

République Algérienne Démocratique
et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur
En Sciences Vétérinaires

Thème :

**Toxicité aiguë de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus* sur
model murin et détermination de sa teneur en composés
phénoliques**

Présenté par :

ACHICHE Salah & FERHATI Ferroudja

Soutenu le : 03 juillet 2017

Les membres du jury :

Président	Mme YAHIAOUI F.	Maitre-assistant A. à ENSV
Promotrice	Mme BEN-MAHDI M.H	Professeur à ENSV. ESSAIA
Examineur1	Mr ZAOUANI M.	Maitre-assistant A. à ENSV
Examineur2	Mme MOHAMMEDI S.	Maitre-assistant A. à ESSAIA

Année universitaire : 2016/2017

Remerciements

Nous tenons d'abord à remercier Dieu, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail ;

On exprime notre reconnaissance et notre profonde gratitude à **madame Meriem Hind Ben-mahdi**, professeur en pharmacologie et biotechnologie, Directrice du laboratoire de recherche « santé et production animal » à l'ENSV et Directrice de l'ESSAIA d'Alger de nous avoir accordé le privilège de nous encadrer.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect à **Mlle Yahiaoui Fatima** maitre-assistant à l'ENSV pour sa présence durant toute la période de notre travail, pour ses conseils, son aide. Vous êtes une sœur. Nous tenons également à la remercier pour avoir accepté d'être Président de notre Jury.

Nous adressons nos remerciements à **Zaouani M. et Mohammedi S.** pour nous avoir fait l'honneur de faire partie du Jury.

Nous remercions, **Hamid et Yacine** de la bibliothèque qui nous ont tellement aidés à avancer dans nos recherches.

Sincères remerciements.

Dédicaces

Je dédie ce présent travail à ma mère chérie qui m'a toujours soutenue, qui grâce à elle je suis ce que je suis.

A la mémoire de mon grand-père, qui même mort, n'as pas cessé de veiller sur nous.

A mon père, que les circonstances soient moins pénibles.

A mes sœurs **Hayet, Djamila, Ghania et Dyhia** que je porte dans mon cœur pour l'éternité.

A mes frères **Rachid, Ahcene et Said**, qui m'ont toujours été protecteurs, surtout toi Hermano.

Aux nièces et neveux : **Yacemine, Rabah, Meriem, Younes et Yakoub**. Que j'aime tant.

A toi **Tonton et Kahina** que j'estime beaucoup, sans vous la vie me sera plus dure.

A **Tafsut**, une cousine, sœur et copine, je souhaite que le temps nous réunisse.

A toi qui, de loin, me soutient.

A Sucré-salé : **Amina, Alaa, Ibtissem et Ryma**. Vous êtes ma lueur d'espoir, je vous aime.

A ma deuxième famille que les circonstances ont pu rassembler : **Hanane** (depuis toujours et pour toujours), **Naouel** (La cité nous appris à vivre et survivre), **Hayet, Rima, Rosa, Cylia, Nacera**.

A **Fetta** (malgré une rupture, on reste toujours les 3 mousquetaires) que j'unis à **Sonia** (Sadiqaty), vous êtes tellement proches que je vois en une l'autre, je vous aime.

A Propolissa : **Rahim (T'viv), Ghiles, Ghenima et Sonia**. L'union fait la force.

A mon Binôme **Salah**, l'année n'a pas été facile pour nous, on était fort à dépasser les événements malgré les disputes.

A toi **Sarah**, sois forte et heureuse.

A **Tafruxt (Sab)** que j'estime, tu es ma sœur, je te souhaite un avenir radieux.

Aux vétérinaires et futurs vétérinaires, amis et collègues : **Kamelia G, Kamelia D, Sonia L, Massi, Yazid, Aghiles H**.

A toute personne que je n'ai pas cité, la liste est encore longue, Je suis ravie de vous avoir dans ma vie.

A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce document.

Ferroudja

DEDICACES

A ma MERE qu'aucun mot ne suffira à exprimer ma gratitude pour tous ce qu'elle m'a donné, sacrifié et enseigné d'autant d'amour et d'apprentissage,

A mon PERE qui sera toujours un modèle pour moi que je ne pourrai jamais remercier pour tous les sacrifices qu'il s'est donné pour moi et mes sœurs,

A mes sœurs : Sylia Et Dihia,

A Ma grande Mère, Setsi wachir,

Grand-père : jedi Mouhand,

A la mémoire de mon chère jedi Salah qui j'ai porté son Nom, setsi Zachour qui est partie assez tôt et que j'aimerais bien qu'elle soit vivante et voir ma réussite car elle a sacrifié beaucoup pour moi et setsi thahamouchth,

A mes ONCLES : Dada Mouhand, Daoud, Idris, Khaled ; khaoui mouhand, Yazid, Seddik, et Menouar merci pour votre aide,

A mes tantes : khalti Adouda ET Nana Zahra, Mariama, Salika, Houa, Khlidja et Djamilia que je remercie pour leur aide,

A mes cousins et cousines, qui sont nombreux Lahi barrek,

Aux deux familles : Achiche et Achir,

A ma camarade : Ferroudja avec qui j'ai apprécié chaque moment de travail et de dispute,

A mes amis : Ghilas, Yazid, Massi Adel, Lyes Aghiles, Amine ; mes amis d'enfance de mon vilage, CEM et Lycé, surtout mon ami proche qui j'ai apprécié mes 5ans d'étude avec Rahim sans oublier Rima, Rosa, Hanane, Cylia, Nacera, Massika et Katia,

A mon ami : Dr Ameziane Kamel qui ma aider et le remercie,

A HAMID et d'autres personnes de la bibliothèque pour tous leurs services,

Tous les profs du Primaire à l'université,

A une chère personne qui va se reconnaître un jour uchallah,

Et à tous ceux qui ont contribué pour ce modeste travail, de près ou de loin.

Salah.

*Liste des tableaux
& des figures*

Liste des figures

Figure 1 : Classification de la famille des *Fabaceae* (APG III, 2009)

Figure 2 *cytistus triflorus* (Photo personnelle)

Figure 3 : association de *Cytisus triflorus/rubo incanescens-Quercetum canariensis*. Massif d'Akfadu (photo personnelle)

Figure 4 : Distribution géographique de *Cytisus triflorus* (Iboukassene et al, 2014; Coste, 2011).

Figure 5 Protocole d'extraction de *cytistus triflorus* (photo personnelle)

Figure 6 : gavage des souris (photo personnelle)

Figure 7 : pesée des souris pendant la période d'observation (photo personnelle)

Figure 8 : autopsie et pesée des organes (photo personnelle)

Figure 9 : anesthésie des rats (photo personnelle)

Figure 10 : rasage et application de l'extrait acétonique de *cytistus triflorus* (photo personnelle)

Figure 11 : Préparation de la solution acétonique de *Cytisus triflorus* (photo personnelle)

Figure 13: préparation de la solution à incuber (photo personnelle)

Figure 14 : évaluation pondérale des souris pendant l'essai (photo personnelle)

Figure 15 : autopsie des souris (photo personnelle)

Figure 16 : observation macroscopique de la perforation de l'œsophage (photo personnelle)

Figure 17 : variation du poids des organes des deux lots (photo personnelle)

Figure 18 : courbe de la gamme de l'acide gallique (photo personnelle)

Figure 19 : gamme de l'acide gallique après incubation (photo personnelle)

Liste des tableaux

Tableau I : Noms vernaculaires de *Cytisus triflorus*

Tableau II : Les formes d'intoxication

Tableau III : Matériel et réactif utilisé pour extraire la matière végétale.

Tableau IV : Appareillage et petit matériel et produits à analyser utilisé lors du test de toxicité orale.

Tableau V : Matériels utilisés pour l'évaluation de la toxicité aiguë cutanée.

Tableau VI : Gamme de l'acide gallique

Tableau VII : Propriétés physiques de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus*

Tableau VIII Résultats de l'essai de toxicité orale aiguë

Tableau IX: Comportement des rats des deux lots traités et témoins

Tableau X: Résultats de la lecture des solutions d'acide gallique et de l'extrait acétonique et *Cytisus triflorus*

Abréviations et symboles

Liste des abréviations et symboles

% : Pourcentage.

+/- : plus au moins

< : Inférieur.

= : Egale

> : Supérieur

°C : Degré Celsius.

µg : Microgramme.

µl : microlitre

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN: Acide ribonucléique

As : Arsenic

BEG : bon état général

DDT : insecticides organochlorés.

DL50 : Dose létale à 50%.

DSENO : dose sans effet nocif observable.

ECVAM: European Center for the Validation of Alternatives Methods.

F: Fluor

g : Gramme.

GAE : teneur en acide gallique équivalente.

h: heure

Hg : mercure.

ICCVAM: Interagency Coordinating Committee on the validation of alternative methods.

ICH : International Conference on Harmonisation.

JaCVAM: Japanese center for the validation of alternative methods.

Kg : Kilogramme.

m: mètre

MEG : mauvais état général

mg : Milligramme.

ml : millilitre.

n° : Numéro.

NaCO₃ : Carbonate de soude.

nm : nanomètre

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique.

Pb : plomb.

PH : potentiel hydrogène

RAS : Rien à signaler

REACH: *Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals.*

SOMMAIRE

Remerciements et Dédicaces

Liste des tableaux & des figures

Les abréviations et les symboles

INTRODUCTION.....1

La partie bibliographique

Chapitre I : notions en toxicologie3

A. Définitions-notions sur la toxicité :

1. Définitions3

2. notions sur la toxicité4

B. Eléments de la toxicocinétique

1. Définition.....10

2. Voie de pénétration des xénobiotiques11

3. Distribution d'un xénobiotique12

4. Métabolisme des xénobiotique.....13

5. Elimination des xénobiotiques14

C. Les effets toxiques :

1. Diversité des effets toxiques 14

2. les organes cibles15

3. Récepteurs16

4. Mécanismes d'action toxique16

Chapitre II : cytissus triflorus

1. Classification.....18

2. Utilisation ethnobotanique et traditionnelle.....22

3. Composition chimique	24
4. Intérêt thérapeutique.....	26

Chapitre III : évaluation de l'effet toxique

1. Toxicité aiguë.....	27
2. Toxicité à court terme avec administration des doses répétées et toxicité subchronique.....	28
3. Toxicité chronique.....	29
4. Méthodes substitutives à l'expérimentation animale.....	30

Chapitre IV : Plantes médicinales et leur toxicité

1. Définition.....	31
2. Principes actifs des plantes médicinales.....	31
3. Toxicité.....	34

La partie expérimentale :

I. Objectif.....	37
II. Matériel et méthodes	
<u>II.1 Préparation de l'extrait</u>	
II.1.1 Matériel végétal	37
II.1.2 Matériel d'extraction	37
II.1.3 Protocole d'extraction.....	38
<u>II.2 Etude de la toxicité aiguë de <i>Cytisus triflorus</i></u>	
<i>II.2.1 Evaluation de la toxicité aiguë orale</i>	40
II.2.1.1 Matériel et méthodes.....	40
II.2.1.1.1 Préparation des animaux.....	40
II.2.1.1.2 Matériel.....	41
II.2.1.1.3 Mode opératoire.....	41
II.2.1.1.4 Présentation des résultats.....	43
<i>II.2.2 Evaluation de la toxicité aiguë cutanée</i>	
II.2.2.1 Préparation des animaux.....	43
II.2.2.2 Matériel.....	43

II.2.2.3 Mode opératoire.....	44
II.2.2.4 Résultats.....	45
<u>II.3 Extraction pour mettre en évidence les dérivés phénoliques</u>	
II.3.1 Matériel.....	45
II.3.2 Méthode	
i. Préparation de la solution de l'extrait.....	46
ii. Préparation de solution la de l'acide gallique (étalon).....	46
iii. Préparation de la solution Na ₂ CO ₃	47
iv. Préparation du témoin négatif.....	48
v. Préparation de la solution à incuber.....	48

III. Résultats

<u>III.1. Résultats de l'extraction</u>	49
III.1.1 Le rendement.....	49
III.1.2 Propriétés physiques.....	49
<u>III.2. Résultats de la toxicité aiguë</u>	49
III.2.1 Résultats de la toxicité aiguë orale.....	49
a) Effet sur l'aspect général, comportement, mortalité.....	49
b) Effet sur le poids.....	50
c) Autopsie.....	51
III.2.2 Toxicité aiguë cutanée.....	52
III.3 La recherche des dérivés phénoliques.....	53

IV. Discussion

IV.1 Rendement de l'extraction.....	55
IV.2 Toxicité aiguë orale et cutanée.....	55
IV.3 Recherche des composés phénoliques	56

CONCLUSION	57
-------------------------	----

Les références bibliographiques

Introduction

INTRODUCTION

Depuis la nuit des temps, les hommes apprécient les vertus apaisantes et analgésiques des plantes. Aujourd'hui encore, les deux tiers de la pharmacopée ont recours à leurs propriétés curatives. À travers les siècles, les traditions humaines ont su développer la connaissance et l'utilisation des plantes médicinales. Si certaines pratiques médicinales paraissent étranges et relèvent de la magie, d'autres au contraire semblent plus fondées, plus efficaces. Pourtant, toutes ont pour objectif de vaincre la souffrance et d'améliorer la santé des hommes. Les recherches en phytothérapie, donc, sont d'une utilité majeure ; elles permettent de définir l'efficacité et l'innocuité de ces plantes largement et parfois quotidiennement utilisées.

Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (**OMS, 2002**) plus de 80 % de la population en Afrique utilisent encore la médecine traditionnelle pour répondre à leurs besoins de soins et de santé sans distinguer l'efficace du nocif. La toxicité des produits chimiques, le coût élevé des médicaments chimiques, l'éloignement et/ou l'insuffisance des centres de santé surtout en milieu rural qui limite une prise en charge véritable des problèmes de santé publique, tous ont favorisé le recours à cette pratique.

L'Algérie ne fait pas exception et l'utilisation des plantes médicinales en médecine traditionnelle dans le traitement de différentes maladies s'est développée de manière spectaculaire. Les cas de toxicité liés à l'utilisation de ces plantes reconnues médicinales ne cessent d'augmenter. De nombreux extraits de plantes ont montré une activité biologique, entre autres, les aliments et les produits d'origine végétale sont une source riche d'une variété de composés biologiquement actifs. Ces composés sont des métabolites secondaires impliqués dans des fonctions écologiques pour améliorer la survie des plantes au cours des stress environnementaux (**Winkel-Shirley, 2002**). Ils possèdent des activités biologiques diverses, notamment un potentiel antioxydant. Parmi ces métabolites citons les polyphénols que l'on trouve en abondance dans les fruits et légumes. Ce sont des composés bioactifs avec des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses (**Surh et al, 2001**).

Si les plantes sont faciles à utiliser, certaines d'entre elles sont d'un emploi souvent délicat et peuvent présenter des effets secondaires plus ou moins néfastes pouvant dans certains cas entraîner la mort. L'intoxication liée aux plantes se fait généralement par l'ingestion directe des plantes. Dans la majorité des cas l'individu utilise une plante qu'il croit comestible ou qu'il perçoit comme bénéfique pour sa santé. Il est donc indispensable de connaître la composition des plantes pour comprendre comment elles agissent sur l'organisme.

Introduction

L'équipe de Recherche « Evaluation de l'efficacité des molécules pharmacologiques & développement de stratégies thérapeutiques alternatives » au sein du Laboratoire de Recherche « Santé & Production Animales » à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger étudie la toxicité et les activités biologiques d'extraits d'un grand nombre de plantes de la flore algérienne dont *Cytisus triflorus*, utilisé traditionnellement sous forme de cataplasme ou en infusion pour traiter diverses pathologies et favoriser la cicatrisation des plaies; ses activités anti fongique, antibactérienne, et cicatrisante ont été précédemment démontrées au laboratoire par Guenane et Brahimi en 2016.

Le présent mémoire a eu par conséquent pour objectif, l'étude de la toxicité aigüe par voie orale et cutanée d'un extrait acétonique de *Cytisus triflorus* d'une part, et la détermination de ses teneurs en composés phénoliques d'autre part.

Pour ce faire, le présent manuscrit est articulé en deux parties :

Une première partie bibliographique, consacrée à une mise au point bibliographique synthétique sur *Cytisus triflorus* et la toxicité des extraits végétaux notamment ;

Une seconde partie pratique, a porté sur l'étude de la toxicité orale et cutanée aigües de l'extrait acétonique *Cytisus triflorus* sur animaux entiers ainsi que la détermination de sa teneur en polyphénols. Le matériel utilisé, les méthodes adoptées lors de l'étude expérimentale y sont détaillés et les résultats obtenus présentés et discutés.

Partie Bibliographique

I. Toxicologie

La toxicologie est une discipline scientifique qui étudie les toxiques, leurs propriétés, leur devenir dans l'organisme, leur mode d'action, leur recherche dans différents milieux et des moyens (préventifs curatifs) permettant de combattre leur nocivité.

A. Définitions & notions sur la toxicité (Viala, 2007)

1. Définitions

1.1 Xénobiotique

Le terme xénobiotique désigne une «substance étrangère», c'est-à-dire extérieure à l'organisme, par opposition aux composants endogènes. Les xénobiotiques comprennent les médicaments, les produits chimiques industriels, les poisons naturels et les polluants environnementaux

1.2 Toxique - Poison -Intoxication Empoisonnement

Une substance est toxique lorsque, après pénétration dans l'organisme, par quelque voie que ce soit, à une dose relativement élevée en une ou plusieurs fois très rapprochées ou par petites doses longtemps répétées, elle provoque, immédiatement ou à terme, de façon passagère ou durable, des troubles d'une ou de plusieurs fonctions de l'organisme, pouvant aller jusqu'à leur suppression complète et amener la mort (**Fabre et Truhaut, 2007**) . Cette définition permet déjà de distinguer des phénomènes de toxicité aiguë ou subaiguë et des effets de toxicité à long terme, dites chroniques.

