



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique



Université Larbi Tébessi-Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.

Filière : Sciences Biologiques.

Option : Toxicologie.

Thème :

***Evaluation des effets toxiques d'une plante
médicinale du genre *Thymus* chez un modèle
biologique.***

Présenté par :

DJENNA Nada

KHELLADI Loubna

Devant le jury :

| | | | |
|-------------------------------|------------|----------------------|---------------------|
| <i>Mme. BELGUENDOZ Karima</i> | <i>MAA</i> | <i>U. de Tébessa</i> | <i>Présidente</i> |
| <i>Mme. SENOUSI Asma</i> | <i>MAA</i> | <i>U. de Tébessa</i> | <i>Examinatrice</i> |
| <i>Dr. ZEGHIB Assia</i> | <i>MCA</i> | <i>U. de Tébessa</i> | <i>Promotrice</i> |

Date de soutenance : 10/06/2021

Note :

Mention :



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique



Université Larbi Tébessi-Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.

Filière : Sciences Biologiques.

Option : Toxicologie.

Thème :

***Evaluation des effets toxiques d'une plante
médicinale du genre *Thymus* chez un modèle
biologique.***

Présenté par :

DJENNA Nada

KHELLADI Loubna

Devant le jury :

| | | | |
|-------------------------------|------------|----------------------|---------------------|
| <i>Mme. BELGUENDOZ Karima</i> | <i>MAA</i> | <i>U. de Tébessa</i> | <i>Présidente</i> |
| <i>Mme. SENOUSI Asma</i> | <i>MAA</i> | <i>U. de Tébessa</i> | <i>Examinatrice</i> |
| <i>Dr. ZEGHIB Assia</i> | <i>MCA</i> | <i>U. de Tébessa</i> | <i>Promotrice</i> |

Date de soutenance : 10/06/2021

Note :

Mention :

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۴۳۸

المخلص

Thymus؛ المسمى *Thym*؛ هو نبات من فصيلة *Lamiacées* منتشر جدا في الجزائر. ركز عملنا على دراسة التأثير السام عليا للأمعاء للمستخلص الميثانولي لنبات الزعتر على الفئران.

تم علاج ذكور الفئران (*Mus musculus*)، عن طريق الفم (التزقيم)، بجرعة 62.5 مل / كغ من المستخلص الميثانولي للزعتر. النتيجة المرصودة لا تظهر أي اضطراب أو علامة التهاب على مستوى الخلايا، أو تليف في الأمعاء.

يصنف نبات الزعتر في فئات النباتات غير السامة ، مما يعني أن هذا النبات له تأثير وقائي على الفئران .

الكلمات الرئيسية: الغدة الصعترية؛ مستخلص الميثانول؛ السمية الحادة ؛ تأثير وقائي

Abstract

Thymus, called Thyme, is a plant of the *Lamiaceae* family very widespread in Algeria. Our work focused on the study of the toxic effect, on intestines, of the Thyme methanolic extract in mice.

The male mice (*Mus musculus*) were treated, orally (gastric gavage), with a dose of 62.5 mg /Kg of the Thyme methanolic extract. The observed results do not present any disorder on the intestine: sign of inflammation, alteration with necrosis, apoptosis and fibrosis.

The *Thymus* plant is classified in the category of non-toxic plants, that is means that this plant has a protective effect on mice.

Keywords: *Thymus*; Methanolic extract; Acute toxicity; Intestinal toxicity; Protective effect.

Résumé

Thymus, appelé Thym, est une plante de la famille des *Lamiacées* très répandue en Algérie. Notre travail a porté sur l'étude de l'effet toxique, sur les intestins, de l'extrait méthanolique de Thym chez les souris

Les souris males (*Mus musculus*) ont été traitées, via la voie orale (gavage), par une dose de 62,5 mg /Kg de l'extrait méthanolique du Thym. Les résultats observés ne présentent aucun troubles sur l'intestin : signe d'inflammation, ou altération avec nécrose, apoptose et fibrose.

La plante de *Thymus* est classée dans la catégorie des plantes non toxiques, ça veut dire que cette plante a un effet protecteur sur les souris.

Mot clés : *Thymus* ; Extrait méthanolique; Toxicité aiguë ; Toxicité intestinale ; Effet protecteur.



Dédicaces

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

Je dédie ce modeste travail :

- ✚ A la mémoire de ceux qui n'ont pas pu partager avec moi cet instant de bonheur et de joie, que Dieu les bénissent.*
- ✚ A mes très chers parents, qu'ils trouvent ici toute ma gratitude pour leur soutien tout au long de mes études.*
- ✚ A mes chers frères et sœurs et à toute ma famille, malgré la distance vos précieux conseils m'ont toujours été d'un grand secours, je vous remercie, que la vie ne puisse jamais nous séparer.*

NADA





Dédicaces

-A la mémoire de ma mère et de ma belle-mère «Puisse Dieu tout puissant, vous accorder sa clémence, sa miséricorde et assurer le repos de vos âmes au sein de son paradis ».

-Mon père Hamid

-Mon cher frère : Seif

-Mes Sœurs: Roufaïd ,Kaouther, Ritedj et Amina.

-Mes chers oncles et mes chères tantes.

-Mes amies:Nada, Nahla,Chaima ,Roumaïssa, Malek.

-Toute la famille KHALLEDI et à toute la famille MOKHATI.

LOUBNA





Remerciements

Nous tenons d'abord à remercier le tout puissant, notre DIEU, le clément et le miséricordieux, de nous avoir donné la clair voyance et la persévérance, pour mener à terme ce travail, prière et salut sur notre prophète MOHAMED.

Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre Promotrice Dr. ZEGHIB ASSIA qui a bien voulu diriger ce travail et qui n'a cessé de nous orienter. Nous nous permettons de lui exprimer nos sincères remerciements pour sa disponibilité, ses précieux conseils qu'elle nous a prodigué et pour son aide durant toute la période d'élaboration de ce travail.
Profondément Merci.

Un grand remerciement aux honorables membres du jury : Mme. BELGUENDOZ KARIMA, d'avoir accepté la présidence du jury de notre Mémoire et Mme. SENOUSI ASMA, d'avoir accepté d'être l'examinatrice de notre travail.

Nous remercions nos parents et tous nos frères et sœurs pour leur soutien, leur grande affection et les grands efforts pour nous aider à réaliser ce travail.



Liste des abréviations

SN : Système Nerveux

SNP : Système Nerveux Périphérique.

SNC : Système Nerveux Central.

OCDE: Organisation De Coopération Et De Développement Economique.

DL 50 : Dose létale à 50%

IV : Injection Intraveineuse.

IM : Intramusculaire.

IP : Intra- Péritonéale.

SC : Sous Cutané.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

EDTA : Acide éthylène-diamine tétracétique.

NOAEL : No-Observed-Adverse Effect Level

NOS: Oxyde nitrique synthase.

GR : Globule Rouge.

E.Br : Extrait brut

E.ETA : Extrait aqueux

Liste des tableaux

| N° | Titre | Pages |
|----|--|-------|
| 1 | Classification botanique du <i>thym</i> | 07 |
| 2 | Localisation des principales espèces de genre <i>Thymus</i> en Algérie | 09 |
| 3 | Principaux effets toxiques observés sur le foie | 20 |
| 4 | Diverses catégories d'effets neurotoxiques | 20 |
| 5 | Comparaison des différentes méthodes | 34 |
| 6 | Les formes d'intoxication | 36 |
| 7 | Pourcentage des bains d'alcool. | 41 |
| 8 | Signes de la toxicité intestinale chez les souris | 47 |

Liste des figures

| N° | Titre | Pages |
|----|---|-------|
| 1 | <i>Thymus vulgaris</i> | 6 |
| 2 | Aspects morphologiques de <i>Thymus vulgaris</i> | 8 |
| 3 | Relation entre la dose et l'effet | 17 |
| 4 | Relation entre la dose et la réponse | 18 |
| 5 | Principales étapes du processus global menant à une réponse toxique | 25 |
| 6 | Différents types d'études de la toxicité | 36 |

Liste des photos

| N° | Titre | Pages |
|----|---|-------|
| 1 | Coupe d'intestin | 41 |
| 2 | Bains d'alcool avec pourcentage croissant. | 41 |
| 3 | Deux bains de xylène | 42 |
| 4 | Etuve de laboratoire | 42 |
| 5 | Préparation des blocs | 43 |
| 6 | Confection des coupes histologiques | 44 |
| 7 | Aspect macroscopique des organes de la souris | 45 |
| 8 | Coupe histologique du tissu intestinal de souris témoin négatif | 46 |
| 9 | Coupe histologique du tissu intestinal de souris témoin positif | 46 |
| 10 | Coupe histologique du tissu intestinal de souris traité avec l'extrait méthanolique du <i>Thym</i> à 62.5mg/Kg. | 46 |

Table des matières

| Titre | Page |
|---|------|
| ملخص | |
| Abstract | |
| Résumé | |
| Dédicaces | |
| Remerciements | |
| Liste des abréviations | |
| Liste des tableaux | |
| Liste des figures | |
| Liste des photos | |
| Table des matières | |
| Introduction | 03 |
| SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE | 04 |
| Chapitre I : Aperçu bibliographique sur le genre <i>Thymus</i> | 05 |
| I. Généralités sur les plantes médicinales | 05 |
| II. Présentation de la famille des <i>Lamiacées</i> | 05 |
| III. Présentation du genre <i>Thymus</i> | 05 |
| III.1. Généralités | 05 |
| III.2. Étymologie | 06 |
| III.3. Habitat et culture | 06 |
| III.4. Taxonomie | 06 |
| VI. Principaux constituants du <i>Thym</i> | 07 |
| V. Description botanique | 07 |
| VI. Répartition géographique | 08 |
| VII. Propriétés et usages du <i>Thym</i> | 10 |
| VII.1. Utilisation traditionnelle du <i>Thym</i> | 11 |
| VIII. Principaux effets du <i>Thym</i> | 12 |
| Chapitre II : Généralités sur la toxicité | 13 |
| I. Toxicologie | 15 |
| I.1. Voies d'exposition aux produits toxiques..... | 15 |
| I.1.1. Voie respiratoire (inhalation) | 15 |
| I.1.2. Voie cutanée (peau) | 15 |
| I.1.3. Voie digestive..... | 15 |
| I.1.4. Autres voies..... | 16 |
| I.2. Cheminement d'un toxique dans l'organisme | 16 |
| I.2.1. Absorption..... | 16 |

| | |
|---|-----------|
| I.2.2. Distribution..... | 16 |
| I.2.3. Biotransformation..... | 16 |
| I.2.4. Excrétion..... | 16 |
| II. Effet toxique | 16 |
| II.1. Notion d'effet toxique | 16 |
| II.2. Relations dose-effet et relation dose-réponse | 17 |
| II.3. Différentes formes de toxicité | 18 |
| II.3.1. Toxicité aiguë | 18 |
| II.3.2. Toxicité subaiguë | 18 |
| II.3.3. Toxicité chronique | 19 |
| II.4. Comparaison entre la toxicité aiguë et chronique | 19 |
| II.5. Description des manifestations toxiques par systèmes biologiques et quelques organes cibles..... | 19 |
| II.5.1. Hépatotoxicité | 19 |
| II.5.2. Néphrotoxicité..... | 20 |
| II.5.3. Neurotoxicité | 20 |
| Chapitre III : Toxicité des plantes médicinales..... | 22 |
| I. Généralités..... | 24 |
| II. Symptômes toxiques des plantes médicinales | 24 |
| II.1. Symptômes du tractus gastro-intestinal | 25 |
| II.2. Symptômes hépatiques | 26 |
| II.3. Symptômes cutanés et oculaires | 26 |
| II.4. Système sanguin et cardiovasculaire | 27 |
| II.5. Symptômes du système nerveux | 27 |
| II.6. Symptômes rénaux et vésicaux..... | 27 |
| Chapitre IV: Méthodes d'étude des effets toxiques..... | 30 |
| I- Evaluation de la toxicité | 31 |
| I.1. Différents types d'étude de la toxicité | 31 |
| I.2. Eudes expérimentales <i>in vivo</i> | 31 |
| I.2.1. Etude de toxicité aiguë | 31 |
| I.2.1.1. Méthode de Karber | 32 |
| I.2.1.2. Méthode de Lorke | 32 |
| I.2.1.3. Méthode proposée | 33 |
| I.2.2. Etude de toxicité subaiguë | 34 |
| I.2.3. Etude de toxicité subchronique | 35 |
| I.2.4. Etude de toxicité chronique | 35 |

| | |
|--|-----------|
| I.3. Formes d'intoxication..... | 35 |
| PARTIE EXPERIMENTALE..... | 37 |
| Chapitre I: Matériels et Méthodes..... | 38 |
| I. Objectif | 39 |
| II. Matériel biologique de l'étude..... | 39 |
| III. Matériels de laboratoire , produits et réactifs chimiques | 39 |
| VI. Technique histologique | 40 |
| VI.1. Prélèvement des organes | 40 |
| VI.2. Fixation..... | 40 |
| VI.3. Déshydratation..... | 41 |
| VI.4. Imprégnation | 42 |
| VI.5. Inclusion (passage de paraffine) | 42 |
| VI.6. Mise en bloc | 43 |
| VI.7. Confection des coupes histologiques | 43 |
| VI.8. Réhydratation | 44 |
| VI.9. Coloration | 44 |
| VI.10. Montage et observation microscopique..... | 45 |
| Chapitre II: Résultats et discussion..... | 46 |
| I. Résultats | 46 |
| I.1. Etude macroscopique | 46 |
| I.2. Etude microscopique | 46 |
| II. Discussion | 47 |
| Conclusion..... | 51 |
| Références bibliographiques..... | 53 |



Introduction

Introduction

Durant des siècles et même des millénaires, nos ancêtres ont utilisé les plantes pour soulager leurs douleurs, guérir leurs maux et panser leurs blessures. Ainsi, même actuellement, malgré le progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement. En effet, il existe environ 500.000 espèces de plantes sur terre, dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales (**Benkhniue et al., 2010**).

