrine. Étant exposé en premier aux substances potentiellement toxiques, antigéniques et pathogènes provenant de l'environnement externe, le foie assure également une fonction de défense contre ces substances. (Leclercq, 2018) Les cellules hépatiques sont équipées d'enzymes spécifiques qui leur permettent de transformer chimiquement les molécules provenant de la digestion ou de l'activité des organes du système digestif. Ces modifications réalisées par le foie sont vitales pour l'organisme, elles ont pour objectifs principaux :

- Le stockage et la réparation des nutriments issus de la digestion
- La synthèse de la plupart des protéines du sang
- La production de la bile
- La dégradation des substances toxiques. (Claire Mony, 2014)

#### 2.4.1 Synthèse et stockage

Le foie est responsable de la synthèse du glucose à partir d'acides aminés et d'acides gras, ainsi que de la production de nombreuses protéines telles que l'albumine, les facteurs de coagulation, les lipoprotéines et les protéines du système de complément et de l'inflammation. De plus, le foie est impliqué dans la synthèse du cholestérol, des triglycérides et des acides aminés importants. Il joue également un rôle dans la production de la bile. Le foie assure également le stockage du glucose sous forme de glycogène, ainsi que des vitamines, des oligo-éléments et du cholestérol. (MaheulPloton, 2018)

#### 2.4.2 Fonction d'épuration et d'élimination

Le foie joue un rôle central dans la détoxification de l'organisme, en éliminant les substances endogènes et exogènes. Ce processus se déroule en trois phases principales au niveau des hépatocytes. (MaheulPloton, 2018) La phase I consiste en l'hydroxylation du composé à éliminer, tandis que la phase II implique la conjugaison du composé avec une protéine, le rendant plus soluble dans l'eau. Enfin, la phase III comprend l'excrétion active du composé transformé, soit dans le sang pour une élimination rénale, soit dans la bile pour une élimination intestinale via les fèces. Ce processus permet de convertir les substances

lipophiles en molécules hydrosolubles et facilite leur élimination de l'organisme. (Jing Xing, 2017)

### 2.4.3 Fonction de détoxification

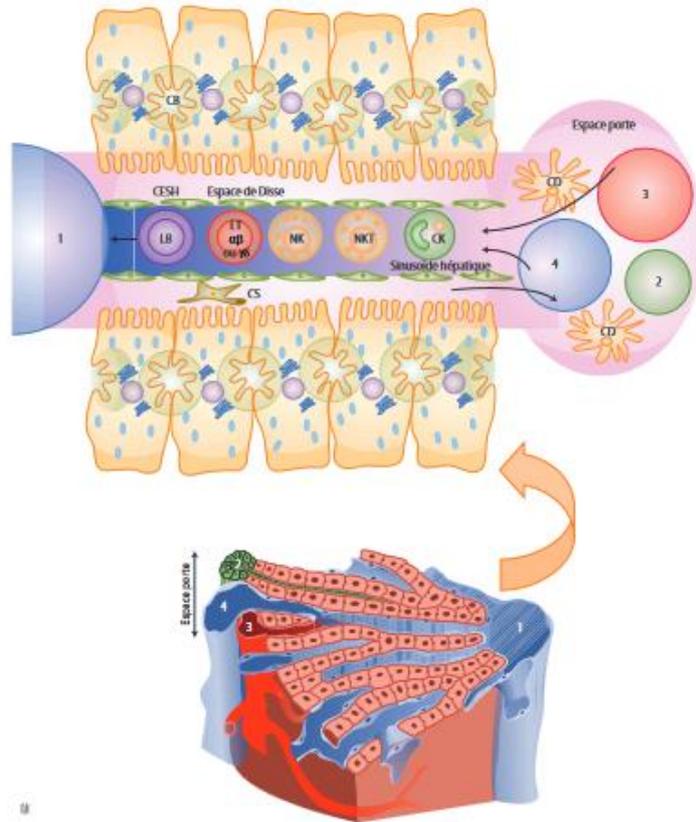
La détoxification des xénobiotiques est un processus enzymatique complexe qui se déroule principalement dans le foie. Il implique trois phases distinctes. (Robert et al., 2016)

- La phase I est catalysée par les enzymes cytochromes P450 (CYP) et consiste en l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse des molécules, ce qui permet d'introduire des groupements fonctionnels. (Iyanagi, 2007)
- La phase II fait intervenir des enzymes de conjugaison, telles que les UDP-glucuronyltransférases (UGT), les sulfotransférases (SULT) et les glutathion transférases (GST), qui catalysent la formation de composés plus solubles par l'addition de groupements comme le glucuronate, le sulfate, le méthyle ou le glutathion. (Jancova et al., 2010)
- La phase III est assurée par des transporteurs membranaires, tels que le NTCP, l'OATP, les MRP et la P-glycoprotéine, qui permettent l'absorption des xénobiotiques dans les hépatocytes et leur excrétion ultérieure dans la bile ou l'urine. Ce processus de détoxification est essentiel pour éliminer les substances étrangères et maintenir l'homéostasie de l'organisme. (Jancova et al., 2010)

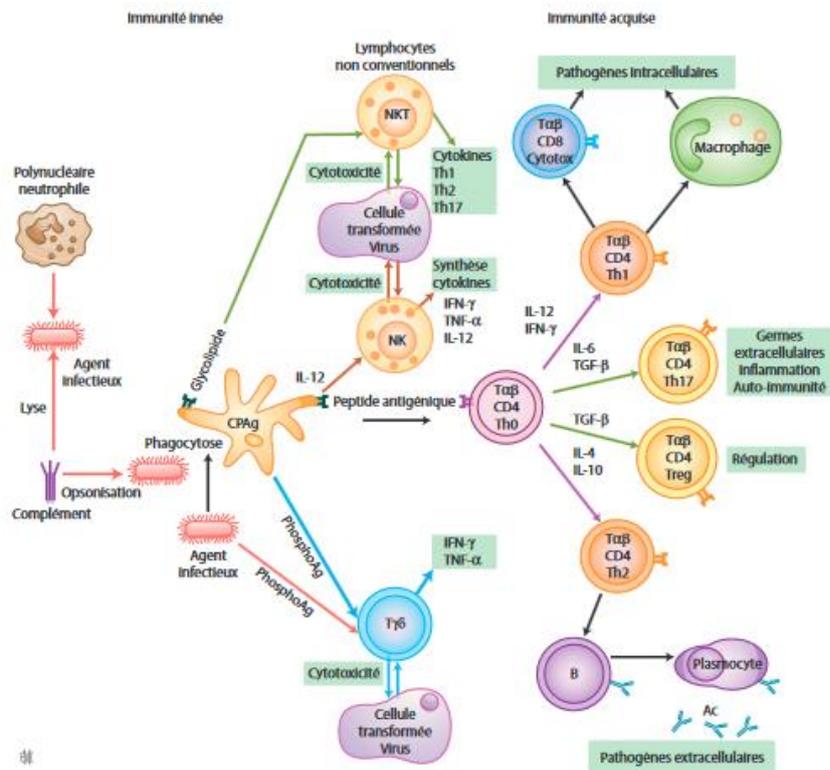
### 2.4.4 Fonction immunitaire

Le foie est constamment exposé à des signaux de danger tels que des toxines, des composants bactériens et des cellules tumorales. Il possède une composante immunitaire innée développée, avec des lymphocytes NK, NKT et  $T\gamma\delta$  capables de reconnaître diverses structures moléculaires. Les cellules du foie, comme les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales, peuvent activer ces lymphocytes et présenter des antigènes. Cependant, cette activation peut également entraîner la production de cytokines immunosuppressives et l'expression de molécules inhibitrices, favorisant la tolérance immunitaire. Ainsi, le foie maintient un équilibre subtil entre la réponse immunitaire et la tolérance pour assurer ses fonctions métaboliques et de détoxification. (Johanet & Zahid, 2012)

En contrepartie, des pathogènes comme le virus de l'hépatite C et des parasites comme *Plasmodium* exploitent cet environnement tolérogène pour établir une infection chronique. (Johanet & Zahid, 2012)



**Figure 2.5:** Organisation d'un lobule hépatique et d'une travée hépatocyte avec les principales cellules de la réaction immunitaire dans le foie. (Ballot et al., 2012)



**Figure 2.6:** Organisation générale simplifiée de système immunitaire. (Ballot et al., 2012)

### 2.4.5 Fonction hématopoïétique

La couche hématopoïétique entourant le foie est responsable de la production de différentes cellules granuleuses et macrophages. Elle recouvre le foie et présente des infiltrations le long du système porte hépatique, formant des nodules. Les cellules observées dans cette couche comprennent des polynucléaires éosinophiles, basophiles et neutrophiles, des monocytes et macrophages, des macrophages pigmentés et des lymphocytes/plasmocytes. De plus, les cellules de Kupffer présentes dans cette couche sont responsables de la phagocytose des érythrocytes sénescents. (Paillot et al., 1997)

### 2.4.6 Formation et excrétion biliaire

Le foie produit la bile contenant des déchets métaboliques tels que la bilirubine, le cholestérol et les xénobiotiques. Cette bile est stockée dans la vésicule biliaire et libérée dans l'intestin pour faciliter la digestion et l'absorption des graisses. Les produits d'excrétion peuvent également être éliminés par les reins. (Robert et al., 2016)

### 2.4.7 Fonction métabolique

#### 2.4.7.1 Métabolisme des carbohydrates

Le foie régule le métabolisme glucidique en réponse à l'insuline, au glucagon et aux catécholamines. Il stocke le glucose sous forme de glycogène par la glycogénogenèse et libère du glucose par la glycogénolyse lors de périodes de jeûne. Le foie peut également synthétiser du glucose à partir d'autres substrats par la néoglycogénèse. Ces processus permettent de maintenir une glycémie normale entre les repas. (Stipanuk, 2012)

#### 2.4.7.2 Métabolisme des lipides

Les graisses sont absorbées au niveau de l'intestin sous forme de chylomicrons, qui sont ensuite transportés vers le foie par le réseau lymphatique et la circulation sanguine. Le foie peut également mobiliser les réserves lipidiques internes et les métaboliser pour produire de l'énergie ou synthétiser des lipoprotéines. Ainsi, le foie joue un rôle clé dans l'absorption, le métabolisme et la distribution des graisses dans l'organisme. (DADOUNE Jean-Pierre, 2000)

Le foie peut synthétiser des acides gras et des réserves de graisse, puis les dégrader pour produire de l'énergie. Il est également capable de synthétiser des phospholipides, du cholestérol et des acides biliaires pour l'élimination. Le foie produit des lipoprotéines qui

transportent les lipides et le cholestérol dans la circulation sanguine ou les excrètent dans la bile. De plus, le foie stocke les vitamines liposolubles essentielles.(Robert et al., 2016)

### 2.4.7.3 Métabolisme des protéines

Le foie joue un rôle crucial dans le métabolisme des protéines et des acides aminés. Il participe à la dégradation des protéines intestinales, recycle les acides aminés non utilisés, synthétise de nouvelles protéines pour la structure et le fonctionnement des hépatocytes, et produit des protéines circulantes essentielles pour de nombreuses fonctions de l'organisme. (DADOUNE Jean-Pierre, 2000)

### 2.4.7.4 Métabolisme d'hème

Le foie joue un rôle essentiel dans la biosynthèse de l'hème, nécessaire à l'activité de nombreuses protéines hépatiques. Il régule la production d'hème en contrôlant l'activité de l'enzyme clé, l'acide aminolévulinique synthase. L'hème hépatique peut être reconstitué par l'administration d'hème chez les patients présentant des crises porphyriques aiguës. Le foie dégrade également l'hème en bilirubine, qui est excrétée dans la bile avec les porphyrines. L'excrétion biliaire des porphyrines peut être perturbée dans certaines formes de porphyrie, pouvant entraîner des dommages hépatiques. Comprendre le mécanisme d'excrétion de la protoporphyrine dans la bile pourrait aider au développement de traitements pour la protoporphyrine. (BLOOMER, 1998)

## 2.5 Atteintes hépatiques

Le foie assure de nombreuses fonctions vitales à l'organisme. Ses atteintes sont multiples et perturbent parfois gravement la santé du corps(Castle, 2014).Parmi ces pathologies :

### 2.5.1 Hépatite médicamenteuse

La plupart des médicaments sont métabolisés par le foie, mais une utilisation excessive ou inappropriée peut endommager cet organe vital.(Cardinas, 2014), Plus de 1 300 médicaments, tels que le paracétamol, les antibiotiques et les anti-inflammatoires, ont été identifiés comme potentiellement dangereux pour le foie. Les plantes médicinales, les compléments alimentaires et les substances illicites peuvent également causer des dommages hépatiques. Il est essentiel de prendre les médicaments conformément aux instructions et de signaler tout symptôme suspect au médecin. Une utilisation responsable des médicaments contribue à préserver la santé du foie. (Larrey, 2009)

Il existe 3 types d'hépatites médicamenteuses :

### 2.5.2 Hépatite cholestatique

L'hépatite cholestatique est une inflammation du foie caractérisée par une obstruction de la circulation biliaire, entraînant des symptômes tels que l'ictère, les démangeaisons et la perte de poids. Les taux de phosphatases alcalines dans le sang sont généralement élevés. Certains médicaments, comme l'amoxicilline/acide clavulanique et la chlorpromazine, sont connus pour causer ce type de lésions, mais l'arrêt du médicament responsable permet généralement une guérison complète, bien que dans de rares cas, des complications chroniques peuvent survenir. (Larrey, 2009)

### 2.5.3 Hépatite cytolytique

L'hépatotoxicité se manifeste par des symptômes tels qu'une gêne et une douleur du flanc droit, ainsi que des niveaux élevés de transaminases (ALT et AST) dans le sang.