Le terme de Poison est un synonyme de toxique, de même qu'intoxication est synonyme d'empoisonnement. L'usage semble cependant attribuer un sens plus général au terme toxique et intoxication. Comme l'écrivait Paracelse au 16^e siècle « aucune substance n'est un poison en elle-même, c'est la dose qui fait le poison ». Ainsi un médicament exerce une action thérapeutique à une certaine dose et une action toxique voire mortelle à dose plus élevée.

1.3 Toxicocinétique

La toxicocinétique inclut les phénomènes d'absorption, de distribution tissulaire, de métabolisme et d'excrétion des xénobiotiques. Elle permet de déterminer la quantité de substance toxique susceptible d'atteindre sa cible et de préciser sous quelle forme (compose initial ou métabolites) elle y parvient.

1.4 Toxicodynamique

La toxicodynamie examine plus particulièrement l'interaction du xenobiotique avec sa cible et l'effet toxique que cela produit. L'effet toxique sera d'autant plus important que la forme toxique d'un xénobiotique est capable d'atteindre la cible et que cette dernière est sensible à l'agent exogène.

2. Notions sur la toxicité

L'étude de la toxicité concerne des domaines très variés. En effet, des médicaments aux armes chimiques en passant par les végétaux, les animaux, les produits industriels et bien d'autres, l'Homme est constamment exposé à la toxicité. Des études montrent que les intoxications aiguës représentent la première cause d'hospitalisation des pays développés et la deuxième cause de mortalité des individus de moins de 30 ans dans les pays en voie de développement (**Bismuth et al. 1987**). Pour qu'une drogue possédant des effets pharmacologiques puisse éventuellement être utilisée comme médicament, il est d'abord nécessaire que l'activité apparaisse à des doses pour lesquelles la toxicité est négligeable. Les essais de toxicité accompagnent donc les essais d'activités biologiques au cours de la sélection de nouvelles molécules car dans certains cas l'absorption d'une substance a pour effet de perturber le métabolisme des êtres vivants, provoquant des troubles physiologiques pouvant aller jusqu'à la mort des individus exposés. En fonction de l'intensité et de la rapidité des effets, on distingue une toxicité aiguë, une toxicité subaiguë et une toxicité à long terme (**Bismuth et al. 1987**).

2.1 La toxicité aiguë

Elle représente la manifestation la plus spectaculaire de la nocivité d'un poison. Toute substance qui tue violemment est considérée comme vénéneuse, provoquant la mort rapide de l'individu ou des populations contaminées. La toxicité aiguë peut donc se définir comme celle qui provoque la mort ou de très graves troubles physiologiques après un court délai suivant l'absorption par voie trans-tégumentaire, pulmonaire ou orale, en une fois ou en plusieurs répétitions d'une dose assez importante d'un composé nocif (**Ramade, 1979**). L'étude de la toxicité aiguë implique une étude aussi bien qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après l'administration de la substance active. Cette étude décrit les symptômes observés, y compris les phénomènes locaux. Elle permet de déterminer:

- La dose maximale sans effet toxique ou dose sans effet nocif observable (**DSENO**), c'est à dire la dose la plus élevée pour laquelle aucun effet toxique n'est relevée par rapport au lot témoin;
- La dose minimale pour laquelle tous les animaux de l'expérimentation meurent;
- La DL_{50} qui est un terme qui a été introduit et développé par **Trevan en 1927**.

2.1.1 La détermination de la dose létale (DL50)

La DL_{50} est dans sa forme la plus simple : la dose d'un composé qui provoque une mortalité de 50% dans une population d'animaux mis en expérience. C'est-à-dire ayant reçu une administration unique d'un produit dans des conditions expérimentales bien définies. Cette détermination est fondée sur l'évaluation des réponses de tout ou rien: mort ou survie des animaux. Le protocole expérimental consiste à expérimenter sur 5 à 6 lots de 10 à 20 animaux auxquels sont administrées des doses croissantes de la substance à tester de manière que le pourcentage de mortalité varie entre 0 et 100 %. La construction d'une courbe donnant le pourcentage de mortalité en fonction du logarithme de la dose conduit à déterminer la dose correspondra à la DL_{50} (**Wallace Hayes, 2008**).

2.1.2 Différentes méthodes de détermination de la DL_{50}

La DL_{50} peut être déterminée par deux méthodes de calcul, la Méthode de **Dragstedt et Lang, (1957)** et la méthode de **Karber et Behrens, (1935)**. Ainsi qu'on peut la déterminer par deux méthodes graphiques qui sont la méthode de **Miller et Tainter, (1944)** et la méthode de **Litchfield et Wilcoxon, (1949)**.

2.2. La toxicité subaiguë

Diffère de la précédente (toxicité aiguë) par le fait qu'une proportion significative de la population peut survivre à l'intoxication, bien que tous les individus aient présenté des signes cliniques se produisant à court terme sur des organes cibles, parfois réversibles et découlant de l'absorption répété du toxique, mais à des doses plus faibles que celle de la toxicité aiguë (**Ramade, 1979**).

2.3 La toxicité à long terme

C'est l'exposition à de très faibles concentrations, parfois même infimes, à des substances dont la répétition d'effets cumulatifs finit par provoquer des troubles beaucoup plus insidieux et

irréversibles (**Ramade, 1979**). Il est à signaler que des troubles de toxicité se manifestent souvent après une longue imprégnation de l'organisme. Des essais de toxicité par administration répétée chez l'animal sont toujours effectués lorsqu'une molécule présente un éventuel intérêt thérapeutique (**Wepierre, 1981**).

2.4 Modulation des effets toxiques

Si la toxicité est une propriété inhérente à la substance, d'autres facteurs peuvent intervenir pour en moduler la nature et l'étendue.

2.4.1 Facteurs concernant la substance elle-même

La toxicité peut varier en fonction de :

- *La voie d'introduction* : par exemple la voie intraveineuse est habituellement plus dangereuse que la voie orale ;
- *La rapidité d'administration* : ainsi une injection intraveineuse rapide et plus dangereuse qu'une injection lente ;
- *La concentration* : les substances sont beaucoup plus toxiques sous forme concentrée qu'en solution diluée ;
- *La solubilité et l'ionisation*, qui interviennent dans l'étape de résorption des xénobiotique ;
- *La volatilité*, qui conditionne la pénétration par la voie respiratoire ;
- *La nature du véhicule associé* : les huiles par exemple peuvent augmenter la toxicité d'une substance ;
- *Les biotransformations subies par la substance dans l'organisme* : elles peuvent entraîner soit un phénomène de détoxication (ou détoxification), cas le plus fréquent, soit un phénomène de toxication (ou toxification).

2.4.2 Facteurs concernant l'organisme où la substance est introduite

- *Espèce* : la toxicité d'une substance peut différer d'une espèce à l'autre ;
- *Différences raciales* : la sensibilité aux toxiques diffère d'une race à une autre ;
- *Variations individuelles* : elles sont imputables à des variations dans le patrimoine génétique, notamment dans l'équipement enzymatique assurant les biotransformations des xénobiotique ;

- **Age** : en règle générale les sujets jeunes et les sujets plus âgés sont plus sensibles que les adultes à l'action des toxiques ;
- **Sexe** : dans une même espèce animale les femelles sont plus sensibles que les mâles à l'action d'un même toxique ;
- **Etat de digestion ou état de jeûne** : une plus grande toxicité est observée généralement à jeun que lorsque l'estomac est en état de réplétion ;
- **Fatigue, gestation** : elle augmente le plus souvent la sensibilité aux toxiques ;
- **Facteurs physiologiques** : l'hyperventilation favorise l'intoxication par inhalation et l'hypersudation qui crée une vasodilatation favorise le passage transcutané des toxiques ;
- **Maladies** : le foie est le site principal des biotransformations des xénobiotiques ; toute affection hépatique (hépatite, cirrhose, nécrose etc.) en modifie donc le métabolisme et par voie de conséquence, la toxicité. Les atteintes rénales peuvent altérer les fonctions excrétrices et métaboliques de l'organe et modifient aussi la toxicité. Il en est de même pour les maladies cardiaques affectant la circulation hépatique et rénale. Les affections des voies respiratoires (asthme) augmentent la sensibilité aux polluants atmosphériques.

2.4.3 Facteurs environnementaux

Les changements de température, l'altitude, les saisons, l'ensoleillement, etc., peuvent modifier les réponses de l'organisme à l'action d'un toxique.

2.4.4 Autres facteurs de toxicité

Intolérance : elle peut être *naturelle* ou relever de *l'idiosyncrasie* par perturbation de la phase toxicocinétique, modification d'un effet toxicologique ou apparition d'un nouvel effet (cas de chien très sensible à l'action de l'atropine, du pigeon très sensible à celle des digitaliques) ou *acquise* (réaction d'allergie, dites aussi d'hypersensibilisation ou de sensibilisation).

Tolérance : traduit l'adaptation de l'organisme à certaines substances. Elle consiste en la diminution de l'effet de doses identiques lorsque celles-ci sont régulièrement réitérées.

2.5 Interactions

La toxicité d'une substance pour un organisme peut être modifiée par l'exposition préalable, simultanée, ou consécutive à une substance. Les effets peuvent alors s'additionner ou s'amplifier, soit au contraire s'antagoniser.

2.5.1 Synergie

Si l'effet global est égale à la somme des effets de chaque substance prise séparément, il y a *synergie additive*. Si l'effet global est plus grand que la somme des effets individuels, la synergie est dite *renforçatrice*. On dit qu'il y a *potentialisation* lorsque l'on observe une augmentation de la toxicité d'une substance par une autre substance non toxique ou moins toxique.

2.5.2 Antagonisme

Il y a antagonisme lorsque l'introduction d'une substance dans l'organisme réduit la toxicité d'une autre substance. On parle d'*antagonisme chimique* lorsque la réaction entre deux substances aboutit à un composé moins toxique. *L'antagonisme fonctionnel* résulte du fait que deux substances produisent des effets contraires sur les mêmes paramètres physiologiques. L'antagonisme est *compétitif* lorsque la substance et son antagoniste agissent sur le même récepteur ; il est *non compétitif* lorsque l'action toxique d'une substance est bloquée par une autre substance n'agissant pas sur le même récepteur.

Ces notions sont à la base du traitement de certaines intoxications et de l'utilisation de certains *antidotes*.

2.5.3 Induction enzymatique

Un xénobiotique peut intensifier le métabolisme d'une autre substance associée par stimulation de l'activité des enzymes impliqués dans la biotransformation de celle-ci, les mêmes types d'enzymes intervenant pour les deux produits. Il peut en résulter soit une détoxification, soit une toxification, selon que les métabolites formés sont moins toxiques ou plus toxiques que le composé inchangé. De tels produits sont des inducteurs enzymatiques.

2.5.4 Inhibition enzymatique

Inversement, une substance peut inhiber (suppression plus au moins complète ou affaiblissement) l'activité des enzymes de métabolisation d'une substance intensifiant ou

prolongeant ainsi les effets du composé inchangé, de tels produits sont des inhibiteurs enzymatiques.

2.6 Toxiques cumulatifs

Des effets toxiques peuvent se manifester à la suite d'absorption suffisamment répétée de doses même très minimes d'une substance, en tout cas de doses incapables de déterminer un phénomène de toxicité aiguë. Les intoxications qui se développent dans ces conditions sont habituellement insidieuses, car leur révélation est souvent brutale sans aucun symptôme d'alarme.

Elles peuvent être le fait d'une accumulation de toxiques dans l'organisme et de telles substances sont appelées des *toxiques cumulatifs*. Quelques exemples sont fournis par les hétérosides digitaliques, les insecticides organochlorés (DDT) et leurs métabolites, des métaux lourds (Pb, Hg...), des non-métaux (As, F...), etc.

Ces toxiques peuvent demeurer dans l'organisme à la faveur des différents facteurs : facteurs physiques (le plus important : la solubilité) ; facteurs chimiques (l'affinité des substances, exemples celle du fluor pour le calcium, et celle de l'arsenic pour le groupement thiol) ; facteurs biologiques (Par exemple : l'action néphrotoxique de certains métaux lourds comme le mercure, qui entrave ainsi leur propre élimination par voie rénale).

2.6.1 Les troubles provoqués

Les troubles qui surviennent du fait de ce phénomène d'accumulation sont très variés, ils peuvent porter sur :

- La croissance ;
- Les besoins alimentaires ;
- Le comportement, l'activité, la fécondité ;
- Des modifications hématologiques ;
- La structure et le fonctionnement de divers organes (foie, rein, système nerveux, système cardiovasculaire, poumon, glandes endocrines, etc.).

B. Éléments de toxicocinétique (Lacarelle &Viala, 2007).

1. Définition

La toxicocinétique est l'étude descriptive et quantitative du devenir des toxiques dans l'organisme. D'une part l'étude descriptive s'intéresse aux facteurs d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME). D'autre part, l'étude quantitative est la description mathématique des phénomènes de clairance, demi-vie, volume de distribution et de Passage au travers des membranes biologiques

Plusieurs mécanismes de passages transmembranaires peuvent entrer en jeu.

1.1 Diffusion passive

Elle concerne un grand nombre de toxiques. Elle obéit à la loi **de Fick**, qui définit la vitesse de diffusion, c'est-à-dire la quantité de substance absorbée par unité de temps. Le *passage passif* (sans consommation d'énergie) dépend du gradient de concentration de part et d'autre de la membrane, dont la surface est constituée à 80% par des phospholipides (les molécules dissoutes vont du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré) et de la lipophilie de la substance.

1.2 Filtration

Le flux de l'eau au travers des membranes peut permettre le passage de toxique. Les pores de la plupart des cellules ont un diamètre qui ne dépasse pas 4 nm : seuls les toxiques hydrosolubles de masse molaire faible (100 à 200) peuvent les traverser.

1.3 Transport actif

Il implique l'intervention de transporteurs macromoléculaires. Le transport s'effectue contre un gradient de concentration. Il est spécifique pour un toxique ou un groupe de toxique chimiquement apparentés, d'où la possibilité d'observer des phénomènes d'inhibition compétitive (enjeu thérapeutique). Il est également saturable. C'est un processus énergie-dépendant, qui peut être donc inhibé par certains toxiques interférant avec le métabolisme cellulaire. Il joue un rôle important dans l'élimination des xénobiotiques.

1.4 Endocytose

Concerne :

- L'absorption des particules solides : *phagocytose* ;
- L'absorption des particules liquide : *pinocytose*.

Ce mécanisme intervient particulièrement au niveau des alvéoles pulmonaires (macrophage) et du système réticulo-endothélial du foie et de la rate.

2. Voie de pénétration des xénobiotiques

On compte plusieurs voies d'entrée des toxiques dans l'organisme :

- Orale ;
- Pulmonaire ;
- Cutanée ;
- Oculaire ;

2.1 Voie d'entrée orale

C'est une voie d'entrée fréquente pour les toxiques. L'absorption peut se produire sur toute la longueur du tube digestif, à commencer par la muqueuse buccale (absorption sublinguale ; cette voie évite le foie), l'estomac (pH 1-2), une surface relativement peu importante, et l'intestin (pH 5- 8), de fais d'une surface de contact large, d'une irrigation sanguine importante et de l'existence des transporteurs, constituent les principaux sites de résorption.

L'absorption dépend de la lipophile et du degré d'ionisation du xénobiotique.

2.2 Voie d'entrée pulmonaire

C'est une voie fréquemment impliquée dans l'entrée des toxiques, d'autant plus que les poumons ont une surface alvéolaire importante, qu'ils jouissent d'un débit sanguin élevé et que les échanges entre l'air alvéolaire et le sang sont intenses.

2.3 Voie d'entrée cutanée

L'absorption au niveau du follicule pileux, des glandes sudoripares ou des glandes sébacées, est rapide mais peu importante. La première barrière rencontrée par le toxique est l'épiderme et surtout la couche cornée ; des petites quantités de substances polaires peuvent la traverser ; les substances non-polaires y diffusent grâce à leur liposolubilité. Le derme, barrière moins sélective, est plus facilement franchissable.

Certains facteurs modifient la perméabilité de la peau comme l'humidité, la sueur, les dermatoses et les lésions de la couche cornée.

2.4 Voie d'entrée oculaire

Elle concerne surtout les projections dans l'œil ou la survenue d'un phénomène irritatif du à l'action d'un toxique au niveau de la muqueuse oculaire.

3. Distribution d'un xénobiotique

Elle concerne le passage des xénobiotiques de la circulation générale vers les tissus et organes, où des effets toxiques peuvent se développer et une accumulation se produire.

La distribution des xénobiotiques fait intervenir essentiellement les mécanismes de diffusion passive et de transport actif. Elle est sous la dépendance de :

- La liaison du toxique à la protéine plasmatique ;
- L'affinité du toxique pour les protéines tissulaires ;
- Débit sanguin de l'organe concerné ;
- Des barrières que l'organisme met en œuvre pour se protéger.

3.1 Liaison aux protéines plasmatiques

Certains toxiques peuvent se fixer sur les globules rouges (solvants, neuroleptiques etc.), mais les liaisons se font surtout sur les protéines du plasma. Elles s'effectuent essentiellement avec l'albumine, accessoirement avec l'alpha-1-glycoprotéine et la globuline. Ces liaisons sont réversibles et font que le xénobiotique n'est pas disponible immédiatement pour être transféré dans l'espace extravasculaire ; les protéines plasmatiques exercent un rôle de transport et de stockage.

3.2 Affinité pour les protéines tissulaires

Cette affinité entraîne la liaison préférentielle du toxique à certains organes. Ainsi le foie et le rein fixent un grand nombre de toxiques, en rapport avec leurs fonctions de métabolisme et d'élimination.

