



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur
et de la recherche scientifique

Université des Frères Mentouri Constantine
Institut des Sciences vétérinaires

N° d'ordre : 149/DS/2018

Série :03/Vete/2018

Thèse

Présentée pour obtenir le diplôme de
Doctorat *es science* en sciences vétérinaires

Option : Pharmacologie

Par : BACHTARZI KARINA

Evaluation du potentiel pharmacologique et hépatotoxique du *Teucrium polium* L.

Membre du jury

Président

E BERERHI Professeur Université *Frères Mentouri Constantine*1

Examineurs

Z MAMMERI Maître de Conférences « A » Université de Constantine 1

Z. DJERROU Maître de Conférences « A » Université de Skikda

A MESSAI Maître de Conférences « A » Université Biskra

Directeur de thèse

Y HAMDI PACHA Professeur Université *Frères Mentouri Constantine*

2017-2018

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mon respect et ma reconnaissance à :

A Mon directeur de thèse Monsieur Hamdi Pacha Youcef

Professeur, à l'Institut des Sciences Vétérinaires ,Université Constantine 1

Tout au long de ce travail, il a su m'apporter un soutien constant, une disponibilité, une écoute, une confiance et des conseils précieux et avisés à la hauteur de ses compétences et de ses réelles qualités humaines.

Monsieur Bererhi el Hacene

Professeur à l'Institut des Sciences Vétérinaires, Université Constantine 1

qui m'a fait l'honneur de présider ce jury Hommage respectueux.

Madame Mammeri Zeineb

Maitre de conférences A, à la Faculté des sciences de la nature et de la vie,

département de biologie animale, Université de Constantine 1

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Monsieur Djerrou Mohamed Zoheir

Maitre de conférences A, au département des sciences naturelles et de la vie

Université 20 août 1955 Skikda

qui a bien voulu examiner ce travail,

Monsieur Messai Ahmed

Maitre de conférences A, à Université Mohamed Khider de Biskra

qui m'a fait l'honneur en acceptant de participer à ce jury.

REMERCIEMENTS

Au Pr. Bererhi El Hacene directeur de notre Institut, son encouragement à finir un travail commencé il y a longtemps, ses orientations et sa gentillesse

Au Pr. KABOUIA Rachid, Institut des sciences vétérinaires pour ses encouragements pour me pousser à soutenir cette thèse.

Au Pr Belkhir Abdmalik, professeur au Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Constantine 3, Pour sa disponibilité, sa patience et ses conseils précis et avisés.

A Mademoiselle Dib Amira Institut des sciences vétérinaires qui m'a accompagné, écouté, soutenu, aidé, conseillé ou supporté, lu, relu et corrigé au cours de la réalisation de ce travail,

Mademoiselle Nedjouia Lakhdara, Institut des sciences vétérinaires pour son aide dans la correction si attentive et précise de ce manuscrit, sa disponibilité, sa gentillesse et sa bonne humeur.

A Mesdames Riachi Foula et Djaalab Hadria le duo inséparable pour vos encouragements

A toute l'équipe du laboratoire de recherche pharmacotoxicologie

A mademoiselle Kohil Karima et nos séances de photographies

A Madame Allaoui Assia pour son soutien au suivant.....

À tous les enseignants de l'Institut des sciences vétérinaires, notamment celles et ceux qui m'ont proposé leur aide ou présenté leur soutien sincères remerciements

DEDICACES

A la mémoire de mes parents

A la mémoire de ma sœur Assya

A la mémoire de mon beau père

A Anis,
Pour son soutien, son aide et sa grande patience

A Slimane et Lila,
Mes rayons de soleil

A ma sœur Feryal et à ses filles Yasmine, Serine
et la bruyante Rayel

A mon frère Fayçal ,sa femme et à ses fille Dyna et
Doriane

A beya et Mehdi mes petits amours

TABLE DES MATIERES

| | |
|------------------------------|---|
| Liste des abréviations | I |
|------------------------------|---|

| | |
|---|----|
| Liste des tableaux et des figures | IV |
|---|----|

PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 : Phytothérapie et ethnobotanique

| | |
|--|---|
| 1.1 Historique de la phytothérapie à travers les siècles | 1 |
| 1.1.1. La première trace de l'utilisation des plantes médicinales..... | 1 |
| 1.1.2. L'empire gréco romain | 2 |
| 1.1.2.1. La Grèce antique | 2 |
| 1.1.2.2. L'empire romain | 2 |
| 1.1.3. Le Moyen-âge..... | 3 |
| 1.1.4. La renaissance du savoir Européen..... | 3 |
| 1.1.5. L'ère scientifique..... | 4 |
| 1.2. Définition | 4 |
| 1.3. Les différentes pratiques de la phytothérapie | 5 |
| 1.3.1. La pratique traditionnelle | 5 |
| 1.3.2. La pratique basée sur les preuves scientifiques | 5 |
| 1.4. Intérêts de la phytothérapie | 5 |
| 1.5. Limites et risques de la phytothérapie | 6 |
| 1.5.1. Toxicité intrinsèque des plantes | 6 |
| 1.5.1.1. Effets indésirables | 6 |
| 1.5.2. Intoxications | 7 |
| 1.5.2.1. Surdosage..... | 7 |
| 1.5.2.2. Substitution de plantes médicinales par des plantes toxiques..... | 7 |

| | |
|---|-----------|
| 1.5.3. Contamination par des substances non végétales | 7 |
| 1.5.4. Risque d'interaction entre les plantes médicinales et les médicaments | 8 |
| 1.5.4.1. Interactions pharmacocinétiques | 8 |
| 1.5.4.2. Interactions pharmacodynamiques | 8 |
| 1.6. Contre-indications et précautions d'emploi des plantes médicinales..... | 8 |
| 1.6.1. Pathologies | 8 |
| 1.6.2. Grossesse | 8 |
| 1.6.3. Allaitement | 9 |
| 1.6.4. Chez les enfants | 9 |
| 2. L'ethnobotanique..... | 9 |
| 2.1. L'apport structurant de l'Ethnobotanique pour la phytothérapie..... | 9 |
| 2.1.1. Définition de l'Ethnobotanique..... | 9 |
| 2.1.2. Méthodologie des études ethnobotaniques..... | 9 |
| 2.1.3. Importance des études ethnobotaniques..... | 9 |
| 2.1.4. Méthodes quantitatives d'analyse des données : utilisation des indices en ethnobotanique quantitative..... | 10 |
| CHAPITRE 2 : Monographie du <i>Teucrium polium</i>._____ | |
| 2.1. Etude botanique et pharmacologique du <i>Teucrium polium</i> L..... | 12 |
| 2.1.1. Généralités..... | 12 |
| 2.1.2. Nom de la plante | 12 |
| 2.1.3. Taxonomie..... | 12 |
| 2.1.4. Description de la plante | 13 |
| 2.1.5. Habitat et distribution géographique..... | 13 |
| 2.1.6. Composition chimique..... | 14 |
| 2.1.7. Propriétés pharmacologique..... | 15 |

| | |
|--|----|
| 2.1.8. Utilisation traditionnelle..... | 15 |
| 2.1.9. Toxicité | 16 |
| CHAPITRE 3 : Anatomie et fonction du foie <hr/> | |
| 3.1. Anatomie du foie | 18 |
| 3.2. Structure et organisation fonctionnelle | 18 |
| 3.3. Vascularisation sanguine | 20 |
| 3.4. Structure microscopique | 21 |
| 3.4.1. Les cellules hépatiques..... | 21 |
| 3.4.1.1. Les cellules non parenchymateuses..... | 21 |
| 3.4.1.2. Les hépatocytes | 22 |
| 3.5. Structure macroscopique | 23 |
| 3.6. Fonctions du foie | 24 |
| 3.6.1. Des fonctions métaboliques..... | 25 |
| 3.6.2. Des fonctions de détoxification | 25 |
| Chapitre 4 : Les atteintes hépatiques et plantes toxiques <hr/> | |
| 4.1. Les différentes atteintes hépatiques iatrogènes | 26 |
| 4.1.1. Définitions..... | 26 |
| 4.1.1.1. Insuffisance hépatocellulaire..... | 26 |
| 4.1.1.2. Encéphalopathie Hépatique (EH)..... | 27 |
| 4.1.1.3. Hépatite fulminante..... | 28 |
| 4.1.1.4. Cirrhose..... | 28 |
| 4.1.1.5. Hypertension portale..... | 28 |
| 4.1.1.6. Tumeurs hépatique..... | 28 |
| 4.1.1.7. Cytolyse..... | 28 |

| | |
|---|-----------|
| 4.1.1.8. Hépatite..... | 29 |
| 4.1.1.9. Stéatose..... | 29 |
| 4.1.1.10. Cholestase (Stase biliaire)..... | 29 |
| 4.1.1.11. Lithiase biliaire..... | 30 |
| 4.1.1.12. La phospholipidose..... | 30 |
| 4.1.2. Marqueurs biologiques pour évaluer l'hepatotoxicité..... | 30 |
| 4.1.2.1. Les Transaminases..... | 30 |
| 4.1.2.2. La Bilirubine..... | 31 |
| 4.1.2.3. Les Phosphatases alcalines..... | 31 |
| 4.1.2.4. La GammaglutamylTranspeptidase..... | 31 |
| 4.1.2.5. Electrophorèse des protéines sériques (EPP), dosage pondéral des immunoglobulines..... | 32 |
| 4.1.2.6. L'Albumine..... | 32 |
| 4.1.2.7. La prothrombine et facteurs de coagulation..... | 32 |
| 4.1.2.8. Cholestérol..... | 32 |
| 4.2. Plantes et hepatotoxicité | 32 |
| 4.2.1. Facteurs spécifiques d'hépatotoxicité de la phytothérapie | 33 |
| 4.2.2. Principales plantes responsables d'hépatotoxicité..... | 33 |
| 4.2.2.1. Alcaloïdes de la pyrrolizidine..... | 34 |
| 4.2.2.2. Germandrée petit-chêne (<i>Teucrium chamaedrys</i>)..... | 34 |
| 4.2.2.3. Chardon à glu (<i>Atractylisgummifera</i>) | 34 |
| 4.2.2.4. Herbes chinoise..... | 34 |
| 4.2.2.5. Chélidoine (<i>Chelidoniummajus</i>)..... | 34 |
| 4.2.2.5. Séné (<i>Cassia angustifolia</i>)..... | 35 |
| 4.2.2.6. Valériane (<i>Valerianaofficinalis</i>) et Euphytose..... | 35 |

| | |
|---|----|
| 4.2.2.7. Huiles essentielles | 35 |
| PARTIE 2 : PARTIE EXPERIMENTALE | |
| ENQUETE ETHNOBOTANIQUE _____ | |
| 1. Introduction | 37 |
| 2. Matériel et méthodes | 37 |
| 2.1. Pré- Enquête..... | 37 |
| 2.2. Présentation de la zone d'étude..... | 38 |
| 2.3. Méthodologie..... | 40 |
| 2.4. Traitement des données..... | 40 |
| 2.4.1. Niveau relatif de popularité (Relative Popularity Level: RPL) | 41 |
| 2.4.2. Valeur de consensus pour une partie delaplant..... | 41 |
| 2.4.3. Indice de fidélité (Fidelity level (FL) | 42 |
| 3. Résultats | 42 |
| 3.1. Description de la population des Informateurs | 42 |
| 3.1.1. Âge..... | 42 |
| 3.1.2. Le sexe..... | 42 |
| 3.1.3. Niveau d'instruction..... | 44 |
| 3.1.4. Ancienneté dans la phytothérapie..... | 44 |
| 3.1.5. Origine du savoir des informateurs..... | 45 |
| 3.2. Informations concernant l'utilisation du <i>Teucrium polium</i> L..... | 46 |
| 3.2.1. Connaissance de la plante..... | 46 |
| 3.2.2 Vente de la plante | 47 |
| 3.2.3. Les noms vernaculaires désignant <i>Teucrium polium</i> L..... | 47 |
| 3.2.4. Parties de <i>Teucrium polium</i> L. utilisées en médecine traditionnelle..... | 47 |

| | |
|---|----|
| 3.2.4.1. Calcul de la valeur de consensus pour une partie de la plante (Consensus value for plant (CCP))..... | 48 |
| 3.2.5. Mode de préparation de la plante..... | 49 |
| 3.2.6. Dose utilisée..... | 49 |
| 3.2.6.1. Indication thérapeutique de <i>Teucrium polium</i> L. cités par les informateurs | 49 |
| 3.2.6.2. Calcul d'Indices de fidélité des principales indications thérapeutiques de <i>Teucrium polium</i> L..... | 51 |
| 3.2.6.3. Calcul de l'indice Niveau relatif de popularité du <i>Teucrium polium</i> L. (RPL)..... | 52 |
| Discussion | 54 |
| Conclusion | 58 |

CHAPITRE 2

PARTIE 1 : TOXICITE AIGÛE

| | |
|--|----|
| 1. Introduction | 60 |
| 2. Matériel et méthodes | 60 |
| 2.1. Matériel | 60 |
| 2.1.1. Le matériel végétal..... | 60 |
| 2.1.2. Matériel biologique (animaux)..... | 61 |
| 2.2. Méthodologie | 61 |
| 2.2.1. Préparation de l'extrait brut aqueux | 61 |
| 2.2.2. Protocole d'évaluation de la toxicité aigüe de l'extrait aqueux du <i>Teucrium polium</i> | 62 |
| 2.2.3. Observation..... | 63 |
| 2.2.4. Calcul de la DL ₅₀ | 63 |
| 2.2.4.1. Méthode graphique ou méthode de Milleret Tainter(1944), Valette, 1972..... | 63 |
| 2.2.4.2. Méthode par le calcul ou méthode de Dragstedt et Lang(1957)..... | 64 |
| 3. Résultats | 65 |
| 3.1. Le comportement des animaux | 65 |

| | |
|---|----|
| 3.2. Détermination de la DL₅₀ | 65 |
| 3.2.1. Méthode par le calcul ou méthode de Dragstedt et Lang | 66 |
| 3.2.2. Méthode graphique ou méthode de Miller et Tainter | 66 |
| 4. Discussion | 69 |
| 5. Conclusion | 70 |

CHAPITRE 2

PARTIE 2 : TOXICITE SUB-CHRONIQUE

| | |
|--|----|
| 1. Introduction | 71 |
| 2. Matériel et méthodes | 71 |
| 2.1. Matériel | 71 |
| 2.1.1. Matériel végétal..... | 71 |
| 2.1.2. Matériel biologique (animaux)..... | 71 |
| 2.2. Protocole expérimental | 72 |
| 2.2.1. Méthode d'observation et d'examen | 72 |
| 2.2.2. Prélèvements sanguins..... | 72 |
| 2.2.2.1. Examen hématologique | 73 |
| 2.2.2.2. Examen biochimique..... | 73 |
| 2.2.3. Réalisation des coupes histologiques | 73 |
| 2.2.3.1. Calcul du poids relatif des organes | 73 |
| 2.2.3.2. Conservation et réalisation de coupe histologique | 73 |
| 2.3. Analyses statistiques | 74 |
| 3. Résultats | 75 |
| 3.1. Comportement des animaux | 75 |
| 3.2. Evolution pondérale des animaux | 75 |
| 3.3. Observation macroscopique des organes | 77 |

| | |
|--|------------|
| 3.3.1. Le foie | 77 |
| 3.3.2. Le rein | 77 |
| 3.4. La masse relative des organes | 78 |
| 3.4.1. Le foie..... | 78 |
| 3.4.2. Les reins..... | 79 |
| 3.5. Effet de l'extrait brut sur les paramètres biochimiques..... | 81 |
| 3.5.1. Les transaminases..... | 81 |
| 3.5.2. Le cholestérol | 83 |
| 3.5.3. Les triglycérides..... | 85 |
| 3.5.4. Les protéines | 86 |
| 3.5.5. Le glucose | 87 |
| 3.5.6. L'urée et la créatinine | 88 |
| 3.6. Données hématologiques | 91 |
| 3.6.1. Les globules rouges | 92 |
| 3.6.2 Les globules blancs | 93 |
| 3.6.3. Hémoglobine | 93 |
| 3.6.4. L'hématocrite..... | 94 |
| 3.7. Histopathologie..... | 95 |
| 3.7.1. Histopathologie du foie..... | 96 |
| 3.7.2. Histopathologie des reins..... | 97 |
| 4. Discussion..... | 98 |
| 5. Conclusion | 104 |
| <hr/> | |
| CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES..... | 105 |

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 108

ANNEXES

LISTE DES ABREVIATIONS

% : Pourcentage

C° : Celsius

ALAT : Alanine-aminotransféras

ANOVA : Analyse de la variance

ASAT : Aspartate-aminotransférase

BHE : la barrière hématoencéphalique

C : Congestion

CHOL : Cholestérol

CPP : Valeur de consensus pour une partie de la plante (Consensus value for plant part)

CREA : Créatinine

CV : Congestion Vasculaire

CYP: cytochrome

D1 : Dose 1

D2 : Dose 2

D3 : Dose 3

DL₀ : Dose létale entraînant 0% de mort dans une population

DL₁₀₀ : Dose létale entraînant 100% de mort dans une population

DL₁₆ : Dose létale entraînant 16% de mort dans une population

DL₅₀ : Dose létale entraînant 50% de mort dans une population

DL₈₄ : Dose létale entraînant 84% de mort dans une population

EDTA : Éthylènediaminetétraacétique

EH : encéphalopathie hépatique

EHS : Etablissement hospitalo-universitaire

EPP : Electrophorèse des protéines sériques

FC : Fréquence de citation

FL: Indice de fidélité (Fidelity level)

FR :Fréquence relative

G : Glomérule

GB : Globule blanc

GLU : Glucose

GR : Globule rouge

H :Hepatocyte

HCT : Hématocrite

HGB : Hémoglobine

IC : Indice culturel

IgA : immunoglobulines

IgG : immunoglobulines

IgM : immunoglobulines

IHA : Insuffisance hépatites aigües

IHF : Insuffisance hépatiques fulminante

IHSF : Insuffisance hépatiques subfulminante

INF : Infiltrat inflammatoire

INR: International Normalized Ratio

IR :Indice d'imortance

IRA :Insuffisance rénale aigüe

J.-C : Jésus christ

mg : milligramme

N :Necrose

NU : Nombre d'usage

NF :Niveau de fidelité

OCDE : L'Organisation de coopération et de développement économiques

OMS : Organisation mondiale de santé

PAL : Les phosphatases alcalines

PRO : Proteines

Probits :Probalité

RPL : Niveau relatif de popularité (Relative Populary Level)



S :Steatose IF :Infiltrat inflammatoire

S.E.M : erreur standard de la moyenne

SE : Ecart type

ST :Steatose vasculaire

TGO : GlutamateOxaloacétate Transaminase

TGP : Glutamate-Pyruvate Transaminase

TM : Témoin

TP : Taux de Prothrombine

TRY : Triglycéride

UR : Nombre d'usage rapporté

UV : Valeur d'usage

VCL :Veine centro-lobulaire

γGT :Gammaglutamyl Transpeptidase

Liste des tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau 1: Les principaux indices utilisés en ethnobotanique | 11 |
| Tableau 2: Différents noms donnés au <i>Teucrium polium</i> L. à travers le monde..... | 12 |
| Tableau 3: Taxonomie du <i>Teucrium polium</i> L..... | 12 |
| Tableau 4 : Principaux principes actifs isolés de <i>Teucrium polium</i> L..... | 14 |
| Tableau 5: Principales propriétés de <i>teucrium polium</i> L..... | 15. |
| Tableau 6: Abondances des différents types cellulaires hépatiques..... | 21 |
| Tableau 7: Classification des hépatites aiguës..... | 26 |
| Tableau 8: Principales plantes hépatotoxiques et leurs effets sur le foie..... | 36 |
| Tableau 9: Répartition des informateurs par Wilayas..... | 39 |
| Tableau 10: Valeur du consensus pour les différentes parties de <i>Teucrium polium</i> L.... | 48 |
| Tableau 11: Nombre de citations du <i>Teucrium polium</i> L. pour le traitement de différentes pathologies..... | 50 |
| Tableau 12: Indices de fidélité des principales indications thérapeutiques de <i>Teucrium polium</i> L..... | 51 |
| Tableau 13: Calcul de l'indice de popularité du <i>Teucrium polium</i> L. (RPL)..... | 52 |
| Tableau 14: Les doses injectées et la transformation en pourcentage du nombre de morts dans chaque lot..... | 65 |
| Tableau 15: Résultats des calculs des pourcentages corrigés et des probits..... | 66 |
| Tableau 16: Valeurs de la DL ₁₆ , DL ₅₀ , DL ₈₄ après transformation de la log dose à l'antilog..... | 67 |
| Tableau 17 : Valeurs de la DL ₅₀ selon les méthodes graphiques et arithmétiques..... | 68 |
| Tableau 18: Classe de toxicité selon l'échelle de toxicité de Hodge et Sterner (1943).... | 69 |
| Tableau 19 : Variations du poids corporel en fonction des différentes doses de la semaine S0 à S12 (Moyenne ±SEM)..... | 75 |
| Tableau 20 : Comparaisons multiples du poids corporel des rats témoins et rats traités aux différentes doses de l'extrait aqueux du <i>Teucrium polium</i> L..... | 77 |
| Tableau 21 : Variation des valeurs de la masse relative des foies prélevés chez les rats après 90 jours de traitement (Moyenne ±SEM)..... | 78 |
| Tableau 22 : Comparaisons multiples des poids des foies des rats aux différentes doses de l'extrait aqueux du <i>Teucrium polium</i> L après 90j de traitement | 78 |
| Tableau 23 : Variation des valeurs de la masse relative des reins prélevés chez les rats après 90 jours de traitement (Moyenne ±SEM)..... | 79 |

| | |
|--|----|
| Tableau 24 : Comparaisons multiples des poids des reins des rats aux différentes doses de l'extrait aqueux du <i>teucrium polium</i> L après 90j de traitement..... | 80 |
| Tableau 25 : Variations des concentrations plasmatiques des TGO en fonction des doses chez les rats après 90j de traitements (Moyenne \pm SEM)..... | 81 |
| Tableau 26 : Variations des concentrations plasmatiques des TGP en fonction des doses chez les rats après 90 jours de traitements (Moyenne \pm SEM)..... | 81 |
| Tableau 27: Comparaisons multiples des teneurs plasmatiques des TGP en fonction des doses..... | 82 |
| Tableau 28 : Comparaisons multiples des teneurs plasmatiques des TGO en fonction des doses..... | 82 |
| Tableau 29 : variations du taux de cholestérol des rats témoins et traités après 90jours de traitements..... | 83 |
| Tableau 30 : Comparaisons multiples des teneurs plasmatiques du cholestérol selon les doses..... | 84 |
| Tableau 31 : variations du taux des triglycérides des rats témoins et traités chez les deux sexes après 90jours de traitements..... | 85 |
| Tableau 32: Comparaisons multiples des teneurs plasmatiques des triglycerides selon les doses..... | 85 |
| Tableau 33 : Variations de la protéinémie en fonction des doses (Moyenne \pm SEM).... | 86 |
| Tableau 34 : Comparaison multiple des teneurs plasmatiques en protéines selon les doses..... | 87 |
| Tableau 35 : Variations de la glycémie en fonction des doses (Moyenne \pm SEM)..... | 87 |
| Tableau 36 : Comparaison multiple des teneurs plasmatiques en glucose selon les doses..... | 88 |
| Tableau 37 : Variation de l'urémie en fonction des doses après 90jours de traitement (Moyenne \pm SEM)..... | 89 |
| Tableau 38 : Variation de la créatinémie en fonction des doses après 90jours de traitement (Moyenne \pm SEM)..... | 89 |
| Tableau 39 : Comparaisons multiples des teneurs plasmatiques en urée selon les doses après 90jours de traitement..... | 90 |
| Tableau 40 : Comparaisons multiples des teneurs plasmatiques en créatinine selon les doses après 90jours de traitement..... | 90 |
| Tableau 41 : Variations des paramètres hématologiques en fonction des doses après 90j de traitement chez les rats Mâles (Moyenne \pm SEM)..... | 91 |
| Tableau 42 : Comparaisons multiples des paramètres hématologiques selon les doses chez les Mâles..... | 91 |
| Tableau 43 : Variations des paramètres hématologiques en fonction des doses après 90j de traitement chez les rats Femelles (Moyenne \pm SEM)..... | 91 |

Tableau 44 : Comparaisons multiples des paramètres hématologiques selon les doses chez les femelles..... 92

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figures 1: Aspect morphologique de l'espèce <i>Teucrium polium</i> L. | 13 |
| Figure 2 : Anatomie générale du foie..... | 19 |
| Figure 3: Représentation de la structure d'un lobule du foie..... | 19 |
| Figure 4: Structure des lobules hépatiques et circulation lobulaire..... | 20 |
| Figure 5 : Les cellules hépatiques..... | 22 |
| Figure 6 : structure microscopique d'un hepatocyte..... | 23 |
| Figure 7 : Structure du lobule hepaticue..... | 24 |
| Figure 8 : Wilayas concernées par l'enquête ethnobotanique..... | 38 |
| Figure 9 : Profil de l'intervenant en fonction de la tranche d'âge..... | 43 |
| Figure 10: Répartition des informateurs selon le sexe..... | 43 |
| Figure 11 : Répartition des informateurs selon leur niveau d'instruction..... | 44 |
| Figure 12: Répartition des informateurs selon leur ancienneté dans le domaine de la phytothérapie..... | 45 |
| Figure 13 : Répartition des informateurs selon les origines de leurs connaissances..... | 46 |
| Figure 14: Répartition des informateurs selon leur connaissance de la plante | 46 |
| Figure 15: Répartition des informateurs selon la commercialisation de la plante..... | 47 |
| Figure 16: Répartition des différentes parties utilisées de la plante..... | 48 |
| Figure 17: Mode de préparation de la plante..... | 49 |
| Figure 18 : Répartition des indications thérapeutiques de <i>Teucrium polium</i> L. par Organe ou fonction cible..... | 50 |
| Figure 19: Les principales indications de <i>Teucrium polium</i> L. mentionnées par les informateurs..... | 52 |
| Figure 20: parties aériennes de <i>Teucrium polium</i> L..... | 61 |
| Figure21: Protocole de préparation de l'extrait aqueux de <i>Teucrium polium</i> L..... | 62 |
| Figure22: Courbe représentant la mortalité des rats (enunitésprobits) en fonction du logarithme de la dose administrée (en milligrammes par kilogramme de poids corporel)..... | 67 |
| Figure 23 : Evolution du poids corporel dans les lots de mâles témoins et traités par l'extrait aqueux du <i>Teucrium polium</i> L. durant 12 semaines..... | 76 |
| Figure 24 : Evolution du poids corporel dans les lots de femelles témoins et traités par l'extrait aqueux du <i>Teucrium polium</i> L. durant 12 semaines..... | 76 |
| Figure 25 : Variations des valeurs de la masse relative des foies des rats pour les différentes doses après 90 j de traitement avec l'extrait aqueux du <i>teucrium polium</i> L. Les valeurs sont les moyennes \pm SEM..... | 79 |

| | |
|--|----|
| Figure 26 : Variations des valeurs de la masse relative des reins pour les différentes doses après 90j de traitement avec l'extrait aqueux du <i>teucrium polium</i> L..... | 80 |
| Figure 27 : Variations des concentrations plasmatiques des activités enzymatiques des TGO et TGP en fonction des différentes doses après 90jours de traitement..... | 82 |
| Figure 28 : Variation de la cholestérolémie en fonction des doses après 90jours de traitement | 84 |
| Figure 29 : Variation de la triglycéridémie en fonction des doses après 90jours de traitement | 85 |
| Figure 30 : Variations de la protéinémie en fonction des doses après 90jours de traitement..... | 86 |
| Figure 31: Variations de la glycémie en fonction des doses après 90jours de traitement..... | 88 |
| Figure 32: Variations de l'urémie et la créatinémie en fonction doses après 90jours de traitement..... | 89 |
| Figure 33 : Variations des valeurs du taux des globules rouges selon les doses après 90jours de traitement avec l'extrait aqueux du <i>teucrium polium</i> L..... | 92 |
| Figure 34 : Variations des valeurs du taux des globules blancs selon les doses après 90j de traitement avec l'extrait aqueux du <i>teucrium polium</i> L..... | 93 |
| Figure 35 : Variations du taux hémoglobine selon les doses après 90joursde traitement avec l'extrait aqueux du <i>teucrium polium</i> L..... | 94 |
| Figure 36 : Variations du pourcentage d'hématocrite selon les doses après 90jours de traitement avec l'extrait aqueux du <i>teucrium polium</i> L..... | 94 |
| Figure 37 : coupes histologiques de foie..... | 96 |
| Figure 38 : coupes histologiques des reins..... | 97 |

INTRODUCTION

GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Les plantes ont constitué le premier et le principal moyen thérapeutique de l'homme pendant de nombreux siècles et dans de nombreuses civilisations. La phytothérapie s'est ainsi développée et enrichie durant des siècles grâce à l'observation des anciens qui ont pu mettre en exergue les propriétés médicinales des plantes. Pour n'en citer que quelques-uns, Hippocrate, Discorde et Avicenne ont fait évoluer la phytothérapie et transmis un précieux trésor.

Aujourd'hui, la pratique de la phytothérapie reste toujours d'actualité à la fois dans les pays en voie de développement où la population a parfois encore pour seul moyen de soin une pharmacopée naturelle, mais aussi dans les pays développés où l'attrait vers ces thérapeutiques est en évolution continue malgré le développement spectaculaire des médicaments industriels.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) chiffre ce marché à plus de 60 milliards de dollars par an, la recherche en phytothérapie représente donc une des plus grandes préoccupations scientifiques (Niyah Njike et *al*, 2005). Elle s'appuie non seulement sur des connaissances empiriques mais aussi des données scientifiques.

Près de la moitié des médicaments que nous utilisons sont indirectement issus de la recherche sur les plantes, et un quart renferme des extraits de plantes ou des molécules actives provenant directement des plantes. L'étude des plantes et de leurs propriétés contribue à la recherche incessante de nouveaux médicaments.

L'organisation mondiale de la santé estime (OMS) que près de 80 % de la population mondiale a essentiellement recours aux médecines traditionnelles (OMS, 2004).

L'OMS a mis en place une stratégie pour valoriser la médecine traditionnelle en tant qu'une source de soins de santé, et de protéger la matière première surtout dans le cas des plantes (OMS, 2002). Aussi, elle recommande aux pays en voie de développement d'une part d'initier des programmes concernant l'identification, la préparation, la culture et la conservation des plantes médicinales et d'autre part, d'évaluer la qualité et l'efficacité de ces remèdes à l'aide des techniques modernes.

Si les plantes sont faciles à utiliser, certaines d'entre elles sont d'un emploi assez délicat et peuvent présenter des effets secondaires plus ou moins néfastes pouvant dans certains cas entraîner la mort.

La plupart des herboristes n'indiquent pas les précautions pour leur utilisation; ils ne connaissent pas non plus les effets secondaires et la toxicité des plantes utilisées.

Donc, une étude scientifique plus approfondie sur les avantages et les risques de ces plantes permet une meilleure utilisation en évitant de produire des effets néfastes sur la santé de la population.

En outre, les risques de toxicité dus à la méconnaissance des plantes et à l'absence d'une maîtrise d'une posologie définie et d'un mode d'emploi approprié, incitent à prendre conscience des dangers encourus lors de la médication par les plantes.

Dans ce contexte s'inscrit ce présent travail dont l'objectif essentiel consiste à approfondir la connaissance de cette plante, pour cela nous avons entrepris une étude ethnopharmacologique et toxicologique sur le *Teucrium polium* L. vendu sur nos marchés.

Le choix de cette plante est justifié, par son utilisation pour soigner certaines maladies endémiques en sein de notre population.

Notre travail est subdivisé en deux parties :

Une partie bibliographique qui comprend :

Dans son premier chapitre, la présentation de l'ethnobotanique et son apport en tant que structure dans la phytothérapie.

Le second chapitre aborde la monographie du *Teucrium polium* L. relatant un aperçu systématique descriptif, ses utilisations, ses propriétés pharmacologiques et sa toxicité.

Le troisième chapitre est consacré aux rappels anatomiques, histologiques et physiologiques du foie.

Le quatrième et dernier chapitre traite des principales atteintes du foie, les marqueurs biologiques spécifiques de l'atteinte hépatique et les plantes hépatotoxiques les plus incriminés avec leurs effets délétères sur le foie et sa fonction.

Quant à l'étude expérimentale, elle est développée en deux chapitres distincts.

Le premier chapitre consiste en une enquête ethnobotanique sur l'utilisation et la place qu'occupe le *Teucrium polium* L. dans la pharmacopée traditionnelle algérienne.

Le deuxième chapitre sera subdivisé en deux parties ; la première se focalisera sur l'étude de la toxicité à court terme (toxicité aiguë) et la détermination de la DL₅₀.

La deuxième partie concernera la toxicité à long terme (toxicité subchronique) de *Teucrium polium* L. Ces épreuves ont pour objectif de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomo-pathologiques consécutives aux administrations répétées des différents extraits de *teucrium polium* L.

À l'issue de notre étude expérimentale une conclusion générale synthétisera l'ensemble des résultats obtenus et évoquera les limites et les perspectives de notre travail.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. Historique de la phytothérapie à travers les siècles

L'histoire de la phytothérapie vétérinaire suit le même chemin que celle de la phytothérapie humaine. Les Hommes ont en effet toujours utilisé leurs plantes traditionnelles pour soigner leurs propres animaux (Wynn et *al*, 2007).

1.1.1. La première trace de l'utilisation des plantes médicinales

La médecine par les plantes est considérée comme la plus ancienne des médecines du monde. En effet, de récentes recherches entreprises par l'Université Autonome de Barcelone (Espagne) et l'Université de York (Royaume-Uni) révèlent que l'homme de Neandertal aurait été capable d'utiliser les plantes notamment la camomille (*Chamaemelum nobile* (L.) et l'achillée millefeuille (*Achillea millefolium* L) de son environnement à des fins médicinales (Julien, 1958 ; Hardy et *al*, 2012).

L'étude en question a été menée sur les restes de squelettes datant d'environ 47 300 à 50 600 ans, sur le site d'El Sidrón au nord de l'Espagne. Le matériel moléculaire piégé dans le tartre dentaire des sujets humains a été analysé. Ce dernier a révélé l'existence de traces de composés chimiques présents dans des plantes médicinales.

Les chercheurs en ont déduit qu'au vu de la faible valeur nutritive et du goût amer de ces plantes, il est probable qu'elles aient été choisies pour leurs vertus thérapeutiques (Hardy et *al*, 2012).

Ces connaissances, transmises en premier lieu oralement, l'ont ensuite été dans des écrits, d'ailleurs, il subsiste des traces de l'utilisation des plantes comme médicaments par les Anciens dans les plus vieilles civilisations.

Le premier texte connu sur les propriétés médicinales des plantes est gravé sur une tablette d'argile, conservées actuellement au British Museum de Londres, rédigé par les Sumériens en caractères cunéiformes 3000 ans avant Jésus-Christ ; Les plantes citées sont le myrte, le chanvre, le thym, le saule .

Le code d'Hammurabi a mentionner les différents traitements médicaux des animaux et leurs coûts (Swabe , 1999 ; Hardy et *al* , 2012).

Les égyptiens en 1550 avant Jésus-Christ utilisaient la bière, le vin, le miel, le ricin, la figue, la baie de genévrier, la racine de grenadier, les feuilles d'acacia et bien d'autres plantes à des fins médicinales d'après les hiéroglyphes dont le célèbre le Papyrus Ebers qui contient plus de huit cent prescriptions médicinales . (Koemoth et *al* ,2010; Bonnemain et *al* ,2002).

Concernant les anciennes civilisations chinoises, hindoue et les civilisations des Aztèques du Mexique et des Incas du Pérou, montrent une bonne maîtrise des plantes médicinales et toxiques (Jourdain, 1997).

1.1.2. L'empire gréco romain

1.2.1. La Grèce antique

Grace à Hippocrate et Théophraste, la civilisation grecque verra naître les bases de la médecine scientifique occidentale et connaîtra un essor de la connaissance des plantes médicinales.

Hippocrate considéré comme le père de la médecine a écrit *le Corpus Hippocraticum* : répertoire d'environ 230 drogues, parmi lesquelles la Mandragore, le pavot, la menthe, la sauge et la verveine (Abayomi et al ,1982; Bézanger-Beauquesne, 1975).

Theophraste considéré comme le plus grand botaniste de l'Antiquité est l'auteur d'ouvrages considérables tels que « *Historia Plantarum* » (l'Histoire des plantes) et « *De Causis Plantarum* » (Les causes des phénomènes végétaux), dans lesquels il réalise la première tentative de classification de plantes : leur description, leurs propriétés et les dangers qu'elles présentent (Encyclopædia Universalis ,1980a ; Jourdain et al1997)

1.1.2.2. L'empire romain

Parmi les grandes figures médicales du premier siècle après Jésus Christ on retrouve le médecin Dioscoride

En l'an 78, il publia *De Materia Medica* (Au sujet de la médecine) qui recensait plus de 600 plantes, dont près d'une centaine sont toujours utilisées de nos jours.

Son livre demeura la référence en matière de plantes médicinales pendant près de deux millénaires, Il y mentionne les indications de chaque plante, leurs toxicités, leurs préparations ainsi que ses propres observations. Son manuscrit fut traduit dans plusieurs langues européennes, en hébreu et en perse (Jourdain, 1997).

La seconde grande figure médicale sera GALIEN (fin du II^{ème} siècle), médecin personnel de l'empereur romain Marc Aurèle, eut également beaucoup d'influence sur le développement de la médecine par les plantes. S'inspirant des travaux d'Hippocrate, Galien a élaboré une théorie dite « des quatre humeurs », ainsi que la notion de thérapeutique par les contraires. Les plantes utilisées pour soigner sont qualifiées, à l'instar des quatre humeurs, de chaudes, de froides, d'humides ou de sèches et ces qualités s'échelonnent selon quatre degrés, d'intensité progressive, selon l'effet que la plante produit sur l'organisme. Il attache également une grande importance à la préparation des médicaments d'où le nom de pharmacie

galénique pour parler de l'art de la formulation pharmaceutique (Brossollet, 1980b ; Encyclopædia Universalis ,1980b).

1.1.3. Le Moyen-âge

Au début du Moyen-âge, en Occident, les prêtres et les moines entretenaient les ouvrages médicaux hérités de l'Antiquité autour de monastères dans le jardin des "simples" de l'abbaye de Saint Gall. Ceux-ci s'intéressaient à l'enseignement médicinal qui se basait sur l'étude des plantes curatives et des remèdes en général à partir de ces connaissances et de la coutume. Le jardin des monastères devient alors, le lieu de culture des plantes médicinales (Encyclopédie universelle, 1980).

Les sociétés arabo-musulmanes vont profiter de leur situation géographique et du développement des routes commerciales, en entreposant des lieux d'échanges pluriculturels importants aussi bien en termes de connaissances médicales que dans l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique.

Les traductions arabo-latines, reproductions, compilations des travaux galéniques d'Hippocrate, réalisées grâce à l'illustre moine de l'abbaye du Mont-Cassin en Italie, Constantin L'Africain, qui feront de la civilisation arabo-musulmane le refuge des connaissances de l'Empire gréco-romain de l'Antiquité

Les inventions techniques ont permis l'apparition de nouvelles formes pharmaceutiques et ont assisté à l'individualisation de la profession pharmaceutique avec l'apparition des « **sayadila** ».

Apparaît ensuite la célèbre Encyclopédie léguée par Avicenne (X^{ème}-XI^{ème} siècle), qui réalise la synthèse des doctrines hippocratiques, galéniques et aristotéliques, proposant des remèdes simples et composés, ainsi que des critères pour l'expérimentation clinique des médicaments (Jaziet *al* , 1998 ;Moulinier,1989 ;Guitard,1955).

[

1.1.4. La renaissance du savoir Européen

C'est en 1258 que Louis IX donna un statut aux apothicaires qui à l'époque étaient associés aux épiciers et droguistes. Ils seront subdivisés en deux professions, ceux responsables de la préparation et de la vente des médicaments, et ceux qui en plus de préparer des médicaments seront également capables de suivre un diagnostic, de comprendre l'avis du médecin et de proposer un médicament adapté.

Cependant, les découvertes des routes maritimes de l'Amérique par Christophe Colomb (1451- 1506) en 1492, ainsi que celle des Indes en 1498 par Vasco de Gama (1469-1524),

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 : Phytothérapie et ethnobotanique

firent connaître des drogues nouvelles (Cacao, Thé, Café). Médecine et pharmacie commencèrent à se soustraire à l'empirisme, à entrer dans le domaine de l'expérimentation. Paracelse (1493-1541), médecin suisse du début du XVI^e siècle, est considéré comme le père de la pharmaco-chimie. Il fut l'un des premiers à vouloir retirer "l'âme" des végétaux sous forme de "quintessence", première notion de principe actif.

Par la suite, le développement de l'imprimerie par Gutenberg en 1454, permit la diffusion de ces connaissances. Pietro Andrea Mattioli ou Matthiolo (1500-1577) publia en Italie les commentaires de Dioscoride (Kassel et *al* , 2015).

1.1.5. L'ère scientifique

Au cours des XVI^e et XVII^e siècles, les plantes médicinales continuent à jouer une fonction primaire en médecine. Au XVIII^e siècle, Linné Carl Von (1707-1778) a fait une contribution importante au développement de la science des plantes médicinales grâce à l'introduction d'un nouveau système pour nommer et classer les plantes.

Vers la fin du XVIII^e siècle, des principes chimiques ont été retirés de plusieurs végétaux, notamment des alcaloïdes, la narcotine et la morphine, isolée de l'opium en 1803 par Jean-François Derosne (1774-1855) (Kassel, 1989). Joseph Pelletier (1788-1842) et Joseph Bienaimé Caventou (1795-1877), quant à eux, découvrirent en 1818 la strychnine et en 1820 la quinine (Pol, 1988).

Des hétérosides comme la salicine du Saule ont également été découverts en 1830 par Pierre-Joseph Leroux (1795-1870).

Cette période a connu également l'isolement et l'identification des principes chimiques à partir des plantes. Par exemple, la morphine était isolée en 1803, strychnine en 1817, quinine et caféine en 1820, nicotine en 1828, salicine en 1830, atropine en 1833, et la cocaïne en 1855 (Capasso et *al* ,2003).

1.2. Définition

Le mot "**phytothérapie**" se compose étymologiquement de deux racines grecques : « *phuton* " et " *therapeia* "qui signifient respectivement "plante" et "traitement".

La Phytothérapie avant tout se définit comme étant une discipline allopathique, fondée sur l'utilisation thérapeutique de la plante médicinale, qui est basée sur des connaissances issues de la tradition. Elle est destinée à prévenir ou à traiter certains troubles fonctionnels mineurs ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de

préparations à base de plantes, qu'elles soient consommées ou utilisées par voie externe (Wisl et *al* ,2003).

1.3. Les différentes pratiques de la phytothérapie

On distingue deux types de pratiques:

1.3.1. La pratique traditionnelle

Une pratique très ancienne basée sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. Selon l'OMS, cette phytothérapie est considérée comme une médecine traditionnelle et encore massivement employée dans certains pays dont les pays en voie de développement. C'est le plus souvent une médecine non conventionnelle du fait de l'absence d'études cliniques (Carillon et *al*, 2009).

1.3.2. La pratique basée sur les preuves scientifiques

Pratique qui consiste à rechercher des extraits actifs dans les plantes, qui seront identifiés et standardisés. Cette pratique débouche suivant les cas sur la fabrication de médicaments pharmaceutiques ou de phytomédicaments, et selon la réglementation en vigueur dans le pays, leur circulation est soumise à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les produits finis (Monnier ,2002).

1.4. Intérêts de la phytothérapie

- L'avantage essentiel de la phytothérapie est d'éviter les effets secondaires grâce aux faibles concentrations et parce que les éléments n'y sont ni dissociés ni épurés. Généralement, les plantes médicinales d'usage courant ne provoquent que très peu d'effets indésirables.
- De plus, l'usage est simple et à domicile.
- L'effet recherché est pratiquement immédiat. En effet, contrairement à certaines croyances populaires, plusieurs plantes ont des effets pratiquement immédiats sur le métabolisme.
- Le cout nettement bas par rapport aux molécules synthétiques
- Une alternative aux médicaments suite à la nombreuse résistance
- Un choix thérapeutique avec moins d'iatrogénique comparativement aux molécules industrielles

- Disponibilité et simplicité de production. En effet, les plantes peuvent être plantées partout ne nécessitant pas de grands moyens ou de technologie.

1.5. Limites et risques de la phytothérapie

1.5.1. Toxicité intrinsèque des plantes

Toute plante médicinale est susceptible de provoquer des effets secondaires. Dans certaines circonstances, l'usage des plantes peut même être à l'origine d'intoxications. Parfois, ce sont des substances non végétales, contaminant des plantes, ou encore leur interaction avec les médicaments qui peuvent présenter un risque pour la santé.

1.5.1.1. Effets indésirables

Les effets indésirables induits par les plantes médicinales sont généralement mineurs et rares (Posadzki et al, 2013). Il peut s'agir de réactions allergiques, de réactions cutanées type photosensibilisation, ou d'atteintes de différents organes tels que le tractus gastro-intestinal, les reins, le cœur le foie et le système nerveux central.

➤ **Réactions allergiques**

Certaines plantes contiennent des substances susceptibles de provoquer des réactions allergiques, notamment la dermatite de contact. Parmi ces substances figurent les, Astéracées, Apiacées, Lauracées et Magnoliacées (Schempp et al, 2002).

➤ **Photosensibilisation**

Elle peut être due à des substances photo-toxiques ou toxiques contenues dans les plantes médicinales. Il s'agit de dérivés acétyléniques comme les polyines des Apiacées, des Astéracées, des Fabacées et des Rutacées, il peut aussi s'agir d'alcaloïdes du type bêtacarboline présents chez certaines plantes appartenant à la famille des Cypéracées, ou encore des furochromones (Larousse, 2002).

Les symptômes se manifestent généralement par des plaques rouges surmontées de petites vésicules et démangeant fortement.