Cela est causé par une inflammation et une destruction des cellules hépatiques, pouvant entraîner une insuffisance hépatique et une encéphalopathie hépatique. Les chances de guérison spontanée sont faibles, et dans certains cas, une transplantation hépatique peut être nécessaire. (Larrey, 2009)

Certains médicaments comme le paracétamol et l'isoniazide peuvent causer ce type de lésions hépatiques. (Larrey, 2009)

### 2.5.4 Hépatite mixte

L'hépatite mixte est une forme d'hépatite qui présente à la fois des caractéristiques d'hépatite cholestatique et d'hépatite hépatocellulaire. Dans ce type d'hépatite, les élévations des taux de phosphatases alcalines et des transaminases ne sont pas nettement dominantes. Les symptômes peuvent être variés et combiner des manifestations des deux types d'hépatite. Certains médicaments, tels que la phénylhydantoïne, peuvent être responsables de ce type de lésions hépatiques. (Tholey, 2019)

### 2.5.5 Cancer du foie

Le cancer du foie est l'un des cancers les plus fréquents et mortels dans le monde. Il regroupe différents types de tumeurs, dont le carcinome hépatocellulaire qui est le plus courant. Ces tumeurs peuvent se développer à partir des cellules du foie ou se propager à partir d'autres

parties du corps. Certaines masses suspectes découvertes dans le foie peuvent être bénignes et ne pas être des cancers. Ces cancers peuvent être détectés par hasard lors d'examen d'imagerie du foie. Il est important de diagnostiquer et de traiter rapidement le cancer du foie pour améliorer les chances de guérison. (Bara, 2021)

### 2.5.6 Facteurs du risque

Les infections chroniques par les virus de l'hépatite B et C, ainsi que les parasites de la famille des Opisthorchiidae, sont les principaux facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire et du cholangiocarcinome. D'autres facteurs de risque incluent l'alcoolisme chronique, l'exposition aux aflatoxines (toxines produites par certains champignons), les composés N-nitrosés, l'obésité, le diabète, l'exposition aux pesticides, l'utilisation du thorotrast (produit de contraste utilisé en radiodiagnostic), le tabagisme, l'exposition aux métaux lourds, l'utilisation de contraceptifs oraux et certaines maladies hépatiques telles que la cirrhose, la stéatohépatite non alcoolique, l'hépatite auto-immune, la cholangite sclérosante primitive, la lithiase hépatique et la maladie de Wilson. (Martel et al. 2012) ; (Srivatanakul, 2004)

### 2.6 Toxicité de l'alloxane

L'alloxane est un produit chimique fréquemment utilisé pour induire le diabète expérimental, en particulier le diabète de type 1, chez des animaux tels que les lapins, les rats, les souris et les chiens. C'est un dérivé de l'urée qui cible sélectivement les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans dans le pancréas, entraînant leur nécrose. (Etuk, 2010)

L'alloxane endommage les cellules des îlots pancréatiques en libérant radicaux. Ces radicaux libres induisent également d'autres lésions tissulaires, notamment hépatiques (Oberley, 1988); (Prakash et al. 2010) en diminuant les enzymes antioxydantes et en augmentant la peroxydation lipidique, conduisant au stress oxydatif hépatique et par conséquent la destruction des organes vitaux du corps y compris le foie (El-Missiry & El-Gindy, 2004); (Atawodi, 2011). Le diabète sucré est associé à de nombreux facteurs structurels et des anomalies fonctionnelles dans le tissu hépatique qui affectent les voies métaboliques se produisant dans le foie, y compris métabolisme du glycogène et des lipides (Sanchez et al. 2000) ; (Bolkent et al. 2004); (Koyutürk et al. 2005). La plupart des patients diabétiques souffrent de dépôts excessifs de glycogène, de fibrose, de cirrhose, de stéatohépatite et maladie biliaire. (Stone et VanThiel, 2008)

## Chapitre 02 : Généralités du foie

Selon Sushma Sharma et Arti Rana, l'induction du diabète chez les souris par l'alloxane a entraîné des changements morphologiques significatifs dans le foie. Ces changements comprenaient une altération de la taille nucléaire avec une congestion des noyaux et une zone énucléée étendue en raison de la distorsion de la forme hexagonale des hépatocytes. Des noyaux pycnotiques, des hépatocytes vacuolés avec des noyaux condensés et une infiltration de cellules sanguines ont également été observés. En outre, des vaisseaux sanguins dilatés en raison de l'hémolyse des cellules sanguines et une agglutination des noyaux à différents endroits ont été rapportés. Des souris diabétiques présentaient également une hypertrophie des hépatocytes, une hyperplasie des voies biliaires et une accumulation accrue de pastilles intracytoplasmiques d'acidophilus. Ces résultats soulignent les altérations morphologiques aiguës observées dans le foie des souris diabétiques induites par l'alloxane.

### 2.7 Marqueurs hépatiques (marqueurs biochimiques)

#### 2.7.1 Transaminases

Les transaminases sont des enzymes hépatocytaires impliquées dans le métabolisme des acides aminés. Elles comprennent :

- ASAT = Aspartate Amino Transférase.
- ALAT=Alanine AminoTransférase.

L'ASAT et l'ALAT, sont importantes pour évaluer la fonction hépatique. Lorsque les hépatocytes sont endommagés, les taux de transaminases augmentent, mais ils reviennent à la normale une fois la cause traitée. L'ASAT a une demi-vie plus courte que l'ALAT. L'interprétation des taux de transaminases nécessite la connaissance des valeurs de référence et des facteurs influençant ces taux. Des niveaux élevés peuvent indiquer une atteinte hépatique, mais d'autres investigations sont nécessaires pour déterminer la cause spécifique.(Guyader, 2005)

##### 2.7.1.1 Alanine aminotransférase ALAT

L'ALAT, également appelée glutamate pyruvate transaminase (GPT), est une enzyme synthétisée par les hépatocytes et relâchée en cas de lésion ou nécrose hépatocellulaire. L'ALAT est exprimée en très faible concentration dans les autres tissus et est considérée comme spécifique aux lésions hépatocellulaires. Cependant, les concentrations sériques

peuvent s'élever lors d'étiologies extra-hépatiques comme des myopathies systémiques ou une rhabdomyolyse. (Bragança, 2017)

L'ALAT et la phosphatase alcaline sont considérées comme étant les enzymes les plus sensibles pour le dépistage d'une hépatopathie asymptomatique. (Bragança, 2017)

### 2.7.1.2 Aspartate Amino Transférase ASAT

L'AST, également connue sous le nom de glutamate oxaloacétate transaminase (GOT), est une enzyme exprimée non seulement par les hépatocytes, mais également dans le cœur, les muscles squelettiques, le cerveau et le sang. Par conséquent, cette enzyme est moins spécifique que l'ALT, en plus d'être moins sensible pour détecter une pathologie hépatique. (Bragança dos Santos.A, 2017)

Les transaminases, telles que l'ALAT et l'ASAT, sont des enzymes utilisées pour évaluer la cytolysse hépatocellulaire, c'est-à-dire la destruction des cellules du foie. Habituellement, l'ALAT prédomine par rapport à l'ASAT dans le foie. Ainsi, en cas de cytolysse hépatocellulaire, le rapport ASAT/ALAT est généralement inférieur à 1. Cependant, il existe deux exceptions importantes. Dans l'hépatite alcoolique causée par une consommation excessive d'alcool, la cytolysse est plus marquée en ASAT, conduisant à un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1. De plus, lorsqu'une maladie hépatique évolue vers la cirrhose, quelle que soit sa cause, la cytolysse peut prédominer en ASAT, entraînant également un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1 à ce stade. (Guyader, 2005)

### 2.7.2 Phosphatase alcaline

La phosphatase alcaline est une enzyme présente notamment dans le foie et les os. Son taux peut être élevé dans plusieurs situations, notamment en cas d'atteinte hépatique cholestatique, physiologiquement au troisième trimestre de la grossesse ou chez les enfants en croissance, en cas de maladies osseuses et de maladies intestinales inflammatoires. En cas d'élévation de la phosphatase alcaline, il est recommandé de faire un contrôle à jeun, car la production de cette enzyme peut être stimulée par un repas riche en graisse. Le dosage des GGT (gamma-glutamyltransférase) est utile pour confirmer que cette élévation est d'origine hépatique. Chez les femmes enceintes, il est nécessaire de doser les fractions de la phosphatase alcaline pour une évaluation plus précise. (Werner.C; Giostra.E, 2013)

### 2.7.3 Bilirubine

La bilirubine est un pigment jaune produit lors de la dégradation de l'hémoglobine. Son accumulation anormale dans le sang et les tissus provoque un ictère, ou "jaunisse". La bilirubine existe sous forme "libre" avant d'être transformée en bilirubine "conjuguée" par le foie. Le taux de "bilirubine totale" correspond à la somme des deux formes.

Normalement, la bilirubine conjuguée est éliminée dans la bile et excrétée dans les selles. Cependant, si un obstacle empêche son écoulement normal, la bilirubine s'accumule dans le sang, ce qui se traduit par une augmentation du taux sanguin de bilirubine. Les causes de cette augmentation peuvent être variées, telles qu'une obstruction des voies biliaires (calculs, tumeurs), des maladies hépatiques (hépatite, cirrhose) ou une destruction excessive des globules rouges (hémolyse). (Roche Bruno, 2016)

Une distinction est faite entre la bilirubine indirecte (non conjuguée) et la bilirubine directe (conjuguée). Ce dernier est un marqueur de la fonction d'élimination du foie.

- Bilirubine directe est élevée dans la cholestase extrahépatique et intrahépatique.
- Bilirubine indirecte élevée avec production accrue de bilirubine (p. ex., hémolyse), recapture altérée de la bilirubine et dysfonctionnement de la conjugaison de la bilirubine (p. ex., syndrome de Gilbert, hyperthyroïdie). (Werner.C; Giostra.E, 2013)

Dans l'organisme humain normal, le taux sanguin de BNC (bilirubine non conjuguée) est inférieur à  $17 \mu\text{mol/l}$  (10 mg/l). (Roche Bruno, 2016)

### 2.7.4 Gamma-glutamyl-Ttansférase (GGT)

Les gammas GT (glutamyl-transpeptidases ou encore gamma glutamyl-transférases) sont des enzymes qui permettent de transférer les acides aminés entre les cellules. « Ces enzymes sont dans les hépatocytes, l'épithélium biliaire, les tubules rénaux, le pancréas, la prostate et les intestins (Bragança dos Santos.A, 2017), ces enzymes sont libérées de manière anormale et que leur taux dépasse la limite supérieure de la normale définie par le laboratoire, cela peut indiquer une souffrance hépatique. Les gammaglutamyltranspeptidases (gammas GT) sont l'une de ces enzymes et une élévation de leur taux peut être un signe d'alerte d'une atteinte hépatique. Plus la souffrance du foie est importante, plus le taux de gammas GT sera élevé. Dans de tels cas, des examens complémentaires sont nécessaires pour évaluer la santé du foie de manière approfondie.

Comme l'AP, c'est un marqueur de la cholestase, mais il peut également être élevé dans les maladies rénales, la pancréatite, les maladies coronariennes et le cancer de la prostate. Par conséquent, ce test ne doit pas être utilisé comme test de dépistage d'une maladie du foie. (Werner.C; Giostra.E, 2013)

### 2.8 Stresse oxydative

Dans l'organisme, il existe un équilibre entre les espèces réactives (ER), présentes à faible concentration dans un état basal, et le système antioxydant comprenant des enzymes, des vitamines, des oligoéléments et le glutathion. Ce système joue un rôle de défense en cas de production excessive d'ER. Le stress oxydant se caractérise par un déséquilibre entre la production d'ER et les mécanismes de défense. (Delattre, 2005)

L'équilibre redox, qui est régulé en permanence, joue un rôle crucial. Lorsque la concentration d'espèces réactives (ER) est faible, le système antioxydant compense ce déséquilibre, ce qui permet de maintenir l'équilibre redox. Cependant, dans certaines pathologies chroniques où ce déséquilibre persiste ou devient permanent, la concentration d'ER augmente de manière constante, dépassant la capacité de réponse du système antioxydant. Cela entraîne une perte de l'homéostasie redox, créant un déséquilibre avec une forte production d'ER, connu sous le nom de stress oxydant ou stress oxydatif (Clémentine POISSON, 2013). Les radicaux libres sont principalement responsables de l'origine du stress oxydatif. (Nathalie, 2010)

### 2.9 Radical libre

Les radicaux libres sont des espèces chimiques, qu'ils soient des atomes ou des molécules, qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (électrons non appariés) sur leur couche externe. Ces radicaux peuvent exister de manière indépendante. (Cano et al., 2007). Ils sont paradoxalement indispensables au maintien de la vie cellulaire et jouent un rôle important dans la lutte contre les infections. Les radicaux libres sont générés par divers mécanismes, à la fois endogènes et exogènes. Ils peuvent être produits lors de processus tels que la phagocytose, la chaîne respiratoire mitochondriale, l'activité des cellules endothéliales et microgliales, l'exposition à des métaux lourds, aux rayonnements ultraviolets ou ionisants, ainsi que lors de l'oxydation des catécholamines, des pesticides et de certains médicaments, entre autres. (Cano et al., 2007) Ils peuvent être dérivés de l'oxygène (ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (ERN) (Delattre, 2005). Dans les cellules, on peut distinguer les radicaux primaires qui jouent un rôle physiologique spécifique, et les radicaux secondaires qui se

forment par réaction de ces radicaux primaires avec les composés biochimiques de la cellule. Les radicaux primaires dérivent principalement de l'oxygène par des réductions à un électron, tels que l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) et le radical hydroxyle ( $OH^\cdot$ ), ainsi que de l'azote, comme le monoxyde d'azote (NO).