3.3 Débit sanguin de l'organe considéré

Les organes fortement vascularisés (foie rein etc.) peuvent fixer d'avantages de toxiques que ceux où la vascularisation est moins importante.

3.4 Barrières de l'organisme

- *La barrière hémato-encéphalique* se situe au niveau de la paroi capillaire, où les cellules de l'endothélium sont suffisamment jointives pour s'opposer au transport des toxiques sous forme liée aux protéines du sang vers le cerveau. C'est la liposolubilité de ces substances qui conditionne leur pénétration dans le cerveau.
- *La barrière hémato-placentaire* peut s'opposer au passage de certains toxiques du sang de la mère vers le fœtus, mais cette propriété ne s'exerce pas sur tout les toxiques. C'est pour cela qu'il est recommandé de ne pas utiliser de nombreux xénobiotiques chez les femmes gestantes.

4. Métabolisme des xénobiotiques

Il est rare qu'un xénobiotique ne soit pas modifié. L'organisme considère le xénobiotique comme une substance étrangère et cherche à l'éliminer. Pour cela des processus biochimiques sont mis en jeu qui aboutissent généralement à la formation de produits plus polaires (plus hydrophiles) que la substance initiale, plus hydrosolubles et par conséquent plus facilement éliminables par le rein. Plusieurs réactions peuvent affecter un même produit.

Les enzymes responsables de ces réactions se trouvent principalement au niveau du foie, mais aussi dans les poumons, l'estomac, l'intestin, la peau, et les reins. Le foie est l'organe de passage obligatoire. Les pathologies affectant le foie, peuvent diminuer le métabolisme hépatique.

En règle générale, les biotransformations sont des processus de détoxification. Dans certains cas, cependant, elles aboutissent à des métabolites plus toxiques que la molécule-mère ; il ya alors toxification (bioactivation).

Deux types de réactions sont impliqués dans les biotransformations :

- Des réactions de dégradation(ou de fonctionnalisation), de phase 1 : oxydation, réduction, hydrolyse ;
- Des réactions de conjugaison, de phase 2.

5. Elimination des xénobiotiques

Après leur absorption, leur distribution dans l'organisme et leur biotransformation, les xénobiotiques sont excrétés tels quels et / ou à l'état de métabolites, sous forme libre ou sous forme conjuguée. La principale voie d'élimination est l'excrétion rénale (filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire et sécrétion tubulaire). L'élimination avec les fèces, l'excrétion par les poumons, la bile et par d'autres voies peuvent intervenir.

C. Les effets toxiques (Viala, 2007)

Les effets toxiques, varient par leur nature, leur organe cible et leur mécanisme d'action. Ils résultent d'interaction biochimique entre le composé toxique (et/ou ses métabolites) et des structures de l'organisme.

1. Diversité des effets toxiques

1.1 Effets locaux et effets systémiques

Certaines substances exercent des effets immédiats au point de contact avec l'organisme, tels que l'action de caustiques au niveau des voies digestives ou de la peau, l'action de produits irritants au niveau des voies respiratoires, etc.

Les effets systémiques sur un ou plusieurs organes, apparaissent après l'absorption du toxique et sa distribution dans l'organisme.

1.2 Effets réversibles et effets irréversibles

Les effets sont dits réversibles lorsqu'ils disparaissent après cessation de l'exposition à la substance toxique.

Ils sont dits irréversibles lorsqu'ils persistent ou même s'intensifient après arrêt de l'exposition.

1.3 Effets immédiats et effets retardés

Les effets immédiats apparaissent rapidement après une exposition unique à un toxique : intoxication aiguë par exemple par le cyanure, la strychnine, etc. D'autres effets n'apparaissent qu'après un temps de latence plus au moins long : il ne se produit pratiquement aucun signe d'alarme à l'absorption, mais se développe après quelques jours une pathologie

toxique parfois mortelle; C'est le cas des cancérogènes qui, souvent, ne manifestent leurs effets qu'au bout de plusieurs années.

1.4 Effets morphologiques, fonctionnelles, biochimiques

On entend par effets morphologiques, ceux qui aboutissent à un changement de la morphologie d'un tissu visible en microscopie optique ou électronique (nécrose, néoplasie, etc.) ; ils sont en général irréversibles.

Les effets fonctionnels déterminent un changement dans les fonctions d'un organe (foie, rein, etc.) ; ils sont le plus souvent réversibles.

L'appellation « effet biochimique » est réservée aux effets ne produisant pas de changements morphologiques apparents, par exemple l'inhibition de système enzymatique (ex : inhibition de la cholinestérase par les insecticides organophosphorés).

1.5 Réactions allergiques et réactions idiosyncrasiques

Les réactions d'allergie ou d'hypersensibilité à une substance (intolérance acquise) résultent le plus souvent d'une sensibilisation préalable à cette substance.

Les réactions idiosyncrasiques (intolérance naturelle) résultent d'une sensibilité anormale, d'origine génétique à un toxique.

2. Les organes cibles

Un toxique n'affecte pas tous les organes avec la même intensité. Ils agissent plus spécifiquement sur certains organes (organes cibles) du fait d'une plus grande sensibilité de ces organes ou d'une concentration plus élevée de la molécule inchangée et/ou de ces métabolites à leur niveau.

Ainsi le système respiratoire constitue un organe cible pour les toxiques gazeux ou volatils. Le foie et les reins, qui ont des fonctions métaboliques et excrétoires importantes et bénéficient d'une très large irrigation sanguine sont particulièrement exposés aux toxiques. Les substances capables de traverser la barrière hémato-encéphalique peuvent exercer leur toxicité au niveau du système nerveux.

3. Récepteurs

L'observation de la spécificité des effets biologiques de nombreux toxiques, a débouché sur le concept d'une « substance réceptrice » et sur la notion de « site d'action » pour une molécule.

Un récepteur est une structure essentiellement protéique stéréospécifique d'une molécule définie, capable d'induire un effet biologique caractéristique après fixation de cette molécule appelée également « ligand ».

Le concept de récepteur est un facteur de progrès pour la connaissance des mécanismes d'action des toxiques à l'échelon moléculaire et pour le traitement des intoxications.

4. Mécanismes d'action toxique

Les mécanismes d'action des toxiques sont souvent décrits en fonction de la nature chimique de leurs cibles moléculaires : protéines, coenzymes, lipides, acides nucléiques, etc.

4.1 Protéines

Les enzymes sont des cibles fréquentes pour les toxiques. L'inhibition produite peut être réversible ou irréversible, spécifique ou non-spécifique.

Des transporteurs comme l'hémoglobine peuvent fixer préférentiellement les molécules toxiques.

4.2 Coenzymes

Les coenzymes sont indispensables au bon fonctionnement des enzymes. Certains toxiques peuvent en inhiber la synthèse. D'autres, provoquent la formation de chélates (complexes) avec des métaux contenus dans les coenzymes.

4.3 Lipides

La peroxydation des acides gras polyinsaturés participerait à la nécrose produite par les toxiques comme le tétrachlorure de carbone, sous l'effet de l'apparition des radicaux libres (atomes ou molécules possédant un électron non apparié sur leur orbitale externe). Les radicaux libres peuvent aussi provoquer l'inactivation des groupements thiols, la dépression de la pompe calcium et ils sont incriminés notamment dans le phénomène du vieillissement.

D'autres toxiques peuvent s'accumuler dans la membrane cellulaire et perturber le transport transmembranaire de l'oxygène ou du glucose ; les cellules du système nerveux central y sont particulièrement sensibles.

4.4 Acides nucléiques

Les agents alkylants peuvent se fixer par une liaison covalente sur les acides nucléiques (ADN ou ARN) et déterminer ainsi une pathologie grave : cancer, mutation, tératogénèse, immunosuppression.

II. *Cytisus triflorus*

Le genre *Cytisus* appartient à la tribu des *Genisteae* de la famille *Fabaceae* et comprend environ 60 espèces, confinées aux régions de climat doux de l'Europe du sud et centrale, d'Afrique du Nord et de l'Ouest et de l'Asie (Sunderarajan et al., 2006). Il est répandu dans la région méditerranéenne et huit espèces poussent au nord de l'Algérie (Quezel et Santa, 1963).

1. Classification

Actuellement le genre *Cytisus* est classé comme suit :

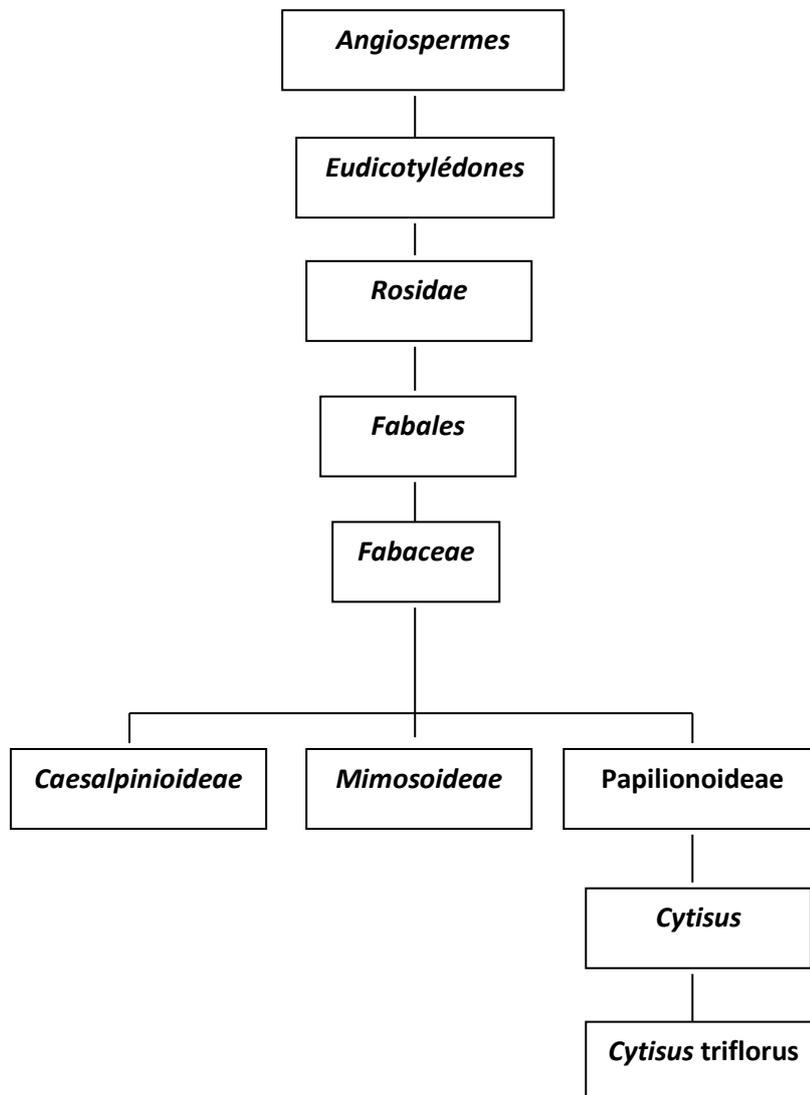


Figure 1 : Classification de la famille des *Fabaceae* (APG III, 2009)

1.1 Présentation du genre « *Cytisus* »

Le genre *Cytisus* se présente sous forme d'arbustes à feuillage persistant ou caduc, épineux ou non. La taille des arbustes varie en fonction des espèces, certaines sont prostrées (20 à 60 centimètres) presque tapissantes, d'autres se dressent jusqu'à 2 mètres de hauteur. A la différence des genres *Spartium* ou *Genista* qui poussent sur des sols calcaires, les Cytises préfèrent les sols acides, même pauvres et secs. Leur enracinement est traçant, leurs troncs présentent une écorce souvent noirâtre et écaillée. Leurs jeunes rameaux à cinq angles sont glabres ou velus et portent des feuilles généralement trifoliées et pubescentes dont les folioles présentent un contour cilié et une nervation pennée. Les Cytises sont des plantes hermaphrodites fleurissant d'Avril à Juillet en grappes terminales dressées ou disposées dans le haut des rameaux, solitaires ou par deux. Leurs fleurs jaunes, blanches, roses, rouges ou mélangées sont constituées d'un calice gamosépale à deux lèvres dentées et d'une carène connivente, enveloppant entièrement des dix étamines réparties en deux faisceaux et le pistil (**Figure 2**). Leurs fruits sont des gousses oblongues velues contenant des graines réniformes (**Amic, 2013**).

Plusieurs espèces du genre sont utilisées dans la médecine populaire pour leurs propriétés diurétiques, antidiabétiques, anti-inflammatoires et contre l'hypertension (**Giao et al, 2007 ; Rauter et al, 2009**).



Figure 2 *Cytisus triflorus* (Photo personnelle)

1.2 Présentation de l'espèce « *Cytisus triflorus* »

1.2.1 Nomenclature

Le nom *Cytisus* vient de kytisos, nom ancien donné par les Grecs à une plante similaire (*Medicago arborea*). Le nom d'espèce *villosus* signifie velu. Des dénominations latines sont également rapportées : *Cytisus triflorus* L'Hér et *Cytisus trifloris* var. *bidentatus* Chabert (Dobignard et Chatelain, 2011).

Cytisus triflorus possède plusieurs noms vernaculaires : en arabe, elle est connue sous l'appellation notamment de **Chdjaret en nahal**. Cette appellation diffère selon les régions du Maghreb, comme le résume le **tableau I** ci-dessous :

Tableau I Noms vernaculaires de *Cytisus triflorus*

Algérie	Tunisie	Maroc
Tillouzit	Timechrirate	Ilougti
Chadjaret en nahal	Mersir'id	
Bouharis	Bouharis	
Thilouguit		
Hougui		
Gikio		
Allya		
Chamaat Ledjbel		
Ilougui		

(Iboukassene et al., 2014)

1.2.2. Distribution géographique

L'origine biogéographique de *Cytisus triflorus* est l'ouest méditerranéen (Iboukassene et al., 2014), elle pousse dans certains pays de l'Europe centrale et orientale (Coste, 2011), de l'Asie et l'Afrique (Hippolyte, 1937)

Cytisus triflorus « *Ilougui* » est parmi les espèces les plus répandues, poussant naturellement dans le Nord algérien (Ait-Kaci et al., 2015).

Répartition dans le Maghreb (Iboukassene et al., 2014)

➤ **Algérie**

Commune dans le Tell Algéro-Constantinois, rare à l'ouest (monts de Tlemcen, forêt de M'sila à Oran). Elle est retrouvée dans les forêts fraîches et humides, au-dessus de 500m d'altitude.

Elle caractérise les forêts de chênes, surtout celles de chêne zéen et de chêne-liège, et supporte bien leur couvert. Se rencontre à des altitudes plus basses, uniquement dans les dépressions au bord d'oueds permanents.

Dans l'étude fondamentale des chênaies à feuilles caduques d'Algérie. Quézel 1956 a mentionné la sous association de *Cytisus triflorus* à *rubo incanescens-Quercetum canariensis* dans le massif d'Akfadu. (**Figure 3**)



Figure 3 : association de *Cytisus triflorus/rubo incanescens-Quercetum canariensis*. Massif d'Akfadu (photo personnelle)

➤ **Maroc**

Se retrouve dans le Rif, le Moyen Atlas, le plateau central et une partie du Haut Atlas.

➤ **Tunisie**

Répandue dans le nord-ouest et dans les montagnes des Mogods et de la Kroumirie (Iboukassene et al., 2014).



Figure 4 : Distribution géographique de *Cytisus triflorus* (Iboukassene et *al*, 2014; Coste, 2011).

1.2.3. Description botanique

C'est un arbrisseau dressé, sans épines, pouvant atteindre un ou deux mètres de hauteur. Les poils sont présents sur les rameaux, les fruits (gousses) et les feuilles (surtout la face inférieure).

Les feuilles sont composées de trois folioles, allongées, ovales, la centrale étant plus grande que les latérales. Les fleurs sont de couleur jaune, rayées de brun rouge, disposées un à trois sur une tige florale comportant des poils longs. Le Cytise est une plante toxique (**Guide illustré de la flore Algérienne 2012**), qui fait partie du groupe biologique des phanéropytes (**Belouahem, 2012**).

2. Utilisations ethnobotanique et traditionnelle

Les membres du genre *Cytisus* ont été utilisés dans la médecine traditionnelle depuis le moyen âge, période à laquelle leurs propriétés médicinales ont été découvertes. Parmi les espèces de ce genre : *Cytisus scoparius* (Genêt à balai) constitué majoritairement de spartéine (un anti arythmique classe 1A), responsable de ses propriétés bradycardisantes qui possède également des vertus diurétiques et contracturantes de la paroi utérine. Il soulagerait les douleurs de goutte, des rhumatismes (cendres de la plante entière fleurie, fleurs fraîches ou sèches) (**Palaiseul, 2010**).

Elle a été aussi utilisée pour ses propriétés hémostatiques afin de contrôler le saignement du post-partum (**Iserin, 2001**).

Les fleurs, les feuilles et les branches de cette espèce sont traditionnellement utilisées pour leurs propriétés sédatives, antidiabétiques et hépato-protectrices, ainsi que leurs actions anti-stress et anxiolytiques (**Kumarasamy et al., 2007 ; Pinela et al., 2011 ; Otero et al., 2013**).

Les fleurs, cueillies non complètement épanouies et séchées à l'ombre, s'emploient en décoction ou en tisane aux propriétés diurétique, stomachique, digestive, tonique et hépatique. (**Palaiseul, 1982**)

C'est aussi un antidote anti-venin. Les recherches dans ce domaine ont eu pour point de départ l'observation des bergers d'Auvergne, qui avaient remarqué que les moutons ayant brouté du genêt résistaient aux morsures de vipères. Cet effet est imputé à la présence de spartéine, rendant inoffensif le venin de vipère et même celui du cobra (**Palaiseul, 1999**).