➤ **Hépatotoxicité**

Les manifestations hépatiques cliniques dues aux plantes et leurs sévérités peuvent être très variées : hépatite bénigne, insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation (Bunchorntavakul et al, 2013).

➤ **Cardiotoxicité et neurotoxicité**

On cite comme exemple l'Ephédra. En effet, de nombreux incidents sont survenus à la suite de la consommation de compléments alimentaires à base d'alcaloïdes d'Ephédra, notamment des accidents cardiovasculaires (infarctus), des accidents vasculaires cérébraux et des troubles psychiatriques (Haller et *al*, 2000).

1.5.2. Intoxications

Des effets toxiques peuvent apparaître en cas de consommation de plantes médicinales à des doses trop élevées, ou il arrive parfois que des plantes médicinales soient substituées par des plantes toxiques, entraînant alors des intoxications (Gagnon et *al*, 2010).

1.5.2.1. Surdosage

La consommation de compléments alimentaires à base de bulbe d'ail peut par exemple provoquer des saignements lorsque les doses usuelles sont largement dépassées.

1.5.2.2. Substitution de plantes médicinales par des plantes toxiques

Les substitutions accidentelles peuvent résulter d'une confusion à cause d'une ressemblance entre les plantes comme le cas de la digitale pourpre qui est une plante très toxique par la présence d'hétérosides à visée cardiaque pouvant être confondue avec les feuilles de bourrache entraînant ainsi des troubles digestifs, suivis d'une phase d'anxiété et des troubles cardiaques sévères, ou à cause de noms voisins (Gagnon et *al*, 2001).

1.5.3. Contamination par des substances non végétales

Les plantes médicinales peuvent être contaminées par des micro-organismes (*Salmonella*), des toxines microbiennes (les mycotoxines dont les *aflatoxines* qui sont des substances cancérogènes et génotoxiques, produites par certaines espèces de moisissures du genre *Aspergillus*), des parasites (on peut citer l'exemple de l'échinocoque qui pond ses œufs dans l'intestin des animaux infectés, qui sont par la suite évacués dans l'environnement par les déjections, et peuvent ainsi contaminer les végétaux), des métaux lourds (le plomb, le cadmium et le mercure sont majoritairement absorbés par les végétaux), des résidus de pesticides et de solvants (l'éthanol ou le méthanol), des substances radioactives. Pouvant ainsi provoquer de nombreux incidents chez les consommateurs (Gagnon et *al*, 2001).

1.5.4. Risque d'interaction entre les plantes médicinales et les médicaments

Un autre risque de la phytothérapie est celui des interactions entre les plantes médicinales et les médicaments. Le mécanisme de ces interactions peut être d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

1.5.4.1. Interactions pharmacocinétiques

On assiste soit à une modification de l'absorption des médicaments associés aux plantes, soit à une modification de leur métabolisme. Citons l'exemple connu du Millepertuis qui est un puissant inducteur enzymatique. Tout médicament à marge thérapeutique étroite, tel un anticoagulant, ne doit pas lui être associé pour éviter de voir diminuer son efficacité (ANSMPS, 2015).

1.5.4.2. Interactions pharmacodynamiques

Il peut s'agir soit d'une synergie d'action lorsqu'une plante médicinale potentialise l'action d'un médicament ; citons l'exemple de l'ail, il s'agit d'une plante anti-agrégante, son association avec d'autres anti-agrégants plaquettaires ou des anticoagulants oraux majore, le risque de saignement, soit d'un antagonisme lorsqu'une plante médicinale diminue l'efficacité d'un médicament.

1.6. Contre-indications et précautions d'emploi des plantes médicinales (Gagnon et al, 2010).

Parmi les autres limites de la phytothérapie figurent les contre-indications et les précautions d'emploi des plantes médicinales en cas de:

1.6.1. Pathologies

Les plantes cholagogues par exemple ne sont pas recommandées en cas d'obstruction des voies biliaires. On peut citer l'exemple de l'artichaut, le romarin, le radis noir et le pissenlit.

1.6.2. Grossesse

Il s'agit des plantes oestrogéno-mimétiques (le attilier), abortives (la menthe poivrée), emménagogues (cas de l'absinthe), antigonadotropes et ocytociques (l'hydrastis).

1.6.3. Allaitement

Les femmes allaitantes doivent éviter de consommer des plantes qui pourraient provoquer des intolérances digestives ou respiratoires (par exemple les laxatifs stimulants anthracéniques qui peuvent donner de fortes diarrhées aux nourrissons).

1.6.4. Chez les enfants

Les formes contenant de l'alcool (extraits alcooliques, alcoolatures, alcoolats, teintures, suspensions intégrales de plantes fraîches) sont contre-indiquées.

1.7. L'ethnobotanique

1.7.1. L'apport structurant de l'Ethnobotanique pour la phytothérapie

1.7.1.1. Définition de l'Ethnobotanique

L'ethnobotanique est une science qui fut définie à l'origine comme étant l'étude des plantes utilisées par les peuples indigènes (Harshberger, 1895 ; Ritter et *al*, 2015). Sa définition s'est élargie par la suite et devient de nos jours la science qui étudie les relations entre la diversité végétale et culturelle de même que les perceptions, usages et gestions des plantes (Albuquerque et *al*, 2009).

L'ethnobotanique est un domaine interdisciplinaire de recherche qui examine spécifiquement les connaissances empiriques des peuples autochtones concernant les plantes médicinales.

1.7.1.2. Méthodologie des études ethnobotaniques

Sa méthodologies est précise : elle consiste dans un premier temps en un recensement des pratiques thérapeutiques ancestrales auprès des tradipraticiens d'une zone géographique déterminée, puis en une étude en laboratoire destinée à évaluer l'efficacité des dites pratiques, la dernière étape permet la valorisation et la promotion des remèdes traditionnels dont la pertinence de l'utilisation a été démontrée en laboratoire (El bribri et *al*, 2011).

1.7.1.3. Importance des études ethnobotaniques

De par son approche pluridisciplinaire, qui fait à la fois appel aux sciences humaines et sociales (ethnologie, histoire) et aux sciences naturelles (botanique, pharmacologie, chimie, toxicologie), elle présente un intérêt aussi important pour les pays en développement, que pour les pays développés : elle permet la conservation et la diffusion des savoirs traditionnels,

une meilleure accessibilité aux soins pour les populations locales, de nouvelles ressources thérapeutiques avec la promesse d'innovation et de faible iatrogénie (Fleurentin et al ,2000).

Les enquêtes ethnobotaniques ont permis de découvrir la plupart des métabolites secondaires des plantes employées dans la médecine moderne. De nombreux médicaments qui sont couramment utilisés aujourd'hui (comme l'aspirine, l'éphédrine, l'ergométrine, la digoxine, la réserpine, l'atropine) sont issus de la médecine indigène en passant par des enquêtes bio-scientifiques appropriées.

Lorsque l'on considère l'importance des plantes médicinales dans les pays en voie de développement, il n'est pas surprenant que la plupart des populations du monde dépendent toujours de la médecine traditionnelle pour leurs besoins de santé primaires.

Elle est relativement peu coûteuse et disponible localement et est facilement acceptée. Dans de nombreux cas, ces pays dépensent des millions de dollars sur les médicaments importés. Plusieurs pays africains et asiatiques encouragent désormais les médecines traditionnelles comme une composante intégrale de leurs programmes de santé publique (El bribri et al ,2011).

1.7.1.4. Méthodes quantitatives d'analyse des données : utilisation des indices en ethnobotanique quantitative

Une gamme variée d'outils quantitatifs ont été élaborés pour évaluer l'importance relative des plantes pour une communauté donnée (Medeiros et al, 2011 ; Tardio et Pardo-de-Santayana, 2008; Albuquerque et al, 2014), à cause de leur objectivité apparente, ces indices sont largement utilisés en ethnobotanique quantitative.

Les indices les plus utilisés, incorporent généralement dans leur calcul d'autres indices qui sont des paramètres quantitatifs primaires ou indices de base. Il s'agit de la fréquence de citation (FC), la fréquence relative de citation (FR), le nombre d'usage (NU) de l'espèce et le nombre d'usage rapporté de l'espèce (UR).

Le tableau 1 fait la synthèse des indices les plus utilisés dans les études ethnobotaniques quantitatives.

Tableau 1: Les principaux indices utilisés en ethnobotanique (Houéhanou, 2015)

| Caractéristiques Indices (nom en anglais) | Formule | Avantages | Limites |
|---|---|--|--|
| Facteur consensuel d'informateur (FCI) de heinrich et al, (1998) (ICF: informant concensus factor) | $Nur - Nt / (Nur - 1)$ Nur : le nombre de fois une catégorie particulière p d'affection a été mentionnée Nt : le nombre de plante(s) mentionnée(s) pour le traitement de cette affection particulière p | Plus utilisé pour l'usage médical Plus apte à indiquer l'homogénéité de l'information ethno-médicinale | Application restreinte et concerne seulement les catégories d'usage qui peuvent être subdivisées en des sous catégories. Ne permet pas d'apprécier l'importance globale d'une plante dans une communauté. |
| Niveau de fidélité (NF) de friedman et al, (1986) (FI : fidelity level) | $Nf = Np / N$ Np : le nombre d'informateurs mentionnant une espèce pour un certain usage p N : le nombre d'informateurs mentionnant l'espèce pour n'importe quel usage. | Plus utilisé pour l'usage médical | Application restreinte et concerne seulement les catégories d'usage qui peuvent être subdivisées en des sous catégories. Ne permet pas d'apprécier l'importance globale d'une plante dans une communauté. |
| Indice d'importance relative (IR) de Bennett and prance (2000) (RI : relative importance index) | $IR = NSC + NP$ NSC : nombre relatif de système corporel NP : nombre relatif de propriétés pharmacologiques | Plus utilisé pour l'usage médical pour faire ressortir plus les plantes versatiles | Ne tiens pas compte du nombre d'informateurs ayant cité l'espèce |
| Valeur d'usage (UV) de Philips and gentry (1993) modifiée par rassato et al. (1999) (UV : use value) | $UV = \sum_{i=1}^I U_i / n$ U _i : le nombre d'usages mentionnés par un informateurs I n : le nombre total d'informateurs interviewés | Plus d'objectif pour évaluer l'importance d'une plante pour une communauté donnée | Ne serait pas approprié pour évaluer les variations intra culturelles dans les connaissances des communautés Ne permet pas d'apprécier l'importance d'une catégorie d'utilisation donnée |
| Indice culturel d'importance (IC) de tardio et pardo de Santayana, 2008 (CI : cultural importance index) | $IC = \sum_{i=1}^i \sum_{r=1}^R UR_i / N$ NC: nombre total de catégories d'usage N : nombre total d'informateurs | Plus d'objectif pour évaluer l'importance d'une plante pour une communauté donnée Plus objectif pour apprécier les variations inter et intra culturelles permet d'apprécier l'importance relative d'une catégorie d'utilisation | |

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 2 : Monographie du *Teucrium polium* L.

2.1. Etude botanique et pharmacologique du *Teucrium polium* L.

2.1.1. Généralités

Le nom générique des germandrées désigne en Latin "*teucrion*" en grec "*tevkpion*" troie, ou *teucros*, en relation à un prince troyen qui aurait découvert les propriétés médicinales de la plante (Couplan *et al*, 2000).

La plante *T. polium* appartient au genre *Teucrium* qui se différencie des aux autres genres de *Lamiaceae* par la corolle ne possédant qu'une lèvre inférieure à cinq lobes (Ozenda *et al*, 2004). Ce genre est représenté par plus de 340 espèces dont 20 se trouvent en Algérie, et 12 sous espèces qui ont été signalées par Quezel et Santa. (1962).

2.1.2. Nom de la plante

Teucrium polium est connu par différents noms dont la synthèse est traitée dans le tableau 2.

Tableau 2: Différents noms donnés au *Teucrium polium* L à travers le monde (Autore *et al*. 1984 ; Rasekh *et al*. 2005)

| Pays | Noms |
|-------------|--|
| Nom Local | Djaada ; jaad ; Djaida ; Katabet ledjrah |
| Nom arabe | Khiyatata |
| Nom Amazigh | Goutiba; Felfla-Timzourin; Haida; Timtchich |
| Nom latin | <i>Teucrium polium</i> L, synonymes : <i>Teucrium tomentosum</i> <i>Teucrium gnaphalodes</i> , <i>Teucrium chamaedrys</i> et <i>Teucrium capitatum</i> |
| Angleterre | <i>mountain germander</i> |
| France | Pouliot de Montagne ; germandrée tomenteuse ; germandrée blanc-grisâtre |
| Maroc | Jaaida |
| Yemen | Elgaslam et Elhelal |
| Liban | Hachichet elrih |

2.1.3. Taxonomie

Tableau 3: Taxonomie du *Teucrium polium* L. (Caddick *et al*, 2002 ; Autore *et al*, 1984)

| Classification | <i>Teucrium polium</i> |
|----------------|---------------------------|
| Règne | <i>Plantae</i> |
| Embranchement | <i>Angiospermes</i> |
| Classe | <i>Dicotylédones</i> |
| Ordre | <i>Lamiales</i> |
| Famille | <i>Lamiaceae</i> |
| Genre | <i>Teucrium</i> |
| Espèce | <i>Teucrium polium</i> L. |

2.1.4. Description de la plante

C'est une plante herbacée vivace à odeur poivrée par frottement, recouverte de poils ligneux qui lui confère une couleur grise bleuté (Thoppil et *al*, 2001). Les tiges sont de 10-30 cm de hauteur, blanches-tomenteuses portant des feuilles opposées sessiles, linéaires-lancéolées ou oblongues, en coin et entières à la base et à dents arrondies en haut. Ces feuilles, blanches tomenteuses sur les deux faces ont les bords enroulés. Les fleurs forment des inflorescences compactes globuleuses ou ovoïdes serrées. Le calice brièvement tomenteux, à des dents courtes, la supérieure obtuse ; Corolle à lèvre supérieure tronquée et à lobes supérieurs pubescents (Boulard, 2003 ; Naghibi et *al*, 2005).

Les fleurs sont blanches ou jaunâtres en grappes denses au sommet des rameaux (Ozenda, 2004). Leur caractéristique est de ne posséder qu'une lèvre, la lèvre inférieure, regroupant les 5 pétales soudés (Lemoine, 2005).



Figures 1: Aspect morphologique de l'espèce *Teucrium polium* L.

2.1.5. Habitat et distribution géographique

Le genre *Teucrium* comprend plus de 300 espèces généralement aromatiques poussant à l'état spontané dans diverses régions du globe (Moghtader, 2009; Kandouz et *al*, 2010). Il est largement présent dans le bassin méditerranéen et plus particulièrement en Algérie où sont recensées respectivement 21 espèces (Quézel et *al*, 1963; Jeanmonod et *al*, 2007; Fertout-Mouri et *al*, 2017). On le trouve également abondamment dans le sud-ouest de l'Asie, en Europe, et en nord-africain (Hasani, 2007).

2.1.6. Composition chimique

Des études basées sur l'analyse de l'extraits de *Teucrium polium* L. par les méthodes chromatographiques en phase gazeuse ont noté la présence de monoterpènes, sesquiterpènes, diterpènes, stérols, saponines, iridoïdes, flavonoïdes, composés phénoliques, acides gras, alcaloïdes et en huiles essentielles (Boulila et al. 2008 ; Guetat, 2014 ; Lograda et al. 2014 ; Elmasri et al. 2014).

Tableau 4 : Principaux principes actifs isolés de *Teucrium polium* L.

| Espèces | Principes actifs isolées | Référence |
|--|---|--|
| <i>Teucrium polium</i> L. | Tyrosol, lutéoline, acide o-hydroxy benzoïque, hydroxytyrosol acide p-hydroxybenzoïque, quercétine, acides : vanillique, gentisique, ferulique et caféique. | Owen 2003 proestos et al, 2006 |
| <i>Teucrium polium</i> L. | Phenylethanoïde glycoside poliumoside B | Marino et al ,2012 |
| <i>Teucrium polium</i> L. | glycosides phénylpropanoïdes (verbascoside et poliumoside) et une flavones apigénine | Goulas et al, 2012 |
| <i>Teucrium polium</i> (Majorca) | Ajugapitin, 15- éthoxy -14- hydroajugapitin, 14-hydro- 15- hydroxyajugapitin, 14, 15 – dihydroajugsipitine, Chamaepitine, 19- acétylnaphaline, auropoilne, teucrine A, teuflin, 20- acétyhuopoline, auropoline | Camps et al, 1986 |
| <i>Teucrium polium</i> var. <i>album</i> ; (Qatar); <i>Teucrium polium</i> var. <i>pilosum</i> (Egypt) | Sesquiterpènes (alcools): 10-cadinol (8.98%), 13-eudesmol (19.1%), spathuléol (11.59%) monoterpènes majoritaires : α et β - pinene (4.09% et 4.90%) | Kamel et al, 1994 |
| <i>Teucrium polium</i> L. | teupolioside III | Oganesyanyan et al,1991 |
| <i>Teucrium polium</i> subsp <i>polium</i> | Auropolin, capitatine, 20-epiauropoline, acétylauropoline lactone | Bruno et al, 2003 |
| <i>Teucrium podium</i> subsp. <i>uincinum</i> | Diterpenoides : eriocephaline, teuvincentines A, B et C, 7,8-dehydroeriocephaline, 7-acétylteuvincentine A, 7,8-dehydroeriocephaline, 6,7-diacétylteuvincentine B, 6-acétylteuvincentine B . | Carreiras et al ,1988 |
| <i>Teucrium polium</i> (Egypt) | Apigénine 7-glucoside, vicénine-2, luteoline 7-glucoside et apigénine 5-galloylglucoside | Kawashty et al, 1997 |
| <i>Teucrium polium</i> (Turkey) | Teuloline A, teuloline B | Bedir et al, 1999 |
| <i>Teucrium polium</i> L. (Iran) | Huile essentielle : α -pinène (12.52%), linalool (10.63%) ; caryphylèneoxyde (9.96%) ; caryophyllène (6.98%). α - muurolol (25.02%, 20.03% and 19.53%), α -cadinol (15.72%, 8.11% and 13.01%) and β -cayophyllène (10.86%, 10.11% and 10.64%) | Moghtaderet al , 2009 Masoudiet al,2018 |
| <i>Teucrium polium</i> uropean (Spain) | flavonoïdes: cirsiliol, cirsimaritine, cirsilineol, salvigénine et 5-hydroxy6,7,3',4'-tetraméthoxyflavone. | Harborn et al,1986 |
| <i>Teucrium Polium</i> L (Algerie) | tanins, saponosides, huiles essentielles, cardénolides, alcaloïdes, anthraquinones libres, stéroïdes et dérivés de stéroïdes, flavonoïdes et polyphénols. | Hammoudi et al, 2012 |
| <i>Teucrium Polium</i> L (Algerie) | 91.5% of the oil with -cadinol (46.8%), 3hydroxy--muurolene (22.5%), -pinene (9.5%) and -pinene (8.3%) | Hammoudi et al, 2012 |

2.1.7. Propriétés pharmacologique

Le *Teucrium polium* L. présente de nombreuses propriétés dont les principales sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5: Principales propriétés de *Teucrium polium* L.

| Propriétés | Références |
|---------------------|---|
| anti-inflammatoires | Wong et al, 1998 ; Menichini, 2009 ;Belmeki 2013 ;Hajinezhad et al, 2015; Dashtban et al, 2016 ; Rahmouni, 2017 |
| anti-oxidante | Couladis, 2003 ; Ljubuncic, 2006 ; (Sharifi 2009 ; De marino ,2012 |
| Antipyrétique | Autore,1994 |
| anti bactérienne | Aggelis ,1998 ; Darabpour ,2009 ; Fertout 2017et al ;Hassan,2017 |
| anti ulcer | Al-Kofahi, 1999 ; Kaileh et al,2007 ; Mehrabani, 2009 |
| Hypoglycemique | Esmaeili, 2004 ; Aburjai,2007 et al ;Afifi ,2005 ; Gharaibeh ,1988 ; Konuklugil ;1997 |
| Hypolipidémiques | Rasekh, 2001 ; Safaeian,2018 |
| Antinociceptives | Baluchnejadmojarad ,2005 |
| cardio vasculaire | Bello ,1997; Niazmand , 2008; Niazmand 2011; Mahmoudabady et al, 2014 ;Mahmoudabady 2018) |
| Anticancéreuses | Kandouz et al, 2010 ; Kumar et al, 2011; Senthil Kumar et al, 2011; Tehranipour et al, 2012; Rafieian et al, 2013 ; Direkvand-Moghadam et al, 2015 ;Wael ,2016 et al ; Khodaeiet al, 2018 |
| Antispasmodique | Dehghani et al , 2005 |
| Antifongique | Niazmand et al ,2008 |

2.1.8. Utilisation traditionnelle

Le genre *Teucrium* est très utilisé en pharmacopée traditionnelle depuis plus de 2000 ans dans de nombreuses régions du monde. Ses feuilles sont utilisées en cuisine et à des fins médicinales, en particulier pour le traitement des troubles intestinaux et gastriques. Il est également utilisé pour soulager les douleurs viscérales et diminuer la glycémie. La plante est utilisée comme dépuratif et remède des maladies du foie et de l'hypertension et dans le traitement des ulcères gastéro - duodénaux et de l'hyperlipidémie (stella et al, 2010).

En médecine traditionnelle africaine, cette plante est utilisée dans les périodes de stress, car il permet de se relaxer, de se détendre en augmentant la force et la relaxation des muscles, il

entraîne également la diminution de l'anxiété et la lutte contre la fatigue et l'agressivité et favorise le sommeil et permet également la stimulation de la mémoire, et l'augmentation de la concentration et la lucidité. Elle possède également une action bénéfique sur la digestion. Ses propriétés antistress et antioxydantes permettent de lutter contre le vieillissement de la peau. (Lagnikaet *al*, 2005).

La médecine populaire confère au *Teucrium polium* de nombreuses propriétés pour traiter les inflammations et les rhumatismes. Son extrait a démontré des pouvoirs hypotenseurs (Kamel et sandra, 1994), antispasmodiques, antibactériens et antipyrétiques diaphorétiques, tonifiant, des effets analgésiques (Kawashty et *al*, 1997) et des effets antioxydants (Hasani et *al*, 2007 ; Bezić et *al*, 2011).

L'extrait aqueux de *Teucrium polium* a longtemps été utilisé en Iran pour le traitement du diabète et possède des effets hypolipidémiques (Esmaeili et Yazdanparast, 2004; Ardestani et Yazdanparast, 2007; Rasekh et *al*, 2001; Ricci et *al*, 2005; Hasani et *al*, 2007).

2.1.9. Toxicité

Toute plante est susceptible d'être toxique pour l'homme. En effet, il a été signalé des cas de toxicités hépatiques et des modifications du profil hématologique et biochimique après une administration prolongée de *Teucrium polium* (Rafieian ,2004 ; Goksu, 2012).

Quelques cas d'hépatite ont été signalés partout dans le monde. En effet, en Grèce deux cas fatales d'hépatite ont été décrits ainsi que des cas de perturbation du bilan hépatique notamment les Aminotransférases suite à la consommation de tisane de *Teucrium polium* pendant 2 à 3 mois (Savvidou et *al*, 2007). Un cas de transplantation du foie a été nécessaire suite à une consommation régulière de tisane à base de *Teucrium polium* (Mattéi ,1995)

Une étude réalisée en Turquie a démontré que la phytothérapie était la deuxième cause de toxicité hépatique après les médicaments et *Teucrium polium* qui est largement consommé par la population a été la cause de 10 cas d'hépatites graves (Dag, 2014).

On a également noté une nécrose hépatique provoquée par un extrait de *Teucrium polium* enrichi en diterpènes (Mazokopakis et *al*, 2004).

De plus, plusieurs cas d'hepatotoxicité chez l'homme ont été signalés partout dans le monde, le bilan hépatique des malades a révélé une augmentation des transaminases, avec parfois de l'ictère et de l'hépatite (Ben Yahia et *al*, 1993; Castot et Larrey, 1992; Dourakis et *al.*, 2002; Larrey et *al*, 1992; Mazokopakis et *al*, 2007; Mimidis et *al*, 2009; De Miera Olivera et *al*,

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 2 : Monographie du *Teucrium polium* L.

2009; Pauwels et *al*, 1992; Perez Alvarez et *al*, 2001; Poon et *al*, 2008; Savvidou et *al*, 2007; Soyulu et *al*, 1998; Starakis et *al*, 2006).

En effet, le foie est le plus gros organe du corps, il représente 2 à 5% du poids corporel, il fait partie du système digestif et il assure un certain nombre de fonctions clés dans l'organisme: celles de synthèse, de stockage et d'épuration (Le Cluyse et *al*, 2012).

3.1. Anatomie du foie

Le foie est un organe abdominal unique et asymétrique situé dans l'hypochondre droit (Bari, 2010 ; Ciacio et *al*, 2015 ; Abadjian *al*, 2015) d'un poids moyen de 1400 à 1600g et mesure une dizaine de centimètre dans sa plus grande hauteur (Deugnier, 2005). Le foie est enveloppé d'une capsule de tissu conjonctif appelé capsule de Glisson, surmontée de péritoine viscéral. C'est donc, un organe intra péritonéal jusqu'à l'*area nuda*, (zone nue) non péritonéaux du foie, centrée sur la veine cave inférieure, en contact avec la glande surrénal droite et adhérente au diaphragme par du tissu conjonctif de sorte que le foie est ancré dans la cavité péritonéale. L'*area nuda* est limitée par les deux feuillets du ligament coronaire qui converge en ligament triangulaire droit (Gosling, 2003).

3.2. Structure et organisation fonctionnelle

Le foie comprend deux lobes principaux, le lobe gauche (1/3 du volume) et le lobe droit (2/3 du volume), séparés par le ligament falciforme (figure 2). Il est alimenté par deux vaisseaux sanguins majeurs : la veine porte et l'artère hépatique.

Le sang drainé par la veine porte provient de l'œsophage, de l'estomac et des intestins ; il s'agit d'un sang pauvre en oxygène mais riche en nutriments.

L'artère hépatique provient du cœur et apporte au foie un sang riche en oxygène. Ces deux vaisseaux, en entrant dans le foie, se divisent en plusieurs branches pour en alimenter les différentes parties, ce qui fait du foie un organe fortement vascularisé. Après avoir irrigué l'ensemble des cellules du foie, le sang est évacué par la veine hépatique, qui se jette ensuite dans la veine cave inférieure qui retourne au cœur.

L'unité structurale du foie est appelée le lobule hépatique (figure 3). Vu en coupe, le lobule a la forme d'un polygone, généralement d'un hexagone, dont la périphérie est délimitée par des triades portales. Celles-ci sont chacune composée de l'artère hépatique, d'une voie biliaire et de la veine porte. La structure centrale du lobule correspond à la veine centrale (Figure 4). Des plaques de cellules hépatiques s'organisent à partir de cette veine centrale vers la périphérie du lobule. Elles sont généralement séparées les unes des autres par les sinusoides hépatiques qui sont bordées par l'endothélium sinusoidal. Ces canalicules biliaires se trouvent enchâssées entre les cellules hépatiques afin de recueillir la bile sécrétée par les cellules (Le Cluyse et *al*. 2012 ; Corbineau 2011 ; Bidault Godard, 2011).

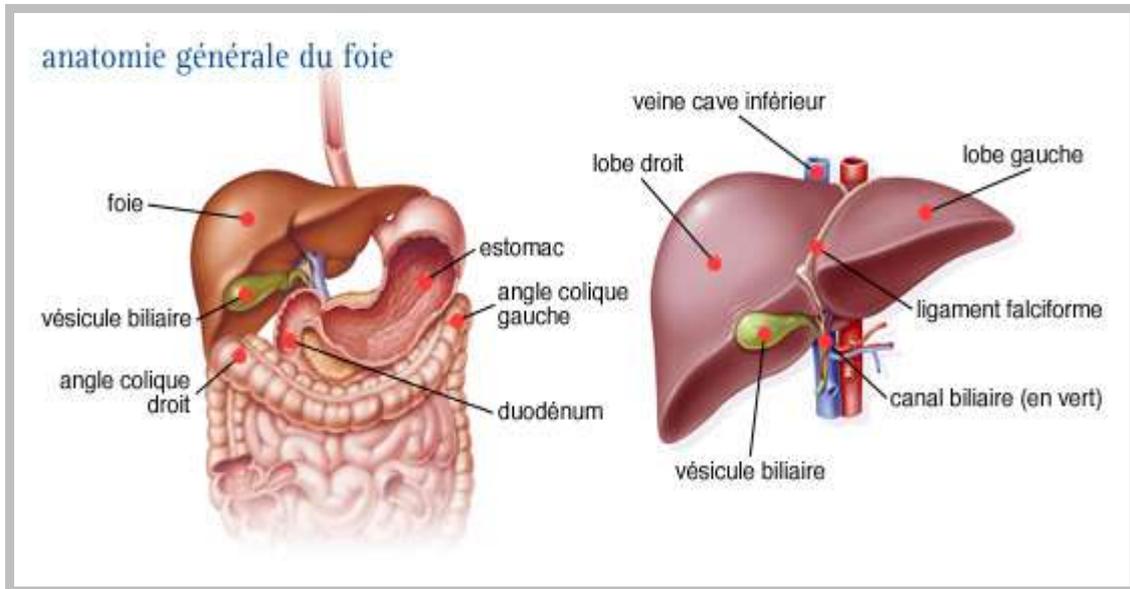


Figure 2 : Anatomie générale du foie (Brooker, 2001).

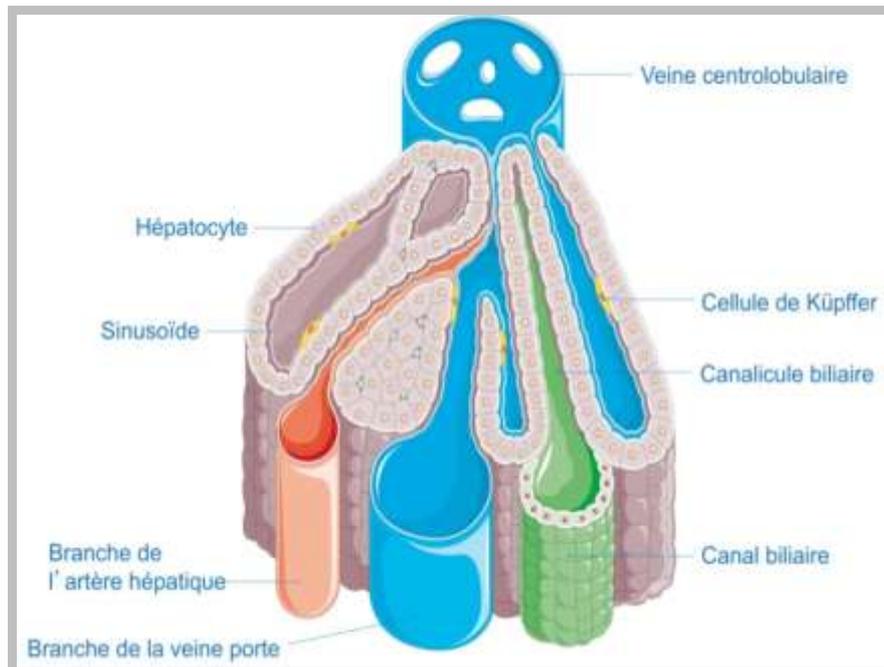


Figure 3: Représentation de la structure d'un lobule du foie (Le Cluyse et *al*, 2012).

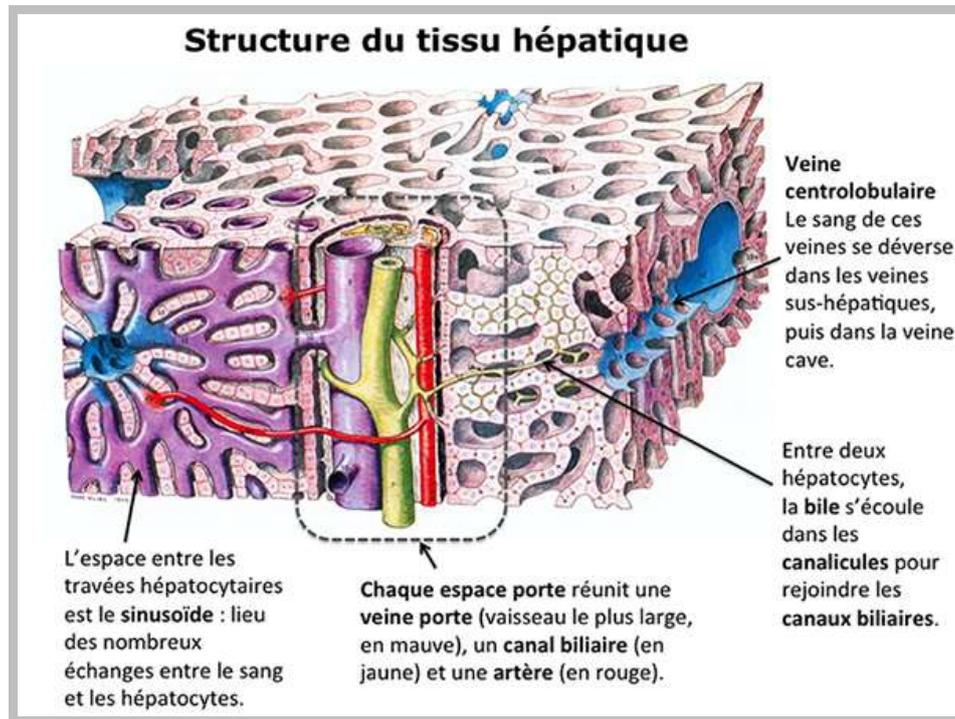


Figure 4: Structure des lobules hépatiques et circulation lobulaire

(Thibodeau et Patton ,2012).

3.3. Vascularisation sanguine

Le foie est un des organes les plus densément vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 litre de sang en moyenne à chaque minute pour un adulte (Schlienger, 1999 ; Scoazec, 2002). Contrairement à la plupart des autres organes, le foie est approvisionné en sang par 2 sources principales :

- ❖ **La veine porte**, qui draine le sang provenant de l'œsophage, de l'estomac et des intestins. Elle amène ainsi au foie un sang pauvre en oxygène mais riche en nutriments. Environ 75 % des apports sanguins au foie proviennent de la veine porte
- ❖ **L'artère hépatique**, qui fournit au foie un sang riche en oxygène provenant du cœur. Selon les personnes, l'anatomie varie, le foie pouvant posséder une à trois artères. Cependant, dans la majorité des cas, on ne trouve qu'une seule artère, l'artère hépatique moyenne, qui naît du tronc cœliaque.

Cette anatomie est appelée "modale" car elle est la plus fréquente dans la population. Ces deux vaisseaux, entrent dans le foie au niveau du hile, et se divisent en plusieurs branches pour en alimenter les différentes parties. On appelle « segment » une partie du foie qui est

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 3 : Anatomie et fonction du foie

alimentée par une branche de la veine porte hépatique et une branche de l'artère hépatique. Après avoir irrigué l'ensemble des cellules du foie, le sang est évacué par les veines hépatiques (au nombre de trois, les veines droite, centrale, et gauche), qui se jettent ensuite dans la veine cave inférieure qui retourne au cœur (Castaing et *al*, 1999 ; Blanc et *al*, 2002 ; Shaffer et *al* 2005).

3.4. Structure microscopique

3.4.1. Les cellules hépatiques

Le foie est doté de cellules parenchymateuses, les hépatocytes et de quatre types cellulaires non parenchymateux lui conférant une hétérogénéité cellulaire (tableau 5).

Tableau 5: Abondances des différents types cellulaires hépatiques (Benhamou, 2008).

| TYPE CELLULAIRE | NOMBRE (%) | VOLUME(%) |
|------------------------|------------|-----------|
| Hépatocytes | 60-65 | 78 |
| Cellules endothéliales | 15-20 | 2,8 |
| Cellules endothéliales | 8-12 | 2,1 |
| Cellules de Kupffer | 3-8 | 1,4 |
| PIT cell | < 2 | - |

3.4.1.1. Les cellules non parenchymateuses

Différents types de cellules hépatiques contribuant à la régulation des fonctions hépatocytaires et réparent les lésions tissulaires (Figure 5).

- ❖ **Cellules endothéliales sinusoidales** : Ces cellules bordent la sinusoïde et permettant les échanges de petites molécules entre le sang et les hépatocytes.
- ❖ **Cellules kupffer** (macrophage) : Ces cellules sécrètent des cytokines, des enzymes lysosomiales et génèrent des espèces activées de l'oxygène.
- ❖ **Cellules étoilées ou Ito**: Les vacuoles lipidiques du cytoplasme sont riches en vitamines A, 80% de vit A ; différents constituants de la matrice extracellulaire sont synthétisés par ces cellules.
- ❖ **Cellules lymphocytes granulaires**: Elles sont impliquées dans la défense antivirale et anti tumorale.
- ❖ **Les cellules épithéliales biliaires** : Ce sont les cellules polarisées qui constituent le canal biliaire, elles concourent à la sécrétion de la bile (Benhamou, 2008).

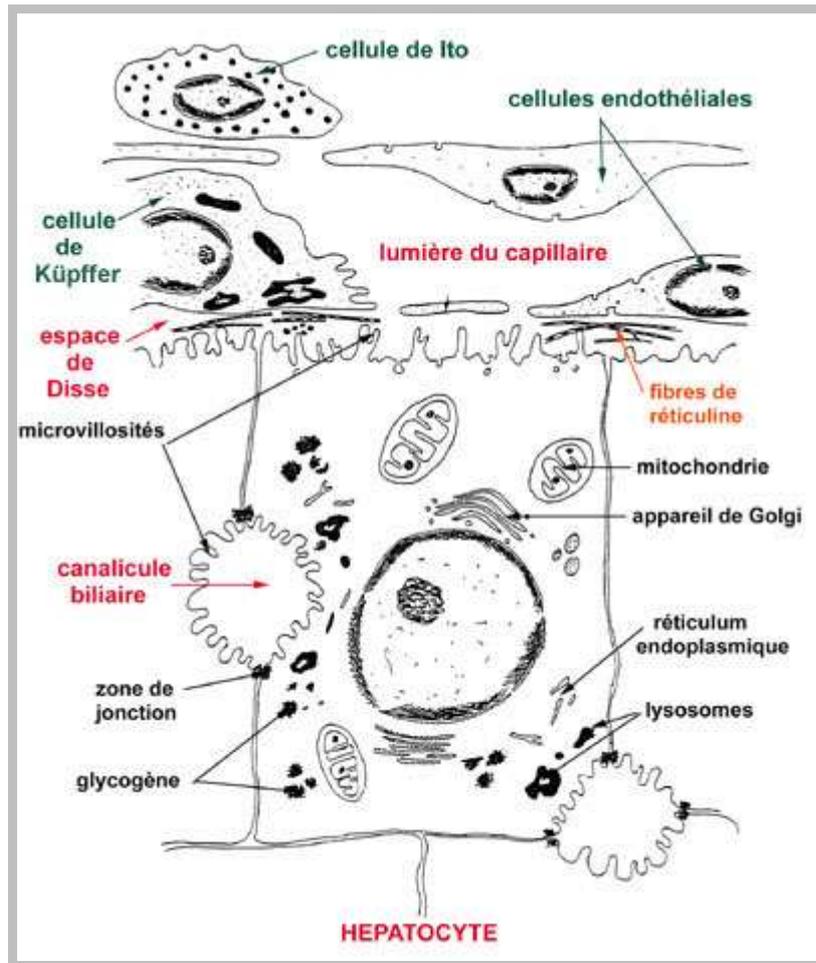


Figure 5 : Les cellules hépatiques (Vacheret, 1999).

3.4.1.2. Les hépatocytes

Les cellules principales fonctionnelles du foie sont en lieu étroit soit avec les sinusoides permettant des échanges avec le sang par l'espace de Disse et forment à un de leurs pôles avec un hépatocytes adjacent le canalicule biliaire (figure 6) (Stevens et Lowe, 2006).

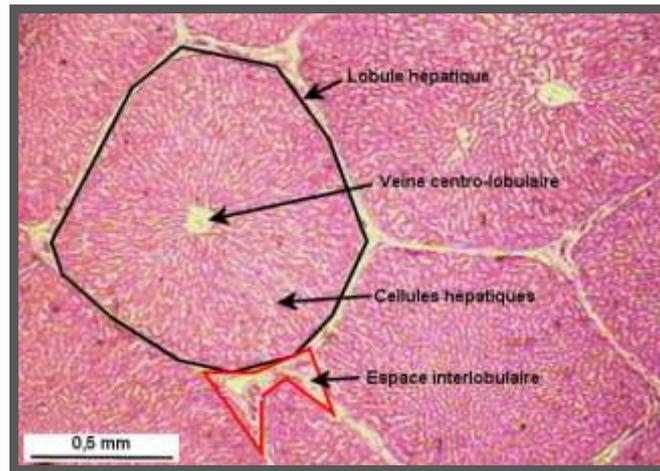


Figure 6 :structure microscopique d'un hepatocyte (Vacheret, 1999)

3.5. Structure macroscopique

Le foie constitué de cellules hépatiques (hépatocytes), sont emplies en travées mono couche, en travées de Remak, qui s'entrecroisent à l'instar des rayons de miel, en structures polyédriques.

Chaque angle est occupé par une triade porte ou un espace porte. Entre les membranes plasmiques des hépatocytes adjacents passent de fins canaux sans paroi propre appelés canalicules biliaires qui véhiculent la bile sécrétée par les hépatocytes.

Les multiples petits passages entre les parois sont principalement remplis par les sinusoides, canaux sanguins, qui se comportent comme des capillaires. L'espace de disse, situé entre les hépatocytes et les sinusoides, permet le transfert de substances dans les deux sens. Chacun de ces groupes de cellules constitue une structure fonctionnelle appelée lobule hépatique (Jakson 1995 ; Bari et *al*, 2010).

De structure hexagonale en coupe transversale, d'un diamètre moyen de 0.25mm et est drainé par une veine centrale ou centro-lobulaire .En parallèle, la conception architecturale de rapport propose de considérer l'acinus hépatique comme l'unité structurale fonctionnelle du foie en lieu et place du lobule hépatique (Castinget *al*, 2006).

Si le centre du lobule hépatique est la veine centrale, l'acinus hépatique est centré sur l'espace porte. De forme sénilement triangulaire en coupe transversale, il est délimité par trois veines centrales et se divise en trois zones arciformes comportant des hépatocytes (figure 7).

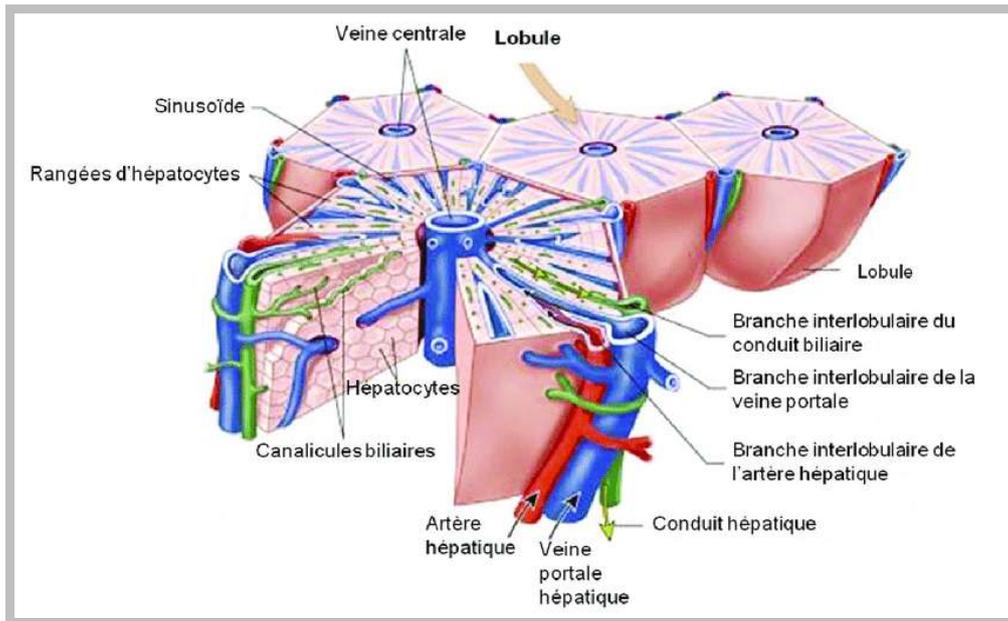


Figure 7 : Structure du lobule hépatique (Patton et Thibodeau, 2014).

3.6.Fonctions du foie

Le foie exerce plusieurs fonctions majeures, parmi lesquelles des fonctions métaboliques et des fonctions de détoxification:

3.6.1. Des fonctions métaboliques

Le foie joue un rôle prépondérant dans le métabolisme de différents constituants nutritionnels

- ❖ Glucides: dégradation de l'insuline et d'autres hormones, glycogénolyse, glycogénogenèse, néoglucogénogenèse. Le foie a un rôle important dans la régulation de la glycémie puisqu'il est capable de stocker le glucose sous forme de glycogène grâce au phénomène de néoglucogénèse ; il est donc hypoglycémiant dans ce cas mais il est aussi hyperglycémiant en libérant dans le sang du glucose à partir du glycogène stocké surtout lors de périodes de jeûne, par glycogénolyse.
- ❖ Lipides : synthèse de cholestérol, production de triglycérides, synthèse de lipoprotéines, synthèse des acides biliaires à partir du cholestérol.
- ❖ Protéines : synthèse des protéines sériques (albumine, facteurs de coagulation), protéines de la phase aiguë (protéine C-réactive) à l'exception des immunoglobulines.

3.6.2. Des fonctions de détoxification

Le foie joue un rôle majeur dans l'élimination des substances étrangères et notamment les médicaments. Il est également capable de détruire les hématies et les leucocytes vieux et de conjuguer la bilirubine libre en bilirubine conjuguée pour la rendre non toxique. Seuls seront détaillés ici le métabolisme des xénobiotiques et le rôle essentiel d'une superfamille d'enzymes de biotransformation : les cytochromes P450 (CYP). L'organisme humain s'est doté de trois systèmes spécialisés et complémentaires permettant l'élimination des composés étrangers et participant ainsi à la détoxification cellulaire.