Parmi ces plantes il y'a l'espèce *Thymus* qui appartient à la famille des *Lamiacées*. Cette dernière est connue pour ses multiples activités biologiques : antioxydante, antimicrobienne (**Benkhniue et al., 2010**). Ses multiples propriétés pharmacologiques sont dues à la richesse de la plante en alcaloïdes qui sont parmi les groupes les plus importants de produits naturels en raison de leurs propriétés biologiques et de leur diversité structurale (**Bruneton, 1999**).

La présentation de notre étude est répartie comme suit.

- Une première partie, bibliographique, comportant quatre chapitres dont :
 - ✓ le premier chapitre présente un aperçu bibliographique sur le genre *Thymus* ;
 - ✓ le second chapitre concerne des généralités sur la toxicité ;
 - ✓ le troisième chapitre correspond à la toxicité des plantes médicinales ;
 - ✓ le dernier chapitre présente les différentes méthodes qui étudient les effets toxiques de plantes.
- Une partie expérimentale est subdivisée en deux chapitres :
 - ✓ le premier chapitre présente le matériel d'étude et les méthodes utilisées pour la réalisation de ce travail ;
 - ✓ le second chapitre concerne les résultats obtenus ainsi que la discussion ;
 - ✓ la conclusion et les perspectives constituent la dernière partie de notre manuscrit.



SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE



***Chapitre I : Aperçu
bibliographique sur le
genre Thymus***

Chapitre I : Aperçu bibliographique sur le genre *Thymus*

Chapitre I : Aperçu bibliographique sur le genre *Thymus*

I. Généralités sur les plantes médicinales

Les plantes médicinales sont utilisées en raison de leurs propriétés spéciales bénéfiques pour la santé humaine. Elles sont utilisées de différentes manières, y compris les décoctions, les macérateurs et les infusions. Une ou plusieurs de leurs parties, racines, feuilles et fleurs peuvent être utilisées (**Dutertre, 2011**). Les plantes médicinales sont des plantes qui contiennent un ou plusieurs ingrédients actifs qui peuvent prévenir, atténuer ou guérir les maladies, selon leur dosage, et parfois même toxiques (**Boughrara, 2016**). Par conséquent, les plantes médicinales sont très importantes pour la recherche et le développement de médicaments, elles sont utilisées directement comme agents thérapeutiques, comme matières premières pour la synthèse de médicaments ou comme modèles de composés pharmaceutique ment actifs (**Kahlouche-Riachi, 2014**).

II. Présentation de la famille des *Lamiacées*

La famille des *Lamiacées*, est décrite et nommée à l'origine par de Jussieu (1789) qui a donné le nom de famille *Labiatae*, en raison de ses fleurs et pétales uniques (**Morris, 2011**).

La famille des *Lamiacées* (*Labiataées*) semble être une source d'espèces végétales abondantes avec une activité antioxydante et des concentrations élevées de composés phénoliques. En raison de ces faits, des recherches approfondies ont été menées sur des plantes de la famille des *Lamiacées*. Cependant, chaque plante contient généralement différents composés phénoliques, qui présentent une teneur en antioxydants différente et ont donc des capacités antioxydants différentes (**Jeyakumar, 2012**).

III. Présentation du genre *Thymus*

III.1. Généralités

Le *Thymus* est une plante de la famille des *Lamiacées* (communément appelée thym) .Ce sont des plantes rampantes ou des plantes en coussin, avec de petites fleurs roses claires ou blanches (**Figure 1**). Ces plantes sont riches en huiles essentielles et font donc partie des plantes aromatiques (**Kabouche et al., 2005**).

Chapitre I : Aperçu bibliographique sur le genre *Thymus*



Figure 01 : *Thymus vulgaris* (Kabouche et al., 2005).

III.2. Étymologie

Origine du nom: le nom Thym proviendrait aussi bien du latin que du grec :

- ❖ *Thymus* : «parfumer» (latin) ;
- ❖ *Thumus* : «courage» (grec).

Le nom de « Thym » est la francisation de *Thymus* qui désignait en latin plusieurs *Lamiacées* aromatiques de petite taille, lui-même issu du grec *Thumon* qui signifie « offrande (que l'on brûle) » et « parfum », à cause de l'odeur agréable que la plante dégage naturellement ou lorsqu'on la fait brûler. Le nom provient de l'égyptien *Tham*, nom d'une plante servant à embaumer les corps ou de la racine grecque *Thy*, signifiant « exhaler une odeur » (Grieve, 1931).

III.3. Habitat et culture

Le thym est très rustique, a besoin de soleil et pousse à l'état sauvage sur les collines arides et rocheuses de la région méditerranéenne. Il faut deux ans pour germer et il est préférable de reproduire la plante par division de racine, stratification ou boutures printanières. La partie aérienne est récoltée à la fin de l'été (Larousse des plantes médicinales, 2001).

III.4. Taxonomie

En 1963, Quezel et Santa ont désigné plus de 100 espèces de plantes aromatiques appartenant à la famille des *Labiées* (Haddouche , 2011). Le Tableau ci-après présente la classification botanique du Thym.

Chapitre I : Aperçu bibliographique sur le genre *Thymus*

Tableau 1 : Classification botanique du Thym (Haddouche, 2011).

| Règne | Plantes |
|--------------------|----------------------------|
| Sous règne | <i>Plantes vasculaires</i> |
| Embranchement | <i>Spermaphytes</i> |
| Sous embranchement | <i>Angiospermes</i> |
| Classe | <i>Dicotylédones</i> |
| Sous classe | <i>Dialypétales</i> |
| Ordre | <i>Labiales</i> |
| Famille | <i>Lamiacées</i> |
| Genre | <i>Thymus</i> |

VI. Principaux constituants du Thym

En plus des huiles essentielles, les tiges de Thym contiennent également des flavonoïdes (thymosine, sicilyol et 8-méthoxy-sicilyol), des acides phénoliques (en particulier l'acide caféique et l'acide rosmarinique), des tanins et une résine (Haraguchi et al., 1996).

Dans les pharmacies, le thymol et le carvacrol sont utilisés dans les bains de bouche, les dentifrices, les savons, les pommades, les lotions, les pastilles pour la gorge et les médicaments antigrippaux (Haraguchi et al., 1996).

La composition chimique de l'huile essentielle de Thym est variable, elle dépend de nombreux facteurs. Ces derniers sont principalement à l'origine du climat écologique, mais dépendent également de la saison de récolte (période végétative) (Hazzit et al., 2009)

Les principes actifs du Thym sont :

- **les acides phénoliques:** acide caféique (Cowan, 1999), acide rosmarinique (Takeuchi et al, 2004) ;
- **les flavonoïdes:** hespéridine, eriotrécine, narirutine (Takeuchi et al, 2004), lutéoline (Bazylko et Strzelecka, 2007) ;
- **les polyphénols:** tanins (Cowan, 1999 et Chalchat, 2004).

V. Description botanique

C'est un très petit arbuste, haut, de cinq à six pousses au plus, dont les racines font grêles, ses branches sont chargées presque dès leurs base de rameaux nombreux, épars,

Chapitre I : Aperçu bibliographique sur le genre *Thymus*

presqu'opposés, étalés, un peu anguleux, droit, légèrement pubescents à leur partie supérieure, garnis de feuilles opposées, presque sessiles, plus longues que les entre-nœuds très ouvertes, étroites, linéaires, très entières, glabres à leurs deux faces, rétrécis à leur base, aiguës à leurs sommet, longues de quatre à cinq lignes, larges d'un peu plus d'une demi-ligne. Les fleurs sont réunies à l'extrémité des rameaux en épis courts, capité, garnis de bractées ovales, lancéolées, aiguës, élargies à leur base, ciliées, ponctuées, le calice très velu coloré, à cinq dents sétacées, fortement ciliées de longs poils blanchâtres, la corolle petite, de couleur rose ou un peu purpurine, les étamines plus longues que la corolle, les anthères un peu globuleuses, à deux loges, le style presque de la même longueur que les étamines, deux stigmates aigus (**Figure 2**) (**Mebarki., 2010**).

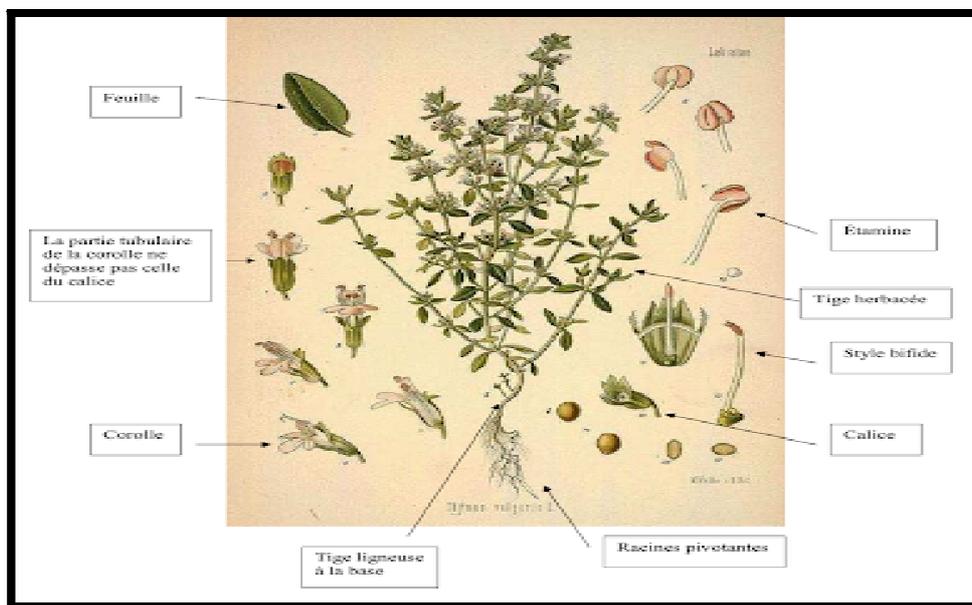


Figure 02 : Aspects morphologiques de *Thymus vulgaris* (**Mebarki., 2010**).

VI. Répartition géographique

- Dans le monde

Le *Thymus* est l'un des 250 genres les plus diversifiés des *Lamiacées* (**Naghibi et al., 2005**). Selon (**Dob et al., 2006**), près de 350 espèces de Thym sont réparties entre l'Europe, l'Asie occidentale et la Méditerranée. C'est un genre très commun en Afrique du Nord-Ouest (Maroc, Algérie, Tunisie et Libye), et il pousse également dans les montagnes de l'Éthiopie et du sud-ouest de l'Arabie qui traversent la péninsule du Sinaï en Égypte (**Mebarki, 2010**). On le trouve également en Sibérie et même dans l'Himalaya. Selon une étude, environ 110 espèces différentes du genre *Thymus* sont concentrées dans le bassin méditerranéen (**Nickavar et al., 2005**).

Chapitre I : Aperçu bibliographique sur le genre *Thymus*

- En Algérie

Le Thym comprend plusieurs espèces végétales, qui sont réparties dans les zones côtières et même dans les zones intérieures des régions arides (Mebarki, 2010). Il a de nombreuses espèces en Algérie, et il n'est pas facile à déterminer en raison de leurs variabilités et leur tendance à s'hybrider facilement. Le **Tableau 2** montre la localisation des principales espèces de Thym en Algérie.