Généralement, les espèces réactives de l'oxygène ERO sont divisées en :

- Des radicaux oxygénés caractérisés par un électron non apparié (l'anion superoxyde  $O_2^-$ , les radicaux hydroxyles HO, peroxyde ROO, alkoxyde RO).
- Des dérivés de l'oxygène non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , l'oxygène singulet  $^1O_2$  et le nitroperoxyde (ONOOH) mais qui sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux libres. (Favier, 2003)

### 2.10 Sources radicalaires

#### 2.10.1 Source interne

Dans la cellule, de nombreux systèmes enzymatiques sont capables de générer des oxydants :

- Les NAD(P)-H oxydases sont des enzymes présentes dans la paroi vasculaire et qui génèrent  $O_2^-$  en utilisant NADH ou NADPH comme substrat.
- La xanthine-oxydase joue un rôle important dans la production des ROS (particulièrement  $O_2^-$  et  $H_2O_2$ ), lors de l'ischémie/ reperfusion.

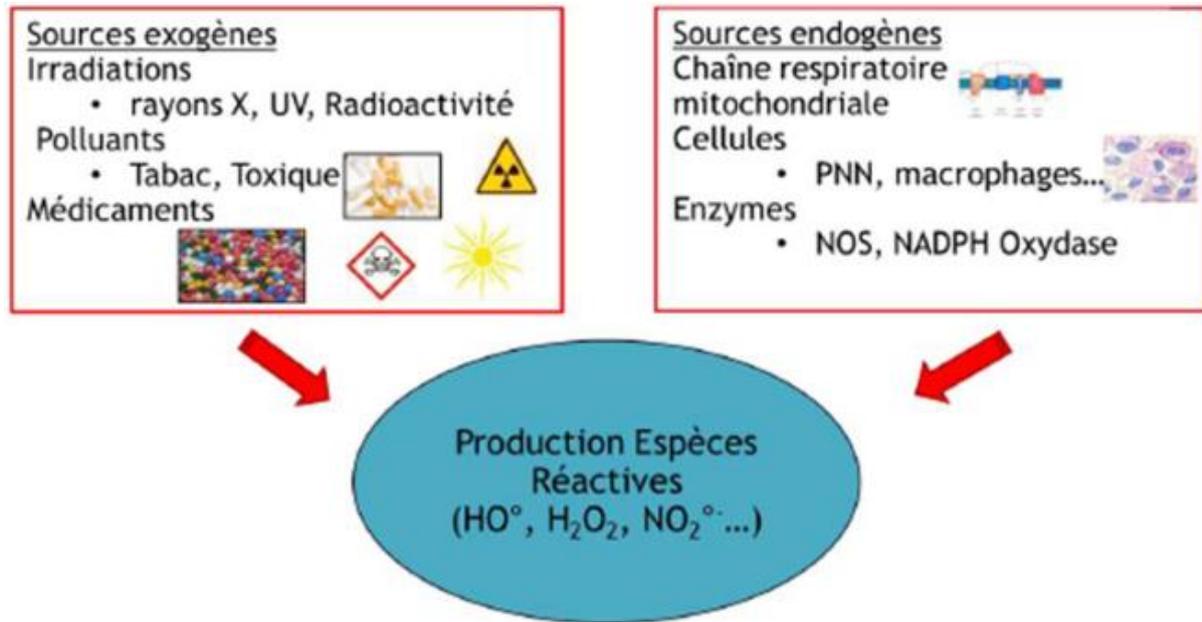
De plus, dans l'organisme, l'oxygène est réduit principalement dans les mitochondries par des voies enzymatiques, se transformant en une molécule non toxique, l'eau ( $H_2O$ ). Cependant, il peut également subir une réduction monoélectronique, générant une espèce beaucoup plus réactive, l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ). Bien que cet anion ne soit pas le radical le plus nocif, il peut engendrer, comme mentionné précédemment, des espèces encore plus réactives telles que le radical hydroxyle ( $OH^\cdot$ ). Ces ROS mitochondriales pourraient jouer un rôle dans l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL).

#### 2.10.2 Source externe

Les radiations X ou gamma peuvent générer des radicaux libres par divers mécanismes, notamment en scindant la molécule d'eau en deux radicaux. Les rayonnements UV ont la capacité de produire des anions superoxydes ou de l'oxygène singulet après activation par des photosensibilisants.

## Chapitre 02 : Généralités du foie

Une large gamme de xénobiotiques (substances étrangères à l'organisme telles que toxines, pesticides, herbicides, etc.) ainsi que des médicaments tels que les antibiotiques et les agents anticancéreux, peuvent contribuer à la production de ROS en tant que produits de leur métabolisme. (Sadoud, 2016)



**Figure 2.7:** Origines des espèces réactives. (Clémentine, 2013)

# **Chapitre 03**

## **Généralités sur les**

### **reins**

### 3 Chapitre 03 : Généralités sur les reins

#### 3.1 Introduction

Les reins, des organes souvent négligés, sont pourtant d'une importance capitale pour notre santé. Responsables de la filtration des déchets et de la régulation de l'équilibre corporel, ces petits organes en forme de haricot jouent un rôle essentiel au sein de notre système urinaire (Bessaguet et al. 2020). Dans ce chapitre, nous allons explorer la structure et la fonction des reins, ainsi que les maladies qui peuvent les affecter. Nous aborderons également des mesures préventives pour maintenir une bonne santé rénale.

#### 3.2 Anatomie des reins

##### 3.2.1 Localisation et Structure externe

Les reins se trouvent dans la cavité abdominale, dans la région rétropéritonéale, de part et d'autre de la colonne vertébrale. Ils sont positionnés juste en dessous du diaphragme et au niveau des vertèbres lombaires. Les reins sont en contact avec le foie du côté droit et avec la rate du côté gauche, bien qu'ils ne soient pas directement attachés à ces organes. Une fine couche de tissu conjonctif, appelée capsule rénale, les sépare (Bessaguet et al. 2020).

En ce qui concerne leur forme et leur taille, les reins ont une structure en forme de haricot. Ils mesurent environ 10 à 12 centimètres de longueur, 5 à 7 centimètres de largeur et 2 à 3 centimètres d'épaisseur. Les reins présentent une légère asymétrie, le rein droit étant positionné légèrement plus bas que le rein gauche en raison de la présence du foie dans la cavité abdominale. (Catizone, 1999).

Pour assurer leur protection, les reins sont enveloppés par des capsules rénales. Ces capsules sont composées de tissu conjonctif dense qui maintient les reins en place et les protège contre les traumatismes externes. De plus, elles contribuent à maintenir une pression constante sur les reins, favorisant ainsi leur bon fonctionnement. (Catizone, 1999)

##### 3.2.2 Structure interne des Reins

###### 3.2.2.1 Cortex rénal

Le cortex rénal, partie la plus superficielle sous la capsule fibreuse qui l'entoure, contient principalement les corpuscules rénaux, notamment le glomérule et la capsule de Bowman. (Mezouari Manel et al. 2022)

### 3.2.2.2 Composition et fonction du cortex rénal

Le cortex rénal est composé de néphrons, les unités fonctionnelles des reins, ainsi que de vaisseaux sanguins et de tubules rénaux. Sa fonction principale est la filtration du sang pour éliminer les déchets et réguler l'équilibre hydrique et des électrolytes.

#### a) Corpuscules rénaux

Le glomérule est un réseau de capillaires sanguins spécialisés permettant la filtration.

La capsule de Bowman entoure le glomérule et recueille le filtrat. Elle assure la réabsorption sélective des substances essentielles. (Mezouari Manel et al. 2022)

#### b) La médulla rénale

La médulla rénale constitue une partie importante de la structure interne des reins, jouant un rôle essentiel dans la formation de l'urine. Elle est composée de pyramides rénales, de colonnes rénales et de tubules rénaux, notamment les tubules rénaux et les tubules collecteurs. (Mezouari Manel et al. 2022)

- **Pyramides rénales et colonnes rénales**

Les pyramides rénales sont des structures coniques situées dans la médulla rénale. Elles contiennent des tubes appelés tubules rénaux, qui sont responsables de la réabsorption des substances utiles et de l'élimination des déchets dans l'urine. Les pyramides rénales sont séparées par des zones de tissu cortical, créant des espaces appelés colonnes rénales. (Sarah Charmley, 2022)

- **Tubules rénaux et les tubules collecteurs**

Les tubules rénaux sont des conduits microscopiques présents dans la médulla rénale. Ils sont responsables de la filtration initiale du sang et de la réabsorption sélective des nutriments, des électrolytes et de l'eau. Les tubules collecteurs sont les structures finales des tubules rénaux et jouent un rôle crucial dans la concentration finale de l'urine en réabsorbant l'eau. (Sarah Charmley, 2022)

#### c) Pelvis Rénal

Le pelvis rénal est une partie clé de la structure interne des reins, jouant un rôle crucial dans la collecte et l'élimination de l'urine produite par les tubules rénaux. Il est également responsable de la connexion avec les uretères, qui permettent l'évacuation de l'urine hors des reins. (Andelouaheb, s. d.)

- **Collecte de l'urine produite par les tubules rénaux**

Le pelvis rénal agit comme un réservoir pour collecter l'urine produite par les tubules rénaux dans la médulla rénale. Il est situé à la base des pyramides rénales et est composé d'une cavité en forme d'entonnoir. Le pelvis rénal reçoit l'urine filtrée par les tubules rénaux et la stocke temporairement avant son élimination ultérieure.

- **Connexion avec les uretères pour l'élimination de l'urine**

Les uretères, de minces tubes musculaires, sont connectés au pelvis rénal. Le pelvis rénal se prolonge dans les uretères, permettant ainsi le transfert de l'urine vers la vessie pour son élimination ultérieure. Les contractions musculaires des uretères facilitent le passage de l'urine du pelvis rénal à la vessie.

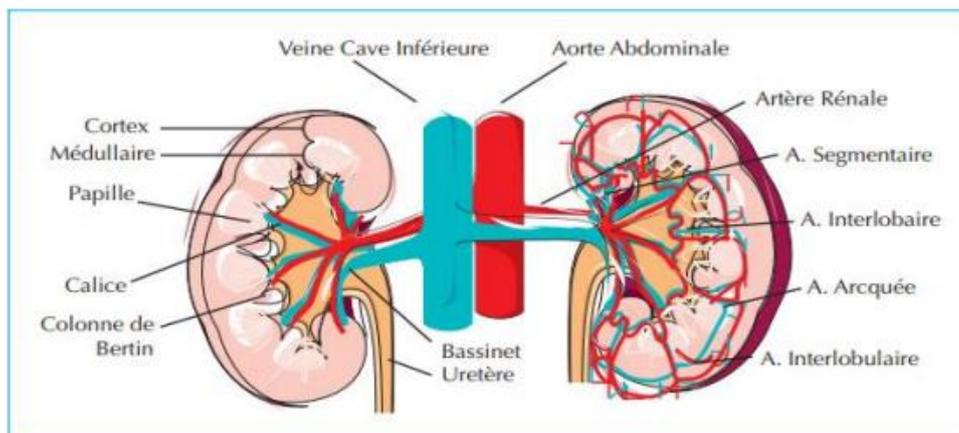
### 3.3 Système vasculaire rénal

Le système vasculaire rénal joue un rôle crucial dans l'approvisionnement sanguin des reins, assurant leur fonctionnement optimal. Il se compose des artères rénales, des capillaires glomérulaires et des veines rénales.

Les artères rénales sont responsables de l'apport sanguin aux reins, fournissant l'oxygène et les nutriments nécessaires. Elles se divisent ensuite en de plus petits vaisseaux sanguins, les capillaires glomérulaires, qui se trouvent dans les corpuscules rénaux. Ces capillaires glomérulaires jouent un rôle essentiel dans la filtration du sang et la formation de l'urine.

Après la filtration, le sang est collecté par les veines rénales, qui transportent le sang filtré hors des reins. Les veines rénales fusionnent ensuite pour former la veine rénale principale, qui se connecte à la veine cave inférieure et permet le retour du sang filtré vers le cœur.

le système vasculaire rénal comprend les artères rénales, les capillaires glomérulaires et les veines rénales. Il assure l'approvisionnement sanguin des reins, la filtration du sang et l'élimination des déchets. Comprendre le système vasculaire rénal est crucial pour appréhender le rôle vital qu'il joue dans la fonction rénale et la régulation des fluides corporels.



**Figure 3.1:** Anatomie et vascularisation rénale.

### 3.4 Unité fonctionnelle

#### 3.4.1 Néphron

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein ; chaque rein en contient environ 400 à 800 000. Chaque néphron comprend un glomérule et un tubule qui le suit. La structure du néphron est essentielle pour la fonction rénale, assurant la filtration, la réabsorption et la sécrétion des substances dans les reins. Chaque rein est composé de millions de néphrons, qui sont les unités fonctionnelles responsables du traitement de l'urine.

- **Corpuscule rénal**

Le corpuscule rénal comprend le glomérule et la capsule de Bowman. Le glomérule est un réseau de capillaires sanguins spécialisés dans la filtration. La capsule de Bowman entoure le glomérule et recueille le filtrat, formant ainsi l'urine primitive.