Les enzymes dites de phase I (ou phase de fonctionnalisation) qui comprennent principalement les cytochromes P450 (CYPs), les enzymes de conjugaison ou transférases (Phase II), telles que les glucuro- ou glutathion-S-transférases, et les protéines de transport (influx et efflux), telles que la P-glycoprotéine (P-gp) (Phase III). Elles ont des localisations diverses, surtout au niveau du réticulum endoplasmique mais aussi les mitochondries voire la membrane plasmique et pour certaines enzymes de Phase II, le cytosol) et peuvent agir en synergie pour une plus grande efficacité de détoxification du foie (David Josephy et *al*, 2005).

Le foie est également responsable de la dégradation de plusieurs hormones comme les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes, l'insuline, le glucagon, les estrogènes et bien d'autres. Les produits de dégradation de ces hormones sont ensuite excrétés par la bile (Brooker et *al*, 2001).

4.1. Les différentes atteintes hépatiques iatrogènes

4.1.1. Définitions

4.1.1.1. Insuffisance hépatocellulaire

L'insuffisance hépatocellulaire est définie par l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques, secondaires à l'altération des fonctions hépatocytaires (synthèse, épuration, sécrétion biliaire). Elle regroupe l'insuffisance hépatique aiguë qui survient sur un foie sans atteinte hépatique préalable (hépatites toxiques, médicamenteuses, virales, auto-immunes, maladie de Wilson, d'origine tumorale ou cardiovasculaire) et l'insuffisance hépatique des hépatopathies chroniques (principalement des cirrhoses, mais également des infections bactériennes, virales, des hémorragies dues à une hypertension portale) (Kaplowitz, 1997 ; Lüllmann et al, 1998).

➤ Insuffisance hépatique aiguë (IHA)

La sévérité de l'atteinte peut être déterminée grâce à l'évaluation de la déplétion en facteurs de la coagulation, et plus particulièrement du facteur V. L'insuffisance hépatique aiguë est considérée sévère lorsque les taux de facteur V sont diminués de moitié ou plus. Une autre classification internationale utilise un INR (International Normalized Ratio) > 1,5.

Ce facteur, associé à la présence ou non d'une encéphalopathie hépatique (EH), et au délai d'apparition d'un ictère, permettent de définir différentes formes d'IHA (tableau7).

Tableau 7: Classification des hépatites aiguës (Cnerea, 2015).

| | Facteur V | Encéphalopathie hépatique | Intervalle ictère-EH |
|--|------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Insuffisance hépatiques aiguë (hépatite aiguë) | > 50% | Absente | |
| Insuffisance hépatiques aiguë sévère | < 50% | Absente | |
| Insuffisance hépatiques fulminante (IHF) | < 50% | Présente | < 2 Semaines |
| Insuffisance hépatiques subfulminante (IHSF) | < 50% | Présente | 2semaines à 3 mois |

Ces signes sont fréquemment associés à une diminution de la taille du foie, une ascite, un ictère, une hyperglycémie, et une hyperlactatémie (par augmentation de la production hépatique de lactate, ou par défaut de clairance). Au niveau extra-hépatique, on peut également trouver des anomalies circulatoires (hypotension ou hypertension), une

insuffisance rénale aigüe (IRA), associées à une immunodépression et un risque infectieux accru (Cnerea ,2015 ; SNFGE, 1999).

➤ **Insuffisance hépatique chronique**

Les atteintes du système de la coagulation sont les mêmes que pour l'IHA, mais le déficit est généralement moins profond, associés à une thrombopénie par hypersplénisme et une hypotension, et une IRA.

4.1.1.2. Encéphalopathie Hépatique (EH)

Lors d'une insuffisance hépatique chronique ou aigüe, on peut observer des troubles de l'activité mentale et de la conscience, nommés Encéphalopathie Hépatique.

La pathogénèse est toujours inconnue, mais on sait qu'elle est principalement causée par des anomalies métaboliques, et peut survenir de façon spontanée, ou par un facteur déclenchant quelconque. Les mécanismes mis en cause regroupent une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE), des perturbations du transport de certains acides aminés nécessaires à la synthèse de neurotransmetteurs, se traduisant par des anomalies de neurotransmission, des modifications synaptiques au niveau de la membrane plasmique, une accumulation de substances neurotoxiques (ammoniac, thiols, acides gras libres), un déséquilibre des systèmes neurotransmetteurs inhibiteurs (Gabaergique) et activateurs.

Le système GABAergique est en effet stimulé par des substances endogènes proches des benzodiazépines (benzodiazépine-like), accumulées du fait de l'insuffisance hépatique et du passage systémique par les shunts portosystémiques .

Les facteurs déclenchant sont également variés : déshydratation, insuffisance rénale, utilisation de sédatifs ou de narcotiques, saignement gastro-intestinal, anomalies électrolytiques, augmentation des protéines diététiques, infection, constipation, exacerbation de l'atteinte hépatique.

Les désordres qui surviennent lorsqu'il y a insuffisance hépatique sont tellement complexes qu'il est concevable (et très probable) que l'EH résulte de l'interaction compliquée de plusieurs des facteurs mentionnés précédemment.

A terme, elle peut se compliquer d'un coma et être mortelle, particulièrement en présence d'insuffisance hépatique aigüe (Cnerea ,2015).

4.1.1.3. Hépatite fulminante

C'est une hépatite aiguë grave entraînant une nécrose massive du parenchyme hépatique. Le foie est généralement indemne au préalable, et se retrouve par la suite incapable d'assurer ses fonctions. Cela se traduit par un tableau clinico-biologique équivalent à celui d'une insuffisance hépatique sévère (défaut de synthèse des facteurs de la coagulation), associé à des troubles neurologiques (encéphalopathie hépatique, coma). L'évolution peut être favorable, avec une guérison spontanée, ou bien s'orienter vers des lésions irréversibles pouvant entraîner le décès du patient. Le seul traitement à ce stade est la transplantation hépatique (Ichaï, 2015).

4.1.1.4. Cirrhose

Syndrome correspondant à l'évolution naturelle de la plupart des maladies chroniques du foie, causé par l'inflammation chronique de celui-ci, entraînant la destruction des hépatocytes. Ceux-ci se régénèrent de manière anarchique sous forme de nodules, le tout associé à une fibrose cicatricielle irréversible et diffuse autour de ces nodules. L'organisation lobulaire normale est ainsi complètement bouleversée (Fausto et al, 2006).

4.1.1.5. Hypertension portale.

Lors d'atteintes hépatiques, les anomalies structurales du parenchyme peuvent augmenter la résistance à l'écoulement du sang en provenance de la veine porte, et donc une augmentation de la pression sanguine dans celle-ci. Parallèlement, on observe une augmentation du débit sanguin splanchnique (ou débit sanguin viscéral). Ces augmentations de pression vont entraîner la formation de dérivations veineuses entre le territoire splanchnique et le territoire cave, afin de contourner la zone à problème, c'est-à-dire le foie. Ces courts-circuits vont permettre le passage de molécules absorbées au niveau intestinal, directement dans la circulation générale, sans passer par le foie (Phoutthasang et al, 2013).

4.1.1.6. Tumeurs hépatiques

➤ **Les tumeurs bénignes**

Les tumeurs bénignes ne sont pas des cancers. Ces nodules sont le plus souvent non dangereux pour la santé et ne nécessitent généralement aucune intervention.

➤ **Les tumeurs malignes**

Le carcinome hépatocellulaire, ou hépatocarcinome, représente 90 % des cancers primitifs du foie. Le plus souvent l'hépatocarcinome apparaît sur un foie endommagé par une maladie. Il peut également arriver que le carcinome se développe chez une personne ayant un foie normal. Les autres types de tumeurs que l'on peut trouver sont, entre autres, des carcinomes cholangio-cellulaires, des carcinomes fibro-lamellaires, des cystadenocarcinomes, des angiosarcomes, des lymphomes (INC, 2015).

4.1.1.7. Cytolyse

Elle se traduit par la mort des hépatocytes par apoptose ou nécrose. Elle peut être induite par de nombreux médicaments et autres produits chimiques.

Une cytolysse hépatique se traduit au niveau sérique par une augmentation des transaminases d'un facteur >5 (Lee et *al*, 2003).

4.1.1.8. Hépatite

Inflammation aigüe ou chronique du foie, pouvant entraîner une cytolysse. Les causes peuvent être diverses (virales, toxiques). Elle est généralement la cause des atteintes vues précédemment.

4.1.1.9. Stéatose

Elle correspond à une accumulation de lipides dans les hépatocytes lorsque la quantité de graisse métabolisable par l'organisme est dépassée. Le diagnostic est posé lorsque les lipides représentent 5 à 10% du foie. Une stéatose simple est généralement une atteinte bénigne ne causant généralement pas de lésions hépatiques, et étant asymptomatique en dehors d'une hépatomégalie. Cependant, le foie devient plus susceptible à des atteintes ultérieures. Ses causes principales sont l'obésité, le diabète, les carences protéiques, une hyperlipidémie et des prédispositions génétiques (Danan et *al*, 2003).

4.1.1.10. Cholestase (Stase biliaire)

Le terme « CHOLESTASE » a été introduit en 1970 par Popper et Schaffner pour décrire des pathologies résultant d'une inhibition de la sécrétion des acides biliaires et de leur accumulation intra-hépatique dans les hépatocytes ou les canalicules/canaux biliaires intrahépatiques (cholestase intra-hépatique) (Popper et Schaffner, 1970).

Il ne témoigne pas d'une atteinte de la membrane hépatocytaire mais d'une atteinte des mécanismes d'excrétion biliaire (Erlinger et *al*, 1997).

Les conséquences biologiques sont les mêmes, quel que soit le niveau d'atteinte biliaire. Elle peut être obstructive, par présence d'un obstacle sur les voies biliaires macroscopiques, ou non obstructive par atteinte cellulaire des cellules épithéliales des voies biliaires interlobulaires, ou du pôle biliaire des hépatocytes (Degott *et al.* 1992; Desmet, 1997).

4.1.1.11. Lithiase biliaire

La lithiase biliaire est la formation de dépôts de consistance pierreuse, à partir de la bile, dans la vésicule biliaire. Elle reste asymptomatique dans la majorité des cas. Très fréquente, elle apparaît plus souvent chez les femmes, les personnes âgées ou en surpoids, et les patients présentant certaines pathologies (diabète, mucoviscidose). Les dépôts peuvent être de la taille d'un grain de sable à celle d'un petit caillou. Ils se forment à 80 % à partir du cholestérol contenu dans la bile. Les 20 % restant sont constitués de pigments biliaires seuls, ou présentent une composition mixte (cholestérol et pigments). Nous ne nous intéresserons qu'aux causes médicamenteuses de ces affections (Seve *et al.*, 2007).

4.1.1.12. La phospholipidose

Caractérisée par une accumulation intracellulaire excessive de phospholipides sous forme des corps lamellaires. Elle ne constitue pas en soi une toxicité, mais elle est prédictive de l'accumulation d'un médicament ou de métabolites dans plusieurs tissus cibles, et en tant que telle, elle peut être associée à une toxicité. En effet, les phospholipides accumulés peuvent interférer avec les fonctions cellulaires (Xu *et al.* 2004).

4.1.2. Marqueurs biologiques pour évaluer l'hépatotoxicité

De par ses nombreuses fonctions, le foie va disposer de nombreux marqueurs permettant d'évaluer ses fonctions ou ses atteintes. (Rajender et Faust, 2006).

4.1.2.1. Les Transaminases

Ce sont l'Alanine-aminotransférase (ALAT, aussi appelée Glutamate-Pyruvate Transaminase (TGP)) et l'Aspartate-aminotransférase (ASAT, aussi appelée GlutamateOxaloacétate Transaminase (TGO)), enzymes responsables des transferts des groupements amines dans une grande partie des réactions du corps humain. Elles sont très abondantes dans le foie et les muscles.

Dans le foie, la concentration en ALAT est supérieure à celle en ASAT, dans le muscle c'est l'inverse. C'est pour cela qu'une élévation des transaminases prédominante sur ALAT

indiquera une cytolysse hépatique (Noun, 1997 ; Farges ,1999), alors qu'une prédominance sur ASAT orientera plutôt vers une nécrose musculaire (Mallat et *al*, 1999).

Les taux sanguins normaux de ces deux enzymes sont compris entre 20 et 40 unités internationales (U I)/l de sang.

4.1.2.2. La Bilirubine

La bilirubine subit de nombreuses réactions au niveau hépatique. On la retrouve également dans le sérum, mais uniquement sous forme non conjuguée. Cela permet de cibler l'affection en fonction de la fraction augmentée :

- ❖ Une augmentation de la bilirubine totale et libre signe un excès de production (hémolyse), ou un défaut de conjugaison.
- ❖ Une augmentation de la bilirubine totale et conjuguée oriente vers une cholestase intra (hépatite, cirrhose) ou extra hépatique (obstruction biliaire) (Mallat et *al*, 1999).

4.1.2.3. Les Phosphatases alcalines

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes majoritairement localisées dans les microvillosités des canalicules biliaires et au pôle sinusoïdal des hépatocytes (mais également aux niveaux osseux et placentaire).

Leurs taux sont augmentés lors des cholestases, par production accrue par les hépatocytes soumis à la cholestase, conjointement à une augmentation de la Gammaglutamyl Transpeptidase (γ GT) et de la 5' Nucléotidase qui est une PAL spécifique du foie.

En cas d'atteinte osseuse, seules les PAL sont augmentées, les taux de γ GT et de 5'Nucléotidase restent normaux (Kwok et *al*, 2008).

4.1.2.4. La Gammaglutamyl Transpeptidase

La γ GT est une glycoprotéine dont le rôle physiologique est mal connu, qui est principalement trouvée dans les membranes des cellules ayant une activité importante de sécrétion et d'absorption.

Le rein et le pancréas sont les deux organes dont l'activité en γ GT est la plus importante. La concentration hépatique en γ GT est faible (5 à 10% de l'activité rénale), l'enzyme étant localisée essentiellement dans les cellules des canaux biliaires et au niveau des deux pôles de l'hépatocyte.

Cependant, vu son volume, le foie est l'organe possédant la plus grande quantité de γ GT. La concentration biliaire en γ GT est environ cent fois plus importante que la concentration dans

le sérum normal. Ces taux sont augmentés dans toutes les atteintes hépatiques, dans les cas d'alcoolisme chronique, et chez 5% des sujets normaux (Seve et *al*, 2007).

4.1.2.5. Electrophorèse des protéines sériques (EPP), dosage pondéral des immunoglobulines.

Une hypergammaglobulinémie est retrouvée dans la plupart des hépatopathies chroniques. Au cours des cirrhoses alcooliques on observe une augmentation des IgA, au cours des cirrhoses biliaires primitives, une augmentation des IgM, et au cours des hépatites auto-immunes on observe une augmentation des IgG (Seve, 2007).

4.1.2.6. L'Albumine

L'albumine, protéine sérique la plus abondante, est synthétisée exclusivement par le foie. On observe donc sa diminution en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Cependant, du fait de sa longue demi-vie, elle n'est pas un marqueur précoce, et elle ne permet pas de suivre les évolutions à court terme de l'insuffisance hépatocellulaire (Seve et *al*, 2007).

4.1.2.7. La prothrombine et facteurs de coagulation

La demi-vie des facteurs de coagulation hépatique est brève (quelques heures à 4 jours). La mesure du Taux de Prothrombine (TP) apprécie, entre autre, la concentration sérique de tous les facteurs synthétisés par le foie. Ainsi, la diminution du TP est un marqueur précoce d'insuffisance hépatocellulaire (par défaut de synthèse) ou d'une cholestase (par défaut d'absorption de la vitamine K), et permet d'en suivre l'évolution à court terme.

La distinction peut être faite grâce au facteur V, dont la synthèse est indépendante de la vitamine K, et dont les taux seront donc normaux en cas de cholestase (Seve et *al*, 2007).

4.1.2.8. Cholestérol

On retrouve une hypocholestérolémie lors de l'insuffisance hépatocellulaire (Seve et *al*, 2007).

4.2. Plantes et hepatotoxicité

La phytothérapie n'est pas sans risque. En effet, les atteintes toxiques concernent la plupart des organes. On peut citer notamment l'insuffisance rénale liée aux plantes chinoises, les atteintes cardiaques par intoxication à l'aconit ou des atteintes pulmonaires liées à

certaines menthes. Mais ce sont certainement les atteintes hépatiques qui sont les plus marquantes (Larrey et al, 1992; Larrey, 1997).

L'hépatotoxicité des plantes médicinales est extrêmement difficile à démontrer. En effet, elle est soumise aux mêmes contraintes rencontrées pour établir la toxicité d'un médicament allopathique. A cela, s'ajoutent des problèmes d'automédication, doublés d'une réputation d'innocuité qui fait que les patients omettent souvent de mentionner la prise de plantes médicinales aux professionnels de santé. D'autre part, la complexité des préparations qui contiennent plusieurs végétaux différents, rend difficile l'identification de la plante responsable de la toxicité (Larrey, 2015).

4.2.1. Facteurs spécifiques d'hépatotoxicité de la phytothérapie

- ❖ Mauvaise identification botanique.
- ❖ Sélection d'une mauvaise partie de la plante.
- ❖ Stockage inapproprié.
- ❖ Contamination de la plante par divers agents chimiques, métaux lourds, microorganismes.
- ❖ Altération du produit végétal lors du conditionnement.
- ❖ Erreur d'étiquetage du produit final (Larrey, 2015).

4.2.2. Principales plantes responsables d'hépatotoxicité

4.2.2.1. Alcaloïdes de la pyrrolizidine

Ces alcaloïdes sont présents dans plus de 350 espèces végétales, les principaux genres incriminés sont *Heliotropium* (héliantropes), *Senecio* (sénéçons), *Crotalaria*, *Symphytum Officinale* (consoude). Les cas d'hépatites surviennent chez des patients utilisant des plantes contenant ces alcaloïdes sous forme d'infusions, de capsules ou de compléments alimentaires. Ils entraînent majoritairement des lésions de maladie veino-occlusive. Les principaux symptômes sont des douleurs abdominales brutales, une ascite, une hépatomégalie et une augmentation marquée des transaminases. Histologiquement, on trouve une nécrose centrolobulaire hémorragique sans inflammation, liée à une atteinte aigüe des veines centrolobulaires. L'évolution peut s'orienter vers une guérison complète si les lésions étaient limitées, ou vers une insuffisance hépatocellulaire potentiellement mortelle si elles étaient plus étendues. Si elle est plus insidieuse, elle peut également devenir chronique et simuler une cirrhose (Peyrin-Biroulet 2004).

Cette toxicité est dose dépendante. Elle est due au métabolisme d'alcaloïdes insaturés en métabolites toxiques. Ce métabolisme a lieu dans les hépatocytes, mais également dans les cellules endothéliales qui y sont particulièrement sensibles. Cela provoque donc une atteinte vasculaire, qui sera responsable par la suite de la nécrose hépatocytaire (Larrey ,2015).

4.2.2.2. Germandrée petit-chêne (*Teucrium chamaedrys*)

Cette plante est utilisée comme antipyrétique, sédatif, diurétique, cholérétique et cicatrisant. L'atteinte correspond à une hépatite aigüe cytolytique survenant en moyenne au bout de 2 mois de traitement. Certaines hépatites fulminantes ont également été observées, certaines étant fatales. Dans les autres cas, l'évolution se fait vers la guérison après arrêt du traitement. Lors de prises prolongées ou à fortes doses, l'atteinte peut évoluer vers une hépatite chronique voire une cirrhose. La toxicité de cette plante est due à la présence de diterpénoïdes métabolisés par des CYP 3A en métabolites qui déplètent le glutathion et altèrent le cytosquelette et la membrane cellulaire. Suite à ces données, cette plante a été retirée du marché (Fau ,1997).

4.2.2.3. Chardon à glu (*Atractylis gummifera*)

On l'utilise pour ses propriétés antipyrétiques, diurétiques, abortives, purgatives et émétiques. Il peut être confondu avec l'artichaut sauvage. L'intoxication se traduit par des douleurs abdominales, des vomissements, une hépatite aigüe associant une nécrose hépatocytaire et une stéatose microvésiculaire, associés ou non à une hypoglycémie, une insuffisance rénale et des troubles neurovégétatifs. L'évolution est souvent mortelle. Le mécanisme toxique est lié à l'actractylate de potassium et la gummiférine qui inhibent la phosphorylation oxydative mitochondriale et le cycle de Krebs (Biroulet et Peyrin, 2004).

4.2.2.4. Herbes chinoises

Les préparations médicinales chinoises sont souvent complexes avec de nombreuses plantes. De ce fait, il est difficile d'identifier les plantes qu'elles contiennent qui ont une action thérapeutique et celles qui sont toxiques. Cette toxicité peut également être provoquée par une contamination, notamment par des plantes contenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine (Schuppan, 1999).

4.2.2.5. Chélidoine (*Chelidonium majus*)

Elle est utilisée pour traiter la dyspepsie et la lithiase vésiculaire. Elle peut provoquer des cholangites aiguës et des hépatites aiguës cytolytiques associées ou non à des fibroses précoces, pouvant évoluer vers une hépatite fulminante, survenant dès les 1 à 3 mois suivant le début du traitement. Le mécanisme toxique reste encore inconnu (Benninger ,1999)

4.2.2.5. Séné (*Cassia angustifolia*)

On l'utilise pour ses propriétés laxatives. Il présente une hépatotoxicité qui pourrait être liée à des sennosides, alcaloïdes principalement retrouvés dans les fruits et les feuilles de cette plante. Ces sennosides sont métabolisés par diverses bactéries intestinales en anthrone, qui peut par la suite être absorbée par la muqueuse intestinale. L'anthrone a une structure proche de la danthronne qui est une hépatotoxine connue (Pageaux ,2004)

4.2.2.6. Valériane (*Valeriana officinalis*) et Euphytose

L'Euphytose est un produit de phytothérapie composite de valériane, ballote et passiflore notamment, utilisé en France comme anxiolytique et sédatif, qui est suspecté d'avoir causé des hépatites. Cependant son rôle n'a pas pu être clairement démontré, et d'autres études devront donc être réalisées pour pouvoir démontrer son hépatotoxicité et celle de la valériane (Schuppan et *al*, 1999).

4.2.2.7. Huiles essentielles

De nombreuses huiles essentielles sont hépatotoxiques, notamment celles qui sont riches en phénols, lorsqu'elles sont prises à trop fortes doses ou sur une trop longue durée (Origan compact, Sarriette des montagnes, Thym à thymol). De ce fait, elles sont souvent associées en aromathérapie à d'autres huiles essentielles hépatoprotectrices (Stedman et *al* ,2002).

Les principales plantes impliquées dans les hépatotoxicités sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8: Principales plantes hépatotoxiques et leurs effets sur le foie

| Espèce | Genre | Toxicité | Références |
|--|--|---|--|
| Alcaloïdes de la pyrrolizidine | <i>Crotalaria</i> <i>Senecio</i> (séneçon) <i>Heliotropium</i> <i>Symphytum officinale</i> (consoude) | Hépatites la maladie veino-occlusive. | Larrey,1997;Stedman,2002 ; Peyrin-Biroulet 2004;Bensaude ,1998 |
| Chardon à glu et impila | <i>Atractylis gummifera</i> -L <i>Callilepsa laureola</i> | douleurs abdominales, vomissements, une hépatite aiguë une nécrose hépatocytaire et une stéatose micro-vésiculaire. | Larrey, 1997, Biroulet et Peyrin, 2004 |
| Germandrée petit-chêne | <i>Teucrium chamaedrys</i> | hépatite aiguë cytolytique cholangite | Larrey, 1997 ; Larrey, 1992 ; Fau ,1997 ; Lekehal 1996 |
| Phytothérapie asiatique | -préparations végétales composites utilisées en dermatologie. -Jin Bu Huan (<i>Lycopodium serratum</i>) - Ma Huang (Ephedra) -Shou-Wu-Pian (<i>Polygonum multiflora</i>) <i>Chaso</i> et <i>Onshindo</i> | d'atteinte hépatique aiguë cytolytique | Schuppan, 1999 ; Peyrin-Biroulet et al, 2004 |
| Plantes contenant de l'essence de pennyroyal | <i>Mentha pulegium</i> <i>Hedeoma pulegioides</i> | hépatites aiguës | Bakerink ,1996 Schuppan, 1999 Stedman ,2002 |
| Chélidoïne | (<i>Chelidonium majus</i>) | hépatite aiguë cytolytique | Benninger ,1999 |
| Kava kava | (<i>Piper méthycticum</i>) | Hépatite Hépatites aiguës cytolytiques | Benninger ,1999 Stickerl ,2003 |
| Thé vert | (<i>Camellia sinensis</i>) | hépatite grave avec évolution fulminante a justifié la réalisation d'une transplantation | Peyrin-Biroulet, 2004 Seddik ,2001 Peyrin-Biroulet ,2004 |
| Senné | (<i>Cassia angustifolia</i>) | hépatite aiguë | Pageaux ,2004 Schuppan,1999 |
| Scutellaire | (<i>Scutellaria</i>) | Atteinte hépatique | Schuppan,1999 Pageaux, 2004 |
| Teucrium polium | <i>Teucrium polium</i> | une hépatite fulminante conduisant à une transplantation hépatique. | Hamid, 1997 Mattei ,1995 |
| Prostata | (<i>Serenoa</i>) | hépatite cholestatique | Hamid, 1997 |
| Feuille de chaparral) | (<i>Larrea tridentata</i>) | hépatites aiguës, et cirrhose cholangite | Larrey ,1997 |
| Huile de margosa | savaete (<i>Azadirachta indica</i>) | stéatoses microvésiculaires avec un syndrome clinique simulant un syndrome de Reye | Stedman ,2002 |

PARTIE
EXPERIMENTALE

1. Introduction

La médecine traditionnelle demeure le recours principal pour une grande majorité des populations pour traiter leurs problèmes de santé, car elle représente un élément important du patrimoine culturel, mais aussi en raison des coûts faramineux des produits de l'industrie pharmaceutique.

La transmission orale de ce savoir d'une génération à l'autre n'est pas à l'abri de déperdition voir de déformations. Pour cela l'étude ethnobotanique à travers différentes régions s'avère être indispensable pour la connaissance et l'identification des plantes médicinales et leurs utilisations qui représente un volet important dans la recherche et le développement de nouvelles molécules (Heinrich, 2000).

De nombreux pays dont l'Algérie, s'intéressent à la valorisation de ces plantes. Il est à noter que l'OMS recommande l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des traitements à base de plantes pour pouvoir standardiser leur utilisation (OMS 2000).

Parmi les méthodes utilisées dans ces études on retrouve l'enquête ethnobotanique dont le but est, de connaître les différents usages traditionnels et médicinaux des plantes. Les renseignements recueillis vont être traités grâce à des indices quantitatifs qui permettent d'évaluer l'importance d'une plante tant, sur le plan de son utilisation que sur, le plan de sa connaissance dans une région précise (Trindade Medeiros et *al*, 2011)

En effet, le premier chapitre de notre travail consiste en une enquête ethnobotanique visant à mieux connaître les indications thérapeutiques et usages traditionnels de *Teucrium polium* L. utilisé dans la pharmacopée algérienne.

2. Matériel et méthodes

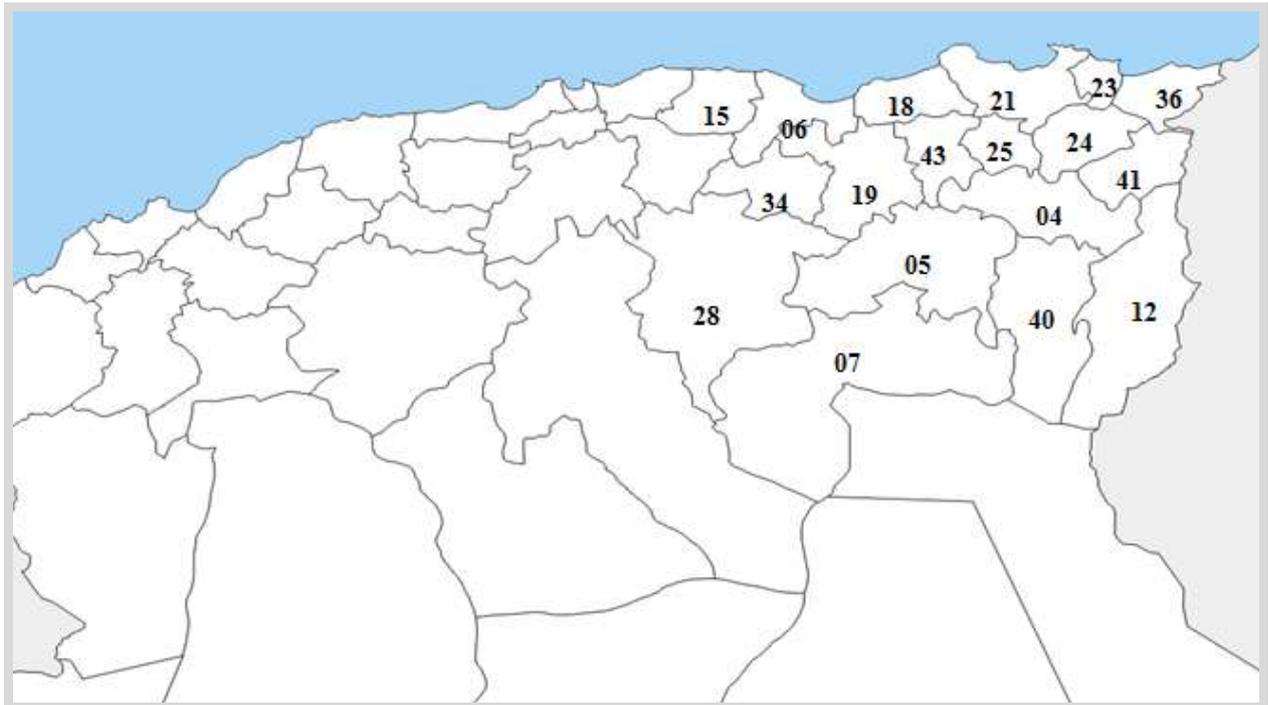
2.1. Pré- Enquête

Une pré-enquête a été menée en mars 2011, afin d'identifier les herboristes et les tradipraticiens. Ainsi, les informations recueillies ont été soumises à la vérification et à la validation auprès des tradipraticiens de la région de Constantine, cette première simulation nous a rassurés sur la qualité des données récoltées et nous a aidés à limiter les erreurs liées à la désignation de la plante.

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

2.2. Présentation de la zone d'étude

Les données concernant l'usage de *Teucrium polium* L. dans la médecine traditionnelle ont été collectées de chez 269 herboristes au niveau de 18 Wilayas et 77 communes de l'est du pays (figure 8, tableau 9).



| | | | |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| 4 : Oum El Bouaghi | 15 : Tizi Ouzou | 24 : Guelma | 40 : Khenchela |
| 5 : Batna | 18 : Jijel | 25 : Constantine | 41 : Souk ahras |
| 6 : Bejaïa | 19 : Sétif | 28 : M'sila | 43 : Mila |
| 7 : Biskra | 21 : Skikda | 34 : Bordj Bou Arreridj | |
| 12 : Tébessa | 23 : Annaba | 36 : El Taref | |

Figure 8 : Wilayas concernées par l'enquête ethnobotanique

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

Tableau 9: Répartition des informateurs par Wilayas

| Wilayas (Par ordre alphabétique) | Communes | Nombres d'informateurs |
|---|--|-------------------------------|
| Annaba | Annaba, Berrahal, El Hadjar, El Boni, Seraidi | 18 |
| Batna | Ain Touta Arris, Batna, Merouana, Megaoues | 19 |
| Bejaïa | Akbou, Bejaïa ,Kharata, Sidi aich, Souk tnine | 20 |
| Biskra | Biskra ,Ouled Djellal,Sidi Okba ,Tolgua | 16 |
| Bordj Bouariridj | Bordj Bouariridj ,Medjana | 8 |
| Constantine | Ain Abid, Ain Smara, Ali Mendjeli, Constantine, El Hamma, El Khroub, Didouche Mourad, Ibn Ziad, Zighoud Youcef | 27 |
| El Tarf | Belmhidi, El Deraan, El Kala, El Tarf | 10 |
| Guelma | Guelma, Heliopolis, Oued Zenati | 7 |
| Jijel | El Tahir, El Milia ,Jijel | 7 |
| Khenchela | Babar, Chechar, El Hama, Kaïs, Khenchela | 11 |
| Mila | Chelguoum Laid, Ferjioua, Gregrem Gouga, Mila ,Oued Atmania | 16 |
| M'Sila | Boussrada, Msila, Sidi Aissa | 12 |
| Oum Bouagui | Ain Beida, Ain Mlila, Ain Fakroun, Meskiana,Oum Bouagui | 21 |
| Sétif | Ain,Azel, Ain,Kbira, Ain Oulmen El Eulma, Sétif | 26 |
| Skikda | Azzaba, Collo, El Harrouch, Felfla, Mzaz Tchiche, Skikda, Sidi Mezriche | 16 |
| Souk Ahras | Mdaourouche, Sedrata, Souk Ahras | 12 |
| Tébessa | Awinet, Bir El Ater, Chrea, Tébessa | 13 |
| Tizi Ouzou | Tizi Ouzou | 9 |

2.3. Méthodologie

Une enquête ethnobotanique a été menée durant la période allant de juin 2011 jusqu'à décembre 2012, auprès des personnes qui se servent de plantes médicinales (villageois et herboristes) à travers les willayas de l'est algérien.

Le nombre de personnes interrogées est de 269, et la tranche d'âge varie entre 20 et 84 ans, tout sexe confondu. Il s'agit en effet de personnes expérimentées dans la pratique de la phytothérapie ou de la vente de plantes médicinales et qui sont susceptibles de fournir des informations correctes et originales sur leurs usages.

Le seul critère pour retenir un informateur, est son expérience dans le domaine, qui ne doit pas être inférieure à 6 ans.

L'outil de notre enquête est un formulaire validé au préalable (Martin, 1995) avec une liste de questions à réponses préparées, pour guider l'interview semi direct, les procédés standards de l'enquête ethnobotanique ont été respectés (Khan et *al*, 2014) (Annexe 01).

Le temps consacré à chaque entrevue était d'environ 15minutes.

L'interrogatoire a été réalisé en langue arabe et parfois française.

La première partie du questionnaire a concerné des indications sur l'informateur (Age, sexe, niveau d'études, ancienneté dans le métier).

Quant à la deuxième partie, elle a concerné la plante *Teucrium polium* L., ses différents noms locaux, les parties utilisées, son mode de préparation et d'administration, ainsi que ses effets secondaires.

2.4. Traitement des données

Les données enregistrées sur les fiches d'enquête ont été traitées et saisies sur le logiciel Microsoft Office Excel® 2007 (Asiimwe et *al*, 2014). L'analyse des données a fait appel aux méthodes simples des statistiques descriptives. Ainsi, les variables quantitatives sont décrites en utilisant la moyenne. Tandis que, les variables qualitatives sont décrites en utilisant les effectifs et les pourcentages dans le but de dégager l'ensemble des utilisations thérapeutiques traditionnelles locales et l'ensemble de maladies traitées.

On a également utilisé trois indices ethnobotaniques:

- Niveau relatif de popularité (Relative Popularity Level: RPL).

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

- Valeur de consensus pour une partie de la plante (Consensus value for plant part : CPP).
- Indice de fidélité (Fidelity level: FL).

2.4.1. Niveau relatif de popularité (Relative Popularity Level: RPL)

Cet indice permet de classer les plantes utilisées selon leur niveau de popularité relatif grâce à la formule suivante:

$$\text{RPL} = I_u / n$$

- I_u : est le nombre d'informateurs qui mentionnent une plante donnée comme étant médicinale.
- n : nombre total d'informateurs.

2.4.2. Valeur de consensus pour une partie de la plante (Consensus value for plant part (CPP))

Cet indice mesure le degré d'accord entre les informateurs concernant la partie de la plante utilisée. Il est calculé avec la formule Monteiro (Monteiro *et al*, 2006):

$$\text{CPP} = P_x / P_t$$

- P_x = nombre de fois une partie donnée de la plante a été citée.
- P_t = nombre total de citations de toutes les parties.

Le CCP varie donc généralement entre 0 et 1. Une valeur faible (proche de 0) indique que les informateurs ne sont pas en accord sur les parties de la plante utilisée pour soigner les maladies d'une catégorie donnée.

Dans cette étude, le seuil empirique de $\text{CCP} \geq 0,70$ a été choisi pour suggérer que le consensus entre les informateurs est élevé. Ce seuil représente la valeur médiane de l'ensemble des CPP de catégories des parties identifiées. En dessous de ce seuil, le consensus entre informateurs est considéré comme moyen (CCPi entre 0,70 et 0,50) ou faible ($\text{CCP} < 0,50$).

2.4.3. Indice de fidélité (Fidelity level (FL))

L'indice de fidélité (IF) aide à apprécier l'intensité de la relation que les herboristes établissent entre une plante médicinale et son rôle dans une catégorie donnée de maladies. Cet indice est calculé selon la formule proposée par (Friedman *et al*, 1986 ; Giday *et al*, 2009 ; Ugulu, 2012).

$$FL = \frac{I_p}{I_u} \times 100$$

- **I_p** est le nombre d'informateurs ayant affirmé l'emploi de la plante pour traiter une pathologie donnée.
- **I_u** est le nombre total d'informateurs qui reconnaissent le caractère médicinal de la plante (quel que soit la pathologie traitée).

3. Résultats

3.1. Description de la population des Informateurs

Les résultats du traitement des données relatives au profil des informateurs sont présentées dans les figures 9,10 ,11 ,12 ,13.

3.1.1. Âge

Le traitement des données nous a permis d'obtenir la figure 9, qui montre que l'utilisation des plantes médicinales dans notre zone d'étude est très répandue dans toutes les tranches d'âge.

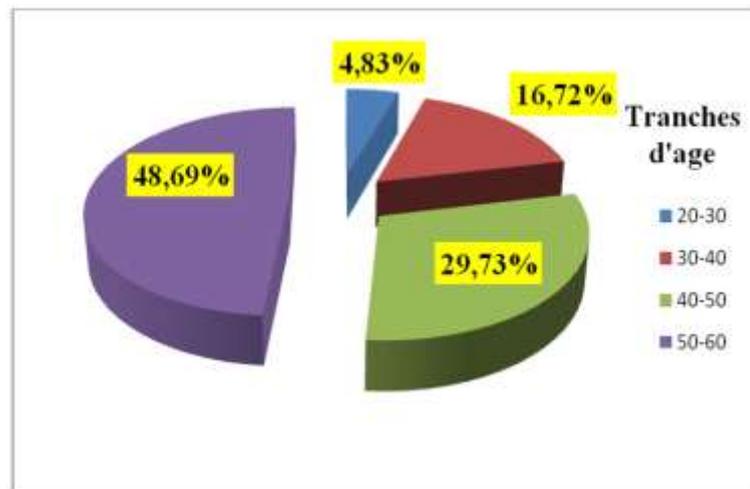


Figure 9 : Profil de l'intervenant en fonction de la tranche d'âge

En effet, les personnes d'âge supérieur à 50 ans ont une fréquence d'utilisation des plantes médicinales de 48,69 %., viennent ensuite les tranches d'âge [40-50], [30-40], [20-30], avec respectivement un pourcentage de 29,73 %, 16,72 %, et 4,83 %.

Les extrêmes d'âges des informateurs varient entre 21 et 81 avec une moyenne d'âge de 54 ans +/- 8 ans.

3.1.2. Le sexe

La figure 10, représente le pourcentage des hommes et des femmes concernés par la phytothérapie traditionnelle.

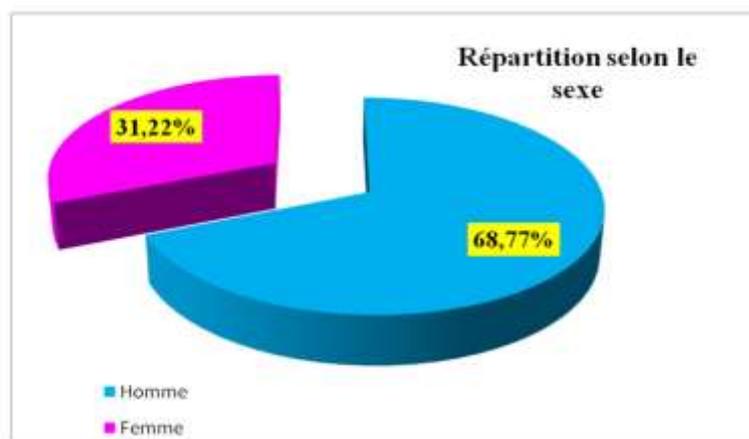


Figure 10: Répartition des informateurs selon le sexe

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

Dans les régions investiguées, les hommes et les femmes sont concernés par la médecine traditionnelle. Cependant, le pourcentage des hommes étant de 68,77%, est bien plus supérieur que celui des femmes qui est de 31,22%, avec un sexe ratio de 2,20.

3.1.3. Niveau d'instruction

La figure 11, résume le pourcentage du niveau d'instruction des personnes interrogées. En effet, 45,72% soit environ la moitié des informateurs ont un niveau secondaire, suivie par la classe des analphabètes avec un taux de 24,16%, puis la classe des études moyennes avec un pourcentage de 17,10%. Enfin, pour les universitaires le pourcentage est de 10,78%. Quant à la classe des études primaires, elle est également présente avec une proportion de 2,23%.

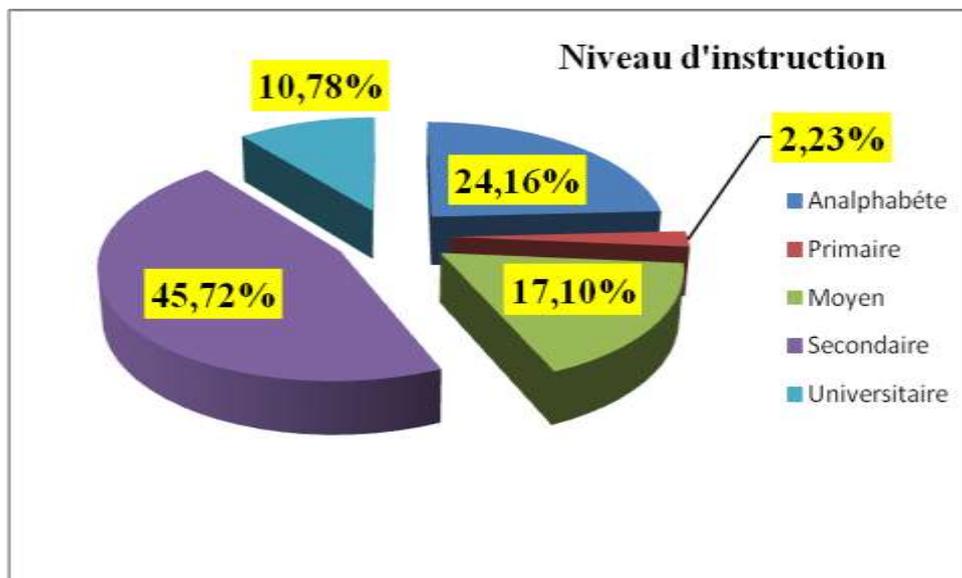


Figure 11 : Répartition des informateurs selon leur niveau d'instruction

La classe des analphabètes et du niveau primaire représentent à eux deux 26,34%, ce qui n'est pas négligeable.

3.1.4. Ancienneté dans la phytothérapie

La figure 12, représente la répartition des informateurs en fonction de leur ancienneté dans le domaine de la phytothérapie

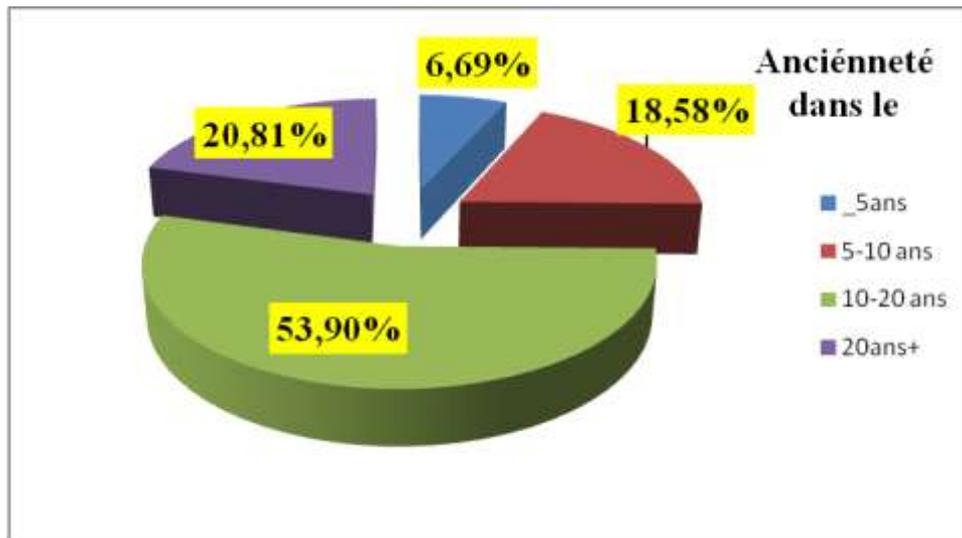


Figure 12: Répartition des informateurs selon leur ancienneté dans le domaine de la phytothérapie

Le résultat de l'étude nous a permis de constater qu'un peu plus de la moitié des informateurs travaillent dans le domaine de la phytothérapie depuis plus de 10 ans, et que 20,81% d'entre eux y travaillent depuis plus de 20 ans. De plus, 18,58% de ces informateurs sont dans le domaine de la phytothérapie depuis 5 à 10 ans et seulement 6,69% d'entre eux y sont depuis 5 ans.

3.1.5. Origine du savoir des informateurs

La figure 13, représente la répartition des informateurs selon les origines de leurs connaissances. D'après les informations recueillies, l'entourage et la famille sont en plus grande partie la source du savoir de l'herboriste avec respectivement 28,99% et 20,07%.