Tableau 2: Localisation des principales espèces de genre *Thymus* en Algérie(Mebarki2010).

| Espèces | Découverte par | Localisation |
|---------------------------|-----------------|--|
| <i>Thymus capitatus</i> | Hoffman et Link | Rare dans la région de Tlemcen |
| <i>Thymus fontanesii</i> | Boiss et Reuter | Commun dans le Tell Endémique Est Algérie-Tunisie |
| <i>Thymus commutatus</i> | Battandier | Endémique Oran |
| <i>Thymus numidicus</i> | Poiret | Assez rare dans: Le sous-secteur de l'atlas tellien, La grande et la petite Kabylie, De Skikda à la frontière tunisienne, Tell constantinois |
| <i>Thymus guyoni</i> | Noé | Rare dans le sous-secteur des hauts plateaux algérois, oranais et constantinois |
| <i>Thymus lancéolatus</i> | Desfontaine | Rare dans: le secteur de l'atlas tellien (Terni de Médéa Benchicao) et dans le sous-secteur des hauts plateaux algérois, oranais (Tiaret) et constantinois |
| <i>Thymus pallidus</i> | Coss | Très rare dans le sous-secteur de L'Atlas Saharien et constantinois |
| <i>Thymus hirtus</i> | Willd | Commun sauf sur le littoral |
| <i>Thymus glandulosus</i> | Lag | Très rare dans le sous-secteur des hauts plateaux |

Chapitre I : Aperçu bibliographique sur le genre *Thymus*

| | | |
|---------------------------|-----------------|---|
| | | algérois |
| <i>Thymus algériensis</i> | Boiss et Reuter | Très commun dans le sous-secteur des hauts plateaux algérois, oranais |
| <i>Thymus munbyanus</i> | Boiss et Reuter | Endémique dans le secteur Nord algérois |

VII. Propriétés et usages du Thym

- Assaisonnement des aliments et des boissons ;
- Antiseptique, désinfectant dermique et un spasmolytique bronchique dont il est indiqué pour traiter les infections des voies respiratoires supérieures ;
- Les principaux constituants du Thym montrent des propriétés vermifuges et vermicide (**BazylkoetStrzelecka, 2007**).
- Propriétés antivirales, antifongiques, anti-inflammatoires et antibactériennes. Une étude récente a montré que les extraits de méthane et d'acide caproïque des parties aériennes du Thym inhibaient la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* (bactérie tuberculeuse) (**Jiminez-Arellanes et al., 2006**).
- Propriétés antioxydantes(**Takeuchi et al, 2004 ; Golmakani et Rezaei, 2008**),en raison de ces propriétés, le Thym est utilisé comme un conservateur afin de prolonger la durée de conservation des poissons *Thunnus thymnus* durant leur stockage (**Selmi et Sadok , 2004**).
- Le Thym est la plante médicinale la plus utilisée en médecine traditionnelle algérienne comme expectorant, stomachique, carminatif et diurétique. Il est aussi utilisé comme condiment, en usage cosmétique (parfums, soins de beauté) (**Kabouche et al., 2005**).
- Convient aux infections respiratoires telles que la bronchite, la grippe, la toux et les maux de gorge. Par conséquent, il peut être utilisé dans les diffuseurs de parfum pour désinfecter la chambre du patient (**Ginseng., 2013**).
- L'huile essentielle de Thym possède une activité antifongique (**Ruberto et al., 1993**) et est caractérisée par un fort potentiel antimicrobien (**Cosentino et al., 1999**).
- Effet antioxydant (**Economou et al., 1991**), lié principalement à la présence de composés phénoliques en grandes proportions dans cette huile essentielle. Le thymol, le carvacrol et le p-

Chapitre I : Aperçu bibliographique sur le genre *Thymus*

cymène-2, 3-diol isolés à partir de l'huile essentielle du Thym confirment également cette activité antioxydante (Ternes et al., 1995).

VII.1. Utilisation traditionnelle du Thym

- Contre les infections : le Thym est excellent contre la bronchite, la coqueluche, la pleurésie. L'infusion soigne les infections bénignes de la gorge et des bronches ;
- Le Thym est prescrit aux enfants asthmatiques. Il est efficace en cas de rhume des foins.
- Le Thym est prescrit aux enfants comme vermifuge ;
- Le Thym soulage les piqûres d'insecte à appliquer sur la peau en usages externes.
- On l'utilise en cas de douleurs sciatique ou rhumatismales ;
- Il soigne aussi l'herpès, le pied d'athlète, les aphtes, les mycoses, la gale et les poux (**Larousse des plantes médicinales, 2001**).

Le Thym est utilisé fréquemment par les populations autochtones grâce à ses diverses propriétés importantes. Cette plante aromatique très odorante, est utilisée dans la cuisine algérienne pour faire les différents plats, recommandée contre tous les types de faiblesse, et indiquée pour les crampes d'estomac, les inflammations pulmonaires et les palpitations, ainsi que les affections de la bouche, les contusions (lésion produite par un choc sans déchirure de la peau), et les accidents articulaires (**Madi, 2010**). Il est considérée aussi comme l'un des remèdes populaires les plus utiles et efficaces, dans le traitement des affections respiratoires « rhume, gripes et angine ». Il contribue également dans le nettoyage et la cicatrisation des plaies, et aussi l'expulsion des gaz intestinaux (**Haddouche, 2011**).

De nombreuses études semblent indiquer que certains extraits moléculaires de Thym (principalement des flavonoïdes) ont des propriétés anti-inflammatoires. Cette activité est due à la capacité de ces extraits à réguler la fonction du système immunitaire en inhibant l'activité des enzymes susceptibles de provoquer une inflammation (**Zeghad, 2009**).

Les flavonoïdes sont des puissants inhibiteurs de la prolifération des lymphocytes B et T. Cet effet peut être variable: en effet, les flavones (apigénine, lutéoline et 7,3' 4 hydroxyflavone) et les flavonols (kaempférol, quercétine et myricétine) inhibent la prolifération des lymphocytes T alors que seule la myricétine est active sur les lymphocytes B. L'explication est encore inconnue (**Zeghad, 2009**).

Chapitre I : Aperçu bibliographique sur le genre *Thymus*

L'effet antiprolifératif des flavonoïdes pourraient s'expliquer par leur capacité à inhiber l'activité de certaines protéines kinases (protéine Kinase C ou protéine tyrosine kinase). Par ailleurs, les flavonoïdes sont susceptibles de diminuer la libération d'histamine des basophiles et des mastocytes (**Benguerba, 2008**). Des recherches récentes ont démontré que les flavonoïdes, notamment les flavonols, peuvent prévenir la douleur en accélérant la réparation des tissus au niveau moléculaire. De manière spécifique, ils inhibent l'enzyme NOS responsable de la synthèse de l'oxyde nitrique, qui est déclencheur chimique de l'inflammation (**Madi, 2010**).

VIII. Principaux effets du Thym

a) Usage interne

- Stimulant général, physique et psychique de la circulation capillaire ;
- Apéritif ;
- Hypertenseur ;
- Antispasmodique, stomachique ;
- Balsamique, expectorant (modificateur des sécrétions) –Antiseptique intestinal, pulmonaire, génito-urinaire ;
- Stimulant de la leucocytose dans les maladies infectieuses, diurétique, sudorifique, emménagogue, carminatif, vermifuge et hypnotique léger (**Valnet, 1979**).

b) Usage externe

- Antiseptique et bactéricide (surtout essence peroxydée) ;
- Antivenimeux, antirhumatismal et parasiticide (**Valnet, 1979**).



Chapitre II : Généralités sur la toxicité

Chapitre II : Généralités sur la toxicité

I. Toxicologie

Elle étudie les effets nocifs des substances chimiques sur les organismes vivants. Elle s'intéresse à de nombreux domaines des activités humaines: agriculture, alimentation, pharmacie, environnement, etc. (Gilles, 2004).

I.1. Voies d'exposition aux produits toxiques

I.1.1. Voie respiratoire (inhalation)

Dans la majorité des milieux de travail, la voie respiratoire représente la principale voie d'entrée des xénobiotiques. La forte possibilité que l'air ambiant soit contaminé par des vapeurs, des gaz, des fumées, des poussières, etc. explique cette situation. Il suffit de penser notamment à l'inhalation de fumées de soudure.

L'absorption par le poumon est influencée par l'important volume d'air auquel un adulte est exposé quotidiennement (≈ 10000 à $20000L$), la très grande surface de la région alvéolaire ($\approx 80m^2$) et l'extrême minceur de la paroi alvéolaire ($\approx 1\mu m$) (Viau et Tardif, 2003).

I.1.2. Voie cutanée (peau)

La peau est une barrière imperméable qui recouvre toute la surface du corps et qui le protège. Cette enveloppe protectrice fait obstacle à la pénétration de nombreux contaminants. Toutefois, cette barrière n'offre pas une protection complète, car elle présente des failles, dont la base des poils et les pores. L'absorption cutanée est influencée par de nombreux facteurs tant physico-chimiques (ex : pureté, grosseur de la molécule, solubilité) qu'individuels (ex : hydratation de la peau, présence de lésions cutanées) et anatomiques (ex : endroit du corps mis en contact avec le toxique) (Gilles, 2004).

I.1.3. Voie digestive

Au niveau du tube digestif ce sont l'estomac et l'intestin (duodénum, intestin grêle) qui sont les principaux sites d'absorption. Dans l'estomac les acides faibles, à l'inverse des bases faibles, sont facilement diffusibles. Dans l'intestin ce sont les bases faibles qui sont les plus facilement absorbées. Des phénomènes de transport actif peuvent intervenir pour certains toxiques (thallium, plomb) (Tron et al., 2002).

Chapitre II : Généralités sur la toxicité

I.1.4. Autres voies

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

I.2. Cheminement d'un toxique dans l'organisme

I.2.1. Absorption

L'absorption est le processus de pénétration du produit dans le corps. C'est une étape importante car avant d'entrer dans le sang, le produit ne doit pas provoquer d'effets toxiques systémiques. L'absorption peut se produire à 3 endroits, principalement: le tube digestif (principalement dans l'estomac et les intestins), les poumons (au niveau des alvéoles) et la peau (au niveau de l'épiderme et du derme) (Tron et al., 2002).

I.2.2. Distribution

Lors de leur transport sanguin, les toxiques peuvent être liées aux hématies, aux composants plasmatiques, ou se trouver à l'état libre non liées dans le sang (Holmbergetal., 2000; Lauwerys, 2003).

I.2.3. Biotransformation

La biotransformation fait référence à un ensemble des réactions qui rendent la structure chimique d'un toxique (qui est initialement liposoluble) plus polaire (ionisable), donc plus soluble dans l'eau et ainsi plus facilement excrété dans l'urine. Le foie est le principal organe impliqué dans la biotransformation des toxiques (Viau et Tardif, 2003).

I.2.4. Excrétion

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme. L'excrétion peut se faire par voie rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait) (Gilles, 2004).

II. Effet toxique

II.1. Notion d'effet toxique

L'effet toxique est la capacité inhérente d'une substance chimique à avoir un effet nocif sur les êtres vivants et à en faire une substance dangereuse. Ainsi, l'effet néfaste est lié à la dose, à la voie d'absorption, au type et à la gravité des lésions ainsi qu'au temps nécessaire à l'apparition d'une lésion (Gilles, 2004).

Chapitre II : Généralités sur la toxicité

II.2.Relations dose-effet et relation dose-réponse

La relation « **dose-effet** » est la relation entre la dose et l'effet à l'échelle de l'individu (**Figure 3**). L'augmentation de la dose peut accroître l'intensité ou la sévérité d'un effet. Une courbe dose-effet peut être tracée pour l'ensemble de l'organisme, la cellule ou la molécule cible. Certains effets toxiques, comme la mort ou le développement d'un cancer, n'ont pas un caractère progressif: ils représentent des effets «**tout ou rien**» (**Holmberg et al., 2000**).

La relation « **dose-réponse** » désigne la relation entre la dose et le pourcentage d'individus présentant un effet spécifique (**Figure 4**). Lorsque la dose augmente, un plus grand nombre d'individus sont affectés dans la population exposée (**Holmberg et al., 2000**).

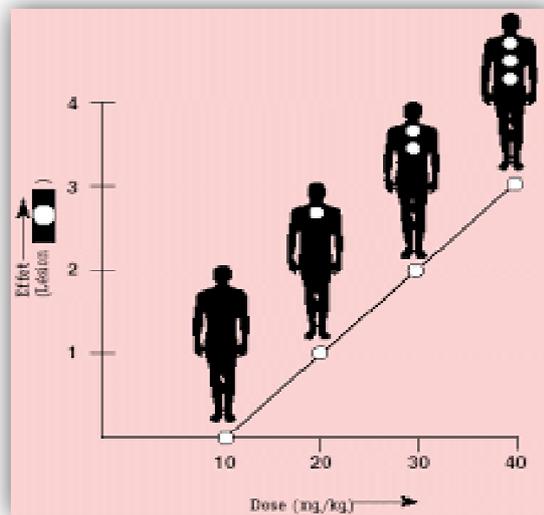


Figure 3 : Relation entre la dose et l'effet (Gilles, 2004).

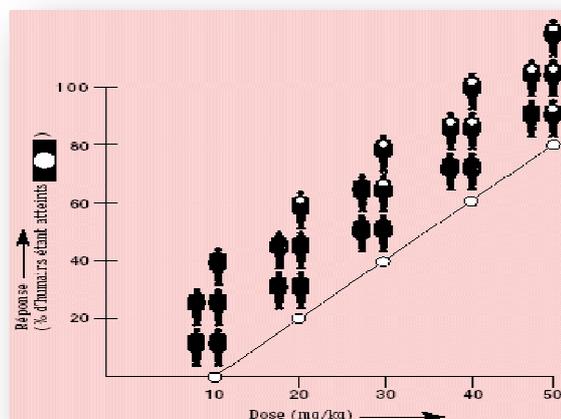


Figure 4 : Relation entre la dose et la réponse (Gilles, 2004).

II.3. Différentes formes de toxicité

L'Homme est constamment exposé à une toxicité soit aiguë, subaiguë ou encore chronique (Bismuth et al., 1987).

II.3.1. Toxicité aiguë

Elle se manifeste rapidement, voire immédiatement après un seul repas, ou dans une courte période de près de plusieurs repas. C'est l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique de la ou les substances actives contenues dans le médicament (Ruckebusch, 1981). Le terme toxicité orale aiguë est plus souvent utilisé en liaison avec les déterminations de la létalité et de la DL50.

La DL50 est définie comme la dose déterminée statistiquement qui, lorsqu'elle est administrée dans un test de toxicité aiguë, est susceptible de causer la mort de 50% des animaux traités sur une période donnée (Oliver, 1986).