- **Tubules rénaux**

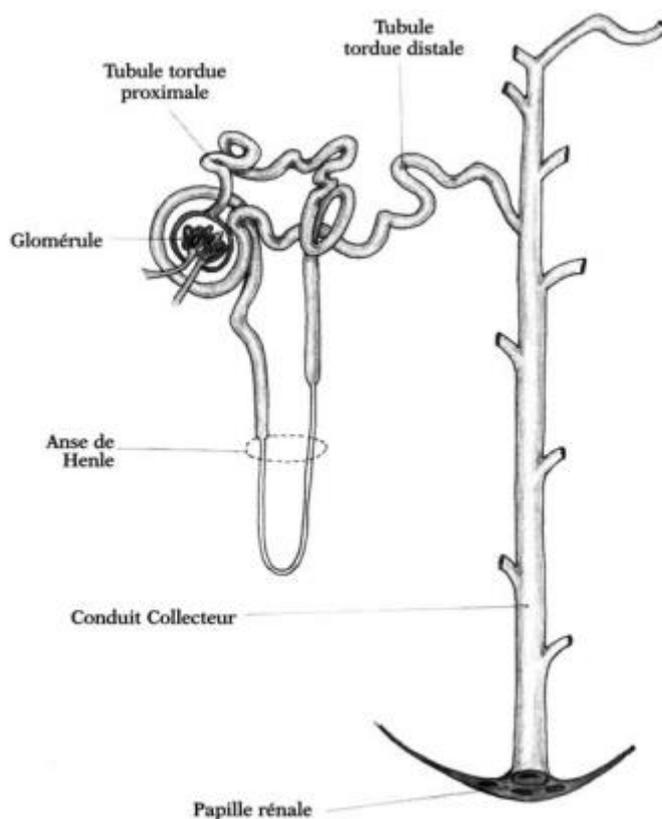
Les tubules rénaux sont responsables de la réabsorption sélective des substances utiles et de l'élimination des déchets. Ils se composent du tubule proximal, de l'anse de Henle et du tubule distal. Le tubule proximal est responsable de la réabsorption de l'eau, des nutriments et des ions essentiels. L'anse de Henle permet la concentration de l'urine par l'échange d'eau et de sels. Le tubule distal est impliqué dans la régulation finale de l'équilibre hydrique et électrolytique.

##### 3.4.1.1 Fonctionnement du néphron

Le néphron fonctionne en trois étapes principales : la filtration, la réabsorption et la sécrétion. La filtration se produit au niveau du glomérule, où le sang est filtré pour former l'urine

## Chapitre 03 : Généralités sur les reins

primitive. La réabsorption se déroule dans les tubules rénaux, où les substances utiles sont réabsorbées dans le sang, tandis que les déchets et l'excès d'eau restent dans l'urine. La sécrétion est le processus par lequel certaines substances sont activement éliminées dans l'urine par les tubules rénaux.



**Figure 3.2 :** Le Néphron. (Catizone, 1999)

### 3.4.2 Voies urinaires associées

Les voies urinaires associées comprennent les uretères, la vessie et l'urètre. Les uretères sont des tubes musculaires qui relient les reins à la vessie. Leur rôle principal est de transporter l'urine des reins vers la vessie pour son stockage temporaire avant l'élimination.

La vessie est un organe creux en forme de ballon qui stocke l'urine. Elle est située dans la cavité pelvienne et est capable de se distendre pour accueillir une quantité variable d'urine. Lorsque la vessie est pleine, elle envoie un signal au cerveau pour déclencher la sensation d'envie d'uriner.

L'urètre est un tube qui relie la vessie à l'extérieur du corps. Chez les hommes, l'urètre traverse également la prostate et sert également de canal pour l'éjaculation. Chez les femmes,

L'urètre est plus court que chez les hommes et se situe entre le clitoris et le vagin. L'urètre permet l'évacuation de l'urine du corps lors de la miction. (Glenn M. Preminger, 2022)

### 3.5 Maladies et affections des Reins

#### 3.5.1 Insuffisance rénale aiguë et chronique

L'insuffisance rénale aiguë survient soudainement et se caractérise par une perte rapide de la fonction rénale, généralement causée par une blessure, une infection ou une obstruction des voies urinaires. L'insuffisance rénale chronique est une détérioration progressive de la fonction rénale sur une période prolongée, souvent due à des maladies rénales sous-jacentes telles que l'hypertension artérielle ou le diabète.

#### 3.5.2 Néphrite et glomérulonéphrite

La néphrite est une inflammation des reins qui peut être causée par des infections, des maladies auto-immunes ou d'autres facteurs. La glomérulonéphrite est une forme spécifique de néphrite qui affecte les glomérules rénaux, les structures responsables de la filtration du sang dans les reins. Ces affections peuvent entraîner une altération de la fonction rénale et des symptômes tels que l'hématurie (présence de sang dans l'urine), l'hypertension et l'œdème.

#### Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique est une condition caractérisée par une fuite excessive de protéines dans l'urine en raison de dommages aux glomérules rénaux. Cela peut entraîner une diminution des niveaux de protéines dans le sang, une rétention d'eau, un œdème et une augmentation du risque de caillots sanguins.

#### 3.5.3 Hypertension rénale

L'hypertension rénale, également appelée hypertension Réno vasculaire, est une élévation de la pression artérielle due à des anomalies ou des obstructions des artères rénales. Cela peut être causé par des sténoses artérielles rénales, des tumeurs ou d'autres affections rénales. L'hypertension rénale non traitée peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et augmenter le risque de maladies cardiovasculaires. (Lidsky-Haziza, 2017 ; Moulin, 2018)

### 3.6 Diagnostic et traitement des Maladies Rénale

#### 3.6.1 Examens médicaux pour évaluer la fonction rénale

Des analyses d'urine, des tests sanguins, des échographies et des biopsies rénales peuvent être utilisés pour évaluer la fonction rénale et diagnostiquer les maladies rénales.

#### 3.6.2 Approches médicales pour traiter les maladies rénales

Le traitement peut inclure des médicaments pour contrôler la pression artérielle, réduire l'inflammation et modifier le régime alimentaire et le mode de vie. Des interventions chirurgicales peuvent être nécessaires pour traiter les obstructions ou les anomalies structurelles.

#### 3.6.3 Dialyse rénale et transplantation rénale

En cas d'insuffisance rénale avancée, la dialyse rénale peut être utilisée pour filtrer le sang et éliminer les déchets. Une transplantation rénale peut être envisagée, où un rein sain est greffé chez le patient. (Allain-Launay et al., 2016)

### 3.7 Conclusion

Ce chapitre a abordé les principaux aspects des reins, y compris leur localisation, leur structure, leurs fonctions et les maladies rénales. Dans les chapitres précédents, nous avons exploré plus en détail l'utilisation des plantes médicinales, telles que *l'Artemisia compestris*, dans le traitement complémentaire des maladies rénales.

**Deuxième Partie**

**Partie Expérimentale**

# **Chapitre 04**

## **Matériel et Méthodes**

### 4 Chapitre 04 : Matériel et méthodes

#### 4.1 Problématique et Objectifs

L'utilisation des plantes médicinales dans le traitement des maladies est une pratique ancienne, largement répandue à travers le monde. *Artemisia campestris*, communément appelée TGOFT en arabe, est une plante herbacée présente en Algérie, notamment dans la région de Bousaada. Cette plante est souvent utilisée dans les remèdes traditionnels locaux en raison de ses propriétés thérapeutiques potentielles. Dans cette étude, réalisée au niveau du Laboratoire de biochimie et du laboratoire de Recherche Santé & Productions Animales à l'École Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger, nous nous concentrerons sur l'extraction de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* et sur l'évaluation de sa toxicité aiguë et de son activité hépatoprotectrice chez des rats *wistar*.

Notre travail réparti en deux parties :

Partie 01 : Extraction de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* :

La première partie de notre travail consistera en l'extraction de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris*. Nous utiliserons une méthode appropriée pour extraire les composés actifs de la plante. Cette étape permettra d'obtenir un extrait aqueux concentré, prêt à être utilisé dans les études ultérieures.

Partie 02 : Toxicité aiguë et évaluation de l'activité hépatoprotectrice chez des rat *wistar* :

La deuxième partie de notre travail sera consacrée à l'évaluation de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris*. Nous utiliserons des modèles animaux, en particulier des rats *wistar*, pour étudier les effets potentiels de l'extrait sur le foie et le rein. Nous évaluerons également l'activité hépatoprotectrice de l'extrait, en examinant son impact sur les paramètres hépatiques tels que les enzymes hépatiques, le stress oxydatif et les marqueurs inflammatoires.

### 4.2 Matériel d'étude

#### 4.2.1 Matériel végétal

La plante utilisée dans cette étude provient de la région de Bousaada. La récolte de la plante « *Artemisia campestris* » a été effectuée durant le mois de mars 2023, la partie aérienne de la plante a été lavée, séchée à température ambiante dans l'obscurité ensuite finement broyée.

#### 4.2.2 Matériel biologique

##### 4.2.2.1 Animaux

Le choix de l'animal est particulièrement important, les animaux de la laboratoire utilisés dans cette étude sont des rats femelles de souche *Wistar* âgés de 3 mois, provenant de l'institut Pasteur d'Alger.

Le rat est le modèle expérimental le plus utilisé pour tester la toxicité des produits chimiques, vu que l'incidence des malformations spontanées est moins importante chez le rat.

Plusieurs caractéristiques font du rat *Wistar* un modèle intéressant dans les études à long terme. Il est facile à manipuler si on l'aborde correctement ; s'habitue au manipulateur et tolère le gavage ; son poids permet de nombreuses investigations ; intelligent ; moins grégaire et moins photophobe que la souris ; sa grande disponibilité favorise la constitution de lots de taille compatible aux évolutions statistiques des données expérimentales et sa longévité (2 à 3 ans) permet une étude tout au long de la vie de l'animal. (Laroche et Rousselet, 1990)

#### **Systématique du rat *Wistar***

**Règne** : Animal

**Embranchement** : Vertébrés

**Classe** : Mammifères

**Ordre** : Rongeurs

**Genre** : *Rattus*

**Espèces** : *Rattus norvegicus*

**Souche** : Wistar

**Nom commun** : Rat blanc (Albinos). (Bekenhout, 1769)

## Chapitre 04 : Matériel et Méthodes

L'étude est réalisée sur des souris femelles pesant  $25 \pm 5$  g fournies par l'Institut Pasteur d'Alger. Les animaux ont été alimentés ad libitum avec le régime de croquette (Office Nationale de l'Alimentation du Bétail, Bejaia), dont la composition est citée au tableau 03, et de l'eau. Ils ont été gardés et maintenus dans les conditions de température et de lumière ambiante.

### 4.2.2.2 Régime alimentaire

Les rats recevaient un régime alimentaire standard équilibré sous forme de granulés provenant d'ONAB (office national de bétail) et de l'eau de robinet donnée dans des biberons.

Le régime est installé sur la cage pour une consommation à volonté.

**Tableau 4.1:** Composition du régime alimentaire des rats.

Aliment	Glucides	Protéines	Lipides	Minéraux et vitamines	Boissons
Quantité (%)	49.80	23.50	05.00	05.70	Eau de robinet



**Figure 4.1:** Rat *wistar* utilisé dans l'expérimentation.

### 4.2.3 Matériel non biologique

#### 4.2.3.1 Matériel d'élevage

- Cage en plastique
- Biberons
- Eau de robinet

### 4.2.3.2 Matériel d'administration et de prélèvement

- Verreries classiques du laboratoire (bêchers, pipette, micropipette, ...)
- Sonde de gavage
- a) Matériel d'autopsie et préparation de lames**
  - Matériel à dissection (ciseaux, pince, lame bistouris, ...)
  - Bêchers
  - Boîtes de pétries
  - Coton
- b) Matériel anatomohisto pathologique**

**Tableau 4.2:** Appareillages et équipements.

Appareils	Marques®
Etuve	Memmert®
Congélateur	EXCELLENCE®
Microtome	LEICA®
Bain-marie	NUVE BATH®
Microscope photonique pour la lecture	ZEISS® axiostarplus

**Tableau 4.3:** Produits chimiques et réactifs.

Réactifs et produits chimiques	Firmes
Formol	PANREAC
Ylène	SIGMA-ALDRICH
Alcool (75°, 95° 100°)	SIGMA-ALDRICH
Paraffine	LEICA
Hemalun	SIGMA
Eosine	.....
Baun de fixation	EUKITT
Eau distillée stérile (flacon 500 ml)	IPA
Ether	.....

**Tableau 4.4:** Consommable.

Consommable	Marque
Cassettes d'inclusion	LEICA®
Moules d'inclusion métallique	LEICA®
Lames et lamelles	Cytoglass® /AZS laboratoire
Lames couteau	LEICA®

### 4.3 Méthodes

#### 4.3.1 Préparation de l'extrait aqueux

La préparation de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* a été effectuée au niveau de laboratoire préclinique de l'école nationale supérieure vétérinaire, par plusieurs étapes :

**Etape01** : Peser 10g de poudre d'*Artemisia campestris* sur une balance analytique tarée et étalonnée puis mélanger avec 100 ml de l'eau distillé dans un grand bécher.

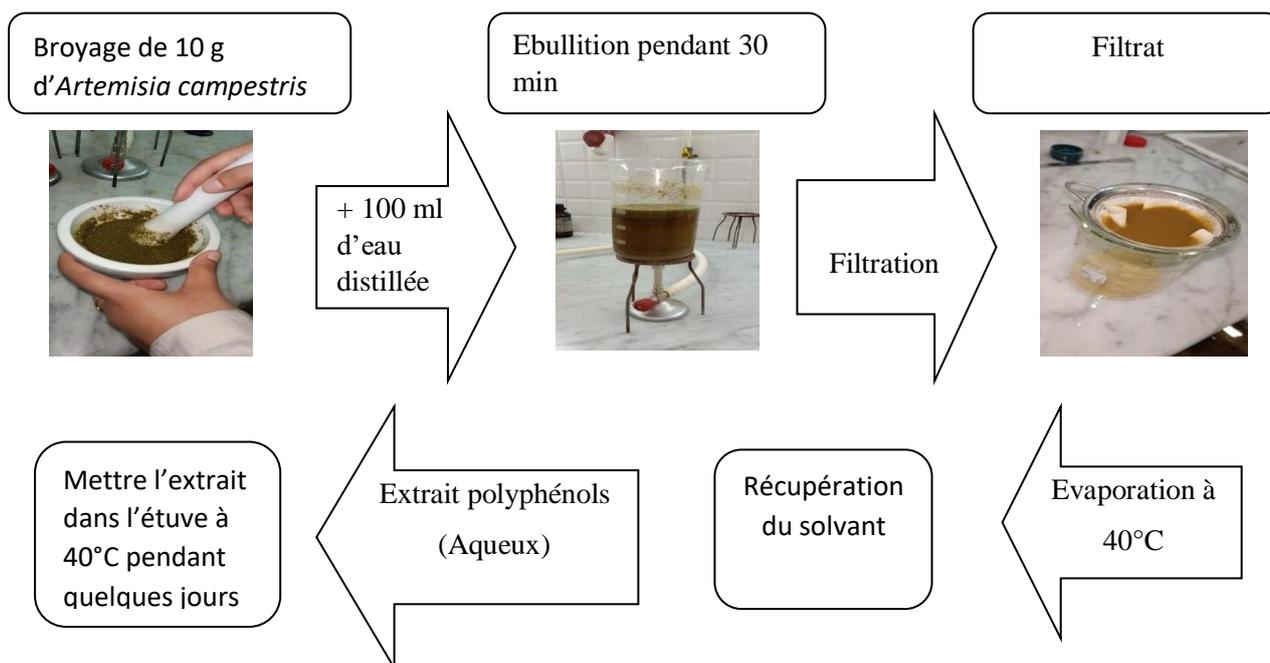
**Etape 02** : Mettre le bécher sur une plaque chauffante qui contient un agitateur magnétique à 50°C pendant 30 min.