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

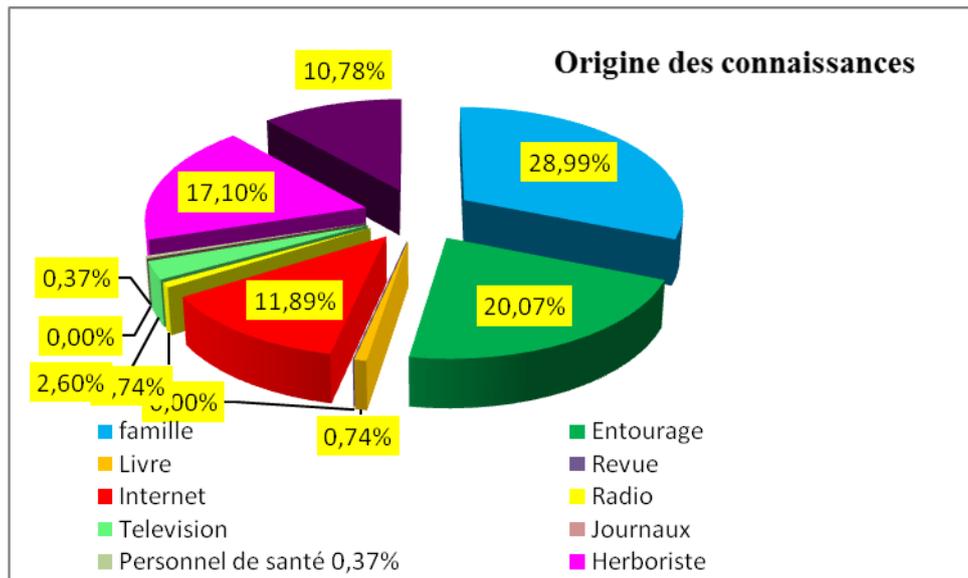


Figure 13 : Répartition des informateurs selon les origines de leurs connaissances.

Il a également été constaté que, 17,10% acquièrent l'information à travers les expériences des autres herboristes.

3.2. Informations concernant l'utilisation du *Teucrium polium* L.

3.2.1. Connaissance de la plante

La figure 14, représente la répartition des informateurs qui connaissent la plante.

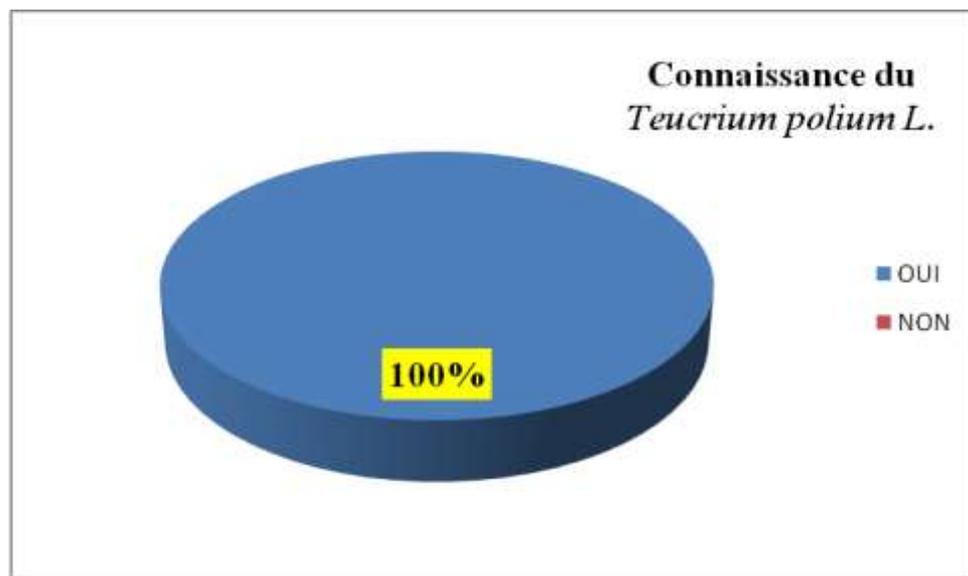


Figure 14: Répartition des informateurs selon leur connaissance de la plante

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

Il a été observé que tous les informateurs visités connaissent la plante et ses différentes indications.

3.2.2 Vente de la plante

La figure 15, représente les pourcentages des informateurs qui commercialisent cette plante.

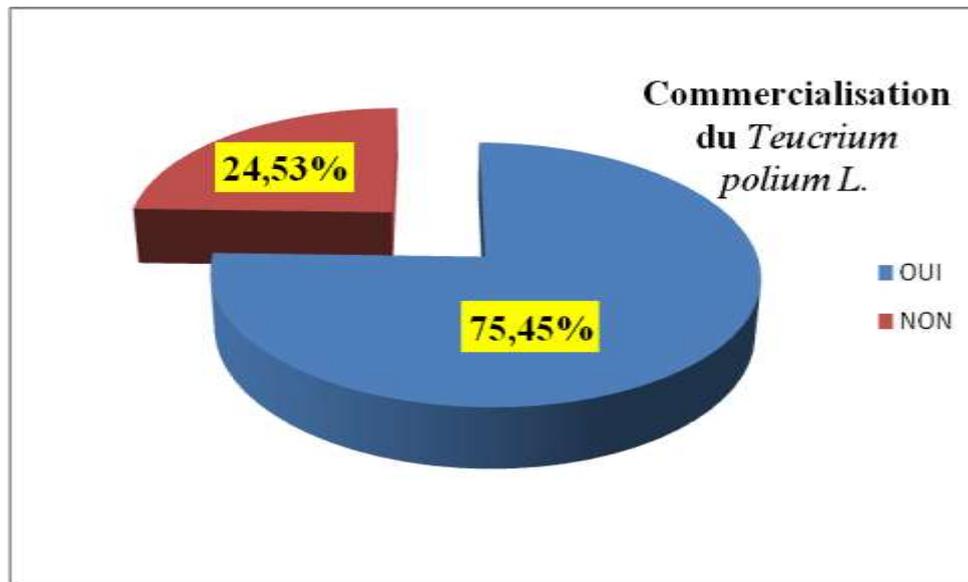


Figure 15: Répartition des informateurs selon la commercialisation de la plante

Selon les données recueillies, 75,45% des informateurs connaissent la plante et la commercialisent. Par ailleurs, seulement 4,53% d'entre eux, la connaissent mais ne la commercialisent pas, pour sa toxicité prétendue.

3.2.3. Les noms vernaculaires désignant *Teucrium polium* L.

Au niveau des régions enquêtées, le principal nom vernaculaire désignant *Teucrium polium* L. est: « El khayata » (الخيطة), certains herboristes ont mentionné le nom « d'el joodaa » (الجعدة).

3.2.4. Parties de *Teucrium polium* L. utilisées en médecine traditionnelle

La figure 16, représente les pourcentages des parties de la plante utilisées par les informateurs

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

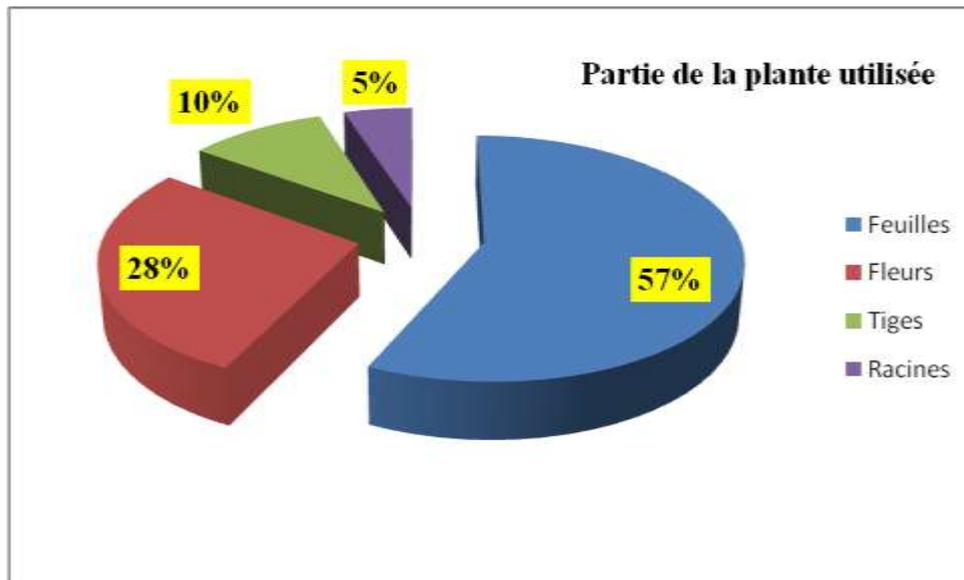


Figure 16: Répartition des différentes parties utilisées de la plante

Les résultats de l'enquête ont démontré que 57% des informateurs préconisent l'utilisation des feuilles, 28% des fleurs, 10% des tiges et seulement 5% des racines.

3.2.4.1. Calcul de la valeur de consensus pour une partie de la plante (Consensus value for plant (CCP))

Le calcul de la valeur de consensus pour une partie de la plante démontre, que du point de vue botanique, les feuilles de la plante sont le produit le plus utilisé dans les régions étudiées, il est de 0,77 pour les feuilles, ce qui représente un score élevé; suivi par les fleurs (0,11) puis les tiges (0,08) et enfin la racine (0,01) (tableau 10).

Tableau 10: Valeur du consensus pour les différentes parties de *Teucrium polium* L.

| Partie de la plante | Px = nombre de citation de cette partie de la plante | Pt = nombre total de citations de toutes les parties de la plante | CPP = Px/Pt |
|---------------------|--|---|-------------|
| Feuilles | 269 | 345 | 0,77 |
| Fleurs | 40 | | 0,11 |
| Tiges | 31 | | 0,08 |
| Racines | 5 | | 0,01 |

3.2.5. Mode de préparation de la plante

Les modes d'utilisation rencontrés sont classés respectivement en pourcentage comme suit : Infusion 38%, nature 26%, décoction 21%, macération 9%, mastication 3%, lotion 2% et inhalation 1% (figure 17).

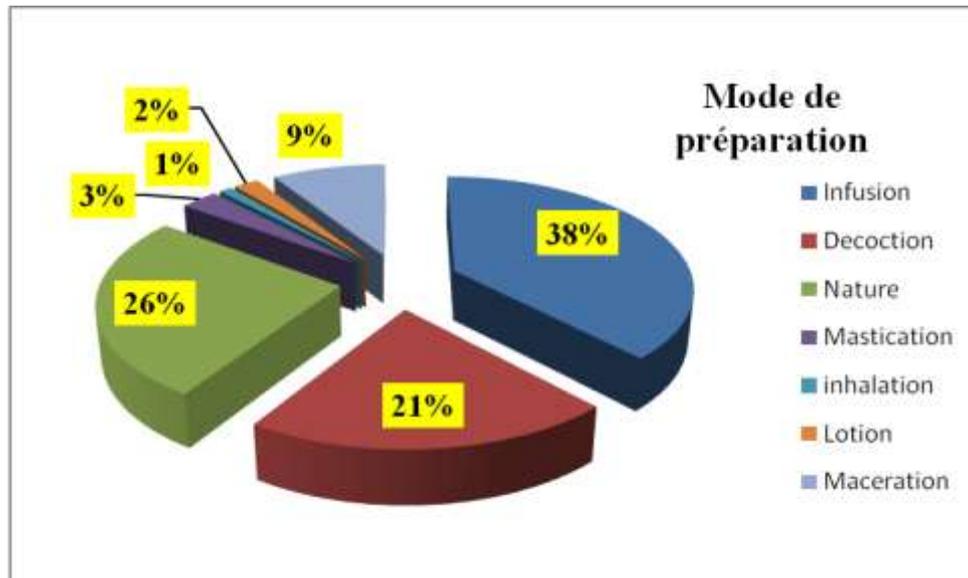


Figure 17: Mode de préparation de la plante.

3.2.6. Dose utilisée

La plupart des informateurs interrogés dans notre zone d'étude utilisent la plante investiguée avec des doses non précises. Certains préconisent le dosage de 100g de *Teucrium polium* L. dans un litre d'eau, d'autre 100g dans un demi-litre. Par ailleurs, pour d'autre, une cuillère de poudre de la plante dans un verre d'eau est suffisante.

3.2.6.1. Indication thérapeutique de *Teucrium polium* L. cités par les informateurs

L'analyse ethnobotanique des informations collectées nous a permis de répertorier un certain nombre de maladies traitées par *Teucrium polium* L. (figure 18).

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

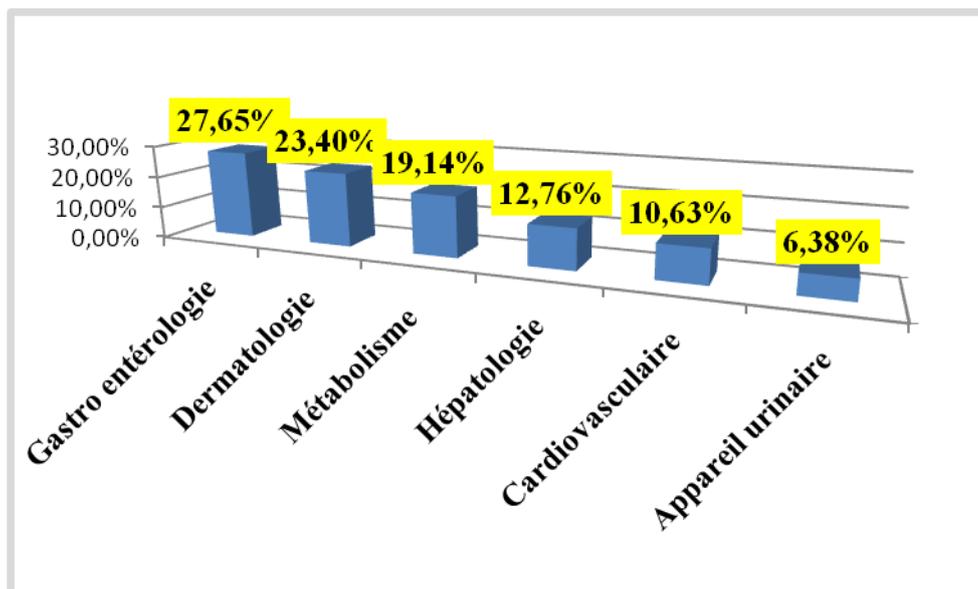


Figure 18 : Répartition des indications thérapeutiques de *Teucrium polium* L. par Organe ou fonction cible

Les résultats représentés dans la figure 18 montrent que *Teucrium polium* L. intervient dans le traitement des maladies, gastro-entomologiques avec un taux de 27,65%, dermatologiques avec un pourcentage de 23,40%, puis pour certaines maladies métaboliques avec un taux de 19,14%. Les proportions des autres maladies, hépatologiques, cardiovasculaires et urinaires sont respectivement de: 12,76%, 10,63% et 6,38%.

Le nombre total des citations du *Teucrium polium* L. mentionnées par les informateurs est présenté dans le tableau 11.

Tableau 11: Nombre de citations du *Teucrium polium* L. pour le traitement de différentes pathologies

| Organe/Fonction | Nombre d'indications différentes | Nombre total de citations, toute indication confondue |
|----------------------------|----------------------------------|---|
| Gastro entérologie | 13 | 283 |
| Dermatologie | 11 | 201 |
| Métabolisme | 9 | 42 |
| Hépatologie | 6 | 14 |
| Appareil cardio vasculaire | 5 | 12 |
| Appareil urinaire | 3 | 6 |

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

Notre investigation nous a permis de constater que le *Teucrium polium* L. est prescrit majoritairement pour les maladies gastro-entomologiques citées (283), suivi par les maladies dermatologiques avec un score de 201.

3.2.6.2. Calcul d'Indices de fidélité des principales indications thérapeutiques de *Teucrium polium* L.

Le *Teucrium polium*.L peut être donc prescrit pour différentes pathologies, c'est pourquoi, on a procédé au calcul de l'indice de fidélité (FL).

Le calcul de l'indice de fidélité du *Teucrium polium* L. est représenté dans le tableau 12. Le nombre de fois où le Teucrium est mentionné pour une indication donnée est cumulé et l'indice de fidélité est calculé.

Tableau 12: Indices de fidélité des principales indications thérapeutiques de *Teucrium polium* L.

| Indications* thérapeutiques | I _p | I _u | FL (%) |
|-----------------------------|----------------|----------------|--------|
| Ulcère | 269 | 269 | 96,65% |
| Brûlure | 261 | 269 | 97,02% |
| Plaie | 261 | 269 | 97,02% |
| Diabète | 108 | 269 | 40,14 |
| Colopathie | 98 | 269 | 36,43 |
| Escarre | 80 | 269 | 29,73 |
| Aigreur | 67 | 269 | 24,90 |
| Indigestion | 67 | 269 | 24,90 |
| Spasme | 61 | 269 | 22,67 |
| Constipation | 52 | 269 | 19,33 |
| Flatulences | 50 | 269 | 18,58 |
| Cholestérol | 48 | 269 | 17,84 |
| Tension artériel | 43 | 269 | 15,98 |
| Congestion hépatique | 23 | 269 | 8,55 |
| Ictère | 11 | 269 | 4,08 |
| Diarrhée | 10 | 269 | 3,71 |
| Hémorroïdes | 8 | 269 | 2,97 |
| Vermifuges | 7 | 269 | 2,6 |
| Calculs rénaux | 5 | 269 | 1,85 |
| Gingivite | 3 | 269 | 1,11 |

I_p : nombre d'informateurs qui utilisent le *Teucrium polium* L. pour une pathologie donnée.

I_u : nombre total d'informateurs qui ont reconnu *Teucrium polium* L. comme plante médicinale.

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

*Ne sont représentées que les indications citées par au moins trois herboristes.

Le résultat du calcul de l'indice de fidélité FL, montre un score élevé de 100% pour l'utilisation du *Teucrium polium* L. comme traitement pour l'ulcère, il est également élevé (97,02) pour son utilisation comme traitement des plaies et des brûlures.

Les principales indications du *Teucrium polium* L. mentionnées par les informateurs de notre enquête sont résumées dans la figure 19.

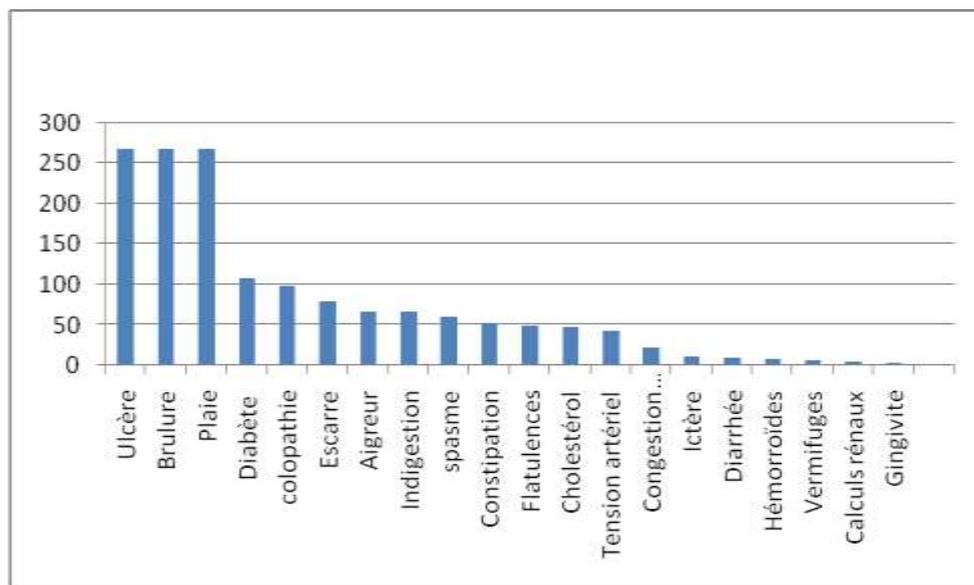


Figure 19: Les principales indications de *Teucrium polium* L. mentionnées par les informateurs

3.2.6.3. Calcul de l'indice Niveau relatif de popularité du *Teucrium polium* L. (RPL)

Le calcul de l'indice de popularité pour l'utilisation du *Teucrium polium* L. pour traiter l'ulcère gastrique est résumé dans le tableau 13.

Tableau 13: Calcul de l'indice de popularité du *Teucrium polium* L. (RPL)

| plante | I _u | n | RPL |
|---------------------------|----------------|-----|------|
| <i>Teucrium polium</i> L. | 260 | 269 | 0,96 |

I_u : nombre d'informateurs qui mentionnent une plante (ou un produit) comme étant médicinale

n : nombre total d'informateurs.

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

L'indice de popularité RPL du *Teucrium polium* L. est de 0,96, ce qui représente un score élevé.

Discussion

Les données de notre enquête ethnobotanique collectés par le biais de la méthode rétrospective sont basés sur la mémoire des informateurs et pourrait entraîner des biais liés à l'appréciation personnelle de l'enquêté (Lykke et *al*, 2004). Toutefois la méthode d'enquête a l'avantage de faire ressortir des résultats assez probants (Dossou et *al*, 2012).

Le traitement des données nous a permis de constater que l'utilisation des plantes médicinales dans notre zone d'étude est très présente dans toutes les tranches d'âge et chez les deux sexes.

On peut en déduire que la vente des plantes médicinales et la phytothérapie restent majoritairement un domaine d'hommes, sauf que ces dernières années, la participation de la femme se fait quand même de plus en plus remarquée.

Quant au niveau d'instruction des informateurs la présence d'analphabètes au sein des enquêtés nous interpelle.

En effet, le taux d'analphabètes au sein de nos informateurs peut constituer un réel danger pour la santé du consommateur par de mauvaises prescriptions et peut s'avérer être un réel frein au développement de la pratique de la médecine traditionnelle. En outre, on note un nouvel engouement pour la phytothérapie avec la présence des universitaires dans ce domaine. Cette constatation plus que positive nous amène à espérer une réelle évolution de la phytothérapie et faire en sorte qu'il ait un jour en Algérie, une médecine traditionnelle moderne avec la participation de médecins, sociologues, anthropologues et pouvoir publique dans le but de mettre en valeur ce trésor ancestral qui risque de se perdre si aucune mesure n'est mise en œuvre .

Il faut signaler que la connaissance des propriétés et usages des plantes médicinales sont acquises par la passation héréditaire suite à une longue expérience et transmise d'une génération à une autre. Par ailleurs, Selon Benkhniq et *al* (2011) cette transmission est aujourd'hui en danger car elle n'est pas toujours assurée. Cette transmission généralement orale est rarement voir même jamais retranscrite sur papier, nos informateurs avaient recourt à leurs mémoires pour répondre aux questions posées et aucun d'eux nous a présenter un recueil écrit comme référence.

En effet lorsqu'une personne âgée meurt, c'est une bibliothèque qui brûle et tout un savoir ancestral est perdu à jamais puisque il n'y a presque plus de jeunes pour la relève.

Plusieurs auteurs imputent cette déperdition mondiale des connaissances ancestrales qui touche principalement les jeunes (Benz et *al*, 2000 ; Voeks et *al*, 2004 ; Reyes-García et *al*,

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

2013) à plusieurs facteurs notamment la diminution de la diversité biologique et culturelle (Malthez-Stifel et *al*, 2012 ; Sujarwo et *al*, 2014), la modernisation (Quilan et Quilan, 2007 ; Gidayet *al*, 2003), l'urbanisation (Teklehaymanot et *al* , 2007), le développement économique (Reyes-García et *al*, 2005) et les barrières linguistiques (Benz et *al*, 2000 ; Zent et *al*, 2001). L'archivage de ce savoir ancestral à travers des investigations ethnobotaniques doit donc être entrepris.

La variabilité du nom vernaculaire du *Teucrium polium* .L peut causer des erreurs qui peuvent avoir de graves conséquences sur la santé des consommateurs, Ainsi, le meilleur moyen pour gérer les intoxications végétales commence par l'identification exacte de la plante et de son potentiel toxique. L'identification se fait sur la base du nom commun, celui scientifique confirmé par la systématique et les noms vernaculaires usuels (Ouarghidi et *al*, 2012).

Un fichier de plantes médicinales doit être également élaboré pour éviter la confusion des espèces végétales.

Concernant la partie de la plante la plus couramment utilisées on retrouve les feuilles en première position.

En effet, selon plusieurs auteurs, lors de plusieurs études ethnobotaniques concernant différentes plantes médicinales, les feuilles sont la partie de la plante majoritairement utilisée dans diverses préparations thérapeutiques et les pourcentages retrouvés sont de: 31% Zerbo et *al*, (2011); 41%, Zerbo et *al*, (2007); 44,26 %, Ouattara ,(2006); 46% Diatta et *al*; (2013); 51,22%, N'Guessan (2010); 64,49%, Zirihi (1991); 67% ,Lakouétééné et *al*, (2009) et 70%, Tra Bi ,(1997).

La fréquence d'utilisation élevée des feuilles peut être expliquée par la facilité et la rapidité de la récolte (Bitsindou, 1986; Salhi et *al*. 2010; Lakouétééné et *al*. 2009). Mais aussi par le fait qu'elles sont le siège de la photosynthèse et parfois du stockage des métabolites secondaires responsables des propriétés biologiques de la plante (Bigendako et *al*, 1990).

De plus, Mozouloua et *al* (2011) ont démontré que les feuilles sont les organes végétaux les plus utilisés mais sous forme de décoction.

Ceci concorde avec la littérature du fait que les feuilles du *Teucrium polium* L. sont le siège des réactions photochimiques (Khani et *al* 2014) et de ce fait riches en principes actifs (Djabou et *al* ,2012), mais aussi que ce sont les parties les plus faciles à récoltées (Elmasri et *al* 2014)

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

Ainsi les résultats obtenus concernant l'utilisation majoritaire des feuilles du *Teucrium polium* L. par nos intervenants est corrélée à la valeur de consensus pour une partie de la plante (Consensus value for plant (CCP)) et l'indice de popularité (RPL)

Effectivement, le score élevé (0,77) du consensus d'informateurs pour les feuilles, reflète une bonne connaissance des plantes médicinales, un savoir collectif de leurs usages, mais également un échange d'informations entre les tradipraticiens (Heinrich et al, 1998 ; Treyvaud-Amiguet et al ,2005 ; Gazzaneo et al, 2005).

D'autre part la fréquence de citation d'un produit est un bon indicateur de sa valeur thérapeutique (Asiimwe et al, 2014).

Des études scientifiques ont démontré que l'utilisation optimale d'une plante serait celle qui en préserverait toutes les propriétés, tout en permettant l'extraction et l'assimilation des principes actifs (Dextreit, 1984).Ainsi l'infusion et la décoction qui sont le moyen le plus utilisés dans la région investiguée permettraient de recueillir le plus de principes actifs et atténuerait ou annulerait l'effet toxique de certaines recettes (Salhi et al, 2010; Bitsindou, 1986).

Selon les résultats de l'enquête la dose préconisée reste aléatoire et non précise, ce qui pourrait être dangereux pour les consommateurs car les plantes médicinales entraînent des effets indésirables quand elles sont mal utilisées (Benlamdini et al, 2014).

De ce fait, la phytothérapie doit être pratiquée avec précaution à la dose et au mode adéquat

En effet l'exactitude de la dose est déterminante, le consommateur peut s'intoxiquer imprudemment, suite à un surdosage. En outre toutes les plantes utilisées en phytothérapie ne sont pas inoffensives, un végétal qui, à faible dose et dans des conditions rigoureuses d'emploi est médicinal, peut devenir une menace pour la santé de l'Homme s'il n'est pas utilisé correctement (Hammiche et al. 2013).

De plus nos informateurs ont évoqué l'apparition de quelques effets secondaires tels que vertiges, diarrhées et vomissements.

En effet il est difficile de conclure sur l'aspect des effets secondaires de cette plante puisque le concept exact de dose n'est pas maîtrisé par les herboristes. Les symptômes cités

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

pourraient être la cause d'un surdosage, sachant que les durées de traitement et les doses sont très variables et différent d'un informateur à l'autre et d'une région à l'autre.

Le regain d'intérêt envers la phytothérapie ces dernières années a permis d'approfondir l'analyse de son efficacité thérapeutique (Ouarghidi et *al*, 2012) ; seulement l'aspect toxicologique reste en retrait par rapport à la progression de la phytothérapie.

En effet il n'existe qu'un nombre restreint d'études scientifiques dans ce domaine (Pirbalouti et *al*, 2012), il y a moins de 20% des espèces végétales connues qui ont fait l'objet d'études de leur potentiel médicinal (Soares-Bezerra et *al*, 2013).

L'Organisation Mondiale de la Santé a instauré une liste de monographies de plantes médicinales qui est divisée en trois catégories: plantes dont l'utilisation est confortée par des données cliniques, celles dont l'utilisation confortée est par des pharmacopées et des systèmes traditionnels de médecine et celles dont l'utilisation est décrite dans le milieu populaire mais non confortée par des données cliniques et expérimentales (Salhi et *al* 2010).

Il en ressort ainsi que les plantes médicinales, doivent, comme les médicaments, obéir à des règles standards et strictes. Il est donc primordial de recourir aux études pharmacologiques pour confirmer l'efficacité, l'innocuité et situer les limites de tolérances des traitements à base de plantes pour valider leur utilisation.

Conclusion

Notre étude ethnobotanique a révélé l'importance de la pratique de la phytothérapie par la population de l'est du pays. La collecte, la synthèse et le traitement des données recueillies a permis de contribuer à la transformation du savoir populaire, de l'oralité à l'écrit par l'établissement de la monographie du *Teucrium polium* L. et son usage.

Cette enquête, nous a permis de mettre en exergue la place que revêt la phytothérapie comme apport au système de santé sur le territoire investigué, et cela malgré l'existence des traitements synthétiques développés.

L'enquête ethnobotanique a pu mettre en lumière la phytothérapie et sa bivalence: discipline à la fois très ancienne mais qui offre pourtant de nombreuses perspectives d'avenir.

Cette investigation a également mis en évidence, les pratiques médicales et le niveau du consensus entre les informateurs autour de *Teucrium polium* L., ce qui a donné un recoupement homogène des informations et des connaissances.

En effet, le potentiel thérapeutique de *Teucrium polium* L. est bien connu par nos herboristes, et ces derniers ont pu préciser plusieurs indications thérapeutiques pour cette plante ainsi la population de l'est du pays semble l'utiliser pour traiter les maladies de la sphère gastrique. Les feuilles sont les parties les plus utilisées majoritairement. Par ailleurs, la posologie ainsi que le dosage non précis et non déterminé avec exactitude de la plante peuvent constituer un réel problème sur la santé des consommateurs, dont l'utilisation nécessite par conséquent, la plus haute prudence.

Nous avons pu constater que les traditions continuent d'avoir un impact sur le choix des consommateurs convaincus que ces pratiques transmises de génération en génération représente à leurs yeux le meilleur et le plus inoffensif des traitements.

Il serait intéressant d'une part d'étendre ce genre d'investigation à d'autres régions du pays pour avoir une vue d'ensemble sur ce sujet et enrichir la base de données et cela grâce à d'autres enquêtes ethnobotaniques et ethno-pharmacologiques dans le but de protéger la richesse de ce savoir-faire qui représente un patrimoine culturel précieux et d'autre part d'entreprendre des essais cliniques avec des protocoles bien établis pour valider leurs vertus thérapeutiques supposées dans le but d'apprécier les retombées médicales et économiques espérées .

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 1 : ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE

Le secteur de la phytothérapie doit être donc réglementé, des formations de spécialistes doivent être entreprises, des tests de toxicité et des études sur l'efficacité et l'innocuité des plantes médicinales doivent être encouragées pour développer ce secteur et ainsi s'assurer de la sécurité des consommateurs.

Il est impératif de renforcer les connaissances et les performances des herboristes et de s'assurer de la non toxicité des plantes médicinales. En effet, les principes toxiques des plantes restent peu connus, essentiellement du fait de leur complexité naturelle (Zeggwagh et *al*, 2013).

La sensibilisation et l'information sur le bon usage des plantes sont fortement recommandées.

1. Introduction

La toxicité est définie comme étant l'ensemble des effets néfastes qui peuvent être des lésions morphologiques et fonctionnelles dans un organisme vivant, provoqués par une substance induite à dose unique relativement élevée ou à de petites doses répétées (Hodgson, 2004).

L'évaluation d'une plante médicinale doit être précédée par l'étude de ces potentialités toxicologiques grâce à des essais pharmacologiques, qui déterminent le degré ou le caractère nocif de cette dernière en vue de réglementer son utilisation, car une plante ou un extrait peuvent être trop toxiques pour être considérés comme utiles (OMS, 2000).

La détermination de la toxicité aiguë permet d'apprécier les niveaux de dose qui peuvent engendrer la mort de l'animal de laboratoire, de connaître les symptômes de l'intoxication aiguë ainsi que les circonstances de la mort

L'effet d'une substance toxique est évalué en fonction de différents paramètres : le mode d'administration, la posologie, la mortalité, l'évolution pondérale, l'histologie, la modification des paramètres biochimiques du sang notamment, les marqueurs de toxicité à savoir les transaminases (TGP, TGO), la créatinine et l'urée (Serrano, 1990).

Nous avons étudié le profil toxicologique de *Teucrium polium* L. afin de cerner les risques encourus à la suite de sa consommation.

En effet, dans la première partie de ce chapitre, notre premier objectif est d'évaluer la toxicité aiguë de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. après 14 jours de traitement, sur des rats et de déterminer la DL_{50} pour pouvoir fixer les doses thérapeutiques pour estimer la toxicité à long terme.

2. Matériel et méthodes

2.1. Matériel

2.1.1. Le matériel végétal

Le matériel végétal est représenté par les parties aériennes du *Teucrium polium* L., collectées fraîchement, durant le mois de Mai 2010 dans la région de Bejaia. La plante a été identifiée par le Pr Laouar Hocine, université de Sétif et un spécimen de la plante est conservé au laboratoire de pharmacologie et toxicologie à l'institut des sciences vétérinaires (figure 20).



Figure 20: parties aériennes de *Teucrium polium* L.

2.1.2. Matériel biologique (animaux)

Notre étude a été réalisée sur des rats Wistar, ayant un poids variant de 140 g à 180 g provenant de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie, département de biologie, université des frères Mentouri Constantine1. Les animaux sont élevés dans des cages en plastique transparentes d'une longueur de 55 cm, d'une largeur de 33cm et d'une hauteur de 19 cm, tapissées d'une litière composée de copeaux de bois, renouvelés tous les trois jours. La température ambiante varie entre 20-25 °C, l'hygrométrie est de 80%, ainsi, l'éclairage et la ventilation sont contrôlés régulièrement. En outre, l'alimentation et l'eau ont été fournies *ad libitum*. Par ailleurs, pour éviter d'éventuels stress, les animaux sont manipulés toujours dans les mêmes intervalles de temps.

2.2. Méthodologie

2.2.1. Préparation de l'extrait brut aqueux

Les parties aériennes sont débarrassées des impuretés puis lavées à l'eau du robinet, séchées à des température ambiantes, situées entre 25°C et 27°C, à l'abri du soleil et de la lumière, puis broyées à l'aide d'un mortier pour avoir une poudre à partir de laquelle les extraits ont été réalisés.

L'extrait aqueux de la plante a été obtenu à partir de 200g de poudre de *Teucrium polium* L. infusée dans 3 litres d'eau distillée préalablement chauffée à 100°C. Ce mélange a été agité pendant 24 heures sur un agitateur magnétique. Après une période de décantation qui a duré quelques heures, le surnageant a été filtré sur du coton hydrophile puis sur papier Wattman (3mm). L'eau de la solution a été évaporée à 50°C à l'aide d'un rotavapor, puis à l'aide d'une

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 2 : PARTIE 1 : TOXICITE AIGÛE

étuve (45°C). L'extrait sec obtenu a été conservé dans une boîte hermétique au congélateur jusqu'à son utilisation (figure 21)

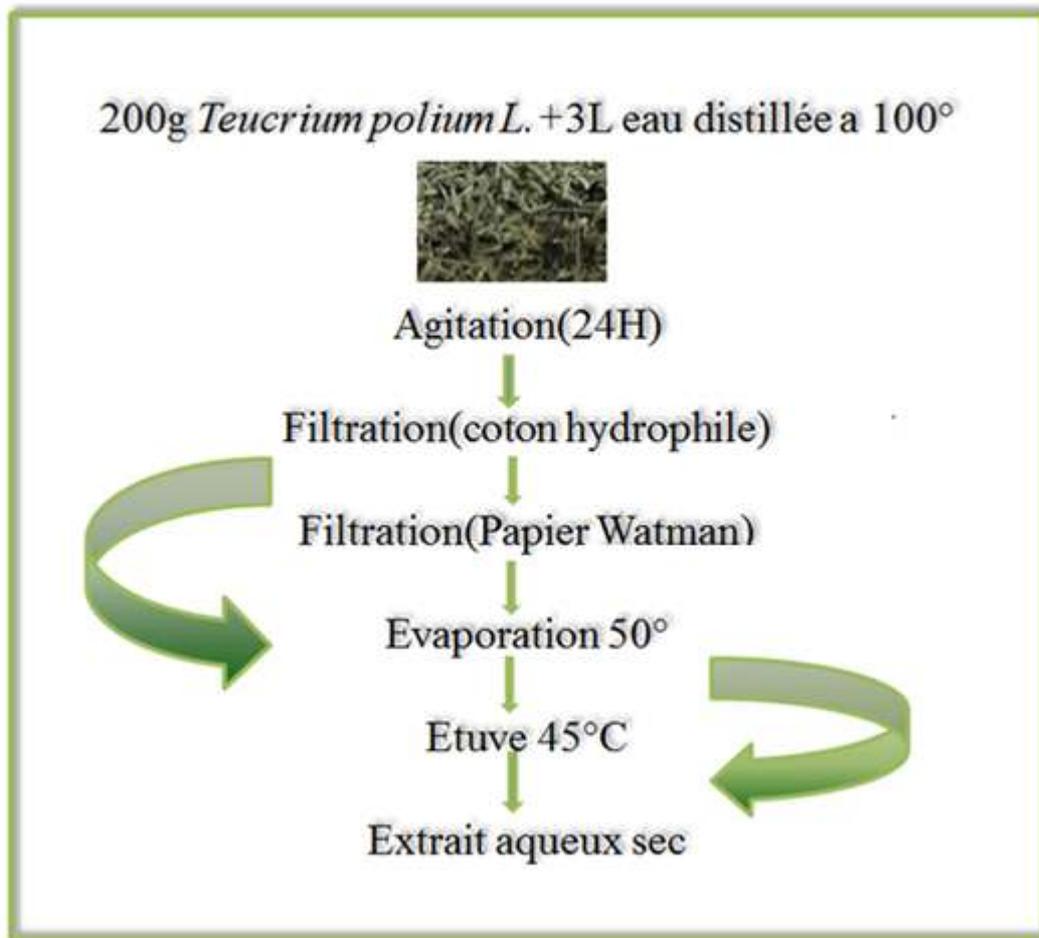


Figure 21 : Protocole de préparation de l'extrait aqueux de *Teucrium polium* L.

2.2.2. Protocole d'évaluation de la toxicité aigüe de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L.

Pour déterminer la toxicité aigüe, le protocole expérimental utilisé est celui décrit par Rasekh *et al* (2008) et OCDE, (2001). Les rats ont été répartis au hasard en six lots composés chacun de dix mâles et femelles. Un 7^{ème} lot est utilisé comme témoin et les autres lots sont traités chacun par une dose unique de l'extrait aqueux de *Teucrium polium* L.

Les doses orales utilisées sont de 500, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000 milligramme d'extrait par kilogramme de poids corporel de rat aux 7 lots respectivement. Chaque lot comprend 10 rats (5 mâles et 5 femelles). Il est à noter que le groupe témoin a reçu de l'eau

physiologique .

2.2.3. Observation

Après l'administration de l'extrait, les rats sont observés chaque heure pendant le premier jour et chaque jour pendant 14 jours. Des changements dans l'alimentation et la consommation d'eau ou encore le comportement et les symptômes cliniques des animaux sont notés pendant toute la durée de l'expérience.

Le dernier jour de l'expérimentation (J14) tous les rats restant sont sacrifiés à la fin de l'étude et le nombre des rats déjà morts est exprimé en pourcentage (OCDE. 2001c).

2.2.4. Calcul de la DL₅₀

La dose létale 50 ou DL₅₀ est un indicateur quantitatif de la toxicité d'une substance. La DL₅₀ exprimée en mg/kg de poids corporel est déterminée par la méthode graphique de Miller et Tainter, (1944) et la méthode par calcul de Dragstedt et Lang (1957).

2.2.4.1. Méthode graphique ou méthode de Miller et Tainter (1944), Valette, 1972

La méthode consiste à porter sur un papier logarithme-probabilité en abscisse (échelle logarithme) les doses et à ordonnée (échelle probits) les pourcentages de mortalité. Les produits des 0% et 100% tendent vers l'infini, et donc sont remplacés par des valeurs corrigés.

➤ Correction 0% : $y_0 = 50/n$.

➤ correction 100% : $y_{100} = (100n-50)/n$.

Avec n=nombre d'animaux utilisés dans chacun de ces lots.

Les doses correspondant à ces pourcentages sont déterminées en milligrammes par kilogramme de poids corporel. La courbe exprimant la mortalité des rats (en unités probits) en fonction du logarithme de la dose administrée (en milligrammes par kilogramme de poids corporel) est tracée. La linéarisation de cette courbe semi-logarithmique permet de déterminer la DL₅₀ qui est l'abscisse du point correspondant à 50 % de mortalité.

Pour l'estimation de l'écart type de la DL₅₀ (SE), à partir du graphique, on peut lire les doses correspondantes respectivement à 16% et 84% de mortalité (probits 4 et 6); en soustrayant le premier du second, on obtient la valeur SE.

$$SE = \frac{(\text{Log } DL_{84} - \text{Log } DL_{16})}{\sqrt{2N}}$$

N : le nombre total d'animaux dans les groupes

2.2.4.2. Méthode par le calcul ou méthode de Dragstedt et Lang (1957)

Cette méthode repose sur les deux postulats suivants :

- Tout animal ayant survécu à une dose qui lui aurait été administrée, survivra à toute dose inférieure à celle-ci ;
- Tout animal ayant succombé à une dose qui lui aurait été administrée, succombera à toute dose supérieure à celle-ci.

Ainsi, on peut calculer pour chaque dose le pourcentage de mortalité' (M [%]) en cumulant tous les morts observés aux doses inférieures et tous les survivants observés aux doses supérieures.

$$M (\%) = \frac{\text{Nombre de morts cumulés}}{\text{Nombre de vivants cumulés} + \text{nombre de morts cumulés}} \times 100$$

La DL_{50} est calculée par interpolation :

$$DL_{50} = \frac{50 (X_2 - X_1) + (X_1 Y_2 - X_2 Y_1)}{Y_2 - Y_1}$$

X₂ : Dose supérieure encadrant la DL_{50}

X₁ : Dose inférieure encadrant la DL_{50}

Y₂ : Pourcentage de mortalité correspondant à **X₂**

Y₁ : Pourcentage de mortalité correspondant à **X₁**.

3. Résultats

3.1. Le comportement des animaux

Après l'administration de l'extrait aqueux de *Teucrium polium* L. par voie orale à des rats mâles et femelles sur une période de 14 jours, on note une augmentation progressive des signes d'intoxications et de mortalités en fonction de la dose injectée.

Les premiers rats morts à la dose de 2000mg/kg sont des femelles. En outre, les autres rates ont montré une agitation générale, des contractions musculaires, un hérissément des poils, et quelque uns s'isolent dans un coin de la cage.

Par ailleurs, à la dose 3000mg/kg les rats ont montré de la faiblesse, un hérissément des poils, une diminution de l'appétit, une perte de l'équilibre et enfin une paralysie.

Quant à la dose de 5000mg/kg, des pertes d'équilibre, une paralysie et des convulsions ont été constatées.

Enfin, la mort de toute les femelles est observée à la dose 5000mg/kg. Par ailleurs, pour les mâles elle est de 6000mg/kg.

3.2. Détermination de la DL₅₀

Pendant les 14 jours d'expérimentation le nombre de mortalité par groupe est comptabilisé et répertorié dans le tableau 14.

Tableau14: Les doses injectées et la transformation en pourcentage du nombre de morts dans chaque lot

| Lots | Nombre de rats (n) | Doses (mg/kg) | Nombres de morts | Pourcentages de morts % |
|------|--------------------|---------------|------------------|-------------------------|
| 1 | 10 | 500 | 0 | 0 |
| 2 | 10 | 2000 | 3 | 30 |
| 3 | 10 | 3000 | 4 | 40 |
| 4 | 10 | 4000 | 7 | 70 |
| 5 | 10 | 5000 | 8 | 80 |
| 6 | 10 | 6000 | 10 | 100 |

Après avoir calculé les pourcentages de mortalité dans chaque lot, la détermination de la DL₅₀ est effectuée selon deux méthodes différentes:

3.2.1. Méthode par le calcul ou méthode de Dragstedt et Lang

Après application de la relation:

$$DL_{50} = \frac{50 (X_2 - X_1) + (X_1 Y_2 - X_2 Y_1)}{Y_2 - Y_1}$$

X₂ : Dose supérieure encadrant DL₅₀;

X₁ : Dose inférieure encadrant DL₅₀;

Y₂ : Pourcentage de mortalité correspondant à X₂;

Y₁ : Pourcentage de mortalité correspondant à X₁.

$$DL_{50} = \frac{50 (4000 - 3000) + ((3000 \times 70) - (4000 \times 40))}{70 - 30}$$

La méthode de Dragstedt et Lang a permis de révéler **une DL₅₀ égale à: 3333.33mg/kg.**

3.2.2. Méthode graphique ou méthode de Miller et Tainter

Les pourcentages des rats morts dans chaque lot sont relevés et convertis en unités probits (tableau 15).