Cytisus trifloris est connu dans le nord de l'Algérie pour ses propriétés médicinales. La plante est utilisée pour traiter les douleurs abdominales, la cicatrisation des plaies, comme hémostatique, antifongique et hypotenseur. En outre, les feuilles sont utilisées comme « henné » pour traiter et teindre les cheveux (**Ait-Kaci Aourahoun et al., 2015**).

Cytisus trifloris est traditionnellement utilisée comme :

- **Cataplasme** contre l'eczéma et les infections fongiques en raison de ses propriétés astringentes, antiseptiques et cicatrisantes des plaies et des blessures.
- Ou en combinaison avec **l'huile d'olive** pour guérir diverses brûlures, les plaies chirurgicales et les œdèmes (**Bey, 2015 ; Pasha et al., 2002**).
- Les feuilles séchées et broyées sont utilisées pour soigner les plaies. (**Ouelmouhoub, 2005**).
- Les feuilles fraîches malaxées sont utilisées contre les fissures des pieds et des mains. (Ouelmouhoub, 2005)

3. Composition chimique

Les recherches phytochimiques réalisées sur la famille des *Fabaceae*, attestent de la richesse et de la diversité des métabolites secondaires, qu'elles contiennent, telles que : les **flavonoïdes** (Mokhtar, 2012), les **alcaloïdes** (Huxtable, 1990 ; Keeler, 1989), les **coumarines** (Estevez-braun et Gonnzalles, 1996), les **composés phénoliques** de type **flavonique** et **isoflavonique** (Slwa et al., 2001 ; Bilia et al., 1993), et en petites quantités les **stéroïdes** (Muhammad et al., 2001) et les **saponosides** (Ibraheim et al., 2000 ; Mekkiou, 2005).

La sous-famille des **Papilionacées** est caractérisée par la présence d'**isoflavones**, de **réтиноïdes**, d'**anthocyanines** et de **flavonols glycosylés** (Mokhtari, 2012).

L'analyse phytochimique préliminaire de *Cytisus trifloris* a montré la présence de **termènes**, de **tanins**, de **flavonoïdes**, d'**acides phénoliques**, d'**alcaloïdes** et de **coumarines** (Ait-Kaci, 2011). La plante est tout particulièrement riche en **alcaloïdes quinoloizidiniques** (Chebli et al., 2011).

3.1 Les alcaloïdes (Mekkiou, 2005)

Le terme *alcaloïde* a été introduit au début du XIX^{ème} siècle par Meisner (Bruneton, 1999), ce sont des substances organiques d'origine naturelle le plus souvent végétale, les *Fabaceae* produisent trois types d'alcaloïdes :

- Les alcaloïdes pyrrolizidiniques issus de *Crotalaria*
- Les alcaloïdes indolizidiniques extraits des genres : *Astragalus*, *Oxytropis*, *Swainsona*.
- Les alcaloïdes quinoloizidiniques qui caractérisent un grand nombre de genres de cette famille tels que : *Cytisus* et *Genista* (Bruneton, 2001 ; Mekkiou, 2005).

En automne, le rendement des alcaloïdes extraits de *Cytisus triflorus* est plus élevé, par rapport aux autres saisons, tandis que la teneur de ces derniers est plus élevée dans les organes jeunes de la plante (les feuilles sont plus riches en *alcaloïdes* comparées aux tiges à l'état sec) (Chebli et al., 2011).

Les alcaloïdes sont connus pour leurs activités pharmacologiques très variées ainsi que pour leur toxicité (Richter, 1993; Pelletier, 1983).

3.2 Les coumarines (Mekkiou, 2005)

Le nom de **coumarine** vient de « coumarou », nom vernaculaire de la « **fève Tonka** » qui est le fruit d'un arbre de la *Guyane* (*Goumarouna adorata*, *Fabaceae*). De ce fruit, fût isolée en

1820, pour la première fois, une substance cristalline odorante appelée **coumarine**. Les coumarines et leurs dérivés ont une action photobiologique (**Hostettmann, 1992**), bactériostatique, antifongique (**Rufini et Sampaolo, 1977 ; Ficher et al., 1976**) et un effet anti-œdémateux (**Houft et al., 1996**).

3.3 Les flavonoïdes et Isoflavonoïdes

La famille des *fabaceae* est caractérisée par la production de métabolites secondaires *polyphénoliques*, les *isoflavonoïdes* qui interviennent dans les réactions de défense par l'induction de la signalisation symbiotique (**Dixon, 1999**).

3.4 Les terpènes

Ce sont des médiateurs chimiques pour les plantes : ils jouent un rôle dans leur communication avec d'autres espèces, comme les insectes qu'ils attirent, repoussent ou paralysent. Ils exhalent aussi variété de goût et d'odeurs (**ENS Lyon, Olympiade de chimie, 2011**).

Les terpènes sont surtout reconnus pour leurs actions drainantes lymphatiques, stimulantes, anti-infectieuses, antiseptiques et antitussives (**Mayer, 2012**).

3.5 Les tanins

Ce sont des composés *phénoliques* ayant la propriété de tanner la peau. Ils sont solubles dans l'alcool et l'acétone, et sont doués de plusieurs activités : antibactériennes, antifongiques, antivirales, anti inflammatoire, anti hypertensive, antimutagène, immunostimulante, anti-tumorale, anti-diarrhéique, inductrice de l'apoptose, antioxydante, catalytique, astringente (**Iserin, 2001**).

Ils sont également vasoconstricteurs sur les petits vaisseaux et cicatrisants, expliquant ainsi leur emploi pour traiter les hémorroïdes et les blessures superficielles (**Biaye Mamadou, 2002**).

3.6 Les phénols

Les phénols sont des métabolites secondaires, manifestant un large spectre de propriétés pharmacologiques (antibactérienne, anti-inflammatoire, vasodilatatoire, anti cancérigène, anti-thrombique, anti athérogeniques et analgésique...). Ils exercent ces propriétés en tant qu'antioxydants (**Gomez-Cravaca et al., 2006 ; Wollgast & Anklam, 2000 ; Kone, 2009**).

Néanmoins, seulement quelques études ont été réalisées sur *Cytisus triflorus* et ont porté notamment sur la partie aérienne de l'espèce (Ait-Kaci, et al., 2000 ; Ait-Kaci., 2001 ; Mohand Kaci, et al., 2008 ; Ait-Kaci, et al., 2011 ; K.Ait Kaci et al., 2013).

4. Intérêt thérapeutique

Malgré le faible nombre de recherches effectuées afin de déterminer l'intérêt thérapeutique et les composants responsables de *Cytisus triflorus*, certaines ont pu mettre en évidence des effets anti-inflammatoire et antioxydant (Ait-Kaci et al., 2015 ; Ait-Kaci et al., 2014). D'autres ont démontré un effet préventif et thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique, médié par des composants tels que la *génistéine*, *kaempférol* et les *glycosides* (Vontzalidou et al., 2015).

Par ailleurs, les analyses faites sur les extraits de *Cytisus triflorus* révèlent la présence d'*alcaloïdes quinolizidiniques* et de la *spartéine*, au pouvoir antioxydant 1.71 fois supérieur à l'acide ascorbique. Ces derniers ont un effet antibactérien, antifongique (Chebli et al., 2011) et un effet insecticide (Kacil et al., 2008).

III. Evaluation de l'effet toxique

L'évaluation de la toxicité s'appuie sur des études qualitatives ou quantitatives adéquates. Les effets d'un toxique peuvent être évalués par plusieurs types d'études que l'on peut classer en quatre catégories (**Lapointe, 2004**) :

- Les études épidémiologiques, qui comparent plusieurs groupes d'individus ou les études de cas;
- les études expérimentales *in vivo*, qui utilisent des animaux ;
- les études *in vitro*, effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules;
- les études théoriques par modélisation.

On utilise fréquemment une terminologie pratique mais arbitraire pour désigner les diverses formes d'intoxication selon la fréquence et la durée de l'exposition.

Tableau II : Les formes d'intoxication

Forme d'intoxication	Fréquence d'administration	Durée de l'exposition (Rongeurs)
Aiguë	Unique	< 24 heures
Répétée à court terme*	Répétée	= 1 mois
Sub-chronique	Répétée	De 1 à 3 mois
Chronique	Répétée	> 3 mois

**On parle souvent d'intoxication subaiguë, mais ce terme est considéré comme sémantiquement incorrect (OCDE, 1979)*

1. La toxicité aigue

Comme présenté plus haut, la toxicité aiguë est habituellement définie comme l'ensemble des effets néfastes se produisant immédiatement ou peu de temps après une exposition unique ou répétée sur une période de moins de 24 heures à une ou plusieurs substances (**Walum, 1998**). Le terme toxicité orale aiguë est plus souvent utilisé en liaison avec les déterminations de la létalité et de la DL₅₀.

La méthode classique d'étude de la toxicité orale aiguë d'une substance (**Trévan, 1927**) consiste en une administration de ladite substance à différentes doses, par voie orale, à plusieurs groupes d'animaux d'expérience (généralement des rats ou des souris des deux sexes), à raison d'une dose par groupe. Les animaux traités sont observés de près durant les premières 24 heures et ensuite quotidiennement pendant 2 semaines et les éventuels changements d'apparence et du comportement, ainsi que la létalité (DL₅₀) sont notés.

Des questions se posent encore concernant l'utilisation de l'évaluation pathologique élargie en tant que partie d'une étude de toxicité aiguë. Cependant, l'autopsie macroscopique est le minimum requis par la plupart des corps de régulations gouvernementaux, comme le sont les déterminations du poids corporel peu de temps avant le traitement et après une, puis deux semaines (**Walum, 1998**).

La valeur absolue de la DL₅₀ d'un composé varie beaucoup entre les laboratoires, et ces variations ont été attribuées aux différences, par exemple, dans les détails protocolaires, les souches animales, l'encagement, et la source de la substance chimique d'essai.

La DL₅₀ et des méthodes alternatives pour l'évaluation de la toxicité aiguë ont été développées au cours des années 80 et 90 (**Rhodes et al., 1993 ; Oliver, 1986 ; Clark et al., 1991 ; Fielder, 1995 ; Lindgren et al., 1983 ; Seibert et al., 1996**). Les tests de DL₅₀ classiques impliquant un grand nombre d'animaux sont abandonnés au profit de nouveaux tests réduisant considérablement le nombre d'animaux utilisés. Ainsi, les lignes directrices n° 420 (**OCDE, 2001a**), 423 (**OCDE, 2001b**), et 425 (**OCDE, 2008b**) de l'OCDE décrivent des méthodes alternatives bien établies et validées qui réduisent les souffrances des animaux et/ou utilisent beaucoup moins d'animaux que la méthode classique de Trevan. Cette dernière a été officiellement abrogée en décembre 2002 par l'OCDE, l'Union Européenne et les États-Unis d'Amérique (**Schlede et al., 2005**).

2. Toxicité à court terme avec administration de doses répétées et toxicité subchronique

Alors que la toxicité aiguë concerne les effets nocifs dus à des doses uniques, une forme plus commune de l'exposition humaine à de nombreux produits chimiques se fait par la répétition de doses qui ne produisent pas d'effets toxiques immédiats. Des effets tardifs peuvent survenir à cause de l'accumulation du produit dans les tissus ou à cause d'autres mécanismes, et il est important d'identifier toute possibilité de ce genre par des études sub-chroniques.

La limite distinguant les régimes sub-chroniques et chroniques d'administration des doses est souvent prise comme égale à 10% de la durée de vie des animaux d'expérience.

Des périodes d'administration de doses s'étendant entre une simple dose et 10% de la durée de vie sont souvent qualifiées de mode d'administration subaiguë. Ce terme est considéré comme sémantiquement incorrect et par conséquent, pour distinguer de telles périodes des périodes décrites classiquement comme sub-chroniques on doit les décrire comme « études à court terme avec administration de doses répétées ». Ceci s'applique aux études portant sur 14, 21 et 28 jours. Les durées d'étude réalisées ont été principalement de 14, 28 et 90 jours.

D'autres durées d'étude ont été utilisées en toxicologie, mais on considère que le choix de ces trois durées principales qui ont le soutien de l'expérience ou pour lesquelles il existe des prescriptions en matière de réglementation, représente une approche raisonnable (OCDE, 1979).

La substance à tester est administrée quotidiennement à différents niveaux de dose à plusieurs groupes d'animaux, à raison d'un niveau de dose par groupe. De manière générale, au moins trois groupes d'essai et un groupe témoin doivent être utilisés. La dose la plus élevée doit provoquer des effets toxiques, sans être létale ou causer de sévères souffrances. Une séquence de doses décroissantes doit ensuite être sélectionnée en vue de mettre en évidence tout effet lié à la dose ainsi qu'une concentration sans effet nocif observé à la dose la plus faible (OCDE, 2008a).

3. La toxicité chronique

Le but d'une étude de toxicité chronique est de déterminer les effets d'une substance d'essai, chez une espèce de mammifère donnée, à la suite d'une exposition prolongée et répétée (OCDE, 1979).

La substance d'essai est administrée quotidiennement à plusieurs groupes d'animaux d'expérience à des doses progressives, en général pendant une période de 12 mois, bien que des durées plus longues ou plus courtes puissent aussi être choisies, en fonction des exigences réglementaires. Cette durée est assez longue pour permettre aux effets de toxicité cumulée de se manifester, tout en évitant les effets perturbateurs des changements liés au vieillissement. Il convient d'utiliser au moins trois doses et un groupe témoin. À moins de contraintes dues à la nature physico-chimique ou aux effets biologiques de la substance d'essai, le niveau de

dose le plus élevé est choisi de manière à permettre d'identifier les principaux organes cibles et les effets toxiques de la substance, tout en évitant la souffrance, une toxicité sévère ou une forte morbidité ou létalité chez les animaux testés (OCDE, 2009).

4. Méthodes substitutives à l'expérimentation animale

Des progrès scientifiques considérables ont permis le développement de modèles *in vitro* pertinents pour évaluer les effets toxiques des médicaments ou produits chimiques sur la santé humaine et la qualité de l'environnement. Cependant, en l'état actuel des connaissances, les méthodes alternatives ne peuvent pas se substituer à l'animal lorsque les études portent sur l'organisme entier. En effet, les méthodes *in vitro*, même utilisées en batterie complémentaire, ne peuvent reproduire les mécanismes de régulation complexes et d'interactions entre cellules et organes. En revanche, la mise en place de stratégies dites « intelligentes » intégrant le principe des 3R (**R**éduction, **R**affinement et **R**emplacem^ent), telles que celles proposées dans le programme européen REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals*), permettront de réduire de manière significative l'expérimentation animale. Des collaborations plus efficaces au niveau international doivent maintenant se mettre en place aussi bien au niveau des structures de validation, ECVAM (*European Center for the Validation of Alternatives Methods*), ICCVAM (*Interagency Coordinating Committee on the validation of alternative methods*), JaCVAM (*Japanese center for the validation of alternative methods*) qu'au niveau des autorités réglementaires que sont l'UE (Union européenne), l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economique), l'ICH (*International Conference on Harmonisation*), pour que les méthodes validées soient réellement appliquées. Enfin, la collaboration entre les différents secteurs industriels, de la chimie, du médicament, du produit cosmétique, doit être encouragée afin d'éviter la répétition des efforts de recherche, de favoriser le partage des données sur les substances mais également le partage de l'expérience acquise sur les méthodes alternatives à l'expérimentation animale (Fabre, 2008).

IV. Plantes médicinales et leur toxicité

Les plantes médicinales sont largement utilisées en thérapeutique dans le monde entier que ce soit par applications cutanées en cataplasme ou crème, en infusion, décoction ou même en fumigation. La plante peut être utilisée entière uniquement ses feuilles, racines ou même les fleurs. Néanmoins, le danger réside dans la banalisation excessive de ce mode thérapeutique chez la population.

1. Définition

Une plante médicinale est définie par la pharmacopée française comme une « drogue végétale au sens de la pharmacopée européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses ».

Une « drogue végétale » est une plante ou une partie de plante, utilisées en l'état, soit le plus souvent sous la forme desséchée, soit à l'état frais.

L'expression drogue végétale ou, plus couramment, drogue, désigne donc une matière première naturelle servant à la fabrication des médicaments.

2 Les principes actifs des plantes médicinales

La capacité d'un remède (à base des plantes) à influencer les fonctions du corps humain est due à ses différents composants. Il s'agit pour la plupart du temps des produits du métabolisme de la plante qui d'un point de vue chimique peuvent appartenir aux groupes de substances les plus variées (**Kothe, 2007**).

2.1. Composés du métabolisme primaire

➤ Les polysaccharides

Les polysaccharides les plus importants sont les polysaccharides des algues (mucilage) et les polysaccharides hétérogènes (gommes) présents dans les racines, les feuilles et les grains.

Ils sont utilisés pour calmer et protéger les tissus enflammés.

Certains polysaccharides, comme les glucomannanes et les pectines sont utilisés en cosmétologie (**Iserin ,2001**).

➤ **Les glucosides cyanogéniques**

Ces substances sont à base de cyanure, un poison très violent, mais prises à petites doses, elles ont un effet sédatif et relaxant (**Iserin, 2001**).

➤ **Les glucosinolates**

Ce sont des composés hétérosidiques anioniques responsables des odeurs fortes, présents uniquement dans les espèces de la famille des moutardes et des choux (**Bruneton, 1993**).

2.2.Composés phénoliques, shikimates, acétates

➤ **Les phénols**

IL existe une très grande variété de phénols, de composés simple comme l'acide salicylique, molécule donnant par synthèse ; l'aspirine, à des substances plus complexes comme les composés phénoliques auxquels sont rattachés les glucosides (**Iserin, 2007**).