**Etape 03** : Filtration de la solution, ensuite la mettre dans un rotavapeur à 50°C

**Etape 04** : Récupération de l'extrait.

**Etape 05** : Mettre l'extrait dans une étuve à 50°C, après 15 jours max notre extrait aqueux sera prêt.

Méthode de préparation de l'extrait aqueux.



**Figure 4.2:** Méthode de préparation de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris*.

### 4.3.2 Préparation de lot des rats

#### 4.3.2.1 Marquage des animaux

Les rats sont identifiés par un marquage spécifique, numérotation individuelle sur la queue de chaque rat.

Chaque lot est mis dans une cage en plastique portant une étiquette sur la quelle est mentionné : Témoin, Alloxane ou Alloxane +décoction.

#### 4.3.2.2 Constitution des lots des rats

L'échantillon se compose de 8 rats femelles pesant entre (150-240 g) (au début de l'expérimentation), divisés en 3 lots selon le tableau suivant :

- Lot N°01 (groupe témoin) : Ce lot est utilisé comme groupe de référence pour évaluer les paramètres de base et comparer les résultats obtenus avec les autres groupes. Ils servent à établir la norme de comparaison pour l'interprétation des résultats.
- Lot N°02 (groupe alloxane) : Ce lot comprend des rats qui ont été exposés à l'alloxane, une substance chimique utilisée pour induire des dommages hépatiques. L'alloxane provoque une toxicité hépatique et est utilisé comme agent pour modéliser les maladies hépatiques chez les animaux de laboratoire.
- Lot N°03 (groupe alloxane + décoction) : Ce lot comprend des rats qui ont été exposés à l'alloxane pour induire des dommages hépatiques, mais qui ont également reçu un traitement à base de décoction de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris*. L'objectif de ce groupe est d'évaluer l'effet protecteur de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* sur le foie et le rein des rats atteints par l'alloxane.

#### 4.3.2.3 Pesée des rats

La pesée des rats est effectuée le premier jour, le troisième jour et le sixième jour afin de suivre leur évolution pondérale

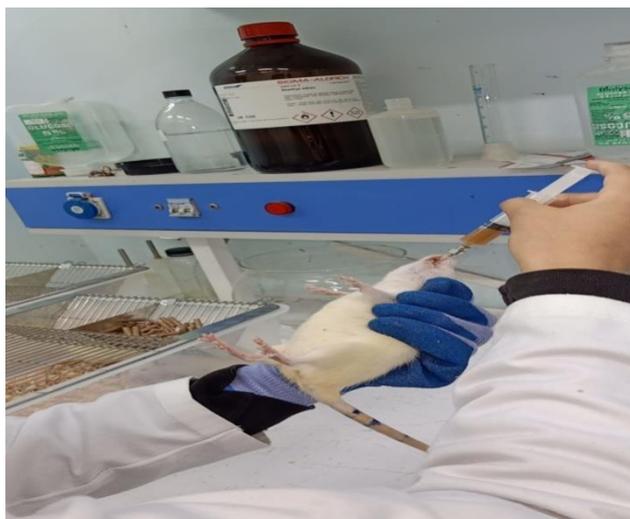
### 4.3.3 Méthode d'administration des extraits aqueux de la plante(gavage)

L'administration des extraits aqueux de la plante se fait par voie orale à l'aide d'une sonde de gavage pour chaque animal. Cette administration est effectuée une fois par jour pendant une période d'une semaine. Avant l'administration, les rats sont soumis à une période de jeûne de 4 heures et sont pesés pour établir leur poids initial.

## Chapitre 04 : Matériel et Méthodes

La dose d'alloxane administrée est de 10 ml, tandis que la dose de décoction *d'Artemisia campestris* est de 2 ml. Après l'administration, les souris continuent d'être privées de nourriture pendant une heure.

Cette méthode d'administration permet de contrôler précisément la quantité d'extrait aqueux de la plante administrée à chaque animal et d'assurer une uniformité dans le protocole expérimental.



**Figure 4.3:** Administration de l'extrait d'*Artemisia campestris* par gavage (photo personnelle).

### 4.3.4 Méthode d'autopsie et de préparation des lames

#### 4.3.4.1 Autopsie

Au terme de notre expérience 3 rats de chaque lot sont sacrifiés par le diéthyl ether qui provoque une perte de conscience et entraîne la mort de l'animal sans douleur ni détresse.



**Figure 4.4:** Sacrifice des rats.

### Technique

#### a) Position et fixation de l'animal

Le rat posé en décubitus dorsal sur un plateau, les extrémités des membres sont attachées avec une ficelle au support de la table.

#### b) Dépouillement de l'animal

Dans cette étape du protocole, l'animal est soumis à un processus de dépouillement pour l'accès ultérieur aux organes internes. L'incision est réalisée à partir du menton jusqu'à l'anus, en contournant les organes génitaux de chaque côté. Deux autres incisions perpendiculaires sont effectuées, l'une au niveau des membres antérieurs et l'autre au niveau des membres postérieurs.

Une fois les incisions pratiquées, le dépouillement débute à l'aide d'un couteau. Le tissu conjonctif sous-cutané est déchiré afin de permettre l'exposition des organes internes pour les étapes suivantes de l'expérience.



**Figure 4.5:** Dépouillement de l'animal (photo personnelle).

#### c) Ouverture de la cavité abdominale :

On réalise une ponction de la paroi abdominale en région sous xiphoïdienne à partir de la ligne blanche jusqu'au pubis suivie d'une incision transversale de l'hypochondre.

### d) Eviscération

Elle consiste à extérioriser les organes de la cavité abdominale dont les organes cibles sont : foie et reins.



**Figure 4.6:** Eviscération (photo personnelle).

#### 4.3.4.2 Préparation des lames histologiques

L'étude histologique est faite au niveau du laboratoire de l'école nationale supérieure vétérinaire avec les différentes étapes suivantes :

- Fixation
- Macroscopie
- Circulation
- Inclusion à la paraffine
- Réalisation des coupes
- Coloration
- Le montage
- Lecture

#### a) Fixation

Lors de la fixation, les organes prélevés sont immergés dans la solution de formol à une concentration de 4%. Le rapport recommandé est de 10 volumes de formol pour un volume de tissu prélevé. Cette proportion assure une fixation adéquate des structures cellulaires et tissulaires, préservant ainsi leur état au moment de l'autopsie.

### b) Macroscopie

Elle consiste à effectuer un examen macroscopique du prélèvement (définir la taille, la forme, la couleur et la consistance), et décrire d'éventuelles lésions macroscopiques présentes.

Le prélèvement est ensuite recoupé en tranches et placé dans des cassettes spécialement conçues pour la circulation des spécimens qui sont identifiées à l'aide d'un crayon à la mine.

Ensuite les cassettes sont déposées dans un muni d'un couvercle hermétique et contenant une solution de fixateur pendant quelques heures, puis dans l'alcool durant une nuit.



**Figure 4.7:** Emplacement dans des cassettes (photo personnelle).

### c) Circulation

Cette étape consiste à déshydrater et éclaircir les prélèvements.

#### Déshydratation

- Alcool I : Une nuit
- Alcool II : 30 minutes.
- Alcool III : 30 minutes.

#### Eclaircissement

Le xylène a pour but d'éclaircir le tissu pour que son indice de réfraction soit plus élevé et que sa transparence soit augmentée, cette étape comporte 3 bains de Xylène :

- Xylène I : 2 heures
- Xylène II : 2 heures

- Xylène III : 1 heure



**Figure 4.8:** Déshydratation et éclaircissement.

### **Imprégnation**

Comporte deux bains de paraffine chaude (56°C), le premier se fait pendant une nuit pour modifier le tissu, le deuxième bain : une heure avant l'inclusion.

### **d) Inclusion**

Le couplage des blocs à la paraffine est réalisé dans des moules métalliques.

L'inclusion consiste à réorienter convenablement les fragments d'organes dans le sens de la coupe dans un moule préalablement chauffé dans lequel on verse de la paraffine, ensuite les moules sont mis dans le congélateur.



**Figure 4.9:** Inclusion.

### e) Microtomie

Le processus de microtomie commence par la coupe des blocs d'organes à l'aide d'un instrument appelé microtome. Le microtome permet de réaliser des coupes précises et régulières du tissu fixé en paraffine. Les sections sont généralement réalisées avec une épaisseur de 3 à 5 microns.

Une fois les sections coupées, elles sont placées dans un bain d'eau chaude maintenue à une température de 43 à 45°C. Cela permet aux sections de se déployer et de s'étaler uniformément sur les lames de verre spécialement préparées.

Pour identifier les lames et les associer aux échantillons, un marqueur muni d'un diamant est utilisé pour inscrire des marques discrètes sur les coins des lames. Cela facilite l'identification et le suivi des échantillons tout au long du processus d'analyse.

Avant de procéder à la coloration des sections, les lames sont mises à l'étuve pendant 24 heures. Cette étape permet de s'assurer que les sections adhèrent correctement aux lames et qu'elles sont complètement sèches avant de poursuivre le processus.

La préparation des lames avant la coloration implique le déparaffinage des sections. Les lames sont placées dans deux bains de xylène pendant 20 minutes chacun. Le xylène est utilisé pour dissoudre la paraffine présente dans les sections, permettant ainsi une meilleure pénétration des réactifs de coloration et une visualisation plus claire des structures tissulaires.



**Figure 4.10:** Microtomie (photo personnelle).

### f) Coloration

Les colorations sont effectuées à l'Hématéine-Eosine (HE) qui est la technique la plus utilisée en histologie et en anatomie pathologique de routine.

- L'Hématéine colore les noyaux en bleu violet et l'Eosine colore le cytoplasme en rose.
- Déparaffinage : deux bains de xylène, 20 min chacun.
- Réhydratation : deux bains d'alcool, 5 min chacun.
- Rinçage à l'eau courante : Les sections sont rincées à l'eau pour éliminer tout résidu d'alcool.
- Hématoxyline : selon le type de ce colorant : Hématoxyline de Mayer (15 min), Hématoxyline de Harris (20 sec).
- Rinçage à l'eau courante : Les sections sont à nouveau rincées à l'eau pour éliminer l'excès de colorant.
- Eosine : L'éosine est appliquée pour colorer le cytoplasme en rose, le temps est de 3 à 5 min
- Déshydratation : Les sections sont déshydratées dans deux bains d'alcool, d'abord dans de l'alcool à 95°C, puis dans de l'alcool absolu.



**Figure 4.11:** Coloration.

### g) Montage

L'étape de montage implique de nettoyer soigneusement la lamelle avec du xylène et de l'essuyer correctement. Ensuite, un peu d'Eukitt, qui agit comme un milieu de montage, est appliqué sur la lamelle. Pour éviter la formation de bulles d'air, du xylène est déposé sur la

## Chapitre 04 : Matériel et Méthodes

lame, puis la lamelle est placée délicatement au-dessus. Il est essentiel de veiller à ce qu'aucune bulle d'air ne se forme pendant cette étape.



**Figure 4.12:** Montage des lames (photo personnelle).



**Figure 4.13 :** Lames histologiques prêt à la lecture (photo personnelle).

Après que toutes les lames soient préparées, elles seront interprétées à l'aide d'un microscope.

# **Chapitre 05**

## **Résultats et discussion**

### 5 Chapitre 05 : Résultats et discussion

#### 5.1 Résultats et discussion de l'étude de la toxicité générale aiguë

##### 5.1.1 Résultats

Après l'administration d'une dose unique de 2 g/kg par voie orale de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris*, aucune mortalité ni signe de toxicité n'a été observé pendant la période d'observation de 07 jours. Les résultats indiquent que chez les rats *Wistar*, la dose létale 50% (DL50) est supérieure à 2 g/kg de poids corporel, ce qui a été déterminé par l'essai limite conformément au protocole 425 de l'OCDE (OCDE, 2006). Ces résultats démontrent ainsi l'absence de toxicité significative à la dose administrée de l'extrait aqueux de l'*Artemisia campestris*.

##### 5.1.2 Discussion

Les résultats obtenus dans cette étude ont permis de déterminer que la dose létale 50% (DL50) de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* est supérieure à 2g/kg. Cette valeur positionne l'extrait dans la catégorie IV de la classification de toxicité aiguë, qui comprend quatre catégories allant de hautement toxique (catégorie I) à non toxique (catégorie IV). Ainsi, ces résultats indiquent que notre extrait peut être qualifié de non dangereux en termes de toxicité aiguë.