Tableau 15: Résultats des calculs des pourcentages corrigés et des probits.

| Lots | Doses (mg) | Log dose | Pourcentages Des morts (%) | Pourcentages corrigés | Probits |
|------|------------|----------|----------------------------|-----------------------|---------|
| 1 | 500 | 2.7 | 0 | 2,5 | 3.04 |
| 2 | 2000 | 3.3 | 30 | 30 | 4.48 |
| 3 | 3000 | 3.48 | 40 | 40 | 4.75 |
| 4 | 4000 | 3.6 | 70 | 70 | 5.52 |
| 5 | 5000 | 3.7 | 80 | 80 | 5.84 |
| 6 | 6000 | 3.78 | 100 | 97.5 | 6.96 |

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 2 : PARTIE 1 : TOXICITE AIGÛE

A partir des données du tableau 15 une courbe est tracée (figure 22)

La courbe tracée exprime la mortalité des rats (en unités probits) en fonction du logarithme de la dose administrée (en milligrammes par kilogramme de poids corporel). La linéarisation de cette courbe semi-logarithmique permet de déterminer la DL_{50} qui est l'abscisse du point correspondant à 50 % de mortalité.

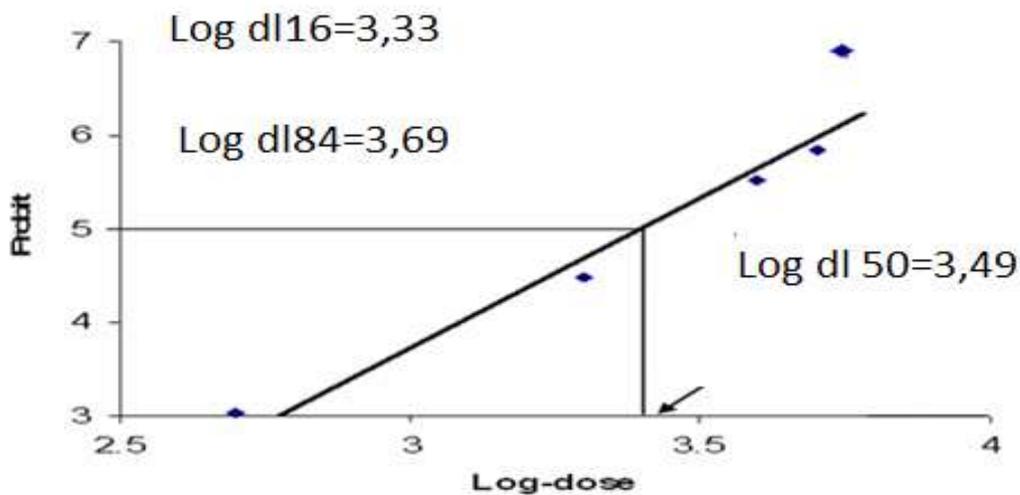


Figure 22 : Courbe représentant la mortalité des rats (en unités probits) en fonction du logarithme de la dose administrée (en milligrammes par kilogramme de poids corporel)

❖ **Le calcul de la DL_{50} , DL_{16} et DL_{84}**

La valeur du probit pour la DL_{50} , DL_{84} et la DL_{16} est lue sur la table du probit et est de 5, 6 et 4 respectivement (tableau 16).

Tableau 16: Valeurs de la DL_{16} , DL_{50} , DL_{84} après transformation de la log dose à l'antilog

| DL | Valeur Probit | Log dose | Antilog (mg) |
|-----------|---------------|----------|--------------|
| DL_{16} | 4 | 3,3 | 1995,26 |
| DL_{50} | 5 | 3,49 | 3090,29 |
| DL_{84} | 6 | 3,69 | 4897,78 |

❖ Calcul de l'erreur standard:

$$\text{Approx. SE de DL}_{50} = \frac{(\text{Log DL}_{84} - \text{Log DL}_{16})}{\sqrt{2N}}$$

$$\text{SE} = 4897,78 - 1995,26 / \sqrt{2 \times 10}$$

$$\text{SE} = 2902,52 / 4.472 = 649,04$$

Donc:

DL₅₀ avec SE = 3090,29 ± 649,04/kg.

La limite de confiance 95% est: 2441,25 - 3739,33

La détermination de la DL₅₀ selon la méthode graphique de Miller et Tainter et l'arithmétique de Dragstedt et Lang est présentée dans le tableau 17 ;

Tableau17 : Valeurs de la DL₅₀ selon les méthodes graphiques et arithmétiques

| Méthode | Valeur DL ₅₀ |
|--|-------------------------|
| Méthode graphique de MILLER ET TAINTER | 3090,29mg |
| Méthode de calcul de DRAGSTEDT ET LANG | 3333,33mg |

La valeur de la DL₅₀ selon la méthode graphique de Miller et Tainter se trouve dans l'intervalle de confiance de la méthode arithmétique de Dragstedt et Lang.

La DL₅₀ permet de mesurer la toxicité d'une substance et d'établir les classes de toxicité Hodger1943.

Pour pouvoir classer une substance selon son degré de toxicité, on utilise la classification de Hodge et Sterner, 1943 (tableau 18).

Tableau 18: Classe de toxicité selon l'échelle de toxicité de Hodge et Sterner (1943)

| Classe de toxicité | Terme utilisé | Paramètre toxicologique (DL ₅₀) |
|--------------------|-------------------------|---|
| 1 | Extrêmement toxique | DL ₅₀ ≤ 1mg /Kg |
| 2 | Hautement toxique | 1mg/Kg ≤ DL ₅₀ ≤ 50mg/Kg |
| 3 | Modérément toxique | 50 mg/Kg ≤ DL ₅₀ ≤ 500mg/Kg |
| 4 | Légèrement toxique | 500 mg/Kg ≤ DL ₅₀ ≤ 5000mg/Kg |
| 5 | Presque toxique | 5000 mg/Kg ≤ DL ₅₀ ≤ 15000mg/Kg |
| 6 | Relativement inoffensif | DL ₅₀ ≥ 15000mg/Kg |

La D_I 50 de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. est comprise entre :

$$500\text{mg/Kg} \leq \begin{matrix} 3090,29\text{mg} \\ 3333,33\text{mg} \end{matrix} \leq 5000\text{mg/Kg}$$

On peut déduire que l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. est considéré selon la classification de Hodge et Sterner (tableau18) comme étant **légèrement toxique** chez les rats par voie orale.

4. Discussion

L'étude de la toxicité aigüe de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. a montré de graves signes de toxicité immédiate notamment une détresse respiratoire, des convulsions, une paralysie et la mort des rats lors de l'administration de doses élevées. Ces symptômes caractéristiques d'une toxicité aigüe ont déjà été observés lors d'autres travaux sur la toxicité aigüe d'extraits de plantes (Gouille *et al*, 2004 ;Capasso *et al*, 1982 ; Rasekh *et al*, 2005 et Kenneth *et al*, 2001).

Concernant l'évaluation de la consommation de l'extrait aqueux du *Teucrium polium*, les signes d'intoxication commencent à apparaître chez les femelles à des doses plus faibles que chez les mâles, ce qui indique que l'effet toxique est dépendant du sexe, ce phénomène a été déjà cité par Bello *et al* (2016), Baliga *et al*, (2004) et Hasani *et al* (2007). Les signes de toxicité sont les mêmes pour les deux sexes. Cependant, la dose (4000mg) qui a entraîné la mort de toutes les femelles est inférieure à celle qui a entraîné la mort de tous les mâles (6000mg).

Les femelles semblent donc être plus sensibles à l'intoxication aigüe par l'extrait aqueux de *Teucrium Polium* L.

L'étude de la toxicité aigüe par l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. a permis de calculer les valeurs de la DL₅₀ chez le rat, elle est de 3090 mg par la méthode graphique de Miller et Tainter de et 3333mg par la méthode de calcul de Dragstedt et lang.

Il a été noté que ces deux valeurs sont assez proches et atteste de la fiabilité de ces deux méthodes de détermination.

Très peu d'étude évaluant la toxicité aigüe et la détermination de la DI₅₀ de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* ont été entreprises.

Cependant Stowtchia et al (1988) n'ont pas pu démontré lors des essais sur la toxicité aigüe effectués sur les rats traités par l'extrait méthanolique du *Teucrium polium* L., la valeur exacte de la DL₅₀ ;Celle-ci serait probablement supérieure à 2400mg/kg .Ces résultats seraient en accord avec les travaux de Krache et al , (2017) qui estiment la DL50 dans le même intervalle.

5. Conclusion

L'extrait aqueux du *Teucrium polium* L.,administré par voie orale ,exerce un effet dose-reponse.

Les caractéristiques toxicologiques obtenues dans les conditions expérimentales positionnent le *Teucrium polium* L. dans la classe 4 de toxicité c'est-à-dire légèrement toxique et par conséquence cette plante doit être utilisée avec précaution chez l'homme.

1. Introduction

L'efficacité d'une substance en pharmacologie n'est pas suffisante pour justifier son éventuelle introduction en thérapeutique. En effet, en plus de l'efficacité, il ne doit pas se produire pour la dose active des effets toxiques et néfastes pour l'organisme. L'évaluation de la sécurité d'une substance peut être appréciée soit par l'étude de sa toxicité aiguë et la détermination de la DL₅₀ ou bien par l'étude de sa toxicité chronique après administration répétée de la substance.

Après avoir déterminé les valeurs de la DL₅₀ dans la première partie, la toxicité subchronique de la plante étudiée a été évaluée dans cette seconde partie, en utilisant différentes doses expérimentales thérapeutiques et en observant l'impact de trois doses de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. après une administration réitérée, les paramètres étudiés sont :

- ✓ Le comportement des animaux ;
- ✓ L'évolution du poids corporel des animaux ;
- ✓ L'analyse des données hématologiques du sang ;
- ✓ L'analyse des constantes biochimiques du sang ;
- ✓ L'examen anatomopathologique des organes des animaux sacrifiés.

2. Matériel et méthodes

2.1. Matériel

2.1.1. Matériel végétal

Le matériel végétal est représenté par les parties aériennes du *Teucrium polium* L., utilisées au préalable pour la toxicité aiguë, le mode de préparation de l'extrait aqueux est semblable à celui utilisé lors de notre expérimentation sur la toxicité aiguë ; Seules les concentrations sont différentes.

2.1.2. Matériel biologique (animaux)

Pour la détermination de la toxicité subchronique 80 rats de souche albinos Wistar provenant de l'animalerie du département des sciences biologiques, de l'université de Constantine, 40 mâles et 40 femelles ont été répartis de façon aléatoire par sexes en quatre groupes (n=10). Leurs poids variant de 185,65 g ± 5,78 pour les mâles et de 175,6 ± 8,87 pour les femelles.

Ainsi, la répartition des lots a constitué, deux lots témoins dont un lot de mâles et un autre lot formé par des femelles recevant de l'eau distillée.

Par ailleurs, les six autres lots sont traités avec les extraits à tester. En outre, les rats ont été logés selon le sexe dans des cages en plastiques. Les animaux reçoivent quotidiennement de l'eau du robinet et la nourriture pendant toute la période d'essai.

2.2. Protocole expérimental

La toxicité subchronique par voie orale a été réalisée selon la ligne directrice de l'OCDE 408 et 452 pendant 90 jours (OCDE,2008a ; OCDE ,2009).

Après le test préliminaire de la DL₅₀, les traitements ont été administrés oralement une fois par jour pendant 12 semaines. Le premier groupe des rats servant comme témoins recevait de l'eau à raison de 10ml par kg de poids vif, tandis que les autres groupes recevaient l'extrait aqueux de *Teucrium polium* L. à des doses égales à 800mg /Kg, 1600mg /Kg et 2500mg /Kg correspondant respectivement aux valeurs de 25%,50%,75% de la DL₅₀.

2.2.1. Méthode d'observation et d'examen

Les rats ont été pesés une fois chaque semaine et contrôlés quotidiennement pour observer et noter tous les changements physiologiques et comportementaux. À la fin des 12 semaines tous les rats ont été euthanasiés, examinés et les organes, foie et reins ont été prélevés.

2.2.2. Prélèvements sanguins

La nuit du 90^{ème} jour, tous les animaux sont mis à jeûne. Ainsi, le lendemain et suite au sacrifice de l'animal, les prélèvements sanguins sont effectués après décapitation du rat. Les échantillons de sang, d'environ 3ml, sont recueillis dans 2 tubes différents; un tube à EDTA utilisé pour l'examen des paramètres hématologiques et l'autre contenant de l'héparine utilisé pour les analyses biochimiques. Ce dernier tube a été centrifugé à 3000t/10min et le sérum obtenu est conservé à une température de - 15°C jusqu'à son utilisation .

2.2.2.1. Examen hématologique

L'examen des paramètres hématologiques a été effectué. La formule de numération sanguine est composée de Globules rouges (GR), Globules blancs (GB), Hémoglobine (HGB) et Hématocrite (HCT).

2.2.2.2. Examen biochimique

Les paramètres biochimiques dosés sont : l'Alanine amino-transférase (TGP), l'Aspartate amino-transférase (TGO), l'Urée (UREE), la Créatinine (CREA), le Cholestérol (CHOL), les Triglycérides (TRY), le Glucose (GLU) et les Protéines (PRO).

2.2.3. Réalisation des coupes histologiques

2.2.3.1. Calcul du poids relatif des organes

Après autopsie les foies et les reins sont prélevés puis rincés avec une solution saline.

Le poids relatif de chaque organe a été calculé suivant la formule suivante :

$$\text{Pr} = \frac{\text{Po}}{\text{Pa}} \times 100$$

Pr : poids relatif de l'organe (g/100 g) ;

Po : poids de l'organe (g) ;

Pa : poids corporel du rat (g).

2.2.3.2. Conservation et réalisation de coupe histologique

Les organes sont conservés dans du formol (10%), pour la réalisation des coupes histologiques plus tard.

Ces échantillons sont déshydratés par passage dans trois bains d'éthanol successifs de 30 min (70- 75°; 90-95° et 100°). Ensuite ils sont éclaircis dans deux bains de 20 minutes de toluène et inclus dans la paraffine fondue par chauffage à 60°C (paraffine liquide) (Rigalli et Verónica, 2009).

Après refroidissement, les blocs solides de paraffine contenant les prélèvements sont coupés à l'aide d'un microtome permettant de réaliser des coupes de 5 μm d'épaisseur. Les coupes obtenues sont étalées et collées sur des lames, puis séchées dans une étuve pendant une nuit. Elles sont ensuite colorées par une solution d'hématoxyline-éosine. Après coloration, l'échantillon est placé entre lame et lamelle et la préparation est séchée à l'air.

2.3. Analyses statistiques

L'effet des facteurs fixes : doses de traitement (doses : 800, 1600, 2500) et temps (SEMAINE) de l'expérimentation ainsi que leur interaction, sur les différents paramètres étudiés (biochimiques, hématologiques et pondéraux) a été analysé à l'aide du test ANOVA (Analyse de variance) à deux facteurs (doses et semaines).

Le post test de comparaison multiple de Tukey a été mené pour tester la signification entre les moyennes des différents sous-groupes. Les différences étaient considérées significatives lorsque $p < 0,05$. Toutes les valeurs moyennes sont exprimées en tant que moyenne \pm erreur standard de la moyenne (S.E.M.).

Toutes les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel Graph Pad Prism 7.00.

3. Résultats

Les résultats relatifs à l'étude de la toxicité subchronique du *Teucrium polium* L. après une consommation réitérée de 90 jours et les changements, du comportement et de l'évolution pondérale, les perturbations, biochimiques et hématologiques et tous les changements histologiques du foie et du rein vont être traités.

3.1. Comportement des animaux

Durant la période du traitement, deux morts (femelles) ont été observés dans le lot traité à 2500mg/kg à j 83. Les rats traités à la dose 800mg se comportaient normalement. Par ailleurs, une diminution de la vivacité, une légère somnolence ainsi qu'une inappétence sont constatées dans les lots traités à 1600 mg et 2500 mg pour les deux sexes.

3.2. Evolution pondérale des animaux

Pendant toute la période de l'expérience, un suivi du poids corporel des animaux a été effectué chaque semaine et dont les valeurs moyennes sont mentionnées dans le tableau 19.

Tableau 19 : Variations du poids corporel en fonction des différentes doses de la semaine S0 à S12 (Moyenne ±SEM)

| Moyenne des poids S0-S12 (g) | Contrôles C | 800mg D1 | 1600mg D2 | 2500mg D3 | P |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------|
| Mâles | 232,99±24,37 ^{bcd} | 216,94±26,04 ^{acd} | 206,53±16,28 ^{bcd} | 197,96±25,45 ^{bcd} | 0,01 |
| Femelles | 221,75±22,34 ^{bd} | 189,81±11,52 ^{bd} | 198,75±17,15 ^{ac} | 204,92±18,67 ^d | 0,001 |

P : degré de significativité (P>0,05) Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative

Le suivi régulier du poids corporel des rats témoins et des rats traités par les différentes doses de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. a donné les résultats représentés dans les figures 23 pour les mâles et la figure 24 pour les femelles.

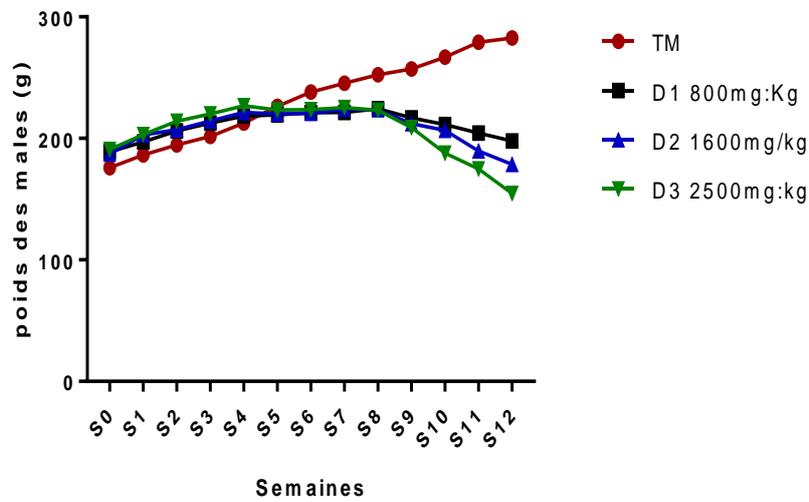


Figure 23 : Evolution du poids corporel dans les lots de mâles témoins et traités par l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. durant 12 semaines

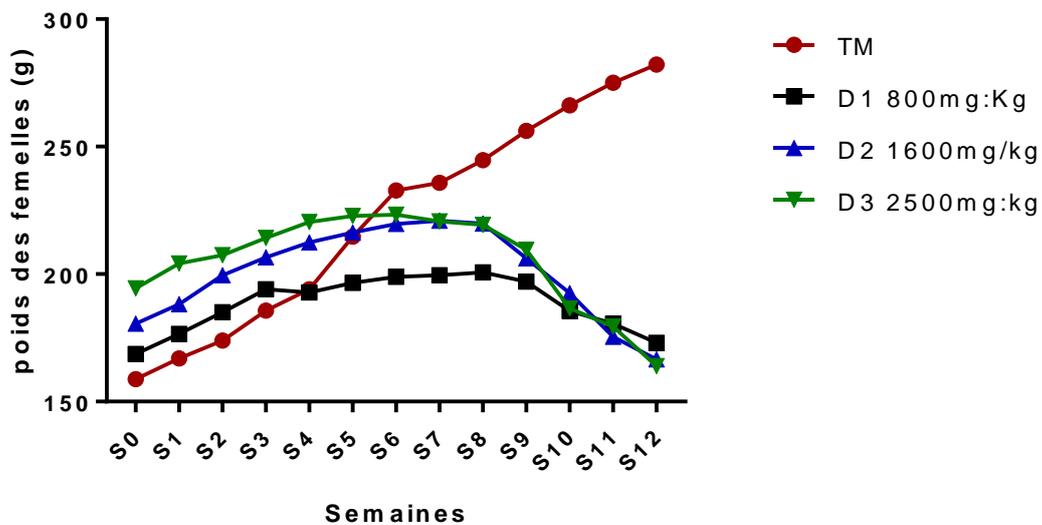


Figure 24 : Evolution du poids corporel dans les lots de femelles témoins et traités par l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. durant 12 semaines

Le suivi de la variation de la masse corporelle des animaux au cours de l'expérience de la toxicité subchronique a démontré qu'il y a une augmentation significative ($p < 0,05$) du poids tout au long des 12 semaines pour les deux sexes dans les lots témoins (tableau 20).

En plus, une diminution non significative ($p > 0,05$) du poids, entre les lots des rats témoins et des rats traités à la dose 800mg pour les mâles et les femelles ainsi que pour les femelle traitées à 1600mg, a été observée. Cependant, il existe une diminution significative ($p < 0,05$) du poids entre les rats témoins et les rats mâles traités à la dose 1600mg.

Quant au dosage de 2500mg, la diminution du poids corporel est significative ($P < 0.05$) pour le lot des mâles et est hautement significative ($P < 0.001$) pour le lot des femelles à j 90.

Les différentes comparaisons entreprises entre les différents groupes sont résumées dans le tableau 20.

Tableau 20 : Comparaisons multiples du poids corporel des rats témoins et rats traités aux différentes doses de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L.

| Moyenne des poids S0-S12 | CvsD1 | CvsD2 | CvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|--------------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Mâles | ns | * | ** | ns | ns | ns |
| Femelles | ns | ns | *** | ns | * | * |

ns (non significative), $p > 0,05$) (*) significative : $P < 0.05$, (**) très Significative : $P < 0.01$, (***) hautement significative : $P < 0.001$

3.3. Observation macroscopique des organes

3.3.1. Le foie

Après l'examen macroscopique des foies, il a été constaté que les tailles et les formes des foies des rats des deux sexes traités à la doses de 800 et de 1600mg sont normaux comparativement aux organes des rats témoins; par contre les foies des rats traités à 2500mg semblent plus volumineux et de couleurs foncées dans les lots males et femelles.

3.3.2. Le rein

L'examen macroscopique des reins, n'a révélé aucun signe anormal, leurs tailles et leurs formes sont normales pour les rats traités aux trois doses.

3.4. La masse relative des organes

3.4.1. Le foie

Les résultats du poids relatif des foies des rats témoins et traités à l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. sont résumés dans le tableau 21.

Tableau 21 : Variation des valeurs de la masse relative des foies prélevés chez les rats après 90 jours de traitement (Moyenne \pm SEM)

| POIDS FOIE | Contrôles C | 800mg D1 | 1600mg D2 | 2500mg D3 | P |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------|
| Mâles | 3,019 \pm 0,09 ^d | 4,367 \pm 0,28 ^d | 4,946 \pm 0,31 ^d | 6,243 \pm 0,55 ^{abc} | 0,001 |
| Femelles | 3,215 \pm 0,13 ^d | 5,337 \pm 0,35 ^d | 5,768 \pm 0,21 ^d | 7,492 \pm 0,57 ^{abc} | 0,001 |

P : degré de significativité (P>0,05)

Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative

Les valeurs de la masse relative du foie, montrent une augmentation du poids des foies celle-ci est non significative ($p > 0,05$) pour les lots de rats mâles et femelles traités aux doses de 800mg et de 1600mg par rapport aux témoins.

Cette différence devient hautement significative ($p > 0,001$) chez les deux sexes pour le dosage 2500mg par rapport aux témoins.

Les différentes comparaisons entreprises entre les groupes des rats sont notées dans le tableau 22.

Tableau 22 : Comparaisons multiples des poids des foies des rats aux différentes doses de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. après 90j de traitement.

| POIDS FOIE | CvsD1 | CvsD2 | CvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|-----------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Mâles | ns | ns | *** | ns | ** | *** |
| Femelles | ns | ns | *** | ns | ** | *** |

ns (non significative), $p > 0,05$) (*) significative : $P < 0,05$, (**) très Significative : $P < 0,01$, (***) hautement significative : $P < 0,001$

La figure 25, met en évidence les variations des valeurs de la masse relative des foies des rats traités et des rats témoins chez les deux sexes.

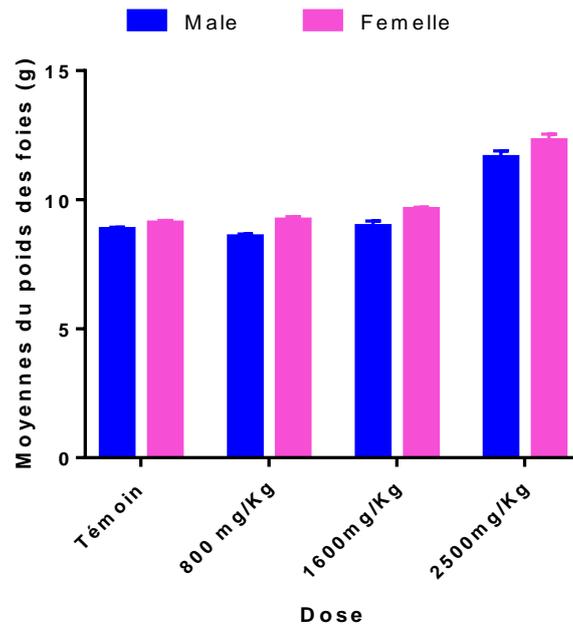


Figure 25 : Variations des valeurs de la masse relative des foies des rats pour les différentes doses après 90 j de traitement avec l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L.

Les valeurs sont les moyennes \pm SEM

3.4.2. Les reins

Les résultats du poids relatif des reins des rats témoins et traités à l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. sont résumés dans le tableau 23.

Tableau 23 : Variation des valeurs de la masse relative des reins prélevés chez les rats après 90 jours de traitement (Moyenne \pm SEM).

| POIDS REIN | Contrôles C | 800mg D1 | 1600mg D2 | 2500mg D3 | P |
|------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------|
| Mâles | 0,787 \pm 0,04 ^d | 1,108 \pm 0,1 ^d | 1,331 \pm 0,19 ^d | 2,443 \pm 0,18 ^{abc} | 0,001 |
| Femelles | 0,985 \pm 0,21 ^d | 1,51 \pm 0,15 ^d | 1,66 \pm 0,12 ^d | 2,345 \pm 0,13 ^{abc} | 0,001 |

P : degré de significativité ($P > 0,05$) Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 2 : PARTIE 2 : TOXICITE SUB-CHRONIQUE

Les valeurs de la masse relative des reins montrent une augmentation non significative ($p > 0,05$) pour les lots de mâles et de femelles traités aux doses de 800mg et de 1600mg par rapport aux témoins.

Cette différence devient hautement significative ($P < 0.01$) pour les mâles et très hautement significative ($P < 0.001$) pour les femelles à la dose 2500mg.

Le résultat des comparaisons multiples des poids des reins entre les différents groupes est résumé dans le tableau 24.

Tableau 24 : Comparaisons multiples des poids des reins des rats aux différentes doses de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L.après 90j de traitement

| POIDS REINS | CvsD1 | CvsD2 | CvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|-------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Mâles | ns | ns | *** | ns | *** | * |
| Femelles | ns | ns | *** | ns | *** | ** |

ns (non significative), $p > 0,05$) (*) significative : $P < 0.05$, (**) très Significative : $P < 0.01$, (***) hautement significative : $P < 0.001$.

La figure 26 représente la moyenne de la masse relative des reins des rats témoins et traités pour les deux sexes.

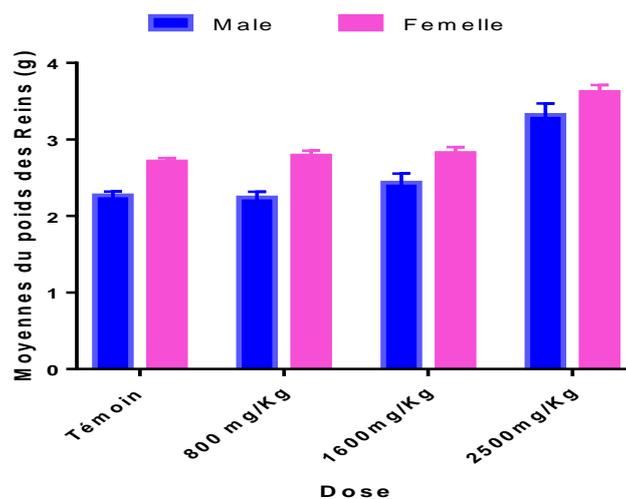


Figure 26 : Variations des valeurs de la masse relative des reins pour les différentes doses après 90j de traitement avec l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L.

Les valeurs sont les moyennes \pm SEM

3.5. Effet de l'extrait brut sur les paramètres biochimiques

L'effet du traitement de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. sur la variation des paramètres biochimiques et les différences établies statistiquement par comparaisons multiples en fonction des doses est évalué pour chaque paramètre.

3.5.1. Les transaminases

Les tableaux 25 et 26, ainsi que la figure 27, illustrent les variations des concentrations plasmatiques des activités des TGO et des TGP sur le métabolisme des rats pendant les 90 jours de traitement

Tableau 25 : Variations des concentrations plasmatiques des TGO en fonction des doses chez les rats après 90j de traitements (Moyenne \pm SEM)

| TGO (UI) | Témoin T | 800 mg/kg D1 | 1600mg/kg D2 | 2500mg/kg D3 | P |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------|
| Mâles | 122,26 \pm 2,57 ^{cd} | 111,80 \pm 10,30 ^d | 108,3 \pm 10,86 ^{ad} | 150,2 \pm 4,46 ^{cba} | <0,0001 |
| Femelles | 124,7 \pm 6,32 ^{cd} | 119,1 \pm 11,1 ^{cd} | 99,8 \pm 3,88 ^{abd} | 150,6 \pm 18,31 ^{abc} | < 0,0001 |

P : degré de significativité (P>0,05) ; Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative

Tableau 26 : Variations des concentrations plasmatiques des TGP en fonction des doses chez les rats après 90 jours de traitements (Moyenne \pm SEM)

| TGP (UI) | Témoin T | 800 mg/kg D1 | 1600mg/kg D2 | 2500mg/kg D3 | P |
|----------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------|
| Mâles | 55 \pm 3,91 ^d | 57 \pm 3,80 ^d | 55 \pm 3,91 ^d | 91,66 \pm 4,62 ^{cba} | < 0,0001 |
| Femelles | 66,10 \pm 6,47 ^d | 69,5 \pm 2,79 ^d | 63,1 \pm 4,53 ^d | 83,20 \pm 10,29 ^{abc} | <0,0001 |

P : degré de significativité (P>0,05) ; Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative

PARTIE EXPERIMENTALE
CHAPITRE 2 : PARTIE 2 : TOXICITE SUB-CHRONIQUE

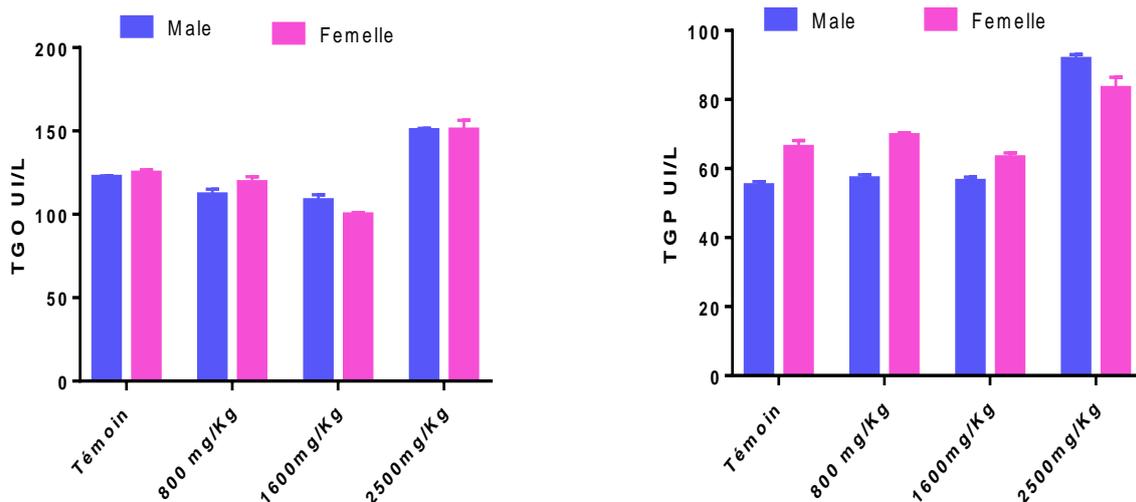


Figure 27 : Variations des concentrations plasmatiques des activités enzymatiques des TGO et TGP en fonction des différentes doses après 90 jours de traitement

Les tableaux 27 et 28, indiquent les comparaisons multiples des teneurs plasmatiques des TGP et TGO chez les rats témoins et traités.

Tableau 27: Comparaisons multiples des teneurs plasmatiques des TGP en fonction des doses

| TGP (UI) | TvsD1 | TvsD2 | TvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|-----------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Mâles | ns | ns | ** | ns | *** | *** |
| Femelles | ns | ns | *** | ns | *** | *** |

ns (non significative), $p > 0,05$) (*) significative : $P < 0,05$, (**) très Significative : $P < 0,01$, (***) hautement significative : $P < 0,001$

Tableau 28 : Comparaisons multiples des teneurs plasmatiques des TGO en fonction des doses

| TGO (UI) | TvsD1 | TvsD2 | TvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|-----------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Mâles | ns | * | *** | ns | *** | *** |
| Femelles | ns | *** | *** | ** | *** | ** |

ns (non significative), $p > 0,05$) (*) significative : $P < 0,05$, (**) très Significative : $P < 0,01$, (***) hautement significative : $P < 0,001$

L'analyse de la variance et la comparaison multiple des différents groupes d'animaux, a révélé une augmentation des transaminases hépatiques (figure 27). En effet, une augmentation non significative ($p > 0,05$) des TGO pour les deux sexes, pour la dose 800mg et une augmentation significative ($P < 0.001$) pour les mâles et hautement significatives ($P < 0.0001$) pour les femelles pour le dosage 1600mg, sont observées. Par contre, cette augmentation est très significative ($P < 0.001$) pour les deux sexes, à la dose de 2500mg (tableau 28).

Le taux plasmatique des TGP est également augmenté significativement ($p > 0,001$) pour les deux sexes au dosage 2500mg (tableau 27).

3.5.2. Le cholestérol

L'influence des trois doses sur la variation du cholestérol est rassemblée dans le tableau 29 et illustrée dans la figure 28.

Tableau 29 : variations du taux de cholestérol des rats témoins et traités après 90jours de traitements.

| Cholestérol (g /l) | Témoin T | 800 mg/kg D1 | 1600mg/kg D2 | 2500mg/kg D3 | P |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mâles | 0,83±0,002 ^{cd} | 0,079±0,01 ^d | 0,73±0,04 ^{ad} | 0,65±0,05 ^{cba} | 0,83±0,002 ^{cd} |
| Femelles | 0,81±0,02 ^{bcd} | 0,74±0,02 ^{acd} | 0,65±0,03 ^{ab} | 0,65±0,05 ^{ab} | <0,001 |

P : degré de significativité ($P > 0,05$) ; Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative

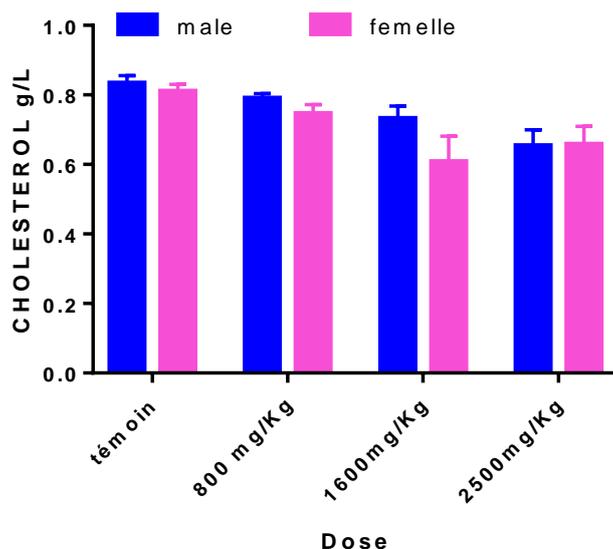


Figure 28 : Variation de la cholestérolémie en fonction des doses après 90jours de traitement

Les valeurs sont les moyennes \pm SEM

La différence établie statistiquement par comparaison multiple en fonction des doses est consignée dans le tableau 30.

Tableau 30 : Comparaisons multiples des teneurs plasmatiques du cholestérol selon les doses

| Cholestérol (g/l) | TvsD1 | TvsD2 | TvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|-------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Mâles | ns | * | * | ns | ** | ** |
| Femelles | ns | * | * | ** | ** | ns |

ns (non significative), $p > 0,05$) (*) significative : $P < 0,05$, (**) très Significative : $P < 0,01$, (***) hautement significative : $P < 0,001$

D'après les résultats consignés dans le tableau 30 et illustrés dans la figure 28, la cholestérolémie observée chez les rats traités présentent une diminution non significative ($p > 0,05$) du taux de cholestérol dans le lot mâle et significative ($P < 0,001$) dans le lot femelle (tableau30) à la dose 800mg.

Par ailleurs, cette diminution devient significative ($P < 0,001$) dans les lots mâles et femelles aux dosage 1600 mg /kg et 2500mg/kg.

3.5.3. Les triglycérides

L'influence des différentes doses sur la variation des triglycérides plasmatiques est rassemblée dans le tableau 31 et la figure 29. La différence établie statistiquement par comparaison multiple en fonction des doses est consignée dans le tableau 32.

Tableau 31 : variations du taux des triglycérides des rats témoins et traités chez les deux sexes après 90jours de traitements.

| Triglycérides (g/l) | Témoin T | 800 mg/kg D1 | 1600mg/kg D2 | 2500mg/kg D3 | P |
|---------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|--------|
| Mâles | 0,67±0,12 ^{bc} | 0,63±0,09 ^a | 0,54±0,1 ^a | 0,56±0,0 5 | <0 ,05 |
| Femelles | 0,74±0,07 ^{cd} | 0,72±0,08 ^d | 0,62±0,08 ^a | 0,53±0,06 ^{ab} | <0,001 |

P : degré de significativité (P>0,05) ; Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative

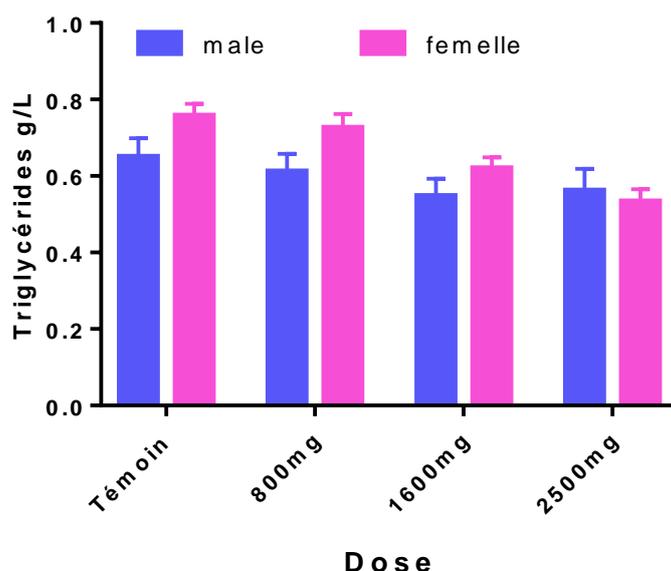


Figure 29 : Variation de la triglycéridémie en fonction des doses après 90jours de traitement

Tableau 32: Comparaisons multiples des teneurs plasmatiques des triglycerides selon les doses

| Triglycérides (g/l) | TvsD1 | TvsD2 | TvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|---------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Mâles | * | * | ns | ns | ns | ns |
| Femelles | ns | * | * | ns | ** | ns |

ns (non significative), p > 0,05) (*) significative : P < 0.05, (**) très Significative : P < 0.01, (***) hautement significative : P < 0.001

En effet, le taux de triglycéride sanguin a diminué de façon non significative ($p > 0,05$) chez la femelle et significative ($p < 0,05$) chez le mâle pour le dosage 800mg. Cette diminution devient significative ($p < 0,05$) pour les deux sexes au dosage de 1600mg puis non significative ($p > 0,05$) chez le mâle et significative ($p = 0,033$) chez la femelle au dosage de 2500mg.

3.5.4. Les protéines

L'influence des traitements sur la variation de la protéinémie est rassemblée dans le tableau 33 et la figure 30, En outre, la différence établie statistiquement par comparaison multiple en fonction des doses est consignée dans le tableau 34.

Tableau 33 : Variations de la protéinémie en fonction des doses (Moyenne \pm SEM)

| Protéines T(g/dl) | Témoin T | 800 mg/kg D1 | 1600mg/kg D2 | 2500mg/kg D3 | P |
|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------|
| Mâles | 72,93 \pm 7,62 ^{cd} | 72,93 \pm 5,41 ^{bcd} | 83,48 \pm 6,49 ^{abc} | 77,7 \pm 14,15 ^{ab} | <0,05 |
| Femelles | 73,02 \pm 5,21 | 72,62 \pm 6,67 | 80,54 \pm 3,6 | 76,54 \pm 5,79 | ns |

P : degré de significativité ($P > 0,05$) ; Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative

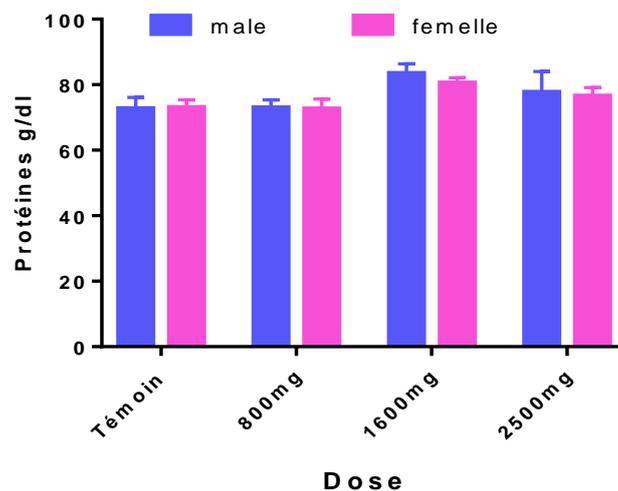


Figure 30 : Variations de la protéinémie en fonction des doses après 90jours de traitement

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 2 : PARTIE 2 : TOXICITE SUB-CHRONIQUE

Tableau 34 : Comparaison multiple des teneurs plasmatiques en protéines selon les doses

| Protéines T (g/dl) | TvsD1 | TvsD2 | TvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|-----------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Mâles | ns | ** | *** | ** | *** | ns |
| Femelles | ns | ns | ns | ns | ns | ns |

ns (non significative), $p > 0,05$) (*) significative : $P < 0,05$, (**) très Significative : $P < 0,01$, (***) hautement significative : $P < 0,001$

A l'observation des tableaux 33 et 34 et la figure 30 nous constatons une augmentation non significative ($p > 0,05$) des protéines plasmatiques dans les lots mâle et femelle à la dose 800mg et une augmentation significative ($p < 0,05$) dans le lot femelle très significatives ($P < 0,01$) dans le lot mâle au dosage de 1600mg et de 2500mg .

3.5.5. Le glucose

L'influence des traitements sur la variation de la glycémie est résumée dans le tableau 35 et la figure 31, En outre, la différence établie statistiquement par comparaison multiple en fonction des doses est consignée dans le tableau 36.

Tableau 35 : Variations de la glycémie en fonction des doses (Moyenne \pm SEM)

| Glucose (g/l) | Témoin T | 800 mg/kg D1 | 1600mg/kg D2 | 2500mg/kg D3 | P |
|---------------|------------------------------|------------------------------|-----------------|-------------------------------|---------|
| Mâles | 1,58 \pm 0,11 ^d | 1,55 \pm 0,09 ^d | 1,4 \pm 0,11 | 1,21 \pm 0,19 ^{ab} | < 0,001 |
| Femelles | 1,6 \pm 0,13 ^b | 1,51 \pm 0,08 ^a | 1,41 \pm 0,08 | 1,51 \pm 0,07 | ns |

P : degré de significativité ($P > 0,05$) ; Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative

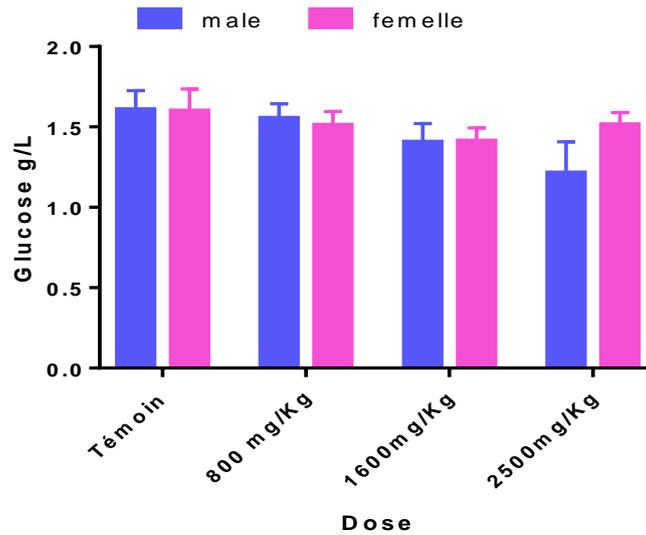


Figure 31: Variations de la glycémie en fonction des doses après 90 jours de traitement

Tableau 36 : Comparaison multiple des teneurs plasmatiques en glucose selon les doses

| Glucose (g/l) | TvsD1 | TvsD2 | TvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|---------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Mâles | ns | ns | * | ns | * | ns |
| Femelles | * | ns | ns | ns | ns | ns |

ns (non significative), $p > 0,05$) (*) significative : $P < 0,05$, (**) très Significative : $P < 0,01$, (***) hautement significative : $P < 0,001$

Il a été constaté que le taux de glucose dans le sang présente une diminution non significative ($p > 0,05$) pour le mâle et significative ($P < 0,05$) pour la femelle à la dose 800mg. Cette diminution sera significative ($p > 0,05$) pour la femelle pour les autres doses et très significative ($P < 0,01$) chez le mâle à la dose 2500mg (tableaux 35 et 36).

3.5.6. L'urée et la créatinine

Les tableaux 37 et 38 ainsi que la figure 32 montrent les variations des teneurs plasmatiques de l'urée et de la créatinine sur le métabolisme des rats pendant les 90 jours de traitement.