➤ **Les tanins**

Ce sont des substances polyphénoliques de structures variées, ayant en commun la propriété de tanner la peau, ces substances ont en effet la propriété de se combiner aux protéines, ce qui explique leur pouvoir tannant (**Iserin ,1997**).

➤ **Les anthocyanes**

Elles sont issues de l'hydrolyse des anthocyanides (flavonoïdes proches des flavones), qui donnent aux fleurs et aux fruits leurs teintes bleue, rouge ou pourpre. La mûre sauvage (*Rubus fruticosus*) et la vigne rouge (*Vitis vinifera*) en contiennent beaucoup (**Iserin, 2007**).

➤ **Les coumarines**

Les coumarines, de différents types, possèdent des propriétés très diverses. Certaines coumarines contribuent à fluidifier le sang (*Melilotus officinalis*) alors que d'autres, soignent les affections cutanées (*Apium graveolens*).

Rapidement métabolisées au niveau du foie en 7 hydroxy- coumarine, elles peuvent rarement induire une hépato nécrose sévère (**Bruneton, 1999 ; Iserin, 2001**).

➤ **Les anthraquinones**

Ce sont des principaux constituants de plante comme le Séné (*Cassia senna*) et la rhubarbe de chine (*Rheun palmatum*) (Kothe, 2007).

2.2.1. Terpènes et stéroïdes

➤ **Huiles essentielles**

Les huiles essentielles sont des mélanges complexes de substances adurantes et volatiles contenues dans les végétaux. Généralement on trouve de nombreux constituants dans une huile essentielle appartenant principalement à deux grands groupes chimiques.

Les composés terpéniques et les composés aromatiques dérivés du phényle-propane (Iserin, 1997).

➤ **Les saponines**

Principaux constituants de nombreuses plantes médicinales (*Saponaire officinale*). Les saponines existent sous deux formes, les stéroïdes et les triterpenoïdes, ils ont un effet sur l'activité hormonale (Iserin, 2001 ; Catier et Roux, 2007 ; Hensel, 2008).

➤ **Les substances amères**

L'amertume de leur gout stimule les sécrétions des glandes salivaires et des organes digestifs. Ces sécrétions augmentent l'appétit et améliorent la digestion, des nombreuses plantes ont des constituants amers, notamment l'absinthe (*Artemisia absinthium*), la chirette (*Swertia chirata*) et le houblon (*Humulus lupulus*). (Delille, 2007).

➤ **Les glucosides cardiaques**

Les glucosides cardiaques comme la digitoxine, la digoxine et la convallotoxine, ont une action sur le cœur en l'aidant à maintenir le rythme cardiaque en cas d'affaiblissement (Hensel, 2008).

2.2.2. Les alcaloïdes

Rencontrés chez de nombreux végétaux, ils peuvent être présents dans tous les organes (Catier et Roux, 2007). Ils présentent tous une molécule d'azote (N-) qui les rend pharmacologiquement très actifs d'où la diversité de leurs propriétés thérapeutiques et

pharmacologiques. Ils occupent de ce fait une place importante dans l'industrie pharmaceutique (**Jerraya et al. 1993**).

2.2.3. Autres constituants

- ✓ Vitamine A et E (**Auffray et al, 1998 ; Alais et al. 2003 ; Monsigny et al. 2004**).
- ✓ Vitamine C (**Masson, 2007**).
- ✓ Minéraux (Magnésium, Potassium, Sodium...etc.) (**Ardle et al., 2004; Alais et al., 2003**).

3. Toxicité :

Les plantes utilisées en médication sont très répandues dans les milieux populaires. Néanmoins, leur usage n'est pas contrôlé à l'égard de leur efficacité et leur innocuité. Des cas d'intoxication aux plantes ont été recensés au monde entier qui peuvent être suite à l'erreur d'identification, illustré par l'exemple de Belgique où plus de 50 personnes ont été atteintes d'insuffisance rénale en 1996 après avoir ingéré une préparation à base de plantes contenant *Aristolochia fangchi* (guang fang ji), une plante toxique, au lieu de *Stephania tetrandra* (fang chi hang) suite à la confusion entre ces deux espèces portant des noms vernaculaires chinois très proche (**OMS, 2005**).

Toutefois, différentes plantes peuvent être réputés toxiques mais également plantes médicinales et cela est stipulé par le respect des règles spécifiques des préparations par ajouts d'antagonistes aux toxicités et l'adaptation des doses des plantes réputées toxiques comme le précise de dicton Paracelse « rien n'est poison, tout est poison ». (**Zeggwagh et al., 2000**). Ainsi, pour avoir 95% de chance d'observer 3 fois une réaction secondaire à la phytothérapie qui se traduit chez un patient sur 1000, le praticien (droguiste, herboriste ou guérisseur) doit avoir au moins 6500 patients. (**Nortier & Vanherweghem, 2002**).

Lors de l'enquête sur les aspects toxicologiques de la phytothérapie utilisée par un herboriste à Fès au Maroc, aucune complication inhérente aux plantes prescrites n'a été déplorée malgré une association aux plantes toxiques dans 10% des cas traités. (**Zeggwagh et al, 2000**).

3.1 Causes de toxicité des plantes :

Les aspects de la toxicité en phytothérapie sont divers, ils peuvent être liés à la présence de composants qui, à un degré de concentration, présentent une toxicité intrinsèque qui varie d'une plante à une autre (**Zekkour, 2008**).

De plus, la toxicité peut être liée à l'altération des préparations à base de plante par les substances chimiques médicamenteuses ou végétales du fait de présence de composants chimiques. (Zekkour, 2008)

Elle peut être aussi liée à la contamination par des composants toxiques tels les pesticides et les métaux lourds, ainsi que des pollens, des champignons microscopiques et des moisissures susceptibles de causer des réactions allergiques et/ou toxiques (Zekkour, 2008).

3.2 Impact des plantes sur différents appareils :

➤ Appareil digestif

○ Troubles par contact avec le tube digestif

Grâce et à cause des constituants des plantes en latex, résine ou oxalate de Calcium, des lésions irritatives accompagnées d'œdème sont observées. (Zekkour, 2008)

○ Troubles par modification des sécrétions digestives

La présence en forte concentration d'alcaloïdes parasympholytiques dans des plantes induit une sécheresse buccale caractéristique. Par ailleurs, la teneur en saponosides provoque une hypersalivation (sialorrhée) (Zekkour, 2008)

○ Troubles du transit

Les nausées et les vomissements et les diarrhées accompagnées ou non d'hémorragie surviennent d'une manière systématique lors d'intoxication. (Zekkour, 2008)

○ Glandes annexes (essentiellement le foie)

Différents types d'atteinte hépatique, allant de simples perturbations modérées du bilan hépatique restées asymptomatiques à des hépatites aiguës cytolytiques, cholestatiques ou mixtes, des cas de maladie veino-occlusive (Zekkour, 2008), voire des hépatites chroniques pouvant évoluer vers de véritables cirrhoses lors d'utilisations prolongées, ont été décrits au fil du temps (Peyrin-Biroulet et al., 2004).

Différents mécanismes ont été incriminés pour expliquer l'hépatotoxicité des plantes médicinales. D'une part une toxicité directe de certaines molécules, d'autre part, des mécanismes immuno-allergique qui interviennent pour induire une toxicité. La voie du cytochrome P450 est la plus intéressante à l'heure actuelle, ce sont une superfamille d'enzymes, doté d'une activité modulée par des facteurs individuels et environnementaux

(Guengerich, 2003). En effet, les facteurs extrinsèques peuvent induire ou inhiber de manière compétitive le système des cytochromes P 450. Une meilleure compréhension des mécanismes en cause, justement, doit permettre de préciser le rapport bénéfice-risque de chaque plante. (Peyrin-Biroulet et al., 2004)

➤ **Système nerveux central**

Une mydriase, des troubles de l'accommodation visuelle sont constatés lors d'ingestion de plantes riches en alcaloïdes parasympathomimétiques. Les plantes qui entraînent une anoxie du système nerveux telles les végétaux cyanogénétiques induisent des convulsions.

Des céphalées, paresthésie, une hyperthermie, un coma, peuvent, en outre, être observés lors d'ingestion de plantes toxiques (Zekkour, 2008).

➤ **Appareil respiratoire**

Des dyspnées sont observées lors d'intoxications par les plantes cyanogénétiques.

➤ **Appareil cardio-vasculaire**

Des troubles du rythme cardiaque ou une hypertension sont remarqués, des plantes peuvent accélérer ou diminuer le rythme cardiaque et donc induire des arythmies qui peuvent être fatales (Zekkour, 2008).

➤ **Appareil urinaire**

D'une simple irritation des conduits urinaires à une néphrite grave, les intoxications par les plantes peuvent engendrer une nécrose des éléments épithéliaux des reins responsable de leur perte fonctionnelle (Zekkour, 2008).

➤ **La peau :**

Des plantes peuvent causer une urticaire de contact, un eczéma de contact ou aéroporté, une photo-toxicité, une photo-allergie et la répétition du contact peut mener à un eczéma généralisé ou erythrodermique (Zekkour, 2008).

Partie expérimentale

I. Objectif

Le présent travail expérimental avait pour objectifs, l'étude de la toxicité aiguë de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus* utilisé traditionnellement pour son activité cicatrisante et la détermination de sa teneur en dérivés phénoliques notamment en acide gallique.

Cette étude a été réalisée sur des modèles expérimentaux *in vivo* et a été exécutée au sein de l'Equipe de Recherche « Evaluation de l'efficacité des molécules pharmacologiques & développement de stratégies thérapeutiques alternatives », au sein du Laboratoire de Recherche « Santé & Production Animales » à l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger.

II. Matériel et méthodes

II.1. Préparation de l'extrait

II.1.1. Matériel végétal

La récolte de *Cytisus triflorus* a été faite en Juin 2015 dans la région de Béjaïa. La plante ensuite a été séchée pendant 7 jours à température ambiante à l'abri de la lumière et de l'humidité. L'identification a été réalisée par le département de botanique de l'Ecole Nationale Supérieure d'Agronomie d'El-Harrach.

II.1.2. Matériel d'extraction

Le tableau ci-après énumère le matériel utilisé lors de l'extraction.

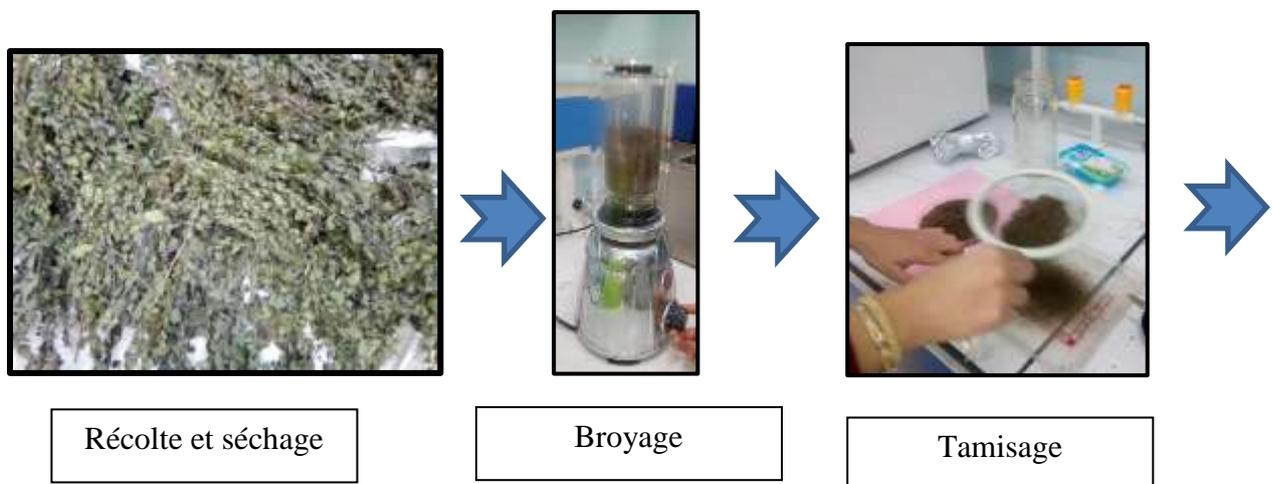
Tableau III : Matériel et réactif utilisé pour extraire la matière végétale.

Matériel	Réactif
Robot broyeur	Acétone
Passoire	
Balance	
Agitateur	
Béchers	
Entonnoir	
Tubes Falcon	
Papier filtre	
Centrifugeuse	
Etuve	

II.1.3 Protocole d'extraction :

Les parties aériennes de la plante séchée, sont broyées finement et passées au tamis. Dans un tube Falcon sont mélangés 20 ml d'acétone à 1.5 g de poudre et centrifugés à 3000 tours pendant 5 minutes.

Le surnageant est filtré et recueilli. L'extraction est répétée deux fois selon le même protocole. L'extrait ainsi récolté est mis à évaporer dans l'étuve et obtention d'un extrait acétonique.



Partie expérimentale

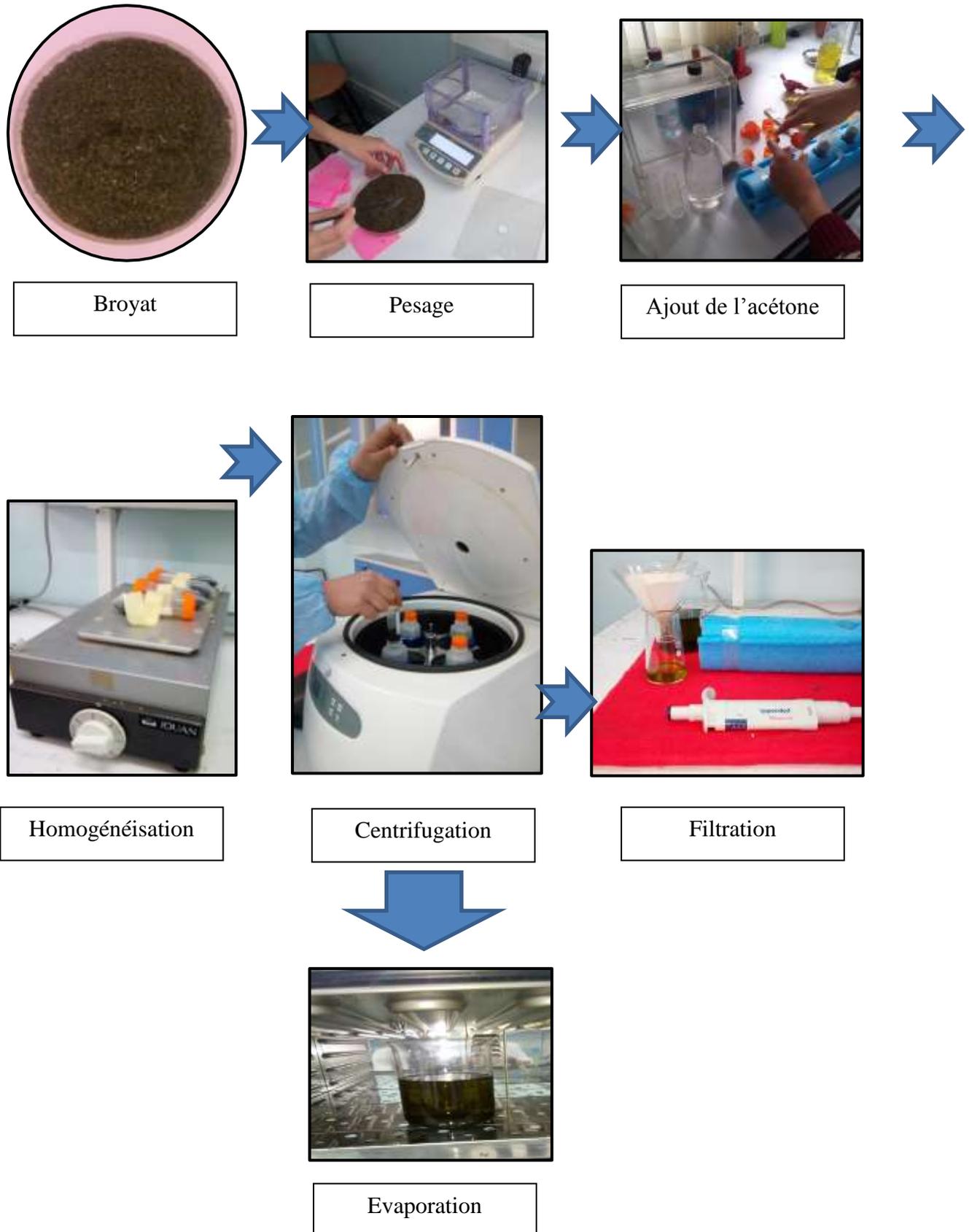


Figure 5 : Protocole d'extraction de *Cytisus triflorus* (photos personnelles)

II.2. Etude de la toxicité aiguë de *Cytisus triflorus*

II.2.1. Evaluation de la toxicité aiguë orale

La toxicité orale aiguë de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus* a été évaluée chez la souris conformément à la ligne directrice n° 423 de l'OCDE pour les essais des substances chimiques adoptée le 17 décembre 2001.

Le but de l'étude d'orientation est de permettre de choisir la dose initiale appropriée pour l'étude principale ; Elle prend fin lorsqu'une décision au sujet de la dose initiale de l'étude principale peut être prise ou si une mortalité est observée à la dose prédéterminée la plus faible. Cette dose initiale est choisie pour laquelle on peut s'attendre à observer des signes de toxicité évidente conformément à la ligne directrice n°420 de l'OCDE pour les essais des substances chimiques adoptée le 17 décembre 2001.

La dose initiale de 2000 mg/kg choisie pour cette étude est décrite en annexe (page 69). Uniquement des femelles ont été utilisées pour ce test (OCDE, 2000). L'analyse des publications sur les essais classiques de détermination de la DL₅₀ montre en effet que, bien que la différence de sensibilité entre les deux sexes soit généralement faible, dans les cas où l'on constate une différence, les femelles sont généralement un peu plus sensibles (Lipnick et al., 1995).