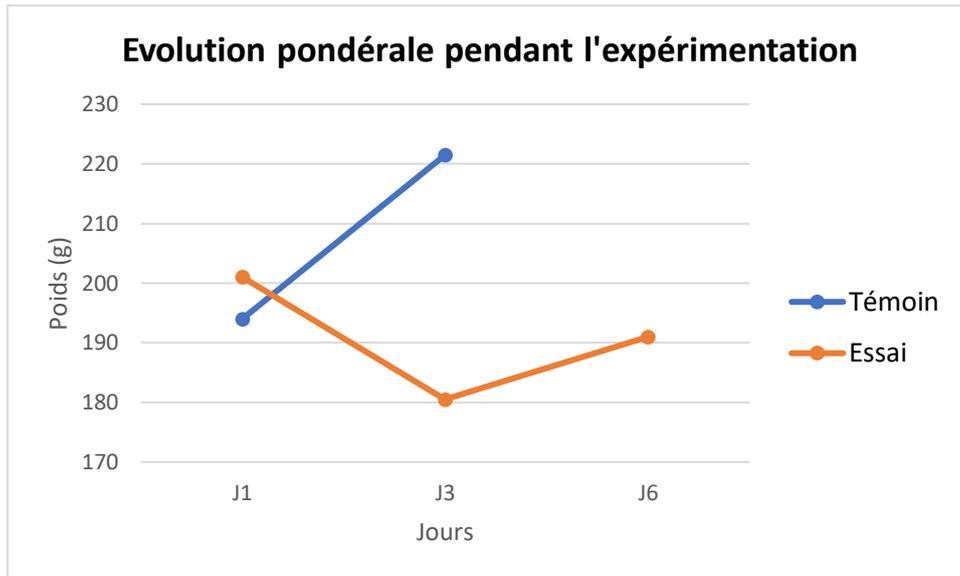
#### 5.2 Action de l'extrait sur l'évolution pondérale

Les pesées réalisées pendant toute la durée de l'expérimentation (une semaine) ont permis de suivre les variations de poids des animaux traités et des témoins. Les résultats des trois pesées effectuées sont présentés dans le tableau suivant :

**Tableau 5.1:** Variation du poids des rats *wistar* pendant la période d'essai.

Jours	Témoin	Alloxane	Essai (Alloxane + décoction)
1 <sup>er</sup> Jour	194	182	201
3 <sup>ème</sup> Jour	221,5	171,5	180,5
6 <sup>ème</sup> Jour	/	191.5	191

Une étude statistique été réalisée pour l'interprétation des données ci-dessus, et les résultats sont illustres par les figures suivantes :



**Figure 5.1:** Evaluation de l'évolution pondérale.

L'analyse du graphe montre que le poids des animaux témoins continue à évoluer de manière constante tout au long de l'expérimentation. En revanche, pour le groupe expérimental traité avec l'Alloxane et la décoction, on observe une diminution initiale du poids, ce qui peut être attribué à l'effet du diabète induit par l'Alloxane. Cependant, après le traitement par la décoction, le poids commence à augmenter à nouveau, ce qui suggère l'efficacité de l'extrait aqueux dans la restauration de la prise de poids chez les animaux diabétiques.

### 5.3 Etude histologique

Dans l'étude histologique, des sections de tissus hépatiques et rénaux ont été préparées et examinées au microscope pour évaluer les éventuelles altérations histopathologiques.

Les photos des coupes histologiques ont été prises avec un grossissement de GX 40 (40 fois la taille réelle). Ce niveau de grossissement permet d'observer les détails histologiques avec une plus grande précision. Les images obtenues à ce grossissement ont été analysées pour évaluer les caractéristiques spécifiques des tissus hépatiques et rénaux.

#### 5.3.1 Foie

Dans cette section, nous allons présenter les différentes coupes histologiques du foie prises avec un grossissement de 40x.

Les coupes sont classées de A à F avec :

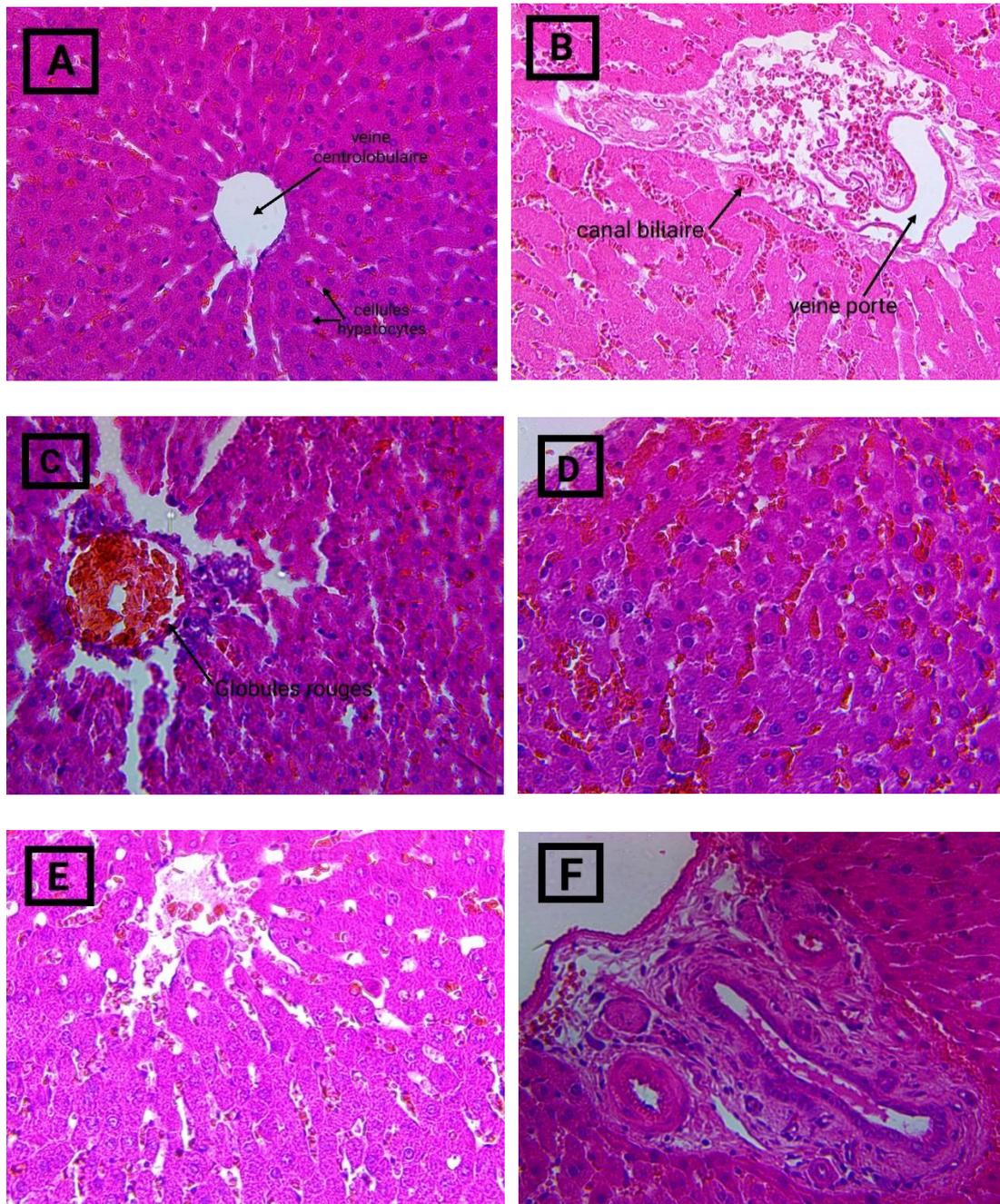
A et B : Coupes du foie des rats témoin.

## Chapitre 05 : Résultats et discussion

C et D : Coupes du foie des rats atteints par l'alloxane (10 ml/kg).

E : Coupes du foie des rats traités par alloxane (10ml/kg) et la décoction de l'*Artemisia campestris* (2 ml/kg).

F : Coupe du foie des rats ayant reçu une dose unique de 2g/kg de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* (DL50)



**Figure 5.2:** Coupes histologiques du foie avec GX 40.

### Discussion

Les résultats de l'analyse histologique confirment l'effet de l'*Artemisia campestris* sont :

- Coupes A et B : Coupe histologique du foie - Lot témoin :

Les coupes histologiques du foie des rats témoins (coupe A et B) ne révèlent aucune lésion histologique, ce qui indique une histologie hépatique normale dans ce groupe.

- Coupes C et D : Foie des rats atteints par l'alloxane

Chez les rats traités par l'alloxane (coupe C et D), on observe une hémorragie hépatique sévère accompagnée d'une destruction des hépatocytes. Ces résultats suggèrent que l'alloxane a un impact néfaste sur le foie, entraînant des lésions histologiques significatives.

- Coupe E : Foie des rats traités par l'alloxane et la décoction d'*Artemisia campestris*

Dans le groupe des rats traités à la fois par l'alloxane et l'extrait aqueux de l'*Artemisia campestris*, une légère et localisée hémorragie hépatique est observée. Cela suggère que l'administration de l'extrait aqueux peut atténuer les effets néfastes de l'alloxane sur le foie, contribuant ainsi à la préservation de l'histologie hépatique.

- Coupe F : Foie des rats (DL50)

Aucune lésion histologique n'est observée. Cela indique que cette dose de l'extrait n'a pas provoqué de dommages apparents au niveau du foie des rats.

Ces résultats soutiennent l'idée que l'extrait aqueux de l'*Artemisia campestris* peut jouer un rôle protecteur contre les lésions hépatiques induites par l'alloxane.

### 5.3.2 Reins

Dans la partie de l'étude histologique des reins, nous avons réalisé des coupes qui ont été examinées au microscope avec un grossissement de 40x. Les résultats des observations sont les suivants :

Les coupes sont classées de A à F avec :

A : Coupe des reins du rat témoin.

B et C : Coupes des reins des rats atteints par l'alloxane (10 ml/kg).

D et E : Coupes des reins des rats traités par alloxane (10ml/kg) et la décoction de l'*Artemisia campestris* (2 ml/kg).

F : Coupe des reins des rats ayant reçu d'une seule dose de 2g/kg de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* (DL 50).

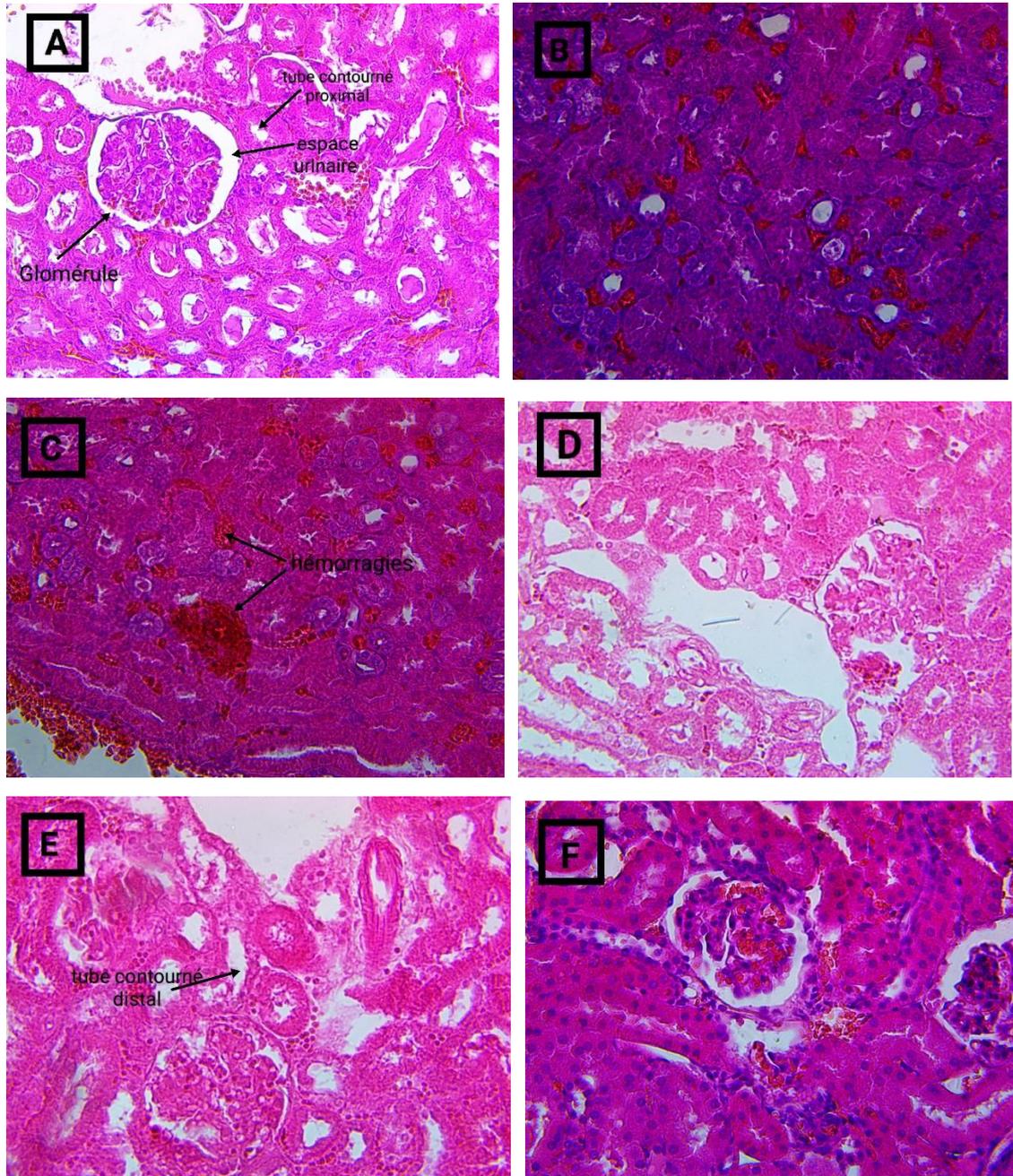


Figure 5.3: Coupes histologique des reins avec GX 40.