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 2 : PARTIE 2 : TOXICITE SUB-CHRONIQUE

Tableau 37 : Variation de l'urémie en fonction des doses après 90jours de traitement (Moyenne ±SEM)

| Urée (mg/l) | Témoin T | 800 mg/kg D1 | 1600mg/kg D2 | 2500mg/kg D3 | P |
|-------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------|
| Mâles | 0,35±0,02 ^{bc} | 0,294±0,02 ^{acd} | 0,35±0,03 ^{abd} | 0,41± 0,03 ^{bd} | <0,001 |
| Femelles | 0,35±0,03 ^{bcd} | 0,24±0,02 ^{acd} | 0,42*±0,04 ^{abd} | 0,50±0,05 ^{abc} | <0,001 |

P : degré de significativité (P>0,05) ; Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative

Tableau 38 : Variation de la créatinémie en fonction des doses après 90jours de traitement (Moyenne ±SEM)

| Créatinine (mg/l) | Témoin T | 800 mg/kg D1 | 1600mg/kg D2 | 2500mg/kg D3 | P |
|-------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------|
| Mâles | 5,17 ±0,10 ^{bcd} | 5,08 ±0,06 ^{ac} | 5,39±0,43 ^{abd} | 7,05±0,71 ^{ad} | <0,001 |
| Femelles | 4,63±0,26 ^{bcd} | 6,20±0,18 ^{ac} | 7,46±0,9 ^{abd} | 6,6±0,46 ^{ac} | <0,001 |

P : degré de significativité (P>0,05) ; Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative

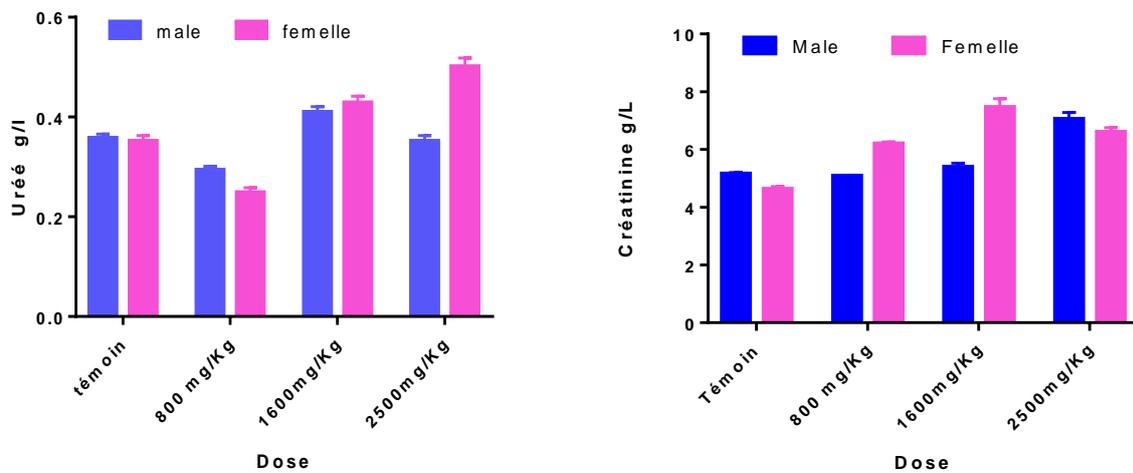


Figure 32: Variations de l'urémie et la créatinémie en fonction doses après 90jours de traitement

Les comparaisons multiples des teneurs plasmatiques de l'urée et de la créatinine sont mentionnées respectivement dans les tableaux 39 et 40.

Tableau 39 : Comparaisons multiples des teneurs plasmatiques en urée selon les doses après 90journs de traitement

| Urée (mg/l) | TvsD1 | TvsD2 | TvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|-------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Mâles | *** | ** | * | *** | ** | ** |
| Femelles | * | *** | *** | *** | *** | *** |

ns (non significative), $p > 0,05$) (*) significative : $P < 0.05$, (**) très Significative : $P < 0.01$, (***) hautement significative : $P < 0.001$

Tableau 40 : Comparaisons multiples des teneurs plasmatiques en créatinine selon les doses après 90journs de traitement

| Créatinine (mg/l) | TvsD1 | TvsD2 | TvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|-------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| Mâles | ns | ns | * | ns | *** | *** |
| Femelles | * | ** | *** | ** | ns | *** |

ns (non significative), $p > 0,05$) (*) significative : $P < 0.05$, (**) très Significative : $P < 0.01$, (***) hautement significative : $P < 0.001$

Concernant la fonction rénale, L'analyse de la variance et la comparaison multiple des différents groupes d'animaux, a révélé une perturbation des marqueurs rénaux (tableau 39 et 40).

En effet, une augmentation non significative de l'urée ($p > 0,05$) pour le mâle et significative ($P < 0.05$) pour la femelle pour le dosage 800mg, ont été observées. Cette augmentation sera hautement significative ($P < 0.001$) chez la femelle pour les autres dosages et très significative $P < 0.001$ pour le mâle.

Parallèlement, une élévation de la créatinine non significative chez le mâle et significative ($P < 0.05$) chez la femelle à la dose 800mg, a été remarquée. Cette augmentation chez le mâle sera significative ($P < 0.05$) au dosage 2500mg et très hautement significative ($P < 0.001$) chez la femelle.

3.6. Données hématologiques

Les résultats des analyses hématologiques sont résumés dans le tableau 41 pour les mâles et dans le tableau 43 pour les femelles.

Les résultats de l'analyse de la variance et la comparaison multiple des différents groupes d'animaux des paramètres hématologiques en fonction des doses sont mentionnés dans le tableau 42 pour le mâle et le tableau 44 pour les femelles.

Tableau 41 : Variations des paramètres hématologiques en fonction des doses après 90j de traitement chez les rats Mâles (Moyenne ±SEM)

| Paramètres | C Mâle | D1 | D2 | D3 | P |
|---------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--------|
| GR 106 / µl | 7,69±0,23 ^{cd} | 8,15±0,36 ^{cd} | 8,55±0,36 ^{abd} | 9,09±0,43 ^{abc} | <0,001 |
| GB 10 3 / µl | 11,61±0,80 ^{cd} | 12,09±0,27 ^d | 12,98±0,58 ^{ad} | 14,34±0,28 ^{abc} | <0,001 |
| HGB g/dl | 14,8±0,34 ^d | 14,52±0,30 ^d | 14,87±0,23 | 15,07±0,21 ^{ab} | <0,01 |
| Hématocrite % | 38,71±0,36 ^{cd} | 40,36±0,73 ^d | 41,44±0,81 ^{ad} | 45,12±0,35 ^{abc} | <0,01 |

P : degré de significativité (P>0,05) ; Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative

Tableau 42 : Comparaisons multiples des paramètres hématologiques selon les doses chez les Mâles

| Paramètres | CvsD1 | CvsD2 | CvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|---------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| GR 106 / µl | ns | * | ** | * | ** | * |
| GB 10 3 / µl | ns | ns | * | ns | * | ** |
| HGB g/dl | ns | ns | * | ns | * | ns |
| Hématocrite % | ns | * | ** | ns | ** | * |

ns (non significative), p > 0,05) (*) significative : P < 0.05, (**)très Significative : P < 0.01, (***) hautement significative : P < 0.001

Tableau 43 : Variations des paramètres hématologiques en fonction des doses après 90j de traitement chez les rats Femelles (Moyenne ±SEM)

| Paramètres | C Femelle | D1 | D2 | D3 | P |
|---------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
| GR 106 / µl | 7,71±0,52 ^d | 7,92±0,63 ^d | 7,93±0,62 ^d | 8,97±0,33 ^{abc} | <0,001 |
| GB 10 3 / µl | 11,67±0,80 ^{cd} | 11,86±0,54 ^{cd} | 13,29±0,55 ^{abd} | 14,51±0,4 ^{abc} | <0,001 |
| HGB g/dl | 14,85±0,33 ^d | 14,93±0,26 ^d | 15,29±0,28 | 15,36±0,21 ^{ab} | <0,001 |
| Hématocrite % | 38,28±0,16 ^{cd} | 39,82±0,45 ^{cd} | 42,06±0,82 ^{abd} | 44,55±0,39 ^{abc} | <0,01 |

P : degré de significativité (P>0,05) Différentes lettres minuscules (a, b, c, d) dans la même ligne indiquent une différence significative.

Tableau 44 : Comparaisons multiples des paramètres hématologiques selon les doses chez les femelles

| Paramètres | CvsD1 | CvsD2 | CvsD3 | D1vsD2 | D1vsD3 | D2vsD3 |
|------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| GR 106 / μ l | ns | ns | ** | ns | * | * |
| GB 10 3 / | ns | * | * | ** | ** | * |
| HGB g/dl | ns | ns | ** | ns | ** | ns |
| Hématocrite % | ns | ** | ** | * | *** | ** |

ns (non significative), $p > 0,05$) (*) significative : $P < 0.05$, (**) très Significative : $P < 0.01$, (***) hautement significative : $P < 0.001$

3.6.1. Les globules rouges

Au regard des tableaux 43 et 44, on a noté une augmentation non significative ($p > 0,05$) du taux des globules rouges dans les lots traités à 800mg pour les deux sexes par rapport au témoin a été observée. Cette augmentation devient significative ($P < 0.05$) pour les mâles traités à 1600mg et très significative ($P < 0.05$) pour les deux sexes pour le dosage 2500mg.

La figure 33, met en évidence les taux des globules rouges chez les rats témoins et les rats traités après 90jours de traitement.

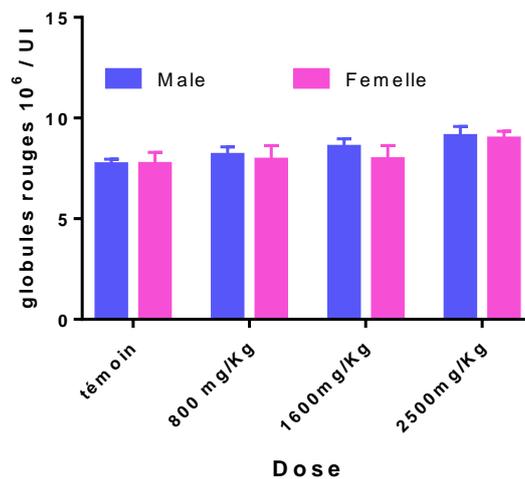


Figure 33 : Variations des valeurs du taux des globules rouges selon les doses après 90jours de traitement avec l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L.

3.6.2 Les globules blancs

La figure 34, montre les variations des valeurs du taux des globules blancs chez les rats traités et les rats témoins en fonction des doses après 90j de traitement

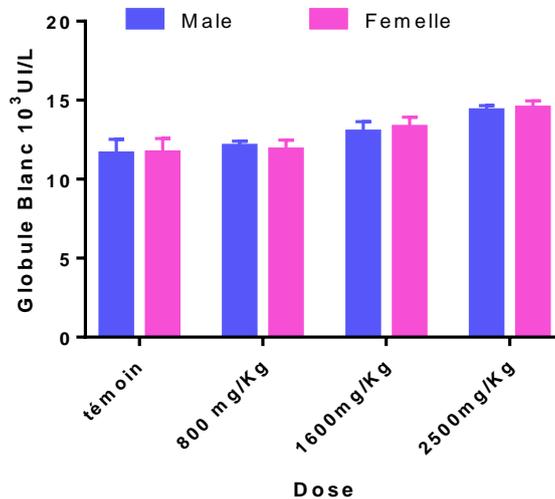


Figure 34 : Variations des valeurs du taux des globules blancs selon les doses après 90j de traitement avec l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L.

Une augmentation non significative ($p > 0,05$) du taux des globules blancs pour le dosage 800 mg et une augmentation significative ($P < 0,05$) pour les dosages 1600mg et 2500mg pour les deux sexes ont été notées (tableau 41 et 43).

3.6.3. Hémoglobine

La figure 35, reflète les variations du taux d'hémoglobine chez les rats traités après 90 jours de traitement.

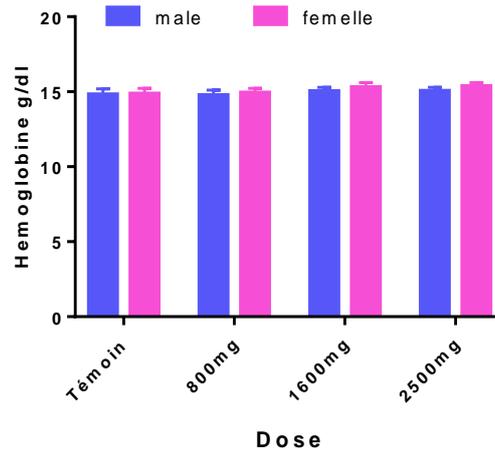


Figure 35 : Variations du taux hémoglobine selon les doses après 90 jours de traitement avec l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L.

Pour le taux d'hémoglobine une augmentation non significative ($p > 0,05$) pour le dosage 800mg et 1600mg pour les deux sexes est observée.

En outre une augmentations significative ($P < 0.05$) pour les mâles et très significative pour les femelles ($P < 0.001$) ont été appréciées (tableau 42 et 44).

3.6.3. L'hématocrite

La figure 36, reflète les variations du pourcentage d'hématocrite chez les rats traités après 90 jours de traitement.

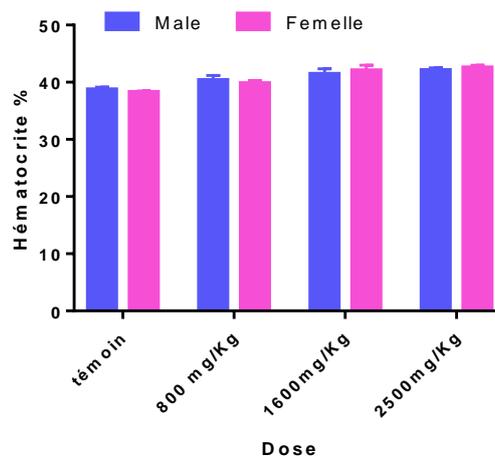


Figure 36 : Variations du pourcentage d'hématocrite selon les doses après 90 jours de traitement avec l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L.

L'analyse de la variance et la comparaison multiple des différents groupes d'animaux (tableaux 42,44), révèle une augmentation non significative du taux d'hématocrite chez les rats traités au dosage 800mg tout sexe confondu.

En outre on a noté une augmentation significative au dosage 1600mg chez les mâles et très significative chez les femelles.

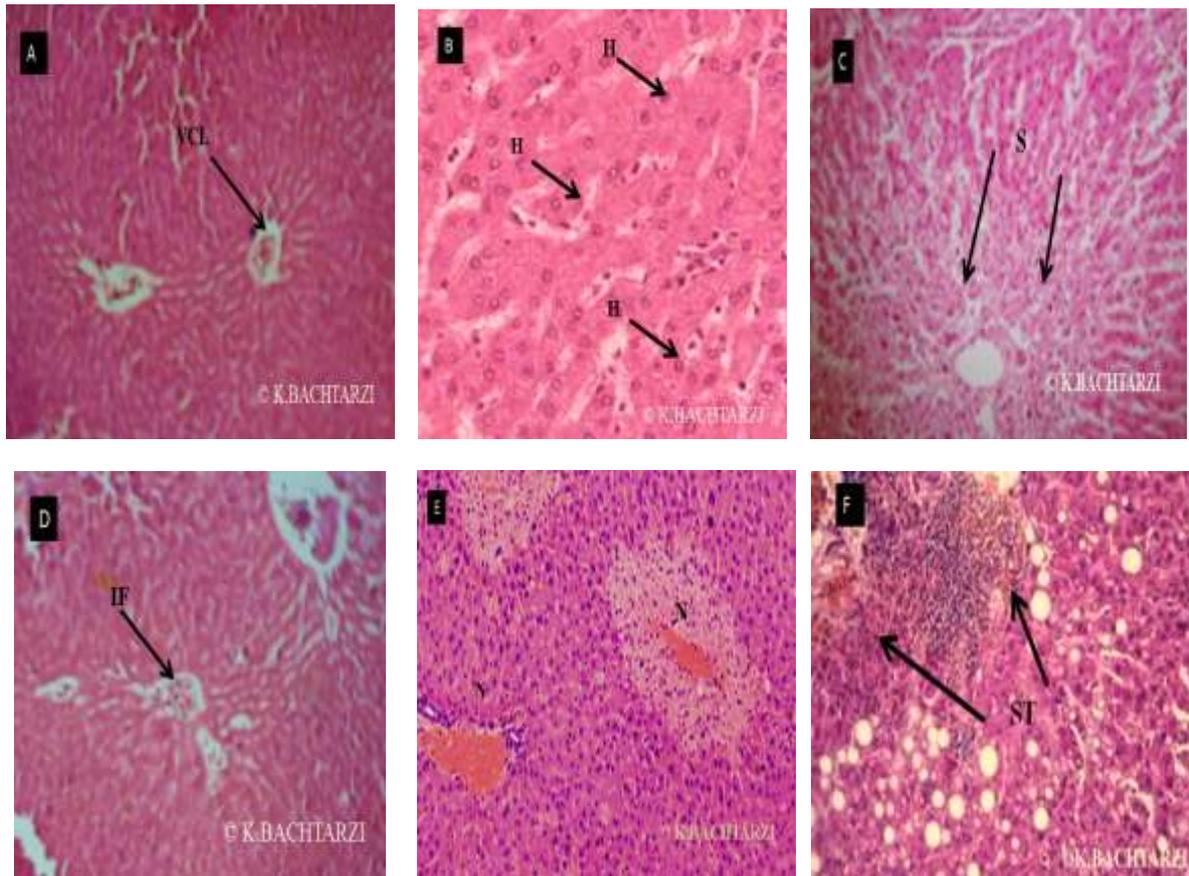
Par ailleurs on observé une augmentation très significative au dosage 2500mg pour les deux sexes.

3.7. Histopathologie

L'examen histologique des foies et des reins des rats témoins a clairement, montré que l'architecture cellulaire (lobulaire et tubulaire) du parenchyme des deux organes est bien conservée, comparativement aux organes des rats traités dont les foies et les reins ont révélé des modifications importantes.

3.7. Histopathologie du foie

Les résultats de l'examen histopathologique du foie sont indiqués dans la figure 37.



Coloration a l'hématoxiline-Eosine x400

VCL :Veinecentro-lobulaire ; **H** :Hépatocyte ;**S** :Stéatose ;**IF** :Infiltratinflamatoire ;
N :Necrose ;**ST** :Stéatose vasculaire

Figure 37 : coupes histologiques de foie. (A) Mâle témoin; (B) Femelle témoin ;(C) Mâle traité à la dose 1600mg ;(D)Femelle traitée à la dose 1600mg ;(E) Mâle traité à la dose 2500mg ;(F) Femelle traitée à la dose 2500mg.

L'aspect microscopique des foies des rats témoins sont normaux avec des hépatocytes séparées par des sinusoides étroits (figure 37a-37b). Par contre chez les rats traités aux différentes doses, il a été constaté, des modifications dégénératives, effacement partiel de l'architecture du tissu hépatique, les sinusoides sont dilatées et les veines montrent des congestions vasculaires, une stéatose, une nécrose lobulaire et la présence d'un infiltrat inflammatoire pour les rats traités à 800mg (figure 37d).

PARTIE EXPERIMENTALE

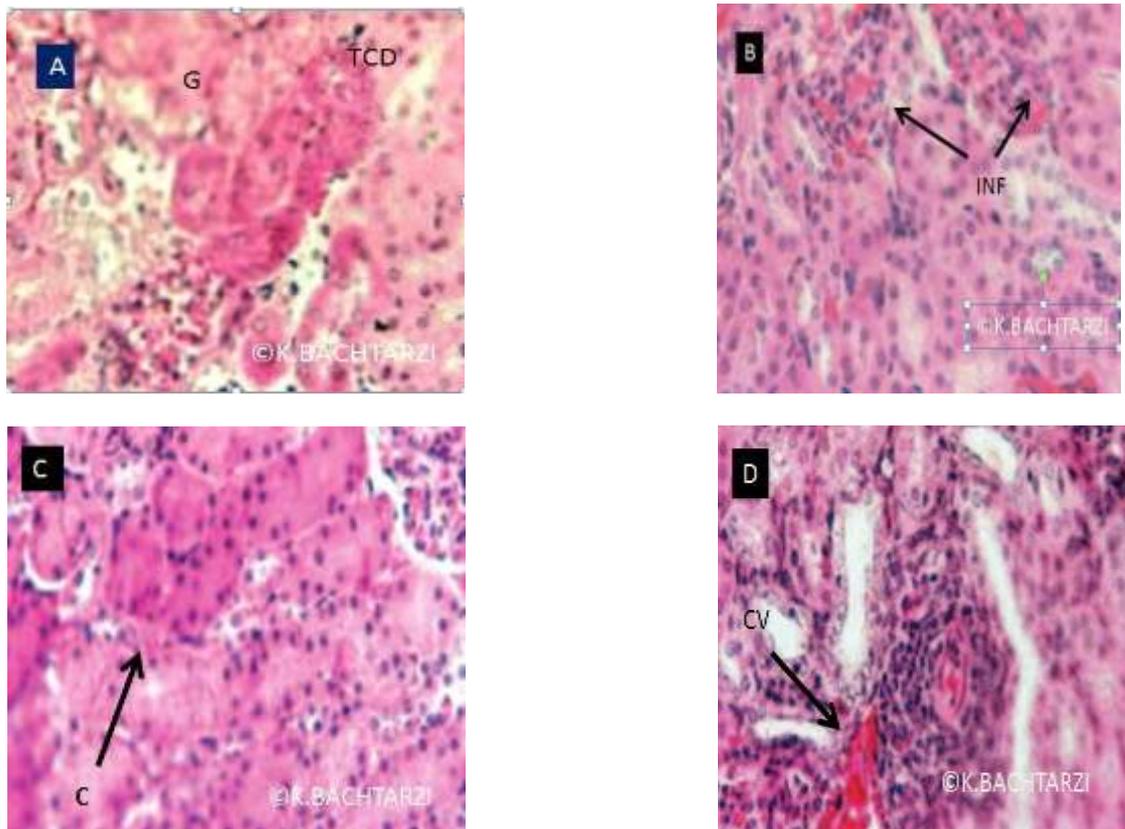
CHAPITRE 2 : PARTIE 2 : TOXICITE SUB-CHRONIQUE

Chez les rats traités à la dose 1600mg, une nécrose péri-lobulaire avec un infiltrat inflammatoire autour de la veine porte ont été observés (figure 37e).

Chez les rats à la dose 2500mg, la présence d'un infiltrat inflammatoire de l'espace porte avec une stéatose, sont distingués (figure 37 c- 37 f).

3.7.2. Histopathologie des reins

L'examen du rein a révélé des modifications histopathologiques caractérisées montrant la présence d'une importante congestion vasculaire dans la lumière des vaisseaux sanguins (figure 38c-38d). Un infiltrat inflammatoire et une cytololyse ont été également observés lors de l'examen microscopique chez quelques rats traités à la dose de 1600mg et de 2500mg (figure 38).



Coloration à l'hématoxyline-Eosine x400

(A) Mâle témoin; (B) Femelle traitée 1600mg ;(C) Mâle traité à la dose 1600mg ;(D) Femelle traitée à la dose 2500mg

G : Glomérule ; **INF** : Infiltrat inflammatoire ; **C** : Congestion ; **CV** : Congestion Vasculaire

Figure 38 : coupes histologiques des reins.

4. Discussion

Pour identifier les risques pour la santé humaine d'une exposition réitérée à l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. une étude de toxicité subchronique a été réalisée.

Le traitement subchronique pendant 90 jours aux doses de 800mg, 1600mg et 2500mg a induit un effet négatif dans l'évolution pondérale des rats traités. Ainsi, l'analyse de leur poids pendant la période d'essai a montré une diminution significative surtout après la sixième semaine et très significative pour les deux sexes à la fin de l'essai.

En effet, le changement du poids corporel est considéré comme un indicateur des effets indésirables des composés chimiques (ELHilaly et al, 2004). Par conséquent, la perte de poids est corrélée à l'état physiologique de l'animal. Cette diminution s'explique par l'anorexie d'une part (Betti et al, 2012), mais aussi par l'altération du métabolisme des animaux d'une autre part (Mukinda et Syce, 2007).

De plus, la diminution du poids des animaux suite à un traitement oral d'extrait de plante a déjà été constatée dans d'autres travaux (Rebecca et al, 2002 ; Rasekh et al, 2005 ; Gazda et al, 2006 ; Rhouani et al, 2008 ; Lakmichi et al, 2011 ; Krache, 2017)

Dans ce présent travail l'examen macroscopique des foies des animaux traités notamment à la dose 2500 mg, a indiqué des changements de couleurs et de tailles. Cependant, celui des reins n'a montré aucun changement. D'autre part, le calcul de la masse relative des foies et des reins a révélé une augmentation significative du poids de ces organes surtout à la dose de 2500mg chez les mâles et très significative chez la femelle à la même dose. Ces résultats suggèrent que l'extrait aqueux de *Teucrium polium* L. a des effets sur les organes mesurés. En effet, selon Raza et al (2002) et Teo et al (2002), généralement, le changement du poids des organes internes est un indice de toxicité après l'exposition à une substance toxique.

Cette augmentation du poids des organes pourrait être causée par la congestion autour des vaisseaux, et à la présence d'un infiltrat inflammatoire observé lors de l'examen microscopique. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Krache (2017) qui a observé une augmentation du poids des organes après consommation d'extraits méthanoliques de *Teucrium polium* L. Ces altérations expliquent souvent l'augmentation du volume du foie et l'amaigrissement de l'animal (Rasheed et al, 2009).

En outre, les travaux menés par Baradaran et al (2013) et Khleiefat et al (2010) ont permis de constater les mêmes lésions au niveau des reins des rats après consommation prolongée du *Teucrium polium* L.

Ces résultats sont en accord avec les travaux rapportés par Zal et al, 2001 ; Savvidou et al, 2006 ; Krache et al ,2017).

En effet, la majorité des composés toxiques et les métabolites des plantes s'accumulent dans le foie où ils sont détoxifiés, de plus le rein est très sensible aux substances toxiques car ce dernier filtre une grande quantité de sang et devient le dernier dépôt de ces dites toxines.

Assurément, l'étude de la fonction hépatique et rénale s'avère donc approprié pour évaluer les effets toxiques d'une plante médicinale.

Dans notre étude, la fonction hépatique a été appréciée par la mesure des concentrations de l'activité plasmatique en TGO et TGP et la concentration des protéines totales, qui sont des indicateurs de l'hépatotoxicité (Manjeshwae et al, 2004; Harizal et al, 2010 ; Atsamo et al, 2011).

De même, les résultats du bilan hépatique révélant une augmentation des transaminases atteste d'une toxicité hépatique (Rahman et al, 2001 ; Hilaly et al, 2004) et des dommages des cellules parenchymateuses du foie (Wolf et al, 1972).

L'augmentation des transaminases lors de notre essai pour les doses testées chez les deux sexes suggère donc que l'administration chronique de *Teucrium polium* L. altère la fonction hépatique. Cette augmentation peut être due à des lésions tissulaires dans le foie, en raison de la modification de perméabilité de la membrane cellulaire mais aussi à une augmentation de la synthèse ou une diminution du catabolisme des transaminases. Nos résultats concordent avec les travaux de Mattéi et al (1995) et de Rasekh et al (2005). Feridoni et al (2012) Forouzandeh et al (2013).

Mehdinia et al (2013) ont également décrit une augmentation des transaminases hépatiques avec une diminution du poids corporel chez les souris traitées.

Laliberte et al (1996) ont signalé des cas d'hépatite et d'augmentation des transaminases chez des patients qui ont consommé une infusion à base de *Teucrium polium* L. pendant 6 mois, cependant une amélioration de leur états et le retour à la normal de leurs taux de transaminases a été observé après 8 semaine d'arrêt de la consommation de la tisane.

Mazokopakis et al(2005) ont signalé un cas d'hépatite cholestatique aiguë chez un homme

après un mois de traitement par une infusion de *Teucrium polium* L.

Les travaux de Polymeros (2002) ,Mezokopakis (2004) ont montré une hepatotoxicité dû à la consommation journalière de cette plante chez des patients diabétiques .

Cette augmentation des TGO et TGP a également été rapporté par Savvidou et ses collaborateurs (2006) chez deux femmes atteintes d'hépatite suite à la consommation de tisane à base de *Teucrium polium* L. pendant 3mois pour traiter leurs problèmes de dyslipidémie.

Parmi les métabolites incriminés dans le mécanisme hépatotoxique du *Teucrium polium* L., la Teucrine A et plusieurs diterpénoides néoclérodanes qu'on retrouve dans les parties aériennes de la plante (Rasekh et al, 2005).

Par contre, le mécanisme réel de cette hepatotoxicité est encore mal compris, il convient d'entreprendre plus d'études et notamment des analyses phytochimiques et toxicologiques pour comprendre, identifier et isoler les métabolites responsables de ce mécanisme.

L'hypocholestérolémie observée lors de notre expérimentation pourrait aussi être la conséquence de l'hépatotoxicité de l'extrait. En effet, le foie est le siège essentiel de la synthèse du cholestérol sanguin. Toute atteinte de la fonction hépatique pourrait donc inhiber cette synthèse et par la suite réduire les taux de cholestérol sanguin le *Teucrium polium* L. a probablement un effet sur la formation de micelle et des acides biliaires dans le tube digestif, qui interfèrent avec l'absorption du cholestérol qui est excrété (Mary Sujin et al, 2009).

Nos résultats sont en accord avec ceux de Rasekh et ces collaborateurs (2001a) qui ont démontré que l'extrait aqueux de *Teucrium polium* L. a causé une diminution de 29-46% du taux de cholestérol total chez les rats et ont attribué cette diminution à la présence de quelques flavonoïdes douées de propriétés anti hyper-lipidémiques (Krache et al, 2017).

De plus, la diminution significative constatée du taux des triglycérides au cours de notre expérimentation sont en accord avec les travaux de Rasekh et al (2001) mais en contradiction avec les observations de Shahraki et al, (2007) qui ont rapporté une augmentation du taux des triglycérides chez les rats diabétiques.

Par ailleurs, selon les résultats de notre étude la diminution de la glycémie après traitement prolongé a été enregistrée, celle-ci a également été signalée par plusieurs auteurs qui imputeraient cette diminution à l'action des flavonoïdes présents en grandes quantité dans les parties aériennes de la plantes (Gharaibeh et *al*, 1988 ((Krache et *al*, 2017).

Il semblerait que les flavonoïdes seraient doués de propriétés hypoglycémiantes en stimulant l'action des cellules *bêta* du pancréas (Esmaeili et *al*, 2009).

En outre les travaux de Shakhanbeh (2001) attribueraient à certains composés de l'extrait du *Teucrium polium* L. tels que les iridoïdes et cirsiol un effet hypoglycémiant.

Des travaux menés sur le rat diabétique ont révélé une diminution de la glycémie après traitement avec un extrait hydro alcoolique du *Teucrium polium* L. (Ayoubi et *al*, 2013).

L'action hypoglycémiante du *Teucrium polium* L. a été également rapportée par d'autres travaux ; En effet Shahraki et *al*(2007) ont signalé une diminution de la glycémie chez les rats diabétiques après avoir reçu 50mg /kg de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. pendant un mois.

Gharaibeh et *al*(1988) ont rapporté également une diminution de la glycémie après une injection intraveineuse, intra péritonéale et une dose orale d'une décoction aqueuse de l'extrait.

De même Esmaeili (2009) et Yazdanparast (2004) ont signalé une diminution de la concentration sanguine du glucose chez les rats diabétiques après traitement oral de l'extrait aqueux de *Teucrium polium* L. pendant 6 semaines.

Ces résultats sont en accord avec ceux de Esmaeili and Yazdanparast (2004); Gharaibeh et *al* (1988) ; Karimi et *al* (2002); Rasekh et *al* (2001); Roman-Ramos et *al* (1991); Shahraki et *al* (2007); Vessal et *al* (2003); Yazdanparast et *al*(2005) et Zaï et *al*(2001).

Cependant, il existe d'autres travaux sur les lapins qui ont montré que la prise de l'extrait sec du *Teucrium polium* L. par voie nasale n'aurait pas produit de diminution de la glycémie par rapport aux témoins, ces résultats contradictoires seraient probablement dus à la forme et à la voie d'administration (Afifi et *al*, 2005).

Il en ressort des différentes études ayant évalué l'effet hypoglycémiant du *Teucrium polium* L., que celui-ci peut améliorer l'action de l'insuline chez les rats et les souris ; Ces résultats

soutiennent également l'utilisation traditionnelle de cette plante comme agent hypoglycémiant comme rapportés dans la littérature (,Gharaibeh et *al* 1984, Pushparaj et *al*,2001,Noor et *al* 1998).

En outre les résultats négatifs chez le lapin et l'absence d'étude chez l'homme sur l'effet hypoglycémiant de cette plante nous poussent à la plus haute prudence, il serait souhaitable d'entreprendre des essais cliniques pour prouver ou réfuter cet effet présumé.

La fonction rénale a été évaluée par le dosage de la créatinine plasmatique et les concentrations d'urée (Davis et Berdt, 1994 ; Finco et *al*, 1997 ; Correges et *al*, 1998). Un taux élevé d'urée sanguine indique généralement une atteinte glomérulaire. Aussi, une élévation de la concentration de la créatinine dans le sang est une indication de dysfonctionnement rénal (Franck, 1992).

Dans notre étude, les paramètres du bilan rénal se voient aussi perturbés, une augmentation des valeurs de la créatinine et de l'urée est observée. Cette élévation seraient probablement dues à l'augmentation de la dégradation des composés protéiques, mais également à l'atteinte de la fonction du mécanisme de filtration rénale (Lüllmann et *al*, 1998 ; Dugan et *al*, 1989 ; Piva et *al*, 1997).

De plus, l'examen microscopique confirme l'atteinte rénale avec la modification de sa structure et la présence de congestion vasculaire et d'infiltrat inflammatoire ce qui explique la masse relative augmentée des reins des animaux traités à la dose 2500mg.

Ces résultats concordent avec les travaux de Khleifat et ces collaborateurs (2001) et Iriadam et *al*, (2006) qui ont observé une créatinémie et urémie augmentées chez les lapins rendus diabétiques au cours de leur expérimentation après consommation de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L.

L'évaluation du traitement des souris avec des doses de 50, 100, 150, 200 mg / kg pendant 28 de l'extrait éthanoïque de *Teucrium polium* L. a révélé des lésion rénales de type dégénérescence, dégradation et vacuolisation par rapport au groupe témoin (Rafieian-Kopaei, 2013)

L'examen hématologique indique une perturbation des différents paramètres testés, en effet, une augmentation des globules rouges aux trois dosages a été notée, ce qui suggère une potentialité de l'érythropoïèse.

En outre une augmentation de hémoglobinémie et une élévation de l'hématocrite sont observées.

Ces résultats sont en accord avec les travaux de Khleifat et *al* (2001); Rasekh et *al* (2005) ; Kracheet *al* (2017).

Sur le plan histologique, comme il a été signalé au préalable les foies et les reins des animaux traités sont le siège d'inflammations, congestions et parfois nécroses ; En effet Zal et *al* (2001) ont également révélé des modifications dégénératives des lobules hépatiques chez des rats diabétiques traités par l'extrait du *Teucrium polium* L. ce qui pourrait expliquer les augmentations des poids relatifs de ces organes chez le rat , il semble alors possible de conclure à une hépatotoxicité et néphrotoxicité.

5. Conclusion

Le *Teucrium polium* L. est largement utilisé dans la pharmacopée algérienne cependant les résultats obtenus nous poussent à considérer que sa consommation régulière et à doses progressives expose le consommateur a un réel danger de par son hépatotoxicité et sa néphrotoxicité .

L'utilisation de cette plante en toute sécurité nécessite a la fois une bonne maitrise de ces effets bénéfiques mais aussi a toutes les complications qu'elle peut entrainer suite à sa consommation.

Il est impératif de lutter contre l'idée tant répandue que « **tout ce qui est naturel est inoffensif** ».

**CONCLUSION
GENERALE ET
PERSPECTIVES**

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les résultats de nos recherches bibliographiques, de notre enquête ethnobotanique et notre étude expérimentale nous ont permis de mieux connaître *Teucrium polium* L.

Une partie de ce travail a été consacrée à la place qu'occupe cette plante dans la pharmacopée algérienne.

Ainsi, l'ensemble des résultats, nous a permis de souligner les effets bénéfiques de l'administration de l'extrait aqueux de *Teucrium polium* L., que ce soit dans la diminution de la glycémie ou dans le profil lipidique. Cependant sa consommation à des doses progressives et pendant une longue durée dévoile beaucoup d'effets secondaires de toxicité chez le rat.

Les risques encourus sont à doses dépendantes, ce qui nécessite des précautions d'emploi quant à son utilisation.

Parmi les plantes médicinales traditionnelles, il y en a celles qui peuvent être toxiques à de fortes doses ou après administration prolongée.

En effet, l'utilisation d'une plante en toute sécurité nécessite une connaissance non seulement de ses effets bénéfiques mais aussi des complications graves que peut engendrer son utilisation non contrôlée.

En outre, la consommation à long terme de cette plante peut entraîner des effets secondaires pouvant aller jusqu'à la mort. Ainsi, le risque causé serait en corrélation étroite avec la dose administrée.

Effectivement, les renseignements tirés à partir de l'ensemble des résultats présentés dans ce travail sur les données expérimentales de la toxicité aiguë chez les rats, suggèrent de classer *Teucrium polium* L. dans la catégorie des plantes faiblement toxiques par voie orale.

Toutefois, la toxicité subchronique démontre que l'extrait aqueux de *Teucrium polium* L. agit négativement sur la croissance des rats et perturbe les paramètres hématologiques et biochimiques liés à la fonction hépatique et rénale et altère la structure histologique du foie et du rein.

Assurément, l'ensemble des résultats obtenus nous a permis d'avoir une idée sur les activités pharmacologiques et toxicologiques de *Teucrium polium* L. mais d'autres études plus poussées sont souhaitables.

Les résultats de notre enquête ethnobotanique nous a permis de constaté que le recours à la phytothérapie est très fréquent a l'est du pays d'où la nécessité de développer un système de phytovigilance en Algerie.

Le rôle majeur de ce système sera d'assurer un usage sécuritaire des plantes médicinales tout en informant le public et aussi les professionnels de santé sur les effets indésirables de l'utilisation anarchique des plantes seules ou en association, et en élaborant une base de données complète sur les plantes médicinales dans notre pays.

En effet nos résultats nous interpellent quant au danger de certaines prescriptions dites « naturelle », les herboristes n'ayant pas tous le niveau requis ou suffisamment de connaissances pour conseiller un traitement qui soit sans risque pour le consommateur.

Pour cela la phytothérapie doit être règlementée et doit obéir à des règles standards de sécurité du consommateur et un règlement fixant les procédures de préparations et de vente sur le marché local doit être mis en place.

En perspectives,

Nos travaux sont une étape préliminaire et une prolongation de ce travail est souhaitable par des études plus larges, plus approfondies et plus accomplies incluant:

- Des expériences ultérieures utilisant des extraits purifiés pour identifier précisément les composés responsables de l'activité pharmacologique.
- Des tests complémentaires de toxicité sur *Teucrium polium* L. par d'autre voie que la voie orale notamment la voie cutanée très utilisée au sein de la population locale.
- Un isolement et une identification des composés de cette plante et leurs applications dans des essais de toxicité pour une identification plus précise du principe actif toxique de cette espèce.
- Il serait également intéressant de réaliser d'autres études de toxicité à plus long terme (toxicité chronique).
- Recenser les herboristes et assurer peut être une formation spécialisée pour attirer l'attention sur le danger de certaines plantes ou usages.
- Régulariser la vente des plantes médicinales.

Les consommateurs doivent être informés des risques liés à l'utilisation non contrôlée de cette plante, de plus le manque d'informations chez les herboristes concernant les effets indésirables ou la toxicité potentielle des plantes nous incite à élaborer des fiches

éducatives dans le but est de sensibilisé les herboristes et le publique sur l'usage de la médecine traditionnelle en générale et pourquoi pas règlementer cette dernière et encourager des formations et des mises à niveau.

Enfin, des études pharmacologiques et toxicologiques à grande échelle sont nécessaires pour définir aussi bien la marge thérapeutique et toxique du *Teucrium polium* L. et également la production de molécule naturelle active et pour une modération de sécurité dans l'utilisation de cette plante.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABAYOMI S. 1982.

Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique : Panorama historique de la médecine traditionnelle.

Iere ed. Ibadan: John Wiley & Sons. P27-28.

2. ABURJAI T, M HUDIB R, TA YYEM, M. YOUSEF, M QISHAWI. 2007.

Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan: The ajloun heights region.

J. Ethnopharmacol., 110: 294-304.

3. AFIFI, F.U, B. AL-KHALIDI, E KHALIL. 2005.

Studies on the in vivo hypoglycemic activities of two medicinal plants used in the treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine following intranasal administration.

J. Pharmacol., 100: 314-318.

4. AGGELIS G, ATHANASSOPOULOS N, PALIOGIANNI A, KOMAITIS M.1998.

Effect of *Teucrium polium L.* extract on the growth and fatty acid composition of *Saccharomyces cerevisiae* and *Yarrowia lipolytica*.

Anatonie van Leeuwenhoek; 73:195-198.

5. ALBUQUERQUE U P. 2009.

Quantitative Ethnobotany or Quantification in Ethnobotany

Research & Applications, 7: 13

6. ALBUQUERQUE U P, LUCENA R F P, CUNHA L. V F. , ALVE, R R N. 2014.

Methods and Techniques in Ethnobiology and Ethnoecology, Springer Protocols Handbooks,

Humana Press 8636-7_1, New York

7. AL-KOFAHI, A ,AH ATTA. 1999.

Pharmacological screening of the anti-ulcerogenic effects of some Jordanian medicinal plants in rats.

J. Ethnopharmacol., 67: 341-345.

8.ANSMPS:AGENCE NATIONALE DE SECURITE DE MEDICAMENT ET DES PRODUIT DE SANTE 2015.

Liste B des plantes médicinales utilisées

traditionnellement.http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6.PDF.

Consultée le 12 avril 2018.

9. ARDESTANI A, YAZDANPARAST R. 2007.

Inhibitory effects of ethyl acetate extract of *Teucrium polium* on in vitro protein glycoxydation

Food and Chemical Toxicology. 45 (12), 2402-2411.

10. ASIIMWE S, NAMUTEBI, A, BORG-KARLSSON, A.K, MUGISHA, M. K., ORYEM-ORIGA, H. 2014.

Documentation and consensus of indigenous knowledge on medicinal plants used by the local communities of western Uganda.

J. Nat. Prod. Plant Resour., 4,(1) : 34-42

11. ATSAMO AD, TÉLESPHORE B. NGUELEFACK, JACQUES. Y. DATTÉ, ALBERT KAMANY 2011.

Acute and subchronic oral toxicity assessment of the aqueous extract from the stem bark of *Erythrina senegalensis* DC (Fabaceae) in rodents.

Journal of Ethnopharmacology 134: 697-702

12. AUTORE, G, CAPASSO, F, DE FUSCO, R., FASULO, M.P., LEMBO, M., MASCOLO N, MENGHINI A. 1984.

Antipyretic and antibacterial actions of *Teucrium polium* (L.)
Pharmacol. Res Commun. 1:16.

13. AYOUBI A, OMIDI A, VALIZADE R, MOUSAEI A. 2013

Effect of hydroalcoholic extract of Aloe vera And
Teucrium on serum glucose and lipid profile in streptozotocin diabetic male rats.
J Birj Univ Med Sci.;20:144–152.

14. BAKERINK JA, GOSPE SM, DIMAND RJ, ELDRIDGE MW. 1996.

Multiple organ failure after ingestion of Pennyroyal Oil from herbal tea in two infants.
Pediatrics ; 98: 944.

15. BALIGA, MS, JAGETIA, GC. ULLOOR, JN BALIGA, MP, VENKATESH, P REDDY, R RAO, K.V. BALIGA, BS DEVI, S RAJU, SK ET AL. 2004.

The evaluation of the acute toxicity and long term safety of hydroalcoholic extract of Sapthaparna (*Alstonia scholaris*) in mice and rats.
Toxicol. Lett., 151, 317–326.

16. BALUCHNEJADMOJARAD T, ROGHANI M, ROGHANI-DEHKORDI F. 2005.

Antinociceptive effect of *Teucrium polium* leaf extract in the diabetic rat formalin test.
J Ethnopharmacol. 28; 97(2):207-10

17. BARADARAN A, MADIHI Y, MERRIKHI A, RAFIEIAN-KOPAEI M, NEMATBAKHSH M, ASGARI A, ET AL. 2013.

Nephrotoxicity of hydroalcoholic extract of *Teucrium polium* in Wistar rats.
Pak J Med Sci; 29(1) Suppl: 329-333.

18. BARI B, POINTEAN Y, RIO E .2010.

Dose tolérance à l'irradiation des tissus sains : le foie.
EMC –Radiothérapie- cancer, 344-349.

19. BEDIR E, TASDEMIR D, ÇALIS I, ZERBE O, STICHER O. 1999.

Neoclerodane diterpenoids from *Teucrium polium*.
Phytochemistry, 51: 921-925.

20. BELLO IDRI, ABDULMENEM NS BAKKOURI, YASSER M. TABANA, BASSEL AL-HINDI, MA AL-MANSOUB, ROZIAHANIM MAHMUD. ZAINI ASMAWI .2016.

Acute and Sub-Acute Toxicity Evaluation of the Methanolic Extract of *Alstonia scholaris* Stem Bark 1
Med. Sci.; 10.3390

21. BELLO R, CALATAYUD S, MORENO L, BELTRAN B, PRIMO YUFERA E, ESPLUGUES J. 1997.

Effects on arterial blood pressure of the methanol extracts from different *Teucrium* species.
Phytother Res.; 11:330–1

22. BELMEKKI N, BENDIMERAD N, BEKHECHI C, ET AL .2013

Chemical analysis and antimicrobial activity of *Teucrium polium* L. essential oil from Western Algeria.
J Med Plants Res 7:897–902.