II.2.1 Matériels et méthodes

II.2.1.1 Préparation des animaux

L'étude a porté sur 45 souris Balb.C femelles d'un poids moyen de 19 g, obtenues à l'Institut Pasteur d'Algérie et acclimatés au niveau du laboratoire de recherche « Santé et Productions Animales » ; dans des cages en polypropylène recouvertes d'une grille en acier. L'aliment distribué était à base de granulés (mélange de concentré) et l'eau de robinet était *ad libitum*. Elles ont été hébergées dans les conditions de température de 20° à 24°, et un taux d'humidité de 50%.

Elles ont ensuite été réparties en 2 lots : un lot témoin négatif de 5 sujets, et 10 sujets pour le lot de *Cytisus triflorus*.

II.2.1.2 Matériels :

Tableau IV : Appareillage et petit matériel et produits utilisés lors du test de toxicité orale.

Appareillage et petit matériel	Produit
Balance pour animaux Cages transparentes en polypropylène Canule de gavage, seringue de 2 ml Verrerie (Becher)	Extrait acétonique de <i>Cytisus triflorus</i> Véhicule : eau physiologique 0.9% et Tween

II.2.1.3 Mode opératoire :

Les souris des deux lots sont mises à jeun la veille (12h) de la manipulation. Une dose unique de 0.5 ml du produit à tester a été administrée par voie orale aux souris du lot de *Cytisus triflorus*. La même dose d'eau physiologique a été administrée au lot témoin. (Figure 6)



Figure 6 : gavage des souris (Photo personnelle)

Une surveillance stricte a été appliquée pendant les premières quatre heures, pour repérer d'éventuels changements de comportement et/ou mortalité. Les souris sont privées de nourriture 4 h après l'essai.

Les observations ont porté, pendant 14 jours, pour chaque sujet individuellement sur les éventuels changements de comportement, en portant attention particulièrement aux signes de

tremblements, convulsions, salivations, diarrhées, léthargie, sommeil et coma, qui sont enregistrés, et une pesée a été effectuée tous les 3 jours (J-1, J3, j6, j9, J12, j15). (Figure 7)



Figure 7 : Pesée des souris pendant la période d'observation (Photo personnelle)

14 jours plus tard, on procède à une autopsie de tous les sujets, morts pendant l'expérimentation et des survivants, en notant les modifications pathologiques macroscopiques, et une pesée des organes nobles (Reins, foie, cœur, poumon et rate) est effectuée (Figure 8).



Figure 8 : Autopsie et pesée des organes (Photo personnelle)

II.2.1.4. Présentation des résultats

Les changements de comportement et les mortalités sont exprimés sous forme de tableau. Par ailleurs, les variations du poids des souris et celui des organes après l'autopsie sont exprimées sous forme de graphe.

II.2.2. Evaluation de la toxicité aiguë cutanée

Dans l'étude pharmacologique d'une substance, l'évaluation de la toxicité aiguë cutanée est nécessaire si cela implique une exposition dermique à courte durée. Elle pourra fournir des renseignements sur l'absorption cutanée et sur son mode d'action toxique.

Une épreuve limite avec une seule dose d'au moins 2000 mg/kg de poids corporel peut être effectuée dans un groupe de cinq mâles et cinq femelles en respectant les procédures décrites pour l'étude. Si une mortalité imputable au composé testé est observée, il peut s'avérer nécessaire de procéder à une étude complète (OCDE, 1987).

On effectue un rasage de la fourrure du tronc dorsal des rats, d'une manière à dégager une surface, pour l'application de la substance à tester, supérieure à 10% de la surface du corps. Les dimensions sont prises en compte par rapport au poids de l'animal. Sans léser la surface rasée pour éviter le changement de la perméabilité de la peau conformément aux lignes directrices de l'OCDE pour les essais des produits chimiques n° 402 adoptée en février 1987.

II.2.2. Matériel et méthode

II.2.2.1 Préparation des animaux

Les rats étaient de souche WISTAR, mâles et femelles, acquis auprès de l'Institut Pasteur d'Algérie. Le poids varie entre 200-300g et leur peau est intacte. Acclimatés à une température de 23°C et humidité à 60-70 % pendant une semaine. L'alimentation était à base de granulés et l'abreuvement *ad libitum*.

La veille de la manipulation, les rats sont pesés et mis à jeun pour 12 h, ils sont identifiés et mis en cages individuelles.

II.2.2.2. Matériel, Réactifs & Produits chimiques

Tableau V : Matériels utilisés pour l'évaluation de la toxicité aiguë cutanée.

Matériels	Produits
Cages individuelles	Extrait acétonique de <i>Cytisus triflorus</i>
Rasoir	Ether
Seringues	Anesthésique (kétamine)
Verrerie (bécher...)	
Cloche en verre	

II.2.2.3 Mode opératoire

Dix (10) lots ont été constitués et chaque rat est mis dans une cage individuelle en polypropylène recouverte d'une grille en acier.

L'anesthésie des rats est faite pour faciliter le rasage et l'application de la substance. (Figure 9)



Figure 9 : anesthésie des rats (photo personnelle)

Les solutions testées sont délicatement étalées sur toute la partie rasée uniformément. On place les rats dans les cages avec un pansement d'une façon à maintenir en contact la substance et la peau pendant 24h, et éviter leur ingestion par les rats (Figure 10).



Figure 10 : Rasage et application de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus* (Photo personnelle)

II.2.2.4 Résultats :

Les observations régulières des rats sont menées pendant 14 jours, et d'éventuels changements de comportement ou présence d'irritation sont notés.

II.2.3. Mise en évidence des dérivés phénoliques

II.2.3.1. Matériel

Matériel invariable

Balance électronique	Micropipettes	Eppendorfs
Tubes à essai	Spatule	Supports
Spectrophotomètre	Pipettus	tubes falcon
Vortex		

Pour la préparation de la solution de l'extrait :

Extrait acétonique de <i>Cytisus triflorus</i>	Méthanol
--	----------

Pour la préparation de la solution de l'acide gallique

Acide gallique	Eau distillée
----------------	---------------

La préparation de la solution Na₂CO₃:

Na ₂ CO ₃	Eau distillée
---------------------------------	---------------

Du réactif Folin est également nécessaire.

II.2.3.2 Méthode

a. Préparation de la solution de l'extrait

1 ml de méthanol est mélangé à 0,03 g de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus*. La solution est vortexée pour homogénéiser l'ensemble (figure 11).



Figure 11 : Préparation de la solution de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus* (photo personnelle)

b. Préparation de la solution de l'acide gallique (étalon)

Une gamme d'acide gallique variant de 0.003 à 2mg/ml a été réalisée comme décrit dans le tableau ci-dessous.

Tableau VI : Gamme d'acide gallique

Tubes	Concentrations (mg/ml)
1	2
2	1
3	0.5
4	0.25
5	0.12
6	0.06
7	0.03
8	0.015
9	0.007
10	0.003

c. Préparation de la solution Na_2CO_3 : <concentration à 20% soit 20g/100ml>

10g de Na_2CO_3 sont dissouts dans 50ml d'eau distillée.

La concentration obtenue est de : 10g/50ml à raison de 20%. (Figure 12)

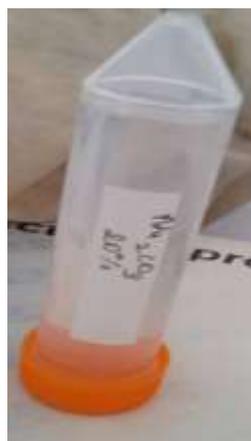


Figure 12 : Préparation de la solution Na_2CO_3 (Photo personnelle)

d. Préparation du témoin négatif

500 µl de réactif de Folin sont rajoutés à 6 ml d'eau distillée dans un tube puis 1.5 ml de la solution Na₂CO₃ est additionnée et complétée d'eau distillée jusqu'à la graduation de 10 ml. La solution est incubée dans l'obscurité pendant 2 heures.

e. Préparation de la solution à incuber

D'une part, 6ml d'eau distillée sont versées dans les tubes, additionnés d'100µl de l'étalon respectivement à différentes concentrations (2 mg/l à 0.003 mg/ml). On ajoute, ensuite, 500µl du réactif de Folin, puis 1,5 ml de la solution Na₂CO₃, et on complète avec l'eau distillée jusqu'à 10 ml.

D'autre part, on réalise la même solution avec les mêmes quantités en remplaçant 100µl de l'étalon par 100µl de la solution de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus* à 30mg/ml.

Après un repos de 90 min à l'obscurité, la lecture de l'absorbance est effectuée à une longueur d'onde de 760 nm. La gamme étalon est préparée avec de l'acide gallique à des concentrations variant de 0.003 à 2 mg/ml. (Figure 13)



Figure 13 : Préparation de la solution à incuber (Photo personnelle)

III. RESULTATS & DISCUSSION

III.1. Résultats de l'extraction

III.1.1 Le rendement

L'extraction acétonique de *Cytisus triflorus* a permis d'obtenir à partir de 24 g de broyat des parties aériennes de la plante un extrait de 0,45g. Le rendement par conséquent était de 1,875 %.

III.1.2. Propriétés physiques

Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau VII : propriétés physiques de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus*

Plante	Aspect	Couleur	Odeur
<i>Cytisus triflorus</i>	Dense et collant	Vert bouteille	Assez forte et désagréable

III.2. Résultats de la toxicité aiguë

III.2.1 Résultats de la toxicité aiguë orale

a. Effet sur l'aspect général, comportement, mortalité

Les résultats de l'essai de toxicité orale aiguë sont représentés dans le tableau ci-joint.

Tableau VIII : les résultats de l'essai de la toxicité orale aiguë

	< 4h	J1-J3	J4-J5	J6-J8	J9-J14	J15
Lot témoin (5 souris)	RAS	RAS	RAS	RAS	1 mauvais état	RAS
Lot 2000mg/kg (10 souris)	RAS	RAS	2 morts 8 MEG	7. Amélioration 1. MEG	4 BEG 3MEG 1très MEG	5 BEG 3 MEG

RAS : Rien à signaler.

MEG : Mauvais état général.

BEG : Bon état

Durant les quatre premières heures après le gavage, aucun comportement anormal n'a été signalé.

Les trois premiers jours, toutes les souris du lot témoin et du lot traité avec l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus* étaient en bon état général, et aucun changement comportemental n'a été signalé ; quoi que pendant le 4^e et le 5^e jour, on a eu deux mortalités et le reste des souris était en mauvais état et présentaient des poils ternes et hérissés, les souris mortes pesait 17g +/- 1g. Les jours qui suivent (6, 7, 8) on a remarqué une amélioration significative de 7 sujets. Du 9^e au 14^e jour, dans le lot témoin, un sujet présentait un mauvais état, et il se mettait en boule en s'isolant ; tandis que dans le lot à 2000mg/kg 50% des souris avait un bon état général, et l'autre moitié était en mauvais état (poils hérissés, gonflement abdominal) dont un sujet était en un très mauvais état, il présentait une boule sous mandibulaire, un manque d'activité et une démarche lourde. Au 15^e jour. 62,5 % des souris étaient en bon état et aucun comportement anormal n'a été signalé.

b. Effet sur le poids

L'évolution de la moyenne des poids corporels des animaux d'essais, pendant la période d'observation, est présentée sur la figure qui suit :

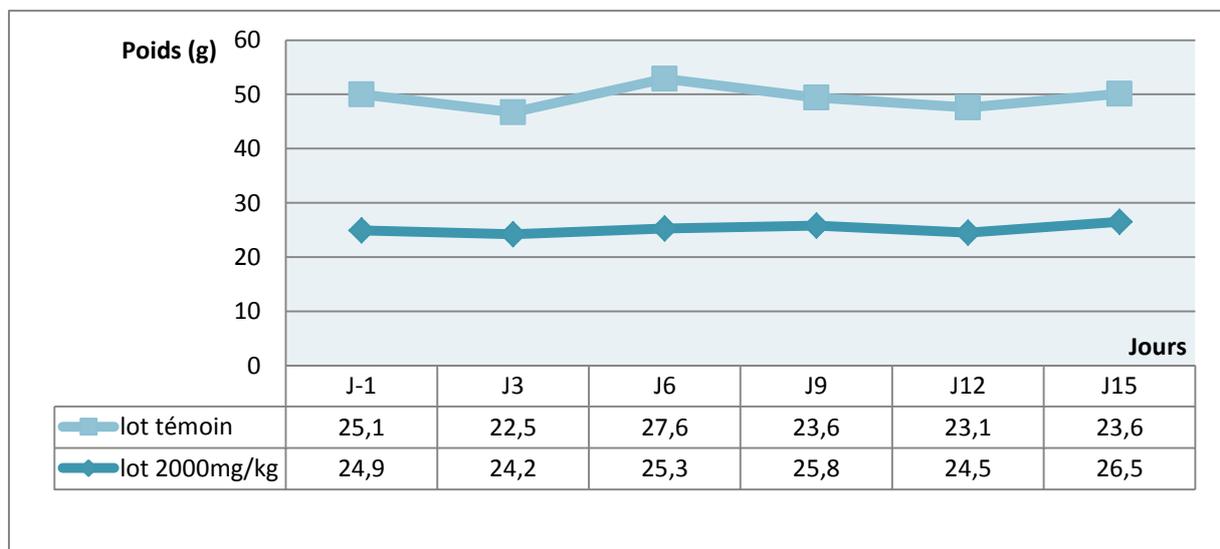


Figure 14 : Evolution pondérale des souris pendant l'essai

Le poids corporel est très variable dans les deux lots. Dans le lot traité avec l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus*, On observe des chutes de poids le J3 et J12, une reprise significative entre J6 et J9. A partir de J15, l'amélioration de l'état corporel est nette.

Le lot témoin subit une variabilité exagérée du poids corporel, cela est exprimé une chute brutale au J3 et un pic de poids qui atteint 27.6 g au J6 ; puis une chute au J9 qui s'améliore ensuite.

c. Autopsie

L'autopsie des animaux morts pendant la période d'observation n'a révélé aucune anomalie liée au traitement. L'euthanasie des sujets vivants pendant toute la période d'observation n'a révélé, également, aucune anomalie liée au traitement. (Figure 15)

Les organes étaient de taille et de couleur normale ; quoi qu'on a remarqué la présence d'une inflammation et d'un épanchement dans la tachée des souris mortes pendant la période d'observation. (Figure 16)

On a constaté des nodules intestinaux sur toutes les souris mises à l'expérimentation y compris le groupe témoin.



Figure 15 : Autopsie des souris (photo personnelle)



Figure 16: Observation macroscopique de la perforation de l'œsophage (photo personnelle)

Les variations des poids des organes sont présentées sur la figure :

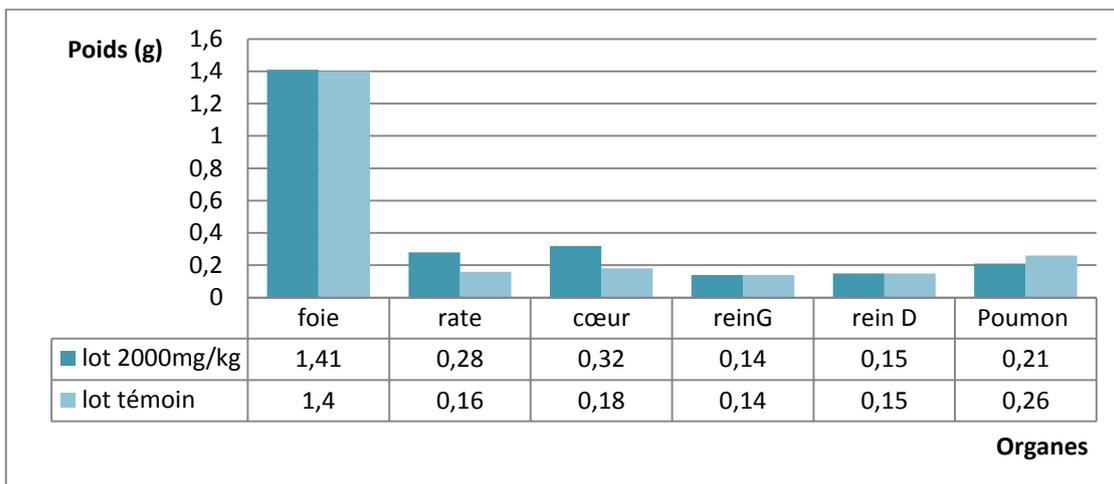


Figure 17 : Variations du poids des organes des deux lots.

La variation des poids des organes n'est pas tout à fait similaire entre les deux lots. La différence a été notée pour le poids de la rate, du cœur et le poumon dans le lot traité, cela est exprimé en une légère augmentation de ses organes comparé au lot témoin. En outre, une diminution du poids du poumon a été constatée.

III.2.2 toxicité aiguë cutanée

Effet sur l'aspect général, comportement, mortalité

Pendant la période d'observation qui a duré 14 jours, les rats ont été agités après le réveil de l'anesthésie une demi-heure après l'application.

Pendant les premières quatre heures, aucune anomalie ni mortalité n'a été signalée.

En outre, aucune réaction allergique ou d'irritation n'a été enregistrée.