II.3.2. Toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë implique des effets nocifs qui ne produisent pas immédiatement d'effets toxiques en raison d'une administration répétée. Des effets tardifs peuvent survenir à cause de l'accumulation du produit dans les tissus ou à cause d'autres mécanismes (OCDE, 1979). La substance à test est administrée quotidiennement, à différents niveaux de dose, à plusieurs groupes d'animaux. De manière générale, au moins trois groupes d'essai et un groupe témoin doivent être utilisés (OCDE, 2008).

II.3.3. 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. 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 (OCDE, 2009).

II.4. Comparaison entre la toxicité aiguë et chronique

Les mots «aiguë» et «chronique» peuvent être accolés à exposition, intoxication, toxicité et effets. Classiquement, on considère qu'il y a intoxication aiguë lorsque des effets

Chapitre II : Généralités sur la toxicité

biologiques surviennent après une période d'exposition à un contaminant ne dépassant pas 24 heures. L'intoxication chronique concernera une exposition réitérée de l'animal pendant une période de six mois ou plus. L'exposition de durée intermédiaire, généralement 13 semaines, déterminera l'intoxication sub-chronique (Viau et Tardif, 2003).

Il semble approprié d'utiliser les mêmes intervalles de temps pour définir le type d'intoxication subi par une population, même si la durée de vie moyenne des humains est de loin supérieure à celle des animaux de laboratoire. D'emblée, le type d'intoxication déterminera également la facilité ou la difficulté d'établir une relation causale entre une exposition et l'observation d'effets toxiques (Viau et Tardif ; 2003).

II.5. Description des manifestations toxiques par systèmes biologiques et quelques organes cibles

II.5.1. Hépatotoxicité

Il s'agit de dommages au foie. Tout comme le cœur et les poumons, le foie est l'organe le plus volumineux et le plus complexe du corps, il est impliqué dans le métabolisme des nutriments et de la plupart des xénobiotiques. C'est une cible pour de nombreux toxiques à cause de son important débit sanguin et de sa situation par rapport à la circulation sanguine (Gilles, 2004).

Tableau 3: Principaux effets toxiques observés sur le foie (Lu, 1992).

| Lésions hépatiques | Caractéristiques |
|--------------------|---|
| Stéatose | Elle correspond à l'envahissement du tissu par des graisses. Les toxiques agissent en bloquant l'élimination des triglycérides hépatiques dans le sang. |
| Nécrose | Elle suppose la destruction des hépatocytes et correspond généralement aux lésions aiguës |
| Cholestase | Diminution ou arrêt de l'écoulement de la bile par modification de l'excrétion biliaire |
| Cirrhose | Présence d'infiltrations de collagène dans la masse hépatique. |
| Hépatite | Manifestations cliniques de l'inflammation du foie. |

II.5.2. Néphrotoxicité

Chapitre II : Généralités sur la toxicité

C'est l'effet toxique sur le rein. Le rein joue un rôle capital dans le maintien de l'équilibre hydrique, électrolytique et acido-basique du corps et contribue à débarrasser le sang de ses impuretés, et notamment de certains toxiques (Gilles,2004). Les atteintes rénales concernent principalement le glomérule en diminuant la filtration, mais également les tubules proximaux qui concentrent les toxiques du fait de leur forte activité d'absorption et de sécrétion (Lu, 1992).

II.5.3.Neurotoxicité

C'est l'effet toxique sur le système nerveux(SN). Le SN est un ensemble de cellules spécialisées ou non dont l'unité fondamentale est le neurone. Les neurones assurent le transfert de l'information (influx nerveux) d'une partie du corps à une autre, afin d'assurer le fonctionnement interne de l'organisme et ses relations avec le milieu extérieur (Gilles, 2004). Les principaux effets toxiques sur le système nerveux sont résumés dans le tableau ci-après.

Tableau 4 : Diverses catégories d'effets neurotoxiques (Gilles, 2004).

| Effets toxiques | Caractéristiques |
|--|---|
| La dépression du système nerveux central | qui se manifestent à la suite d'une exposition à des solvants tels que le toluène et le xylène. |
| La neuropathie périphérique | affection du SNP qui peut être produite par des solvants tels que le n-hexane. |
| Le tétanos | qui consiste en des contractures musculaires et qui est causé par une toxine biologique produite par le <i>Clostridium tetani</i> . |
| La paralysie musculaire | causée par une toxine biologique produite par le <i>Clostridium botulinum</i> . |



Chapitre III: Toxicité des plantes médicinales

Chapitre III: Toxicité des plantes médicinales

I. Généralités

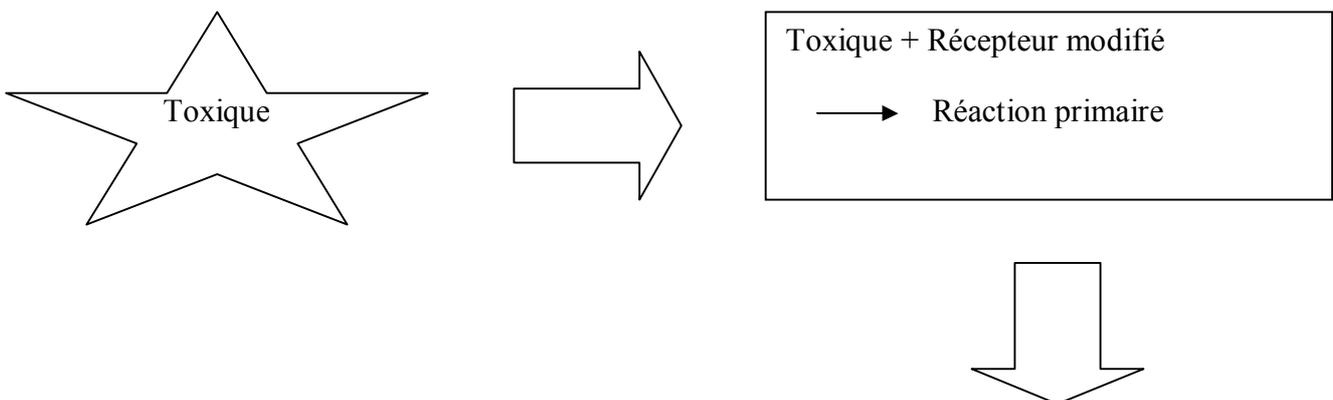
Les plantes médicinales toxiques contiennent des poisons ou des toxines qui peuvent induire des effets secondaires indésirables chez l'animal et l'Homme, lors de la consommation ou de l'administration à des fins thérapeutiques. En général, les plantes considérées comme toxiques pour l'Homme sont susceptibles d'être toxiques aux animaux aussi. Les réactions aux plantes toxiques peuvent aller de légères à graves, en fonction de l'âge et de la taille du patient, des facteurs de santé tels que les allergies et le montant de l'exposition.

Le premier rapport sur la toxicité des herbes provient de « Galen », un pharmacien et médecin grec qui a montré que les herbes ne contiennent pas seulement des composants médicinaux bénéfiques, mais peuvent également être constituées de substances nocives (**Cheng et Zhen, 2004**). Malgré les avantages qui en découlent à partir des plantes, certaines d'entre elles peuvent être toxiques. Cela peut entraîner une toxicité aiguë et la mort (**Stewart et al., 1999**).

II. Symptômes toxiques des plantes médicinales

Généralement, l'action d'une substance toxique peut être divisée en deux phases principales, comme illustré dans la **Figure 5**.

- **La phase cinétique** : implique l'absorption, le métabolisme, stockage temporaire, distribution. Un toxique est absorbé, détoxifié par des processus métaboliques et excrété sans aucun dommage.
- **La phase dynamique** : est divisée comme suit : le toxique réagit avec un récepteur ou un organe cible dans l'étape de réaction primaire, il y a une réponse biochimique et physiologique où des manifestations comportementales de l'effet du toxique se produisent (**Duncan et al., 1999**).



Chapitre III: Toxicité des plantes médicinales

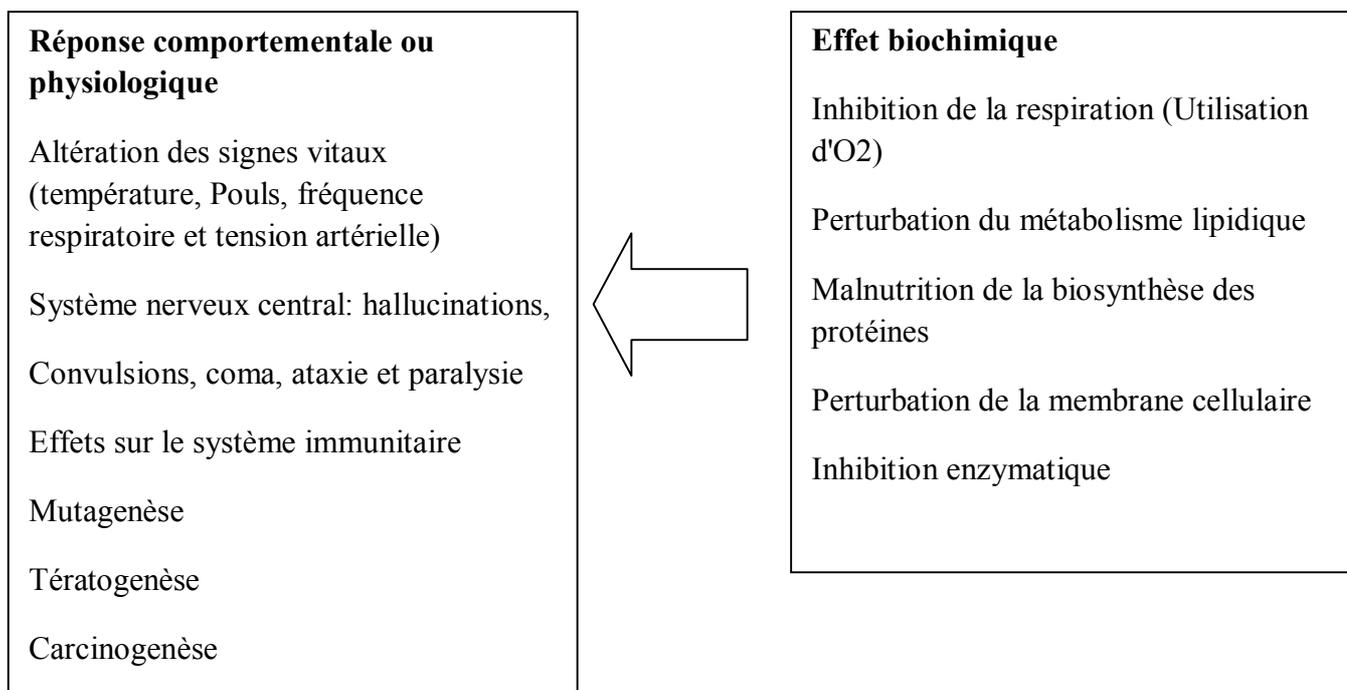


Figure 5: Principales étapes du processus global menant à une réponse toxique (**Manahan, 2003**).

Le processus toxicologique global décrit dans la **Figure5**, consiste en des réponses comportementales et physiologiques chez l'Homme et d'autres animaux après exposition à certaines plantes médicinales toxiques. Cette section est divisée sur la base de réponses dans les principaux tissus et organes. Les principaux systèmes considérés ici sont le système du tractus gastro-intestinal, le foie, les reins, la peau, le système sanguin et cardiovasculaire, le système nerveux et le système reproducteur (**Manahan, 2003**).

II.1.Symptômes du tractus gastro-intestinal

Le tractus gastro-intestinal répond à un certain nombre de substances toxiques, généralement par des douleurs, des vomissements. Ricin dérivé de l'huile de ricin *Ricinus communis* (*Euphorbiaceae*), est l'une des substances les plus toxiques connues et figure en très bonne place dans la liste des substances susceptibles d'être utilisées à des fins de bioterrorisme (**Farrell 1992**). D'autres membres de la famille des *Euphorbiaceae* tels que *Jatropha curcaset* *Jatropha multifida* contiennent également une toxalbumine, ce la conduit à un changement de (température, pouls, fréquence respiratoire et tension artérielle.).

- **Le système nerveux central:** hallucinations, convulsions, coma, ataxie et, effets de paralysie
- **Le système immunitaire :** Mutagenèse, Tératogenèse, Carcinogenèse.

Chapitre III: Toxicité des plantes médicinales

- **Effet biochimique** : Inhibition de la respiration, Perturbation du métabolisme des lipides, Malnutrition de la biosynthèse des protéines, Perturbation de la membrane cellulaire, Inhibition des enzymes (**Manahan , 2003**).

Un arbre indigène de la famille des *Euphorbiacées*, *Spirostachys africana*, par fois utilisé à des fins médicinales, est néanmoins très toxique, et l'utilisation du bois dans les feux sur lesquels la viande est grillée a entraîné une diarrhée sévère après avoir mangé la viande. Les esters diterpéniques toxiques trouvés dans les espèces d'*Euphorbia* provoquent une intoxication avec gastro-entérite sévère, des vomissements et des diarrhées coliques lorsqu'ils sont pris en interne (**Frohne et Pfander, 1984**).

II.2.Symptômes hépatiques

Les expériences sur les animaux ont également montré que certaines des plantes médicinales telles que *Thymus* (*Lamiacée*), *Hollarrhena antidysenterica* (*Apocynaceae*), *Aeglemarmelos* (*Rutaceae*) sont utilisées en médecine traditionnelle et ont récemment été signalées pour produire des lésions hépatiques (hépatotoxiques). La plante *Asteraceae* (*Callilepislaureola*), largement utilisée phytothérapie, induit une hépatotoxicité sévère, une néphrotoxicité et une hypoglycémie (**Haq., 2004**).