### Discussion

Les résultats de l'étude histologique des reins montrent ce qui suit :

- Coupe A : Les coupes des reins des rats témoins ne révèlent aucune lésion histologique significative, indiquant une structure rénale normale.
- Coupes B et C : les coupes des reins des rats traités à l'alloxane présentent des modifications pathologiques importantes. On observe une hémorragie sévère ainsi que des altérations dans les capsules de Malpighi et les tubules rénaux, telles que l'atrophie et la dilatation.
- Coupes D et E : Dans le groupe des rats traités à la fois à l'alloxane et à l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris*, une légère hémorragie est observée, mais elle est presque absente. Les lésions dans les capsules de Malpighi et les tubules rénaux sont également moins prononcés par rapport aux rats traités à l'alloxane seul.
- La coupe F, correspondant aux reins des rats soumis à la dose létale de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris*, ne présente aucune lésion histologique, indiquant une préservation de l'intégrité rénale.

Ces résultats confirment l'effet néfaste de l'alloxane sur la structure rénale, notamment avec la présence d'une hémorragie et des altérations dans les capsules de Malpighi et les tubules.

Cependant, l'administration de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* semble atténuer ces lésions, réduisant ainsi l'hémorragie et les altérations tubulaires.

Il convient de noter que l'absence de lésions histologiques dans la coupe F des reins des rats soumis à la dose létale de l'extrait indique une tolérance à cette dose élevée.

En conclusion, les résultats de l'étude histologique confirment les effets délétères de l'alloxane sur les reins, tandis que l'administration de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* semble présenter un potentiel bénéfique en réduisant les lésions rénales.

### 5.4 Discussion générale

Dans ce chapitre, nous allons discuter les résultats obtenus et les comparer à ceux rapportés dans la littérature.

Après avoir analysé les résultats expérimentaux, nous pouvons maintenant entamer une discussion générale pour interpréter les données obtenues. Les résultats de notre étude sur l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* ont fourni des informations importantes concernant son utilisation potentielle dans le traitement des maladies, en particulier ses effets sur le poids des rats et les lésions histologiques observées dans le foie et les reins.

En ce qui concerne l'évolution du poids des rats, nous avons observé une diminution initiale du poids chez les rats traités à l'alloxane, ce qui était attendu en raison de l'effet diabétique de cette substance. Cependant, après le traitement par la décoction d'*Artemisia campestris*, nous avons constaté une reprise de la prise de poids chez les rats, ce qui suggère un effet bénéfique de l'extrait sur le métabolisme et la régulation du poids corporel. Cette observation est cohérente avec d'autres études qui ont rapporté les propriétés anti-diabétiques et anti-obésité des composés présents dans l'*Artemisia campestris*.

En ce qui concerne l'étude histologique, nous avons observé des différences significatives entre les coupes des rats témoins, les rats traités à l'alloxane et les rats traités en premier lieu à l'alloxane et à l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* en deuxième lieu. Les coupes des rats témoins n'ont révélé aucune lésion histologique dans le foie et les reins, ce qui confirme la bonne santé des animaux de contrôle.

En revanche, les rats traités à l'alloxane ont présenté des lésions histologiques sévères, notamment une hémorragie hépatique, des altérations tubulaires et des modifications pathologiques dans les capsules de Malpighi des reins. Ces résultats sont en accord avec les effets toxiques bien connus de l'alloxane sur les tissus hépatiques et rénaux.

Cependant, chez les rats traités à la fois à l'alloxane et à l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris*, nous avons observé une réduction des lésions histologiques, notamment une hémorragie hépatique légère et localisée. Ces résultats suggèrent un potentiel effet protecteur de l'extrait sur le foie et les reins.

Dans l'ensemble, les résultats de notre étude soutiennent l'utilisation traditionnelle de l'*Artemisia campestris* dans le traitement des maladies, en particulier en ce qui concerne son potentiel hépatoprotecteur.

## Chapitre 05 : Résultats et discussion

En conclusion, notre étude sur l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* a fourni des indications prometteuses quant à son utilisation potentielle dans le traitement des maladies, en particulier dans la protection hépatique. Les résultats concernant l'évolution du poids et les lésions histologiques soutiennent l'idée d'un effet bénéfique de l'extrait sur le métabolisme et la santé des tissus hépatiques et rénaux.

# **Conclusion Générale**

### Conclusion générale

En conclusion, notre étude sur l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* a permis d'explorer son potentiel hépatoprotecteur chez des rats *wistar*, en utilisant des modèles d'hépatotoxicité induits par l'alloxane. À travers nos résultats expérimentaux, nous avons pu observer plusieurs éléments importants.

Tout d'abord, nous avons constaté une évolution significative du poids chez les animaux traités à l'alloxane, ce qui est cohérent avec l'effet délétère de cette substance sur le métabolisme. Cependant, le traitement par l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* a permis de restaurer partiellement la prise de poids.

De plus, l'étude histologique de foie et des reins a révélé des altérations significatives chez les rats exposés à l'alloxane, notamment des hémorragies sévères, des lésions cellulaires et des altérations tubulaires. Cependant, l'administration de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* a conduit à une réduction de ces lésions histologiques, démontrant ainsi son activité hépatoprotectrice et rénale potentielle.

Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* pourrait être considéré comme un agent thérapeutique prometteur pour atténuer les dommages hépatiques et rénaux associés à l'exposition à l'alloxane.

Dans l'ensemble, notre travail contribue à l'expansion des connaissances sur l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement des maladies hépatiques et rénales. L'*Artemisia campestris*, en tant que plante médicinale traditionnelle largement répandue, présente un potentiel intéressant en tant qu'agent thérapeutique naturel.

En conclusion, notre étude apporte des preuves encourageantes de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* et ouvre des perspectives prometteuses pour son utilisation future dans le traitement des maladies hépatiques et rénales. Ces résultats peuvent contribuer à la valorisation des plantes médicinales dans la médecine moderne et offrir de nouvelles options thérapeutiques aux patients.

### Perspectives

Les résultats de cette étude soulignent le potentiel prometteur de l'*Artemisia campestris* en tant que plante médicinale pour la protection hépatique. Cependant, des investigations supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces effets et approfondir notre compréhension. Des perspectives de recherche futures pourraient inclure :

- Réalisation d'études cliniques approfondies pour confirmer l'efficacité hépatoprotectrice de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* chez les patients atteints de maladies hépatiques.
- Exploration de la possibilité de combiner l'extrait d'*Artemisia campestris* avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement des maladies hépatiques, afin de déterminer les synergies potentielles et d'optimiser les schémas de traitement.
- Élargissement de la recherche pour explorer d'autres indications thérapeutiques de l'extrait, telles que les maladies inflammatoires, les troubles métaboliques ou les maladies infectieuses.
- Développement de formulations spécifiques de l'extrait, telles que des comprimés, des capsules ou des solutions buvables, pour faciliter son utilisation pratique et assurer une meilleure standardisation des doses.

En envisageant ces perspectives, notre étude contribuera à une meilleure compréhension des propriétés thérapeutiques de l'*Artemisia campestris* et ouvrira la voie à de nouvelles possibilités de traitement des maladies hépatiques et d'autres affections.

## Références

ABDELOUAHAB. (s. d.). Introduction à la physiologie rénale Université Constantine 3

Faculté de médecine Département de médecine.

Akrout, A., Chemli, R., Chreïf, I., & Hammami, M. (2001). Analysis of the essential oil of *Artemisia campestris* L. *Flavour and Fragrance Journal*, 16(5), 337-339.

<https://doi.org/10.1002/ffj.1006>

Akrout, A., Gonzalez, L. A., El Jani, H., & Madrid, P. C. (2011). Antioxidant and antitumoractivities of *Artemisia campestris* and *Thymelaeahirsuta* from southern Tunisia. *Food and Chemical Toxicology*, 49(2), 342-347.

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.11.003>

Allain-Launay, E., Bacchetta, J., Bertholet-Thomas, A., Dubourg, L., Harambat, J., Vieux, R., & Deschênes, G. (2016). Diagnosis and management of chronic kidney disease in children: Guidelines of the French Society of Pediatric Nephrology. *Archives de Pédiatrie*, 23(11), 1191-1200. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.08.029>

ANIYA, Y., SHIMABUKURO, M., SHIMOJI, M., KOHATSU, M., GYAMFI, M. A., MIYAGI, C., KUNII, D., TAKAYAMA, F., & EGASHIRA, T. (2000). Antioxidant and Hepatoprotective Actions of the Medicinal Herb *Artemisia campestris* from the Okinawa Islands. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 23(3), 309-312.

<https://doi.org/10.1248/bpb.23.309>

Ballot, E., Beleoken, E., Mustafa, M. Z., Johanet, C., & Duclos-Vallée, J.-C. (2012).

Relations entre foie et immunité. *EMC - Hépatologie*, 7(3), 1-14.

[https://doi.org/10.1016/S1155-1976\(12\)54243-9](https://doi.org/10.1016/S1155-1976(12)54243-9)

- Bara, E. , V. N. & Bourcier. , P. (2021). institut national du cancer. [En ligne]  
Availableat:<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Les-tumeurs-du-foie> [Accès le 11 juin 2021].
- Bessaguet, F., &Desmoulière, A. (2020). Dothead fiche Sous-dothead physiologie Les reins.
- Bismuth C., B. D. , C. F. , F. J. P. , G. R. (1987). TOXICOLOGIE CLINIQUE  
(FLAMMARION, Éd.).
- BLOOMER, J. R. (1998). Livermetabolism of porphyrins and haem. Journal of  
Gastroenterology and Hepatology, 13(3), 324-329. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1998.01548.x>
- Bolkent, Ş., Yanardağ, R., Karabulut-Bulan, Ö., &Özsoy-Saçan, Ö. (2004). The  
morphological and biochemical effects of glibornuride on rat liver in experimental  
diabetes. Human & Experimental Toxicology, 23(5), 257-264.  
<https://doi.org/10.1191/0960327104ht444oa>
- Bonnefont-Rousselot, D. , T. P. , D. J. L. (2003). Radicaux libres et antioxydants. En :  
Delattre J., Durand G., Jardillier J-C. Biochimie pathologique. Flammarion, Paris. 317.  
Flammarion, Paris., 317.
- Bragança dos Santos.A. (2017). ÉLEVATION DES TESTS HÉPATIQUES.
- Bruneton, J. (1999). pharmacognosie-phytochimie-plantes-medicinales (5ème edition).
- Cano, N., Barnoud, D., Schneider, S., Vasson, M.-P., Hasselmann, M., &Leverve, X. (2007).  
Traité de nutrition artificielle de l'adulte. <https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7>
- Cardinas, j. (2014). Zoom sur l'hepatitemedicamenteuses.[En ligne] Available  
at:<https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/hepatites/articles/12935-hepatite-medicamenteuse.htm>.

- Castaing, D., & Veilhan, L.-A. (2008). Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC - Hépatologie, 3(4). [https://doi.org/10.1016/s1155-1976\(08\)46207-1](https://doi.org/10.1016/s1155-1976(08)46207-1)
- Castle, s. (2014). Centre hépato biliaire paulbrosse, les maladies du foie et des voies biliaires.
- Catizone, L. (1999). Notions d'anatomie du rein et des voies urinaires.
- Chassaing, B., Etienne-Mesmin, L., & Gewirtz, A. T. (2014). Microbiota-liver axis in hepatic disease. *Hepatology*, 59(1), 328-339. <https://doi.org/10.1002/hep.26494>
- Claire Mony, Pr. J.-C. D.-V. (2014). Les Fonctions du Foie.
- Clémentine POISSON. (2013). Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique. UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11.
- Cogger, V. C., McNerney, G. P., Nyunt, T., DeLeve, L. D., McCourt, P., Smedsrød, B., Le Couteur, D. G., & Huser, T. R. (2010). Three-dimensional structured illumination microscopy of liver sinusoidal endothelial cell fenestrations. *Journal of Structural Biology*, 171(3), 382-388. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.06.001>
- DADOUNE Jean-Pierre, H. P. S. J.-P. V. E. (2000). Histologie (2e Edition). Coll. De la biologie à la clinique.
- David Aeschmann Hervé-M Burdet. (2003). Flore de la Suisse et des territoires limitrophes (Griffon Suisse, Éd.; 2e édition).
- Delattre. (2005). Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques.. (Ed. Lavoisier,).
- DeLeve, L. D., Wang, X., Hu, L., McCuskey, M. K., & McCuskey, R. S. (2004). Rat liver sinusoidal endothelial cell phenotype is maintained by paracrine and autocrine

regulation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 287(4), G757-G763. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00017.2004>

Diamond, L., Doluisio, J. T., & Crouthamel, W. G. (1970). Physiological factors affecting intestinal drug absorption. *European Journal of Pharmacology*, 11(1), 109-114. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(70\)90261-X](https://doi.org/10.1016/0014-2999(70)90261-X)

Dib, I. (2017). Effets vasorelaxants et antihypertenseurs et analyse phytochimique de *Artemisia campestris* L. du Maroc Oriental.

Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Vidal, N., Lesgards, JF., & Stocker, P. (2007). Screening of some Algerian medicinal plants for the phenolic compounds and their antioxidant activity. *European Food Research and Technology*, 224(6), 801-809. <https://doi.org/10.1007/s00217-006-0361-6>

Dob, T., Dahmane, D., Berramdane, T., & Chelghoum, C. (2005). Chemical Composition of the Essential Oil of *Artemisia campestris* L. from Algeria. *Pharmaceutical Biology*, 43(6), 512-514. <https://doi.org/10.1080/13880200500220664>

Dondorp, A. M., & Day, N. P. J. (2007). The treatment of severe malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 101(7), 633-634. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2007.03.011>

Favier. (2003). Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*. 108-115.

Ferchichi, L., Merza, J., Landreau, A., Le Ray, A. M., Legseir, B., Seraphin, D., & Richomme, P. (2006). Occurrence of isocoumarinic and phenolic derivatives in *Artemisia campestris* L. subsp. *campestris*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 34(11), 829-832. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2006.07.002>

Gherib, M. (2014). Etude des activités antimicrobienne et antioxydante des huiles essentielle et des flavonoides d'Artemisia herba alba Asso; Artemisia judaica .L. ssp. sahariensis; Artemisia campestris L; Herniaria mauritanica Murb et WarioniasaharaeBenth. et Cou.