- 23. BEN YAHIA, M, P MAVIER, JM. METREAU, E ZAFRANI, M. FABRE ET AL. 1993.**
A wild germander-induced chronic active hepatitis and cirrhosis: 3 cases.
Gastroenterol. Clin. Biol., 17: 959-962
- 24. BENHAMOU JP, ERLINGER S. 2008**
Maladie du foie et des voies biliaires
5ème édition. Paris : Flammarion médecine science, p220.
- 25. BENLAMDINI N, ELHAFIAN M, ROCHDI A, ZIDANE L.2014.**
Étude floristique et ethnobotanique de la flore médicinale du Haut Atlas oriental (Haute Moulouya).
*J. Appl. Biosci.*78: pp 6771 – 6788.
- 26. BENNINGER J, SCHNEIDER HT, SCHUPPAN D, KIRCHNER T, HAHN EG.1999.**
Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*).
Gastroenterology; 117: 1234-7.
- 27. BENSAUDE RJ, MONEGIER DU SORBIER C, JONVILLE-BERA AP, AUTRET E, OUYAHYA F, METMAN EH. 1998.**
Maladie veino-occlusive après la prise de Seneçon (Hemoluol).
Gastroenterol Clin Biol; 22: 363
- 28. BENZ B, CEVALLOS J.E , SANTANA F.M , ROSALES J.A, GRAF S.2000.**
Losing knowledge about plant use in the Sierra de Manantlan Biosphere Reserve, Mexico
Econ. Bot., 54 pp. 183-191
- 29. BETTI HA, BETTI HA, STEIN AC, DALLEGRAVE E, BARTH WOUTERS AT, NEGRÃO WATANABE TT, DRIEMEIER D, BUFFON A, KUZE RATES MS. 2012.**
Acute and repeated-doses (28 days) toxicity study of *Hypericum polyanthemum* Klotzsch ex Reichardt (Guttiferare) in mice.
Food and Chemical Toxicology, 50 2349 – 2355,
- 30. BEZANGER-BEAUQUESNE L, PINKAS M, TORCK M. 1975.**
Les plantes dans la thérapeutique moderne, 1 ère édition, Ed. Maloine S.A.
Éditeur. (Consulté le 01 MAI 2018). Accessible via le site,
<https://www.abebooks.co.uk/9782224001919/plantes-therapeutique-moderne-FrenchEdition-2224001916/>
- 31. BEZIĆ N, VUKO E, DUNKIĆ V, RUŠČIĆ M, BLAŽEVIĆ I, BURČUL F. 2011.**
Antiphytoviral Activity of Sesquiterpene-Rich Essential Oils from Four Croatian *Teucrium* Species.
Journal of molecules, 16: 8119-8129
- 32. BIDAULT GODARD C. 2011.**
Rôle de la glutamine dans les foies pré-tumoraux présentant une signalisation β -Catérine Activée :
Etude de la double invalidation génétique de la glutamine synthétase et du gene suppresseur de tumeur APC dans le foie murin.
Mémoire : École Patrique des Hautes Études, Paris.
- 33. BIGENDAKOPOLYGENIS, J, LEJOLY, J. 1990.**
La pharmacopée traditionnelle au Burundi. Pesticides et médicaments en santé animale.
Pres. Univ. Namur. Pp. 425-442.
- 34. BITSINDOU, M.1986.**
Enquête sur la phytothérapie traditionnelle à Kindamba et Odzala (Congo) et analyse de convergence d'usage des plantes médicinale en Afrique centrale-Mem. Doc (inéd.).
Univ. Libre de Bruxelles. 482 pp

- 35. BLANC JF, LEPREUX S, AL. 2002.**
Histophysiologie hépatique.
EMC, Hépatologie, 7-005-A-10, 13 p.
- 36. BONNEMAIN B. 2002.**
Pensée médicale et papyrus pharaoniques:Thierry Bardinet, Les Papyrus médicaux de l'Egypte pharaonique.
In: Revue d'histoire de la pharmacie ; 90 (334) : 335
- 37. BOULILA A, BEJAOUI A, MESSAOUD C. AND BOUSSAID M. 2008.**
Variation of volatiles in tunisian populations of *Teucrium polium* L. (Lamiaceae).
Chemistry et Biodiversity, 5, 1389-1400.
- 38. BOULLARD B. PARIS. 2003.**
Plantes médicinales du monde :
Réalités et croyances p. 1092- 1107.
- 39. BROOKER, C. 2001.**
Le corps humain: Étude, structure et fonction. Foie et voies biliaires.
<http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>
Consulté le 10 /12/2017
- 40. BROSSOLLET J.1980a**
CONSTANTIN L'AFRICAIN
Encyclopædia Universalis.(1015-1087).
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/constantin-l-africain/> Consulté le 01 MAI 2018.
- 41.BROSSOLLET J.1980B**
GALIEN CLAUDE (131 env.-env. 201).
EncyclopædiaUniversalis
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/claude-galien/> Consulté le 1 Mai2018
- 42. BRUNO M, MAGGIO A.M, PIOZZI F, PUECH S, ROSSELLI S, SIMMONDS MS. J. 2003.**
Neoclerodane diterpenoids from *Teucrium polium* subsp. *polium* and their antifeedant activity.
Biochemical Systematic and Ecology, 31:1051-1056.
- 43. BUNCHORNTAVAKUL C, REDDY KR. 2013.**
Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity.
Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 37: 3-17.
- 44. CADDICK LR, WILKIN, P RUDALL J, HEDDERSON TAJ, CHASE W. 2002.**
Yams reclassified : a recircumscription of Dioscoreaceae and Dioscreales.
Taxon. 51: 103-114.
- 45. CAMPS F, COLL J, DARGALLOO, RIUS J, MIRAVITLLES C. 1987.**
Clerudane diterpenuzds from *Teucrium* and *Aguga* plants
Photochemistry, 26(5):1475-1479
- 46. CAPASSO F, GAGINELLA T, GRANDOLINI G.2003.**
A quick reference to herbal medicine.
New york: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
Phytotherapy Chapitre 2 : History, p. 9-10.424 Pages

47. CARILLON ALAIN. MARS. 2009.

Place de la Phytothérapie dans les systèmes de santé au XXIème siècle.
Séminaire International sur les Plantes Aromatiques et Médicinales. Djerba.

48. CARREIRAS MC, RODRIGUEZ B, PIOZZI F, SAVONA G, TORRES M R. ET PERALES A. 1989.

A chlorine-containing and two neo-clerodane diterpenoids from *Teucrium polium* subsp. Vancentanum.
Phytochemistry, 28 (5): 1453-1461.

49. CASTAING D, SMAIL A. 1999.

Anatomie du foie et des voies biliaires.
EMC, Hépatologie, 7-001-A-10, 12 p.

50. CASTING D, ADAM R, AZONLAY P. 2006.

Chirurgie du foie et de l'hypertension portale,
EMC ,Hépatologie ISBN 22940-14979.

51. CASTOT A, D. LARREY. 1992.

Acute hepatitis following administration of Germander-containing products: 26 Cases.
Gastroenterol. Clin. Biol., 16: 916-922.

52. CHRISTINE-G BROOKER .2001.

Le corps humain - Etude, structure et fonction,
Clinique DE BOECK 2e édition 562Pages

53. CLARKE EG, CLARKE, ML. 1977.

Veterinary Toxicology.
Ed Cassel and Collier Macmillan, London, pp. 268-277

54. CNEREA.2015.

Insuffisance hépatocellulaire.
<http://www.cnerea.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson2015/digestif/insuffisance-hepatique-aigue.pdf>.
Consulté Le 10 Mars 2018.

55. COLLEGE DES ENSEIGNANTS D'HEPATO-GASTROENTEROLOGIE SNFGE.1999.

Insuffisance hépatocellulaire.
<http://www.snfge.org/content/insuffisance-hepato-cellulaire>. Consulté Le 10 Mars 2018.

56. CORBINEAU SEBASTIEN. 2011.

Génération de progéniteurs hépatiques dérivés de cellules souches : application à l'hypercholestérolémie familiale. *Thèse : Physiopathologie Moléculaire et Cellulaire : UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11.224p.*

57. CORMAN P. 2015.

Encyclopédie des plantes grasses sur internet,
<http://www.cactuspro.com/encyclo/Jussieu--Antoine-Laurent-de>
Page consultée le 01 MAI 2018.

58. CORREGES JP, BECHA J, ABOOD E, ANDRE L, LAMARKA R. 1998.

Renal artery stenosis and chronic renal failure in NIDDM,
Archive des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 91: 1077-1088

- 59. COULADIS M, TZAKOU O, VERYKOKIDOU E, HARVALA C. 2003.**
Screening of some Greek aromatic plants for antioxidant activity.
Phytother Res ; 17:194–5
- 60. COUPLAN F. 2000.**
Dictionnaire étymologie de botanique.
Nestlé (Ed). Luisane. Paris, 238 Pages
- 61. DAG MS, AYDINLI M, OZTÜRK ZA, TÜRKBEYLER IH, KORUK I, SAVAS MC, KORUK M, KADAYIFÇI A. DARABPOUR, HOSSEIN MOTAMEDI, SEYYED MANSOUR SEYYED NEJAD. 2010.**
Antimicrobial properties of *Teucrium polium* against some clinical pathogens.
Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, Volume 3, Issue 2, pp. 124-127
- 62. DANAN, GABY. MAI, 2003.**
Atteintes hépatiques aigüe médicamenteuses. Gastroentérologie
Clinique et Biologique., Vol. 27, SUP 5.
- 63. DASHTBAN M, SARIR H, OMIDI A. 2016.**
The effect of *Prosopis farcta* beans extract on blood biochemical parameters in streptozotocin-induced diabetic male rats.
Adv Biomed Res; 5:116.
- 64. DAVID JOSEPHY P, PETER GUENGERICH F, MINERS, JO. 2005.**
"Phase I and Phase II" drug metabolism: terminology that we should phase out
Drug metabolism reviews 37, 575-580.
- 65. DAVIS ME , BERDT WD. 1994.**
Renal methods for toxicology, In Hayes, A.W.
(*blocking sesquiterpenes from Teucrium polium. Phytochemistry 103,107-113eds*) *Principles and methods of toxicology, 3th Ed. New York Raven, pp. 871- 894 Biofilm*
- 66. DE MARINO S,FIESTA C,ZOLLO F,INCOLLINGO F,RAIMO G,EVANGLISTA G,LORIZZI M 1 .2012 .**
Antioxidant activity of phenolic and phenylethanoid glycosides from *Teucrium polium L* *Food Chemistry Volume 133, Issue, Pages 21-28*
- 67. DE MIERA OLIVERA, IS, CF MARCOS AND FS R GONZALO. 2009.**
Ingestion of *Teucrium chamaedrys* infusions: Evidence of acute hepatitis after its reintroduction.
Gastroenterol. Hepatol., 32: 70-71
- 68. DEGOTT C, FELDMANN G, LARREY D, and DURAND-SCHNEIDER AM, GRANGE D, MACHAYEKHI JP, MOREAU A POTE F, BENHAMOU, JP. 1992.**
Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia.
Hepatology 15, 244-251.
- 69. DEGHANI F, KHOZANI TT, PANJEHSHAHIN MR, KARBALAEDOOST S.2005.**
Effect of *Teucrium polium* on histology and histochemistry in rat stomach.
Indian J Gastroenterol; 24:126-127.
- 70. DESMET, VJ .1997.**
Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease.
Journal of hepatology 26 Suppl 1, 31-35.

71. DEUGNIER Y. 2005.

Anatomophysiology du foie. Univ-Rennes1- *Polycopié médecine M2.*
Semiologie du foie et des voies biliaires, 7 Pages

72. DEXTREIT R. 1984.

La cure végétale, Toutes les plantes pour se guérir,
Vivre en harmonie 3èmeed, 118 p

73. DIATTA CD, GUEYE M, AKPO LE. 2013.

Les plantes médicinales utilisées contre les dermatoses dans la pharmacopée Baïnouk de Djibonker, région de Ziguinchor (Sénégal).

74. DIREKVAND-MOGHADAM F, GHASEMI-SEYED V, ABDALI-MASHHADI AR, ET AL.2015.

Extraction and measurement of the Quercetin flavonoid of *Prosopis farcta* in Khouzestan climatic condition.

Adv Herb Med; 1:29–3.

75. DJABOU N., MUSELLI A., ALLALI H., DIB M. E. A., TABTI B., VARESI L., COSTA J., 2012.

Chemical and genetic diversity of two Mediterranean subspecies of *Teucrium polium* L.
Phytochemistry, 83: 51-62.

76. DOSSOU, M.E., HOUSSOU G.L., LOUGBEGNON, O.T., TENTE A.H.B. CODJIA1 J.T.C. (2012).

Etude ethnobotanique des ressources forestières ligneuses de la forêt marécageuse d'Agonvè et terroirs connexes au Bénin.

Tropicultura, 30, (1) : 41-48.

77. DOURAKIS SP, IS PAPANIKOLAOU, EN. TZEMANAKIS , SJ HADZIYANNIS. 2002.

Acute hepatitis associated with herb (*Teucrium capitatum* L.) administration.

Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 14: 693-695

78. DRAGSTEDT A, LANG B. 1957.

Etude de la toxicité par administration unique d'un nouveau médicament.

Annales Pharmaceutiques Français, 11Pages

79. EDITION LAROUSSE.2002.

Photosensibilisation. Vélizy : Hachette Livre.

<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/photosensibilisation/15355> Consulté le 01 MAI 2018.

80. EL BRIBRI A, TABYAOUI, M, EL ATTARI, H, BOUMHARA, K, SINITI, M, TABYAOUI B, J MATER. 2011.

Temperature effects on the corrosion inhibition of carbon steel in 1M HCl solution by methanolic extract of *Euphorbia Falcata*.L

Environ.Sci. 2 (2) 156.

81.ELMASRI W.A., HEGAZY M.E.F., AZIZ M., KOKSAL E., AMOR W., MECHREF Y., HAMOOD A.N., CORDES D.B., PARÉ P.W., 2014.

Biofilm blocking sesquiterpenes from *Teucrium polium*.

Phytochemistry, 103: 107-113

- 82. ENCYCLOPAEDIA UNIVERSALIS. 1980a.**
 JOURDAIN D « THÉOPHRASTE (371/70-288/87).
 Dictionnaire des plantes médicinales : les plantes à travers les âges. Montréal : *Québecor*, 1997. p. 24
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/theophraste/>.
 Consulté le 01 Mars 2018.
- 83. ENCYCLOPÆDIAUNIVERSALIS .1980b.**
 BROSSOLLET J. GALIEN CLAUDE (131 env.-env. 201),
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/claude-galien/>.
 Consulté le 01 Mars 2018.
- 84. ENCYCLOPEDIE UNIVERSELLE DE LA LANGUE FRANÇAISE.1980.**
 L'Herbularius ou le Jardin des Simples.
<http://www.encyclopedie-universelle.net/abbaye-jardindes-simples.html>
 Consulté le 01 Mars 2018.
- 85. ERLINGER, S., 1997.**
 Drug-induced cholestasis.
Journal of hepatology 26 Suppl 1,1-4.
- 86. ESMAEILI AM, YAZDANPARAST R. 2004.**
 Hypoglycaemic effects of *Teucrium Polium*: studies with rat pancreatic islets.
J. Ethnopharmacol , 95 : 27–30
- 87.ESMAEILI MA, ZOHARI F, SADEGHI H.2009.**
 Antioxidant and protective effects of major flavonoids from *Teucrium polium* on β -cell destruction in a model of streptozotocin-induced diabetes.
Planta Med. 2009;75:1418–1420.
- 88. FARGES O.1999.**
 Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal.
Ann Surg . 229(2): p. 210-5. 113-18.
- 89. FAU D, LEKEHAL M, FARRELL G, MOREAU A, MOULIS C, FELDMANN G, HAOUZI D, PESSAYRE P. 1997.**
 Diterpenoids from germander, an herbal medicine, induce apoptosis in isolated rat hepatocytes.
Gastroenterology; 113: 1334-46.
- 90. FAUSTO, N, CAMPBELL, JS, RIEHLE, KJ. 2006**
 Liver regeneration.
Hepatology 43, S45-53.
- 91. FEL AMRANI, A RHALLAB, T ALAOUI, K EL BADAOU, S CHAKIR .2010.**
 Étude ethnopharmacologique de quelques plantes utilisées dans le traitement du diabète dans la région de Meknès-Tafilalet (Maroc).
Phytothérapie 8: 161–5
- 92.FERIDONI E, NIAZMAND S, HARANDIZADEH F, HOSSEINI S, MAHMODABADI M. 2012.**
 Vasorelaxant effect of hydroalcoholic extract of *Teucrium polium L.*
 On isolated rat.
aorta.;1:35–44

- 93. FERTOUT-MOURI, NA, LATRECHE Z, MEHDADIF, TOUMI-BENALI. 2016.**
 Compositions chimiques et activité antibactérienne de l'huile essentielle de *teucrium polium l.* du mont de tessala (algerie occidentale).
Bulletin de la Société royale des Sciences de Liège, Vol. 85 : p. 253 – 262
- 94. FINCO DR. 1997.**
 Kidney function, In: Kanetto, J.J. Harvey, J.W., Bruce. M.L., editors. Clinical Biochemistry of domestic animal.
5th ed. San Diego, CA: Academic Press:462 – 4780
- 95.FIORENTINO A., D'ABROSCA B., PACIFICO S., SCOGNAMIGLIO M., D'ANGELO G., GALLICCHIO M., CHAMBERY A., MONACO P., 2011.**
 Structure elucidation and hepatotoxicity evaluation against HepG2 human cells of neo-clerodane diterpenes from *Teucrium polium L.*
Phytochemistry, 72 (16): 2037-2044
- 96. FLEURENTIN JACQUES .2000.**
 L'ethnopharmacologie : approche pluridisciplinaire. Ethnopharmacologie, sources, méthodes objectifs.
Paris-Metz EdsOrstom. 493p.
- 97.FOROUZANDEH H, AZEMI ME, RASHIDI I, GOUDARZI M, KALANTARI H.2013.**
 Study of the protective effect of *Teucrium polium L.* extract on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice.
Iran J Pharm Res. 2013;12:123–129.
- 98. FRANK C. LU.1992.**
 Toxicologie, données générales procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque.
Ed : Masson, 256p
- 99. GAGNON AC, GROLEAU P, KORSIA-MEFFRE S. 2010.**
 Le guide des plantes qui soignent.
Issyles-Moulineaux : Vidal, 465 p.
- 100. GAZDA VE, GOMES-CARNEIRO MR, BARBI NS, PAUMGARTTEN, FJR. 2006.**
 Toxicological evaluation of an ethanolic extract from *Chiococca alba* roots.
J. Ethnopharmacol. ; 105:187–195.
- 101. GAZZANEO L R, LUCENA R F, ALBUQUERQUE U. P. 2005.**
 Knowledge and use of medicinal plants by local specialists in a region of Atlantic Forest in the state of Pernambuco (Northeastern Brazil).
Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 1: 1-9.
- 102. GEORGIU M, SIANDOU L, HATZIS T, PAPADATOS J, KOUTSELINIS A. 1988.**
 Hepatotoxicity due to *Atractylis gummifera L.*
Clin Toxicol ; 26: 487-93.
- 103.GHARAIBEH MN, ELAYAN HH, SALHAB AS.1984.**
 Hypoglycemic effects of *Teucrium polium.*
Journal of Ethnopharmacology; 24: 93–9.

- 104. GHARAIBEH M, HHAMZEH H, SALHAB AS.1988.**
Hypoglycemic effects of *Teucrium polium*.
Journal of Ethnopharmacology; 2: 93-99.
- 105. GIDAY M, ASFAW Z, WOLDU Z, TEKLEHAYMANOT T. 2009.**
Medicinal plant knowledge of the Bench ethnic group of Ethiopia: an ethnobotanical investigation.
Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 5: 34-40.
- 106. GIDAY M., ASFAW Z., ELMQVIST T. AND WOLDU Z. 2003**
An ethnobotanical study of medicinal plants used by the Zay people in Ethiopia. *Journal of Ethnopharmacology* 85:43-52
- 107. GOKSU E, KILIC T, YILMAZ D. 2012.**
Hepatitis: a herbal remedy Germander.
Clin Toxicol (Phila). Feb; 50(2):158.
- 108. GOSLING JA, HARRIS PF, WHITMON AL. 2003.**
Anatomie humaine atlas en couleurs.
2^{ème} édition française : de boeck, 377p.
- 109. GOULAS V, GOMEZ-CARAVACA A. M, EXARCHOU V, GEROTHANASSIS I. P, SEGURA-CARRETERO A, FERNÁNDEZ GUTIÉRREZ A. 2012.**
Exploring the antioxidant potential of *Teucrium polium* extracts by HPLC–SPE–NMR and on-line radical-scavenging activity detection.
LWT Food Science and Technology, 46(1):104-109.
- 110. GOULLE, JP, GILBERT P, CHRISTIAN, L. 2004.**
Botanique, chimie et toxicologie des solanacées hallucinogènes: belladone, datura, jusquiame, mandragore.
Annales de toxicologie analytique. 16(1). pp.55-65.
- 111. GUETAT A, AL-GHAMDI FA. 2014.**
Analysis of the essential oil of the germander (*Teucrium polium L.*) aerial parts from the northern region of Saudi Arabia.
International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology, 5(2), 128-135.
- 112. GUITARD Eugène-Humbert. 1955.**
La période arabe de la science médicale : BEN YAHIA Boubaker, Aperçu sur la « période arabe » de l'histoire de la médecine.
Revue d'histoire de la pharmacie. vol. 43, n° 144, pp. 30-32.
- 113. HAJINEZHAD M, ESMAEEL ZADEH BAHABADI S, MIRI H. 2015.**
Effect of hydroalcoholic extract of *Prosopis farcta* pod on liver histopathology and malondialdehyde level in streptozotocin diabetic rats.
Horizon Med Sci; 21:31–6.
- 114. HALLER CA, BENOWITZ NL. 2000.**
Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids.
The New England Journal of Medicine; 343(25):1833-8.
- 115. HAMDAN, I.I. AND F.U. AFIFI, 2004.**
Studies on the in vitro and in vivo hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine.
J. Ethnopharmacol., 93: 117-121.

- 116. HAMID S, ROTJER S, VIERLING J. 1997.**
Protracted cholestatic hepatitis after the use of Prostata.
Ann Intern Med; 127: 169-70.
- 117. HAMMOUDI R, HADJ MAHAMMED M, RAMDANE F., KHODIR A .2012.**
Activite antibacterienne des extraits phenoliques de la plante *Teucrium polium geyrii*.
Algerian journal of arid environment, 2(1), 49-55.
- 118.HAMMICHE V, MERAD R. AND AZZOUZ M: 2013.**
Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen.
Springer-Verlag, France, Paris. 409 pp.
- 119. HARBORNE J B, TOME-BARBERAN F A, WILLIAMS C A, GIL MI, 1986.**
A chemotaxonomic study of flavonoids from European *Teucrium* species.
Phytochemiwy, 25(12): 2811-2816.
- 120.HARDY K, BUCKLEY S, COLLINS MJ.2012.**
Neanderthal medics .Evidence for food, cooking, and medicinal plants entrapped in dental calculus.
Naturwissenschaften, 99(8): 617-26.
- 121. HARIZAL SN, MANSOR SM, HASNAN J, THARAKAN JKJ ET ABDULLAH J.2010.**
Acut toxicity study of the standardized methanolic extract of *Mitragyna speciosa* Korthin Rodent
Journal of ethnopharmacology 13: 404-409
- 122. HARSHBERGER J W. 1895.**
Some new Ideas.
Philadelphia Evening Telegram.
- 123. HAS. 2008.**
Guide des affections de longue durée Cirrhose
has-sante.fr.<http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008>
Consulté le01 Mars 2018.
- 124. HASANI P, YASA N, VOSOUGH-GHANBARI S, MOHAMMADIRAD A, DEGHAN G, ABDOLLAHI M. 2007.**
In vivo antioxidant potential of *Teucrium polium*, as compared to a-tocopherol.
Acta Pharm, 57: 123–129.
- 125. HASSAN SAAD EL-DIN NOVEMBER, 2017.**
Plant growth-promoting activities for bacterial and fungal endophytes isolated from medicinal plant of *Teucrium polium L.*
Journal of Advanced Research Volume 8, Issue 6, Pages 687-69.
- 126. HEINRICH M, ANKLI A, FREI B, WEIMANN C, STICHERO, 1998.**
Medicinal plants in Mexico: healer's consensus and cultural importance.
Social Science and Medicine, 47: 1859-1871.
- 127. HEINRICH, M. 2000.**
Ethnobotany and its role in drug development.
Phytother Res. 14 (7):479-88.
- 128. HILALY, J E, ISRAILI, Z H, LYOUSS, B. 2004.**
Acute and chronic toxicological studies of *Ajuva Iva* in experimental animals.
Journal of Ethnopharmacology 91, 43–50.

129. HODGE H C & STERNER J H. 1943.

Determination of substances acute toxicity by LDB50B Amer.
Industrial Hyg. Assoc. 10: 93.

130. HODGSON E. 2004.

A textbook of modern toxicology. 3thedition. USA
Interscience Pp. 525-541.

131. HOUÉHANOU D.T. ASSOGBADJO. A E CHADARE F J, S. ZANVO et B. SINSIN.2015.

Approches méthodologiques synthétisées des études d'ethnobotanique quantitative en milieu tropical,
Annales des Sciences Agronomiques 20 –
spécial Projet Undesert-UE : 187-205 (2016) ISSN 1659-5009.

132. ICHAÏ DR PHILIPPE. 2015.

L'Hépatite Fulminante. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse.
<http://www.centre-hepatobiliaire.org/maladies-foie/hepatite-fulminante.html>. Consulté le 14 Mars 2018.

133. INC INSTITUT NATIONAL DU CANCER (INC).2015.

Les tumeurs du foie. Institut National du Cancer.
<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Lescancers/Cancer-du-foie/Les-tumeurs-du-foie>.
Consulté le 14 Mars 2018.

134. IRIADAM, M, DAVUT, M, HAICE, G, BABA F.S. 2005.

Effects of two Turkish medicinal plants *Artemisia herba-alba* and *Teucrium polium* on blood glucose levels and other biochemical parameters in rabbits.
J.Cell. Molecul. Biol. 5:19-24.

135. JAKSON A, TENHAKEN RK, ROBERSTON JM. 1995.

Analysis of chemical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model.
Int J Radiat Oncol biol phys, 31: 833-91.

136. JAZI RADHI. ASLI FAROUK OMAR. 1998.

La pharmacopée d'Avicenne.
In: Revue d'histoire de la pharmacie. 86e année, n° 317, pp. 8-28.

137. JEANMONOD D, GAMISANS J .2007.

Flora corsica.
Edisud, Aixen-Provence, France.

138. JOURDAIN D.1997.

Dictionnaire des plantes médicinales : les plantes à travers les âges.
Montréal : Québecor, p. 24.

139. JULIEN PIERRE. 1958.

L'histoire de la pharmacie commence au IIIe millénaire avant le Christ : Samuel-Norah KRAMER.
L'Histoire commence à Sumer.
Revue d'histoire de la pharmacie, vol. 46, n° 156, pp. 254-255.

140.KABOUCHE AZ, KABOUCHE GHANNADI ,SE. SAJJADI. 2007.

Analysis of the Essential Oil of *Teucrium polium ssp.*
Aurasiacum from Algeria J. Essent. Oil Res., 19, 44–46

- 141. KAILEH M, BERGHE WV, BOONE E, ESSAWI T, HAEGEMAN G. 2007.**
Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity.
J. Ethnopharmacol ;113:510-516
- 142. KAMEL A, SANDRA P. 1994.**
Gas Chromatography-Mass spectrometry analysis of the volatile oils of two *Teucrium polium* varieties.
Biochemical Systematic and Ecology, 22(5): 529-532.
- 143. KANDOUZ M, ALACHKAR A, ZHANG L, DEKHIL H, CHEHNA F, YASMEEN A. AND AL MOUSTAFA A.E. 2010.**
Teucrium polium plant extract inhibits cell invasion and motility of human prostate cancer cells via the restoration of the E-cadherin/catenin complex.
Journal of Ethnopharmacology, 129, 410-415.
- 144. KAPLOWITZ, N. 1997.**
Hepatotoxicity of herbal remedies: insights into the intricacies of plant-animal warfare and cell death.
Gastroenterol. 113(4): 1408-1412.
- 145. KARIMI F, S. ABBASI, AR BATENI, 2002.**
The effect of *Teucrium polium* on blood glucose in diabetes mellitus type 2; A comparison with glibenclamide.
Iran South Med. J., 2: 96-103.
- 146. KASSEL D, 2015.**
Cours des pharmaciens dans leurs siècle, le XIXe <http://art.pharmaceutique.fr/Publications/p16/Des-pharmaciens-dans-leur-siecleleXXe>. Consulté le 17 février 2017.
- 147. KAWASHTY SA, GAMAL EL-DIN EM, SALEH NAM. 1997.**
The flavonoid chemosystematics of two *Teucrium* species from Southern Sinai, Egypt. *Biochemical Systematics and Ecology, 27: 657-660.*
- 148. KENNETH J, BROADLEY, D KELLY, R. 2001.**
Muscarine receptor agonists and antagonists.
Molecules 2001, 6(3), 142-193.
- 149. KHANI A., HEYDARIAN M., 2014.**
Fumigant and repellent properties of sesquiterpene-rich essential oil from *Teucrium polium* subsp. *Capitatum* (L.).
Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 956-961. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60169-3.
- 150. KHLEIFAT, K., SHAKHANBEH, J.; TARAWNEH, K. 2001.**
The chronic effects of *Teucrium polium* on some blood parameters and histopathology of liver and kidney in the rat.
Turk J Biol 26: 65-71.
- 151. KHODAEI F, AHMADI K, KIYANI H, HASHEMITABAR M, REZAEI M. 2018.**
Mitochondrial Effects of *Teucrium Polium* and *Prosopis Farcta* Extracts in Colorectal Cancer Cells
Asian Pac. J Cancer Prev;19(1):103-109

152. KOEMOTH P.2010.

Les plantes médicinales en Égypte pharaonique : du mythe à la médecine. Culture Université de Liège, Février 2010.

http://culture.ulg.ac.be/jcms/prod_195168/fr/les-plantes-medicinales-en-egypte-pharaonique-du-mythe-a-la-medecine

page consulté le 01/05/2018.

153. KONUKLUGIL, B, OY, DENIZ AND S, SAYAGI. 1997.

Hypoglycemic effect of *Teucrium polium* in rats.

Fitoterpia, 63(1): 39-41.

154. KRACHE, I BOUSSOUALIM N, OUHIDA N, AMRAOUI N, BAGHIANI, LEKHMICI ARRAR A. 2017.

Acute and Chronic Effects of Methanolic Extract of *Teucrium polium* on Blood Parameters and Histopathology of Liver and Kidney in Female Rats.

Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences 2(3): Article no.AJRIMPS.38234

155. KUMAR RS, RAJKAPOOR B, PERUMAL P. 2011.

Antitumor activity of *Prosopis glandulosa* Torr. On Ehrlich ascites carcinoma (EAC) tumor bearing mice.

Iran J Pharm Res; 10:505.

156. KWOK C, CHANG, CHI C, LEUNG, WING W, YEW, TAT Y, LAU, CHEUK M, TAM. 2008.

Hepatotoxicity of Pyrazinamide.

American journal of respiratory and critical care medicine. Vol. 177, 12.

157. LAGNIKA L. 2005.

Etude phytochimique et activité biologique de substances naturelles isolées de plantes béninoises.

Thèse Doctorat en Sciences, Université Louis Pasteur, Strasbourg.247 Pages

158. LAKMICHI H, BAKHTAOUI FZ, GADHI CA, EZOUBEIRI A, EL-JAHIRI Y, EL-MANSOURI A, ZRARA I, & LOUTFI K .2011.

Toxicity Profile of the Aqueous Ethanol Root Extract of *Corrigiola telephiifolia* Pourr. (Caryophyllaceae) in Rodents.

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 1-10.

159. LAKOUEtene DPB, NDOLNGAR G, BERKE B, MOYEN J-M, KOSH KOMBA E, ZINGA I, SILLA S, MILLOGO-RASOLODIMBY J, VINCENDEAU P, SYSSA-MAGALE J-L, NACOUlMA-OUEDRAOGO OG, LAGANIER R, BAdOC A ET CHEZE C.2009.

Enquête ethnobotanique des plantes utilisées dans le traitement du paludisme à Bangui.

Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 148: 123-138.

160.LALIBERTE L, VILLENEUVE J-P. 1996

Hepatitis after the use of germander, a herbal remedy.

CMAJ.;154:1689.

161. LARREY D, VIAL T, PAUWELS A, CASTOT A, BIOUS M, DAVID M, MICHEL H. 1992.

Hepatitis after germander (*Teucrium chamaedrys*) administration : another instance of herbal medicine hepatotoxicity.

Ann Intern Med; 117: 129-32.

162. LARREY D. 1997.

Hepatotoxicity of herbal remedies.
J hepatol ; 26 [suppl. 1] : 47-51.

163. LARREY D, 2015.

Professeur des Universités, CHU Montpellier. Plantes médicinales : intérêt thérapeutique et risque d'hépatotoxicité.
EMC Hépatologie. Vol. 7, 15.

164. LAURENCE GEX, CINDY BERNARD, LAURENT SPAHR.2010.

SCORES en hépatologie : ChildPugh, MELD et Maddrey.
Revue médicale Suisse. 264.

165. LECLUYSE E L, WITEK RP, ANDERSEN M E, POWERS M J. 2012.

Organotypic liver culture models: meeting current challenges in toxicity testing.
Critical reviews in toxicology 42: 501-48.

166. LEKEHAL M, PESSAYRE D, LEREAU JM, MOULIS C, FOURASTÉ I, FAU D. 1996.

Hepatotoxicity of the herbal medicine germander: metabolic activation of its furano diterpenoids by cytochrome P450 3A depletes cytoskeleton-associated protein thiols and forms plasma membrane blebs in rat hepatocytes.
Hepatology ; 24: 212-8.

167. LEMOINE C. 2005.

Les fleurs méditerranéennes.
Editions Jean-Paul Gisserot. p. 26.

168. LI HB, CHENG KW, WONG CC, FAN KW, CHEN F, JIANG Y. 2007.

Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae.
Food Chem.; 102:771-776

169. LJUBUNCIC P, DAKWAR S, PORTNAYA I, COGAN U, AZAIZEH H, BOMZON A. 2006.

Aqueous extracts of *Teucrium polium* possess remarkable antioxidant activity in vitro.
Evid Based Complement Alternat Med. ;3:329-38.

170. LOGRADA T, RAMDANI M, CHALARD P, FIGUEREDO G, DEGHRAR A. 2014.

Chemical Analysis and Antimicrobial Activity of *Teucrium polium* L. Essential Oil from Eastern Algeria.
American Journal of Advanced Drug Delivery, (2), 6, 697-710.

171. LULLMANN H, MOHR K, ZIEGLER A. 1998 .

Atlas de poche de pharmacologie. 2eme édition. *Médecine-Sciences: Flammarion .Paris. pp.32-42.*

172.LYKKE, A.M., KRISTENSEN, M.K. GANABA S., (2004) .

Valuation of the local dynamics of 56 woody species in the Sahel.
Biodiversity and Conservation, 13,(10):1961-1990.

- 173. MAHMOUDABADY M, HAGHSHENAS M, NIAZMAND S .2018.**
Extract from *Teucrium polium L.* Protects Rat Heart against Oxidative Stress Induced by Ischemic-reperfusion Injury
Adv Biomed Res.; 7:15.
- 174. MAHMOUDABADY M, SHAFEI MN, NIAZMAND S, KHODAEI E. 2014.**
The effects of hydroalcoholic extract of *Teucrium polium L.* on hypertension induced by angiotensin II in rats.
Int J Prev Med ;5:1255–60.
- 175. MAHMOUDI R., NOSRATPOUR S. 2013.**
Teucrium polium L. essential oil: phytochemical component and antioxidant.
International Food Research Journal, 20(4), 1697-1701.
- 176. MALLAT, ARIANE. 1999.**
Hépatites médicamenteuses: diagnostic et prise en charge.
Gastroentérologie Clinique et Biologique. Vol. 23.
- 177. MALTHERZ-STIFEL R, BRANDT, S. LACHMUTH, S. RIST. 2012.**
Are the young less knowledgeable, Local knowledge of natural remedies and its transformations in the Andean Highlands
Hum. Ecol., 40 (2012), pp. 909-930
- 178. MANJESHWAR SHRINATH B, GANESH CHANDRA J, JAGADISH NU ET MANJESHWAR POONA B.2004.**
The evaluation of the acute toxicity and long term safety of hydroalcoholic extract of *Sapthaparna (Alstonia scholaris)* in mice and rats,
Toxicology Letters 151: 317-326
- 179. MARINO SD, FESTA C, ZOLLO F, INCOLLINGO F, RAIMO G, EVANGELISTA G, IORIZZI M. 2012.**
Antioxidant activity of phenolic and phenylethanoid glycosides from *Teucrium polium L.*
Food Chemistry, 133(1):21- 28.
- 180. MARTIN GARY J. 1995.**
Ethnobotany Ethnobotany, the study of the classification, use and management of plants by people, draws on a range Earthscan,
Nature - 268 pages.
- 181. MARY SUJIN R, MARY SUBIN R, MAHESH, R, VINOLYIA, JJ.2009.**
The Effect of Anti-Diabetics in Kidney of Rats.
Ethnobotanical Leaflets 13, 689-701.
- 182. MASOUDI S.2018.**
Volatile Constituents from Different Parts of Three Lamiacea Herbs from Iran.
Iran J Pharm Res.; 17(1): 365–376
- 183. MATTEI A, RUEAY P, SAMUEL D, FERAY C, REYNES M, BISMUTH H. 1995.**
Liver transplantation for severe acute liver failure after herbal medicine (*Teucrium polium*) administration.
J Hepatol ; 22: 597.

- 184. MAZOKOPAKIS, EE, JA. PAPADAKIS ,D.P. KOFTERIDIS .2007.**
Unusual causes of intrahepatic cholestatic liver disease.
World J. Gastroenterol., 13: 1879-1882.
- 185.MAZOKOPAKIS E, LAZARIDOU S, TZARDI M, MIXAKI J, DIAMANTIS I, GANOTAKIS E .2004.**
Acute cholestatic hepatitis caused by *Teucrium polium L.*
Phytomedicine 2004;11(1):83-4
- 186. MEDEIROS M. F T, SILVA V ,ALBUQUERQUE U P. 2011.**
Quantification in research: an overview of indices used from 1995 to 2009.
Sitientibus série CiênciasBiológicas, 11(2): 211–230.
- 187.MEHDINIA Z, EFTEKHAR-VAGHEFI R, MEHRABANI M, NABIPOUR F, MEHDINIA N, NEMATOLLAHI-MAHANI SN. 2013.**
The effect of petroleum ether fraction of *Teucrium polium* extract on laboratory mouse liver.
J Kerman Univ Med Sci. ;20:279–291
- 188. MEHRABANI D, REZAEI A, AZARPIRA N, FATTAHI MR, AMINI M, TANIDEH N, PANJEHSHAHIN MR, SABERI-FIROUZI M. 2009.**
The healing effects of *Teucrium polium* in the repair of indomethacin-induced gastric ulcer in rats.
Saudi Med J ; 30(4):494-9.
- 189. MENICHINI F, CONFORTI F, RIGANO D, ET AL .2009.**
Phytochemical composition, anti-inflammatory and antitumour activities of four *Teucrium* essential oils from Greece.
Food Chem 115:679–86.
- 190. MILLER LC, TAINTER ML 1944.**
Estimation of LD50 and its error by means of log-probit graph paper.
Proc Soc Exp Bio Med ;57:261. *Molec.6:142-193.*
- 191. MIMIDIS, KP, V.P. PAPADOPOULOS, G BALTATZIDIS, A GIATROMANOLAKI, E. SIVRIDIS AND G. KARTALIS, 2009.**
Severe acute cholestasis caused by *Teucrium poliu.*
J. Gastrointestin. Liver Dis., 18: 387-388.
- 192. MOGHTADER M., 2009.**
Chemical composition of the essential oil of *Teucrium polium L.* from Iran.
American-Eurasian J, Agric, & Environ, Sci., 5(6): 843-846.
- 193.MONNIER C. 2002.**
Les plantes médicinales - vertus et traditions, Ed. Privat 160 pages
- 194. MOSBY BUCHWEITZ, JP GANEY PE, BURSIAAN, SJ ROTH, RA. 2002.**
Underlying endotoxemia augments toxic responses to chlorpromazine: is there a relationship to drug idiosyncrasy.
The Journal of pharmacology and experimental therap :300(2):460-7.
- 195.MOULINIER L . 1989.**
La botanique d'Hildegarde de BINGEN. Plantes, mets et mots. Dialogues avec André-Georges Haudricourt.
In: Médiévales. n°16-17., pp. 113-129.

196. MOZOULOVA D, APEMA AKR ET NGUENGUE JP. 2011.

Étude préliminaire des plantes médicinales à effets antidermatosiques utilisées en pharmacopée à Bangui.

URSAD. 3,5 et 6p.

197. MUKINDA JT, SYCE JA .2007.

Acute and chronic toxicity of the aqueous extract of *Artemisia afra* in rodents.

Journal of Ethnopharmacology, 112: 138-144.

198. N'GUESSAN K, ZIRIHI NG ,BORAUD N'TKM. 2010.

Étude ethnopharmacologique des plantes utilisées pour faciliter l'accouchement, en pays Abbey et Krobou, au Sud de la Côte-d'Ivoire. *Int. J. Biol.*

Chem. Sci., 4(4): 1004-1016.

199. NAGHIBI F, MOSADDEGH M, MOHAMMADI MS, GHORBANI A. 2005.

Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology.

Iranian J Pharmaceut, Res, 2: 63-79.

200. NIAZMAND S, ERFANIAN AHMADPOOR M, MOOSAVIAN M, DERAKHSHAN M. 2008.

The positive inotropic and chronotropic effects of *Teucrium polium* L.extract on guinea pig isolated heart.

Pharmacologyonline. ; 2:588-94

201. NIAZMAND S, ESPARHAM M, HASSANNIA T, DERAKHSHAN M. 2011.

Cardiovascular effects of *Teucrium polium* L. extract in rabbit.

Pharmacogn Mag. 7(27):26074. doi: 10.4103/0973-1296.84244.

202. NOUN R.1997.

High preoperative serum alanine transferase levels: Effects on the risk of liver resection in Child grade A cirrhotic patients.

World J Surg. 21(4): p. 390-4; discussion 395.

203.NOOR H, ASHCROFT SJH. 1998

Pharmacological characterisation of the antihyperglycaemic properties of *Tinospora crispa* extract.

Journal of ethnopharmacology;62(1):7-13.

204. OCDE .2001a.

Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques

OECD/OCDE 423 17 décembre, 2001

205. OCDE. 2001b.

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.

206. OCDE. 2001c.

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.

207. 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

Vol 1, number 4, pp 1-14. OCDE, Paris.

208. OCDE. 2008.

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.

209. 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.

210. OGANESYAN GB, GALSTYAN AM, MNATSAKANYAN VA, SHASHKOV AS, GABABYAN P.V. 1991.

Phenylpropanoid glycosides of *Teucrium polium*.

Chemistry of Natural Compound, 27: 556-559.

211. OMS .2000.

Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle, 87 pages.

212. OUARGHIDI A, POWELL B, MARTIN G, DE BOER H. AND ABBAD A: 2012.

Species Substitution in Medicinal Roots and Possible Implications for Toxicity of Herbal Remedies in Morocco.

Economic Botany 66(4): 370-382.

213. OUATTARA D. 2006.

Contribution à l'inventaire des plantes médicinales significatives utilisées dans la région de Divo (sud forestier de la Côte-d'Ivoire) et à la diagnose du poivrier de Guinée : *Xylopia aethiopica* (Dunal) A. Rich. (Annonaceae).

Thèse de Doctorat, Université de Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire), 184 p.

214. OWEN R W, HAUBNER R, MIER W, GIACOSA A, HULL W E, SPIEGELHALDER B. 2003.

Isolation, structure elucidation and antioxidant potential of the major phenolic and flavonoid compounds in brined olive drupes.

Food and Chemical Toxicology, 41, 703-71.

215. OZENDA P. 2004

Flore et végétation du sahara. 3ème édition. Centre National de la Recherche Scientifique *EDITIONS.*

Paris. Pp. 399-402.

216. PARSAAE H, SHAFIEE-NICK R. 2006.

Anti-spasmodic and ant nociceptive, Effects of *Teucrium polium* aqueous Res, 2 : 63-79.

Extract Iranian Biomedical Journal. 10(3): 145-149.

217. PATTON, KT, THIBODEAU, G.A. 2014

Mosby's Handbook of Anatomy & Physiology,

Elsevier Health Sciences.

Mosby edition 608 Pagzs

218. PAUWELS, A, D. THIERMAN-DUFFAUD JM, AZANOWSKY D, LOISEAU, M. BIOUS, VG LEVY, 1992.

Wild Germander hepatitis; Hepatotoxicity of herbal remedies; Two cases.

Gastroenterol. Clin. Biol., 16: 92-95

219. PEREZ ALVAREZ, JC, F. SAEZ-ROYUELA, EG PENA AL MORANTE, AV OSES, JLM LORENTE. 2001.

Acute hepatitis due to ingestion of *Teucrium chamaedrys* infusions.
Gastroenterol. Hepatol., 24: 240-243.

220. PEYRIN-BIROULET L, BARRAUD H, PETITLAURENT F, ANCEL D, WATELEL J, CHONE L, HUDZIAK H, BIGARD M-A, BRONOWICKI J-P 2004.

Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques.
Gastroenterol Clin Biol ; 28: 540-50.

221. PEYRIN-BIROULET L, PETITPAIN N, KALT P, ANCEL D, PETIT-LAURENT F, TRECHOT P. 2004.

Hépatotoxicité probable du gallate d'épigallocatechol utilisé en phytothérapie.
Gastroenterol Clin Biol ; 28: 404-6.