Les lésions hépatiques associées à l'utilisation de la phytothérapie varient d'une légère élévation des enzymes hépatiques à une insuffisance hépatique fulminante, nécessitant souvent une nouvelle greffe (**Maurer, 2013**). L'exposition aux alcaloïdes pyrrolizidiniques par l'utilisation de plantes médicinales, peut également être un facteur contribuant aux taux élevés de cancer du foie et de cirrhose observés en Afrique (**Kao et al., 1992**).

II.3.Symptômes cutanés et oculaires

Dans de nombreux cas, la peau et les yeux présentent des signes d'exposition à des substances toxiques. En règle générale, les deux principales caractéristiques cutanées observées comme signes d'empoisonnement sont (la couleur de la peau et le degré d'humidité de la peau). Le sumac vénéneux africain ou pynboom, *Smodingium argutum* (*Anacardiaceae*) provoque une dermatite allergique et un prurit chez les personnes sensibles. Cela se produit même lorsque l'individu passe juste près de l'arbre (**Vanet al ., 2002**). Comme les animaux, les personnes qui entrent en contact avec le latex laiteux très irritant du candélabre ou du naboom, *Euphorbia aingens*, et la haie de caoutchouc euphorbia, *Euphorbia tirucalli* (*Euphorbiaceae*), développent une irritation et une inflammation sévères, en particulier lorsque les muqueuses humides sont touchées (**Dratwa et al ., 1993**).

Chapitre III: Toxicité des plantes médicinales

II.4.Système sanguin et cardiovasculaire

Aujourd'hui, plus de 200 plantes contiennent des glycosides cardiaques et peuvent potentiellement altérer le système cardiovasculaire. Par exemple, la digitale *Digitalis purpurea* (*Plantaginaceae*) contient un cardioïde, la digoxine, qui est utilisée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive (Kellerman et al., 1996).

Plusieurs plantes, comme *Solanum nigrum* (*Solanaceae*) et le *Mercurialis Annu* (*Euphorbiaceae*), ont été signalé à détruire les globules rouges (GR) conduisant, ainsi, à une anémie (Blood et Radostits, 1989). Les effets de plusieurs doses de l'extrait éther de pétrole d'*Hygrophilie spinosa* (*Acanthaceae*) sur les paramètres hématologiques et biochimiques ainsi que les fonctions hépatorénales des souris normales, ont été évalués (Mazumdar , 1996).

II.5.Symptômes du système nerveux

Le système nerveux est toxicologiquement important en raison de dommages potentiels des neurotoxines qui l'attaquent. Les toxines nerveuses des plantes provoquent une variété d'effets du système nerveux central et périphérique. Le taxol est une molécule complexe appartenant à la classe des alcaloïdes qui provoque des troubles sanguins (Manahan, 2003).

Le mécanisme de la neurotoxicité du taxol implique la liaison à la tubuline. Cette liaison stabilise les microtubules et empêche leur dissociation, ce qui peut nuire au fonctionnement normal des cellules nerveuses. La température corporelle peut diminuer et une paralysie mortelle peut survenir (Steenkamp, 2005). Le système nerveux central répond généralement à l'empoisonnement en présentant des symptômes tels que convulsions, paralysie, hallucinations, coma et ataxie. Autres symptômes comportementaux des intoxications comprennent l'agitation, l'hyperactivité, la désorientation et le délire (Haq, 2004).

II.6.Symptômes rénaux et vésicaux

Les reins et la vessie sont la principale voie d'élimination des métabolites toxiques hydrophiles. La consommation de colchicine à partir de sources végétales, telles que *Colchicum autumnale* (*Colchicaceae*), produit un spectre de symptômes, notamment nausées, vomissements, diarrhée aqueuse, hypotension, bradycardie, anomalies électro cardiographiques, diaphorèse, alopecie, dépression médullaire, insuffisance rénale, nécrose hépatique, hémorragie aiguë, lésions pulmonaires, convulsions et décès (Furet et al ., 1986). Au début des années 1990, les femmes qui avaient reçu des traitements d'aristolochie dans une clinique de perte de poids en Belgique, ont développé des problèmes rénaux qui ont évolué vers une insuffisance

Chapitre III: Toxicité des plantes médicinales

rénale et, dans les années ultérieures, vers des anomalies excroissances dans leurs voies urinaires supérieures (**Haq, 2004**).



***Chapitre IV: Méthodes
d'étude des effets toxiques***

Chapitre IV: Méthodes d'étude des effets toxiques

I. Evaluation de la toxicité

I.1. Différents types d'études de la toxicité

L'évaluation de la toxicité est basée sur des études qualitatives (non mesurables) ou quantitatives (mesurables) adéquates. Il existe plusieurs types d'études qui nous permettent d'évaluer les effets des substances toxiques. Ils peuvent être divisés en quatre catégories (**Figure 6**) :

- les études épidémiologiques, qui comparent les études de cas;
- les études expérimentales *in vivo*, qui utilisent des animaux (ex : lapin, rat et souris) ;
- les études *in vitro*, effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules ;
- les études théoriques par modélisation (ex. : structure-activité) (**Gilles , 2004**).

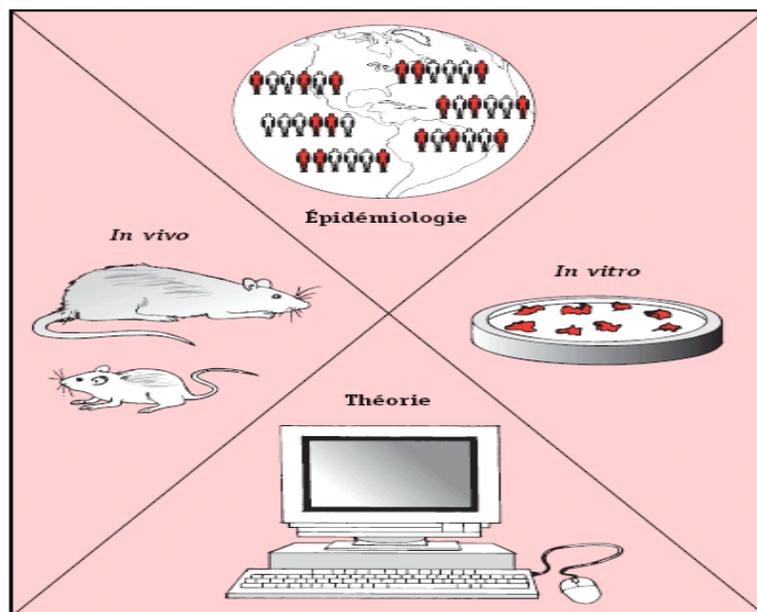


Figure 6 : Différents types d'études de la toxicité (**Gilles,2004**).

I.2. Etudes expérimentales *in vivo*

I.2.1. Etude de toxicité aiguë

La toxicité aiguë systémique se définit par des effets secondaires qui apparaissent à la suite d'une exposition unique, ou de plusieurs expositions, au cours de 24 heures après exposition par une voie spécifique (orale, cutanée, inhalation), à la suite d'une période d'observation de 14 jours(**Zuang et al.,2013**).Le test de toxicité aiguë par voie orale (ligne

Chapitre IV: Méthodes d'évaluation des effets toxiques

directrice OCDE 401), est réalisé le plus souvent chez les rats. Ce test permettait de définir la dose létale qui tue 50% des animaux testés (DL₅₀). D'autres tests permettant d'estimer le potentiel létal d'une substance, ont été développés *in vivo* chez l'animal (Zuang et al.,2013). Parmi ces méthodes : Méthode de Karber, Méthode de Lorker, et Méthode proposée.

I.2.1.1. Méthode de Karber

Cette méthode implique l'injection de différentes doses de substance d'essai, à divers groupes d'animaux de même espèce, qui comprennent chacun cinq animaux. Le premier groupe d'animaux est traité avec la substance d'essai dissoute ou diluée (par exemple, de l'eau ou une solution saline normale). Cependant, à partir du deuxième groupe reçoit des doses différentes de la substance d'essai. Les animaux de chaque groupe reçoivent des doses spécifiques, tandis que l'augmentation de dose progresse de groupe en groupe (à partir du groupe 2 qui reçoit la dose la plus faible). La moyenne d'intervalle d'un certain nombre de mortalité enregistrée dans chaque groupe et la différence de dose entre les groupes sont des paramètres clés de cette méthode (Turner, 1965).

La DL₅₀ est calculée en utilisant la méthode arithmétique de Karber, qui est la suivante:

$$LD_{50} = LD_{100} - \sum \left(\frac{a \times b}{n} \right)$$

Où, DL₅₀ = Dose létale médiane

DL₁₀₀ = dose minimale requise pour tuer 100%

a = différence de dose

b = mortalité moyenne

n = population du groupe (Turner, 1965).

I.2.1.2. Méthode de Lorker

Cette méthode comporte deux phases qui sont respectivement la phase 1 et 2.

❖ Phase 1

Cette phase nécessite neuf animaux. Les neuf animaux sont divisés en trois groupes de trois animaux chacun. Chaque groupe d'animaux reçoit différentes doses (10, 100 et 1000 mg/ Kg) de substance d'essai. Les animaux sont placés en observation pendant 24 heures pour surveiller leur comportement ainsi que si une mortalité survient.

Chapitre IV: Méthodes d'évaluation des effets toxiques

❖ Phase 2

Cette phase utilise trois animaux, qui sont répartis en trois groupes d'un animal chacun. Les animaux reçoivent des plus élevées (1 600, 2 900 et 5 000 mg/Kg) de substance d'essai, puis observés pendant 24 heures pour le comportement et la mortalité (**Lorke,1983**).

Ensuite, la DL_{50} est calculée par la formule:

$$LD_{50} = \sqrt{(D_0 \times D_{100})}$$

D_0 = Dose la plus élevée sans mortalité,

D_{100} = Dose la plus faible ayant produit la mortalité (**Lorker,1983**).

I.2.1.3. Méthode proposée

Cette méthode est divisée en étapes, le résultat de chaque étape détermine la prochaine étape à franchir (c'est-à-dire s'il faut terminer ou passer à l'étape suivante).

❖ Étape 1

C'est la première étape et cela nécessite quatre animaux. Ces animaux sont divisés en quatre groupes d'un animal chacun. Ensuite, différentes doses de la substance d'essai sont administrées aux différents animaux. Les animaux doivent être observés pendant 1 heure après l'administration, puis 10 minutes toutes les 2 heures d'intervalle pendant 24 heures. Les signes comportementaux de toxicité et de mortalité doivent être enregistrés. Lorsqu'aucune mortalité n'est enregistrée à ce stade, les tests doivent passer à l'étape 2(**Chinedu E et al.,2013**).

❖ Étape 2

Cette étape implique trois animaux, qui sont divisés en trois groupes d'un animal chacun. Différentes doses de la substance d'essai (supérieures à celles utilisées au stade 1) sont administrées aux différents animaux, puis observées pendant 1 heure après l'administration et périodiquement pendant 24 heures. Les signes comportementaux de toxicité doivent être notés ainsi que la mortalité. S'il n'y a pas de mortalité, les tests doivent passer à l'étape 3(**Chinedu E et al.,2013**).

❖ Étape 3

Cette étape nécessite également trois animaux qui sont répartis en trois groupes d'un animal chacun. Diverses doses élevées de substance d'essai (avec 5 000 mg/Kg comme la plus élevée) sont administrées aux différents animaux. L'observation se fait pendant 1 heure après l'administration puis 10 minutes toutes les 2 heures pendant 24 heures. Les signes de

Chapitre IV: Méthodes d'évaluation des effets toxiques

toxicité comportementale ainsi que la mortalité doivent être enregistrés. Il s'agit de la dernière étape de l'essai et lorsqu'aucune mortalité n'est enregistrée à ce stade, la DL₅₀ de la substance d'essai est dite supérieure à 5000 mg/Kg et présente donc un degré élevé de sécurité (Chinedu E et al.,2013).

❖ Comparaison des différentes méthodes

Tableau 5: Comparaison des différentes méthodes (Akhilaet al., 2007) .

| Paramètre | Méthode Lorker | Méthode dekarber | Procédé (nouveau) |
|-------------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| Précision des résultats | Incertain | Incertain | Exact |
| Nombre d'animaux | Peu | Beaucoup | Peu |
| Dépense | Modérée | Haute | Modérée |
| Simplicité du processus | Simple | Semble compliquée | Simple |
| Durée | Minimal | Minimal | Minimal |

I.2.2.Etude de toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë concerne les effets nocifs dus à 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 (OCDE, 1979).

La substance à tester est administrée quotidiennement à différents niveaux de dose à plusieurs groupes d'animaux. De manière générale, au moins trois groupes d'essai et un groupe témoin doivent être utilisés (OCDE, 2008).