Gissen, P., & Arias, I. M. (2015). Structural and function alhepatocyte polarity and liverdisease. *Journal of Hepatology*, 63(4), 1023-1037.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.015>

Glenn M. Preminger. (2022). Présentation des voies urinaires .

Guyader, D. (2005). Sémiologie du Foie et des Voies Biliaires SEMIOLOGIE BIOLOGIQUE HEPATIQUE.

Hamidouche Sabrina et SalhiThanina. (2022). Activité pharmacologique de la voix oxydative d'extraits phénoliques de Juglansregia L. dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique. Université de Bejaia.

Houicher, A., Hechachna, H., &Özogul, F. (2016). In Vitro Determination of the Antifungal Activity of Artemisia campestris Essential Oil from Algeria. *International Journal of Food Properties*, 19(8), 1749-1756. <https://doi.org/10.1080/10942912.2015.1107734>

Hurabielle, M., Eberle, J., & Paris, M. (1982). Etude des flavonoïdes d'Artemisia campestris sous-espèce glutinosa. *Planta Medica*, 46(10), 124-125. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970035>

Iyanagi, T. (2007). MolecularMechanism of Phase I and Phase II Drug-Metabolizing Enzymes: Implications for Detoxification (p. 35-112). [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(06\)60002-8](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(06)60002-8)

Jancova, P., Anzenbacher, P., & Anzenbacherova, E. (2010). PHASE II DRUG

METABOLIZING ENZYMES. *Biomedical Papers*, 154(2), 103-116.

<https://doi.org/10.5507/bp.2010.017>

Jerkovic, I., Mastelic, J., Milos, M., Juteau, F., Masotti, V., & Viano, J. (2003). Chemical variability of *Artemisia vulgaris* L. essential oil originated from the Mediterranean area of France and Croatia. *Flavour and Fragrance Journal*, 18(5), 436-440.

<https://doi.org/10.1002/ffj.1246>

Jing Xing, T. (2017). Clinical Classification of Liver Failure: Consensus, Contradictions and New Recommendations. *Journal of Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 01(02).

<https://doi.org/10.21767/2575-7733.1000016>

Juteau, F., Masotti, V., Bessière, J.-M., & Viano, J. (2002). Compositional characteristics of the essential oil of *Artemisia campestris* var. *glutinosa*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 30(11), 1065-1070. [https://doi.org/10.1016/S0305-1978\(02\)00052-2](https://doi.org/10.1016/S0305-1978(02)00052-2)

Kundan S., and A. S. (2010). The Genus *Artemisia*: A Comprehensive Review. *J. Pharm. Biol.* 1-9.

Lapointe, G., Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec. Service du répertoire toxicologique., & Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec. Direction des communications. (2005). *Notions de toxicologie*. Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec, Direction de la prévention-inspection, Service du répertoire toxicologique.

Larrey, D. (2009). Foie, médicaments et agents chimiques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33(12), 1136-1146. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2009.10.003>

Leclercq, I. (2018). Histophysiologie du foie . In Elsevier Masson SAS (Éd.), Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

Libbrecht, L., & Roskams, T. (2002). Hepatic progenitor cells in human liver diseases. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 13(6), 389-396.  
<https://doi.org/10.1016/S1084952102001258>

Lidsky-Haziza, & HUG Dr Y. Bouatou. (2017). MALADIE RENALE CHRONIQUE (MRC).

Maheul Ploton. (2018). Impact de la phosphorylation de FXR par la PKA sur son activité transcriptionnelle et sur la régulation de la néoglucogenèse hépatique [Thèse de doctorat en Sciences biologiques pharmaceutiques]. Université de Lille.

Memmi, A., Sansa, G., Rjeibi, I., El Ayeb, M., Srairi-Abid, N., Bellasfer, Z., & Fekih, A. (2007). [Use of medicinal plants against scorpionic and ophidian venoms]. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 84(1-4), 49-55.

Mezouari Manel, & Menasri Ikram. (2022). L'EFFET DE LA DESHYDRATATION SUR LA STRUCTURE RENALE CHEZ LES MERIONES (MERIONES LIBYCUS).

Mirjalili, M. H., Tabatabaei, S. M. F., Hadian, J., Ebrahimi, S. N., & Sonboli, A. (2007). Phenological Variation of the Essential Oil of *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit from Iran. *Journal of Essential Oil Research*, 19(4), 326-329.  
<https://doi.org/10.1080/10412905.2007.9699294>

Moulin, B., & Peraldi, M.-N. (2018). ÉLÉMENTS DE PHYSIOLOGIE RÉNALE. Collège universitaire des enseignants de néphrologie (France).

Mucciarelli M and Maffei M. (2002). *Artemisia: Introduction to the Genus* (Colin W.W. in Taylor & Francis., Éd.; Vol. 18).

- Naili, M. B., Alghazeer, R. O., Saleh, N. A., & Al-Najjar, A. Y. (2010). Evaluation of antibacterial and antioxidant activities of *Artemisia campestris* (Astraceae) and *Ziziphus lotus* (Rhamnaceae). *Arabian Journal of Chemistry*, 3(2), 79-84.  
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.02.002>
- Nakai H. (2011). Hepatic gene therapy. In: Monga Satdarshan P S. *Molecular pathology of liver diseases*.
- Nathalie AUBERVAL. (2010). Prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle. *Ecole Doctorales des Sciences de la Vie et de la Santé*.
- Paillot, R., Estabel, J., & Exbrayat, J.-M. (1997). Organes hématopoïétiques et cellules sanguines chez *Typhlonectes compressicaudus* et *Typhlonectes natans* (Amphibien, Gymnophione). *Bulletin mensuel de la Société linnéenne de Lyon*, 66(5), 124-134.  
<https://doi.org/10.3406/linly.1997.11170>
- Peter Lamb. (2019). Foie : définition, schéma, anatomie et rôle.
- Rauter, A. P., Branco, I., Tosrão, Z., Pais, M. S., Gonzalez, A. G., & Bermejo, J. B. (1989). Flavonoids from *Artemisia campestris* subsp. *marítima*. *Phytochemistry*, 28(8), 2173-2175. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)97938-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)97938-X)
- Reidenberg, M. M. (1974). *Kidney Disease and Drug Metabolism*. *Medical Clinics of North America*, 58(5), 1059-1062. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)32101-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)32101-0)
- Robert Lauwerys. (2007). *Toxicologie Industrielle et Intoxications Professionnelles* (5e édition). Masson.

Robert, S., Devarenne-Charpentier, E., Frossard, N., Sergent, O., & Boichot, E. (2016).

Caractérisation des signaux de danger et de la signalisation cellulaire dans le développement de la fibrose hépatique Stanislas GRASSIN-DELYLE.

Roche Bruno. (2016). Les Dosages sanguins liés aux maladies hépatiques.

Rolland, A. (1988). Etude pharmacologique et contribution à l'étude botanique et chimique d'Eschscholziacalifornica Cham [Thèse de doctorat]. Université Paul Verlaine-Metz.

Romero, M. R., Efferth, T., Serrano, M. A., Castaño, B., Macias, R. I. R., Briz, O., & Marin, J. J. G. (2005). Effect of artemisinin/artesunate as inhibitors of hepatitis B virus production in an "in vitro" replicative system. *Antiviral Research*, 68(2), 75-83.  
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.07.005>

Saoudi, M., Allagui, M. S., Abdelmouleh, A., Jamoussi, K., & El Feki, A. (2010). Protective effects of aqueous extract of *Artemisia campestris* against puffer fish *Lagocephalus lagocephalus* extract-induced oxidative damage in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62(6), 601-605. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2009.08.003>

Saoudi, M., Ncir, M., Ali, M. B., Grati, M., Jamoussi, K., Allouche, N., & Feki, A. E. (2017). Chemical components, antioxidant potential and hepatoprotective effects of *Artemisia campestris* essential oil against deltamethrin-induced genotoxicity and oxidative damage in rats. *General physiology and biophysics*, 36(03), 331-342.  
[https://doi.org/10.4149/gpb\\_2016057](https://doi.org/10.4149/gpb_2016057)

Sarah Charmley. (2022). What to know about the renal medulla.

Sassi, A. Ben, Harzallah-Skhiri, F., & Aouni, M. (2007). Investigation of Some Medicinal Plants from Tunisia for Antimicrobial Activities. *Pharmaceutical Biology*, 45(5), 421-428.  
<https://doi.org/10.1080/13880200701215406>

- Sauer, V., Siaj, R., Stöppeler, S., Bahde, R., Spiegel, H.-U., Köhler, G., Zibert, A., & Schmidt, H. H.-J. (2012). Repeated transplantation of hepatocytes prevents fulminant hepatitis in a rat model of Wilson's disease. *Liver Transplantation*, 18(2), 248-259. <https://doi.org/10.1002/lt.22466>
- Sefi, M., Fetoui, H., Makni, M., & Zeghal, N. (2010). Mitigating effects of antioxidant properties of *Artemisia campestris* leaf extract on hyperlipidemia, advanced glycation end products and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48(7), 1986-1993. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.005>
- Silbergeld, E. K. (2000). La Toxicologie : Introduction. In *Encyclopédie de Sécurité et de Santé au Travail* (J. M. Stellman, Éd.; Vol. 1). Organisation Internationale du Travail.
- Singh, U., Singh, S., & Kochhar, A. (2012). Therapeutic potential of antidiabetic nutraceuticals.
- Sørensen, K. K., McCourt, P., Berg, T., Crossley, C., Couteur, D. Le, Wake, K., & Smedsrød, B. (2012). The scavenger endothelial cell: a new player in homeostasis and immunity. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 303(12), R1217-R1230. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00686.2011>
- Trevoux, R., A.-S. B., & S. J. (2000). Interactions médicamenteuses Interactions entre les plantes médicinales et la médication traditionnelle. *Actualités reproduction humaine*. 8, 28-32.
- Tso, P., & McGill, J. (2003). *The Physiology of the Liver*, the anatomy of the liver, the metabolism of drugs and xenobiotics energy metabolism in the liver protein and amino acid metabolism in the liver, the liver as a storage organ endocrine functions of the liver.

- Valant-Vetschera, K. M., Fischer, R., & Wollenweber, E. (2003). Exudate flavonoids in species of *Artemisia* (Asteraceae—Anthemideae): new results and chemosystematic interpretation. *Biochemical Systematics and Ecology*, 31(5), 487-498. [https://doi.org/10.1016/S0305-1978\(02\)00178-3](https://doi.org/10.1016/S0305-1978(02)00178-3)
- Werner, C.; Giostra, E. (2013). Elévation des tests hépatiques-HUG-DMCPRU-Service de médecine de premier recours.
- Wisse, E., Luo, D., Vermijlen, D., Kanellopoulou, C., de Zanger, R., & Braet, F. (1997). On the Function of Pit Cells, the Liver-Specific Natural Killer Cells. *Seminars in Liver Disease*, 17(04), 265-286. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007204>
- Yun, K. W., Maun, A., & Kim, J. H. (2007). Effects of the aqueous extract from *Artemisia campestris* ssp. *caudata* on mycorrhizal fungi colonization and growth of sand dune grasses. *Journal of Plant Biology*, 50(3), 358-361. <https://doi.org/10.1007/BF03030667>

## Résumé

L'*Artemisia campestris* est une plante médicinale utilisée depuis longtemps dans la médecine traditionnelle algérienne. L'objectif de cette étude est d'explorer les propriétés thérapeutiques de cette plante et de rechercher de nouvelles molécules d'origine végétale pour la médecine vétérinaire. L'activité hépatoprotectrice de l'extrait aqueux d'*Artemisia campestris* ainsi que sa toxicité aiguë ont été évaluées. Les résultats ont démontré un potentiel hépatoprotecteur de l'extrait, mettant en évidence son intérêt en tant qu'alternative thérapeutique. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces effets et établir les doses thérapeutiques appropriées. Cette recherche contribue à la valorisation des ressources naturelles algériennes et ouvre de nouvelles perspectives pour l'utilisation des plantes médicinales dans le domaine de la médecine vétérinaire.

**Mots clés :** *Artemisia campestris*, hépatoprotectrice, toxicité aiguë.

## Abstract

*Artemisia campestris* is a medicinal plant that has been widely used in traditional Algerian medicine for a long time. The aim of this study is to explore the potential of Algerian natural plant substances as alternative molecules in veterinary medicine. The hepatoprotective activity and acute toxicity of the aqueous extract were investigated. The results revealed the hepatoprotective potential of the *Artemisia campestris* aqueous extract, high lighting its significance as a therapeutic alternative. However, further studies are needed to confirm these effects and establish appropriate therapeutic doses. This research contributes to the valorization of Algerian natural resources and opens new perspectives for the use of medicinal plants in veterinary medicine.

**Key words :** *Artemisia campestris*, hepatoprotective, acute toxicity.

## ملخص

نبات الأرتيميزيا كامبيستريس هو نبات طبي يستخدم منذ فترة طويلة في الطب التقليدي الجزائري. هدف هذه الدراسة هو استكشاف الخصائص العلاجية للمركبات النباتية الطبيعية الجزائرية كبديل للجزيئات في الطب البيطري. تمت دراسة نشاط الحماية للكبد والسمية الحادة للمستخلص المائي. أظهرت النتائج القدرة الحماية للكبد لمستخلص الأرتيميزيا كامبيستريس المائي، مما يسلط الضوء على أهميته كبديل علاجي. ومع ذلك، يتطلب ذلك إجراء المزيد من الدراسات لتأكيد هذه الآثار وتحديد الجرعات العلاجية المناسبة. تساهم هذه البحوث في تعزيز قيمة الموارد الطبيعية الجزائرية وتفتح آفاقاً جديدة لاستخدام النباتات الطبية في مجال الطب البيطري.

**الكلمات المفتاحية:** الأرتيميزيا كامبيستريس، نشاط الحماية، السمية الحادة.