222. PHOUTTHASANG, DR. VALERIE. 2013.

Cirrhose et complications. univ-montp1.

http://www.med.univmontp1.fr/Enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/AppDigest/MIB_228Cirrhoses.pdf.

Consulté le 1 Mars 2018.

223. PIRBALOUTI, A.G., AZIZI, S., KOOHPAYEH, A. (2012).

Healing potential of Iranian traditional medicinal plants on burn wounds in alloxan-induced diabetic rats.

Rev. Bras. Farmacogn. 22(2):397–403.

224. POL D. 2014.

Petite histoire naturelle des drogues psychotropes.

<http://www.didier-pol.net/8morph&h.htm>

consulté le 17 février 2018.

225. POLYMEROS D, KAMBEROGLU D, TZIAS V. 2002.

Acute cholestatic hepatitis caused by *Teucrium polium* (golden germander) with transient appearance of antimitochondrial antibody.

Journal of clinical gastroenterology;34(1):100.

226. POON WT, TL CHAU, CK LAI, KY, TSE, YC, CHAN KS, LEUNG, YW CHAN. 2008.

Hepatitis induced by *Teucrium viscidum*.

Clin. Toxicol., 46: 819-822.

227. POPPER, H, SCHAFFNER, F. 1970.

Pathophysiology of cholestasis.

Human pathology 1, 1-24. *etics* 300, 460-467.

228. POSADZKI P, WATSON L.K, ET AL. 2013

Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews.

Clinical medicine, 13(1):7-12.

229. PROESTOS C, SERELI D, KOMAITIS M. 2006.

Determination of phenolic compounds in aromatic plants by RP-HPLC and GC-MS.

Food Chemistry, 95: 44– 52.

- 230. PUSHPARAJ PN, HUAT TAN BK, HONG TAN C. 2001.**
The mechanism of hypoglycaemic action of semipurified fractions of *Averrhoa bilimbi* in streptozotocin-diabetic rat.
Life Sciences;70: 535–47.
- 231. QUEZEL P, SANTA S .1963.**
Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales.
2 Tomes, Editions CNRS, Paris, 1170
- 232. QUILAN M.B , QUILAN R.J. 2007.**
Modernization and medicinal plant knowledge in a Caribbean horticultural village
Med. Anthropol. 21 pp. 169-192
- 233. RAFIEIAN MAHMOUD -KOPAEI, HAMID NASRI , AZAR BARADARAN .2014.**
Teucrium polium:
Liver and kidney effects J Res Med Sci.; 19(5): 478–479.
- 234. RAFIEIAN-KOPAEI M, BARADARAN A. 2013.**
Teucrium polium and kidney.
Inj. Prev., 2(1): 3-4
- 235. RAHMAN, M, F, SIDDIQUI, M,K, JAMIL, K. 2001.**
Effects of Vepacide (*Azadirachta indica*) on aspartate and alanine aminotransferase profiles in a subchronic study with rats.
Human and Experimental Toxicology 20, 243–249.
- 236. RAHMAN MF, SIDDIQUI MK, JAMIL, K. 2001.**
Effects of Vepacide (*Azadirachta indica*) on aspartate and alanine aminotransferase profiles in a subchronic study with rats.
Human and Experimental Toxicology 20, 243–249.
- 237. RAHMOUNI, FATMA LATIFA HAMDAOUI , TAREK REBAL.2017.**
In vivo anti-inflammatory activity of aqueous extract of *Teucrium polium* against carrageenan-induced inflammation in experimental models.
Arch Physiol Biochem. Dec;123(5):313-321.
- 238. RAJENDER REDDY, K, FAUST T. 2006.**
Liver Disease.
*SLACK Incorporated. USA. pp.*321-332.
- 239. RASEKH HR, KHOSHNOOD-MANSOURKHANI, MJ KAMALINEJAD M .2001.**
Hypolipidemic effects of *Teucrium polium* in rats.
Fitoterapia 72, 937-939
- 240. RASEKH, HR, YAZDANPANAH H, HOSSEINZADEH L, BAZMOHAMMADI, N, KAMALINEJAD, M. 2005.**
Acute and subchronic toxicity of *Teucrium polium* total extract in rats.
Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 4: 245-249.
- 241. RASEKH HR, NAZARI P, KAMLI-NEJAD, M, HOSSEINZADEH, L. 2008.**
Acute and subchronic oral toxicity of *Galega officinalis* in rats.
Journal of Ethnopharmacology 116, 21-26.

- 242. RASHEED S, TAHIR M, SAMI, W MUNIR B. 2009**
 Histological effects of Eugenia Jambolana extract on liver of adult Albino rats.
J Ayub Med Coll Abbottabad 21(1), 148-151.
- 243. REBECCA, MA, ISHII-IWAMOTO, E.L, GRESPAN, R, CUMAN, RKN, CAPARROZ-ASSEF S.M, MELLO, JCP, BERSANI-AMADO C.A.2002.**
 Toxicological studies on *Stryphnodendron adstringens*.
Journal of Ethnopharmacology 83, 101–104.
- 244. REYES-GARCÍA V , VADEZ V, BYRON E, . APAZA L, LEONARD W.R. , PEREZ E, WILKIE D.2005.**
 Market economy and the loss of folk knowledge of plant uses: estimates from the Tsimane' of the Bolivian Amazon
Curr. Anthropol., 46 , pp. 651-656
- 245. REYES-GARCÍA V, . GUÈZE M, LUZ A, PANEQUE- GÁLVEZ J, MACÍA GÁLVEZ , M.J. MA M.J. CÍA, MARTÍNEZ L, PINO J, RUBIO-CAMPILLO X.2013.**
 Evidence of traditional knowledge loss among a contemporary indigenous society
Evol. Hum. Behav., 34 pp. 249-257
- 246. RHIOUANI H, EL-HILALY J, ISRAILI ZH, LYOUSSI B 2008.**
 Acute and sub-chronic toxicity of an aqueous extract of the leaves of *Herniaria glabra* in rodents.
Journal of Ethnopharmacology, 118: 378-386.
- 247. RICCI D, FRATERNAL D, GIAMPERI L, BUCCHINI A, EPIFANO F, BURINI G, CURINI M. 2005.**
 Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activity of the essential oil of *Teucrium marum* (Lamiaceae)
Journal of Ethnopharmacology, 98 : 195-200.
- 248. RITTER M R, DA SILVA T C, ARAÚJO E L, ALBUQUERQUE UP. 2015.**
 Bibliometric analysis of ethnobotanical research in Brazil (1988–2013).
Acta Botanica Brasilica, 29(1): 113-119.
- 249. ROMAN-RAMOS R, JL FLORES-SAENZ, G, PARTIDA-HERNANDEZ, A. LARA-LEMUS ,F, ALARCON-AGUILAR. 1991.**
 Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants.
Arch. Invest. Med., 22: 87-93.
- 250. RUSSMANN S, LAUTERBURG BH, HELBLING A.2001.**
 Kava hepatotoxicity.
Ann Intern Med ; 135: 68-9.
- 251. SAFAEIAN L, GHANADIAN M, SHAFIEE-MOGHADAM Z. 2018.**
 Antihyperlipidemic Effect of Different Fractions Obtained from *Teucrium polium* Hydroalcoholic Extract in Rats.
Int J Prev Med. 2018 Mar 9;9:30.
- 252. SHAKHANBEH, J. AND ATROUSE, O. 2001**
Teucrium polium inhibits nerve conduction and Carrageen an induced inflammation in the rat skin
Turk J. Med. Scin. 31(1): 15-21

- 253. SALHI S, FADLI M, ZIDANE L, DOUIRA A. 2010.**
Etude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales de la ville de Kénitra (Maroc). *LAZAROA* 31. pp133-146.
- 254. SAVVIDOU S, GOULISA J, GIAVAZISA I, PATSIAOURAB K, HYTIROGLOUC P, ARVANITAKIS C. 2007.**
Herb induced hepatitis by *Teucrium polium* L.: report of two cases and review of the literature. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 19:507-511
- 255. SCHEMPP CM, SCHOPF E, SIMON JC. 2002.**
Plant-induced toxic and allergic dermatitis (phyto dermatitis). *Hautarzt ; 53 (2): 93-7*
- 256. SCHLIENGER JL , BORG J. 1999.**
Métabolismes hépatiques.
EMC, Hépatologie, 7-005-B-10,12 p.
- 257. SCHUPPAN D, JIA JD, BRINKHAUS B, HAHN EG. 1999.**
Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium. *Hepatology ; 30: 1099-1104*
- 258. SCOAZEC JY. 2002.**
Physiologie et physiopathologie des vaisseaux hépatiques.
EMC, Hépatologie, 7-005-A-26, 6 p
- 259. SEDDIK M, LUCIDARME D, CREUSY C, FILOCHE B. 2001.**
Y a-t-il des risques d'hépatotoxicité avec Exolise
Gastroenterol Clin Biol ; 25: 834-5.
- 260. SENTHIL KUMAR R, RAJKAPOOR B, PERUMAL P. 2011.**
Antitumor activity of prosopis glandulosa torr. on ehrlich ascites carcinoma (EAC) tumor bearing mice.
Iran J Pharm Res ; 10:505–10.
- 261. SERRANO JJ, 1990.**
Toxico-pharmacologie expérimentale des plantes médicinales. Actes du 1er colloque européen d'ethnopharmacologie. Office de la recherche scientifique d'outre-mer (ORSTOM). Pp. 210-218
- 262. SEVE DR. PASCAL, PR. CHRISTIANE BROUSSOLLE, 2007.**
Sémiologie hépatique
Sémiologie Médicale PCEM2- HGE ,60 Pages
- 263. SHAFFER EA, RP MYERS.2005.**
Principes fondamentaux de gastro entérologie États pathologiques et démarches thérapeutiques, 5ème édition, Janssen-Ortho Inc, 556-559 p.
- 264. SHAHRAKI MR, ARAB MR, MIRIMOKADDAM, E, PALAN MJ. 2007.**
The effect of *Teucrium polium* (Calpoureh) on liver function, serum lipids and glucose in diabetic male rats.
Iranian Biomedical Journal. 11(1): 65-68

- 265. SHAHRAKI, MR, ARAB MR, MIRIMOKADDAM E, PALAN MJ. 2007.**
The effect of *Teucrium polium* (Calpoureh) on liver function, serum lipids and glucose in diabetic male rats.
Iranian Biomedical Journal. 11(1): 65-68
- 266. SHARIFI F, GHOLAMREZA D N ,MANSOURMIRTA J .2009.**
Major flavonoids with antioxidant activity from *Teucrium polium L.*
Food Chemistry, Volume 112, Issue 4, pp. 885-888
- 267. SOARES-BEZERRA R. J, SURRAGE CALHEIROS A, DA SILVA FERREIRA, DA SILVA FRUTUOSO, V, ANASTACIO ALVES L.2013**
Natural Products as a Source for New Anti-Inflammatory and Analgesic Compounds through the Inhibition of Purinergic_{2x} receptors.
pharmaceuticals, 6(5):650-658.
- 268. SOYLU, A, R, B, SIVRI AND Y, BAYRAKTAR. 1998.**
Hepatotoxicity of *Teucrium polium*.
Turk. J. Gastroenterol., 9: 196-197.
- 269. STARAKIS, I., D. SIAGRIS, L. LEONIDOU, E. MAZOKOPAKIS, A. TSAMANDAS AND C. KARATZA. 2006.**
Hepatitis caused by the herbal remedy *Teucrium polium L.*
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 18: 681-683.
- 270. STEDMAN C. 2002.**
Herbal hepatotoxicity.
Sem Liv Dis ; 22: 195-206.
- 271. STELLA S, PREDRAG L, ARIEH B. 2010.**
The Effect of an Aqueous Extract of *Teucrium polium* on Glutathione Homeostasis In Vitro: A Possible Mechanism of Its Hepatoprotectant Action.
Advances in Pharmacological Sciences, 10:1-7.
- 272. STEVENS A, LOWE J. 2006.**
Histologie humaine 3ème édition. Paris : Campus référence
Elsevier/Masson , 459 Pages
- 273. STICKERL F, BAUMULLER HM, SEITZ K, VASILAKIS D, SEITZ G, SEITZ H, SCHUPPAN D. 2003.**
Hepatitis induced by kava (*Piper methysticum rhizoma*)
J Hepatol 9: 62-7.
- 274. SUJARWO W, ARINASA I.B.K , SALOMONE F, CANEVA G. 2014.**
fatorinicultural erosion of Balines indigenous knowledge of food and nutraceutical plants .
Econ. Bot., 68 , pp. 426-437
- 275.SWABE J., 1999.**
Animals, Disease and Human Society: Human-animal Relations and the Rise of Veterinary Medicine.
New York : Routledge Studies in Science
Technology and Society. 202 pages. ISBN-13: 978-0415181938

- 276. TARDÍO J, PARDO-DE-SANTAYANA M. 2008.**
Cultural importance indices: a comparative analysis based on the useful wild plants of southern Cantabria (Northern Spain).
Economic Botany, 62(1): 24–39.
- 277. TEHRANIPOUR M, MOLLASHAHI M, JAVADMOOSAVI B. 2012.**
Effect of ethanolic extract of pod *Prosopis farcta* plant on neuronal density of anterior horn following sciatic nerve compression in Rats.
J Gorgan Univ Med Sci ;14:39–43
- 278. TEKLEHAYMANOT T, GIDAY M, MEDHIN G, MEKONNEN Y. 2007.**
Knowledge and use of medicinal plants by people around Debre Libanos monastery in Ethiopia
J. Ethnopharmacol., 111 (2007), pp. 271-283
- 279. THIBODEAU GARY A, KEVIN T. PATTON .2012.**
Structure & Function of the Body,
14th Edition
- 280. THOPPIL JE, MINIJA JTAJO A, DEENA MJ .2001.**
Antimicrobial activity of *teucrium polium plectranthoides* essential oil.
J.Nat.Remedes;1;155-157.
- 281. TRA BI FH, IRIE GM, N’GAMAN KCC ET MOHOU CHB .2008.**
Études de quelques plantes thérapeutiques utilisées dans le traitement de l’hypertension artérielle et du diabète : deux maladies émergentes en Côte d’Ivoire.
Sciences & Nature, 5(1) : 39-48.
- 282. TREYVAUD-AMIGUET V, ARNASON J, MAQUIN P, CAL V, SANCHEZ-VINDAZ P, POVEDA L, 2005.**
A consensus ethnobotany of the Q’eqchi’ Maya of southern Belize.
Economic Botany, 59: 29-42.
- 283. TRINDADE MEDEIROS, MF, DA SILVA, PS, DE ALBUQUERQUE UP. 2011.**
Quantification in ethnobotanical research: an overview of indices used from 1995 to 2009.
Sitientibus série Ciências Biológicas. 11, (2): 211–230.
- 284. TULSAWANI R. 2010.**
Ninety day repeated gavage administration of *Hippophae rhamnoides* extract in rats.
Food and Chemical Toxicology 48, 2483–2489.
- 285. TURK J GASTROENTEROL. 2012.**
Drug- and herb-induced liver injury: a case series from a single center. Ugulu I. Fidelity level and knowledge of medicinal plants used to make therapeutic. turkish baths.
Ethno Medicine Journal, 6 (1): 1-9
- 286. VALETTE G. 1972.**
Précis de pharmacodynamie,
3^{ème} Edit. Masson, Paris; 113 P.
- 287. VESSAL M F, ZAL M, VASEI L, 2003.**
Effects of *Teucrium polium* on oral glucose tolerance test, regeneration of pancreatic islets and activity of hepatic glucokinase in diabetic rats.
Arch. Iran Med., 6: 35-39.

- 288. VOEKS RS ,LEONY A.(2004)**
Forgetting the forest: assessing medicinal plant erosion in eastern Brazil,
Economic Botany 58, 294–306
- 289. WAEL A. ELMASRI, MOHAMED-ELAMIR F. HEGAZY, YEHIAMECHREF, PAUL W. 2016.**
Paré Structure-antioxydant and anti-tumor activity of *Teucrium polium* phytochemicals
Phytochemistry Letters, Volume 15, pp. 81-8.
- 290. WICHTL M., ANTON R. 2003.**
Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale,
science et thérapeutique, 2ème édition, Ed. tec & doc.692 Pages
- 291. WONG FW, CHAN WY, LEE SS. 1998.**
Resistance to carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice which lack CYP2E1 expression.
Toxicol Appl Pharmacol; 153:109–18.
- 292. WYNN S G. ,FOUGÈRE B ,J 2007B.**
The roots of Veterinary Botanical Medicine.
Veterinary herbal medicine. Mosby Elsevier. St Louis. pp. p.33-49.
- 293. XU JJ, DIAZ, D, O'BRIEN, PJ. 2004.**
Applications of cytotoxicity assays and pre-lethal mechanistic assays for assessment of human hepatotoxicity potential.
Chemico-biological interactions 150, 115-128.
- 294. YAZDANPARAST R, MA, ESMAEILI, J ASHRAFI-HELAN. 2005.**
Teucrium polium extract effects pancreatic function of streptozotocin diabetic rats: A histopathological examination.
Iran. Biomedical. J., 9: 81-85
- 295. ZAI, F, M, VASEI, M, RASTI AND M, VESSAL, 2001.**
Hepatotoxicity associated with hypoglycemic effects of *Teucrium polium* in diabetic rats.
Arch. Iran Med., 4: 188-192
- 296. ZAL F, VASEI M, RASTI M, VESSAL M, 2001.**
Hepatotoxicity associated with hypoglycemic effects of *Teucrium polium* in diabetic rats.
Arch Iranian Med 4
- 297. ZEGGWAGH AA, LAHLOU Y, BOUSLIMAN Y, OUSLIMAN Y. 2013.**
Enquête sur les aspects toxicologiques de la phytothérapie utilisée par un herboriste à Fes, Maroc. *Pan African Medical Journal* 14(125): 1-6.
- 298. ZENT S 2001**
Acculturation and ethnobotanical knowledge loss among the Piaroa of Venezuela: demonstration of a quantitative method for the empirical study of traditional ecological knowledge change
C. Maffi (Ed.),
Smithsonian Institution Press, Washington, DC
- 299. ZERBO P, MILLOGO-RASOLODIMBY J, NACOU LMAOUE DRAOGO OG ET VAN DAMME P .2007.**
Contribution à la connaissance des plantes médicinales utilisées dans les soins infantiles en pays San, au Burkina Faso. Int.
J. Biol. Chem. Sci. , 1(3) : 262-274.

300. ZERBO P, MILLOGO-RASOLODIMBY J, NACOLMAOUEDRAOGO OG ET VAN DAMME P. 2011.

Plantes médicinales et pratiques médicales au Burkina Faso : cas des Sanan.

Bois et forêts des tropiques, 307(1) : 41.

ANNEXES

| | |
|--|---------------------------|
| Herboriste <input type="checkbox"/> بائع أعشاب | |
| - Nom et prénom(s) | : الاسم و اللقب |
| | |
| - Adresse العنوان: | |
| - Commune بلدية..... | Daïra دائرة..... |
| | Wilaya ولاية |
| - Région de résidence منطقة الإقامة : <input type="checkbox"/> Urbaine حضرية <input type="checkbox"/> Rurale ريفية | |
| - Age العمر: | |
| - Sexe : <input type="checkbox"/> masculin نكر <input type="checkbox"/> féminin انثى | |
| - Scolarité : <input type="checkbox"/> analphabète <input type="checkbox"/> primaire <input type="checkbox"/> moyen <input type="checkbox"/> secondaire | |
| <input type="checkbox"/> universitaire | |
| مستوى التعليم | غير متعلم |
| | ابتدائي |
| | متوسط |
| | ثانوي |
| | جامعي |

| | |
|--|--|
| 1) Depuis combien d'années travaillez-vous dans ce domaine ? منذ كم سنة و أنت تعمل في هذا المجال -بيع المستحضرات الطبيعية أو عشبية | |
| 2) Connaissez vous la plante <i>teucrium polium</i> ? هل تعرف | ة الخياط ؟ Oui <input type="checkbox"/> نعم Non <input type="checkbox"/> لا |
| 3) Connaissez vous d'autres noms de cette plante ? هل تعرف أسماء أخرى نبتة | Non <input type="checkbox"/> لا Oui <input type="checkbox"/> نعم |
| 4) Commercialisez vous (ou avez-vous déjà commercialisé) <i>teucrium polium</i> ? (هل تبيع او سبق لك بيع نبتة) | Non <input type="checkbox"/> لا Oui <input type="checkbox"/> نعم |
| 5) Depuis combien d'années vous vendez cette plante ?année منذ كم سنة و أنت تبيع هذا نبتة | سنة..... |
| 6) D'où procurez vous le <i>teucrium polium</i> que vous vendez? من عند من تشتري نبتة الذي تبيع | |
| 7) De quelle région provient elle من أي منطقة يعود أصل نبتة المستعمل | |
| 8) Comment avez-vous appris les vertus thérapeutiques de cette plante كيف تعرفت على الخصائص العلاجية لهذا | |
| <input type="checkbox"/> Transmission familiale عن طريق العائلة | |
| <input type="checkbox"/> Entourage (amis voisins, collègues) عن طريق المعارف : أصدقاء – جيران – زملاء | |
| <input type="checkbox"/> livres, كتب | <input type="checkbox"/> revues spécialisées مجلات متخصصة |
| <input type="checkbox"/> internet عن طريق الانترنت | |
| <input type="checkbox"/> radio, إذاعة | <input type="checkbox"/> télévision تلفزيون |
| <input type="checkbox"/> Personnel de santé :médecin, pharmacien. أخصائيين في مجال الصحة طبيب ممرض | <input type="checkbox"/> journaux جرائد |
| <input type="checkbox"/> Herboriste et tradipraticiens عن طريق بائع أعشاب أو معالج تقليدي | |

cursus scolaire ou universitaire عن طريق دراستي

9) Mode d'utilisation :

Mastication..... Compresse Infusion Décoction
 Inhalation Poudre Lotion Nature
 Autre.....

10) Dosage (adulte - enfant - grossesse) جرعة الكبار - الطفل - الحمل
 (Quantité de la plante avec quel volume d'eau ?) (الكمية للمصنع مع كمية المياه؟)

11) Quelles sont les utilisations que vous connaissez du teucrium polium
 ما هي لاستعمالات التي تعرفها

✓ Précisez pour chaque utilisation si il est utilisé seul ou en mélange avec
 d'autre produit → حدد بالنسبة لكل استعمال إذا كان وحده أو في مزيج مع مواد أخرى

| Parties utilisée الأجزاء المستخدمة | Type de maladie نوع المرض | Mode de préparations طريقة التحضير | Dosage /Durée du traitement الجرعة مدة العلاج |
|---------------------------------------|------------------------------|--|---|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

**12) Savez vous si d'autres produits de la plante sont utilisés en médecine
 traditionnelle** هل تعرف ان هناك أجزاء أخرى يمكن استعمالها

Feuilles..... Racine fleurs..... Autres.....

الأوراق ; جذور ; زهرة

13) La plante est elle toxique ou présente t'elle des effets secondaires

النبات سامة أو لها آثار سام أو آثار جانبية

Non.....

Oui.....

Effets secondaires آثار جانبية.....
.....**14) Connaissez-vous des plantes toxiques de la région ? Prière de les mentionner**

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

15) Quels sont les produits naturels que vous connaissez ou que vous aviez utilisés pour le traitement des plaies ? ماهي المواد الطبيعية التي تعرفها أو سبق وان استعملتها لعلاج الجروح

| Produit المادة | Mode d'emploi طريقة الاستعمال |
|----------------|-------------------------------|
| | |
| | |
| | |

ANNEXE1

| | |
|--|--|
| | |
| | |

ANNEXE 2 : Moyennes des poids des rats mâles

| Semaines | Témoins Males | 800 mg/kg | 1600mg /kg | 2500mg/kg |
|-----------------|--------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| S0 | 185,9±2,84 | 188,8±3,42 | 187,2±1,68 | 186,8±2,6 |
| S1 | 186,4±2,22 | 190,1±2,80 | 190,9±2,33 | 190±2,74 |
| S2 | 194,5±3,59 | 294,1±2,92 | 207,1±2,99 | 214,2±4,46 |
| S3 | 201,5±4,16 | 212,5±3,97 | 214,3±3,36 | 220±5,51 |
| S4 | 212,7±4,49 | 218,3±5,59 | 221,3±4,78 | 226,9±3,63 |
| S5 | 226,4±7,01 | 219,4±11,81 | 220,1±8,39 | 223,4±4,76 |
| S6 | 238,1±7,82 | 221±6,41 | 220,5±9,19 | 223,6±5,76 |
| S7 | 245,4±5,79 | 221,4±8,20 | 223,9±9,53 | 221,3±9,36 |
| S8 | 252,4±8,15 | 224,3±9,86 | 218,7±6,27 | 200,1±9,50 |
| S9 | 257,1±9,44 | 216,9±9,15 | 212±9,86 | 169,8±8,57 |
| S10 | 266,9±6,57 | 212,3±9,89 | 206,6± 8,51 | 177,9±6,73 |
| S11 | 279±8,98 | 201,3±9,15 | 189,7±8,70 | 164,9±9,86 |
| S12 | 282,6±6,93 | 199,9±8,35 | 172,7±6,79 | 154,7±7,09 |

ANNEXE 3 : Moyennes des poids des femelles

| Semaines | Témoins Femelles | 800 mg/kg | 1600mg /kg | 2500mg/kg |
|-----------------|-------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| S0 | 158,8±4,70 | 168,7±2,00 | 180,5±4,55 | 194,4±3,56 |
| S1 | 166,93,14 | 176,6±1,95 | 188,2±1,75 | 204,2±2,61 |
| S2 | 173,9±4,748 | 185±2,40 | 199,6±2,91 | 207,4±3,71 |
| S3 | 185,73,05 | 185,7±3,05 | 206,6±3,71 | 214,2±3,64 |
| S4 | 194,1±6,65 | 192,8±5,26 | 212,4±3,83 | 220,4±4,64 |
| S5 | 214,7±9,36 | 196,6±8,82 | 216,3±4,11 | 220,8±9,60 |
| S6 | 232,8 ±5,2 | 198,9 ±5,44 | 219,7±6,86 | 223,3±7,45 |
| S7 | 235,8 ±6 ,19 | 209,5±6,40 | 218,9 ±4,57 | 220,7±6,78 |
| S8 | 244,7±5,86 | 200,7 ±7,12 | 206,8±6,78 | 219,3±6,22 |
| S9 | 256,2±4,72 | 197,1±8,23 | 200,2±9,23 | 209,5±6,17 |
| S10 | 261,9±5,95 | 185,6±8,11 | 192,6±9,63 | 186,5±6,99 |
| S11 | 275,1±4,78 | 180,6±8,04 | 175,4 ±8,12 | 179,4±7,27 |
| S12 | 282,2±4,98 | 173,1±7,99 | 166,6±6,77 | 163,9±6,57 |



ISSN 0975-413X
CODEN (USA): PCHHAX

Der Pharma Chemica, 2016, 8(19):384-387
(<http://derpharmachemica.com/archive.html>)

The chronic toxic effect of *Teucrium polium* aqueous extract on some blood parameters in rat

Karina Bachtarzi^A, Sihem Hilmi^A, Hocine Laouar^B, Abdelmalek Belkheiri^A and Youcef Hamdi Pacha^A

^ALaboratory of Toxicology and Pharmacology Institute of Veterinary Sciences University Frère Mentouri Constantine

^BDepartment of Biology and Plants Ecology Ferhat Abbas University Setif

ABSTRACT

T. Polium is consumed by many Algerians and other people in the Mediterranean countries for the treatment of several ailments and since there is no detailed information on the liver status after the consumption of the plant, the chronic oral toxicity of *Teucrium Polium* was evaluated in Wistar rats. Therefore, the LD 50 of this plant was estimated to be more than 3000 mg/kg. In the repeated dose 90-day oral toxicity study, the administration of 800 mg/kg, 1600 mg/kg, and 2500 mg/kg/day of *Teucrium Polium* extract per body weight revealed significant difference ($P > 0.05$) and biochemical parameters, relative organ weights, compared to the control group.

Key words: *Teucrium Polium*, liver function, Kidney Function, , chronic toxicity, rats

INTRODUCTION

Teucrium Polium is a traditional plant commonly used in folk medicine for various types of pathological conditions. Some biological and therapeutic effects have been reported such as anti-inflammatory[1], anti-oxidant[2][3] antipyretic and antibacterial actions[4], anti-gastric ulcer[5] and hypolipidemic effect[6] hypoglycemic effect[7][8], cardiovascular effects[9] and. Anticancer activity[10].

The purpose of the present study was carried out to examine the chronic effects treatment with *T. Polium* on the biochemical composition of the blood effects of albino Wistar rat.

MATERIALS AND METHODS

Plants material

The aerial parts of *Teucrium Polium* were collected from the region of Bejaia. The plant material was rinsed from dust with tap water and dried under shade at room temperature for one week. The plant was identified by Pr. Laouar of Setif University of (Algeria) and the sample of the plant was deposited at the herbarium of the laboratory of toxicology and pharmacology, university of Algiers (Voucher specimen N° BK01).

Finally, the aerial plant was ground and the powder was kept in a closed container at 4°C.

Animals

Experiments were performed on Wistar rats (40 males and 40 females). They were obtained from Mentouri University weighing 140 -180. They were housed randomly in stainless steel wire cages and kept on a 12 h light/dark cycle at 22±3°C and constant humidity. Rats in all cages had free access to food and water. All animals were kept for two weeks before experimentation.

The study protocol was approved by the Scientific Council of the Institute of Veterinary Sciences (University of Constantine), Algeria and conforms to the guidelines of animal care and used in research and teaching.

Experimental protocol

Determination of lethal dose of *T. polium*

The acute toxicity study of aqueous *T Polium* was conducted following Lorkes Method [11] the male albino Wistar rats were divided into six groups of five weight-matched animals. The different groups received 500, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000 mg/kg of aqueous *T Polium*. Body weight, signs of toxicity and mortality were observed for 24h.

Chronic toxicity

Chronic toxicity testing was conducted according to World Health Organization and Organization for Economic Co-operation and Development guidelines.[12] The rats were divided into four groups of 10 weight-matched animals each. In the present study, the toxicity of the plant was studied by preparing three different concentrations of the extract 800mg/kg, 1600mg/kg and 2500mg/kg/day which represents 25%, 50% and 75% of a LD₅₀ (3333 mg /Kg) and administered orally to three groups of animals daily for 90 days. The fourth group was taken as a control and given 1ml normal saline.

The symptoms of toxicity such as asthenia, hypo activity (motor activity), anorexia, diarrhoea and syncope were checked. Survival animals were kept under observation for 90 days.

At the end of the experimental period, the animals were scarified by decapitation

Immediately after decapitation, blood samples were obtained directly from the neck for haematological analysis and serum chemistry. By thoracic abdominal longitudinal incision, the animal's abdomen was opened and the liver and left kidney were removed and the weights were recorded

Statistical analysis

Data were expressed as mean \pm SEM. Statistical differences between normal, treated, and control groups were determined using one-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) followed by Duncan's multiple range as post hoc test. The differences between the groups were considered significantly different when *P* value was less than 0.05

RESULTS AND DISCUSSION

Considering the different therapeutic potentials of Teucrium Polium as an alternative medicine effective for a wide range of illnesses and infections, as reported in a number of scientific reports [13], it is only pertinent that a safety profile of the plant be established as a guide for the management of its applications and usage in herbal preparations. This should serve to prevent exposing human subjects to potential toxicity-related health risks while using Teucrium Polium. Toxicity studies in appropriate animal models are commonly used to assess potential health risks in humans. Such toxicity studies assess the danger and determine the risk level by addressing the probability of exposure to that particular danger at certain doses.

The Level of Liver Function Enzyme and Kidney Function Parameters.

Hepatorenal toxicity was studied by measurement of some biochemical parameters of the kidney and liver.

The result of the SGOT, SGPT, urea, creatinine level was showed in table.1 and table .2

Table 1: The mean level of ast, alt, urea, and creatinine of males after 90 days treatment to *Teucrium Polium*

| | Control Males | 800 mg/kg | 1600 mg/kg | 2500 mg/kg |
|------------------|-------------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| AST UI/L | 122,26 \pm 2,57 | 111,80* \pm 10,30 | 108,3* \pm 10,86 | 150,2* \pm 4,46 |
| ALT UI/L | 55 \pm 3,91 | 57 \pm 3,80 | 55 \pm 3,91 | 91,66* \pm 4,62 |
| Ur  a mg/l | 0,35 \pm 0,02 | 0,294* \pm 0,02 | 0,35 \pm 0,03 | 0,41* \pm 0,03 |
| Créatinine mg/L | 5,17 \pm 0,10 | 5,08 \pm 0,06 | 5,39* \pm 0,43 | 7,05* \pm 0,71 |

Data are given as percent of organ weight /body weight a:Mean (SEM)10 Animals*: Significantly different from control at *p*<0, 05

Table 2: The mean level of ast, alt, urea, creatinine of females after 90 days treatment to *Teucrium Polium*

| | Control Females | 800 mg/kg | 1600 mg/kg | 2500 mg/kg |
|-----------|-----------------|-------------|------------|--------------|
| AST UI/L | 124,7±6,32 | 119,1*±11,1 | 99,8*±3,88 | 150,6*±18,31 |
| ALT UI/L | 66,10±6,47 | 69,5±2,79 | 63,1±4,53 | 83,20*±10,29 |
| Urea mg/L | 0,35±0,03 | 0,24*±0,02 | 0,42*±0,04 | 0,50*±0,05 |

Data are given as percent of organ weight /body weight a: Mean (SEM) 10 Animals*: Significantly different from control at $p < 0,05$

Hepatorenal toxicity was studied by measurement of some biochemical parameters of the kidney and liver. Significant increases in the levels of AST in the group treated with 800, 1600 and 1000 mg/kg in the male group and in the group treated with 2500 mg/kg in the female group. This result agrees with Vahidi and all (14) and Krache and all (15)

Increased Urea and creatinine levels were also observed in the groups treated with 1600 and 2500 mg/kg compared with the control group ($p < 0.05$). These results were previously observed by Benoudah and all (16) and Iriadam and all (17).

Table 3: Effect of chronic toxicity of *teucrium polium* on organ weight of rats

| Animal group | Females | Males | Females | Males |
|--------------|------------|------------|------------|------------|
| | Liver % | Kidney % | Kidney % | Liver % |
| Control | 9,10±0,29 | 2,27*±0,15 | 2,71*±0,13 | 8,85*±0,27 |
| 800mg /Kg | 8,70*±0,34 | 2,11*±0,06 | 2,47*±0,13 | 8,39*±0,04 |
| 1600mg/Kg | 7,68*±0,38 | 1,63*±0,17 | 2,24*±0,12 | 7,69*±0,43 |
| 2500mg/Kg | 6,71*±0,38 | 1,16*±0,14 | 1,87*±0,11 | 7,14*±0,52 |

Data are given as percent of organ weight /body weight a: Mean (SEM) 10 Animals*: Significantly different from control at $p < 0,05$

The analysis of the relative organ weights studied (Table 3) showed a significant decrease in liver ($p < 0.05$) and kidney ($p < 0.05$). Weight at a dose of 2500 mg / kg. The liver weight changes may suggest treatment-related changes. It appears from this analysis that the liver was certainly affected by the aqueous extract of *Teucrium Polium* at a dose of 2500 mg / kg.

Effects of Oral Administration of *Teucrium Polium* Extract on General Behavior In the chronic toxicity study. Both the male and female rats administered with 800 mg/kg of *Teucrium Polium* extract did not exhibit symptoms of toxicity. However, the male rats that received 1600 mg/kg of the extract showed signs of lethargy, and weakness. The symptoms of toxicity started manifesting around days 28–30 and days 36–37, respectively, in the groups treated with the 1600 and 2500 mg/kg doses. Mortality and changes in respiratory rhythm and fur patterns were observed at day 80 experimental periods in the aforementioned groups. However, in the female rats, physical manifestation of toxicity symptoms occurred on days 70, 74 and days 85–86, respectively, in the groups receiving 1600 and 2500 mg/kg of the extract. The toxic symptoms observed included lethargy, self-isolation, heavy breathing, changes in fur patterns, and abnormally slow motor and reflex activities. Overall, the toxic symptoms were most pronounced in the male group treated with the highest dose; while 2 deaths were recorded in female groups treated with 2500 mg/kg.

The deaths of two female rats indicate gender sensitivity of the toxic effect. However, this result previous findings by Rasehh and all (18)

CONCLUSION

This study validated the toxic effects of *Teucrium Polium* extract at the doses of 2500 mg/kg with prolonged use. The toxic effects comprised changes in the biochemical composition. Both the male and female groups treated with 800 mg/kg did not display signs of toxicity. The death of the two female rats in the high dose group may indicate that the female rats are more sensitive to *Teucrium Polium* toxic effects than the male rats. Therefore, caution and safety measures should be taken before oral ingestion of *Teucrium Polium* for therapeutic purposes or for other uses; and prolonged use should be discouraged because the toxicity of medicinal plants was underestimated due to the perception that herbal medicines are absolutely safe and many people use them for self-medication and few know about the pharmacology and toxicology of the most common remedies.

REFERENCES

- [1] M.Tariq, A.M , Ageel, M.A., al-Yahya, J.S Mossa, and M.S al-Said. *Int. J. Tissue React.* **1989**. 11: 185-188.
- [2] M.A. Esmaili, F. Zohari, and H. Sadeghi, *Planta Med* **2009**.75: 1418-1420

- [3] P. Ijubuncic, S. Dakwar, I. Portnaya, u. cogan, h. azaizeh, and a. bomzon, *Complementary and Alternative Medicine*, **2006**, vol. 3, no. 3, pp. 329–338,
- [4] G. Utore, F. Capasso, R. De Fusco, M.P. Fasulo, Lembo, M., Mascolo, N. And A.Menghini, *Pharmacol Res Commun*, **1984**, 16: 21-29.
- [5] D.Mehrabani, A. Rezaee, N.Azarpira, M.R. Fattahi, M.Amini, N. Tanideh, M.R. Panjehshahin and M. Saberi-Firouzi, *Saudi Med. J.* **2009**, vol 30, no.4.
- [6] H.R.Rasekh, M.J, Khoshnood-Mansourkhani, and M. Kamalinejad, *Fitoterapia*, **2001**, 72: 937-93930: 494-499.
- [7] M. A. Esmaili and R. Yazdanparast, *Journal of Ethnopharmacology*, **2004**, vol. 95, no. 1, pp. 27–30.
- [8] N. Nosrati, S. Aghazadeh, and R. Yazdanparast, *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, **2010**, vol. 3, no. 2, p. 104–110.
- [9] S. Niazmand, M. Esparham, T. Hassannia, M.Derakhshan, *Pharmacognosy Magazine*, **2011**, Volume 7, Issue 27 p. 260-264
- [10] A. Movahedi, R. Basir, A. Rahmat, M. Charaffedine, and F. Othman, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2014, **2014** Article ID 726724, 9 pages., doi:10.1155/2014/726724
- [11] D. LORKE, *Arch Toxicol.* **1983**; 54:275–87. PubMed: 6667118
- [12] OECD Guidelines for Testing of Chemicals, N°407. Paris: Organization for Economic Cooperation and Development; **2008**.
- [13] H.A, Twaij, EAS. Al-Dujaili. *JMED Res*, **2014**; 1-10, 13.
- [14] I.R.Vahidi, MH. Dashti-Rahmatabadi, SM. Bagheri. *Iran J Diabetes Obes*, **2010**; 2: 27- 32.
- [15] I.Krache, N. Boussoualim, N. Charef, H.Trabsa, S. Ouhida, F.Benbacha, ZE.Daamouche, N.Benzidane, A.Baghiani, S.Khenouf, L.Arrar. *J App Pharm Sci*, **2015**; 5 (Suppl 3): 027-032
- [16] Z. Benouadah, N.Mahdeb, A.Bouzidi. *Eur J Sci Res*, **2012**; 73: 310-321.
- [17] M.Iriadam, M.Davut G. Haice, FS. Baba. *J Cell Mol Biol*, **2006**; 5: 19-24.
- [18] HR. Rasekh, H.Yazdanpanah, L.Hosseinzadeh L, N. Bazmohammadi, M.Kamalinejad. *Iran J Pharm Res*, **2005**; 4: 245-249.

Résumé

Teucrium polium L. est une plante médicinale largement utilisée en Algérie pour traiter une variété de pathologie humaine.

Une enquête ethnobotanique a été menée durant la période allant de juin 2011 jusqu'à décembre 2012, auprès de 269 personnes qui se servent de plantes médicinales (villageois et herboristes) à travers 18 wilayas de l'est algérien sur l'utilisation traditionnelle du *Teucrium polium* L et des indices ethnobotaniques ont été calculé.

Les résultats de l'enquête ethnobotanique ont révélé l'importance de la pratique de la phytothérapie par la population de la région investiguée et a permis de contribuer à la transformation du savoir populaire, de l'oralité à l'écrit par l'établissement de la monographie du *Teucrium polium* L. De plus le dosage et la posologie semble être très mal maîtrisés par nos tradipraticiens ce qui pourrait être dangereux pour la santé des consommateurs.

L'évaluation de la toxicité aiguë de l'extrait aqueux du *Teucrium polium* L. après 14 jours de traitement, sur des rats a été réalisée et la valeur de la DL₅₀ a été estimée par deux méthodes de calcul.

L'étude toxicologique aiguë a estimé la DL₅₀ de cette plante à plus de 3000 mg / kg ce qui la positionne dans la classe 4 de toxicité donc « légèrement toxique ».

Dans l'étude de toxicité orale sub-chroniques, l'administration de 800 mg / kg, 1600 mg / kg et 2500 mg / kg / jour de l'extrait aqueux a démontré qu'il agit négativement sur la croissance des rats traités et perturbe quelques paramètres hématologiques et biochimiques liés à la fonction hépatique (transaminases), rénale dans les différents lots traités.

L'observation histologique des organes s'est caractérisée par la présence d'altérations structurales du foie et du rein avec des différences significatives ($P > 0,05$)

Il en ressort ainsi que les plantes médicinales, doivent, comme les médicaments, obéir à des règles standards et strictes.

Mots-clés: *Teucrium Polium* L, fonction hépatique, Fonction rénale, toxicité aiguë, DL₅₀, toxicité chronique, rats.

ABSTRACT

Teucrium polium L. is a medicinal plant widely used in Algeria to treat a variety of human pathology.

An ethnobotanical survey was conducted during the period from June 2011 to December 2012, among 269 people who use medicinal plants (villagers and herbalists) through 18 willayas in eastern Algeria on the traditional use of Teucrium polium L and ethnobotanical indices were calculated.

The results of the ethnobotanical survey revealed the importance of the practice of phytotherapy by the population of the investigated region and helped to contribute to the transformation of popular knowledge from oral to written through the establishment of the monograph of Teucrium polium L. Moreover dosage and dosage seems to be very poorly controlled by our traditional healers which could be dangerous for the health of consumers.

The evaluation of the acute toxicity of the aqueous extract of Teucrium polium L. after 14 days of treatment in rats was carried out and the value of the LD50 was estimated by two methods of calculation.

The acute toxicological study estimated the LD 50 of this plant to more than 3000 mg / kg which places it in the class 4 of toxicity therefore "slightly toxic".

In the subchronic oral toxicity study, administration of 800 mg / kg, 1600 mg / kg and 2500 mg / kg / day of the aqueous extract demonstrated that it acts negatively on the growth of the treated and treated rats. disrupts some hematological and biochemical parameters related to liver function (transaminases), renal in the different lots treated.

The histological observation of the organs was characterized by the presence of structural alterations of the liver and kidney with significant differences ($P > 0.05$)

It follows that medicinal plants, like drugs, must obey standard and strict rules.

Keywords: Teucrium Polium L, liver function, renal function, acute toxicity, LD50, chronic toxicity, rats.

ملخص

Teucrium polium L. هو نبات طبي يستخدم على نطاق واسع في الجزائر لعلاج مجموعة متنوعة من الأمراض الباثولوجية.

أجريت دراسة استقصائية اثنتونوتية خلال الفترة من يونيو 2011 إلى ديسمبر 2012 ، من بين 269 شخصاً يستخدمون النباتات الطبية (القرويون بائعي الأعشاب) من خلال 18 ولاية في شرق الجزائر على الاستخدام التقليدي لـ Teucrium polium تم حساب ومؤشرات .

كشفت نتائج التحقيق عن أهمية ممارسة العلاج الطبيعي من قبل سكان المنطقة التي تم البحث فيها وساعدت على المساهمة في تحويل المعرفة الشفوية إلى الكتابة من خلال إنشاء دراسة من Teucrium polium L. وعلاوة على ذلك يبدو أن الجرعة و كمية المادة المستعملة من قبل المعالجين التقليديين غير محددين وهذا يمكن أن يكون خطراً على صحة المستهلكين.

تم إجراء اختبار التسمم الحاد للمستخلص المائي للتيوكريوم البوليوم L. بعد 14 يوماً من العلاج في الفئران وتم تقدير قيمة LD50 بواسطة طريقتين للحساب.

وقدرت دراسة التسمم الحاد التي تؤدي لى موت 50 % من العينة لهذا النبات تزيد على 3000 ملغم / كغ مما يضعها في الفئة 4 من التسمم .

في دراسة التسمم الشبه المزمن عن طريق الفم، باستعمال الجرعات 800 مغ / كغ، 1600 ملغ / كغ و 2500 ملغ / كغ / يوم من المستخلص المائي أنه يعمل سلبي على نمو الفئران المعالجة و يعطل بعض المعايير الدموية والكيميائية الحيوية المتعلقة بوظيفة الكبد (الترانسامينات) ، و وظيفة الكلى.

تميزت الملاحظة الميكروسكوبية لانسجة الأعضاء بوجود تغيرات هيكلية في الكبد والكلى مع وجود اختلافات كبيرة ($P > 0.05$).

ويترتب على ذلك أن النباتات الطبية ، مثل الادوية ، يجب أن تطيع القواعد القياسية والصارمة.

كلمات البحث: Teucrium Polium L ، وظائف الكبد ، وظائف الكلى ، التسمم الحاد ، LD50 ، التسمم الشبه المزمن ، الفئران.