Pour l'étude de la toxicité subaiguë, quatre groupes expérimentaux ont été constitués (6 animaux / groupe; 3 mâles et 3 femelles) comme suit: groupe témoin (traité par voie orale avec de l'eau distillée pendant une période de 30 jours) et des groupes d'essai(traités par gavage pendant 30 jours avec différentes doses d'extrait aqueux: 500, 1000 ou 2000 mg/Kg de poids corporel).Les doses pour le test de toxicité subaiguë ont été établies en tenant compte de la DL₅₀. Tout au long de traitement de 30 jours, les animaux ont été observés quotidiennement pour santé et signes cliniques de toxicité, Avec des poids corporels changeants ont été enregistrés les jours 0, 7, 14, 21 et 28 de l'expérience (OECD, 2008). À la fin de la période d'étude, tous les

Chapitre IV: Méthodes d'évaluation des effets toxiques

animaux ont été mis à jeun pendant la nuit avant le prélèvement sanguin. Des échantillons de sang ont été prélevés sur l'aorte abdominale, sous anesthésie avec de l'éther, dans deux types de tubes: l'un avec EDTA et l'autre sans additifs. Le sang anti coagulé (tube avec EDTA) a été analysé immédiatement pour les paramètres hématologiques. Le second tube a été centrifugé à 3000 tr/min à 4°C pendant 10 minutes, pour obtenir le sérum pour l'analyse biochimique. De plus, le foie et les reins ont été disséqués et pesés, et des coupes humides de ces organes ont été examinées histopathologiquement (**Loubna et al .,2020**).

I.2.3. Etude de toxicité subchronique

Le principe du test de toxicité subchronique est un dosage avec différents niveaux de concentration de la dose administrée quotidiennement à plusieurs groupes d'animaux pendant 28 ou 90 jours, et si nécessaire, un groupe satellite est ajouté pour voir si l'effet est retardé ou c'est un effet réversible. Pendant la période de traitement, les animaux sont observés tous les jours pour déterminer la toxicité. A la fin du test, tous les animaux survivants ont été autopsiés puis suivis dans chaque organe et tissu, ainsi que l'examen des paramètres hématologiques, de la biochimie clinique et de l'histopathologie. Le but de cette toxicité subchronique est d'obtenir des informations sur la présence ou l'absence d'effets toxiques indétectables en cas de toxicité aiguë. Les données sont probables après une exposition répétée à la période d'essai prescrite dans un temps spécifié, des informations qui ne provoquent pas d'effets toxiques (niveau d'effet indésirable non observé / NOAEL et étudient les effets cumulatifs et les effets de réversibilité de la préparation d'essai (**OCDE, 2014**).

I.2.4. Etude de 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. 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 (**OCDE, 2009**).

I.3. Formes d'intoxication

Les formes d'intoxication sont présentées dans le **Tableau** ci-après.

Chapitre IV: Méthodes d'évaluation des effets toxiques

Tableau 06 : Les formes d'intoxication (Gilles, 2004).

| Forme d'intoxication | Fréquence d'administration | Durée de l'exposition |
|----------------------|----------------------------|-----------------------|
| Aigue | Unique | < 24 heures |
| Subaigüe | Répétée | ≤1 mois |
| Subchronique | Répétée | De 1 à 3 mois |
| Chronique | Répétée | >3 mois |



PARTIE EXPERIMENTALE

***Chapitre I: Matériel et
méthodes***

Chapitre 1 : Matériels et méthodes

I. Objectif

La présente étude a été menée dans le but d'évaluer les effets toxiques de la plante du genre *Thymus* chez les souris. Les effets toxiques étudiés concernent la toxicité intestinale induite chez les souris, traitées par l'extrait méthanolique du thym, à la dose de 62,5 mg/Kg.

II. Matériel biologique de l'étude

Pour évaluer la toxicité aiguë de l'extrait méthanolique du thym, nous avons utilisé les organes de souris males de l'espèce (*Mus musculus*) conservés dans le formol et déposés au niveau du laboratoire pédagogique de Biochimie, Université Larbi Tébessi de Tébessa. Les souris sont fournies par l'institut Pasteur. Ce sont des mammifères de l'ordre des rongeurs largement utilisés dans divers domaines de la recherche.

-Les organes d'étude sont les intestins de souris provenant de trois lots :

- **Lot 1:** 4 souris recevant l'eau physiologique ;
- **Lot 2:** 4 souris recevant la solution de solubilisation de l'extrait méthanolique du thym ;
- **Lot 3:** 4 souris traités par l'extrait méthanolique du thym à la dose de 62,5 mg/Kg.

III. Matériels de laboratoire, produits et réactifs chimiques

➤ Grand matériel :

Distributeur de paraffine

Microtome

Etuve

Plaque chauffante

Plaque de coloration

Microscope optique

➤ Petit matériel :

Les flacons

Les pinces

Source de chaleur

Chronomètre

Chapitre 1 : Matériels et méthodes

Les lames

Les lamelles

Les cassettes d'inclusion

Barres de Leukart

➤ Produits et réactifs chimiques :

Baume de Canada

Xylène

Alcool

Picrofushine

Hématoxyline

Paraffine

Eau distillé

L'eau gélatinée.

VI. Technique histologique

VI.1. Prélèvement des organes

Les organes d'étude sont les intestins de souris males de l'espèce (*Mus musculus*), conservés dans le formol et déposés au niveau du laboratoire pédagogique de Biochimie, Université Larbi Tébessi de Tébessa.

VI.2. Fixation

La fixation a pour but la conservation des structures dans un état aussi proche que possible de leur état vivant, avec arrêt de toutes activités mitotique et enzymatique, ainsi que le durcissement de la pièce anatomique.

L'intestin est fixé dans un agent fixateur (le formol 10 %), pour l'utiliser coupé en petit morceau (**Photo 1**).



Photo 1 : Coupe d'intestin.

VI.3.Déshydratation

Le but de cette étape est d'éliminer l'eau intracellulaire, pour pouvoir réaliser une coupe fine, par la suite, sans perdre la structure cellulaire initiale au moment de la rupture de la membrane plasmique (sortie d'eau brutale). Ceci se fait par passage du prélèvement dans des bains d'alcool de concentrations croissantes (de l'alcool dilué à 70%, 96% jusqu'à 100%, alcoométrie croissante)(**Tableau 8, Photo 2**).

Tableau 7 : Pourcentage des bains d'alcool.

| | Bains d'alcool (%) | | |
|---------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 1 ^{er} bain | 2 ^{ème} bain | 3 ^{ème} bain |
| Organe : L'intestin | 70% | 70% | / |
| | 96% | 70% | / |
| | 100% | 100% | 100% |



Photo 2 : Bains d'alcool avec pourcentage croissant.

VI.4.Imprégnation

Cette étape se fait par le passage du prélèvement dans un liquide intermédiaire afin d'en éliminer les traces d'alcool absolu. On utilise dans cette étape d'imprégnation le xylène(**Photo 3**).



Photo 3 :Deux bains de xylène.

VI.5.Inclusion (passage de paraffine)

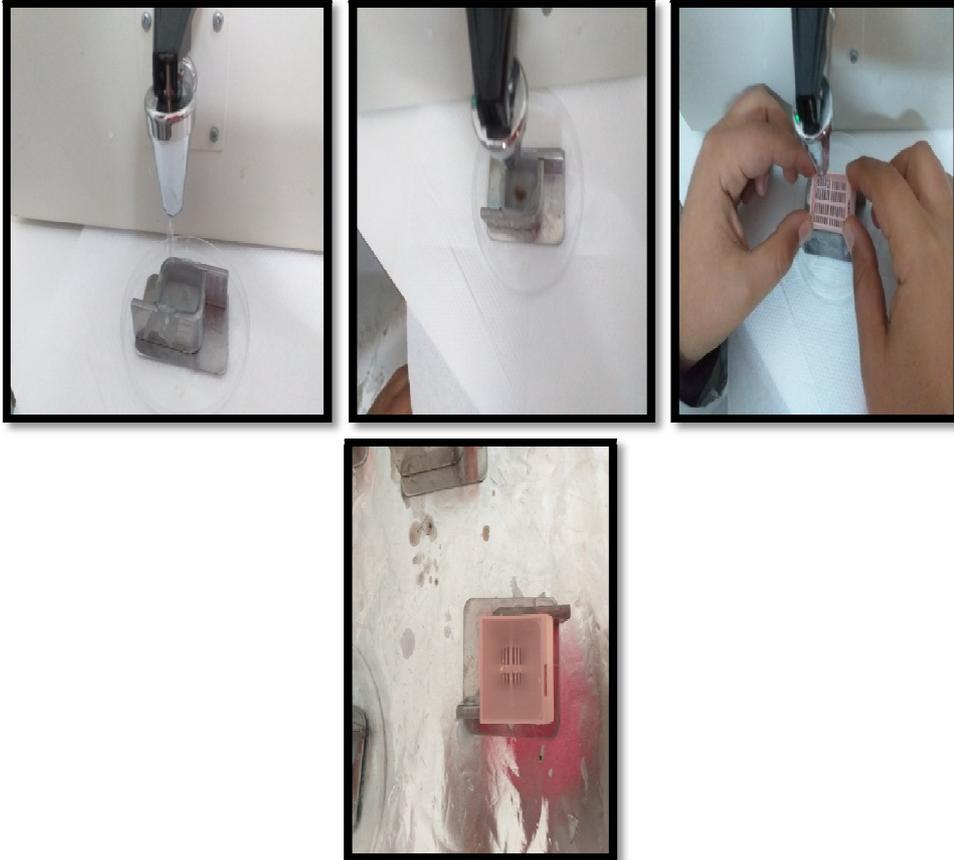
Elle a pour but de permettre la réalisation de coupes fines (d'une épaisseur de 5 μm) et régulières. Le milieu d'inclusion utilisé est la paraffine. Le prélèvement baigne dans de la paraffine fondue (chauffée à 60 °C pendant 2 h dans une étuve) et qui infiltre alors toutes les cellules(**Photo 4**).



Photo4 : Etuve de laboratoire.

VI.6.Mise en bloc

Après 2 heures d'inclusion, la paraffine liquide est coulée dans un petit moule en métal « Barres de Leuckart ». Après refroidissement, on se trouve alors en présence d'un bloc de paraffine dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est rigide en présence de paraffine solide dans l'espace intracellulaire de chaque cellule composant le tissu(**Photo 5**).



Photos 5 : Préparation des blocs.

VI.7.Confection des coupes histologiques

Le passage du bloc de paraffine dans un microtome permet de réaliser des sections de 5 μm disposées en séries régulières sous forme d'un ruban. La confection des coupes histologiques comporte alors 3 étapes (**Photo 6**):

- **L'étalement** : de segments de ruban de paraffine sur une lame de verre contenant un liquide d'étalement tel que l'eau albumineuse.

- **Le collage** : les lames de verre sont placées sur une plaque chauffante, réglée à une température de 40°C.

- **Le séchage** : nous éliminons l'excès d'eau gélatinée.

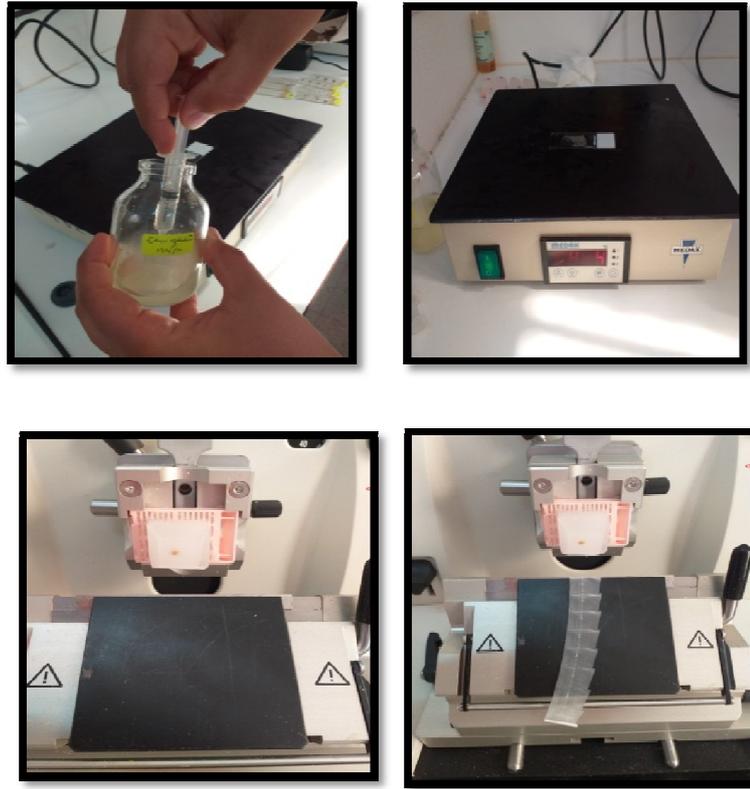


Photo6 : Confection des coupes histologiques.

VI.8.Réhydratation

La réhydratation permet l'élimination de la paraffine intracellulaire, en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degrés décroissant (**de l'alcool à 100% , 95 % jusqu'à l'alcool à 70 %**), puis dans de **l'eau distillée**.

VI.9.Coloration

Le but de la coloration est d'accentuer les contrastes afin de différencier les différents constituants tissulaires (noyau, membrane plasmique et cytoplasme).

➤ **Les étapes de coloration :**

- ✓ On met la lame dans l'hématoxyline ;
- ✓ Après nous mettons la lame dans l'eau pour faire le rinçage ;
- ✓ Puis nous passons au 2ème colorant le picrofushine ;
- ✓ On met la lame dans 2 bains d'alcool 100% puis dans un bain de xylène ;

VI.10.Montage et observation microscopique

Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique 'Baume de Canada'. On obtient, ainsi, une préparation histologique (une lame histologique) prête à être observée au microscope optique.