Tableau IX : Comportement des rats des deux lots traités et témoins

	< 4h	< 48H	2-14 jours
Lot témoin	RAS	RAS	RAS
Lot traité	RAS	RAS	RAS

III.3 Recherche des dérivés phénoliques

➤ **Lecture au spectrophotomètre à 760 nm :**

Les résultats de la lecture de l'absorbance de l'acide gallique à différentes concentrations (2 mg/ml à 0.003mg/ml) et celle de l'extrait acétonique aux deux concentrations au spectrophotomètre à 760 nm sont reportés dans le tableau ci-dessous :

Tableau X : Résultat de la lecture des solutions d'acide gallique et de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus*

Concentration (mg/ml)	Absorbance
Extrait de l'acide gallique	
2	1.935
1	1.059
0.5	0.501
0.25	0.247
0.12	0.171
0.06	0.079
0.03	0.007
Extrait acétonique de <i>Cytisus triflorus</i>	
10	0.636
30	1.347

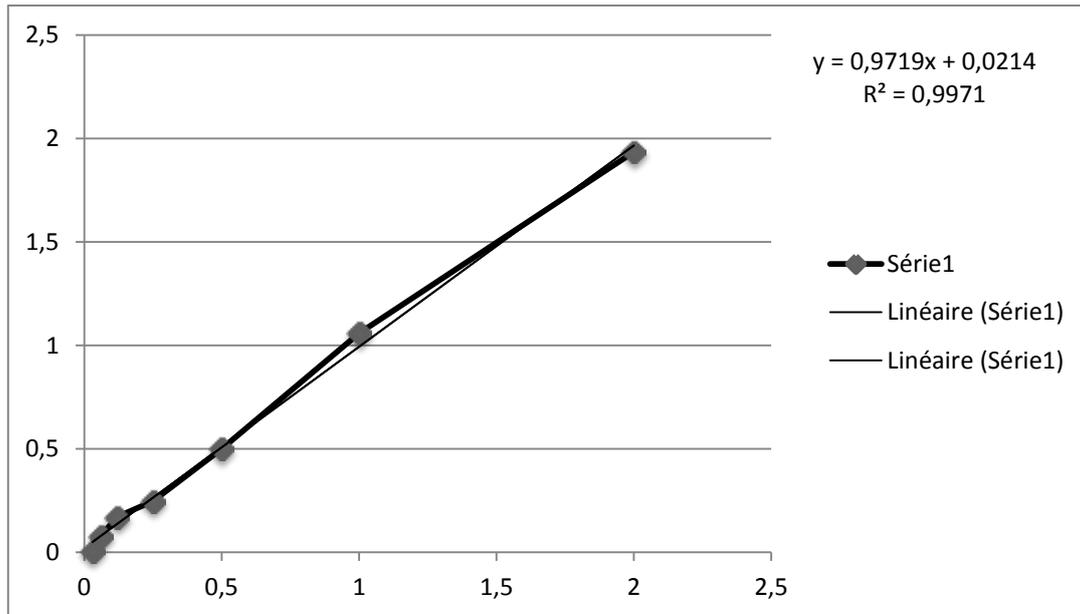


Figure 18 : Courbe étalon la gamme de l'acide gallique

Les composés phénoliques sont exprimés en l'équivalent en acide gallique par gramme de la matière sèche (GAE/g) en se référant à une équation linéaire de la courbe standard ($y = 0,9719x + 0,0214$, $R^2 = 0,9971$). Les résultats obtenus ont permis de déterminer une teneur en acide gallique équivalente à 632 mg GAE/g d'extrait [10mg/ml]. (Figure 19)



Figure 19 : Gamme de l'acide gallique après incubation. (Photo personnelle)

IV. Discussion

IV.1. Rendement de l'extraction

L'extraction acétonique de 24g de broyat de matière végétale *Cytisus triflorus*, a permis l'obtention de 0,45g d'extrait, soit un rendement de 1,874 %. Cette valeur reste moins élevée que celles obtenues sur d'autres plantes du genre *cytistus* telles que *Cytisus nigricans* L. et *Cytisus capitatus Scop* avec des rendements respectifs de 2,76% et 4,56% (**Stefanovic et comic, 2011**). En outre, cette valeur est nettement inférieure à celle obtenue (7,49%) sur *Cytisus triflorus* (**Guenane et Brahimi, 2016**).

IV.2. Toxicité aiguë orale et cutanée

Les données obtenues après un essai de toxicité orale aiguë chez l'animal peuvent être utilisées pour satisfaire à des besoins de classification du danger par le biais de la DL_{50} , et pour l'évaluation des risques pour la santé humaine et/ou pour l'environnement (**OECD, 2001**). C'est sur cette base qu'une évaluation de la toxicité aiguë orale chez la souris de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus*, utilisé en médecine traditionnelle pour arrêter les saignements et accélérer la cicatrisation, a été réalisée.

Une DL_{50} orale supérieure à 2 g/kg a été obtenue. Cette valeur de la DL_{50} a permis de classer la toxicité de cet extrait dans la catégorie 5 du système de classification globalement harmonisé des substances chimiques, catégorie caractérisant les substances faiblement toxiques (**OECD, 2001**).

Le comportement général et le poids corporel sont des paramètres critiques pour l'évaluation des premiers signes de toxicité (**Sireeratawong et al, 2008**). Dans l'étude de la toxicité aiguë de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus* à dose unique les variations pondérales ne sont pas significatives, ce qui indique l'absence de l'influence de l'extrait de cette plante sur la masse corporelle des individus durant la période du test.

En effet, les changements de comportements des souris étaient en corrélation avec les mortalités observées, ceci est dû au stress. Quoique les mortalités ne fussent en aucun cas une conséquence du test, elles sont engendrées par les erreurs de manipulations lors du gavage, ceci est expliqué par l'observation macroscopique des lésions après euthanasie.

Par ailleurs, les nodules intestinaux observés à l'autopsie sont soit dus au véhicule ou surtout déjà présents chez les animaux avant même de les soumettre à l'expérimentation ; ce qui explique leur présence dans les deux lots.

La légère augmentation du poids de la rate et du cœur et la diminution du poids du poumon dans le lot traité sont expliquées par la teneur en alcaloïdes de l'extrait et qui sont connus pour leur action sur le système cardiovasculaire.

Par ailleurs, aucune anomalie n'a été observée lors d'évaluation de la toxicité aiguë cutanée.

IV.3. Recherche des composés phénoliques :

La teneur totale en dérivés phénoliques est estimée par la méthode colorimétrique Follin-Cicalteu (**Jakobek et al. 2007**). L'extrait acétonique de *Cytisus triflorus* contient 632mg GAE/g d'extrait, cette valeur est nettement supérieure à 58mg GAE/g d'extrait obtenue par l'étude de la structure biochimique de *Cytisus triflorus* (**Leberton et al, 1997**),

Elle est également est supérieure aux extraits hydro-éthanoïques des feuilles et des racines qui ne contiennent que 204 et 166,5 mg GAE/g de d'extrait respectivement (**Ait kaci Aourahoun et al, 2015**).

Cela peut être expliqué par la non-spécificité du réactif de Folin qui peut réduire d'autres composés non phénoliques. (**Boizot et Charpentier, 2006**) ou la méthode même d'extraction qui peut influencer directement dans le rendement en composés phénoliques (**Mohammedi et Atik, 2011**).

Conclusion

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les résultats obtenus lors des études de toxicité ont permis de conclure d'une part, à l'absence de toxicité orale et cutanée de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus* et d'établir une $DL_{50} > 2$ g/kg, caractéristique des substances à faible toxicité et de mettre en évidence d'autre part, la richesse de notre spécimen de *Cytisus triflorus* en dérivés phénoliques avec une teneur de 632mg GAE/g d'extrait et donc de son potentiel antioxydant latent.

Au terme de cette étude, il semble approprié ultérieurement :

- De déterminer la toxicité chronique de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus* ;
- D'étudier la toxicité d'extrait de *Cytisus triflorus* à partir d'autres solvants ainsi que celle d'autres parties de la plante ;
- D'apprécier la réversibilité possible ou pas des effets toxiques après arrêt du traitement ;
- D'étendre l'évaluation des risques potentiels pour la santé à d'autres espèces de Mammifères, pour mettre en évidence les éventuels risques potentiels pour la santé qui ne se manifesteraient pas chez le rat et la souris.
- De déterminer finement la composition chimique de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus*.
- D'explorer les activités biologiques de *Cytisus triflorus* pouvant découler de son potentiel antioxydant.

*Références
Bibliographiques*

Références bibliographiques

Ait Kaci.K, F.Fazouane, Benayache., Octobre 2013 ; Analyse comparative des huiles essentielles de *Cytisus triflorus* L'herit. Obtenus par hydrodistillation couplée à traitement par les ultrasons ; 1^{er} séminaire internationale des plantes médicinales, santé et environnement ; Université de M'sila ; ALGERIE. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Ait-kaci Aourahoun, K. Fazouane, F. & Benayache, S. (2015). Pharmacological Potential of *Cytisus triflorus* L'Hérit. Extracts as antioxidant and anti-inflammatory agent. *Der Pharmacia Letter* 7(5) : 104-110. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Alain Amic ; Description botanique du genre *Cytisus* ; « <http://www.quelleestcetteplante.fr> » consulté le 07/01/2017 à 21h.

Alais, D., & Burr, D. (2003). The « flash-lag » effect occurs in audition and cross-modally. *Current Biology*, 13(1), 59-63.

Aourahom.K, Aissaoui.M, Fazouane.F, Larit.F, Chalard.P, Chalchat J.C Figueredo.G, Benayache.F, Benayache.S, 2013 ; Essential oil of *Cytisus triflorus* L'Her ; Scholars Research Library, *Der Pharmacia Lettre* ; 5 (5) :276-279. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Ap Rauter, A. Martins, R. Lopes, J. Ferreira, LM. Serralheiro, ME. Araujo, C. Borges, J. Justino, FV. Silva, Mgoulart, JT. Ouates, JA. Rodrigues, E.Edwards, JP. Noronha, R.Pinto, H. Mota-filipe, J., 2009 ; *Ethnopharmacol* ; 122, 383-393.

APG III, 2009 Haston, E., Richardson, J. E., Stevens, P.F., Chase, M. W., & Harris, D. J. (2009). The Linear Angiosperm Phylogeny Group (LAPG) III: a linear sequence of the families in APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 161 (2), 128-131. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Auffray, C., Jacquard, A., & Serres, M. (1998). *Le petit trésor: dictionnaire de la biologie*. Flammarion.

Belouahem-Abed Djamila., 2012 ; THESE de doctorat d'Etat Option : Ecologie et environnement étude écologique des peuplements forestiers des zones humides dans les régions de SKIKDA, ANNABA et EL TARF (Nord-est algérien) ; Université BADJI MOKHTAR ANNABA faculté Biologie. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Bey, M. B., & Louaileche, H. (2015). A comparative study of phytochemical profile and vitro antioxidant activities of dark and light dried fig (*Ficus carica* L.) varieties. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Biaye Mamadou, 2002 ; THESE de Docteur d'état en Pharmacie ; actions pharmacologiques des Tanins ; Université Cheikh Anta Diop de Dakar faculté de pharmacie. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Bilia, A. R., Catalano, S., Pistelli, L., & Morelli, I. (1993). Flavonoids from *Pyracantha coccinea* roots. *Phytochemistry*, 33(6), 1449-1452. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Bismuth, C., Baud, F., Conse, F., Fréjaville, P.P., Garnier, R., 1987. Toxicologie clinique. Flammarion Médecine Science, Paris, p. 956.

Boizot, N., & Charpentier, J.P. (2006). Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. Le Cahier des Techniques de l'INRA, Numéro Spécial 2006: Méthodes et outils pour l'observation et l'évaluation des milieux forestiers, prairiaux et aquatiques, 79-82.

Brahimi, B. & Guenane A. A., (2016). Etude de l'Activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*.

Bruneton, 2001 ; Plantes toxiques, végétaux dangereux pour l'homme et les animaux ; 2^{ème} édition ; éditeur Technique et Documentation ; Paris. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Bruneton, J. (1993). Plantes médicinales : phytochimie, pharmacognosie. 2^{ème} Ed. Lavoisier, New York, 914

Bruneton, J., 1999. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. Ed Tec & Doc Lavoisier, Paris, p. 1120. **In:** BOUSSAHEL Soulef, 2011. Étude biochimique et histologique de l'effet de quelques extraits des plantes toxiques dans la région de Sétif.

Bruneton, J., Hatton, C. K., & Bruneton, A. (1999). *Toxic plants: dangerous to humans and animals.* Tec & Doc.

Catier, O., & Roux, D. (2007). Botanique pharmacognosie phytothérapie.

Chebli, S, Ait Kaci Karima, Fazouane Fatiha., 2011 ; Etude comparative des méthodes d'extraction des alcaloïdes de la plante médicinale *Cytisus triflorus* L'Hérit ; 2^{ème} séminaire International sur les plantes Médicinales SIPM'2 ; Ourgla ; ALGERIE.

Clark, D. G.; Fielder, R.; Joseph, C.; Gardner, J.; Smith, M. (1991). The future for acute oral toxicity testing. In: *Animals and Alternatives in Toxicology* (Balls M, Bridges J, Southee J, eds). London: Macmillan Academic and Professional Ltd :pp.1-21. **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Delille, B., Jourdain, B., Borges, A. V., Tison, J. L., & Delille, D. (2007). Biogas (CO₂, O₂, dimethylsulfide) dynamics in spring Antarctic fast ice. *Limnology and oceanography*, 52(4), 1367-1379.

Dixon, R. A., 1999 ; In *Comprehensive Natural Products Chemistry* ; Sankawa U, ed.; (Elsevier Oxford UK) ; Vol. 1, pp. 773-823. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Dobignard. A & Chatelain.C, 2011 ; Index synonymique et bibliographique de la flore d'Afrique du Nord. Vol.1 Monocotyledonae (2010), Vol 2-3 in prep. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

ENS Lyon, 2011 Extraction par hydrodistillation et caractérisation de l'huile essentielle d'orange ; Olympiades de la chimie ; Chimie et eau ; l'ENS de Lyon. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Estevez-braun et Gonnzalles. A.G, 1996 ; Coumarine ; Nat. Prod. Rep. 14, pp. 465-475.

Fabre & Truhaut, 2007. *Toxicologie*, Paris : Ed. Tec & doc 2^{ème} Ed. pp 3.

Fabre, I. (2008). Méthodes Substitutives à L'expérimentation Animale : Aspects Réglementaires, État de L'art et Perspectives. *Bull. Acad. Vét. France*, Tome 161, N°5 : 403-407. **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Ficher, F.C., Van Doorne, H.Lim, M.I ET Svendsen, A.B., 1976 ; Phytochemistry ; vol.30, pp. 1078-1079. **In:** Brahim & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Fielder, R. J. (1995). The fixed dose procedure as an alternative to the classical LD50 test: acceptance by the EEC and OECD. In *Alternative Methods in Toxicology and the Life Sciences*. Vol 11 (edited by A. M. Goldberg and L. F. M. van Zutphen) Mary Ann Liebert, New York. pp 269-274. **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Fournet, A., Hocquemiller, R., Roblot, F., Cavé, A., Richomme, P., & Bruneton, J. (1993). Les chimanines, nouvelles quinoléines substituées en 2, isolées d'une plante bolivienne antiparasitaire: *Galipea longiflora*. *Journal of natural products*, 56(9), 1547-1552.

Gomez-Cravaca A.M., Gomez-Romero M., Arraez-Roman, D., Segura-Carretero, A., Fernandez-Gutierrez, A., 2006 ; Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis*, 41, 1220-1234. **In:** Brahim & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Guenane M. A., et Brahim B., (2016). Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Guengerich, F. P. (2003). Cytochromes P450, drugs and diseases. *Molecular interventions*, 3(4), 194.

Guide illustré de la flore Algérienne 2012 ; Wilaya d'Alger ; Mairie de Paris. Délégation générale aux relations internationales ; Imprimerie « Moderne de l'Est » ; Paris ; p.69. ISBN : 978-2-7466-4242-3.

H. Mohand Kaci, K.Ait-Kaci, B. Doumandji-Mitiche, F.Fazouane., 30 juin-3juillet 2008 ; Etude de l'activité insecticide des alcaloïdes du Cytise à trois fleurs *Cytisus triflorus* l'Hérit, et de la bactérie *Bacillus thuringiensis* vis-à-vis du criquet pèlerin *Schistocerca gregaria* ; XIes journées Scientifiques du réseau " Biotechnologies végétales / Amélioration des plantes et sécurité alimentaire" de l'Agence universitaire de la Francophonie ; Agrocampus Rennes. Rennes, France. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

H.Coste, 2011 ; Flore descriptive et illustrée de la France de la Corse et des contrées limitrophes ; <http://www.telabotanica.org> ; de **JEAN-PASCAL MILCENT** consulté le 12/12/2016 à 15h.

Hamdi Pasha, Y., Belkhiri, A., Benazzouz, M., Benhamza, L., & Bensegueni, L. (2002). Evaluation de l'activité cicatrisante suite à des brûlures expérimentales de quelques plantes algériennes. *Revue méd. Pharm. Afri*, 16, 1-7.

Hans W. Kothe. (2007). *1000 Plantes aromatiques et médicinales*. Terres éd..

Hensel, G., Valkov, V., Middlefell-Williams, J., & Kumlehn, J. (2008). Efficient generation of transgenic barley: the way forward to modulate plant-microbe interactions. *Journal of plant physiology*, 165(1), 71-82.

Hippolyte-Jacques., 1937 ; Description selon la Flore descriptive et illustrée de la France de Coste ; Edité par Librairie des sciences et des arts, Paris. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Hostettmann, K., 1992 ; Les plantes sources de médicaments phlébotropes, la lettre de la phlébologie ; Zyma SA, Nyon, 25. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Houft, J. R. S. And Paya, M., 1996; Pharmacological and Biochemical actions of simple coumarine ; Natural Products with Therapeutic Potential, Gen. Pharmac ; N°27, pp. 711-722. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Huxtable, R.J., 1990 ; Activation and pulmonary toxicity of pyrrolizidine Alkaloids, *Pharmac. Ther* ; 47, pp. 371-389. **In:** Brahim & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Iboukassene S., A.Benabid, S. Benhouhou, R. Meddour 2014. Outil participative pour la gestion des écosystèmes forestiers et préforestiers du Maghreb, NAFLO; <https://www.naflo.be/index.php?lg=fr&rub=fiche&id=250&page=22> consulté le 16/06/2017 à 12h.