Chapitre II : Résultats et discussion

Chapitre II: Résultats et discussion

I. Résultats

I.1. Etude macroscopique

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire : la pièce est examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée (**Figure 9**).

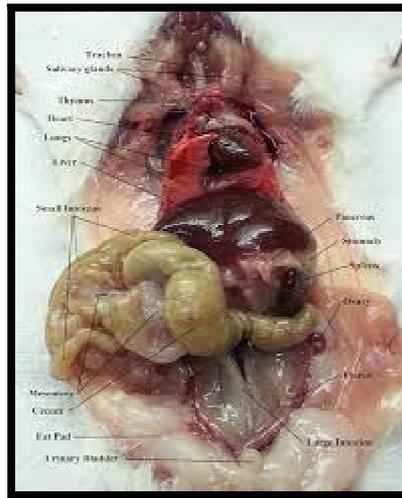


Photo 7: Aspect macroscopique des organes de la souris.

I.2. Etude microscopique

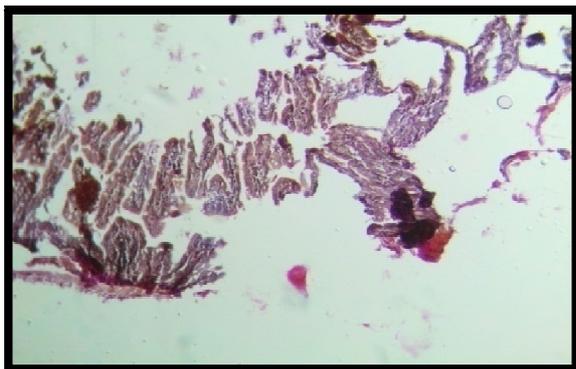
L'étude microscopique permet d'évaluer la toxicité aiguë de l'extrait méthanolique de thym.

❖ Résultat de l'essai limite à 62,5 mg/Kg

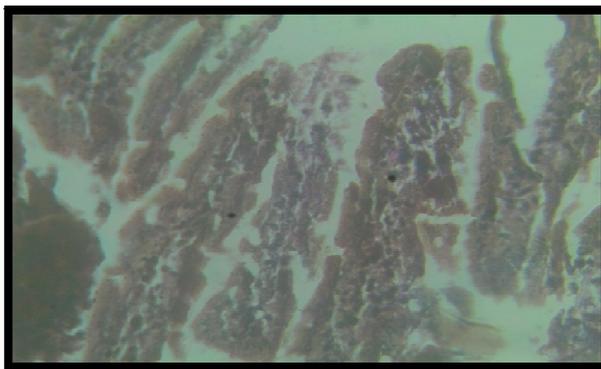
Les essais de la toxicité aiguë permettent d'évaluer les effets toxiques qui apparaissent dans un temps court. Le traitement de la souris avec une dose de 62,5 mg/Kg n'a entraîné aucun signe d'une toxicité.

❖ Résultats de l'étude histologique

Les **Photos** ci-après présentent les résultats de l'étude microscopique concernant la toxicité intestinale chez les souris.



Témoin négatif intestin × 10

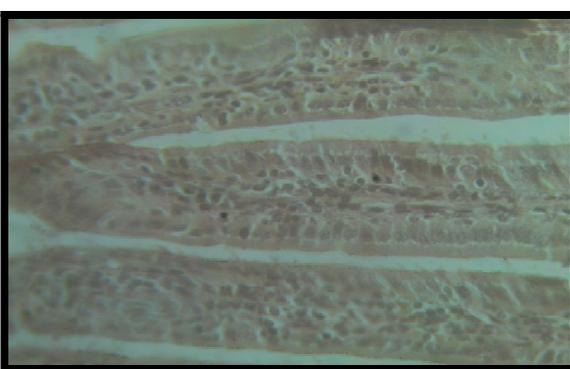


Témoin négatif intestin × 40

Photo 8 : Coupe histologique du tissu intestinal de souris témoin négatif.



Témoin positif intestin × 20



Témoin positif intestin × 40

Photo 9 : Coupe histologique du tissu intestinal de souris témoin positif.



La dose 26,5mg /kg × 20



La dose 62,5 mg/kg × 40

Photo 10 : Coupe histologique du tissu intestinal de souris traité avec l'extrait méthanolique du *thym* à la dose de 62.5mg/Kg.

Chapitre II: Résultats et discussion

Le **Tableau** ci-après présente les résultats des signes de la toxicité intestinale chez les souris.

Tableau 8 : Signes de la toxicité intestinale chez les souris.

| | Les signes de toxicité intestinale | | | |
|------------------|------------------------------------|----------|---------|---------|
| | Inflammation | Apoptose | Nécrose | Fibrose |
| Témoins négatifs | Aucun | - | - | - |
| Témoins positifs | Aucun | - | - | - |
| Souris traitées | Aucun | - | - | - |

Les résultats de l'examen histologique sont indiqués dans le **Tableau 8**. D'après ces résultats, on a remarqué que les intestins des souris mâles témoins sont normaux. Même aspect a été obtenu chez les souris traitées par l'eau physiologique et les souris traitées par l'extrait méthanolique de *thym*.

II. Discussion

Notre plante d'étude *Thymus* est une plante appartenant à la famille des *Lamiacées*, d'une large adaptation dans tout type de milieu et abondamment utilisée dans la médecine traditionnelle. Elle a de multiples propriétés antiseptiques, anti inflammatoires et vermifuges (**Hazzit et al., 2007**). Les huiles essentielles de cette plante présentent une composition chimique riche et variée, élucidée dans plusieurs études (**Amrati et al., 2010**). L'extrait de *Thymus* est un mélange complexe dont le principe actif responsable de l'activité antioxydante peut être soit une molécule, soit une combinaison de substances et les études de littératures sur *Thymus* révèlent la présence de plusieurs molécules connues par leurs capacités antioxydantes (**Djeddi et al., 2015; Zeghib et al., 2013**).

Les plantes médicinales généralement possèdent des effets bénéfiques, mais aussi il y a certaines plantes qui possèdent des effets toxiques à certaines doses. Nous constatons, d'après les résultats obtenus, que le témoin positif (contenant les souris gavées par la solution de solubilisation de l'extrait méthanolique) et le témoin négatif (contenant les souris gavées par l'eau physiologique), n'ont montré aucun signe de toxicité. Même résultat a été obtenu avec les souris traitées par l'extrait méthanolique de *Thym* à la dose de 62,5mg/kg, ce qui indique qu'il ne possède aucun effet toxique sur les souris. Aucun signe de toxicité n'a été noté : inflammation, apoptose, nécrose, fibrose. A la dose de 62,5 mg/Kg aucun changement visible n'a été constaté, ce qui confirme qu'à cette dose l'extrait méthanolique de *Thym* n'est pas toxique.

Chapitre II: Résultats et discussion

Des études menées en 2020 par (Oubih et al), sur la toxicité aiguë des extraits au méthanol et à l'éthanol de *Thymus leptobotrys*, n'ont montré aucune mortalité ou des signes cliniques de toxicité dans chaque groupe d'animaux, tout au long des quatorze jours d'étude. À 2000 mg/Kg, les souris n'ont montré aucun signe de changement dans les modèles de comportement ou pathologie indésirable ou perte de poids. Ce qui confirme parfaitement nos résultats obtenus avec l'extrait méthanolique du Thym. Les extraits au méthanol et éthanol de *T. leptobotrys* peuvent être classés comme catégorie 5 et sont considérés comme non toxiques par voie orale (Oubih et al, 2020). Nos résultats démontrent le rôle bénéfique du Thym sur la fonction intestinale.

Abderahim (2021) a étudié la toxicité subaiguë via l'administration de l'E.Br (l'extrait brut) et l'E. ETA(l'extrait aqueux)à des souris Swiss albinos par gavage à des doses de 50, 200, 500, 1000 et 2000 mg/Kg/jour, pendant 21 jours. Aucun signe visible de toxicité n'a été induit chez les souris testées dont la DL50 est déterminée supérieure à 2000 mg/Kg. D'autre part, l'évaluation de l'activité antioxydante in vivo a montré que l'administration de l'E. Br et l'E. EtA à des doses de 500 mg/Kg/jour pendant 21 jours, a augmenté le niveau du GSH et a diminué le taux de MDA dans le foie et le cerveau. De plus cette administration a augmenté significativement l'activité de CAT dans les reins. Par ailleurs, l'étude de l'effet hépato protecteur d'une supplémentation quotidienne d'E.Br à des doses de 100, 250 et 500 mg/Kg/jour, pendant six jours chez les souris contre CCl4, a montré que la dose 500 mg/Kg a diminué significativement l'ALT, AST, ALP et MDA et a augmenté le CAT et le taux de GSH. Les résultats obtenus de cette étude ont révélé que l'E.Br et l'E.EtA de *Thymus pallidus*, possèdent une activité antioxydante puissante à la fois in vitro et in vivo et que l'effet hépato protecteur s'est amélioré par suite à une supplémentation de E. Br. De plus, *Thymus pallidus* était non toxique en administration aiguë de ses extraits E.Br et E. ETA à des doses \leq 2000 mg/Kg, ce qui indique clairement les bénéfices potentiels de la plante pour la santé dans les préparations alimentaires et pharmaceutiques (Abderrahim, 2021).

Tous ces résultats sont donc conformes aux nôtres obtenus avec l'extrait méthanolique de *Thym*.



Conclusion

Conclusion

Le rôle des plantes dans la médecine traditionnelle est connu depuis fort longtemps, or, la recherche apporte les preuves scientifiques de leur efficacité, mais aussi de leur toxicité, reposant sur des données résultants de l'expérimentation *in vivo*. Parmi les plantes médicinales traditionnelles, il y en a celles qui peuvent être toxiques à de fortes doses ou après administration prolongée.

Notre étude s'est portée sur une espèce de *Thymus* qui appartient à la famille des *Lamiacées*, une des familles les plus importantes dans la flore Algérienne et les plus utilisées par les thérapeutes traditionnels.

Ce travail nous a permis de mettre en évidence l'effet de l'extrait méthanolique de Thym sur les souris. Les résultats obtenus ont montré l'effet bénéfique de cette plante. A la lumière des résultats obtenus, nous pouvons conclure que le gavage de l'extrait brut du Thym à la dose de 62,5 mg/Kg chez les souris mâles, n'a montré aucun signe de toxicité intestinale car :

- les cellules sont restées intactes, sans éclatement dans leur structure ;
- l'absence des points noirs (lymphocytes) sur la paroi d'intestin, ce qui préservée de l'inflammation.

En somme, plusieurs interrogations se posent, notamment, sur l'effet toxique du Thym. Malgré son efficacité et sa bénédicté chez les souris, il pourrait entraîner des risques ou des perturbations à fortes doses. Nous proposons donc :

- étendre les essais d'innocuité à la mesure de la toxicité (aiguë, subaiguë et chronique), la tératogenèse, la mutagenèse et la carcinogenèse ;
- augmenter l'effectif des souris pour une meilleure étude statistique.

Ces données d'efficacité et d'innocuité permettront de mieux juger le rapport bénéfice/risque de ce produit.



Références bibliographiques

« A »

- **Abdelli,W.(2017)**. Caractérisation chimique et étude de quelques activités biologiques des huiles essentielles de *Juniperus phoenicea* et de *Thymus vulgaris*. Thèse de doctorat 3ième cycle LMD, Microbiologie Appliquée, Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem 109p.
- Abderrahim, Benslama.(2021)**."Etude phytochimique et activités antioxydante et hépatoprotectrice des extraits de *Thymus pallidus*. Thèse de doctorat .Université Ferhat Abbas Sétif1."50-55 p
- **Akhila, J. S., Shyamjith, D., &Alwar, M. C. (2007)**.Acute toxicity studies and determination of median lethal dose. *Current science*, 917-920.p

« B »

- Bazylko A. &StrzeleckaH.(2007)**. Antioxidant activity of nine *Fabaceae* species growing in Serbia and Montenegro.*Fitoterapia.*, 79(3), 185-187.
- Benayache, Feryal. (2013)** Etude phytochimique et biologique de l'espèce *Thymus numidicus* Poiret .Universite Constantine 1 Faculte Des Sciences Exactes, 111 -155
- **Benkhniq, O., Zidane, L., Fadli, M., Elyacoubi, H., Rochdi, A., &Douira, A. (2010)**.Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). *Acta BotanicaBarcinonensia*, 191-216.
- **Benguerba A. (2008)** .Etude phytochimique et de la phase butanolique de l'espece*InulaCrithmoides*L. Mémoire de Magister. Phytochimie. Constantine Université Mentouri. 70-110
- **Bismuth, C., Baud, F., Fréjaville, P.P., Garnier, R. (1987)**.Toxicologie clinique. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 82, 785-793.
- **Blood DC etRadostits OM. (1989)**.Veterinarymedicine. London: Balliere Tindall, 66(12), 407
- **Bouhdid S., Idaomar M., Zhiri A., Baudoux D., Skali N.S.et AbriniJ.(2006)**.Thymus essentailoils : chemical composition and in vitro anatioxidant and antibacterial lactivities. Congrès international de biochimie, Agadir, Maroc,83 p in
- Boughrara, B.(2016)**.Inventaire et étude ethnobotanique et chimique des plantes à intérêts thérapeutique et nutritif du Parc national El- kala. Thèse de doctorat. université badjimokhtar-annaba, pin .56 P

Références bibliographiques

- **Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie et phytochimie, médicinales plantes Paris, Lavoisier 28, p in

« C »

- **Cheng ZF & Zhen C. (2004).** The Cheng Zhi-Fan collectanea of medical history. Beijing, China: Peking University Medical Press 98, p in

- **Chinedu, E., Arome, D., & Ameh, F. S. (2013).** A new method for determining acute toxicity in animal models. *Toxicology international*, 20(3), 224

- **Cosentino, S. C. I. G., Tuberoso, C. I. G., Pisano, B., Satta, M. L., Mascia, V., Arzedi, E., & Palmas, F. (1999).** In-vitro antimicrobial activity and chemical composition of Sardinian *thymus* essential oils. *Letters in applied microbiology*, 29(2), 130-135.

« D »

- **Dutertre J.M. (2011).** Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. Thèse doctorat d'état, Univ. Bordeaux Victor Segalen U.F.R des sciences médicales, France, 33-67 P

« E »

- **Economou, K. D., Oreopoulou, V., & Thomopoulos, C. D. (1991).** Antioxidant activity of some plant extracts of the family Labiatae. *Journal of the American Oil Chemists Society*, 68(2), 109-113.

« F »

- **Farrell M. (1992).** Poisons and poisoners, an encyclopaedia of homicidal poisonings. London: Robert Hale Publishers, p in

- **Frohne D & Pfander HJK. (1984).** A Colour Atlas of Poisonous Plants. *Archives of Emergency Medicine*, 1(4), 233. p

- **Furet, Y., Ernouf, D., Brechot, J. F., Autret, E., & Breteau, M. (1986).** Collective poisoning by flowers of *Laburnum*. *Presse médicale (Paris, France: 1983)*, 15(23), 1103-1104 p

« G »

Références bibliographiques

- Gilles la pointe, ph, D, 2004, commission de la santé et de la securité du travail du Quebec, 2^{ème} edition ,ISBN 2-551-22538-8 in

Gilles, G. (2004).Notions de Toxicologie. Québec : Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail du Québec 58, p.

-Gilman AG., Rall TW., Nies AS., Taylor P., editors. (1990).Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York, NY: Macmillan Publishing Company, 131 -70 p

- Ginseng.(2013). mr-ginseng.com/thym/, p Linda, N. E. C. I. B. (2016). *Etude de l'effet du Thymus numidicus sur la néphrotoxicité induite par l'alloxane chez la souris* (Doctoral dissertation).68 p

- Grieve M., (1931).A modern herbal, Vol. 2.A modern herbal, p ... Pearson, J., & Prendergast, H. D. (2001). Daemonorops, Dracaena and other Dragon'sblood. *Economic Botany*, 474-477.

« H »

-Haddouche K. (2011) : Etude de l'effet antibactérien des hulei essentielle de *Thymus ciliatusspcoloratus*. Mémoire de Master . Science des aliments . Tlemcen ; Université Abou BekrBelkaid p35

- Haraguchi, H., Mochida, Y., Sakai, S., Masuda, H., Tamura, Y., Mizutani, K., ...&Chou, W. H. (1996). Protection against oxidative damage by dihydro flavonols in Engelhardtia chrysolepis. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 60(6), 945-948.

- Haq, I. (2004).Safety of medicinal plants. *Pak J Med Res*, 43(4), 203-10.

-Hazzit, M., Baaliouamer, A., Veríssimo, A. R., Faleiro, M. L., & Miguel, M. G. (2009).Chemical composition and biological activities of Algerian Thymus oils.*Food chemistry*, 116(3), 714-721.

-Holmberg, B., Högberg, J., Johanson, G. (2000).La Toxicologie. Définitions et Concepts. InEncyclopédie de Sécurité et de Santé au Travail. Organisation Internationale du Travail, Genève11 ,p

« I »

-Iwu, M. W., Duncan, A. R., &Okunji, C. O. (1999). New antimicrobials of plant origin. *Perspectives on new crops and new uses*. ASHS Press, Alexandria, VA, 457-462.

« J »

-**Jeyakumar H, (2012).**Advances in food and nutrition research. First edition, singapore institute for clinical sciences, singapore oxford brookes university, uk, 74, 107-130

« K »

- **Kabouche, A., Kabouche, Z., & Bruneau, C. (2005).** Analysis of the essential oil of *Thymus numidicus*(Poiret) from Algeria. *Flavour and fragrance journal*, 20(2), 235-236.

-**Kahlouche R F. (2014).** Evaluation chimique et activité antibactérienne de quelques plantes médicinales d'Algérie. Thèse de doctorat, université de Constantine,88 p in

- **Kao, W. F., Hung, D. Z., Tsai, W. J., Lin, K. P., & Deng, J. F. (1992).**Podophyllotoxin intoxication: toxic effect of Bajiaolian in herbal therapeutics. *Human & experimental toxicology*, 11(6), 480-487.

-**Kellerman TS., Naude ´ TW.,Fourie N. (1996).**The distribution, diagnoses and estimated economic impact of plant poisonings and mycotoxicoses in South Africa. Onderstepoort J Vet Res 33,p.

-**Kharchoufa, L., Bouhrim, M., Bencheikh, N., El Assri, S., Amirou, A., Yamani, A., ...&Elachouri, M. (2020).** Acute and subacute toxicity studies of the aqueous extract from *haloxylon scoparium pomel* (*hammadascoparia* (pomel)) by oral administration in Rodents. *Bio Med Research International*, 2020.

-**Kholkhal F. (2014).** Etude phytochimique et Activité Antioxydante des extraits des composés phénoliques de *Thymus ciliatus sp colorants* et *sspeunciliatus*, These de doctorat .Produits naturels , Aspects nutritionnels et Activités Biologique . Tlemcen, Université Abou Bekr Belkaid, 105 p

« L »

- **Lakhdar L., (2015).** Evaluation de l'activité antibactérienne d'huiles essentielles marocaines sur *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* : Etude in vitro. Thèse de doctorat, Sciences Odontologiques, Université Mohammed V de Rabat, 6 ; 38-45p.

-**Larousse Encyclopédie des Plantes Médicinales, (2001).** Identification, préparations, soins, Paris 335p

Références bibliographiques

- **Lauwerys, R.R. (2003).** Toxicologie industrielle et intoxication professionnelles, Paris : Masson 89,p

Lorke, D. (1983). A new approach to practical acute toxicity testing. *Archives of toxicology*, 54(4), 275-287.

-**Lu, F.C. (1992).** Toxicologie : Données générales, procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. Paris : Masson,44-89 p.

« M »

-**Mata, A. T., Proença, C., Ferreira, A. R., Serralheiro, M. L. M., Nogueira, J. M. F., & Araújo, M. E. M. (2007).** Antioxidant and antia cetylcholin esterase activities of five plants used as Portuguese food spices. *Food chemistry*, 103(3), 778-786.

-**Manahan SE. (2003).**Toxicology in toxicological chemistry and biochemistry. 3rd ed. Boca Raton, FL: Lewis Publishers/CRC 157 -84

-**Morris D. (2011).**Botanical notebook.UoM Custom Book Centre,p Brahmi, F., Khodir, M., Mohamed, C., & Pierre, D. (2017).Chemical composition and biological activities of Mentha species. *Aromatic and medicinal plants-Back to nature*, 47-78.

-**MebarkiN. (2010).**Thèse de magistère.de chimie, Université–M’HamedBougara-Boumerdes,77 p

- **Maurer, H. H. (2008).**Toxicokinetics–variations due to genetics or interactions: basics and examples. *Current Contributions to Forensic and Clinical Toxicology*, 153-155.

- **Mazumdar, U. K., Gupta, M., &Maiti, S. (1996).** Effect of petroleum ether extract from Hygrophilaspinnosa on hematological parameters and hepatorenal functions in mice. *Indian journal of experimental biology*, 34(12), 1201-1203.

« N »

-**Naghbi F., Mosaddegh M., Motamed S.M., Ghorbani A. (2005).**Iranian Journal of Pharmaceutical Research,p Dababneh, B. F. (2008). Antimicrobial activity of selected Jordanian medicinal plant extracts against pathogenic microorganisms. *Journal of Food Agriculture and Environment*, 6(2), 134.

Références bibliographiques

- **Nickavar, B., Mojab, F., &Dolat-Abadi, R. (2005).** Analysis of the essential oils of two *Thymus species* from Iran. *Food chemistry*, 90(4), 609-611.

« O »

- **Oliver J. A. (1986).**Opportunities for using fewer animals in acute toxicity studies.In *Chemicals Testing and Animal Welfare (The National Chemicals Inspectorate)*.Sweden :Solna 48.P.

-**Özcan M& et Chalcha J. C. (2004).**Bulgarian journal of plant physiology.,55p

-**OCDE. (1979).** Résumé des considérations du rapport des groupes d'experts de l'OCDE sur la toxicologie à court et à long terme. In : *Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*. Paris,166 p

-**OCDE. (2008).** Étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. In : *Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*. Paris 43(1), 1-13. P

-**OCDE. (2009).** Études de toxicité chronique. In : *Lignes directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques*. Paris : OCDE .133P..

« P »

-**Palmer E. (1981)**A field guide to the trees of Southern Africa. 2nd ed. London/Johannesburg: Collins,27 p

« R »

-**Ruberto G., Biondi D., Ciana P (1993).**.,Geraci .Antimicrobial activity and chemical composition of essential oils from *Sicilian* aromatic plants. *Flavour and Fragrance J*, 87-94p.

-**Ruckebusch, Y. (1981).** Physiologie, pharmacologie, thérapeutique animale. Paris:Maloine 66.p.

« S »

-**Stewart, M. J., Moar, J. J., Steenkamp, P., &Kokot, M. (1999).** Findings in fatal cases of poisoning attributed to traditional remedies in South Africa. *Forensic science international*, 101(3), 177-183.

Références bibliographiques

- **Stahl-Biskup, E.** (1991). The chemical composition of *Thymus* oils: a review of the literature 1960–1989. *Journal of Essential Oil Research*, 3(2), 61-82.

-**Steenkamp PA. (2005).** Chemical analysis of medicinal and poisonous plants of forensic importance in South Africa. Ph.D. thesis, University of Johannesburg,28 p

Steenkamp, P. A. (2005). *Chemical analysis of medicinal and poisonous plants of forensic importance in South Africa* (Doctoral dissertation, University of Johannesburg).49p

« T »

- **Turner R.** *Screening Methods in Pharmacology*. New York: Academic Press; 1965. Acute toxicity: The determination of LD₅₀; p

- **Turner, R.** (1965). Acute toxicity: The determination of LD₅₀. *Screening methods in pharmacology*, 300, 28-40.

-**Tron, I., Piquet, O., Baert, A., Mouton, C. (2002).** Toxon Manuel de Toxicologie. Guide technique. ADEME: Angers.13-18-20 p

- **Tron, I., Piquet, O., Baert, A., & Mouton, C.** (2002). Toxon Manuel de Toxicologie. *Guide technique*. ADEME, Angers.67-74p

-**Takeuchi H., Lu Z. G. etFujitaT. (2004).**..Bioscience, biotechnology and biochemistry,p

-**Ternes W., Gronemeyer H., Schwarz K (1995).** Determination of p-cymene-2,3-diol, thymol and carvacrol in différent food stuffs. *Z. Lebns. Unters.Forsch.*,17p

« V »

-**Van Wyk B-E., Van Heerden FR., Van Oudtshoorn B. (2002).** Poisonous plants of South Africa. Arcadia, Pretoria: Briza Publications, 120p

-**Vanherweghem JL., Depierreux M., Tielemans C., Abramowicz D., Dratwa M., Jadoul M., et al.**(1993)Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet*, 83p

Viau, C.andTardif,R.(2003).Toxicologie. In : Environnement et santé publique –fondements etpratiques. Paris.25-43 p

Références bibliographiques

-**Valnet J., (1979).** Aromathérapie traitement des maladies par les essences des plantes. France, Brodar et Taupin, 200 p

« Y »

-**Yakhlef G. (2010).** Etude de l'activité biologique des extraits de feuilles de *Thymus vulgaris* L. et *laurusnobilis* L. Mémoire de Magister . Biochimie Appliquée .Batna : université El hadj Lakhdar 105p

-**Yano, Y., Satomi, M ., Oikawa, H. (2006).** International J Food Microbiology.66p

« Z »

- **Zeghad N. (2009)** . Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmerinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne. Mémoire de Magister. Biotechnologie végétale. Constantine: Université Mentouri Constantine 99 p

- **Zeghib A., Laggoune S., Kabouche A., Semra Z., Smati F., Touzani R and Kabouche Z.(2013)** . Composition, antibacterial and antioxidant activity of the essential oil of *Thymus numidicus* Poiret from Constantine (Algeria).Der Pharmacia Lettre.6. .206-210p

-**Zenasni L. (2014)** .Etude de polymorphisme chimique des huill essetielles de *Thymus satureioides* Coss et d'*Origanum compactum* Benth et du genre *Nepeta* et évaluation De leur propriété anti bactérienne These de doctorat en Biochimie-pharmacologie. Rabat :université Mohammed v-Agdal,2 .213 p

- **Zuang V, Schäffer M, Tuomainen AM, et al.** EURL ECVAM progress report on the development, validation and regulatory acceptance of alternative methods (2010-2013). Ispra: JCR Scientific and policy Reports; 2013;79-90 p.