Ibraheim, Z. Z. AND Khalifa, A. A., 2000; *Bull. Pharm. Sci.* 23 (2); pp. 177-186. **In:** Brahim & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Iserin P. (2001). Encyclopédie des plantes médicinales, identification, préparation, soin 2^{ème} édition, Ed. Larousse/VUEF, pp 291-296. **In:** Brahim & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Iserin, P. (1997). Encyclopédie des plantes traditionnelles, identification, préparation, soin. *Lavoisier. Paris*.

Iserin, P. (2001). Encyclopédie des plantes médicinales, Ed. *Larousse-Bordas Paris, 14*.

Iserin, P., Masson, M., & Restellini, J. P. (Eds.). (2007). *Encyclopédie des plantes médicinales*. Larousse.

Jakobek, L., Seruga, M., Novak, I., & Medvidovic-Kosanovic, M. (2007). Flavonols, phenolic acids and antioxidant activity of some red fruits. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau*, 103(8), 369-378. **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Jarraya, R., Chaieb, M., & Damak, M. (1993). Screening des espèces à alcaloïdes au sein de la flore tunisienne. *Plantes médicinales et phytothérapie*, 26(3), 177-189.

K. Ait Kaci Aourahoun, F. Fazouane, T. Benayad, Z. Bettache, N. Denni., 2014 ; The synthetic antioxidant Butylated Hydroxytoluene, a naturally occurring constituent of the broom *Cytisus triflorus* l'Héri; *Journal of Natural Products* Volume 7.

Kone, D. (2009). En cotutelle avec l'UNIVERSITE PAUL VERLAINE DE METZ-UPV-M (France).

Kothe, M., Kohls, D., Low, S., Coli, R., Rennie, G. R., Feru, F., ... & Ding, Y. H. (2007). Selectivity- determining Residues in Plk1. *Chemical biology & drug design*, 70(6), 540-546.

Kumarasamy, Y., Byres, M., Cox, P. J., Jaspars, M., Nahar, L., & Sarker, S. D. (2007). Screening seeds of some Scottish plants for free radical scavenging activity. *Phytotherapy Research*, 21 (7), 615-621.

Lapointe, G. (2004). *Notions de Toxicologie*. Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail du Québec, Québec. 67 p. **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Lebreton, P., Nader, S., Barbero, M., Gallet, C., & Hubert, B. (1997). Sur la structuration biochimique des formations végétales secondaires méditerranéennes.

Lindgren, P. ; Thelestam, M. ; Lindquist, N. G. (1983). First CFN symposium on LD₅₀ and possible alternatives. *Acta Pharmacol Toxicol*, 52 (Suppl II). **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Lipnick, R. L.; Cotruvo, J. A.; Hill, R. N.; Bruce, R. D.; Stitzel, K. A.; Walker, A. P.; Chu, I.; Goddard, M.; Segal, L.; Springer, J. A.; Myers, R. C. (1995). Comparison of the Up-and Down, Conventional LD₅₀, and Fixed Dose Acute Toxicity Procedures. *Fd. Chem. Toxicol*, 33: 223-231. **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Mason, J. B. (2007). Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. *Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine*, 23, 1626-39.

Mayer, 2012 Hyldgaard, M., Mygind, T., & Meyer, R. L. (2012). Essential oils in food preservation : mode of action, Synergies, and interactions with food matrix components.

McArdle, W., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2004). *Nutrition et performances sportives*. De Boeck Supérieur.

Mekkiou Ratiba., 2005 ; Thèse de Doctorat d'Etat en Chimie organique, Option Phytochimie ; Recherche et Détermination Structurale des Métabolites Secondaires d'espèces du Genre *Genista* (Fabaceae) : *G. saharae*, *G. ferox* ; Université Mentouri Constantine département de chimie. **In:** Brahim & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Mohammedi, Z., & Atik, F. (2011). Impact of solvent extraction type on total polyphenols content and biological activity from *Tamarix aphylla* (L.) Karst.

Mokhtari M., 2012 ; Etude phytochimique de la plante calycotome *Spinosa* Link ; Thèse de l'université d'El-hadj Lakhdar Batna faculté des sciences département des sciences de la matière.

Monsigny, M., Duverger, E., & Bourgerie, S. (2004). *Dictionnaire de biochimie moderne* (p. 364). Ellipses.

Morin, D., & Viala, D. (2002). Coordinations of locomotor and respiratory rhythms in vitro are critically dependent on hindlimb sensory inputs. *Journal of Neuroscience*, 22(11), 4756-4765.

MS Giao, ML Gonzalez-Sanjose, MD Rivero-Perez, CI Pereira, ME Pintado, FX Malcata, J., 2007; *Sci. Food. Agric* ; 87, 2638-2647. **In:** Brahim & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Muhammad, S. A., Faman, A. AND Vqai, U. A., 2001; Unusual chemical constituents of *Lotus garcinii* (Fabaceae) ; *Turk. J. Chem*; 25, pp. 107-112. **In:** Brahim & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Nguyen, V. A., Freeman, A. W., & Alais, D. (2003). Increasing depth of binocular rivalry suppression along two visual pathways. *Vision research*, 43(19).

Nortier, J. L. & Vanherweghem, J. L. (2002). Renal interstitial fibrosis and urothelial carcinoma associated with the use of a chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *Toxicology*, 181, 577-580.

O. M. de la Santé (2002). Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005. *Genève*. 78p.

O.M. de la Santé (2005). Rapport sur la santé dans le monde. Organisation Mondiale de la Santé, Genève.

OCDE (2000), Guidance document on aquatic toxicity, testing of difficult substances and mixtures, Série sur les essais et évaluations No. 23, ENV/JM/MONO (2000)6, OCDE, Paris

OCDE. (1979). Résumé des considérations du rapport des groupes d'experts de l'OCDE sur la toxicologie à court et à long terme. In *Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques* Vol 1, number 4, pp 1-15. OCDE, Paris.

OCDE. (2001a). Toxicité orale aiguë - Méthode de la dose prédéterminée. In *Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques* Vol 1, number 4, pp 1-15. OCDE, Paris.

OCDE. (2001b). Toxicité orale aiguë - Méthode par classe de toxicité aiguë. In *Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques* Vol 1, number 4, pp 1-14. OCDE, Paris.

OCDE. (2008a). Étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. In *Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques* Vol 1, number 4, pp 1-14. OCDE, Paris.

OCDE. (2008b). Toxicité orale aiguë - Méthode de l'ajustement des doses. In *Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques* Vol 1, number 4, pp 1-29. OCDE, Paris.

OCDE. (2009). Études de toxicité chronique. In *Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*, Vol 1, number 4, pp 1-16. OCDE, Paris.

OECD. (2001). Harmonized Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances, Part 2, pp. 20-24. OECD, Paris. **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Oliver J. A. (1986). Opportunities for using fewer animals in acute toxicity studies. In *Chemicals Testing and Animal Welfare* (The National Chemicals Inspectorate), pp 119-

142. Solna, Sweden. **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Otero Andrea, Noelia Gonzalez, Andres Moure, Elena Falque heminia Dominguez, Juan carlo Parajo., 2013 ; hydrothermal and supercritical combined extraction process of fractions with antioxidant activity from *Cytisus scoparius* ; III Iberoamerican Conference on Supercritical Fluids Cartagena de Indias (Colombia). **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Ouelmouhoub Samir, 2005 ; Thèse de magister ; Gestion multi usage et conservation du patrimoine forestier : cas des subéraies du Parc nationale d'El Kala ; Algérie ; Institut Agronomique Méditerranéen de Montpellier. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Palaiseul Jean., 1982 ; Nos grand-mères savaient, Editions Robert Laffont Service des manuscrits 30 place d'Italie 75013 Paris. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Palaiseul Jean., 1999 ; Nos grand-mères savaient, Editions Robert Laffont Service des manuscrits 30 place d'Italie 75013 Paris. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Palaiseul, 2010. ; Nos grand-mères savaient, Editions Robert Laffont Service des manuscrits 30 place d'Italie 75013 Paris. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Pelletier, S.W., 1983 ; Alkaloids. Chemical and biological perspectives; Edition John Wiley; New York.

Peyrin-Biroulet, L., Barraud, H., Petit-Laurent, F., Ancel, D., Watelet, J., Chone, L., ...& Bronowicki, J. P. (2004). Hépatotoxicité de la phytothérapie: données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 28(6-7), 540-550.

Pinela J., L.Barros, A.M. Carvalho, I.C.F.R. Ferreira., 2011; Influence of the drying method in the antioxidant potential and chemical composition of four shrubby flowering plants from the tribe Genisteae (Fabaceae); *Food and Chemical Toxicology* ; 49; 2983-2989.

In: Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicantisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Quezel, P., Santa, S., 1962-1963. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales, Editions du Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, pp. 484. **In:**

BOUSSAHEL Soulef, 2011. Étude biochimique et histologique de l'effet de quelques extraits des plantes toxiques dans la région de Sétif

Ramade, F., 1979. Ecotoxicologie, Ed Masson, Paris, pp. 5. **In:** BOUSSAHEL Soulef, 2011. Étude biochimique et histologique de l'effet de quelques extraits des plantes toxiques dans la région de Sétif.

Rauter, A. P., Martins, A., Lopes, R., Ferreira, J., Serralheiro, L. M., Araújo, M. E., ... & Thomas-Oates, J. (2009). Bioactivity studies and chemical profile of the antidiabetic plant *Genista tenera*. *Journal of ethnopharmacology*, 122(2), 384-393.

Rhodes, C. ; Thomas, M. ; Athis J. (1993). Principles of testing for acute toxic effects. In *General and Applied Toxicology*. Vol 1 (edited by B. Ballantyne, T. Marrs, P. Turner), Stockton Press, New York. pp 49-87. **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Richter, G., 1993; Métabolisme des végétaux, physiologie et biochimie ; Presses polytechniques et universitaires romandes ; Lausanne. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicantisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Rufini L. et Sampaolo, G., 1977 ; Plants Off. Aromi.Saponi., Cosmétol. Aerosol., vol.59, pp. 9-32 et 64-75. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicantisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. ENSV.

Salwa, F.Farag, Amany, S. Ahmed, Kenji, T., Yoshiaki T. And Messatake N., 2001; Isoflavonoids glucosides from *Dalbergia sissoo*. *Phytochemistry* ; 57, pp. 1263-1268.

Schlede, E. ; Genschow, E. ; Spielmann, H. ; Stropp, G. ; Kayser, D. (2005). Oral acute toxic class method: A successful alternative to the oral LD50 test. *Reg. Tox. and Pharm.*, 42 : 15-23. **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Seibert, H. ; Balls, M. ; Fentem, J. H. ; Bianchi, V. ; Clothier, R. H. ; Dierickx, P. J. ; Ekwall, B. ; Garle, M. J. ; Gomez-Lechon, M. J. ; Gribaldo, L. et al. (1996). Acute toxicity testing in vitro and the classification and labelling of chemicals. *ATLA*, 24 : 499-510.
In: Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Sireeratawong, S., Lertprasertsuke, N., Srisawat, U., Thuppia, A., Ngamjariyawat, A., Suwanlikhid, N., & Jaijoy, K. (2008). Acute and subchronic Toxicity study of the water extract from root of *Sida rhombifolia* Linn. In rats. *Sonklanakarin Journal of Science and technology*, 30(6), 729.

Stefanovic, O., & Comic, L. (2011). Inhibitory effect of *Cytisus nigricans* L. and *Cytisus capitatus* Scop. On growth of bacteria. *African Journal of Microbiology Research*, 5(27), 4725-4730.

Sunderarajan R., NA Haja, V Kumar, K Mukherjee, BP Saha, A Bandyopadhyay, PK Mukherjee., 2006 ; *BMC Complementary and Alternative Med.* ; 6(8), 1-7. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicatrizante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Surh, Y. J., Chun, K. S., Cha, H. H., Han, S. S., Keum, Y. S., Park, K. K., & Lee, S. S. (2001). Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kB activation. *Mutation Research/Fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis*, 480, 243-268.

Trevan, J. W. (1927). The error of determination of toxicity. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, 101(712), 483-514. **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Viala A., Botta A., & Bismuth C., 2007. Toxicologie. Paris : Ed. Tec & doc. 2^{ème} Ed. pp 3-10, 19-22.

Viala A., Lacarelle B., 2007. Toxicologie, l'Avoisier 2^{ème} Ed. Pp 71-90

Vontzalidou A., A.Meligova, S.Bagouraki, M.Makropoulou, Viboka, K.Stathopoulou, D.Mitsiou, E.Kalpoutzakis, N.Aligiannis, M.Alexis, S.Mitakou., 2015; Greek flora as a source for the detection of natural compounds potentially effective in preventing post-menopausal osteoporosis; National Hellenic Research Foundation, 11635, Athens, Greece.

Wallace Hayes, A., 2008. Principle and methods of toxicology. Ed Tayler & Francis, New York, p. 1134. **In:** BOUSSAHEL Soulef, 2011. Étude biochimique et histologique de l'effet de quelques extraits des plantes toxiques dans la région de Sétif.

Walum, E. (1998). Acute Oral Toxicity. *Env. Health Persp.*, 106 : 497-503. **In:** Jules César Junior Bayiha, 2011. Etude de la toxicité systémique de l'extrait aqueux du mélange des plantes *Aframomum melegueta*, *Mondia whitei*, *Piper guineense*, et *Zingiber officinale* chez le rat. Université de Yaoundé 1.

Wepierre, J., 1981. Abrégé de pharmacologie générale et moléculaire. Ed Masson, Paris, p. 203.

Winkel-Shirley, B. (2002). Biosynthesis of flavonoids and effects of stress. *Current opinion in plant biology*, 5(3), 218-223.

Wollgast J., & Anklam, E., 2000; Review on polyphenols in *Theobroma cacao* : changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification ; *Food Research International* 33, 423-447. **In:** Brahimi & Guenane, 2016. Etude de l'activité cicantrisante, antibactérienne et antifongique de *Cytisus triflorus*. *ENSV*.

Young, A. L., Prasad, K. R., Adair, R., Hilal, M. A., Guthrie, J. A., & Lodge, J. P. A. (2008). Portal vein arterialization as a salvage procedure during left hepatic trisectionectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*, 207(5), e1-e6

Zeggwagh, A. A., Lahlou, Y., & Bousliman, Y.(2013). Enquête sur les aspects toxicologiques de la phytothérapie utilisée par un herboriste à Fès, Maroc. *The Pan African Medical Journal*, 14.

Zekkour, M. (2008). Les risques de la phytothérapie, Monographies des plantes toxiques les plus usuelles au Maroc.

Résumé

La présente étude a eu pour objectifs l'évaluation de la toxicité aiguë de l'extrait acétonique de *Cytisus triflorus*, et la détermination de sa teneur en composés phénoliques. L'extraction par l'acétone des parties aériennes de la plante a permis d'obtenir un rendement de 1,875 %. L'étude de la toxicité orale aiguë sur souris a permis d'arrêter une DL₅₀ orale supérieure à 2 g/kg. Cette valeur de la DL₅₀ a permis de classer cet extrait dans la catégorie 5 du système de classification globalement harmonisé des substances chimiques, catégorie caractérisant les substances faiblement toxiques. Le test d'irritation cutanée sur rat Wistar a permis de conclure à l'absence d'effet toxique. Enfin, la teneur en composés phénoliques évaluée par analyse phytochimique était de 632mg GAE/g signant la richesse de l'extrait en composés phénoliques.

Mots clés : toxicité aiguë, extraction acétonique, *Cytisus triflorus*, DL50 orale, composés phénoliques.

Abstract

The objective of this study is to evaluate the acute toxicity of the acetone extract of *Cytisus triflorus* and the research of phenolic compounds. By Acetone extraction of the aerial parts of the plant yielded a yield of 1.875%. The study of acute oral toxicity on mice stopped an oral LD50 greater than 2 g / kg. This LD50 value classified this extract as category 5 of the Globally Harmonized System of Classification of Chemicals, a category characterizing low-toxic substances. The skin irritation test on Wistar rat concluded that there was no toxic effect. Finally, the content of phenolic compounds evaluated by phytochemical analysis was 632mg GAE / g signing the richness of the extract in phenolic compounds. Key words: acute toxicity, acetone extraction, *Cytisus triflorus*, oral LD50, phenolic compounds.

Key words: acute toxicity, acetone extraction, *Cytisus triflorus*, oral LD50, phenolic compounds.

ملخص

كان لهذه الدراسة تقييم موضوعي لسمية مستخلص الأسيبتون من نبتة *Cytisus triflorus* وتحديد مضمونه من الفينول. حقق استخراج من الأجزاء الهوائية للنبتة عن طريق الأسيبتون عائدا 1.87%. أدت دراسة السمية الحادة عن طريق الفم في الفئران إلى تقييم DL50 تفوق 2 غ/كغ. تم استخدام قيمة DL50 لتصنيف مستخلص الأسيبتون من نبتة *triflorus* في فئة 5 في النظام الموحد عالميا لتصنيف المواد الكيميائية التي تميز فئة المواد السامة قليلا. اختبار تهيج الجلد على سلالة فئران ويستار، تم استنتاج عدم وجود آثار سامة. وأخيرا، فإن تقييم المحتوى الفينولي عن طريق التحليل الكيميائي النباتي كانت بقيمة 632mg GAE/g مؤكدة غنى مستخلص الأسيبتون من المركبات الفينولية.

كلمات البحث: السمية الحادة، مستخلص الأسيبتون، DL50 عن طريق الفم، المركبات الفينولية.